

## بررسی اثرات دگزامتازون در دوران بارداری بر تکوین و عملکرد بافت تخمدان فرزندان بالغ نسل اول موش های صحرائی

مریم مشفق<sup>1</sup>، سید ابراهیم حسینی<sup>1</sup>، اکبر وحدتی<sup>1</sup>، زینب مشفق<sup>2</sup>

1- دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم و تحقیقات فارس، گروه زیست شناسی، فارس، ایران. Ebrahim.hossini@yahoo.com

2- دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، بخش مامایی، شیراز، ایران.

تاریخ دریافت: 92/12/28 تاریخ پذیرش: 93/2/27

### چکیده

زمینه و هدف: دگزامتازون یکی از گلوکوکورتیکوئیدهای صنعتی است که از آن در پزشکی برای درمان بسیاری از اختلالات از جمله مشکلات تخمک گذاری استفاده می شود. لذا این تحقیق با هدف بررسی اثر تجویز دگزامتازون در دوران بارداری بر عملکرد محور هیپوفیز-گناد و بر تعداد فولیکول های تخمدانی فرزندان بالغ ماده موش های صحرائی انجام گرفت.

روش کار: در این مطالعه تجربی از 40 سر موش صحرائی بارداری که به گروه های کنترل، شاهد و سه دسته تجربی دریافت کننده دوز های 0/5mg/kg، 1 و 2 دگزامتازون را از روز هشتم بارداری تا زمان زایمان به صورت یک روز در میان دریافت داشتند، استفاده شد. پس از زایمان نوزادان و مادران تحت هیچ تیماری قرار نگرفتند و پس از بلوغ فرزندان ماده، با خون گیری از قلب و جداسازی تخمدان آن ها اقدام به تهیه مقاطع بافتی و اندازه گیری میزان پلاسمایی هورمون های استروژن، پروژسترون، LH و FSH و تعداد فولیکول های تخمدانی گردید. نتایج با استفاده از نرم افزار SPSS20 و با کمک آزمون های آماری ANOVA و دانکن تحلیل آماری در سطح  $P \leq 0/05$  انجام شد.

یافته ها: نتایج تحلیل آماری داده ها نشان داد که دگزامتازون به صورت وابسته به دوز باعث کاهش استروژن و LH و افزایش FSH و پروژسترون و کاهش تعداد برخی از انواع فولیکول های تخمدانی می شود.

بحث و نتیجه گیری: دگزامتازون از طریق مهار ترشح LH و اختلال در تکوین تخمدان جنین باعث بروز اختلالات پایداری در دستگاه تولید مثل موش های صحرائی ماده می شود.

واژه های کلیدی: دگزامتازون، LH، FSH، استروژن، پروژسترون، سلول های جنسی.

### مقدمه

جنین بازی می کنند (20، 19). از دگزامتازون برای کاهش عوارض زایمان زودرس از جمله نشانگان زجر تنفسی استفاده می شود (21). از این دارو می توان برای القاء تخمک گذاری در زنانی که دارای مشکل عدم تخمک گذاری و تخمدان پلی کیستیک می باشند، استفاده نمود (1). در پزشکی از کورتیکوستروئیدها در درمان اختلالات تخمک گذاری استفاده می شوند و تجویز دگزامتازون در طی فاز فولیکولار با کمترین عوارض جدی همراه است (11، 24). در یک بررسی نشان داده شده است که تجویز دگزامتازون در پنج روز اول

دگزامتازون یکی از قوی ترین داروهای استروئیدی از رده گلوکوکورتیکوئیدهای صنعتی است که به عنوان یک داروی ضد التهابی و تضعیف کننده سیستم ایمنی شناخته می شود (23). در موش های صحرائی دگزامتازون میل ترکیبی بالایی به گیرنده های گلوکوکورتیکوئیدی دارند (3). دگزامتازون از طریق گیرنده های حد واسط درون سلولی تقریباً در تمام سلول های بدن اثرات خود را اعمال می نماید و دارای قدرت بیشتری نسبت به کورتیزول انسانی می باشد (14، 9). گلوکوکورتیکوئیدها نقش سرنوشت سازی را در تمام مراحل تکوین اندام های

بارداری در موش‌های صحرایی باعث ایجاد تغییراتی در وزن، قد و یا ناهنجاری‌های دیگر در فرزندانشان نمی‌گردد (23). نتایج حاصل از یک مطالعه بیان‌گر آن بود که استفاده از گلوکوکورتیکوئیدهایی نظیر بتامتازون در حیواناتی مانند خوک، علاوه بر کاهش سطح باروری باعث کاهش تعداد جنین‌های نر نسبت به ماده می‌شود (6). اگرچه گلوکوکورتیکوئیدها برای ارگانوژنز ضروری هستند اما افزایش بیش از حد آن‌ها باعث اختلال در روند رشد و نمو بسیاری از اندام‌ها از جمله محورهای هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال و هیپوتالاموس-هیپوفیز-گناد می‌گردد (17). در شرایط طبیعی و از طریق یک آنزیم جفتی به نام 11 بتا دهیدروکسی استروئید دهیدروژناز اثر گلوکوکورتیکوئیدهای مادری بر جنین کنترل و محدود می‌شود (26). با عنایت به آن که میلیون‌ها نفر در سراسر دنیا چه در دوران بارداری و چه در زمان‌های دیگر برای درمان بسیاری از بیماری‌های خود از دگزامتازون استفاده می‌نمایند و یا تحت تاثیر استرس‌های مزمن با افزایش بیش از حد گلوکوکورتیکوئیدهای طبیعی روبرو هستند، لذا این پژوهش با هدف بررسی اثر تجویز دگزامتازون به موش‌های صحرایی باردار، بر عملکرد محور هیپوفیز-گناد و تعداد سلول‌های دودمانی جنسی فرزندان ماده در زمان بلوغ انجام گردید.

### مواد و روش‌ها

پژوهش حاضر یک مطالعه‌ی تجربی است که در سال 1392 در دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم و تحقیقات فارس، انجام شد. در این پژوهش از 40 سر موش صحرایی ماده بالغ و باکره و 14 سر موش صحرایی نر بالغ، از نژاد ویستاردردر محدوده‌ی وزنی  $189 \pm 2$  گرم و سن 75 تا 80 روز استفاده شد. در طول دوره تجویز، همه حیوانات از آب و غذای یکسان و بدون محدودیت برخوردار بوده و در یک اتاق مخصوص در دمای  $22 \pm 2$

درجه سانتی‌گراد و در شرایط 12 ساعت روشنایی و 12 ساعت تاریکی و به دور از استرس نگهداری شدند و آب و غذا به میزان کافی در اختیار آن‌ها قرار گرفت. نمونه‌ها به 5 گروه 8 تایی شامل گروه‌های کنترل، شاهد و تجربی 1 تا 3 تقسیم شدند. در این تحقیق گروه کنترل تحت هیچ تیماری قرار نگرفتند و گروه شاهد نیز روزانه 0/2 میلی‌لیتر نرمال سالین را به عنوان حلال دارو دریافت داشتند. سه گروه تجربی نیز هم‌زمان با عنایت به دوز کشنده دارو از روز هشتم بارداری به صورت یک روز در میان تا پایان بارداری به ترتیب مقادیر 0/5، 1 و 2 میلی‌گرم بر کیلوگرم دگزامتازون تهیه شده از شرکت سیگما را به صورت درون صفاقی دریافت داشتند (18). پروتکل این تحقیق بر اساس قوانین بین‌المللی در مورد حیوانات آزمایشگاهی تنظیم و در کمیته اخلاق دانشگاه به تصویب رسید.

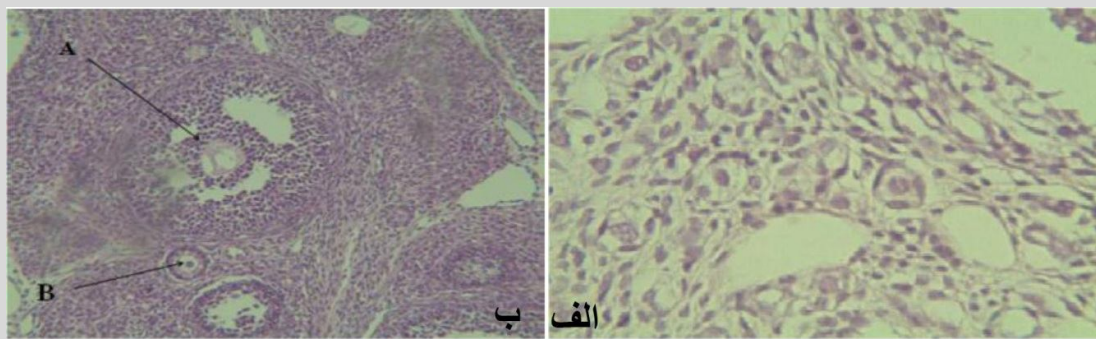
### اجرای پژوهش

در این پژوهش جهت هم‌سایکل نمودن موش‌ها، ابتدا 100 میکروگرم استرادیول والرات را در 0/2 میلی‌لیتر روغن زیتون حل نموده و سپس به هر موش به صورت عضلانی با سرنگ انسولین تزریق صورت پذیرفت (8). پس از گذشت 42 ساعت 50 میکروگرم پروژسترون نیز به صورت عضلانی تزریق گردید. 6 ساعت بعد از تزریق، از موش‌ها اسمیر واژنی تهیه و مقداری از آن بر روی لام ریخته و به مدت 3 ساعت در دمای آزمایشگاه قرار داده شد تا اسمیر خشک شود. سپس لام‌های محتوی اسمیر خشک شده به مدت 2 دقیقه با اتانول تثبیت و با استفاده از رنگ گیمسا (BBDHE, England) با رقت 1 به 20 به مدت 15 دقیقه رنگ آمیزی نموده و با استفاده از آب مقطر شسته شدند. پس از خشک شدن نمونه‌ها با استفاده از میکروسکوپ نوری Nikon مورد بررسی قرار گرفتند. جهت تشخیص مراحل سیکل استروس از روش Ristic استفاده گردید (18). در این روش هر مرحله از سیکل

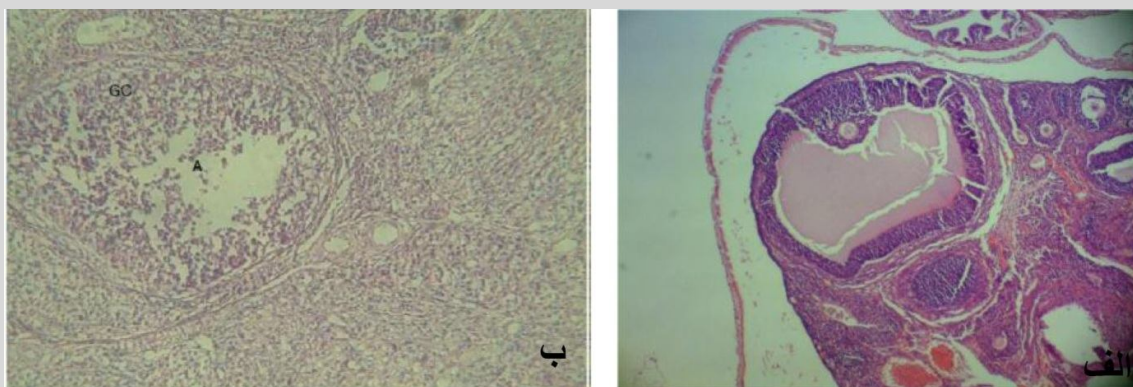
### نتایج

نتایج این مطالعه نشان داد در فرزندان ماده مادرانی که در دوران بارداری تحت تیمار دگزامتازون بوده‌اند در میزان پلاسمایی LH نسبت به گروه کنترل اختلاف معناداری مشاهده نمی‌شود و در میزان پلاسمایی FSH تنها در گروه دریافت‌کننده دوزهای 2 mg/kg دگزامتازون افزایش معناداری در سطح  $p \leq 0/01$  نسبت به گروه کنترل مشاهده گردید. هم چنین نتایج این مطالعه بیان‌گر کاهش معناداری در سطح  $p \leq 0/01$  در میزان پلاسمایی هورمون استروژن در گروه دریافت‌کننده دگزامتازون با دوز 2mg/kg نسبت به گروه کنترل می‌باشد، به علاوه نتایج این مطالعه بیان‌گر افزایش معناداری در سطح  $p \leq 0/05$  در میزان پلاسمایی هورمون پروژسترون در گروه دریافت‌کننده دگزامتازون با دوز 0/5mg/kg نسبت به گروه کنترل می‌باشد (جدول 1). نتایج حاصل از تحلیل آماری داده‌های این بررسی بیان‌گر آن است که در گروه‌های دریافت‌کننده دوزهای 2mg/kg و 1 دگزامتازون در میانگین تعداد فولیکول‌های پره آنتریک کاهش معناداری در سطح  $p \leq 0/01$  و در گروه دریافت‌کننده دوز 0/5mg/kg کاهش معناداری در سطح  $p \leq 0/05$  نسبت به گروه کنترل وجود دارد، هم چنین نتایج این مطالعه بیان‌گر کاهش معناداری در سطح  $p \leq 0/001$  در میانگین تعداد فولیکول‌های آنترال و گراف و افزایش معنا داری در سطح  $p \leq 0/01$  در میانگین تعداد فولیکول‌های آنتریک در گروه‌های دریافت‌کننده دگزامتازون نسبت به گروه کنترل می‌باشد به علاوه نتایج این پژوهش نشان داد که دگزامتازون تاثیر معناداری در میانگین تعداد فولیکول‌های بدوی و جسم زرد ندارد (جدول 2 و اشکال 1 تا 3).

استروس بر اساس نسبت میان سه نوع جمعیت سلولی (سلول‌های اپی تلیال، سلول‌های شاخی و لوکوسیت‌ها) مشاهده شده در اسمیر واژنی تشخیص داده می‌شود. مشاهدات میکروسکوپی نشان دهنده‌ی این مساله بودند که همه‌ی موش‌ها در مرحله‌ی استروس هم سیکل شدند و سپس برای باردار نمودن موش‌ها هر 3 موش ماده را با یک موش نر هم قفس نموده تا جفت‌گیری نمایند و در صورت مشاهده پلاک واژنی روز صفر حاملگی تعیین گردید و موش‌های نر را از ماده‌ها جدا نموده و هر 8 سرموش ماده در یک گروه قرار گرفتند. پس از زایمان موش‌ها، فرزندان ماده از روز 25 پس از تولد که پایان شیرخوارگی است از سایرین جدا و بدون هیچ تیماری تا سن دو ماهگی و یا زمان بلوغ نگاه‌داری شدند و آن‌گاه با اتر بی‌هوش و از قلب آن‌ها خون‌گیری به عمل آمد. نمونه‌های خونی به مدت 5 دقیقه در دور 3000 سانتریفیوژ گردید و پلاسمای تهیه شده تا قبل از سنجش میزان هورمون‌ها در دمای 20- درجه سانتی‌گراد نگه‌داری و برای اندازه‌گیری تعداد سلول‌های دودمانی جنسی نیز پس از جداسازی تحمدان و تهیه مقاطع بافتی و رنگ‌آمیزی آن‌ها اقدام به شمارش سلول‌های فوق گردید (7). میزان هورمون‌های LH، FSH و استرادیول به روش الیزا (ELISA) و پروژسترون به روش رادیوایمونواسی (RIA) با استفاده از دستگاه الیزا ریدر مدل (Eliza Reader Hiperion NP4 plus) اندازه‌گیری شدند. برای اندازه‌گیری هورمون‌های LH و FSH از کیت‌های مارک Cusabio ساخت کشور آمریکا و برای هورمون‌های استرادیول و پروژسترون نیز از کیت‌های مارک IBL, GmbH ساخت کشور آلمان استفاده شد. پس از جمع‌آوری اطلاعات، داده‌ها با استفاده از نرم افزار SPSS-20 و از طریق آزمون‌های آماری تجزیه و تحلیل واریانس یک‌طرفه (ANOVA) و دانکن در سطح معناداری  $P \leq 0/05$ ، مورد تحلیل آماری قرار گرفتند.



شکل 1- برش عرضی تخمدان بزرگ نمایی 400×  
 الف) فولیکول بدوی در گروه کنترل، ب) فولیکول پری آنترال  
 فولیکول ثانوی: A، فولیکول پری آنترال: B



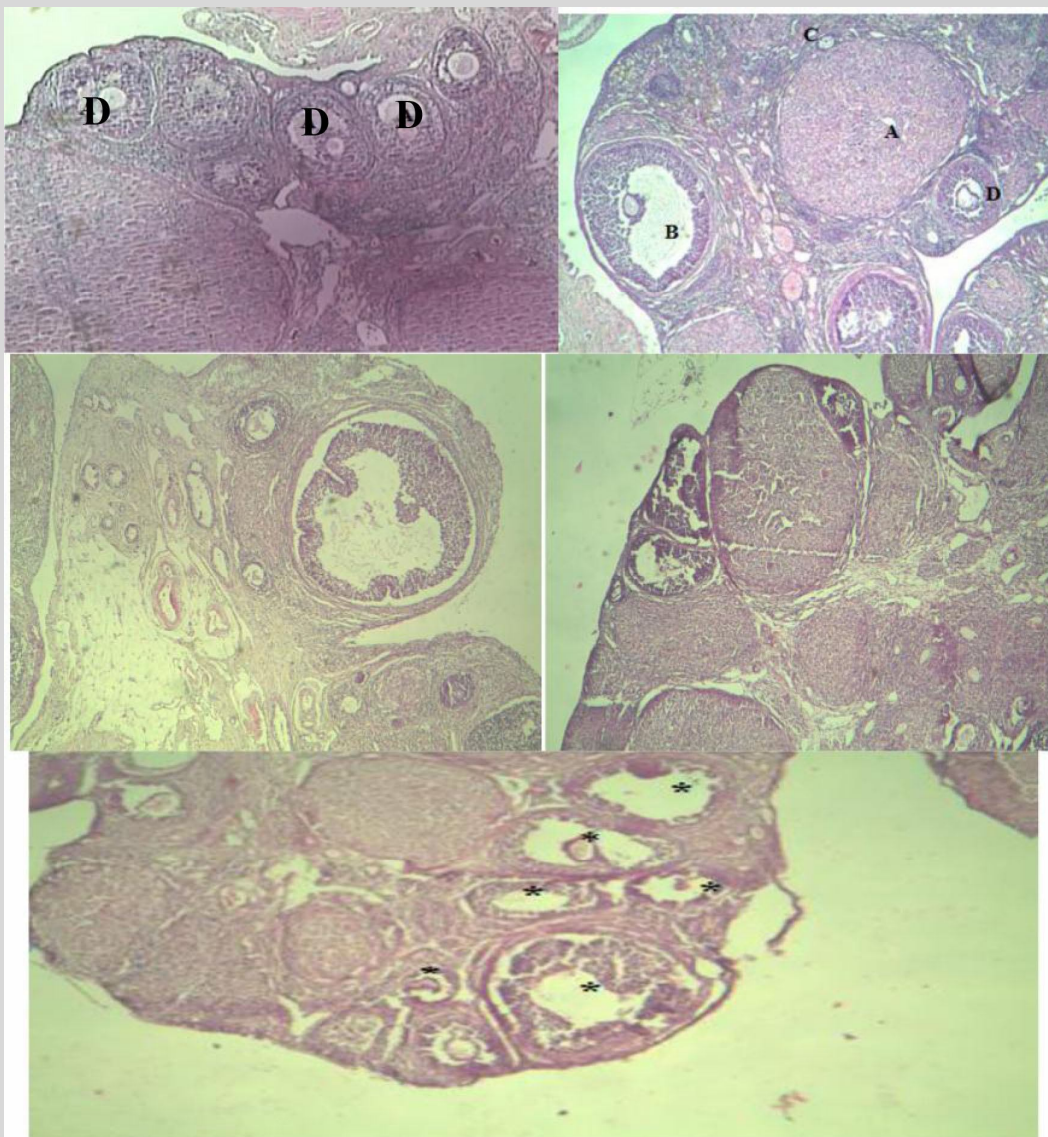
شکل 2- فولیکول گراف تخمدان الف - با بزرگ نمایی 400× ب- فولیکول آتریک با بزرگ نمایی 100×  
 ژرمینال اپی تلیوم: GC

جدول 1- میزان اثر دوزهای مختلف دگزامتازون بر میانگین پلاسمایی هورمون های جنسی موش ماده

هورمون	LH ng/ml	FSH ng/ml	استروژن ng/ml	پروژسترون ng/ml	گروه
	0/400±0/019	1/15±0/11	50/16±2/98	13/72±0/55	کنترل
	0/395±0/016	1/17±0/10	52/18±4/75	12/98±0/44	شم
تجربی 1 (0/5mg/kg)	0/365±0/012	1/36±0/08	45/48±1/10	17/28±1/22*	
تجربی 2 (1mg/kg)	0/377±0/019	1/38±0/03	48/66±4/81	13/98±0/57	
تجربی 3 (2mg/kg)	0/365±0/015	1/34±0/28**	32/40±3/41**	11/36±1/33	

\* نشان دهنده اختلاف معنی دار در سطح  $p \leq 0/05$

\*\* نشان دهنده اختلاف معنی دار در سطح  $p \leq 0/01$



شکل 3- مقایسه اثر دگزا متازون بر روی بافت تخمدان

الف - کنترل ، ب- شم ، ج- تجربی 1، د- تجربی 2، ه- تجربی 3 بزرگنمایی 40×

A: جسم زرد، B: فولیکول گراف، C: فولیکول پره آنترال، D: فولیکول آنترال، \*: فولیکول آترتیک

جدول 2- مقایسه اثر دوزهای مختلف دگزامتازون بر میانگین تعداد سلول‌های دودمانی جنسی

گروه	سلول‌های دودمانی	فولیکول بدوی	فولیکول پره آنترال	فولیکول آنترال	فولیکول گراف	جسم زرد	فولیکول آترتیک
کنترل	19/81±1/56	24/67±3/27	27/41±3/52	2/40±0/50	16/32±2/02	11/40±2/35	
شم	20/60±1/75	24/37±3/57	25/64±3/45	1/89±0/70	15/05±2/48	11/24±2/84	
تجربی 1 (0/5mg/kg)	15/51±3/31	14/14±4/05*	10/68±2/94***	0±0 ***	17/27±3/24	40/41±4/68***	
تجربی 2 (1mg/kg)	16/96±3/55	11/81±2/45**	11/10±3/15***	0±0***	20/28±4/05	37/9±7/27***	
تجربی 3 (2mg/kg)	17/97±3/70	13/20±2/05**	3/91±1/02***	0±0***	18/05±3/97	46/77±3/07***	

\* نشان دهنده اختلاف معنی دار در سطح  $p \leq 0/05$ ، \*\* نشان دهنده اختلاف معنی دار در سطح  $p \leq 0/01$ ، \*\*\* نشان دهنده اختلاف معنی دار در سطح  $p \leq 0/001$ .

## بحث و نتیجه گیری

نتایج این پژوهش نشان داد که دگزامتازون به صورت وابسته به دوز باعث افزایش معنادار LH، استروژن و هم چنین افزایش تعداد فولیکول‌های آنترتیک و کاهش فولیکول‌های گراف، آنترال و پره آنترال می‌گردد، در حالی که تاثیری بر تعداد فولیکول‌های بدوی و جسم زرد ندارد. گلوکوکورتیکوئیدها در طول دوره بارداری آزادانه از جفت عبور می‌نمایند بنابراین جنین‌ها نیاز به محافظت در برابر غلظت‌های بالای گلوکوکورتیکوئیدها دارند(4). در موش‌های صحرایی غلظت گلوکو-کورتیکوئیدهای جنینی 100 تا 1000 بار کمتر از گلوکوکورتیکوئیدهای مادری هستند(5). در یک بررسی نشان داده شده است که درمان با دگزامتازون باعث افزایش تعداد سلول‌های ترشح کننده FSH از طریق تمایز سلول‌های بنیادی در هیپوفیز می‌گردد(22)، مشخص شده است که اگر سطوح بالای از استروئیدهای مادری نظیر زمانی که مادر تحت تجویز دگزامتازون قرار گرفته باشد به جنین برسد، رشد و نمو جنین به تاخیر افتاده (15) و یا افزایش استروئیدها در بلوغ زود هنگام بافت‌های جنینی موثر بوده و در این شرایط استعداد بروز برخی از ناهنجاری‌های جنینی وجود دارد(2). هم‌سو با نتایج مطالعه حاضر در یک بررسی نشان داده شد که به دنبال ایجاد استرس که منجر به افزایش ترشح گلوکوکورتیکوئیدها می‌شود و یا به دنبال تجویز گلوکوکورتیکوئیدهای صناعی نظیر دگزامتازون غلظت FSH افزایش و غلظت LH کاهش می‌یابد که در نتیجه آن تخمک گذاری بلوکه می‌شود(16). در بررسی دیگر نشان داده شده است که گلوکوکورتیکوئیدها از طریق اتصال به رسپتورهای اختصاصی خود در سلول‌های ترشح کننده LH ترشح این هورمون را از هیپوفیز به داخل خون متوقف می‌نمایند(25). در طول تکوین تخمدان در پستانداران، سلول‌های زاینده اولیه و

اووگونی‌ها به وسیله تقسیم میتوز افزایش می‌یابند و در موش‌های صحرایی در روز هفدهم جنینی وارد چرخه‌های میوزی می‌شوند و به اووسیت‌ها تکوین می‌یابند(13). دگزامتازون که یک مهارکننده قدرتمند افزایش انواع سلول‌ها می‌باشد موجب کاهش همه جانبه تعداد فولیکول‌های تخمدانی و آسیب جدی در روند تکوین سیستم تولید مثلی می‌شود(13). هم‌سو با بخشی از نتایج تحقیق حاضر حجم تخمدان در موش‌های صحرایی که مادرانشان در زمان جنینی آن‌ها در معرض درمان با دگزامتازون قرار داشته‌اند تا 44/4 درصد کاهش می‌یابد و تعداد فولیکول‌های بدوی تا 38/8 درصد و تعداد فولیکول‌های اولیه و آنترال به ترتیب 53/4 و 41/8 درصد کاهش می‌یابند(18). نتایج حاصل از یک بررسی نشان داد که در شرایط *in vivo*، دگزامتازون باعث مهار عملکرد تخمدان می‌شود(23). در موش‌های صحرایی در بعد از ظهر مرحله‌ی دی استروس، فولیکول‌های تخمدانی تقریباً به طور کامل رشد نموده‌اند(10) و با افزایش میزان LH ترشح اینهیین کاهش یافته تا با فراهم شدن امکان ترشح شدید FSH و آغاز مرحله استروس روند فولیکوژنز آغاز گردد(12)، لذا با توجه به آن که در مطالعه حاضر میزان LH کاهش یافته است، کاهش تعداد فولیکول‌های تخمدانی قابل انتظار است. با توجه به نتایج این مطالعه مشخص گردید که افزایش گلوکو-کورتیکوئیدها در دوران بارداری باعث بروز تاثیرات پایداری بر تکوین و عملکرد دستگاه تولید مثل فرزندان ماده می‌گردد و لذا پیشنهاد می‌شود در جهت تجویز داروهای فوق از جمله دگزامتازون و یا قرار گرفتن در معرض استرس‌هایی که باعث افزایش ترکیبات فوق در زمان بارداری می‌شوند، احتیاط لازم به عمل آید.

## تشکر و قدردانی

نویسندگان مقاله بر خود واجب می‌دانند که از زحمات کارکنان حوزه معاونت پژوهشی دانشگاه آزاد اسلامی

فراهم نمودند تقدیر و تشکر نمایند.

واحد علوم و تحقیقات فارس که امکانات این تحقیق را

### منابع

1. Aboubakr, E., Emad, A., Mahmud, F., Magdy S. (2006). Clomiphene citrate and dexamethazone in treatment of clomiphene citrate-resistant polycystic ovary syndrome: a prospective placebo-controlled study. *Hum. Reprod*, 21 (7); 1805-1808.
2. Austin, R.M. (2010). The effects of undernutrition and dexamethasone treatment on cultured rat neonatal cardiomyocytes. Thesis submitted to the University of Nottingham for a Masters of Research degree in Biosciences Sciences, 30-33.
3. De Blasio, M. J., Dodic, M., Jefferies, A. J., Moritz, K. M., Wintour, E.M., Owens, J. A. (2007). Maternal exposure to dexamethasone or cortisol in early pregnancy differentially alters insulin secretion and glucose homeostasis in adult male sheep offspring. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 293(1); E75-82.
4. de Vries, W. B., van der Leij, F. R., Bakker, J. M., Kamphuis, P. J., van Oosterhout, M. F., Schipper, M. E. (2002). Alterations in adult rat heart after neonatal dexamethasone therapy. *Pediatr Res*, 52(6); 900-906.
5. Drake, A. J., Seckl, J. R. (2004). Impact of intrauterine exposure to glucocorticoids upon fetal development and adult pathophysiology. pp 381-417. In: *Fetal Nutrition and Adult Disease: Programming of Chronic Disease through Fetal Exposure to Undernutrition*. Langley-Evans S.C. (Ed). CABI, Oxfordshire, UK.
6. Dunn, E., Kapoor, A., Leen, J., Matthews, S. G. (2010). Prenatal synthetic glucocorticoid exposure alters hypothalamic-pituitary-adrenal regulation and pregnancy outcomes in mature female guinea pigs. *J Physiol*, 588(Pt 5); 887-899.
7. Hojati, V., Parivar, K., Rastegar-Poyani, E., Shiravi, A. (2012). The ovarian Anatomy and Histology of the Lizard *Cyrtopodion caspium*. *Journal of Animal Biology*, 4(3); 21-32.
8. Hosseini, S. E., Forazanfar, M., Payhdar, A. (2013). The effect of hydroalcolic extract of purslane (*Portulaca oleracea* L) on serum concentration of estrogen, progesterone, prolactin and gonadotropins in mature rats. *J Shahrekod Univ Med Sci*, 15(5); 34-41.
9. Kamphuis, P. J., de Vries, W. B., Bakker, J. M., Kavelaars, A., van Dijk, J. E., Schipper, M. E. (2007). Reduced life expectancy in rats after neonatal dexamethasone treatment. *Pediatr Res*, 61(1); 72-76.
10. Miller, B. H., Core, A. C. (2002). N-methyl – D-Aspartate receptor subunit expression in GnRH Neurons changes during reproductive senescence in the female rat. *Endocrinology*, 143(9); 3568-3574.
11. Moradan, S., Ghorbani, R. (2009). Dexamethasone in unexplained infertility. *Saudi Med J*, 30(8); 1034-1036.
12. Mukherjee, A., Urban, J., Sassone-Corsi, P., Mayo, K. E. (1998). Gonadotropins regulate inducible cyclic adenosine 3', 5'-monophosphate early repressor in the rat ovary: implications for inhibin alpha subunit gene expression. *Mol Endocrinol*, 12(6); 785-800.
13. Negić, N., Nestorović, N., Manojlović-Stojanoski, M., Filipović, B., Soić-Jurjević, B., Milosević, V. (2006). Multiple dexamethasone treatment affects morphometric parameters of gonadotrophic cells in adult female rats. *Folia Histochem Cytobiol*, 44(2); 87-92.
14. Newton, R. (2000). Molecular mechanisms of glucocorticoid action: what is important? *Thorax*, 55(7); 603-613.
15. Nyirenda, M. J., Lindsay, R. S., Kenyon, C. J., Burchell, A. (1998). Seckl JR. Glucocorticoid exposure in late gestation permanently programs rat hepatic phosphoenolpyruvate carboxykinase and glucocorticoid receptor expression and causes glucose intolerance in adult offspring. *J Clin Invest*, 101(10); 2174-2181.
16. Ozawa, H., Ito, T., Ochiai, I., Kawata, M. (1999). Cellular localization and distribution of glucocorticoid receptor immunoreactivity and the expression of glucocorticoid receptor message RNA in rat pituitary gland. A combined double immunohistochemistry study and in situ hybridization histochemical analysis. *Cell Tissue Res*, 295(2); 207-214.
17. Page, K. C., Sottas, C. M., Hardy, M. P. (2001). Prenatal exposure to dexamethasone alters Leydig cell steroidogenic capacity in immature and adult rats. *J Androl*, 22(6); 973-980.
18. Ristić, N., Nestorović, N., Manojlović-Stojanoski, M., Filipović, B., Sosić-Jurjević, B., Milosević, V. (2008). Maternal dexamethasone treatment reduces ovarian follicle number in neonatal rat offspring. *J Microsc*, 232(3); 549-557.

19. Seckl, J. R., Meaney, M. J. (2004). Glucocorticoid programming. *Ann N Y Acad Sci*, 1032; 63-84.
20. Seckl, J. R. (2001). Glucocorticoid programming of the fetus; adult phenotypes and molecular mechanisms. *Mol Cell Endocrinol*, 185(1-2); 61-71.
21. Swolin-Eide, D., Dahlgren, J., Nilsson, C., Albertsson Wikland, K, Holmäng, A., Ohlsson, C. (2002). Affected skeletal growth but normal bone mineralization in rat offspring after prenatal dexamethasone exposure. *J Endocrinol*, 174(3); 411-418.
22. Taniguchi, Y., Yasutaka, S., Kominami, R., Shinohara, H. (2002). Proliferation and differentiation of rat anterior pituitary cells. *Anat Embryol (Berl)*, 206(1-2); 1-11.
23. Teixeira, V. W., Histología, A. (2008). Morphological analysis of neonates of rats treated with dexamethasone in the initial phase of pregnancy. *Int. J. Morphol*, 26(3); 523-527.
24. Till, J. (2011). Paramedic Clinical Training. .Aid. Available at: [http://paramedicinfo.com / PDA/index.html](http://paramedicinfo.com/PDA/index.html).
25. Tohei, A., Kogo, H. (1999). Dexamethasone increases folliclestimulating hormone secretion via suppression of inhibin in rats. *Eur Pharmacol*, 386(1); 69-74.
26. Yang, K. (1997). Placental 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase: barrier to maternal glucocorticoids. *Rev Reprod*, 2(3); 129-132.

Archive of SID