

ORIGINAL ARTICLE

Investigating the effect of high and short-term doses of oxymetholone on the ovaries of mature and imature female mice of the NMRI breed

Naeimeh Dehghani

Department of biology, Payame Noor University, Tehran, Iran.

Correspondence

Naeimeh Dehghani

Email: n.dehghani@pnu.ac.ir

How to cite

Dehghani, N. (2023). Investigating the effect of high and short-term doses of oxymetholone on the ovaries of mature and imature female mice of the NMRI breed. *Experimental Animal Biology*, 12(4), 109-116.

ABSTRACT

Oxymetholone is a 17-alpha-alkamine and a synthetic derivative of testosterone, which is obtained through the methylation of the 17-alpha carbon and the saturation of the 5-alpha carbon of testosterone. Oxymetholone is an anabolic-androgenic steroid which is used for the treatment of anemia caused by severe bone marrow weakness and the prevention of the consequences of hereditary angioedema or the treatment of growth delay which of course is used in bodybuilding to increase muscle volume and strength. Considering the harmful effects on this drug on the body, we decided to determine the effects of oxymetholone on the oogenesis of NMRI mice. For this, was injected (12mg/kg/day) interaperitoneally to mice in 6 and 4 weeks age in one periods of 35 days. The results showed that the significant difference between treatment and control groups was observed ($P < 0.05$). This teratogenic effects involved: decrease in ovarian weight, decrease in ovarian diameter, decrease in number of Corpuse luteum, increase of primordial follicles, decrease of primary follicles, decrease of growing follicles, decrease of graaf follicles, decrease in number of atretic follicle, decrease of granolosa layer diameter and decrease in progesteron. Additionally in some experimental case, the disorder in formation of granolosa layers and don't formation of corna radiate layers, disordering of ovule medulla and formation of two oocyte in one follicle were observed. The results showed that the use of this drug in the experimental group will have a negative effect on ovarian growth and ovulation.

KEYWORDS

Oxymetholone, Anabolic-androgenic steroid, Oogenesis.

نشریه علمی

زیست‌شناسی جانوری تجربی

«مقاله پژوهشی»

بررسی تاثیر مصرف مقادیر زیاد و کوتاه‌مدت اکسی‌متولون بر تخمدان موش‌های ماده بالغ و نابالغ نژاد NMRI

نعیمه دهقانی

چکیده

اکسی‌متولون (آنادرول) یک ۱۷-آلفا-آلکامین و از مشتقات سنتزی تستوسترون بوده که از طریق متیله شدن کربن ۱۷ آلفا و اشباع شدن کربن ۵ آلفا تستوسترون به دست می‌آید. اکسی‌متولون یک استروئید آنابولیک-آندروژنیک است که در درمان کم‌خونی ناشی از ضعف شدید مغز استخوان و پیشگیری از عواقب آنژیوادم ارثی و یا درمان تأخیر در رشد، مصرف می‌شود که البته در بدنسازی برای افزایش حجم عضلانی و قدرت استفاده می‌شود. با توجه به اثرات زیان‌بار این دارو بر بدن، در تحقیق حاضر بر آن شدید تا اثرات اکسی‌متولون را بر اوونز موش سوری ماده مشخص کنیم. برای دستیابی به این هدف 12mg/kg/day دارو به صورت درون صفاقی به موش‌های نابالغ (۲۸ روزه) و بالغ (۴۵ روزه) به مدت سی‌وپنج روز تزریق شد. نتایج تجزیه و تحلیل آماری نشان داد که در مدت‌زمان تزریقات سی‌وپنج روز، ناهنجاری معنی‌داری در گروه‌های تجربی بالغ و نابالغ در مقایسه با گروه کنترل وجود دارد. این ناهنجاری‌ها شامل، کاهش وزن تخمدان، کاهش قطر تخمدان، کاهش تعداد جسم زرد، افزایش فولیکول‌های بدوی، کاهش فولیکول‌های اولیه، کاهش فولیکول‌های در حال رشد، کاهش فولیکول‌های گراف، کاهش فولیکول‌های آترتیک، کاهش قطر لایه گرانولوزا و کاهش هورمون پروژسترون می‌باشد. به علاوه در برخی از نمونه‌های تجربی بی‌نظمی در ایجاد لایه گرانولوزا، عدم ایجاد لایه تاجی-شعاعی، بی‌نظمی در مدولای تخمدان و همچنین پیدایش دو اووسیت در یک فولیکول مشاهده می‌شود. نتایج به دست آمده نشان داد که استفاده از این دارو در گروه تجربی تاثیر منفی بر رشد تخمدان و تخمک‌گذاری را به همراه خواهد داشت.

واژه‌های کلیدی

اکسی‌متولون، استروئید آنابولیک-آندروژنیک، اوونز.

گروه زیست‌شناسی، دانشگاه پیام‌نور، تهران، ایران.

نویسنده مسئول:

نعیمه دهقانی

رایانامه: n.dehghani@pnu.ac.ir

استناد به این مقاله:

دهقانی، نعیمه (۱۴۰۲). بررسی تاثیر مصرف مقادیر زیاد و کوتاه‌مدت اکسی‌متولون بر تخمدان موش‌های ماده بالغ و نابالغ نژاد NMRI. فصلنامه زیست‌شناسی جانوری تجربی، (۴)۱۱،

۱۰۹-۱۱۶.

مقدمه

استروئیدهای آنابولیک- آندروژنیک (Anabolic-AAS) (Aandrogenic Steroids)، ترکیباتی مشتق شده از تستوسترون (هورمون اصلی مردانه) می‌باشند (لندهولم، کال، والین و تیلین، ۲۰۱۰). این هورمون‌ها اولین بار در پزشکی و در اواخر ۱۹۳۰، برای درمان بیماری‌هایی نظیر تأخیر در بلوغ، ناتوانی جنسی و سایر بیماری‌ها مورد استفاده قرار گرفتند (آچار، رستمیان و نارایان، ۲۰۱۰). استروئیدها دو نوع تأثیر آنابولیکی و آندروژنیک بر استفاده‌کنندگان برجای می‌گذارند که تأثیر آندروژنیک عبارتند از توسعه‌ی صفات ثانویه جنسی و تأثیر آنابولیکی عبارت است از توسعه عضلات بدن (خواجوند، ۲۰۱۱).

تستوسترون که از آن به‌عنوان پدر اغلب استروئیدهای آنابولیک- آندروژنیک یاد می‌شود، اولین بار توسط بوتننت و همکاران (Butenandt et al) در سال ۱۹۳۵ به استحصال رسید (ویفرینک، دتمار، کومانس، فوگلز و پائولوسن، ۲۰۰۸).

این هورمون از طریق تعامل با هسته‌ی مرکزی و ایجاد تغییرات بیوشیمیایی، بر سلول‌ها اثر می‌گذارد و به‌دلیل خاصیت حلالیت در چربی، در سلول پراکنده بوده و در ترکیب با پروتئین به درون هسته سلول راه پیدا می‌کند و سبب فعال‌شدن سنتز پروتئین می‌شود (سودان، بائوم، رایبسون، آوویس، مانگین و ساگی، ۲۰۰۶).

تا سال ۱۹۳۵ هیچکس نمی‌دانست که استروئیدهای آنابولیک موجب رشد و تقویت عضلات می‌شوند. از آن پس استروئیدهای آنابولیک به‌عنوان داروی نیروزا مورد استفاده قرار می‌گیرد (رایت، ۱۹۸۰). مصرف این داروها به‌عنوان داروی نیروزا از سال ۱۹۵۴ و در بین وزنه‌برداران المپیک آغاز شد و به مرور در اغلب رشته‌های ورزشی گسترش پیدا کرد (شهیدی، ۲۰۱۱).

امروزه سوءاستفاده از استروئیدهای آنابولیک- آندروژنیک موضوع مورد بحث جهانی است. براساس انتشارات کمیته ملی المپیک پنجاه درصد از موارد دوپینگ مثبت ورزشکاران مربوط به استفاده از عوامل آنابولیک می‌باشد (اژانس جهانی ضد دوپینگ، ۲۰۰۲). داروهای آنابولیک موجب رشد توده عضلانی و تقویت عضلات بدن می‌شود. همچنین تخریب و مرگ سلولی را به تأخیر می‌اندازد؛ ولی باعث عوارضی مانند سرطان کبد، آکنه، طاسی زودرس، پرمویی در زنان، افزایش چربی خون و بیماری‌های قلبی می‌شود (کارایلا، کارجالین، ماتیسری، ویتاسالو و سپالا، ۲۰۰۳؛ مورادیان، مورلی و کورنمن، ۱۹۸۷). علاوه بر این عوامل آنابولیک دارای عوارض روانی مثل پرخاشگری، عصبانیت، ستیزه‌جویی و

رفتارهای خشن و تهاجمی می‌باشند (کریستینسن، ۲۰۰۱؛ کولر و هاینز، ۱۹۹۵). اکسی متولون یکی از داروهای آنابولیک است که در سال ۱۹۵۹ توسط Ringold سنتز شد. اکسی متولون (آنادرول) یک ۱۷-آلفا-آلکامین و از مشتقات سنتزی تستوسترون بوده که از طریق متیله‌شدن کربن ۱۷آلفا و اشباع‌شدن کربن ۵ آلفا تستوسترون به‌دست می‌آید و در موقعیت C2 نیز یک گروه هیدروکسی متیل (CHOH) قرار می‌گیرد (الدسوک، ریاض، افصه، و داویدر، ۲۰۱۶).

از اکسی متولون در دوزهای کم (1-5 mg/kg) در درمان بیماری‌هایی نظیر؛ کم‌خونی، کمبود رشد در بچه‌ها، نارسایی‌های قلبی، تأخیر در رشد و گسترش ایدز استفاده می‌شود (شهیدی و کلانانف، ۱۹۶۹).

در تحقیق حاضر اثرات پاتولوژیکی و بافتی اکسی متولون در دوزهای بسیار بالاتر از حد فیزیولوژیک در یک دوره کوتاه‌مدت بر روی دستگاه تناسلی موش سوری ماده بررسی شده است.

مواد و روش‌ها

حیوانات مورد استفاده موش سوری ماده نژاد NMRI بودند که در دو دسته موش بالغ و نابالغ جای گرفتند. تعداد شصت موش ماده نابالغ بیست‌وهشت روزه و بالغ چهل‌وپنج روزه در سه گروه ده‌تایی برای هر دسته تقسیم‌بندی شدند که شامل گروه‌های کنترل، شاهد(شم) و تجربی می‌باشد.

الف) گروه تجربی کوتاه‌مدت: موش‌های این گروه به مدت سی‌وپنج روز متوالی محلول حاوی دارو را به‌صورت درون‌صفاقی دریافت کردند.

ب) گروه شم: موش‌های این گروه به مدت سی‌وپنج روز حلال DMSO را به شکل تزریق درون‌صفاقی دریافت کردند.

ج) گروه کنترل: در این گروه موش‌ها در شرایط طبیعی و تغذیه و دمای مناسب نگهداری شدند.

داروی اکسی متولون از شرکت داروسازی الحاوی واقع در شهر تهران و کشور ایران تهیه گردید و در حلال DMSO ساخت شرکت مرک آلمان حل شد. حیوانات آزمایشگاهی به مدت 35 روز دارو را به میزان 12mg/kg/day دریافت کردند (فردریگ، ۲۰۰۱).

تزریقات به‌صورت روزانه انجام گردید. در طول این مدت حیوانات در شرایط ۱۰ ساعت نور، ۱۴ ساعت تاریکی و در دمای 24±2 C نگهداری می‌شدند. به گروه شم نیز حلال DMSO به مقدار 12mg/kg/day تزریق شد. تعدادی از حیوانات در طول

نتایج

در بررسی نمونه‌ها نتایج زیر به دست آمد:

در گروه تجربی نابالغ:

تعداد جسم زرد، تعداد فولیکول‌های بدوی، تعداد فولیکول‌های اولیه، تعداد فولیکول‌های در حال رشد، تعداد فولیکول‌های گراف، تعداد فولیکول‌های آترتیک، وزن تخمدان، قطر تخمدان، قطر لایه گرانولوزا و مقدار هورمون پروژسترون در سرم خون بررسی شد. مقایسه نتایج به دست آمده با گروه کنترل نشان دهنده این است که تعداد جسم زرد، تعداد فولیکول‌های اولیه، تعداد فولیکول‌های در حال رشد، تعداد فولیکول‌های گراف، تعداد فولیکول‌های آترتیک، وزن تخمدان، قطر تخمدان، قطر لایه گرانولوزا و مقدار هورمون پروژسترون در سرم خون کاهش معنی داری را در مقایسه با گروه کنترل نشان می‌دهند. همچنین تعداد فولیکول‌های بدوی افزایش معنی داری را در مقایسه با گروه کنترل نشان می‌دهد (جدول ۱).

به علاوه در برخی از نمونه‌های تجربی بی‌نظمی در ایجاد لایه گرانولوزا (شکل ۱) و حضور دو اووسیت در یک فولیکول مشاهده می‌شود (شکل ۲).

مدت تزریق از بین رفتند که از این میان دو موش بالغ و سه موش نابالغ بودند.

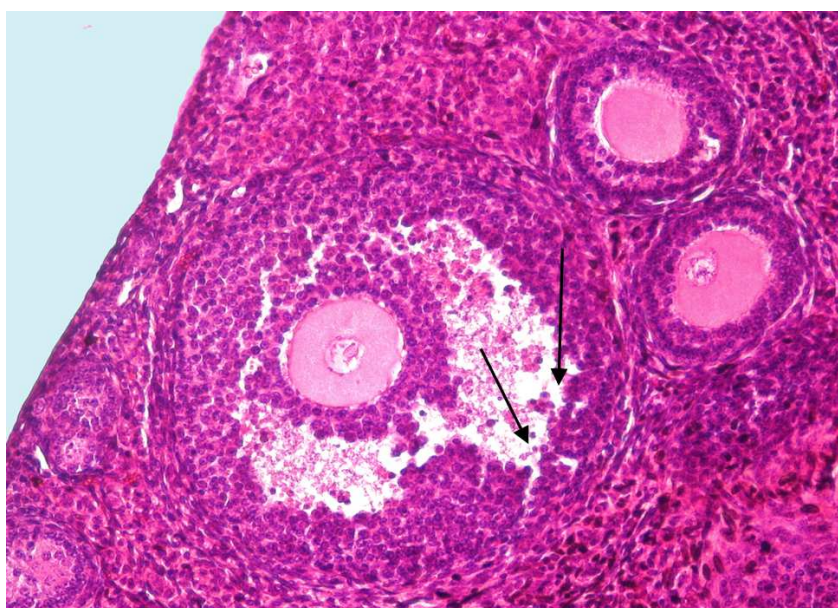
پس از انجام دوره تزریقات تخمدان حیوانات خارج شده و بعد از انجام مراحل تثبیت و فیکس کردن، نمونه‌ها برش گیری شده و توسط رنگ هماتوکسیلین-ئئوزین رنگ آمیزی گردیدند. نتایج به دست آمده از اندازه گیری و شمارش پارامترهای مورد نظر (تعداد جسم زرد، تعداد فولیکول‌های بدوی، تعداد فولیکول‌های اولیه، تعداد فولیکول‌های در حال رشد، تعداد فولیکول‌های گراف، تعداد فولیکول‌های آترتیک، وزن تخمدان، قطر تخمدان، قطر لایه گرانولوزا و مقدار هورمون پروژسترون در سرم خون) به صورت داده‌های خام به کامپیوتر داده شد. بعد از آن تحلیل و مقایسه میانگین‌ها در $P < 0.05$ با در نظر گرفتن انحراف معیار (SD) انجام شد.

سنجش‌های آماری به وسیله نرم افزار SPSS 11.5 و با استفاده از تست ANOVA انجام گردید و نمودارها به وسیله نرم افزار Excel ترسیم گردید.

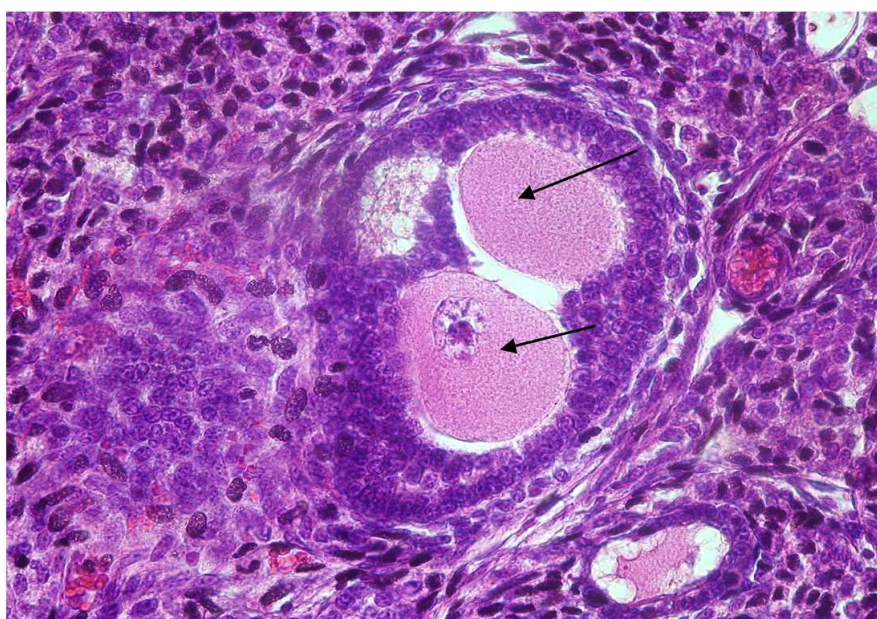
جدول ۱. میانگین تعداد فولیکول‌های مختلف، جسم زرد، قطر لایه گرانولوزا، وزن و قطر تخمدان در موش‌های نابالغ در هر یک از سه گروه مورد مطالعه.

گروه نابالغ	گروه تجربی	گروه شم	گروه کنترل
تعداد جسم زرد	۲/۴ ± ۰/۳۹۱۵	۷/۸ ± ۰/۵۷۱۵	۷/۸ ± ۰/۶۴۶۳
تعداد فولیکول‌های بدوی	۳/۹ ± ۰/۳۱۰۴	۲ ± ۰/۱۵۲۷	۱/۹۶ ± ۰/۱۹۵۶
تعداد فولیکول‌های اولیه	۱/۳ ± ۰/۱۱۱۳	۲/۴ ± ۰/۲۳۸۶	۲/۴ ± ۰/۲۷۰۸
تعداد فولیکول‌های در حال رشد	۱۱/۱ ± ۰/۸۰۴۸	۱۵/۶ ± ۱/۱۸۰۳	۱۵/۴ ± ۱/۲۵۷۱
تعداد فولیکول‌های گراف	۷/۷۲ ± ۰/۳۰۸۳	۹/۲۸ ± ۰/۶۰۶۹	۹/۱۶ ± ۰/۶۳۶۸
تعداد فولیکول‌های آترتیک	۲/۶۸ ± ۰/۳۷۲۹	۷/۱۲ ± ۰/۳۵۲۷	۷/۳۶ ± ۰/۴۶۵۰
وزن تخمدان	۰/۰۳ ± ۰/۰۰۲۳	۰/۰۴ ± ۰/۰۰۳۹	۰/۰۵ ± ۰/۰۰۳۸
قطر تخمدان	۵۲۲/۶۶ ± ۱۹/۰۵۵۴	۶۸۵ ± ۰/۰۴۶۵	۶۸۰/۴۴ ± ۳۸/۲۵۹۰
قطر لایه گرانولوزا	۱۷/۳ ± ۰/۵۴۱۲	۱۹/۵ ± ۰/۵۱۳۵	۱۹/۶ ± ۰/۶۴۸۰

کلیه مقادیر به صورت میانگین ± انحراف معیار (X±SE) است.



شکل ۱. فتومیکروگراف: فولیکول گراف گروه تجربی که در سلول‌های لایه گرانولوزا بی‌نظمی ایجاد شده.



شکل ۲. فتومیکروگراف: حضور غیر طبیعی دو اووسیت در یک فولیکول در حال رشد.

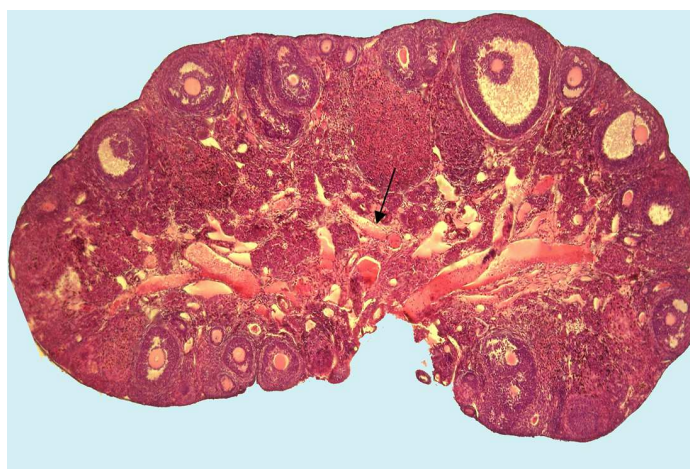
گروه تجربی بالغ:

مقایسه نتایج به‌دست‌آمده با گروه کنترل نشان‌دهنده این است که تعداد جسم زرد، تعداد فولیکول‌های در حال رشد، تعداد فولیکول‌های گراف، تعداد فولیکول‌های آترتیک، قطر تخمدان، قطر لایه گرانولوزا و مقدار هورمون پروژسترون در سرم خون کاهش معنی‌داری را در مقایسه با گروه کنترل نشان می‌دهند.

همچنین تعداد فولیکول‌های بدوی افزایش معنی‌داری را در مقایسه با گروه کنترل نشان می‌دهد (جدول ۲). وزن تخمدان و تعداد فولیکول‌های اولیه نسبت به گروه کنترل تفاوت دارند ولی این تفاوت در $P < 0.05$ معنی‌دار نیست. به‌علاوه در برخی از نمونه‌های تجربی بی‌نظمی و افزایش رگ‌های خونی در مدولای تخمدان (شکل ۳) در مقایسه با گروه کنترل (شکل ۴) مشاهده گردید.

جدول ۲. تحلیل آماری دسته بالغ (X: Mean), (SE: Std. Error)

دسته بالغ	گروه تجربی (X±SE)	گروه شم (X±SE)	گروه کنترل (X±SE)
تعداد جسم زرد	۴/۱۶ ± ۰/۵۶۷۶	۷/۸ ± ۰/۵۷۱۵	۷/۸ ± ۰/۶۴۶۳
تعداد فولیکول های بدوی	۲/۷۲ ± ۰/۲۸۵۸	۲ ± ۰/۱۵۲۷	۱/۹۶ ± ۰/۱۹۵۶
تعداد فولیکول های اولیه	۱/۸ ± ۰/۲۷۰۸۰۱	۲/۴ ± ۰/۲۳۸۶	۲/۴ ± ۰/۲۷۰۸
تعداد فولیکول های در حال رشد	۸/۶۴ ± ۰/۵۱۶۰	۱۵/۶ ± ۱/۱۸۰۳	۱۵/۴ ± ۱/۲۵۷۱
تعداد فولیکول های گراف	۵/۵۶ ± ۰/۳۲۱۸	۹/۲۸ ± ۰/۶۰۶۹	۹/۱۶ ± ۰/۶۳۶۸
تعداد فولیکول های آترتیک	۳/۹۲ ± ۰/۳۹۹۵	۷/۱۲ ± ۰/۳۵۲۷	۷/۳۶ ± ۰/۴۶۵۰
وزن تخمدان	۰/۰۴ ± ۰/۰۰۳۴	۰/۰۴ ± ۰/۰۰۳۹	۰/۰۵ ± ۰/۰۰۳۸
قطر تخمدان	۵۷۴/۶۶۶۷ ± ۱۸/۱۲۳	۶۸۵ ± ۰/۰۴۶۵	۶۸۰/۴۴ ± ۳۸/۲۵۹۰
قطر لایه گرانولوزا	۱۶/۷۴ ± ۰/۴۲۹۰	۱۹/۵ ± ۰/۵۱۳۵	۱۹/۶ ± ۰/۶۴۸۰



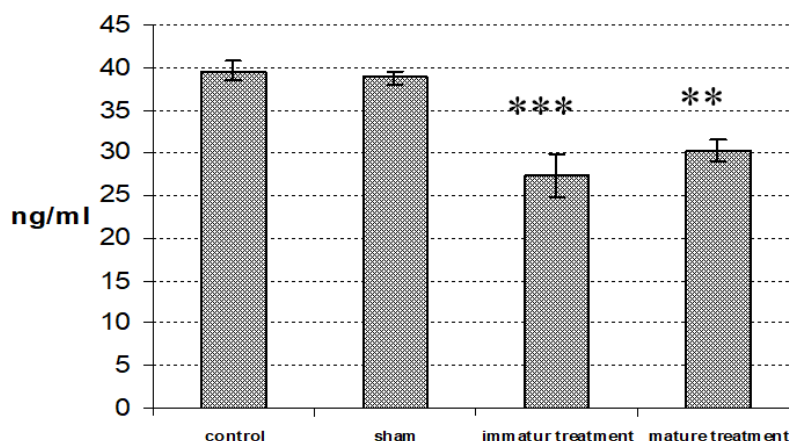
شکل ۳. فتومیکروگراف: گروه تجربی که ایجاد بی نظمی و افزایش رگ های خونی در مدولای تخمدان مشاهده می شود.



شکل ۴. فتومیکروگراف از گروه کنترل با مدولای طبیعی تخمدان.

کنترل به طور معنی داری کاهش یافته است که این کاهش در گروه تجربی نابالغ چشمگیرتر بوده است (نمودار ۱).

سنجش هورمونی نیز نشان می دهد که میزان هورمون پروژسترون در گروه های تجربی نابالغ و بالغ در مقایسه با گروه



نمودار ۱. مقایسهٔ سنجش هورمونی بین گروه‌های کنترل، شم، تجربی نابالغ و بالغ.

بحث

می‌شود، ولی بعد از توقف مصرف دارو، این رسپتورهای زیاد کورتیزولی کاتابولیسم و مصرف پروتئین را تسریع می‌کند (جان، پالویمو، کالیو، متو، ۱۹۹۳؛ موری و همکاران، ۲۰۰۳).

استروئیدهای آنابولیکی گیرنده‌های آندروژنی را اشغال می‌کنند و موجب بروز پاسخ‌های فیدبک منفی به مغز می‌شوند و محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-گناد غیرفعال شده و هورمون‌های تحریک‌کننده تخمدان‌ها تولید و ترشح نمی‌شود. مصرف اکسی‌متولون در غلظت بالاتر از حد فیزیولوژیک، علاوه بر اشغال گیرنده‌های آندروژنی سبب اشغال گیرنده‌های پروژسترون و استروژن شده، پاسخ فیدبک منفی به مغز ارسال می‌شود و زمانی که محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-گناد فعال نشود سبب عدم تولید و ترشح هورمون‌های تحریک‌کننده تخمدان می‌شوند و طبعاً آثار استروژن و پروژسترون بر تخمدان مختل شده و تخمک‌گذاری به‌طور منظم انجام نمی‌شود (بهمنی م و همکاران، ۲۰۱۷؛ ناجی، باقری ضیایی و حسین‌زاده صحافی، ۲۰۱۶).

به همین دلیل نیز اثرات پروژسترون و استروژن بر تخمدان که شامل مراحل مختلف تخمک‌گذاری و نگهداری و انسجام بافتی تخمدان است دچار اختلال شده و تخمک‌گذاری به‌طور منظم انجام نمی‌شود. به‌خصوص در موش‌های نابالغ اثرات ناهنجاری‌زایی بیشتر بروز می‌کند و موجب کاهش و عدم شکل‌گیری فولیکول‌های طبیعی و سالم می‌شود.

هورمون پروژسترون توسط تحریک LH از جسم زرد سلول‌های پوششی داخلی تک که به سلول‌های بینابینی تبدیل شده و ترشح‌کننده فعال استروئید هستند، ترشح می‌شود. لذا در این تحقیق کاهش مقدار هورمون پروژسترون با کم‌شدن تعداد جسم زرد رابطه مستقیم دارد.

موضوع مورد مطالعه در این پژوهش اثر داروهای آنالوگ تستوسترون است که به‌وسیله ورزشکاران در سطح وسیع و دوزهای بالا مصرف می‌شود. استروئیدهای آنابولیک-آندروژنیک سنتزی از جمله اکسی‌متولون در واقع همان کاری را می‌کنند که هورمون‌های آندروژنی بدن انجام می‌دهند. ولی این داروها فقط یکی از چندین وظیفه‌ای را که آندروژن‌های طبیعی بدن انجام می‌دهند به‌خوبی از خود بروز می‌دهند و آن هم اثر آنابولیکی است که با احتباس نیتروژن و تاثیر بر DNA سلول موجب سنتز پروتئین و رشد عضلات می‌شود (موری، گرنر، مایز و رادول، ۲۰۰۳؛ ویلسون، ۱۹۹۶). تمام بافت‌های بدن دارای گیرنده آندروژنی هستند. گیرنده آندروژنی اندام‌های تولید مثلی و غیر تولید مثلی یکی است و همه آندروژن‌ها، از جمله آندروژن‌های سنتزی را می‌پذیرد (باساریا، والس‌تروم و دابز، ۲۰۰۱؛ ماس و بی، ۱۹۹۲؛ ن. شهیدی و کلاتانوف، ۱۹۶۹؛ سواره، ۱۹۷۶).

مصرف دارو در دوزهای بالاتر از حد فیزیولوژیک القاء‌کننده مفیدی برای اندازه و قدرت ماهیچه است (جورجی، ودربی و مورفی، ۱۹۹۹).

ولی مصرف دارو در دوزهای بالاتر از حد فیزیولوژیک علاوه بر گیرنده‌های آندروژنی، گیرنده‌های دیگری از جمله گیرنده استروژن، پروژسترون، مینرالوکورتیکوئید و گلوکوکورتیکوئید را نیز اشغال می‌کند. اتصال استروئیدهای آنابولیک به گیرنده کورتیزول مانع تخریب عضلات می‌شود و بهبودی عضله آسیب‌دیده را هم تسریع می‌کند. هرچند این امر در زمان مصرف دارو سودمند است ولی با توقف مصرف، این اثر معکوس می‌شود. برای مقابله با کم‌شدن اثر کورتیزول هنگام مصرف دارو رسپتور کورتیزولی زیاد

تعداد فولیکول‌های گراف، کاهش تعداد فولیکول‌های آرتیک، کاهش وزن تخمدان (گروه نابالغ)، کاهش قطر تخمدان، کاهش قطر لایه گرانولوزا و کاهش مقدار هورمون پروژسترون می‌شود.

نتیجه‌گیری

براساس نتایج به دست آمده، اکسی متولون باعث ایجاد بی‌نظمی و افزایش رگ‌های خونی در مدولای تخمدان و همچنین کاهش تعداد جسم زرد، کاهش تعداد فولیکول‌های اولیه (گروه نابالغ)، کاهش تعداد فولیکول‌های در حال رشد، کاهش

References

- Achar, S., Rostamian, A., & Narayan, S. M. (2010). Cardiac and metabolic effects of anabolic-androgenic steroid abuse on lipids, blood pressure, left ventricular dimensions, and rhythm. *The American journal of cardiology*, 106(6), 893-901 .
- Bahmani M, Yusefi-jurdehi A, Halajian E, Poordehghani M, Moradi Y, & Mosadegh M. (2017). Residual levels of hormones in oocyte of *Acipenser percicus* and *Acipenser baerii* *Aquaculture Development journal*, 10(2), 41-47 (in Persian) .
- Basaria, S., Wahlstrom, J. T., & Dobs, A. S. (2001). Anabolic-androgenic steroid therapy in the treatment of chronic diseases. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 86(11), 5108-5117 .
- Christiansen, K. (2001). Behavioural effects of androgen in men and women. *The Journal of endocrinology*, 170(1), 39-48 .
- Collaer, M. L., & Hines, M. (1995). Human behavioral sex differences: a role for gonadal hormones during early development? *Psychological bulletin*, 118(1), 55 .
- El-Desoky, E.-S. I., Reyad, M., Afsah, E. M., & Dawidar, A.-A. M. (2016). Synthesis and chemical reactions of the steroidal hormone 17 α -methyltestosterone. *Steroids*, 105, 68-95 .
- Fredrigue, Z. (2001). Williem Den Besten, Bo Chen, Jerold E, Esther L. *Control of Spermatogenesis in Mice by the Cyclin D-Dependent Kinase Inhibitors P18Ink42 and P19Ink4d. Molecular and Cellular Boilogy*, 21(9), 3244-3255 .
- Giorgi, A., Weatherby, R. P., & Murphy, P. W. (1999). Muscular strength, body composition and health responses to the use of testosterone enanthate: a double blind study. *Journal of Science and Medicine in Sport*, 2(4), 341-355 .
- Jänne, O. A., Palvimo, J. J., Kallio, P., & Mehto, M. (1993). Androgen receptor and mechanism of androgen action. *Annals of medicine*, 25(1), 83-89.
- Karila, T., Karjalainen, J., Mäntysaari, M., Viitasalo, M., & Seppälä, T. (2003). Anabolic androgenic steroids produce dose-dependent increase in left ventricular mass in power athletes, and this effect is potentiated by concomitant use of growth hormone. *International journal of sports medicine*, 24(05), 343-373.
- Khajvand, N. (2011). Anabolic steroids and nutritional supplements in sport: Tehran: Bamdad.
- Lundholm, L., Käll, K., Wallin, S., & Thiblin, I. (2010). Use of anabolic androgenic steroids in substance abusers arrested for crime. *Drug and alcohol dependence*, 111(3), 222-226 .
- Masse, R., & Bi, H. (1992). Studies on anabolic steroids, GC/MS, Characterization of unusual seco acidic methabolites of oxymetholone in human urin. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 42(2), 222-242 .
- Mooradian, A. D., Morley, J. E & ,Korenman, S. G. (1987). Biological actions of androgens. *Endocrine reviews*, 8(1), 1-28 .
- Murray, R. K., Granner, D. K., Mayes, P. A., & Rodwell, V. W. (2003). Harper's illustrated biochemistry .
- Saudan, C., Baume, N., Robinson, N., Avois, L., Mangin, P & ,Saugy, M. (2006). Testosterone and doping control. *British journal of sports medicine*, 40(suppl 1), i21-i24 .
- Shahidi, N., & Clatanoff, D. (1969). The Role of Puberty in Red-Cell Production in Hereditary: Haemolytic Anaemias. *British Journal of Haematology*, 17(4), 335-342 .
- Shahidi, N. T. (2001). A review of the chemistry, biological action, and clinical applications of anabolic-androgenic steroids. *Clinical therapeutics*, 23(9), 1355-1390 .
- Svare, B. B. (1976). A Preclinical Research Prospectus. *NIDA Research Monograph*, 102, 224 .
- Naji, T. Bagheri ziary, s., Hoseinzade Sahafi, E. (2016). Effect of 17 beta steradiol and LHRH-A and extract of *Origanum vulgare*. *Aquaculture Development journal*, 9(3), 59-69 (in Persian) .
- Wiefferink, C., Detmar, S., Coumans, B., Vogels, T., & Paulussen, T. (2008). Social psychological determinants of the use of performance-enhancing drugs by gym users. *Health education research*, 23(1), 70-80 .
- Wilson, J. M. (1996). Adenoviruses as gene-delivery vehicles. *New England Journal of Medicine*, 334(18), 1185-1187.
- WorldAntidopingAgency. (2002). Retrieved from www.wada-ama.com.
- Wright, J. E. (1980). Anabolic steroids and athletics. *Exercise and sport sciences reviews*, 8(1), 149.