

## بررسی اثرات داروی زولپیدم بر تغییرات هیستولوژیک بافت رحم و میزان

### استرادیول موش بالغ نژاد NMRI

سمانه محمدیان کندری<sup>۱</sup>، سیمین محمدی گرجی<sup>۲</sup>، نسیم حیاتی رودباری<sup>۱</sup>، کاظم پریور<sup>۱</sup>

۱- دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم و تحقیقات، کارشناس ارشد گروه زیست شناسی، تهران، ایران. [nasimhayati@yahoo.com](mailto:nasimhayati@yahoo.com)

۲- دانشگاه آزاد اسلامی واحد ساری، استادیار گروه زیست شناسی، ساری، ایران.

تاریخ دریافت: ۹۵/۹/۲۹ تاریخ پذیرش: ۹۶/۱/۲۵

#### چکیده

زمینه و هدف: زولپیدم با نام تجاری Ambien اثرات درمانی خود را از طریق سیستم عصبی مرکزی با اتصال به گیرنده ی گابا A اعمال می کند و با توجه به این که مصرف داروی زولپیدم در سنین باروری بیشتر می باشد این مطالعه با هدف بررسی اثرات زولپیدم بر رحم و هورمون جنسی موش ماده نژاد NMRI صورت گرفت.

روش کار: در این تحقیق از ۳۰ موش بالغ نژاد NMRI با وزن تقریبی ۳۰±۲۶ گرم در گروه های تجربی، شاهد و کنترل استفاده شد. گروه های تجربی در ۳ دسته مختلف این دارو را به صورت تزریق درون صفاقی به میزان ۵، ۱۰، ۲۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن موش به مدت ۱۴ روز دریافت نمودند. گروه شاهد ۰/۵ سی سی آب مقطر و کنترل هیچ ماده ای دریافت نکردند. پس از پایان دوره تیمار رحم ها از بدن حیوانات خارج و پس از گذراندن مراحل تهیه بافت با رنگ همتوکسیلین انوزین رنگ آمیزی شدند. سنجش میزان سرم استرادیول از طریق روش الیزا انجام گردید. نتایج با استفاده از نرم افزار spss ۲۱ از طریق آزمون های Anova و تست (Tukey) با در نظر گرفتن سطح معنی داری ( $P < 0/05$ ) مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفتند.

یافته ها: با توجه به نتایج به دست آمده بررسی های بافت شناسی، تزریق داروی زولپیدم در گروه های تجربی ۱، ۲، ۳ به طور معناداری باعث کاهش ضخامت لایه آندومتر، لومن رحم نسبت به گروه کنترل و شم شد. هم چنین کاهش معناداری غدد رحمی در گروه تجربی ۳ نسبت به گروه کنترل و شم و کاهش معناداری میزان سرم هورمون استرادیول در هر ۳ گروه تجربی نسبت به گروه شم و کنترل مشاهده گردید.

نتیجه گیری: از این کار تحقیقاتی نتیجه گیری می شود که تزریق داروی زولپیدم باعث تغییرات معناداری در بافت رحم و هورمون جنسی استرادیول می شود.

واژه های کلیدی: زولپیدم، رحم، استرادیول، بافت، موش نژاد NMRI.

#### مقدمه

داروی خواب آور غیر بنزو دیازپین است که توسط Synthelabo سنتز و به وسیله FDA آمریکا و آژانس دارویی اروپا تایید و با نام شیمیایی:  $(N,N,6\text{-trimethyl-}2[4\text{-methyl-phenyl}]\text{imidazo}[1,2\text{-a}]\text{pyridine-3-acetamide hemitrate}$  متعلق به گروه ایمیدازوپیریدین است وزن مولکولی آن ۳۹۵/۳۰۷ PKA محلول در آب، و به شکل قرص قابل مصرف می باشد (۲۵). جذب این دارو به خون سریع است و در مدت زمان ۱ الی ۳ ساعت به حداکثر غلظت خود در خون می رسد و دارای نیمه

امروزه استفاده از داروهای ضد اضطراب، ضد افسردگی و خواب آور جهت درمان بسیاری از اختلالات عصبی و روانی کاربرد فراوان دارد و در سال های اخیر مطالعات وسیعی در رابطه با تأثیرات این داروها بر ساختارهای فیزیولوژیکی و آناتومیکی بدن صورت گرفته است (۲). زولپیدم، از دسته داروهای غیر بنزو دیازپینی، آگونیست گیرنده های گابا نوع A می باشد که استفاده از آن در درمان اختلالات عصبی اضطرابی اخیراً گسترش یافته است (۳۰). زولپیدم با نام تجاری Ambien

بالغ به خصوص خانم ها به علت استرس های زندگی زیاد بوده و در نتیجه بی خوابی در خانم ها مصرف متداول آن یکی از عوامل ناباروری در مشکلات رحم می باشد (۱۱، ۱۲). مشکلات هورمونی از شایع ترین دلایل برای عدم تخمک گذاری و باروری هستند (۱۴، ۱۳). از آن جا که تاکنون مطالعه ای بر روی دستگاه تناسلی جنس ماده و بافت رحم موش صورت نگرفته است، لذا مطالعه‌ی حاضر با هدف بررسی اثرات داروی زولپیدم بر بافت رحم و هورمون استرادیول در موش های سوری ماده صورت گرفته است.

### مواد و روش ها

تمامی آزمایش ها در مجتمع آزمایشگاهی رازی واقع در دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم و تحقیقات انجام شد. ابتدا موش های سفید آزمایشگاهی ماده‌ی بالغ نژاد NMRI ماده با وزن ۲۵ تا ۳۰ گرم از انیستیتو پاستور تهران خریداری و به اتاق نگهداری حیوانات دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم و تحقیقات منتقل شدند. به منظور تطبیق این حیوانات با محیط جدید به مدت یک هفته جانوران در قفس های پلاستیکی با ابعاد مشخص و استاندارد که غذا و آب در دسترس آن ها قرار داشت، نگهداری گردید. تغذیه این حیوانات از پلت های آماده و مخصوص صورت گرفته و آب مورد استفاده آب لوله کشی شهر تهران بود که توسط شیشه های مخصوصی در اختیار جانوران قرار می گرفت. درجه حرارت اتاق پرورش حیوانات  $23 \pm 2$  درجه سانتی گراد بود که طی فصول گرم سال توسط کولر و در طی فصول سرد سال توسط بخاری این درجه حرارت تأمین شد. قفس موش ها هر هفته دو بار نظافت گردید. زولپیدم به صورت قرص جامد با دوز ۵ و ۱۰ میلی گرم از شرکت داروسازی اکسیر تهیه شد. در این مرحله موش ها را به ۵ گروه ۶ تایی تقسیم شدند: گروه کنترل (بدون تأثیر زولپیدم)، گروه شم (با تزریق ۰/۵ میلی لیتر آب مقطر دیونایز به عنوان

عمر ۱/۵ الی ۳/۵ ساعت است (۲۱). زولپیدم به وسیله ی سیتوکروم های کبدی P450 به متابولیت های غیر فعال تجزیه می شود (۱). این ماده با تأثیر آگونیستی بر روی گیرنده گابا A باعث ورود یون کلر به درون سلول گردیده و در نتیجه باعث ایجاد هایپر پولاریزاسیون می گردد (۱۹، ۶، ۴)، زولپیدم موجب عدم خواب آلودگی بعد از خواب از طریق اتصال به زیر واحد آلفا ۱ (آرام بخش) گیرنده گابا A شده و کیفیت خواب را بهبود می بخشد (۲۷، ۷). هم چنین به طور گسترده به پروتئین های پلازما پیوند خورده و به راحتی توسط مونو اکسیژنازهای سیتوکروم P450 به خصوص CYP3A4 غیر فعال شده و سریع عمل می کند (۲۸، ۱۱). استفاده از زولپیدم به خصوص در سن باروری به عنوان داروی بی خوابی، آرام بخش، مسکن عوارض جانبی بر روی باروری انسان می شود (۹). زولپیدم در درمان اختلالات خواب مشابه داروهای بنزودیازپین است با این تفاوت که اختلالات مربوط به فراموشی آن کم تر بوده و موجب تعدیل خواب می گردد به همین علت افراد از این دارو بیشتر مصرف می کنند (۳۴، ۱۳). زولپیدم می تواند در دوزهای بالا واکنش های آلرژیک مثل عطسه، جاری شدن اشک از چشم، گلو درد و مشکلات تنفسی را ایجاد نماید (۱۴). زولپیدم اختلالاتی مثل عدم تعادل، عدم هوشیاری، کاهش فشار خون، اسپاسم عضلانی از عوارض زولپیدم در دوز بالا می باشد (۱۹). زولپیدم به عنوان گیرنده ی آگونیستی گابا نوع A اثر مهاری خود را بر سیستم عصبی مرکزی القا می کند (۸). زولپیدم می تواند باعث کاهش عملکرد محور هیپوفیز-گنادگردد (۱۵). زولپیدم به سرعت از روده توسط کبد جذب می شود در نتیجه به کبد و کلیه آسیب نیز می رساند (۲۶). هم چنین زولپیدم از جفت عبور نموده و موجب ناهنجاری هایی در جنین نیز می شود (۱۰). زولپیدم می تواند التهاب گلو، برونشیت، التهاب ریه را ایجاد کند (۱۷). مصرف زولپیدم در افراد

(One-way ANOVA) و تست (Tukey) توکی انجام گردید.

### نتایج

نتایج در ۵ گروه بررسی شد، داروی زولپیدم در گروه های تجربی نسبت به گروه های کنترل و شم به مدت ۱۴ روز، سطح سرم هورمون استرادیول را به طور معنی داری  $P \leq 0/001$  کاهش داد (جدول ۱). اختلاف معنی داری در اندازه گیری وزن جانوران بین گروه های تجربی و کنترل و شاهد مشاهده نشد (جدول ۱). در بررسی های میکروسکوپی به عمل آمده اختلاف معنی داری در ضخامت اپیتلیوم، پریمتریوم و میومتريوم بین گروه های تجربی و کنترل و شاهد مشاهده نگردید اما کاهش معنی داری در ضخامت اندومتريوم در گروه های تجربی ۱، ۲، ۳ نسبت به گروه کنترل و شاهد وجود داشت. این کاهش در گروه تجربی ۱ در سطح  $P \leq 0/05$  و گروه تجربی ۲  $P \leq 0/01$  و گروه تجربی ۳ در سطح  $P \leq 0/001$  می باشد (جدول ۲). بررسی های به عمل آمده از ضخامت لومن رحم و مقاطع بافت رحم در گروه های تجربی و کنترل و شاهد بیان گر کاهش معنی داری در ضخامت لومن رحم در گروه های تجربی ۲ و ۳ نسبت به گروه کنترل و شاهد می باشد که این کاهش در گروه تجربی ۲ در سطح  $P \leq 0/01$  و گروه تجربی ۳،  $P \leq 0/001$  می باشد. بررسی های به عمل آمده از ضخامت بافت رحم در گروه های تجربی، کنترل و شاهد بیان گر کاهش معنی داری در ضخامت بافت رحم در گروه های تجربی ۳ نسبت به گروه کنترل و شاهد می باشد که این کاهش در گروه تجربی ۳ در سطح  $P \leq 0/001$  است (جدول ۲). تعداد غدد رحمی در برش های عرضی رحم گروه های تجربی، کنترل و شاهد شمارش شده بیان گر کاهش معنی داری در تعداد غدد دیواره ی رحم در گروه تجربی ۳ نسبت به گروه کنترل و شاهد در سطح  $P \leq 0/01$  می باشد. قطر غدد دیواره ی

حلال زولپیدم)، گروه تجربی ۱ با تزریق ۰/۵ میلی لیتر غلظت ۵ میلی گرم / کیلوگرم وزن موش از زولپیدم، گروه تجربی ۲ با تزریق ۰/۵ میلی لیتر غلظت ۱۰ میلی گرم / کیلوگرم وزن موش از زولپیدم، گروه تجربی ۳ با تزریق ۰/۵ میلی لیتر غلظت ۲۰ میلی گرم / کیلوگرم وزن موش از زولپیدم دوز مورد استفاده از این دارو در انسان ۵ و ۱۰ میلی گرم می باشد که در موش بر اساس وزن آن ها تزریق شد (۲۱، ۵). موش های موردنظر پیش از تزریق توزین گردیدند. تزریق به صورت درون صفاقی صورت گرفت. برای گروه کنترل هیچ تزریقی صورت نگرفت. برای گروه شم، آب مقطر و برای گروه های تجربی غلظت موردنظر از زولپیدم، به مدت ۱۴ روز متوالی تزریق انجام شد (۳۱). یک روز بعد از گذشت آخرین تزریق، همه ی موش های گروه های مورد بررسی با اتر بیهوش و خون گیری به طور مستقیم از بطن چپ صورت گرفت. نمونه های خونی به مدت ۲۰-۱۵ دقیقه در آزمایشگاه ثابت نگهداری و بعد از آن به مدت ۵ دقیقه با ۳۶۰۰ دور در دقیقه (RPM) نمونه ها سانتریفوژ گردید. سنجش میزان سرم هورمون استرادیول از طریق روش الیزا انجام گرفت. بعد از خون گیری رحم ها جهت بررسی های هیستولوژیکی خارج و به ظرف حاوی بوئن منتقل شد، پس از گذشت ۴ ساعت، آن ها را وارد الکل (الکل ۷۰ درصد) منتقل و پس از گذراندن مراحل آبگیری و قالب گیری از هر گروه ۱۲ لام با برش های سریالی ۵ تا ۷ میکرومتری تهیه و با هماتوکسیلین اتوزین رنگ آمیزی شد. ضخامت لایه های مختلف رحم، پریمتر، آندومتر، میومتر، لومن رحم و هم چنین تعداد غدد رحمی و اندازه ی آن ها در ۵ مقطع از مقاطع بافتی از گروه های مختلف مورد، بررسی های میکروسکوپی قرار گرفت، تحلیل و مقایسه میانگین ها با استفاده از نرم افزار SPSS21 با آنالیز واریانس یک طرفه

ضخامت آندومتر رحم (شکل ۱- ۵) در مقایسه با گروه کنترل (شکل ۱- ۱) و شاهد (شکل ۱- ۲) مشاهده گردید، در گروه های تجربی کاهش تعداد غده های رحم (شکل ۱- ۳) و به هم ریختگی غدد، افزایش قطر غدد رحم در دوزهای بالا مشاهده گردید (شکل ۱- ۶) کاهش اندازه لومن رحم در گروه های تجربی (شکل ۱- ۴) مشاهده شد.

رحم در برش های عرضی رحم گروه های تجربی و کنترل و شاهد شمارش بیانگر کاهش معنی داری در قطر غدد دیواره ی رحم در گروه تجربی ۳ نسبت به گروه کنترل و شاهد می باشد که این کاهش در گروه تجربی ۱ و ۲ در سطح  $P \leq 0.05$  و گروه تجربی ۳ در سطح  $P \leq 0.01$  بود (جدول ۳). از مقاطع نمونه های رحم گروه های تجربی و کنترل و شاهد فتومیکروگراف تهیه شد. با افزایش دوز ماده ی مصرفی، در بافت های رحم، کاهش

جدول ۱- اثرات داروی زولپیدم بر میانگین وزن بدن و میزان هورمون استرادیول در گروه های مختلف

مشاهده/ تیمار	وزن بدن	میزان هورمون استرادیول
کنترل	9/88±0/11	18/33±0/84
شم	9/50±0/34	16/83±0/47
تجربی ۱	8/50±0/42	11/66±0/33*
تجربی ۲	8/50±0/22	10/66±0/66*
تجربی ۳	6/83±0/60	10±0/01*

\*نشانه ی معنی داری گروه های تجربی با گروه های کنترل و شم می باشد.

جدول ۲- اثرات داروی زولپیدم بر میانگین ضخامت لایه ی اپیتلیوم، پریمیتریوم، میومتریم و آندومتریم در گروه های مختلف

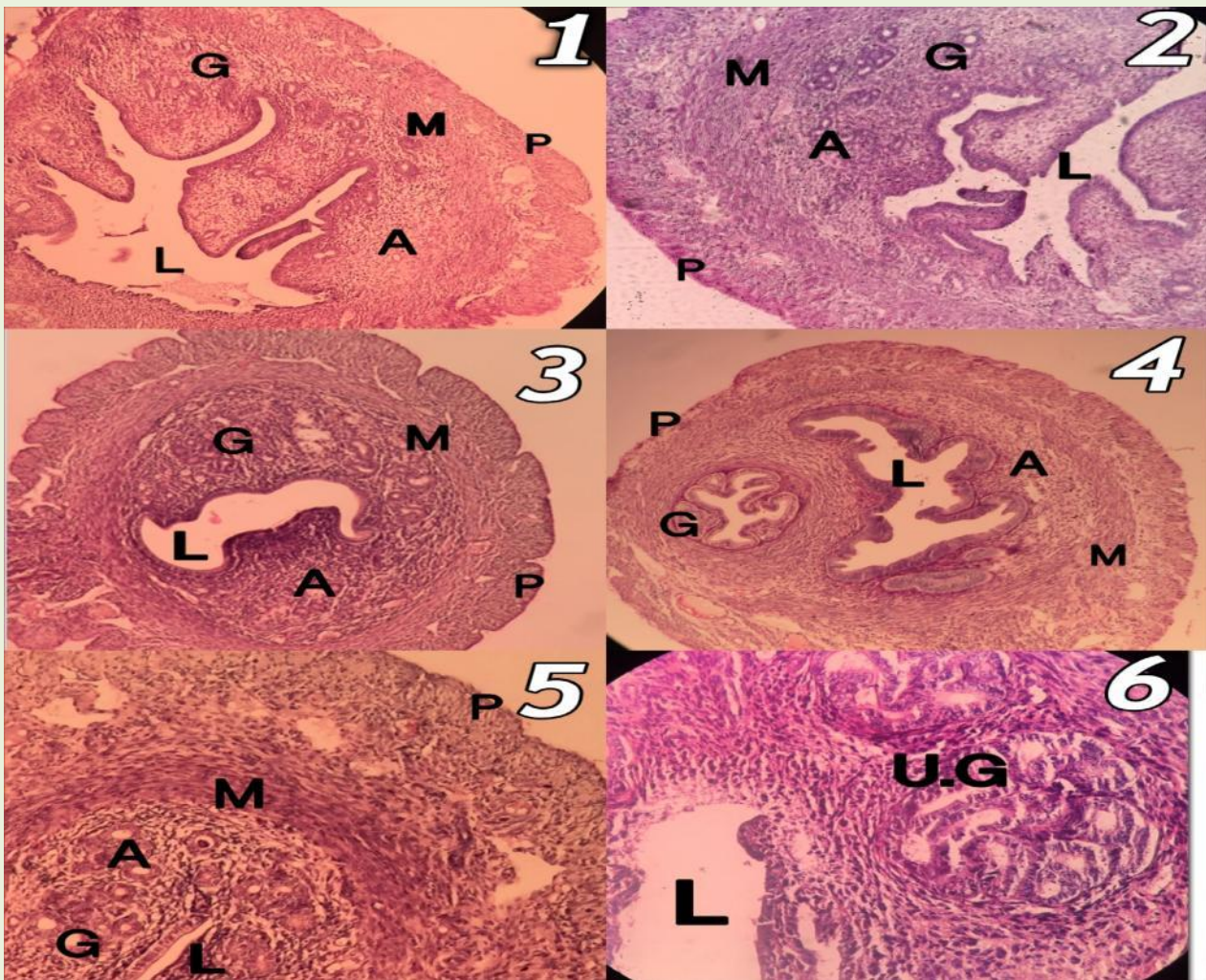
مشاهده/ تیمار	ضخامت لایه ی اپیتلیوم	ضخامت پریمیتریوم	ضخامت میومتریم	ضخامت لایه آندومتریم
کنترل	9/88±0/11	18/33±0/84	25±1/21	48/66±2/70
شم	9/50±0/34	16/83±0/47	23±1	39/16±2
تجربی ۱	8/50±0/42	11/66±0/33	15±0/51	28/83±1/83*
تجربی ۲	8/50±0/22	10/66±0/66	13/66±0/42	25/83±2/71*
تجربی ۳	6/83±0/60	10±0/01	15±0/01	22/50±1/70*

\*نشانه ی معنی داری گروه های تجربی با گروه های کنترل و شم می باشد.

جدول ۳- اثرات داروی زولپیدم بر میانگین ضخامت لومن و غدد رحمی در گروه های مختلف

مشاهده/ تیمار	ضخامت لومن رحم	ضخامت رحم	تعداد غدد رحمی	قطر غدد رحمی
کنترل	98±1	155/83±6/34	27/66±0/42	2/87±0/27
شم	90±1/29	143/75±2/79	22/33±1/40	3/45±0/23
تجربی ۱	70/83±4/54	125±3/22	16/33±0/49	3/62±0/25*
تجربی ۲	70±2/23*	114/58±6/78	13/83±0/30	4/87±0/12*
تجربی ۳	62/50±3/09*	110/41±5/01*	12/66±1/14*	5/33±0/30*

\*نشانه ی معنی داری گروه های تجربی با گروه های کنترل و شم می باشد.



شکل ۱- اثر زولپیدوم بر روی بافت رحم موش های تحت تیمارهای مختلف

گروه کنترل (۱)، گروه شم (۲)، گروه تجربی ۱ (۳)، گروه تجربی ۲ (۴)، گروه تجربی ۳ (۵)، گروه تجربی ۳ (۶) رنگ امیزی هماتوکسیلین-اوتوزین 100X  
A: لایه اندومتر، M: لایه میومتر، P: لایه پریمتریوم، L: لومن رحم، UG: غدد رحمی.

تعداد غدد رحم نیز در گروه تجربی دوز ۲۰ کاهش معنی داری داشتند. قطر غدد رحم نیز در گروه های تجربی افزایش معنی دار داشت. با توجه به این که این دارو اثر خود را از طریق سیستم های گابا ارژیک اعمال می کند و سیستم گابا ارژیک برای تکوین متناسب و تخصیص یابی سلول ها اهمیت دارند، بنابراین احتمالاً اثر آگونیستی دارو باعث اختلال در عملکرد طبیعی سلول ها است (۲۳، ۲۵). این اختلالات منجر به بروز ناهنجاری هایی در تکامل طبیعی سلول ها می گردد. هم چنین نتایج حاصل از تجربه ها نشان بر کاهش ضخامت بافت رحم بوده ولی این کاهش از نظر آماری معنی دار نمی باشد. در

### بحث و نتیجه گیری

برخی از مطالعات تأثیرات مختلف زولپیدم بر اندام های مورد نظر را گزارش دادند، با این وجود در زمینه ی اثرات احتمالی این دارو بر بافت رحم و هورمون جنسی، مطالعاتی صورت نگرفته است و به مطالعه بر روی دستگاه تناسلی ماده پرداخته نشده است. نتایج حاصل از تجربه ها بر ضخامت لایه ی آندومتر و اپیتلیوم رحم کاهش معنی دار را در دوز ۱۰ و ۲۰ نشان می دهد، ضخامت لایه ی پریمتریوم نیز کاهش پیدا کرده است اما این کاهش از نظر آماری معنی دار نمی باشد. حفره ی رحم در دوز ۱۰ و ۲۰ به صورت معنی داری کاهش یافته بود.

سه گروه تجربی که داروی زولپیدم را دریافت کرده‌اند، کاهش وزن نسبت به گروه‌های کنترل، و شاهد مشاهده گردید. با این حال با توجه به این که این میزان کمتر از حد معنی‌دار بوده و می‌توان گفت داروی زولپیدم در دوزهای مورد بررسی بر کاهش وزن موش‌های ماده‌ی بالغ بی‌تأثیر و نیازمند بررسی‌های بیشتر در این زمینه است. Najjar M و همکاران در سال ۲۰۰۷ گزارشی مبنی بر کاهش وزن بدن در اثر مصرف داروی زولپیدم در موش‌های صحرایی ارائه کردند (۲۹). Roth T و همکاران در سال ۲۰۱۳ نشان دادند که کنترل هیدرات (آرام‌بخش) باعث تغییرات در بافت رحم و کاهش هورمون استروژن می‌گردد (۳۱). در مطالعه‌ی حاضر کاهش ضخامت بافت رحم نیز مشاهده گردید. هم چنین مطالعه‌ی دیگری که توسط Greenblatt و همکاران در سال ۲۰۰۰ انجام گرفت، مشخص نمود که زولپیدم منجر به کاهش اندازه‌ی لایه آندومتریم رحم می‌گردد. در مطالعه‌ی حاضر کاهش ضخامت آندومتریم مشاهده گردید (۱۲). Hosseini و همکاران در سال ۲۰۱۱ گزارش کردند احتمالاً زولپیدم از طریق مهار ترشح دوپامین به عنوان عامل مهار کننده ترشح پرولاکتین باعث افزایش ترشح پرولاکتین و در نتیجه کاهش ترشح TRH و به دنبال آن کاهش سطح سرمی هورمون‌های TSH, T4 می‌شود (۱۵). مطالعاتی که بر روی داروهای ضدافسردگی (زولپیدم) با اثرات مرکزی و تأثیر بر روی محور هورمونی هیپوتالاموس-هیپوفیز-تیروئید باعث کاهش سطح سرمی هورمون‌های این محور هورمونی و به ویژه T4 می‌گردد (۱۶). در تحقیق حاضر از آن جایی که در میزان هورمون استرادیول کاهش ایجاد شد، می‌توان نتیجه گرفت که این ماده سبب اختلال در هورمون‌های جنسی می‌شود. S. juric و همکاران در سال ۲۰۰۹ طی مطالعه‌ای که بر روی موش‌های بارداری که در دوران بارداری از این دارو استفاده می-

کنند، مشاهده کردند که این دارو از جفت عبور می‌کند و باعث ناهنجاری در جنین (کاهش اندازه‌ی سر) می‌شود (۱۸). در تحقیق حاضر کاهش ضخامت بافت رحم دیده شد. چنین اطلاعات محدودی در زمینه‌ی تأثیرات زولپیدم در تولیدمثل و اهمیت این موضوع موجب می‌شود که به شدت نیاز به بررسی‌های بعدی بیشتر باشد. افزایش خواب آلودگی در موش‌ها به دنبال تزریق درون صفاقی زولپیدم کاملاً مورد انتظار بود پس از تزریق زولپیدم علائم ظاهری از جمله خواب آلودگی، گیجی و بی‌حالی در حیوانات مورد آزمایش مشاهده شد، که موید القا خواب آلودگی آن‌ها می‌باشد (۲۰). زولپیدم با ورود به جریان خون و عبور از سد خونی مغزی به محل اتصال بنزودیازپین‌ها در گیرنده‌ی گابا A در غشا سلول‌های عصبی در سیستم عصبی مرکزی متصل می‌شود (۲۲). گیرنده‌ی GABA یک کانال یونی است که با اتصال به گابا باعث ورود یون کلر به داخل سلول و هایپرپولاریزاسیون سلول و در نتیجه ایجاد حالت مهار می‌شود، زولپیدم با اثر آگونیستی خود بر گیرنده باعث ایجاد حالت مهار در سلول می‌گردد (۲۵). بنابراین می‌توان افزایش خواب آلودگی را در گروه‌های دریافت کننده‌ی زولپیدم به حالت هایپرپولاریزاسیون نسبت داد. نتایج حاصل از تجربه‌ها بر ضخامت لایه‌ی آندومتر و اپیتلیوم رحم کاهش معنی‌دار را در دوز ۱۰ و ۲۰ نشان می‌دهد. ضخامت لایه‌ی پریمتر و میومتر نیز کاهش یافته است اما این کاهش از نظر آماری معنی‌دار نمی‌باشد. قطر حفره‌ی رحم در دوز ۱۰ و ۲۰ به صورت معنی‌داری کاهش یافته بود. تعداد غدد رحم نیز در گروه تجربی دوز ۲۰ کاهش معنی‌داری داشتند. قطر غدد رحم نیز در گروه‌های تجربی افزایش معنی‌دار یافته و با توجه به این که این دارو اثر خود را از طریق سیستم‌های گابا آرژیک اعمال می‌کند و سیستم گابا آرژیک برای تکوین متناسب و تخصیص‌یابی سلول‌ها اهمیت دارند (۲۴). بنابراین

این در حالی می‌باشد که در دوز ۵ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن، میزان این تأثیرات نسبت به دوز ۱۰ و ۲۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن کمتر بوده اما در برخی موارد در حد معنی دار می‌باشد. این موضوع نیز وابستگی اثرات مضر داروی زولپیدم به دوز مصرفی را نشان می‌دهد. بنابراین داروی زولپیدم (Ambien)، در دوزهای بالا دارای تأثیر منفی بر بافت رحم بوده که می‌تواند موجب کاهش باروری شود. در نتیجه با این که این دارو در دوزهای بالا مضر می‌باشد، می‌توان با مصرف کنترل شده و در دوز ایمن، مانع از ظهور اثرات منفی آن بر باروری جنس ماده شد.

احتمالاً اثر آگونیستی دارو باعث اختلال در عملکرد طبیعی سلول‌ها شده است. این اختلالات منجر به بروز ناهنجاری‌هایی در تکمیل طبیعی سلول‌ها می‌گردد. هم چنین نتایج حاصل از تجربه‌ها بر ضخامت بافت رحم نیز کاهش پیدا کرده است اما این کاهش از نظر آماری معنی دار نمی‌باشد. در بافت رحم در دوزهای بالا، کاهش ضخامت لومن رحم، کاهش تعداد غدد دیواره‌ی رحمی، افزایش قطر غدد دیواره رحمی، به هم ریختگی استرومای بافت رحم دیده شد. تأثیرات منفی داروی زولپیدم بر بافت رحم در دوز ۱۰ و ۲۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن کاملاً مشهود و از نظر آماری معنی دار بوده است.

#### منابع

- Anderson, G.D. (2010). Developmental pharma cokinetics. Seminars in pediatric neurology. Elsevier, (62);1-43 .
- Berek, J., Novak, E. (2007). Berek and Novak's Textbook of Gynecology. 14th ed. Philadelphia; Williams and Wilkins, (43); 971-3.
- Cope, DW., Wulff, P., Oberto, A., Aller, MI., Caponga, M., Ferraguti, F. (2004). Abolition of zolpidem sensitivity in mice with a point mutation in the GABA receptor gamma 2 subunit. Neuropharmacology, (4);17-34.
- Costentin, G. (2011). Treatment of insomnia. pharmacologica approaches and their limitations. Bulletin of the National Academy of Medicine, (7); 1583-1595.
- Clauss, R., Nel, W. (2006). Drug induced arousal from the permanent vegetative state. Neuro Rehabilitation, (21); 23-28.
- Dang, A., Garg, A., Rataboli, PV. (2011). Role of zolpidem in the management of insomnia. CNS Neurosci Ther, (17); 387-397.
- Nutt, D.J.S., Stahl, M. (2012). Searching for perfect sleep: the continuing evolution of GABA a receptor modulators as hypnotic. Journal of Psycho pharmacology, 11; 1601-1612.
- Drover, D., Lemments, H., Naidu, S., Cevallose, W., Darwish, M., Stanski, D. (2000). Pharmacokinetics, pharmacodynamic and relative pharmacokinetic, pharmacodynamic profiles of zaleplone and zolpidem. J Clinical Therapeutics, (12); 1443-1161.
- Du, B., Shan, A., Zhang, Y., Zhong, X., Chen, D., Cai, K. (2014). Zolpidem arouses patient in vegetative state after brain injury. The American Journal of the Medical Sciences, (3);178-82.
- Newport, D. J., Ritchie, J. C., Juric, S. (2009). Zolpidem ambien in pregnancy; placental passage and outcome. Archive of Womans Mental Health, (8); 1-7.
- Greenblatt, DJ., Roth, T. (2012). Zolpidem for insomnia. Expert Opin Pharmacother, (13);879-893.
- Greenblatt, Dj., Harmatz, JS., von Moltke, LL., Wright, CE., Dural, AL., Harrel -joseph, LM. (2000). Comparative kinetics and response to the benzodiazepine agonists triazolam and zolpidem: evaluation of sex dependent differences. J Pharmacol Exp ther, (293);435-43.
- Hajak, G., Muller, WE., Wittchen, HU. (2003). Abuse and zolpidem dependence potential for the non-benzodiazepene hypnotic zolpidem and zopiclone: a review of case reports and epidemiological data. Addiction, (98); 1371-1378.
- Harrison, TS., Keating, GM. (2005). Zolpidem: A review of its use in the management of insomnia. J CNS Drugs, (19); 65-89.
- Hosseini, E., Khatamsaz, S., Goodarzi, A. (2011). The effect of zolpidem medicine on thyroid plasmic hormones of T3, T4 and TSH in adult mature rats. Journal of Jahrom University of Medical Sciences, (9); 1-6.
- Isojärvi, JI., Turkka, J., Pakarinen, AJ., Kotila, M., Rättyä, J., Myllylä, VV. (2001). Thyroid function in men taking carbamazepine, oxcarbazepine, or valproate for epilepsy. Epilepsia, 42(7); 930-4.
- Joya, FL., Kripke, DF., Loving, RT. (2009). Meta analyses of hypnotics and infections:

eszopiclone, ramelteon, zaleplone and zolpidem. *J Clin Sleep Med*, (5); 377-383.

**18.** Juric, S., Newport, Dj., Ritchie, JC., Galanti, M., Stowe, ZN. (2009). Zolpidem(Ambien) in pregnancy: Placenta passage and outcome. *Archive of womens mental health*, 12(6); 441-6.

**19.** Kaplan, JP., George, P. (2003). Imidazo[1,2-a]pyridine derivatives and their therapeutic use. *Arch.Organic Chem*, (10); 34-39.

**20.** Karimi, R. (2014). Biomedical and pharmaceutical sciences with patient care correlation. Jones and Bartlett publishers, (5); 377-383.

**21.** Katzung, B.G., Master, S.B., Trevor, A.J. (2001). Basic and clinical pharmacology, Lang medical book/McGraw-Hill Toronto. (4); 331-43.

**22.** Kuiper, GG., Carlsson, B. (1997). Comparison of the ligand binding specificity and transcript tissue distribution of estrogen receptors  $\alpha$  and  $\beta$ . *Endocrinology*, 138(3); 863-870.

**23.** Liu, X.F., Chang, H., Schmiesing, R.J., Wesolowski, S.S., Knappenberger, K.S., Arriza, J.L. (2010). Developing dual functional allosteric modulators of GABA A receptors. *Bioorganic and Medical Chemistry*, 18(23); 8374-8382.

**24.** Luscher, B., Fuchs, T., Kilpatrick, C.L. (2011). GABA A receptor trafficking-mediated plasticity of inhibitory synapses. *Neuron*, 70(3); 385-409.

**25.** Liu, E., Wang, b.W., Guimond, C., Synnes, A., Sadovnick, k.D., Dahlgren, L. (2013). Safety of disease-modifying drugs for multiple

sclerosis in pregnancy:current challenges and future considerations for effective. *Pharmacovigilance*, 35(7); 1645-1652.

**26.** Monti, JM., Monti, D., Pandi Peromal, SR., Birkhasuer, A. (2006). Overview of currently available benzo diazepine and non benzo diazepine hypnotic. In *Clinical Pharmacology of Sleep*. Verlag Basal Switzerland, 207-223.

**27.** Mohler, H., Monti, JM., Pandi-Perumal, SR. (2010). Physiology and pharmacology of the GABA system: focus on GABA receptors. In: *GABA and Sleep: Molecular, Functional and Clinical Aspects*. Springer, Basel, Switzerland, 3-23.

**28.** Roth, T., Krystal, A., Steinberg, FJ. (2013). Novel subling low-dose zolpidem tablet reduces latency to sleep onset following spontaneous middle-of-the night awakening in insomnia in a randomized, double-blind, placebo-controlled. *Outpatient Study Sleep*, (36); 189-196.

**29.** Najjar, M. (2007). Zolpidem and amnesic sleep related acting disorder. *J Clin, 5 Sleep, ed, American Academy of Sleep Medicine*, (6); 637-638.

**30.** Nyblom, H., Berggren, U., Ballding, J., Olsson, R. (2004). High AST/ALT ratio may indicate advanced alchilic liver disease rather than heavy drinking. *Medical Chemistry*, 39(4); 336-339.

**31.** Olubodun, JO., Och, HR., von Moltke, LL., Roubenoff, R., Hesse, LM., Greenblatt DJ. (2003). Pharmacokinetic properties of zolpidem in elderly and young adults: possible modulation by testosterone in men. *Br J Cline Pharmacol*, (56); 297-304.



# The Effect of Zolpidem on Uterus Tissue Histological Changes and Estradiol Serum of Adult NMRI Mouse Strain

S. Mohammadian Kondori<sup>1</sup>, S. Mohammady Gorji<sup>2</sup>, **N. Hayati Roodbari**<sup>1</sup>, K. Parivar<sup>1</sup>

1.Department of Biology, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran. Iran..

[nasimhayati@yahoo.com](mailto:nasimhayati@yahoo.com)

2.Department of Biology, Sari Branch, Islamic Azad University, Sari. Iran.

Received: 2016. 20. 12

Accepted: 2017.14. 4

## Abstract

**Introduction & Objective:** Zolpidem (with the brand name of Ambien) is a non-benzodiazepine hypnotic which binds to the benzodiazepine binding site on the GABA-A receptors given that this drug is used in more puberty so. The aim of this study was the effect of zolpidem on reproductive system of female adult NMRI mouse.

**Material and Methods:** In this experimental study thirty adult female mice NMRI strain at a mean weight of  $30 \pm 26$  grams were divided into five groups. Zolpidem solution was prepared in distilled water at 5, 10, and 20 (mg/kg of body weight) doses, and 0.5 cc injections were done intraperitoneally every day for 14 days. The control group received no injection. The sham group received distilled water (as solvent of zolpidem) and treatment groups of 1, 2, and 3 received doses of 5, 10, and 20 mg/kg. The treatment groups were sacrificed one day after the last injection, and their hearts were dissected and blood samples were obtained. The concentrations of the hormones were measured by the ELISA test. The uterus tissue was separated and examined after the process of alcohol supply, molding, shredding as well as Hematoxylin and eosin painting and the results were evaluated via the tukey-test, ANOVA by SPSS program.

**Results:** The results showed a significant decrease in the mean serum, Estradiol in the experimental groups compared to the sham and control. Histological studies of sections showed the diameter of endometrium and uterus lumen, decreased in experimental groups compared to the sham and control. Also significant decrease the number of uterus glands in experimental groups 3 compared to the sham and control.

**Conclusion:** Injection of zolpidem significantly is effective on uterus tissue and concentration of Estradiol hormone.

**Keywords:** Zolpidem, Tissue, Uterus, Estradiol, NMRI Mouse strain