

اثر محافظتی ملاتونین بر هورمون‌های محور هیپوفیز- بیضه و فرایند اسپرماتوزن در موش سوری نژاد Balb/c بالغ القاء شده با سرتالین

نویسندگان:

محمود گودرزی^{۱*}، علی اصغر پیله وریان^۲، اکبر کریمی^۳

۱- کارشناسی ارشد زیست شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه پیام نور مرکز اصفهان، اصفهان، ایران
 ۲- دانشیار گروه آموزشی زیست شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه پیام نور مرکز اصفهان، اصفهان، ایران
 ۳- استادیار گروه آموزشی زیست شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه پیام نور مرکز اصفهان، اصفهان، ایران

Pars Journal of Medical Sciences, Vol.17, No.2, Summer 2019

چکیده:

مقدمه: سرتالین بر عملکرد جنسی و باروری اثر گذار است. ملاتونین یک آنتی‌اکسیدان قوی و دارای پتانسیل بالا جهت خنثی‌سازی سموم دارویی می‌باشد. هدف از انجام این مطالعه، بررسی اثرات ملاتونین بر تغییرات بافت بیضه موش‌های سوری و تغییرات محور هیپوفیز- بیضه به دنبال تزریق داخل صفاقی سرتالین بود.

روش کار: ۴۰ سر موش نر سوری به صورت تصادفی به ۵ گروه تقسیم شدند: گروه کنترل، شاهد (دریافت کننده سرتالین ۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن، روزانه به مدت دو هفته) و گروه‌های تجربی ۱، ۲ و ۳، که ملاتونین با سه دوز مختلف به ترتیب (۵، ۱۰ و ۱۵ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن) به صورت تزریق داخل صفاقی تیمار می شدند. گروه‌های تجربی، ملاتونین و سرتالین را به ترتیب به صورت یک روز در میان و روزانه، به مدت ۲ هفته دریافت می کردند. پس از ۱۵ روز، میزان هورمون‌های جنسی با خون گیری مستقیم از قلب حیوان و هیستولوژی بیضه مورد بررسی قرار گرفت.

یافته‌ها: موش‌های دریافت کننده سرتالین در مقایسه با گروه کنترل، کاهش معنی‌دار در میزان هورمون‌های تستوسترون، FSH و LH ($P < 0/01$) و فرایند اسپرماتوزن ($P < 0/001$) مشاهده گردید. ملاتونین در گروه‌های تجربی ۲ و ۳، اثرات مضر سرتالین بر هورمون‌ها ($P < 0/01$)، بافت بیضه و کیفیت بلوغ اسپرماتوزن را بهبود بخشید ($P < 0/05$).

نتیجه‌گیری: تجویز ملاتونین به صورت وابسته به دوز باعث کاهش عوارض ناشی از سرتالین بر میانگین سطح سرمی هورمون‌های جنسی و تعداد سلول‌های دودمان اسپرماتوزن در موش سوری نر می‌شود.

واژگان کلیدی: ملاتونین، بیضه، سرتالین، ناباروری، موش سوری

Pars J Med Sci 2019;17(2):54-63

مقدمه:

برخی از عوامل مختلف در بروز ناباروری در مردان عبارتند از کاهش تولید اسپرم، اختلالات ژنتیکی، کاهش پارامترهای اسپرم با کیفیت، انسداد مجرای تناسلی، واریکوسل، اختلال در نعوظ و ناتوانی جنسی مرد است [۱]. شواهد جدید نشان می‌دهد که میزان ناباروری در کشور ما بالاتر از استاندارد‌های جهانی است که در سال‌های اخیر کیفیت اسپرم در مردان بیش از پیش کاهش یافته است [۲]. مطالعات نشان می‌دهد با شیوع افسردگی و استفاده

طی سال‌های اخیر علاقه زیادی به محور هیپوتالاموس- هیپوفیز- بیضه در ارتباط با مشکلات روانپزشکی معطوف شده است. بر اساس آمارهای سازمان بهداشت جهانی WHO، ۱۰ تا ۱۵ درصد از زوج‌ها برخی از انواع مشکلات ناباروری را در زندگی مشترکشان تجربه کرده‌اند که حدود ۴۰ درصد از آن‌ها به علت فاکتورهای مردانه بوده است. عوامل متعددی می‌توانند تولید اسپرم را تحت تاثیر قرار دهند و در بروز ناباروری دخیل باشند.

* نویسنده مسئول، نشانی: کارشناسی ارشد زیست شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه پیام نور مرکز اصفهان، اصفهان، ایران.
 تلفن تماس: ۰۳۱-۳۳۵۲۱۸۰۲، دورنگار: ۰۳۱-۳۳۵۲۱۸۰۲، پست الکترونیک: mahmoudgoudarzi28@.com

پذیرش: ۱۳۹۸/۱۱/۰۵

اصلاح: ۱۳۹۸/۰۸/۰۴

دریافت: ۱۳۹۸/۰۳/۱۲

اختلال در ترشح ملاتونین و در نتیجه کاهش سطح ملاتونین هستند که یک عامل کاهش دهنده اضطراب در سیستم مرکزی می‌باشد [۱۸]. مشخص شده است ملاتونین به طور فزاینده‌ای برای زنان با لقاح خارج از بدن (in vitro fertilization) تجویز می‌شود که در ترکیب با آنتی‌اکسیدان‌های دیگر مانند میوآزیتول [۱۹] با کاهش آسیب‌اکسیداتیو، در نتیجه بهبود کیفیت تخمک و میزان بارداری پس از آن [۲۰] اثر گذار بود. از این رو استفاده بالقوه ملاتونین در درمان لقاح خارج از بدن دو برابر است [۲۱]، که اختلالات خواب، منفی بر نتایج به دست آمده است [۲۲]. در ارتباط با اثرات توام ملاتونین و سرتالین بر روی بافت بیضه موش سوری و هورمون‌های جنسی گزارشی یافت نشد. لذا این مطالعه با هدف بررسی اثر محافظتی ملاتونین بر روی تغییرات هیستوپاتولوژیک اسپرماتوزن و هورمون‌های محور هیپوفیز-بیضه و تستوسترون در موش سوری بالغ تحت درمان با سرتالین انجام گرفت. همچنین اثرگذارترین دوز ملاتونین در رابطه با هورمون‌ها و بافت بیضه مورد بررسی قرار گرفت.

روش کار:

پژوهش حاضر مداخله‌ای و از نوع تجربی (Experimental) که به مدت ۲۹ روز که در بهمن ماه سال ۱۳۹۶ انجام شده است. پژوهش تجربی حاضر در کمیته اخلاق دانشگاه اصفهان با کد IR.Bmsu.rec.1397.078 به تصویب رسیده است. در این مطالعه، تعداد ۴۰ سر موش سوری (نژاد Balb/c) نر بالغ ۱۲ هفته‌ای با وزن 25 ± 4 گرم، از لانه حیوانات پژوهشگاه رویان اصفهان تهیه شدند. جهت سازگاری با شرایط محیطی، حیوانات به مدت یک هفته برای رسیدن به شرایط سازگاری با محیط در قفس‌های مخصوص با دسترسی آزاد به آب و غذا، تحت شرایط محیطی استاندارد کنترل شده‌ی آزمایشگاهی با دمای ثابت ۲۱ درجه سانتی‌گراد مجهز به سیستم ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی، و رطوبت ۵ درصد همراه با تهویه مناسب نگهداری می‌شدند. حیوانات به طور تصادفی‌سازی ساده (Simple randomization) به ۵ گروه ۸ تایی تقسیم شدند:

گروه کنترل؛ هیچ گونه تیماری دریافت نمی‌کردند. گروه شاهد؛ دریافت کننده سرتالین ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن روزانه به مدت ۲ هفته.

گروه تجربی ۱، ۲ و ۳؛ دریافت کننده ملاتونین به ترتیب با دوزهای ۵، ۱۰ و ۱۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن، به مدت ۲ هفته به صورت یک روز در میان، و سرتالین به صورت روزانه به مدت ۲ هفته و با تزریق درون صفاقی و با سرنگ انسولینی دریافت می‌کردند. پس از ۱۵ روز، میزان هورمون‌های جنسی با خونگیری مستقیم از قلب حیوان و هیستولوژی بیضه مورد بررسی

طولانی مدت از داروهای ضدافسردگی، باروری و عملکرد جنسی تحت تأثیر قرار می‌گیرد. افسردگی در رتبه چهارمین بیماری شایع جهان قرار دارد و شیوع آن تا سال ۲۰۲۰ به دومین رتبه خواهد رسید [۳-۴].

عوامل خطر سازی مانند افسردگی و اضطراب رابطه معنی داری با کاهش میزان باروری [۵] و عوارض دوران بارداری دارد [۶]. همچنین آسیب‌های وارده به بافت بیضه توسط داروهای ضدافسردگی، باعث تغییرات بیوشیمیایی و هورمونی و در پی آن کاهش میل جنسی و رفتارهای جنسی می‌شود [۷]. از عوارض داروهای SSRI (Selective serotonin reuptake inhibitor) که سرتالین از جدیدترین این داروها می‌باشد، که به عنوان داروی ضد افسردگی امن تجویز می‌شود، می‌توان به اختلالات جنسی این دارو اشاره کرد [۸]. همچنین مطالعات حاصل از تحقیقات انجام گرفته نشان می‌دهند که داروهای ضدافسردگی، اثرات مخربی بر عملکرد و ساختارهای سیستم تولیدمثل دارند. این تغییرات می‌تواند منجر به کاهش سطح تستوسترون، FSH (Follicle-stimulating hormone) و به طور غیر مستقیم با تأثیر بر ظرفیت پرتاب منی، قابلیت نعوظ و میل جنسی، باروری در مردان را کاهش دهد [۹]. نتایج نشان می‌دهد که پاسخ SSRI ها ممکن است با محتوای کافی از HT-5 (Serotonin) پلاسما تشکیل شود و درمان موفقیت آمیز SSRI ها با کاهش بیشتر در گردش HT-5 همراه باشد و محتوای پلاسما ممکن است پیش بینی کننده نتایج SSRI باشد [۱۰]. ملاتونین یکی از ترشحات غدد اپی‌فیز است که در تنظیمات تولیدمثل، افزایش ترشح هورمون کلیدی GnRH (Gonadotropin releasing hormone) که از طریق خودتنظیمی منفی LH (Luteinizing hormone) در تغییر فیزیولوژی طبیعی محور هیپوتالاموس-گنادی جهت تنظیم و سنتز تستوسترون و بلوغ بیضه نقش دارد [۱۱-۱۲]. مطالعات نشان می‌دهد وجود گیرنده‌های ملاتونین بر روی سلول‌های اسپرماتوزو و اپیدیدیم می‌تواند قدرت تحرک و تاژک اسپرم و نقش حفاظتی در ساختار لپیدی آنها را تحت تأثیر قرار دهد [۱۳] و در نتیجه بر روی تکثیر و تمایز سلولی اثرگذار می‌باشد [۱۴].

همچنین ملاتونین رادیکال‌های آزاد و مضر مانند رادیکال‌های پراکسیل، رادیکال‌های هیدروکسیل و آنیون‌های پراکسید نیترات را خنثی می‌نماید [۱۵]. چانجین و همکاران [۱۶] در سال ۲۰۱۵ نشان دادند که در واقع ملاتونین به طرق متعددی باعث کاهش استرس‌های اکسیداتیو می‌شود. ملاتونین با کاهش ترشح هورمون‌های تحریک کننده فولیکولی و لوتینی، بر فیزیولوژی محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-گنادی اثر می‌گذارد [۱۷]. از طرفی مطالعه ریتم ترشح ملاتونین در افسردگی نشان داد که ملاتونین در کنترل حالات و رفتار نقش دارد. افراد مبتلا به افسردگی دچار

تجزیه و تحلیل داده‌ها:

نتایج با استفاده از نرم افزار SPSS، نسخه ۱۹ (IBM company)، SPSS Inc، Version 19) انجام شد. داده‌های حاصل به صورت میانگین انحراف معیار، و با استفاده از آزمون آنالیز واریانس یکطرفه (One-way ANOVA) و به دنبال آن آزمون دانکن استفاده شد. $P < 0/05$ به عنوان معیار حداقل اختلاف معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها:

ارزیابی تفاوت میانگین نسبت‌های وزنی وزن بیضه‌ها، وجود تفاوت معنی‌دار بین گروه شاهد و گروه تجربی ۳ را نشان داد ($P < 0/05$)، در حالی که بین سایر گروه‌ها تفاوت معنی‌داری وجود نداشت (جدول ۱). بررسی میانگین سطح هورمون تستوسترون در سرم خون موش‌ها بر حسب واحد (mLU/dl) مشخص نمود که میانگین هورمون تستوسترون، در گروه شاهد و گروه تجربی ۱ نسبت به گروه کنترل کاهش معنی‌دار داشت ($P < 0/05$). در گروه تجربی ۳ یک افزایش وابسته به دوز (ملاتونین) نسبت به گروه‌های تجربی، شاهد و کنترل دیده می‌شود ($P < 0/01$). میزان سطح FSH در گروه شاهد در مقایسه با گروه کنترل تفاوت معنی‌داری نداشت. گروه تجربی ۳ نسبت به گروه تجربی ۲ و گروه کنترل افزایش معنی‌دار را نشان می‌دهد ($P < 0/01$). میانگین هورمون‌های LH در گروه تیمار ۲ نسبت به گروه کنترل کاهش معنی‌دار نشان داد ($P < 0/05$). میزان سطح LH در گروه تیمار شده با سرتالین (شاهد) در مقایسه با گروه کنترل تفاوت معنی‌دار نشان نداد (جدول ۱).

ضخامت لایه زاینده، در گروه‌های تجربی ۱ و گروه شاهد نسبت به گروه کنترل کاهش معنی‌دار ($P < 0/01$) و در گروه تجربی ۲ نسبت به گروه شاهد کاهش معنی‌دار ($P < 0/01$) را نشان دادند (جدول ۱). میانگین قطر لوله اسپرم ساز در گروه شاهد و تیمار ۱، نشان دهنده کاهش معنی‌دار ($P < 0/001$) نسبت به گروه کنترل و نشان دهنده افزایش معنی‌دار ($P < 0/05$) در گروه‌های تجربی ۲ نسبت به گروه کنترل را تأیید نمود (جدول ۱).

ساختار بافتی در سلول‌های اسپرماتوگونی نوع A و B، نشان دهنده کاهش معنی‌دار ($P < 0/05$) در گروه شاهد و گروه تجربی ۱ نسبت به گروه کنترل بود. همچنین در سلول‌های اسپرماتوگونی نوع B، کاهش معنی‌دار ($P < 0/001$) در گروه‌های تجربی ۱ و شاهد نسبت به گروه کنترل مشاهده شد (جدول ۱). بررسی تفاوت میانگین تعداد اسپرماتیدها بین گروه‌ها مشخص نمود که بین میانگین‌های تعداد اسپرماتیدها و اسپرماتوسیت‌ها کاهش معنی‌دار ($P < 0/001$) در گروه شاهد و تجربی ۱ نسبت به گروه کنترل و کاهش معنی‌داری ($P < 0/05$) در گروه تجربی ۲ و گروه شاهد نسبت به

قرار گرفت. دوز و مدت مصرف سرتالین و ملاتونین بر اساس مطالعات قبلی انتخاب شدند [۲۳-۲۴].

نمونه‌گیری:

در پایان ۱۵ روز درمان، حیوانات از طریق جابه‌جایی مهره‌های گردنی با رعایت اصول اخلاقی غیر فعال شدند. جهت تهیه مقاطع بافتی هر یک از نمونه‌ها تشریح گردیده و سپس کار برداشت بیضه با حیوانات انجام گرفت. بعد از جداسازی بافت‌های بیضه، با استفاده از ترازوی دیجیتال مدل WTB (ساخت شرکت radwag لهستان) با دقت $0/001$ گرم وزن آن‌ها اندازه‌گیری شد. سپس به منظور اندازه‌گیری هورمون‌های LH، FSH و تستوسترون، خونگیری از بطن چپ قلب با سرنگ ۲ میلی لیتر به عمل آمد. خون گرفته شده بدون ماده ضد انعقاد درون لوله آزمایش ریخته شد و به مدت ۱۲ دقیقه درون انکوباتور و در دمای 37 درجه سانتی‌گراد قرار داده شد. بعد از وقوع انعقاد، لوله‌ها در دستگاه سانتریفیوژ مدل EBA283 (Hettich, Germany) به مدت ۱۲ دقیقه با دور 5000 دور در دقیقه قرار داده شد. سپس سرم خون روی بخش لخته شده توسط سمپلر مدل (Brand, Germany) Transferpette®S جدا و به لوله آزمایش دیگری منتقل شد. سپس درب آنها توسط پارافیلیم مسدود و جهت سنجش سطح سرمی هورمون‌ها به آزمایشگاه تشخیص طبی بیمارستان الزهرا اصفهان انتقال داده شد. پس از تشریح، بافت شناسی بیضه بررسی گردید.

مطالعات بافتی:

بیضه‌ها به منظور تثبیت، شستشو با سرم فیزیولوژی و جدا نمودن بافت‌های همبند پیرامون آن و سپس به منظور فیکس شدن بافت به صورت جداگانه در ظروف شیشه‌ای درب دار کوچک محتوی ۵ میلی لیتر فرمالین ۱۰ درصد پایدار گردید. از 30 لام رنگ‌آمیزی شده که هر لام حاوی ۴ برش عرضی از بافت بیضه بود، مقاطع بافتی به ضخامت ۵ میکرومتر تهیه، با هلماتوکسیلین و اتوزین رنگ آمیزی و مورد بررسی قرار گرفتند. با استفاده از میکروسکوپ تحقیقاتی المپوس (مدل IX 71، ژاپن) و برنامه نرم افزاری Olysia (Soft Imaging System GmbH, Germany) مطالعه گردیدند. تعداد سلول‌های اسپرماتوگونی نوع A و B، اسپرماتوسیت و اسپرماتید در واحد سطح ارزیابی شدند. همچنین، میانگین قطر لوله اسپرم‌ساز و ضخامت لایه زاینده اندازه‌گیری شد. تشخیص میزان هورمون‌ها در این تحقیق به روش سنجش ایمنونوانزیماتیک رقابتی (EIA) و با استفاده از دستگاه خوانشگر الایزا انجام شد. کیت‌های مورد استفاده برای سنجش هورمون‌ها از شرکت IBL ساخت کشور آلمان تهیه شدند.

گروه کنترل وجود دارد. در حالی که بین سایر گروه‌ها تفاوت معنی‌داری وجود نداشت.

هیستولوژی:

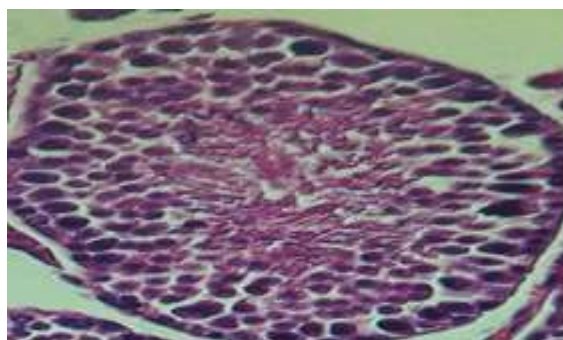
مقاطع بافتی نشان دادند که در گروه‌های دریافت‌کننده سرتالین با غلظت ۵۰ میلی‌گرم/کیلوگرم، لایه ژرمینال که برای هر نمونه از تقسیم کردن مجموع سلول‌های جنسی آن نمونه بر حسب مساحت محاسبه شده برای آن نمونه به دست آمد؛ در لوله‌های سمینوفر بلوکه شده و همچنین بین سلول‌های دودمان اسپرماتوسیت اختلال وجود دارد که سبب ایجاد اختلال (تأخیر یا

وقفه) در روند اسپرماتوژنز می‌شود، و در همین حال تزریق داروی ملاتونین با دوزهای ۵، ۱۰ و ۱۵ میلی‌گرم/کیلوگرم در گروه‌های دریافت‌کننده، باعث افزایش قطر و تراکم لوله‌های اسپرم‌ساز و همچنین سلول‌های اسپرماتوژنیک پرتراکم و منظم‌تر دیده شدند و بهبود در فرایند اسپرماتوژنز و افزایش معنی‌داری در اسپرماتوسیت‌ها و لایه‌های ژرمینال می‌شود که در گروه‌های تیمار ۲ و ۳ می‌توان شاهد آن باشیم ($P < 0.01$). هر یک از تصاویر یک میدان دید کامل را در بزرگنمایی ذکر شده نشان می‌دهد. بررسی‌ها افزایش تعداد سلول‌های جنسی مقطع عرضی بافت بیضه در گروه‌های تجربی نسبت به مقطع مشابه در گروه کنترل را نشان داد (شکل‌های ۱ تا ۶).

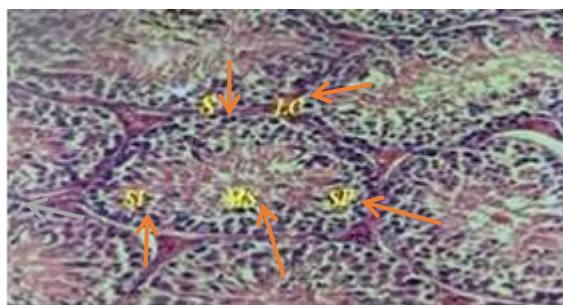
جدول ۱: مقایسه میانگین و انحراف معیار فاکتورهای بررسی شده در غلظت‌های مختلف ملاتونین و دوز ثابت سرتالین

گروه کنترل	گروه شاهد	تجربی ۱	تجربی ۲	تجربی ۳
وزن موش (gr)	۲۹/۰±۰/۱۸۷	۲۶/۱±۱/۰۸	۲۷/۰±۱/۰۵۱	۲۸/۰±۰/۰۹۲
وزن بیضه (gr)	۰/۰±۰/۲۲۷/۰۷۴	۰/۰±۰/۲۱۷/۰۱۱	۰/۰±۰/۲۵۲/۰۱۰	۰/۰±۰/۲۴۸/۰۰۸
TEST (ng/ml)	۱/۰±۰/۳۶۷۰۰/۲۳۳ ^{a,b,c}	۰/۸۳۸۰۰ ^a ±۰/۲۷۱	۰/۹۹۰۵۰ ^b ±۰/۱۱۰	۱/۰±۰/۲۷۸۲۵/۱۲۶
LH (IU/L)	۰/۰±۰/۱۸۰۰۰/۰۱۱ ^a	۰/۰±۰/۱۶۹۷۵/۰۱۲	۰/۰±۰/۱۷۱۰۰/۰۰۴	۰/۰±۰/۱۶۴۵۰ ^a ±۰/۰۰۵
FSH (IU/L)	۰/۰±۰/۱۳۹۵۰/۰۰۵ ^{a,b}	۰/۰±۰/۱۳۶۷۵/۰۰۱	۰/۰±۰/۱۳۹۲۵/۰۰۳	۰/۰±۰/۱۶۴۵۰ ^a ±۰/۰۰۲
اسپرماتوگونی نوع A (تعداد/مجرا)	۴۱/۳±۰/۲۵/۵۹ ^{a,b}	۳۶/۲۵ ^a ±۰/۵۰۰	۳۷/۲±۰/۲۱۷ ^b	۴۰/۲±۰/۲۵/۲۱۷
اسپرماتوگونی نوع B (تعداد/مجرا)	۴۷/۲±۰/۹۴۴ ^{a,b}	۳۴/۷۵ ^a ±۰/۰۹۶	۳۴/۰۰ ^b ±۰/۱۶۲	۳۹/۲±۰/۲۵/۶۳۰
اسپرماتوسیت (تعداد/مجرا)	۶۱/۵±۰/۹۴۴ ^{a,b}	۵۰/۰ ^a ±۰/۷۵/۶۱۶	۵۲/۰۰ ^b ±۰/۲۱۸	۶۲/۴±۰/۷۵/۰۳۱
اسپرماتید (تعداد/مجرا)	۶۸/۳±۰/۲۵/۳۰ ^{a,b,c}	۴۸/۲۵ ^a ±۰/۵۰۰	۵۰/۷۵ ^b ±۰/۱۱۳	۶۱/۲۵ ^c ±۰/۹۸۶
ضخامت لایه زاینده (میکرومتر)	۱۰۴۸/۵۹±۰/۱۴۹ ^{a,b,c}	۳۸۵/۷۵ ^a ±۰/۷۳۹	۵۷۷/۵ ^b ±۰/۱۳۳/۰۶۵	۸۲۸/۷۵ ^c ±۰/۱۴۶±۰/۸۷۷
قطر لوله اسپرم‌ساز (میکرومتر)	۲۰۲۲۲/۴۷۱±۰/۷۵/۸۶۸ ^{a,b,c}	۱۳۲۵۵/۲۵ ^a ±۰/۱۷۵±۰/۷۸۷	۱۴۷۰/۲۵ ^b ±۰/۱۳۳±۰/۵۰۷	۱۷۶۰/۲۵ ^c ±۰/۶۹±۰/۷۱۵

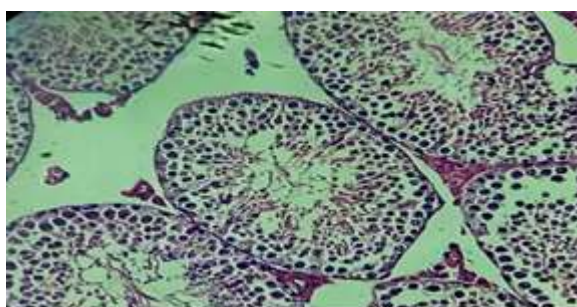
a, b, c: حروف لاتین متفاوت بیانگر اختلاف معنی‌دار ($P < 0.05$) در بین گروه‌ها می‌باشد.



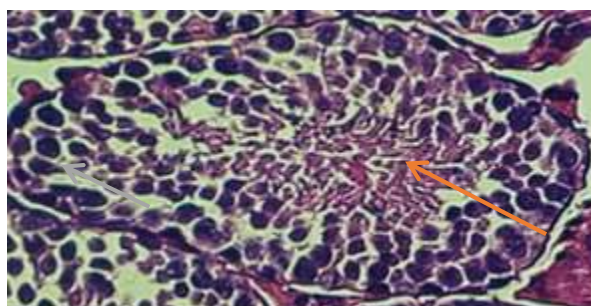
شکل ۱: مقاطع بافت بیضه گروه کنترل بدون تیمار (رنگ آمیزی هماتوکسیلین - اتوزین). نظم و تراکم سلول‌های اسپرماتوژنیک ($\times 40$)



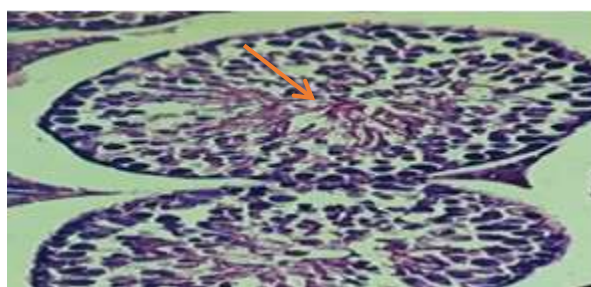
شکل ۲: مقطع بافت بیضه گروه کنترل بدون تیمار (رنگ آمیزی هماتوکسیلین - ائوزین). آرایش منظم و تراکم زیاد لوله‌های اسپرم‌ساز (S). گروه کنترل (S) اسپرماتوگونی، SI اسپرماتوسیت، SP اسپرماتیدهای زودرس، LC سلول لیدیگ، MS اسپرم بالغ.



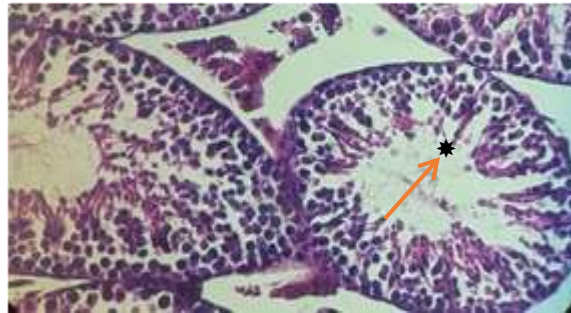
شکل ۳: مقطع عرضی بافت بیضه گروه تجربی ۱، دوز ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم ملاتونین؛ کاهش تراکم تعداد اسپرم‌های بالغ - اختلاف و توقف در روند اسپرماتوژنز، کاهش تراکم انواع سلول‌ها - به فضای خالی بین اسپرماتوگونی‌ها و مراحل بعدی تکثیر و تمایز توجه شود. (×۴۰).



شکل ۴: مقطع عرضی بافت بیضه گروه تجربی ۲، دوز ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم ملاتونین؛ افزایش تعداد اسپرم‌های بالغ، بهبودی در روند اسپرماتوژنز - کاهش فضاهای خالی بین اسپرماتوگونی و مراحل بعدی تکثیر. قطبیت و یکنواختی در روند اسپرماتوژنز بهبود یافته است. (×۴۰).



شکل ۵: مقطع عرضی بافت بیضه گروه تجربی ۳، دوز ۱۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم ملاتونین؛ افزایش تعداد اسپرم‌های بالغ، بهبودی در روند اسپرماتوژنز - کاهش فضاهای خالی بین اسپرماتوگونی و مراحل بعدی تکثیر. قطبیت و یکنواختی در روند اسپرماتوژنز بهبود یافته است. (×۴۰).



شکل ۶: مقطع عرضی بافت بیضه گروه شاهد، دوز ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم سرتالین، * کاهش تعداد اسپرم‌های بالغ، اختلاف و توقف در روند اسپرماتوژنز، کاهش تراکم انواع سلول‌ها و تغییر شکل لوله‌های اسپرم‌ساز و افزایش بافت همبند داربستی (۴۰×).

بحث:

گزارش شده است [۲۸]. لذا محققان به منظور برطرف کردن این آسیب‌های اکسیداتیو، از داروهای زیادی با خاصیت آنتی‌اکسیدانی از جمله ویتامین A، ویتامین C و بتاکاروتن‌ها استفاده نموده‌اند که نقش موثری در تنظیم اختلالات اکسیداتیو را دارد [۲۹]. اخیراً مطالعات متاآنالیز نشان داد که سرتالین دارای میل بسیار بالایی برای گیرنده سیگما دارد و به عنوان یک آگونیست معکوس، گیرنده سیگما کاملاً مسدود شده و غلظت سرتالین که به طور قابل ملاحظه‌ای از رشد عصبی ناشی از NGF (Nerve growth factor) را مهار و در محدوده مشابهی با اثرات سیتوکسیک در سایر سلول‌ها قرار می‌گیرد [۳۰].

در مطالعه حاضر، تزریق درون صفاقی ملاتونین که به صورت یک روز در میان در سه گروه تجربی ۱، ۲، ۳ به ترتیب با دوز معین (دوز دریافتی ۵، ۱۰ و ۱۵ میلی‌گرم/کیلوگرم) انجام شد که ملاتونین به دلیل اثرات ضد سرطانی و ضد پیری [۱۶]، باعث بهبودی سلول‌های جنسی در سه گروه تیمار شد. در واقع ملاتونین استرس‌های اکسیداتیو و اکسیداتیو، که از سرتالین نشأت می‌گیرد را به روش‌های متعددی کاهش داد. همچنین با افزایش دوز ملاتونین در گروه‌های تجربی، گروه تجربی ۳ اثر گذارترین دوز خود را در بافت بیضه و سطح سرمی هورمون‌های خونی نشان داد [۲۹]. یک پیوند مستقیم در انسان بین تغییر ریتم ملاتونین و وضعیت‌های پاتوفیزیولوژیک مربوط به سیستم ایمنی وجود دارد. این هورمون و متابولیت‌های آن، به سبب وجود سیستم غنی از الکترون، به عنوان دهنده الکترون ایفای نقش نموده و دارای خصوصیات رودکس می‌باشند و دفاع آنتی‌اکسیدانی آن‌ها در سطح غشای سلولی، میتوکندری و هسته در محیط آزمایشگاه و محیط داخل بدن را اعمال می‌شود. همچنین ملاتونین به طور مشخص فعالیت کاسپاز و قطعه قطعه شدن DNA را به طور قابل توجهی کاهش می‌دهد که نتایج این گزارش با مطالعه حاضر بیشترین همخوانی را دارد [۱۱-۱۲].

ناباروری اختلالی است که سلامت روانی و اجتماعی زوجین را تهدید می‌کند [۲۵]. نتایج مطالعه ما نشان داد که تزریق درون صفاقی سرتالین در موش‌های آزمایشگاهی، باعث کاهش معنی‌دار در تعداد سلول‌های جنسی بافت بیضه (اسپرماتوگونی نوع A و B، اسپرماتوسیت، اسپرماتید) می‌شود. هم‌چنین قطر لوله اسپرم‌ساز و ضخامت لایه زاینده در این مطالعه کاهش معنی‌دار در گروه شاهد نسبت به گروه کنترل را نشان داد. در مطالعه حاضر، تزریق درون صفاقی سرتالین با اثر بر محور هیپوفیز-گناد باعث کاهش سطح هورمون‌های تستوسترون، LH، FSH می‌شود. در مطالعه ی تانریکوت و فلدمن [۲۶] در سال ۲۰۰۹، اثر پاروکستین را به طور معنی‌داری در سطح هورمونی سرم و درصد شکست DNA اسپرم را بررسی کردند؛ پاروکستین باعث ایجاد پارامترهای غیر طبیعی اسپرم DNA در بخش قابل توجهی از افراد شد.

مکانیسم اثرات نهفته داروهای ضدافسردگی بیشتر در تغییر عملکرد عوامل هورمونی درون ریز عصبی اثرگذار بوده است. در حالت طبیعی، سازوکارهای آنتی‌اکسیدانی در بافت‌های تولید مثلی وجود داشته و از بروز آسیب‌های اکسیداتیو در سلول‌های گنادی و اسپرماتوزو آبی بالغ جلوگیری می‌کنند. نقش ایفا کننده سروتونین، با مهار دوپامین و تحریک عامل آزاد کننده پرولاکتین، سطح پرولاکتین را افزایش می‌دهد. از طرفی سرتالین دارای ارتباط معنی‌داری با دوپامین است، به همین دلیل ممکن است کمتر فرض شود که باعث اختلالات حرکتی نسبت به دیگر SSRIها شود. همچنین قرار گرفتن در معرض مزمن سرتالین موجب تغییرات مورفومتری و تغییرات هیستولوژیکی و هیستوشیمیایی شده که شامل انقباضات هیدروپاتیک هپاتوسیت، نکروز، فیروز پورتال و تغییرات هسته‌ای و کاهش گلیکوژن می‌شود [۲۷]. در بررسی مطالعه مهارکننده‌های افزایش سروتونین بر روی ۵۹۶ بیمار معالجه شده، نتایج به دست آمده نشان داد که باعث کاهش ۷ درصدی میل جنسی به دنبال شروع درمان

آزاد کننده لوتینی و تا حدودی هورمون محرکه فولیکولی از طریق مکانیسم خود تنظیمی منفی می‌شود. از طرفی یکی از پیش سازهای اساسی در بیوسنتز ملاتونین، سروتونین است که کاهش آن موجب کاهش ترشح ملاتونین از سلول‌های پینه آل می‌شود که سروتونین خود نیز منجر به افزایش GnRH و در نتیجه باعث افزایش فعالیت تولیدمثلی می‌شود [۳۸]. هورمون LH با تاثیر بر روی سلول‌های لیدیک بیضه‌ها ترشح آندروژن (تستوسترون) را افزایش می‌دهد. با توجه به ساخت و ترشح هورمون‌ها، میانگین مقدار LH در گروه تیمار ۲ با دوز تزریقی ۱۰ میلی‌گرم/کیلوگرم ملاتونین اثر کاهشی بر این گروه را نشان داد، که به دلیل بالا بودن غلظت هورمون تستوسترون تا حدی از طریق فیدبک منفی موجب کاهش ترشح هورمون LH می‌شود، که به دلیل تغییر در فیزیولوژی طبیعی محور هیپوتالاموس-هیپوگنادی می‌باشد [۱۷-۳۹]. در بررسی مصرف دراز مدت فلوکستین و ملاتونین که اثر مثبت ملاتونین را در کاهش وزن موش‌های صحرایی تحت درمان با فلوکستین که با کاهش سوپر اکسید دیسموتاز، گلوکاتیون پراکسیداز و تغییرات در ظرفیت آنتی اکسیدانی سرم ناشی از فلوکستین، با ملاتونین اثر معکوس دارد که با مطالعه حاضر همخوانی دارد [۴۰].

نتیجه‌گیری:

با توجه به نتایج حاصله ترکیبات موجود در ملاتونین بر روی هیپوتالاموس-هیپوفیز-بیضه اثر گذاشته، سبب تغییراتی با تاثیر مثبت می‌شود و دوز ۱۵ میلی‌گرم ملاتونین بیشترین اثر را در فیزیولوژی تولید مثل جنس نر موش کوچک آزمایشگاهی داشت. به طور کلی، تجویز داخل صفاقی ملاتونین، یک عامل مهم و تقویت کننده پتانسیل تولیدمثلی در فرایند اسپرماتوژنز (تعداد سلول‌های جنسی، وزن بیضه) و مقادیر هورمون‌ها (LH، FSH و تستوسترون) در بیضه موش سوری نر تحت درمان با سرتالین می‌باشد که ملاتونین می‌تواند انتخاب مناسبی جهت جلوگیری از وجود استرس‌های اکسیداتیو و خواص پرولیفراتیو به وجود آمده از سرتالین باشد. در واقع تجویز ملاتونین به صورت وابسته به دوز باعث کاهش عوارض دارویی ناشی از سرتالین بر میانگین سطح سرمی هورمون‌های جنسی و تعداد سلول‌های دودمان اسپرماتوژنز در موش‌های سوری نر کوچک آزمایشگاهی برحسب میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن می‌شود. یکی از نکات این مطالعه دوز دارو در میزان بهبودی می‌باشد که می‌تواند در تحقیقات بعدی مورد بررسی قرار گیرد. همچنین تحقیقاتی در زمینه کاربرد داروی ملاتونین در اختلالات جنسی از قبیل هیپو گنادیسم مطالعاتی و مطالعات فراساختاری سلول‌های زایا و سوماتیک بیضه در این زمینه پیشنهاد می‌گردد. همچنین مطالعه‌ای جهت اثر متفاوت

مطالعه‌های بالینی دیگری نشان داده‌اند که ملاتونین با تعدیل فعالیت سیستم موناوآرژیک مرکزی و ویژگی‌های نورپروتکتیو (محافظ نورونی) در برابر آسیب‌ها و عملکردهای بد سلول‌ها دارد که سبب تعدیل نوسان در بیان رسپتورهای اپیوئیدی و سطح بتا آندروفین شده و از این طریق ملاتونین منجر به کاهش میزان افسردگی و اختلالات رفتاری می‌گردد [۳۱-۳۲]. مشخص شده است ملاتونین از آسیب‌هایی که در اثر تزریق MPTP در هیپوکامپ ایجاد می‌شود جلوگیری میکند، و از این طریق سبب افزایش محصول پراکسیداسیون لیپید با قابلیت آنتی اکسیدانی خود مانع آپتوز نورون توسط گونه‌های واکنش گر اکسیژنی (Reactive Oxygen Species; ROS) می‌شود [۲۹]. علاوه بر این مطالعات، تجویز ملاتونین در موش‌های دیابتیک تحت درمان با استرپتوزوتوسین [۳۳] و نیز موش‌های تحت درمان با سیس پلاتین و بوسولفان [۳۴] باعث کاهش عوارض داروهای نامبرده روی بیضه از طریق ملاتونین می‌شود که با مطالعه حاضر تا حدی همخوانی دارد [۲۳].

علی‌رغم رادیو تراپی کربن که یک روش موثر برای بیماران مبتلا به تومور بدخیم است که باعث اختلال عملکرد سیستم ایمنی محدود کننده‌های درمانی است که ملاتونین می‌تواند به عنوان محافظ اثر در برابر اختلالات ایمنی ناشی از اشعه کربن یون کربن عمل کند و همچنین فعالیت آنزیم‌های آنتی اکسیدانی را بازسازی کرده و سطح پراکسیداسیون لیپید را در سرم کاهش داد، که از ملاتونین به عنوان یک رادیواکتیو در طول درمان با اشعه یون کربن استفاده می‌شود [۳۵] یک پیوند مستقیم در انسان بین تغییر ریتم ملاتونین و وضعیت‌های پاتوفیزیولوژیک مربوط به سیستم ایمنی وجود دارد. گزارشات حاکی از آنند که در افسردگی میزان تولید ملاتونین کاهش می‌یابد [۳۶]، در نتیجه استفاده از این هورمون و مشتقات آن می‌تواند در پیشرفت بهبودی بیماران افسرده مفید واقع شود. مدسن و همکاران [۳۷] در سال ۲۰۱۷ در دو گروه بیماران افسرده از نوع مهار کننده‌های انتخابی جذب مجدد پس از سندرم حاد کرونر، نشان دادند که تجویز ملاتونین با سمیت کمتری می‌تواند از نامنظمی خواب، اضطراب و اختلالات روزانه جلوگیری کند، از طرفی، تجمع رادیکال‌های آزاد اکسیژن سبب اکسیداتیو اسمزی میشود که به نوبه خود آثاری از واکنش‌های شیمیائی را به دنبال دارد که سلول را وارد مسیر نکروز و آپوپتوز می‌نماید.

در مطالعه حاضر ملاتونین بر میانگین مقدار تستوسترون و FSH اثر افزایشی را نشان می‌دهد که مصرف داروهای مخرب نورون‌های سروتونینک موجب افزایش غلظت پرولاکتین می‌شود که این امر افزایش تستوسترون را به دنبال دارد. افزایش میزان تستوسترون موجب تاثیر بر هیپوتالاموس و مهار تولید هورمون

تصویب رسیده است. ضمناً محققین در این تحقیق از هیچ منبع مالی استفاده ننموده و هیچ تضاد منافی با نتایج آن نداشتند.

تعارض منافع:

هیچگونه تعارض منافی میان نویسندگان مقاله وجود ندارد.

سرترالین و قابلیت زیستی این دارو در افراد هیپوگلیسمی و هیپر گلیسمی قابل ذکر است. با این حال، برای اثبات تمامی جهات این نظریه نیاز به مطالعات بیشتری است.

تشکر و قدردانی:

این مطالعه حاصل پایان‌نامه‌ی دوره‌ی کارشناسی ارشد می‌باشد که با شماره ۰۳۱۰/۲۷۳۹ در دانشگاه پیام نور مرکز اصفهان به

References:

- Mohammadi F, Nikzad H, Taherian A, Amini Mahabadi J, Salehi M. Effects of herbal medicine on male infertility. *Anatomical sciences*. 2013; 10: 3-16. (Persian)
- Vahidi S, Ardalan A, Mohammad K. The prevalence of primary infertility in the Islamic Republic of Iran in the years 2004. *Asia pac J Public Health*. 2009; 21: 287-93. (Persian)
- Gertsik L, Poland RE, Bresse C, Rapaport MH. Omega-3 fatty acid augmentation of citalopram treatment for patients with major depressive disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2012 Feb; 32(1):61-4. doi: 10.1097/JCP.0b013e31823f3b5f. Cited in PubMed; PMID: 22198441.
- Kheirabad GR, Yousefian Z, Ghasem Ni, Zamani M, Maracy MR. [Comparison of Citalopram and Metacognitive Therapy on Depression in Patients with Major Depressive Disorder.] *Journal of Isfahan Medical School*, November 2017; Vol.35, No.447:1242-1246. (Persian).
- Bazrafshan M.R, Manssori A. [survey of anxiety in infertile women referred to larestan gynecological clinics]. *Iran J Reproduct Med (IJRM)* 2010; 8 (1): 60. (Persian).
- Bazrafshan MR, Mahmoudi Rad AR. [The relationship between women's anxiety during pregnancy and labor outcomes in Larestan hospitals] *Quarterly Sci Res J Aligoudarz Nursing Faculty (mandish)* 2010; 1 (1): 1-12. (Persian).
- Pandi-Perumal SR, Trakht I, Srinivasan V, Spence DW, Maestroni GJ, Zisapel N, et al. Physiological effects of melatonin: role of melatonin receptors and signal transduction pathways. *Prog Neurobiol* 2008; 85: 335- 53.2008.04.001.
- Henigberg N, Aj Sm, Hrabac P, Kalemberp, Rados Metal Changes In Brain Metaolits Measured With Magneti E Resonans Espectros Copy In Antidepressant Responders Cith Comorbid Major Depression And Posttraumatic Steress- Disorder. *Col Antro[OI* 2010; 35 (Suppl 1): 145-8. doi: 10.1016/j.pnpbp.2010.07.008.
- Göçmez SS, Utkan T, Ulak G, et al. Effects of long-term treatment with fluoxetine and venlafaxine on rat isolated vas deferens. *Auton Autacoid Pharmacol*. 2010 Jul;30(3):197-202. doi: 10.1111/j.1474-8673.2010.00456.x. Cited in PubMed; PMID: 20565446.
- AmandaHolck, Owen MWolkowitz, Sindy HMellon, Victor IReus, J CraigNelson, ÅsaWestrin, DanielLindqvist. Plasma serotonin levels are associated with antidepressant response to SSRIs. *Journal of Affective Disorders*, Volume ۲۵۰, ۱ May ۲۰۱۹, Pages ۶۵-۷۰. DOI:۱۰,۱۰۱۶/j.jad.۲۰۱۹,۰۲,۰۶۳, PMID: ۳۰۸۳۱۵۴۳
- Wei SM, Yan ZZ, Zhou J. Involvement of reactive oxygen species and TATA box-binding protein-related factor 2 in testicular torsion/detorsion-induced injury. *Urology* 2013; 81:e9-14. doi: 10.1016/j.urology.2012.09.021. PMID: 23374846
- Reiter RJ, Rosales-Corra SA, Manchester LC, Tan DX. Peripheral reproductive organ health and melatonin: ready for prime time. *Int J Mol Sci* 2013; 14:7231-72. DOI: 10.3390/ijms14047231. PMID: 23549263
- Stutz G, Zamudio J, Santillán ME, Vincenti L, de Cuneo MF, Ruiz RD. The effect of alcohol, tobacco, and aspirin consumption on seminal quality among healthy young men. *Arch Environ Health* 2004; 59(11):548-52. doi: 10.1080/00039890409603432. DOI: 10.1080/00039890409603432. PMID: 16599001
- Polat A, Emre MH. Influence of melatonin and acetylsalicylic acid on lipid peroxidation and antioxidant enzyme activities in gastric mucosa. *J Gastroenterol* 2006; 4:507-508. doi: 10.1007/s10616-013-9594-y. DOI: 10.1007/s00535-006-1837-7. PMID: 16799898
- Hussein MR, Abu-Dief EE, Abou El-Ghait AT, Adly MA, Abdelraheem MH.[Morphological evaluation of the radioprotective effects of melatonin against X-ray-induced early and acute testis damage in Albino rats]: an animal model. *Int J Exp Pathol* 2006; 87(3):237-50. (Persian).
- Chunjin Li, Xu Zhou, College of Animal Sciences, Jilin University, 5333 Xi'an Avenue, Changchun, Jilin Province 130062, PR China Melatonin and male reproduction. *Clinica chimica Acta* 446(2015); 175-180.
- Ozlem Y, Ozbek E. Potential chemoprotective effect of melatonin in cyclophosphamide- and cisplatin-induced testicular damage in rats. *Fertil Stril*.2009; 92:1124-32. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.07.1758. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2008.07.1758. PMID: 18829000
- Miller E,Walezak A, Majsterek I, Kedozióra J.Melatonin reduces oxidative stress in the erythrocytes of multiple sclerosis patients with secondary progressive clinical course. *J*

- Neuroimmunol 2013; 257:97-101. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2013.02.012. PMID: 23517928
19. Lagana AS , Rossetti P , Sapia F , Chiofalo B , Buscema M , Valenti G , Rapisarda AMC , Vitale SG . Evidence-based and patient-oriented inositol treatment in polycystic ovary syndrome: changing the perspective of the disease. *Int J Endocrinol Metab* 2017; 15: e43695. DOI: 10.5812/ijem.43695 PMID: 28835764
 20. Porpora MG, Tomao F, Manganaro L, Yazdani D, Fuggetta E, Piccioni MG, Benedetti Panici P, Benagiano G. Impaired uterine artery flow associated with the presence of ovarian endometrioma: preliminary results of a prospective study. *J Ovarian Res.* 2014 Jan 8; 7:1. doi: 10.1186/1757-2215-7-1. PMID: 24401654
 21. Goldstein CA, Lanham MS ,Smith YR , O'Brien LM . Sleep in women undergoing in vitro fertilization: a pilot study. *Sleep Med* 2017 ;32 :105 -113 - DOI: 10.1016/j.sleep.2016.12.007 . PMID: 28366321
 22. Shavi Fernando, Sarah Nichole Biggs, Rosemary Sylvia Claire Horne, Beverley Vollenhoven, Nicholas Lolatgis, Nicole Hope, Melissa Wong, Mark Lawrence, Anthony Lawrence, Chris Russell, Kenneth Leong, Philip Thomas, Luk Rombauts, Euan Morrison Wallace .The impact of melatonin on the sleep patterns of women undergoing IVF: a double blind RCT Human eproduction Open, Volume 2017, Issue 4, 2017, hox027, <https://doi.org/10.1093/hropen/hox027>. Published: 06 January 2018 .. PMID: 23374846
 23. Pasha I,Mokhtari M, Khatam saz S, Shariati M. Protective effect of sertraline on the pituitary-testis axis hormones in mature and process of spermatogenesis in mature a rats.2017 sep; 10(4):13-14. (Persian).
 24. Mohamadghasemi F, Faghani M, Khajehjahreni S, Bahadori M Nasiri E, Hemadi M. [Effect of Melatonin on proliferative activity and apoptosis in spermatogenic cells in mouse under chemotherapy.] *Journal of Reproduction & Contraception* 2010; 21(2): 79-94. (Persian).
 25. Bazrafshan M.R, Manssori A. [study of distress among infertile women referred to larestanynecological clinics). *Iran J Reproduct Med (IJRM)* 2010; 8 (1): 71. (Persian).
 26. Tanrikut C, Feldman AS, Altemus M, et al. Adverse effect of paroxetine on sperm. *Fertil Steril.* 2010 Aug;94(3):1021 doi: 10.1016/j.fertnstert.2009.04.039. Epub 2009 Jun 10. Cited in PubMed; PMID: 19515367.
 27. Lau BW, Yau SY, Lee TM, et al. Effect of corticosterone and paroxetine on masculine mating behavior: Possible involvement of neurogenesis. *J Sex Med* 2011 May; 8 (5): 1390-403. doi: 10.1111/j.1743-6109.2010.02081.x. Cited in PubMed; PMID: 20955318
 28. Aronson JK. Meyler's Side Effects of Drugs 16th Edition The International Encyclopedia of Adverse Drug Reactions and Interactions 30th October 2015 Elsevier. 2015. 351-354
 29. Reiter RJ, Tan D-x, Manchester LC, Qi W. Biochemical reactivity of melatonin with reactive oxygen and nitrogen species: a review of the evidence. *Cell Biochem Biophys.* 2001;34(2):237-56. Cited in PubMed; PMID: 11898866
 30. Matsushima Y, Terada K, Kamei C, Sugimoto Y. Sertraline inhibits nerve growth factor-induced neurite outgrowth in PC12 cells via a mechanism involving the sigma-1 receptor. *Eur J Pharmacol.* 2019 Mar 19;853:129-135. DOI: 10.1016/j.ejphar.2019.03.032.
 31. Pacchierotti C, Iapichino S, Bossini L, Pieraccini F, Castrogiovanni P. Melatonin in psychiatric disorders: a review on the melatonin involvement in psychiatry. *Front Neuroendocrinol.* 2001; 22: 18-32. doi: 10.1006/frne.2000.0202.27. PMID: 11141317
 32. Tuunainen A, Kripke DF, Elliott JA, Assmus JD, Rex KM, Klauber MR, et al. Depression and endogenous melatonin in post-menopausal women. . *J Affect Disord.* 2002 May;69(1-3):149-58. Cited in PubMed; PMID: 12103461.28
 33. Téllez-Zenteno JF, Cardiel MH. Risk factors associated with depression in patients with type 2 diabetes mellitus. *Arch Med Res.* 2002 Jan-Feb;33(1):53-60. Cited in PubMed; PMID: 11825632.29
 34. Sahna E, Türk G, Ceribaşı AO, Yilmaz S, Yüce A, et al. Chemoprotective effect of melatonin against cisplatin-induced testicular toxicity in rats. *J Pineal Res* 2006; 41(1):21- 7. doi: 10.12691/jcrt-2-3-4.30. PMID: 16842537
 35. Mao A, Guo H, Liu Y, Wang F, Tang J, Liao S, Zhang Y, Sun C, Xia X, Zhang H. Exogenous melatonin modulates carbon ion radiation-induced immune dysfunction in mice. *Toxicology.* 2019 Apr 1;417:35-41. DOI: 10.1016/j.tox.2019.01.019. PMID: 30779955
 36. Bodinat C, Guardiola-lemaitre B, Mocaer E, Renard P, Munoz C, Mhllan mj. Agomelatine, the first melatoninergic antidepressant: discovery, characterization and development. *Nat Rev Drug Discov.* 2010; 9: 628- 42. doi: 10.1038/nrd3140.31
 37. Madsen MT1,2,3,4,5, Isbrand A6, Andersen UO7, Andersen LJ8, Taskiran M6, Simonsen E9,10, Gögenur I11,10. The effect of Melatonin on Depressive symptoms, Anxiety, Circadian and Sleep disturbances in patients after acute coronary syndrome (MEDACIS): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2017 Feb 23;18(1):81. doi: 10.1186/s13063-017-1806-x. Cited in PubMed; PMID: 28228148.32
 38. Parlaktas BS, Ozyurt B, Ozyurt H, Tunc AT, Akbas A. Levels of oxidative stress parameters and the protective effects of melatonin in psychosis model rat testis. 2007., *Asian J Androl* . doi: 10.1111/j.1745-7262.2008.00338.x.33. PMID: 18097523
 39. d'Istria M, Serino I, Izzo G, Ferrara D, De Rienzo G, Minucci S. Effects of melatonin treatment on Leydig cell activity in the testis of the frog *Rana Esculata*. *Zygote.* 2004 Nov;12(4):293-9. Cited in PubMed; PMID: 15751537.34
 40. Khaksara M, Oryana A, Sayyaria M, Rezabakhsh A, ahbarghazi R.. [Protective effects of melatonin on long-term administration of fluoxetine in rats Experimental and Toxicologic]. *Pathology* 69 (2017); 564- 574. 35(Persian).

Protective effect of melatonin on pituitary- gonadal axis hormones and spermatogenesis in sertraline-induced

Mahmood Goudarzi^{1*}, Ali Asghar Pilehvarian², Akbar Karimi³

Received: 2019.06.02

Revised: 2019.10.20

Accepted: 2020.01.20

1. MSc in Animal Biology, Faculty of Natural Sciences, University of Payame Noor, Esfahan, Iran
2. Associate Professor, Department of Biology, Faculty of Sciences, Payam-e-Noor University, Esfahan, Iran
3. Assistant Professor, Department of Biology, Faculty of Sciences, Payam-e-Noor University, Esfahan, Iran

Pars Journal of Medical Sciences, Vol.17, No.2, Summer 2019

Pars J Med Sci 2019;17(2):54-63

Abstract:

Introduction:

Sertraline affects sexual function and fertility. Melatonin is a powerful antioxidant with the ability to neutralize medical toxins. The present study was an attempt to investigate the effects of melatonin on testicle tissue changes and pituitary- gonadal axis changes occurring in Balb/c rats following intraperitoneally administered sertraline.

Materials and Methods:

40 male Balb / c mice were randomly assigned into 5 groups: control, sham (receiving sertraline at dose of 50 mg/kg body weight per day for two weeks) and experimental groups 1, 2 and 3 in which melatonin was intraperitoneally administered at 5, 10 and 15 mg/kg body weight respectively). The experimental groups received melatonin and sertraline every other day and every day for 2 weeks, respectively. 15 days later, gonadal hormones through direct cardiac blood sampling and testicular histology were assessed.

Results:

Sertraline-receiving rats, compared to the control group rats, showed a significant decrease in the levels of testosterone, FSH and LH ($P < 0.01$) and spermatogenesis ($P < 0.001$) compared to the control group. In experimental groups 2 and 3, Melatonin improved the adverse effects of sertraline on hormones ($P < 0.01$), gonadal tissue and spermatogenesis maturation process ($P < 0.05$).

Conclusion:

Dose-dependent Melatonin administration can reduce the sertraline-induced effects on the mean serum levels of gonadal hormones and the number of spermatogenic lineage cells in Balb / c male mice.

Keywords: Melatonin, Testicle, Sertraline, Infertility, Balb / c mice

* Corresponding author Email: mahmoudgoudarzi28@yahoo.com