

M. Mehrabani Natanzi¹, M. Kamalinejad², J. Kamali¹, S. Parvari³, Z. Khodaii^{1*}

1. Dietary Supplements and Probiotics Research Center, Alborz University of medical Sciences, Karaj, Iran

2. Department of Pharmacognosy, School of Pharmacy, Shaheed Beheshti University of Medical Sciences and Health Services, Tehran, Iran

3. Department of Anatomy, Medical School, Alborz University of medical Sciences, Karaj, Iran

Effect of Consuming Iodized Salt on Fertility Indices in Male Adult Rats

Received:30 Dec. 2016; Accepted:3 Apr. 2017

Abstract

Introduction: Today about 27.4 percent of female 15-44 years and 1 percent of female in fertility age are affected by infertility. Iodine is a rare element that is essential for the synthesis of thyroid hormones. Concentration of the thyroid hormones in blood under the influence of iodine intake and changes in thyroid hormones levels interact with reproductive system. Today, all the people of Iran consuming iodized salt regardless of iodine status in their body. In this study according to high prevalence of the infertility among young couples, iodized salt intake on fertility in male rats were investigated.

Materials and Methods: In this study 20 male and 20 female adult Wistar rats were used. Twenty male adult Wistar rats were randomly divided into 2 groups. Including the control group and treatment group that received iodine and female adult Wistar were fed with a regular diet. Five male rats from each group were killed at the end of the fourth weeks in order to evaluate the possible effect of iodized salt on sperm analysis and weight of testis. After a month, male and female rats were placed in pairs in separate cages and their offspring were investigated in terms of number, gender and health.

Results: The result of this study showed that the number of healthy offspring of treated male rats was significantly lower than the control group.

Conclusion: Due to the negative effect of excessive iodine intake on fertility rate, it is recommended to couples to perform functional tests of their thyroid glands before intake of iodized salts.

Keywords: Iodized salt, fertility, male rat

***Corresponding Author:**
Dietary Supplements and Probiotics
Research Center, Alborz University
of medical Sciences, Karaj, Iran

Tel: 026-34336009
E-mail: zkhodaii@yahoo.com

تأثیر استفاده از نمک یددار بر شاخص‌های باروری موش‌های صحرائی آزمایشگاهی نر

محبوبه مهربانی نطنزی^۱، محمد کمالی
نژاد^۲، جمال کمالی^۳، ثریا پرووری^۴، زهره
خدایی^{۱*}

^۱ مرکز تحقیقات مکمل‌های غذایی و
پروبیوتیک ها، دانشگاه علوم پزشکی

البرز، کرج، ایران

^۲ گروه فارماکوتوزی، دانشکده داروسازی،
دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی،

تهران، ایران

^۳ کمیته تحقیقات دانشجویی دانشکده
پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی البرز،

کرج، ایران

^۴ گروه تشریح، دانشکده پزشکی، دانشگاه
علوم پزشکی البرز، کرج، ایران

تاریخ دریافت مقاله: ۹۵/۱۰/۱۰ ؛ تاریخ پذیرش: ۹۶/۱/۱۴

چکیده

مقدمه: امروزه ناباروری حدود ۲۷/۴ درصد زنان ۱۵ تا ۴۴ سال، ۱۱٪ زنان در سن باروری را تحت تأثیر خود قرار داده است. ید یک عنصر ریز مغذی است که برای سنتز هورمون‌های تیروئیدی ضروری می‌باشد. غلظت هورمون‌های تیروئیدی در خون تحت تأثیر میزان ید دریافتی بوده و تغییرات هورمون‌های تیروئیدی بر روی سیستم تولیدمثل مؤثر می‌باشد. امروزه تمام مردم ایران بدون توجه به وضعیت ذخایر ید بدن، نمک یددار مصرف می‌کنند. لذا با توجه به شیوع فراوان ناباروری در بین زوج‌های جوان، در این مطالعه تأثیر مصرف نمک یددار بر باروری موش‌های بزرگ آزمایشگاهی نر مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه از ۲۰ موش نر و ۱۰ موش ماده نژاد ویستار استفاده گردید که موش‌های نر به دو گروه تیمار کنترل تقسیم شدند، گروه تیمار ید دریافت کردند، گروه کنترل موش‌های ماده با رژیم معمولی تغذیه گردیدند. به منظور بررسی اثرات احتمالی نمک یددار بر وزن بیضه‌ها، در پایان هفته چهارم، به منظور بررسی تغییرات وزنی بیضه‌ها نسبت به وزن بدن، درصد تحرک و تعداد اسپرم و همچنین میزان ذخیره اسپرمی اپیدیدیم، ۵ موش نر از هر گروه توزین شده و کشته شدند. موش‌های نر باقیمانده با موش‌های ماده به صورت جفت‌جفت در قفس‌های جداگانه قرار داده شده و تعداد، جنسیت و سلامت نوزادان آن‌ها مورد بررسی قرار گرفت.

نتایج: نتایج حاصل از این مطالعه نشان داد که تعداد نوزادان سالم موش‌های نری که ید دریافت کرده بودند نسبت به گروه کنترل به طور معنی‌داری کمتر بود ($p < 0.05$). اما نتایج حاصل از آنالیز اسپرم بین دو گروه تفاوت معنی‌داری نداشت. **بحث و نتیجه‌گیری:** با توجه به تأثیر منفی دریافت نمک یددار بر میزان باروری، مصرف نمک یددار در افرادی که کمبود ید در رژیم غذایی خود ندارند، توصیه نمی‌شود.

کلمات کلیدی: نمک یددار، باروری، موش صحرائی نر

* نویسنده مسئول:

مرکز تحقیقات مکمل‌های غذایی و
پروبیوتیک ها، دانشگاه علوم پزشکی
البرز، کرج، ایران

۰۲۶-۳۴۳۳۶۰۰۹

E-mail: zkhodaii@yahoo.com

مقدمه

تأثیر هیپوتیروئیدی بر محور هیپوتالاموس، هیپوفیز و غدد جنسی و متابولیسم محیطی و هورمون‌های جنسی در مطالعات گذشته به خوبی مشخص شده است.^۱ مکانیسم دقیق این تأثیرات هنوز مشخص نیست و در بین تمام گونه‌ها یکسان نبوده و نتایج مطالعات مختلف، متفاوت می‌باشد. در موش‌هایی که از طریق دریافت T4 مبتلا به تیروتوکسیکوز شده بودند، سطوح گنادوتروپین‌های سرم کاهش یافته بود.^۲

امروزه بیشتر افراد بدون توجه به وضعیت ذخایر ید بدن، نمک یددار مصرف می‌کنند. با وجود مطالعات وسیعی که بر روی ارتباط عملکرد غده تیروئید و میزان هورمون‌های تیروئیدی با باروری و عوامل مؤثر بر آن انجام شده، تاکنون مطالعه‌ای درباره تأثیر استفاده از نمک یددار بر باروری صورت نگرفته است. لذا با توجه به توصیه همگانی به مصرف نمک یددار و شیوع بالای ناباروری در بین زوج‌های جوان، در این مطالعه تأثیر مصرف نمک یددار بر میزان باروری موش‌صحرایی نر مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روش‌ها

حیوانات مورد مطالعه

تعداد ۲۰ عدد موش صحرایی نر و ۱۰ موش ماده از نژاد ویستار با محدوده وزنی ۲۵۰-۲۰۰ گرم از انستیتو پاستور خریداری شدند. حیوانات به مدت یک هفته در شرایط دمایی ۲۴ درجه سانتی‌گراد و دوره نوری ۱۲ ساعت تاریکی و ۱۲ ساعت روشنایی قرار گرفتند. آب آشامیدنی حیوانات در تمام طول آزمایش آبلوله‌کشی شهری بود.

غذای حیوانات

غذای موش‌ها از مخلوط ۸۷/۵ درصد آرد گندم، ۶ درصد کازئین، ۵ درصد روغن بادام‌زمینی، ۰/۷۵ درصد کلسیم کربنات و ۰/۷ درصد سدیم کلراید تهیه شد.^۱ برای بررسی تأثیر نمک یددار بر باروری موش‌ها، در این مطالعه به هر کیلو از مخلوط فوق، به میزان ۰/۵۶ میلی‌گرم پتاسیم یدات اضافه شد. میزان ید اضافه‌شده با توجه به میزان ید موجود در نمک طعام یددار، یک کیلوگرم پتاسیم یدات در هر ۱۲۰۰۰ کیلوگرم نمک، محاسبه گردید.

حدود ۱۵ درصد زوج‌های جوان در سال اول زندگی مشترک خود باردار نشده و تحت درمان ناباروری قرار می‌گیرند. یک‌هشتم زوج‌ها برای فرزند نخست و یک‌ششم آن‌ها برای فرزند دوم دچار مشکل هستند. این مشکل در ۲۰ درصد موارد از سوی مردان بوده و در ۴۰ تا ۵۰ درصد موارد اثر هم‌افزایی با سایر فاکتورها را دارد.^{۱-۳} ید یک عنصر کمیاب است که برای سنتز هورمون‌های تیروئیدی ضروری می‌باشد. ید به فرم‌های مختلف سدیم یدید و نمک‌های پتاسیم (یدید و یدات) در طبیعت وجود دارد. ید از معده جذب شده و در غده تیروئید پس از اکسید شدن توسط آنزیم تیروپراکسیداز، به دنباله‌های تیروزین موجود در ساختمان تیروگلوبولین متصل شده و پس از ترشح هورمون TSH، تیروگلوبولین تجزیه شده و T3 و T4 آزاد می‌شود. T4 دارای ۶۵٪ ید بوده اما T3 دارای ۵۹٪ ید می‌باشد.^۴

از جمله مشکلات عمده موجود در نظام سلامت اختلال کمبود ید بوده است. مطالعات گذشته نشان داده‌اند که علت اصلی بروز گواتر، کمبود ید می‌باشد. کمبود ید از عوامل اصلی سقط جنین و ناباروری خانم‌های مبتلا به سقط مکرر و عقب‌ماندگی ذهنی نوزادان می‌باشد. از سال‌های گذشته تاکنون استفاده از نمک یددار برای پیشگیری از عوارض ناشی از کمبود ید به جمعیت ایران توصیه شده است.^۴

در مطالعه‌ای که توسط سالار کیا و همکارانش در سال ۲۰۰۷ در مناطق اندمیک گواتر انجام شد، مشخص شد که بعد از ۱ سال مصرف نمک ید دار در افراد مبتلا به گواتر و دارای ید کم، عملکرد غده تیروئید اصلاح شده، بعد از ۴ سال کمبود ید جبران شده و بعد از ۱۰ سال علائم و شیوع بیماری گواتر هم کاهش می‌یابد.^۵

مطالعات انجام‌شده در مورد غده تیروئید از سال ۱۹۷۰ تا ۲۰۰۰ نشان‌دهنده نقش مهم غده تیروئید بر هورمون‌های جنسی و باروری زنان و مردان می‌باشند. تأثیر تغییرات هورمون‌های تیروئیدی بر روی سیستم تولیدمثل، به‌طور وسیعی توسط مطالعات انسانی و حیوانی مورد بررسی قرار گرفته است. نتایج مطالعات حاکی از آن است که هرگونه تغییر در عملکرد غده تیروئید می‌تواند باعث کاهش فعالیت جنسی و قدرت باروری شود.^{۶ و ۷}

گروه های مورد آزمایش

موش‌های صحرایی نر به صورت تصادفی به دو گروه زیر تقسیم شده و در قفس‌های جداگانه نگهداری شدند:

گروه تیمار: این گروه به مدت ۴ هفته غذای تهیه شده فوق به همراه پتاسیم یدات دریافت کردند.

گروه کنترل: این گروه به مدت ۴ هفته غذای بدون پتاسیم یدات دریافت کردند.

بررسی تغییرات وزنی بیضه‌ها نسبت به وزن بدن

به منظور بررسی اثرات احتمالی نمک یددار بر وزن بیضه‌ها، در پایان هفته چهارم، ۵ عدد از موش‌های نر هر گروه توزین شده و توسط تزریق کتامین-زایلازین بیهوش و پس از باز کردن شکم حیوانات اندام‌های تناسلی خارج شدند. هر دو بیضه حیوانات توزین شده و نسبت وزن دو بیضه به وزن حیوان محاسبه شد.

تعیین میزان ذخیره اسپرمی اپیدیدیم

هر دو اپیدیدیم موش‌ها خارج و قطعه‌قطعه شده و به مدت ۲۰ دقیقه در سرم فیزیولوژی و انکوباتور ۳۷ درجه سانتی‌گراد غوطه‌ور شدند. پس از همگن کردن نمونه‌ها، قطره‌ای از این سوسپانسیون اسپرمی روی لام نئوبار قرار گرفته و بعد از گذشت ۲ دقیقه، زیر میکروسکوپ با بزرگنمایی ۴۰× مورد بررسی قرار گرفتند. تعداد کل اسپرم‌های موجود در ۱۰ میدان دید محاسبه شد.

بررسی درصد تحرک اسپرماتوزوئیدها

وازودفرآن‌های هر حیوان در ۵ میلی‌لیتر سرم فیزیولوژی ۳۷ درجه سانتی‌گراد و در محیط انکوباتور غوطه‌ور و قطعه‌قطعه شده و به آرامی تکان داده شدند تا اسپرم‌های موجود در محلول شناور شوند. نمونه‌ها زیر میکروسکوپ و با بزرگنمایی ۴۰× مورد بررسی قرار گرفته و درصد اسپرم‌های متحرک نسبت به کل تعداد اسپرم‌های موجود در ۱۰ میدان دید محاسبه شد.

بررسی درصد اسپرماتوزوئیدهای زنده

یک قطره از سوسپانسیون اسپرمی را با استفاده از رنگ ائوزین-

نگروزین رنگ‌آمیزی کرده و اسمیر تهیه شد. لام‌ها زیر میکروسکوپ با بزرگنمایی ۴۰× مورد بررسی قرار گرفتند و با توجه به جذب رنگ توسط سیتوپلاسم سلول‌های مرده، درصد اسپرم‌های زنده نسبت به تعداد کل اسپرم‌های موجود در ۱۰ میدان دید محاسبه شد.

بررسی میزان باروری موش‌های نر

پس از وزن کردن موش‌ها، ۲۴ ساعت بعد از آخرین تغذیه با غذای یددار، هر کدام از موش‌های نر با یک موش ماده هم‌نژاد، برای ۳ روز هم‌قفس شدند. بعد از سه روز موش‌های نر کشته شدند. سپس تا زمان زایمان موش‌های ماده، با غذا و آب معمولی تغذیه شدند. در پایان مطالعه برای هر موش، تعداد نوزادان زنده، نوزادان دارای نقص مادرزادی، جنسیت نوزادان و درصد مرده زایی ثبت شد.

تجزیه و تحلیل داده‌ها

تمام داده‌ها در مطالعه حاضر برحسب Mean±S.D بیان شده است و برای مقایسه ویژگی‌های کمی بین گروه‌ها از آنالیز واریانس یک‌طرفه و برای شناسایی اختلاف بین گروه‌ها از آزمون Tukey-Kramer استفاده شد و حداقل سطح معناداری $p < 0.05$ در نظر گرفته شد.

نتایج**اثر نمک یددار بر نسبت وزن بیضه‌ها به وزن بدن**

نسبت وزن بیضه‌ها به وزن بدن در گروه‌های کنترل و تیمار تفاوت معنی‌داری نداشتند (جدول ۱).

اثر نمک یددار بر میزان ذخیره اسپرمی اپیدیدیم

با توجه به نتایج حاصل، در میزان ذخیره اسپرمی اپیدیدیم، بین گروه‌های کنترل و تیمار، اختلاف معنی‌داری دیده نشد (جدول ۱).

اثر نمک یددار بر تحرک اسپرماتوزوئیدها

نتایج حاصل از بررسی میزان تحرک اسپرم‌ها نشان داد که بین نسبت تحرک اسپرم‌ها در گروه کنترل و تیمار، تفاوت معنی‌داری دیده نشد (جدول ۱).

جدول ۱: اثر نمک یددار بر شاخص‌های باروری موش‌های صحرائی نر

گروه‌ها	نسبت وزن بیضه‌ها به وزن بدن	میزان ذخیره اسپرمی اپیدیدیم	تحرک (%)	زنده‌مانی (%)
نان دارای نمک یددار	۰/۷۶±۰/۰۷	۱۱۸ ± ۶۱	۹۵/۶±۴/۵	۸۵/۶ ± ۳/۴
نان دارای نمک معمولی	۰/۷۱±۰/۰۱	۱۶۰ ± ۲۸	۹۷/۳±۳/۵	۸۵/۲± ۲/۷

جدول ۲: اثر استفاده از نمک یددار بر میزان باروری موش‌های صحرائی نر و ماده

گروه	میانگین تعداد نوزادان	میانگین تعداد نوزاد مرده	میانگین نوزادان نر	میانگین نوزادان ماده
گروه تیمار	۱۳/۲±۱/۳**	۱/۰±۰/۴*	۶/۸±۰/۴۴	۵/۴±۰/۵۴
گروه کنترل	۱۵/۵±۲/۱	۰±۰	۸/۵±۴/۹	۶/۵±۲/۱

اختلاف معنی‌دار با گروه کنترل * $p < 0.05$ و ** $p < 0.001$

اثر نمک یددار بر قابلیت زنده‌مانی اسپرماتوزوئیدها

نتایج به‌دست‌آمده از بررسی میزان زنده‌مانی اسپرم‌ها نشان داد که درصد اسپرم‌های زنده در دو گروه تفاوت معنی‌داری با یکدیگر نداشت (جدول ۱).

اثر نمک یددار بر میزان باروری

تعداد نوزادان زنده، درصد نوزادان نر و درصد مرده زایی برای گروه‌های مورد مطالعه در جدول ۲ نشان داده شده است. نتایج حاصل از این مطالعه نشان داد که تعداد نوزادان مرده در گروه تیمار نسبت به گروه کنترل به‌طور معنی‌داری کمتر بود ($p < 0.05$). همچنین میانگین تعداد نوزادان زنده و سالم گروه تیمار نسبت به گروه کنترل به‌طور معناداری کمتر بود ($p < 0.001$). هیچ‌گونه تفاوت معنی‌داری بین جنسیت نوزادان مشاهده نگردید.

بحث

نتایج حاصل از این مطالعه نشان داد که تعداد نوزادان سالم نرهایی که ید دریافت کرده بودند نسبت به گروه کنترل به‌طور معنی‌داری کمتر بود و مصرف نمک ید دار باعث کاهش باروری در موش‌های نر شد. تاثیر منفی مصرف ید در افراد با ذخیره کافی ید

با مکانیسم‌های مختلفی می‌تواند توضیح داده شود:

نتایج مطالعات گذشته نشان داده‌اند که عملکرد طبیعی تیروئید برای فرایند تولیدمثل بسیار ضروری می‌باشد. اگر فردی دارای ذخایر کافی ید در بدن باشد، افزایش جذب ید از طریق غذا باعث کاهش تولید T3 و T4 می‌شود. در مطالعه‌ای که توسط لانگ تان و همکارانش در سال ۲۰۱۵ بر روی ۸۵۴ زن و مرد انجام شد، تأثیر مصرف کافی و اضافی ید بر روی عملکرد غده تیروئید مورد بررسی قرار گرفت، نتایج مطالعه آن‌ها نشان داد که مصرف اضافه ید باعث بروز علائم بیوشیمیایی هیپوتیروئیدی می‌شود، و زنان نسبت به دریافت اضافه ید حساس‌تر می‌باشند.^{۱۱}

پیچاندی و همکارانش در سال ۲۰۱۴ تأثیر استفاده از ید اضافه در ۱۵۰ بیمار مبتلا به هیپوتیروئیدی را مورد بررسی قرار دادند. نتایج مطالعه آن‌ها نشان داد که مصرف زیاد ید باعث اختلال در عملکرد تیروئید شده و باعث القای هیپوتیروئیدی و افزایش میزان TSH و کاهش میزان T4 می‌شود.^{۱۲}

هم کاهش هورمون‌های تیروئیدی و هم افزایش آن‌ها با هیپرتروفی و هایپرپلازی سلول‌های فولیکولی و تغییر ترشح TSH همراه می‌باشد. کاهش تولید هورمون‌های تیروئیدی توسط غده تیروئید، منجر به مقدار بیشتر TSH توسط غده هیپوفیز پیشین می‌شود، در این شرایط غده تیروئید به دلیل آسیب به‌وسیله میزان

زن نابارور مبتلا به هیپوتیروئیدی ساب کلینیکال، به دلیل دریافت ید بالا از طریق غذا، بودند، انجام شد، مشخص شد که دریافت لوتیروکسین می‌تواند باعث افزایش احتمال بارداری شود.^۴ در مطالعه‌ای که توسط کورودا و همکارانش در سال ۲۰۱۴ بر روی ۱۵۶ زن مبتلا به هیپوتیروئیدی ساب کلینیکال بودند، انجام شد مشخص شد که بین میزان آنتی مولرین هورمون و TSH رابطه معکوس وجود دارد.^{۱۷}

یکی از مشکلات عمده موجود در نظام سلامت اختلال کمبود ید می‌باشد و بر اساس توصیه‌های بهداشتی، بیشتر افراد بدون توجه به وضعیت ذخایر ید بدن، نمک یددار مصرف می‌کنند و با توجه به نتایج حاصل از این مطالعه که نشان دهنده تأثیر منفی دریافت ید اضافه بر میزان باروری می‌باشد، توصیه به مصرف نمک ید دار در زوج‌های جوان پس از انجام تست‌های تیروئیدی و محرز شدن نیاز واقعی به ید، صورت گیرد. با توجه به اینکه در این مطالعه تست‌های ارزیابی عملکرد تیروئید انجام نشده است. بهتر است در مطالعات بعدی، فعالیت تیروئید نیز مورد بررسی قرار گیرد. از سوی دیگر چون مصرف ید بر میانگین تعداد تحرک اسپرم، زنده‌مانی و وزن بیضه تأثیر نداشته است، لازم است تست‌های مولکولی و ارزیابی عملکرد اسپرم در رابطه با تخمک نیز بررسی شود.

زیاد ید، قادر به پاسخ طبیعی به TSH نبوده و با وجود کسب میزان کافی ید هیپوتیروئیدیسم بروز می‌کند.^{۱۳،۱۴}

از سویی پژوهش‌های اخیر نشان داده‌اند که میزان گلوبولین‌های متصل به هورمون جنسی و استروئیدهای جنسی با هایپر و هیپوتیروئیدی، در هر دو جنس نر و ماده، ارتباط نزدیک دارد. تولیدمثل در جنس نر به‌طور منفی تحت تأثیر هایپوتیروئیدیسم و تیروتوکسیکوزیس قرار دارد. تیروتوکسیکوزیس باعث القای ابنرمالیتی در تحرک اسپرم و هیپوتیروئیدی باعث ناهنجاری در ریخت‌شناسی اسپرم می‌شود. تأثیر تغییرات هورمون تیروئید بر سیستم تولیدمثل به‌طور وسیع در حیوانات آزمایشگاهی مورد بررسی قرار گرفته است و معمولاً مشخص شده است که تغییر عملکرد طبیعی تیروئید با کاهش عملکرد جنسی و باروری همراه می‌باشد.^۴ مطالعات گذشته نشان داده‌اند که در حالت هیپوتیروئیدی توانایی پاسخ هیپوفیز پیشین به GnRh و به دنبال آن ترشح FSH و LH کاهش می‌یابد.^{۱۲}

ابتلا به هیپوتیروئیدی، باعث افزایش ترشح TRH و متعاقباً افزایش ترشح TSH و پرولاکتین و کاهش ترشح GnRH می‌گردد. معمولاً این تغییرات با استفاده از هورمون T4 اصلاح می‌گردند.^{۱۵} مطالعه‌ای توسط تاچی بانا و همکارانش در سال ۲۰۱۵ بر روی ۱۵۶

منابع

- Jungwirth A, Diemer T, Dohle G, Giwercman A, Kopa Z, Tournaye H, et al. Guidelines in male infertility. European Association of Urology 2013- 2014.
- Misso ML, Wong JL, Teede HJ, Hart R, Rombauts L, Melder AM, et al. Aromatase inhibitors for PCOS: a systematic review and meta-analysis. Human reproduction update. 2012;18(3):301-12.
- Association AU. The optimal evaluation of the infertile male: AUA best practice statement. Revised 2010- 2012.
- Patrick L. Iodine: deficiency and therapeutic considerations. Alternative medicine review: a journal of clinical therapeutic. 2008;13(2):116-27.
- Salarkia N, Hedayati M, Azizi F. Retrospective analysis of a long term iodine intervention program in rural Iran. International Journal of Endocrinology and Metabolism. 2007; (1, Winter):16-25.
- Krajewska-Kulak E, Sengupta P. Thyroid function in male infertility. Frontiers in endocrinology. 2013;4:174.
- Gao Y, Lee WM, Cheng CY. Thyroid hormone function in the rat testis. Frontiers in endocrinology. 2014;5.
- Shende SS, Mahajan VV, Iyer CM, Ghule SV, Tekade ML. The study of thyroid profile in primary infertile women. Current Research in Medicine and Medical Sciences. 2015;5(2):19-21.
- Schneider G, Kopach K, Ohanian H, Bonnefond V, Mittler JC, Ertel NH. The Hypothalamic-Pituitary-Gonadal Axis during Hyperthyroidism in the Rat*. Endocrinology. 1979;105(3):674-9.
- Coudray C, Lopez H, Levrat-Verny M, Bellanger J, Rémésy C, Rayssiguier Y. Effects of Whole Wheat Flour and Fermentable Carbohydrates on Intestinal Absorption of Trace Elements in Rats. Trace Elements in Man and Animals 2002;10:287-91.
- Tan L, Sang Z, Shen J, Liu H, Chen W, Zhao N, et al. Prevalence of thyroid dysfunction with adequate and excessive iodine intake in Hebei Province, People's Republic of China. Public health nutrition. 2015;18(09):1692-7.

12. Pichandi S, Sathya V, Janakiraman P, Ramadevi K. Hypothyroid goitre associated with excess iodine among south indians. *Inter J Med Pharmaceutical Sci.* 2014;4(05):23-31.
13. Haas EM. *Staying Healthy With Nutrition, 21st Century Edition: The Complete Guide to Diet & Nutritional Medicine*: Random House LLC; 2006.
14. Krassas G, Poppe K, Glinoeer D. Thyroid function and human reproductive health. *Endocrine reviews.* 2010;31(5):702-55.
15. Honbo KS, Van Herle AJ, Kellett KA. Serum prolactin levels in untreated primary hypothyroidism. *The American journal of medicine.* 1978;64(5):782-7.
16. Tachibana S, Shirota K, Futata T, Nagata Y, Yamashita H, Yanase T. Evaluation of the Clinical Features of Infertile Women With Subclinical Hypothyroidism in Relatively High-Iodine-Intake Area. *Journal of Endocrinology and Metabolism.* 2015;5(3):211-4.
17. Kuroda K, Uchida T, Nagai S, Ozaki R, Yamaguchi T, Sato Y, et al. Elevated serum thyroid-stimulating hormone is associated with decreased anti-Müllerian hormone in infertile women of reproductive age. *Journal of assisted reproduction and genetics.* 2015;32(2):243-7.