

# اثر کم کاری تیروئید القا شده با مصرف متی مازول بر میزان باروری در موش

## ماده

حمیدرضا عادلی بهروز<sup>۱</sup>، کاظم پریور<sup>۱\*</sup>، ایرج امیری<sup>۲</sup>، نسیم حیاتی رودباری<sup>۱</sup>

۱. گروه بیولوژی، واحد علوم تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران  
 ۲. گروه آناتومی و جنین شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران

### چکیده

**زمینه و هدف:** هورمون های تیروئیدی در تنظیم متابولیسم بدن، تولیدمثل، باروری، ادامه باروری و زایمان موفق نقش مهمی برعهده دارند. لذا این مطالعه به بررسی اثرات کاهش هورمون های تیروئیدی بر باروری، طول دوره بارداری، زایمان موفق، تعداد نوزادان و وزن نوزادان یک روزه در موش ماده پرداخته است.

**روش ها:** تعداد ۳۰ سر موش ماده بالغ با میانگین وزن اولیه ۲۸ گرم انتخاب و به سه گروه تقسیم شدند. گروه کنترل، آب خالص، گروه دوز پایین، میزان ۲۰ میلی گرم در ۱۰۰ میلی لیتر و گروه دوز بالا میزان، ۱۰۰ میلی گرم در ۱۰۰ میلی لیتر از پودر متی مازول حل شده در آب تا پایان دوران حاملگی دریافت نمودند. در هر سه گروه؛ مدت حاملگی، تعداد موش های با زایمان موفق، و وزن نوزادان در روز اول تولد مورد ارزیابی قرار گرفت. همچنین بعد از پایان دوره بارداری موش های مادر تشریح، سپس خون گیری بعمل آمد و سطح سرمی هورمون های تیروئیدی اندازه گیری شد. در این مطالعه، جهت تجزیه و تحلیل اطلاعات از نرم افزار SPSS نسخه ۲۲ و آزمون تحلیل واریانس یکطرفه استفاده گردید.

**نتایج:** نتایج نشان داد؛ در گروه کنترل از هر ده موش ماده ۹ موش، در گروه دوز پائین ۸ موش و گروه دوز بالای دارو ۴ موش زایمان موفق داشتند؛ و گروه با دوز بالای دارو کاهش معنی داری نسبت به گروه کنترل نشان داد ( $P=0/032$ ). تعداد نوزادان در هر بار زایمان موفق در هر دو گروه آزمایشی (دوز پایین ۰/۰۳۹، دوز بالا ۰/۰۴۲) نسبت به گروه کنترل کاهش معنی داری را نشان دادند ( $P<0/05$ ).

**نتیجه گیری:** این مطالعه پیشنهاد می کند که؛ کاهش هورمون تیروئیدی بعد از لانه گزینی نیز می تواند بر ادامه باروری و زایمان موفق اثر داشته باشد و باعث کاهش تعداد زاده ها و افزایش سقط جنین گردد.

### کلید واژه ها:

کم کاری تیروئید، متی مازول، باروری، موش بالغ

تمامی حقوق نشر برای دانشگاه علوم پزشکی تربت حیدریه محفوظ است.

### مقدمه

تغییرات هورمونی و نیازهای متابولیکی متعددی در زمان بارداری رخ می دهند که بر عملکرد تیروئید مادر تأثیرات پیچیده ای می گذارند (۱، ۲). با توجه به شیوع قابل توجه بیماری های تیروئید نزد زنان در سنین باروری، شیوع این بیماری ها از جمله، تیروئیدیت و کم کاری تیروئید و غیره در زنان باردار بالاست (۲).

شیوع کم کاری تیروئید در زمان بارداری ۰/۳ تا ۰/۵ درصد و کم کاری تحت بالینی ۲ تا ۳ درصد گزارش شده است (۳). شایعترین علت کم کاری تیروئید زنان حامله کمبود ید می باشد که ۱/۲ بیلیون نفر از ساکنین کره زمین را درگیر نموده است. آنتی بادی های ضد تیروئید نزد ۵ تا ۱۵ درصد از زنان سالم در سنین باروری وجود داشته و شیوع آن در خانم های حامله با

\*آدرس نویسنده مسئول: تهران، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم تحقیقات، گروه بیولوژی

آدرس پست الکترونیک: [kazem\\_parivar@yahoo.com](mailto:kazem_parivar@yahoo.com)

علیرغم ارتباط شناخته شده ای که بین کم کاری تیروئید و کاهش میزان باروری وجود دارد، بروز حاملگی در زنان دچار کم کاری تیروئید به ویژه در اشکال خفیف امکان پذیر است ولی در صورت ادامه بارداری، این افراد در معرض خطر عوارض زودرس و دیررس حاملگی قرار می گیرند. هم عوارض حاملگی هم عوارض جنینی نزد زنان حامله مبتلا به کم کاری تیروئید شایع تر بوده که در کم کاری بالینی تیروئید شدیدتر از نوع تحت بالینی آن می باشند (۷).

از این رو نقصان عملکرد غده تیروئید تقریباً بر همه غدد درون ریز از جمله هیپوفیز و سیستم تولیدمثل، تأثیر می گذارد (۸). پیامدهای همراه با اختلالات تیروئید شامل خونریزی های غیرطبیعی، سقط مکرر، وزن کم هنگام تولد، نارسایی تخمدان و گالاکتوره می باشند (۹). در مادران مبتلا به کم کاری تیروئید میزان اختلال رشد داخل رحمی، وزن کم نوزاد، زجر جنینی، سقط خودبخودی، مرگ جنین، زایمان زودرس، جداشدن زودرس جفت و پره اکلامپسی افزایش می یابد (۱۰). در یک بررسی در سال ۲۰۰۵ در آمریکا، اختلال عملکرد بالینی تیروئید با افزایش موارد فشارخون، زایمان زود هنگام، وزن تولد پایین، جداسازی زودرس جفت و مرگ جنینی در حاملگی همراه بوده است (۱۱). در یک بررسی دیگری بر روی ۸۷ زن حامله با آنتی بادی تیروئید عملکرد طبیعی دیده شد. زنان با (Asymptomatic Autoimmune Thyroid Disorders: AITD) که در اوایل حاملگی یوتیروئید می باشند، علی رغم کاهش سطح آنتی بادی ها در معرض خطر بروز کم کاری تیروئید در طی حاملگی می باشند (۱۲).

از طرفی تأثیر دو دوز مختلف داروی القاء کننده کم کاری تیروئید مثل متی مازول بر پارامترهای ذکر شده جهت پاسخگویی به برخی مناقشات و ابهامات از اهداف این مطالعه قلمداد می شود. لذا در این مطالعه، به بررسی اثر کم کاری تیروئید القاء شده با متی مازول (Methimazole) بر طول دوره باروری، زایمان موفق، تعداد نوزادان و وزن نوزادان بر سرم خون موش ماده بالغ پرداخته شده است. متی مازول از خانواده داروهای ضد تیروئیدی، کلاس تیونامیدها بوده که

TSH بالا به ۵۰ درصد می رسد. از دیگر علل کم کاری تیروئید در زمان بارداری سابقه درمان رادیکال پرکاری تیروئید و یا اعمال جراحی تومورهای تیروئیدی هستند (۳). علل مرکزی (هیپوتالاموس-هیپوفیزی) کم کاری تیروئید در زمان بارداری نادر بوده و می تواند شامل Lymphocytic Hypophysitis باشد که در طول حاملگی و یا در مراحل بعد از زایمان عارض می گردد (۳).

در اوایل حاملگی به علت افزایش جریان خون کلیوی و فیلتراسیون گلوبولی، کلیرانس کلیوی ید افزایش پیدا می کند که نتیجه آن کاهش غلظت ید پلاسما و افزایش نیاز به ید از طریق مواد غذایی است. در طول حاملگی طبیعی اثرات تحریکی گنادوتروپین جفتی انسانی (Human chorionic gonadotropin) بر سلول های تیروئید منجر به افزایش مختصر و گذرای تیروکسین آزاد و کاهش TSH در اواخر سه ماهه اول حاملگی می شود. در سه ماهه دوم و سوم حاملگی با کاهش غلظت HCG، مقدار تیروکسین آزاد و TSH به محدوده طبیعی برمی گردند (۴). افزایش غلظت T3 و T4 سرم در حاملگی طبیعی نتیجه افزایش گلوبولین متصل شونده به تیروکسین (Thyroid Binding Globulin=TBG) است. تغییرات TBG در اوایل حاملگی صورت گرفته و بین هفته ۱۶ تا ۲۰ بارداری غلظت آن به دو برابر افزایش می یابد (۵).

مطالعات نشان داده اند تولید تیروکسین (T4) در طول حاملگی ۵۰ درصد افزایش پیدا می کند. غلظت TBG بلافاصله بعد از زایمان شروع به کاهش نموده و در عرض ۴ تا ۶ هفته به میزان طبیعی خود برمی گردد. همزمان با آن غلظت T3 و T4 سرم نیز به مقدار قبل از بارداری خود می رسند. در صورتی که تیروئید طبیعی و ذخیره ید کافی باشد، غده تیروئیدی با شرایط فوق انطباق پیدا می کند و تظاهرات غیرطبیعی به وجود نمی آید. در مواقعی که اشکال در عمل سلول های تیروئید باشد و یا کمبود ید وجود داشته باشد، بزرگ شدن تیروئید و کاهش تولید هورمون ها عارض می شود (۶).

میلی گرم در ۱۰۰ میلی لیتر، و گروه دوز بالا میزان، ۱۰۰ میلی گرم در ۱۰۰ میلی لیتر از پودر متی مازول حل شده در آب تا پایان دوران حاملگی دریافت نمودند. روش درمان با متی مازول، به عنوان روشی مناسب جهت القاء کم کاری تیروئید می باشد (۱).

در هر سه گروه؛ مدت حاملگی، تعداد موش هایی که زایمان موفق داشتند و وزن نوزادان در روز اول تولد مورد ارزیابی قرار گرفتند. همچنین بعد از پایان دوره بارداری موش های مادر تشریح و خون گیری بعمل آمد و مقدار T3 و T4 آنها اندازه گیری شد. جهت سنجش میزان هورمون ها در سرم خون بعد از تولد نوزادان، موش های مادر جهت آنالیز سطح هورمون های تیروئیدی آماده شدند. بعد از بیهوشی و تشریح موش های مادر از بزرگ سیاهرگ زیرین خون گیری صورت گرفت. نمونه خونی جمع آوری شده به مدت ۲ ساعت در دمای اتاق قرار داده شد. بعد از شکل گیری لخته خونی ویال ها در سانتریفیوژ در دور ۴۰۰۰ rpm به مدت ۳۰ دقیقه قرار داده شد و سرم خون جهت سنجش میزان هورمون های تیروئیدی جدا و تا زمان انجام سنجش در دمای ۲۵- درجه سانتی گراد نگهداری شد. فرایند تیمار تا روز تولد نوزادی ادامه یافت. روز تولد نوزاد موش روز صفر نوزادی (PNO) در نظر گرفته شد. در خصوص موش های آبستن، روز زایمان و تعداد موش هایی که زایمان موفق داشتند ثبت گردید. در خصوص موش های متولد شده، تعداد، جنسیت، در روز تولد در جداول مربوطه ثبت شد. جهت سنجش T3, T4 از کیت الایزی T3, T4 (پادتن گستر ایثار، ایران) براساس سنجش ایمنولوژیکی آنزیمی رقابتی استفاده شد.

برای تجزیه و تحلیل داده ها از نرم افزار آماری SPSS نسخه ۲۲ استفاده گردید. برای مقایسه بین گروه ها از روش آنالیز واریانس یک طرفه (ANOVA) و متعاقب آن از تست توکی (Tukey) استفاده شد. داده ها به صورت میانگین  $\pm$  انحراف معیار بیان و تفاوت کلیه مقادیر با  $P < 0.05$  معنی دار تلقی گردید.

برای کنترل و درمان پرکاری تیروئید به کار می رود. متی-مازول سنتز هورمون های تیروئیدی را در غده تیروئید مهار می کند. در واقع این دارو از تشکیل هورمون های تیروئیدی از یدورها و تیروزین جلوگیری می کند. بخشی از مکانیسم عمل این دارو، مهار آنزیم تیروئید پراکسیداز است که برای یددار شدن تیروزین ضروری است و بخشی دیگر، جلوگیری از مزدوج شدن دو تیروزین یددار برای تشکیل تیروکسین یا تری یدوتیرونین است (۱).

### روش ها

این تحقیق، یک مطالعه تجربی می باشد، که در آزمایشگاه جنین شناسی و کشت سلول دانشگاه علوم پزشکی همدان انجام پذیرفت. برای این منظور، تعداد ۳۰ سر موش ماده بالغ نژاد NMRI (انستیتو پاستور ایران)، خریداری شده از مرکز حیوانات دانشگاه علوم پزشکی همدان با میانگین وزنی حدود ۲۸ گرم انتخاب شدند. شرایط نگهداری حیوانات در حیوان خانه از نظر دما، رطوبت، نور، تغذیه و سایر عوامل زیستی تحت کنترل بود. دمای محیط  $2 \pm 22$  درجه سانتیگراد و رطوبت آن ۳۰ تا ۴۰ درصد بود. از لحاظ میزان تابش نور نیز در هر شبانه روز، موش ها در یک تناوب ۱۲ ساعت تاریکی و ۱۲ ساعت روشنایی نگهداری شدند. همچنین، در طی فرایند تیمار به مواد غذایی و نیز آب آشامیدنی آزادانه دسترسی داشتند.

در این مطالعه؛ از اصول اخلاقی در نگهداری و پرورش و کار با حیوانات آزمایشگاهی در نگهداری و تیمار موش های تحت آزمون تبعیت گردید. در هر قفس به طور تصادفی یک سر موش نر بالغ در کنار یک سر موش ماده بالغ قرار داده شد. روز مشاهده پلاک واژینال روز صفر جنینی (E0) در نظر گرفته شد. بعد از دوره تطابق با محیط، و همچنین بعد از اطمینان از باروری موش ها در روز چهارم بعد از مشاهده پلاک حاملگی؛ در اواسط روز سوم بارداری موش های نر از قفس ها خارج و موش های حامله به طور تصادفی به ۳ گروه تقسیم شدند: گروه کنترل، گروه با دوز پایین و گروه با دوز بالای متی مازول. گروه کنترل، آب خالص، گروه دوز پایین، میزان ۲۰

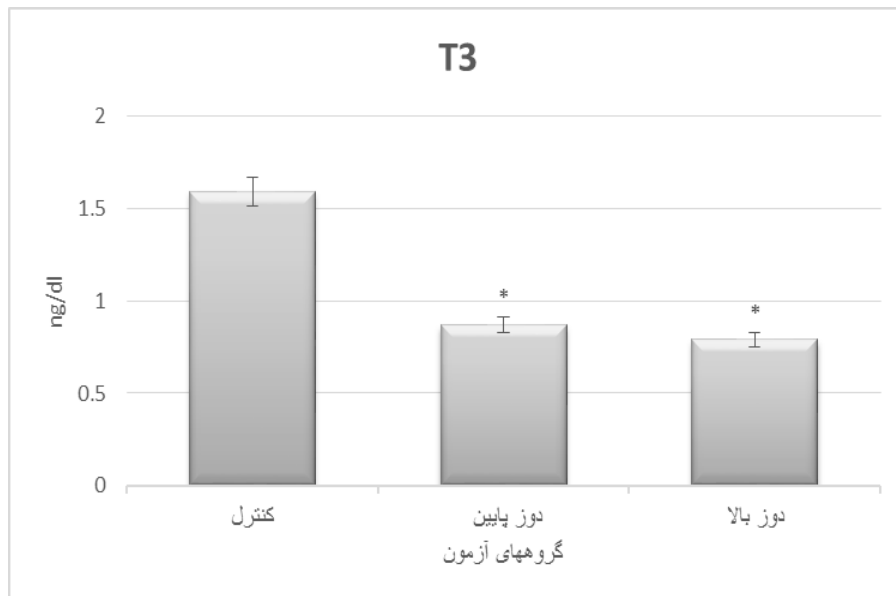
نتایج

نسبت به گروه کنترل شد. اختلاف سطح هورمون T3 در دو گروه دوز بالا ( $P < 0/044$ ) و دوز پایین ( $P < 0/040$ ) نسبت به یکدیگر معنادار بود. میزان این هورمون در گروه کنترل  $0/117 \pm 1/590$ ، در گروه دوز پایین  $0/028 \pm 0/870$  و در گروه دوز بالا  $0/022 \pm 0/790$  بود (جدول ۱، نمودار ۱). همچنین سطح هورمون T4، در دو گروه دوز بالا و دوز پایین با یکدیگر اختلاف معناداری داشتند. میزان این هورمون در گروه کنترل  $1/27 \pm 1/333$ ، در گروه دوز پایین  $0/816 \pm 8$  و در گروه دوز بالا  $1/054 \pm 6$  بود (جدول ۱، نمودار ۲).

هورمون های تیروئیدی T3 و T4 در مطالعه حاضر، بعد از اتمام دوره بارداری و بعد از تشریح موش های ماده بالغ و انجام خون گیری، میزان هورمون تیروئیدی سنجیده شد. نتایج حاصل از مطالعه نشان می دهد که؛ سطح هورمون های تیروئیدی در گروه های دوز بالا و دوز پایین نسبت به گروه کنترل با یکدیگر اختلاف معنی داری داشتند. استفاده از دوزهای پایین و بالای متی مازول، باعث کاهش سطح هورمون های T3 و T4 در گروه های متی مازول با دوز پایین و دوز بالا

جدول ۱. میانگین سطح تغییرات هورمون تیروئیدی T3 و T4 در سرم موش های گروه های تحت آزمون

مقادیر	متغیرهای آماری	کنترل	دوز پایین	دوز بالا	p-value گروه کنترل و دوز بالا	p-value گروه کنترل و دوز پایین
T3 هورمون (ng/dl)	انحراف از معیار $\pm$ میانگین	$0/117 \pm 1/590$	$0/028 \pm 0/870$	$0/022 \pm 0/790$	0/044	0/040
T4 هورمون (ng/dl)	انحراف از معیار $\pm$ میانگین	$1/27 \pm 1/333$	$0/816 \pm 8$	$1/054 \pm 6$	0/016	0/022



نمودار ۱. میانگین هورمون T3 در سرم موش های گروه های تحت آزمون



نمودار ۲. میانگین هورمون T4 در سرم موش های گروه های تحت آزمون

طول دوره باروری: نتایج حاصل از مطالعه نشان داد که؛ بین تغییرات هورمون های تیروئیدی و طول دوره باروری در گروه دوز بالا (P= ۰/۵۵۸) و دوز پایین متی مازول (P= ۰/۳۳۴)

جدول ۲. طول دوره باروری در گروه های تحت آزمون نسبت به گروه کنترل

متغیرهای آماری	کنترل	دوز پایین	دوز بالا	p-value گروه کنترل و دوز پایین	p-value گروه کنترل و دوز بالا
طول دوره بارداری	۰/۰۵۴±۲۰	۱/۱۵۴±۲۲	۱/۱۵۴±۲۳	۰/۳۳۴	۰/۵۵۸
انحراف از معیار ± میانگین					

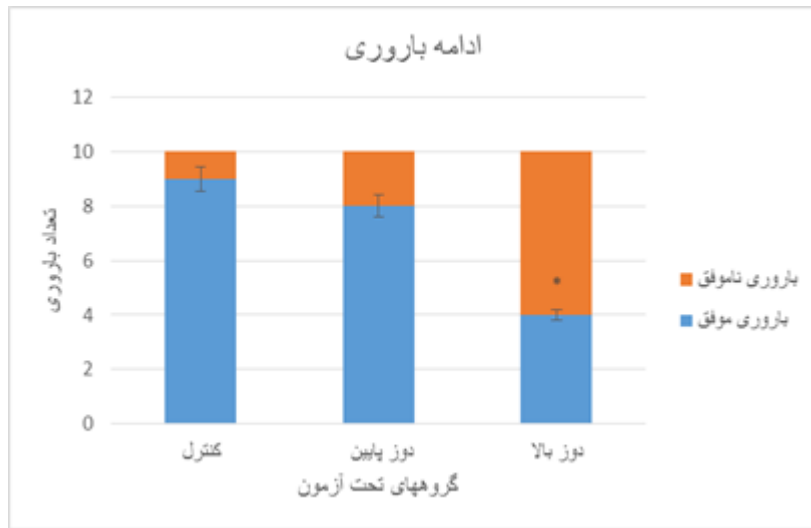


نمودار ۳. طول دوره باروری در گروه های تحت آزمون و گروه کنترل

تغییرات هورمون های تیروئیدی بر تعداد موش های با زایمان موفق: بر اساس نتایج این مطالعه، در دوز بالای متی مازول (P<۰/۰۳۲)، کاهش در تعداد موش هایی که زایمان موفق داشتند، دیده شد و در دوز پایین متی مازول این کاهش معنی-دار نبود (P=۰/۶۸۸) (جدول ۳، نمودار ۴).

جدول ۳. بررسی تغییرات هورمون های تیروئیدی بر تعداد موش های دارای زایمان موفق

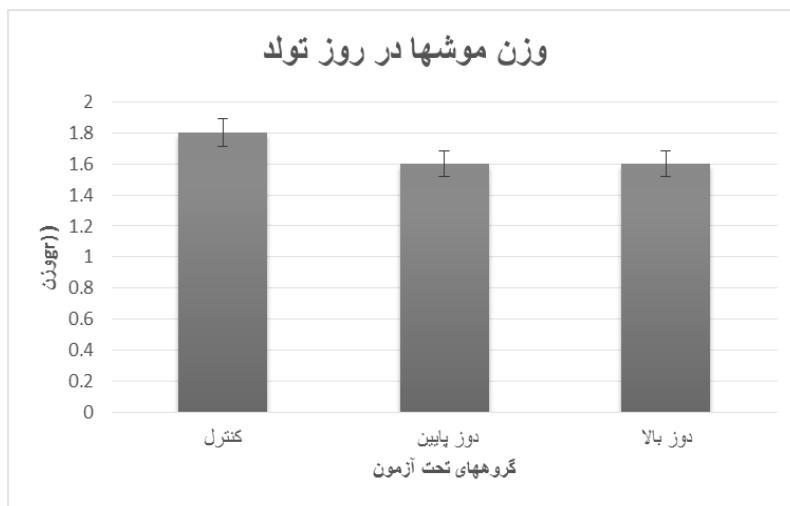
باروری	سطوح باروری	کنترل	دوز پایین	دوز بالا	p-value	p-value
باروری	تعداد باروری موفق	۹	۸	۴	۰/۶۸۸	گروه کنترل و دوز پایین
	تعداد باروری ناموفق	۱	۲	۲		
	گروه کنترل و دوز بالا				۰/۰۳۲	



نمودار ۴. تغییرات هورمون های تیروئیدی بر تعداد موش های با زایمان موفق

گروه های با دوز پایین ( $P=0/61$ ) و دوز بالای متی مازول ( $P=0/61$ ) وجود ندارد (نموداره).

تغییرات هورمون های تیروئیدی بر وزن نوزادان یک روزه: نتایج به دست آمده نشان می دهد که، در میانگین وزن نوزادان بین گروه های تحت آزمون و کنترل اختلاف معنی داری در

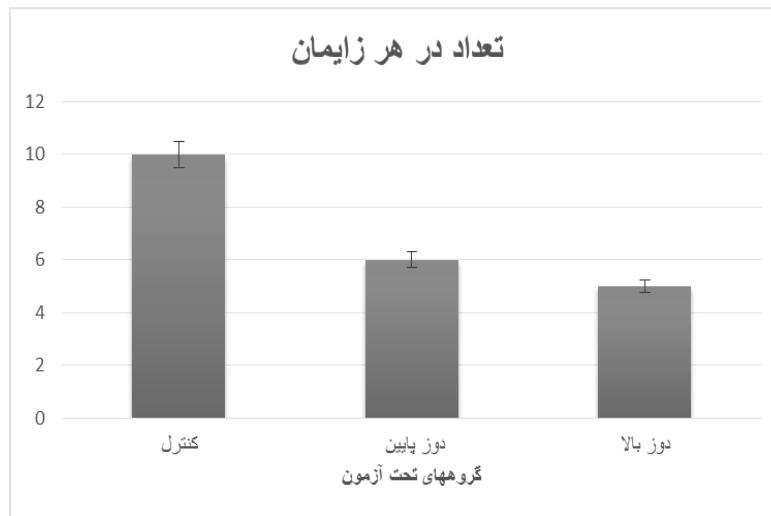


نمودار ۵. تغییرات هورمون های تیروئیدی بر وزن نوزادان یک روزه

در گروه های متی مازول با دوز بالا ( $P<0/042$ ) و دوز پایین ( $P<0/039$ ) با یکدیگر اختلاف معناداری داشتند. به طوری که،

تغییرات هورمون های تیروئیدی بر تعداد نوزادان در یکبار زایمان موفق موش های مادر: نتایج به دست آمده در این بررسی نشان داد، تعداد نوزادان در یکبار زایمان موفق در موش های مادر،

در گروه کنترل  $10 \pm 1/104$ ، در گروه دوز بالا  $5 \pm 1/054$ ، و در گروه دوز پایین  $6 \pm 1/104$  بود (نمودار ۶).



نمودار ۶. تغییرات هورمون‌های تیروئیدی بر تعداد نوزادان در یکبار زایمان موفق موش‌های مادر در گروه‌های آزمون و کنترل

#### بحث

بر میزان هورمون‌های لوتئینی و تستوسترون در موش صحرائی (۱۴) همخوانی داشت.

نتایج این تحقیق نشان داد که، تجویز متی مازول سبب کاهش معنی‌دار در تعداد زایمان‌های موفق گردید. براساس بیشتر مطالعات انجام شده، کم کاری تیروئید با افزایش شیوع وقایعی از قبیل سقط جنین، جدا شدن زودرس جفت، کم وزنی هنگام تولد، مرگ داخل رحمی جنین و افزایش نوزادان با دیسترس تنفسی متولد شده با کم کاری تیروئید همراه است (۱۵، ۱۶). نشان داده شده است که اگر کم کاری تیروئید در دوران بارداری تشخیص داده نشود و یا به درستی درمان نشود، در ۶۰ درصد بارداری‌ها به سقط و عدم زایمان موفق می‌انجامد. مطالعه Abalovich و همکاران در راستای تأیید این مطلب است (۱۷).

همچنین، این فرضیه نیز تقویت می‌شود که هورمون‌های تیروئیدی ممکن است بر ترشح هورمون‌های تولیدمثلی مؤثر باشند. هورمون‌های تیروئیدی فرایند رشد تخم را افزایش داده، و وضعیت تیروئید مادر و ورودی TSH با موفقیت رشد و بقای جنین ارتباط دارد (۱۸). کم کاری محور تیروئیدی مادر در دوران آبستنی بر تکوین جنینی - جفتی تاثیر گذاشته، فرایند تکوین جفت را مختل و تکثیر سلول‌های تروفوبلاستی را کاهش

نتایج مطالعه حاضر، نشان داد که تجویز متی مازول سبب کاهش معنی‌دار سطح هورمون‌های تیروکسین و تری‌یدوتیرونین گردید. از طرفی با افزایش میزان متی مازول، کاهش سطح هورمون‌های تیروئیدی نیز بیشتر دیده شد. پس بین کم کاری تیروئید القاء شده و میزان دوز تجویز شده متی مازول، رابطه مستقیمی وجود دارد. نتایج این مطالعه تأیید می‌کند که متی مازول با تأثیر بر تولید هورمون‌های تیروئیدی، مهارکننده ای قوی برای هورمون‌های این غده و القاء کننده کم کاری تیروئید می‌باشد (۸). بنابراین نتایج این مطالعه تأیید می‌کند که متی مازول با تأثیر بر تولید هورمون‌های تیروئیدی، مهارکننده ای قوی برای هورمون‌های این غده و القاء کننده کم کاری تیروئید می‌باشد. در واقع متی مازول از تشکیل هورمون‌های تیروئیدی از یدورها و تیروزین‌جلوگیری می‌کند. بخشی از مکانیسم عمل این دارو، مهار آنزیم تیروئید پراکسیداز است که برای یدادر شدن تیروزین، ضروری است و بخشی دیگر، جلوگیری از مزدوج شدن دوتیروزین‌یددار برای تشکیل تیروکسین یا تری‌یدوتیرونین است (۱). که با نتایج مطالعه یوسف وند در رابطه با اثر کم کاری تیروئیدی القاء شده با متی مازول (۱۳) و محمدزاده در رابطه با تاثیر مصرف متی مازول

دلیل باشد که کم کاری تیروئید سبب کاهش سنتز پروتئین ها و کاهش فعالیت تقسیم میتوزی سلول های بدن گردیده و روند بیوشیمیایی وابسته به رشد سلول ها را تضعیف کرده و از این طریق منجر به کاهش وزن بدن و لاغری حیوانات شده باشد. کم کاری تیروئید مصرف غذا را کاهش داده و پرکاری تیروئید آن را افزایش می دهد، و این کاهش مصرف غذا بر اثر تجویز داروی آنتی تیروئیدی می تواند یکی از علل کاهش وزن باشد (۲۷). پژوهش ها نشان می دهد که در حیوانات با کم کاری تیروئید معمولاً افزایش در کاتابولیسم پروتئین همراه با کاهش توده ماهیچه ای، کاهش سنتز پروتئین ها، ویتامین ها، کاهش فاکتور رشد و کاهش جذب روده ای کربوهیدرات ها رخ می دهد (۲۸).

براساس نتایج مطالعه حاضر، کم کاری تیروئید بر طول دوره بارداری تأثیری نداشت. براساس نتایج مطالعات، علل مرکزی (هیپوتالاموس-هیپوفیزی) کم کاری تیروئید در زمان بارداری نادر بوده طول دوره باروری در شرایط هیپوتیروئیدی افزایش داشته که به نظر می رسد که دلیل آن نقش هورمون های تیروئیدی بر تکوین جسم زرد می باشد (۵، ۲۹). هیپوتیروئیدیسم باعث نقص در استروئیدهای جنسی زنان می-شود که این عمل از طریق ایجاد اختلال در محور هیپوتالاموس-هیپوفیز تخمدان است (۵). پژوهشی که در سال ۲۰۰۷ روی بلدرچین بالغ صورت گرفت نشان می دهد که، هیپوتیروئیدیسم القایی توسط متی مازول، غلظت سلول های پلاسمایی LH در مقایسه با گروه کنترل شده است. این محققان اعلام کردند که ارتباط بین وضعیت تیروئید و عملکرد دستگاه باروری، به خاطر اثر مستقیمی است که کم کاری تیروئید بر روی محور هیپوفیزی-گنادی دارد (۲۶).

براساس نتایج این مطالعه، تعداد نوزادان در یکبار زایمان موفق موش های هیپوتیروئیدی شده نسبت به گروه کنترل کاهش یافت. ارتباط شناخته شده ای بین کم کاری تیروئید و کاهش میزان باروری و تعداد نوزادان وجود دارد، که در کم کاری بالینی تیروئید شدیدتر از نوع تحت بالینی آن می باشد (۳۰).

می دهد (۱۹). همچنین هورمون تیروئیدی با اثر بر روی سلول های تروفوبلاستی تولید فاکتور پروتئینی شبه EGF (Epidermal growth factor) را در این دسته از سلول ها افزایش می دهد (۲۰، ۲۱). این فاکتور پروتئینی فعالیت تکثیری سلول های سیتوتروفوبلاستی را تحریک نموده و در تداوم لانه گزینی نقش دارد (۲۲). از اینرو، در نتیجه کاهش سطح هورمون های تیروئیدی و افزایش سلول های تروفوبلاستی میزان تولید فاکتور شبه EGF کاهش پیدا نموده و لذا در تداوم لانه گزینی اختلال ایجاد می گردد، از طرفی هیپوتیروئیدی می تواند در سایتوکاین های التهابی ناحیه جفت نیز تغییراتی ایجاد نماید (۲۳). لذا با توجه به نقش هایی که در مورد هورمون های تیروئید ذکر گردید در هیپوتیروئیدی شدید تعداد کمتری از موش ها موفق شدند دوران باروری خود را به اتمام برسانند و زایمان موفق داشته باشند.

نتایج مطالعه ای نشان داد که کم کاری تیروئیدی القاء شده با متی مازول، ضمن تغییر در هورمون های تیروئیدی، سبب کاهش در سطح هورمون تستوسترون در موش صحرایی شد. در مطالعه ای در سال ۲۰۰۳ بر روی بلدرچین بالغ، هیپوتیروئیدیسم القایی توسط متی مازول باعث کاهش غلظت T4 و کاهش عمده بر سطح گنادوتروپین ها شد (۲۴). چندین مطالعه بیان کردند که هیپوتیروئیدیسم، با کاهش عمدی در گنادوتروپین های پلازما همراه است (۹، ۲۵)، در حالی که در برخی مطالعات دیگر، چنین اثراتی مشاهده نشد (۱۰-۱۲). مطالعات نشان می دهد نقش هورمون های تیروئیدی در بلوغ ساختار و عملکرد تولیدمثلی در انسان و جوندگان به هم شبیه است (۴، ۸).

براساس نتایج حاصل از مطالعه حاضر، وزن نوزادان در گروه های مصرف کننده دارو نسبت به گروه کنترل اختلاف معناداری با یکدیگر نداشت، که با نتایج مطالعه یوسف وند و همکاران بر روی موش صحرایی مغایرت داشت (۲۶). نتایج مطالعه آنان نشان داد؛ وزن حیوانات در گروه های تیمار نسبت به گروه کنترل کاهش معنی داری یافته بود. کاهش وزن شاید به این



## نتیجه‌گیری

در مجموع طبق نتایج به دست آمده می‌توان گفت؛ کم کاری تیروئید القاء شده توسط متی مازول، وابسته به دوز می‌تواند بر ادامه باروری و زایمان موفق اثر داشته باشد و باعث کاهش تعداد زاده‌ها و افزایش سقط جنین گردد.

## تشکر و قدردانی

این مطالعه با حمایت مالی دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم تحقیقات تهران از محل کمک هزینه پایان نامه دکتر آقای

حمیدرضا عادلی بهروز (کد طرح: ۹۲۰۰۴۰۷۵) و امکانات آزمایشگاهی آزمایشگاه جنین شناسی و کشت سلول دانشگاه علوم پزشکی همدان انجام شده است. نویسندگان مراتب قدردانی خود را از مسئولین مربوطه اعلام می‌نمایند.

## تضاد منافع

در این پژوهش هیچ گونه تعارض منافی توسط نویسندگان گزارش نشده است.

## References

- Cooper DS. Antithyroid drugs. *New England Journal of Medicine*. 2005;352(9):905-17.
- Kumar S, Pandey AK, AbdulRazzaque WA, Dwivedi DK. Importance of micro minerals in reproductive performance of livestock. *Veterinary world*. 2011;4(5):230.
- Delange F, Bürgi H, Chen ZP, Dunn JT. World status of monitoring of iodine deficiency disorders control programs. *Thyroid*. 2002;12(10):915-24.
- Bremner AP, Feddema P, Leedman PJ, Brown SJ, Beilby JP, Lim EM, et al. Age-related changes in thyroid function: a longitudinal study of a community-based cohort. *The Journal of Clinical Endocrinology*. 2012;97(5):1554-62.
- Özerdem A, Tunca Z, Çımrın D, Hıdıroğlu C, Ergör G. Female vulnerability for thyroid function abnormality in bipolar disorder: role of lithium treatment. *Bipolar disorders*. 2014;16(1):72-82.
- Clark AA, Dotson CD, Elson AE, Voigt A, Boehm U, Meyerhof W, et al. TAS2R bitter taste receptors regulate thyroid function. *The FASEB Journal*. 2014;29(1):164-72.
- Negro R, Schwartz A, Gismondi R, Tinelli A, Mangieri T, Stagnaro-Green A. Increased pregnancy loss rate in thyroid antibody negative women with TSH levels between 2.5 and 5.0 in the first trimester of pregnancy. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2010;95(9):E44-E8.
- Weetman AP. Immunity, thyroid function and pregnancy: molecular mechanisms. *Nature Reviews Endocrinology*. 2010;6(6):311.
- Chan S, Boelaert K. Optimal management of hypothyroidism, hypothyroxinaemia and euthyroid TPO antibody positivity preconception and in pregnancy. *Clinical endocrinology*. 2015;82(3):313-26.
- Casey BM, Thom EA, Peaceman AM, Varner MW, Sorokin Y, Hirtz DG, et al. Treatment of subclinical hypothyroidism or hypothyroxinemia in pregnancy. *New England Journal of Medicine*. 2017;376(9):815-25.
- Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. *Harrison's manual of medicine*. 2005.
- Reuss ML, Paneth N, Pinto-Martin JA, Lorenz JM, Susser M. The relation of transient hypothyroxinemia in preterm infants to neurologic development at two years of age. *New England Journal of Medicine*. 1996;334(13):821-7.
- Yousofvand N, mohammadzadeh E, kazemi M, yavari F, dezfoolinezhad S. The Effect of Methimazole-Induced Hypothyroidism on Serum Levels of Copper and Zinc in Albino Rats. *sjimu*. 2013; 20 (4) :107-116
- Mohamadizadeh E, Yousofvand N, Kazemi M. Effect of methimazole-induced hypothyroidism on serum levels of LH and testosterone and weights of testes and thyroid gland in rat. *Physiol Pharmacol*. 2011; 15 (2) :182-189

15. Casey BM, Dashe JS, Wells CE, McIntire DD, Byrd W, Leveno KJ, et al. Subclinical hypothyroidism and pregnancy outcomes. *Obstetrics & Gynecology*. 2005;105(2):239-45.
16. Sahu MT, Das V, Mittal S, Agarwal A, Sahu M. Overt and subclinical thyroid dysfunction among Indian pregnant women and its effect on maternal and fetal outcome. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2010;281(2):215.
17. Abalovich M, Gutierrez S, Alcaraz G, Maccallini G, Garcia A, Levalle O. Overt and subclinical hypothyroidism complicating pregnancy. *Thyroid*. 2002;12(1):63-8.
18. Stagnaro-Green A, Chen X, Bogden JD, Davies TF, Scholl TO. The thyroid and pregnancy: a novel risk factor for very preterm delivery. *Thyroid*. 2005;15(4):351-7.
19. Ajmani SN, Aggarwal D, Bhatia P, Sharma M, Sarabhai V, Paul M. Prevalence of overt and subclinical thyroid dysfunction among pregnant women and its effect on maternal and fetal outcome. *the Journal of Obstetrics and Gynecology of India*. 2014;64(2):105-10.
20. Potlukova E, Jiskra J, Telicka Z, Springer D, Limanova Z. Universal screening for thyroid disorders in pregnancy: Experience of the Czech Republic. *A New Look at Hypothyroidism: InTech*; 2012.
21. Mintziori G, Goulis DG. In vitro fertilization pregnancy rates in levothyroxine-treated women with hypothyroidism. *Thyroid*. 2012;22(12):1298-9.
22. Ananth CV, Berkowitz GS, Savitz DA, Lapinski RH. Placental abruption and adverse perinatal outcomes. *Jama*. 1999;282(17):1646-51.
23. Porter MB, Brumsted JR, Sites CK. Effect of prolactin on follicle-stimulating hormone receptor binding and progesterone production in cultured porcine granulosa cells. *Fertility and sterility*. 2000;73(1):99-105.
24. Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, Azizi F, Mestman J, Negro R, et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid*. 2011;21(10):1081-125.
25. Marwaha R, Chopra S, Gopalakrishnan S, Sharma B, Kanwar R, Sastry A, et al. Establishment of reference range for thyroid hormones in normal pregnant Indian women. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2008;115(5):602-6.
26. Weng Q, Saita E, Watanabe G, Takahashi S, Sedqyar M, Suzuki AK, et al. Effect of methimazole-induced hypothyroidism on adrenal and gonadal functions in male Japanese quail (*Coturnix japonica*). *Journal of Reproduction and Development*. 2007;53(6):1335-41.
27. Ahn HS, Welch HG. South Korea's thyroid-cancer "epidemic" turning the tide. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(24):2389-90.
28. Yasuda H. Rankl, a necessary chance for clinical application to osteoporosis and cancer-related bone diseases. *World journal of orthopedics*. 2013;4(4):207.
29. Casey B, de Veciana M. Thyroid screening in pregnancy. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2014;211(4):351-3. e1.
30. Heartin E, Walkinshaw S, Clark RE. Successful outcome of pregnancy in chronic myeloid leukaemia treated with imatinib. *Leukemia & lymphoma*. 2004;45(6):1307-8.

## The Effect of Methimazole-Induced Hypothyroidism on fertility in female Rats

Hamid Reza Adeli Bhroz<sup>1</sup>, Kazem Parivar<sup>1\*</sup>, Iraj Amiri<sup>2</sup>, Nasim Hayati Roodbari<sup>1</sup>

1. Department of Biology, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran

2. Anatomy and Embryology Department, Medical School, Hamadan University of Medical Science, Hamadan, Iran

Corresponding author: kazem\_parivar@yahoo.com

### Abstract

**Background & Aim:** Thyroid hormones play critical roles in regulating body metabolism, reproduction, fertility, and the continuation of fertility and delivery. Therefore, this study was designed to investigate the effects of thyroid hormones on fertility rate, duration of pregnancy, childbirth success rate, number of neonates and weight of one-day old female mice.

**Methods:** 30 adult female mice were selected with the mean weight of 28 g and divided into three groups: Control group, pure water, low dose group, receiving 20 mg/100 ml, and high dose group receiving 100 mg/100 ml of Methimazole powder dissolved in water until the end of pregnancy. In each group, the duration of pregnancy, the number of successful delivery and the weight of newborns were evaluated on the first day of birth. Also, after the end of pregnancy, the mice were sacrificed, then blood samples were taken and the serum levels of thyroid hormones level were measured. In this study, SPSS software version 22 and one way ANOVA were used to analyze the data.

**Results:** The rate of successful delivery among different groups were as follows: 9/10 in control group, 8/10 in low dose group and 4/10 in high dose group in which the reduction rate was statistically significant compared to the control group ( $P = 0.032$ ). The pregnancy period in both experimental groups did not show a significant increase compared to the control group, the number of newborns in each successful delivery showed a significant decrease compared to the control group in both experimental groups (low dose 0.039, high dose 0.042).

**Conclusion:** The study suggests that reducing thyroid hormone after insemination can also affect embryo-fetal development, reducing births and increasing abortions.

### Keywords:

Hypothyroidism,

Methimazole,

Fertility,

Mature Mice

©2018 Torbat Heydariyeh University of Medical Sciences. All rights reserved.

**How to Cite this Article:** Adeli Bhroz HR, Parivar K, Amiri I, Hayati Roodbari N. The Effect of Methimazole-Induced Hypothyroidism on fertility in female Rats. Journal of Torbat Heydariyeh University of Medical Sciences. 2018;6(3):37-47.