

بررسی هیستولوژی و هیستومتری و سطح سرمی هورمون‌های تیروئیدی متعاقب مصرف مزمن نیکوتین در موش سوری

سیمین فاضلی پور^۱، مهسا هادی پور جهرمی^۲، نگار بهتاش^۳، زهرا طوطیان^۴، مینو شفیعی^۵، فردین
اسدی^۶، حمیدرضا چگینی^۷

^۱ دانشیار، گروه علوم تشریح، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد پزشکی تهران

^۲ دانشیار، گروه فارماکولوژی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد پزشکی تهران

^۳ دانشجوی پزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد پزشکی تهران

^۴ دانشیار، گروه آناتومی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه تهران

^۵ استادیار، گروه پاتولوژی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد پزشکی تهران

^۶ استادیار، گروه اطفال، دانشگاه علوم پزشکی زنجان

^۷ مربی، گروه آناتومی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد پزشکی تهران

چکیده

سابقه و هدف: نیکوتین قسمتی از دود سیگار است که دارای اثرات روانی و جسمی بر افراد استفاده کننده از آن می‌باشد. هدف از این تحقیق بررسی اثر نیکوتین بر عملکرد و ساختار بافتی غده تیروئید است که در فعالیتهای متابولیسمی بدن نقش مهمی دارد. **روش بررسی:** در این مطالعه تجربی، ۴۰ سر موش سوری نر بالغ با وزن ۲۵-۳۰ گرم به گروه کنترل و سه گروه تجربی تقسیم شدند. گروه های تجربی نیکوتین را به میزان ۱۰۰، ۲۰۰ و ۴۰۰ میکروگرم برکیلوگرم وزن بدن به مدت ۶۰ روز به صورت گاوژ دریافت داشتند. سپس میزان T_3 ، T_4 و TSH سرم خون حیوانات تعیین شد و همچنین بافت غده تیروئید از نظر هیستومورفومتريک مورد بررسی قرار گرفت. **یافته‌ها:** کاهش معنی‌داری در وزن بدن و ارتفاع اپیتلیوم پوشاننده فولیکولهای تیروئید و افزایش معنی‌داری در سطح سرمی هورمون T_3 در گروه‌های تجربی نسبت به گروه کنترل مشاهده گردید. **نتیجه‌گیری:** این مطالعه نشان داد که نیکوتین با تاثیر بر هورمون‌های تیروئید و کاهش در ارتفاع اپیتلیوم پوشاننده فولیکولها در موش‌های سوری می‌تواند بر فعالیتهای متابولیسمی غده تیروئید موثر واقع شود. **واژگان کلیدی:** نیکوتین، تیروئید، هیستولوژی، هیستومتری.

مقدمه

نیکوتین یک آلکالوئید سمی روغن مانند است که از گیاه تنباکو به دست می‌آید. سنتز این ماده از ریشه گیاه آغاز شده و در برگهای آن کامل می‌شود. این ماده اولین بار توسط ژان

نیکوت جهت مصارف پزشکی، به صورت دانه تنباکو از پرتغال به پاریس برده شد و در سال ۱۹۰۴ ترکیبات آن ساخته شد. به جز گیاه تنباکو، نیکوتین در بعضی از مواد از جمله گوجه فرنگی، سیب زمینی، بادمجان و فلفل سبز یافت می‌شود. نیکوتین از طریق دود سیگار و به میزان کمتر، از طریق بعضی مواد خوراکی و از راه‌های پوست، ریه‌ها، مخاط بینی و دهان وارد بدن شده و پس از ورود به جریان خون در مدت کوتاهی در تمام بدن منتشر می‌شود (۱). این ماده در ابتدای ورود

آدرس نویسنده مسئول: تهران، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد پزشکی، دکتر سیمین فاضلی پور

(email: simin_fazelipour@yahoo.com)

تاریخ دریافت مقاله: ۸۹/۱۲/۱۰

تاریخ پذیرش مقاله: ۹۰/۸/۱

مجددا وزن شدند و از هر گروه ۶ حیوان به طور تصادفی انتخاب گردیدند. سپس حیوانات توسط اتر بیهوش شده و از قلب آنها خون‌گیری به عمل آمد. جهت اندازه‌گیری غلظت هورمون‌های تیروئید، خون‌ها به طور مجزا در لوله‌های آزمایش جمع‌آوری و سپس سرم خون حیوانات با استفاده از دستگاه سانتریفیوژ تهیه شد و تا زمان اندازه‌گیری میزان هورمون‌ها، هر یک از نمونه‌ها در دمای ۲۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند. نمونه‌های خونی به آزمایشگاه پاتوبیولوژی انتقال داده شدند و میزان تیروکسین، تری‌یدوتیرونین و هورمون محرکه تیروئید (TSH) با استفاده از کیت‌های شرکت Diasorin و به روش کمی لومونسنس تعیین گردید.

با تشریح حیوانات، غده تیروئید آنها را از بدن جدا کرده و پس از شستشو با سرم فیزیولوژی در فرمالین ۱۰ درصد قرار داده و با جدا کردن قطعاتی از آنها و طی مراحل آمادش بافتی، مقاطعی با ضخامت ۵ میکرون تهیه و با رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین-ائوزین جهت مطالعه میکروسکوپی آماده شدند. برای مطالعه هیستولوژی نمونه‌ها از میکروسکوپ مجهز به کامپیوتر دارای نرم افزار مخصوص استفاده شد و ساختار سلول‌های فولیکول‌های تیروئید مورد بررسی قرار گرفت. در مطالعه هیستومتری، تعداد کل فولیکول‌ها، تعداد فولیکول‌های بزرگ و کوچک، همچنین اندازه قطر فولیکول‌های بزرگ و کوچک و ارتفاع اپی‌تلیوم فولیکول‌ها مورد بررسی و مطالعه قرار گرفت. جهت شمارش و اندازه‌گیری هر یک از شاخص‌های مورد نظر، از هر نمونه حداقل ۵ مقطع بافتی و از هر مقطع حداقل ۵ میدان دید مطالعه گردید.

داده‌ها توسط نرم افزار SPSS و با آنالیز واریانس یکطرفه (ANOVA) تحلیل شده و $p < 0.05$ به لحاظ آماری معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

نتایج حاصل از مقایسه اختلاف وزن ثانویه و اولیه بدن کاهش معنی‌داری را بین گروه‌های تجربی و کنترل نشان داد ($p < 0.05$) (نمودار ۱). در بررسی اثر نیکوتین بر تعداد فولیکول‌های غده تیروئید مشخص شد تعداد فولیکول‌های بزرگ و کوچک در مقایسه گروه‌های تجربی با گروه کنترل اختلاف معنی‌داری نداشت.

نتایج حاصل از مطالعه اثر نیکوتین بر قطر فولیکول‌های غده تیروئید نشان داد بین قطر فولیکول‌های بزرگ و کوچک در

محرکی برای سیستم عصبی است، ولی در مصرف طولانی مدت می‌تواند موجب سرکوب آن شود. نیکوتین از طریق تاثیر بر بخش مرکزی غده آدرنال موجب ترشح آدرنالین شده و به دنبال آن ضربان قلب و فشار خون و تنفس افزایش می‌یابد. از طرفی مصرف زیاد آن با تاثیر بر گیرنده‌های استیل کولین فعالیت این گیرنده‌ها را متوقف کرده و موجب مسمومیت می‌شود (۱). این ترکیب بسیاری از سیستم‌های متابولیکی را متاثر کرده و موجب اختلال در عملکرد و ساختار آنها می‌شود (۲). غده تیروئید با تولید هورمون‌های تیروکسین و تری‌یدوتیرونین در تنظیم متابولیسم بدن و کلسی‌تونین در تنظیم کلسیم نقش مهمی دارد؛ به علاوه در تنظیم واکنش‌های تولید مثلی و باروری، رشد و نمو جسمی و مغزی و همچنین در فعالیت‌های زمان بلوغ سهیم است (۲).

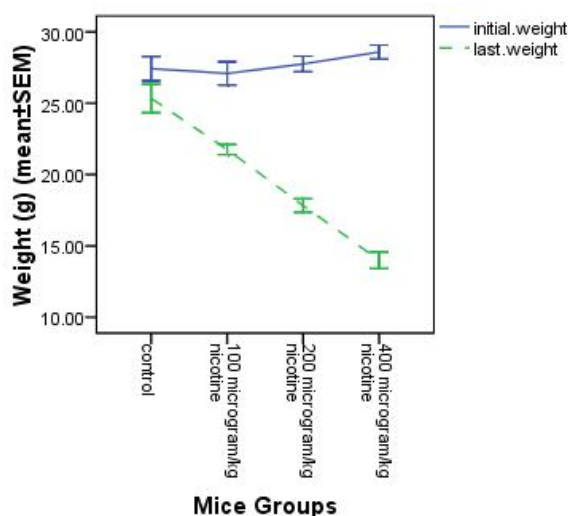
گزارشاتی در ارتباط با عملکرد غده تیروئید در اثر مصرف مواد مختلف و یا حتی تغییر فصول ارائه شده است (۳،۴). با توجه به اینکه ارتباط تغییرات بافتی تیروئید و عملکرد آن متعاقب مصرف نیکوتین کمتر مورد مطالعه قرار گرفته است، لذا بررسی همزمان تغییرات سرمی هورمون‌های تیروئیدی و ساختار بافتی آن در اثر مصرف نیکوتین ضروری به نظر می‌رسد.

مواد و روشها

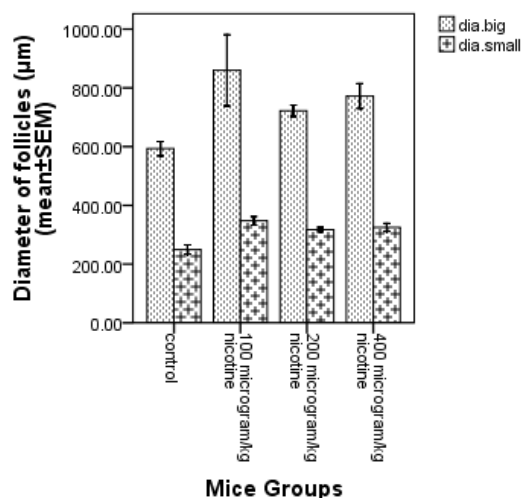
در این مطالعه تجربی از ۴۰ سر موش سوری نر بالغ نژاد Balb/C تهیه شده از انستیتو پاستور کرج با وزن ۲۵-۳۰ گرم استفاده شد. حیوانات در حیوانخانه دانشکده پزشکی دانشگاه آزاد اسلامی تهران در شرایط استاندارد ۱۲ ساعت تاریکی و ۱۲ ساعت روشنایی با درجه حرارت 22 ± 2 درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند و محدودیتی از نظر دسترسی به آب (آب لوله کشی شهری) و غذا (غذای فشرده مخصوص موش تهیه شده از انستیتو پاستور کرج) نداشتند. پس از نشاندار کردن حیوانات، وزن اولیه هر یک از آنها با ترازو به طور دقیق تعیین گردید.

موش‌ها به چهار گروه ده تایی شامل یک گروه کنترل و سه گروه تجربی تقسیم شدند. گروه کنترل فقط آب مقطر و گروه‌های تجربی اول، دوم و سوم به ترتیب نیکوتین را با دوزهای ۱۰۰، ۲۰۰ و ۴۰۰ میکروگرم بر کیلوگرم وزن بدن، روزانه یک بار به طریق گاوژ و به مدت ۶۰ روز دریافت نمودند. نیکوتین مورد استفاده به صورت پودر از شرکت Sigma تهیه شد و پس از حل کردن در آب مقطر مورد استفاده قرار گرفت. پس از پایان تیمار، حیوانات هر گروه

گروه‌های تجربی با گروه کنترل افزایش معنی‌داری دیده شد ($p < 0.05$) (نمودار ۲).



نمودار ۱- مقایسه میزان تغییرات وزن بدن بر حسب (gf) در گروه‌های تجربی و گروه کنترل. کاهش معنی‌داری در گروه‌های تجربی در مقایسه با گروه کنترل مشاهده می‌شود ($p < 0.05$) ($n=6$).

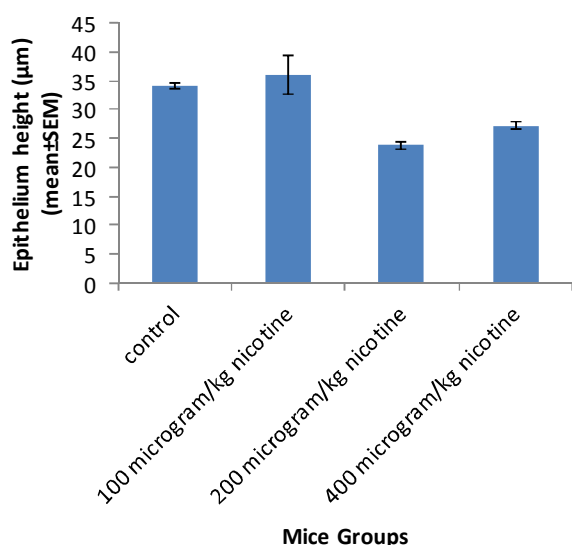


نمودار ۲- مقایسه قطر فولیکول‌ها بر حسب μm در گروه‌های تجربی و کنترل. افزایش معنی‌داری در قطر فولیکول‌های بزرگ و کوچک در گروه‌های تجربی نسبت به گروه کنترل وجود دارد ($p < 0.05$) ($n=6$).

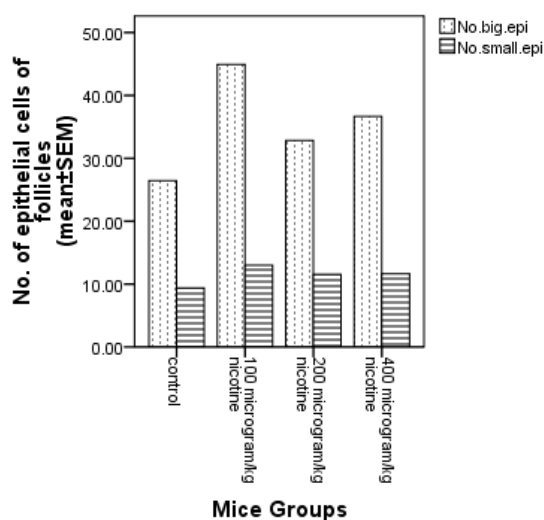
در بررسی اثر نیکوتین بر ارتفاع اپی‌تلیوم پوشاننده فولیکول‌های غده تیروئید مشخص شد بین ارتفاع سلول‌های تشکیل دهنده فولیکول‌ها در گروه تجربی دوم و سوم در مقایسه با گروه کنترل کاهش معنی‌داری مشاهده گردید ($p < 0.05$) (نمودار ۳، شکل ۱).

در مطالعه اثر نیکوتین بر تعداد سلول‌های اپیتلیالی فولیکول‌های غده تیروئید تشکیل دهنده فولیکول‌های بزرگ و

کوچک بین گروه‌های تجربی در مقایسه با گروه کنترل افزایش معنی‌داری مشاهده گردید ($p < 0.05$) (نمودار ۴). در مقایسه سطح سرمی هورمون‌های TSH و T_4 بین گروه‌های تجربی با گروه کنترل تفاوت معنی‌داری دیده نشد، در حالی که در مقایسه سطح سرمی هورمون T_3 بین گروه‌های تجربی با گروه کنترل افزایش معنی‌داری مشاهده گردید ($p < 0.05$) (نمودار ۵). در بررسی اثر نیکوتین بر شدت رنگ‌پذیری ماده کلونید تفاوت معنی‌داری بین گروه‌های تجربی و گروه کنترل مشاهده نشد.



نمودار ۳- مقایسه ارتفاع اپی‌تلیوم تشکیل دهنده فولیکول‌ها بر حسب μm . کاهش معنی‌داری در گروه‌های تجربی دوم و سوم در مقایسه با گروه کنترل مشاهده می‌شود ($p < 0.05$) ($n=6$).



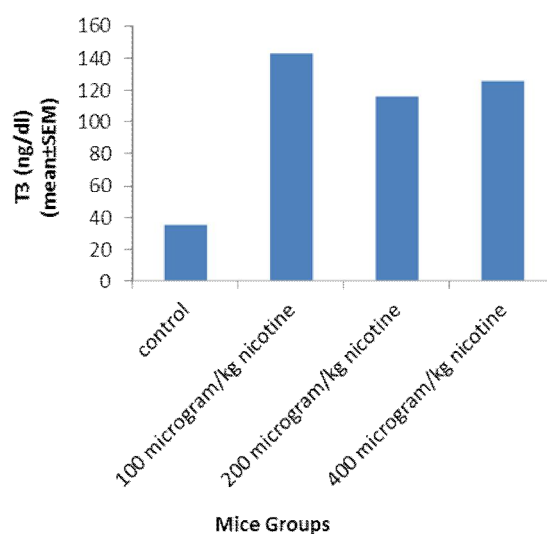
نمودار ۴- مقایسه تعداد سلول‌های اپیتلیالی تشکیل دهنده فولیکول‌ها. افزایش معنی‌داری در تعداد سلول‌های اپیتلیالی تشکیل دهنده فولیکول‌های بزرگ و کوچک در گروه‌های تجربی نسبت به گروه کنترل مشاهده می‌شود ($p < 0.05$) ($n=6$).

ساختار بافتی غده تیروئید به طور هم‌زمان در موش‌های سوری نر بالغ نژاد Balb/C مورد مطالعه قرار دهیم.

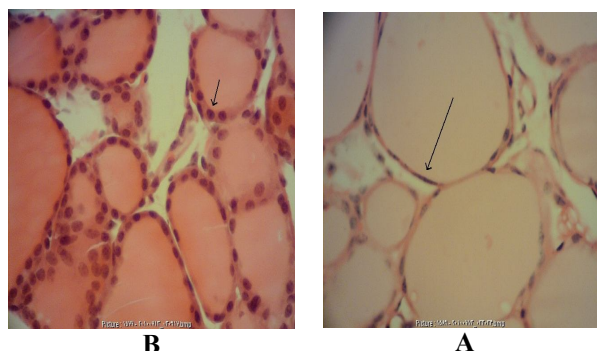
نتایج مطالعه حاضر نشان داد که نیکوتین موجب کاهش معنی‌داری بر وزن بدن می‌شود. بررسی‌های دیگر نشان داده که استفاده از سیگار که ماده اصلی آن نیکوتین است می‌تواند موجب کاهش معنی‌داری در وزن بدن گردد (۵، ۶). گزارشات دیگری مبنی بر کاهش وزن نوزادانی که از والدین سیگاری متولد شده‌اند ارائه شده است (۷). از نتایج دیگر این مطالعه تغییر در قطر فولیکول‌های غده تیروئید است که بطور معنی‌داری نسبت به گروه کنترل افزایش نشان داد. افزایش معنی‌دار قطر فولیکول‌ها، خصوصاً قطر فولیکول‌های کوچک در گروه‌های تجربی نسبت به گروه کنترل نشان دهنده افزایش تعداد سلول‌های تشکیل دهنده فولیکول‌ها است که در این مطالعه شمارش سلول‌ها این مطلب را تأیید می‌کند. مطالعات دیگر حاکی از تغییر در قطر فولیکول‌ها در اثر مصرف مواد مختلف می‌باشد. محققین نیز گزارشاتی مبنی بر تغییر در اندازه فولیکول‌های غده تیروئید ارائه نموده‌اند که کاهش معنی‌داری را در اثر مصرف بعضی از مواد نشان می‌دهد (۸، ۹).

در مطالعه دیگری که در نتایج حاصل از بررسی تیروئید ندولار صورت گرفته، تغییر قطر فولیکول‌ها نیز مشاهده شده که در نتیجه تغییر در سلول‌های اپی‌تلیالی فولیکول‌های تیروئید می‌باشد. نتایج حاصل از مطالعه ندول‌های تیروئیدی بسیار شبیه نتایج حاصل از جهش‌هایی است که در گیرنده‌های تیروتروپین هورمون صورت می‌گیرد. مطالعات دیگر نشان داده که سموم و بعضی از مواد نیز می‌توانند موجب تکثیر سلول‌های اپی‌تلیالی فولیکول‌های تیروئید شوند (۱۰، ۱۱). همچنین در بعضی از عوارض تیروئید، افزایش در سلول‌های فولیکولی مشاهده می‌گردد (۱۲، ۱۳).

مطالعات دیگری که بر روی ساختار بافتی و هیستومتری تیروئید در خرگوش انجام گرفته نشان داده که ساختار و اندازه سلول‌های فولیکولی در فصول مختلف قابل تغییر است (۳). بررسی هیستومورفومتریک مقاطع بافتی تیروئید حاصل از تحقیق حاضر، تغییر شکل سلول‌های فولیکولی و کاهش معنی‌دار ارتفاع اپیتلیوم در اثر مصرف نیکوتین با دوز ۲۰۰ و ۴۰۰ میکروگرم بر کیلوگرم نسبت به گروه کنترل را نشان داد. در مطالعه‌ای که توسط Stebbins بر روی سلول‌های اپی‌تلیالی فولیکول‌های تیروئید انجام گرفت، افزایش ارتفاع این سلول‌ها مشاهده گردید. همچنین تغییر در ارتفاع سلول‌های فولیکولی گزارش شده است (۱۴). در مطالعه Delverdier و همکاران، به دنبال درمان با PTU (پروپیل تیواوراسیل) در موش‌های



نمودار ۵- مقایسه سطح سرمی T₃ در گروه‌های تجربی و کنترل بر حسب ng/dl. افزایش معنی‌داری در گروه‌های تجربی در مقایسه با گروه کنترل مشاهده می‌شود (p < ۰/۰۵) (n=۶).



شکل ۱- A: اپی‌تلیوم سنگفرشی ساده دیواره فولیکول‌های تیروئید در گروه تجربی؛ **شکل B:** اپی‌تلیوم مکعبی ساده دیواره فولیکول‌های تیروئید در گروه کنترل. ۴۰۰×، رنگ آمیزی هماتوکسیلین-ئوزین.

بحث

با توجه به آمار رو به افزایش مصرف سیگار در جوامع مختلف خصوصاً ایران و مطالعاتی که در زمینه اثر مصرف سیگار در تغییر غلظت سرمی هورمون‌های تیروئیدی صورت گرفته و با توجه به واکنش متقابل ساختار و عملکرد اندام‌های بدن از جمله تیروئید در اثر مصرف مواد مختلف و اهمیت این غده از نظر تولید هورمون‌هایی که در تمایز سلولی در حین تکامل و هموستاز متابولیک و ترموژنیک در بالغین نقش اساسی دارد (۴)، لذا بر آن شدیم که اثرات مصرف مزمن نیکوتین را که اصلی‌ترین ماده تشکیل دهنده سیگار است بر عملکرد و

باشد (۲۰-۱۸). نتایج حاصل از مطالعه حاضر نشان داد که دوز کمتر نیکوتین تاثیر بیشتری بر گیرنده‌های نیکوتینی داشته و میزان تغییرات هورمونی در دوز ۱۰۰ میکروگرم بر کیلوگرم از دوزهای دیگر بیشتر است. در بررسی‌هایی که توسط محققین دیگر صورت گرفته نشان داده شده که نیکوتین با دوز کمتر محرکی برای همه سیستم اتونوم و با دوز بیشتر موجب بلوک کردن گیرنده‌ها می شود که با مطالعات انجام شده در این بررسی همخوانی دارد (۲۱).

در مطالعه اخیر مشاهده گردید که مصرف نیکوتین به صورت طولانی مدت در میزان T_4 و TSH خون تغییرات معنی‌داری ایجاد نمی‌کند. در این رابطه، Clozani و همکارانش در زمینه اثر نیکوتین به میزان روزانه ۲ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن نشان دادند که نیکوتین تاثیری بر سطح سرمی هورمون‌های تیروئید ندارد (۹). به علاوه، در بررسی Cam و Bassett نشان داده شد که تجویز حاد نیکوتین با دوز ۲۰۰ میکروگرم بر کیلوگرم وزن بدن به صورت داخل صفاقی تغییراتی در میزان هورمون‌های تیروئید ایجاد نمی‌کند (۱۹).

در بررسی غده تیروئید جنین‌های با والدین سیگاری و عملکرد تیروئید همین جنین‌ها در یک سالگی که توسط Gasparoni و همکارانش صورت گرفت، دیده شد که سطح سرمی تیروگلوبولین و تیوسیانات افزایش یافته است. به علاوه نشان داده شد در اطفالی که والدین آنها سیگاری‌اند، سطح سرمی تیروگلوبولین و تیوسیانات افزایش معنی‌داری نسبت به غیرسیگاری‌ها نشان می‌دهد. در این اطفال شواهدی از تحریک تیروئید مستقل از تیروتروپین (مثل افزایش سطح T_3 و T_4) مشاهده نگردید (۶). در بررسی‌های هیستومورفومتریک تیروئید جوجه اردک‌های گوشتی تغذیه شده با کنجاله کانولا، نشان داده شد که غلظت‌های پایین این ماده در گروه تجربی نسبت به گروه کنترل تاثیری در شکل سلول‌های فولیکولی ندارد (۲۲). به علاوه مطالعات گذشته نشان داده که در خانم‌های باردار در صورت مصرف سیگار عملکرد غده تیروئید جنین تغییر می‌یابد (۲۳). همچنین Utiger و همکارانش نشان دادند که سیگار می‌تواند بر عملکرد غده تیروئید اثر بگذارد (۲۴).

در مطالعه حاضر در تعداد و مورفولوژی سلول‌های پارافولیکولر ترشح کننده کلسی‌تونین که عمدتاً به صورت منفرد در بین سلول‌های فولیکولی دیده می‌شوند تغییر قابل توجهی مشاهده نشد (۲). ماده کلونیدی که بخش اعظم آن از تیروگلوبولین تشکیل شده و فرم ذخیره‌ای هورمون‌های تیروئیدی است، در

صحرائی تغییرات هیستولوژی و هیستومورفومتریک به صورت افزایش ارتفاع سلول‌های اپی‌تلیالی فولیکول‌ها مشاهده گردید (۱۵). همچنین گزارشاتی مبنی بر تغییر در بافت تیروئید در اثر مصرف این ماده ارائه شده است (۱۶). در این مطالعه میزان هورمون T_3 افزایش معنی‌داری را نسبت به گروه کنترل نشان داد. به علاوه، میزان این هورمون در دوز کمتر افزایش معنی‌داری را به دنبال داشت. در صورتی‌که به نتایج حاصل از این مطالعه توجه کنیم در پایین‌ترین دوز که میزان هورمون T_3 افزایش معنی‌داری را نشان می‌دهد، در تعداد سلول‌های اپی‌تلیالی افزایش بیشتری دیده می‌شود و ارتفاع سلول‌های اپی‌تلیالی در این دوز با کاهش ارتفاع همراه نبوده است.

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که مصرف طولانی مدت نیکوتین موجب افزایش معنی‌داری در میزان هورمون تری‌یدوتیرونین (T_3) در سرم خون حیوانات تیمار شده با نیکوتین خصوصاً در دوز ۱۰۰ میکروگرم بر کیلوگرم وزن بدن می‌شود. این مساله بیانگر فعالیت بیشتر غده تیروئید در مصرف طولانی مدت نیکوتین است و نشان دهنده این است که نیکوتین می‌تواند بر گیرنده‌های TSH که در روی سطوح جانبی-قاعده‌ای اپی‌تلیوم فولیکولار غده تیروئید قرار گرفته‌اند اثر کرده و مکانیسم تولید هورمون‌های تیروئیدی را فعال نماید (۴). در این مطالعه، در دوزهای بالای نیکوتین ارتفاع سلول‌های اپی‌تلیالی کاهش یافته، ولی تعداد سلول‌های اپی‌تلیالی تشکیل دهنده فولیکول‌ها در گروه‌های تجربی نسبت به گروه کنترل افزایش معنی‌داری را نشان داد. اگرچه ارتفاع اپیتلیوم در گروه‌های دریافت کننده دوز بالای نیکوتین کاهش معنی‌داری را نشان می‌دهد، ولی شاید افزایش تعداد سلول‌ها بتواند جبران کاهش ارتفاع اپی‌تلیوم را از نظر ترشح هورمون‌ها بنماید و یا شاید تبدیل T_4 به T_3 نیز انجام گرفته باشد. گرچه این مطلب که کاهش ارتفاع سلول‌ها نشان دهنده فعالیت کمتر آنهاست اغلب در مقالات مختلف بیان می‌شود، ولی این مطالعه نشان می‌دهد که نمی‌توان ارتفاع سلول‌های اپی‌تلیالی غده تیروئید را همواره با عمل آنها مرتبط دانست.

مطالعه Soldin و همکارانش در زمینه مواجهه مستقیم و غیرمستقیم افراد مختلف با دود سیگار نشان داده که سطح سرمی تری‌یدوتیرونین (T_3) افزایش معنی‌داری نسبت به افراد غیر سیگاری دارد (۱۷) که با مطالعه حاضر همخوانی دارد. بنابراین افزایش معنی‌دار در میزان هورمون‌های تیروئیدی در افراد سیگاری بعد از مصرف دوزهای مختلف نیکوتین می‌تواند نشان دهنده تغییر در فعالیت این غده در اثر مصرف نیکوتین

دهنده فولیکول‌ها و بعضی از هورمون‌های مترشحه از غده تیروئید و در نتیجه بر متابولیسم بدن موثر واقع شود، ولی همواره نمی‌توان کاهش ارتفاع اپیتلیوم پوشاننده فولیکول‌ها را به مفهوم کاهش فعالیت آنها تلقی نمود. بنابراین شاید افزایش تعداد سلول‌ها بتواند بر میزان هورمون‌های تیروئیدی موثر واقع شده و کاهش ارتفاع آنها را جبران نماید.

رنگ آمیزی H&E رنگ صورتی متمایل به قرمز می‌گیرد (۲). در تحقیق حاضر اختلاف معنی‌داری در شدت رنگ‌پذیری این ماده بین گروه‌ها مشاهده نشد. از مطالعه اثر نیکوتین بر ساختار و عملکرد غده تیروئید چنین استنباط می‌شود که نیکوتین می‌تواند بر قطر فولیکول‌های تیروئید، تعداد سلول‌های فولیکولی، ارتفاع اپی‌تلیوم تشکیل

REFERENCES

1. Katzung BG, Master SB, Trevor AJ. Basic and clinical pharmacology. 11th edition. Philadelphia: McGraw Hill; 2009.
2. Mescher AL, Junqueira S. Basic histology text and atlas. 12th edition. Philadelphia: McGraw Hill; 2010. p.360-65.
3. Alboghobeish N, Azad-Bakhat M. Histological and histometrical changes of rabbit thyroid gland during summer and winter seasons. IJVR 2007; 3: 5-14. [In Persian]
4. Facui AS, Kasper DL, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J, editors. Harrison's principles of internal medicine. 17th edition. Philadelphia: McGraw Hill; 2008.
5. Grunberg NE, Bowen DJ, Winders SE. Effect of nicotin on body weight and food consumption in female Rats. J Psychopharm 1986; 90: 101-105.
6. Colzani R, Fang SL, Alex S, Braverman LE. The effect of nicotine on thyroid function in rats. Metabolism 1998; 47: 154-57.
7. Gasparoni A, Autelli M, Ravagni-Probizer MF, Bartoli A, Regazzi-Bonora M, Chirico G, et al. Effect of passive smoking on thyroid function in infants. Eur J Endocrinol 1998; 138:379-82.
8. Glaser C, Marti U, Bürgi-Saville ME, Ruchti C, Gebauer M, Büchler MW, et al. Inhibition of iodine organification and regulation of follicular size in rat thyroid tissue in vitro. Endocrinology 1999; 11: 165-70.
9. Fukayama H, Nasu M, Murakami S, Sugawara M. Examination of antithyroid effects of smoking products in cultured thyroid follicles: only thiocyanate is a potent antithyroid agent. Acta Endocrinol. 1992; 127:520-25.
10. Krohn K, Emmrich P, Ott N, Paschke R. Increased thyroid epithelial cell proliferation in toxic thyroid nodules. Thyroid 1999; 9: 241-46.
11. Barclay ML, Brownlie BE, Turner JG, Wells JE. Lithium associated thyrotoxicosis: a report of 14 cases, with statistical analysis of incidence. Clin Endocrinol 1994; 40: 759-64.
12. Krohn K, Stricker I, Emmrich P, Paschke R. Cold thyroid nodules show a marked increase in proliferation markers. Thyroid 2003; 13: 569-75.
13. Hood A, Hashmi R, Klaassen CD. Effect of microsomal enzyme inducers on thyroid – follicular cell proliferation, hyperplasia, and hypertrophy. Toxicol Appl pharmacol 1999; 160: 163-70.
14. Stebbins RC, Tong W. Epithelial Cell Height as a Measure of Thyroid Activity in Free-Living Western Fence Lizards, *Sceloporus occidentalis*. Copeia. 1973; 4: 668-672.
15. Delverdier M, Cabanie P, Roome N, Enjalbert F, Van Haverbeke G. Critical analysis of the histomorphometry of rat thyroid after treatment with thyroxine and propylthiouracil. Ann Rech Vet 1991; 22: 373-78.
16. Dhindsa KS. Histological changes in the thyroid gland of the mouse following treatment with 1, 1, 3-tricyano-2-amino-1-propene. Acta Anat 1980; 106: 468-72.
17. Soldin SJ, Goughenour BE, Gilbert OP, Landy SZ. Thyroid hormones level associated with active and passive cigarette smoking. Thyroid 2009; 19: 817-23.
18. Bartalena L, Bogazzi F, Tanda ML, Manetti L, Dell'Unto E, Martino E. Cigarette smoking and the thyroid. Eur J Endocrinol 1995; 133: 507-12.
19. Cam GR, Bassett JR. The effect of acute nicotine administration on plasma levels of the thyroid hormones and corticosterone in the rat. Pharmacol Biochem Behav. 1983; 19: 559-61.
20. Volzke H, Schwahn C, Kohlmann T, Kramer A, Robinson DM, John U, et al. Risk factors for goiter in a previously iodine-deficient region. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2005; 113: 507-15.
21. Ittermann T, Schmidt CO, Kramer A, Below H, John U, Thamm M, et al. Smoking as a risk factor for thyroid volume progression and incident goiter in a region with improved iodine supply. Eur J Endocrinol 2008; 159: 761-66.

22. Adib Morady M. Effect of various levels of canola meal on morphology of thyroid gland in broiler chicks. J Vet Res 2009; 63: 305-309. [In Persian]
23. Meberg A, Marstein S. Smoking during pregnancy– effects on the fetal thyroid function. Acta paediatr Scand 1986; 75: 762-66.
24. Utiger RD. Effects of smoking on thyroid function. Eur J Endocrinol 1998; 138: 368-69.