

اثر هورمون‌های استانوزولول و ناندرولون دکانوات بر غلظت سرمی اریتروپویتین و تستوسترون در گربه

بهمن مصلی‌نژاد^{۱*}، سعد گورانی‌نژاد^۱، سیدرضا فاطمی طباطبایی^۲، حبیب امانی‌پور^۳

۱- استاد گروه علوم درمانگاهی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شهید چمران اهواز، اهواز، ایران.

۲- استاد گروه علوم پایه، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شهید چمران اهواز، اهواز، ایران.

۳- دانش‌آموخته دکترای حرفه‌ای دامپزشکی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شهید چمران اهواز، اهواز، ایران.

*نویسنده مسئول مکاتبات: bmosallanejad@scu.ac.ir

(دریافت مقاله: ۹۵/۱۲/۱۷ پذیرش نهایی: ۹۷/۸/۱۹)

چکیده

استروئیدهای آنابولیک-آندروژنیک، جهت تحریک اشتها، رشد عضلانی و افزایش تولید گلبول‌های قرمز خون به کار برده می‌شوند. هدف از انجام مطالعه حاضر، مقایسه بین اثر هورمون‌های استانوزولول و ناندرولون دکانوات بر غلظت سرمی اریتروپویتین و تستوسترون، عوارض جانبی احتمالی آنها بر کبد و تغییرات وزن بدن گربه بود. بدین منظور ۱۰ قلابه گربه نر سالم، به ۲ گروه مساوی A و B تقسیم شدند. گروه A، شامل ۵ قلابه گربه بود که استانوزولول را یک‌بار در هفته و برای مدت ۶ هفته (۲۵ mg/cat) و به شکل داخل عضلانی) دریافت کرد. گروه B، شامل ۵ قلابه گربه بود که ناندرولون دکانوات، یک‌بار در هفته و برای مدت ۶ هفته (۱ mg/kg) و به شکل داخل عضلانی) به آنها تزریق شد. نمونه‌های خون، ۵ بار و در روزهای صفر، ۳، ۱۴، ۲۸ و ۴۲ جهت سنجش تستوسترون و اریتروپویتین سرم جمع‌آوری شدند. استانوزولول و ناندرولون دکانوات، هر دو عملکرد موثری در افزایش غلظت اریتروپویتین و تستوسترون نشان دادند، اما اثر استانوزولول در افزایش سطح هورمون‌ها، بیشتر از ناندرولون دکانوات بود. یک تفاوت معنی‌دار ($p < 0.001$)، بین گروه‌های A و B و در روزهای ۱۴، ۲۸ و ۴۲ در افزایش اریتروپویتین و در روزهای ۳، ۱۴، ۲۸ و ۴۲ در افزایش تستوسترون مشاهده گردید. هر دو دارو، عوارض کبدی نداشتند، همچنین در مقایسه اثر دو هورمون بر افزایش وزن بدن، استانوزولول به صورت معنی‌داری ($p < 0.001$) موثرتر از ناندرولون دکانوات بود. نتایج نشان داد که اگرچه هر دو هورمون، عملکرد موثری در افزایش مقادیر اریتروپویتین، تستوسترون و وزن بدن در گربه‌ها داشتند، اما استانوزولول موثرتر از ناندرولون دکانوات عمل کرد.

کلیدواژه‌ها: استانوزولول، ناندرولون دکانوات، اریتروپویتین، تستوسترون، گربه.

مقدمه

برخی از هورمون‌ها می‌توانند به‌طور مستقیم یا غیرمستقیم، سیستم‌های مختلف بدن را تحت تاثیر قرار دهند و بر عملکرد محورهای هورمونی (هیپوتالاموس-هیپوفیز-گناد) تاثیرگذار باشند. تستوسترون از جمله هورمون‌های استروئیدی در بدن است که ساختمان اصلی سازنده آن را کلاسترول تشکیل می‌دهد. این هورمون دارای اثرات آندروژنیک و آنابولیک مهم در بدن می‌باشد. تستوسترون که به‌وسیله سلول‌های میان بافتی لایدیگ ترشح می‌شود، نقش کلیدی در رشد بافت‌های تولیدمثلی جنس نر بازی می‌کند و کمبود آن موجب مشکلات جنسی متعدد می‌گردد (Etienne, 2007). تستوسترون بلافاصله بعد از ورود به گردش خون محیطی، سریعاً به پروتئین‌های سرمی متصل و با آن‌ها به تعادل می‌رسد. حدود ۶۰ درصد تستوسترون در گردش خون، با گلوبولین باند شده و ۳۸ درصد متصل به آلبومین می‌باشد. حدود ۲ درصد باقی‌مانده هم به‌صورت آزاد قابل ردیابی است (Maddison et al., 2002). این هورمون، موجب افزایش حجم عضلانی، عمدتاً بعد از بلوغ می‌شود که این امر با زیاد شدن پروتئین و تجمع چربی در سایر نقاط بدن همراه است. بسیاری از تغییرات پوست و حتی تغییرات صدا می‌تواند مربوط به این عمل آنابولیکی تستوسترون باشد. کاربرد بالینی این هورمون، برای درمان آنمی‌های مزمن مشخص گردیده است. مکانیسم‌های احتمالی، از طریق افزایش تولید اریتروپویتین، تمایز سلول‌های بنیادی به سلول‌های حساس نظیر هموسیتوبلاست‌ها (که فاکتور محرک اریتروپویتین هستند) و محرک مستقیم

سلول‌های اجدادی رده اریتروئیدی می‌باشد (Bhasin et al., 2001; Nunez-Faver et al., 2012). استانوزولول (وینسترول-V) یکی از مشتقات صنعتی تستوسترون است که نسبت به هورمون‌های طبیعی، فعالیت آنابولیک قوی‌تری دارد (دارای ساختمان ۱۷-آلفا-آلکیل). این دارو در دامپزشکی جهت بهبود اشتها، حیوان، افزایش وزن بدن، عضلانی شدن بدن و درمان برخی از انواع آنمی در سگ، گربه و اسب کاربرد دارد (Faghihi and Gandomi Sani, 2013). تجویز هم‌زمان استانوزولول با دیگر داروها که با سیستم آنزیمی سیتوکروم P450 رقابت می‌کنند، متابولیسم دارو را کاهش می‌دهد. همچنین استفاده طولانی‌مدت از دارو، ممکن است با عوارض کبدی و یا تغییرات رفتاری در حیوانات همراه باشد (Maddison et al., 2002). دلگادو و همکاران در سال ۲۰۱۰، گزارش کردند که درمان با استانوزولول، ظرفیت آنتی‌اکسیدانی ماهیچه‌های مخطط موش صحرائی را افزایش می‌دهد (Delgado et al., 2010). ناندرولون دکانونات (دورابولین) نیز از تستوسترون مشتق می‌شود. بسیاری از تحقیقات نشان داده‌اند که تزریق داخل عضلانی این دارو، موجب افزایش توده عضلانی می‌شود. اثرات مثبت ناندرولون دکانونات شامل رشد عضلانی، تحریک اشتها، افزایش تولید اریتروپویتین (Erythropoietin; EPO) و در نتیجه افزایش گلوبولین‌های قرمز خون، درمان آنمی و پوکی استخوان می‌باشد. البته در استفاده از هورمون‌های آنابولیک می‌بایست دقت لازم صورت گیرد، چرا که برخی عوارض، نظیر آرواسپرمی گزارش شده است (Etienne, 2007; Carrero et al., 2012).

حاضر، مشخص نمودن اثرات هورمون‌های آندروژنیک (استانوزولول و ناندرولون دکانوات) بر غلظت سرمی اریتروپویتین و تستوسترون و نیز مقایسه بین اثرات هورمون‌ها بود، تا جنبه‌های مختلف بالینی (تغییرات وزن گربه‌ها) و آزمایشگاهی آن‌ها مشخص گردد و به سوالات صاحبان حیوانات خانگی در ارتباط با اینکه کدام هورمون موثرتر است، پاسخ داده شود. همچنین در این تحقیق، عوارض جانبی داروهای مذکور (اثرات هپاتوتوکسیکی) از طریق اندازه‌گیری آنزیم‌های کبدی و بررسی تابلوی خونی (نظیر میزان هماتوکریت) نیز بررسی گردید.

مواد و روش‌ها

- حیوانات مورد مطالعه و نمونه‌برداری: مطالعه حاضر در بیمارستان دامپزشکی دانشگاه شهید چمران اهواز، طی مدت ۶ ماه (در فاصله زمانی اردیبهشت تا مهر ماه ۱۳۹۵) روی ۱۰ قلاده گربه نر بومی، سالم از نظر بالینی (clinically healthy) و بالغ، در محدوده سنی ۲-۱/۵ سال و میانگین وزنی تقریبی 0.21 ± 0.06 kg صورت گرفت. تمامی گربه‌های مورد مطالعه، در قفس‌های مجزا نگهداری می‌شدند و از جیره‌ی غذایی ثابت و مشابهی برخوردار بودند. در طول دوره نگهداری، تغذیه گربه‌ها، عمدتاً سر و بال مرغ بود. جهت اطمینان از سلامتی حیوانات مورد مطالعه و رفع استرس از آن‌ها، حداقل ۴۸ ساعت در بیمارستان دامپزشکی نگهداری شدند، سپس تزریق واکسن (تری‌کت+ هاری) به آن‌ها صورت گرفته و داروهای ضد انگل (مبندازول+ پرازیکوانتل) نیز خورنده شد. گربه‌های مورد مطالعه، به شکل تصادفی به دو گروه مساوی ۵ تایی (گروه A و گروه

یکی از کاربردهای مهم اریتروپویتین، درمان آنمی در نارسایی مزمن کلیوی می‌باشد. تجویز اریتروپویتین در حیوان، زمانی صورت می‌گیرد که میزان هماتوکریت به حدود ۲۰ درصد رسیده باشد و علائم بالینی مرتبط با آنمی، ظاهر شود (Olsen et al., 2000). لازم به ذکر است که قبل از تجویز اریتروپویتین، می‌بایست فاکتورهایی که در ایجاد کم‌خونی نقش دارند (نظیر خونریزی دستگاه گوارش، کمبود آهن و دیگر مواد مغذی، بیماری‌های عفونی و التهابی و نیز نمونه‌گیری بیش از حد خون) اصلاح گردد. تجویز اریتروپویتین، موجب افزایش هماتوکریت، در یک دوره زمانی ۸-۲ هفته‌ای خواهد شد که البته بستگی به میزان هماتوکریت اولیه و دوز دارو دارد. با برطرف شدن مشکل آنمی، بهبود اشتها، افزایش وزن بدن و تثبیت در وضعیت حیوان به وجود خواهد آمد. در حال حاضر ۲ شکل از هورمون جایگزین‌شونده EPO، برای درمان در دسترس می‌باشد: اریتروپویتین فرم نو ترکیب انسانی (Recombinant human erythropoietin; rHuEPO) و داربی‌پویتین (Darbepoetin; DPO) (Polzin, 2010). در سال‌های اخیر، استفاده از هورمون‌های آنابولیک برای اهداف مختلف، در حیوانات خانگی رشد چشمگیری داشته است. با توجه به تحقیقات محدود در این زمینه، به نظر می‌رسد که بررسی‌های بیشتر لازم است تا اثرات هورمون‌های مختلف آنابولیک، بر غلظت سرمی تستوسترون و اریتروپویتین در گربه‌ها مشخص گردد. این نتایج، از نظر بالینی در روند تولیدمثل حیوانات خانگی از جمله سگ‌ها و گربه‌ها، جایگاه خاص خود را دارد. با بررسی منابع به نظر می‌رسد که تحقیق مشابهی در این زمینه وجود ندارد. هدف از انجام مطالعه

قابل قبول، جهت تشخیص حداقل غلظت هورمون تستوسترون، 0.38 ng/ml و برای اریتروپویتین 0.44 ng/ml بود. کیت‌های هورمونی مورد استفاده در این تحقیق، از نوع رقابتی بودند. اساس الایزای رقابتی، بر میزان آنتی‌بادی باندشده با آنتی‌ژن چسبیده به کف چاهک پلیت، استوار است و بر اساس دستورالعمل شرکت سازنده، سنجش هورمون‌ها صورت گرفت. جذب نوری مورد استفاده در این مطالعه، 450 nm بوده و حداکثر تا ۱۵ دقیقه بعد از متوقف کردن واکنش، قرائت گردید. در نهایت جهت تعیین مقدار هورمون‌ها در هر کیت، با ترسیم نمودارهای استاندارد در اکسل و با تعیین فرمول نمودار، میزان آن‌ها اندازه‌گیری گردید.

- اندازه‌گیری آنزیم‌های کبدی: غلظت آنزیم‌های سرمی آلکالین فسفاتاز (ALP)، آلانین آمینوترانسفراز (ALT) و آسپارات آمینوترانسفراز (AST) بر حسب u/l به-عنوان شاخص آسیب‌های کبدی و به‌منظور بررسی عوارض جانبی هورمون‌ها بر کبد، با استفاده از دستگاه اتوآنالایزر (مدل BT-1500، شرکت بیوتکنیکا، ایتالیا) و کیت‌های تشخیصی پارس آزمون مورد سنجش قرار گرفتند. مقادیر نرمال برای شاخص‌های مورد مطالعه (بین $6-102 \text{ u/l}$ برای ALP و بین $10-100$ برای ALT و AST) بر اساس منابع معتبر انتخاب گردیدند (Polzin, 2010).

- تحلیل آماری داده‌ها: اطلاعات مربوط به غلظت سرمی تستوسترون و اریتروپویتین، پس از دسته‌بندی داده‌ها، با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۰، مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. آنالیز آماری با استفاده از روش اندازه‌گیری تکراری و آنالیز واریانس یک‌طرفه (One Way ANOVA) صورت گرفت. همچنین از تست

(B) تقسیم‌بندی شدند. گربه‌های گروه A، هفته‌ای یک‌بار و به‌مدت ۶ هفته متوالی، تحت تجویز داروی استانوزولول با دوز 25 mg/cat ، به شکل داخل عضلانی و گربه‌های گروه B، هفته‌ای یک‌بار و به‌مدت ۶ هفته متوالی، تحت تجویز داروی ناندرولون دکانوات، با دوز 1 mg/kg وزن بدن قرار گرفتند (Faghihi and Gandomi Sani, 2013). خون‌گیری از هر گربه، ۵ بار، در زمان‌های صفر (قبل از تجویز هورمون به‌عنوان کنترل)، ۳ روز بعد (جهت مشخص شدن تاثیر اولیه هورمون‌ها) و سپس هر دو هفته به‌صورت پی‌درپی (روزهای ۱۴، ۲۸ و ۴۲ بعد از شروع تحقیق)، در فاصله زمانی بین ساعات $8/30$ تا $11/30$ قبل از ظهر، از طریق ورید و داج صورت گرفت. نمونه‌های خون بلافاصله سانتریفیوژ شده و سرم‌ها تا بررسی نهایی، در دمای منفی 20 درجه سلسیوس، منجمد شدند. هورمون‌های مورد مطالعه، در کلیه زمان‌های انجام نمونه‌گیری و آنزیم‌های کبدی و میزان هماتوکریت در زمان صفر و روز ۴۲ مورد سنجش قرار گرفتند. لازم به‌ذکر است که گربه‌های مورد مطالعه، به‌صورت هفته‌ای یک‌بار، با ترازوی دیجیتال مورد وزن‌کشی قرار گرفته و از نظر بالینی (با مشاهده وضعیت بدنی آنها، حداقل ۲ بار در روز و اندازه‌گیری غذای مصرفی) نیز بررسی شدند.

- اندازه‌گیری هورمون تستوسترون و اریتروپویتین: سنجش هورمونی به روش الایزا و توسط دستگاه قرائت‌گر الایزا (شرکت تیساطب نوین آزما، ایران)، با بهره‌بردن از کیت‌های تجاری اندازه‌گیری تستوسترون (ساخت شرکت ایده‌آل تشخیص آتیه، ایران) و اریتروپویتین (Batch number: NM56011، ساخت شرکت IBL هامبورگ آلمان) انجام گردید. حساسیت

در افزایش اریتروپویتین، موثرتر از ناندرولون دکانوات بود ($p < 0/001$). میانگین تغییرات اریتروپویتین، در روز صفر در گربه‌های گروه A و B به ترتیب ng/ml $0/1 \pm 88/06$ و ng/ml $0/0 \pm 74/79$ ، در روز ۱۴، ng/ml $7/1 \pm 42/61$ و ng/ml $1/1 \pm 36/06$ و در روز ۴۲ (پایان مطالعه) ng/ml $21/2 \pm 06/73$ و ng/ml $10/1 \pm 34/65$ بود. آهنگ تغییرات برای هر دو گروه، در فاصله بین روزهای ۳ تا ۱۴، شکل گرفته و تفاوت در مقادیر آن‌ها در روز چهاردهم، کاملاً محسوس بود.

در ادامه تحقیق، آنزیم‌های کبدی (آلکالین فسفاتاز، آلانین آمینوترانسفراز و آسپاراتات آمینوترانسفراز) در روزهای صفر و ۴۲، اندازه‌گیری شدند. میانگین تغییرات آنزیم‌های فوق، در گربه‌های گروه A، در روز صفر (u/l) $52/26 \pm 6/42$ و u/l $50/19 \pm 8/61$ و در روز ۴۲، u/l $48/33 \pm 8/13$ و u/l $21 \pm 50/59$ و u/l $19 \pm 49/22$ و u/l $54/8 \pm 8/26$ بودند. میانگین این تغییرات، برای گربه‌های گروه B، در روز صفر (u/l) $58/30 \pm 4/94$ و u/l $44/18 \pm 4/12$ و در روز ۴۲، u/l $58/22 \pm 6/96$ و u/l $47/11 \pm 6/30$ و u/l $57/11 \pm 4/37$ ترتیب (جدول ۳). آنالیز آماری داده‌ها، تفاوت معنی‌داری را در غلظت آنزیم‌های کبدی فوق، در هر گروه و نیز بین گروه‌های مختلف درمانی، نشان نداد. تغییرات هماتوکریت نیز در مطالعه حاضر مورد بررسی قرار گرفت. میانگین این تغییرات، در هر دو گروه به صورت افزایشی بود، به نحوی که میانگین هماتوکریت برای گربه‌های گروه A و B، به ترتیب در روز صفر $35/8 \pm 3/96$ و $37/2 \pm 2/59$ درصد و در روز ۴۲ $43/5 \pm 8/89$ و $40/6 \pm 4/04$ درصد تغییر یافت، اما آنالیز آماری، تفاوت معنی‌داری را بین دو گروه تحت

کمکی حداقل تفاوت معنی‌دار فیشر (Least significant difference) برای نشان دادن تفاوت بین گروه‌های مختلف استفاده شد. کلیه نتایج به صورت میانگین \pm انحراف معیار ($mean \pm SD$) گزارش شده و از نظر آماری، مقادیر $p < 0/05$ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

همان‌گونه که در جدول ۱ مشاهده می‌شود، تغییرات در غلظت سرمی تستوسترون، در گروه‌های مختلف درمانی (استانوزولول و ناندرولون دکانوات) به ترتیب در روزهای سوم و چهاردهم نسبت به روز صفر، معنی‌دار بوده و این تغییرات تا روز ۴۲، به شکل افزایشی ادامه داشت. در مقایسه بین دارو، اثر استانوزولول (گروه A) به شکل معنی‌داری در افزایش تستوسترون، موثرتر از ناندرولون دکانوات (گروه B) بود ($p < 0/001$). میانگین غلظت سرمی تستوسترون، در روز صفر در گربه‌های گروه A و B به ترتیب ng/ml $0/0 \pm 9/65$ و ng/ml $0/0 \pm 68/40$ ، در روز سوم ng/ml $2/0 \pm 6/60$ و ng/ml $0/0 \pm 86/46$ و در روز ۴۲ (پایان مطالعه) ng/ml $19/0 \pm 18/69$ و ng/ml $16/0 \pm 38/83$ بود. تحلیل نتایج نشان داد که آهنگ تغییرات برای هر دو گروه، در فاصله بین روزهای صفر تا ۳، شکل گرفته و تفاوت در مقادیر آن‌ها، بین روز سوم و زمان شروع مطالعه، معنی‌دار بود. همان‌گونه که در جدول ۲ دیده می‌شود، تغییرات در غلظت سرمی اریتروپویتین، در گربه‌های تحت درمان با استانوزولول و ناندرولون دکانوات، در روز چهاردهم نسبت به روز صفر، اختلاف معنی‌دار داشت و این تغییرات تا روز ۴۲ ادامه یافت. در مقایسه بین دو دارو، اثر استانوزولول به شکل معنی‌داری،

های گروه B هم، در روز صفر، $3/0 \pm 0.4/25$ kg و در روز ۴۲، $3/46 \pm 0.2/24$ به دست آمد. آنالیز آماری داده‌های مذکور، تفاوت معنی‌داری را بین دو گروه تحت درمان نشان داد، به نحوی که مشخص گردید استانوزول در افزایش وزن، موثرتر از ناندروولون دکانوات بود ($p < 0.001$).

درمان، نشان نداد. همچنین تغییرات وزن بدن، در مطالعه حاضر مورد بررسی قرار گرفت. میانگین این تغییرات، در هر دو گروه به صورت افزایشی بود، به نحوی که میانگین وزن بدن، برای گربه‌های گروه A، در روز صفر، $3/0 \pm 0.8/19$ kg بود که در روز ۴۲، به $3/0 \pm 0.94/21$ تغییر یافت. میانگین وزن بدن، برای گربه-

جدول ۱- میانگین \pm انحراف معیار غلظت سرمی تستوسترون (ng/ml)، در گربه‌های گروه استانوزولول و ناندروولون دکانوات

روز گروه	صفر	۳*	۱۴	۲۸	۴۲
استانوزولول	$0/0 \pm 9/65^a$	$2/0 \pm 6/60^b$	$17/0 \pm 28/55^c$	$17/0 \pm 98/28^c$	$19/0 \pm 18/69^d$
ناندروولون دکانوات	$0/0 \pm 68/40^a$	$0/0 \pm 86/46^a$	$7/1 \pm 82/18^b$	$15/0 \pm 48/64^c$	$16/0 \pm 38/83^c$

abc: حروف غیریکسان نشانگر اختلاف معنی‌دار می‌باشد ($p < 0.05$). *: روند شروع تغییرات بین دو گروه، از روز سوم می‌باشد.

جدول ۲- میانگین \pm انحراف معیار غلظت سرمی اریتروپویتین (ng/ml)، در گربه‌های گروه استانوزولول و ناندروولون دکانوات

روز گروه	صفر	۳	۱۴*	۲۸	۴۲
استانوزولول	$0/1 \pm 88/06^a$	$1/1 \pm 54/20^a$	$7/1 \pm 42/61^b$	$18/1 \pm 9/30^c$	$21/2 \pm 06/73^c$
ناندروولون دکانوات	$0/0 \pm 74/79^a$	$1/1 \pm 08/27^{ab}$	$1/1 \pm 37/06^b$	$8/0 \pm 94/87^c$	$10/1 \pm 34/65^c$

abc: حروف غیریکسان نشانگر اختلاف معنی‌دار می‌باشد ($p < 0.05$). *: روند شروع تغییرات بین دو گروه، از روز چهاردهم می‌باشد.

جدول ۳- میانگین \pm انحراف معیار آنزیم‌های کبدی (u/l)، در گربه‌های گروه استانوزولول و ناندروولون دکانوات

روز گروه	صفر			۴۲		
	ALT	ALP	AST	ALT	ALP	AST
استانوزولول	$48/33 \pm 8/13$	$52/26 \pm 6/42$	$50/19 \pm 8/61$	$54/8 \pm 8/26$	$21 \pm 50/59$	$19 \pm 49/22$
ناندروولون دکانوات	$58/30 \pm 4/94$	$58/22 \pm 6/96$	$44/18 \pm 4/12$	$62/12 \pm 2/64$	$57/11 \pm 4/37$	$47/11 \pm 6/30$

تغییرات بین دو گروه، معنی‌دار نبودند ($p > 0.05$).

بحث و نتیجه‌گیری

تستوسترون از جمله هورمون‌های استروئیدی مهم در بدن به‌شمار می‌رود که دارای فعالیت آنابولیکی و نیز حداقل اثرات آندروژنیک می‌باشد. کاربرد بالینی این هورمون، برای درمان کم‌خونی‌های غیرجبران‌شونده و

مزمین مشخص شده است. جهت مشاهده اثر استروئیدهای آنابولیک در بدن، نیاز به مقادیر کافی اریتروپویتین و سلول‌های کافی در مغز استخوان می‌باشد. بنابراین، فواید استروئیدهای آنابولیک در درمان کم‌خونی، زمانی صورت می‌پذیرد که مقدمات آن در

مثلی (توقف سیکل استروس) و حالت نرینگی می‌بایست توجه نمود. در این مطالعه، وزن گربه‌ها در هر دو گروه افزایش یافت و به‌شکل معنی‌داری میزان افزایش وزن، در گروه استانوزولول بیشتر از ناندرولون دکانوات بود. البته اهمیت افزایش وزن و عضلانی شدن بدن، بیشتر برای سگ‌های نگهدارنده و شکاری می‌باشد (Etienne, 2007) و با توجه به شباهت‌های موجود بین سگ و گربه، به‌عنوان حیوانات گوشتخوار، نتایج حاصله (موثرتر بودن استانوزولول نسبت به ناندرولون دکانوات) می‌تواند برای سگ‌ها نیز تعمیم داده شود. در مطالعه حاضر، اثرات مثبت این هورمون‌ها، از طریق تحریک اشتها (با مشاهده گربه‌ها، حداقل ۲ بار در روز و بررسی غذای مصرفی)، رشد عضلانی (با اندازه‌گیری وزن حیوان و مشاهده وضعیت بدنی آنها)، افزایش تولید اریتروپویتین و تستوسترون به‌شکل معنی‌دار و نیز افزایش هماتوکریت، البته به‌صورت غیرمعنی‌دار کاملاً مشهود بود. ذکر این نکته نیز لازم است که افزایش چند برابری هورمون‌ها، در گروه‌های مختلف درمانی، ممکن است به‌الگوی آزادسازی اپی‌زودیک هورمون‌ها مربوط باشد، به‌نحوی که محدوده غلظت هورمون تستوسترون $23-0/5 \text{ ng/ml}$ در گربه‌های نر گزارش شده است (Johnstone *et al.*, 1984). در مطالعات مختلف، بر کاربرد استانوزولول، در اسب، سگ و گربه تأکید شده است، اما متأسفانه این دارو، به‌شکل غیر قانونی در باشگاه‌های بدنسازی کشورهای مختلف، استفاده شده و فروش آنها حتی در سوپرمارکت‌ها گزارش شده است (Faghihi and Gandomi Sani, 2013). باید یادآور شد که بعضاً افراد استفاده‌کننده، به‌برخی عوارض دارو،

بدن، مثل وجود مقدار کافی آهن فراهم شده باشد. لازم به‌ذکر است که اثرات این داروها، تا حدود زیادی وابسته به دوز می‌باشد (Bachman *et al.*, 2014; Polzin, 2010). در مطالعه حاضر، اثر دو هورمون استانوزولول و ناندرولون دکانوات، بر غلظت سرمی اریتروپویتین و تستوسترون و نیز عوارض جانبی آنها بر کبد، مورد ارزیابی و مقایسه قرار گرفت که در مجموع استانوزولول موثرتر از ناندرولون دکانوات بود (میانگین تغییرات هورمونی برای تستوسترون، در هر دو گروه A و B، در روز سوم نسبت به روز صفر معنی‌دار بود، در حالی‌که این تغییرات، برای اریتروپویتین در گروه‌های A و B، در روز چهاردهم نسبت به زمان شروع مطالعه، معنی‌دار بود). این مسأله ممکن است به ساختار هورمون‌ها مربوط باشد، به‌طوری‌که استانوزولول جزو ترکیبات آلکیله بوده و ناندرولون دکانوات جزء ترکیبات غیر آلکیله می‌باشد. از آنجا که ترکیبات آلکیله، موثرتر از غیر آلکیله هستند، این نتایج تا حدود زیادی قابل توجیه است، اما در عین حال فراورده‌های آلکیله، هپاتوتوکسیک‌تر از ترکیبات غیر آلکیله به‌ویژه در گربه‌ها هستند (Polzin, 2010). باید یادآور شد در مطالعه حاضر، که روی گربه‌های بالغ و سالم و در محدوده سنی ۲-۱/۵ سال صورت گرفت، عوارض هپاتوتوکسیک مشاهده نگردید، در حالی‌که تجویز هورمون‌ها، در بچه‌گربه‌ها که از حساسیت بیشتری برخوردار هستند و یا مبتلایان به بیماری‌های کبدی و کلیوی، می‌بایست محتاطانه باشد، ضمن اینکه در استفاده از آنها، به‌دیگر عوارض جانبی نظیر اثر سوء بر روند اسپرماتوژنز (اولیگواسپرمی)، احتباس آب و الکترولیت‌ها در بدن، تغییرات رفتاری، اختلالات تولید

ng/ml ۷۴/۳۴-۰/۱۰ قرار داشت که با محدوده طبیعی گزارش شده توسط پیش‌رأ و همکاران در سال ۱۹۹۷، مختصری تفاوت داشت. دلیل این تفاوت می‌تواند به تکنیک بکار برده شده جهت اندازه‌گیری هورمون‌ها بر-گردد، به نحوی که در تحقیق حاضر از روش الایزا، و در مطالعه محققین دیگر، از تکنیک رادیوایمونواسی استفاده گردید. کراسوسکی و همکاران در سال ۲۰۱۴ بیان کردند که واکنش متقاطع بسیار کمی بین هورمون‌های استرویدی (بین ناندرولون و تستوسترون و نیز بین استانوزولول و تستوسترون) وجود دارد، به نحوی که میزان واکنش متقاطع (cross-reactivity) ناندرولون و استانوزولول با تستوسترون به ترتیب برابر با ۲/۱ و صفر درصد، بدست آمد (با استفاده از کیت‌های سنجش تستوسترون شرکت Roche) (Krasowski et al., 2014). در تحقیق حاضر با توجه به نر بودن حیوانات و بالاتر بودن غلظت تستوسترون در گروه استانوزولول نسبت به گروه ناندرولون، به نظر نمی‌رسد که مقدار اندک واکنش متقاطع با ناندرولون دکانونات، اثری بر اندازه‌گیری تستوسترون اندوژن گذاشته باشد، ولی به-هرحال متابولیت‌های حدواسطی که در طی متابولیسم شدن داروهای مورد استفاده در بدن تولید می‌شوند، ممکن است واکنش متقاطع بالاتری را با آنتی‌بادی‌های موجود در کیت داشته باشند.

فورستا و همکاران در سال ۱۹۹۴ نشان دادند که تزریق اریتروپویتین در انسان، از طریق تحریک سلول‌های لایدیگ، موجب افزایش ترشح تستوسترون در بدن می‌شود. در عین حال، عوارض جانبی اریتروپویتین، نیز می‌بایست مد نظر باشد. مهم‌ترین عارضه در ارتباط با تجویز اریتروپویتین، آنمی مقاوم و هیپوپلازی در

نظیر آزواسپرمی و ناباروری مبتلا شده‌اند (Hoffman and Ratames, 2006).

کوک و لوتروپ در سال ۱۹۹۴، غلظت اریتروپویتین سرم را در سگ‌ها و گربه‌های سالم و نیز مبتلا به پلی‌سایتمی‌ورا و آنمی، به روش رادیوایمونواسی اندازه‌گیری کردند. نتایج ایشان نشان داد که میزان اریتروپویتین سرم در سگ‌ها و گربه‌های سالم به ترتیب بین ۳۷-۷mU/ml و ۳۸-۹ mU/ml متغیر است. همچنین میانگین مقادیر پارامترهای مذکور در سگ‌ها و گربه‌های مبتلا به پلی‌سایتمی‌ورا به ترتیب ۱۷ mU/ml و ۱۰ mU/ml بوده و نیز در سگ‌ها و گربه‌های مبتلا به آنمی، میزان اریتروپویتین سرم به شکل معنی‌داری در مقایسه با حیوانات سالم افزایش یافته بود (Cook and Lothrop, 1994). پیش‌رأ و همکاران در سال ۱۹۹۷، محدوده طبیعی غلظت اریتروپویتین را که به روش رادیوایمونواسی در ۶۷ قلاده گربه و ۴۰ سگ سالم اندازه‌گیری کرده بودند، به ترتیب ۱/۲۲-۹/۹ mU/ml و ۱/۱۳-۳/۴ mU/ml گزارش کردند. همچنین در نتایج پژوهش مذکور افزایش معنی‌دار اریتروپویتین در ۲۲ قلاده گربه و ۳۲ سگ مبتلا به آنمی (بدون نارسایی مزمن کلیوی) مشاهده گردید، اما ۳۵ قلاده گربه و ۳۷ سگ مبتلا به نارسایی مزمن کلیوی، دارای اریتروپویتین طبیعی و یا به طور مختصر، کاهش یافته بودند. نامبردگان اعلام کردند که اندازه‌گیری اریتروپویتین، جهت تشخیص آنمی، در گربه‌ها موثرتر از سگ‌ها می‌باشد (Pechereau et al., 1997). در مطالعه حاضر، میانگین تغییرات هورمون اریتروپویتین در گربه‌های گروه A، در محدوده ng/ml ۸۸/۰۶-۰/۲۱ و برای گربه‌های گروه B، در محدوده

است (Olson *et al.*, 2000). در مطالعه حاضر، بر خلاف تحقیق اولسون و همکاران در سال ۲۰۰۰، هورمون‌ها به صورت تزریقی و تنها هفته‌ای یکبار تجویز شدند. دلیل افزایش احتباس ازت در مطالعه محققین فوق، ممکن است به تجویز طولانی مدت (روزی ۲ بار و برای مدت ۲۵ روز) برگردد، ضمن این- که تفاوت‌های گونه‌ای بین سگ و گربه نیز ممکن است مطرح باشد. پری و همکاران در سال ۲۰۰۵ گزارش نمودند که دوره کاربرد هورمون‌های آنابولیک در انسان معمولاً بین ۱۰-۵ هفته است (Perry *et al.*, 2005). در قسمت فارماکوکینتیک دارو، بر استفاده دارو، با فاصله زمانی ۱ هفته و در یک دوره زمانی ۶ هفته، تاکید شده است تا عوارض جانبی احتمالی دارو کاهش یابد (Faghihi and Gandomi Sani, 2013). همسو با تحقیق پری و همکاران در سال ۲۰۰۵، در مطالعه حاضر، هر دو هورمون استانوزولول و ناندرولون دکانوات، به صورت تزریقی، با فاصله ۱ هفته و برای مدت ۶ هفته، مورد استفاده قرار گرفتند. کنت و همکاران در سال ۲۰۰۰ اثرات هیپاتوتوکسیسیته ناشی از استانوزولول را در گربه‌ها بررسی نمودند. در این تحقیق که روی ۱۲ قلاده گربه سالم، ۶ قلاده گربه مبتلا به نارسایی مزمن کلیوی و ۳ قلاده گربه مبتلا به ژنژیویت و استوماتیت انجام گردید، استانوزولول با دوز ۲۵ mg داخل عضلانی و سپس هر ۱۲ ساعت یکبار ۲ mg خوراکی و به مدت ۴ هفته متوالی، به گربه‌های سالم و نیز گربه‌های مبتلا به نارسایی مزمن کلیوی تجویز شد ولی گربه‌های مبتلا به ژنژیویت و استوماتیت، تحت درمان با استانوزولول، با دوز ۱ mg خوراکی، هر ۲۴ ساعت و برای مدت ۴ هفته قرار گرفتند. بیشتر گربه-

سلول‌های رده اریترئیدی مغز استخوان می‌باشد (Foresta *et al.*, 1994). واکنش‌های آلرژیک نظیر واکنش‌های جلدی و یا سلولیت همراه با تب، در مراحل اولیه درمان با اریترپویتین در سگ‌ها و گربه‌ها هم گزارش شده است (Berning *et al.*, 2004). در مطالعه حاضر، هورمون‌های استروئیدی، در یک دوره زمانی ۶ هفته (هفته‌ای یک تزریق) تجویز شد و اثر مفید آن‌ها در افزایش معنی‌دار اریترپویتین، به‌خوبی مشخص گردید. در مطالعه حاضر، بر خلاف مطالعه فورستا و همکاران در سال ۱۹۹۴ و برنینگ و همکاران در سال ۲۰۰۴، هیچ‌گونه عوارض جانبی و یا واکنش-های آلرژیک مشاهده نگردید که احتمالاً به تفاوت گونه‌ای بین انسان و گربه بر می‌گردد. البته جهت نشان دادن اثرات و عوارض هورمون‌ها در گربه‌های سالم و مبتلا به نارسایی مزمن کلیوی، نیاز به مطالعات طولانی-مدت و بیشتری است، ضمن اینکه پایش بیماران، از طریق اندازه‌گیری پروفایل‌های مختلف بیوشیمیایی نیز مهم می‌باشد.

اولسون و همکاران در سال ۲۰۰۰ گزارش کردند که تجویز استانوزولول در سگ‌ها، موجب افزایش احتباس ازت اسیدهای آمینه در بدن می‌شود. در این مطالعه، ۱۰ قلاده سگ سالم نر، مورد مطالعه قرار گرفت. به سگ‌های گروه ۱ (۵ قلاده)، قرص استانوزولول با دوز ۲ mg/dog، به صورت خوراکی هر ۱۲ ساعت یکبار و برای مدت ۲۵ روز خورانده شد. سگ‌های گروه ۲، تحت تجویز داخل عضلانی دارو، با دوز ۲۵ mg/dog، در روزهای ۷، ۱۴، ۲۱ و ۲۸ قرار گرفتند. نتایج نشان داد که تزریق استانوزولول، به شکل داخل عضلانی، موثرتر از تجویز دارو به شکل خوراکی

نامبردگان احتمالاً به تفاوت در نوع حیوان مورد مطالعه (مطالعه روی موش صحرایی) مربوط باشد. البته لازم به ذکر است که در مطالعه حاضر، امکان بیوپسی از کبد، جهت بررسی بیشتر، فراهم نگردید. پومارا و همکاران در سال ۲۰۱۶ اثر تحریکی ناندرولون را در بیوسنتز تستوسترون در سلول‌های لایدیگ موش صحرایی، بررسی کردند. نتایج تحقیق آن‌ها که در شرایط *In-vitro* انجام شد، نشان داد که ناندرولون قادر است از طریق تداخل در بیان ژن StAR و CYP17A1 در سلول‌های لایدیگ، تولید تستوسترون را افزایش دهد (Pomara et al., 2016). تاتامونی و همکاران در سال ۲۰۱۰ ناندرولون دکانوات را به موش‌های صحرایی نر تزریق کردند. نتایج مطالعه ایشان نشان داد که تزریق دارو با دوز ۱۰ mg/kg می‌تواند دارای اثرات جانبی بر روند اسپرماتوژنز باشد. نامبردگان گزارش کردند که تجویز دارو با دوز بالا، می‌تواند باعث بروز اختلالاتی در سیستم تولید مثلی موش‌های صحرایی گردد (Tahtamouni et al., 2010). در مطالعه حاضر، امکان بررسی اثرات هورمون‌ها بر روند اسپرماتوژنز فراهم نگردید، لذا عوارض جانبی احتمالی بر دستگاه تولیدمثل مشخص نشد. بنابراین بررسی‌های بیشتر در این زمینه پیشنهاد می‌گردد. مود موتالیپ و همکاران در سال ۲۰۱۳ تغییرات هیستولوژیک بیضه موش‌هایی که تحت درمان با ناندرولون دکانوات، تستوسترون و استانوزولول بودند را بررسی نمودند. نتایج این تحقیق نشان داد که تمامی این هورمون‌ها، اثرات زیانباری بر عملکرد طبیعی بیضه در زمان بلوغ موش‌های صحرایی دارند. این محققین، احتمال تخریب مزمن بافت بیضه را در موش‌های نر، مطرح نمودند (Mohd Mutalip et al.,

های سالم و نیز گربه‌های مبتلا به نارسایی مزمن کلیوی، دچار بی‌اشتهایی، کاهش تیمار و کاهش فعالیت در طی ۷-۱۰ روز بعد از تجویز استانوزولول شدند. همچنین میزان فعالیت آنزیم الانین آمینوترانسفراز (ALT)، به شکل معنی‌داری، در ۱۴ قلاده از ۱۸ گربه مورد مطالعه، افزایش پیدا کرد، اما آنزیم آلکالین فسفاتاز (ALP) تنها به صورت مختصر و در ۳ حیوان افزایش یافت. تمام ۱۸ قلاده گربه، زنده ماندند و فعالیت آنزیم‌های کبدی، ۴ هفته بعد از قطع دارو، به محدوده طبیعی بازگشت. از ۳ قلاده گربه مبتلا به ژنژیویت و استوماتیت، دو قلاده دچار نارسایی شدید کبدی شدند که ۳-۲ ماه بعد از شروع درمان با استانوزولول رخ داد. هر دو قلاده گربه، دچار اختلال در انعقاد خون (کوآگولوپاتی) هم بودند. ارزیابی هیستولوژیک با استفاده از نمونه‌های بیوپسی در ۵ قلاده گربه، درجاتی از لیبیدوز کبدی منتشر و کولستاز را نشان داد. این نتایج نشان داد که استانوزولول (با دوز ذکر شده و طول مدت درمان ۴ هفته مستمر) در گربه‌ها، هپاتوتوکسیک است (Kenneth et al., 2000). در مطالعه حاضر عدم مشاهده عوارض هپاتوتوکسیسیته در مورد گربه‌های مورد مطالعه، احتمالاً به نحوه استفاده از دارو (هفته‌ای یک‌بار و برای مدت ۶ هفته) برمی‌گردد، در حالی‌که در مطالعه نامبردگان، داروها به صورت مستمر تجویز شده بودند. تیلیکی و همکاران نیز در سال ۲۰۰۷ اثر ناندرولون دکانوات را بر آنزیم‌های کبد موش صحرایی، بررسی نمودند. نتایج مطالعه ایشان نشان داد که تجویز ناندرولون دکانوات (با دوز ۲۰ mg/kg و به صورت تک دوز) موجب فعال شدن آنزیم ترانس کتولاز در کبد می‌شود (Tylicki et al., 2007). تفاوت در یافته‌های مطالعه حاضر با نتایج

بیماری‌های کبدی و کلیوی می‌بایست همراه با احتیاط کامل صورت گیرد، ضمن اینکه در استفاده از آن‌ها، به دیگر عوارض جانبی احتمالی نظیر ناباروری نیز باید توجه داشت. پیشنهاد می‌گردد مطالعات مشابهی در گربه‌های مبتلا به نارسایی مزمن کلیوی و یا مبتلا به آنمی (با درجات مختلف) صورت گیرد تا جنبه‌های تاثیر این هورمون‌ها، بهتر مشخص گردد. همچنین به نظر می‌رسد که جهت روشن ساختن مکانیسم احتمالی هورمون‌های مذکور، نیاز به مطالعات بیشتری می‌باشد.

سیاسگزاری

نویسندگان مقاله، مراتب تشکر و قدردانی خود را از حوزه معاونت محترم پژوهشی دانشگاه شهید چمران اهواز، در تأمین هزینه پژوهشی پایان‌نامه مزبور در قالب پژوهانه ابراز می‌دارند.

تعارض منافع

نویسندگان اعلام می‌دارند که هیچ‌گونه تضاد منافی ندارند.

2013). جنتی‌فر و همکاران نیز در سال ۲۰۱۵ نشان دادند که تزریق ناندرولون دکانوات با دوز 10 mg/kg در روز و برای مدت ۷۰-۳۵ روز در گروه‌های مختلف، دارای اثرات منفی بر تعداد سلول‌های لایدیگ، سلول‌های اسپرmatوزوئید و غلظت سرمی تستوسترون در موش‌های صحرايي نابلغ می‌باشد (Jannatifar *et al.*, 2015). دلیل احتمالی کاهش غلظت تستوسترون در تحقیق جنتی‌فر و همکاران در سال ۲۰۱۵، ممکن است به نابلغ بودن حیوانات مورد مطالعه برگردد، ضمن این‌که تفاوت‌های گونه‌ای، دوز دارو و طول دوره تجویز هورمون‌ها نیز در نتایج به‌دست‌آمده تاثیرگذار هستند.

به‌طورکلی نتایج مطالعه حاضر نشان داد که اگرچه هر دو هورمون، عملکرد موثری در افزایش مقادیر اریتروپویتین، تستوسترون و وزن بدن در گربه‌ها دارند، اما در مجموع، استانوزولول موثرتر از ناندرولون دکانوات عمل می‌کند. این مساله ممکن است به ساختار هورمون‌ها (ترکیبات آلکیله و غیر آلکیله) مربوط باشد. اگرچه در این تحقیق، عوارض هیپاتوتوکسیک در گربه‌های بالغ سالم مشاهده نگردید ولی توصیه می‌شود که تجویز هورمون‌ها، در بچه‌گربه‌ها و یا مبتلایان به

منابع

- Bachman, E., Travison, T.G., Basaria, S., Davda, M.N., Guo, W., Li, M., *et al.* (2014). Testosterone induces erythrocytosis via increased erythropoietin and suppressed hepcidin: evidence for a new erythropoietin/hemoglobin set point. *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, 69(6): 725-735.

- Berning, J.M., Adams, K.J. and Stamford, B.A. (2004). Anabolic steroid usage in athletics: Facts, fiction, and public relations. *Journal of Strength and Conditioning Research*, 18(4): 908-917.
- Bhasin, S., Woodhouse, L. and Storer, T.W. (2001). Proof of the effect of testosterone on skeletal muscle. *Journal of Endocrinology*, 170(1): 27-38.
- Carrero, J.J., Barany, P., Yilmaz, M.I., Qureshi, A.R., Sonmez, A., Heimbürger, O., *et al.* (2012). Testosterone deficiency is a cause of anemia and reduced responsiveness to erythropoiesis-stimulating agents in men with chronic kidney disease. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 27(2): 709-715.
- Cook, S.M. and Lothrop, C.D. (1994). Serum erythropoietin concentrations measured by radioimmunoassay in normal, polycythemic, and anemic dogs and cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 8(1): 18-25.
- Delgado, J., Saborido, A. and Megias, A. (2010). Prolonged treatment with the anabolic-androgenic steroid stanozolol increases antioxidant defences in rat skeletal muscle. *Journal of Physiology and Biochemistry*, 66(1): 63-71.
- Etienne, C. (2007). *Clinical Veterinary Advisor: Dogs and cats*. St. Louis, Missouri, Elsevier, pp: 1495-1496.
- Faghihi, S.M. and Gandomi Sani, H.R. (2013). *Veterinary Pharmacy*. 3rd ed., Tehran University Press, pp: 484-485. [In Persian]
- Foresta, C., Mioni, R., Bordon, P., Miotto, D., Montini, G. and Varotto, A. (1994). Erythropoietin stimulates testosterone production in man. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 78(3): 753-756.
- Hoffman, J.R. and Ratamess, N.A. (2006). Medical issues associated with anabolic steroid use: Are they exaggerated? *Journal of Sports Science and Medicine*, 5(2): 182-193.
- Jannatifar, R., Shokri, S., Farrokhi, A. and Nejatbakhsh, R. (2015). Effect of supraphysiological dose of Nandrolone Decanoate on the testis and testosterone concentration in mature and immature male rats: A time course study. *International Journal of Reproductive Biomedicine*, 13(12): 779-786.
- Johnstone, I.P., Bancroft, B.J. and McFarlane, J.R. (1984). Testosterone and androstenedione profiles in the blood of domestic tom-cats. *Animal Reproduction Science*, 7(4): 363-375.
- Kenneth, R., Harkin, L.A., Cowan, G.A., Andrews, R.J., Basaraba, J., Fischer, L., *et al.* (2000). Hepatotoxicity of stanozolol in cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 217(5): 681-684.
- Krasowski, M.D., Drees, D., Morris, C.S., Maakestad, J., Blau, J.L. and Ekins, S. (2014). Cross-reactivity of steroid hormone immunoassays: clinical significance and two-dimensional molecular similarity prediction. *BMC Clinical Pathology*, 14(33): 14-33.
- Maddison, J., Page, S. and Church, D. (2002). *Small animal clinical pharmacology*. 1st Edn., London, UK, Harcourt Publishers, W. B. Saunders Co., pp: 106-339.
- Mohd Mutalip, S.S., Surindar Singh, G.K., Mohd Shah, A., Mohamad, M., Mani, V. and Hussin, S.N. (2013). Histological changes in testes of rats treated with testosterone, nandrolone, and stanozolol. *Iranian Journal of Reproductive Medicine*, 11(8): 653-658.
- Nunez-faver, R., Bonaura, M.C., Tittarelli, C.M., Mansilla-Hermann, D., De la Sota, R.L. and Stornelli, M.A. (2012). Effect of Natural Photoperiod on Epididymal Sperm Quality and Testosterone Serum Concentration in Domestic Cat (*Felis silvestris catus*). *Reproduction in Domestic Animals*, 47(6): 232-234.
- Olson, M.E., Morck, D.W. and Quinn, K.B. (2000). The effect of stanozolol on 15 nitrogen retention in the dog. *Canadian Journal of Veterinary Research*, 64(4): 246-248.
- Pechereau, D., Martel, P. and Braun, J.P. (1997). Plasma erythropoietin concentrations in dogs and cats: reference values and changes with anemia and/or chronic renal failure. *Research in Veterinary Science*, 62(2): 185-188.

-
- Perry, P.J., Lund, B.C., Deninger, M.J., Kutscher, E.C. and Schneider, J. (2005). Anabolic steroid use in weightlifters and bodybuilders. An internet survey of drug utilization. *Clinical Journal of Sports Medicine*, 15(5): 326-330.
 - Polzin, D.J. (2010). Chronic kidney disease. In: Ettinger S.J. and Feldman E. C. editors. 7th ed., Vol. 2, *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. St. Louis, Missouri, W. B. Saunders Co., pp: 1990-2021.
 - Pomara, C., Barone, R., Gammazza, A.A.M., Sangiorgi, C., Barone, F., Pitruzzella, A., *et al.* (2016). Effects of Nandrolone Stimulation on Testosterone Biosynthesis in Leydig Cells. *Journal of Cellular Physiology*, 231(6): 1385-1391.
 - Tahtamouni, L.H., Mustafa, N.H., Hassan, I.M., Ahmad, I.M., Yasin, S.R. and Abdalla, M.Y. (2010). Nandrolone Decanoate Administration to Male Rats Induces Oxidative Stress, Seminiferous Tubules Abnormalities, and Sperm DNA Fragmentation. *Jordan Journal of Biological Sciences*, 3(4): 165-174.
 - Tylicki, A., Kawalko, A., Sokolska, J. and Strumilo, S. (2007). Effect of anabolic steroid nandrolone decanoate on the properties of certain enzymes in the heart, liver, and muscle of rats, and their effect on rats' cardiac electrophysiology. *Hormone and Metabolic Research*, 39(4): 268-272.