

Effect of fluoxetine on hormonal axis of pituitary-gonad in adult female rats

Ebrahimian A¹, Hemayatkhah-Jahromi V^{1*}, Forouzanfar M²

1- Department of Biology, Jahrom Branch, Islamic Azad University, Jahrom, I. R. Iran.
2- Department of Biology, Marvdasht Branch, Islamic Azad University, Marvdasht, I. R. Iran.

Received May 14, 2013; Accepted October 5, 2013

Abstract:

Background: Fluoxetine is frequently used to treat depression. There has not been any report for the effect of fluoxetine on hormonal axis of pituitary-gonad in rats. Several studies have also shown that antidepressants have interaction with sex hormones in both sexes and women are more likely to take antidepressants than men. This study aimed to examine the effect of fluoxetine on sexual hormones in female rats.

Materials and Methods: In this experimental study, 40 female rats (180-200 g and 100-120 days of age) were divided into the five groups including control, sham and three experimental (fluoxetine 5, 10 and 20 mg/kg) groups. Fluoxetine was intraperitoneally injected during four weeks. Control group did not receive any drug, but the sham group was injected with distilled water (0.18-0.2 ml/kg body weight). Levels of FSH, LH, estrogen and progesterone were measured using a blood test.

Results: Results of this study showed that fluoxetine (10 or 20mg/kg) considerably reduced the estrogen and FSH levels and also fluoxetine (20mg/kg) reduced the progesterone level. However, different doses of fluoxetine did not change the LH level.

Conclusion: Fluoxetine can decrease the estrogen, progesterone, FSH levels and cause oogenic defects in rats.

Keywords: Fluoxetine, Rat, Estrogen, Progesterone, LH, FSH

*** Corresponding Author.**

Email: Dr.hemayatkhah@yahoo.com

Tel: 0098 917 391 4625

Fax: 0098 791 333 1019

Conflict of Interests: No

Feyz, Journal of Kashan University of Medical Sciences January, 2014; Vol. 17, No 6, Pages 517-521

Please cite this article as: Ebrahimian A, Hemayatkhah-Jahromi, Forouzanfar M. Effect of fluoxetine on hormonal axis of pituitary-gonad in adult female rats. *Feyz* 2014; 17(6): 517-21.

بررسی اثر داروی فلوكستین بر محور هورمونی هیپوفیز-گناد در موش‌های صحرایی ماده بالغ

آناهیتا ابراهیمیان^۱، وحید حمایت خواه جهرمی^۲، محسن فروزانفر^{*}

خلاصه:

سابقه و هدف: فلوكستین دارویی است که در درمان افسردگی مصرف جهانی دارد. تاکنون گزارشی مبنی بر اثر فلوكستین بر محور هورمونی هیپوفیز-گناد در موش‌های صحرایی ماده منتشر نشده است. بعلاوه، نتایج حاصل از مطالعات مختلف نشان می‌دهند که داروهای ضد افسردگی با هورمون‌های جنسی در هر دو جنس تداخل اثر داشته و میزان مصرف این داروها در زنان بیشتر از مردان است. تحقیق حاضر به منظور ارزیابی تاثیر فلوكستین بر هورمون‌های جنسی در موش‌های صحرایی ماده انجام شد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه تجربی ۴۰ سر موش صحرایی ماده از نژاد ویستان با وزن ۱۸۰-۲۰۰ گرم و سن ۱۰۰-۱۲۰ روزه انتخاب شده و به گروه‌های کنترل، شاهد، و تحریبی (فلوكستین با دوزهای ۵ و ۱۰ و ۲۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن) تقسیم شدند. فلوكستین به مدت ۴ هفته بهروش درون صفاقی تزریق شد. گروه کنترل هیچ دارویی دریافت نکرد و به گروه شاهد بر اساس وزن بدن ۰/۲۰ میلی لیتر آب مقطر تزریق شد. بعد از خون‌گیری، نمونه‌ها جهت بررسی میزان هورمون‌های FSH، LH، استروژن و پروژسترون استفاده شد.

نتایج: این دارو با دوزهای ۲۰ mg/kg و ۱۰ mg/kg درون صفاقی باعث کاهش استروژن و FSH و همچنین با دوز ۲۰mg/kg باعث کاهش پروژسترون گردید. دریافت دوزهای مختلف فلوكستین هورمون LH را تغییر نداد.

نتیجه‌گیری: فلوكستین باعث کاهش معنی‌دار غلظت استروژن، پروژسترون، LH و FSH می‌گردد.

واژگان کلیدی: فلوكستین، موش صحرایی، استروژن، پروژسترون، LH، FSH

دو ماهنامه علمی-پژوهشی فیض، دوره هفدهم، شماره ۶، بهمن و اسفند ۱۳۹۲، صفحات ۵۲۱-۵۱۷

فلوكستین با نام تجاری Prozac یکی از داروهایی است که در درمان افسردگی مصرف جهانی دارد. این ترکیب با فرمول $\text{H}_{18}\text{F}_3\text{NO}$ اولین بار در سال ۱۹۸۶ در شرکت Eli lylli ساختاری ساخته شد و یک سال بعد اداره مواد غذایی و دارویی ایالات متحده آمریکا سودمندی آن را برای درمان افسردگی تایید کرد. [۱]. این دارو از دسته دارویی مهارکننده‌های بازجذب اختصاصی سروتونین (SSRI) است و به راحتی از دستگاه گوارش جذب می‌شود. اثر ضد افسردگی آن به دلیل مهار بازجذب اختصاصی سروتونین در نورون‌های دستگاه عصبی مرکزی است. هم‌چنین، گزارش شده است که فلوكستین به طور ضعیف بر بازجذب دوپامین و نوراپی‌نفرين نیز تاثیر دارد [۲]. این دارو باعث ایجاد اختلال در عملکرد جنسی، قاعده‌گی دردناک، نامرتب شدن عادت ماهیانه، درد یا بزرگ شدن غیر طبیعی پستان و عفونت دستگاه ادراری می‌شود [۳،۲]. تحقیقات انجام شده نشان می‌دهند که فلوكستین در بیشتر موارد باعث افزایش میزان پرولاکتین می‌شود که این مورد یکی از عوامل ناباروری محسوب می‌شود [۴]. در تحقیق دیگری نیز نشان داده شده است که مصرف فلوكسامین از طریق مهار ترشح دوپامین باعث افزایش پرولاکتین می‌شود [۵]. تزریق مقداری بالای فلوكسامین باعث کاهش معنی‌دار هورمون تستوژسترون می‌شود، ولی در غلظت سرمی هورمون LH و FSH

مقدمه

افسردگی مجموعه‌ای از حالات مختلف روحی روانی است که از احساس خفیف ملال تا سکوت و دوری از فعالیت روزمره بروز کرده و به عنوان یکی از بیماری‌های رایج در میان افراد مختلف جامعه بروز می‌نماید. بیماران افسرده با خلق افسرده، احساس غمگینی، اعتماد به نفس پایین و بی‌علاقگی به هر نوع فعالیت و لذت روزمره مشخص می‌شوند. علل ابتلا به بیماری، ارث، تغییرات شیمیایی مغز، از دست دادن والدین در کودکی و حوادث ناخوشایند زندگی، بیماری‌های جسمی مختلف و استفاده از بعضی داروهای ضد افسردگی است؛ با این حال عوارض جانبی استفاده از این داروهای ضد افسردگی نیز ممکن است؛ با این حال ناباروری‌های موقت یا دائم یک مستثنیه کلینیکی بسیار مهم محسوب می‌شود [۱].

^۱ دانشگاه آزاد اسلامی، واحد جهرم، گروه زیست شناسی، جهرم، ایران

^۲ دانشگاه آزاد اسلامی، واحد مرودشت، گروه زیست شناسی، مرودشت، ایران
* لیسانی تهییله مسلمه؛

فارس، جهرم، فلکه شهید چمران، دانشگاه آزاد اسلامی جهرم، معاونت آموزشی
تلفن: ۰۷۹۱۳۳۳۱۰۱۹، دوره‌پیش: ۰۷۹۱۳۹۱۴۶۲۵.

پست الکترونیک: Dr.hemayatkah@yahoo.com

تاریخ پذیرش نهایی: ۹۲/۷/۱۳، تاریخ دریافت: ۹۲/۷/۱۴

میلی‌لیتری از قلب حیوان به‌طور مستقیم خون‌گیری به‌عمل آمده و پس از سانتریفیوژ کردن نمونه‌ها به‌مدت ۱۰ دقیقه با سرعت ۳۰۰۰ دور، سرم خون جدا شد و در دمای ۲۰-۲۵ درجه سانتی‌گراد نگهداری شد. غلظت هورمون‌های FSH، LH توسط کیت‌های مخصوص ساخت شرکت ایرما تیوب به‌شماره سریال ۲۵۰۹۲۰۱۲ و هورمون‌های استروژن و پروژسترون توسط کیت‌های مخصوص ساخت شرکت ایرما تیوب به‌شماره سریال ۲۵۰۹۲۰۴۰ به‌روش الیزا اندازه‌گیری شد. نتایج به کمک نرم افزار SPSS (ویرایش ۱۸) و آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه (ANOVA) و دانکن مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. میانگین و انحراف معیار داده‌ها محاسبه شد و $P < 0.05$ به عنوان سطح معنی‌دار آماری در نظر گرفته شد. بر اساس آزمون آماری دانکن، در هر گروه اگر حداقل یک حرف مشترک وجود داشته باشد نشان دهنده معنی‌دار بودن نتایج است [۱۲].

نتایج

نتایج حاصل از بررسی تغییرات وزن بدن و میزان هورمون LH نشان داد که اختلاف معنی‌داری بین گروه‌های تجربی، شاهد و کنترل وجود ندارد (جدول شماره ۱). گروه‌های تجربی دریافت کننده فلوکستین با غلظت‌های ۱۰ و ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن در مقایسه با گروه کنترل کاهش معنی‌داری را در غلظت FSH و استروژن نشان دادند ($P < 0.05$). هم‌چنین، حیوانات دریافت کننده فلوکستین با غلظت ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن در مقایسه با گروه کنترل کاهش معنی‌داری در غلظت پروژسترون سرم خون را نشان دادند ($P < 0.05$).^(P)

بحث

طی سه دهه اخیر داروی فلوکستین به‌طور گسترده برای درمان افسردگی در دنیا تجویز می‌شود. به‌علت طولانی بودن دوره بیماری افسردگی، ممکن است که این دارو در طول بارداری فرد نیز مورد استفاده قرار گیرد [۱۳]. نتایج حاصل از تحقیق حاضر نشان داد که فلوکستین با دوزهای ۱۰ و باعث کاهش معنی‌دار هورمون استروژن و FSH گردیده و فقط با دریافت دوز ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم میزان هورمون پروژسترون کاهش می‌یابد. در گروه‌های تجربی ۲ و ۳ میزان FSH نسبت به گروه کنترل کاهش معنی‌داری را نشان داد که احتمالاً می‌تواند اثر وابسته به دوز دارو باشد. در تحقیق مشابه بر روی اثر فلوکستین بر روی میزان پرولاکتین سرم خون نشان داده شد که با افزایش غلظت دارو سطح پرولاکتین سرم افزایش می‌یابد [۱۴].

تغییر معنی‌داری مشاهده نمی‌شود [۶]. فلوکستین باعث درمان بیماری انزال زودرس می‌شود [۷]. تحقیقات انجام شده نشان می‌دهند که فلوکستین در مقدار حداقل خود تاثیری بر ترشح FSH، GnRH و LH ندارد [۸]. این دارو در درمان گرگر فتیگی پس از یائسگی نیز موثر است [۹]. تحقیقات نشان می‌دهد که فلوکستین در درمان اختلالات فویبای جنسی موثر نبوده است [۱۰]. در مطالعه‌ای دیگر مشخص شد که پاروکستین و آمی‌تریپ‌تیلین که از داروهای ضد افسردگی سه حلقه‌ای می‌باشند، میزان غلظت هورمون تستوسترون را کاهش می‌دهند [۱۱]. تاکنون گزارشی مبنی بر اثر داروی فلوکستین بر محور هورمونی هیپوفیز-گناد در موش‌های صحرایی ماده منتشر نشده است. از طرف دیگر بررسی کلی نتایج حاصل از مطالعات فوق نشان می‌دهد که داروهای ضد افسردگی احتمالاً با هورمون‌های جنسی در هر دو جنس تداخل اثر دارند. به علاوه، شواهد نشان می‌دهند که میزان مصرف داروهای ضد افسردگی در زنان در مقایسه با مردان بیشتر است. بنابراین، تحقیق حاضر به‌منظور ارزیابی تاثیر احتمالی این دارو بر هورمون‌های محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-گناد در موش‌های صحرایی ماده انجام شد.

مواد و روش‌ها

برای انجام این مطالعه تجربی کلیه اصول اخلاقی کار با حیوانات آزمایشگاهی رعایت شده است. در این تحقیق از ۴۰ سرمهشکر ماده بالغ نژاد ویستار به وزن تقریبی ۱۸۰-۲۰۰ گرم و سن ۱۰۰-۱۲۰ روز تهیه شده از مرکز پرورش و نگهداری حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه آزاد اسلامی واحد چهرم استفاده شد. حیوانات در شرایط ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی نگهداری شدند. برای تغذیه موش‌ها از غذای استاندارد فشرده شده (Pellet) استفاده گردید. حیوانات به ۵ گروه ۸ تایی تقسیم شدند که عبارت بودند از: گروه کنترل که هیچ دارویی دریافت نکرد؛ گروه شاهد که آب مقطمر به عنوان حلال دارو دریافت کرد؛ گروه‌های تجربی ۱، ۲ و ۳ که به ترتیب مقادیر ۵، ۱۰ و ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن فلوکستین به صورت روزانه و به‌روش درون صفاقی و به مدت ۴ هفته دریافت کردند. شایان ذکر است در این تحقیق، دوز کشنه فلوکستین (LD₅₀)، ۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم تعیین گردید، بنابراین از دوزهای زیر کشنه یعنی ۵، ۱۰، ۲۰ و میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن استفاده شد. فلوکستین از شرکت داروسازی دکتر عیبدی تهیه گردید. بعد از پایان دوره آزمایش، کلیه حیوانات به‌وسیله ترازوی دیجیتالی ساخت ژاپن با دقت ۰/۰۱ گرم توزین گشته و سپس با اتر بی‌هوش شدند. به‌وسیله سرنگ ۵

جدول شماره ۱- مقادیر هورمون‌های جنسی و همچنین وزن بدن در گروه‌های مورد مطالعه (میانگین ± انحراف معیار).

پارامتر	کنترل	شاهد	تجربی ۱ Fluoxetine 5mg/kg	تجربی ۲ Fluoxetine 10mg/kg	تجربی ۳ Fluoxetine 20mg/kg
هورمون FSH IU/L	۷/۱±۰/۷۷	۷/۴±۰/۴۲	۵/۶±۰/۰۵۳	۴/۴±۰/۷۶	۴/۲±۱/۲
هورمون LH IU/L	۵/۹±۰/۶۲	۵/۸±۰/۵۴	۵/۷±۰/۴۷	۴/۶±۰/۶۸	۳/۴±۰/۵۸
استروژن Pg/ml	۳۹۸/۲±۱۸/۲۷	۳۹۰/۴±۱۳/۲۷	۳۶۷/۶±۱۵/۵۹	۲۲۸/۵±۵۳/۷۸	۱۶۳/۲±۴۷/۴۸
پروژسترون Ng/ml	۱/۷۱±۰/۷۷	۱/۵۱±۰/۱۶	۰/۰۷۳ ±۰/۲۶	۰/۶۲±۰/۱۷	۰/۴۰±۰/۴۰
وزن بدن (گرم)	۱۶/۲±۴/۷	۱۵/۴±۲/۲	۱۴/۹±۱/۳	۱۳/۶±۳/۲	۱۲/۷±۲/۶

حروف متفاوت در هر ستون بیان گر معنی داری در سطح ($P < 0.05$) می‌باشد.

افزایش ایجاد شده در پرولاکتین را ناشی از این اثر دانست [۱۹]. هورمون پروژسترون نیز تحت تاثیر هورمون‌های FSH و LH از جسم زرد و سلول‌های گرانولوزا و تکا ترشح می‌شود. با استفاده از نتایج حاصل از این تحقیق و با توجه به کاهش پروژسترون در اثر تیمار با دوز حداقل دارو و عدم تغییر معنی دار LH در این دوز می‌توان نتیجه گرفت احتمالاً مکانیسم‌های فیدبکی تنظیم کننده غلظت LH فعال شده‌اند و تغییرات غلظت LH را تعدیل کرده‌اند. کاهش ناچیزی که در غلظت LH مشاهده می‌شود می‌تواند با افزایش پرولاکتین ارتباط داشته باشد [۲۰]. نشان داده شده است که افزایش پرولاکتین از طریق کاهش ترشح LH و GnRH باعث ناباروری می‌شود [۲۱]. هم‌چنین، بیان شده است که افزایش پرولاکتین باعث مهار ترشح ضربانی LH شده و ساخت استروژن به وسیله سلول‌های گرانولوزا را مهار می‌کند؛ به عبارت دیگر با افزایش میزان پرولاکتین و کاهش میزان ترشح استروژن، ترشح LH نیز کاهش می‌یابد [۲۲]. در یک مطالعه دیگر نشان داده شد که غلظت زیاد پرولاکتین باعث کاهش گیرنده‌های FSH و تولید استروژن و پروژسترون می‌شود [۲۳].

نتیجه‌گیری

دریافت درون صفاقی فلوکستین با دوزهای ۱۰ و ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن باعث کاهش معنی دار سطح سرمی هورمون‌های استروژن و FSH شده و هم‌چنین فلوکستین با دوز ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن باعث کاهش معنی دار غلظت سرمی پروژسترون می‌گردد، هرچند بر میزان هورمون LH بی تاثیر است.

احتمالاً کاهش ترشح گنادوتروپین‌ها از جمله FSH در غلظت‌های ۱۰ و ۲۰ میلی‌گرم در تحقیق حاضر ناشی از افزایش میزان پرولاکتین است، زیرا نشان داده شده است که با افزایش پرولاکتین میزان آزادسازی ضربانی GnRH کاهش یافته و در نتیجه میزان ترشح گنادوتروپین‌ها کاهش می‌یابد [۱۴]. از دیگر اثرات افزایش پرولاکتین تاثیر بر آزادسازی TRH (هورمون آزاد کننده تیروئید) است که باعث کاهش ترشح TRH و در نتیجه باعث مهار ترشح TSH (هورمون تحریک‌کننده تیروئید) و کاهش هورمون‌های تیروئید می‌شود، که این عمل خود می‌تواند باعث کاهش حساسیت سلول‌های لوئوتروف در هیپوفیز نسبت به ترشح GnRH گردد [۱۵]. بیان شده است که FSH، بر خلاف LH تنها به وسیله استروئیدهای گنادی تنظیم نمی‌شود بلکه فاکتورهایی که از پروتئین‌های سلول‌های گرانولوزا هستند نیز غلظت این هورمون را تحت تاثیر قرار می‌دهند و باعث آزادسازی FSH از هیپوفیز می‌شوند. اینهیبتین میزان ترشح استروژن‌های تخدمان را کاهش داده و اکتیوین ترشح آن را افزایش می‌دهد [۱۶]. دوپامین مهم‌ترین عامل تنظیم کننده پرولاکتین است. اصلی‌ترین مکانیسم افزایش پرولاکتین در نتیجه مصرف فلوکستین ناشی از تاثیر آنتاگونوستی دارو بر گیرنده‌های دوپامینی و در نتیجه کاهش اثرات دوپامین است. فلوکستین با کاهش میزان اثرات دوپامین باعث افزایش پرولاکتین شده و با افزایش پرولاکتین می‌تواند غلظت گنادوتروپین‌ها را تحت تاثیر خود قرار دهد [۱۸، ۱۷]. به علاوه، آنتاگونوست‌های گیرنده‌های هیستامینرژیک و آدرنرژیک موجب تحریک ترشح پرولاکتین می‌شوند. با توجه به اثرات آنتاگونوستی فلوکستین بر گیرنده‌های هیستامینرژیک و آدرنرژیک می‌توان

زیست شناسی تکوینی که در اجرای این تحقیق همکاری صمیمانه‌ای داشته‌اند، تقدیر و تشکر می‌شود.

References:

- [1] Stimmel GL, Gutierrez MA. Sexual dysfunction and psychotropic medications. *CNS Spectr* 2006; 11(8 Suppl 9): 24-30.
- [2] Wernli KJ, Hampton JM, Trentham-Dietz A, Newcomb PA. Antidepressant medication use and breast cancer risk. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2009; 18(4): 284-90.
- [3] Blass DM, Chuen M. Olanzapine-associated hypothermia. *Psychosomatics* 2004; 45(2): 135-9.
- [4] Urban R, Velduis JD. A selective serotonin reuptake inhibitor, fluoxetine hydrochloride, modulates the pulsatile release of prolactin in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164(1 Pt 1): 147-52.
- [5] Lawrence H, Price M, Dennis S, Charney D, Pedro L and et al. Effects of Desipramine and Fluvoxamine Treatment on the Prolactin Response to TryptophanSerotonergic Function and the Mechanism of Antidepressant Action. *Jama Psychiatry* 1989; 46(7) 625-31.
- [6] Mokhtari M, Shariati M, Tavakoli F. Effect of fluvoxamine on concentration of testosterone, FSH, LH and histological changes in testis in adult male rat. *Feyz* 2007; 10(4): 54-6. [in Persian].
- [7] Rezakhaniha B, Khoshdel A. Comparative Study of Therapeutic Effects of Two Medicinal Procedures of Fluoxetine in Premature ejaculation. *J Army Univ Med Sci I.R. Iran* 2011; 8(4): 299-304. [in Persian]
- [8] Cella S, Penalva A, Locatelli V. Nauroendocrine With Fluvaxamine, Animal Data, Br. *J Clin Pharmacol* 1983; 12(5): 3575-645.
- [9] Ghomian N, Tavasoli F, Lotfalizadeh M. Comparison of fluoxetine with a placebo in treating postmenopausal hot flash. *J Birjand Univ Med Sci* 2009; 15(4): 5-11. [in Persian]
- [10] Seraji M, Dadfar M. The Efficacy of Cognitive- Behavioral Therapy, Fluoxetine, and Their Combination in Women with Sexual Phobia. *Iran J Psychiatry Clin Psychol (Andeesheh Va Raftar)* 2005; 11(42): 282-78. [in Persian]
- [11] Deuschle M, Luppa P, Gilles M, Hamann B, Heuser I. Antidepressant Treatment and Dehydroepiandrosteron Sulfate: Different Effects of Amitriptyline and Paroxetine. *Neuropsychobiology* 2004; 50(3): 252-6.
- [12] Bassiri A. Statistical Designs in Agricultural Sciences. Shiraz University Press; 1999. p. 50-6.
- [13] Volz HP, Laux P. Potential treatment for subthreshold and mild depression: A comparison of St. John's wort extracts and fluoxetine. *Compr Psychiatry* 2000; 41(2 Suppl 1): 133-7.
- [14] Uday G, Pravinkumar B, Manish W, Sudhir U. LHRH antagonist attenuates the effect of fluoxetine on marble-burying behavior in mice. *Eur J Pharmacol* 2007; 563(3): 155-9.
- [15] Krüger TH, Haake P, Hartmann U, Schedlowski M, Exton MS. Orgasm-induced prolactin secretion: feedback control of sexual drive? *Neurosci Biobehav Rev* 2002; 26(1): 31-44.
- [16] Laurent P, Becker JA, Valverde O, Ledent C, de Kerchove d'Exaerde A, Schiffmann SN, et al. The Prolactin Releasing Peptide Antagonizes the Opioid System Through its Receptor, GPR10. *Nat Neurosci* 2005; 8(12):1735-41.
- [17] Bymaster F, Zhang W, Carter P, Shaw J, et al. Fluoxetine, but not other selective serotonin uptake inhibitors, increases norepinephrin and dopamine extracellular levels in proferontal cortex. *Psychopharmacology* 2002; 160(4): 353-361.
- [18] Jones HM, Pilosky LS. Dopamin and antipsychotic drug action revisited. *Br J Psychiatry* 2002; 18(2): 271-5.
- [19] Porter MB, Brumsted JR, Sites CK. Effect of Prolactin on Follicle-Stimulating Hormone Receptor Binding and Progesterone Production in Cultured Portine Granulosa Cells. *Fertil Steril* 2000; 73(1): 99-105.
- [20] Gould GG, Altamirano AV, Javors MA, Frazer A. Acomparison of the Chronic Treatment Effect, of Venlafaxine and Other Antidepressants on Sertomin and Norepinephrine Transporters. *Biol Psychiatry* 2006; 56(9): 408-14.
- [21] Taylor GT, Farr S, Klinga K, Weiss J. Chronic Fluoxetine Suppresses Circulating Estrogen and Enhanced Special Learning of Estrogen Treated Ovariectomized Rats. *Psychoneuroendocrinology* 2004; 29(10): 1241-9.
- [22] Borowski A. Pituitary Hormone. *Neroendocrinology* 2006; 9(6): 46-53.
- [23] Villanueva LA, Méndez I, Ampuero S, Larrea F. The prolactin inhibition of follicle-stimulating hormone-induced aromatase activity in cultured rat granulosa cells is in part tyrosine kinase and protein kinase-C dependent. *Mol Hum Reprod* 1996; 2(10): 725-31.

تشکر و قدردانی

یافته‌های پژوهش حاضر از پایاننامه کارشناسی ارشد استخراج گردیده است. بدینوسیله از مسئول محترم آزمایشگاه