مجلهٔ غدد درون‌ریز و متابولیسم ایران
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی شهید بهشتی
سال سوم ـ شمارهٔ ۱ ـ صفحه‌های ۵۵-۵۱ (بهار ۱۳۸۰)

بررسی آثار هیپوتیروئیدی بر روی ترمیم استخوان در موش‌های صحرایی بالغ ماده

دکتر فاطمه فدایی فتح‌آبادی، دکتر محسن نوروزیان، دکتر فریدون عزیزی

چکیده: یکی از مهمترین تنظیم‌کننده‌های تکامل و متابولیسم استخوان، هورمون‌های تیروئید می‌باشند، افزایش هورمون‌های تیروئید در خون میزان جذب استخوان را افزایش می‌دهد، با این وجود، مکانیسمی که از طریق آن هورمون‌های تیروئید فعالیت و رشد استئوکلاستها را موجب می‌شوند، هنوز ناشناخته مانده است. پژوهش حاضر با روش تجربی **(experimental)** انجام شده است و در آن آثار هیپوتیروئیدی بر ترمیم استخوان مورد مطالعه قرار گرفته است. در این تحقیق ۶۰ رأس موش صحرایی بالغ ماده به طور تصادفی به دو گروه ۳۰ رأسی تقسیم شدند، گروه اول به عنوان شاهد و گروه دوم از طریق محلول پودر متی‌مازول در آب خوراکی به عنوان گروه تجربی هیپوتیروئید شدند. سطح داخلی استخوان درشت‌نی در تمام موش‌ها توسط مته دندانپزشکی سوراخ گردید. سه هفته پس از نقص استخوان تمام موش‌ها بوسیله اتر کشته شدند، از محل نقص استخوان بافت برداری شد و تمام نمونه‌ها مورد مطالعات هیستومورفومتریک قرار گرفتند. تعداد سلول‌های استئوبلاست در بافت ترمیمی گروه شاهد بیشتر از گروه تجربی بود. در صورتی که تعداد استئوکلاستها در بافت ترمیمی گروه تجربی بیشتر بود، ضخامت پریوست در محل ترمیم در گروه شاهد بیشتر از گروه تجربی بود، رشد طولانی استخوان درشت‌نی نیز در گروه شاهد بیشتر بود. محل نقص استخوانی در گروه تجربی کاملاً از بافت ترمیمی پر نشده بود. نتایج این تحقیق نشان می‌دهد که کاهش هورمون‌های تیروئید به طور معنی‌داری ترمیم استخوان را به تأخیر می‌اندازد. این نتیجه در ارتباط با بروز عدم تکامل استخوانی در جنین مادران هیپوتیروئید قابل تأمل و تحقیق بیشتر است.

واژگان کلیدی: استخوان، ترمیم، هیپوتیروئیدی

مقدمه

هورمون‌های تیروئید یکی از مهمترین تنظیم‌کننده‌های تکامل و سوخت و ساز (متابولیسم) استخوان می‌باشند.[۱،۲] افزایش هورمون‌های تیروئید در خون، میزان جذب استخوان را افزایش می‌دهد. ساز و کاری (مکانیسمی) که از طریق آن هورمون‌های تیروئید فعالیت و رشد استئوکلاست‌ها را موجب می‌شوند، هنوز ناشناخته مانده است.[۳] برخی از پژوهشگران معتقدند اثر هورمون‌های تیروئید در جذب استخوان از طریق عمل واسطه‌ای استئوبلاست‌ها اعمال می‌شود. بدین معنی که

دانشکده پزشکی
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی شهید بهشتی

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-02-25]

هورمون‌های تیروئید بر روی استئوبلاست‌ها اثر می‌کنند و در حضور استئوبلاست‌ها، استئوکلاست‌ها فعال و جذب استخوان را موجب می‌شوند.[۳] هیپوتیروئیدی مادران باردار موجب اختلالات عصبی و رفتاری به میزان بسیار بالایی در جنین می‌شود. یافته‌ها و اطلاعات پژوهشگران تأکید بر آن دارد که ترشحات هورمون‌های تیروئید مادر بخصوص در نیمهٔ اول بارداری اهمیت زیادی برای تکامل جنین دارد.[۴-۸] از این رو تجویز ترکیبات یددار بصورت دارو و پس از ماه پنجم بارداری در مادران مبتلا به هیپوتیروئیدی نمی‌تواند از بروز اختلالات عصبی مهم در جنین انسان جلوگیری کند.[۹] هیپوتیروئیدی مادری موجب اختلالاتی در بینایی، رشد و تکامل اسکلت و مغز جنین می‌گردد. اگر چه پژوهش‌های زیادی در مورد آثار هیپوتیروئیدی مادری بر روی جنین بخصوص در ارتباط با اختلالات عصبی و نارسایی در تکامل مغز انجام شده است،[۱۱] ولی در مورد آثار هیپوتیروئیدی بر روی تکامل اسکلت جنین کمتر تحقیق شده است. در این پژوهش به عنوان مقدمه‌ای برای پژوهش‌های آینده به مطالعهٔ آثار هیپوتیروئیدی بر ترمیم استخوان در موش‌های صحرایی ماده پرداخته شده است.

مواد و روش‌ها

این تحقیق به روش تجربی[i] انجام گرفته و تکنیک آن مشاهده و طبقه‌بندی اطلاعات در جداول مربوط و مقایسهٔ آنها با هم بوده است. موش صحرایی از مدل‌های مناسب برای بررسی اختلالات غدد از جمله غدهٔ تیروئید می‌باشد.[۱۰] بنابراین در این بررسی از ۶۰ رأس موش صحرایی ماده نژاد آلبینو[ii] که تازه بالغ شده بودند و وزن آنها ۲۰۰-۱۵۰ گرم و سن آنها ۱۰-۸ هفته بوده، استفاده شد. موش‌ها به طور تصادفی به دو گروه ۳۰ رأسی شاهد و تجربی تقسیم شدند و مراحل زیر بترتیب در مورد آنها انجام گردید:

۱. ابتدا همهٔ موش‌ها وزن شدند و از طریق گوشه چشم خونگیری گردیدند و میزان هورمون‌های تیروئید در خون آنها مشخص شد.
۲. موش‌های گروه تجربی از طریق محلول پودر متی‌مازول در آب (۴۰ میلی‌گرم پودر متی‌مازول در یک لیتر آب) بصورت خوراکی، هیپوتیروئید شدند. برای اثبات هیپوتیروئیدی این موش‌ها، خون آنها دوباره گرفته شد و مشاهده گردید که میزان هورمون‌های تیروئید در آن کاهش یافته است. در ضمن کاهش وزن موش‌ها و کاهش فعالیت فیزیکی آنها دلایل دیگری برای اثبات هیپوتیروئیدی موش‌های این گروه محسوب شد.
۳. تمام موش‌ها اعم از شاهد و تجربی تحت عمل جراحی قرار گرفتند و سطح داخلی استخوان درشت‌نی[iii] سمت راست آنها توسط مته دندانپزشکی به قطر ۲ میلیمتر و عمق ۳ میلیمتر سوراخ گردید، برای بیهوش نمودن موش‌ها از کتامین با نام تجارتی Calypsol محصول کشور مجارستان و دیازپام محصول شرکت کیمیداروی ایران استفاده شد (کتامین بصورت داخل صفاقی و دیازپام بصورت داخل عضلانی تزریق گردید).
٤. سه هفته پس از عمل جراحی تمام موش‌ها از طریق اتر در ظرف در بسته کشته شدند،

i- Experimental

ii- Albino

iii- Tibia

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-02-25]

استخوان‌های درشت‌نی سمت راست همهٔ موش‌ها درآورده شد و از بافت نرم پاک گردید.

۵. پس از درآوردن درشت‌نی و پاک نمودن آن، مطالعات ماکروسکوپی نظیر توزین استخوان‌ها اندازه‌گیری طول و قطر استخوان‌ها انجام گردید.

٦. پس از مطالعات ماکروسکوپی، از محل نقص استخوان بافت‌برداری انجام شد و پس از انجام مراحل ثبوت، کلسیم‌گیری، پردازش، برش‌گیری و رنگ‌آمیزی مورد مطالعه و بررسی میکروسکوپی انجام گرفتند (رنگ‌آمیزی به دو روش هماتوکسیلین ـ ائوزین و تریکروم ماسون انجام گردید).

تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از آزمون‌های t و Mann-witney انجام گرفت.

نتایج

نتایج حاصل از این بررسی به شرح زیر است:

مقایسه وزن موش‌ها در دو گروه شاهد و تجربی نشان می‌دهد، متوسط وزن موش‌های مورد آزمایش (هیپوتیروئید شده) ۹/۲±۱۳۴ گرم بود که از نظر آماری به طور معنی‌داری کمتر از وزن موش‌های گروه شاهد (۱۱/۹±۱۸۱ گرم) بود (P<۰/۰۰۱). همچنین وزن استخوان درشت‌نی در موش‌های گروه تجربی (۱۷/۳±۲۷۳/۶ میلی‌گرم) به طور معنی‌داری کمتر از وزن درشت‌نی موش‌های گروه شاهد (۱۴/۲±۳۳۴/۲ میلی‌گرم) بود (P<۰/۰۰۱).

تعداد سلول‌های استئوبلاست در بافت استخوانی گروه شاهد (۳/۱۱±۳۴/۱) در محل ترمیم به طور معنی‌داری بیشتر از گروه تجربی (۳/۶±۱۹/۲) بود (P<۰/۰۰۱).

همچنین تعداد سلول‌های استئوکلاست در بافت استخوانی گروه تجربی (۱/۶±۵/۹) در محل ترمیم به طور معنی‌داری بیشتر از گروه شاهد (۱/۱±۲/۳) بود (P<۰/۰۰۱) (نمودار).

نمودار ـ میانگین تعداد استئوبلاست و استئوکلاست در گروه‌های آزمایش و شاهد

در جدول طول درشت‌نی و قطر آن و ضخامت پریوست در گروه‌های شاهد و آزمایش مقایسه شده‌اند، طول درشت‌نی به طور معنی‌داری در موش‌های گروه شاهد بیشتر از موش‌های گروه تجربی بود (P<۰/۰۰۱). قطر درشت‌نی در موش‌های گروه شاهد و تجربی تفاوت معنی‌داری را نشان نمی‌دهد. ضخامت پریوست در محل ترمیم استخوان‌های موش‌های گروه شاهد به طور معنی‌داری بیشتر از استخوان‌های موش‌های گروه تجربی بود (P<۰/۰۰۱).

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-02-25]

جدول ـ میانگین و انحراف معیار، خطای معیار متغیرهای مختلف در گروه‌های آزمایش و شاهد

	طول درشت‌نی	قطر درشت‌نی	ضخامت پریوست
گروه آزمایش	۲۵/۷±۲/۷* (SE = ۰/۴۹)	۲/۹ ± ۰/۰۹ (SE=۰/۰۲)	۲۷/۳±۱۷* (SE=۳/۱۶)
گروه شاهد	۳۰/۵±۱/۸ (SE=۰/۳۳)	۲/۹±۰/۰۷ (SE=۰/۰۱)	۳۸/۲±۳/۲ (SE=۰/۵۸)

* P<۰/۰۰۱ نسبت به گروه شاهد

بحث

یکی از مدلهای مناسب برای مطالعه اختلالات غدد درون‌ریز و عوارض آن موش‌های صحرایی (Rat) هستند که در این تحقیق از آنها استفاده شده است.

سوزان و اسکوبار و برخی از محققین دیگر نیز درتحقیقات خود از این حیوان استفاده کرده‌اند.[۱۰-۱۴] در تحقیق حاضر مشخص گردید که هیپوتیروئیدی موجب کاهش وزن بدن، کاهش وزن و طول استخوان‌ها می‌گردد. گرای و همکارانش[۱۶] نیز در سال ۱۹۹۱ نتیجه گرفته‌اند که هیپوتیروئیدی مادری موجب کاهش وزن جنین‌ها و کاهش مراکز استخوان‌سازی در استخوان‌ها و تأخیر در ظاهر شدن مراکز استخوان‌سازی می‌گردد. بونت و همکارانش[۱۵] در سال ۱۹۸۸ نیز نتایجی مشابه آنچه بیان شد، می‌گیرند. ماد و همکارانش[۱۷] که در سال ۱۹۹۴ به مطالعه آثار مصرف متی‌مازول در زنان دچار هیپرتیروئیدی پرداخته‌اند نتیجه می‌گیرند که متی‌مازول تا حدود زیادی از کاهش دانسیته استخوانی و استئوپروز در بیماران هیپرتیروئیدی جلوگیری می‌کند. رن و همکارانش[۱۴] در سال ۱۹۹۶ طی تحقیقی بر روی موش‌های صحرایی نر بالغ نتیجه گرفتند که افزایش ترکیبات هورمون‌های تیروئید نظیر T_4 در خون موجب افزایش چرخهٔ متابولیسم[i] استخوانی و کاهش وزن و طول استخوان درشت‌نی می‌گردد، در تحقیق حاضر نیز مشخص شد کاهش هورمون‌های تیروئید در خون موجب تأخیر در ترمیم بافت استخوانی می‌گردد.

نتایج بدست آمده در موش‌های گروه تجربی (هیپوتیروئیدی) دلالت بر کاهش فعالیت استخوان‌سازی در محل نقص استخوانی دارد که از نتایج آن کاهش ضخامت پریوست استخوانی، کاهش وزن استخوانی و عدم تکامل و ادامه رشد استخوانی می‌باشد در مجموع طبق تحقیق حاضر می‌توان نتیجه گرفت که هیپوتیروئیدی موجب تأخیر در ترمیم استخوان، کاهش مراکز استخوان‌سازی و تأخیر در رشد و تکامل استخوانی می‌شود، محققین دیگر این نتیجه را بر روی جنین مادران هیپوتیروئید شده مطرح نموده‌اند.

سپاسگزاری

بدینوسیله از همکاری اساتید محترم بخش آناتومی جناب آقای حسین حکمت، رئیس بخش آناتومی و آقای دکتر احمد حسینی معاونت آموزشی بخش آناتومی و جناب آقای آذرگشت مربی بخش بهداشت که در تهیه نمودارها زحمت کشیده‌اند، مرکز آزمایشگاه میکروسکوپ الکترونی بخش آناتومی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی و کلیهٔ پرسنل مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز که همکاری کرده‌اند، بسیار تشکر و قدردانی می‌کنیم.

i- Turnover

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-02-25]

References

1. Munay GR, Raiaz LG. Thyrotoxicosis and calcium metabolism. Mineral Electrolyte Metab 1979; 2:285-92.
2. Eriksen EF, Mosekild L, Melsenf. Trabecular bone remodeling and bone balance in hyperthyroidosm. Bone 1985; 421-28.
3. Britto J, Fenton J, Holloway W. Osteoblasts mediate thyroid hormone stimulation of osteoclstic bone resorption, Endocrinology 1994; 134: 16.
4. Hetzel BS. Iodine deficiency disorders (IDD) and their eradication. Lancet 1983; 2;1126-29.
5. Escobar del Ray F, Pastor R, Malot J, Morreale de Escobar G. Effects of maternal iodine deficiency. N L Thyrotoxine and 3,5,3 triodo L – thyronine contents of rat embryonic tissues before and after onset of fetal thyroid function, Endocinology 1986; 118: 1259-65.
6. Vulsma T, Gons MH, De Vijlder JJM. Maternal fetal transfer of thyroxine in congenital due to a total organification defect or thyroid agenesis, N Engl J Med 1986; 321:13-6.
7. Fierro Benites R, Ramivez I, Garces J, Jaramillo C. The clinical pattern of cretinism as seen in high land Ecuador, Am J Clin Nutr 1974; 27: 531-43.
8. Pharoah P, Connolly K, Hetzel B, Ekins R. Maternal thyroid function and Motor competence in the Child. Dev Med Child Neurol 1981;23:79-82.
9. Fiero Benitez R, Ramirez I, Suarez J. Effect of iodine correction early in fetal life on intelligence quotient. A preliminary report in human development and the thyroid gland. JB Stanbuy, RL Kroc, eds. Plenum press, NY. 1972; 239-47.
10. Susan P, Portefield, Chester E. Study fetal effects of maternal hypothyroidism, Advances in perinatal thyroidology 1991.
11. Morreals de Escobar G, Pastor R, Obregon et al. Effects of maternal hypothyroidism on the weight and thyroid hormone content of rat embryonic tissues, before and after onset of fetal thyroid function. Endocrinology, 1983; 117:1890-19.
12. Porterfield SP. Prenatal exposure of the fetal rat to excessive L – thyroxine or 305 – dimethyl – 3 isopropyl – thyronine produces persistant changes in the thyroid control system. Horm Metab Res 1985; 17:655-9.
13. Weiss RM, Noback CR. The effect of thyroxine and thiouracil on the time appearance of ossification centers of rat fetuses. Endocrinology 1949; 45:389-95.
14. Ren GS, Huang ZE, Sweet ED. Et al. Biphasic response of rat tibial growth to thyroxine administration. Acta endocrinologica (copenh), 1990; 122: 336.
15. Bonet bartolemen, Herrera E. Different response to maternal hypothyroidism during the first and second half of gestation in the rat, Endocrinology 1988; 122:450-5.
16. Garay GR, Flores MC, Obregon MJ, Escobar F. Maternal hypothyroidism and fetal chondro – osseous development in rats, Biolneonate 1991; 60:385-95.
17. Mudde AH, Houben AJ Nieuwenhuijzen Kreutman AC. Bone metabolism during antithyroid drug treatment of endogenous subclinical hyperthyroidism. Clin Endocrinol (Oxf) 1994; 41:421-4.

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-02-25]