

اثر میزان بالای تستوسترون انانتات بر کارکرد غده ی تیروئید در موش صحرائی

چکیده

مقدمه: تستوسترون انانتات (TE)، به دلیل دارا بودن اثرات آنابولیک، به عنوان یک داروی محرک برای تقویت ماهیچه ها در ورزشکاران، به فراوانی استفاده می شود. بررسی های انجام شده نشان می دهد که، غلظت بالای این دارو در خون، ممکن است بر فعالیت طبیعی غدد درون ریز، به ویژه بر ترشح هورمون های تیروئیدی اثر داشته باشد. در پژوهش کنونی، کارکرد غده ی تیروئید در موش های صحرائی نر بالغ بررسی گردید، که با میزان بالای تستوسترون انانتات تیمار شده بودند. **روش کار:** شمار ۱۲۰ موش صحرائی نر بالغ از نژاد چارلز ریور، در پنج گروه بخش شدند: ۱- گروه شاهد، بدون تزریق و یا عمل جراحی، ۲- گروه بیضه برداری شده و دریافت کننده ی دارو (پنج میلی گرم تستوسترون انانتات برای هر ۱۰۰ گرم وزن بدن محلول در روغن زیتون، به صورت تزریق درون صفاقی و هفتگی)، ۳- گروه بیضه برداری شده و دریافت کننده ی نیم میلی لیتر از حلال دارو، ۴- گروه بیضه برداری نشده و دریافت کننده ی دارو، ۵- گروه بیضه برداری نشده و دریافت کننده ی حلال دارو. در روزهای ۲۰، ۴۰ و ۶۰ پس از آغاز آزمایش، نمونه های سرم برای اندازه گیری هورمون های تستوسترون، تری یدوتیرونین (T₃)، تیروکسین (T₄) و تیروتروپین (TSH) فراهم گردید. **یافته ها:** یافته های این پژوهش نشان داد که، پس از ۲۰ روز، میزان T₃ در گروه های دریافت کننده ی تستوسترون انانتات، یعنی گروه های ۲ و ۴، به گونه ای معنی دار، کمتر از گروه شاهد بود و پس از ۴۰ روز، به اندازه ی گروه شاهد رسید. در حالی که، میزان هورمون T₄ در میان گروه ها تفاوتی معنی دار نداشت، اما غلظت TSH در روز چهارم، در گروه های دریافت کننده ی تستوسترون انانتات، به گونه ای معنی دار کمتر از گروه شاهد بود. در روز شصتم، اندازه ی T₃ در میان گروه ها تفاوت معنی دار نداشت. **نتیجه:** یافته ها بیانگر آن است که، غلظت بالای تستوسترون، در آغاز

دکتر اسداله ظریف کار*،
 دکتر جعفر آی**،
 زهرا جزایری***،
 *استادیار فیزیولوژی،
 دانشگاه علوم پزشکی شیراز،
 **استادیار گروه علوم تشریحی،
 دانشکده علوم پزشکی فسا،
 ***کارشناس ارشد فیزیولوژی،
 دانشگاه علوم پزشکی شیراز

نویسنده مسوول:

دکتر اسداله ظریف کار
 شیراز، دانشکده پزشکی شیراز،
 دفتر بخش فیزیولوژی
 تلفن: ۰۵۴۱۰-۱۹

E-mail:
 physiolo@sums.ac.ir

باعث کاهش میزان T_3 سرم می شود، که در دراز مدت، این اثر به حالت نخست برمی گردد. گرچه ممکن است تستوسترون، به طور مستقیم سبب تحریک ترشح T_4 شود، اما از راه مرکزی و با اثر بر محور هیپوتالاموس - هیپوفیز نیز، موجب کاهش ترشح TSH می گردد. در نتیجه، میزان هورمون های T_3 و T_4 در دراز مدت به اندازه ی طبیعی بر می گردد.

کلید واژه ها: تستوسترون انانتات، تری یدوتیرونین، تیروکسین، تیروتروپین، غده تیروئید، موش صحرائی

مقدمه

هورمون تحریک کننده استفاده می شود، مصرف بالای آن می تواند عوارض جانبی بر روی اعمال بدن داشته باشد [۳، ۴]. تستوسترون انانتات، یکی از این داروهاست، که به دلیل بلند اثر بودن آن، نسبت به دیگر ترکیبات آندروژنی، مانند تستوسترون پروپیونات، در میان ورزشکاران جایگاهی ویژه را به خود اختصاص داده است [۵].

بررسی های انجام شده در باره ی اثرات تستوسترون بر کار کرد غده ی تیروئید و غلظت سرمی هورمون های تیروئیدی، یافته هایی متفاوت را نشان داده است. کوالسکی، در سال ۱۹۶۸، نشان داد که، تزریق تستوسترون پروپیونات به موش های صحرائی نر باعث تحریک بیشتر از اندازه ی ترشح هورمون های تیروئیدی می گردد و اگر به موش هایی، که در اثر اخته شدن، اندازه ی هورمونهای تیروئید آنها کاهش یافته، تستوسترون تزریق کنیم، اندازه ی این هورمون ها افزایش می یابد [۶]. در سال ۱۹۸۴، چن مشاهده کرد که، کاهش T_4 سرمی پس از اخته شدن، با تزریق تستوسترون از میان می رود، اما در اندازه ی T_3 ، تغییری ایجاد نمی شود [۷]. گزارش های دیگر

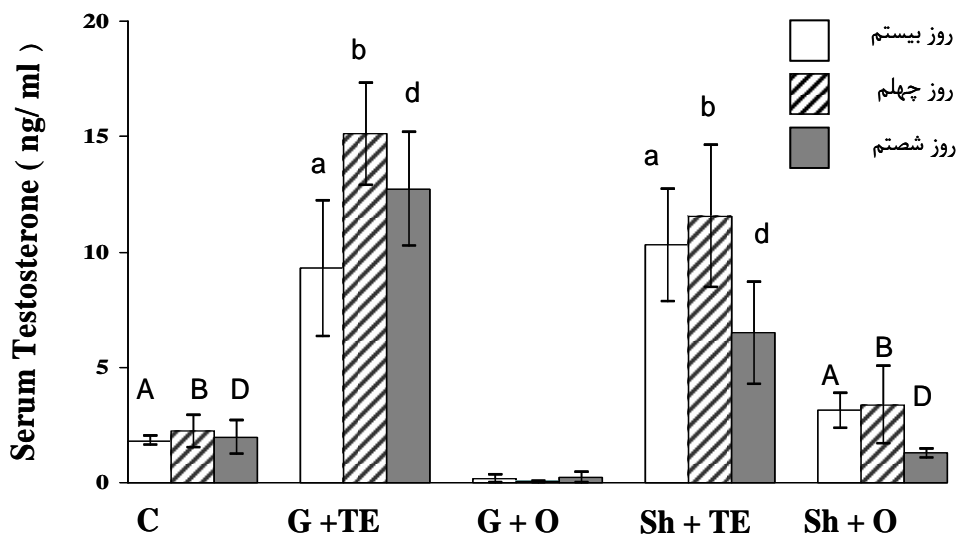
شماری چشمگیر از افراد، به ویژه قهرمانان و ورزشکاران، از داروهای نیروزا برای بهبود و پیشرفت در آنچه که به اصطلاح، کارایی ورزشی (Sporting Efficiency) می نامند، استفاده می کنند، [۱]. بررسی هایی زیاد در پشتیبانی از نظریه ی پیشرفت بهره وری جسمانی و توان بدنی ورزشکاران به وسیله ی این داروها انجام گردیده است [۳-۱]. بررسی هایی که به تازگی بر روی این داروها انجام گرفته، آشکار ساخته است که، استفاده از هر ماده ی خارجی و یا هر ماده ی فیزیولوژیک با اندازه های غیرعادی، نه تنها اثر مثبت بر کارایی ورزشی ندارد، بلکه می تواند عوارض ناخواسته و سمی در بافت های بدن داشته باشد [۴]. استروئیدهای آنابولیک، که فرآورده های صنایع تستوسترون هستند، پرمصرف ترین داروهای نیروزا هستند. تستوسترون، افزون بر اثرات آندروژنی، به دلیل خاصیت آنابولیک، در ساخت پروتئین و تقویت و ورزیدگی ماهیچه ها و بالا بردن توان جسمی مورد استفاده ی ورزشکاران است و چون به عنوان یک

آغاز، حیوان با کتامین (۱۰۰ میلی گرم برای هر کیلو گرم وزن بدن و با تزریق درون ماهیچه‌ای) همراه با بیهوشی سبک به وسیله‌ی اتر، بیهوش می‌شد [۱۰]. سپس، حیوان بیهوش شده را به پشت بر روی تشک جراحی گذاشته، دست‌ها و پاهای آن ثابت می‌شد. پوست اسکروتوم، به طور کامل تراشیده شده و بیضه‌ها، با یک شکاف طولی در راستای خط میانی دو بیضه، از اسکروتوم بیرون آورده و سپس، جای جراحی با محلول سرم فیزیولوژی شسته و بخیه می‌شد. عمل جراحی بر روی گروهی دیگر از موش‌های صحرایی انجام پذیرفت، اما بیضه‌های آنها بیرون آورده نشد، که به عنوان شاهد (Sham) به شمار آمدند. موش‌ها، به پنج گروه ۲۴ تایی و به گونه‌ی زیر، گروه بندی شدند. گروه نخست: گروه شاهد، که عمل جراحی بر روی آنها انجام نگرفت و دارویی نیز دریافت نکردند (C). گروه دوم: گروه بیضه برداری شده‌ی دریافت کننده‌ی پنج میلی گرم تستوسترون انانتات محلول در نیم میلی لیتر روغن زیتون برای هر ۱۰۰ گرم وزن بدن (G+TE). گروه سوم: گروه بیضه برداری شده‌ی دریافت کننده‌ی نیم میلی لیتر روغن زیتون، به عنوان حلال (G+O). گروه چهارم: گروه بیضه برداری نشده‌ی دریافت کننده‌ی پنج میلی گرم تستوسترون انانتات برای هر ۱۰۰ گرم وزن بدن محلول در نیم میلی لیتر روغن زیتون

بیانگر آن بود که، تستوسترون می‌تواند نقشی مهم در نگهداری سطح سرمی TSH در گردش خون بازی کند [۸]. در سال ۱۹۹۸، گروهی از پژوهشگران، به سرپرستی بورگز، در گزارش‌های خود بیان کردند که، اگر موش‌های صحرایی نر جوان را اخته کنیم، اندازه‌ی هورمون‌های TSH و T₄ تغییر نمی‌کند، اما غلظت T₃ افزایش می‌یابد و اگر به آنها تستوسترون پروپیونات تزریق کنیم، T₃ کاهش و TSH افزایش می‌یابد، اما اندازه‌ی T₄ تغییر نمی‌کند [۹]. با توجه به بررسی‌های انجام گرفته و وجود اختلاف در دیدگاه‌های ارایه شده، بررسی کنونی برای بررسی اثر اندازه‌ی بالای تستوسترون انانتات بر کار کرد تیروئید انجام شد.

مواد و روش

حیوانات مورد آزمایش در این پژوهش، موش‌های صحرایی نر بالغ از نژاد چارلز ریور با دامنه‌ی وزنی ۲۰۰ تا ۲۲۰ گرم بودند، که از مرکز پرورش حیوانات دانشکده‌ی پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شیراز فراهم گردیدند. در آغاز انجام آزمایش‌ها، میانگین سنی موش‌ها ۲ تا ۲/۵ ماه بود. حیوانات در شرایط ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی و دمای ۲۵±۲ درجه‌ی سانتی‌گراد قرار داشتند. آب آشامیدنی حیوانات از آب لوله‌کشی و تغذیه‌ی آنها از خوراک آماده‌ی ویژه‌ی موش صحرایی بود. برای عمل بیضه برداری (گنادکتومی)، در



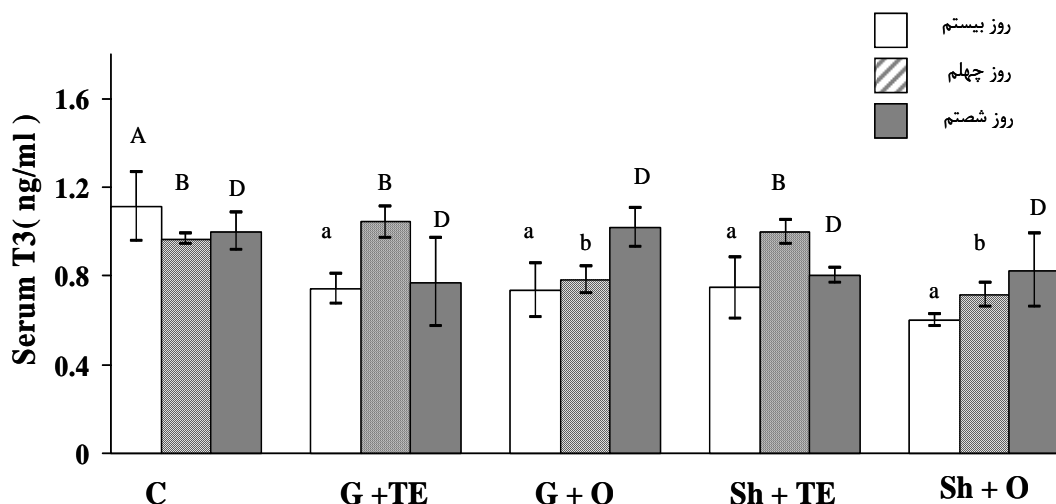
نمودار ۱: مقایسه سطوح سرمی هورمون تستوسترون در گروه های دریافت کننده تستوسترون انانتات با گروه های شاهد و کنترل در روزهای مختلف پس از تزریق. هر یک از ستونها نمایانگر میانگین \pm خطای معیار می باشد. حروف بزرگ با حروف همنام کوچک اختلاف معنی دار را در بین گروه های مختلف در سطح $p < 0.05$ نشان می دهد.

واریانس و دانکن بررسی شدند و اختلاف در سطح $p < 0.05$ معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته ها

یافته ها به شیوه ی مقایسه ی میانگین اندازه ی هورمون های تستوسترون، T_3 ، T_4 و TSH در گروه های دریافت کننده ی دارو با گروه های شاهد در روزهای گوناگون آورده شده است. اثر داروی تستوسترون انانتات بر اندازه ی تستوسترون در گروه های گوناگون، در نمودار ۱ نشان داده شده است. میانگین غلظت سرمی تستوسترون در گروه های دریافت کننده ی تستوسترون انانتات، نسبت به گروه های شاهد و در هر زمان، به گونه ای معنی دار، در سطح بالا تر است.

(Sh+TE). گروه پنجم: گروه بیضه برداری نشده ی دریافت کننده ی نیم میلی لیتر حلال (Sh+O). تزریق دارو و یا حلال به شیوه ی درون صفاقی در گروه ها، هفته ای یکبار و در مدت دو ماه ادامه یافت. در روزهای ۲۰، ۴۰ و ۶۰ پس از عمل، از هشت موش صحرائی در هر گروه خون گیری انجام شد و پس از جداسازی سرم، نمونه ها، برای اندازه گیری هورمون های T_3 ، T_4 آزاد، TSH و تستوسترون به روش الیزا نگهداری شدند. در باره ی TSH، از کیت حیوانی (آلمان DRG، TSH-Rat) استفاده شد، که برای موش صحرائی اختصاصی است. یافته ها، بر پایه ی برنامه ی آماری SPSS نسخه ۱۱/۵ و آزمون های آنالیز

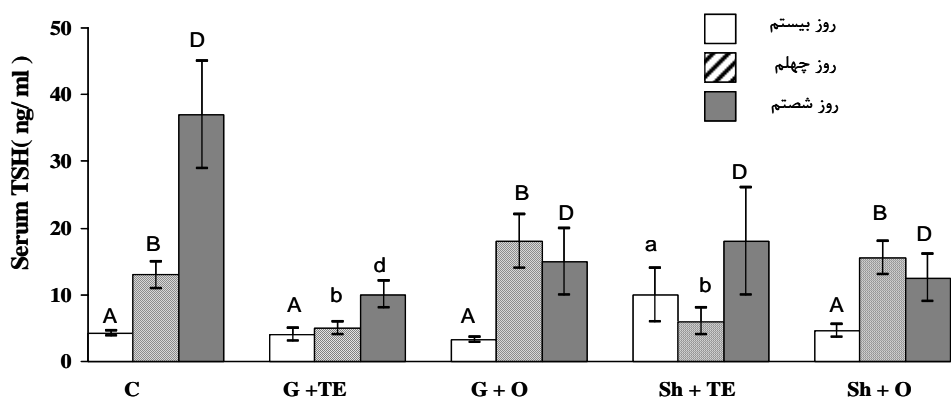


نمودار ۲: مقایسه سطوح سرمی هورمون تری یدوتیروئین در گروه‌های دریافت‌کننده تستوسترون انانتات با گروه‌های شاهد و کنترل در روزهای مختلف پس از تزریق. هر یک از ستون‌ها نمایانگر میانگین \pm خطای معیار می‌باشد. حروف بزرگ با حروف همنام کوچک اختلاف معنی‌دار را در بین گروه‌های مختلف در سطح $p < 0.05$ نشان می‌دهد.

گروه‌های گوناگون نشان می‌دهد. اندازه‌ی این هورمون، تنها در گروه بیضه برداری شده‌ی شاهد (گروه سوم)، در روز چهارم بالاتر بوده و در دیگر گروه‌ها، در روزهای گوناگون اختلافی معنی‌دار با گروه‌های شاهد نداشت.

یافته‌های مقایسه‌ی میانگین اندازه‌ی هورمون TSH در گروه‌های گوناگون، در نمودار ۳ دیده می‌شود که نشان می‌دهد که غلظت پلاسمایی TSH در گروه‌های دریافت‌کننده‌ی دارو (گروه دوم و چهارم) در روزهای چهارم، نسبت به دیگر گروه‌ها کمتر بوده است. در همه‌ی گروه‌های آزمایش، اندازه‌ی TSH در روز شصتم، نسبت به گروه شاهد کمتر است و در این روز، بجز گروه شاهد، دریافت‌کننده‌ی تستوسترون انانتات

در نمودار ۲، یافته‌ها اثر داروی تستوسترون انانتات بر اندازه‌ی T₃ در گروه‌های گوناگون مقایسه شده است. همان‌گونه که مشاهده می‌گردد، اندازه‌ی سرمی این هورمون در گروه‌های دوم تا پنجم در روز بیستم، در مقایسه با گروه شاهد پایین‌تر است و در گروه‌های دریافت‌کننده‌ی دارو (گروه دوم و چهارم) در روز چهارم، از نظر آماری، نسبت به گروه‌های شاهد (گروه سوم و پنجم) افزایشی معنی‌دار داشتند ($p < 0.05$)، اما با گروه شاهد (گروه نخست)، این تفاوت معنی‌دار نیست. در دیگر گروه‌ها، اندازه‌ی T₃ در روزهای گوناگون، اختلافی معنی‌دار را نشان نمی‌دهد. جدول ۱، اثر داروی تستوسترون انانتات را بر اندازه‌ی T₄ آزاد در



نمودار ۳: مقایسه سطوح سرمی TSH در گروه های دریافت کننده تستوسترون انانات با گروه های شاهد و کنترل در روزهای مختلف پس از تزریق. هر یک از ستون ها نمایانگر میانگین \pm خطای معیار می باشد. حروف بزرگ با حروف همنام کوچک اختلاف معنی دار را در بین گروه های مختلف در سطح $p < 0/05$ نشان می دهد.

مطلوب و آشکار، موجب بالابردن اندازه ی تستوسترون پلاسمایی در گروه های دریافت کننده ی دارو، نسبت به دیگر گروه ها شده است. در گروه هایی که، حلال دریافت کرده اند، غلظت هورمون تستوسترون، نسبت به گروه شاهد، اختلافی معنی دار نداشته و چنین نتیجه ای، بیان کننده ی این است که، حلال تستوسترون، یعنی روغن زیتون، اثر دارویی یا تحریکی نداشته است [۱۳].

از آنجا که، هورمون تستوسترون در اندازه های دارو شناختی سبب کاهش در ظرفیت پیوندی گلوبولین حمل کننده ی هورمون های تیروئیدی می شود [۱۴]، به نظر می رسد که، با کاهش پیوند هورمون های تیروئیدی به پروتئین های حامل، نیمه عمر آنها در پلازما کمتر شده و احتمالاً، این

(گروه چهارم)، اندازه ی TSH نسبت به روز بیستم خود آنها، افزایشی معنی دار داشته است ($p < 0/05$).

بحث

در پژوهش کنونی، در یک دوره ی آزمایش دو ماهه، اثر اندازه ی دارو شناختی تستوسترون بر اندازه ی هورمون های تیروئیدی در موش های صحرایی نر بالغ بررسی شد. یافته های اندازه گیری غلظت هورمون تستوسترون در موش ها نشان داد که، در گروه های دریافت کننده ی دارو، غلظت تستوسترون آشکارا بالا است. این یافته ها، با بررسی های دیگر پژوهشگران در این زمینه همخوانی دارد [۱۱، ۱۲]. بنابراین، می توان ادعا کرد که، تستوسترون برون زاد، به گونه ای

جدول ۱: مقایسه میزان غلظت سرمی هورمون تیروکسین (T4)

روز شصتم	روز چهارم	روز بیستم	غلظت تیروکسین ng/ml	گروه
۴/۰۲۵ ± ۰/۲۴۲	۴/۱۳۳ ± ۰/۲۷۰	b	۳/۹۴۴ ± ۰/۳۳۴	۱-شاهد (C)
۴/۳۸۶ ± ۰/۱۷۰	۴/۰۷۱ ± ۰/۱۴۱	b	۳/۶۷۵ ± ۰/۴۶۹	۲-بیضه برداری شده+ دارو (G+TE)
۴/۰۶۷ ± ۰/۱۱۴	۴/۸۵۰ ± ۰/۱۲۷	B	۴/۰۵۷ ± ۰/۴۲۶	۳- بیضه برداری شده + حلال (G+O)
۴/۸۰۰ ± ۰/۲۶۰	۴/۰۰۰ ± ۰/۱۶۴	b	۴/۳۶۲ ± ۰/۳۰۸	۴- بیضه برداری نشده + دارو (Sh+TE)
۴/۱۲۵ ± ۰/۴۳۱	۳/۹۸۳ ± ۰/۳۸۱	b	۳/۹۸۷ ± ۰/۳۴۲	۵- بیضه برداری نشده + حلال دارو (Sh+O)

حروف بزرگ با حروف کوچک همنام اختلاف معنی دار بین گروه های مختلف در سطح $p < 0.05$ را نشان می دهد.

موجب تکثیر سلول ها، رشد غده ی تیروئید و تحریک ترشح هورمون های تیروئیدی می شود، اما از سوی دیگر، با افزایش ساخت و فعالیت آنزیم دیدیناز، موجب تبدیل بیشتر T₄ به T₃، در بافت های محیطی می گردد [۱۷-۱۵]. بنابراین، می توان گفت که، به طور کلی، غلظت بالای تستوسترون اثری بر اندازه ی T₄ ندارد و این در نتیجه ی برآیند دو اثر گوناگون، تحریک غده ی تیروئید و افزایش ساخت و فعالیت آنزیم دیدیناز و تبدیل بیشتر T₄ به T₃ در بافت های محیطی است [۱۷].

با توجه به یافته های این پژوهش، که در روز چهارم کاهش اندازه ی TSH را در گروه های دریافت کننده ی تستوسترون انانتات (گروه دوم و چهارم) نشان می دهد، انتظار می رود که، هورمون

امر موجب کاهش غلظت هورمون T₃ در گروه های دریافت کننده ی دارو، در روز بیستم، نسبت به گروه شاهد شده است. از سویی، به نظر می رسد که، تنش ناشی از عمل جراحی، باعث کاهش ترشح TSH و در نتیجه، T₃ در دیگر گروه ها، نسبت به گروه شاهد شده باشد. یافته های پژوهش کنونی نشان می دهد که، اندازه ی پلاسمایی T₄ آزاد در گروه های دریافت کننده ی تستوسترون انانتات، در مقایسه با گروه شاهد، اختلافی معنی دار نداشته است. به نظر می رسد که، کمبود تستوسترون در گروه بیضه برداری شده ی شاهد (گروه سوم) موجب بالا رفتن T₄ در روز چهارم، در اثر بالا ماندن اندازه ی TSH در آن زمان شده باشد (جدول ۱). هرچند بررسی های اخیر نشان می دهد که، تستوسترون به طور مستقیم

رفتن سن موش ها باشد [۲۱] و وجود تنش (استرس) عمل جراحی و تزریق در گروه های تجربی، موجب کاهش TSH آنها در مقایسه با گروه شاهد شده باشد. گفتنی است که، وجود اختلاف دیدگاه ها در بررسی های دیگر پژوهشگران، ممکن است به دلیل تفاوت در سن، جنس، شرایط آزمایش و نژاد حیواناتی باشد، که به وسیله ی آنان مورد آزمایش قرار گرفته است [۹].

سپاسگزاری

از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شیراز برای همکاری فراوان در انجام این پژوهش سپاسگزاریم. همچنین، از آقای دکتر محمد خلق اله، به دلیل همکاری در امور آزمایشگاهی مربوط به اندازه گیری هورمون ها قدردانی می گردد.

T₄ نیز، در این گروه ها کاهش یابد، اما در واقع کاهشی مشاهده نگردید، که احتمالاً این امر به دلیل اثر مستقیم و تحریکی تستوسترون بر غده ی تیروئید و ترشح T₄ بوده است [۱۶، ۱۷]. این یافته ها، که بیانگر پایین بودن غلظت پلاسمایی TSH در گروه های دریافت کننده ی دارو در روز چهارم، نسبت به گروه های دریافت کننده ی حلال است با یافته های دیگر پژوهشگران همخوانی دارد [۱۸، ۱۹]. بر پایه ی بررسی های انجام شده، بخشی از اثر هورمون آزادکننده ی تیروتروپین (TRH) هیپوتالاموسی بر TSH هیپوفیزی از راه تستوسترون میانجی گری می شود و احتمال دارد که، اندازه ی دارو شناختی تستوسترون در دراز مدت، بر محور هیپوتالاموس-هیپوفیز اثر منفی گذاشته و ترشح TSH کاهش یافته باشد [۱۹، ۲۰]. به نظر می رسد که، علت افزایش TSH در روز ششم، نسبت به روز بیستم، بالا

The Effect of High Dose Testosterone Enanthate Administration on Thyroid Gland Function in Rat

Background: Testosterone enanthate (TE) has important anabolic effects and is widely used by athletes as a stimulating drug for increasing muscle strength. Previous studies have shown that high doses of TE may have some effect on the secretion of metabolic hormones. The aim of this study was to evaluate the effect(s) of high dose TE on thyroid gland function. **Materials and Methods:** One hundred and twenty male Charles River rats (210-220g) were divided to five groups of 24: In group I, the control group, the rats did not have any operation or injection. In

A. Zarifkar, Ph.D., *
J. Ay, Ph.D., **
Z. Jazayeri, M.Sc. ***
*Assistant Professor of
Physiology,
**Assistant Professor of
Anatomy, Fasa School
of Medicine,
***Instructor of
Physiology, Shiraz
University of Medical
Sciences, Shiraz, Iran

group II, the rats were gonadectomized and received TE (5 milligram per 100 gram of body weight, as weekly intraperitoneal injection). In group III, the gonadectomized rats only received a vehicle (olive oil). Group IV was comprized of sham- operated nongonadectomized rats that received the same dose of TE as in group II. In group V, sham-operated non-gonadectomised rats, only received a vehicle. In each group, blood samples were taken from eight rats after 20,40 and 60 days. The serum levels of testosterone, T₃, T₄ and TSH were measured by ELISA.

Results: Serum levels of T₃ in groups II and IV that received TE, were significantly less than those in the control group ($p < 0.05$). However, there were no significant differences between serum levels of T₄ in the five groups. After 40 days, the serum TSH concentrations in groups II and IV were significantly lower than those in the control group ($p < 0.05$).

Conclusion: The results suggest that TE influences T₃ and T₄ metabolism in peripheral tissues and probably affects TSH and T₄ secretions, centrally, through the hypothalamic- hypophysial-thyroid axis.

Keywords: Testosterone enanthate, Thyroid gland, Triiodothyronine, Thyroxine, Thyrotropin(TSH)

Correspondence:
A. Zarifkar
Department of
Physiology, School of
Medicine, Shiraz
University of Medical
Sciences, Shiraz, Iran
Tel: +98-711-2305410-
19
E-mail:
physiolo@sums.ac.ir

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 enantate: A double-blind study. *J Sci Med Sport* 1999; 2: 341-55.
- [3]Bhasin S, Storer TW, Berman N, 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, et al.: 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*. 10th ed. New York, USA: McGraw-Hill Co., 2001:1635-46.
- [6]Kowalewski K: Effect of testosterone propionate on thyroid and plasma uptake of I¹³¹ in castrated male rats treated or not with thiouracil. *Arch Int Pharmacodyn* 1968;175:123-8.
- [7]Chen HJ: Age and sex difference in serum and pituitary thyrotropin concentrations in the rat. *Exp Gerontol* 1984;19:1-6.
- [8]Farbota L, Hofmann C, Oslapas R, et al.: Sex hormone modulation of serum TSH levels. *Surgery* 1987;102: 1081-7.
- [9]Borges PP, Curty FH, Pazos-Moura CC, et al.: Effect of testosterone propionate treatment on thyrotropin secretion of young and old rats in vitro. *Life Sci* 1998; 62: 2035-43.

- [10]Udayakumar TS, Tyagi A, Rajalakshmi M, et al.: 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.
- [11]Jockenhovel F, Ballmann C, Schubert M, et al.: Influence of various modes of androgen substitution on serum lipids and lipoproteins in hypogonadal men. *Metabolism* 1999;148: 590-6.
- [12]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.
- [13]Tyagi A, Rajalakshmi M, Bajaj JS, et al: Effects of long-term use of testosterone enanthate: Pharmacokinetics of testosterone, testicular volume and liver metabolism of testosterone. *Int J Androl* 1999; 22(6): 347-55.
- [14]Schmitt K, Hansler G, Blumel P, et al.: The influence of growth hormone monotherapy and growth hormone in combination with oxandrolone or testosterone on thyroid hormone and thyroxine binding globulin in patients with Ullrich – Turner syndrome. *Endocrinology* 1997;156:99-102.
- [15]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.
- [16]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.
- [17]Lisboa PC, Curty FH, Moreira RM, et al.: Sex steroids modulate rat anterior pituitary and liver iodothyronine deiodinase activities. *Horm Metab Res* 2001;33:532-5.
- [18]Akinsanya KO, Ghatei MA, Bloom SR: Gonadal steroids regulate rat anterior pituitary levels of TSH- releasing hormone and pyroglutamyl glutamyl-proline amide-like immunoreactivity. *Endocrinol* 1995;136:734-40.
- [19]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.
- [20]Banu S K, Arosh JA, Govindarajulu P, et al.: Testosterone and estradiol differentially regulate thyroid growth in Wistar rats from immature to adult age. *Endocr Res* 2001;27:447-63.
- [21]Donda A, Reymond MJ, Lemarchand-Beraud T: Influence of age on the control of thyrotropin secretion by thyrotropin-releasing hormone in the male rat. *Neuroendocrinology* 1989;49 :389-94.