

## مقاله پژوهشی

# بررسی اثر زولپیدم بر بافت بیضه در موش‌های سوری نر بالغ

اکبر کریمی<sup>۱</sup>، سمیه مهدیه نجف آبادی<sup>۲\*</sup>

<sup>۱</sup> دانشیار، گروه زیست شناسی، دانشگاه پیام نور، تهران، ایران

<sup>۲</sup> کارشناسی ارشد، گروه زیست شناسی، زیست جانوری، دانشگاه پیام نور، تهران، ایران

\* نویسنده مسئول مکاتبات: mahdeih98@gmail.com

تاریخ پذیرش: خرداد ۱۴۰۳

تاریخ دریافت: بهمن ۱۴۰۲

## چکیده

با توجه به افزایش اختلالات خواب و به دنبال آن استفاده از داروهای خواب برای رفع این مشکل، در این مطالعه به بررسی داروی زولپیدم که یکی از پر مصرف‌ترین داروهای خواب‌آور غیربنزودیازپینی که دارای ویژگی‌های مسکن، ضد اضطراب و آرام بخش می‌باشد پرداختیم. در این پژوهش اثرات داروی زولپیدم بر روی سلول‌های فرآیند اسپرماتوزن موش‌های سوری جنس نر بررسی شده است. در این آزمایش ۲۴ سر موش سوری نر انتخاب و به صورت تصادفی به ۴ گروه ۶ تایی شامل سه گروه تیمار و یک گروه دارونما تقسیم شدند. گروه دارونما سرم فیزیولوژی و گروه‌های تیمار مقادیر ۵، ۱۰ و ۲۰ میلی گرم/کیلوگرم وزن بدن داروی زولپیدم را به مدت ۱۰ روز به شیوه‌ی درون صفاقی دریافت کردند. در پایان، بیضه چپ از بدن حیوانات خارج شد و مقاطع بافتی با رنگ آمیزی هماتوکسیلین اتوزین تهیه و تحت مطالعات میکروسکوپی قرار گرفت. نتایج از طریق آزمون One-way ANOVA تجزیه و تحلیل آماری شد. بر این اساس در گروه‌های مختلف مشخص شد که، کاهش از لحاظ آماری در تعداد سلول‌های اسپرماتوگونی اولیه گروه گیرنده دوز بالای دارو معنی‌دار بود. همچنین در این مطالعه مشاهده شد که زولپیدم تاثیر قابل توجهی بر روی سلول‌های موثر در فرآیند اسپرماتوزن ندارد.

**کلیدواژه‌ها:** اسپرماتوزن، زولپیدم، موش سوری نر، گابا، غیر بنزودیازپین.

## مقدمه

خوابی را تجربه می‌کنند [۳]. بی‌خوابی ارتباطی با گروه سنی خاصی ندارد و در هر سنی امکان بروز این اختلال وجود دارد. ولی با این وجود بی‌خوابی در زنان تقریباً ۱/۵ برابر بیشتر از مردان است [۴]. در صورت عدم درمان به موقع بی‌خوابی، اثرات بلند مدت بی‌خوابی با طیف گسترده‌ای از عوارض منفی برای سلامتی همراه است از جمله افزایش خطر ابتلا به فشار خون، دیابت، چاقی، حمله قلبی، سکته و افسردگی مرتبط است [۵]. همین مساله باعث رو آوردن افراد به مصرف داروهای ضد اضطراب،

خواب یک عملکرد طبیعی بدن است که نقش بسزایی را در حفظ سلامت روان و جسم اشخاص بر عهده دارد [۱]. با توجه به افزایش مشکلات جوامع بشریو همچنین افزایش اضطراب، افسردگی و تنش‌های ذهنی و عاطفی، مشکل در روابط زناشویی و سوء مصرف الکل و یا کافئین.. تمام این موارد باعث افزایش بی‌خوابی در میان افراد شده است [۲]. تقریباً یک سوم تا نیمی از جمعیت بزرگسال حداقل یک بار در طول زندگی خود علائم بی

می‌باشد و به کبد و کلیه آسیب نیز می‌رساند [۲]. در مغز سه نوع گیرنده GABA به نام  $GABA_A$ ،  $GABA_B$ ،  $GABA_C$  شناسایی شده‌اند و گیرنده‌های  $GABA_A$  از طریق کانال‌های کلر، واسطه‌ی مهار سیناپسی سریع می‌شوند در حالی که گیرنده‌های  $GABA_B$  از طریق G پروتئین‌ها به کانال پتاسیم متصل و باعث اثرات ادامه دار GABA در سیستم عصبی مرکزی می‌گردند [۱۶]. زولپیدم در سه زیرگروه گیرنده  $GABA_A$  کار می‌کند:  $\alpha 1\beta\gamma 2$ ،  $\alpha 2\beta\gamma 2$ ، و  $\alpha 3\beta\gamma 2$ ، و بالاترین میل ترکیبی را در گیرنده‌های حاوی  $\alpha 1$  دارد [۱۷]. و با میل ترکیبی کمتر به گیرنده‌های حاوی  $\alpha 2$  یا  $\alpha 3$  ( $\alpha 3\beta\gamma 2$  و  $\alpha 2\beta\gamma 2$ ) متصل می‌شود [۱۸]. زولپیدم در  $\alpha 2$  یا  $\alpha 3$  به طور قابل توجهی موثرتر از گیرنده‌های حاوی  $\alpha 1$  است. محل اتصال زولپیدم در این گیرنده‌ها در حدفاصل بین طرف اصلی (+)  $\alpha$  و سمت مکمل (-) زیرواحد  $\gamma 2$  قرار دارد. هنگامی که زولپیدم به این محل متصل می‌شود، یک تغییر ساختاری در مجموعه پروتئینی ایجاد می‌شود که منجر به افزایش قدرت GABA می‌شود [۱۹]. فرض بر این است که خواب طبیعی NREM زمانی شروع می‌شود که نورون‌های GABA در هیپوتالاموس پیش‌اپتیک فعالیت خود را بر روی سلول‌های هیستامینرژیک تحریک‌کننده بیداری در هسته توبرومامیلاری (TMN) هیپوتالاموس خلفی افزایش دهند. تزریق موسیمول آگونیست به این ناحیه برعکس باعث القای خواب می‌شود، تزریق آنتاگونیست‌های گیرنده‌های GABA در آنجا قدرت بیهوشی گابارژیک را کاهش می‌دهد. بنابراین، تعدیل کننده‌های گیرنده، مانند زولپیدم، می‌توانند با کاهش فعالیت هیستامینرژیک، خواب ایجاد کنند [۲۰]. اگرچه داروی زولپیدم نسبت به داروهای بنزودیازپین دارای برترهایی از جمله قبیل کاهش اختلالات شناختی در روز بعد از مصرف، شروع اثر سریع و اثرگذاری کمتری بر الگوی خواب دارد [۲۱]. اما 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 [۱۲]. با توجه این که بیشتر مطالعات موجود در زمینه داروهای روانپزشکی بر روی باروری و تولید مثل در زن‌ها متمرکز هستند و مطالعات چندانی در مورد مردان صورت نگرفته، از سوی دیگر گزارش‌های جامعی در خصوص تاثیرات داروی

ضد افسردگی و خواب آور شده است. داروهایی که برای درمان بی‌خوابی مصرف می‌شوند بیشتر براساس تعدیل عملکرد ناقل‌های عصبی مغز به‌ویژه سروتونین، نوراپی نفرین، دوپامین ساخته می‌شوند [۶]. برای سال‌های متمادی، بنزودیازپین‌ها رایج‌ترین داروهای آرام‌بخش - خواب‌آور برای درمان بی‌خوابی بودند. بنزودیازپین‌ها داروهایی هستند که به عنوان ضد اضطراب استفاده می‌شوند نام بنزودیازپین‌ها از ساختار مولکولی آنها گرفته شده است. آنها اثر مشترکی بر گیرنده‌هایی دارند که گیرنده‌های بنزودیازپین نامیده می‌شوند، که به نوبه خود فعالیت GABA را تعدیل می‌کنند [۷]. ولی به علت عوارضی مانند اعتیاد، خواب‌آلودگی و اختلال در یادگیری مصرف آنها با محدودیت همراه است [۸]. بنابراین پس از آن، از داروهای دسته غیر بنزودیازپین که به اصطلاح داروهای Z شناخته شده‌اند مانند زولپیدم (Ambien)، زالپلون (Sonata) و اسزوپیکلون (Lunesta) مورد استفاده قرار گرفت این داروها شبیه داروهای بنزودیازپین هستند زیرا در محلی نزدیک به گیرنده بنزودیازپین متصل می‌شوند [۷]. در این میان زولپیدم بیشتر مورد استفاده قرار می‌گیرد. زولپیدمیک خواب‌آور غیر بنزودیازپینی کوتاه اثر است که متعلق به کلاس ایمیدازوپیریدین‌ها است. که برای درمان بی‌خوابی استفاده می‌شود [۹]. زولپیدم توسط Synthelabo سنتز و به وسیله FDA آمریکا و آژانس دارویی اروپا تأیید و با نام شیمیایی  $N,N,6\text{-trimethyl}2[4\text{-methyl-phenyl}]imidazo[1,2-a]pyridine\text{-}3\text{-acetamide}$  emitrate است، وزن مولکولی آن:  $PKA 307/395$  محلول در آب و به شکل قرص قابل مصرف می‌باشد [۱۰]. زولپیدم نیمه عمر ۲ تا ۳ ساعت دارد و جذب این دارو به خون سریع است و در مدت زمان ۱ الی ۳ ساعت به حداکثر غلظت خود در خون می‌رسد [۲]. پس از مصرف خوراکی به سرعت جذب می‌شود [۱۱]. مطالعات تأثیر غذا نشان داده است که تجویز زولپیدم بلافاصله بعد از غذا با شروع سریعتر خواب همراه است [۱۲]. زولپیدم اثر مهارتی خود را بر سیستم عصبی مرکزی القا می‌کند [۱۳] و می‌تواند باعث کاهش عملکرد محور هیپوفیز گناد گردد [۱۴]. زولپیدم توسط کبد و از طریق اکسیداسیون و هیدروکسیلاسیون به سرعت به متابولیت‌های غیرفعال متابولیزه می‌شود [۱۵]. زولپیدم به سرعت از روده جذب می‌شود و محل اصلی آن کبد

درون صفاقی دریافت کردند. تزریق درون صفاقی، مهم‌ترین روش تجویز داروها در جوندگان می‌باشد. زیرا محوطه صفاقی علاوه بر وسعت زیاد خود دارای رگ‌های فراوانی می‌باشد و داروها در مدت کوتاهی بعد از تزریق، وارد گردش خون می‌شوند. در حین انجام تزریقات شرایط رفتاری گروه‌های مورد مطالعه مانند میزان دفع ادرار و مدفوع، زمان به خواب رفتن، مدت زمان خواب کنترل شدند. بر اساس طول دوره اسپرماتوژنز در موش‌ها، ۵۰ روز پس از آخرین تیمار حیوانات با استفاده از کلروفرم، بیهوش شدند. سپس بیضه‌های چپ حیوانات به روش جراحی با رعایت اصول اخلاقی کار با حیوانات برداشت و به مدت ۲۴ ساعت در محلول فرمالین قرار داده شدند. پس از گذراندن مراحل استاندارد تهیهی مقاطع بافتی، آب‌گیری، شفاف‌سازی، جایگزینی و قالب‌گیری، برش‌هایی به ضخامت ۶ میکرون از بافت بیضه تهیه شد و از هر بیضه، ۳ اسلاید با استفاده از روش هماتوکسیلین - انوزین رنگ‌آمیزی شد. تعداد سلول‌های اسپرماتوگونی، اسپرماتوسیت و اسپرماتید، در هر اسلاید ۳ میدان دید به طور تصادفی با استفاده از میکروسکوپ نوری شناسایی و شمارش شدند.

### آنالیز آماری

یافته‌ها با استفاده از روش آنالیز One-way ANOVA (آنالیز واریانسیک طرفه) نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۰ تجزیه و تحلیل شدند. در طول مطالعه  $p < 0.05$  به عنوان سطح معنی دار بودن اختلافات در بین گروه‌های مورد بررسی در نظر گرفته شد.

### نتایج

در این آزمایش، غلظت‌های ۵، ۱۰، ۲۰ میلی‌گرم/کیلوگرم زولپیدم به صورت درون صفاقی تزریق شد و اثرات آن بر سلول‌های اسپرماتوگونی‌های اولیه و ثانویه و اسپرماتوسیت‌ها و اسپرماتیدها بررسی شد. در جدول ۱ میانگین تعداد سلول‌های از پیش گفته در گروه‌های تیمار با گروه شاهد مورد مقایسه قرار گرفته است.

تحقیقات نشان می‌دهد که میانگین تعداد سلول‌های اسپرماتوگونی اولیه در گروه دریافت‌کننده‌ی زولپیدم با غلظت ۲۰ میلی‌گرم/کیلوگرم نسبت به گروه شاهد کاهش معنی‌داری داشته است که این کاهش، وابسته به دوز بود ( $p < 0.05$ ) (جدول

زولپیدم بر روی بیضه و فرآیند اسپرماتوژنز موجود نیست، حتی برای داروهای مشابه و جایگزین هم تحقیقات مرتبط مناسبی صورت نگرفته است. بنابراین با توجه به موارد ذکر شده، آزمایش حاضر به بررسی تاثیر زولپیدم بر فرآیند اسپرماتوژنز در موش‌های سوری بالغ نر طراحی گردیده است.

### مواد و روش‌ها

در این پژوهش تعداد ۲۴ سر موش بالغ نر سوری (با میانگین سن ۷-۸ هفته) از لانه‌ی حیوانات جهاد دانشگاهی پژوهشگاه رویان اصفهان تهیه گردید. موش‌ها در لانه حیوانات دانشگاه پیام نور مرکز اصفهان نگه‌داری و طی دوره‌ی تیمار مطابق با راهنمای انستیتوی ملی سلامت (تحت دما و رطوبت کنترل شده و تناوب روشنایی و تاریکی ۱۲ ساعت) قرار گرفتند. موش‌ها طبق اصول مراقبت از حیوانات آزمایشگاهی، برای رسیدن به شرایط سازگار با محیط به مدت یک هفته با امکان دسترسی آزادانه به آب و غذا کافی در محل نگه‌داری شدند. پودر خالص زولپیدم با نام تجاری Ambien از شرکت داروسازی سبحان با تایید کارشناسان حوزه‌ی داروسازی و کنترل کیفیت تهیه شد. برای تهیه‌ی محلول زولپیدم جهت تزریق، براساس وزن موش‌ها میزان دقیق پودر زولپیدم (میلی‌گرم بر کیلوگرم) با استفاده از ترازوی دیجیتال وزن شد و با استفاده از سرم فیزیولوژی و رقیق گردید و از دستگاه همزنبرای بهتر حل شدن استفاده گردید. برای جلوگیری از ایجاد رسوب، از دستگاه سانتریفیوژ استفاده شد و پس از آن، محلول از کاغذ صافی Whatman شماره‌ی ۴ عبور داده شد تا این که محلول صاف شده‌ای به دست آمد. در این مرحله، محلول زولپیدم برای تزریق آماده گردید. برای جلوگیری از فاسد شدن دارو، هر روز قبل از تزریق، داروی تازه تهیه شد. قبل از شروع تزریقات، موش‌ها به طور تصادفی به ۴ گروه ۶ تایی تقسیم شدند (یک گروه شاهد و سه گروه تیمار) و در قفس‌های جداگانه‌ای قرار گرفتند. گروه شاهد به منظور حصول اطمینان از عدم تاثیر تزریقات و استرس ناشی از آن در نتیجه آزمایش و مقایسه آن با گروه‌های تیمار، روزانه ۱ سی‌سی سرم فیزیولوژی یوگروه‌های تیمار داروی زولپیدم را در غلظت‌های ۵، ۱۰، ۲۰ میلی‌گرم/کیلوگرم وزن بدن که در سرم فیزیولوژی حل شده بود، در ساعات مشخص روزانه به میزان ۱ سی‌سی و به مدت ۱۰ روز به صورت

(۱) (نمودار ۱).

علاوه بر مطالعه تعداد انواع سلول‌های روند اسپرماتوژنز، برخی از رفتارهای ناشی از عوارض جانبی داروی زولپیدم از قبیل خواب آلودگی، مدت زمان خواب، میزان دفع ادرار و مدفوع نیز بررسی و کنترل شد.

بر این اساس در گروه دریافت کننده زولپیدم با غلظت ۲۰ میلی گرم/کیلوگرم نسبت به گروه شاهد بیشترین میزان دفع ادرار و مدفوع و کمترین میزان دفع ادرار و مدفوع در گروه دریافت کننده زولپیدم با غلظت ۵ میلی گرم/کیلوگرم مشاهده شد.

به دنبال مصرف داروی زولپیدم میزان خواب آلودگی و شروع خواب با استفاده از کرنومتر اندازه‌گیری شد. براساس جدول ۲ بیشترین میزان خواب آلودگی و مدت زمان خواب در گروه دریافت کننده زولپیدم با غلظت ۲۰ میلی گرم/کیلوگرم نسبت به دو گروه تیمار دیگر مشاهده شد. کمترین میزان خواب آلودگی و مدت زمان خواب در گروه دریافت کننده زولپیدم با غلظت ۵ میلی گرم/کیلوگرم نسبت به دو گروه تیمار مشاهده شد.

آنالیز One-way ANOVA بیان می‌کند که میانگین تعداد سلول‌های اسپرماتوگونی ثانویه در هر سه گروه دریافت کننده زولپیدم نسبت به گروه شاهد افزایش نشان داده اما دارای اختلاف معنی دار نمی‌باشد ( $p < 0.05$ ) (جدول ۱) (نمودار ۲).

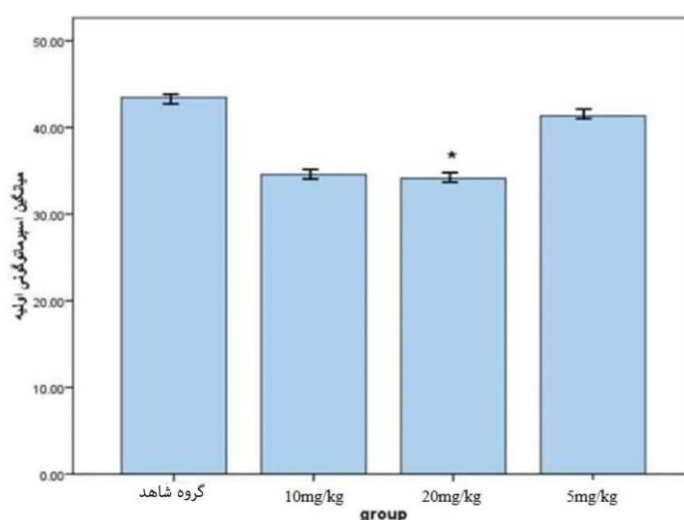
میانگین تعداد اسپرماتوسیت‌ها در گروه دریافت کننده زولپیدم با غلظت ۵ میلی گرم/کیلوگرم نسبت به گروه شاهد افزایش نشان داده اما دارای اختلاف معنی دار نمی‌باشد ( $p < 0.05$ ) (جدول ۱) (نمودار ۳).

بر اساس جدول ۱ آنالیز One-way ANOVA بیان می‌کند که میانگین تعداد سلول‌های اسپرماتیدها در گروه‌های دریافت کننده زولپیدم در غلظت‌های ۵ و ۲۰ میلی گرم/کیلوگرم نسبت به گروه شاهد افزایش نشان داده اما دارای اختلاف معنی دار نمی‌باشد ( $p < 0.05$ ) (نمودار ۴).

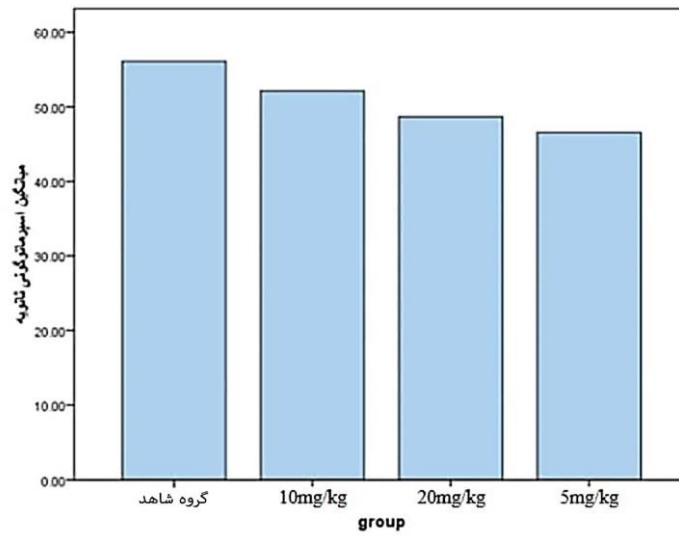
جدول ۱: بررسی و مقایسه میانگین تعداد انواع سلول‌های روند اسپرماتوژنز در گروه‌های مورد مطالعه

متغیر	گروه شاهد	گیرنده ۲۰ میلی گرم/کیلوگرم	گیرنده ۱۰ میلی گرم/کیلوگرم	گیرنده ۵ میلی گرم/کیلوگرم	سطح معنی داری
اسپرماتوگونی اولیه	۴۱/۳۳ ± ۳/۱۰	* ۳۴/۱۱ ± ۲/۳۱	۳۴/۵۵ ± ۲/۷۱	۴۲/۴۴ ± ۳/۸۴	$P < 0.05$
اسپرماتوگونی ثانویه	۴۶/۵۵ ± ۳/۱۵	۴۸/۶۶ ± ۲/۳۰	۵۲/۱۱ ± ۵/۶۵	۵۶/۱۱ ± ۵/۱۸	$P < 0.05$
اسپرماتوسیت	۵۲/۷۷ ± ۳/۱۸	۵۲/۷۷ ± ۲/۳۱	۴۹/۷۷ ± ۴/۴۱	۵۹/۷۷ ± ۳/۹۷	$P < 0.05$
اسپرماتید	۵۴/۴۴ ± ۲/۱۲	۵۴/۱۱ ± ۳/۴۴	۵۶/۴۴ ± ۳/۰۶	۶۲/۳۳ ± ۴/۱۸	$P < 0.05$

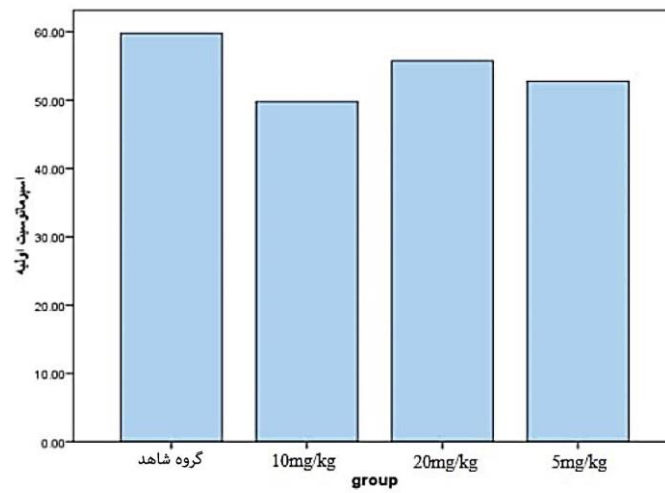
\* نشان دهنده‌ی اختلاف معنی دار با گروه شاهد است.

نمودار ۱: مقایسه میانگین تعداد سلول‌های اسپرماتوگونی اولیه در گروه‌های مورد مطالعه با گروه شاهد ( $p < 0.05$ )

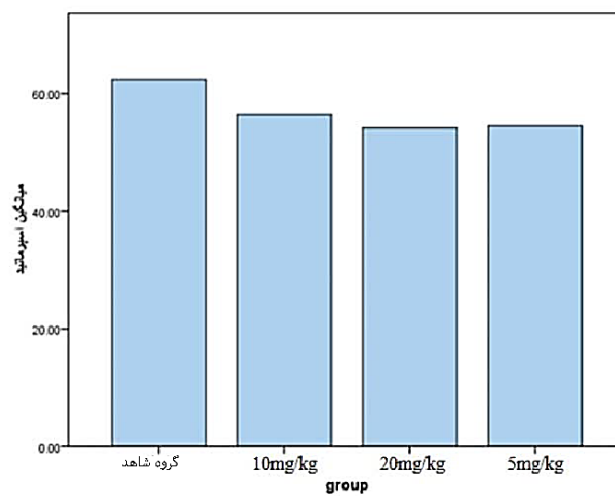
\* نشان دهنده‌ی اختلاف معنی دار با گروه شاهد است.



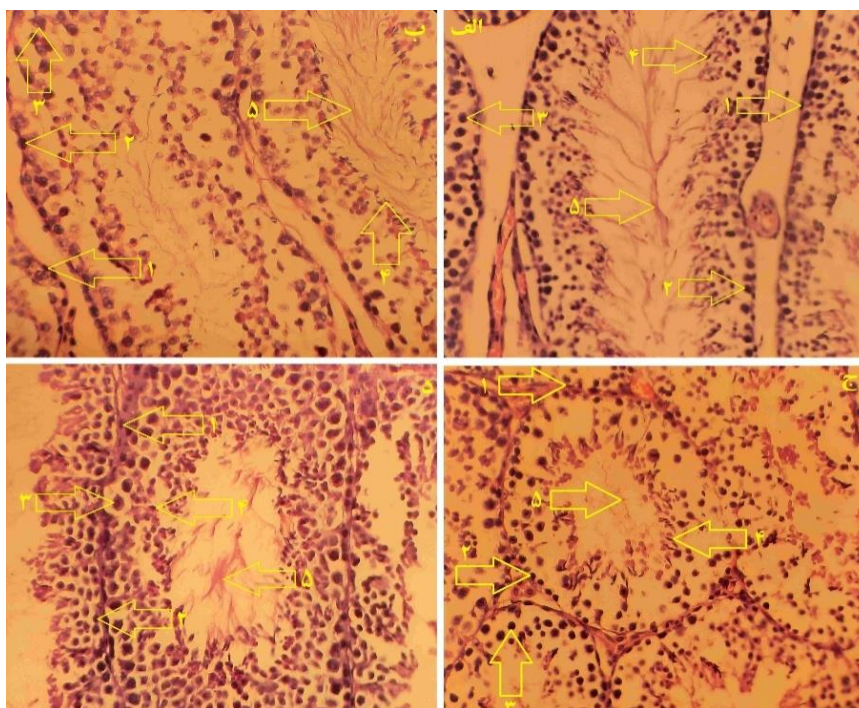
نمودار ۲: مقایسه میانگین تعداد سلول‌های اسپرماتوگونی ثانویه در گروه‌های مورد مطالعه با گروه شاهد ( $p < 0.05$ )



نمودار ۳: مقایسه میانگین تعداد سلول‌های اسپرماتوسیت اولیه در گروه‌های مورد مطالعه با گروه شاهد ( $p < 0.05$ )



نمودار ۴: مقایسه میانگین تعداد سلول‌های اسپرماتید در گروه‌های مورد مطالعه با گروه شاهد ( $p < 0.05$ )



شکل ۱: مقطع عرضی لوله اسپرم‌ساز در بافت بیضه موش نر. رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین-انوزین (بزرگنمایی  $\times 400$ )  
 الف) گروه ۲۰ میلی گرم/کیلوگرم زولپیدم، ب) گروه ۱۰ میلی گرم/کیلوگرم زولپیدم، ج) گروه ۵ میلی گرم/کیلوگرم زولپیدم، د) گروه شاهد  
 پیکان ۱ نمایشگر اسپرماتوگونی اولیه، پیکان ۲ نمایشگر اسپرماتوگونی ثانویه پیکان ۳ نمایشگر اسپرماتوسیت اولیه، پیکان ۴ نمایشگر اسپرماتید و پیکان ۵ نمایشگر اسپرم می‌باشد

جدول ۲. نتایج اندازه گیری شروع و مدت زمان خواب در سه گروه مورد مطالعه

گیرنده ۲۰ میلی گرم/کیلوگرم	گیرنده ۱۰ میلی گرم/کیلوگرم	گیرنده ۵ میلی گرم/کیلوگرم		
بلافاصله بعد از تزریق	بلافاصله بعد از تزریق	۱۰ دقیقه بعد از تزریق	شروع خواب	ابتدای آزمایش
۶۰ دقیقه	۳۰ دقیقه	۲۵ دقیقه	مدت خواب	
۵ دقیقه بعد از تزریق	۷ دقیقه بعد از تزریق	۱۲ دقیقه بعد از تزریق	شروع خواب	بعد از مقاومت دارویی
۴۰ دقیقه	۲۰ دقیقه	۱۵ دقیقه	مدت خواب	

## بحث

موش‌ها بعد از تزریق بررسی شد. این دارو اثر خود را از طریق سیستم‌های گابا ارژیک اعمال می‌کند و سیستم گابا ارژیک برای تکوین متناسب و تخصصیابی سلول‌ها اهمیت دارند. بنابراین اثرات آگونیستی دارو باعث اختلال در عملکرد طبیعی سلول‌ها می‌شود. این اختلالات باعث بروز ناهنجاری‌هایی در تکامل طبیعی سلول‌ها می‌شود [۱۴]. بنابراین و با توجه به نتایج این پژوهش تعداد سلول‌های اسپرماتوگونی اولیه از نظر آماری کاهش معناداری داشت. در مطالعه Ahmed Attia بر روی آلپرازولام از داروهای دسته بنزودیازپین‌ها نشان داد که، آلپرازولام باعث ایجاد اختلال در آرایش سلول‌های زایا شد [۲۲]. Karimi و همکاران در سال ۲۰۱۸ نشان دادند مصرف داروهای ضد افسردگی نظیر

نتیجه مطالعه حاضر نشان داد که تزریق زولپیدم باعث کاهش معنی‌داری در تعداد سلول‌های اسپرماتوگونی اولیه در گروه دریافت کننده ی زولپیدم با غلظت ۲۰ میلی گرم/کیلوگرم شده است. همچنین تعداد سلول‌های اسپرماتوگونی ثانویه، اسپرماتوسیت و اسپرماتیدها در سه گروه تیمار نسبت به گروه شاهد به لحاظ آماری اختلاف معناداری نداشت. برخی از مطالعات تاثیرات داروی زولپیدم بر اندام‌های مختلف را گزارش داده اند. با این حال در مورد اثرات احتمالی اینداروبر دستگاه تولید مثل جنس نر مطالعاتی صورت نگرفته است، بنابراین اثر این داروی بر مصرف برسلول‌های روند اسپرماتوزن و رفتار

گرفت. تمام مراحل آزمایشی بر اساس دستورالعمل‌های اخلاقی کمیته ملی انجام شد.

### تقدیر و تشکر

این مقاله بر اساس نتایج پایاننامه کارشناسی ارشد دانشجویی در مردادماه ۱۴۰۲ در دانشگاه پیام نور واحد اصفهان تهیه شده است. از کلیه همکارانی که ما را در انجام این تحقیق یاری رساندند، کمال تشکر را داریم.

### تعارض منافع

تمامی نویسندگان عدم تعارض منافع با نتایج این مقاله را اعلام می‌دارند.

### منابع

- [1] Roberts RE, Shema SJ, Kaplan GA. Prospective data on sleep complaints and associated risk factors in an older cohort. *Psychosom Med.* 1999; 61(2): 188-96.
- [2] Mohammadiyan S, Hayati Roodbari N, Parivar K. The Effect of Zolpidem Oogenesis and LH,FSH Serum of Adult NMRI Mouse Strain. *JCT.* 2019; 10(2): 72-83.
- [3] Steiner MA, Lecourt H, Strasser DS, Brisbare-Roch C, Jenck F. Differential effects of the dual orexin receptor antagonist almorexant and the GABA(A)- $\alpha 1$  receptor modulator zolpidem, alone or combined with ethanol, on motor performance in the rat. *Neuropsychopharmacol.* 2011; 36(4): 848-56.
- [4] Suh S, Cho N, Zhang J. Sex Differences in Insomnia: from Epidemiology and Etiology to Intervention. *Curr Psychiatry Rep.* 2018; 20(9): 69.
- [5] Institute of Medicine Committee on Sleep M, Research. The National Academies Collection: Reports funded by National Institutes of Health. In: Colten HR, Altevogt BM, editors. *Sleep Disorders and Sleep Deprivation: An Unmet Public Health Problem.* Washington (DC): National Academies Press (US) Copyright © 2006, National Academy of Sciences.; 2006.
- [6] Pagel JF, Parnes BL. Medications for the treatment of sleep disorders: an overview. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry.* 2001; 3(3): 118.
- [7] Boland R, Verduin ML, Ruiz P. Kaplan and Sadock's Synopsis of Psychiatry. 12th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2022. 3768 p.

کلومیپرامین در دوز بالا، باعث اختلال در روند اسپرماتوژنز می‌گردد [۲۳]. براساس تحقیقات انجام گرفته مشخص شده است که داروی زولپیدم در دوزهای بالا نیز باعث دفع ادرار و مدفوع زیاد از بدن می‌شود [۸] و باتوجه به مطالعه حاضر به این نتیجه رسیدیم که میزان دفع ادرار و مدفوع در گروه دریافت کننده زولپیدم با غلظت ۲۰ میلی گرم/کیلوگرم افزایش پیدا کرده است. افزایش خواب آلودگی پس از تزریق درون صفاقی کاملاً قابل انتظار بود، بلافاصله پس از تزریق زولپیدم علائم ظاهری از قبیل بی حالی و گیجی، خواب آلودگی در گروه‌های تیمار مشهود بود که نشان دهنده القا خواب آلودگی آن‌ها می‌باشد. گیرنده GABA یک کانال یونی است که با اتصال به GABA باعث ورود یون کلر به داخل سلول و هاپیر پولاریزاسیون سلول و در نتیجه ایجاد حالت مهاری می‌شود، زولپیدم با اثر آگونیستی خود بر گیرنده باعث ایجاد حالت مهاری در سلول می‌گردد [۱۴]. از این رو خواب آلودگی پس از تزریق زولپیدم در گروه‌های تیمار را می‌توان به این مورد نسبت داد. مکانیسم عمل داروی زولپیدم همانند اسزوپیکلون و زالپلون، به کمپلکس گیرنده GABA متصل می‌شود و سیستم عصبی مرکزی را تحت فشار قرار می‌دهد و در نتیجه باعث ایجاد اثرات آرام بخش و خواب آور می‌شود [۲۴]. به طور کلی نتایج این پژوهش نشان داد که مصرف زولپیدم به ویژه در دوز بالا، باعث اختلال در روند اسپرماتوژنز می‌شود که این مسئله نشانی دهد تاثیر منفی داروی زولپیدم وابسته به دوز مصرفی می‌باشد. در نتیجه این مطالعه پیشنهاد می‌کند با این که داروی زولپیدم در دوز بالا مضر و آسیب رسان می‌باشد پس با مصرف کنترل شده و استفاده از دوز ایمن، می‌توان مانع از ایجاد اثرات منفی آن بر باروری جنس نر شد

### نتیجه گیری

در این مطالعه مشاهده شد که زولپیدم تاثیر قابل توجهی بر روی سلول‌های موثر در فرآیند اسپرماتوژنز ندارد.

### ملاحظات اخلاقی رعایت دستورالعمل‌های اخلاقی

در این مطالعه با کد اخلاقی IR.PNU.REC.1402.154 مورد تایید کمیته ملی اخلاق در تحقیقات زیست پزشکی قرار

- [8] Hosseini E, Khatamsaz S, Goodarzi A. The effects of zolpidem medicine on thyroid plasmic hormones of T3, T4 and TSH in male mature rats. *PJMS*. 2011; 9(1): 1-6.
- [9] Xiang T, Cai Y, Hong Z, Pan J. Efficacy and safety of Zolpidem in the treatment of insomnia disorder for one month: a meta-analysis of a randomized controlled trial. *Sleep Med*. 2021; 87: 250-6.
- [10] Wright BT. Repeated Zolpidem Treatment Effects on Sedative Tolerance, Withdrawal, mRNA Levels, and Protein Expression. Tennessee, USA: University of Tennessee; 2016.
- [11] Dang A, Garg A, Rataboli PV. Role of zolpidem in the management of insomnia. *CNS Neurosci Ther*. 2011; 17(5): 387-97.
- [12] Edinoff AN, Wu N, Ghaffar YT, Prejean R, Gremillion R, Cogburn M, et al. Zolpidem: efficacy and side effects for insomnia. *Health Psychol Res*. 2021; 9(1): 14.
- [13] Mohammadian F, Mohammadi S, Mohebbi N. Zolpidem and Possible Side Effects on Brain Circulation: A Case Report and Review of Literature. *J Pharm Care*. 2022; 10(4): 241-4.
- [14] Mohammadian Kondori S, Hayati Rodbari N, Mohammadi Gorji S, Parivar K. The Effect of Zolpidem on Uterus Tissue Histological Changes and Estradiol Serum of Adult NMRI Mouse Strain. *JAPAD*. 2017; 10(2).
- [15] Salvà P, Costa J. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of zolpidem. Therapeutic implications. *Clin Pharmacokinet*. 1995; 29(3): 142-53.
- [16] Karimi A, Etemadi E. The Effect of Clomipramine on Spermatogenesis Process, and Testosterone, Follicle Stimulating, and Luteinizing Hormone in Laboratory Male Rats. *JIMS*. 2018; 36(481): 575-80.
- [17] Dautovich N, Williams J, McCrae C. Insomnia: A Review of the Use of eszopiclone. *Clin Med Insights Ther*. 2009; 1: CMT-S1940.



## The Effect of Zolpidem on Testicular Tissue in Adult Male Mice

Karimi A.<sup>1</sup>, Mahdieh Najaf Abadi S.<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup> PhD, Associate professor, Department of Biology, Payame Noor University (PNU), Tehran, Iran

<sup>2</sup> Master's student, Department of Biology, Payame Noor University (PNU), Tehran, Iran

\* (Corresponding author): mahdeih98@gmail.com

Received: November.2023

Accepted: November.2023

### Abstract

Due to the increase in sleep disorders and the use of sleeping pills to solve this problem, in this study, we examined zolpidem, which is one of the most widely used non-benzodiazepine sleeping pills, which has analgesic, anti-anxiety, and sedative properties. This study investigated the effects of the zolpidem drug on the cells of the spermatogenic process of male mice. In this experiment, 24 male mice were selected and randomly divided into 4 groups of 6 including three treatment groups and one placebo group. Physiological serum placebo group and treatment groups received 5, 10 and 20 mg/kg body weight zolpidem intraperitoneally for 10 days. At the end, the left testis was removed from the animals and tissue sections were prepared with hematoxylin-eosin staining and subjected to microscopic examination. The results were statistically analyzed using one-way ANOVA test. Based on this, in different groups, it was found that the decrease in the number of primary spermatogonia cells in the group receiving the high dose of the drug was statistically significant. It was also observed in this study that zolpidem does not have a significant effect on cells effective in the process of spermatogenesis.

**Keywords:** Spermatogenesis, Zolpidem, Male mice, GABA, Non-Benzodiazepine.