

## بررسی تأثیر داروی زولپیدم بر سطوح پلاسمایی هورمون‌های تیروئیدی $T_3$ ، $T_4$ و TSH در موش‌های صحرایی نر بالغ

سیدابراهیم حسینی<sup>†\*</sup>؛ سعید خاتم‌ساز<sup>\*\*</sup>؛ آیدا گودرزی<sup>\*\*</sup>

<sup>†\*</sup> بخش زیست‌شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم و تحقیقات، مرودشت، ایران.

<sup>\*\*</sup> بخش زیست‌شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد کازرون، کازرون، ایران.

<sup>†</sup> نویسنده مسئول، آدرس: مرودشت، کیلومتر ۳ جاده تخت جمشید، دانشگاه آزاد اسلامی، دفتر معاونت آموزشی

پست الکترونیک: ebrahim.hossini@yahoo.com

### چکیده

**مقدمه:** داروی زولپیدم به عنوان آگونیست گابا از جمله داروهای ضدافسردگی با خاصیت خواب‌آوری است. بر اساس نتایج بررسی‌های مختلف، مقادیر بیش از حد این دارو می‌تواند بر میزان فعالیت طبیعی غدد درون‌ریز از جمله تیروئید و فعالیت‌های متابولیکی آن به ویژه بر تکوین و عملکرد نورون‌های گاباژیک تأثیر داشته باشد. مطالعه حاضر با هدف بررسی میزان عملکرد محور هورمونی هیپوتالاموس-هیپوفیز-تیروئید و سطوح پلاسمایی هورمون‌های محور مذکور به بررسی تأثیر این دارو روی موش‌های صحرایی نر بالغ می‌پردازد.

مواد و روش کار: در این تحقیق، ۵۰ سر موش صحرایی نر بالغ از نژاد ویستار با وزن تقریبی  $10 \pm 20$  گرم در گروه‌های تجربی، شاهد و کنترل مورد مطالعه قرار گرفتند. گروه‌های تجربی در دسته‌های مختلف، داروی زولپیدم را به میزان ۱۵۰، ۳۰۰ و ۴۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به صورت خوراکی به مدت ۲۱ روز و گروه شاهد فقط ۰/۲ میلی لیتر آب مقطر دریافت نمودند. گروه کنترل هیچ ماده‌ای دریافت نکردند. در پایان روز بیست و یکم از ناحیه بطنی قلب موش‌ها خون‌گیری به عمل آمد و غلظت هورمون‌های  $T_3$ ،  $T_4$  و TSH توسط روش الیزا و کیت‌های تجاری اندازه‌گیری شد. داده‌ها با کمک آزمون آماری تی مستقل مورد ارزیابی قرار گرفتند.

یافته‌ها: نتایج به دست آمده از این تحقیق نشان داد که غلظت هورمون  $T_3$  در گروه‌های تجربی نسبت به گروه کنترل اختلاف معنی‌داری ندارند، ولی غلظت هورمون‌های  $T_4$  و TSH در گروه‌های تجربی نسبت به گروه کنترل کاهش معنی‌داری را در سطح  $P \leq 0/05$  نشان دادند. نتیجه‌گیری: نتایج به دست آمده از این تحقیق نشان داد که داروی زولپیدم بر محور هیپوتالاموس-هیپوفیز و همچنین بر فعالیت غده تیروئید موثر بوده است. طبق تحقیقات انجام شده احتمال می‌رود اثرات مذکور ناشی از افزایش ترشح پرولاکتین به وسیله داروی زولپیدم باشد. زولپیدم از این طریق باعث مهار ترشح TRH و کاهش تولید TSH و هورمون‌های تیروئیدی شده است.

### واژگان کلیدی: زولپیدم، هورمون‌های $T_4$ ، $T_3$ ، TSH

اختلال‌هایی نظیر اضطراب، افسردگی و تنش‌های

ذهنی و عاطفی، مشکل در روابط زناشویی و سوء مصرف

مقدمه

الکل و یا کافئین می‌تواند در بروز بی‌خوابی نقش داشته

باشند. داروهایی که برای درمان اختلال‌های فوق

فراموشی و اختلالات سایکوموتور در روز بعد از مصرف دارد (۱۰). همچنین مصرف آن باعث خواب بدون وقفه سریع در طول شب شده و از نظر ایجاد وابستگی نسبت به داروهای بنزودیازپینی نظیر دیازپام ایمن تر بوده و عوارض ناشی از آن‌ها از جمله وابستگی، تحمل نسبت به دارو، تغییر ریتم خواب، تضعیف تنفس را به دنبال ندارد (۱۰ و ۱۱). با این وجود، مصرف داروی زولپیدم در دوزهای بالا منجر به اختلال‌هایی از جمله منگی، سنگینی و عدم تعادل، افت فشار خون، گرفتگی عضلانی، اختلالات رفتاری نظیر بی‌قراری عصبی، کج خلقی و راه رفتن در خواب می‌شود (۶ و ۱۲).

تحقیقات نشان داده‌اند که زولپیدم با افزایش ترشح پرولاکتین باعث کاهش عملکرد محور هورمونی هیپوتالاموس - هیپوفیز - تیروئید می‌شود (۱۳). همچنین مطالعات نشان داده‌اند که آگونیست‌های گابا<sub>A</sub>ریک از جمله زولپیدم با مهار هسته عصبی پاراونتریکولار در هیپوتالاموس، ترشح TRH را کاهش داده و به دنبال آن ترشح TSH و هورمون‌های تیروئیدی نیز کاهش می‌یابد (۱۴). بر اساس تحقیقات انجام شده، مشخص شده که زولپیدم در دوزهای بالا در عملکرد مغز نیز اختلال ایجاد می‌کند (۱۵ و ۱۶).

مصرف می‌شود عمدتاً بر اساس تعدیل عملکرد ناقل‌های عصبی مغز به ویژه سروتونین، نوراپی‌نفرین، دوپامین و ... ساخته می‌شوند (۱ و ۲). معمولاً افسردگی و اضطراب دلایل مشابهی دارند و در بیش تر موارد از داروهای مشابه برای درمان آن‌ها استفاده می‌شود (۱ و ۳). بنزودیازپین‌ها داروهایی هستند که به عنوان ضد اضطراب استفاده می‌شوند ولی به علت عوارضی مانند اعتیاد، خواب‌آلودگی و اختلال در یادگیری، مصرف آن‌ها با محدودیت همراه است (۲). داروی زولپیدم با نام تجاری آمبئین که به صورت جامد و قرص تجویز می‌شود داروی ضد اضطرابی است که بسیاری از عوارض یاد شده را ندارد (۴ و ۵). این دارو به طور انتخابی به زیر گونه BZ<sub>1</sub> (گیرنده بنزودیازپینی به نام امگا ۱) از گیرنده‌های بنزودیازپینی که حاوی زیر واحدهای آلفا هستند متصل می‌شود و مهار نورونی با واسطه گابا را تسهیل می‌کند. اثرات این دارو با فلومازنیل متوقف می‌شود (۴ و ۶) و بر خلاف بنزودیازپین‌ها اثرات شل‌کنندگی عضله و ضد تشنج آن بسیار کم است (۶ و ۷). زولپیدم توسط کبد و از طریق اکسیداسیون و هیدروکسیلاسیون به سرعت به متابولیت‌های غیرفعال متابولیزه می‌شود (۸ و ۹). اگر چه کارایی زولپیدم در درمان اختلالات خواب مشابه بنزودیازپین‌های خواب‌آور است، اما برتری‌هایی از قبیل کاهش عوارض

هسته پاراونتریکولار هیپوتالاموس ترشح می‌شود تنظیم می‌شود (۷، ۱۷ و ۲۲).

با توجه به استفاده‌ی روزافزون از داروی زولپیدم به عنوان آگونیست گیرنده‌های گابا در درمان اختلال‌های اضطرابی، بی‌خوابی و بیماری صرع و همچنین با توجه به نقش بسیار مهمی که هورمون‌های تیروئیدی در تنظیم عملکردهای مختلف بدن به ویژه در رشد و نمو و عملکرد طبیعی مغز دارند، بررسی اثرات داروی مذکور بر عملکرد محور هورمونی هیپوتالاموس - هیپوفیز - تیروئید و سطوح پلاسمایی هورمون‌های محور فوق ضروری است.

### مواد و روش‌ها

پژوهش حاضر یک مطالعه‌ی تجربی است که در دانشگاه آزاد اسلامی واحد کازرون در سال ۱۳۸۸ انجام شد. در این تحقیق از ۵۰ سر موش صحرایی نر بالغ از نژاد ویستار با وزن تقریبی  $10 \pm 200$  گرم و با سن ۹۰ روز تهیه شده از خانه پرورش حیوانات موسسه واکسن و سرم-سازی رازی استفاده شد. نمونه‌ها به ۵ گروه ۱۰ تایی شامل دو گروه کنترل و شاهد و سه گروه تجربی (۱ و ۲ و ۳) دسته بندی شدند. ابتدا هر یک از گروه‌ها در قفس‌های جداگانه قرار گرفتند و به منظور سازگاری نمونه‌ها با محیط آزمایشگاه به آن‌ها یک هفته فرصت داده شد. به علاوه در طول دوره تجویز، همه حیوانات از آب و غذای یکسان

غده تیروئید که در زیر حنجره و در دو طرف نای و در قسمت جلوی آن قرار دارد، یکی از غدد بزرگ و بسیار پر خون است و دو هورمون تیروکسین ( $T_4$ ) و تری-یودوترونین ( $T_3$ ) را تولید و ترشح می‌کند که بر روی متابولیسم بدن تاثیر بسزایی دارند (۱۷).

بر اساس مطالعات انجام شده مشخص شده است که هورمون‌های تیروئیدی در رشد و نمو نواحی مختلف مغز به ویژه ناحیه هیپوکامپ، سابونتریکولار و پیاز بویایی که همگی در حافظه فضایی و یادگیری دخیل هستند نقش مهمی دارند (۱۸ و ۱۹).

روزانه تقریباً مقدار ۷۵ میکروگرم از یدید جذب شده بدن توسط غده تیروئید به منظور سنتز هورمون‌های تیروئیدی برداشت شده (۲۰) و بیش تر آن صرف تولید  $T_4$  می‌شود. نسبت  $T_4$  به  $T_3$  در تیروگلوبولین تیروئیدی به طور تقریب ۵ به ۱ می‌باشد. بنابراین بیش ترین هورمونی که از تیروئید آزاد می‌شود  $T_4$  است و قسمت اعظم  $T_3$  که در گردش خون یافت می‌شود از متابولیسم محیطی تیروکسین در کبد حاصل می‌شود (۲۱). مسولیت تنظیم ترشح هورمون‌های تیروئیدی بر عهده هورمون TSH ترشح شده از هیپوفیز قدامی می‌باشد که ترشح این هورمون نیز خود به وسیله نوروهورمون TRH که از

سانتریفیوژ، پلاسمای مورد نیاز تهیه شد. نمونه های پلاسمای بدست آمده تا زمان سنجش های آنزیمی در دمای ۲۰- درجه سانتی گراد به صورت منجمد نگهداری شدند. این نمونه به منظور اندازه گیری هورمون های TSH، T<sub>3</sub> و T<sub>4</sub> به آزمایشگاه منتقل و با روش های آزمایشگاهی، سطوح پلاسمایی هورمون های مذکور مشخص شد. داده های به دست آمده با استفاده از نرم افزار SPSS و از طریق آزمون آماری تی مستقل مورد تحلیل آماری قرار گرفتند.

### نتایج

مقایسه ی نتایج آزمون آماری مربوط به تأثیر داروی زولپیدم بر میزان هورمون TSH در سه گروه های تجربی دریافت کننده مقادیر مختلف داروی زولپیدم نسبت به گروه کنترل کاهش معنی داری را در سطح  $P \leq 0.05$  نشان می دهد. همچنین با مقایسه نتایج هورمون T<sub>4</sub> در گروه های تجربی ۱ و ۲ و ۳ نسبت به گروه کنترل، فقط در گروه های تجربی دریافت کننده دوزهای متوسط و حداکثر، کاهش معنی داری در سطح  $P \leq 0.05$  مشاهده می شود. نتایج به دست آمده از مصرف داروی زولپیدم در مقادیر مختلف بر سطوح پلاسمایی هورمون T<sub>3</sub> نشان دهنده ی عدم وجود اختلاف معنی دار آماری بین گروه های تجربی و گروه کنترل می باشد (جدول ۱).

و بدون محدودیت برخوردار بوده و در شرایط دمایی  $27 \pm 2$  درجه سانتی گراد و نور طبیعی ۱۲ ساعت تاریکی و ۱۲ ساعت روشنایی قرار داشتند. پروتکل این تحقیق بر اساس قوانین بین المللی در مورد حیوانات آزمایشگاهی و در کمیته اخلاق دانشگاه به تصویب رسید.

بر اساس نتایج مطالعات مختلف، دوز کشنده داروی زولپیدم برای موش های صحرایی ۶۹۵ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن به شکل مصرف خوراکی می باشد. در این تحقیق گروه کنترل تحت هیچ تیماری قرار نگرفتند و گروه شاهد نیز روزانه به میزان یک میلی لیتر آب مقطر (حلال) و به مدت ۲۱ روز به شکل خوراکی دریافت داشتند. سه گروه تجربی نیز همزمان و به مدت ۲۱ روز با رعایت دوز کشنده دارو به ترتیب دوزهای ۱۵۰، ۳۰۰ و ۴۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن، داروی زولپیدم را به صورت خوراکی دریافت داشتند. برای تجویز خوراکی دارو از سرنگ انسولینی استفاده شد. همه تجویزها عصر ساعت ۵ بعد از ظهر انجام شد و در نهایت در روز پایانی برای تهیه نمونه های خونی مورد نیاز، ابتدا حیوانات را با اتر به طور خفیف بیهوش کرده و آن گاه با شکافتن قفسه سینه و به کمک سرنگ ۵ میلی لیتری از قلب حیوانات خون-گیری به عمل آمد. نمونه های خونی تهیه شده را در لوله های محتوی ماده ضدانعقاد EDTA ریخته و پس از

جدول ۱: مقایسه‌ی اثر مقادیر مختلف مصرف خوراکی داروی زولپیدم بر میزان غلظت هورمون‌های TSH، T<sub>4</sub> و T<sub>3</sub> در گروه‌های مورد آزمایش.

میزان غلظت هورمون TSH (IU/L)	گروه	
۴/۰۲±۰/۱۸	کنترل	<b>TSH</b>
۳/۶۳±۰/۳۳	شاهد	
۱/۵±۰/۰۴*	تجربی ۱ (دوز حداقل: ۱۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم)	
۱/۴۸±۰/۰۲*	تجربی ۲ (دوز متوسط: ۳۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم)	
۱/۳۷±۰/۰۳*	تجربی ۳ (دوز حداکثر: ۴۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم)	
۲/۰۷±۰/۱۷	کنترل	<b>T<sub>4</sub></b>
۱/۹۸±۰/۱۴	شاهد	
۱/۸۳±۰/۱۶*	تجربی ۱ (دوز حداقل: ۱۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم)	
۱/۴۷±۰/۰۲*	تجربی ۲ (دوز متوسط: ۳۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم)	
۱/۴۶±۰/۰۲۲*	تجربی ۳ (دوز حداکثر: ۴۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم)	
۰/۱۶±۰/۰۲	کنترل	<b>T<sub>3</sub></b>
۰/۱۶±۰/۰۲۲	شاهد	
۰/۱۹±۰/۰۲۳	تجربی ۱ (دوز حداقل: ۱۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم)	
۰/۱۷±۰/۰۲۱	تجربی ۲ (دوز متوسط: ۳۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم)	
۰/۱۸±۰/۰۲۰	تجربی ۳ (دوز حداکثر: ۴۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم)	

\* نشان دهنده اختلاف معنی‌دار در سطح (P<۰/۰۵) با گروه‌های کنترل و شاهد است.

بیانگر آن بود که غلظت هورمون T<sub>3</sub> در گروه‌های تجربی نسبت به گروه کنترل اختلاف معنی‌داری ندارند، در حالی که غلظت هورمون‌های T<sub>4</sub> و TSH در گروه‌های تجربی نسبت به گروه کنترل کاهش معنی‌داری را نشان داد.

امروزه استفاده از داروهای ضد افسردگی و خواب‌آور برای درمان بسیاری از اختلال‌های عصبی و روانی کاربرد فراوانی پیدا کرده است. زولپیدم از

## بحث و نتیجه‌گیری

در این پژوهش اثر داروی زولپیدم بر میزان عملکرد محور هورمونی هیپوتالاموس-هیپوفیز-تیروئید و سطوح پلاسمایی هورمون‌های محور مذکور روی ۵۰ سر موش-های صحرایی نر بالغ بررسی شد. نتایج به دست آمده

توجه به آن که بخشی از اثر هورمون، TRH هیپوتالاموسی بر TSH هیپوفیزی از طریق تستوسترون میانجی‌گری می‌شود لذا احتمال دارد زولپیدم از طریق کاهش ترشح تستوسترون باعث کاهش عملکرد محور هورمونی هیپوتالاموس-هیپوفیز- تیروئید شود (۲۴، ۲۵، ۲۶ و ۲۷).

با توجه به بررسی‌های انجام شده داروهایی مانند فنوباریتال و کاربامازپین که آگونیست‌های گابا می‌باشند باعث افزایش متابولیسم  $T_3$  و  $T_4$  می‌شوند (۱۵). از آن جا که زولپیدم نیز جزء داروهایی آگونیست گابا می‌باشد، لذا احتمالاً زولپیدم با افزایش متابولیسم هورمون‌های  $T_3$  و  $T_4$  باعث کاهش این هورمون‌ها در پلاسمای خون می‌شود. تحقیقات نشان داده‌اند که زولپیدم از طریق افزایش ترشح انسولین، ورود گلوکز را به داخل سلول‌های بدن افزایش می‌دهد و بدین ترتیب متابولیسم گلوکز و تولید گرما در بدن افزایش می‌یابد که در نتیجه فعالیت هسته‌های هیپوتالاموسی ترشح کننده TRH کاهش یافته و به دنبال آن ترشح هورمون TSH و هورمون‌های تیروئیدی نیز کاهش می‌یابند (۱۱ و ۲۸). با توجه به اثرات داروهای ضد اضطراب و افسردگی با خاصیت خواب‌آور بودن بر روی سیستم عصبی مرکزی برخی

دسته داروهای غیر بنزودیازپینی با ساختار غیرمشابه با بنزودیازپین ها و با عملکرد شروع سریع است که از طریق مهار نورونی با واسطه گابا می‌تواند نقش آرام-بخشی و خواب‌آور بودن خود را ایفا کند (۴). با توجه به آن که در ناحیه تگمنتوم شکمی و جسم سیاه که نورون‌های غنی از دوپامین وجود دارند تراکم بالایی از گیرنده‌های گابا وجود دارد، در صورت اتصال آگونیست به این گیرنده‌ها ترشح دوپامین کاهش و در نتیجه ترشح پرولاکتین افزایش می‌یابد (۱۷). نتایج تحقیقات انجام شده نشان می‌دهد که مقدار ترشح پرولاکتین به دلیل مصرف زولپیدم افزایش می‌یابد و در اثر این افزایش، ترشح هورمون‌های TRH و TSH کاهش و متعاقباً ترشح  $T_4$  نیز کاهش می‌یابد. این کاهش می‌تواند بر عملکرد محور هورمونی هیپوتالاموس-هیپوفیز- تیروئید تاثیر داشته باشد (۱۳).

بر اساس نتایج تحقیقات مختلف مشخص شده است که داروهای ضد افسردگی و خواب‌آور باعث کاهش میزان ترشح هورمون تستوسترون می‌شوند (۲۳، ۲۴ و ۲۵). با توجه به اثر مستقیم تستوسترون در تولید و تکثیر سلول‌ها و رشد غده تیروئید و تحریک ترشح هورمون‌های تیروئیدی از یک سو و همچنین با

خون کاهش می‌یابد (۳۱). بر اساس تحقیقات انجام گرفته مشخص شده است که داروی زولپیدم در دوزهای بالا باعث اسهال و دفع ادرار زیاد از بدن می‌شود (۱۲). بنابر این کاهش هورمون‌های تیروئیدی احتمالاً از طریق دفع ادراری زیاد این هورمون‌ها و از طرف دیگر کاهش جذب ید به دلیل اسهال می‌باشد. واکنش‌های هیجانی مختلف ناشی از پرادراری و اسهال نیز بر برون‌ده TSH و TRH تأثیر داشته و در نتیجه به طور غیرمستقیم بر ترشح هورمون‌های تیروئیدی موثر می‌باشد (۲۹ و ۳۰). تحقیقات نشان داده‌اند که TRH نیز بر ترشح پرولاکتین اثر تحریکی و پرولاکتین نیز از طریق سازوکار بازخورد منفی ترشح TRH را مهار می‌کند (۳۲ و ۳۳). لذا احتمالاً زولپیدم از طریق مهار ترشح دوپامین به عنوان مهم‌ترین عامل مهارکننده ترشح پرولاکتین باعث افزایش ترشح پرولاکتین و در نتیجه کاهش ترشح TRH و به دنبال آن کاهش سطح سرمی هورمون‌های TSH و  $T_4$  می‌شود.

مطالعات به آزمون این فرضیه پرداخته‌اند که داروهای ضد افسردگی با اثرات مرکزی و تأثیر بر روی محور هورمونی هیپوتالاموس-هیپوفیز-تیروئید باعث کاهش سطح سرمی هورمون‌های این محور هورمونی به ویژه  $T_4$  می‌شوند (۲۹ و ۳۰). آنزیم ۵-دیندیناز تنظیم‌کننده مهم تولید هورمون‌های تیروئیدی  $T_3$  و  $T_4$  می‌باشد (۳۱) و پیام‌رسان‌هایی عصبی استیل‌کولین، سروتونین، نوراپی‌نفرین، دوپامین و برخی از نورویپتیدها از جمله سوماتوستاتین، نوروتنسن بر عملکرد محور هورمونی هیپوتالاموس-هیپوفیز-تیروئید اثر می‌گذارند (۱۵ و ۳۱). از آن‌جا که زولپیدم به ویژه در دوز بالا باعث اختلال عملکردی در مغز می‌شود (۱۵ و ۱۶)، لذا شاید بتوان گفت که ناهنجاری‌های عصبی-شیمیایی گوناگون مغز در عملکرد طبیعی محور هورمونی هیپوتالاموس-هیپوفیز-تیروئید اختلال ایجاد کرده و باعث کاهش هورمون‌های TSH و  $T_4$  می‌شوند. به ویژه این که سوماتوستاتین باعث مهار آنزیم ۵-دیندیناز می‌شود که به دنبال آن میزان هورمون‌های تیروئیدی در سرم

#### منابع:

- 1- Pagel JF, Bennett L. Parnes. Medications for the Treatment of Sleep Disorders: An Overview. Prim Care Companion J Clin Psychiatry. 2001; 3(3): 118–125.

- 2- Lemmer B. The sleep-wake cycle and sleeping pills. *Physiol Behav*, 2007; 90(2-3): 285-293.
- 3- Rajput V, Bromley SM. Chronic insomnia: a practical review. *Am Fam Physician*. 1999; 60(5): 1431-1438; discussion 1441-1442.
- 4- Harrison TS, Keating GM. Zolpidem: A review of its use in the management of insomnia, *J CNS Drugs*, 2005; 19: 65-89.
- 5- Terzano MG, Rossi M, Palomba V, Smerieri A, Parrino L. New drugs for insomnia: comparative tolerability of zopiclone, zolpidem and zaleplon. *J Drug Safety*. 2003; 26(4): 261-82.
- 6- Drover D, Lemmens H, Naidu S, Cevallos W, Darwish M, Stanski D. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and relative pharmacokinetic/pharmacodynamic profiles of zaleplon and zolpidem. *J Clinical Therapeutics*. 2000; 22(12): 1443-1461.
- 7- Berne RM, Levy MN. *Endocrine physiology*. New York; 1998. p: 910-948.
- 8- Drover DR. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of short-acting hypnotics: zaleplon, zolpidem and zopiclone. *Clin Pharmacokinet*. 2004; 43(4): 227-38.
- 9- Von Moltke LL, Greenblatt DJ, Granda BW, Duan SX, Grassi JM, Venkatakrisnan K, et al. Zolpidem metabolism in vitro: responsible cytochromes, chemical inhibitors, and vivo correlations. *Br J Clin Pharmacol*. 1999; 48(1):89-94.
- 10- Holm Kristin J, Goa Karen L. Zolpidem: An Update of its Pharmacology, Therapeutic Efficacy and Tolerability in the Treatment of Insomnia. *J Drugs*. 2000, 59(4): 865-889.
- 11- Nowell PD, Mazumdar S, Buysse DJ, Dew MA, Reynolds CF III, Kupfer DJ. Benzodiazepines and zolpidem for chronic insomnia: A meta-analysis of treatment efficacy. *J Sleep Research*. 1997; 26: 278: 2170-2177.
- 12- Muhammad Najjar. Zolpidem and Amnestic Sleep Related Eating Disorder. *J Clin, Sleep Med*, American Academy of Sleep Medicine Mnajjar/at/sleepmedcenter.com. 2007; 3(6): 637-638.
- 13- Dopinichi G, Akseki E, Moreno Reyes R, Leproult RL. H'ermit Baleriaux. M,Caufriez A, Vertongen F , and van Cauter E. 155:12-27.



- 14-Ahmed OM, El-Gareib AW, El-Bakry AM, Abd El-Tawab SM, Ahmed RG. Thyroid hormones states and brain development interactions. *Int J Dev Neurosci*. 2008;26(2):147-209. Epub 2007.
- 15-De Groot LJ. *Endocrinology*. 3<sup>th</sup> ed. 1995. p:507-513 and 2307-2327.
- 16-Sreenan S, Caro JF, Refetoff S. Thyroid dysfunction is not associated with alterations in serum leptin levels. *Thyroid*. 1997; 7(3):407-409.
- 17-Guyton AC. *Textbook of medical Physiology*. 8<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Saunders; 1991. p: 835-848.
- 18-Bruel-Jungerman E, Davis S, Laroche S. Brain plasticity mechanisms and memory: a party of four. *Neuroscientist*. 2007; 13(5):492-505.
- 19- Zhang L, Blomgren K, Kuhn HG, Cooper-Kuhn CM. Effects of postnatal thyroid hormone deficiency on neurogenesis in the juvenile and adult rat. *Neurobiol Dis*. 2009; 34(2):366-74. Epub 2009.
- 20-Patton HD, Fuchs AF, Hille B, Scher AM. *Textbook of physiology*, 21<sup>th</sup> ed, 1989.
- 21-Ajayi OB, Oduyiga A. Effect of low-zinc status and essential fatty acid deficiency of activities of aspartate aminotransferase and alanin amino tranferazse in liver and serum of albino rats. *J Nahrung*. 2004; 48(2): 88-90.
- 22-Larsen P. Reed, Kronenberg M. Henry, Melmed s, Polonsky S. Kenneth, Wilson , Foster Daniel W. *Williams Text Book of Endocrinology*.1998, Chapter14, 209-212.
- 23-Ganong WF. *Review of medical physiology*. 16<sup>th</sup> ed. Lang medical publication; 1993. p: 424-456.
- 24-Pekary AE, Knoble M. Testestrone regulates the secretion of thyrotropin releasing hormone (TRH) and TRH precursor in the rat hypothalamic-pituitary axis. *J Endocrinol*. 1990; 125: 263-270.
- 25-Sieghart W. Structure and pharmacology of Y-aminobutyric acidA receptor subtypes. *J Pharmacological Reviews*. 1995; 47: 181-234.
- 26-Farbota L, Hofmann C, Oslapas R, Paloyan E. Sex hormone modulation of serum TSH levels. *Surgery*. 1987; 102(6):1081-1087.
- 27-Harold A Harper. *Review of physiological chemistry*. ; 17<sup>th</sup> ed, Lange Medical Publications, California, 1979.

- 28-Holm KJ, Goa KL. Zolpidem: an update of its pharmacology, therapeutic efficacy and tolerability in the treatment of insomnia. *Drugs*. 2000; 59(4): 865-889.
- 29-Gaskill CL, Burton SA, Gelens HC, Ihle SL, Miller JB, Shaw DH, Brimacombe MB, Cribb AE. Changes in serum thyroxine and thyroid-stimulating hormone concentrations in epileptic dogs receiving phenobarbital for one year. *J Vet Pharmacol Ther*. 2000; 23(4):243-249.
- 30-Isojärvi JI, Turkka J, Pakarinen AJ, Kotila M, Rättyä J, Myllylä VV. Thyroid function in men taking carbamazepine, oxcarbazepine, or valproate for epilepsy. *Epilepsia*. 2001; 42(7):930-4.
- 31-Lisboa PC, Oliveira KJ, Cabanelas A, Ortiga-Carvalho TM, Pazos-Moura CC. Acute cold exposure, leptin, and somatostatin analog (octreotide) modulate thyroid 5'-deiodinase activity. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2003; 284(6):E1172-6.
- 32-Neil JD, Wassarman P. *Knobil and Neill's Physiology of Reproduction, Volume 1, 3<sup>rd</sup> Edition*. Elsevier Academic press. 2006: pp.1703-1726.
- 33-Shlomo Melmed, Michael Conn. *Endocrinology: Basic and clinical principles. Second Edition*. 2005 Humana press. pp.197-210

## **Analysis of Effects of Zolpidem Medicine on Thyroid Plasmic Hormones of T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub> and TSH in Male Matured Field Rats**

**Khatamsaz Hosseini, E. PhD<sup>\*†</sup>, S. PhD<sup>\*\*</sup> and Goodarzi A<sup>\*\*</sup>**

<sup>\*</sup>Department of Biology, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Marvdasht, Iran.

<sup>\*\*</sup> Department of Biology, Kazeroon Branch, Islamic Azad University, Kazeroon, Iran.

(<sup>†</sup>Corresponding Author: ebrahim.hossini@yahoo.com)

## **Abstract**

**Backgrounds:** Zolpidem drugs including antidepressants sleep feature is collected. Based on the results of excessive amounts of this drug could be on the amount of normal endocrine activity and its metabolic activities that have impact. Hence the effect of the drug with the aim of measuring performance hormonal axis hypothalamus - pituitary - thyroid hormone plasma levels in adult male rats we studied.

**Methods:** In this research 50 male matured field rats with the weight of  $200\pm 10$  grams have been participated in the experiment, witness and control groups. The experimental group was divided in 3 subgroups and the medicine was given to them through mouth for 21 days with the amount of 150, 300 and 450 ml on kg. 0.2 ml of distilled water was given to witness group, but the control group did not receive anything. At the end of 21 days blood sample was withdrawn from hearth ventral areas and density of the hormones of  $T_3$ ,  $T_4$  and TSH were matured using Eliza method and the commercial kits and the results were evaluated using independent T-test.

**Results:** The results of this study showed that the density of  $T_3$  hormones in the experiment group does not show any meaningful differences with the control group, while the density of  $T_4$  and TSH hormones have showed a meaningful decrease in experiment and control groups ( $P < 0.05$ ).

**Conclusion:** The results obtained from this study showed that Zolpidem medicine has effect on hypothalamus, pituitary and also on thyroid glands and according to research there is a possibility that Zolpidem obtains this effects through increase in prolactin exudation and in this way causes TRH exudation and decrease in TSH and thyroid hormones..

**Keywords:** Zolpidem, Hormines of  $T_3$ ,  $T_4$  and TSH