جهت تهیه فایل WORD این مقاله به سایت DaneshResan.com مراجعه نمایید و عنوان مقاله را جستجو کنید
بیش از ۲ میلیون مقاله فارسی در این سایت موجود میباشد

مقاله تحقیقی

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: اردیبهشت‌ماه 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 بهره گیری از پروپیل تیواوراسیل (PTU) تیروئیدکتومی شیمیایی شدند؛ در حالی‌که گروه کنترل دست نخورده باقیماندند. با گذشت ۳ هفته از این عمل، حیوانات قطع نخاع شده و بیضه‌های آنان برای انجام مطالعات بافت شناسی 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 حالی‌که پدیدهٔ تکثیر و تمایز سلولهای جنسی در نمونه‌های هیپوتیروئید کاهش یافته یا متوقف شده بود.

نتیجه‌گیری: مطالعهٔ حاضر نشان داد که هیپوتیروئیدی آثار نامطلوبی بر پدیدهٔ اسپرماتوژنز باقی می‌گذارد که نشان دهندهٔ اهمیت نقش هورمونهای تیروئیدی در این زمینه است.

کلیدواژه‌ها: هیپوتیروئیدی، اسپرماتوژنز، رت.

مقدمه

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 گرفته بعضی از شواهد وجود دارد که موضوع تاثیر گذاری این هورمونها را تایید می‌نماید. به عنوان مثال نتیجهٔ یک مطالعهٔ تجربی نشان داده است که بافت بیضه و اپیدیدم 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 و۳] و به‌عنوان یکی از عوامل ناباروری شناخته شده است [٤]. اما از آنجا که بعضی گزارشهای دیگر تغییرات دژنراتیو بافت بیضه را به دنبال نقص در ترشح هورمونهای تیروئیدی تایید است [۵ و ٦] و تاثیر آن را بر باروری جدی نگرفته ان [۷ و ۸]، بررسی این موضوع جای تامل بیشتری دارد.

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

E-mail: nikravesh@hotmail.com

جهت تهیه فایل WORD این مقاله به سایت DaneshResan.com مراجعه نمایید و عنوان مقاله را جستجو کنید
بیش از ۲ میلیون مقاله فارسی در این سایت موجود میباشد

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

مواد و روشها

در این پژوهش که به‌صورت تجربی آزمایشگاهی صورت گرفت، از ۲٤ 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 ۱ ± ۲٤درجه‌سانتی‌گراد مراقبت شدند.

گروه تجربی با بهره گیری از ۰/۰۵درصد پروپیل تیواوراسیل (PTU) ساخت کارخانهٔ 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 موئینهٔ استریل از ورید گوشهٔ چشمی (Angular vein) 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 ایمونو اسی (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 نمونه های تجربی و کنترل

گروه	µg/dl T4	µu/ml TSH
تجربی	۱/۱٤ ±۰/۰٤۳	٦/۷۵ ±۰/۱٦۷
کنترل	٤/۲ ±۰/۱۵۹	۰/٦۳٤ ±۰/۰۷۲

در پایان دوره ۳ هفته نمونه‌های مربوط به همهٔ گروه‌ها پس از بیهوشی با کلروفرم قطع نخاع شده و بیضه‌های آنان پس از جداسازی به قطعات ۵ میلیمتری تقسیم و در فرمالین ۱۰درصد تثبیت شد. سپس با انجام عملیات آماده سازی بافتی و تهیهٔ 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 دانسیتهٔ حجمی اجزای مورد نظر در ساختمان بافتی بیضهٔ نمونه‌های هر دو گروه سعی شد تا بر اساس مطالعات مورفومتریک وینگ (wings) و همکاران [۱٤] قطر داخلی و خارجی توبولهای بیضه مشخص شود و سلولهای جداری با استفاده از روش دایسکتور [۱۵] شمارش شدند. برای این منظور برشهای سریال به‌دست آمده از بیضهٔ 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 فاصلهٔ 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 به‌دست آمد. نتایج به‌دست 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 (mm3) 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

جهت تهیه فایل WORD این مقاله به سایت DaneshResan.com مراجعه نمایید و عنوان مقاله را جستجو کنید
بیش از ۲ میلیون مقاله فارسی در این سایت موجود میباشد

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

یافته‌ها

مطالعهٔ ناشی از شمارش سلولهای جنسی موجود در جدار لوله‌های منی ساز در گروه تجربی و کنترل نشان دهندهٔ این پیشامد بود که در گروه هیپوتیروئید کاهش معنی داری وجود دارد ($p<0.005$). مقایسهٔ میانگین قطر خارجی لوله‌های منی ساز تفاوت چشمگیری را در دو گروه یاد شده نشان نداد در حالی‌که فضای داخلی لوله‌ها در گروه‌های هیپوتیروئید نسبت به کنترل به شکل معنی داری ($p<0.005$) افزایش یافته (شمارهٔ a ازشکلهای ۱ و۲) 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 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 پدیده ای در گروه کنترل مشاهده نشد. تنوع رده‌های سلولی و تعداد آنها نیز در گذر از لایهٔ جداری جداری به بخش مرکزی در مقایسه با نمونه‌های کنترل در گروه دیابتی کاهش یافته بود.

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

میانگین مربوط به هر گروه *	کنترل	هیپوتیروئید
قطر خارجی توبولها	٦٣/٦٥±٤/١٩	٦٣/٠٨±٦/٨٣
قطر داخلی توبولها	٣٧/١١±٨/١٦	٤٤/٧٦±١١/٤٩
ضخامت جداری	١٤/٤١±٥/٢١	١٠/٦٢±٧/٢٣
سلولهای جنسی	٢٤٦٦±١١٢/٢٢	١٩١٣ ±٢٢٣ /٥٤

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

شکل۱. 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: هماتوکسیلین ـ ائوزین، بزرگنمایی ٤٠٠*).

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×).

همانگونه که در شکل۲ مشاهده می‌شود، در نمونهٔ هیپوتیروئیدی از ضخامت جداری لوله کاسته شده، فضای مرکزی افزایش یافته و ضخامت دیواره در همهٔ 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 اسپرماتوگونیها 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 گروی داشتن سطح متعادل هورمونهای تیروئیدی است و هیپوتیروئیدی اغلب با ناتوانی جنسی همراه است. با بهره گیری از حیوانات آزمایشگاهی و نیز در انسان این موضوع به اثبات رسیده است که هر دو عارضهٔ هیپوتیروئیدی وهایپرتیروئیدی در عملکرد تیروئید ایجاد اختلال نموده و با بر هم 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] که در این حالت بیضه‌ها بزرگ می‌شوند اما فعالیتهای تولید مثلی از قبیل پیدایش میل جنسی و پدیدهٔ انزال چه در انسان و چه در رت تا کنون تایید نشده است [۱۷ و ۲۰]. مطالعات مورفومتریک و مقایسهٔ شمارش سلولی جدار لوله‌های منی ساز در گروه‌های مربوط به این مطالعه نشان داد که در ارتباط با قطر داخلی لوله‌ها و ضخامت جداری آنها و همچنین تعداد سلولهای جنسی شمارش شده در گروه‌های هیپوتیروئید و کنترل اختلاف معنی داری وجود دارد که گویای عدم کفایت و نقص دستگاه تولید مثلی گروه هیپوتیروئیدی 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 جداری 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 ـ عصبی دارد [۲۱]، می‌توان

گفت که این فرایند از طریق فعالیت محور هیپوتالاموسی ـ هیپوفیزی و تاثیر آن در افزایش بخشیدن به ترشح گنادوتروپینها اعمال می‌شود [۲۲]. به عبارت دیگر؛ تاثیر هورمونهای تیروئیدی بر هیپوفیز می‌تواند به تاثیر گذاری آن بر غدد آندوکرین 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 می‌تواند با مشکل روبرو شود. یک فرضیهٔ دیگر این است که در چنین مواردی ترشح ملاتونین غدهٔ پینه‌آل متوقف می‌شود و در عوض، تولید کاتکولامینها افزایش می‌یابد [۲۳]. کاهش سطح ملاتونین به سهم خود می‌تواند سطح استروژن را در گردش خون جنس نر افزایش داده و به بر هم خوردن محیط اندوکرین 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 هفته‌های چهارم و پنجم جنینی شروع به شکل گیری نموده و تا هفته‌های سی ام تا سی و پنجم بارداری کامل می‌شود در حالی‌که این وقایع در رت، از زمان تولد آغاز و به فاصلهٔ تقریبی چهار هفته پس از آن به انجام می‌رسد [۲٤]. 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 کنندهٔ تغییرات تکاملی بیضه‌ها محسوب می‌شوند که این عمل بیشتر از طریق رشد و تمایز سلولهای سرتولی و با کمک رسپتورهای α1 – هورمونهای تیروئیدی به انجام می‌رسد [۱۷]. عملکرد این رسپتورها به سهم خود در گروی فعالیت تیروئید و ترشح هورمونهای تیروئیدی است که به بیان ژن مربوط به پیدایش این رسپتورها منجر می‌شود و در غیاب این هورمونها، در رونویسی DNA، بیان ژن سرکوب شده و این موضوع سبب می‌شود 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 اولیهٔ 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 جنبه‌های فیزیولوژیک آن، از جمله مکانیسم عملکرد و میان‌کنشهای آنها در قبال سایر هورمونها به درستی روشن نیست (۲۵). تنها توضیحی که در این باره وجود دارد نحوهٔ 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 می‌نماید (۲۷ و ۲۸). در مقایسهٔ هیستو پاتولوژیکی ساختار سلولی لوله‌های منی ساز نیز آنچه در این پژوهش مشاهده شد، دلیل بر این پیشامد است که رده‌های سلولی جدار لوله‌های منی ساز گروه کنترل از تعدد و تنوع بیشتری بر خوردار بوده و روند طبیعی اسپرماتوژنز در این گروه در جریان است در حالی‌که در گروه هیپوتیروئید کاهش چشمگیری در سلولهای جنسی در حال تکثیر و تمایز دیده می‌شود. بنا بر این بر اساس کاهش تراکم سلولی توبولهای بیضه در گروه هیوتیروئیدی به نظر می‌رسد که عوارض ناشی از این بیماری و نقص در ترشح هورمونهای تیروئید توانسته است به گونه ای بر روند اسپرماتوژنز 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 می‌رسد که در صورت عدم کفایت هورمونهای تیروئیدی، به موازات سایر

تغییرات بافتی که در ساختار بیضه‌ها شده است، فعالیت غدد تناسلی و روند اسپرماتوژنز نیز می‌تواند دچار اختلال شود.

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, Nikravesh 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 cynololgous 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 131I-induced hypothyroidism on indices of reproductive function in adult male dogs. J Vet Intern Med 1999; 13(2): 104-10.