مقاله
پژوهشی

اثرات حفاظتی پروژسترون و ملاتونین اگزوژن پس از ایسکمی گذرای مغزی بر ناحیه CA1 هیپوکامپ موش صحرایی نر بالغ

پریسا ابراهیم نیا [۱]، فرید ابوالحسنی [۲]، مریم شیاسی [۳]، نرگس معرفتی [۴]، عظیم هدایت پور [۵*]

[۱] دانشجوی کارشناسی ارشد آناتومی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تهران، تهران، ایران
[۲] دانشیار، دانشکده علوم پزشکی، گروه آناتومی، دانشگاه تهران، تهران، ایران
[۳] دانشجوی دکتری آناتومی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تهران، تهران، ایران
[۴] دانشجوی کارشناسی ارشد فیزیولوژی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تهران، تهران، ایران
[۵] استادیار، دانشکده علوم پزشکی، گروه آناتومی، دانشگاه تهران، تهران، ایران
[*] **نویسنده مسئول:** استادیار، دانشکده علوم پزشکی، گروه آناتومی، دانشگاه تهران، تهران، ایران
پست الکترونیک: hedayatpour@tums.ac.ir

چکیده

زمینه و هدف: *سکته مغزی دومین علت مرگ و میر در سراسر جهان است و یکی از علل اصلی معلولیت‌های دراز مدت به شمار می‌رود. پژوهش حاضر با هدف تعیین اثرات حفاظتی پروژسترون و ملاتونین بر عوارض ایسکمی مغزی صورت گرفته است.*

مواد و روش‌کار: *در این مطالعه تجربی، ۶۴ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار تهیه شد. شریان های کاروتید مشترک به مدت ۲۰ دقیقه بسته شدند. سپس حیوانات تحت درمان با ۸ mg/kg پروژسترون و ۱۰ mg/kg ملاتونین قرار گرفتند. ۲ هفته پس از جراحی تست موریس واتر انجام شد. سپس حیوانات کشته شده و بررسی های بافت شناسی انجام شد.*

یافته‌ها: *نتایج نشان داد که پروژسترون و ملاتونین باعث افزایش تعداد سلول های هرمی و بهبود حافظه فضایی نسبت به گروه های ایسکمی و حلال شدند (p<۰/۰۵) ولی تفاوت آماری معنی داری بین گروه های درمانی مشاهده نشد.*

نتیجه گیری: *به نظر می رسد که استفاده از پروژسترون و ملاتونین می تواند تأثیرات مثبتی در بهبود حافظه فضایی و عملکرد های رفتاری پس از سکته مغزی داشته باشد.*

واژه های کلیدی: *ایسکمی مغزی، پروژسترون، ملاتونین، ناحیه CA1 هیپوکامپ*

مجله دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی سال ۹۵؛ دوره ۸ (۳): ۳۸۲-۳۷۳
Journal of North Khorasan University of Medical sciences 2016;8(3):373-382

وصول: ۹۴/۶/۱۰
اصلاح: ۹۴/۶/۲۵
پذیرش: ۹۴/۱۰/۲۰

DOI: 10.18869/acadpub.jnkums.8.3.373
Cite this article as: *ebrahimnia P, abolhasani F, shiasi M, marefati N, hedayatpour A. Protective effect examination of exogenous Progesterone and melatonin after transient ischemia on CA1 region of hippocampus in adult male rat.. jnkums. 2017; 8 (3) :373-382*

[Downloaded from journal.nkums.ac.ir on 2025-12-18]

مقدمه

ایسکمی به معنای کاهش ذخایر خونی ارگان‌های مختلف بدن است [۱]. سکته مغزی دومین علت مرگ و میر در سراسر جهان است و یکی از علل اصلی معلولیت‌های دراز مدت به شمار می رود و طبق گزارش WHO بیش از شش میلیون نفر سالانه در اثر این بیماری جان خود را از دست می دهد [۲]. در حال حاضر فعال‌کننده‌های پلاسمینوژن بافتی تنها داروی درمانی سکته مغزی است که تنها در ۵٪ از بیماران مورد استفاده قرار می‌گیرد زیرا تنها ۳ تا ۴/۵ ساعت بعد از سکته مغزی استفاده از این دارو موثر است [۳]. بعد از این بازه زمانی اثرات این دارو کاهش می‌یابد و ریسک خونریزی مغزی را افزایش می دهد. بنابراین با وجود تلاش‌های صورت گرفته هنوز درمان موثر و اختصاصی برای سکته مغزی یافت نشده است. از پیامدهای بعد از ایسکمی مغزی می‌توان فلج های جزئی، از دست دادن یا کاهش حافظه، کاهش قدرت فکر کردن و تمرکز، اختلال در صحبت کردن و حرکات را نام برد [۴]. هیپوکامپ به ایسکمی بسیار حساس است. بازگشت دوباره جریان خون به بافت هیپوکامپ و سایر قسمتهای مغز باعث ایجاد التهاب و آسیب های اکسیدایتو می شود. در هنگام بازگشت جریان خون به بافت ایسکمیک مغز، اکسیژن و گلبولهای سفید خون به منطقه آسیب دیده باز می گردند و در طی فرآیندهایی موجب آزاد شدن پروتئازها و رادیکال های آزاد می‌شوند. پروتئازها و رادیکال های آزاد فاکتورهای اساسی در ایجاد آسیب پس از ایسکمی هستند. افزایش رادیکال های آزاد باعث تخریب محتوای سلول ها مانند DNA، لیپیدها و پروتئین‌ها می-شود [۵]. در نتیجه نورون‌ها، سلول های گلیال و عروق خونی دچار آسیب می‌شوند. ملاتونین هورمونی است که توسط غده پینه‌آل ترشح می‌شود و به عنوان تنظیم کننده ریتم شبانه روزی شناخته شده است. تحقیقاتی که تاکنون انجام شده نشان داده است که ملاتونین می تواند باعث کاهش وسعت آنفارکتوس، ادم مغزی و آسیب های اکسیداتیو شود. ملاتونین علاوه بر خاصیت آنتی‌اکسیدانی، خاصیت آنتی‌آپوپتیک و افزایش عملکرد میتوکندری در بافت آسیب دیده ایسکمیک را دارد [۶]. هورمون های استروئیدی نیز می‌توانند از مرگ سلولی جلوگیری کنند و سبب افزایش جوانه زدن آکسون ها، ترمیم و افزایش پلاستیسیته سیناپس ها شوند. پروژسترون یکی از انواع هورمونهای جنسی است که علاوه بر تخمدان ها، در مغز نیز ساخته می شود و به همین دلیل به آن نورواستروئید گفته می‌شود. میزان پروژسترون در مغز حدود ده برابر بیشتر از پلاسمای خون بوده و منبع اصلی پروژسترون در دستگاه عصبی مرکزی، سلول های الیگودندروسیت می-باشند [۷]. مطالعاتی که تاکنون انجام شده نشان داده است که پروژسترون نقش حفاظتی از نورون‌ها را دارد و باعث کاهش سایتوکاین‌های التهابی، ادم مغزی و مرگ برنامه ریزی شده سلول می شود. علاوه بر این پروژسترون می تواند میزان لیپید پراکسید و استرس اکسیداتیوها را نیز کاهش دهد و باعث افزایش فعالیت و متابولیت میتو کندری شود .رسپتورهای پروژسترون به طور وسیعی در سراسر CNS و برروی همه انواع سلولهای عصبی وجود دارند [۸]. مطالعات بسیاری درباره استفاده از ملاتونین و پروژسترون هرکدام به تنهایی بر روی ایسکمی گذرای مغزی صورت گرفته و تأثیرات مثبت و مفید این دو فاکتور در بهبود ایسکمی مغزی نیز ثابت شده است. ولی مطالعات چندانی در رابطه با تأثیر توأم این دو فاکتور بر بهبود ایسکمی مغزی انجام نشده است. با توجه به خاصیت نوروپراتکتیو پروژسترون و ملاتونین، این مطالعه به منظور بررسی تأثیر استفاده توأم این دو فاکتور در بهبود ایسکمی مغزی انجام شد.

روش کار

در این پژوهش تعداد ۶۴ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار با محدوده وزنی۲۵۰ تا ۳۲۰ گرم مورد مطالعه قرار گرفتند. موش های صحرایی از مرکز حیوانات دانشگاه علوم پزشکی تهران خریداری شدند. حیوانات در دما و رطوبت کنترل شده و در شرایط ۱۲ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی نگهداری شدند و درتمام مدت دسترسی آزاد به آب و غذا داشتند. انتخاب تعداد رت ها بر اساس مطالعات پیشین صورت گرفت و رت ها به طور تصادفی در ۸ گروه ۸ تایی قرارگرفتند.

۱- گروه کنترل (موش های صحرایی که بدون انجام جراحی و دریافت دارو با شرایت یکسان تغزیه‌ای و محیطی با سایر گروه‌ها نگه داری شدند.)

[Downloaded from journal.nkums.ac.ir on 2025-12-18]

۲- گروه ایسکمی (موش های صحرایی که با انجام جراحی، ایسکمی گذرای فراگیر در آنها ایجاد شد).
۳- گروه ملاتونین (ملاتونین به میزان mg/kg ۱۰ در زمان شروع رپرفیوژن به صورت داخل صفاقی به موش ها تزریق شد. تزریق روزانه تا یک هفته ادامه پیدا کرد [۹])
۴- گروه پروژسترون (پروژسترون به میزان mg/kg ۸ در زمان شروع رپرفیوژن (reperfusion) به صورت داخل صفاقی به موش ها تزریق شد. ۵ ساعت بعد تزریق تکرار شد. سپس هر ۲۴ ساعت به مدت ۷ روز تزریق ادامه پیدا کرد [۹])
۵- گروه پروژسترون و ملاتونین (موش های صحرایی که با پروژسترون و ملاتونین به صورت توأم درمان شدند)
۶- گروه حلال پروژسترون (موش های صحرایی که با روغن کنجد به عنوان حلال پروژسترون درمان شدند)
۷- گروه حلال ملاتونین (موش های صحرایی که با ترکیبی از اتانول ۵٪ و نرمال سالین به عنوان حلال ملاتونین درمان شدند)
۸- گروه حلال پروژسترون و ملاتونین (موش های صحرایی که با حلال های پروژسترون و ملاتونین به صورت توأم درمان شدند.)

موش ها با تزریق ترکیبی از mg/kg ۵۰ کتامین و mg/kg ۱۰ زایلیزین به صورت داخل صفاقی بیهوش شدند. یک برش عمودی در ناحیه جلوی گردن حیوان کمی پایین تر از فک تحتانی تا بالای جناق ایجاد شد. با کنار زدن پوست و عضلات جلوی نای، شریان های کاروتید مشترک در هر دو سمت در معرض دید قرار گرفتند. سپس شریان ها، توسط کلمپ میکروسرجری به مدت ۲۰ دقیقه بسته شدند. بعد از گذشت این مدت زمان کلمپ ها برداشته شده و گردش خون مجدداً برقرار شد.

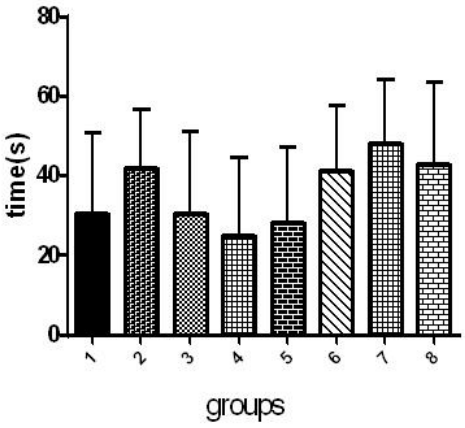
جهت ارزیابی هیستوپاتولوژیک پس از ثبوت و آماده سازی بافت ، مقاطع کورونال تهیه و بر روی لام‌های ژلاتینه منتقل گردیدند و جهت آنالیز مورفولوژیکی با کریزیل ویوله ۱٪ رنگامیزی شدند. نمونه‌ها توسط میکروسکوپ نوری با بزرگنمایی ۴۰۰ × بررسی شدند و فقط نورون های هرمی شکل که هسته و هستک واضح و مشخص داشتند، به عنوان سلولهای زنده و سالم در نظر گرفته شدند. سلولهای هرمی ناحیه CA1 هیپوکامپ توسط نرم افزار image tools شمارش شدند و میانگین آنها منظور گردید [۳]. جهت بررسی حافظه فضایی از ماز آبی موریس استفاده شد. دستگاه مورد استفاده از یک حوضچه استوانه‌ای شکل سیاه رنگ با قطر ۱۳۶ سانتیمتر و ارتفاع ۶۰ سانتیمتر تشکیل شده بود که تا ارتفاع ۲۵ سانتیمتر از آب پر شد. حوضچه به طور فرضی به چهار ربع دایره تقسیم شد. سکویی در مرکز ربع دایرهٔ فرضی شمال غرب حوضچه قرار داده شد، ارتفاع آب به گونه ای بود که سکو cm ۱ زیر سطح آب قرار می‌گرفت. به دیوارهای اتاق آزمایش سه راهنمای دیداری به اشکال دایره، مربع و مثلث چسبانده شده بود که حیوان می بایست با استفاده از این علایم موقعیت سکوی پنهان را پیدا کند. هر موش به مدت چهار روز تحت آموزش قرار گرفت. هر روز شامل یک بلاک و هر بلاک شامل چهار تجربه بود. در هر تجربه حیوان از یکی از چهار نقطه شروع درآب رهاشدند. به هر یک از موشها ۶۰ ثانیه زمان داده شد که با شنا کردن محل سکوی پنهان زیر آب را پیدا کنند. حرکات حیوان در ماز توسط دوربین مخصوص ضبط و توسط نرم افزار 3.1 Ethovision مورد بررسی و پردازش قرار گرفت. دو فاکتور مهم زمان سپری شده تا پیدا کردن سکو توسط حیوان (Escape Latency) و طول کل مسیر پیموده شده در هر تجربه (Traveled Distance) که مبنای ارزیابی عملکرد موشها در این آزمایش بود، برای هر حیوان محاسبه شد [۱۰]

داده ها با استفاده از نرم افزار آماری SPSS و توسط آزمون آماری آنالیز واریانس یکطرفه و تست توکی مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت و سطح معنی داری P< ۰/۰۵ در نظر گرفته شد. نمودار ها توسط برنامه نرم افزاری Excel رسم گردید.

یافته ها

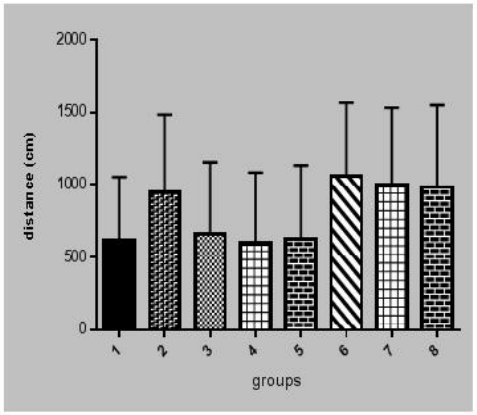
میانگین زمان سپری شده برای رسیدن به سکو در گروه ایسکمی (۴۱ ثانیه) در مقایسه با گروه کنترل (۳۰ ثانیه) به طور معنی داری (p<۰/۰۵) افزایش یافت. همچنین میانگین زمان سپری شده تا رسیدن به سکو در گروه‌های درمانی ملاتونین (۳۰ ثانیه)، پروژسترون (۲۴ ثانیه) و ملاتونین پروژسترون (۲۸ ثانیه) به طور معنی داری نسبت به گروه ایسکمی (p=۰/۰۳۲) کاهش یافت.

[Downloaded from journal.nkums.ac.ir on 2025-12-18]



۱-کنترل
۲-ایسکمی
۳-ملاتونین
۴-پروژسترون
۵-پروژسترون و ملاتونین
۶-حلال ملاتونین
۷-حلال پروژسترون
۸-حلال پروژسترون و ملاتونین

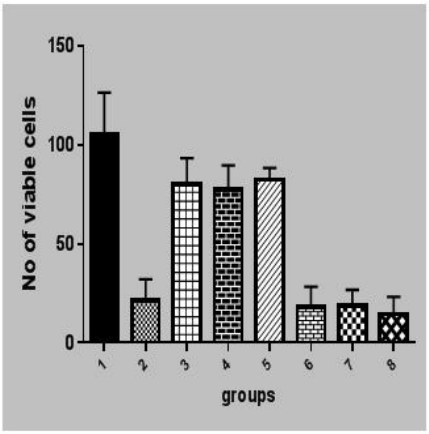
نمودار ۱: میانگین زمان طی شده برای یافتن سکو در گروه های مختلف آزمایشی



۱-کنترل
۲-ایسکمی
۳-ملاتونین
۴-پروژسترون
۵-پروژسترون و ملاتونین
۶-حلال ملاتونین
۷-حلال پروژسترون
۸-حلال پروژسترون و ملاتونین

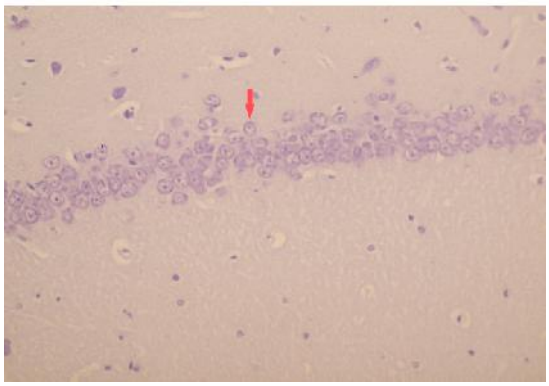
نمودار ۲: میانگین مسافت طی شده برای یافتن سکو در گروه های مختلف آزمایشی

[Downloaded from journal.nkums.ac.ir on 2025-12-18]



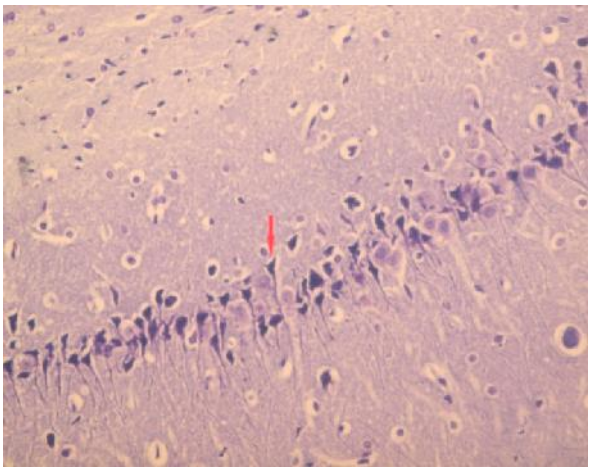
۱-کنترل
۲-ایسکمی
۳-ملاتونین
۴-پروژسترون
۵-پروژسترون و ملاتونین
۶-حلال ملاتونین
۷-حلال پروژسترون
۸-حلال پروژسترون و ملاتونین

نمودار ۳: تعداد سلول های هرمی ناحیه CA1 هیپوکامپ در گروه های مختلف آزمایشی

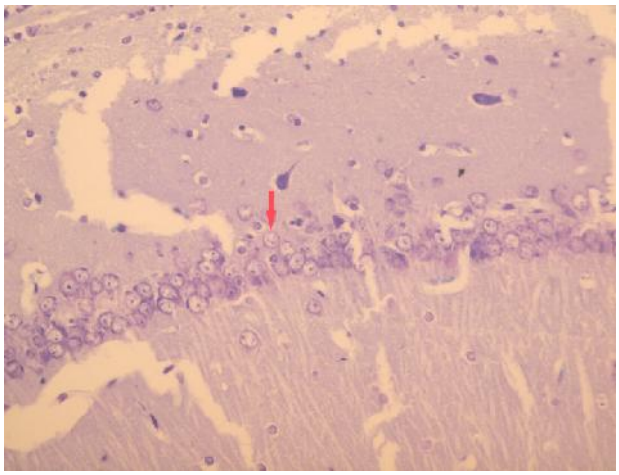


شکل ۱: فتومیکروگراف ناحیه CA1 هیپوکامپ گروه نرمال. رنگ آمیزی نیسل. بزرگنمایی ۴۰۰. نوک پیکان یک نورون زنده را نشان می دهند.

[Downloaded from journal.nkums.ac.ir on 2025-12-18]



شکل۲: فتومیکروگراف ناحیه CA1 هیپوکامپ گروه ایسکمی. رنگ آمیزی نیسل. بزرگنمایی ۴۰۰. نوک پیکان یک سلول دژنره را نشان می دهد.



شکل ۳: فتومیکروگراف ناحیه CA1 هیپوکامپ گروه درمانی تزریق توأم ملاتونین و پروژسترون . رنگ آمیزی نیسل .بزرگنمایی ۴۰۰. نوک پیکان یک سلول زنده را نشان می دهد.

[Downloaded from journal.nkums.ac.ir on 2025-12-18]

اما گروه های حلال ملاتونین (۴۱ ثانیه)، حلال پروژسترون (۴۸ ثانیه) و حلال پروژسترون + ملاتونین (۴۲ ثانیه) تفاوت معنی داری با گروه ایسکمی نداشتند (p> ۰/۰۵). همچنین تفاوت معنی داری بین گروه های درمانی ملاتونین، پروژسترون و ملاتونین+پروژسترون یافت نشد (p> ۰/۰۵)

میانگین مسافت طی شده برای رسیدن به سکو در گروه ایسکمی (۹۴۹cm) در مقایسه با گروه کنترل (۶۱۷cm) به طور معنی داری (p<۰ /۰۵) افزایش یافت. میانگین مسافت طی شده در گروه‌های درمانی ملاتونین (۶۶۲cm)، پروژسترون (۵۵۹ cm) و ملاتونین+پروژسترون (۶۲۶cm) به طور معنی داری نسبت به گروه ایسکمی (p=۰/۰۳۷) کاهش یافت. اما گروه های حلال ملاتونین (۱۰۶۲cm)، حلال پروژسترون (۹۹۵cm) و حلال پروژسترون + ملاتونین (۹۸۲cm) تفاوت معنی داری با گروه ایسکمی نداشتند (p>۰/۰۵). همچنین تفاوت معنی داری بین گروه های درمانی ملاتونین، پروژسترون و ملاتونین+پروژسترون یافت نشد (p> ۰/۰۵).

میانگین تعداد سلول های سالم و زنده در گروه ایسکمی (۲۱ عدد) در مقایسه با گروه کنترل (۱۰۵ عدد) به طور معنی داری (p<۰ /۰۵) کاهش یافت. میانگین تعداد سلول های هرمی سالم و زنده در گروه‌های درمانی ملاتونین (۸۰ عدد)، پروژسترون (۷۷ عدد) و ملاتونین+پروژسترون (۸۲ عدد) به طور معنی داری نسبت به گروه ایسکمی (p=۰/۰۲۷) افزایش یافت ولی گروه ایسکمی و گروه های حلال تفاوت معنی داری با هم نداشتند (P=۰ /۰۶۵۹). همچنین تفاوت معنی داری بین گروه های درمانی ملاتونین، پروژسترون و ملاتونین+پروژسترون یافت نشد (P=۰ /۰۶۳۸)

بحث

مرگ تأخیری سلول عصبی بعداز ایسکمی /رپرفیوژن در نواحی حساس دستگاه عصبی مرکزی مانند ناحیه CA1 هیپوکمپ ثابت شده است. بررسی های بی شماری در ارتباط با علت مرگ سلول ها در اثر ایسکمی انجام شده است ولی تاکنون عملکرد قطعی که باعث مرگ تأخیری نورون بعد از ایسکمی گردد، یافت نشده است. اخیراً استفاده از هورمون های پروژسترون و ملاتونین بعنوان یک نوروپروتکتور مورد توجه قرار گرفته است. تحقیقاتی که تاکنون انجام شده نشان داده است که ملاتونین می تواند باعث کاهش وسعت آنفارکتوس، ادم مغزی و آسیب های اکسیداتیو شود. در نتیجه علائم رفتاری بهبود می یابد. ملاتونین علاوه بر خاصیت آنتی اکسیدانی، خاصیت آنتی-آپوپتیک و افزایش عملکرد میتوکندری در بافت آسیب دیده ایسکمیک را دارد. هورمون‌های استروئیدی می توانند از مرگ سلولی جلو گیری کنند و سبب افزایش جوانه زدن آکسون ها، ترمیم و افزایش پلاستیسیته سیناپس ها شوند [۸]. بنابراین هورمونهای جنسی ممکن است به عنوان ابزاری ارزشمند جهت تأثیر بر ناتوانی‌های سکته مغزی به کار روند. مطالعاتی که تا کنون انجام شده نشان داده است که پروژسترون نقش حفاظتی از نورون ها را دارد و باعث کاهش ایسکمی و بهبود عملکرد مغز می شود. گزارش‌های زیادی در مورد اثرحفاظتی این دو دارو هر یک به تنهایی در سطح بافتی وجود دارد ولی تحقیقات در زمینه بررسی رفتاری و بافتی استفاده توأم این دو دارو اندک می باشد. یافته های ما در این بررسی نشان داد که ایسکمی / رپرفیوژن فراگیر گذرا در مغز به مدت ۲۰ دقیقه باعث مرگ تأخیری سلول های هرمی ناحیه CA1 هیپوکامپ گردیده و کاهش قابل ملاحظه ای را درتعداد سلول های هرمی، متعاقب مرگ تأخیری نورون ها نشان دادند. گزارشات مختلف حاکی از این است که ایسکمی حاد و رپرفیوژن متعاقب آن باعث مرگ سلولی قابل ملاحظه ای درپستانداران می شود. این ضایعات سلولی بخصوص در ناحیه هیپوکامپ و قشر حرکتی مغز بیشتر خود را نشان می دهند [۱۱]. سلول های عصبی مغز نیاز به مقدار زیادی اکسیژن دارند. بنابر این نورون های بالغ نسبت به ایسکمی آسیب پذیرتر می باشند. سلول های هرمی ناحیه CA1 هیپوکامپ بسیار حساس بوده و سریعاً نسبت به ایسکمی فراگیرعکس العمل نشان می دهند. این سلول های هرمی در یادگیری و حافظه فضایی نقش کلیدی داشته و تخریب آنها می تواند باعث اختلالاتی در این زمینه گردد. مطالعات ما نشان داد که تزریق داخل صفاقی پروژسترون و ملاتونین به مدت یک هفته موجب افزایش تعداد سلولهای هرمی ناحیه CA1 هیپوکامپ شدند. استفاده توأم این دو دارو نیز باعث افزایش تعداد

[Downloaded from journal.nkums.ac.ir on 2025-12-18]

سلول های هرمی شد ولی تفاوت آماری معنی داری بین استفاده توأم از این دو دارو و استفاده هر یک از این داروها به تنهایی مشاهده نشد. این امر نشان دهنده اثر حفاظتی داروهای فوق می باشد. این یافته ها با مطالعات قبلی که مؤید اثر حفاظتی داروی پروژسترون و ملاتونین می باشد مطابقت می‌کند. یافته های ما همچنین نشان داد که ایسکمی/ رپرفیوژن فراگیر گذرا به مدت ۲۰ دقیقه باعث اختلال عملکردی (حافضه فضایی) قابل ملاحظه ای گردید و تزریق دارو های ملاتونین و پروژسترون چه به تنهایی و چه به صورت توأم، علاوه بر داشتن اثر حفاظتی و بهبود ساختار بافتی، باعث بهبود حافظه فضایی متعاقب ایسکمی رپرفیوژن فراگیر گذرا شده است.

نتیجه گیری

استفاده از پروژسترون و ملاتونین می تواند تأثیرات مثبتی در بهبود حافظه فضایی و عملکرد های رفتاری پس از سکته مغزی داشته باشد.

تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل پژوهش دانشجوی کارشناسی ارشد، خانم پریسا ابراهیم نیا با کد طرح ۱۴۶ در دانشگاه علوم پزشکی تهران می‌باشد. نویسنده از تمامی دستندرکاران این طرح به خصوص اساتید راهنما و معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی تهران که در تامین مالی این پروژه کمک شایانی نمودند تشکر و قدر دانی می‌کند.

[Downloaded from journal.nkums.ac.ir on 2025-12-18]

References

1. Zamani M.,Hassanshahi J., Soleimani M., "et al", Neuroprotective effect of olive oil in the hippocampus CA1 neurons following ischemia: Reperfusion in mice, Journal of neurosciences in rural practice, 2013; 4(2): p. 164[Persian]

2. Kallos J.A., Progesterone in the Treatment of Transient 2- Ischemic Stroke: A Dose-Response Study, 2011; Emory University.

3. Yousuf S., Sayeed I., Fahim A., "et al", Delayed progesterone treatment reduces brain infarction and improves functional outcomes after ischemic stroke: a time-window study in middle-aged rats, Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism, 2014;34(2): p. 297-306.

4. Lakhan S.E., A. Kirchgessner and M. Hofer., "et al", Inflammatory mechanisms in ischemic stroke: therapeutic approaches, J Transl Med, 2009; 7(1): p. 97.

5. Liu K.J. and G.A. Rosenberg., Matrix metalloproteinases and free radicals in cerebral ischemia, Free Radical Biology and Medicine 2005; 39(1): p. 71-80.

6. Reiter R.J., Melatonin: lowering the high price of free radicals, Physiology, 2000; 15(5): p. 246-250.

7. Garcia-Segura L.M., Veiga S., Sierra A., "et al", Aromatase :7- a neuroprotective enzyme, Progress in neurobiology, 2003; 71(1): p. 31-41.

8. Brinton R.D, Thompson R.F, Foy M.R, "et al", Progesterone receptors: form and function in brain, Frontiers in neuroendocrinology 2008; 29(2): p. 313-339.

9. Lekic T, Hartman R., Rojas H, "et al", Protective effect of 9- melatonin upon neuropathology, striatal function and memory ability after intracerebral hemorrhage in rats, Journal of neurotrauma 2010; 27(3): p. 627-637.

10.Cai W., L. Chen., and M. Sokabe., Time-Window of Progesterone Neuroprotection After Stroke and Its Underlying Molecular Mechanisms, 2012; INTECH Open Access Publisher.

11.Viscoli C.M., Barass LM., kernan WN., "et al", A clinical trial of estrogen-replacement therapy after ischemic stroke, New England Journal of Medicine, 2001;345(17): p. 1243-1249.

[Downloaded from journal.nkums.ac.ir on 2025-12-18]

Original Article

Protective effect examination of exogenous Progesterone and melatonin after transient ischemia on CA1 region of hippocampus in adult male rat.

*ebrahimnia P[1], abolhasani F[2], shiasi M[3], marefati N[4], hedayatpour A[5] **

[1]Msc student of anatomy, Tehran university of Medical Sciences,Tehran, Iran
[2]Associate Professor, department of anatomy,Tehran university of medical sciences, Tehran , iran
[3]PhD student of anatomy, Tehran university of Medical Sciences,Tehran, Iran
[4]Msc student of phisiology , Tehran university of Medical Sciences,Tehran, Iran
[5]Assistant Professor, department of anatomy,Tehran university of Medical Sciences, Tehran, Iran
***Corresponding Author:** Tehran university of Medical Sciences, Tehran, Iran
Email: hedayatpour@tums.ac.ir

Abstract

Background & Objectives: *Stroke is the second leading cause of deaths worldwide and is one of the main causes of long-term disabilities. The aim of this study was to assess the effect of Melatonin and Progesterone on stroke complications.*

Materials and Methods: *Sixty four male wistar rats were enrolled in the present study. Common carotid arteries were closed for 20 minutes. Then the animals were treated with 8 mg/kg Progesterone and10 mg/kg Melatonin. Moriss water maze test was done after 2 weeks. Then the animals were sacrificed and histological examination was performed.*

Results: *The results showed that Progesterone and Melatonin increased the number of pyramidal cells and improved spatial memory in comparison with the ischemic and solvent groups ($p<0.05$). There wasn't any significant difference between treatment groups ($p>0.05$)*

Conclusion: *It seems that the Progesterone and Melatonin usage have beneficial effects on improving spatial memory and behavioral functions after stroke.*

Keywords: *Cerebral ischemia¤ progesterone¤ melatonin¤ CA1 region of hippocampus*

Journal of North Khorasan University of Medical sciences 2016;8(3):373-382

Received: 1 Sep 2015
Revised: 16 Sep 2015
Accepted: 10 Jan 2016

[Downloaded from journal.nkums.ac.ir on 2025-12-18]