

تأثیر ایمپلنت ملاتونین بر چرخه فحلی و عملکرد کبد و کلیه سگ ماده

اصغر مقیسه*^۱، حسین صحرایبی^۱، آرین رجیبی^۱، محمد سعید احراری خوافی^۱

محمد عباس زاده حصیری^۱، سینا ضیغمی^۱

۱. گروه علوم درمانگاهی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شیراز، شیراز- ایران.

پذیرش: ۱۸ تیرماه ۱۴۰۱

دریافت: ۲۰ اردیبهشت ماه ۱۴۰۱

چکیده

افزایش ملاتونین در گونه‌های مختلف حیوانات نقش تحریک‌کننده و مهارکننده فرایندهای تولیدمثلی دارد. کنترل چرخه فحلی با استفاده از روش‌های هورمونی با حداقل عوارض و با تجویز آسان در تولیدمثل سگ اهمیت زیادی دارد. هدف از این مطالعه بررسی تأثیر ایمپلنت ملاتونین ۱۸ میلی‌گرمی بر برخی فاکتورهای تولیدمثلی و عملکرد کلیه و کبد در سگ‌های ماده بود. ده قلاده سگ ماده بالغ غیر آبستن از نژاد مخلوط (۵ سگ در گروه ایمپلنت ۱۸ میلی‌گرمی ملاتونین زیرپوست گردن و ۵ سگ در گروه شاهد) به مدت نه هفته تحت مطالعه قرار گرفتند. نمونه خون، معاینه اولتراسونوگرافی تخمدان و بررسی سایتولوژی واژن به صورت هفتگی انجام شد. تغییرات میانگین غلظت استروژن، پروژسترون، کراتینین، ALT، ALP، BUN و قطر تخمدان بین دو گروه تفاوت معنی‌داری نداشت. بررسی هورمونی و سایتولوژی واژن حاکی از طی شدن طبیعی چرخه‌های فحلی بود. در نتیجه، قرار دادن ایمپلنت ملاتونین ۱۸ میلی‌گرمی زیر پوست گردن نتوانست به شکل معنی‌داری باعث تغییر در فاکتورهای تولید مثلی سگ‌های ماده شود، همچنین تأثیر نامطلوبی بر عملکرد کبد و کلیه نداشت.

واژه‌های کلیدی: سگ، ایمپلنت ملاتونین، استروژن، پروژسترون، کراتینین

مقدمه

ملاتونین در سگ دارای ریتم شبانه روزی قابل شناسایی در خون محیطی است و گیرنده‌هایی برای ملاتونین در مغز سگ شناسایی شده‌است (۲۳). هورمون‌های جنسی مانند پروژسترون، استروژن و تستوسترون در گنادها و به میزان کمتر در آدرنال تولید می‌شوند که البته هورمون‌های تولیدی به‌وسیله آدرنال نمی‌تواند جایگزین تولید هورمونی گناد شود (۲۱). پروژسترون هورمون تنظیم‌کننده اصلی چرخه‌های فحلی در پستانداران است که باعث کاهش تعداد پالس‌های LH و مهار ترشح LH می‌شود. زمانی که میزان پروژسترون خون کاهش می‌یابد ترشح LH از هیپوفیز افزایش می‌یابد. به دنبال افزایش تعداد پالس LH، افزایش سریع استرادیول رخ می‌دهد که با تحریک هیپوتالاموس باعث غلیان LH و طی شدن مراحل انتهایی بلوغ فولیکول، تخم‌گذاری و رها شدن تخمک می‌شود (۲۰). هورمون‌های مختلفی از جمله پروژسترون، پروژستازن، اندروژن، و انواع هورمون‌های محرک فعالیت تخمدان، به صورت مستقیم و غیر مستقیم،

ملاتونین یک نورهورمون است که در تمام مهره‌داران به شکل عمدتاً به‌وسیله غده پینه‌آل یا اپی‌فیز با الگوی شبانه‌روزی تولید می‌شود که به‌وسیله هیپوتالاموس کنترل می‌شود، و بدین ترتیب میزان ملاتونین در طی شب افزایش و در طی روز کاهش می‌یابد و در پستانداران موجب تنظیم چرخه‌های شبانه‌روزی و فصلی می‌شود (۱۳). ملاتونین به‌وسیله سایر بافت‌ها از جمله شبکیه، پوست و دستگاه گوارش نیز تولید می‌شود (۲) و اثرات مثبت فراوانی از جمله کاهش درد، تکامل سیستم ایمنی، خواص آنتی‌اکسیدان و ضد سرطانی دارد (۱۶، ۲۴ و ۲۶). ملاتونین در حیواناتی که الگوی تولید مثلی روز-کوتاه دارند، باعث جلو افتادن فصل تولید مثلی می‌شود و در این حالت ملاتونین نقش پیش‌فعالی گنادها را دارد (۸)، در حالی که در همستر سوری و جانگاری ایمپلنت ملاتونین با اثرات سرکوب‌کننده باعث کاهش فعالیت تولید مثلی آن‌ها می‌شود (۷). بر اساس مطالعات صورت گرفته



ارزیابی قطر و نمای التراسوند تخمدان‌ها (۱) در هفته‌های ۱، ۳، ۵، ۷ و ۹ صورت گرفت.

در طی مطالعه، پنج میلی‌لیتر خون از ورید وداچ به صورت هفتگی اخذ شد و سرم آن با سانتریفیوژ با دور ۳۰۰۰ در دقیقه و به مدت ده دقیقه جداسازی و در ۲۰- درجه سانتی‌گراد تا زمان اندازه‌گیری آنزیم‌ها و هورمون‌ها نگهداری شد. در نمونه سرم‌های جدا شده غلظت استروژن و پروژسترون به شکل هفتگی و مقادیر BUN، کراتینین، ALT و ALP در هفته‌های ۱، ۳، ۵، ۷ و ۹ اندازه‌گیری شد.

هورمون‌ها با کیت تجاری و روش ایزای ساندویچی فاز جامد، استروژن (دیامترا[®])، ایتالیا؛ حساسیت اندازه‌گیری ۸/۶۸ پیکوگرم/میلی لیتر، ضریب تغییرات (C.V.) کمتر از ۹٪ و پروژسترون (دیامترا[®])، ایتالیا؛ حساسیت اندازه‌گیری ۰/۰۵ نانوگرم/میلی لیتر، ضریب تغییرات (C.V.) کمتر از ۹٪، اندازه‌گیری شدند. مقادیر BUN، کراتینین، ALT و ALP با روش‌های استاندارد و کیت‌های تجاری (پارس آزمون، تهران، ایران) و دستگاه اتوآنالیزر بیوشیمیایی (Alpha Classic AT++, Sanjesh, Iran) اندازه‌گیری شد.

به‌منظور آنالیز آماری داده‌های به دست آمده از نرم افزار آماری MedCalc 12 و روش‌های آماری Repeated measure ANOVA برای ارزیابی تغییرات فاکتورها در بین زمان‌های مختلف در هر گروه و آزمون T-test برای مقایسه فاکتورها بین دو گروه استفاده شد. مقادیر داده‌ها به صورت انحراف معیار \pm میانگین گزارش شده‌است. در تجزیه و تحلیل آماری، P کمتر از ۰/۰۵ به‌عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد.

نتایج

حداکثر و حداقل غلظت استرادیول در گروه درمان به ترتیب $48/28 \pm 44/85$ و $86/02 \pm 48/13$ پیکوگرم در میلی‌لیتر بود. این مقادیر در گروه کنترل به ترتیب $33/46 \pm 6/04$ و $19/72 \pm 17/9$ پیکوگرم/میلی لیتر به دست آمد. تفاوت میانگین غلظت استرادیول بین دو گروه درمان و شاهد معنی‌دار بود، اما بین سگ‌های هر گروه در طول مطالعه معنی‌دار نبود (جدول ۱).

به منظور مدیریت چرخه فحلی سگ استفاده شده‌است که گاهی عوارض جدی را در پی داشته‌است. کنترل چرخه فحلی سگ با استفاده از روش‌های هورمونی با حداقل عوارض و با تجویز آسان اهمیت دارد. این مطالعه به منظور بررسی تأثیر احتمالی ایمپلنت ملاتونین (۱۸ میلی گرم) بر فاکتورهای تولیدمثلی سگ ماده و عملکرد کبد و کلیه انجام شده است.

مواد و روش کار

ده قلاده سگ ماده بالغ سالم غیرآبستن از نژاد مخلوط (۵ قلاده سگ ماده در گروه درمان و ۵ قلاده در گروه شاهد) انتخاب شدند. دو هفته قبل از شروع مطالعه، قرص ضد انگل (کنیورم[®])، ۰/۷ میلی گرم/کیلوگرم، خوراکی؛ بیووتا، جمهوری چک) خوراندند و سگ‌ها با غذای تجاری (نوتری پت[®])، بهینتاش، ایران) تغذیه شدند. محل نگهداری سگ‌ها به‌صورت قفس‌های انفرادی بود و نور آن با زمان سنج به صورت ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی تنظیم شد. بعد از دو هفته و سازگار شدن سگ‌ها با محیط، ایمپلنت‌های ملاتونین (رگولین[®])، ۱۸ میلی گرم، سوا سانت انیمال، فرانسه) با اپلیکاتور آن زیر پوست گردن سگ‌ها در گروه‌های درمانی کاشته شد و در گروه شاهد از دارونما استفاده شد. بررسی اثر ملاتونین در سگ‌های ماده با گرفتن نمونه سایتولوژی از واژن و رنگ آمیزی گیمسا برای بررسی چرخه فحلی بر اساس تعداد و ترکیب سلول‌های بافت پوششی انتهای واژن (پرواستروس با وجود گلبول قرمز و نوتروفیل و تعداد زیاد انواع سلول‌های پوششی، استروس با وجود بیش از ۸۰ درصد سلول‌های شاخی، ابتدای دی استروس تعداد زیادی نوتروفیل و ترکیب انواع سلول‌های شاخی و غیر شاخی و مت استروم، اواسط دی استروس با وجود موکوس و انواع سلول‌های غیرشاخی و فوم سل‌ها و انتهای دی استروس با وجود بقایای سلولی و تعداد کمی سلول‌های پوششی، آنستروس با وجود تعداد بسیار کمی سلول‌های پوششی اکثرا پارابازال و اینترمدیت کوچک) (۲۰) و معاینه التراسونوگرافی رحم و تخمدان‌ها با استفاده از دستگاه التراسوند دامپزشکی (SIUI 900V, China) مجهز به پروب میکروکانوکس ۳/۵-۷/۵ مگاهرتز از روی شکم برای

تغییرات غلظت آنزیم‌های کبدی و تفاوت غلظت آن‌ها بین دو گروه درمان و شاهد به لحاظ آماری تفاوتی نداشت. میانگین حداکثر و حداقل غلظت آنزیم ALP در گروه درمان و شاهد به ترتیب $۱۷/۴۰ \pm ۱۱/۹۹$ و $۴۲/۴ \pm ۱۹/۲۶$ و $۹۱/۲۵ \pm ۸۳/۷۶$ و آنزیم ALT به ترتیب $۲۳/۴۰ \pm ۱۶/۱۹$ و $۵۰/۲۲ \pm ۴۹/۶۶$ واحد/لیتر و برای $۱۷/۳۳ \pm ۴/۷۲$ و $۹ \pm ۸/۵۴$ واحد/لیتر بود (جدول ۱). روند تغییرات غلظت BUN و کراتینین و تفاوت میانگین غلظت آن‌ها بین دو گروه درمان و شاهد به ترتیب حداقل مقدار BUN در دو گروه درمان و شاهد به ترتیب $۸/۹۰$ و $۲۶/۶ \pm ۳/۴۶$ ، $۳/۴۴ \pm ۱/۶۲$ ، $۱۹/۳۳ \pm ۲/۱۵$ و $۹/۶ \pm$ میلی‌گرم/دسی‌لیتر بود. حداکثر و حداقل مقدار کراتینین در دو گروه درمان و شاهد به ترتیب $۰/۱۴ \pm ۱/۰۷$ ، $۰/۵۷ \pm ۰/۰۵$ ، $۰/۲۳ \pm ۰/۱۸$ و $۰/۵۲ \pm ۰/۰۶$ میلی‌گرم/دسی‌لیتر بود (جدول ۱).

حداکثر و حداقل غلظت پروژسترون در گروه درمان به ترتیب $۹/۹۵ \pm ۱۸/۶۳$ و $۰/۳ \pm ۰$ نانوگرم/میلی‌لیتر و در گروه شاهد به ترتیب $۱۵/۲۶ \pm ۴۷/۲۹$ و $۰/۳ \pm ۰$ نانوگرم/میلی‌لیتر بود. تفاوت غلظت پروژسترون بین دو گروه درمان و شاهد نیز معنی‌دار نبود (جدول ۱). روند تغییرات اندازه تخمدان راست و چپ در هر دو گروه و تفاوت میانگین اندازه تخمدان‌ها در هفته‌های مختلف و بین دو گروه از لحاظ آماری معنی‌دار نبود. حداکثر و حداقل اندازه تخمدان راست و چپ در گروه درمان به ترتیب $۱۱/۲۵ \pm ۲/۲۰$ و $۹/۱۸ \pm ۰/۳۷$ میلی‌متر برای تخمدان راست و $۱۲ \pm ۲/۷۷$ و $۹/۴۰ \pm ۱/۴۰$ میلی‌متر برای تخمدان چپ بود. حداکثر و حداقل اندازه تخمدان راست و چپ در گروه شاهد به ترتیب $۹/۹۷ \pm ۳/۴۳$ و $۸/۳۸ \pm ۲/۷۲$ میلی‌متر برای تخمدان راست و $۱۰/۴۰ \pm ۱/۵۲$ و $۹/۰۴ \pm ۱/۵۲$ میلی‌متر برای تخمدان چپ بود (جدول ۱).

جدول ۱- تغییرات میانگین قطر تخمدان، غلظت استرادیول، پروژسترون، ALT، ALP، BUN و کراتینین در سگ‌های ماده بالغ نژاد مخلوط در گروه شاهد (تعداد ۵) و گروه تحت درمان با ایمپلنت ملاتونین ۱۸ میلی‌گرمی در طی ۶۳ روز

فاکتور	گروه	روز ۷	روز ۱۴	روز ۲۱	روز ۲۸	روز ۳۵	روز ۴۲	روز ۴۹	روز ۵۶	روز ۶۳
قطر تخمدان راست (mm)	ملاتونین	$۱۱/۲۵ \pm ۲/۲۰$								
	شاهد	$۹/۲۹ \pm ۴/۶۴$								
قطر تخمدان چپ (mm)	ملاتونین	$۹/۴۰ \pm ۲/۹۱$								
	شاهد	$۱۰/۴۰ \pm ۶/۳۵$								
استرادیول (pg/ml)	ملاتونین	$۷۸/۹۴ \pm ۴۷/۴۵$	$۶۲/۱۴ \pm ۴۲/۷۴$	$۸۳/۳۴ \pm ۵۴/۱۲$	$۶۶/۲۸ \pm ۳۷/۹۶$	$۶۶/۸۴ \pm ۴۷/۲۱$	$۸۰ \pm ۵۵/۲۵$	$۵۸/۲۸ \pm ۴۴/۸۵$	$۶۹/۷۸ \pm ۵۵/۹۹$	$۸۶/۰۲ \pm ۴۸/۱۳$
	شاهد	$۳۰ \pm ۱۵/۴۲$	$۳۳/۴۶ \pm ۶/۰۴$	$۱۹/۷۲ \pm ۱۷/۹$	$۲۲/۶۳ \pm ۱۱/۹۸$	$۲۹/۳۶ \pm ۱۰/۹۷$	$۲۴/۷۳ \pm ۹/۱۲$	$۲۲/۸۶ \pm ۱۲/۳۵$	$۳۰/۴۳ \pm ۷/۵۰$	$۲۵/۵۳ \pm ۷/۷۳$
پروژسترون (ng/ml)	ملاتونین	$۹/۹۵ \pm ۱۸/۶۳$	$۹/۳۸ \pm ۱۳/۵۰$	$۱/۸۹ \pm ۳/۵۶$	$۲/۸۶ \pm ۳/۷۴$	$۰/۳ \pm ۰$	$۰/۳ \pm ۰$	$۲/۱۱ \pm ۴/۰۵$	$۰/۳ \pm ۰$	$۰/۳ \pm ۰$
	شاهد	$۱۵/۴۷ \pm ۲۶/۲۹$	$۱۵/۰۹ \pm ۲۵/۶۲$	$۱۳/۹۳ \pm ۱۳/۶۸$	$۶/۱۱ \pm ۱۰/۰۶$	$۰/۳ \pm ۰$	$۰/۹۱ \pm ۱۰/۰۶$	$۰/۳ \pm ۰$	$۰/۳ \pm ۰$	$۰/۳ \pm ۰$
ALT (IU/L)	ملاتونین	$۲۲/۸ \pm ۱۳/۹۸$								
	شاهد	$۹ \pm ۸/۵۴$								
ALP (IU/L)	ملاتونین	$۴۲/۴ \pm ۱۹/۲۶$								
	شاهد	$۹۱/۲۵ \pm ۸۳/۷۶$								
BUN (mg/dl)	ملاتونین	$۱۴/۹۸ \pm ۱/۵۰$								
	شاهد	$۹/۶ \pm ۸/۹۰$								
کراتینین (mg/dl)	ملاتونین	$۱/۰۷ \pm ۰/۱۴$								
	شاهد	$۰/۶ \pm ۰/۵۲$								

تلاش شد که سگ‌ها بر اساس مرحله چرخه فحلی در دو گروه به طور مشابه تقسیم شوند. همان‌طور که ارزیابی‌ها نشان می‌دهد سگ‌هایی که در دو گروه در ابتدای مطالعه در مرحله آنستروس بودند تا آخر مطالعه هم در مرحله

در جدول ۲ تغییرات سیتولوژی واژن سگ‌ها در گروه ملاتونین و شاهد درج شده است. در ابتدای مطالعه سگ‌ها بر اساس چرخه فحلی انتخاب نشدند یا همزمان سازی فحلی با استفاده از هورمون‌ها برای آن‌ها انجام نشد، اما



آنستروس بودند و سگ‌هایی که در مرحله دی‌استروس بودند بعد از گذشت چند هفته وارد آنستروس شدند و تا آخر دوره مطالعه آنستروس بودند. تغییرات هورمون پروژسترون هم در دو گروه موید این تغییرات است.

جدول ۲- تغییرات مراحل چرخه فحلی بر اساس سیتولوژی واژن سگ‌های ماده در گروه شاهد (تعداد ۵) و گروه ایمپلنت ملاتونین (تعداد ۵) در طی ۶۳ روز

گروه	روز ۷	روز ۱۴	روز ۲۱	روز ۲۸	روز ۳۵	روز ۴۲	روز ۴۹	روز ۵۶	روز ۶۳
ملاتونین	دی‌استروس	دی‌استروس	آنستروس	آنستروس	آنستروس	آنستروس	آنستروس	آنستروس	آنستروس
ملاتونین	آنستروس	آنستروس	آنستروس	آنستروس	آنستروس	آنستروس	آنستروس	آنستروس	آنستروس
ملاتونین	دی‌استروس	آنستروس	آنستروس	آنستروس	آنستروس	آنستروس	آنستروس	آنستروس	آنستروس
ملاتونین	دی‌استروس	دی‌استروس	دی‌استروس	آنستروس	آنستروس	آنستروس	آنستروس	آنستروس	آنستروس
شاهد	آنستروس	آنستروس	آنستروس	آنستروس	آنستروس	آنستروس	آنستروس	آنستروس	آنستروس
شاهد	دی‌استروس	دی‌استروس	دی‌استروس	آنستروس	آنستروس	آنستروس	آنستروس	آنستروس	آنستروس
شاهد	دی‌استروس	دی‌استروس	دی‌استروس	آنستروس	آنستروس	آنستروس	آنستروس	آنستروس	آنستروس
شاهد	آنستروس	آنستروس	آنستروس	آنستروس	آنستروس	آنستروس	آنستروس	آنستروس	آنستروس
شاهد	دی‌استروس	آنستروس	آنستروس	آنستروس	آنستروس	آنستروس	آنستروس	آنستروس	آنستروس

بحث

پروژسترون مشاهده نشد، احتمالاً منبع تولید پروژسترون خارج گنادی بوده است و تجویز ملاتونین در گروه درمان و سگ‌های عقیم نشده با اثر بر منابع گنادی و خارج گنادی تولید پروژسترون سبب کاهش غلظت پروژسترون شده است (۲۲). مطالعه اثر تجویز ملاتونین بر هورمون‌های استروئیدی آدرنال در سگ‌های نر و ماده عقیم شده مبتلا به توقف چرخه رویش مو یا Alopecia X نشان داد که ملاتونین باعث افزایش غیر معنی‌دار میزان پروژسترون در سگ‌هایی شد که رویش مجدد مو داشتند و میزان هورمون‌های ۱۷-هیدروکسی پروژسترون، تستوسترون، آندروستندیون و استرادیول نیز پس از چهار ماه تجویز ملاتونین تغییری نکرد که احتمالاً دلیل آن استفاده از حیوانات عقیم شده در این مطالعه است؛ چون در تحقیق قبلی این گروه (۴) که روی سگ‌های نر و ماده عقیم نشده انجام شده است، ملاتونین توانسته بود غلظت هورمون‌های جنسی را تغییر دهد و به نظر می‌رسد که اثر اصلی ملاتونین بر هورمون‌های جنسی، از طریق ترشح گنادوتروپین و اثر بر تولید گنادی هورمون‌های جنسی است (۱۲). تجویز ملاتونین در سگ‌هایی که رویش مجدد مو داشتند همراه با تغییر در گیرنده‌های استروژن در فولیکول‌های مو نبود (۱۱). یک بار تجویز خوراکی

در این مطالعه، کاشت ایمپلنت ملاتونین در زیر پوست گردن که همراه با رهاسازی تدریجی و طولانی مدت ملاتونین است نتوانست به شکل معنی‌داری باعث تغییر در هورمون‌های جنسی (استروژن و پروژسترون)، اندازه تخمدان‌ها و فعالیت تولید مثلی سگ‌های ماده شود. تجویز ملاتونین خوراکی در یک دوره ۲۸ روزه با دوز ۱/۳-۱ میلی‌گرم/کیلوگرم هر ۱۲ ساعت باعث کاهش استرادیول، تستوسترون و دی‌هیدرواپی‌آندروستندیون سولفات در سگ‌های ماده و کاهش استرادیول و ۱۷-هیدروکسی پروژسترون در سگ‌های نر شده است (۴). خوراندن ملاتونین خوراکی با دوز ۰/۳ میلی‌گرم/کیلوگرم به مدت یک ماه در سگ‌های نر عقیم نشده و بعد از عمل عقیم سازی سگ‌های نر (گروه ملاتونین)، باعث کاهش پروژسترون هر دو گروه در مقایسه با گروه شاهد شد و در گروه ملاتونین میزان ۱۷-بتا استرادیول در مقایسه با گروه شاهد نیز کاهش یافت که احتمالاً به دلیل مهار آروماناز به‌وسیله ملاتونین باشد. در این مطالعه ملاتونین باعث افزایش میزان تستوسترون و سروتونین و کاهش کورتیزول در گروه ملاتونین در مقایسه با گروه شاهد و عقیم‌سازی شد. با توجه به آن که بعد از عقیم‌سازی تغییری در غلظت

ایمپلنت زیرپوستی ملاتونین باعث آزادسازی آهسته و طولانی مدت ملاتونین می‌شود، اما به نظر می‌رسد که توانایی ایجاد و حفظ غلظت پلاسمایی موثر را ندارد و به همین دلیل نتوانسته است باعث تغییر در هورمون‌های جنسی شود. در گوسفند و بز تجویز خوراکی ملاتونین در مقایسه با تزریق زیرپوستی آن باعث افزایش آهسته‌تر و حفظ غلظت پلاسمایی ملاتونین در یک دوره حداقل هفت هفته شده‌است، در حالی که تزریق زیرپوستی تنها یک اثر سریع و ناپایدار بر غلظت پلاسمایی ملاتونین داشته‌است (۱۵). برای تجویز ملاتونین روش‌های متنوع با زیست‌فراهمی متفاوت وجود دارد که باید قبل از انتخاب روش تجویز به آن توجه شود. زیست‌فراهمی خوراکی ملاتونین حدود ۱۵ درصد گزارش شده‌است، در حالی که زیست‌فراهمی ملاتونین در خرگوش زمانی که به روش داخل بینی تجویز می‌شود به ۵۵-۹۴ درصد می‌رسد (۶). تجویز پوستی ملاتونین در انسان، نشان داده است که این روش نمی‌تواند اثرات سیستمیک موثری ایجاد کند و تنها باعث محافظت پوست در برابر امواج UV می‌شود (۲۷).

این مطالعه نشان داد غلظت استرادیول، پروژسترون، قطر تخمدان و چرخه فحلی در سگ ماده تحت تأثیر ملاتونین آزاد شده از ایمپلنت زیر پوست گردن قرار نمی‌گیرد، ضمن آن که در طی ۶۳ روز تأثیر نامطلوبی بر عملکرد کبد و کلیه ندارد. افزایش تعداد سگ‌های هر گروه و اندازه‌گیری غلظت ملاتونین به منظور بهبود نتایج این مطالعه توصیه می‌شود.

قدردانی و تشکر

از دانشگاه شیراز برای تامین مالی این پژوهش سپاس‌گزاری می‌شود.

منابع

- 1- Aires LPN, Pavan L, Gasser B, Silva P, Cristina M, Maronezi PDAdS, et al. Ultrasonographic aspects of the uterus and ovaries of bitches during the estrous cycle—paper review. Rev Bras Reprod Anim. 2021;45(1):3-11.
- 2- Ambriz-Tututi M, Rocha-González HI, Cruz SL, Granados-Soto V. Melatonin: a

ملاتونین با دوز ۰/۳ میلی‌گرم/کیلوگرم در سگ‌های نر عقیم نشده و یک روز پیش از عمل عقیم‌سازی در سگ‌های نر، تغییری در میزان هورمون‌های جنسی ایجاد نکرد و به نظر می‌رسد که دلیل آن تجویز کوتاه مدت ملاتونین باشد (۱۸).

غده پینه آل و هورمون آن - ملاتونین - نقش مرکزی را در پاسخ‌های اندوکرین به تغییرات طول روز در حیوانات دارای تولیدمثل فصلی دارد (۲۵). در سگ نژاد باسنجی، کاهش طول روز و افزایش غلظت ملاتونین عامل محرک در برقراری چرخه فحلی است (۱۴)، در حالی که در اکثر سگ‌سانان وحشی در محیط طبیعی و در فصل زمستان با افزایش طول روز و کاهش غلظت ملاتونین، چرخه فحلی و فصل تولیدمثل برقرار می‌شود و در فصل بهار زایمان می‌کنند. تجویز ملاتونین در جنس نر روباه نقره‌ای (۱۰)، راکون نر (۵) و روباه‌های قطبی نر (۱۹) باعث پیش افتادن فصل تولیدمثل شده است، اما تجویز ملاتونین در روباه‌های ماده قطبی پرورشی، این تاثیر را نداشته است (۱۹). به علاوه، مواجهه روباه‌های نقره‌ای نر با شرایط روز کوتاه از ماه‌های فوریه (فصل طبیعی تولیدمثل) تا ژوئن (فصل غیر تولیدمثل) می‌تواند باعث طولانی شدن اسپرماتوزن شود (۹)، اما برداشتن غده پینه آل، نتوانست تغییری در تولیدمثل فصلی گرگ‌های خاکستری نر و ماده ایجاد کند که این مسأله مبین وجود فاکتورها و مسیرهای دیگری هم از قبیل عرض جغرافیایی و آب و هوا، محل نگه‌داری و شرایط تغذیه‌ای است که نقشی در کنترل تولیدمثل فصلی سگ‌سانان وحشی دارند (۳).

در این مطالعه، ایمپلنت ملاتونین تأثیری بر آنزیم‌های کبدی، BUN و کراتینین نداشت. مطالعات متعددی اثرات محافظتی ملاتونین بر کبد و کلیه را در شرایط گوناگون از جمله استرس اکسیداتیو، کبد چرب و آسیب‌های ناشی از داروها و مواد شیمیایی نشان داده است. استرس اکسیداتیو ناشی از عمل عقیم‌سازی می‌تواند باعث افزایش آنزیم‌های کبدی شود که تجویز خوراکی ملاتونین به مدت ۳۰ روز با دوز ۰/۳ میلی‌گرم/کیلوگرم به خوبی توانسته‌است باعث کاهش آنزیم‌ها و محافظت از کبد شود ضمن آن که تأثیری بر میزان BUN و کراتینین نداشته است (۱۷).

- supplementation. *Veterinary Dermatology*. 2006;17(4):252-258.
- 12- Frank LA, Hnilica KA, Oliver JW. Adrenal steroid hormone concentrations in dogs with hair cycle arrest (Alopecia X) before and during treatment with melatonin and mitotane. *Veterinary dermatology*. 2004;15(5):278-284.
 - 13- Haldar C, Singh S, Rai S, Skwarlo-Sonta K, Pawlak J, Singaravel M. Melatonin and immunomodulation: Involvement of the neuroendocrine network. *Experimental Endocrinology and Reproductive Biology*. 2008;3:297-314.
 - 14- Johannes JE. The Basenji annual estrus: Controlled by short-day photoperiod. *Basenji*. 2003;39:12-13.
 - 15- Kennaway D, Seamark R. Circulating levels of melatonin following its oral administration or subcutaneous injection in sheep and goats. *Australian Journal of Biological Sciences*. 1980; 33(3): 349-354.
 - 16- Lakin M, Miller C, Stott M, Winters W. Involvement of the pineal gland and melatonin in murine analgesia. *Life sciences*. 1981; 29(24): 2543-2551.
 - 17- Mogheiseh A, Koochi F, Nazifi S, Shojaee Tabrizi A, Taheri P, Salavati S. Oxidative-antioxidative status and hepatic and renal factors following melatonin administration in castrated and intact dogs. *Basic and Clinical Andrology*. 2019;29(1):1-11.
 - 18- Mogheiseh A, Nazifi S, Gharibnavaz M, Zamani R, Nikahval B, Khanbazi MH. Effects of short-term administration of melatonin before gonadectomy on oxidative stress, cortisol and sex hormones in male dogs. *Andrologia*. 2021:e14354.
 - 19- Nieminen P, Pyykönen T, Asikainen J, Mononen J, Mustonen A-M. Effects of fasting and exogenous melatonin on annual rhythms in the blue fox (*Alopex lagopus*). *Comparative Biochemistry and Physiology Part A: hormone that modulates pain. Life sciences*. 2009;84(15-16):489-498.
 - 3- Asa CS, Seal US, Letellier M, Plotka ED, Peterson EK. Pinealectomy or superior cervical ganglionectomy do not alter reproduction in the wolf (*Canis lupus*). *Biology of reproduction*. 1987;37(1):14-21.
 - 4- Ashley P, Frank L, Schmeitzel L, Bailey E, Oliver J. Effect of oral melatonin administration on sex hormone, prolactin, and thyroid hormone concentrations in adult dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1999; 215(8): 1111-1115.
 - 5- Asikainen J, Mustonen AM, Hyvärinen H, Nieminen P. Seasonal reproductive endocrine profile of the raccoon dog (*Nyctereutes procyonoides*)—effects of melatonin and food deprivation. *Journal of Experimental Zoology Part A: Comparative Experimental Biology*. 2003;299(2):180-187.
 - 6- Bechgaard E, Lindhardt K, Martinsen L. Intranasal absorption of melatonin in vivo bioavailability study. *International journal of pharmaceutics*. 1999; 182(1):1-5.
 - 7- Carter DS, Goldman BD. Antigonadal effects of timed melatonin infusion in pinealectomized male Djungarian hamsters (*Phodopus sungorus sungorus*): duration is the critical parameter. *Endocrinology*. 1983;113(4):1261-1267.
 - 8- English J, Poulton A, Arendt J, Symons A. A comparison of the efficiency of melatonin treatments in advancing oestrus in ewes. *Reproduction*. 1986;77(2):321-327.
 - 9- Forsberg M, Fougner J, Hofmo P, Madej M, Einarsson E. Photoperiodic regulation of reproduction in the male silver fox (*Vulpes vulpes*). *Reproduction*. 1989;87(1):115-123.
 - 10- Forsberg M, Madej A. Effects of melatonin implants on plasma concentrations of testosterone, thyroxine and prolactin in the male silver fox (*Vulpes vulpes*). *Reproduction*. 1990;89(1):351-358.
 - 11- Frank LA, Donnell RL, Kania SA. Oestrogen receptor evaluation in Pomeranian dogs with hair cycle arrest (alopecia X) on melatonin

- Molecular & Integrative Physiology. 2004; 139(2): 183-197.
- 20- Noakes DE, Parkinson TJ, England GC. Arthur's Veterinary Reproduction and Obstetrics-E-Book: Elsevier Health Sciences; 2018.
- 21- Reece WO, Erickson HH, Goff JP, Uemura EE. Dukes' physiology of domestic animals: John Wiley & Sons; 2015.
- 22- Salavati S, Mogheiseh A, Nazifi S, Tabrizi AS, Taheri P, Koohi F. Changes in sexual hormones, serotonin, and cortisol concentrations following oral administration of melatonin in castrated and intact dogs. Journal of Veterinary Behavior. 2018;27:27-34.
- 23- Stankov B, Møller M, Lucini V, Capsoni S, Fraschini F. A carnivore species (*Canis familiaris*) expresses circadian melatonin rhythm in the peripheral blood and melatonin receptors in the brain. European journal of endocrinology. 1994; 131(2): 191-200.
- 24- Sugden D. Psychopharmacological effects of melatonin in mouse and rat. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics. 1983; 227(3): 587-591.
- 25- Walton JC, Weil ZM, Nelson RJ. Influence of photoperiod on hormones, behavior, and immune function. Frontiers in neuroendocrinology. 2011; 32(3): 303-319.
- 26- Yu C, Weng S, Chen C. Studies on the analgesic effect and physical dependence of melatonin in mice. Chin J Drug Depend. 1999; 38(8): 58-60.
- 27- Zetner D, Andersen L, Rosenberg J. Pharmacokinetics of alternative administration routes of melatonin: a systematic review. Drug research. 2016 ; 66(04): 169-713.



The effect of melatonin implant on estrous cycle and hepatic and renal function in the bitch

Asghar Mogheiseh^{1*}; Hossein Sahraei¹; Arian Rajabi¹; Mohammad Saeed Ahrari-Khafi¹; Mohammad Abbaszadeh Hasiri¹; Sina Zeighami¹

1. Department of Clinical Sciences, School of Veterinary Medicine, Shiraz University, Shiraz- Iran.

Summary

Received: 10 May 2022

Accepted: 9 July 2022

The increasing of melatonin has stimulating and inhibiting effects on reproductive patterns in different animal species. Controlling the estrous cycle using hormonal methods with minimal side effects and easy administration is very important in dog reproduction. This study aimed to evaluate the effect of melatonin implant (18 mg) on some reproductive factors and function of kidney and liver in female dogs. In this study, ten adult non-pregnant female mixed breed dogs enrolled in two equal control and melatonin groups. Melatonin implant (18 mg) was administrated in subcutaneous space of neck. Blood samples, ovarian ultrasonography, and vaginal cytology were performed weekly for nine weeks. The mean diameter of ovaries and serum concentration of estrogen, progesterone, ALP, ALT, creatinine, and BUN were not significantly different between the two groups. Vaginal cytology and changes of hormones showed regularly the estrous cycles. In conclusion, the administration of subcutaneous melatonin implant could not significantly affect the reproductive factors in female dogs likewise did not affect hepatic and renal functional parameters.

Dog, Melatonin implant, Estrogen, Progesterone, Creatinine

*Corresponding Author Email: mogheiseh@yahoo.com

