

## بررسی اثر هیپوتیروئیدی بر اسپرماتوژنز رت نژاد ویستار

© محمد رضا نیکروش Ph.D.\*، مهدی جلالی Ph.D.\*

\* گروه آناتومی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی مشهد

تاریخ وصول: اسفندماه ۸۴، تاریخ پذیرش: اردیبهشت ماه ۸۵

### چکیده

**هدف:** بررسی آثار هیپوتیروئیدی بر اسپرماتوژنز رتهای نژاد ویستار در سن ۲ ماهگی  
**مواد و روشها:** در این مطالعه که به روش تجربی انجام شد، رتهای مورد نظر به دو گروه تجربی و کنترل تقسیم شدند و نمونه‌های تجربی با بهره‌گیری از پروپیل تیواوراسیل (PTU) تیروئیدکتومی شیمیایی شدند؛ در حالی که گروه کنترل دست نخورده باقی‌ماندند. با گذشت ۳ هفته از این عمل، حیوانات قطع نخاع شده و بیضه‌های آنان برای انجام مطالعات بافت‌شناسی با فرمالین تثبیت شد.  
**یافته‌ها:** نتایج حاصل از این پژوهش در نمونه‌های مربوط به هیپوتیروئیدی کاهش معنی‌داری را در قطر لوله‌های سیمینفروس نشان داد. در گروه کنترل روند اسپرماتوژنز دارای فعالیت طبیعی بود در حالی که پدیده تکثیر و تمایز سلولهای جنسی در نمونه‌های هیپوتیروئید کاهش یافته یا متوقف شده بود.  
**نتیجه‌گیری:** مطالعه حاضر نشان داد که هیپوتیروئیدی آثار نامطلوبی بر پدیده اسپرماتوژنز باقی می‌گذارد که نشان‌دهنده اهمیت نقش هورمونهای تیروئیدی در این زمینه است.

**کلیدواژه‌ها:** هیپوتیروئیدی، اسپرماتوژنز، رت.

### مقدمه

گرفته بعضی از شواهد وجود دارد که موضوع تاثیر گذاری این هورمونها را تایید می‌نماید. به عنوان مثال نتیجه یک مطالعه تجربی نشان داده است که بافت بیضه و اپیدیم در رتهای جوان مبتلا به هیپوتیروئیدی در مقایسه با نمونه‌های سالم رشد کمتری داشته است [۱]. این موضوع نیز مشخص شده است که تیروئیدکتومی در رتهای بالغ می‌تواند باعث تاخیر در تکامل سلولهای لیدیگ شده [۲ و ۳] و به‌عنوان یکی از عوامل ناباروری شناخته شده است [۴]. اما از آنجا که بعضی گزارشهای دیگر تغییرات دژنراتیو بافت بیضه را به دنبال نقص در ترشح هورمونهای تیروئیدی تایید است [۵ و ۶] و تاثیر آن را بر باروری جدی نگرفته ان [۷ و ۸]، بررسی این موضوع جای تامل بیشتری دارد.

بر اساس گزارشهای موجود بسیاری از محققین بر این باورند که وجود هورمونهای تیروئیدی برای عملکرد صحیح دستگاه تناسلی امری ضروری است. اگر چه که تاثیر فقدان این‌گونه هورمونها بر تکامل بیضه‌های نابالغ یا کاهش سطح آن بر فعالیت بیضه‌های بالغین در انسان به درستی به اثبات نرسیده است و این موضوع که چگونه تکامل بیضه‌ها می‌تواند تحت تاثیر این هورمونها قرار داشته باشد؛ موضوعی است که ناشناخته مانده است. در عین حال در مطالعات تجربی انجام

© آدرس مکاتبه: دانشگاه علوم پزشکی مشهد، دانشکده پزشکی، گروه آناتومی

E-mail: nikravesh@hotmail.com

در پایان دوره ۳ هفته نمونه‌های مربوط به همه گروه‌ها پس از بیهوشی با کلروفرم قطع نخاع شده و بیضه‌های آنان پس از جداسازی به قطعات ۵ میلیمتری تقسیم و در فرمالین ۱۰ درصد تثبیت شد. سپس با انجام عملیات آماده سازی بافتی و تهیه بلوکهای پارافینی، برشهایی در جهت افقی به ضخامت ۷ میکرون تهیه شده و از مجموع برشهای سریال به دست آمده از هر ۵ برش یک برش انتخاب شد و با استفاده از هماتوکسیلین-ائوزین، رنگ آمیزی شدند.

برای تعیین دانسیته حجمی اجزای مورد نظر در ساختمان بافتی بیضه نمونه‌های هر دو گروه سعی شد تا بر اساس مطالعات مورفومتریکی وینگ (wings) و همکاران [۱۴] قطر داخلی و خارجی توبولهای بیضه مشخص شود و سلولهای جداری با استفاده از روش دایسکتور [۱۵] شمارش شدند. برای این منظور برشهای سریال به دست آمده از بیضه نمونه‌های متعلق به هر یک از گروهها با استفاده از میکروسکوپ نوری مطالعه شد. روش مطالعه به این ترتیب بود که با قرار دادن یک مربع مدرج میلیمتری در پشت عدسی چشمی میکروسکوپ، واحد مشخصی برای اندازه گیری میدانهای میکروسکوپی طراحی شد. سپس با جابه‌جا کردن نمونه در زیر میکروسکوپ به فاصله هر چهار میدان از یک میدان نمونه برداری شد. در این بررسی علاوه بر شمارش رده‌های مختلف سلولهای جنسی و ثبت آنها در کادرهای اندازه گیری، قطر خارجی و داخلی مقاطع توبولهایی که در داخل کادر نمونه برداری قرار گرفته بودند با استفاده از خط کش میکرومتری میدان دید اندازه گیری شده و با تفاضل آنها ضخامت جدار توبولها نیز در هر مورد به دست آمد. نتایج به دست آمده از شمارش مقاطع مربوط به هر حیوان قریب به ۱۰۰ میدان بود که با در نظر گرفتن ضخامت برشها، میانگین سلولهای جنسی رده‌های مختلف در واحد حجم (mm<sup>3</sup>) نیز محاسبه شد و با تعیین میانگین هر یک از پارامترهای جمعیت سلولی و قطرهای خارجی و داخلی لوله‌ها، میانگین کلی مربوط به هر گروه از اندازه‌ها نیز (مطابق جدول) محاسبه و

در عین اینکه به درستی مشخص نیست که هیپوتیروئیدی چگونه عملکرد بیضه‌ها را تحت تاثیر قرار می‌دهد [۹-۱۱] اما اثبات این موضوع که هیپوتیروئیدی می‌تواند به کاهش میل جنسی منجر شود [۱۲] به نوعی بازگوکننده کاهش در فعالیت و قابلیت توانایی گنادها محسوب می‌شود.

## مواد و روشها

در این پژوهش که به صورت تجربی آزمایشگاهی صورت گرفت، از ۲۴ موش نژاد balb/c با وزن تقریبی ۲۵ تا ۳۰ گرم در سن ۲ ماهگی استفاده شد که بطور تصادفی در دو گروه تجربی و کنترل گنجانیده شدند. سپس این حیوانات در شرایط استاندارد خانه حیوانات (۱۲ ساعت روشنایی، ۱۲ ساعت تاریکی)، آب و غذای کافی و حرارت  $1 \pm 24$  درجه سانتی‌گراد مراقبت شدند.

گروه تجربی با بهره گیری از ۰/۰۵ درصد پروپیل تیواوراسیل (PTU) ساخت کارخانه Dr. Herbrand کشور آلمان (No: 132796) که به آب آشامیدنی حیوانات اضافه شد، تیروئیدکتومی شیمیایی شدند [۱۳]. برای اطمینان بیشتر، پس از گذشت سه هفته از تجویز دارو سعی شد تا با استفاده از لوله‌های شیشه ای موئینه استریل از ورید گوشه چشمی (vein Angular) حیوانات به میزان ۰/۵ تا ۱ میلی لیتر خون گیری به عمل آمده و در لوله‌های هپارینیزه اپندرف به آزمایشگاه منتقل شود. سپس با استفاده از کیت کاوشیار و به روش رادیو ایمنونواسی (RIA) میزان TSH و T4 سرمی هر یک از نمونه‌ها معین شد تا صحت هیپوتیروئیدی در آنان تایید شود (جدول ۱).

جدول ۱. میانگین سطح سرمی T4 و TSH نمونه‌های تجربی و کنترل

| گروه  | T4 $\mu\text{g/dl}$ | TSH $\mu\text{u/ml}$ |
|-------|---------------------|----------------------|
| تجربی | $1/14 \pm 0/043$    | $6/75 \pm 0/167$     |
| کنترل | $4/2 \pm 0/159$     | $0/734 \pm 0/072$    |

نشان داد (شکل‌های ۱ و ۲). علاوه بر این؛ وجود سلول‌های پراکنده‌ای با هسته‌های پیکنوز در جدار لوله‌های مربوط به گروه هیپوتیروئید قابل مشاهده بود که چنین پدیده‌ای در گروه کنترل مشاهده نشد. تنوع رده‌های سلولی و تعداد آنها نیز در گذر از لایه جدار جدار به بخش مرکزی در مقایسه با نمونه‌های کنترل در گروه دیابتی کاهش یافته بود.

**جدول ۲.** میانگین ( $\pm$ SEM) مربوط به تغییرات قطر لوله‌های اسپرم ساز و سلول‌های جنسی جدار آنها در گروه‌های هیپوتیروئید و کنترل

| هیپوتیروئید | کنترل       | میانگین مربوط به هر گروه * |
|-------------|-------------|----------------------------|
| ۶۳/۰۸±۶/۸۳  | ۶۳/۶۵±۴/۱۹  | قطر خارجی توبولها          |
| ۴۴/۷۶±۱۱/۴۹ | ۳۷/۱۱±۸/۱۶  | قطر داخلی توبولها          |
| ۱۰/۶۲±۷/۲۳  | ۱۴/۴۱±۵/۲۱  | ضخامت جدار                 |
| ۱۹۱۳±۲۲۳/۵۴ | ۲۴۶۶±۱۱۲/۲۲ | سلول‌های جنسی              |

\* اندازه گیری قطر توبولها بر اساس میکرومتر و شمارش سلولی در واحد حجم ( $\text{mm}^3$ ) انجام گرفته است.

نسبت به همدیگر مقایسه شد. سپس نتایج به دست آمده با استفاده از آنالیز واریانس و t-test مقایسه آماری قرار شد.

## یافته‌ها

مطالعه ناشی از شمارش سلول‌های جنسی موجود در جدار لوله‌های منی ساز در گروه تجربی و کنترل نشان دهنده این پیشامد بود که در گروه هیپوتیروئید کاهش معنی داری وجود دارد ( $p < 0.005$ ). مقایسه میانگین قطر خارجی لوله‌های منی ساز تفاوت چشمگیری را در دو گروه یاد شده نشان نداد در حالی که فضای داخلی لوله‌ها در گروه‌های هیپوتیروئید نسبت به کنترل به شکل معنی داری ( $p < 0.005$ ) افزایش یافته (شماره a از شکل‌های ۱ و ۲) و بر این اساس از ضخامت جدار لوله‌ها در گروه هیپوتیروئید کاسته شده بود (جدول ۱). در این ارتباط، تعداد لایه‌ها و جمعیت سلولی موجود در جدار لوله‌ها که در گذر از مراحل مختلف تمایز، به اسپرم‌های آزاد شده منجر می‌شوند در گروه هیپوتیروئید نسبت به کنترل کاهش

شکل ۱. مقطع لوله‌های اسپرم ساز مربوط به یک نمونه از گروه هیپوتیروئید (a) که قطر داخلی در تمامی لوله‌ها در مقایسه با گروه کنترل (b) رشد چشمگیری یافته و این موضوع سبب شده است که از ضخامت جدار لوله‌ها کاسته شود رنگ‌آمیزی: همتوکسیلین - ائوزین، بزرگنمایی  $\times 400$ .\*

شکل ۲. مقطع یک لوله اسپرم ساز مربوط به یک نمونه از گروه هیپوتیروئید (a) و یک نمونه کنترل (b).  
(رنگ آمیزی: HSE، بزرگنمایی ۱۰۰۰×).

که در این حالت بیضه‌ها بزرگ می‌شوند اما فعالیت‌های تولید مثلی از قبیل پیدایش میل جنسی و پدیده انزال چه در انسان و چه در رت تا کنون تایید نشده است [۱۷ و ۲۰]. مطالعات مورفومتریک و مقایسه شماره سلولی جدار لوله‌های منی ساز در گروه‌های مربوط به این مطالعه نشان داد که در ارتباط با قطر داخلی لوله‌ها و ضخامت جدار آنها و همچنین تعداد سلول‌های جنسی شماره شده در گروه‌های هیپوتیروئید و کنترل اختلاف معنی داری وجود دارد که گویای عدم کفایت و نقص دستگاه تولید مثلی گروه هیپوتیروئید است. از سوی دیگر اگرچه تفاوت معنی داری در اندازه قطر خارجی لوله‌های منی ساز در دو گروه مشاهده نشد اما افزایش قطر داخلی لوله‌ها در گروه هیپوتیروئید نسبت به کنترل بیانگر این موضوع است که تعداد لایه‌های پیش ساز سلول‌های جنسی در جدار این لوله‌ها کاهش یافته و همانگونه که در بخش یافته‌ها آورده شده است، کاهش ضخامت جدار لوله‌ها خود تاییدی بر عدم تکثیر سلولی و تمایز ناکافی یا مرگ سلولی در رده‌های سلولی توبول‌های بیضه در گروه هیپوتیروئید تلقی می‌شود. در این رابطه اگرچه مکانیسم دقیقی که بتواند این نقیصه را بیان نماید به درستی مشخص نیست اما به اعتبار اینکه مکانیسم‌های اعمال حیاتی مختلف و از جمله فعالیت‌های تولید مثلی ماهیت هورمونی - عصبی دارد [۲۱]، می‌توان

همانگونه که در شکل ۲ مشاهده می‌شود، در نمونه هیپوتیروئیدی از ضخامت جدار لوله کاسته شده، فضای مرکزی افزایش یافته و ضخامت دیواره در همه نقاط یکسان نیست. رده‌های مختلف سلولی با توجه به بعضی هسته‌های درشت و پررنگ در نقاط مختلف دیواره نیز حکایت از این دارد که نظم بعضی از سلول‌ها از قبیل اسپرماتوگونیا به هم ریخته و آرایش سلولی در جدار لوله‌ها از دست رفته است.

## بحث

تجربه نشان داده است که رفتارهای طبیعی جنسی و جنبه‌های فیزیولوژیک مربوط به آن در گروهی داشتن سطح متعادل هورمون‌های تیروئیدی است و هیپوتیروئیدی اغلب با ناتوانی جنسی همراه است. با بهره‌گیری از حیوانات آزمایشگاهی و نیز در انسان این موضوع به اثبات رسیده است که هر دو عارضه هیپوتیروئیدی و هایپرتیروئیدی در عملکرد تیروئید ایجاد اختلال نموده و با برهم خوردن سطح هورمون‌های آن و تاثیر آن بر دستگاه تولید مثلی، سطح هورمون‌های استروئیدی نیز تغییر می‌یابد و به کاهش میل جنسی و ناتوانی در فعالیت‌های تولید مثلی منجر می‌شود [۱۶ و ۱۷]. موضوع اینکه، هیپوتیروئیدی قبل از بلوغ می‌تواند به نوعی بلوغ جنسی کاذب در جنس نر منجر شود [۱۸ و ۱۹]

گفت که این فرایند از طریق فعالیت محور هیپوتالاموسی - هیپوفیزی و تاثیر آن در افزایش بخشیدن به ترشح گنادوتروپینها اعمال می شود [۲۲]. به عبارت دیگر؛ تاثیر هورمونهای تیروئیدی بر هیپوفیز می تواند به تاثیر گذاری آن بر غدد آندوکراین انجامیده و به افزایش سطح هورمونهای جنسی منجر شود و چنانچه فعالیت تیروئید در ترشح هورمون با اختلال مواجه شده باشد روند تکثیر و تمایز سلولهای جنسی و فعالیت غدد تناسلی می تواند با مشکل روبرو شود. یک فرضیه دیگر این است که در چنین مواردی ترشح ملاتونین غده پینه آل متوقف می شود و در عوض، تولید کاتکولامینها افزایش می یابد [۲۳]. کاهش سطح ملاتونین به سهم خود می تواند سطح استروژن را در گردش خون جنس نر افزایش داده و به بر هم خوردن محیط اندوکراین منجر شود تا آنجا که باز دارندگی فعالیت محور هیپوتالاموسی - هیپوفیزی را در ارتباط با ترشح آندروژن و فعالیتهای تولید مثلی به دنبال داشته باشد [۲۳]. بر اساس مطالعات انجام گرفته، این محور در انسان از حدود هفته های چهارم و پنجم جنینی شروع به شکل گیری نموده و تا هفته های سی ام تا سی و پنجم بارداری کامل می شود در حالی که این وقایع در رت، از زمان تولد آغاز و به فاصله تقریبی چهار هفته پس از آن به انجام می رسد [۲۴]. به هر حال در مورد نقش هورمونهای تیروئیدی در تکامل ساختمان و عمل دستگاه تولید مثلی هر دو جنس نر و ماده امروزه از سوی بسیاری از محققین اتفاق نظر وجود دارد [۱۷]. این موضوع نیز مورد تایید پژوهشگران است که تاثیر گذاری این هورمونها در انسان و جوندگان با یکدیگر مشابهت دارد. در این رابطه عنوان شده است که در جنس نر، هورمونهای تیروئیدی یکی از عوامل تنظیم کننده تغییرات تکاملی بیضه ها محسوب می شوند که این عمل بیشتر از طریق رشد و تمایز سلولهای سرتولی و با کمک رسپتورهای  $\alpha 1$  - هورمونهای تیروئیدی به انجام می رسد [۱۷]. عملکرد این رسپتورها به سهم خود در

گرویی فعالیت تیروئید و ترشح هورمونهای تیروئیدی است که به بیان ژن مربوط به پیدایش این رسپتورها منجر می شود و در غیاب این هورمونها، در رونویسی DNA، بیان ژن سرکوب شده و این موضوع سبب می شود که نوعی دگرگونی در توالی سکانسهای ژنی مربوط به این نوع رسپتورها پدید آید. موضوع دیگر اینکه در بعضی از گزارشها عنوان شده است که هورمونهای تیروئیدی در پیدایش گنادهای اولیه جنس نر نقش تعیین کننده ای دارند اما چنین موضوعی در جنس ماده به اثبات نرسیده است [۱۷ و ۲۵]. از طرف دیگر این نکته را نیز نباید از نظر دور داشت که در عین اینکه نقش این هورمونها در وقایع یاد شده به اثبات رسیده است اما بسیاری از جنبه های فیزیولوژیک آن، از جمله مکانیسم عملکرد و میان کنشهای آنها در قبال سایر هورمونها به درستی روشن نیست (۲۵). تنها توضیحی که در این باره وجود دارد نحوه عملکرد محور هیپوتالاموسی - هیپوفیزی است که به برقراری ارتباط با گنادها انجامیده و به کنترل فیدبکی مربوط به ترشح هورمونها و متعادل نگه داشتن سطح آنها کمک می نماید (۲۷ و ۲۸). در مقایسه هیستوپاتولوژیکی ساختار سلولی لوله های منی ساز نیز آنچه در این پژوهش مشاهده شد، دلیل بر این پیشامد است که رده های سلولی جدار لوله های منی ساز گروه کنترل از تعداد و تنوع بیشتری برخوردار بوده و روند طبیعی اسپرماتوزن در این گروه در جریان است در حالی که در گروه هیپوتیروئید کاهش چشمگیری در سلولهای جنسی در حال تکثیر و تمایز دیده می شود. بنا بر این بر اساس کاهش تراکم سلولی توبولهای بیضه در گروه هیپوتیروئیدی به نظر می رسد که عوارض ناشی از این بیماری و نقص در ترشح هورمونهای تیروئید توانسته است به گونه ای بر روند اسپرماتوزن تاثیر بگذارد و از این طریق به کاهش تولید و نقص در تمایز سلولهای جنسی منجر شود. بنا بر این اگر این موضوع به انسان تعمیم داده شود طبیعی به نظر می رسد که در صورت عدم کفایت هورمونهای تیروئیدی، به موازات سایر

تناسلی و روند اسپرماتوژنز نیز می‌تواند دچار اختلال شود.

تغییرات بافتی که در ساختار بیضه‌ها شده است، فعالیت غدد

## References

1. **Gomes WR.** Metabolic and regulatory hormones influencing testis function. New York. Academic Press, 1970; 68-138.
2. **Chowdury AR, Arora U.** Role of thyroid in testicular development of immature rat. Arch Androl 1984; 12: 49-51.
3. **Chowdury AR, Gautam AK, Chatterjee BB.** Thyroid-testis interrelationship during the development and sexual maturity of the rat. Arch Androl 1984; 13: 233-9.
4. **Beamer WG, Eicher EM, Maltais LJ, Southard JL.** Inherited primary hypothyroidism in mice. Science 1981; 212: 61-3.
5. **Weiss SR, Burns JM.** The effect of acute treatment with two goitrogens on plasma thyroid hormones, testosterone and testicular morphology in adult male rats. Comp Biochem Physiol 1988; 90: 449-52.
6. **Amin SO, el-Sheikh AS.** Pituitary-testicular function in hypothyroid male rats. Acta Anat 1977; 98: 121-9.
7. **Chubb C, Nolan C.** Animal models of male infertility: mice bearing single-gene mutations that induce infertility. Endocrinology 1985; 117: 338-46.
8. **Chubb C, Henry L.** The fertility of hypothyroid male mice. J Reprod Fertil 1988; 83: 819-23.
9. **Cooke PS, Hess RA, Porcelli J, Meisami E.** Increased sperm production in adult rats following transient neonatal hypothyroidism. Endocrinology 1991; 129: 244-8.
10. **Cooke PS, Meisami E.** Early hypothyroidism in rats causes increased adult testis and reproductive organ size but does not change testosterone levels. Endocrinology 1991; 129: 237-43.
11. **Cooke PS, Porcelli J, Hess RA.** Induction of increased testis growth and sperm production in adult rats by neonatal administration of the goitrogen propylthiouracil (PTU): the critical period. Biol Reprod 1992; 46: 146-54.
12. **Lowe JE, Baldwin BH, Foote RH, Hillman RB, Kallfelz FA.** Semen characteristics in thyroidectomized stallions. J Reprod Fertil 1975; 23: 81-6.
13. **Lavado-Autric R, Auso E, Garcia-Velasco JV, Arufe Mdel C, Escobar del Rey F, Berbel P, Morreale de Escobar G.** Early maternal hypothyroxinemia alters histogenesis and cerebral cortex cytoarchitecture of the progeny J Clin Invest 2003; 111(7): 1073-82.
14. **Wing T, Christensen K.** Morphometric studies on rat seminiferous tubules. Am J Anat 1982; 165: 13-25.
15. **Behnam-Rasouli M, Nikravesch M R, Mahdavi-Shahri N, Tehranipour M.** Post operative time effects after sciatic nerve crush on the number of alpha motoneurons, using a stereological counting method (Dissector). Iranian Biomed 2000; 4: 41-9.
16. **Bourget C, Femino A, Franz C, Hastings S, Longcope C.** The effects of l-thyroxine and dexamethasone on steroid dynamics in male cynologous monkeys. J Steroid Biochem 1987; 28: 575-9.
17. **Jannini EA, Ulisse S, D'Armiento M.** Thyroid hormone and male gonadal function. Endocr Rev 1995; 16: 443-59.
18. **Weber G, Vigone MC, Stroppa L, Chiumello G.** Thyroid function and puberty. J Pediatr Endocrinol Metab 2003; 2: 253-7.
19. **Saxena DK, Yoshinaga K, Tanii I, Toshimori K.** Are germ cell factors essential in the testicular

- enlargement after neonatal hypothyroidism recovery? A study using W/Wv mutant mice model. *Int J Androl* 2002; 25(1): 11-8.
20. **Longcope C.** The male and female reproductive systems in hypothyroidism. 8th ed. Philadelphia:Lippincott Williams & Wilkins 2000, p 824-8.
21. **Saita E, Tohei A, Jin WZ, Takahashi S, Suzuki AK, Watanabe G, Taya K.** Effects of hypothyroidism on gonadal function after transition of short day photoperiod in male golden hamsters. *J Reprod Dev* 2005; 51(2): 221-8.
22. **Krassas GE, Pontikides N.** Male reproductive function in relation with thyroid alterations. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2004; 18(2): 183-95.
23. **Sinha Hikim AP, Rajavashisth TB, Sinha Hikim I, Lue Y, Bonavera JJ, Leung A.** Significance of apoptosis in the temporal and stage-specific loss of germ cells in the adult rat after gonadotropin deprivation. *Biol Reprod* 1997; 57: 1193-201.
24. **Fisher DA, Klein AH.** Thyroid development and disorders of thyroid function in the newborn. *N Engl J Med* 1981; 304: 702-12.
25. **Krassas GE.** Thyroid disease and female reproduction. *Fertil Steril* 2000; 74: 1063-70.
26. **Krassas GE, Pontikides N.** Male reproductive function in relation with thyroid alterations. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2004; 18(2): 183-95.
27. **Krassas GE, Perros P.** Thyroid disease and male reproductive function. *J Endocrinol Invest* 2003; 26(4): 372-80.
28. **Johnson C, Olivier NB, Nachreiner R, Mullaney T.** Effect of <sup>131</sup>I-induced hypothyroidism on indices of reproductive function in adult male dogs. *J Vet Intern Med* 1999; 13(2): 104-10.