

The effect of Melatonin and the Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Citalopram on the level of sex steroids and Oocyte ultrastructure in mature of female three spot Gourami (*Trichogaster trichopterus*)

Ghazaleh Javidi¹, Tahereh Naji^{*2}, Homayoun Hosseinzadeh Sahafi³

1. Ph.D. Student of Pharmacy, Dept. of Basic Sciences, Faculty of Pharmacy and Pharmaceutical Science, Tehran Medical Science, Islamic Azad University, Tehran, Iran. E-mail: ghzl.javiiidi1995@gmail.com
2. Corresponding Author, Associate Prof., Dept. of Basic Sciences, Faculty of Pharmacy and Pharmaceutical Science, Tehran Medical Science, Islamic Azad University, Tehran, Iran. E-mail: tnaji2002@gmail.com
3. Professor, Iranian Fisheries Science Research Institute, Agricultural Research, Education and Promotion Organization, Tehran, Iran. E-mail: h_hosseinzadeh@yahoo.com

Article Info

Article type:

Full Length Research Paper

Article history:

Received: 08.18.2023

Revised: 09.12.2023

Accepted: 09.17.2023

Keywords:

Ovary,
Serotonergic drugs,
Steroid hormones,
Trichogaster trichopterus

ABSTRACT

Unwanted side effects of neuropsychiatric drugs in the treatment of neurological disorders, including sexual problems, are important and problematic. The aim of this study to investigate is the effect of serotonergic drugs citalopram and melatonin on the ovarian tissue of three spot Gourami. 120 pieces of *Trichogaster trichopterus* the female fish with an average weight of 4.30 ± 0.25 g were purchased from the fish farm and divided into eight groups of 15 including the intact control group, the solvent control group, and three treatment groups receiving citalopram at doses of 5, 10 and 20 mg/kg, and three treatment groups receiving melatonin with doses of 10, 50 and 100 mg/kg were divided. In each turn, 0.02 ml of each drug was injected intramuscularly every other day for 10 injections for 20 days between the dorsal fin and lateral line. Then, the fish were euthanized and dissected. Fish ovaries were separated for examination with optical and electron microscopes, and tissue fluids were used to measure steroid hormones by ELISA kit. The results showed that the highest level of 17β estradiol hormone was measured at doses of 20 mg/kg and 10 mg/kg citalopram ($P < 0.05$) while melatonin dose-dependently reduced the level of this hormone ($P < 0.05$). In the fish treated with all three doses of citalopram, the oocytes were more often in the vitellogenic phase compared to the control group, while most of the oocytes in the fish treated with all three doses of melatonin were in the prenuclear phase. Therefore, oocyte maturation was affected in this study in such a way that citalopram stimulated gonadal development while melatonin inhibited it.

Cite this article: Javidi, Ghazaleh, Naji, Tahereh, Hosseinzadeh Sahafi, Homayoun. 2025. The effect of Melatonin and the Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Citalopram on the level of sex steroids and Oocyte ultrastructure in mature of female three spot Gourami (*Trichogaster trichopterus*). *Journal of Utilization and Cultivation of Aquatics*, 13 (4), 47-64.



© The Author(s).

DOI: 10.22069/japu.2023.21666.1809

Publisher: Gorgan University of Agricultural Sciences and Natural Resources

بررسی اثر داروی سروتونرژیک سیتالوپرام و ملاتونین بر فراساختار بافت تخمدان و سطوح هورمون‌های جنسی در ماهی گورامی سه خال ماده

غزاله جاویدی^۱، طاهره ناجی^{۲*}، همایون حسین‌زاده صحافی^۳

۱. دانشجوی دکتری داروسازی، گروه علوم پایه، دانشکده داروسازی و علوم دارویی، علوم پزشکی تهران، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران. رایانامه: ghzl.javiidi1995@gmail.com
۲. نویسنده مسئول، دانشیار گروه علوم پایه، دانشکده داروسازی و علوم دارویی، علوم پزشکی تهران، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران. رایانامه: tnaji2002@gmail.com
۳. استاد تمام، مؤسسه تحقیقات علوم شیلاتی کشور، سازمان تحقیقات آموزش و ترویج کشاورزی، تهران، ایران. رایانامه: h_hosseinzadeh@yahoo.com

اطلاعات مقاله	چکیده
نوع مقاله: مقاله کامل علمی- پژوهشی	عوارض ناخواسته داروهای اعصاب و روان در درمان اختلالات عصبی از جمله مشکلات جنسی از مشکلات مهم و آزاردهنده است. هدف مطالعه حاضر اثر داروی سروتونرژیک سیتالوپرام و ملاتونین بر بافت تخمدان ماهی گورامی سه خال می‌باشد. تعداد ۱۲۰ قطعه ماهی گورامی سه خال ماده با میانگین وزنی $0/25 \pm 4/30$ گرم از کارگاه پرورش ماهیان خریداری و به هشت گروه ۱۵ تایی شامل کنترل شاهد، کنترل حلال، سه گروه تیماری دریافت‌کننده سیتالوپرام با دوز ۵ mg/kg، ۱۰ و ۲۰، سه گروه تیماری دریافت‌کننده ملاتونین با دوز ۱۰، ۵۰ و ۱۰۰ mg/kg تقسیم شدند. در هر نوبت ۰/۰۲ میلی‌لیتر از هر دارو به صورت یک روز در میان تا ۱۰ تزریق، در مدت ۲۰ روز به صورت عضلانی بین باله پشتی و خط جانبی تزریق شد. پس از پایان دوره ماهی‌ها یوتانازی و تشریح شدند. تخمدان ماهی جهت بررسی با میکروسکوپ نوری و الکترونی جدا شد و برای اندازه‌گیری هورمون‌های استروئیدی از مایعات بافتی توسط کیت الایزا استفاده گردید. نتایج نشان داد بیش‌ترین سطح هورمون ۱۷-بتا استرادیول در ماهی‌ها در دوزهای ۱۰ mg/kg و ۲۰ سیتالوپرام اندازه‌گیری گردید ($P < 0/05$)؛ درحالی‌که ملاتونین وابسته به دوز، سطح این هورمون را کاهش داد ($P < 0/05$). در ماهی‌های تحت تیمار در هر سه دوز سیتالوپرام، اووسیت‌ها نسبت به گروه کنترل اغلب در فاز ویتلوژنی بودند، درحالی‌که در ماهی‌های تحت تیمار در هر سه دوز ملاتونین اکثراً در مرحله پیش‌هستیکی قرار داشتند؛ بنابراین بلوغ تخمک در این مطالعه تحت‌تأثیر قرار گرفت بدین‌صورت که سیتالوپرام محرک تکامل گنادی بوده درحالی‌که ملاتونین آن را مهار کرد.
واژه‌های کلیدی: تخمدان، داروهای سروتونرژیک، ماهی گورامی سه خال، هورمون‌های استروئیدی	

استناد: جاویدی، غزاله، ناجی، طاهره، حسین‌زاده صحافی، همایون (۱۴۰۳). بررسی اثر داروی سروتونرژیک سیتالوپرام و ملاتونین بر فراساختار بافت تخمدان و سطوح هورمون‌های جنسی در ماهی گورامی سه خال ماده. نشریه بهره‌برداری و پرورش آبزیان، ۱۳ (۴)، ۶۴-۴۷.

DOI: 10.22069/japu.2023.21666.1809



© نویسندگان.

ناشر: دانشگاه علوم کشاورزی و منابع طبیعی گرگان

مقدمه

کاهش قدرت باروری از دیرباز جز مشکلات هر دو جنس نر و ماده بوده که در جوامع امروزی تحت عوامل متعددی رشد سریع داشته است. از شایع‌ترین این عوامل اختلالات روان‌پزشکی می‌باشد که افراد زیادی را در سراسر جهان تحت‌تأثیر قرار داده است. مطالعات نشان می‌دهد زنان بیش‌تر از مردان درگیر اختلالات عصبی می‌شوند، بنابراین با طیف وسیعی از داروهای اعصاب و روان روبرو هستند. بسیاری از این داروها دارای اثرگذاری محدود همراه با عوارض جانبی از جمله مشکلات جنسی هستند که به دنبال استفاده طولانی‌مدت، باروری و عملکرد جنسی را تحت‌تأثیر قرار می‌دهند و با تأثیر بر تخمک‌گذاری باعث مهار عمل جنسی شده، در نتیجه می‌تواند عاملی برای ناباروری باشد. ناباروری با عدم موفقیت بالینی با وجود ۱۲ ماه رابطه جنسی منظم و محافظت نشده مشخص می‌شود (۱). شیوع جهانی ناباروری در حدود ۹ تا ۱۲/۵ درصد است (۲ و ۳). بر اساس مطالعات انجام شده در ایران، میانگین کل ناباروری و میزان شیوع ناباروری اولیه به ترتیب ۱۳/۲ درصد (۴) و ۱۷/۳ درصد (۵) است. این ارقام بالاتر از میانگین جهانی است. اگرچه ناباروری یک وضعیت تهدیدکننده زندگی نیست، اما پیامدهای روانی اجتماعی شدیدی دارد (۶).

استفاده از داروهای مختلف می‌تواند منجر به ناباروری اولیه شود. این پدیده ممکن است نتیجه اثر بر محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-گناد یا اثر سمی مستقیم روی غدد جنسی باشد (۷)؛ اثرگذاری داروها بر گیرنده‌های متفاوت موجب بروز اثر و همچنین عوارض ناخواسته داروها می‌شود؛ بنابراین شناخت مسیرهای اثرگذاری داروها از اهمیت ویژه برخوردار است. سروتونین و ملاتونین از نوروترنسمیترهای کلیدی در کنترل فعالیت‌های تولیدمثلی هستند (۸). بنابراین داروهایی که سطح خونی و یا میزان فعالیت آن‌ها را تحت‌تأثیر قرار دهند تأثیر به‌سزایی بر روی رفتارهای جنسی موجودات خواهند گذاشت (۹).

سروتونین یا هیدروکسی تریپتامین ماده شیمیایی مهمی است که به‌عنوان انتقال‌دهنده عصبی عمل می‌کند. این ماده در سیستم عصبی مرکزی، پلاکت‌های خون و دستگاه گوارش وجود دارد. از دیگر اثرات آزاد شدن این ماده به اندازه کافی در بدن موجودات، تمایل آن‌ها برای جفت‌گیری و تولیدمثل می‌باشد (۱۰). مهارکننده‌های انتخابی باز جذب سروتونین (SSRIs) دسته‌ای از داروهای ضدافسردگی است که با مهار باز جذب سروتونین موجب افزایش آن در بدن می‌شوند. سیتالوپرام داروی SSRI بوده که بر گیرنده‌های غیرسروتونی کم‌ترین اثر را می‌گذارد و تنها ناقل سروتونین هستند و اثرات چندگانه بر سیستم اعصاب مرکزی (CNS) ندارند؛ به همین دلیل در خط اول درمان افسردگی دیده می‌شوند و به‌طور گسترده‌ای برای درمان اختلالات افسردگی و اضطرابی تجویز می‌شود. (۱۱).

ملاتونین اغلب به‌عنوان مکمل جهت کمک به بهبود اختلالات خواب و خلق‌وخو در کنار سایر درمان‌های روان‌پزشکی به بیمار عرضه می‌شود (۱۲). شواهدی مبنی بر اثرات ضدافسردگی ملاتونین در مدل‌های مختلف حیوانی وجود دارد و نشان می‌دهد این هورمون با تأثیر در قسمت‌های مختلف سیستم عصبی مرکزی اثرات ضدافسردگی خود را اعمال می‌کند. ملاتونین به‌صورت درون‌زا هورمون مترشحه از غده پینه‌آل است و یک متابولیت از اسیدآمینهی تریپتوفان بوده که از نوروترانسمیتر سروتونین سنتز می‌شود (۱۳).

ماهی گورامی سه‌خال با نام علمی *Trichogaster trichopterus* متعلق به رده ماهی‌های استخوانی و جز ماهیان آب شیرین بوده که به‌عنوان یکی از مهم‌ترین و زیباترین ماهیان زینتی شناخته می‌شود. به‌علت تشابه محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-گناد در تولیدمثل ماهی گورامی سه‌خال با پستاندارانی از جمله انسان (۱۴)، نگهداری آسان و همچنین مقاومت آن در شرایط آزمایشگاهی (۱۵)

سبب شده است این ماهی به‌عنوان یک مدل ایده‌آل در بسیاری از مطالعات تولیدمثلی انتخاب گردد.

طیف وسیع مصرف داروهای اعصاب و روان می‌تواند با عوارض ناخواسته‌ای از جمله مشکلات جنسی همراه باشد و تولیدمثل و تخمک‌گذاری را تحت تأثیر قرار دهد. به دلیل شباهت فرآیند تخمک‌گذاری و لقاح تخمک در ماهی و پستانداران (۱۶) هدف از این تحقیق بررسی اثر سیتالوپرام و ملاتونین که از شایع‌ترین داروهای مصرفی در اختلالات روانپزشکی می‌باشند، بر بافت تخمدان و سطوح هورمون‌های جنسی ماهی گورامی سه‌خال می‌باشد.

مواد و روش‌ها

این پژوهش با کد اخلاق IR.IAU.PS.REC. 1401.329 در مردادماه سال ۱۴۰۰ در آزمایشگاه آبزیان دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم دارویی صورت پذیرفت. تعداد ۱۲۰ قطعه ماهی گورامی سه‌خال جنس ماده از کارگاه تکثیر و پرورش ماهیان زینتی واقع در قزوین با میانگین وزنی 0.25 ± 0.30 گرم خریداری شد. در ابتدا ۴۸ ساعت قبل از ورود ماهی‌ها، تمام آکواریوم‌ها (با ابعاد $30 \times 60 \times 40$ سانتی‌متر مکعب) را شست و شو داده و به‌منظور کمر زدایی پر شدند و سپس فیلترهای هوا و هیترها داخل آن قرار گرفتند. آزمایش در قالب طرح کاملاً تصادفی با ۸ تیمار و ۳ تکرار انجام شد. سپس ماهی‌ها به‌صورت تصادفی داخل آکواریوم‌ها قرار گرفتند و به‌مدت ۲ شبانه‌روز به آن‌ها مهلت داده شد تا با محیط آکواریوم‌ها و آزمایشگاه سازگار شوند. تمام آکواریوم‌ها هر ۲۴ ساعت یک‌بار از نظر تغذیه و وضعیت سلامت ماهیان، دمای آب (2 ± 25 درجه سانتی‌گراد) و pH محیط (0 ± 6.2) ارزیابی شدند. فیلترهای آب آکواریوم‌ها نیز با همین فاصله زمانی تمیز می‌شدند.

ماهی‌ها به‌طور تصادفی در ۸ گروه مجزا شامل گروه کنترل دست‌نخورده، گروه کنترل حلال با تزریق

اتانول ۷۰ درصد، سه گروه تیماری دریافت‌کننده داروی سیتالوپرام با دوزهای ۵، ۱۰ و ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم و سه گروه تیماری دریافت‌کننده داروی ملاتونین با دوزهای ۱۰، ۵۰ و ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم تقسیم‌بندی شدند.

داروی سیتالوپرام با خلوص ۹۹ درصد از شرکت داروسازی تهران شیمی با شماره بچ CTH0030997 و داروی ملاتونین با خلوص ۹۹ درصد از شرکت تهران دارو با شماره بچ MeLA201.22 NH تهیه گردید. دوزهای تزریقی بر اساس میانگین وزنی ماهی‌ها در هر گروه انجام شد تا وزن مورد نیاز از پودر مواد مؤثره دارویی به‌دست آید. مقدار محاسبه شده توزین و در اتانول ۷۰ درجه حل گردید و داخل ظروف شیشه‌ای تیره نگهداری شد (۱۷).

تزریق ماهی‌ها به‌مدت ۲۰ روز، به‌صورت یک روز در میان و تا ۱۰ نوبت انجام شد. قبل از تزریق، هر ماهی در محلول عصاره میخک رقیق‌شده با آب مقطر قرار گرفت تا به‌طور نسبی تعادل و هوشیاری خود را از دست دهد. مقدار 0.2 میلی‌لیتر دارو به‌صورت عضلانی با سرنگ انسولین BD و پس از مهار نمودن سر و دم، بین باله پشتی و خط جانبی درون عضله با زاویه ۳۰ درجه تزریق شد. در آخر به‌مدت ۲ روز هیچ فعالیتی روی ماهی‌ها صورت نگرفت و بعد از آن تشریح ماهی‌ها آغاز گردید.

پس از تشریح، تخمدان ماهیان در هر گروه جهت فیکس شدن در فرمالین ۱۰ درصد قرار گرفت و طی مراحل پاساژ، قالب‌گیری، برش‌گیری و رنگ‌آمیزی بافتی، لام تهیه شد و با میکروسکوپ نوری بررسی شد (۱۸ و ۱۹). سطوح هورمون‌های استروئیدی شامل 17β -بتاسترادیول، تستوسترون و 17α -آلفا هیدروکسی پروژسترون، با استفاده از مایعات بافتی و کیت‌های الایزای اندازه‌گیری شد. جهت مطالعه با میکروسکوپ الکترونی، بافت تخمدان در گلو تارآلدئید $2/5$ درصد، تتراکسید اسمیم $1/5$ درصد و بافر فسفات، فیکس

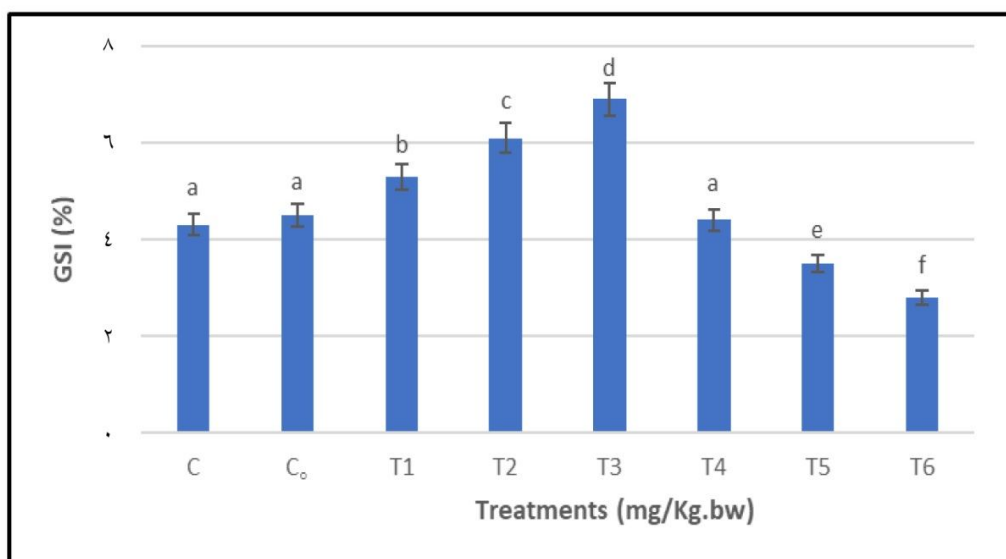
یافته‌ها

تغییرات شاخص گنادوسوماتیک: نتایج حاصل از بررسی شاخص گنادوسوماتیک (شکل ۱) بیانگر آن بود که بین گروه‌های کنترل دست‌نخورده، کنترل حلال (اتانول ۷۰ درصد) و کم‌ترین دوز ملاتونین اختلاف معناداری وجود نداشت ($P > 0/05$). گروه سیتالوپرام در مقایسه با گروه کنترل با افزایش دوز روند صعودی داشته و در دوز ۲۰ mg/kg سیتالوپرام بیش‌ترین مقدار این شاخص مشاهده شد و این افزایش مقدار شاخص گنادوسوماتیک در تمام دوزها به‌صورت معنادار ثبت گردید ($P < 0/05$). این در حالی بود که گروه تیمار ملاتونین با افزایش دوز روند کاهشی را روی شاخص گنادوسوماتیک از خود نشان داد و این مقدار در دوزهای ۵۰ و ۱۰۰ mg/kg نسبت به گروه کنترل به‌صورت معنادار مشاهده شد ($P < 0/05$).

شد. سپس نمونه‌ها در سری الکل صعودی (۵۰، ۷۰، ۹۵ و ۱۰۰ درصد) آبگیری شد، در رزین پلیمریزه شد و بعد برش‌گیری با ضخامت ۶۰-۵۰ نانومتر انجام و برش‌ها رنگ‌آمیزی شدند. سپس، گریدها با میکروسکوپ الکترونی عبوری (مدل PHILIPS EM 208 S) در ولتاژ شتاب‌دهنده ۷۰ کیلوولت مورد بررسی قرار گرفت (۱۸ و ۱۹). شاخص گنادوسوماتیک با استفاده از رابطه ۱ تعیین شد.

$$GSI = \frac{W_G}{W} \times 100 \quad (1)$$

داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS تجزیه و تحلیل شدند. از آنالیز تجزیه واریانس یک‌طرفه (One Way ANOVA) و آزمون دانکن برای مقایسه میانگین‌ها استفاده شد. سطح معنی‌داری در همه آزمون‌ها $P \leq 0/05$ بود.



شکل ۱- مقایسه میانگین درصد شاخص گنادوسوماتیک ماهیان در گروه‌های کنترل و تیمار.

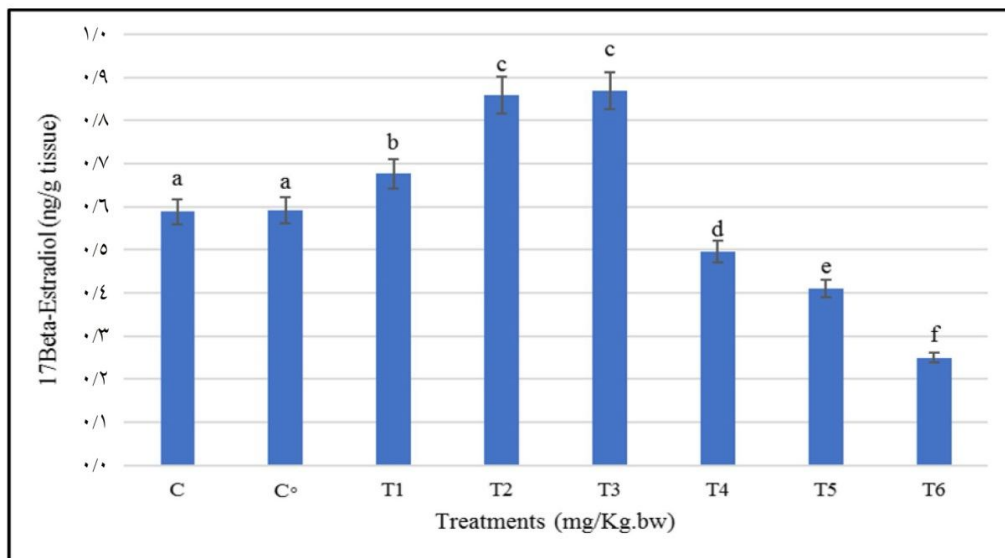
C: گروه کنترل شاهد (دست‌نخورده)، C₀: گروه کنترل حلال (اتانول ۷۰ درصد)، T1 تا T3: گروه‌های تیمار با سیتالوپرام، به ترتیب با دوزهای ۵، ۱۰ و ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن ماهی، T4 تا T6: گروه‌های تیمار با ملاتونین، به ترتیب با دوزهای ۱۰، ۵۰ و ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن ماهی (حروف مشابه در بالای نمودار به معنای عدم وجود اختلاف در سطح معنادار ۰/۰۵ می‌باشد).

Figure 1. Comparison of the mean percentage of the gonadosomatic index (GSI) in fish from control and treatment groups.

C: Untreated control group, C₀: Solvent control group (70% ethanol), T1 to T3: Treatment groups with citalopram at doses of 5, 10, and 20 mg/kg fish weight, respectively, T4 to T6: Treatment groups with melatonin at doses of 10, 50, and 100 mg/kg fish weight, respectively (Similar letters above the bars indicate no significant difference at the 0.05 level).

میلی‌گرم بر کیلوگرم مشاهده کرد ($P < 0/05$) (شکل ۲). مقدار تستوسترون در همه تیمارهای ملاتونین نسبت به گروه کنترل روند نزولی داشت ($P < 0/05$) (شکل ۳). نتایج حاصل از هورمون ۱۷-آلفا هیدروکسی پروژسترون بیانگر آن بود که بین گروه‌های کنترل شاهد و حلال و تیمارهای سیتالوپرام و ملاتونین در هیچ‌کدام از دوزها اختلاف معناداری وجود نداشت و تمام گروه‌ها تقریباً در یک سطح قرار داشتند ($P > 0/05$) (شکل ۴).

تغییرات هورمون‌های استروئیدی: نتایج آزمون تجزیه واریانس تفاوت معنی‌داری را در هورمون ۱۷-بتا استرادیول و تستوسترون در گروه‌های تحت تیمار و گروه‌های شاهد و حلال نشان داد ($P < 0/05$). گروه‌های تیمار سیتالوپرام در مقایسه با گروه‌های کنترل روند افزایشی را در هورمون ۱۷-بتا استرادیول در همه دوزها نشان دادند ($P < 0/05$). ولی در گروه تیمار ملاتونین این روند کاهشی بوده و پایین‌ترین سطح هورمون ۱۷-بتا استرادیول را می‌توان در دوز ۱۰۰

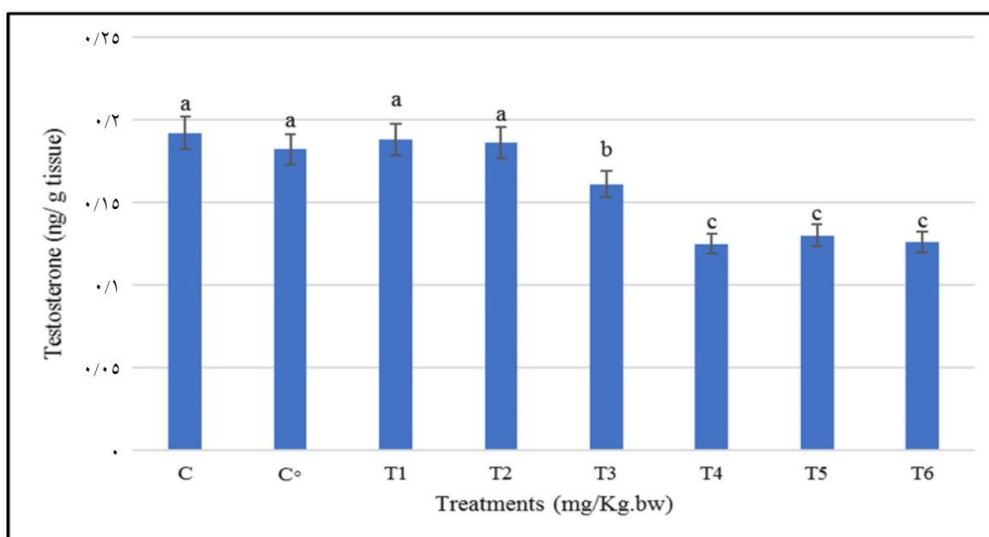


شکل ۲- هورمون ۱۷-بتا استرادیول در گروه‌های تحت کنترل و تیمار.

C: گروه کنترل شاهد (دست‌نخورده)، C₀: گروه کنترل حلال (اتانول ۷۰ درصد)، T1 تا T3: گروه‌های تیمار با سیتالوپرام، به ترتیب با دوزهای ۵، ۱۰ و ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن ماهی، T4 تا T6: گروه‌های تیمار با ملاتونین، به ترتیب با دوزهای ۱۰، ۵۰ و ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن ماهی (حروف مشابه در بالای نمودار به معنای عدم وجود اختلاف در سطح معنادار ۰/۰۵ می‌باشد).

Figure 2. 17-beta estradiol hormone levels in control and treatment groups.

C: Untreated control group, C₀: Solvent control group (70% ethanol), T1 to T3: Treatment groups with citalopram at doses of 5, 10, and 20 mg/kg fish weight, respectively, T4 to T6: Treatment groups with melatonin at doses of 10, 50, and 100 mg/kg fish weight, respectively, (Similar letters above the bars indicate no significant difference at the 0.05 level).

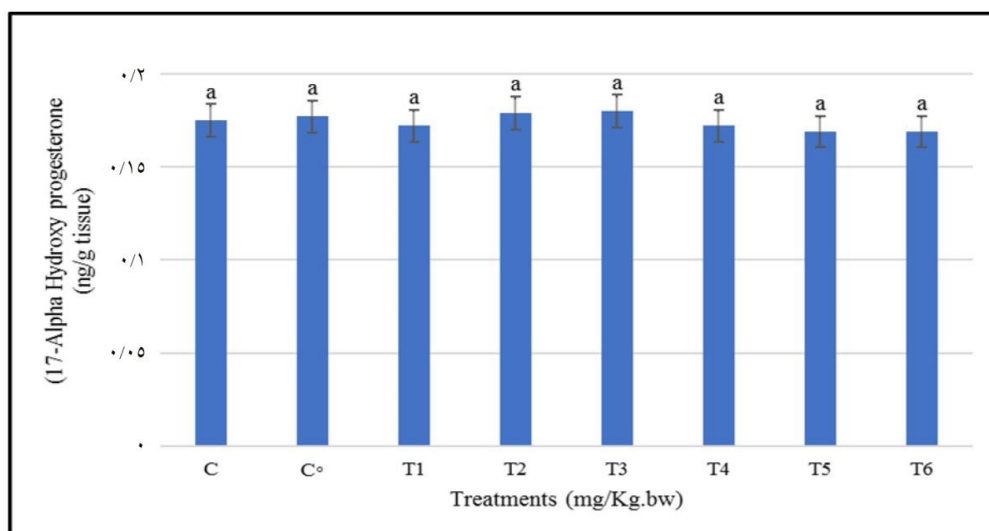


شکل ۳- هورمون تستوسترون در گروه‌های تحت کنترل و تیمار.

C: گروه کنترل شاهد (دست‌نخورده)، C₀: گروه کنترل حلال (اتانول ۷۰ درصد)، T1 تا T3: گروه‌های تیمار با سیتالوپرام، به ترتیب با دوزهای ۵، ۱۰ و ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن ماهی، T4 تا T6: گروه‌های تیمار با ملاتونین، به ترتیب با دوزهای ۱۰، ۵۰ و ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن ماهی (حروف مشابه در بالای نمودار به معنای عدم وجود اختلاف در سطح معنادار ۰/۰۵ می‌باشد).

Figure 3. Testosterone hormone levels in control and treatment groups.

C: Untreated control group, C₀: Solvent control group (70% ethanol), T1 to T3: Treatment groups with citalopram at doses of 5, 10, and 20 mg/kg fish weight, respectively, T4 to T6: Treatment groups with melatonin at doses of 10, 50, and 100 mg/kg fish weight, respectively, (Similar letters above the bars indicate no significant difference at the 0.05 level).



شکل ۴- هورمون ۱۷- آلفا هیدروکسی پروژسترون در گروه‌های تحت کنترل و تیمار.

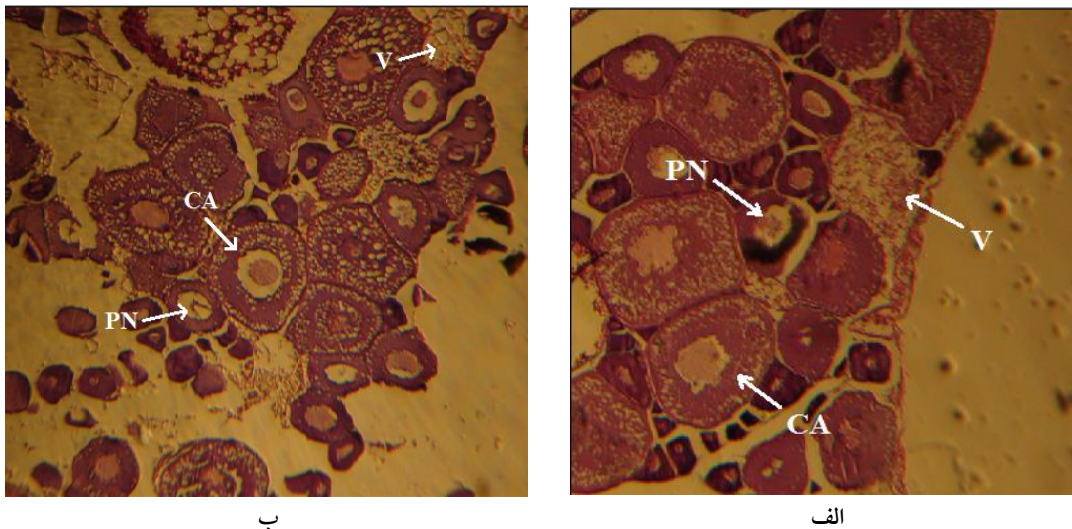
C: گروه کنترل شاهد (دست‌نخورده)، C₀: گروه کنترل حلال (اتانول ۷۰ درصد)، T1 تا T3: گروه‌های تیمار با سیتالوپرام، به ترتیب با دوزهای ۵، ۱۰ و ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن ماهی، T4 تا T6: گروه‌های تیمار با ملاتونین، به ترتیب با دوزهای ۱۰، ۵۰ و ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن ماهی (حروف مشابه در بالای نمودار به معنای عدم وجود اختلاف در سطح معنادار ۰/۰۵ می‌باشد).

Figure 4. 17-alpha hydroxyprogesterone hormone levels in control and treatment groups.

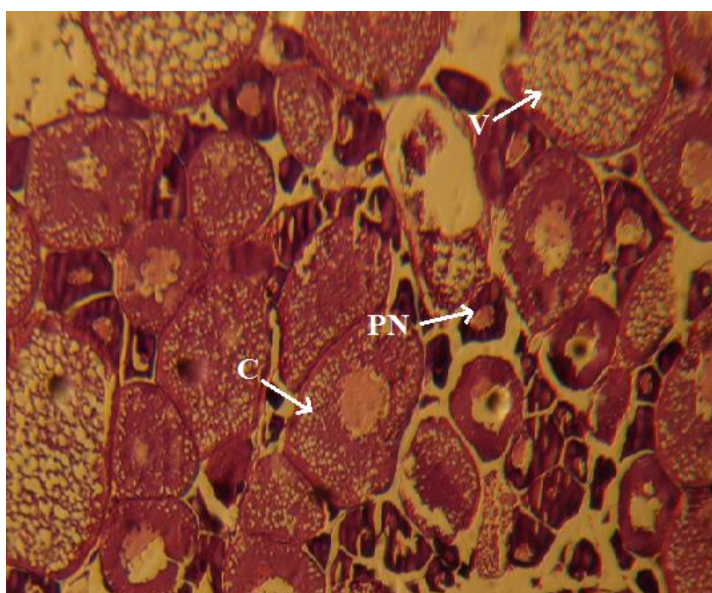
C: Untreated control group, C₀: Solvent control group (70% ethanol), T1 to T3: Treatment groups with citalopram at doses of 5, 10, and 20 mg/kg fish weight, respectively, T4 to T6: Treatment groups with melatonin at doses of 10, 50, and 100 mg/kg fish weight, respectively, (Similar letters above the bars indicate no significant difference at the 0.05 level).

وزیکول‌های چربی زرده داخل سیتالوپرام قابل مشاهده بود. به‌طورکلی با افزایش دوز سیتالوپرام سلول‌های بالغ بیش‌تری نسبت به گروه‌های کنترل به چشم می‌خورد (شکل‌های ۶ تا ۸). در تیمار ملاتونین علی‌رغم حضور تخمک‌ها در مرحله کورتیکال آلئولار تعداد سلول‌ها در فاز پیش‌هستی در مقایسه با گروه‌های کنترل افزایش یافته و با افزایش دوز ملاتونین سلول‌های بالغ کم‌تری دیده شد. به‌طوری‌که در دوز ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم ملاتونین اکثر سلول‌ها در مرحله پیش‌هستی متوقف شده بود (شکل‌های ۹ تا ۱۱).

مشاهده بافت تخمدان با میکروسکوپ نوری: نتایج مشاهدات با میکروسکوپ نوری نشان داد که گروه کنترل دست‌نخورده همانند گروه کنترل حلال اتانول ۷۰ درصد، تخمک‌ها عمدتاً در مرحله کورتیکال آلئولار و پیش‌هستی قرار دارند و تعداد اندکی اووسیت نیز در مرحله ویتلوژنز به سر می‌برند و زرده جذب کرده‌اند (شکل ۵- الف و ب). با افزایش دوز سیتالوپرام، اکثر تخمک‌ها در مرحله ویتلوژنز (زرده‌زایی) قرار دارند و عمده وزیکول‌های زایا به سمت قطب جانوری حرکت کرده و اتصال ذرات چربی به یکدیگر در اووپلاست و تشکیل



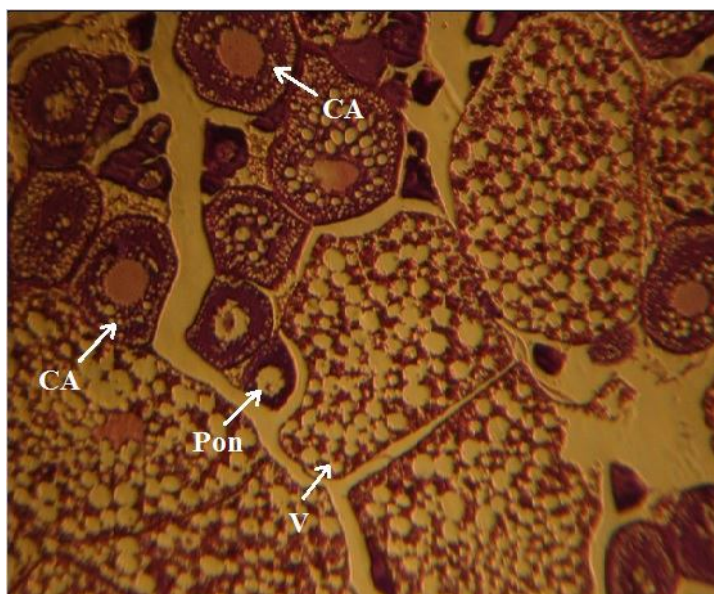
شکل ۵- مقطعی از بافت تخمدان ماهی در الف) گروه کنترل دست‌نخورده و ب) گروه کنترل حلال (اتانول ۷۰ درصد).
 CA: حضور اووسیت‌ها در مرحله کورتیکال آلئولار، PN: تعدادی اووسیت در مرحله پیش‌هستی، V: ویتلوژنز (H&E)، x40.
Figure 5. Cross-section of ovarian tissue in fish from: a) Untreated control group, b) Solvent control group (70% ethanol).
CA: Presence of oocytes at the cortical alveolar stage, PN: Several oocytes at the pre-nucleolar stage, V: Vitellogenesis (H&E staining, x40 magnification).



شکل ۶- مقطعی از بافت تخمدان ماهی گروه تیمار سیتالوپرام با دوز ۵ میلی گرم بر کیلوگرم.

CA: حضور اووسیت‌ها در مرحله کورتیکال آلئولار، PN: تعدادی اووسیت در مرحله پیش هستکی، V: ویتلوژنز (H&E)، x40.

Figure 6. Cross-section of ovarian tissue in the citalopram treatment group at a dose of 5 mg/kg. CA: Presence of oocytes at the cortical alveolar stage, PN: Several oocytes at the pre-nucleolar stage, V: Vitellogenesis (H&E staining, x40 magnification).

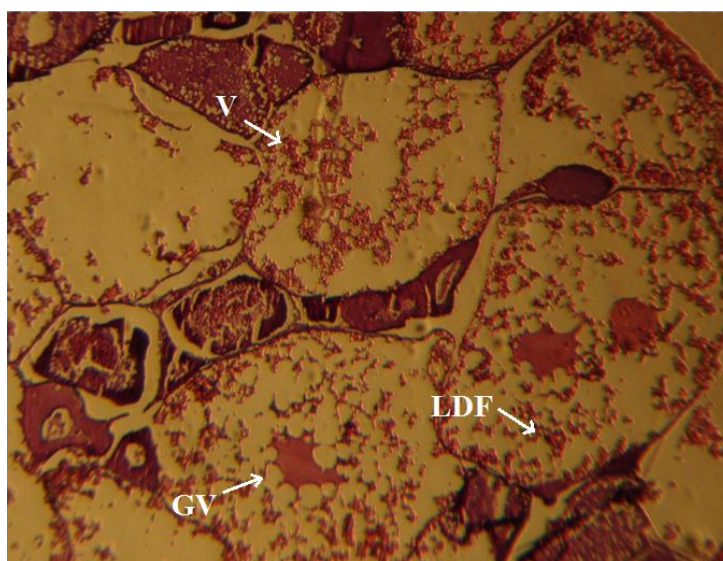


شکل ۷- مقطعی از بافت تخمدان ماهی گروه تیمار سیتالوپرام با دوز ۱۰ میلی گرم بر کیلوگرم.

CA: حضور اووسیت‌ها در مرحله کورتیکال آلئولار، V: در مرحله ویتلوژنز، Pon: تعدادی اووسیت

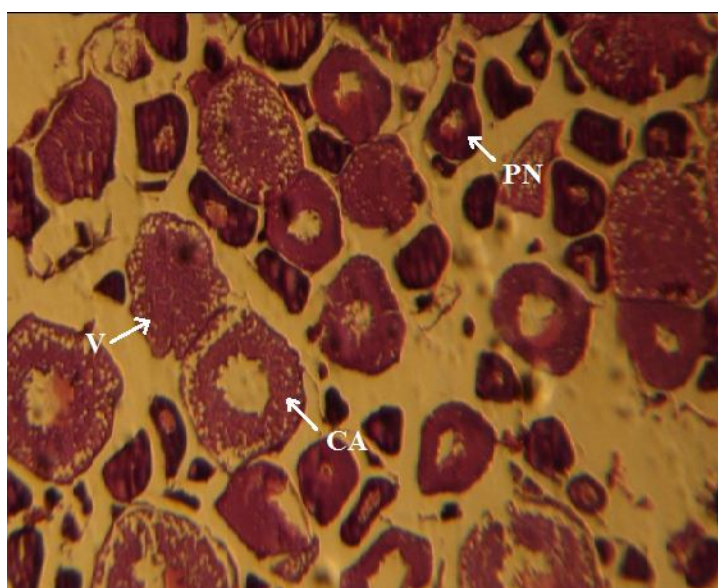
در مرحله پیش هستکی ثانویه، (H&E)، x40.

Figure 7. Cross-section of ovarian tissue in the citalopram treatment group at a dose of 10 mg/kg. CA: Presence of oocytes at the cortical alveolar stage, V: Oocytes in the vitellogenesis stage, Pon: Several oocytes at the secondary pre-nucleolar stage, (H&E) staining, x40 magnification.



شکل ۸- مقطعی از بافت تخمدان ماهی گروه تیمار سیتالوپرام با دوز ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم.
V: اووسیت‌ها در مرحله ویتلوژنز، GV: حرکت وزیکول زایا به سمت قطب جانوری، LDF^۱: اتصال ذرات چربی LDF.
(H&E)، x40.

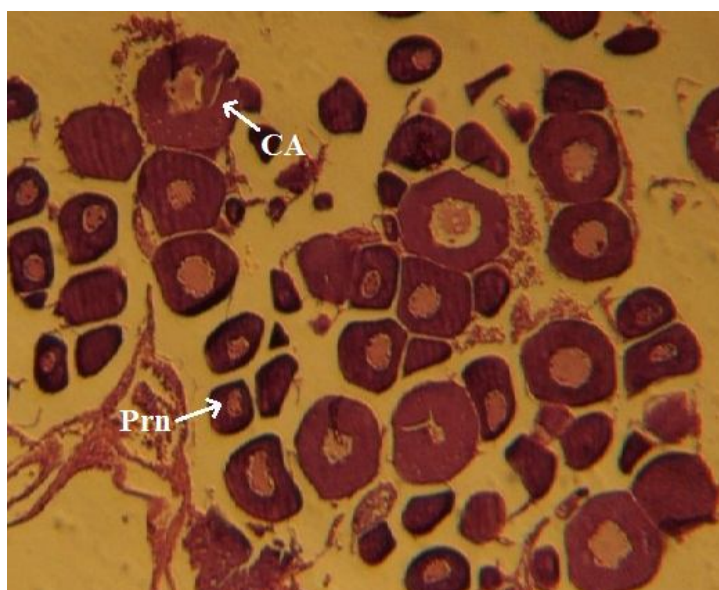
Figure 8. Cross-section of ovarian tissue in the citalopram treatment group at a dose of 20 mg/kg.
V: Oocytes in the vitellogenesis stage, GV: Migration of the germinal vesicle toward the animal pole,
LDF: Lipid droplet fusion, (H&E) staining, x40 magnification.



شکل ۹- مقطعی از بافت تخمدان ماهی گروه تیمار ملاتونین با دوز ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم.
CA: حضور اووسیت‌ها در مرحله کورتیکال آلئولار، PN: مرحله پیش‌هستکی، (H&E)، x40.

Figure 9. Cross-section of ovarian tissue in the melatonin treatment group at a dose of 10 mg/kg.
CA: Presence of oocytes at the cortical alveolar stage, PN: Pre-nucleolar stage, (H&E) staining,
x40 magnification.

- 1- Germinal Vesicle
- 2- Lipid Droplets Fusion

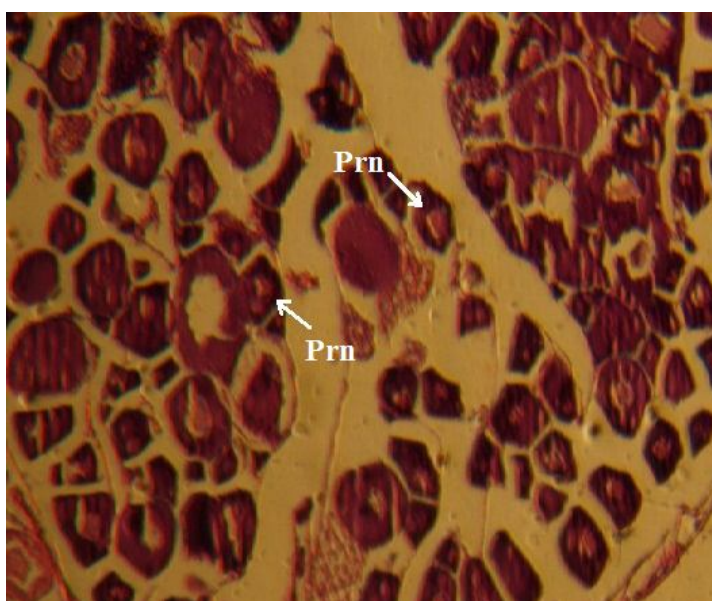


شکل ۱۰- مقطعی از بافت تخمدان ماهی گروه تیمار ملاتونین با دوز ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم.

Prn: مشاهده تخمک‌ها در مرحله پیش‌هستی اولیه، CA: تعداد اندکی اووسیت در مرحله کورتیکال آلونولار، (H&E)، x40.

Figure 10. Cross-section of ovarian tissue in the melatonin treatment group at a dose of 50 mg/kg.

Prn: Observation of oocytes at the primary pre-nucleolar stage, CA: A small number of oocytes at the cortical alveolar stage, (H&E) staining, x40 magnification.



شکل ۱۱- مقطعی از بافت تخمدان ماهی گروه تیمار ملاتونین با دوز ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم.

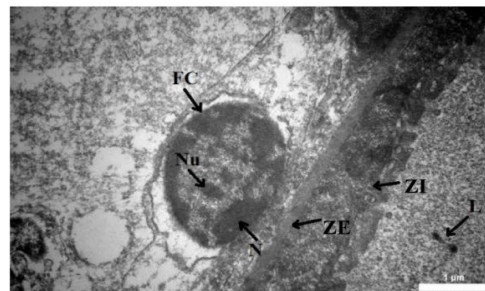
Prn: فاز غالب اووسیت‌ها در مرحله پیش‌هستی اولیه، (H&E)، x40.

Figure 11. Cross-section of the ovarian tissue of fish from the melatonin treatment group with a dose of 100 mg/kg.

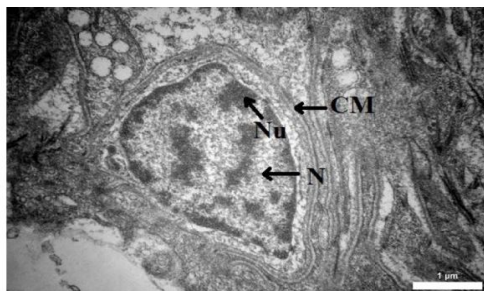
Prn: The dominant phase of oocytes is at the primary pre-nucleolar stage, (H&E), x40.

در حال جذب مواد ذره‌ای به داخل اووسیت بود. زرده در اووپلاسم مشاهده شد و ذرات درشت چربی تشکیل شده بودند (شکل ۱۲-ب). در تیمار ملاتونین سلول فولیکولی در حال تغذیه شدن بودند اما میزان بلوغ فولیکول‌ها نسبت به تیمار کنترل کم‌تر بود (شکل ۱۲-ج).

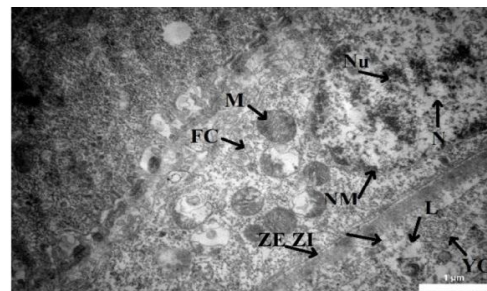
مشاهده بافت تخمدان با میکروسکوپ الکترونی: بررسی سلول تخمک در گروه کنترل نشان داد که فولیکول‌ها در حال تغذیه شدن بوده و مسیر معمول بالغ شدن را طی می‌کردند (شکل ۱۲-الف). در سلول تخمک ماهی‌های تحت تیمار با سیتالوپرام در بالاترین دوز، سلول فولیکولی فعال شده و میتوکندری فراوان در آن دیده شد. غشا سلولی به صورت فعال



الف



ج



ب

شکل ۱۲- تصویر میکروسکوپ الکترونی مقطعی از سلول تخمک الف) کنترل، ب) گروه تیمار سیتالوپرام با دوز ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم، ج) گروه تیمار ملاتونین با دوز ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم. در این تصویر^۱FC: سلول فولیکولی،^۲M: میتوکندری،^۳NM: غشاء هسته،^۴N: هسته،^۵Nu: هستک،^۶ZE: لایه زونارادیاتا خارجی،^۷ZI: لایه زونارادیاتا داخلی،^۸YG: وزیکول زرده،^۹L: ذرات چربی مشخص شده است (Scale Bare: ۱ μm).

Figure 12. Electron Microscopic Cross-Sectional Image of Oocyte Cells a) Control group, b) Treatment group with citalopram at a dose of 20 mg/kg, c) Treatment group with melatonin at a dose of 100 mg/kg. In this image, FC: follicular cell, M: mitochondria, NM: nuclear membrane, N: nucleus, Nu: nucleolus, ZE: external zona radiata layer, ZI: internal zona radiata layer, YG: yolk vesicle, L: lipid droplets are indicated (Scale bar: 1 μm).

- 1- Follicular Cell
- 2- Mitochondrion
- 3- Nuclear Membrane
- 4- Nuclear
- 5- Nucleolus
- 6- Zonaradiata External
- 7- Zonaradiata Internal
- 8- Yolk Vesicle
- 9- Lipid

بحث

بررسی نتایج حاصل از سیتالوپرام یک روند افزایشی معنی‌دار وابسته به دوز در شاخص گنادوسوماتیک را نشان داد. علت بالا بودن شاخص گنادی را می‌توان این‌گونه استدلال نمود که مواد تشکیل‌دهنده زرده تخم (ویتلوژنین) که یک گلیکوفسفوپروتئین است در کبد ساخته شده و با تکامل تخمک به تدریج از طریق جریان خون وارد اووسیت شده و موجب افزایش قدرت تخمک می‌شود. رشد اووسیت‌ها وابسته به جذب گلیکولیپوفسفوپروتئین یا ویتلوژنین است که پیش‌ساز زرده می‌باشد. ویتلوژنین در پاسخ به هورمون ۱۷-بتا استرادیول در کبد سنتز (۲۰). نتایج مطالعه حاضر تأثیر تزریق سیتالوپرام را در افزایش هورمون ۱۷-بتا استرادیول نشان داد، بنابراین افزایش این هورمون می‌تواند بر جذب ویتلوژنین و افزایش شاخص گنادوسوماتیک مؤثر باشد. بر اساس نتایج حاصل از عکس‌های میکروسکوپ نوری و الکترونی فاز غالب اووسیت‌ها در تیمار سوم سیتالوپرام مرحله ویتلوژنر مشاهده شد. هم‌راستا با یافته‌های مطالعه حاضر امانا و همکاران در سال ۱۹۸۵ نیز نشان دادند تزریق تیروزین و تریپتوفان (به ترتیب پیش‌سازهای دوپامین و سروتونین) به مدت ۱۰ روز در برکه ماهی شاخص گنادوسوماتیک را افزایش می‌دهد (۲۱). در مطالعه میراتانا و همکاران (۲۰۰۶) نیز تزریق سروتونین با دوز ۱ میکروگرم بر وزن بدن قادر به القای بلوغ تخمدان میگوی آب شیرین بوده و افزایش قابل‌توجهی شاخص تخمدان گشت (۲۲).

هم‌چنین در پژوهش حاضر نشان داده شد که ملاتونین در دوز ۵۰ و ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم اثر بازدارنده‌ای بر شاخص گنادوسوماتیک نسبت به گروه‌های کنترل و تیمار سیتالوپرام داشت ($P < 0/05$). در تأیید نتایج به‌دست آمده، مطالعه نس و همکاران (۲۰۰۵) با تجویز روزانه ملاتونین (۵۰ و ۱۰۰

میکروگرم) به مدت ۱۵ روز را بر فعالیت‌های تخمدان و سطوح گنادوتروپین پلازما (GTHII) و ویتلوژنین در گروه گربه‌ماهی دست‌نخورده و گربه‌ماهی ماده پینه‌الکتومی در دوره‌های آماده‌سازی، پیش از تخم‌ریزی، تخم‌ریزی و پس از تخم‌ریزی نشان دادند. ملاتونین اثرات متغیری (بازدارنده و/ یا بدون اثر) بر شاخص گنادوسوماتیک، میانگین تعداد تخمک‌های زرده و سطوح ویتلوژنین پلازما دارد، یک اثر مهارى ثابت از سطوح GTHII پلازما نشان می‌دهد که ملاتونین ممکن است با مسدود کردن انتشار GTHII از هیپوفیز از طریق تأثیر بر محور هیپوتالاموس-هیپوفیزیال، تولیدمثل را کنترل کند. علاوه بر این، ملاتونین بیان هورمون بازدارنده گنادوتروپین (GnIH) را درون نوروها القا می‌کند (۲۳). هم‌چنین، گزارش کرده‌اند دوره نوری کوتاه یا درمان با ملاتونین فعالیت سروتونرژیک را مهار می‌کند. در همین راستا، نتایج حاصل در مطالعه‌ای که توسط پراساد و همکاران (۲۰۱۵) بر روی ماهیان گلشا که تحت یک دوره نوری خنثی (۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی) در معرض آب حاوی ملاتونین با غلظت ۱۰۰ mg/kg قرار گرفتند نشان داد سطوح 5-HTP و متابولیت آن در مقایسه با گروه‌های کنترل کاهش قابل‌توجهی داشتند. این احتمال وجود دارد که ملاتونین با فعالیت سروتونرژیک در ارتباط بوده و می‌تواند بر فرآیند تولیدمثل تأثیر بگذارند. نشان داده شده که سروتونین نقش مهمی در عملکردهای تولیدمثلی مانند ترشح هورمون آزادکننده گنادوتروپین، ترشح گنادوتروپ و بلوغ غدد جنسی در ماهی‌های استخوانی ایفا می‌کند (۲۴).

نتایج حاصل از هورمون‌سنجی، بیانگر تأثیر تحریکی سیتالوپرام بر افزایش هورمون ۱۷-بتا استرادیول بود. هم‌چنین، در پژوهشی که توسط لازارا و همکاران (۲۰۱۲) بر روی صدف سیاه گورخری انجام گرفت مشاهده شد با القای داروی فلوکستین به

محیط پرورش این صدف، میزان تخم‌ریزی و هورمون ۱۷-بتا استرادیول در این جانور افزایش یافت (۲۵). علاوه بر این، در مطالعه ساد و همکاران (۲۰۱۹) که به منظور بررسی اثر ونلافاکسین جهت بررسی علت بروز افسردگی در زنان یائسه به دنبال کاهش استروژن انجام شد مشاهده گردید که میزان استروژن خون به دنبال مصرف این دارو در موش ماده افزایش پیدا کرده است (۲۶). نتایج این مطالعات، مشابه با نتایج یافته‌های مطالعه حاضر می‌باشد.

در مطالعه حاضر کم‌ترین میزان هورمون ۱۷-بتا استرادیول با دوز ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم ملاتونین مشاهده گردید. تغییر در سطوح هورمون ۱۷-بتا استرادیول با رشد اووسیت‌ها در تخمدان و افزایش شاخص گنادوسوماتیک ارتباط دارد (۲۷)؛ بنابراین کاهش میزان آن با افزایش دوز در تیمار ملاتونین، نشان از مهار روند تکامل تخمک را دارد. مطالعه انسانی ووردو (۱۹۹۴) نشان داده شد که تجویز روزانه ملاتونین در افراد تحت درمان طی ۴ ماه، باعث کاهش قابل‌توجه LH، ۱۷-بتا استرادیول و پروژسترون شد (۲۸) که هم‌راستا با نتایج مطالعه حاضر می‌باشد.

مقایسه گروه‌های تیمار سیتالوپرام با گروه کنترل نشان داد که سیتالوپرام تنها در دوز ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم موجب کاهش معنی‌دار سطح تستوسترون گردید ($P < 0/05$). در مطالعه‌ای که اخیراً توسط علی و همکاران (۲۰۱۹) انجام شد، در بررسی اثرات سیتالوپرام و اس‌سیتالوپرام در دوزهای ۱۰ mg/kg و ۴۰ مشاهده گردید که تفاوت ناچیزی در سطوح خونی تستوسترون و FSH بین گروه‌های تیمار و کنترل در موش‌های آلبینو ماده وجود دارد (۲۹). در مطالعه‌ای که توسط منیگن و همکاران (۲۰۱۰) روی ماهی قرمز انجام گرفت، مشاهده شد هنگام قرار گرفتن در معرض مهارکننده‌های سروتونین سطوح تستوسترون و FSH به‌طور قابل‌توجهی کاهش یافته

است (۳۰) که می‌تواند نشانه از اختلال ایجاد شده SSRIs بر روی غدد درون‌ریز محور HPG و متابولیسم استروئیدهای جنسی باشد، زیرا استفاده از آن‌ها می‌تواند با سطوح پایین سرمی تستوسترون آزاد همراه باشد (۳۱). از سوی دیگر، در مطالعه‌ای دیگر که منگین و همکاران (۲۰۱۷) بر روی گلد فیش ماده انجام دادند، داروی فلوکستین باعث کاهش سطح تستوسترون نسبت به گروه کنترل در این جنس شد و همچنین مشاهده شد که فعالیت آنزیم آروماتاز نیز تشدید شد (۳۲)؛ بنابراین می‌توان گفت سیتالوپرام با تأثیری که بر روی فعالیت آنزیم آروماتاز داشته و موجب تبدیل زیاد تستوسترون به ۱۷-بتا استرادیول گردیده است.

در مطالعه حاضر، ملاتونین اثر مهاری وابسته به دوز بر هورمون تستوسترون داشت. مشابه نتیجه پژوهش حاضر، مک‌گایر و همکاران (۲۰۱۱) گزارش کردند که ملاتونین به‌طور قابل‌توجهی ترشح تستوسترون را در پرنده‌های *Sturnus vulgaris* کاهش می‌دهند (۳۳). موتا و همکاران (۱۹۶۷) نشان دادند که تجویز سیستمیک ملاتونین باعث مهار ترشح هورمون لوتئینی و کاهش ذخیره LH در نر و ماده می‌شود (۳۴)؛ بنابراین می‌توان بیان کرد کاهش تستوسترون در مطالعه حاضر ممکن است به‌علت اثر مهاری ملاتونین بر محور HPG باشد که با مهار LH باعث کاهش تستوسترون گردید. شواهد نشان می‌دهد که ملاتونین می‌تواند از طریق GnIH اثرات مهاری بر چرخه‌های تولیدمثل داشته باشد. GnIH سنتز و ترشح LH و FSH از غده هیپوفیز را مهار می‌کند و تصور می‌شود که مستقیماً روی نوروهای GnRH تأثیر می‌گذارد (۳۵، ۳۶، ۳۷). mRNA گیرنده ملاتونین C1 (Mel C1) توسط نوروهای GnIH-ir بیان می‌شود (۳۸) و ملاتونین باعث آزادسازی GnIH هیپوتالاموس می‌شود (۳۹). نشان داده شده که پینه‌الکتومی همراه با انوکلیاسیون مداری که منابع اصلی ملاتونین را در

ویتلوژنین در گناد بیان کردند (۴۱). در همین راستا، مطالعات کاردنوس و همکاران (۲۰۰۸) بر روی ماهی *Chirossoma humboldtianum* نشان داد در مرحله ویتلوژنز به دلیل ورود مواد از خارج سلول و تجمع وزیکول‌های زرده، اندازه تخمک افزایش می‌یابد (۴۲). در مطالعه حاضر هم‌سو بودن روند بلوغ تخمدان و شاخص گنادوسوماتیک در تیمارهای سیتالوپرام شاهدی بر این پژوهش می‌باشد.

هم‌چنین نتایج مطالعات پیشین از جمله مطالعه صورت گرفته توسط ژو و همکاران (۲۰۰۹) بیانگر آن است که سیتالوپرام با مهار باز جذب سروتونین به‌وسیله SERT موجب افزایش سروتونین در فضای سیناپسی می‌شود (۴۳). در تطابق با نتایج حاصل از این پژوهش می‌توان گفت اثر تحریکی سیتالوپرام ممکن است ناشی از افزایش فعالیت تحریکی سروتونرژیک باشد. سروتونین در طیف گسترده‌ای از عملکردهای تولیدمثل دخیل است. در مهره‌داران عملکردهای جنسی عمدتاً توسط ترشح ضربان دار GnRH از هیپوتالاموس کنترل می‌شود. GnRH گیرنده‌های مربوطه در هیپوفیز متصل می‌شود و ترشح FSH و LH را کنترل می‌کند. این گنادوتروپین‌ها رشد و بلوغ جنسی را کنترل می‌کنند و باعث فولیکوژنز و اووژنز در تخمدان ماده و تحریک استروئیدوژنز-اسپرماتوژنز در بیضه‌های نر می‌شوند. به‌طورکلی سروتونین باعث تحریک سیستم GnRH می‌شود (۴۴).

بررسی تصاویر میکروسکوپ نوری در گروه‌های تیمار ملاتونین نشان داد فرآیند ویتلوژنز روند نزولی داشته است که نشان‌دهنده اثر مهارى ملاتونین بر ویتلوژنز، بلوغ اووسیت‌ها، تحریک و بلوغ تخمدان بود. همان‌طور که نتایج میکروسکوپ الکترونی نیز اثر مهارى ملاتونین را بر بلوغ فولیکول‌ها نشان داد. از آنجایی‌که اندام‌های تناسلی تخمدان و بیضه گیرنده‌های ملاتونین دارند، می‌توان گفت ملاتونین بر

بلدرچین حذف می‌کند، بیان GnIH را در دیانسفالون‌ها کاهش می‌دهد، درحالی‌که تجویز بعدی ملاتونین این اثرات را بهبود می‌دهد (۳۸)؛ بنابراین به نظر می‌رسد ملاتونین مستقیماً روی نورون‌های GnIH از طریق گیرنده‌اش عمل می‌کند و باعث بیان و آزادسازی GnIH هیپوتالاموس می‌شود.

در مطالعه حاضر با بررسی هورمون پروژسترون، تفاوت معناداری بین میزان این هورمون در گروه‌های کنترل و گروه‌های تیمار سیتالوپرام و ملاتونین دیده نشد ($P > 0/05$). عدم تفاوت معنادار بین گروه‌های کنترل و تیمار می‌تواند به این دلیل باشد که ترشح هورمون ۱۷-آلفا هیدروکسی پروژسترون تنها در مراحل بلوغ نهایی اووسیت و در حضور ماهی نر رخ می‌دهد، در غیاب ماهی نر (مشابه شرایط این پژوهش) اووسیت‌ها در صورت تکوین فقط می‌توانند تا مرحله ویتلوژنی پیش بروند. مشابه با نتایج مطالعه حاضر، تامورا و همکاران (۱۹۹۸) گزارش کردند که ملاتونین ($10-1 \text{ ng/ml}$) تأثیری بر تولید پروژسترون در سلول‌های گرانولوزای همستر قبل از تخمک‌گذاری ندارد (۴۰).

در بررسی تصاویر میکروسکوپ نوری گروه‌های تیمار سیتالوپرام، افزایش ویتلوژنز دیده شد. همچنین افزایش دوز باعث تجمع و اتصال ذرات پراکنده چربی و تشکیل قطرات چربی در سیتوپلاسم گشته و سبب مهاجرت هسته به حاشیه سیتوپلاسم گردید. وجود حرکت وزیکول زایا به سمت قطب جانوری بیانگر آغاز مرحله بلوغ بود. بررسی فراساختاری سلول تخمک نیز وزیکول زرده در اووپلاسم را نشان داد که نشان‌دهنده اثرات تحریکی سیتالوپرام بر رشد اووسیت‌ها احتمالاً به دلیل افزایش فعالیت تحریکی سروتونرژیک می‌باشد. مطالعات ایمانپور و صفری (۱۳۸۸) بر روی بافت گناد ماهی نشان داد که افزایش وزن گناد با افزایش مقدار هورمون‌های استروئیدی مرتبط است. این امر را به علت افزایش

نتیجه‌گیری

نتایج مطالعه حاضر نشان داد سیتالوپرام در همه دوزها دارای اثرات تحریکی بر باروری ماهی‌ها بوده و شواهد میکروسکوپ نوری و الکترونی نیز رشد اووسیت‌ها را نشان داد. از سوی دیگر ملاتونین در غلظت‌های ۵۰ و ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم اثر مهاری بر سطح هورمون‌های جنسی و فراساختار بافت تخمدان در ماهی ماده بالغ گورامی سه‌خال داشت به طوری‌که منجر به توقف اووسیت‌ها و قرارگیری آن‌ها در مرحله پیش‌هستکی و کورتیکال آلوتولار شد.

عملکرد بیضه و تخمدان اثر می‌گذارد، بنابراین می‌تواند غدد جنسی را در ماهی تحت‌تأثیر قرار دهد (۴۵). در مطالعه انجام شده بر کاتلا کپور ملاتونین در دوزهای مختلف ۲۵، ۵۰ و ۱۰۰ لیتر به ازای هر ۱۰۰ گرم وزن بدن به مدت ۱، ۱۵ و ۳۰ روز تجویز شد. بسته به فصل تولیدمثل اثرات جانبی و ضد گناد را به‌همراه داشت. اثر مهاری وابسته به دوز ملاتونین به‌ترتیب با افزایش دوز مشاهده شده است این مشاهدات در مجموعه نشان می‌دهند که ملاتونین در مرحله قبل تخم‌ریزی و تخم‌ریزی آنتی‌گنآدال است اما میزان چنین تأثیری با دوز و مدت درمان متفاوت است (۴۶).

منابع

- Vander Borgh, M., & Wyns, C. (2018). Fertility and infertility: Definition and epidemiology. *Clin. Biochem.* 62, 2-10.
- Boivin, J., Bunting, L., Collins, J. A., & Nygren, K. G. (2007). International estimates of infertility prevalence and treatment-seeking: potential need and demand for infertility medical care, *Hum. Reprod.* 22 (6), 1506-1512.
- Datta, J., Palmer, M. J., Tanton, C., Gibson, L. J., Jones, K. G., Macdowall, W., Glasier, A., Sonnenberg, P., Field, N., Mercer, C. H., & Johnson, A. M. (2016). Prevalence of infertility and help seeking among 15000 women and men, *Hum. Reprod.* 31 (9), 2108-2118.
- Direkvand Moghadam, A., Delpisheh, A., & Sayehmiri, K. (2013). The prevalence of infertility in Iran, a systematic review, *Iran J. Obstet. Gynecol. Infertil.* 16, 1-7.
- Kazemijalish, H., Tehrani, F. R., Behboudi-Gandevani, S., Hosseinpanah, F., Khalili, D., & Azizi, F. (2015). The prevalence and causes of primary infertility in Iran: a population-based study, *Glob J. Health Sci.* 7 (6), 226.
- Zarif Golbar Yazdi, H., Aghamohammadian Sharbaf, H., Kareshki, H., & Amirian, M. (2020). Psychosocial consequences of female infertility in Iran: a meta-analysis, *Front. Psychiatry.* 11, 1-15.
- Buchanan, J. F., & Davis, L. J. (1984). Drug-induced infertility, *Drug Intel. Clin. Pharm.* 18 (2), 122-132.
- Tinikul, Y., Mercier, A. J., & Sobhon, P. (2009). Distribution of dopamine and octopamine in the central nervous system and ovary during the ovarian maturation cycle of the giant freshwater prawn, *Macrobrachium rosenbergii*, *Tissue. Cell.* 41 (6), 430-442.
- Melis, M. R., & Argiolas, A. (1995). Dopamine and sexual behavior, *Neuro. Biobehav. Rev.* 19 (1), 19-38.
- Mansour, T. E. (1985). Serotonin receptors in parasitic worms. *J. Adva Parasitol.* 23, 1-36.
- Bhattarai, J. P., Roa, J., Herbison, A. E., & Han, S. K. (2014). Serotonin acts through 5-HT1 and 5-HT2 receptors to exert biphasic actions on GnRH neuron excitability in the mouse, *Endocrinol.* 155 (2), 513-524.
- Brotto, L. A., & Gorzalka, B. B. (2000). Melatonin enhances sexual behavior in the male rat, *Physiol. Behav.* 68 (4), 483-486.
- Míguez, J. M., Martín, F. J., & Aldegunde, M. (1997). Melatonin effects on serotonin synthesis and metabolism in the striatum, nucleus accumbens, and dorsal and median raphe nuclei of rats, *Neurochem Res.* 22, 87-92.

14. Degani, G., Jackson, K., & Marmelstein, G. (1995). *Trichogaster trichopterus* (anabantidae, Pallas, 1770), *J. Aquacult. Trop.* 297-307.
15. Degani, G., Veksler-Lublinsky, I., & Meerson, A. (2021). Markers of Genetic Variation in Blue Gourami (*Trichogaster trichopterus*) as a Model for Labyrinth Fish, *Biol.* 10, 228.
16. Saifi, S. (2019). Investigating the effect of different sources of fat in brood stock diet on oocyte fatty acid profile, hematuria rate and egg hatching percentage of threes potted gourami ornamental fish. Thesis for master's degree in aquaculture breeding and breeding, Faculty of Pharmaceutical Sciences and Fisheries, Sari University: 14.
17. Khani, Y., Naji, T., Almasi Rad, A., & Hosseinzadeh Sahafi, H. (2022). Comparing the effect of hydrazone derivative 2-phenylthiobenzoic acid as a new anti-inflammatory with mefenamic acid on liver tissue histology and liver enzymes in *Trichogaster trichopterus*, *J. Utili. Cult. Aqua.* 12, 155-167. [Translated in Persian]
18. Moghdisi, GH. R. (2011). Histotechnics (method of preparation and preparation of slices in animal histology). *J. Educ. Med. Sci.* 24, 19-23. [Translated in Persian]
19. Naji, T. (2015). Practical histology. Tehran: Printing and Publishing Organization of Islamic Azad University (in collaboration with Pharmaceutical Sciences Unit): 29-40. [Translated in Persian]
20. Redding, J. M. (1993). Reproductive physiology. *The Physiology of Fishes.* 503-34.
21. Emata, A. C., Meier, A. H., & Spieler, R. E. (1985). Temporal variations in gonadal and body fat responses to daily injections of 5-hydroxytryptophan (5-HTP) and dihydroxyphenylalanine (DOPA) in the gulf killifish, *Fundulus grandis*, *J. Exp. Zool.* 233 (1), 29-34.
22. Meeratana, P., Withyachumnarnkul, B., Damrongphol, P., Wongprasert, K., Suseangtham, A., & Sobhon, P. (2006). Serotonin induces ovarian maturation in giant freshwater prawn broodstock, *Macrobrachium rosenbergii* de Man, *Aquac.* 260 (1-4), 315-325.
23. Tsutsui, K., Saigoh, E., Ukena, K., Teranishi, H., Fujisawa, Y., Kikuchi, M., Ishii, S., & Sharp, P. J. (2000). A novel avian hypothalamic peptide inhibiting gonadotropin release, *BBRC*, 275 (2), 661-667.
24. Prasad, P., Ogawa, S., & Parhar, I.S. (2015). Role of serotonin in fish reproduction, *Front neurosci.* 9, 195.
25. Lazzara, R., Blázquez, M., Porte, C., & Barata, C. (2012). Low environmental levels of fluoxetine induce spawning and changes in endogenous estradiol levels in the zebra mussel *Dreissena polymorpha*, *Aquat toxicol.* 106, 123-130.
26. Saad, M. A., El-Sahar, A. E., Sayed, R. H., Elbaz, E. M., Helmy, H. S., & Senousy, M. A. (2019). Venlafaxine mitigates depressive-like behavior in ovariectomized rats by activating the EPO/EPOR/JAK2 signaling pathway and increasing the serum estradiol level, *Neurother.* 16, 404-415.
27. Lee, W. K., & Yang, S. W. (2002). Relationship between ovarian development and serum levels of gonadal steroid hormones, and induction of oocyte maturation and ovulation in the cultured female Korean spotted sea bass *Lateolabrax maculatus* (Jeom-nong-eo), *Aquac.* 207 (1-2), 169-183.
28. Voordouw, B. C., Euser, R., Verdonk, R. E., Alberda, B. T., de Jong, F. H., Drogendijk, A. C., Fauser, B. C., & Cohen, M. (1992). Melatonin and melatonin-progestin combinations alter pituitary-ovarian function in women and can inhibit ovulation. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 74 (1), 108-117.
29. Ali, A., Hanif, M., & Waheed, S. (2019). To Study the effects of Citalopram and Escitalopram on blood levels of FSH and Testosterone in Female Albino Rats. *Pak. J. Med. Health. Sci.* 13, 107-108.
30. Mennigen, J. A., Lado, W. E., Zamora, J. M., Duarte-Guterman, P., Langlois, V. S., Metcalfe, C. D., Chang, J. P.,

- Moon, T. W., & Trudeau, V. L. (2010). Waterborne fluoxetine disrupts the reproductive axis in sexually mature male goldfish, *Carassius auratus*, *Aquat toxicol.* 100 (4), 354-364.
31. Cohen, A. J. (1999). Antidepressant-induced sexual dysfunction associated with low serum free testosterone. Available from [http:// www.mental-health-today.com/rx/testos.htm](http://www.mental-health-today.com/rx/testos.htm).
32. Mennigen, J. A., Zamora, J. M., Chang, J. P., & Trudeau, V. L. (2017). Endocrine disrupting effects of waterborne fluoxetine exposure on the reproductive axis of female goldfish, *Carassius auratus*, *Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicol. Pharm.* 202, 70-78.
33. McGuire, N. L., Kangas, K., & Bentley, G. E. (2011). Effects of melatonin on peripheral reproductive function: regulation of testicular GnIH and testosterone, *Endocrinol.* 152 (9), 3461-3470.
34. Motta, M., Fraschini, F., & Martini, L. (1967). Endocrine effects of pineal gland and of melatonin, *Proc Soc. Exp. Bio. Med.* 126 (2), 431-435.
35. Ubuka, T., Kim, S., Huang, Y. C., Reid, J., Jiang, J., Osugi, T., Chowdhury, V. S., Tsutsui, K., & Bentley, G. E. (2008). Gonadotropin-inhibitory hormone neurons interact directly with gonadotropin-releasing hormone-I and-II neurons in European starling brain, *Endocrinol.* 149 (1), 268-278.
36. Ciccone, N. A., Dunn, I. C., Boswell, T., Tsutsui, K., Ubuka, T., Ukena, K., & Sharp, P. J. (2004). Gonadotrophin inhibitory hormone depresses gonadotrophin α and follicle-stimulating hormone β subunit expression in the pituitary of the domestic chicken, *J. neuroendocrinol.* 16 (12), 999-1006.
37. Bentley, G. E., Perfito, N., Ukena, K., Tsutsui, K., & Wingfield, J. C. (2003). Gonadotropin-inhibitory peptide in song sparrows (*Melospiza melodia*) in different reproductive conditions, and in house sparrows (*Passer domesticus*) relative to chicken-gonadotropin-releasing hormone, *J. neuroendocrinol.* 5 (8), 794-802.
38. Ubuka, T., Bentley, G. E., Ukena, K., Wingfield, J. C., & Tsutsui, K. (2005). Melatonin induces the expression of gonadotropin-inhibitory hormone in the avian brain, *PNAS*, 102 (8), 3052-3057.
39. Chowdhury, V. S., Yamamoto, K., Ubuka, T., Bentley, G. E., Hattori, A., & Tsutsui, K. (2010). Melatonin stimulates the release of gonadotropin-inhibitory hormone by the avian hypothalamus. *Endocrinol.* 151 (1), 271-280.
40. Tamura, H., Nakamura, Y., Takiguchi, S., Kashida, S., Yamagata, Y., Sugino, N., & Kato, H. (1998). Melatonin directly suppresses steroid production by preovulatory follicles in the cyclic hamster, *J. Pineal Res.* 25 (3), 135-141.
41. Imanpour, M. R., & Safari, R. (2008). The effect of stages of sexual maturation on some gonadal indices of gonad tissue chemical composition in *Caspian sea carp (Cyprinus carpio Linnaeus, 1758)*, *Agric. Sci. Nat. Res.* 16, 35-41. [Translated in Persian]
42. Cárdenas, R., Chávez, M., González, J. L., Aley, P., Espinosa, J., & Jiménez-García, L. F. (2008). Oocyte structure and ultrastructure in the Mexican silverside fish *Chirostoma humboldtianum* (Atheriniformes: Atherinopsidae), *Rev. Biol. Trop.* 56 (4), 1825-1835.
43. Zhou, Z., Zhen, J., Karpowich, N. K., Law, C. J., Reith, M. E., & Wang, D. N. (2009). Antidepressant specificity of serotonin transporter suggested by three LeuT-SSRI structures, *Nat. Struct. Mol. Bio.* 16 (6), 652-657.
44. Bancroft, J. (2002). Biological factors in human sexuality. *JSR.* 39 (1), 15-21.
45. Chattoraj, A., Seth, M., & Maitra, S. K. (2009). Localization and dynamics of Mel1a melatonin receptor in the ovary of carp *Catla catla* in relation to serum melatonin levels, *Comparative Biochemistry and Physiology Part A: CBPA.* 152 (3), 327-333.
46. Maitra, S. K., Chattoraj, A., & Bhattacharyya, S. (2005). Implication of melatonin in oocyte maturation in Indian major carp *Catla catla*. *J. Fish. Biol.* 31, 201-207.