بررسی اثرات داروی زولپیدم بر تغییرات هیستوپلژیک بافت رحم و میزان 
استرادیول موش بalleng نژاد NMRI

سمانه مهدمیان کندری، سمین منحدر گرچی، نسیم حمایی رودباری، کازم پرور
nasimhayati@yahoo.com

1. دانشکده آزاد اسلامی واحد ساوه، استان اصفهان، ایران.
2. دانشکده آزاد اسلامی واحد ساری، استان مازندران، ایران.


چکیده

زمینه و هدف: زولپیدم با نام تجاری Ambien اثرات درمانی خود را با اتصال به گرونه گ۱۹ باعث مرئی مکزیکی اقتصادی می‌شود. این مطالعه با هدف بررسی اثرات زولپیدم بر رحم و هورمون مولتی سابقه می‌باشد.

روش کار: در این تحقیق ۴۰ موش بalleng نژاد NMRI با وزن تقریبی ۲.۵ کیلوگرم در گروه های تجربی، شاهد و کنترل استفاده شد. هر گروه در یک تریپل انتخابی به ۳۰ موش تقسیم شد. هر گروه درصد مصرف ۱۰۰٪ مصرف دیورت سنجید. نتایج داده‌ها با استفاده از آزمون هیپوز (ANOVA و تست spss) و آزمون‌های چندی‌نمونه از روش روش آنالیز اجماع گردید.

یافته‌ها: با نتایج نشان داد که اثرات درمانی زولپیدم در گروه‌های تجربی ۳۰۲ به طور معناداری باعث کاهش ضخامت لاهم اندومند، محور رحم به وظیفه و شیمی‌های کاهش معناداری در گروه‌های تجربی نسبت به گروه کنترل و شیم و کاهش معناداری میزان سرم هورمون استرادیول در ۴۳۰٪ نسبت به گروه کنترل و کنترل مشاهده گردید.

نتیجه‌گیری: این کار تحقیقاتی نتیجه‌گیری می‌شود که ترکیب دارویی زولپیدم باعث تغییرات معناداری در بافت رحم و هورمون جنین استرادیول می‌شود.

واژه‌های کلیدی: زولپیدم، رحم، استرادیول، بافت، موش نژاد NMRI

مقدمه

داروی خواب آور گیپ پژو دارای اثرهای ضد اضطراب، ضد افزایش و خواب آور جهت درمان بسیاری از اختلالات عصبی و روانی کاربرد فراوان دارو و درمان‌های اخیر مطالعات و بیشتر در رابطه با تأثیرات این دارو بر ساخترها فیزیولوژیکی و آنتیوکسیدانی بدین صورت گرفته است (2). زولپیدم، از دسته دارویهای غیر بی‌نار دارویی، آگوستین‌های گیپنهای گابا نوع A می‌باشد که استفاده‌ای در آن در درمان اختلالات عصبی اضطراب اخیر (Ambien) گسترش یافته است (3). زولپیدم با نام تجاری
یازاد بوده و در نتیجه بی خوابی در خانم‌ها مصرف سیگار 30 ساعت است. (21) زولیدزم به وسیله سی‌آی‌پی که با تاثیر آگونیستی بر روی گیرنده‌های A و B اثرات ورود می‌کند. در نتیجه باعث ایجاد هایپر‌لیپیدئمی می‌شود. (22) زولیدزم موجب عدم خواب آینده‌ای بعد از خواب از طریق اتصال به زیرراه‌آمیز (آرام به‌خوراندن) گیرنده‌های A شده و کاهش خواب را به‌دست می‌آورد. (23) همچنین به طور گسترده‌ای به پروتئین‌های پلاسمی پروپان و CYP3A4 غیر فعال شده و سریع عمل می‌کند. (24) استفاسازی از زولیدزم موجب خصوصی ندارنده برای عوارض اساسی بر روی باوری انسان شده است. (25) زولیدزم در درمان اختلالات خواب مشابه داروهای پنتوزپترین است با این تفاوت که اختلالات مربوط به فوسلویی آن کمتر بوده و موجب تعادل خواب می‌گردد. به همین علت افراد از این دارو بیشتر مصرف می‌کنند. (26) زولیدزم می‌تواند در دوزهای بیشتر واکنش‌های آنرژیک مثل عطش، جاری شدن اشک ازچشم، گلو درد و مشکلات تنفسی را ایجاد نماید. (27) زولیدزم اختلالات مثل عدم تعادل، عدم هوشیاری، کاهش فشار خون، استرس عضلانی از عوارض زولیدزم در دوز بالا می‌باشد. (28) زولیدزم به عنوان گیرنده‌ی آگونیستی گیپا نوع A اثر مداری خود را بر سیستم عصبی مرکزی قلبی کند. (29) زولیدزم می‌تواند باعث کاهش عملکرد محور هیپوتنسی‌گی‌نگ‌دارندگی به‌شمار باید می‌باشد. (30) زولیدزم می‌تواند در نتیجه به چنین اثراتی نیز سرعت از روده توسط کبد یافته می‌باشد. (31) همچنین زولیدزم از جفت عورت نموده و موجب ناهنجاری‌هایی در جین نیز می‌شود. (32) زولیدزم می‌تواند در اثره‌ای رهی ایجاد کند. (33) مصرف زولیدزم در افراد
جلسه علمی پژوهشی فیزیولوژی و تکنیک جانوری، شماره پاییز 137، جلد 1، شماره 2، بهار 96

نتایج

نتایج نشان دهنده در تغذیه گروه های تجربی نسبت به گروه های کنترل و شاهد به مدت 14 روز سطح سرم هورمون استراديول در گروه های تجربی با ترتیبی 0.01 به طور معنی دارد (جدول 6). اختلاف معنی دارد در اندام گیری ورژن جانواران بین گروه های تجربی و کنترل و شاهد مشاهده شده (جدول 1). در بررسی های میکروسکوپی به عمل آمده اختلاف معنی داری در ضخامت اپیدیوم، پریپروستوم و میوپروستوم بین گروه های تجربی و کنترل و شاهد مشاهده نگردید. اما کاهش معنی دار در در ضخامت اپیدیوم در گروه های تجربی 3 0.01 بسیار نسبت به گروه های کنترل و شاهد وجود داشت. این کاهش در گروه های تجربی 1 در سطح 0.05 و گروه های تجربی 3 در سطح 0.01 باشد. بررسی های به عمل آمده از ضخامت لومین رحم و مقاطع بافت رحم در گروه های تجربی و کنترل و شاهد بین گروه کاهش معنی داری در ضخامت لومین رحم در گروه های تجربی 2 و 3 نسبت به گروه کنترل و شاهد می باشد که این کاهش در گروه های تجربی 1 در سطح 0.01 و گروه های تجربی 3 باشد. بررسی های به عمل آمده از ضخامت بافت رحم در گروه های تجربی، کنترل و شاهد بین گروه کاهش معنی داری در ضخامت بافت رحم در گروه های تجربی 3 نسبت به گروه کنترل و شاهد می باشد که این کاهش در گروه های تجربی 3 در سطح 0.01 باشد (جدول 6). تعداد نادرس تصمیم در پرسه های عرضی رحم گروه های تجربی، کنترل و شاهد شمارش شده بین گروه کاهش معنی داری در تعداد غدد دیواره ی رحم در گروه های تجربی 3 نسبت به گروه کنترل و شاهد در سطح 0.01 باشد. قطر غدد دیواره ی رحم در گروه های تجربی با ترتیبی 0.01 به طور معنی دارد (جدول 6).
 cáo: ضخامت آندومتر رحم(شكل 1-5) در مقایسه با گروه
کنترل(شكل 1-1) و شاهد(شکل 2-2) مشاهده گردید. در گروه های تجربی کاهش تعادل غدهای رحم(شکل
3-1) و به هم ریختگی غدها، افزایش شد. نتایج در
دو هزار و 1 مشاهده گردید(شکل 6-1) کاهش اندازه
لومم رحم در گروه های تجربی(شکل 4-1) مشاهده
شد.

جدول 1. اثرات داروی زولپیدیم بر میانگین وزن بدن و میزان هورمون استرادیول در گروه های مختلف

<table>
<thead>
<tr>
<th>میزان هورمون استرادیول</th>
<th>وزن بدن</th>
<th>مشاهده/ تیمار</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>کنترل</td>
<td>18/33±1</td>
<td>6/88±1.11</td>
</tr>
<tr>
<td>نیکول</td>
<td>18/65±2.12</td>
<td>18/95±0.37</td>
</tr>
<tr>
<td>تجربی 1</td>
<td>11/67±2.32</td>
<td>18/5/0±0.22</td>
</tr>
<tr>
<td>تجربی 2</td>
<td>10/67±1.02</td>
<td>18/5/0±0.22</td>
</tr>
<tr>
<td>تجربی 3</td>
<td>10/67±1.02</td>
<td>18/5/0±0.22</td>
</tr>
</tbody>
</table>

جدول 2. اثرات داروی زولپیدیم بر میانگین ضخامت لایه ی پیتیلیوم، پرمیتیووم، موموترووم و آندومتریوم در گروه های مختلف

<table>
<thead>
<tr>
<th>ضخامت لایه ی پیتیلیوم</th>
<th>ضخامت پرمیتیووم</th>
<th>ضخامت موموترووم</th>
<th>ضخامت آندومتریوم</th>
<th>میزان هورمون استرادیول</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>کنترل</td>
<td>25/1±2.1</td>
<td>21/3±1.3</td>
<td>22/4±1.2</td>
<td>18/5/0±1.1</td>
</tr>
<tr>
<td>نیکول</td>
<td>26/1±2.9</td>
<td>21/3±1.3</td>
<td>22/4±1.2</td>
<td>18/5/0±1.1</td>
</tr>
<tr>
<td>تجربی 1</td>
<td>27/1±2.5</td>
<td>21/3±1.3</td>
<td>22/4±1.2</td>
<td>18/5/0±1.1</td>
</tr>
<tr>
<td>تجربی 2</td>
<td>27/1±2.5</td>
<td>21/3±1.3</td>
<td>22/4±1.2</td>
<td>18/5/0±1.1</td>
</tr>
<tr>
<td>تجربی 3</td>
<td>27/1±2.5</td>
<td>21/3±1.3</td>
<td>22/4±1.2</td>
<td>18/5/0±1.1</td>
</tr>
</tbody>
</table>

جدول 3. اثرات داروی زولپیدیم بر میانگین ضخامت لومم و عدد رحمی در گروه های مختلف

<table>
<thead>
<tr>
<th>ضخامت لومم / رحمی</th>
<th>تعداد غدهای رحمی</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>کنترل</td>
<td>2/87±1.77</td>
</tr>
<tr>
<td>نیکول</td>
<td>2/87±1.77</td>
</tr>
<tr>
<td>تجربی 1</td>
<td>2/87±1.77</td>
</tr>
<tr>
<td>تجربی 2</td>
<td>2/87±1.77</td>
</tr>
<tr>
<td>تجربی 3</td>
<td>2/87±1.77</td>
</tr>
</tbody>
</table>

*تشانیده می نمی داری گروه های تجربی با گروه های کنترل و ورش می باشد.
بحث و نتیجه گیری
برخی از مطالعات تأثیرات مختلف زولپیدوم بر اندام- های مورد نظر را گزارش دادند، با این وجود در زمینه اثرات احتمالی این دارو بر بافت رحم و هورمون چنسی مطالعاتی صورت گرفته است و به مطالعه بر روی دستگاه تناسلی ماده پرداخته شده است. نتایج حاصل از تجربیات هر دو مدل پیرامون و اینتیوم رحم کاهش معنادار در دوز 10 و 20 نشان می‌دهد، ضمناً، نتایج لایه پسیتروپ میومتر نیز کاهش بی‌پدید کرده است اما این کاهش از نظر آماری معنادار نمی‌باشد. حفره‌های رحم در دوز 10 و 20 به صورت معناداری کاهش یافته بود.

تشخیص ودیده‌های تحت تیمار‌های مختلف
گروه کنترل (1)، گروه شروع (2)، گروه تریپی (3)، گروه نترپی (4)، گروه تریپی (5)، گروه نترپی (6) از نظر آماری معنادار نمی‌باشد. در

شکل 1- انواع زولپیدوم بر روی بافت رحم موش های تحت تیمار‌های مختلف

Number 1- Zolpidem effects on the uterus of rabbits under different treatments.
کندن، مشاهده کرده‌اند که این دارو از جفت عبور مستند و باعث ناهنجاری در چنین (کاهش اندازه‌ی سر) می‌باشد. (18) در تحقیق حاضر کاهش ضخامت بافت رحم دیده شد. باید ذکر کرد که این اطلاعات محدودی در زمینه‌ی تاثیرات زولپیدم در تولید مثل و اهمیت این موضوع موجب می‌شود که به شدت نیاز به بررسی‌های بعدی بیشتر باشد.

اوازیش خواب آلودگی در موس ها به دنبال تریک درون صفات زولپیدم شامل مورد انتظار بود پس از تریک زولپیدم علائم ظاهری از چنین خواب آلودگی‌ها، گیجی و بی حالی در حیوانات مورد آزمایش معناشده است. که مواد افزایش آلودگی آن هما با یکدیگر (20). زولپیدم با ورود به جریان خون و عبور از سر خونی مغزی به محل اتصال بنزودیازپین‌های گابا در غشا سلول‌های عصبی در سیستم عصبی مرکزی متصل می‌کند (14).

گیجی و GABA یا GABA (22) گاباکین که یک کانال یونی است که با اتصال به گابا باعث ورود یون کلر به داخل سلول و هایپولیپروتئین‌سولول در نتیجه ایجاد حالت مهاری می‌گردد، زولپیدم با اثر آگوتئستی خود بر گیجی باعث ایجاد حالت مهاری در سلول می‌گردد (15). بنابراین می‌توان افزایش خواب آلودگی را در گروه‌های دریافت کننده زولپیدم به حالت های‌پروتئپاسیون نسبت داد.

نتایج حاضر از تجربه‌ها یا ضخامت‌های آن دان و می‌توانیم رحم کاهش یابی که از این دان‌داری می‌توان نشان داد. قطع حفره لبه در دوره‌های 20 به صورت معنی‌داری کاهش یافته بود. تعادل غذای رحم نیز در گروه تریک دوز 20 کاهش معنی‌داری داشتند. قطع غذایی در رحم نیز در گروه‌های تریک افزایش معنی‌داری داشته و با توجه به این که این دارو اثر را از طریق سیستم‌های قاچاپ، ارزیک اعمال می‌کند و سیستم‌های قاچاپ ارزیک برای ترویج مناسب و تخصصی باید سلول‌ها اهمیت دارند (24).

سه گروه تجربی که داروی زولپیدم را دریافت کرده‌اند کاهش وزن نسبت به گروه‌های کنترل، و داشته، مشاهده گردد. با این حال با توجه به این که این دارو کمتر از حد معین دار بوده و می‌توان گفت داروی زولپیدم در دوره‌های مورد بررسی کاهش وزن موش‌های ماده بیشتر یا نیازمند بررسی‌های بیشتر در این زمینه است. و همکاران در سال 2007 گزارش‌نامه Najjar M. می‌باید که این بیان بود در اثر مصرف داروی زولپیدم در موش‌های صحرایی ارائه کرده‌اند (20).

روث T. در مطالعات حاضر کاهش ضخامت بافت رحم نیز مشاهده گردید. و Greenblatt هم چنین مطالعه‌های دیگری که توسط همکاران در سال 2000 انجام گرفت، منشأ نمود که زولپیدم نمی‌توان به کاهش اندازه‌ی آن دان‌متریوم رحم می‌گردد. در مطالعه حاضر کاهش ضخامت آن دان‌متریوم مشاهده گردید (12).

همکاران در سال 2011 گزارش کرده‌اند اختلال آلودگی از طریق مهار تریک لیپیدی بیان عامل مهار کننده تریک بر اکثریت موارد تریک و در نتیجه کاهش تریک و به دنبال آن کاهش طراحی TRH و به دنبال آن کاهش سطح سرمی هورمون‌های TRH تریک (15) مطالعاتی که بر TSH، T3 و T4 روی داروهای ضد‌بیماری‌های فیزیولوژیک (زولپیدم) با اثرات مکرر و تأثیر بر روی محور هورمون‌های بی‌پاتالاسی هیپوفیزه- هیپوفیزه- ترویج باعث کاهش سطح سرمی هورمون‌های این محور هورمون‌های و برای ورود T4 در تحقیق حاضر از آن جایی که در میزان هورمون استروالوک کاهش ایجاد شد، می‌توان نتیجه گرفت که این ماده سبب اختلال در هورمون‌های جنسی می‌شود. و همکاران در مطالعه 2009 دریافت‌های زیادی گزارش کردند که این دارو می‌تواند باعث کاهش موش‌های بارداری که در دوران بارداری از این دارو استفاده می‌کنند، و باعث ناهنجاری در چنین (کاهش اندازه‌ی سر) می‌باشد.
این در حالی می‌باشد که در دوره ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن تن، میزان تأثیرات نسبت به دوره ۱۰ و ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن تن کمتر بوده اما در برخی موارد در حد معنی‌دار بوده است. این موضوع نیز با استناد اثرات مضار دواری زولپیلید به دوز مصرفی را نشان می‌دهد.

بنابراین داروی زولپیلید (Ambien) در دوره‌های بالا دارای تأثیر منفی بر بافت رحم بوده که می‌تواند موجب کاهش باروری شود. درنتیجه با این که این دارو در دوزهای بالا منجر به بافت رحم می‌باشد، در مواردی که می‌توان با مصرف کنترل شده و در دور این مدت، علائمی از ظهور اثرات منفی آن بر باروری جنس ماده شد.

احتمالاً اثر آگونیست‌های 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 تجزیه‌ها بر ضخامت بافت رحم نیز کاهش پیدا کرده است اما این کاهش انتظار آماری معنی‌دار نیست. در بافت رحم در دوره‌های بالا، کاهش ضخامت لامین رحم، کاهش تعداد غدد دیواره رحمی افزایش قطر غدد دیواره رحمی، به همراه استروامی بافت رحم دیده شد. تأثیرات منفی داروی زولپیلید بر بافت رحم در دوره ۱۰ و ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن کاملاً مشهود و از نظر آماری معنی‌دار بوده است.

مباحث

eszopiclone, ramelteon, zaleplone and zolpidem. J Cline Sleep Med, (5); 377-383.
The Effect of Zolpidem on Uterus Tissue Histological Changes and Estradiol Serum of Adult NMRI Mouse Strain

S. Mohammadian Kondori¹, S. Mohammady Gorji ², N. Havati Roodbari¹, K. Parivar ¹

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

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±26 grams were divided into five groups Zolpidem solution was prepared in distilled water at 5, 10, and 20 (mg/kg of body weigh) 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