

بررسی اثر داروی فلوکستین بر روی بافت تخمدان و اوویداکت در موش سوری ماده بالغ Balb/C

مهسا منصوریان^۱، دکتر پروین ترابزاده خراسانی^۲، دکتر مینا رمضانی^۳

نویسنده‌ی مسئول: دکتر پروین ترابزاده خراسانی، گروه زیست‌شناسی جانوری (سلولی تکوینی)، دانشکده‌ی علوم پایه، دانشگاه آزاد اسلامی واحد کرج، کرج p.torabzadeh@gmail.com

دریافت: ۹۶/۳/۲۷ پذیرش: ۹۶/۶/۵

چکیده

زمینه و هدف: استفاده از داروهای ضدافسردگی مانند فلوکستین که مصرف جهانی دارد و به آسانی در دسترس عموم قرار می‌گیرد، عوارضی از جمله ناباروری‌های موقت یا دائم دارد. تحقیق حاضر به منظور بررسی اثرات ناباروری فلوکستین بر روی تخمدان و اوویداکت موش‌های سوری ماده بالغ Balb/C انجام شد.

روش بررسی: در این مطالعه پس از مشخص شدن دوز مناسب فلوکستین، تزریق طی ۳۰ روز به صورت درون صفاقی (IP) بر روی ۷۵ موش سوری ماده بالغ نژاد Balb/C با انتخاب دوزهای ۱۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم (گروه اول)، ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم (گروه دوم)، ۲۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم (گروه سوم)، گروه کنترل (عدم تزریق) و شش (تزریق آب مقطر) صورت گرفت. برای مقایسه‌ی گروه‌ها از آنالیز Anova و سپس آزمون دانکن با سطح معنی‌داری ($P < 0/05$) و ($P < 0/001$) استفاده شد.

یافته‌ها: در طی بررسی‌های ماکروسکوپی در هر ۳ دوز تزریقی وزن تخمدان حیوان به‌طور معنی‌دار ($P < 0/001$) کاهش یافت و در بررسی میکروسکوپی قطر کوچک و بزرگ تخمدان، تعداد فولیکول گراف و جسم زرد کاهش داشت ($P < 0/05$) و ($P < 0/001$) و همچنین تعداد فولیکول‌های تخریبی، زوناپلوسیدای چین‌خورده و قطر اوویداکت در گروه شاهد نسبت به گروه کنترل افزایش یافت ($P < 0/05$)، ($P < 0/001$). نتیجه‌گیری: با توجه به این مطالعه می‌توان اینگونه نتیجه گرفت که داروی فلوکستین اثر تخریبی بر روی بافت تخمدان و اوویداکت موش سوری ماده دارد.

واژگان کلیدی: فلوکستین، تخمدان، اوویداکت، فولیکول، موش سوری

مقدمه

مطالعات نشان داده‌اند عوامل خطر ساز مانند افسردگی و اضطراب با کاهش میزان باروری و عوارض دوران بارداری در ارتباط هستند (۱). اختلالات افسردگی یکی از شایع‌ترین اختلالات روان‌پزشکی می‌باشند که ۱۰ تا ۲۵ درصد از زنان و ۵ تا ۱۲ درصد از مردان در طول عمر به آن دچار می‌شوند. پژوهشگران معتقد هستند این اختلالات به دنبال کاهش تعدادی از پیام‌رسان‌های اصلی در مغز ایجاد می‌شود که مهم‌ترین آن‌ها شامل دوپامین

۱- کارشناس ارشد گروه زیست‌شناسی گرایش تکوین جانوری، دانشگاه آزاد اسلامی واحد کرج، کرج

۲- دکترای تخصصی زیست‌شناسی، استادیار گروه زیست‌شناسی گرایش تکوین جانوری، دانشگاه آزاد اسلامی واحد کرج، کرج

۳- دکترای تخصصی زیست‌شناسی، دانشیار گروه زیست‌شناسی (تکوین جانوری)، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران مرکزی، تهران

که فلوکستین افزایش خارج سلولی سروتونین را سبب می‌شود، بر رفتار جنسی تاثیر سوء می‌گذارد (۱۲). در مطالعه‌ی دیگری مشخص شد فلوکستین باعث کاهش هورمون‌های تیروئیدی و کورتیزول می‌شود که در شرایط افسردگی افزایش می‌یابد (۲). فلوکستین از داروهای موثر بر سیستم اعصاب مرکزی است که استفاده‌ی بیش از حد و دانش ناکافی در مورد مصرف خودسرانه‌ی آن خصوصا در جوانان افزایش پیدا کرده است (۵ و ۴). بنابراین با شناخت اثرات مفید و مضر این دارو می‌توان از مصرف غیراصولی فلوکستین جلوگیری کرد. هدف اصلی این پژوهش بررسی اثرات فلوکستین بر بافت تخمدان، اوویداکت و پاسخ به سؤالات مجهول و فرضیاتی است که آیا فلوکستین بر بافت تخمدان، تعداد فولیکول‌های تخمدان تاثیر می‌گذارد یا خیر. لذا هدف از این مطالعه بررسی اثر داروی فلوکستین بر روی بافت تخمدان و اوویداکت موش سوری ماده بالغ Balb/C می‌باشد.

روش بررسی

این پژوهش دارای کد اخلاق به شماره IR.IAU.K.REC.1395.39 می‌باشد. در این مطالعه تجربی سه سطح دوز به میزان ۲۵ و ۲۰ و ۱۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم بر وزن انتخاب گردید (۱۶-۱۳). ابتدا کپسول فلوکستین را از شرکت داروسازی مربوطه خریداری کرده و برای تهیه‌ی محلول فلوکستین جهت تزریق، بر اساس وزن موش‌ها میزان دقیق پودر فلوکستین را به میلی‌گرم /کیلوگرم توسط ترازوی دیجیتالی وزن نموده و با میزان صحیح آب مقطر حل و رقیق کرده و برای حل شدن بهتر از دستگاه شیکر استفاده شد (چون محلول دارای رسوب بود از دستگاه سانتریفیوژ استفاده گردید و پس از آن محلول از کاغذ صافی وات من شماره‌ی ۴ عبور داده شد تا محلول صاف‌شده‌ای به دست آمد). در این مرحله محلول فلوکستین برای تزریق آماده

و سروتونین است، بنابراین داروهایی که باعث افزایش سطح دوپامین و سروتونین می‌شوند در درمان افسردگی موثر هستند (۲). فلوکستین با نام تجاری (Prozac) و نام علمی (ژنریک) Fluoxetine Hydrochloride یکی از داروهایی است که در درمان افسردگی خصوصا در جوانان مصرف جهانی دارد. در حقیقت فلوکستین جزء خانواده‌ی مهارکننده‌های باز جذب اختصاصی سروتونین Selective Serotonin (SSRI) Reuptake Inhibitor می‌باشد و به طور انتخابی سبب مهار بازجذب سروتونین در انتهای عصب و افزایش میزان سروتونین در خارج سلول می‌گردد (۴ و ۳) و البته فلوکستین به‌طور ضعیف بر بازجذب دوپامین و نوراپی نفرین نیز تاثیرگذار است (۱). فلوکستین با فرمول ساختاری H18F3NO اولین بار در سال ۱۹۸۶ در شرکت Elilyli ساخته شد و یک سال بعد سازمان غذا و داروی ایالات متحده آمریکا سودمندی آن را برای درمان افسردگی تایید کرد (۱). استفاده از داروهای ضدافسردگی مانند فلوکستین که به آسانی در دسترس عموم قرار می‌گیرد، شامل عوارضی ازجمله ناباروری‌های موقت یا دائم می‌شود که این خود یک مسئله‌ی کلینیکی بسیار مهم به‌حساب می‌آید (۱). فلوکستین در درمان بیماری‌های عصبی مثل اختلالات وسواس ناشناخته، افسردگی، اختلالات اضطرابی (۵ و ۱۰) پراشتهایی عصبی، اختلالات خوردن (فلوکستین باعث مهار پرخوری ناشی از استرس می‌شود و پرخوری ناشی از دیابت را، سرکوب می‌کند) (۶) سندرم بی‌قراری قبل از قاعدگی (۷) و مشکلات جنسی مانند انزال زودرس در مردان استفاده می‌شود (۸). عوارض جانبی دارو عبارت‌اند از: ضعف و آبریزش بینی، درد گلو، سردرد و علائم سرماخوردگی، تهوع، اسهال و تغییر اشتها، تغییر وزن، کاهش میل جنسی و یا سختی دریافت لذت جنسی، خشکی دهان و افزایش تعریق (۱۰ و ۹). فلوکستین با تاثیر بر پروژسترون در مغز میانی سبب اثرات مخرب بر پاسخ جنسی و کاهش پذیرش جنسی می‌شود (۱۱)؛ بنابراین زمانی

لام‌های تهیه‌شده به‌دقت به‌وسیله میکروسکوپ نوری به‌صورت ده مقطع ده میدان بررسی و هر نمونه تجربی با نمونه شم و کنترل مقایسه گردید. در طی بررسی ماکروسکوپی و میکروسکوپی ناهنجاری‌هایی در بافت تخمدان و اوویداکت مشاهده گردید و از برش‌های مورد نظر عکس‌برداری صورت گرفت.

روش‌های آماری مورد استفاده: جهت آنالیز آماری نتایج به‌دست‌آمده از آنالیز واریانس یک‌طرفه (ANOVA) و تست دانکن استفاده گردید. محاسبات آماری داده‌های حاصله از عملیات انجام‌گرفته به کمک کامپیوتر انجام شد و شاخص‌های موردنظر شامل میانگین و خطای استاندارد محاسبه شد. بوده است. همچنین برای آنالیز داده‌ها تست دانکن با سطح معنی‌داری ($P < 0.001$) و ($P < 0.05$) در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

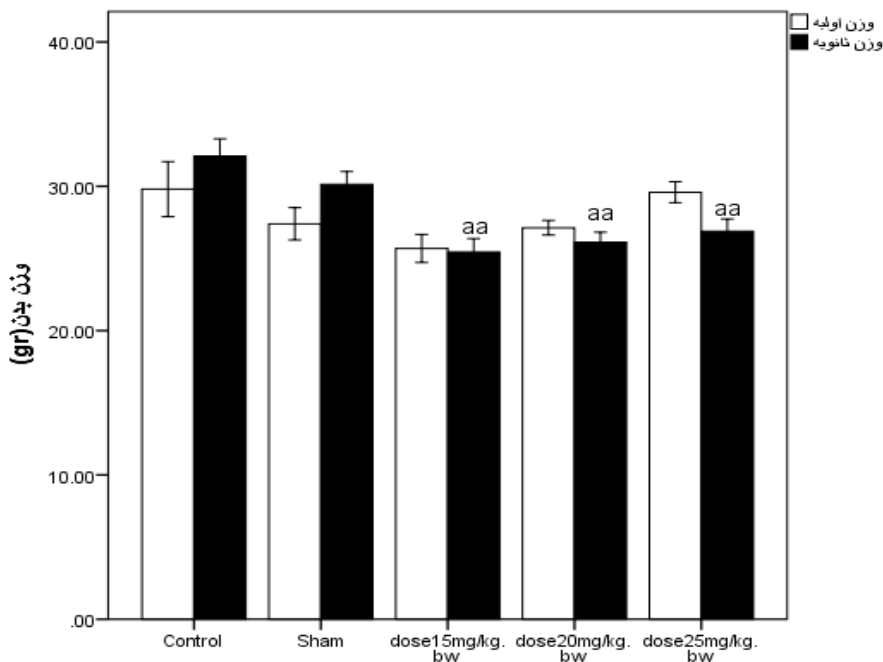
نتایج مشاهده شده پس از طی ۳۰ روز تزریق داروی فلوکستین بر روی بافت تخمدان و اوویداکت نشان داد که وزن حیوان کاهش معنی‌دار یافته است (نمودار ۱). همچنین به ترتیب با افزایش دوز تزریقی از میزان قطر کوچک و بزرگ تخمدان کاسته شده و اندازه کلی تخمدان کاهش معنی‌داری پیدا کرد (نمودار ۲).

همچنین تصاویر میکروسکوپی در بررسی‌های مربوط به فولیکول‌های تخمدانی، کاهش معنی‌دار میزان فولیکول‌های گراف و جسم زرد و افزایش معنی‌دار میزان فولیکول‌های تخریبی و زوناپلوسیدا چین‌خورده را نشان می‌دهد (نمودارهای ۳ و ۴ و تصویر ۱). در بررسی‌های مربوط به بافت اوویداکت نتایج بررسی‌های میکروسکوپی نشان داد که تزریق این دارو سبب افزایش قطر اوویداکت و همچنین از بین رفتن سلول‌های میخی شکل و مژه‌ها می‌شود و با افزایش دوز تزریقی خصوصاً در بالاترین دوز دارو، تمامی سلول‌های

و مورد استفاده قرار گرفت و برای جلوگیری کردن از فاسد شدن دارو، هر روز قبل از تزریق، داروی تازه تهیه شد. برای بررسی اثر داروی فلوکستین بر روی بافت تخمدان و اوویداکت، ابتدا موش‌های سوری ماده نژاد Balb/C (۱۶-۱۳)، از موسسه سرم و واکسن‌سازی رازی حصارک خریداری و در اتاق پرورش حیوانات دانشگاه کرج، تحت شرایط کنترل‌شده از نظر نور، دما، رطوبت و با دسترسی آزاد به آب و غذا نگهداری شدند. با استفاده از تایمر خودکار برقی، مدت زمان ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی برقرار شد. دمای اتاق در 22 ± 2 درجه‌ی سانتی‌گراد و رطوبت اتاق نیز با دستگاه بخور در حد طبیعی (۵۰-۴۰ درصد RH) تنظیم گردید. ۷۵ موش به ۵ گروه ۱۵ تائی تقسیم شدند و تزریق روزانه درون صفاقی (۱۷-۱۳) به مدت ۳۰ روز انجام شد. گروه ۱ (کنترل): هیچ‌گونه حلال یا دارویی دریافت نکردند، گروه ۲ (شم): آب مقطر دریافت کردند، گروه ۳ (تجربی ۱): ۱۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم بر وزن فلوکستین دریافت کردند، گروه ۴ (تجربی ۲): ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم بر وزن فلوکستین و گروه ۵ (تجربی ۳): ۲۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم بر وزن فلوکستین دریافت کردند. نکته‌ی قابل‌توجه این است که در هنگام تزریق درون صفاقی رعایت موازین بهداشتی کاملاً انجام‌شده و هیچ مشکلی نیز برای حیوانات ایجاد نشد.

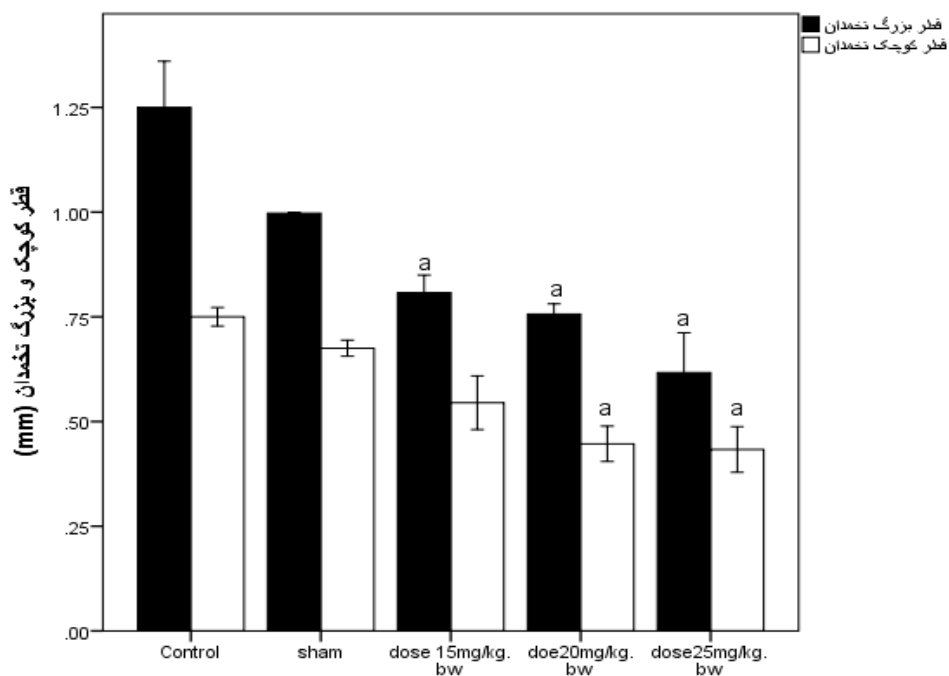
روش‌های بررسی هیستولوژیکی و سیتولوژیکی نمونه‌ها: بعد از اتمام تزریقات، موش‌های ماده تجربی، کنترل و شم با کلروفرم بی‌هوش شده به‌گونه‌ای که آن‌ها هیچ‌گونه دردی را احساس نکردند، سپس موش‌ها تشریح شده و بافت تخمدان و اوویداکت به‌دقت از داخل بدن خارج شد و پس از شستشو با سرم فیزیولوژی، بافت‌ها جهت تثبیت فرمالدئید ۱۰ درصد قرار گرفته و پس از گذراندن مراحل آبگیری، شفاف کردن، آغشتگی و برش‌گیری، نمونه‌ها با رنگ ائوزین و هماتوکسیلین مورد رنگ‌آمیزی قرار گرفتند. برای بررسی دقیق‌تر آثار فلوکستین بر روی بافت تخمدان و اوویداکت،

میخی شکل که در تغذیه سلول‌های اووسیت نقش دارند از بین رفتند (نمودار ۵ و تصویر ۲).



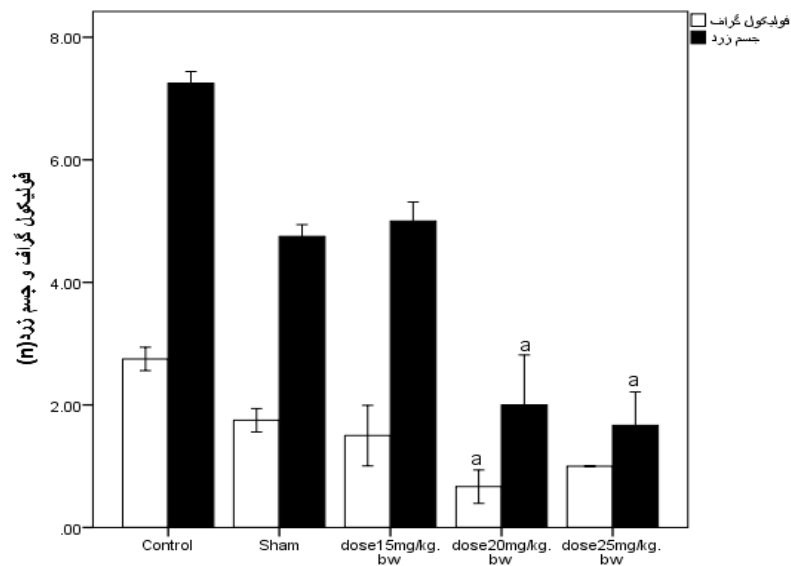
نمودار ۱: مقایسه بین وزن بدن در نمونه‌های کنترل، شام و تجربی با دوزهای مختلف در موش سوری ماده بالغ نژاد Balb/C

aa = معناداری



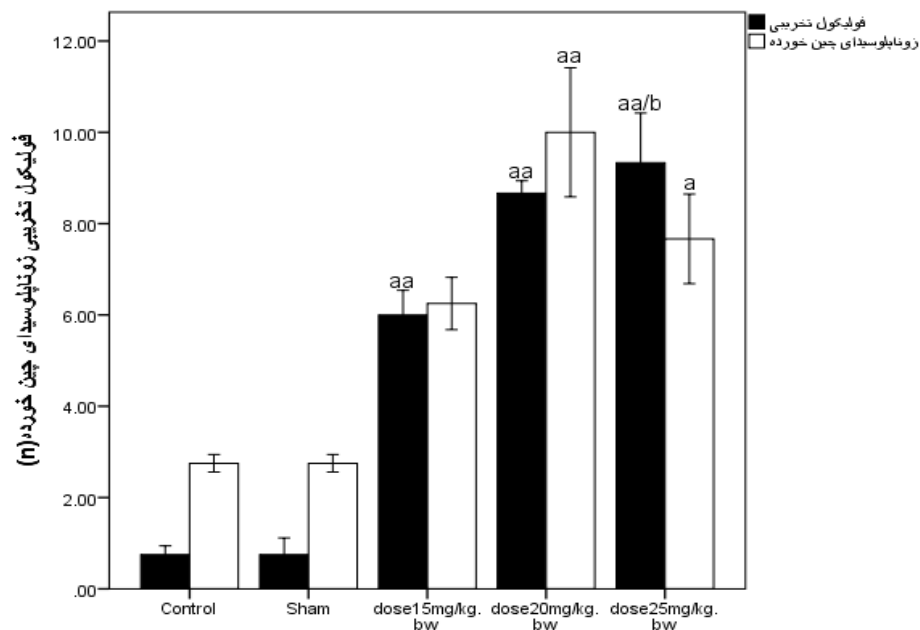
نمودار ۲: مقایسه قطر کوچک و بزرگ تخمدان در نمونه‌های کنترل، شام و تجربی با دوزهای مختلف در موش سوری ماده بالغ Balb/C

a = معناداری $P < 0.05$ با گروه کنترل و شام



نمودار ۳: مقایسه تعداد فولیکول‌های گراف و جسم زرد تخمدان در نمونه‌های کنترل، شام و تجربی با دوزهای مختلف در موش سوری ماده بالغ Balb/C

$P < 0.05$ نسبت به گروه کنترل و شام a = معناداری

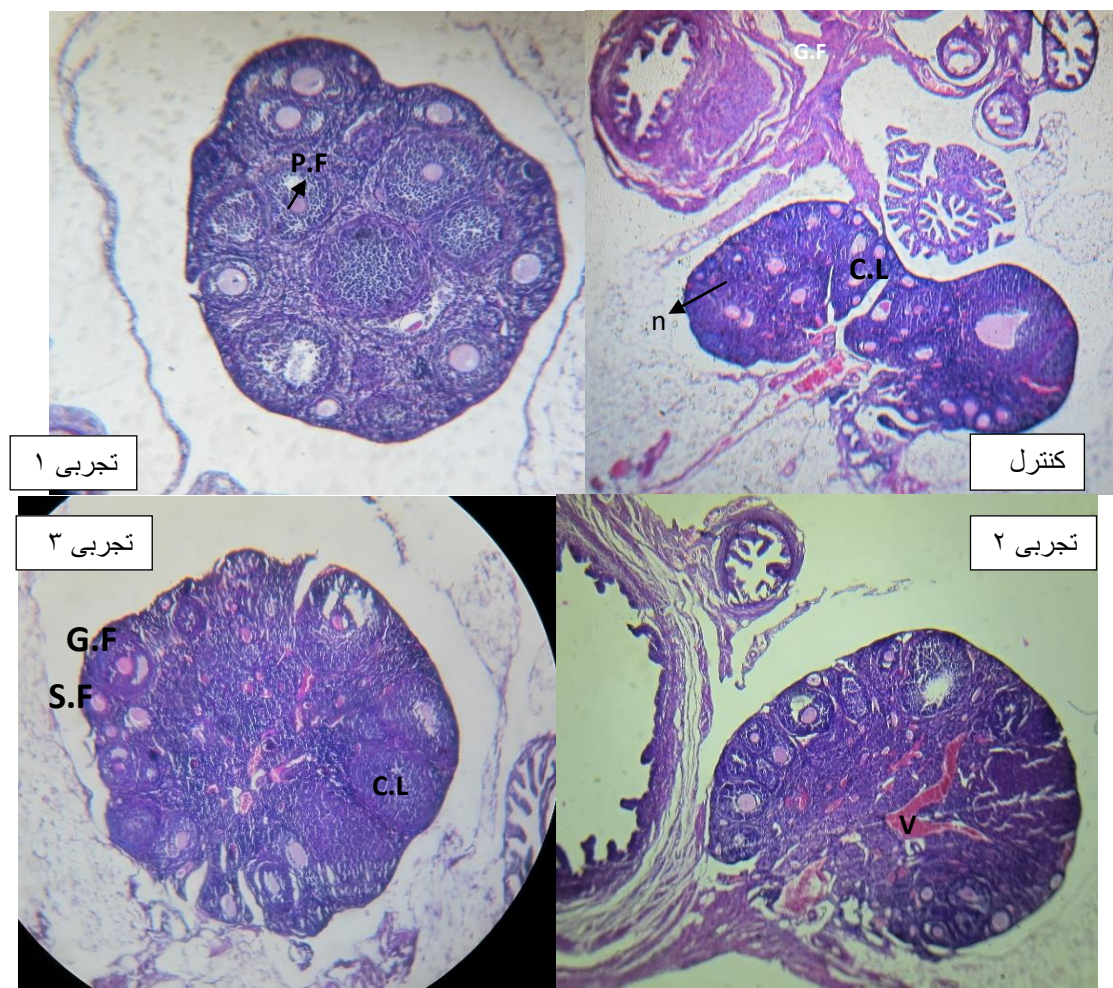


نمودار ۴: مقایسه تعداد فولیکول‌های تخریبی و زوناپلوسیدای چین خورده در نمونه‌های کنترل، شام و تجربی با دوزهای مختلف در موش سوری ماده بالغ Balb/C

$P < 0.05$ نسبت به گروه کنترل و شام a = معناداری

$P < 0.05$ نسبت به گروه تجربی ۱۵ (T1) میلی گرم بر کیلوگرم بر وزن b = معناداری

$P < 0.001$ نسبت به گروه کنترل و شام aa = معناداری

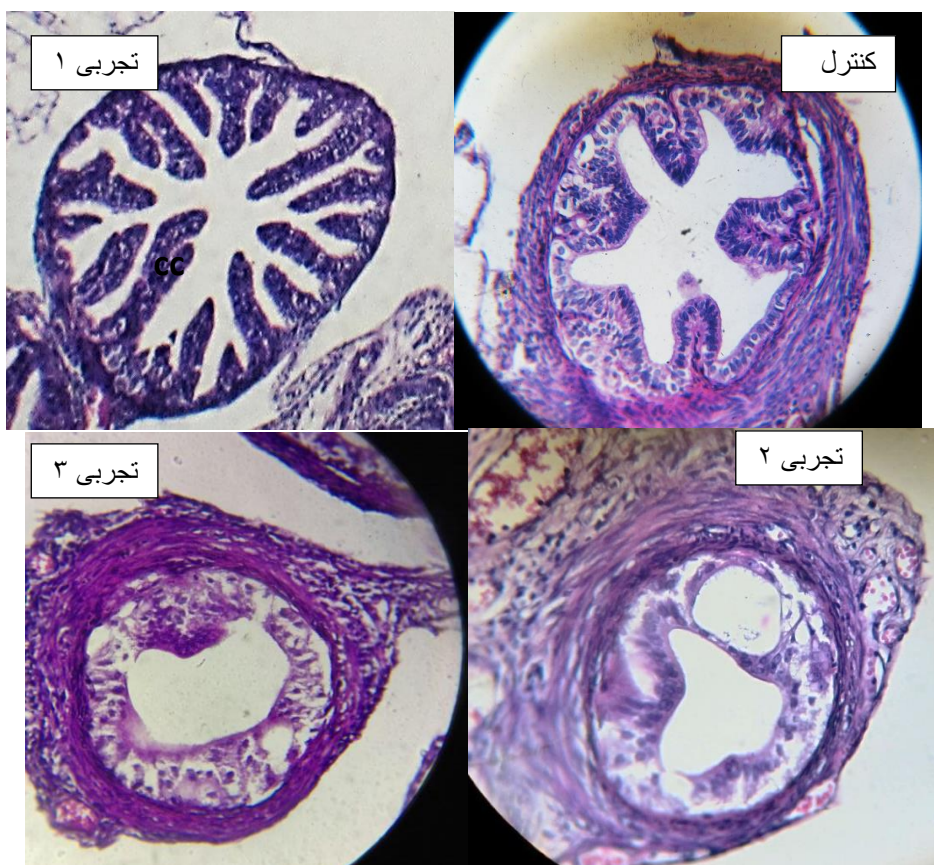


تصویر ۱: تصویر میکروگراف برش عرضی از تخمدان موش سوری کنترل و تخمدان تجربی با دوز ۲۵ و ۲۰ و ۱۵ میلی گرم بر کیلوگرم بر وزن (بزرگ‌نمایی ۴۰×)

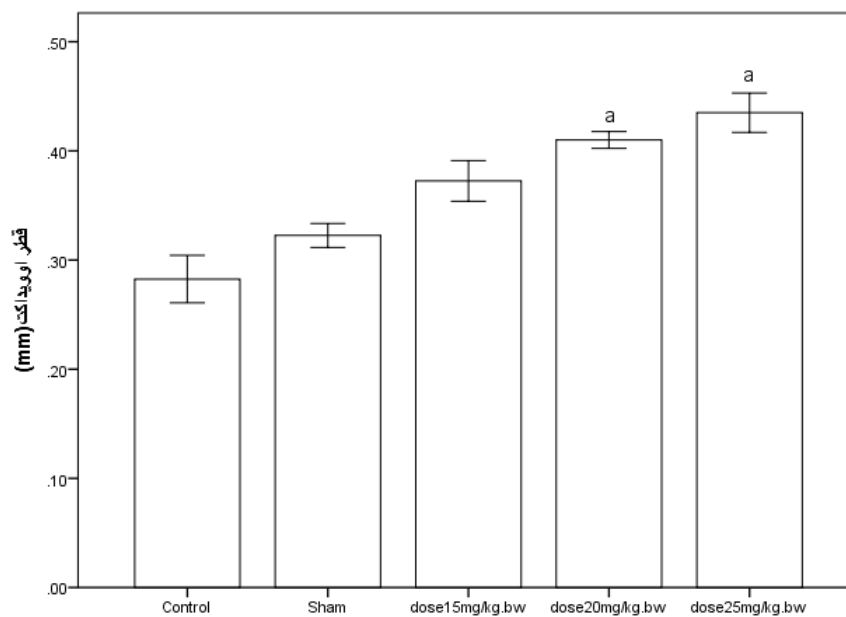
G.F= فولیکول در حال رشد C.L= جسم زرد P.F= فولیکول اولیه S.F= فولیکول ثانویه n= هسته V= رگ

ریزش به فضای لومنی هستند و در دوز تزریقی ۲۵ میلی گرم بر کیلوگرم علاوه بر متلاشی شدن مژه‌ها و سلول‌های مژه‌دار، سلول‌های میخی شکل نیز که در تغذیه‌ی اووسیت نقش دارند دچار تخریب می‌شوند (تصویر ۲).

تصاویر میکروسکوپی بافت اوویداکت: بررسی‌های میکروسکوپی در اوویداکت نشان داد که در دوز تزریقی ۱۵ میلی گرم بر کیلوگرم بر وزن مژه‌ها دچار بی‌نظمی شده، در دوز تزریقی ۲۰ میلی گرم بر کیلوگرم مژه‌ها تا حد بسیار زیادی از بین رفته‌اند و سلول‌های مژه‌دار در حال متلاشی شدن و



تصویر ۲: اوویداکت موش سوری (بزرگنمایی ۱۰۰×) CC. سلول‌های مژده‌دار



نمودار ۵: مقایسه قطر کلی اوویداکت در نمونه‌های کنترل، شام و تجربی با دوزهای مختلف در موش سوری ماده بالغ Balb/C
 $P < 0.05$ نسبت به گروه کنترل و شام a = معناداری

بحث

بر اساس نتایج به دست آمده و تحلیل های آماری انجام گرفته در این مطالعه مشخص شد که با تزریق داروی فلوکستین در هر سه دوز مختلف وزن تمامی موش های گروه تجربی کاهش معنی داری می یابد در یک تحقیقی، آلکا آگاروال و همکاران در سال ۲۰۱۶ عنوان داشتند که فلوکستین و سبب کاهش بیش از حد وزن، شل شدن مدفوع و در نتیجه مرگ جاندار در دوزهای بالا می شود. در نتیجه استفاده از فلوکستین می تواند برای کاهش وزن در کودکان و نوجوانان و زنان باردار با احتیاط و تحت نظارت پزشک، توصیه شود (۱۸). نعمت الهی و همکاران در سال ۱۳۹۳ بیان کردند که فلوکستین کاهش اشتها، کاهش مصرف غذا و به دنبال آن کاهش وزن را به دنبال دارد، مکانیسم عمل این دارو به این صورت است که سروتونین با تحریک فاکتورهای مؤثر بر اشتها از قبیل CRF، NPY، (نوروپپتید Y) و اورکسین، باعث کاهش مصرف غذا می شود. در واقع فلوکستین با رهاسازی بیشتر پپتیدهای مسبب کاهش اشتها مانند CRF و کاهش پپتیدهای مسبب افزایش اشتها مانند NPY موجب تغییرات مصرف غذا می گردد (۱۹)؛ بنابراین نتایج ما، دقیقاً با نتایج محققین قبلی همخوانی دارد، به این صورت که تزریق داروی فلوکستین در هر سه دوز تزریقی سبب کاهش معنادار وزن گردید به صورتی که در طول تزریق ما شاهد شل شدن مدفوع در موش ها، همین طور حالت آرامش و سکون ایجاد شده در موش ها بودیم (نمودار ۱). از نتایج دیگری این پژوهش، کاهش معناداری قطر بزرگ و کوچک تخمدان (نمودار ۲) و متعاقب آن، کاهش اندازهی تخمدان و کاهش معنادار تعداد فولیکول گراف و اجسام زرد (نمودار ۳) و افزایش معنادار فولیکول تخریبی و زونا پلوسیدا چین خورده (نمودار ۴) است که در نهایت تمامی این موارد سبب کاهش اندازهی تخمدان می شوند. ابراهیمیان و همکاران در سال ۲۰۱۴ بیان کردند که فلوکستین سبب کاهش فولیکول اولیه،

جسم زرد و فولیکول گراف می گردد که البته این کاهش فقط در بالاترین دوز تزریقی معنادار بود و سبب تروما به بافت تخمدان شد ولی و در تعداد فولیکول ثانویه و فولیکول آترزی، تغییری نسبت به گروه کنترل مشاهده نشد (شایان ذکر است این پژوهش از نظر دوز تزریقی، مدت زمان آزمایش، نوع جاندار، تعداد پارامترها کاملاً با پژوهش ما متفاوت است) (۲۰)؛ بنابراین در مورد کاهش اندازهی تخمدان نتایج و مشاهدات ما که توسط میکروسکوپ نوری انجام شده است، با نتایج قبلی هم خوانی دارد. طبق مطالعه اما تغییرات بافتی از جمله کاهش اندازهی تخمدان ها در موش ها می تواند به دلیل کاهش تعداد فولیکول های گراف، کاهش اجسام زرد و در نهایت کاهش مایع درون بافتی تخمدان باشد. حمایت خواه جهرمی و همکاران در سال ۱۳۹۲ عنوان کردند فلوکستین در بیشتر موارد باعث افزایش میزان پرولاکتین می شود و این مورد یکی از عوامل ناباروری محسوب می شود. در حقیقت فلوکستین با تاثیر آنتاگونیستی خود بر گیرنده های دوپامین (دوپامین مهم ترین تنظیم کننده پرولاکتین است) سبب افزایش پرولاکتین می شود (۱)؛ بنابراین نتایج پژوهش ما در رابطه با کاهش تعداد فولیکول گراف و جسم زرد کاملاً منطبق با پژوهش های پیشین است با این توجیه که کاهش هورمون های تیروئیدی و کورتیزول و افزایش پرولاکتین سبب اختلال در تخمک گذاری شده و باعث ایجاد نارسایی زودرس در تخمدان می شود. همان طور که می دانید نارسایی زودرس تخمدان سبب کاهش تعداد فولیکول های تخمدان می گردد و به همراه کاهش فولیکول های اولیه و ثانویه، فولیکول در حال رشد و گراف نیز کاهش می یابد زیرا تعداد اندکی فولیکول اولیه برای رشد تا مرحله ی تشکیل آتروم موجود می باشد و ممکن است همان تعداد نیز به علت کاهش خون رسانی و عدم تغذیه مناسب رشد محدود داشته و در حد دو یا سه لایه سلول گرانیولوزا بیشتر نتوانند تشکیل دهند (۲۲ و ۲۱)؛ بنابراین به دنبال در هر سه دوز تزریقی از داروی فلوکستین، کاهش

داروی فلوکستین اثر مخرب بر روی بافت تخمدان و اوویداکت موش سوری ماده داشته و در مدت زمان طولانی سبب ایجاد ناهنجاری از جمله کاهش قطر کوچک و بزرگ تخمدان در اثر کاهش فولیکول‌های تخمدانی و افزایش قطر بافت اوویداکت می‌شود که در نتیجه، باروری موش‌های سوری ماده بالغ نژاد Balb/C را دچار اختلال می‌کند. با توجه به اینکه این مطالعه بر روی حیوانات آزمایشگاهی صورت گرفته است، تعمیم آن برای انسان، نیازمند مطالعات بیشتری می‌باشد و توصیه ما برای تحقیقات گسترده‌تر اثرات داروی فلوکستین و بررسی اثرات تراژونیک و سقط زایی آن می‌باشد.

تقدیر و تشکر

بدین وسیله از دانشکده‌ی علوم دانشگاه آزاد اسلامی کرج، گروه سلولی - تکوینی و آزمایشگاه جنین‌شناسی تشکر و قدردانی می‌نمایم.

References

- 1- Hemayatkhah-Jahromi V, Forouzanfar M, Ebrahimian A. Effect of fluoxetine on hormonal axis of pituitary-gonad in adult female rats. *J Kashan Univ Med Sci*. 2014; 17: 517-21.
- 2- Hashemi SS, Jelodar GA, Rafati AR. Investigating the effects of fluoxetine on cortisol and thyroid hormone levels in rats. *J Arak Univ Med Sci*. 2014; 17: 82-89.
- 3- Guptarak J, Sarkar J, Hiegel C, Uphouse L. Role Of 5-Ht1a receptors in fluoxetine-induced lordosis inhibition. *Horm Behav*. 2010; 58: 290-6.
- 4- Klomp A, Va clavu L, Meerhoff GF, Reneman L, Lucassen PJ. Effects of chronic fluoxetine

تخمک‌گذاری، کاهش معنادار جسم زرد (نمودار ۳) و کاهش اندازه تخمدان (نمودار ۲) مشاهده شد. در پژوهش حاضر ما شاهد افزایش معنادار فولیکول‌های تخریبی و زونا پلوسیدا بودیم (نمودار ۴) که از علل آن همان‌طور که در سطرهای بالا اشاره شد نارسایی تخمدان و عدم تعادل هورمونی می‌باشد. در طی این پژوهش معلوم گردید که در دوزهای تزریقی ۲۰ و ۲۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم ساختار اوویداکت کاملاً به هم‌ریخته و مژه‌ها و سلول‌های میخی و حتی سلول‌های اپیتلیومی ساده استوانه‌ای در حال تخریب و نابودی هستند، بنابراین در صورت انجام تخمک‌گذاری، تخمک توان حرکت به سمت رحم را نخواهد داشت و از طرفی چون سلول‌های میخی نیز از بین رفته‌اند پس تخمک مورد تغذیه قرار نگرفته و از بین خواهد رفت که خود به عنوان یک عامل ایجاد ناباروری در دوزهای تزریقی بالا می‌باشد (نمودار ۵).

نتیجه‌گیری

با توجه به این مشاهدات می‌توان این‌طور نتیجه گرفت که

- treatment on neurogenesis and tryptophan hydroxylase expression in adolescent and adult rats. *PLoS ONE*. 2014; 9: e97603.
- 5- Hiegel C, Miryala C, Uphouse L. Sprague-dawley and fischer female rats differ in acute effects of fluoxetine on sexual behavior. *J Sex Med*. 2013; 10: 350-61.
 - 6- Eugenia Ö, CE V, Maria D. Fluoxetine effect on gestation and fetal development. *Acta Medica Marisensis*. 2014; 60: 157-9.
 - 7- Mokhber N, Bordbar fayaz M, Javidan K. Fluoxetine treatment effects of premenstrual dysphoric syndrome. *Quarter J Fundament Ment Health*. 2004; 23: 111-15.

- 8- Rezakhaniha B, Khoshdel AR. Comparative study of therapeutic effects of two medicinal procedures of fluoxetine in premature ejaculation. *J Army Univ Med Sci*. 2011; 8: 299-304.
- 9- Altamura A, Moro A, Percudani M. Clinical pharmacokinetics of fluoxetine. *Clin Phannacokinet*. 1994; 26: 201-14.
- 10- Herizchi S, Ranjbar F, Bagheri F. Comparing of sexual side effects of sertraline, fluoxetine and citalopram in female patients. *J Psych Beh Stud*. 2015; 3: 356-66.
- 11- Frye A, Rhodes M. Fluoxetine-induced decrements in sexual responses of female rats and hamsters are reversed by 3 α ,5 α -THP. *J Sex Med*. 2010; 7: 2670-80.
- 12- Maswood N, Sarkar J, Uphouse L. Modest effects of repeated fluoxetine on estrous cyclicity and sexual behavior in sprague dawley female rats. *Brain Res*. 2008; 15; 1245: 52-60.
- 13- Abuhamdah RM, Hussain MD, Chazot PL, Ennaceur A. Effects of chronic fluoxetine treatment on anxious behaviour of BALB/c mice in a 3-dimensional maze. *Stress*. 2015; 18: 677-85.
- 14- Li Y, Chen L, Du Y, Huang D, Han H, Dong Z. Fluoxetine ameliorates atopic dermatitis-like skin lesions in balb/c mice through reducing psychological stress and inflammatory response. *Front Pharmacol*. 2016; 13; 7: 318.
- 15- Rafieian-kopaei M, Rabiei Z, Mokhtari Sh, Babaei F. Effect of kombucha tea on depression and motor activity in mice. *JMP*. 2017; 1: 156-66.
- 16- Rowlett JK, Birkett MA, Shinday NM, Kessler EJ, Meyer JS, Ritchie S. Acute anxiogenic-like effects of selective serotonin reuptake inhibitors are attenuated by the benzodiazepine diazepam in BALB/c mice. *Pharmacol Biochem Behav*. 2011; 98: 544-51.
- 17- Tupal S, Faingold CL. Evidence supporting a role of serotonin in modulation of sudden death induced by seizures in DBA/2 mice. *Epilepsia*. 2006; 47: 21-6.
- 18- Alka A. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) induced weight changes: A dose and duration dependent study on albino rats. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2016; 10: AF01-AF03.
- 19- Nematollahi M, Kookaram K, Forsatkar M. The effects of fluoxetine on food intake and dietary behavior in goldfish *Carassius auratus*. *Iran J Fisherie*. 2014; 23: 97-108.
- 20- Ebrahimian A, Pourahmad M, Kargar Jahromi H. The investigation into the effect of flouxetine on quantity of ovarian follicles in adult female rats. *Biomed Pharmacol J*. 2014; 7: 375-78.
- 21- Albright F, Smith PH, Fraser R. A syndrome characterized by primary ovarian insufficiency. *Am J Med Sci*. 1942; 204: 625-48.
- 22- Welt CK. Primary ovarian insufficiency: a more accurate term for premature ovarian failure. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008; 68: 499-509.

Effect of Fluoxetine on Ovarian and Oviduct Tissue in Female Mature Balb/C Mice

Mansoriyan M¹, Torabzadeh Khorasani P¹, Ramezani M²

¹Dept. of Biology, Karaj Branch, Islamic Azad University, Alborz, Iran

²Dept. of Biology, Central Tehran Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran

Corresponding Author: Torabzadeh Khorasani P, Dept. of Biology, Islamic Azad University of Karaj, Karaj, Iran

E-mail: p.torabzadeh@gmail.com

Received: 17 Jun 2017 **Accepted:** 27 Aug 2017

Background and Objective: Use of antidepressants such as fluoxetine, which is widely used worldwide and easily accessible to the public, causes complications such as temporary or permanent infertility. The present study was conducted to investigate the effects of fluoxetine on the ovaries and oviducts of mature female Balb/C mice.

Materials and Methods: In this study after determining the appropriate dose of fluoxetine, it was injected intraperitoneally (IP) for 30 days into 75 adult Balb/C mice with doses of 15 mg/kg (group 1), 20 mg /kg (group 2), 25 mg /kg (group 3), control group (non-injection) and sham (distilled water injection). ANOVA analysis and Duncan test were used to compare the means with significant levels being considered ($P < 0.05$) and ($P < 0.001$).

Results: During macroscopic examination, significant ovary weight decrease was observed in all three doses ($P < 0.001$) and in microscopic studies, reduction of the small and large diameter, number of graph follicles and corpus luteum were observed ($P < 0.05$ and $P < 0.001$ respectively). Meanwhile, an increase in the number of degenerative follicles and damaged zona pellucidas was significant ($P < 0.001$ and $P < 0.05$), and oviduct diameter was significantly higher than the control group ($P < 0.05$).

Conclusion: It can generally be concluded that fluoxetine has a damaging effect on ovarian and oviduct tissue of mice.

Keywords: Fluoxetine, ovary, oviduct, follicle, mice