SEBHA UNIVERSITY JOURNAL VOL.03 NO. 1 2024
DOI: 10.51984/SUCP.V3I1.3492

مجلة جامعة سبها
Sebha University Journal

Journal homepage: https://sebhau.edu.ly/journal/index.php/CAS

دراسة تأثير القصور الدرقي على الحمل في اناث الجرذان

*فتحية عبدالرحمن علي إبراهيم و ناجي موسى لجي الخير

قسم علم الحيوان، كلية العلوم، جامعة سبها، ليبيا

الملخص

استخدم في هذا البحث ثلاثون جرذ نوع ويستر البينو، بهدف التحقق من تأثير عقار بروبيل ثيوراسيل المستحدث للقصور الدرقي على وظيفة الحمل والأنماط الظاهرية لنسل الجرذان ،ومنها 10 ذكور للتزاوج فقط، وقسمت 20أنثى إلى مجموعتين وهي الضابطة و المعاملة، وحددت مراحل الدورة الشبقية للإناث عن طريق أختبار المسحة المهبلية، وتم إحداث القصور الدرقي التجريبي بعقار بروبيل ثيوراسيل بجرعة تركيزها 10 مليجرام\كجم لمدة 30 يوم بواسطة التجريع الفموي.و سجلت فترة الحمل وعدد الجراء في كلا المجموعتين وكذلك تم أخذ أوزان الجراء خلال فترة 4 أسابيع بواسطة الميزان الحساس. وكانت من نتائج هذه الدراسة ظهور واضح للخلايا الطلائية المنواة والمتقرنة خلال مرحلة ماقبل الشبق مقارنة بمرحلة الشبق حيت تم ملاحظة عدد من الخلايا الكبيرة المنواة مع ارتفاع عدد الخلايا الطلائية المتقرنة. كما سجلت نتائج الأنماط الظاهرية للجرذان فروق غير معنوية على مستوى فترة الحمل وعدد الجراء، بينما حقق العقار نتائج سلبية على الجرذان من خلال انخفاض أوزان الجراء لدى المجموعة المعاملة 24.93 ±88 مقارنة بالضابطة.

الكلمات المفتاحية:

الحمل
النسل
الدورة الشبقية
بروبيل ثيوراسيل
اناث الجرذان

Studing the effect of hypothyroidism on pregnancy in female rats

*Fathia Abdul Rahman Ali, Naji Musa Laji Al-Khair

Department of Zoology, Faculty of Science, University of Sabha, Libya

ABSTRACT

Thirty albino Wistar rats were used in this research to investigate the effect of the hypothyroidism-inducing drug propylthiouracil on the pregnancy function and phenotypes of rat offspring, including 10 males for mating only, and 20 females were divided into two groups, namely control and treated, and the stages of the estrous cycle of females were determined by vaginal swab test. The stages of the estrous cycle of females were determined by vaginal smear test, and experimental hypothyroidism was induced with propylthiouracil at a concentration of 10 mg/kg for 30 days by oral cavage. The pregnancy period and number of pups were recorded in both groups and the weights of the pups were taken during a 4-week period using a sensitive scale. The results of this study showed a clear appearance of nucleated and keratinised epithelial cells during the proestrus phase compared to the estrus phase, where a number of large nucleated cells were observed with a high number of keratinised epithelial cells. The phenotypic results of rats showed non-significant differences in the pregnancy period and the number of pups, while the drug achieved negative results on the rats by reducing the weight of the pups in the treatment group 24.93±88 compared to the control.

Keywords:

Pregnancy
Offspring
Estrous Cycle
Propylthiouracil
female rats

المقدمة

يتم إطلاق هرمونات الغدد الصماء في الدم عن طريق غدد أو خلايا متخصصة حيث ترتبط بالمستقبلات الموجودة على الأعضاء المستهدفة وتبدأ العديد من العمليات الفسيولوجية، والغدة الدرقية أحد أنواع الغدد الصماء وتقع تحت العضلات اللامية والقصيرة إلى الجانبية وأمام القصبة الهوائية وأسفل الحنجرة وتتكون من فصين أيمن وأيسر وتحتوي على العديد من الحويصلات، ولهادور مهم في تنظيم الأيض القاعدي [1] . تعد هرمونات الدرقية ضرورية لوظيفة التناسل الطبيعية، وتعمل مباشرة على أنسجة المبيض والرحم والمشيمة عبر مستقبلات نووية محددة، وبشكل غير مباشر من خلال تفاعلات متعددة مع هرمونات أخرى مثل هرمون الأستروجين والبرولاكتين، وهي أساسية لعمل الجهاز التناسلي الأنثوي؛ لأنها تقوم بتعديل عملية التمثيل

*Corresponding author.
E-mail addresses: fa.ibrahim@sebhau.edu.ly, (N. M. L. Al-Khair) najimlaji2@gmail.com
Article History : Received 30 January 2024 - Received in revised form 13 May 2024 - Accepted 25 May 2024

الغذائي، واضطرابات هرموناتها تؤدي إلى ضعف الخصوبة والعقم عند الإنسان والحيوان[2].

كما إن أكثر اعتلالات الغدة شيوعاً هو القصور الدرقي Hypothyroidism وهو عبارة عن اضطراب غدي ناتج عن نقص إفراز Triiodothyronine (T_3) Thyroxine (T_4)، وقمع دخولهما إلى الأنسجة المحيطة، وأغلب حالات القصور هي أولية بطبيعتها وتنشأ من إعتلال الدرقية نفسها مثل العلاجات التي تدمر أنسجة الغدة، أو تتداخل مع إنتاج الهرمون أو بسبب اضطرابات النخامية وتحت المهاد [3] .

يسبب القصور العديد من الأضرار والمضاعفات على المدى الطويل وتأثيرات جهازية وهي أمراض تضخم القلب والأوعية الدموية، ويؤثر القصور الدرقي على التناسل يؤدي إلى خلل في الجهاز التناسلي الأنثوي وتأخر البلوغ، وضعف في وظيفة المبيض الفسيولوجية ونقص إفراز الهرمونات الجنسية وانقطاع الإباضة والعقم، واضطراب في عمليات الأيض وسرطان الغدة وأمراض ضغط الدم [4].

ولهرمونات الدرقية تأثيرات على الحمل والولادات الناتجة، ويسبب نقصها في مجموعة من الإضطرابات كعدم انتظام الدورة الشبقية والعقم وضعف في الوظيفة التناسلية، والإجهاض المتكرر، وارتفاع ضغط الحمل وانفصال المشيمة ونزيف ما بعد الولادة، ومضاعفات أخرى على الجراء مثل انخفاض الوزن وتشوهات جسدية [5].

المواد وطرق العمل

1. حيوانات الدراسة:

استخدم في هذه التجربة 30جرذ نوع Western albino rats, 20 أنثى و 10ذكور للتزاوج ، حيث تراوحت أوزانها من 160جم الى 189 جم، و تم تربية الجرذان في حجرة ببيت الحيوان التابع لقسم علم الحيوان بكلية العلوم / جامعة سبها ، وأعطيت لها عليقة غذائية متزنة كما في جدول1، ووفر الماء بصورة حرة، وجهزت الظروف وكانت درجة حرارة الغرفة22-25م°

وقسمت إلى مجموعتين هما:

-المجموعةالضابطة Control group :

وهي 10إناث غير مصابة بالقصور زوجت مع 5 ذكور سليمة.

-المجموعةالمعاملة Treatment group :

وهي 10إناث جرعت فموياً بجرعة تركيزهاmg/kg10من بروبيل ثيوراسيل ثم زوجت مع 5 ذكور سليمة.

جدول 1 يبين تراكيز العليقة الغذائية

مركبات العليقة	التراكيز
البروتينات	22-18%
الدهون	3.76%
الألياف	3.90%
الكالسيوم	0.70%
الفوسفور	0.45%
الحديد	0.25%

2. فحص الدورة الشبقية Examination of Estrous Cycle

تم تحديد مرحلة الدورة الشبقية حسب أنواع الخلايا الطلائية التي لوحظت في اختبار المسحة المهبلية Vaginal Smear Test و هي من الطرق المستخدمة على نطاق واسع لتحديد مراحل الدورة في إناث الجرذان وتتطلب الفحص المجهري لخلايا الإفراز المهبلي بشكل دقيق وتعتبر هذه الطريقة أقل استهلاكاً للوقت وأقل تكلفة مقارنة بالطرق الأخرى وتم اجراؤها كالآتي :

-وضع الجرذ وأقدامه الأمامية مقيدة مع رفع الذيل لرؤية المهبل.

- تم شطف الخلايا المهبلية عن طريق إدخال كمية قليلة بمعدل 100 µl بلطف من الماء المقطر باستخدام الماصة.

- إدخال السائل ببطء في المهبل مع السحب مرة أخرى إلى الحافة،والتكرار حوالي 4 إلى 5 مرات.

- التأكد من أن الماصة موضوعة عند مدخل القناة المهبلية ولا تخترق فتحة المهبل.

- وضع السائل الذي يحتوي على بضع قطرات من المعلق الخلوي على شريحة زجاجية وتجفيفها بالهواء.

- تغطية الشريحة الزجاجية بغطاء ساتر وفحصها تحت المجهر الضوئي على الفور عند قوة تكبير 40X و100X [**6**] و[7].

3. احداث القصور الدرقي التجريبي

Induction of experimental hypothyroidism

استخدم عقار بروبيل ثيوراسيل التابع لشركة تصنيع Admeda Arzneimittel GmbH الألمانية وهو عبارة عن أقراص بيضاء، وتحتوي العلبة على 100 قرص بتركيزmg 50 من المادة الفعالة لإحداث قصور الدرقية وكانت الجرعة المستخدمةmg/kg10 ،وذلك عن طريق التجريع الفموي Oral Cavage ، حسب وزن كل جرذ وكانت مدة التجربة 30 يوم [8] و[9] .

كما يعد بروبيل ثيوراسيل Propylthiouracil أحد الأدوية التي تسببت في القصور الدرقي وهو عقار يعتمد على الثيوكربونات ويستخدم في تثبيط الإفراز الدرقي في المصل [10] .

4. الأنماط الظاهرية لنسل الجرذان Phenotypes of rat off spring

من المعايير التي تم دراستها في مجموعات التزاوج [11] و[12] تتمثل في الآتي:

-تم تسجيل طول فترة الحمل لكل جرذ في مجموعتي تزاوج السالبة والموجبة.

-تم أخذ أوزان الجراء وملاحظة الأشكال بعد الولادة مباشرة وعلى مدى 4 أسابيع بواسطة ميزان حساس لملاحظة فروقات الوزن خلال مدة التجربة .

-تقدير عدد الجراء لكل جرذ في مجموعتي تزاوج السالبة والموجبة.

5. التحليل الإحصائي Statistical Analysis

حللت البيانات التي تم الحصول عليها من نتائج الدراسة بإستخدام تحليل التباين أحادي الإتجاه **(ANOVA)** بإستعمال البرنامج الإحصائي **SPSS** الإصدار **20** مع إستعمال اختبار **Least significant difference (LSD)** و **f)-test)**، وذلك للحصول على أقل فرق معنوي بين مجاميع الدراسة، وكانت القيمة **P-valve <0.05** ذات دلالة إحصائية. ونوع التصميم المستخدم في التجربة هو تام العشوائية(متجانس)، كما يستخدم هذا التصميم في الحالات التي تتصف فيها الوحدات التجريبية بدرجة عالية من التجانس. وبناءاً عليه تكون المعادلة الرياضية لنموذج التصميم هي:

$Ti= \mu+\beta i + eij$

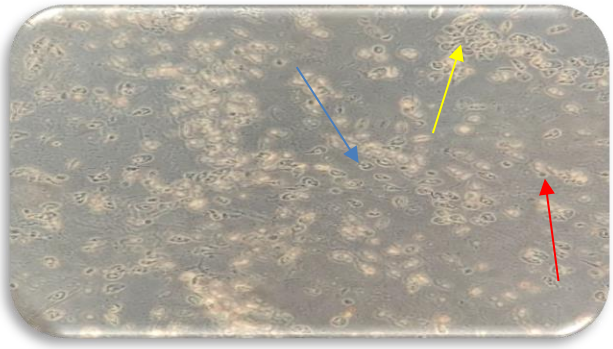
حيث Ti قيمة المتغير، μ المتوسط العام، βi تأثير المعاملة، eij هوالخطأ العشوائي.

النتائج

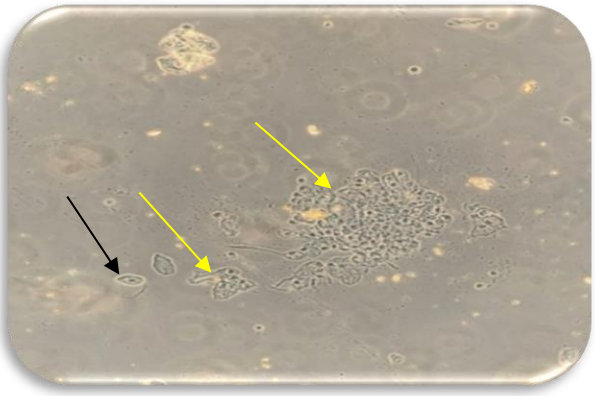
-فحص الدورة الشبقية Estrous Cycle Examination

أظهرت النتائج تغيرات مورفولوجية شكل1 في مرحلة ما قبل الشبق Proestrus حيث لوحظ وجود أعداد وفيرة للخلايا الطلائية الصغيرة البيضاوية الشكل والتي تكون ذات حجم ومظهر واحد، وعلى هيئة عناقيد أو صفائح أو بشكل مفرد، بالإضافة إلى عدد قليل من الخلايا الطلائية المتقرنة

والعدلات، أما في مرحلة الشبق Estrus شكل 2 بينت النتائج وجود العديد من الخلايا الطلائية المتقرنة كبيرة الحجم، على هيئة كتل متجمعة وخلايا غير منتظمة الشكل وسيتوبلازم حبيبي وخلايا طلائية كبيرة منواة.



شكل 1:يبين اختبار المسحة المهبلية (مرحلة ماقبل الشبق) : خلايا طلائية صغيرة منواة Small Nucleated Epithelial(السهم الأزرق)، العدلات Neutrophils(السهم الأحمر) ، خلايا طلائية متقرنة منواه Anucleated Keratinized Epithelial Cells(السهم الأصفر))، قوة التكبير100X



شكل2:يبين اختبار المسحة المهبلية (مرحلة الشبق): خلايا طلائية كبيرة منواة Large Nucleated Epithelial Cells(السهم الأسود)، خلايا طلائية متقرنة منواهAnucleated Keratinized Epithelial Cells (السهم الأصفر)، قوة التكبير100X.

. الأنماط الظاهرية للنسل الجرذان phenotypes off spring rats

-تأثير القصور الدرقي على فترة الحمل

Effect of hypothyroidism on Pregnancy period

بعد تزاوج إناث المجموعة الضابطة والمعاملة مع ذكور سليمة، وعند حدوث حمل بينت نتائج جدول2 عدم وجود فروق معنوية ذات دلالة إحصائية بين المجموعتين خلال فترة التجربة ، وهذا يعني عدم وجود فروق بين متوسط المجموعتين خلال مدة الحمل.

جدول2: تأثير القصور الدرقي على فترة الحمل.

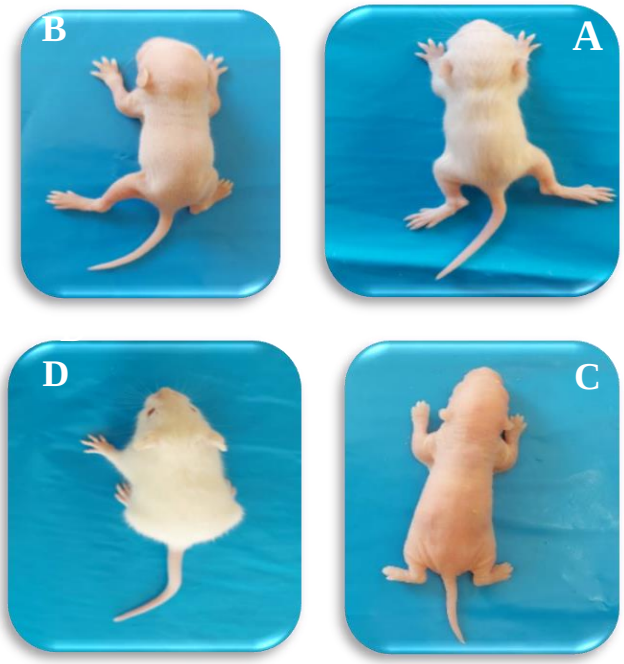
P-Value	Std. Deviation	Mean	Groups	variable
0.51	1.79	26.20	C	Pregnancy period
	9.68	29.20	T	

C: Control.،T:Treatment

-تأثير القصور الدرقي على أوزان وأشكال الجراء

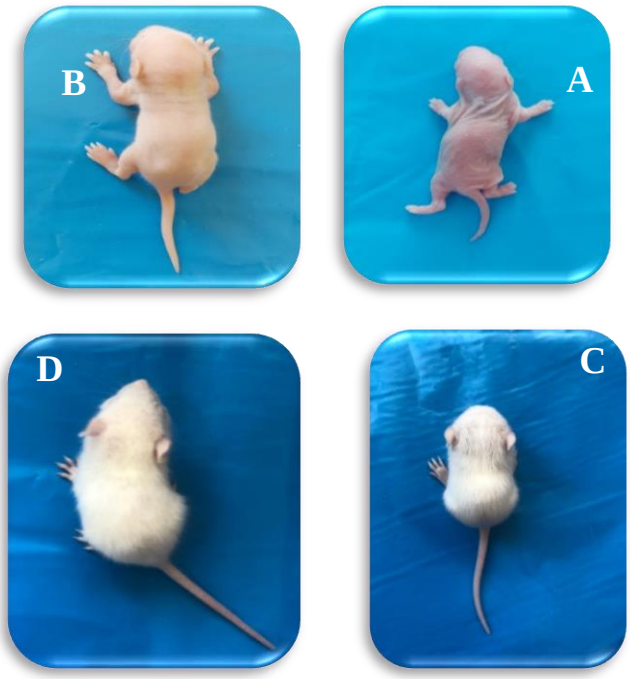
Effect of hypothyroidism on weights and shapes of puppy

بعد تزاوج إناث المجموعة الضابطة مع ذكور سليمة، لملاحظة أوزان الجراء الناتجة خلال 4 أسابيع متتالية، حيث أوضحت نتائج الولادات للمجموعة شكل 3 أن الجراء لايوجد بها تشوهات ووزنها طبيعي ويتراوح من 3-8 مليجرام.



شكل 3: يبين جراء المجموعة الضابطة A:الأسبوع الأول،B:الأسبوع الثاني ،C: الأسبوع الثالث ،D: الأسبوع الرابع.

كما تم تزاوج إناث المجموعة المعاملة بالقصور الدرقي مع ذكور سليمة لملاحظة أوزان الولادات الناتجة خلال 4 أسابيع متتالية، ويتضح من النتائج الموضحة في شكل 4 أن هناك انخفاض طفيف في أوزان الجراء الناتجة.



شكل4: يوضح جراء المجموعة الضابطة الموجبة A:الأسبوع الأول ،B:الأسبوع الثاني ،C: الأسبوع الثالث،D: الأسبوع الرابع.

لمعرفة الفروق بين متوسط أوزان المجموعتين (الضابطةوالمعاملة) تم تسجيل أوزان الجراء الخاضعة للتجربة، وكماهو موضح في جدول 3 لوحظ وجود انخفاض معنوي في وزن الأجنة عند مستوى الدلالة (P<0.05) لدى المجموعة الضابطة الموجبة مقارنة بالسالبة وذلك خلال الأسابيع الأربعة.

جدول3: تأثير القصور الدرقي على أوزان الجراء (mg)

4thWeek mean±S.D	3rdWeek mean±S.D	2edWeek mean±S.D	1st Week mean±S.D	Weeks / Groups
7.88±24.93	7.38±16.74d	1.41±9.65b	1.42±6.79a	C
8.65±16.08d	6.91±11.54e	3.61±6.71c	2.26±4.04a	T 10mg/kg

C: Control,T:Treatment

- تأثير القصور الدرقي على عدد الجراء

Effect of hypothyroidism on number of puppy

لم تسجل نتائج تأثير القصور على عدد الجراء وجود أي فروق معنوية ذات دلالة إحصائية بين المجموعتين الضابطة والمعاملة، كماهومبين في جدول4 0.07 (P>0.05)، بالرغم من أن متوسط المجموعة المعاملة أعلى من الضابطة.

جدول4: تأثير القصور الدرقي على عدد الجراء.

Std.Deviation	Mean	Groups	variable
1.30	4.20	C	Number puppy
3.21	7.40	T 10 mg/kg	

C: control,T:Treatment.

المناقشة

الأنماط الظاهرية لنسل الجرذان phenotypes off spring rats

-.تأثير القصور الدرقي على فترة الحمل

Effect of hypothyroidism on pregnancy period

أظهرت نتائج هذه الدراسة أن إحداث القصور الدرقي لم يكن له أي تأثير معنوي على فترة الحمل لدى المجموعة الضابطة مقارنة بالمعاملة، وهذا يتطابق مع نتائج [13] ،وربما السبب هو جرعة PTU المستخدمة في التجربة أقل من اللازم ولم تؤثر على نتائج الحمل السلبية وإحداث خلل وظيفي في الدرقية، أو أن مجموعة إحداث القصور تحتاج إلى فترة طويلة من تلك المعتمدة في الدراسة، وذلك لإن كثير من الدراسات تفيد أن propylthiouracil هو خيار أكثر أمان وفعالية لعلاج النساء الحوامل أثناء الفرط الدرقي [14].

-تأثير القصور الدرقي على أوزان وأشكال الجراء

Effect of hypothyroidism on puppy weights and shapes

أن أوزان الجراء الناتجة من تزاوج إناث المجموعة الضابطة مع ذكور سليمة خلال 4 أسابيع من الولادة، حيث أظهرت نتائج الأشكال المدروسة أن الجراء لا يوجد بها تشوهات ووزنها طبيعي وهذا يدعم نتائج دراسات [15]والتي أوضحت أن عمر الحمل يقاس من بدايته والذي يمثل اليوم الجنيني الأول بعد 24 ساعة من حدوثه وتستمر المدة من 21 إلى 23 يوم ويصل وزن الجرو عند الولادة 5.9 gm- 6.4، وتلعب المشيمة دورًا هاما في نقل T_3 وT_4 وفي وقت مبكر من الحمل ويكونTBG أكثر ارتباطاً بـT_4 ويؤدي ارتفاع مستوى HCG في الأسبوع الأول من الحمل إلى تفاعله مع مستقبلات TSH ،مما يؤدي إلى زيادة T_4 الحر في انثى الحمل الطبيعية ويصل T_4 خلال الأسبوع الرابع من الحمل إلى الجنين [16].

في حين أن أوزان الولادات الناتجة من تزاوج إناث المجموعةالمعاملة و المستحدثة بالقصور الدرقي مع ذكور سليمة خلال 4 أسابيع من الولادة، أظهرت الأشكال انخفاض طفيف في أوزان الجراء وأظهرت النتائج انخفاض معنوي في أوزان الجراء لدى المجموعة المعاملة مقارنة بالضابطة، وهذا يتواكب مع نتائج [17]والتي أفادت أن الوزن علامة مهمة على نمو الجرو وتطوره وتغذيته ويعد انخفاضه عند الولادة أو من عوامل الخطر الرئيسية لوفيات الأجنة، وترتبط بزيادة مخاطر الإصابة بالأمراض منها القصور الدرقي، ويعتمد توافر هرمون الغدة إلى حد كبير على نقله من مشيمة الأم خاصة خلال الحمل، على النقيض من ذلك ارتبطت تركيزات TSH و T_4 للأم بشكل عكسي مع وزن الولادات حيث ارتبط T_4 بالحمل المتأخر أما TSH بالوزن عند الولادة، ولإن هرمون الدرقية ينظم عمليات التمثيل الغذائي في كل من الأم والجنين طوال فترة الحمل ويتحكم في نمو الجنين عن طريق تسهيل مرورها عبر المشيمة وتنظيم العمليات الأيضية، واستهلاك الجلوكوز والأكسجين لدى الجنين، بالإضافة إلى العوامل الأخرى التي تؤثر بشكل مباشر على نمو الهيكل العظمي[18].

كما أن إضطرابات القصور تؤدي إلى حدوث نتائج سلبية على الأم والجنين وذلك بسبب حدوث تغييرات خلال فترة الحمل نتيجة للإجهاد الأيضي [19] و [20].

وأثناء الحمل تحدث مضاعفات نتيجة القصور الدرقي كزيادة خطر الأجهاض التلقائي والمتكرر وارتفاع ضغط الحمل وفقر الدم، وانقطاع المشيمة ونزيف مابعد الولادة، والولادة المبكرة وتقييد نمو الجنين داخل الرحم(ضيق الجنين) وسكري الحمل وانخفاض أوزان الجراء وتشوهات خلقية للجراء وتعاني الولادات من ضعف الحركة، وارتبطت هذه التشوهات بمستويات T_4 للأم فإن علاج اليود في وقت مبكر خلال الأسبوع الأول من الحمل يحسن من نتائج الولادات، وأن الأم تعاني أيضاً من نقص هرمون الغدة إلا أن الجرو يحافظ على T_4 و TSH طبيعيًا، ويزيد القصور من موت الولادات الناتجة، ويؤثر سلبًا على الأداء العقلي، وكما تعاني جرذان القصور البالغة من خلل وظيفي في محور الغدة النخامية والمبيض ، ولذلك يرتبط القصور لدى الأمهات بمعدل خصوبة في النسل لأن هرمونات الغدة تشارك بقوة في تنظيم نمو الجسم خلال فترات نمو الجراء وحديثي الولادة، من خلال تحفيز إنتاج عوامل النمو، وقد تعاني أمهات القصور من فترة حمل طويلة وأجنة أصغر في الحجم، وقد تؤدي زيادة مدة الحمل إلى التغلب على الحجم الأصغر للأجنة، ويؤول تراجع بلوغ النسل إلى انخفاض وزن الجسم بسبب تأخر نمو الأعضاء التناسلية أو صغر حجمها[21].

تعد هرمونات الدرقية ضرورية لنمو وتطور الجراء، ويؤدي نقصها بشكل طفيف إلى اضرار مختلفة بالدماغ والأعصاب والحركة [22]،والإعتلال الوظيفي في الغدة يؤثر على عمل الأنسجة الدهنية ويؤدي إلى عدم انتظام التمثيل الغذائي ،ويعزز تراكم الدهون وإختلال وظائف الميتوكوندريا في العضلات الهيكلية في الجرذان البالغة [23] و [24].

كما إن ارتفاع مستوى TSH مرتبط بزيادة خطر فقدان الحمل لأنه يرتبط عكسيا بمستويات HCG و القصور قد يكون له مضاعفات على الجنين في بداية الحمل مما يضعف قدرته على تحمل الإجهاد من خلال زيادة حدوث الضائقة الجنينية أثناء الولادة، والتي تؤدي إلى إعاقة نمو الجنين واضطراب الجهاز العصبي لأن مستوى T_4 للأم مهم للنمو الهيكلي والعصبي للجنين [25].

-تأثير القصور الدرقي على عدد الجراء

Effect of hypothyroidism on the number of puppy

بينت نتائج الدراسة أن إحداث القصور لم يكن له أي تأثير معنوي على عدد الجراء لدى المجموعة الضابطة مقارنة بالمعاملة، وهذا يتطابق مع نتائج [,26] والتي أوضحت أن السبب يرجع أما إلى الجرعة المستحدث بها المرض غير كافية أو أن السبب يعود إلى مجموعة قصور الغدة التي تتطلب زمن أطول من تلك المعتمدة في الدراسة.

References

[1]- J. F. Silva, N. M. Ocarino, and R. Serakides.2018. Thyroid hormones and female reproduction, *Biology of Reproduction*, vol. 99, no. 5, pp. 907–921, doi: 10.1093/biolre/ioy115.

European Journal of Endocrinology, vol. 175, no. 5, pp. R219–R230, doi: 10.1530/EJE-16-0410.

[15]- Z. Hamouli-Said, F. Tahari, F. Hamoudi, and F. Hadj-Bekkouche.2007.Comparative study of the effects of pre and post natal administration of a thyroid drug on testicular activity in adult rat," *Folia Histochemica et Cytobiologica*, vol. 45, no. SUPPL. 1, pp. 51–57.

[16]- E. M. Torres, U. M. Weyrauch, R. Sutcliffe, and S. B. Dunnett.2008. A rat embryo staging scale for the generation of donor tissue for neural transplantation, *Cell Transplantation*, vol. 17, no. 5, pp. 535–542, doi: 10.3727/096368908785096006.

[17]- L. C.2020a. Insignificant Effect of Isolated Hypothyroxinemia on Pregnancy Outcomes During the First and Second Trimester of Pregnancy, *Frontiers in Endocrinology*, vol. 11, no. October, pp. 1–7, doi: 10.3389/fendo.2020.528146.

[18]- S. Shantanam and MUELLER.2018. HHS Public Access, *Physiology & behavior*, vol. 176, no. 1, pp. 139–148, doi: 10.1016/S2213-8587(20)30061-9.Association.

[19]- S. Marak.2017. Thyroid hormone treatment among pregnant women with subclinical hypothyroidism: US national assessment," *BMJ (Online)*, vol. 356, no. January, pp. 1–12, doi: 10.1136/bmj.i6865.

[20]- R. K. Sahay and V. S. Nagesh.2012. Review Article Hypothyroidism in pregnancy, *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, vol. 16, no. 3, doi: 10.4103/2230-8210.95667.

[21]- S. Nazarpour, F. R. Tehrani, M. Simbar, M. Tohidi, H. A. Majd, and F. Azizi.2017. Effects of levothyroxine treatment on pregnancy outcomes in pregnant women with autoimmune hyroid disease, *European Journal of Endocrinology*, vol. 176, no. 2, pp. 253–265, doi: 10.1530/EJE-16-0548.

[22]- D. C.2021b. Maternal hypothyroidism during pregnancy alters the function of the retinol-binding protein 4-mediated mitochondrial permeability conversion pore in the kidneys of offspring rats," *Clinics*, vol. 76, pp. 1–8, doi: 10.6061/clinics/2021/e2096.

[23]- T. Xia, X. Zhang, Y. Wang, and D. Deng. 2018. Effect of maternal hypothyroidism during pregnancy on insulin resistance, lipid accumulation, and mitochondrial dysfunction in skeletal muscle of fetal rats," *Bioscience Reports*, vol. 38, no. 4, pp. 1–10, doi: 10.1042/BSR20171731.

[24]- N. H. Van Mil.2012. Maternal hypothyroxinemia during pregnancy and growth of the fetal and infant head, *Reproductive Sciences*, vol. 19, no. 12, pp. 1315–1322, doi: 10.1177/1933719112450338.

[25]- P. Y. Su.2011. Maternal thyroid function in the first twenty weeks of pregnancy and subsequent fetal and infant development: A prospective population- based cohort study in China, *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, vol. 96, no. 10, pp. 3234–3241, doi: 10.1210/jc.2011-0274.

[26]- M. A. Khairinisa.2018. "In utero and postnatal propylthiouracil-induced mild hypothyroidism impairs maternal behavior in mice, *Frontiers in Endocrinology*, vol. 9, no. MAY, pp. 1–11, doi: 10.3389/fendo.2018.00228.

[2]- B. F. G., Cleary, M., Team, R. M., Holtermann, H., The, D., Agenda, N., Hinnebusch A, R., (2015). Anatomy and histology of the labortory Rat in TOxicology and Biomedical Research. In *Syria Studies* (Vol. 7, Issue 1).

[3]- S. Azim and C. Nasr.2019. Subclinical hypothyroidism: When to treat, *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, vol. 86, no. 2, pp. 101–110, doi: 10.3949/ccjm.86a.17053.

[4]- D. M. Wopereis.2018. The relation between thyroid function and anemia: A pooled analysis of individual participant data, *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, vol. 103, no. 10, pp. 3658–3667, doi: 10.1210/jc.2018-00481.

[5]- M. Abid, K. Kumar Sharma, S. Salman Ali, P. Chandra, A. Verma, and N. Ali Khan.2016. Complication and Management of Hypothyrodism, *Indian Journal of Drugs*, no. pp. 42–56.

[6]- A. F. Ajayi and R. E. Akhigbe.2020. Staging of the estrous cycle and induction of estrus in experimental rodents: an update, *Fertility Research and Practice*, vol. 6, no. 1, pp. 1–15, doi: 10.1186/s40738-020-00074-3.

[7]- M. C. Cora, L. Kooistra, and G. Travlos.2015. Vaginal Cytology of the Laboratory Rat and Mouse:Review and Criteria for the Staging of the Estrous Cycle Using Stained Vaginal Smears," *Toxicologic Pathology*, vol. 43, no. 6, pp. 776–793, doi: 10.1177/0192623315570339.

[8]- S. Singh, V. Panda, S. Sudhamani, and P. Dande. 2019. Protective effect of a polyherbal bioactive fraction in propylthiouracil-induced thyroid toxicity in ratsby modulation of the hypothalamic–pituitary–thyroid and hypothalamic–pituitary–adrenal axes, *Toxicology Reports*, vol. 7, no. J pp. 730–742, doi: 10.1016/j.toxrep.2020.06.002.

[9]- A. Kar, S. Panda, M. Singh, and S. Biswas.2022. "Regulation of PTU-induced hypothyroidism in rats by caffeic acid primarily by activating thyrotropin receptors and by inhibiting oxidative stress," *Phytomedicine Plus*, vol. 2, no. 3, p. 100298, doi: 10.1016/j.phyplu..100298.

[10]- H. G. El-Tantawi and F. S. Abozeid.2019. Impact of spirulina on propylthiouracil-induced hypothyroidism in albino rats, a histological, immunohistochemical and biochemical approach, *Egyptian Journal of Histology*, vol. 42, no. 4, pp. 849–860, doi: 10.21608/EJH. 16398.1159.

[11]- H. Rosenfeld, A. Ornoy, S. Shechtman, and O. Diav-Citrin.2009. Pregnancy outcome, thyroid dysfunction and fetal goitre after in utero exposure to propylthiouracil: A controlled cohort study, *British Journal of Clinical Pharmacology*, vol. 68, no. 4, pp. 609–617, doi: 10.1111/j.1365-2125. 03495.x.

[12]- Y. M.2022. Efficacy of propylthiouracil in the treatment of pregnancy with hyperthyroidism and its effect on pregnancy outcomes: A meta-analysis, *PLoS ONE*, vol. 17, no. 3 March, pp. 1–16, doi: 10.1371/journal.pone.0265085.

[13]- A. Y. 2021. Exposure to Propylthiouracil in the First Trimester of Pregnancy and Birth Defects: A Study at a Single Institution," *Journal of the Endocrine Society*, vol. 5, no. 3, pp. 1–6, doi: 10.1210/jendso/bvaa204.

[14]- P. Laurberg and S. L. Andersen.2016. Pregnancy and the incidence, diagnosing and therapy of Graves' disease,"