



دانشگاه شهید بهشتی

دانشکده زیست شناسی

پایان نامه دوره کارشناسی ارشد زیست شناسی (فیزیولوژی جانوری)

عنوان:

اثر خوراندن لیتیم کربنات بر میانگین غلظت پلاسمایی هورمونهای تری یدوتیرونین (T3) و

تترایدوتیرونین (T4) و اثر گرسنگی بر میزان این هورمونها در بلدرچین های نر گونه کوتارنیکس در سطوح

مختلف انرژی .

دانشجو:

۱۳۸۶ / ۸ / ۲۸

معصومه زمانی هارونی

استاد راهنما:

دکتر همایون خزعلی

استاد مشاور:

دکتر محمد علی امامی

۱۳۸۶

۶۹۹۶

کتابخانه تخصصی زیست شناسی
دانشگاه شهید بهشتی

تَقْرِيعٌ بِهِ :

بَدْر

و

مَآوِج

من لم يشكر المخلوق لم يشكر الخالق

منت فدای را عز و جل که طاعتش موجب قربت است و به شکر اندرش مزید نعمت هر نفسی که فرو می رود ممد میات است و چون براید مفرح ذات پس بر هر نفس شگری واجب.

از زحمات استاد راهنمای عزیزه ، جناب آقای دکتر همایون فزعلی که دلسوزانه راهنما و مشوق من در این پروژه بودند ، همچنین از زحمات استاد مشاور بزرگوارم جناب آقای دکتر محمد علی امامی صمیمانه تشکر و قدر دانی می کنم.

از مدیریت و کارکنان مرکز تحقیقات کشاورزی و منابع طبیعی استان یزد بویژه آقای مهندس نعمت الهی که در این تحقیق مرا یاری نمودند متشکر و سپاسگذارم.

از پدر بزرگوارم که زحمات فوق العاده زیادی در طول تحصیل و بویژه در این پروژه برای من متحمل شدند صمیمانه تشکر و قدرانی می کنم و دست ایشان را می بوسم.

همچنین از مادر و همسر که کمک شایانی به من کردند متشکر و سپاسگذارم.

از تمامی دوستان و همکلاسی های عزیزم که در این راه به من کمک کردند ، بویژه خانم فریبا محمودی و خانم مژده منصوری صمیمانه تشکر می کنم.

چکیده :

لیتیم کربنات دارویی است که برای درمان بیماران مغزی مورد استفاده قرار می گیرد . تحقیقات نشان داده است که این دارو بر غلظت پلاسمایی هورمونهای تری یدو تیروئین (T_3) و تیروکسین (T_4) اثر می گذارد و باعث افزایش وزن می شود. هدف از این مطالعه این است که اثر لیتیم کربنات روی میانگین غلظت پلاسمایی هورمونهای T_3 و T_4 در بلدرچین گونه کواترنیکس بررسی شود و بدین ترتیب اثر این دارو بر روی وزن مورد بررسی قرار می گیرد. در این آزمایش شصت بلدرچین نر هم وزن و هم سن به صورت تصادفی انتخاب و به دو دسته در سطوح انرژی مختلف تقسیم شدند سپس هر دسته به چهار گروه تقسیم شد که گروهها به ترتیب سالین، 6mg/KgBW لیتیم کربنات، 12mg/KgBW لیتیم کربنات و 24mg/KgBW لیتیم کربنات در مدت زمان های مختلف (دو روز، چهار روز ، شش روز و هشت روز) دریافت کردند. خونگیری با بریدن سر حیوانات انجام شد. از گروهی از بلدرچینها بعد از 48 ساعت گرسنگی خونگیری شد. پلاسمای خونی جهت تعیین غلظت هورمونهای T_3 و T_4 با روش RIA مورد آزمایش قرار گرفت . همه دزهای مورد استفاده کاهشی در غلظت T_3 و T_4 ایجاد کردند ولی بین دزهای مورد استفاده اختلاف معنی داری مشاهده نشد. اما با افزایش مدت مصرف ، کاهش معنی داری در غلظت T_3 و T_4 مشاهده شد همچنین بعد از دو روز گرسنگی کاهش معنی داری در میزان این هورمونها مشاهده شد . سطوح مختلف انرژی در این آزمایش اثر معنی داری را اعمال نکردند. نتیجه اینکه مصرف لیتیم کربنات باعث کاهش هورمونهای T_3 و T_4 شده و این موضوع باعث افزایش وزن پرنده می شود.

کلمات کلیدی: لیتیم کربنات، T_3 ، T_4 ، بلدرچین کواترنیکس، رژیم غذایی، وزن.

فهرست

صفحه	عنوان
۱	فصل اول: مقدمه
۲	مقدمه
۴	فصل دوم: مروری بر منابع
۵	لیتیم کربنات
۵	تاریخچه لیتیم کربنات
۶	ساختار شیمیایی لیتیم کربنات
۷	نامهای تجاری لیتیم کربنات
۸	فارماکوکینتیک لیتیم کربنات
۸	موارد استفاده از لیتیم کربنات
۹	اثرات جانبی لیتیم کربنات
۹	دز مورد استفاده لیتیم کربنات
۱۰	واکنش لیتیم کربنات با داروهای دیگر
۱۱	طریقه مصرف لیتیم کربنات
۱۲	هورمونهای تیروئیدی
۱۲	غده تیروئید
۱۲	آناتومی غده تیروئید
۱۴	تشکیل و ترشح هورمونهای تیروئید

۱۵	تیروگلوبولین
۱۵	متابولیسم ید
۱۷	به دام افتادن یدور
۱۸	سنتز هورمونهای تیروئید
۱۹	ترشح
۲۰	انتقال و متابولیسم هورمونهای تیروئید
۲۰	چسبیدن به پروتئین ها
۲۰	ظرفیت و میل ترکیبی پروتئینهای پلاسما برای هورمونهای تیروئید
۲۱	متابولیسم هورمونهای تیروئید
۲۲	اثرات هورمونهای تیروئید
۲۲	مکانیسم عمل
۲۳	عمل گرمزایی
۲۴	اثرات ثانویه نسبت به گرمزایی
۲۴	اثرات هورمونهای تیروئیدی روی سیستم عصبی
۲۵	رابطه با کاتکول آمینها
۲۵	اثرات هورمونهای تیروئیدی بر قلب
۲۶	اثر بر عظمه اسکلتی
۲۶	اثر هورمونهای تیروئید بر متابولیسم کلسترول
۲۶	اثر هورمونهای تیروئیدی بر رشد و تکامل
۲۶	اثر بر وزن
۲۷	تنظیم ترشح تیروئید
۲۷	مکانیسم کنترل

۲۹ تیروئید پرندگان
۳۰ فصل سوم: مواد و روشها
۳۱ مواد مورد استفاده
۳۲ محل انجام آزمایش
۳۲ واحدهای آزمایشی
۳۲ تغذیه
۳۲ تیمارهای آزمایشی
۳۳ روش آزمایش و نمونه گیری
۳۳ سنجش هورمونهای تری یدو تیرونین (T3) و تیروکسین (T4)
۳۴ اجزای کیت T3
۳۴ اجزای کیت T4
۳۴ طرح آماری و تجزیه و تحلیل داده ها
۳۶ فصل چهارم: نتایج
۳۷ هورمون T3
۳۷ اثر دزهای مختلف لیتیم کربنات
۳۷ اثر مدت زمان مصرف لیتیم کربنات
۳۸ اثر گرسنگی بر میزان هورمون T3
۴۳ هورمون T4
۴۳ اثر دزهای مختلف لیتیم کربنات
۴۳ اثر مدت زمان مصرف لیتیم کربنات

۴۴..... اثر گرسنگی بر میزان هورمون T4

۴۹..... فصل پنجم: بحث و نتیجه گیری

۵۰..... نتیجه گیری

۵۱..... نتایج تحقیقات پیشین

۵۲..... بحث

۵۳..... جنبه کاربردی آزمایش

۵۴..... پیشنهادات

۵۵..... منابع

فصل اول

مقدمه

مقدمه:

داروی لیتیم کربنات^۱، دارویی است که برای اولین بار در سال ۱۸۷۱ توسط دو پزشک در دانمارک^۲ و نیویورک^۳، برای درمان بیماران مانیک^۴ مورد استفاده قرار گرفت (۲۹ و ۲۵).

هم اکنون این دارو در بیماری های روانی دیگری از جمله بیماری افسردگی یک قطبی و افسردگی دوقطبی، به صورت قرص های سفید یا کپسول و یا پودر سفید رنگی استفاده می شود و مکانیسم های مختلفی در مورد اثر این دارو بر اعصاب و روان این بیماران پیشنهاد شده است (۳۳ و ۲۳).

هورمونهای تیروئیدی جزء هورمونهای متابولیکی هستند که میزان سوخت و ساز و در نتیجه مصرف انرژی را در بدن تنظیم می کنند بنابراین تغییر در عملکرد این غده باعث تغییرات زیادی می شود که تغییر در وزن بدن از آن جمله می باشد (۱).

تحقیقات پیشین نشان می دهد که داروی لیتیم کربنات بر روی میانگین غلظت پلاسمایی هورمونهای تیروئیدی اثر می گذارد و باعث افزایش وزن در انسان و موش می شود (۴۰ و ۷).

^۱ Lithium Carbonat.

^۲ Denmark

^۳ New york

^۴ Manic

در مورد اثرات داروی لیتیم کربنات بر روی هورمونهای تیروئیدی یعنی T_3 و T_4 اختلاف نظر هایی وجود دارد (۳۱،۴۳،۳۰،۱۴،۱۱،۹،۴ و ۵۰).

با توجه به اختلاف نظرهایی که در این مورد وجود دارد و به این دلیل که بر روی اثرات این دارو بر هرمون های تیروئیدی پرندگان تحقیقی صورت نگرفته و اینکه پستانداران و پرندگان از لحاظ متابولیسمی متفاوتند، و همچنین به دلیل کاربردی تر کردن این اثر لیتیم کربنات، هدف از این تحقیق تعیین اثر مصرف داروی لیتیم کربنات در دزهای مختلف و اثر مدت زمان های مختلف مصرف این دارو در دو رژیم غذایی مختلف بر روی میانگین غلظت پلاسمایی هورمونهای T_3 و T_4 و همچنین بررسی اثر گرسنگی بر روی این هورمونها ، در بلدرچین گونه کوتارنیکس می باشد تا بررسی کنیم این دارو چه تاثیری می تواند بر روی میزان هورمونهای تیروئید و در نتیجه میزان وزن بدن اعمال کند.

فصل دوم

مروری بر منابع

لیتیوم کربنات:

تاریخچه لیتیوم کربنات:

داروی لیتیوم کربنات برای اولین بار توسط آقای Carl lang در دانمارک و آقای William Hammand در نیویورک در سال ۱۸۷۱ برای درمان بیماری مانیک و دپرسیون استفاده شد. مبنای استفاده این دارو، توانایی لیتیوم در حل کردن کریستال های اسید اوریک^۱ بود. اعتقاد بر این است که در بیماران مانیک، اسید اوریک به مقدار زیادی وجود دارد (۲۵ و ۲۹).

بعد از آن، به مدت چند سال استفاده از این دارو کم شد. و به تدریج به فراموشی سپرده شد. استفاده از نمک های لیتیوم برای درمان مانیک ها، بعد از چندین سال، دوباره بوسیله ی یک پزشک استرالیایی به نام John Cade در سال ۱۹۴۹ انجام شد که در یک آزمایش که به منظور دیگری انجام می شد پی به خاصیت خود لیتیوم برد (۱۱). این پزشک پیشنهاد کرد که از لیتیوم کربنات می توان به عنوان یک داروی آرام بخش استفاده کرد و موفق شد برای کنترل بیماران مانیک که بیماری آنها مزمن بود، از این دارو استفاده کند (۱۱).

این مورد یکی از اولین کاربردهای موفقیت آمیز از یک دارو برای درمان بیماری های مغزی بود و دری را برای توسعه داروها برای دیگر مشکلات ذهنی در دهه های بعدی باز کرد. عمدتاً در نتیجه ی تحقیق و تلاش آقای

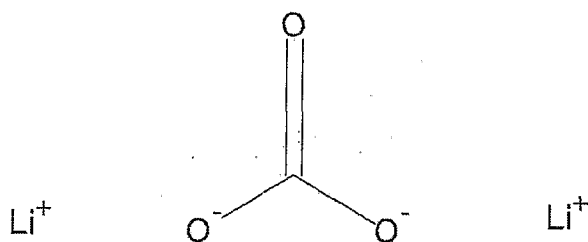
^۱. Uric acid

Mugen Schou در دانمارک و آقای Samuel Gershon در آمریکا در سال ۱۹۵۰ کم کم این روش درمان غالب شد تا اینکه کاربرد لیتیم کربنات برای درمان بیماران مانیک به وسیله ی وزارت دارو و تغذیه آمریکا^۱ در سال ۱۹۷۲ تصویب گردید (۲۹).

و هم اکنون یک داروی شناخته شده در همه ی جهان است که علاوه بر بیماری های روانی در بیماری های دیگری هم استفاده می شود.

ساختار شیمیایی لیتیم کربنات:

لیتیم کربنات جزء نمکهای فلزی است که فرمول آن Li_2CO_3 ، شامل لیتیم با بار مثبت و کربنات با بار منفی می باشد که در حالت کریستال کنار یکدیگر چیده شده اند. لیتیم کربنات دارای وزن فرمولی $73/88$ گرم می باشد (۲۹).



شکل ۱-۲- ساختار شیمیایی لیتیم کربنات

^۱ U.S. Food and Adminis Tration

نامهای تجاری لیتیم کربنات:

این دارو چندین نام تجاری مشهور دارد که شامل این موارد می شود:

Eskalith-Cr

Lithane

Lithonate

Lithobide

Lithotab

Lthocarb

علاوه بر این نامها، نامهای دیگری هم برای این دارو استفاده می شود که کاربرد کمتری دارند ولی در بعضی

جاها استفاده می شوند، نامهای دیگر این دارو از این قرارند (۲۹):

Camcolit

Manialit

Carbolith

Maniprex

Duralith

Phanate

Lentolith

Phasal

Licarbium

Teralithe

Litheum 300

Theratit300

Lthizine

Theralite

البته نامهای دیگری هم برای این دارو وجود دارد که یا خیلی کم استفاده می شود یا اصلاً استفاده نمی شود.

فارماکو کینتیک لیتیم کربنات:

یونهای لیتیم، خیلی سریع از دیواره معده ای- روده ای جذب می شود و غلظت لیتیم پلاسما، در عرض دو الی چهار ساعت به اوج خود می رسد (۲۹ و ۴۶). لیتیم تقریباً در تمام مایعات بدن پخش می شود اما عبورش از سد خونی- مغزی بسیار آهسته است. و در مایع مغزی نخاعی سطح لیتیم تقریباً به نصف غلظت لیتیم در پلاسما می رسد (۲۹). نیمه عمر لیتیم کربنات بین ۲۰ الی ۲۴ ساعت است ولی در بیمارانی که در آنها عمل کلیه به هر دلیلی مختل شده است ممکن است نیمه عمر لیتیم به ۳۶ تا ۴۰ ساعت افزایش یابد. در بعضی موارد حتی ممکن است، به ۵۰ ساعت هم برسد (۲۰ و ۲۱).

لیتیم به طور عمده از طریق ادرار و کمتر از ۱٪ آن هم از طریق مدفوع از بدن دفع می شود (۴۵). لیتیم بعد از فیلتره شدن در مویرگهای گلوامرولی کلیه ها، حدود ۸۰٪ آن در توبول های کلیوی باز جذب می شود که این عمل احتمالاً بوسیله مکانیسمی که باعث باز جذب سدیم می شود، انجام می شود. و جذب نمکی کم در نتیجه غلظت توبولی کم سدیم، باز جذب لیتیم را افزایش می دهد و ممکن است منجر به بقا لیتیم در خون و مسمومیت شود. در حدود ۵۰٪ از دز لیتیم مصرف شده در ۲۴ ساعت ترشح می شود (۴۵).

کلیرنس^۱ کلیوی لیتیم متناسب با غلظت پلاسمایی آن می باشد، کلیرنس کلیوی دارای نظم مشخصی نیست. در افراد مشابه، ثابت است ولی با کاهش سن و همچنین مواقعی که جذب سدیم کم می شود کلیرنس کلیوی لیتیم کاهش می یابد، دز مورد نیاز برای نگهداری یک غلظت مشخص از لیتیم در پلاسما بستگی به توانایی کلیه در ترشح لیتیم دارد به هر حال، ترشح کلیوی لیتیم ممکن است در بین افراد متنوع باشد و دز لیتیم برای هر شخص فرق می کند (۴۵).

موارد استفاده لیتیم کربنات:

موارد عمده ی استفاده از داروی لیتیم کربنات در این بیماری های روانی می باشد:

بیماری مانیک^۲، بیماری افسردگی یک قطبی^۳، بیماری افسردگی دو قطبی^۱ و بیماری شیزوفرنی^۲ ولی در بیماری های دیگری نیز استفاده می شود که بعضی از آنها بیماری روانی هستند و بعضی نیستند (۲۹ و ۱۶ و ۹).

^۱. Clearance

^۲. Manic

^۳. Unipolar Depression

اثرات جانبی لیتیم کربنات:

از اثرات جانبی لیتیم کربنات اثر بر وزن است طبق آزمایشات انجام شده، لیتیم کربنات باعث افزایش وزن بدن می شود

مکانیسم های اثر لیتیم کربنات بر وزن:

۱) لیتیم کربنات بر محور هیپوتالاموس - هیپوفیز - تیروئید اثر گذاشته و باعث کاهش هورمونهای تیروئیدی می شود این خود مکانیسمی است که لیتیم می تواند از طریق آن عمل کرده و باعث افزایش وزن شود (۷ و ۴۰).

۲) لیتیم کربنات بر روی نوروترانسمیتر GABA اثر می گذارد تحقیقات نشان داده است که لیتیم کربنات بر روی ترانسپورترهای GABA در قسمت جانبی هیپوتالاموس که مرکز گرسنگی است اثر منفی گذاشته و باعث کاهش ترانسپورترها می شود در نتیجه مانع از عمل GABA در این قسمت از مغز می شود GABA در این قسمت اثر مهاری داشته و گرسنگی را مهار می کند ولی لیتیم کربنات با اثر مهاری بر عمل GABA گرسنگی و اشتها را تحریک می کند که این موضوع باعث افزایش وزن می شود (۲۴ و ۲۷ و ۳۶ و ۴۹ و ۵۱ و ۵۳).

دز مورد استفاده لیتیم کربنات:

دز درمانی مناسب لیتیم برای درمان مانیک حاد و دیگر بیماری ها باید در شرایط کلینیکی مشخص شود. این دز برای هر فرد جداگانه و به طور ویژه تعیین می شود. برای تعیین دز لیتیم کربنات در بیماران مختلف، دو فاکتور مهم باید در نظر گرفته شود. یکی وزن بدن^۳ بیمار و دیگری کلیرنس کلیوی لیتیم در بیماران که بوسیله یک سری از آزمایشات اندازه گیری می شود مورد دوم یعنی کلیرنس کلیوی، در بیماران مختلف تنوع زیادی دارد و باید حتماً اندازه گیری شود. البته نکته دیگری هم در تعیین دز موثر است و آن داروهای دیگری است که بیمار هم زمان با لیتیم کربنات مصرف می کند. همچنین سن بیمار می تواند در تعیین دز دارو نقش داشته باشد (۲۹).

در بیماران مانیک درمان با لیتیم کربنات در دزی بین ۹۰۰-۶۰۰ میلی گرم در روز آغاز می شود و در روزهای بعد به مقدار ۱۸۰۰-۱۲۰۰ میلی گرم افزایش می یابد که باید در سه نوبت در شبانه روز مصرف شود. این مقدار معادل ۲۰-۱۵ میلی گرم به ازای هر کیلو گرم وزن بدن می باشد. در مورد بیماران مسن و نا توان و آنهایی که کلیه آنها

^۱ Bipolar Depression

^۲ Schizophrenia

^۳ Body Weight

آسیب جدی دیده است، در شروع درمان دز لیتیم کربنات نباید از ۳۰۰ میلی گرم در روز تجاوز کند و غلظت سرمی ۰/۱۶-۰/۱۴ میلی مول در هر لیتر، در چنین افرادی موثر خواهد بود. در مورد کودکان غلظت سرمی حدود ۱/۲-۰/۱۵ استفاده شده و موثر می باشد. بعد از مصرف دارو، اگر نتیجه رضایت بخشی در طی ۱۴ روز بدست نیامد، باید درمان قطع شود و اگر حمله های مانیکی یا هر بیماری دیگری کنترل شود، در مان با لیتیم در طول فازهای بعدی بیماری ادامه می یابد (۴۲).

واکنش لیتیم کربنات با داروهای دیگر:

هنگام مصرف لیتیم کربنات توسط فرد بیمار باید به این نکته توجه شود که این دارو را نمی توان همراه با هر دارویی مصرف کرد چون بعضی از دارو ها بر روی غلظت لیتیم پلاسما اثر می گذارند و این موضوع می تواند برای شخص مصرف کننده واقعاً خطرناک باشد.

تاکنون در مورد اثرات داروهای مختلفی بر غلظت لیتیم کربنات در پلاسما، تحقیقاتی صورت گرفته است. یک سری از داروها باعث افزایش سطح لیتیم پلاسما می شوند که ممکن است در فرد بیمار ایجاد مسمومیت کنند (۲۹).

داروهایی مثل Indomethacin و Piroxicam سطح لیتیم پلاسما را به مقدار زیادی افزایش می دهند. دیگر عوامل ضد التهابی غیر استروئیدی هم همین اثر را بر روی لیتیم پلاسما می گذارند و هنگام استفاده از این دارو ها باید سطح لیتیم پلاسما را بدقت زیر نظر داشت (۳۵). استفاده هم زمان از داروی Metronidazole و لیتیم کربنات ممکن است باعث سمیت لیتیم شود که این سمیت در نتیجه کاهش کلیرنس کلیوی لیتیم می باشد و بیمارانی که این ترکیبات را با هم استفاده می کنند باید زود به زود چک شوند. داروهای مهار کننده ی آنزیم تبدیل کننده ی آنژیوتانسین مثل Enalapril و Captopril سطوح لیتیم پایدار پلاسما را افزایش می دهد. در چنین مواقعی دز لیتیم باید کاهش پیدا کند و سطح لیتیم پلاسما با دقت بیشتری اندازه گیری شود. استفاده هم زمان عوامل بلوکه کننده ی کانال های کلسیم، همراه با لیتیم کربنات ممکن است باعث بروز مسمومیت نوروئی در شکل های آتاکسی^۱، لرزش^۲، اسهال^۳، استفراغ^۴ و تهوع بشود (۳۵).

^۱. Ataxia
^۲. Tremors
^۳. Diarrhea
^۴. Vomiting

یک سری از دارو ها هستند که سطح لیتیم پلاسما را کاهش می دهند و این باعث می شود لیتیم به مقدار کافی در پلاسما باقی نماند و تاثیر مورد نظر را بر روی بیمار نگذارد. این داروها باعث افزایش ترشح لیتیم در ادرار شده و غلظت لیتیم کربنات را کاهش می دهند که بعضی از این داروها عبارتند از:

Acetazolamide, Urea xanthin, Sodium bicarbonate.

طریقه مصرف لیتیم کربنات:

این دارو در شکل های مختلفی مصرف می شود. به شکل کپسول، به شکل قرص های سفید و گرد و یا به شکل پودر که در مایعات حل شده و مصرف می شود. البته معمولی ترین شکل مصرف لیتیم کربنات به شکل قرص های سفید و نسبتاً بزرگی است که هر کدام از آنها حاوی ۳۰۰ میلی گرم لیتیم کربنات می باشد (۲۹).