www.mums.ac.ir
Medical Journal of Mashhad
University of Medical Sciences
Vol. 69, No.1, P: 7-14
Mar 2026

مجله دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی مشهد
سال ۶۹، شماره ۱
فروردین ۱۴۰۵، صفحه ۱۴-۷

مقاله اصلی

بررسی مورفومتری تخمدان موش‌های سوری تحت تیمار با داروی آرامبخش زولپیدم با استفاده از تکنیک استریولوژی

تاریخ دریافت: ۱۴۰۴/۰۶/۳۰- تاریخ پذیرش: ۱۴۰۴/۱۰/۲۲

مسلم دهمرده[1*]

[1]عضو هیات علمی‌دامپزشکی، معاونت علوم پزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی‌بجنورد

Email: moslem.dahmardeh10@iau.ac.ir

خلاصه

مقدمه: با توجه به استفاده غیر معمول داروهای خواب آور در جوامع، مصرف زولپیدم به عنوان یک آرامبخش قوی برای القا و حفظ خواب در بزرگسالان افزایش یافته است. اگرچه این دارو به طور وسیع مورد استفاده قرار می‌گیرد ولی اطلاعات کافی در رابطه با تأثیر آن روی ساختار تخمدان وجود ندارد. هدف از انجام این مطالعه ارزیابی خصوصیات مورفومتری تخمدان موش‌های سوری ماده بالغ با استفاده از تکنیک دقیق و غیرسوگیرانه استریولوژی متعاقب تجویز زولپیدم در موش سوری بود.

روش کار: در مطالعه تجربی حاضر، تعداد ۴۰ سر موش بالغ ماده برای سه گروه درمان (به ترتیب دریافت ۵، ۱۰، ۱۵ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن از داروی زولپیدم) و کنترل استفاده شد. موش‌های گروه کنترل و درمان نرمال سالین و زولپیدم را به صورت داخل صفاقی طی یک دوره ۴۲ روزه دریافت کردند. سپس نمونه‌های تخمدان جهت انجام مطالعات استریولوژیکی جداسازی گردید.

نتایج: حجم کل تخمدان، حجم کورتکس، حجم مدولا، حجم کل فولیکول‌ها و همچنین حجم متوسط اووسیت فولیکول‌های آنترال و پره آنترال تنها در موش‌های گروه دریافت کننده ۱۵ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن زولپیدم نسبت به گروه کنترل کاهش معنی داری را نشان داد ($p <۰/۰۵$).

نتیجه‌گیری: حجم کل تخمدان، حجم کورتکس، حجم مدولا، حجم کل فولیکول‌ها و همچنین حجم متوسط اووسیت فولیکول‌های آنترال و پره آنترال تنها در موش‌های گروه دریافت کننده ۱۵ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن زولپیدم نسبت به گروه کنترل کاهش معنی‌داری را نشان داد ($p < ۰/۰۵$).

نتایج: مطالعه حاضر نشان داد که استفاده از ۱۵ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن از داروی زولپیدم منجر به القای اثرات نامطلوب بر روی خصوصیات مورفومتری تخمدان در موش‌ها می‌شود.

کلمات کلیدی: زولپیدم، استریولوژی، تخمدان، موش سوری

Doi: 10.22038/MJMS.2026.91385.5129

مقدمه

داروهای آرام بخش (Sedative) شامل دو گروه بنزودیازپینی (مانند دیازپام، میدازولام، آلپرازولام و...) و غیر بنزودیازپینی (مانند فلوکستین، سرترالین، آلپیدم و ...) می‌باشد. زولپیدم (Zolpidem) یک داروی خواب‌آور غیربنزودیازپینی است که برای القا و حفظ خواب در بزرگسالان استفاده می‌شود (۱–۳) و از نظر شیمیایی دارای فرمول:

N,N-6-trimethyl-2-(4-methylphenyl)-imidazo[1,2-α]-pyridine-3-acetamide hemitartrate

می‌باشد (۴). این دارو یک آرام بخش قوی است که به صورت جزئی دارای خواص ضد اضطراب، شل کننده عضلانی و ضد تشنج می‌باشد (۵). همچنین مشخص شده است که زولپیدم برای درمان کوتاه مدت بی‌خوابی مؤثر می‌باشد (۶و۷). این دارو در اروپا از سال ۱۹۸۷ عرضه شد، در آوریل سال ۱۹۹۲توسط سازمان غذا دارو آمریکا تأیید شد (۱–۳) نام‌های تجاری مختلف زولپیدم عبارتند از: دریمکس (Dreamex)، استیل‌ناکت (Stilnoct)، زولپیرست (Zolpirest)، زولیناکس (Zolinax) (۸). تاکنون سه نوع گیرنده بنزودیازپینی شناخته شده است که به عنوان مثال در مخچه گیرنده‌های زیرگروه (BZ_1 ($_1\omega$)، در قشر مخ دو نوع گیرنده BZ_1 و (BZ_2 ($_2\omega$) و در طناب نخاعی گیرنده‌های زیرگروه BZ_2، و اصولا گیرنده‌های (BZ_3 ($_3\omega$) در بافت‌های اطرافی طناب نخاعی وجود دارد (۱). زولپیدم تمایل زیادی برای اتصال به گیرنده‌های گابای موجود در مغز دارد. فعالیت فارموکولوژیکی زولپیدم در نتیجه اتصال انتخابی به گیرنده‌های بنزودیازپینی BZ_1 است که در داخل کمپلکس یونوفورهای کلریدی به همراه گیرنده‌های گاما آمینوبوتریک اسید (گابا)(GRSC) قرار دارد. این کمپلکس GRSC مسئول فعالیت دریچه کانال‌های کلریدی در پاسخ به فعال شدن توسط نوروترانسمیتر مهاری گابا می‌باشد. زولپیدم یک گابائرژیک قوی است که فرکانس بازشدن کانال‌های کلریدی را افزایش می‌دهد و در نتیجه سبب مهار هیجانات عصبی می‌شود (۴). در حالی که بنزودیازپین‌ها گیرنده‌های BZ_1، BZ_2 و BZ_3 را به صورت غیر انتخابی فعال می‌کنند و این علت برخی عملکردهای غیراختصاصی فارموکولوژیک این گروه دارویی است. در مقابل، به نظر می‌رسد زولپیدم تنها سبب آرام بخشی می‌شود و عاری از اثرات شل کننده عضلانی، ضد اضطراب و ضد تشنج قابل توجه می‌باشد (۴). اغلب تحقیقاتی که تاکنون بر روی زولپیدم انجام شده به بررسی اثرات آرام بخشی آن پرداخته و مطالعه‌ای در مورد اثر این دارو بر روی اندام‌های تناسلی وجود ندارد. در پستانداران، گنادهای جنسی از مهاجرت سلول‌های زایای بدوی (primordial germ cell) از خلال کیسه ی زرده به سمت ستیغ‌های تناسلی در زمان جنینی حاصل می‌شوند که بسیاری از خصوصیات این گنادهای جنسی در آینده قابلیت باروری آن‌ها را تعیین می‌کنند. (۱۱–۹). ارزیابی پارامترهای مورفومتریکی تخمدان از جمله حجم کل تخمدان، حجم کورتکس، حجم کل فولیکول‌ها و همچنین حجم متوسط اووسیت مربوط به فولیکول‌های آنترال و پره آنترال، شاخصی مناسب برای ارزیابی توان باروری در جنس ماده محسوب می‌شود. از آنجایی مصرف زولپیدم در خانم‌ها به دلیل مشکلات خواب و استرس‌های زندگی بیشتر است (۱۲) که معدودی از آرامبخش‌های بنزودیازپینی و غیربنزودیازپینی توانسته اند با اثر بر روی میزان هورمون‌های جنسی موجب تغییراتی در دستگاه تناسلی شوند، زولپیدم نیز ممکن است بتواند موجب تغییراتی در عملکرد دستگاه تناسلی ماده شود. لذا هدف از این مطالعه، بررسی اثر داروی زولپیدم بر روی پارامترهای مورفومتریکی تخمدان، می‌باشد. با توجه به گزارشات مختلف انسانی مبنی بر سوءاستفاده از داروهای آرامبخش از جمله زولپیدم به منظور القای حس آرامبخشی و خواب، اطلاعات محدودی درباره عوارض زولپیدم وجود دارد. بررسی‌های محدودی درباره عوارض سوء تعدادی از داروهای آرامبخش بنزودیازپینی و غیربنزودیازپینی بر روی دستگاه تناسلی صورت گرفته است اما بررسی جامعی بر اثرات داروی زولپیدم بر روی پارامترهای مورفومتریکی تخمدان انجام نشده است. بر این اساس ارزیابی دقیق اثرات داروی زولپیدم بر روی مورفومتری تخمدان

موش‌های سوری با استفاده از تکنیک غیرسوگیرانه و دقیق استریولوژی می‌تواند در اتخاذ روش‌های مناسب درمانی جهت حفظ قدرت باروری متعاقب استفاده از داروهای آرامبخش جهت درمان افسردگی‌ها بسیار موثر و کارآمد باشد.

در تحقیق حاضر اثر زولپیدم بر روی پارامترهای استریولوژی شامل حجم کل تخمدان، حجم کورتکس، حجم مدولا، حجم کل فولیکول‌ها و همچنین حجم متوسط اووسیت فولیکول‌های آنترال و پره آنترال متعاقب تجویز این دارو در مدل موش سوری مورد بررسی قرار گرفته است.

روش کار

حیوانات مورد آزمایش، ۴۰ سر موش سوری ماده بالغ با وزن ۲۵ تا ۳۵ گرم بودند. موش‌های ماده را پس از تعیین وزن، توسط فیکساتیو بوئن نشان دار نموده و به ۳ گروه تجربی و یک گروه کنترل ده تایی تقسیم شدند. گروه اول: کنترل – دریافت ۰/۲۵ میلی لیتر آب مقطر به روش تزریق داخل صفاقی (IP) روزانه به مدت ۴۲ روز. گروه دوم: زولپیدم (۱) – دریافت۵ mg/kgBW زولپیدم به روش روزانه تزریق داخل صفاقی (IP) به مدت ۴۲ روز. گروه سوم : زولپیدم (۲) – دریافت ۱۰ mg/kgBW زولپیدم به روش تزریق داخل صفاقی (IP) روزانه به مدت ۴۲ روز. گروه چهارم : زولپیدم (۳) – دریافت ۱۵ mg/kgBW زولپیدم به روش تزریق داخل صفاقی (IP) روزانه به مدت ۴۲ روز. پس از پایان دوره تجربی وبا رعایت موازین اخلاقی موش‌ها به روش جابجایی گردن آسان کشی شدند و به منظور انجام تکنیک استریولوژی تخمدان چپ موش‌های مورد آزمایش خارج و با استفاده از ترازوی دقیق توزین گردید (۱۳). بعد از شستشو در نرمال سالین، به منظور ثبوت بافتی، تخمدان‌ها در فرمالین ۱۰ درصد قرار گرفتند. نمونه‌ها پس از انجام مراحل معمولا آماده سازی بافتی و انجام روش ارینتیتور در پارافین قالب گیری شدند. سپس با استفاده از روش نمونه برداری تصادفی یکنواخت سیستماتیک برشهای با ضخامت ۶ میکرومتر تهیه و با هماتوکسیلین- ائوزین رنگ آمیزی انجام گرفت. تصاویر برشهای بافتی با میکروسکوپ نوری تهیه گردید و سپس تصاویر بدست آمده با استفاده از نرم‌افزار و پلاگینهای اختصاصی استریولوژی با استفاده از فرمولهای زیر مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند.

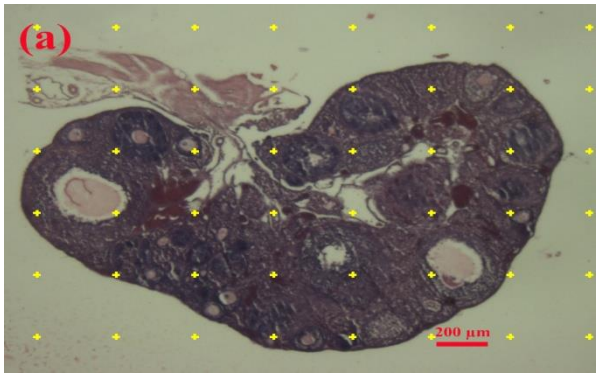
محاسبه حجم کل تخمدان با استفاده از گریدهای نقطه‌ای و از رابطه زیر بدست آمد (۱۴)

$$V = T \times (a/p) \times \Sigma P$$

T: فاصله برشها

a/p: مساحت سطح نقاط

P: نقاط برخورد



تصویر ۱. گرید نقطه‌ای برای محاسبه حجم کل و حجم کورتکس و مدولا در تخمدان

برای محاسبه پارامترهای حجمی‌تخمدان (شامل: حجم کورتکس، مدولا و فولیکول ها) با استفاده از گریدهای نقطه‌ای(تصویر ۱) از رابطه زیر استفاده شد (۱۵)

$$V_v\ (\text{structure}) = \frac{\sum P\ structure}{\sum P\ testis/ovary}$$

$$V\ (\text{structure}) = Vv\ (\text{structure}) \times V\ (\text{ovary})$$

V_v: دانسیته حجمی‌ساختار مورد نظر

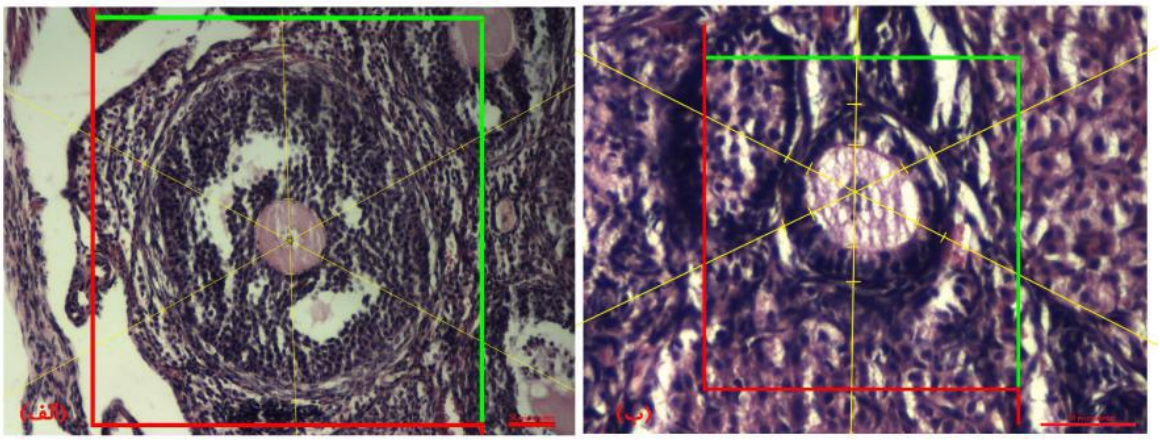
ΣP structure: مجموع نقاط برخورد به ساختار مورد نظر

ΣP testis/ovary: مجموع نقاط برخورد به تخمدان

حجم متوسط اووسیت‌های مربوط به فولیکول آنترال و پره آنترال با استفاده از روش نوکلئاتور(تصویر ۲) و فرمول زیر محاسبه شد (۱۶).

$$V = 4/3\pi l3$$

l: متوسط شعاع‌های فولیکول و اووسیت از مرکز هسته



تصویر ۲ – حجم متوسط فولیکول و اووسیت آنترال در تخمدان با استفاده از روش نوکلئاتور

داده‌ها با استفاده از نرم افزار آماری SPSS نسخه ۱۶، مورد آنالیز قرار گرفته و به صورت میانگین ± انحراف معیار بیان شد. توزیع نرمال داده‌ها با استفاده از آزمون کولموگروف-اسمیرنوف انجام و برای مقایسه بین گروه‌ها در صورت توزیع نرمال داده‌ها از آزمون آماری ANOVA یک طرفه و آزمون تکمیلی توکی استفاده و در صورت توزیع غیرنرمال داده‌ها از آزمون آماری کروسکال والیس و من ویتنی استفاده شد. مقدار P<۰/۰۵ به عنوان معیار معنی‌داری در نظر گرفته شد.

نتایج

حجم کل تخمدان (میلی‌متر مکعب)

حجم کل تخمدان در گروه چهارم (۰/۷۱ ± ۱۰/۳) نسبت به گروه کنترل (۱/۱۸ ± ۱۷/۲) به صورت معنی‌دار کاهش داشته است (P<۰/۰۵). در حالی که میزان میانگین این فاکتور بین گروه‌های دوم (۲/۰۵ ± ۱۵/۴)، سوم (۰/۵۶ ± ۱۴/۹) و کنترل اختلاف معنی‌داری نداشت.

حجم کل کورتکس در تخمدان (میلی‌متر مکعب)

با مقایسه میانگین حجم کورتکس در تخمدان موش‌های گروه-های مختلف مشخص گردید که میزان حجم کورتکس تنها در گروه جهارم (۰/۷۱ ± ۱۲/۲۴) نسبت به گروه کنترل (۰/۲۳ ± ۱۶/۲) به صورت معنی‌دار کاهش یافته است (P<۰/۰۵) و هیچ گونه اختلاف معنی‌داری بین گروه‌های دوم (۱/۷۵ ± ۱۵/۳)، سوم (۱/۷۴ ± ۱۴/۹) و کنترل وجود ندارد.

حجم کل مدولا در تخمدان (میلی‌متر مکعب)

نتایج حاصل از اندازه گیری‌ها در خصوص حجم مدولا در تخمدان موش‌های گروه‌های مختلف حاکی از آن بود که هیچ گونه اختلاف معنی‌داری بین گروه‌های کنترل (۰/۲۷ ± ۰/۹)، دوم (۰/۹۶ ± ۰/۹) و گروه سوم (۰/۰۹ ± ۰/۸) وجود نداشت اما کاهش معنی داری در حجم مدولای تخمدان موش‌های گروه چهارم (۰/۸۳ ± ۰/۵۹) نسبت به گروه کنترل دیده شد.

حجم کل فولیکول در تخمدان (میلی‌متر مکعب)

حجم کل فولیکول در تخمدان موش‌های گروه تجربی چهارم (۱ ± ۵/۳) نسبت به گروه کنترل (۰/۲۲ ± ۹/۶) به صورت معنی‌دار کاهش یافته است (P<۰/۰۵). در حالی که اختلاف معنی‌داری بین گروه‌های تجربی دوم (۰/۷۸ ± ۹/۲)، سوم (۰/۳۴ ± ۸/۵) و گروه کنترل مشاهده نشد.

حجم متوسط اووسیت آنترال تخمدان (میکرومتر مکعب)

نتایج حاصل از بررسی حجم متوسط اووسیت آنترال تخمدان نشان داد که میزان این فاکتور در گروه چهارم (۴۴۲۵/۱۲ ± ۱۰۵۲۴۲) نسبت به گروه کنترل (۲۷۲۵/۳۲ ± ۱۲۶۷۲۳) به صورت معنی‌دار کاهش یافت (P<۰/۰۵). این در حالی بود که اختلاف معنی‌داری بین گروه‌های تیمار دوم (۳۲۲۴/۲۳ ±

۱۲۶۴۶۷) و سوم (۲۵۹۸/۹۳ ± ۱۲۵۹۸۳) نسبت به گروه کنترل مشاهده نشد.

حجم متوسط اووسیت پره آنترال تخمدان (میکرومتر مکعب)

از مقایسه میانگین حجم متوسط اووسیت پره‌آنترال در تخمدان موش‌های تحت آزمایش مشخص گردید که از لحاظ میزان این فاکتور هیچ گونه اختلاف معنی‌داری بین گروه‌های آزمایشی دوم (۵۴۷۶/۳۳ ± ۳۳۴۵۰)، سوم (۵۵۷۸/۲ ± ۳۳۱۰۰) و گروه کنترل (۱۷۷۸/۸۹ ± ۳۳۶۰۰) وجود نداشت در حالی که میزان این فاکتور در گروه چهارم (۲۹۴۶/۶ ± ۳۰۴۰۰) نسبت به گروه کنترل کاهش معنی داری را نشان داد.

بحث

نتایج حاصل از مطالعه حاضر نشان داد که حجم کل تخمدان، حجم کورتکس، حجم مدولا، حجم کل فولیکول و همچنین حجم متوسط اووسیت‌های مربوط به فولیکول‌های آنترال و پره آنترال در تخمدان موش‌های گروه‌های آزمایشی دوم و سوم نسبت به گروه کنترل اختلاف معنی‌داری نداشت، در حالی که میزان این فاکتورها در گروه آزمایشی چهارم نسبت به گروه کنترل به صورت معنی‌دار کاهش یافته است (P<۰/۰۵). از طرفی دیگر به طور کلی می‌توان نقص عملکردی تخمدان را با آتروفی تخمدان، کاهش تعداد فولیکول‌ها و کاهش هورمون‌های جنسی مرتبط دانست (۱۷). برخی از مطالعات تأثیرات داروی زولپیدم بر اندام‌های مختلف را گزارش داده‌اند. با این حال در مورد اثرات احتمالی این دارو بر روی فاکتورهای مورفومتریک گنادهای تناسلی ماده با تکیه بر علم استریولوژی صورت نگرفته است (۱۸). بنابراین در مطالعه حاضر اثر این داروی آرامبخش پر مصرف بر روی مورفومتری تخمدان بررسی گردید. با توجه به نتایج حاصله از این آزمایش می‌توان اینگونه استنباط نمود که استفاده از دوز ۱۵ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن از داروی آرامبخش زولپیدم از طریق کاهش در میزان فاکتورهای مذکور می‌نواند باعث نقص در عملکرد گنادهای جنسی موش‌های سوری مورد آزمایش گردد. زولپیدم اثر خود را از طریق سیستم‌های گاباارژیک اعمال می‌کند و سیستم گابا ارژیک برای تکوین متناسب و تخصیص یابی سلول‌ها اهمیت بالایی دارد. بنابراین اثرات آگونیستی این دارو باعث اختلال در عملکرد طبیعی سلول‌ها می‌شود این اختلالات باعث بروز ناهنجاری هایی در تکامل طبیعی سلول‌ها و متعاقبا تکامل طبیعی ساختارها بالاخص ساختارهای تناسلی می‌گردد (۱۹). متعاقب تداخل در عملکرد طبیعی سلول‌ها، می‌تواند موتاسیون ژنی، شکست کروموزومی‌و آنوپلوئیدی در سلول‌های سوماتیک نیز رخ دهد (۲۰ و ۲۱) و از طریق این مکانیسم باعث کاهش ذخیره فولیکولی و نابودی آن‌ها در تخمدان‌ها گردد (۲۲). با توجه به این‌که کاهش حجم کورتکس در تخمدان وابسته به کاهش تعداد و حجم فولیکول‌ها در مراحل مختلف می‌باشد (۲۳) می‌توان نتیجه گیری نمود که داروی زولپیدم نیز با مکانیسمی مشابه باعث کاهش حجم کورتکس تخمدان و همچنین کاهش حجم کل تخمدان شده است.

در رابطه با تأثیر داروهای آرامبخش بر حجم متوسط اووسیت فولیکول‌های پره‌آنترال و آنترال مطالعات بسیار محدود بوده است با این وجود می‌توان علت کاهش حجم متوسط اووسیت‌های آنترال و پره‌آنترال مطالعه حاضر را در پژوهشی که کربلایی دوست و نورافشان در سال ۲۰۱۲ روی اثر سایر ترکیبات آرامبخش و همچنین داروی ناندرولون دکانوات که بر روی پارامترهای استریولوژیک تخمدان موش انجام دادند یافت. آن‌ها در این مطالعه نتیجه‌گیری کردند که این ترکیبات از طریق کاهش سطح هورمون‌های LH و FSH باعث کاهش تعداد و حجم اووسیت‌های آنترال و پره‌آنترال در تخمدان موش‌های مورد آزمایش شده است. پس در مطالعه حاضر نیز همان گونه که قبلا هم ذکر گردید علت کاهش حجم متوسط اووسیت‌ها را در تغییر سطوح هورمون‌های جنسی دانست (۲۴).

نتیجه گیری

مطالعات محدودی در زمینه تأثیر داروهای آرامبخش بر پارامترهای استریو لوژی گنادهای جنسی وجود دارد. با انجام مطالعه حاضر می‌توان اینگونه نتیجه گیری نمود که بیشترین اثرات منفی این دارو بر خصوصیات مورفومتری گنادهای

جنسی ماده مربوط به گروه تحت درمان با دوز ۱۵ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن می‌باشد.

با توجه به مکانیسم ایجاد اثرات نامطلوب توسط اکثر داروهای آرامبخش از طریق اختلال در عملکرد طبیعی سلولی، ایجاد اثرات منفی بر گنادهای جنسی ماده مواجهه یافته با زولپیدم از طریق این مکانیسم‌ها دور از ذهن نیست.

References

1-Salvà P, Costa J. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of zolpidem. Clin Pharmacokinetics. 1995;29:142-153 .

2-Nicholson AN, Pascoe PA .Hypnotic activity of an imidazo-pyridine (zolpidem). Br J Clin Pharmacol. 1986;21:205-211.

3-Merlote L, Roehrs T, Koshorek G, Zorick F, Lamphere J, Roth T. The dose effects of zolpidem on the sleep of healthy normal. J Clin Psychopharmacol. 1989;9:9-14.

4-Biggio G, Concas A, Maria G, Corda Mariangela S .Enhancement of GABAergic transmission by zolpidem an imidazopyridine with preferential affinity for type I benzodiazepine receptors .Eur J Pharmaco.l 1989;28:173-180.

5-Durand A, Thenot JP, Bianchetti G, et al. Comparative pharmacokinetic profile of two imidazopyridine drugs: zolpidem and alpidem. Drug Metab Rev. 1992;24:239-66.

6- Hajak G, Muller WE, Wittchen HU, Pitrrow D, Kirch W. Abuse and dependence potential for the nonbenzodiazepine hypnotics zolpidem and zopiclone. a review Addiction 2003;98:1371-1378.

7- Dang A, Garg A, Rataboli PV. Role of zolpidem in the management of insomnia. CNS Neuroscience & Therapeutics J. 2011; 17:387-397.

8- Veyrac G, Pascale J, Eric D, Veyrac G. Evidence of zolpidem abuse and dependence: results of the French center for evaluation and information on pharmacodependence (CEIP) .Clin Pharmacol. 2007;64:198-206.

9- De Rooij DG, Russell LD. All you wanted to know about spermatogonia but were afraid to ask. J. Androl. 2000; 21:776–798.

10- Meistrich ML, van Beek ME. Spermatogonial stem cells. In Cell and molecular biology of the testis (ed. C.Desjardins and L.L. Ewing). Oxford University Press, New York. 1993.

11- Russell L, Ettlin R, Sinha Hikim A, Clegg E. Histological and histopathological evaluation of the testis. Cache River Press, Clearwater, Florida. 1990;16(1):83.

12-Harrison S, Keating GM. Zolpidem are view of its use in the management. CNS Drugs J. 2005;19:65-89.

13-Mohler H, Monti JM, Pandi-Perumal SR. Physiology and pharmacology of the GABA system: focus on GABA receptors. In: GABA and Sleep: Molecular, Functional and Clinical Aspects. 2010; 3- 23.

14-Howard CV, Reed MG. Unbiased Stereology: Three-Dimensional Measurment in microscopy. 2nd ed. UK; Garland Science/BIOS Scientific Publishers, 2005;35-65.

15-Gundersen HJ, Bagger P, Bendtsen TF, Evans SM, Korbo L, Marcussen N, et al. The new stereological tools: disector, fractionator, nucleator and point sampled intercepts and their use in pathological research and diagnosis. APMIS. 1988;96(10):857-81.

16- Gundersen HJ, Bendtsen TF, Korbo L, Marcussen N, Moller A, Nielsen K, et al. Some new, simple and efficient stereological methods and their use in pathological research and diagnosis. APMIS. 1998;96(5):379-94.

17-Ebrahimi M, Asbagh FA. Pathogenesis and causes of premature ovarian failure: an update. Int J Fertil steril. 2011;5(2):54-65.

18- Greschenson M, Paik CY, Gaukler EL, Diwan BA, et al. Cisplatin exposure induces mitochondrial toxicity in pregnant rats and their fetuses. Report Toxicol 2001;15(5): 525-531.

19-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).

20-Hales, BF, Robire B. Paternally-mediated effect on development.In: CRC Hand book of Developmental Toxicology (Hood R). Boca Raton, FL: CRC.1997.

21-Ben-Yehuda D, Krichevsky S, Caspi O, Rund D, Polliack A, Abeliovich D, et al. Microsatellite instability and p53 mutations in therapy-related leukemia suggest mutator phenotype. Blood. 1996;88(11):4296-303.

22-Apperley JF, Reddy N. Mechanism and management of treatment related gonadal failure in recipitants of high dose chemotherapy. Blood Rev. 1995;9:93-116.

23-Dehghani F, Aboutalebi H, Esmaeilpour T, Panjehshahin MR, Bordbar H. Effect of platelet-rich plasma (PRP) on ovarian structures in cyclophosphamide-induced ovarian failure in female rats: a stereological study. Toxico Mech Method. 2018;28(9):653-9.
24-Karbalay-Doust S. Noorafshan A. Stereological estimation of ovarian oocyte volume, surface area and number: application on mice treated with nandrolone decanoate. Folia Histochemica et Cytobiologica. 2012;50 (2), 275-279.

Original Article

Morphometric assessment of the ovaries in mice treated with the zolpidem using stereology technique

Received: 21/09/2025 - Accepted: 12/01/2026

Moslem dahmardeh[1*]

[1]*Faculty of Veterinary Medicine, Vice President of Medical Sciences, Islamic Azad University of Bojnord*

Email:
moslem.dahmardeh10@iau.ac.ir

Abstract

Introduction: Due to the unusual use of hypnotic drugs in communities, the use of zolpidem as a strong sedative for inducing and maintaining sleep in adults has increased. Although this drug is widely used, there is not enough information about its effect on the ovarian structure. The purpose of this study was to evaluate the morphometric characteristics of the ovaries of adult female mice using the accurate and unbiased technique of stereology following zolpidem administration in mice.

Methods: In this experimental study 40 female adult mice were used for three treatment groups, (respectively receiving 5, 10, 15 mg per kilogram of body weight of zolpidem drug) and control. mices in the control and treatment groups received normal saline and the sedative drug zolpidem intraperitoneally during a 42-day period. Then ovarian samples were isolated for stereological studies.

Results: Total ovarian volume, cortex volume, medulla volume, total follicle volume as well as the average volume of antral and pre-antral follicle oocytes showed a significant decrease only in rats receiving 15 mg per kilogram of body weight zolpidem compared to the control group ($p<0.05$).

Conclusion: The present study showed that the use of 15 mg per kilogram of body weight of zolpidem drug leads to the induction of adverse effects on the morphometric characteristics of the ovaries in the rats of this experimental group.

Keywords: Zolpidem, Stereology, Ovary, Mice