

## بررسی تأثیر دوز بالای تستوسترون انانتات بر هیستومورفولوژی غده تیروئید در موش صحرائی

دکتر جعفر آی<sup>۱</sup>، دکتر اسدا... ظریف کار<sup>۲</sup>، زهرا جزایری<sup>۳</sup>

### خلاصه

ورزشکاران به منظور تقویت عضلات و تحرک رفتاری از مقدار زیاد تستوسترون انانتات (TE)<sup>۱</sup> به عنوان یک داروی محرک استفاده می‌کنند. تحقیقات انجام شده نشان می‌دهد که غلظت بالای تستوسترون در پلاسما بر فعالیت طبیعی و میزان ترشح هورمونهای غده تیروئید و احتمالاً بر هیستومورفولوژی این غده اثر دارد. لذا در تحقیق حاضر، تأثیر دوز بالای تستوسترون انانتات بر هیستومورفولوژی غده تیروئید در موشهای صحرائی نر بالغ مورد مطالعه قرار گرفت. تعداد ۴۰ موش صحرائی نر بالغ از نژاد چارلز ریور در ۵ گروه تقسیم‌بندی شدند. ۱- گروه کنترل بدون تزریق و یا عمل جراحی ۲- گروه گنادکتومی دریافت کننده دارو (۵ میلی‌گرم TE به ازای هر ۱۰۰ گرم وزن بدن بصورت تزریق داخل صفاقی و هفتگی به مدت ۸ هفته) ۳- گروه گنادکتومی شده دریافت کننده حجمی مساوی از حلال دارو (روغن زیتون) ۴- گروه گنادکتومی نشده دریافت کننده دارو ۵- گروه دریافت کننده حلال دارو. ۶۰ روز پس از شروع آزمایش، نمونه‌های سرم جهت اندازه‌گیری میزان هورمون تستوسترون و نمونه‌های بافتی از غده تیروئید جهت مطالعات هیستومورفولوژی با رنگ‌آمیزی H&E<sup>۲</sup> تهیه گردید. نتایج حاصل از این تحقیق نشان داد که غلظت سرمی هورمون تستوسترون در گروههای دریافت کننده دارو نسبت به گروه کنترل و شاهد بوضوح در سطح بالاتری بود ( $P < 0/001$ ). قطر فولیکولهای غده تیروئید و تعداد سلولهای فولیکولی در گروههای دریافت کننده تستوسترون انانتات افزایش و قطر سلولهای فولیکولی کاهش معنی دار ( $P < 0/05$ ) نسبت به گروه کنترل داشت. نتایج به دست آمده بیانگر آن است که دوز بالای تستوسترون انانتات هرچند سبب افزایش تعداد سلولهای ترشح کننده هورمون تیروئید می‌شود، اما با توجه به اندازه سلولها موجب کاهش فعالیت آنها می‌گردد.

واژه‌های کلیدی: تستوسترون انانتات، غده تیروئید، هیستومورفولوژی، موش صحرائی

\* استادیار آناتومی-دانشکده علوم پزشکی فسا

\*\* استادیار فیزیولوژی-دانشکده پزشکی - دانشگاه علوم پزشکی شیراز

\*\*\* کارشناس ارشد فیزیولوژی- دانشکده پزشکی شیراز

۱- نویسنده مسئول

2- Testosterone enanthate

3- Hematoxilin and eosin

دریافت مقاله: ۸۲/۹/۲۴ دریافت مقاله اصلاح شده: ۸۳/۹/۹ اعلام قبولی: ۸۳/۱۰/۱۶

## مقدمه

تعداد قابل توجهی از افراد به خصوص قهرمانان و ورزشکاران جهت بهبود و پیشرفت کارایی ورزشی خود، از داروهای محرک استروئیدی استفاده می‌کنند (۱). مطالعات زیادی نیز در حمایت از نظریه افزایش بهره‌وری جسمانی و قدرت بدنی ورزشکاران توسط این داروها انجام گردیده است (۲، ۳، ۴). تحقیقاتی که اخیراً انجام گرفته، مشخص نموده است که استفاده از این داروها و یا هر ماده فیزیولوژیک با مقادیر غیرعادی نه تنها اثر مثبت بر کارایی ورزشی ندارد بلکه می‌تواند عوارض ناخواسته و سمی در بافتهای بدن داشته باشد (۴).

استروئیدهای آنابولیکی که مشتقات صنعتی تستوسترون می‌باشند، پرمصرف‌ترین داروهای محرک می‌باشند. تستوسترون علاوه بر اثرات آندروژنی، به دلیل خاصیت آنابولیکی در ساختن پروتئین و تقویت عضلات و بالا بردن توانایی جسمی، به شدت مورد استفاده ورزشکاران می‌باشد و چون بعنوان یک هورمون محرکه استفاده می‌شود مصرف زیاد آن می‌تواند عوارض جانبی روی اعمال بدن داشته باشد (۴، ۵). تستوسترون انانتات یکی از این داروهاست که به دلیل اثر طولانی مدت آن (با یک بار تزریق، غلظت تستوسترون تا یک هفته در سطح بالا باقی می‌ماند) نسبت به سایر ترکیبات آندروژنی مثل تستوسترون پروپونات، در بین ورزشکاران جایگاه ویژه‌ای را به خود اختصاص داده است (۵).

گزارشات موجود در مورد اثرات تستوسترون بر غده تیروئید و سطوح غلظت هورمونهای

تیروئیدی نتایج متفاوتی را ارائه نموده‌اند. کوالسکی در سال ۱۹۶۸ نشان داد که تزریق تستوسترون پروپونات به موش‌های صحرایی نر باعث تحریک بیش از حد ترشح هورمونهای تیروئیدی می‌گردد و اگر به موش‌های اخته شده که میزان هورمونهای تیروئید آنها کاهش یافته تستوسترون تزریق کنیم، میزان این هورمونها افزایش می‌یابد (۶). گزارشات بعدی بیانگر آن است که تستوسترون می‌تواند با تحریک ترشح تیروتروپین در تنظیم غلظت آن در خون و عملکرد غده تیروئید نقش مهمی ایفا کند (۷). تحقیقات دیگر نشان داد که تزریق تستوسترون پروپونات به موش‌های صحرایی اخته تغییری در مقدار تیروکسین (T4) ایجاد نمی‌کند اما موجب کاهش تری‌آیدو تیرونین (T3) و افزایش تیروتروپین (TSH) می‌گردد (۸). در سالهای اخیر مقالاتی توسط Banu و همکارانش ارائه شده است که نشان می‌دهد تستوسترون در مقادیر فیزیولوژیک بر رشد و تکثیر سلولهای فولیکولی غده تیروئید (تیروسیتها) تاثیر مثبت داشته و موجب تقویت اثر تیروتروپین بر رشد غده تیروئید در رت می‌گردد (۹، ۱۰). نتایج تحقیقات قبلی ما نشان داد که دوز بالای تستوسترون در موش صحرایی موجب کاهش T3 و TSH می‌گردد، اما تاثیری بر میزان تیروکسین پلازما ندارد (۱۱). با توجه به مطالعات صورت گرفته به نظر می‌رسد که مقادیر فارماکولوژیک تستوسترون علاوه بر اثر بر عملکرد غده تیروئید بر ساختار آن نیز می‌تواند اثر داشته باشد. از سوی دیگر وجود اختلاف در نظریات ارائه شده، لزوم بررسی هر

۴- گروه غیرگنادکتومی دریافت کننده ۵ میلی گرم تستوسترون انانتات بازاء ۱۰۰ گرم وزن بدن (Sh+TE)<sup>۱</sup>.

۵- گروه غیرگنادکتومی دریافت کننده ۰/۵ میلی لیتر (هم حجم سایر گروهها) روغن زیتون (Sh+O).

برای عمل گنادکتومی، ابتدا حیوان تحت بیهوشی با تزریق درون ماهیچه ای کتامین (به مقدار ۱۰۰ میلی گرم بازاء هر کیلوگرم وزن بدن) همراه با بیهوشی سبک به وسیله اتر قرار گرفت (۱۲). سپس حیوان بیهوش شده را به پشت بر روی تشک جراحی قرار داده، دستها و پاهای آن ثابت می شد. موهای منطقه پوست اسکروتوم بطور کامل تراشیده شده و با یک شکاف طولی در امتداد خط میانی آن، بیضه ها را از اسکروتوم خارج کرده و سپس محل جراحی را با محلول سرم فیزیولوژی شسته و بخیه می شد. گروههای غیرگنادکتومی تحت عمل جراحی قرار گرفتند ولی بیضه های آنها خارج نشد و این گروهها به عنوان شاهد محسوب شدند.

دوز دارو براساس دوزهای بالای فارماکولوژیکی استفاده شده در انسان انتخاب گردید (۵، ۳). تزریق دارو به گروهها پنج روز بعد از عمل گنادکتومی آغاز شد و هفته ای یکبار و به صورت درون صفاقی ادامه یافت. بعد از ۶۰ روز از قلب حیوانات در همه گروهها خونگیری بعمل آمد و پس از جداسازی سرم، نمونه ها جهت اندازه گیری هورمون تستوسترون به روش الیزا (با استفاده از کیت تستوسترون، ساخت شرکت Trinity ایرلند جنوبی) در دمای ۲۰- درجه سانتیگراد نگهداری

چه دقیق تر تاثیر غلظت بالای تستوسترون بر ساختار غده تیروئید را می طلبد. لذا پژوهش حاضر به منظور بررسی تاثیر دوز بالای تستوسترون بر هیستومورفولوژی غده تیروئید در موش های صحرایی نر سالم و گنادکتومی شده انجام شد.

### مواد و روش

حیوانات مورد آزمایش در این پژوهش، موش های صحرایی نر بالغ از نژاد چارلز ریور با وزن ۲۲۰g-۲۰۰ بودند که از مرکز پرورش حیوانات دانشکده پزشکی شیراز تهیه گردیدند. در شروع انجام آزمایشات سن متوسط موش ها ۲/۵-۲ ماه بود. حیوانات در شرایط ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی و دمای ۲۵±۲ درجه سانتیگراد نگاهداری شدند. آب آشامیدنی حیوانات از آب لوله کشی و تغذیه آنها از خوراک آماده مخصوص موش های صحرایی بود. حیوانات بطور تصادفی به پنج گروه ۸ تایی به صورت زیر گروه بندی شدند:

- ۱- گروه کنترل، که تحت عمل جراحی قرار نگرفتند و ماده ای نیز دریافت نکردند (C)<sup>۱</sup>.
- ۲- گروه گنادکتومی دریافت کننده ۵ میلی گرم تستوسترون انانتات به ازاء ۱۰۰ گرم وزن بدن حل شده در ۰/۵ میلی لیتر روغن زیتون (GX+TE)<sup>۲</sup>.
- ۳- گروه گنادکتومی دریافت کننده ۰/۵ میلی لیتر روغن زیتون بعنوان حلال (GX+O)<sup>۳</sup>.

<sup>۱</sup>- C = Control

<sup>۲</sup>- GX = Gonadectomy

<sup>۳</sup>- O = Olive oil

<sup>۴</sup>- Sh = Sham operated

نظر گرفته شد. داده‌ها به صورت خطای معیار + میانگین آورده شده است.

### نتایج

تأثیر تیمار با داروی تستوسترون انانتات بر میزان تستوسترون در گروه‌های مختلف در نمودار ۱ نشان داده شده است. همانطوری که ملاحظه می‌گردد، میانگین غلظت سرمی تستوسترون در دو گروه دریافت کننده تستوسترون انانتات یعنی گروه GX+TE و گروه Sh+TE به ترتیب  $12/71 \pm 2/10$  و  $6/48 \pm 2/10$  نانوگرم در میلی‌لیتر بوده است که نسبت به گروه کنترل ( $1/97 \pm 0/73$  نانوگرم در میلی‌لیتر) بطور معنی‌دار در سطح بالائی است ( $P < 0/001$ ).

شدند. همزمان با خونگیری، غده تیروئید حیوانات هر گروه نیز خارج گردید و در محلول ۲۰ درصد فرمالین قرار داده شد. سپس جهت مطالعه بافت‌شناسی، از مقاطع عرضی تیروئید لامهای میکروسکوپی تهیه شد (از هر غده ۴ برش بطور سریال با ضخامت ۱۰ میکرومتر) و پس از رنگ‌آمیزی H&E از لحاظ اندازه فولیکولها، تراکم سلولها (با شمارش تعداد هسته‌ها در هر فولیکول و حداقل ۵۰ فولیکول در هر نمونه)، قطر سلولهای فولیکولی (از غشاء پایه تا غشاء رأسی)، قطر هسته آنها و مورفولوژی سلولها مورد بررسی قرار گرفتند.

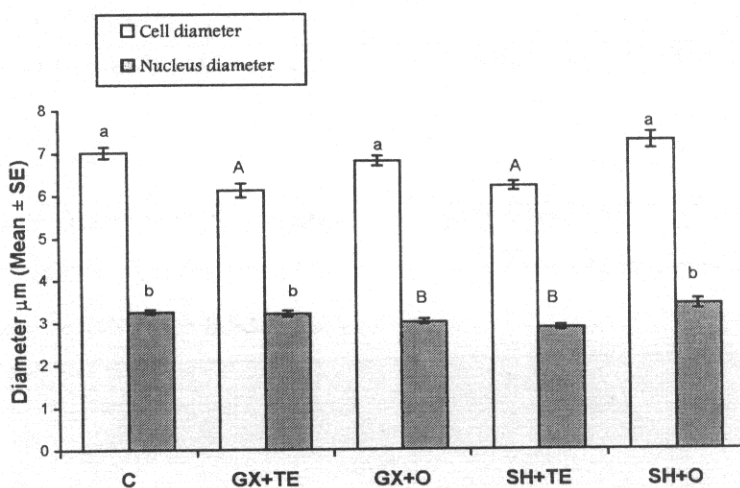
نتایج بر اساس برنامه آماری SPSS و آزمونهای آنالیز واریانس و دانکن مورد بررسی قرار گرفت و اختلاف در سطح احتمال  $P < 0/05$  معنی‌دار در



نمودار ۱: مقایسه غلظت سرمی هورمون تستوسترون در گروههای دریافت کننده تستوسترون انانتات با گروههای شاهد و کنترل پس از ۶۰ روز. علامت (\*) نشاندهنده اختلاف معنی‌دار در سطح  $P < 0/001$  با گروه کنترل است.

میانگین قطر هسته سلولهای فولیکولی که بیانگر میزان فعالیت آنهاست (۱۳)، در حیواناتی که گنادکتومی نشدند و دوز بالای تستوسترون انانتات دریافت کردند و نیز حیواناتی که گنادکتومی شدند و تسترون انانتات دریافت نکردند کاهش نشان داد، یعنی مقادیر بسیار بالا و بسیار پایین تستوسترون اثر منفی بر فعالیت سلولهای تیروئید داشته است.

در نمودار ۲ میانگین قطر سلولهای فولیکولی و قطر هسته آنها در پنج گروه، مقایسه شده است. قطر این سلولها در دو گروه دریافت کننده تستوسترون انانتات بطور معنی داری کمتر از گروه های شاهد و کنترل بوده است، درحالیکه قطر هسته این سلولها در گروه گنادکتومی و گروه شاهد دریافت کننده تستوسترون انانتات کمتر از سایر گروه ها بود ( $P < 0/05$ ). ملاحظه می گردد



نمودار ۲: مقایسه قطر هسته و قطر سلولهای فولیکولی در گروههای دریافت کننده تستوسترون انانتات (TE) با گروههای شاهد و کنترل پس از ۶۰ روز. حروف بزرگ با حروف کوچک همانم اختلاف معنی دار را در بین گروههای مختلف در سطح  $P < 0/05$  نشان می دهد.

تر بودن فولیکولها به دلیل بیشتر بودن حجم کلونید در آنهاست. تعداد سلولهای فولیکولی نیز در گروه دریافت کننده تسترون انانتات که گنادکتومی نشدند، نسبت به چهار گروه دیگر بیشتر بود.

قطر فولیکولهای غده تیروئید و تعداد سلولها در مقطع هر فولیکول در گروه های مختلف در جدول ۱ آورده شده است. ملاحظه می گردد، میانگین قطر فولیکولها در هر دو گروه دریافت کننده TE نسبت به سایر گروه ها افزایش معنی داری را از خود نشان می دهند ( $P < 0/05$ ). درشت

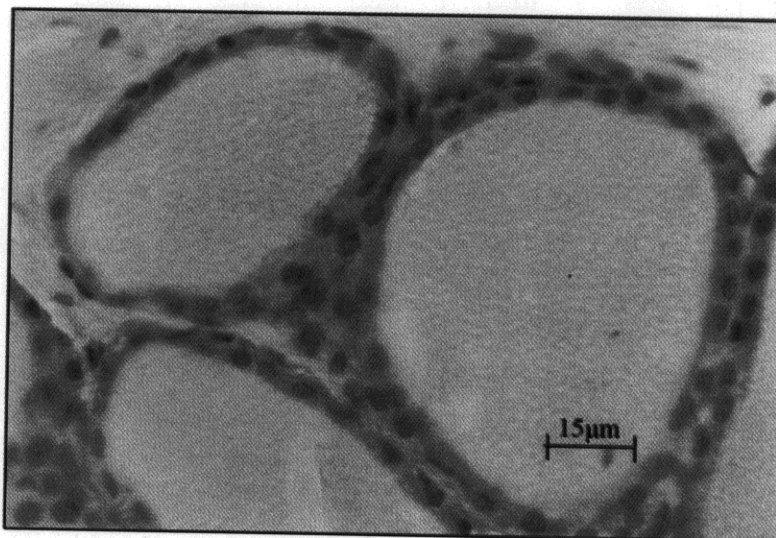
جدول ۱: مقایسه میانگین قطر فولیکولها و تراکم سلولهای فولیکولی بافت تیروئید در گروههای دریافت کننده تستوسترون انانتات (TE) با گروههای کنترل و شاهد پس از ۶۰ روز تزریق

گروه	قطر فولیکول ( $\mu\text{m}$ )	تعداد سلول در مقطع فولیکول
کنترل	$231/04 \pm 5/25$ a	$31/14 \pm 3/15$ e
گنادکتومی + تستوسترون انانتات	$257/86 \pm 3/69$ A	$36/27 \pm 4/11$ e
گنادکتومی + حلال	$240/63 \pm 4/58$ a	$30/65 \pm 3/04$ e
غیرگنادکتومی + تستوسترون انانتات	$266/28 \pm 4/39$ A	$41/88 \pm 3/37$ E
غیرگنادکتومی + حلال	$237/62 \pm 5/11$ a	$29/08 \pm 3/70$ e

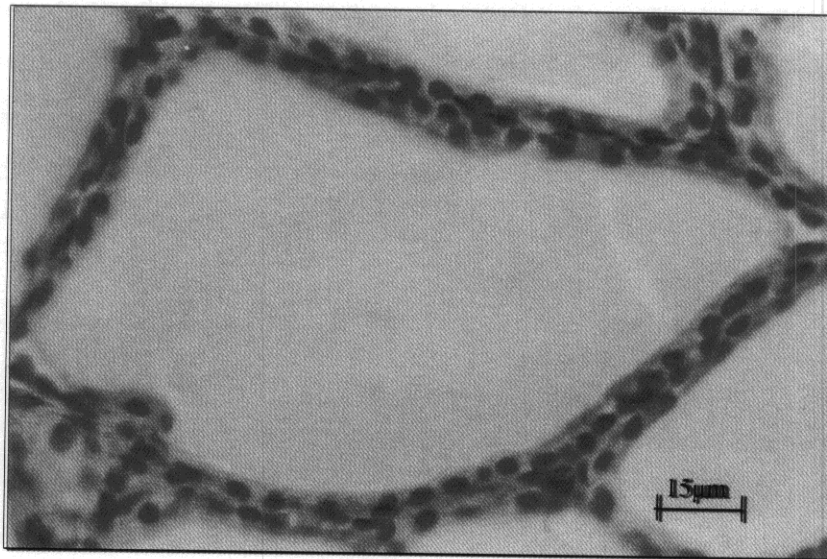
حروف بزرگ با حروف همنام کوچک اختلاف معنی دار را در بین گروههای مختلف در سطح ( $P < 0.05$ ) نشان می دهد .

نوکلئوپلاسم شفاف تر در مقایسه با گروه دریافت کننده TE دیده می شود (تصاویر شماره ۱ و ۲).

مشاهدات میکروسکوپی نشان داد که سلولهای فولیکولی بافت تیروئید در گروه کنترل استوانه‌ای، با هسته‌های درشت تر و به صورت یوکروماتین و



تصویر ۱: فتومیکروگراف از مقطع بافت تیروئید گروه کنترل با بزرگنمایی  $\times 400$  و رنگ آمیزی H & E. به هسته های یوکروماتین و گرد در سلولهای فولیکولی توجه شود.



تصویر ۲: فتومیکروگراف از مقطع بافت تیروئید گروه دریافت کننده تستوسترون انانتات (TE) با بزرگنمایی  $\times 400$  و رنگ آمیزی H&E. به تراکم بیشتر هسته های کوچک و هتروکروماتین که نشانه فعالیت کم سلول می باشد توجه شود.

#### بحث

در تحقیق حاضر طی یک دوره آزمایش دو ماهه اثر دوز فارماکولوژیکی تستوسترون انانتات بر هیستومورفولوژی غده تیروئید مورد مطالعه قرار گرفت. نتایج بدست آمده از اندازه گیری غلظت هورمون تستوسترون در موشهای صحرایی نشان داد که در گروه های دریافت کننده دارو، غلظت تستوسترون به وضوح بالا است. این نتایج با تحقیقات دیگر محققین در این زمینه مطابقت دارد (۱۵، ۱۴). بنابراین می توان ادعا نمود که تستوسترون آگزوژن به طور مشخص و در حد مطلوب موجب بالابردن میزان تستوسترون پلاسمایی در گروه های دریافت کننده دارو نسبت به سایر گروهها شده است. در گروه هایی که حلال دریافت نموده اند غلظت هورمون

تستوسترون نسبت به گروه کنترل اختلاف معنی داری نداشته و چنین نتیجه ای بیان کننده این مطلب است که حلال تستوسترون یعنی روغن زیتون اثر دارویی یا تحریکی نداشته است (۱۶). نتایج این مطالعه، مبنی بر اینکه تستوسترون موجب افزایش تعداد سلولهای فولیکولی گردید، مؤید تحقیقاتی است که نشان می دهد تستوسترون در محیط برون تنی<sup>۱</sup> در رشد و تکثیر سلولهای فولیکولی غده تیروئید (تیروسیتها) موش صحرایی تاثیر مستقیم دارد و غلظت های ۶/۲۵ تا ۸۰۰ نانوگرم در میلی لیتر یعنی همان غلظتی که ما با تزریق TE ایجاد کردیم، موجب افزایش تکثیر تیروسیتها می شود (۹). بررسی دیگر نشان داده است که تستوسترون موجب افزایش میزان فاکتور

1- In vitro

حالی که در گروه شاهد سلولها استوانه‌ای بوده، با هسته یوکروماتین، DNA درون هسته فشرده و با نوکلئوپلاسم شفاف‌تر مشاهده می‌شد که حاکی از فعالیت آنها در جهت سنتز تیروگلوبولین می‌باشد. از سوی دیگر درشت‌تر بودن فولیکولها در اثر تجمع کلونید در آنها بیانگر فعالیت کمتر غده تیروئید تحت تاثیر غلظت بالای تستوسترون در پلازما می‌باشد. به نظر می‌رسد علی‌رغم تاثیر مثبت غلظت‌های فیزیولوژیک تستوسترون بر رشد و فعالیت غده تیروئید، این هورمون در مقادیر فارماکولوژیک بالا موجب مهار فعالیت آن خواهد شد.

## منابع

- 1- Blazevich AJ, Giorgi A. Effect of testosterone administration and weight training on muscle architecture. *Med Sci Sports Exerc.* 2001; 32:1688-93
- 2- Giorgi A, Weatherby RP, Murphy PW. Muscular strength, body composition and health responses to the use of testosterone enanthate: a double blind study. *J Sci Med Sport.* 1999; 2: 341-55.
- 3- Bhasin S, Storer TW, Berman N, Callegari C, Clevenger B, Phillips J, et al. The effects of supraphysiologic doses of testosterone on muscle size and strength in normal men. *N Engl J Med.* 1996;335:52-3.
- 4- Stimac D, Milic S, Dintinjana RD, Kovac D, Ristic S. Androgenic/anabolic steroid-induced toxic hepatitis. *J Clin Gastroenterol.* 2002;35:350-2.
- 5- Shyder PJ. Androgens. In: Hardman JG, Limbird LE, eds. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics.* 10<sup>th</sup> ed. New York, USA, McGraw-Hill Co., 2001 1635-46.
- 6- Kowalewski K. Effect of testosterone propionate on thyroid and plasma uptake of  $I^{131}$  in castrated male rats treated or not with thiouracil. *Arch Int Pharmacodyn.* 1968;175:123-28.
- 7- Farbota L, Hofmann C, Oslapas R, Paloyan E. Sex hormone modulation of

رشد اپیدرمی در تیروئید موشهای سوری هیپوتیروئید می‌گردد (۱۷). از طرفی تحقیقات انجام شده نیز نشان می‌دهد که تستوسترون در تنظیم ترشح هورمون آزاد کننده تیروتروپین (TRH)<sup>۱</sup> از هیپوتالاموس نقش قابل توجهی دارد (۱۸).

در طی مراحل رشد و توسعه غده تیروئید، تستوسترون در مقادیر فیزیولوژیک موجب تنظیم ترشح TSH از هیپوفیز و تنظیم تراکم گیرنده‌های آن در تیروئید موش صحرائی می‌گردد، به گونه‌ای که یک همبستگی مثبت بین میزان رشد غده تیروئید و غلظت تستوسترون و نیز تراکم گیرنده آن وجود دارد. اما در مقادیر بالاتر از حد طبیعی ممکن است اثر آن معکوس شود (۲۰، ۱۹، ۱۰). احتمالاً به همین دلیل در بررسی حاضر، هم در موشهای صحرائی گنادکتومی که تستوسترون انانات دریافت نکردند و دچار کمبود تستوسترون شدند و هم در موشهای صحرائی که دوز بالای تسترون انانات دریافت کردند، فعالیت سلولهای فولیکول آنها کاهش یافت (جدول ۱). به نظر می‌رسد که تستوسترون علاوه بر تاثیر مستقیم، بطور غیر مستقیم و از طریق محور هیپوتالاموس - هیپوفیز نیز بر بافت غده تیروئید اثر داشته باشد.

مطالعات بافت‌شناسی در این تحقیق بیانگر آن است که هرچند تراکم سلولهای فولیکولی غده تیروئید در گروههای دریافت کننده دوز بالای تسترون انانات در مقایسه با گروه شاهد تیمار شده با حلال بیشتر بود اما فعالیت آنها کمتر بود. در این گروهها سلولهای فولیکولی مکعبی و کوچکتر با هسته هتروکروماتین دیده می‌شدند، در

1- Thyrotropin releasing hormone



- substitution on serum lipids and lipoproteins in hypogonadal men. *Metabolism*. 1999;148: 590-6.
- 15-Clague JE, Wu-FC, Horan MA. Difficulties in measuring the effect of testosterone replacement therapy on muscle function in older men. *Int J Androl*. 1999; 22: 261-5.
- 16-Tyagi A, Rajalakshmi M, Bajaj JS, Kumar VM. Effects of long-term treatment with testosterone enanthate in rhesus monkeys: I. Pharmacokinetics of testosterone, testicular volume and liver metabolism of testosterone. *Int J Androl*. 1999, 22(3): 139-47.
- 17- Dagogo-Jack S. Testosterone regulates epidermal growth factor levels in the thyroid gland of hypothyroid mice. *Endocr Res*. 1992; 18(3): 201-12.
- 18-Pekary AE, Knoble M. Testosterone regulates the secretion of thyrotropin-releasing hormone (TRH) and TRH precursor in the rat hypothalamic-pituitary axis. *J Endocrinol*. 1990; 125: 263-70.
- 19-Banu S K, Arosh JA, Govindarajulu P, Aruldas MM. Testosterone and estradiol differentially regulate thyroid growth in Wistar rats from immature to adult age. *Endocr Res*. 2001; 27:447-63.
- 20-Banu SK, Govindarajulu P, Aruldas MM. Developmental profiles of TSH, sex steroids, and their receptors in the thyroid and their relevance to thyroid growth in immature rats. *Steroids*. 2002; 67(2):137-44.
- serum TSH levels. *Surgery*. 1987;102: 1081-87.
- 8- Borges PP, Curty FH, Pazos-Moura CC, Moura EG. Effect of testosterone propionate treatment on thyrotropin secretion of young and old rats in vitro. *Life Sci*. 1998; 62: 2035-43.
- 9- Banu SK, Govindarajulu P, Aruldas MM. Testosterone and estradiol differentially regulate TSH-induced thyrocyte proliferation in immature and adult rats. *Steroids*. 2002; 57: 573-9.
- 10- Banu KS, Aruldas MM. Sex steroids regulate TSH-induced thyroid growth during sexual maturation in Wistar rats. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2002;110:37-42.
- 11- Zarifkar A, Jazayeri Z, Ay J. The effects of high dose of testosterone enanthate administration on thyroid gland function in rat. *J Medi Res*. 2003;2(2) 1-10.
- 12-Udayakumar TS, Tyagi A, Rajalakshmi M, Das SN, Hashim S, Bajaj JS. Changes in structure and functions of prostate by long-term administration of an androgen testosterone enanthate in rhesus monkey. *Anat Rec*. 1998; 252:637-45.
- 13-Klencki M, Slowinska-Klencka D, Kunert-Radek J, Lewinski A. Melatonin-induced decrease of the size of thyrocyte nuclei in rat thyroids incubated in vitro. *Cytobios*. 1994; 78(314): 159-62.
- 14-Jockenhovel F, Bullmann C, Schubert M, Vogel E, Reinhardt W, Reinwein D, et al. Influence of various modes of androgen