

## بررسی تأثیر داروی زولپیدم بر سطوح پلاسمایی هورمون های تیروئیدی T<sub>3</sub>، T<sub>4</sub> و TSH در موش های صحرائی نر بالغ

نویسندگان:

سید ابراهیم حسینی<sup>۱\*</sup>، سعید خاتم‌ساز<sup>۲</sup>، آیدا گودرزی<sup>۲</sup>

۱- بخش زیست‌شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم و تحقیقات، فارس، مرودشت، ایران

۲- بخش زیست‌شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد کازرون، کازرون، ایران

فصلنامه دانشگاه علوم پزشکی چهرم، دوره نهم، شماره یک، بهار ۹۰

### چکیده:

**مقدمه:** داروی زولپیدم به عنوان آگونیست گابا از جمله داروهای ضدافسردگی با خاصیت خواب آوری است. بر اساس نتایج بررسی های مختلف، مقادیر بیش از حد این دارو می تواند بر میزان فعالیت طبیعی غدد درون ریز از جمله تیروئید و فعالیت های متابولیسمی آن به ویژه بر تکوین و عملکرد نورون های گاباژیک تأثیر داشته باشد. مطالعه حاضر با هدف بررسی میزان عملکرد محور هورمونی هیپوتالاموس-هیپوفیز-تیروئید و سطوح پلاسمایی هورمون های محور مذکور به بررسی تأثیر این دارو روی موش های صحرائی نر بالغ می پردازد.

**روش کار:** در این تحقیق، ۵۰ سر موش صحرائی نر بالغ از نژاد ویستار با وزن تقریبی  $200 \pm 10$  گرم در گروه های تجربی، شاهد و کنترل مورد مطالعه قرار گرفتند. گروه های تجربی در دسته های مختلف، داروی زولپیدم را به میزان ۱۵۰، ۳۰۰ و ۴۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم به صورت خوراکی به مدت ۲۱ روز و گروه شاهد فقط ۰/۲ میلی لیتر آب مقطر دریافت نمودند. گروه کنترل هیچ ماده ای دریافت نکردند. در پایان روز بیست و یکم از ناحیه بطنی قلب موش ها خون گیری به عمل آمد و غلظت هورمون های T<sub>3</sub>، T<sub>4</sub> و TSH توسط روش الیزا و کیت های تجاری اندازه گیری شد. داده ها با کمک آزمون آماری تی مستقل مورد ارزیابی قرار گرفتند.

**یافته ها:** نتایج به دست آمده از این تحقیق نشان داد که غلظت هورمون T<sub>3</sub> در گروه های تجربی نسبت به گروه کنترل اختلاف معنی داری ندارند، ولی غلظت هورمون های T<sub>4</sub> و TSH در گروه های تجربی نسبت به گروه کنترل کاهش معنی داری را در سطح  $P \leq 0/05$  نشان دادند.

**بحث و نتیجه گیری:** 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 می رود 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 هورمون های تیروئیدی شده است.

واژگان کلیدی: زولپیدم، تیروکسین، تری یدوتیرونین

### مقدمه:

نوراپی نفرین، دوپامین و ... ساخته می شوند [۱ و ۲]. معمولاً افسردگی و اضطراب دلایل مشابهی دارند و در بیش تر موارد از داروهای مشابه برای درمان آن ها استفاده می شود [۱ و ۳]. بنزودیازپین ها داروهایی هستند که به عنوان ضد اضطراب استفاده می شوند ولی به علت عوارضی مانند اعتیاد، خواب آلودگی و

اختلال هایی نظیر اضطراب، افسردگی و تنش های ذهنی و عاطفی، مشکل در روابط زناشویی و سوء مصرف الکل و یا کافئین می تواند در بروز بی خوابی نقش داشته باشند. داروهایی که برای درمان اختلال های فوق مصرف می شود عمدتاً بر اساس تعدیل عملکرد ناقل های عصبی مغز به ویژه سروتونین،

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]. مسئولیت تنظیم ترشح هورمون‌های تیروئیدی بر عهده هورمون TSH ترشح شده از هیپوفیز قدامی می‌باشد که ترشح این هورمون نیز خود به وسیله نورهورمون TRH که از هسته پاراونتریکولار هیپوتالاموس ترشح می‌شود تنظیم می‌شود [۷ و ۱۷ و ۲۲]. با توجه به استفاده‌ی روزافزون از داروی زولپیدم به عنوان آگونیسست 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.

#### روش کار:

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  $20.0 \pm 1.0$  گرم و با سن ۹۰ روز تهیه شده از خانه پرورش حیوانات موسسه واکسن و سرم‌سازی رازی استفاده شد. نمونه‌ها به ۵ گروه ۱۰ تایی شامل دو گروه کنترل و شاهد و سه گروه تجربی [۱-۳] 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 و بدون محدودیت برخوردار بوده و در شرایط دمایی  $27 \pm 2$  درجه سانتی‌گراد و نور طبیعی ۱۲ ساعت تاریکی و ۱۲ ساعت روشنایی قرار داشتند. پروتکل این تحقیق بر اساس قوانین بین‌المللی در مورد حیوانات آزمایشگاهی و در کمیته اخلاق دانشگاه به تصویب رسید.

بر اساس نتایج مطالعات مختلف، دوز کشنده داروی زولپیدم برای موش‌های صحرایی ۶۹۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن به شکل مصرف خوراکی می‌باشد. در این تحقیق گروه کنترل تحت هیچ تیماری قرار نگرفتند و گروه شاهد نیز روزانه به میزان یک میلی‌لیتر آب مقطر (حلال) و به مدت ۲۱ روز به شکل

اختلال در یادگیری، مصرف آن‌ها با محدودیت همراه است [۲]. داروی زولپیدم با نام تجاری آمبین 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  $BZ_1$  (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 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 دیاپام 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 آگونیسست‌های گابا آرژیک 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].

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 تری‌یدوتیرونین ( $T_3$ ) را تولید و ترشح می‌کند که بر روی متابولیسم بدن تأثیر 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].

نرم افزار SPSS و از طریق آزمون آماری تی مستقل مورد تحلیل آماری قرار گرفتند.

#### یافته ها:

مقایسه 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  $T_4$  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  $T_3$  نشان دهنده عدم وجود اختلاف معنی دار آماری بین گروه های تجربی و گروه کنترل می باشد (جدول ۱).

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 ضد انعقاد EDTA ریخته و پس از سانتریفیوژ، پلاسمای مورد نیاز تهیه شد. نمونه های پلاسمای بدست آمده تا زمان سنجش های آنزیمی در دمای  $20^{\circ}C$  سانتی گراد به صورت منجمد نگهداری شدند. این نمونه به منظور اندازه گیری هورمون های TSH،  $T_3$  و  $T_4$  به آزمایشگاه منتقل و با روش های آزمایشگاهی، سطوح پلاسمایی هورمون های مذکور مشخص شد. داده های به دست آمده با استفاده از

جدول ۱: مقایسه اثر مقادیر مختلف مصرف خوراکی داروی زولپیدم بر میزان غلظت هورمون های TSH،  $T_4$  و  $T_3$  در گروه های مورد آزمایش

| میزان غلظت هورمون TSH (IU/L)                                      | گروه   |                      |
|---|--|----------------------|
| ۴/۰۲±۰/۱۸<br>۳/۶۳±۰/۳۳<br>۱/۵±۰/۰۴*<br>۱/۴۸±۰/۰۲*<br>۱/۳۷±۰/۰۳*   | کنترل<br>شاهد<br>تجربی ۱ (دوز حداقل: ۱۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم)<br>تجربی ۲ (دوز متوسط: ۳۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم)<br>تجربی ۳ (دوز حداکثر: ۴۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم) | <b>TSH</b>           |
| ۲/۰۷±۰/۱۷<br>۱/۹۸±۰/۱۴<br>۱/۸۳±۰/۱۶*<br>۱/۴۷±۰/۰۲*<br>۱/۴۶±۰/۲۲*  | کنترل<br>شاهد<br>تجربی ۱ (دوز حداقل: ۱۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم)<br>تجربی ۲ (دوز متوسط: ۳۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم)<br>تجربی ۳ (دوز حداکثر: ۴۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم) | <b>T<sub>4</sub></b> |
| ۰/۱۶±۰/۰۲<br>۰/۱۶±۰/۰۲۲<br>۰/۱۹±۰/۰۲۳<br>۰/۱۷±۰/۰۲۱<br>۰/۱۸±۰/۰۲۰ | کنترل<br>شاهد<br>تجربی ۱ (دوز حداقل: ۱۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم)<br>تجربی ۲ (دوز متوسط: ۳۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم)<br>تجربی ۳ (دوز حداکثر: ۴۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم) | <b>T<sub>3</sub></b> |

\* نشان دهنده اختلاف معنی دار در سطح ( $P \leq 0/05$ ) با گروه های کنترل و شاهد است.

**بحث و نتیجه گیری:**

در این پژوهش اثر داروی زولپیدم بر میزان عملکرد محور هورمونی هیپوتالاموس-هیپوفیز-تیروئید و سطوح پلاسمایی هورمون‌های محور مذکور روی ۵۰ سر موش‌های صحرایی نر بالغ بررسی شد. نتایج به دست آمده بیانگر آن بود که غلظت هورمون  $T_3$  در گروه‌های تجربی نسبت به گروه کنترل اختلاف معنی‌داری ندارند، در حالی که غلظت هورمون‌های  $T_4$  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 دسته داروهای غیر بنزودیازپینی با ساختار غیرمشابه با بنزودیازپین‌ها و با عملکرد شروع سریع است که از طریق مهار نورونی با واسطه گابا می‌تواند نقش آرام‌بخشی 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 [۲۳-۲۵]. 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 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 [۲۴-۲۷].

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 آنجا 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 می‌یابد [۱۱ و ۲۸]. با توجه به اثرات داروهای ضد اضطراب و افسردگی با خاصیت خواب‌آور بودن بر روی سیستم عصبی مرکزی برخی 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-دینداز تنظیم کننده مهم تولید هورمون‌های تیروئیدی  $T_3$  و  $T_4$  می‌باشد [۳۱] و پیام‌رسان‌هایی عصبی استیل کولین، سروتونین، نوراپی‌نفرین، دوپامین و برخی از نوروپپتیدها 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-دینداز می‌شود که به دنبال آن میزان هورمون‌های تیروئیدی در سرم 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 پراداری 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.

## References:

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, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and relative pharmacokinetic/ pharmacodynamic profiles of zaleplon and zolpidem. *J Clinical Therapeutics* 2000; 22(12): 1443-1461.
7. Berne RM, Levy MN. Principles of physiology. St. Louis, MO: Mosby; 1998: 910-948.
8. Drover DR. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of short-acting hypnotics: zaleplon, zolpidem and zopiclone. *Clin Pharmacokinet* 2004; 43(4): 227-38.
10. Von Moltke LL, Greenblatt DJ, Granda BW, et al. Zolpidem metabolism in vitro: responsible cytochromes, chemical inhibitors, and vivo correlations. *Br J Clin Pharmacol* 1999; 48(1):89-94.
11. 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.
12. Nowell PD, Mazumdar S, Buysse DJ, et al. Benzodiazepines and zolpidem for chronic insomnia: A meta-analysis of treatment efficacy. *J Sleep Res* 1997; 26: 278: 2170-2177.
13. Muhammad Najjar. Zolpidem and Amnesic Sleep Related Eating Disorder. *J Clin Sleep Med* 2007; 3(6): 637-638.
14. Copinschi G, Akseki E, Moreno-Reyes R, et al. Effects of bedtime administration of zolpidem on circadian and sleep-related hormonal profiles in normal women. *Sleep* 1995; 18(6): 417-424.
15. Ahmed OM, El-Gareib AW, El-Bakry AM, et al. Thyroid hormones states and brain development interactions. *Int J Dev Neurosci* 2008; 26(2): 147-209.
16. De Groot LJ, Jameson JL. *Endocrinology*. 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia: W. B. Saunders; 1995: 507-513, 2307-2327.
17. Sreenan S, Caro JF, Refetoff S. Thyroid dysfunction is not associated with alterations in serum leptin levels. *Thyroid* 1997; 7(3): 407-409.
18. Guyton AC. *Textbook of medical physiology*. 8<sup>th</sup> ed. Philadelphia: W. B. Saunders; 1991: 835-848.
19. Bruel-Jungerman E, Davis S, Laroche S. Brain plasticity mechanisms and memory: a party of four. *Neuroscientist* 2007; 13(5): 492-505.
20. Zhang L, Blomgren K, Kuhn HG, et al. Effects of postnatal thyroid hormone deficiency on neurogenesis in the juvenile and adult rat. *Neurobiol Dis* 2009; 34(2): 366-74.
21. Patton HD, Fuchs AF, Hille B, Scher AM. *Textbook of physiology*. 21<sup>th</sup> ed. Philadelphia; W. B. Saunders; 1989.
22. Ajayi OB, Oduyiga A. Effect of low-zinc status and essential fatty acid deficiency of activities of aspartate aminotransferase and alanin amino transferase in liver and serum of albino rats. *J Nahrung* 2004; 48(2): 88-90.
23. Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, et al. *William's textbook of endocrinology*. 9<sup>th</sup> ed. Philadelphia: W. B. Saunders; 1998: 209-212.
24. Ganong WF. *Review of medical physiology*. 16<sup>th</sup> ed. New York: McGraw-Hill; 1993: 424-456.
25. Pekary AE, Knoble M. Testosterone regulates the secretion of thyrotropin releasing hormone (TRH) and TRH precursor in the rat hypothalamic-pituitary axis. *J Endocrinol* 1990; 125(2): 263-270.
26. Sieghart W. Structure and pharmacology of Y-aminobutyric acidA receptor subtypes. *J Pharmacological Reviews*. 1995; 47: 181-234.
27. Farbota L, Hofmann C, Oslapas R, et al. Sex hormone modulation of serum TSH levels. *Surgery* 1987; 102(6): 1081-1087.
28. Harold A Harper. *Review of physiological chemistry*. 17<sup>th</sup> ed. California:Lange Med Publ ; 1979.
29. 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.
30. Gaskill CL, Burton SA, Gelens HC, et al. 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.
31. Isojärvi JI, Turkka J, Pakarinen AJ, et al. Thyroid function in men taking carbamazepine, oxcarbazepine, or valproate for epilepsy. *Epilepsia* 2001; 42(7): 930-4.
32. Lisboa PC, Oliveira KJ, Cabanelas A, et al. Acute cold exposure, leptin, and somatostatin analog (octreotide) modulate thyroid 5'-deiodinase activity. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003; 284(6): E1172-6.
33. Neil JD, Wassarman P. *Knobil and Neill's Physiology of Reproduction*. Vol. 1. 3<sup>rd</sup> ed. London: Elsevier Acad Press; 2006: 1703-1726.
34. Melmed Sh, Conn M. *Endocrinology: basic and clinical principles*. 2<sup>nd</sup> ed. Totowa, New Jersey: Humana Press; 2005: 197-210

## The effects of zolpidem medicine on thyroid plasmic hormones of T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub> and TSH in male mature rats

Hosseini E<sup>\*1</sup>, Khatamsaz S<sup>2</sup>, Goodarzi A<sup>2</sup>

Received: 11/14/2010

Revised: 01/04/2011

Accepted: 04/09/2011

1. Dept. of Biology, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Fars, Marvdasht, Iran

2. Dept. of Biology, Islamic Azad University, Kazeroon Branch, Kazeroon, Iran

---

Journal of Jahrom University of Medical Sciences Vol. 9No . 1 Spring 2010

### Abstract

#### Introduction:

Zolpidem drugs, as a GABA agonist, is one of the antidepressant and hypnotic drugs. Based on the results of the studies, excessive amounts of this drug could affect the amount of normal endocrine activity and its metabolic activities. Hence, there was an attempt in this study to measure the levels of hormonal axis hypothalamus – pituitary – thyroid hormone plasma in adult male rats.

#### Material and Methods:

In this research, 50 male mature rats with the weight of 200±10 grams were enrolled as the experiment, witness and control groups. The experimental group was divided into 3 subgroups and 150, 300 and 450 ml per kg of zolpidem was administered orally for 21 days. 0.2 ml distilled water was given to the witness group, but the control group did not receive anything. At the end of 21 days, blood sample was taken from the heart ventral areas and the density of the hormones of T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub> and TSH were measured using Eliza method and the commercial kits. The results were evaluated using independent T-test.

#### Results:

According to the results of this study, the density of T<sub>3</sub> hormones in the experiment group did not show any meaningful differences with the control group, while the density of T<sub>4</sub> and TSH hormones showed a meaningful decrease in the experiment and control groups (P<0.05).

#### Conclusion:

The results obtained from this study showed that zolpidem affects the hypothalamus, pituitary and also thyroid glands. According to the results of the research conducted, there is a possibility that zolpidem has this effect through an increase in prolactin exudation, leading to TRH exudation and decrease in TSH and thyroid hormones.

**Keywords:** Zolpidem, Thyroxine, Triiodothyronine

---

\* Corresponding author, Email: ebrahim.hossini@yahoo.com