مقاله پژوهشی
مجله دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان
جلد ۴، شماره ۳، تابستان ۱۳۸۴، ۱۶۵-۱۵۸

اثر پروژسترون بر تعداد نورون‌های هرمی ناحیه CA3 هیپوکمپ در صرع مدل کیندلینگ شیمیایی در موش صحرایی نر

مهدی شریعتی[۱]، حمیدرضا جعفری‌نوه[۱]، علی‌اصغر پورشانظری[۲]، مهران بهادران[۳]، مهدی موسوی[۳]

دریافت مقاله: ۱۳۸٤/۱/۳۱ اصلاح نهایی: ۱۳۸٤/٦/۱۰ پذیرش مقاله: ۱۳۸٤/۵/۱۷

چکیده

زمینه و هدف: هورمون‌های استرویییدی و تخمدانی اثرات کوتاه مدت و یا طولانی مدت بر روی مغز دارند. پروژسترون می‌تواند تغییرات ساختمانی و عملی بر روی نورون‌های هیپوکمپ داشته باشد و چون در صرع حدس زده می‌شود میزان نورون‌ها بعلت مرگ سلولی کم می‌شود لذا در این مطالعه اثر پروژسترون بر روی تعداد نورون‌های هرمی ناحیه CA3 هیپوکمپ بررسی شد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه تجربی ۴۵ سر موش صحرایی نر به ۵ گروه تقسیم شدند یک گروه به عنوان گروه سالم و بقیه به طور تصادفی به چهار گروه زیر تقسیم شدند: در گروه اول، گروه شاهد که با ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم پنتیلن تترازول (PTZ) به صورت داخل صفاقی صرع مدل کیندلینگ در آن‌ها ایجاد گردید. گروه دوم گروه حلال که نیم ساعت قبل از تزریق PTZ، ۵۰ میلی‌گرم برکیلوگرم حلال پروژسترون (روغن کنجد) به صورت ip دریافت کرد. گروه سوم و چهارم گروه پروژسترون که به ترتیب ۲۵ و ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم پروژسترون به صورت داخل صفاقی نیم ساعت قبل از تزریق PTZ دریافت نمودند. تزریق PTZ هر ۴۸ ساعت یک بار تکرار و بعد از هر بار تزریق حیوان‌ها به مدت ۲۰ دقیقه و طی دوازده جلسه، میزان مرگ و میر، مراحل پیشرفت صرع و مدت زمان ماندن در فاز ۵ مورد بررسی قرار گرفت. هر زمان حیوان سه بار متوالی در فاز ۵ قرار می‌گرفت حیوان صرعی تلقی شده و جهت مطالعه بافت شناسی حیوان با اتر بی‌هوش و سپس مغز حیوان با روش پرفیوژن و با فرمالین ۱۰٪ ثابت و پس از پاساژ و بلوک‌گیری، برش‌های سریال ۱۰ میکرونی تهیه و با روش‌های H&E و کریزال ویولت رنگ‌آمیزی و سپس با لنزهای مورفومتریک نورون‌های‌هرمی سالم ناحیه CA3 هیپوکمپ در واحد میلی‌مترمربع شمارش‌گردید.

یافته‌ها: نتایج این پژوهش نشان داد که تزریق پروژسترون با دوزهای ۲۵ و ۵۰ میلی‌گرم برکیلوگرم میانگین مدت زمان فاز ۵ را از ۱۷۵/۲ ثانیه در گروه شاهد به ترتیب به ۱۲۳/۱ و ۱۱۳/۱ ثانیه در گروه‌های پروژسترون کاهش داد که بین گروه‌هایی پروژسترون و شاهد اختلاف معنی‌داری به ترتیب با $p<۰/۰۵$ و $p<۰/۰۱$ مشاهده شد. علاوه بر این کابرد PTZ جهت ایجاد صرع مدل کیندلینگ موجب کاهش نورون‌ها از ۸±۱۷۸/۳ در گروه سالم به ۱۴/۲±۱۲۳/۲ در گروه شاهد شد ($p<۰/۰۵$). میانگین تعداد نورون‌ها در گروه پروژسترون با دوز ۲۵ و ۵۰ میلی‌گرم به ترتیب ۱۰/۵±۱۳۷/۳ و ۸/۵±۱۴۵ بود که در مقایسه با گروه شاهد گروه پروژسترون با دوز ۵۰ میلی‌گرم اختلاف معنی‌داری را نشان داد ($p<۰/۰۵$).

نتیجه‌گیری: نتایج این مطالعه نشان داد که در گروه‌هایی که پروژسترون دریافت کرده‌اند مرگ نورونی ناشی از PTZ به طور معنی‌داری نسبت به گروه شاهد کاهش می‌یابد و به نظر می‌رسد که بین مرگ و میر نورونی و طول مدت فاز ۵ در گروه دریافت کننده پروژسترون ارتباط وجود دارد.

واژه‌های کلیدی: پروژسترون، نورون‌های CA3 هیپوکمپ، کیندلینگ شیمیایی، مورفومتری

۱- (نویسندهٔ مسئول) مربی وعضو هیأت علمی گروه آموزشی علوم تشریحی دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان
تلفن: ۵۲۳۴۰۰۳-۰۳۹۱، فاکس: ۵۲۲۵۲۰۹-۰۳۹۱، پست الکترونیکی: shariatik@yahoo.com
۲- استادیار گروه آموزشی فیزیولوژی دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان
۳- مربی و عضو هیأت علمی گروه آموزشی میکروب‌شناسی دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-11-18]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1384.4.3.4.6]

مقدمه

از آن‌جایی که نیروی انسانی سالم یکی از زیر بناهای مهم پیشرفت و توسعه اجتماعی است بنابراین تأمین سلامت جسم و روان، ابزاری برای تکامل انسان بوده و اهمیت قابل ملاحظه‌ای از نظر اقتصادی دارد. در جامعه معاصر، فراوانی و اهمیت صرع را نمی‌توان از نظر دور داشت. صرع از جمله اختلالات سیستم عصبی مرکزی است که در آن یک ناحیه محدود مغزی و یا نواحی گسترده‌ای از مغز فعالیت‌های خود به خودی نشان می‌دهد [۱۲].

صرع در هر سنی ممکن است مشاهده گردد و میزان ابتلاء به صرع بین ۲-۰/۵ درصد جمعیت برآورد شده است. هر دوره اختلال عملکرد عصبی یک حمله تشنجی[1] خوانده می‌شود. حملات تشنجی ممکن است به شکل تکان دهنده[2] باشند و یا به صورت تغییرات دیگر عملکرد عصبی (حسی - شناختی - عاطفی) تظاهر نمایند. صرع می‌تواند اکتسابی باشد مثلاً به علت صدمات عصبی یا ضایعات ساختمانی مغز باشد یا به صورت جزئی از بیماری‌های سیستمیک بالینی ایجاد شده باشد. هم‌چنین ممکن است در فردی که نه سابقه آسیب عصبی دارد و نه اختلال عملکرد عصبی بارز، به صورت ایدیوپاتیک بروز نماید و منشاء ژنتیکی داشته باشد [۲].

صرع به انواع اولیه بدون علت و ثانویه علت‌دار[3] تقسیم‌بندی شده است، در نوع اولیه هیچ‌گونه علت بیوشیمیایی و ساختمانی برای حملات راجعه مشخص نشده است و تعدادی از آن‌ها ژنتیکی بوده و از نظر کنترل صرع پیش‌آگهی بهتری دارند. در نوع ثانویه علت می‌تواند شناخته شود این حملات تظاهرات اصلی تعدادی از بیماری‌ها هستند [۷]. حملات تشنجی را می‌توان در مغز انسان یا هر مهره دار دیگری با انواع متفاوتی از محرک‌های الکتریکی یا شیمیایی ایجاد نمود [۱۱]. نورواستروییدها به آن دسته از استروییدهای جنسی گفته می‌شود که بتوانند فعالیت نورون‌ها را به طور مستقیم و یا غیر مستقیم تغییر دهند. اثر هورمون‌های جنسی بر روی اعمال اعصاب در حالت سلامتی و بیماری، بخش وسیعی از تحقیقات علوم پایه و بالینی را به خود اختصاص داده است. هورمون‌های جنسی پلاسما مستقیماً از تخمدان‌ها، بیضه‌ها و غدد آدرنال ترشح می‌شوند، اما ممکن است از پروهورمون‌ها در بافت‌های خارج غددی نیز ایجاد شوند [۲۲].

در یاخته‌های عصبی هورمون‌های جنسی بیوسنتز آنزیم‌ها و پروتیین‌های ساختمانی غشای سلول، متابولیسم انرژی، حساسیت هورمونی و میانجی‌های عصبی را تنظیم می‌کنند؛ علاوه بر این هورمون‌های جنسی می‌توانند تحریک‌های نورونی را با واکنش مستقیم با غشای سلول عصبی سریعاً متعادل نمایند [۱۶].

اطلاعات به دست آمده از مطالعات انسانی [۱۵] و حیوانی [۲۵] نشان داده است که استروژن و پروژستین‌ها به ترتیب دارای اثرات مولد صرع و ضدصرعی دارند. استروژن باعث تقویت فعالیت نوروترانسمیتری نورون‌های گلوتامینرژیک و توقف فعالیت نورون‌های گابا ارژیک می‌شود که زمینه را برای صرع مساعد می‌کند، در حالی‌که پروژسترون اثر معکوس دارد [۱۸].

علاوه بر این اطلاعات زیادی وجود دارد که اثبات می‌کند مهار سریع تحریک‌پذیری CNS به وسیله استروییدها، ناشی از تعادل آن‌ها با گیرنده‌های مهاری GABA می‌باشد که شامل دو نوع A و B می‌باشند [۲۴].

گیرنده GABA-A که نوعی کانال کلری است، واسط اصلی اثر نورواستروییدها است. پروژسترون باعث افزایش فعالیت سیستم GABA و القاء رفتارهایی نظیر خواب آلودگی، آرام بودن و کاهش تحرک‌پذیری CNS می‌شود [۲۰]. پروژسترون با افزایش انتقال کلر به رسپتور GABA-A، موجب افزایش آستانه تحریک صرع الکتریکی و یا با کاهش فعالیت تحریکی گلوتامات می‌تواند موجب مهار صرع ایجاد شده به وسیله کیندلینگ شود [۱۸].

هورمون‌های استروییدی و تخمدانی اثرات کوتاه مدت و یا طولانی مدت بر روی مغز دارند و به عبارت دیگر پروژسترون می‌تواند تغییرات ساختمانی و عملکردی بر نورون‌های

1- Seizure
2- Convulsive
3- Reactive

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-11-18]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1384.4.3.4.6]

هیپوکمپ داشته باشد و به طور معنی‌داری موجب افزایش حساسیت صرع یا مهار آن شود [۲۱].

صرع موجب صدمات ساختمانی در هیپوکمپ می‌شود که یکی از این صدمات مرگ سلولی نورون‌ها در آن ناحیه است [۲۸]. ایجاد صرع با Kanic.acid در موش صحرایی به عنوان یک مدل تجربی موجب مرگ نورون‌های هرمی در ناحیه CA3 هیپوکمپ و کاهش نورون‌های رابط می‌شود [۲۳]. در مطالعه دیگر نشان داده شد که تشنج‌های مکرر در موش در ارتباط با ناهنجاری‌های آستروسیت‌های هیپوکمپ و میکروگلی‌های مغز می‌باشد، و ارتباطی با مرگ نورونی و یا بی‌نظمی‌های سیناپسی فیبرهای خزه‌ای ندارد [۹]. هم‌چنین نشان داده شده است که صرع موجب تغییرات دندریت و سطوح سیناپسی در ناحیه هیپوکمپ می‌گردد و تعدادی از داروهای ضد صرعی ممکن است به وسیله افزایش فعالیت سیستم GABA، صرع را مهار کنند [۲۶].

با توجه به شواهد موجود که پروژسترون می‌تواند تحریک‌پذیری نورون‌ها را هم به طور مستقیم و هم به طور غیرمستقیم از طریق فعال کردن سیستم GABA کاهش دهد [۱۸،۲۰] و هم‌چنین با توجه به نتایج پژوهش‌های قبلی مبنی بر آثار ضد تشنجی پروژسترون [۱] و چون در صرع حدس زده می‌شود که میزان نورون‌ها به علت مرگ سلولی کم می‌شود، بنابراین در این مطالعه اثر پروژسترون بر مرگ نورونی ناشی از تشنج بررسی می‌شود، تا نقش حفاظت نورونی آن مورد ارزیابی بیشتر قرار گیرد.

مواد و روش‌ها

حیوان‌ها: در این مطالعه تجربی ۴۵ سر موش صحرایی نر از نژاد ویستار با وزن ۲۵۰-۲۰۰ گرم انتخاب شده، ۵ سر به عنوان گروه سالم و بقیه به ۴ گروه ۱۰ تایی تقسیم گردیدند حیوان‌ها به تعداد هر ۳ عدد در یک قفس در شرایط آزمایشگاهی ۱۲ ساعت نور و تاریکی و درجه حرارت ^{o}c ۲۲-۲۰ بدون هیچ گونه محدودیتی در آب و غذا در حیوان‌خانه دانشکده پزشکی نگهداری شدند.

مواد مورد استفاده: پنتیلن‌تترازول یا PTZ (سیگما آلمان)، پروژسترون (ابوریحان ایران)، روغن کنجد (ابوریحان ایران).

روش ایجاد کیندلینگ شیمیایی: برای این منظور از تزریق داخل صفاقی PTZ با غلظت ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم استفاده شد. تزریق هر ۴۸ ساعت یک‌بار و به مدت دوازده جلسه تکرار گردید و بعد از هر بار تزریق حیوان‌ها به مدت ۲۰ دقیقه تحت نظر قرار گرفتند و رفتارهای آن‌ها ارزیابی شد. پنج مرحله متوالی در روند کیندلینگ پس از تزریق PTZ مشاهده می‌گردد که عبارتند از:

مرحله صفر: عدم پاسخ مرحله ۱: انقباض ماهیچه‌های گوش و صورت و راست شدن دم. مرحله ۲: حرکات غیر ارادی سر حیوان به بالا و پایین و حرکات ریتمیک دست‌ها. مرحله ۳: مرحله انقباض میوکلونیک بدن حیوان. مرحله ۴: بلند شدن روی دو پا همراه با کلونوس اندام‌های جلویی. مرحله ۵: از دست دادن حالت تعادل وضعیت تعادلی و تشنج‌های کلونیک.

در تمام گروه‌ها وقتی حیوان به مرحله فاز ۵ می‌رسید مدت زمان فاز ۵ به وسیله زمان‌سنج اندازه‌گیری می‌شد [۱].

تزریق پروژسترون: نیم ساعت قبل از تزریق PTZ، پروژسترون به میزان ۲۵ و ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به صورت داخل صفاقی در گروه‌های مورد نظر تزریق شد [۱].

گروه‌های مورد مطالعه

۱- سالم: این گروه جهت مطالعه نورون‌های سالم هیپوکمپ مورد استفاده قرار گرفت. نورون‌هایی سالم در نظر گرفته می‌شدند که هسته واضح، کروماتین یکنواخت و روشن داشته و در غیراین صورت مورد شمارش قرار نمی‌گرفتند [۶].

۲- شاهد (PTZ): در این گروه با روش توضیح داده شده فوق در حیوان‌ها کیندلینگ شیمیایی ایجاد گردید.

۳- گروه حلال[1]: در این گروه نیم ساعت قبل از تزریق PTZ حلال پروژسترون (روغن کنجد) به صورت داخل صفاقی تزریق گردید.

1- Vehicle

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-11-18]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1384.4.3.4.6]

۴- گروه پروژسترون ۲۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم: در این گروه نیم ساعت قبل از تزریق PTZ، ۲۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم پروژسترون تزریق گردید (Pro۲۵).

۵- گروه پروژسترون ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم: در این گروه نیم ساعت قبل از تزریق PTZ، ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم پروژسترون تزریق گردید (Pro۵۰).

تزریق PTZ و مطالعه رفتار حیوان‌ها در طی دوازده جلسه انجام شد و در هر زمان که حیوان سه بار متوالی در فاز ۵ قرار می‌گرفت حیوان صرعی تلقی و در صورتی که در دوازده جلسه تحریک، حیوان سه بار متوالی وارد فاز ۵ نمی‌شد از مطالعه حذف می‌گردید [۱].

جهت مطالعه بافت‌شناسی حیوان مورد نظر با اتر بی‌هوش و سپس مغز حیوان به وسیله فرمالین ۱۰٪ به روش پرفیوژن ثابت گردید. بعد از آن مغز حیوان از جمجمه بیرون آورده شده پاساژ و بلوک‌گیری شده و برش‌های ۱۰میکرونی از ناحیه هیپوکمپ به صورت سریال تهیه و سپس با تکنیک‌های H&E و کریزال ویولت رنگ‌آمیزی شدند. نورون‌های هرمی سالم ناحیه CA3 هیپوکمپ در دو نیمکره در ۶ برش با فاصله ۴۰ میکرومتر در هر مغز با لنزهای مورفومتریک در واحد میلی‌مترمربع شمارش و میانگین در هر گروه محاسبه گردید [۴].

روش آماری

داده‌ها به وسیله آزمون میانگین‌ها در چند گروه یا ANOVA یک طرفه تجزیه و تحلیل شدند و برای پی بردن به اختلاف هر گروه از آزمون Post-hoc (Tukeys test) استفاده شد. نتایج به صورت Mean±SEM گزارش و با $p<0/05$ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

نتایج

الف – درصد مرگ و میر و میزان بقاء:

تزریق داخل صفاقی PTZ به میزان ۵۰ mg/kg هر ۴۸ ساعت یک بار و هم‌چنین تزریق داخل صفاقی حلال بر میزان مرگ و میر و بقاء حیوان‌ها در طی دوازده جلسه کیندلینگ در گروه شاهد (PTZ) با گروه حلال (روغن کنجد + PTZ یکسان بود و اختلاف معنی‌داری بین این دو گروه مشاهده نشد. علاوه بر این در دوگروه دیگرآزمایشی(pro۲۵ و pro۵۰) مرگ و میر وجود نداشت و اختلاف معنی‌داری با گروه شاهد و حلال مشاهده نگردید.

ب- مدت زمان ماندن در فاز ۵:

میانگین مدت زمان فاز ۵ طی دوازده جلسه کیندلینگ در جدول ۱ خلاصه شده است، با توجه به این جدول می‌توان دریافت که بین دو گروه شاهد (PTZ) و حلال (روغن کنجد + PTZ) اختلاف معنی‌داری از نظر میانگین مدت زمان ماندن در فاز ۵ حملات صرعی وجود ندارد. اما مصرف ۲۵ و ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم پروژسترون میانگین مدت زمان در فاز پنج را از ۱۲/۵±۱۷۵/۲ ثانیه در گروه شاهد به ترتیب به ۶/۵±۱۲۳/۱ و ۷±۱۱۳/۱ ثانیه در گروه پروژسترون کاهش داده است که این دو گروه اختلاف معنی‌داری را به ترتیب با $p<0/05$ و $p<0/01$ در مقایسه با گروه شاهد نشان دادند.

جدول ۱: میانگین مدت زمان فاز ۵ طی دوازده جلسه کیندلینگ شیمیایی در گروه‌های مختلف

گروه / مدت زمان	مدت زمان در فاز ۵ برحسب ثانیه
شاهد	۱۲/۵±۱۷۵/۲
حلال	۱۰/۲±۱۷۱/۳
پروژسترون ۱	۶/۵±۱۲۳/۱*
پروژسترون ۲	۷±۱۱۳/۱**

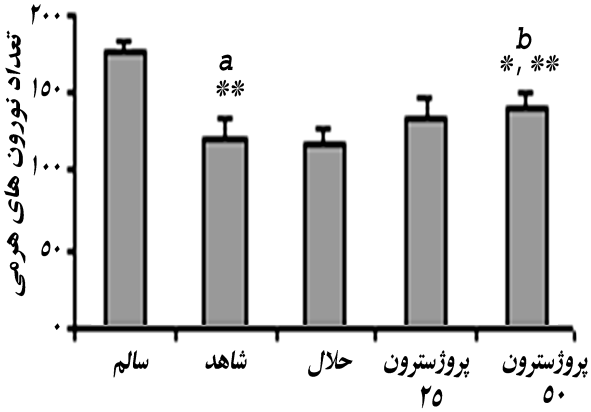
شاهد: PTZ (50mg/kg)، حلال: روغن کنجد + PTZ 50mg/kg، پروژسترون ۱: PTZ 50mg/kg + Pro 50mg/kg ، پروژسترون ۲: PTZ 50mg/kg + pro 25mg/kg، * $p<0/05$، ** $p<0/01$ تفاوت آماری معنی‌دار بین گروه‌ها در مقایسه با گروه PTZ را نشان می‌دهد.

تعداد نورون‌های هرمی شمارش شده: میانگین تعداد نورون‌های هرمی شمارش شده در هر میلی‌متر مربع در ناحیه CA3 هیپوکمپ موش‌های صحرایی در گروه‌های مختلف، در نمودار ۱ نشان داده شده است. با مطالعه این نمودار می‌توان دریافت مصرف PTZ موجب کاهش تعداد نورون‌ها در گروه شاهد (۱۴/۲±۱۲۳/۲) در مقایسه با گروه سالم (۸±۱۷۸/۳) شده است ($p<0/01$)؛ اما با مطالعه تعداد نورون‌های هرمی در بین دو گروه شاهد و حلال اختلاف معنی‌داری مشاهده نشد،

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-11-18]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1384.4.3.4.6]

که نشان می‌دهد حلال پروژسترون تأثیری در کاهش تعداد نورون‌ها در ناحیه CA3 هیپوکمپ ندارد. شمارش نورون‌ها در گروه پروژسترون با دوز ۲۵ میلی‌گرم نشان داد که تعداد نورون‌ها از ۱۴/۲±۱۲۳/۲ در گروه شاهد به ۱۰/۵±۱۳۷/۳ افزایش یافت که از نظر آماری معنی‌دار نبود. با افزایش میزان پروژسترون به ۵۰ میلی‌گرم، میانگین نورون‌های شمارش شده ۸/۵±۱۴۵ بود که در مقایسه با گروه سالم و شاهد به ترتیب با $p<۰/۰۱$ و $p<۰/۰۵$ اختلاف معنی‌دار بود.



نمودار ۱: مقایسه میانگین تعداد نورون‌های هرمی شمارش شده درهر میلی‌متر مربع در ناحیه CA3 هیپوکمپ موش‌های صحرایی در پایان دوازده جلسه در گروه‌های مختلف. سالم، شاهد، حلال و پروژسترون .

a: اختلاف معنی‌دار گروه شاهد با گروه سالم با $p<۰/۰۱$ **

b: اختلاف معنی‌دار گروه پروژسترون ۵۰ با گروه شاهد و سالم به ترتیب با $p<۰/۰۱$ ** و $p<۰/۰۵$ *

بحث

نتایج به دست آمده در این پژوهش نشان داد که در صرع مدل کیندلینگ سلول‌های ناحیه CA3 هیپوکمپ نسبت به گروه شاهد کاهش معنی‌داری داشت که احتمالاً این کاهش نورونی به علت مرگ سلولی در آن ناحیه ایجاد شده است. هم‌چنین در این مطالعه مصرف ۲۵ و ۵۰ میلی‌گرم در کیلوگرم پروژسترون به صورت داخل صفاقی از پیشرفت مراحل صرع جلوگیری نمود و به عبارت دیگر مدت زمان فاز ۵ در حملات صرعی را به میزان زیادی کاهش داده است که نتایج به دست آمده تأیید کننده اثر ضد صرعی پروژسترون گزارش شده در تحقیقات قبلی می‌باشد [۱].

پروژسترون باعث مهار کیندلینگ [۱۹] و فعالیت تشنجی می‌شود [۳] که این اثر، ناشی از اثرات محافظت کنندگی نورونی و احتمالاً ناشی از فعالیت گاما آمینوبوتیریک اسید (GABA) می‌باشد [۱۰].

استرویییدها با چند مکانیسم مختلف در بدن عمل می‌کنند. اثرات دراز مدت: که از روزها تا ساعت‌ها می‌باشند این اثرات ژنومی بوده و به وسیله اتصال استرویییدها با گیرنده‌های سیتوپلاسمی آن‌ها و سپس با انتقال به هسته، بر نسخه‌برداری، ترجمه ژنی و تولید پروتئین اثر می‌گذارند، تمایز جنسی افراد از طریق این مکانیسم اعمال می‌شود [۱۷]. اثرات فرعی: که از طریق پلاستیسیتی نورون‌ها[1] اعمال می‌شود، مانند اثراتی که بر روی خارهای دندریتی ناحیه CA1 هیپوکمپ دارند که منجر به تشکیل سیناپس‌های تحریکی می‌شود [۲۷]. اثرات زودرس: از ثانیه‌ها تا دقیقه‌ها که بر روی هدایت کانال‌های یونی اعمال می‌شود، این اثر بر روی جایگاه‌های غیر تخصصی خود در محل‌هایی نزدیک به سطح غشا اعمال شده و منجر به تحریک آمینواسیدها و فعالیت گیرنده‌های GABA می‌شود [۲۲].

صرع یک حالت عصبی ناشی از تحریک‌پذیری اعصاب است که مکانیسم‌های مولکولی وسلولی آن ناشناخته است [۱۴]، از خصوصیات اختصاصی پاتولوژی صرع لوب تمپورال، تغییرات مورفولوژیک در هیپوکمپ می‌باشد و بیشترین تغییر مشاهده شده تغییر توده سلول‌های عصبی، مرگ نورونی در ناف ژیروس دندانه‌ای[2] و سلول‌های هرمی لایه CA1 و CA3 [۵،۱۳،۲۸] نتایج به دست آمده در مطالعه حاضر در صرع مدل کیندلینگ شیمیایی نیز تأییدکننده مطالعات قبلی می‌باشد.

پروژسترون می‌تواند موجب افزایش هدایت یون کلر به وسیله گیرنده GABA-A،کاهش فعالیت تحریکی گلوتامات، تغییر mRNA برای تولید گلوتامیک اسید دکربوکسیلاز (GAD) و تغییر کدبرداری mRNA برای ساخت گیرنده زیر گروه GABA-A شود که این اثرات به ترتیب، خود موجب، افزایش آستانه شوک در صرع الکتریکی، کاهش صرع در کیندلینگ، افزایش آستانه ایجاد صرع در صرع شیمیایی و

1- Plasticity Neural
2 Hilus of dentate gyrus

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-11-18]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1384.4.3.4.6]

آرامش و بی‌هوشی در انسان و موش صحرایی می‌شود [۱۸]. مطالعه نورون‌ها در گروه‌های دریافت کننده پروژسترون نشان داد که همگام با کاهش مدت زمان ماندن در فاز ۵، افزایش نورون‌های هرمی در ناحیه CA3 در مقایسه با گروه شاهد مشاهده می‌شود، به عبارت دیگر رابطه معکوس بین مدت زمان ماندن در فاز ۵ و تعداد نورون‌ها وجود دارد که احتمالاً به علت اثر حفاظت نورونی پروژسترون می‌باشد.

احتمال دیگر کاهش مدت زمان در فاز ۵ می‌تواند به علت اثر آگونیستی پروژسترون با GABA بر روی GABA-A، جهت باز کردن کانال کلری باشد، زیرا تحقیقات نشان داده‌اند که اگر گیرنده‌های GABA-A قبل از این که در معرض GABA قرار گیرند در معرض یک نورواستروییید ضد صرعی مثل پروژسترون قرار گیرند، پاسخی چند برابر تولید می‌کنند و جریان‌های کلری رو به داخل شدیدی ایجاد می‌کنند [۸].

نتیجه‌گیری

با توجه به اینکه پروژسترون اثرات ضد صرعی خود را از طریق افزایش فعالیت نورون‌های GABA ارژیک، افزایش هدایت یون کلر به وسیله گیرنده‌های GABA-A و افزایش سنتز GABA اعمال می‌کند و این اثرات خود منجر به افزایش آستانه شوک و افزایش آستانه ایجاد صرع می‌شود [۱۸]، حدس زده می‌شود پروژسترون از این طریق توانسته است در کاهش زمان ماندن در فاز ۵، کاهش زمان تشنج، نقش داشته و اثر حفاظت نورونی خود را اعمال کرده باشد.

بنابراین می‌توان نتیجه گرفت که درگروه‌هایی که پروژسترون دریافت کرده‌اند مرگ نورونی ناشی از PTZ به طور معنی‌داری نسبت به گروه شاهدکاهش می‌یابد و به نظر می‌رسد که کاهش مرگ و میر نورونی ناشی از پروژسترون با اثر آن بر فاز ۵ ارتباط داشته باشد.

تشکر و قدردانی

پژوهشگران بر خود لازم می‌دانند از زحمات آقای یزدان‌دوست و مرکز کامپیوتر دانشکده پزشکی رفسنجان تشکر و قدردانی به عمل آورند.

References

[۱] خاکساری م، رضوانی م، سجادی مع، حسن‌شاهی ف: اثر استرادیول و پروژسترون در صرع در مدل کیندلینگ شیمیایی در موش صحرایی نر. مجله دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان، ۱۳۸۰، جلد اول، شماره اول، صفحات: ۳۶-۲۶.

[2] Represa A, Ben-Ari Y: Kindling is associated with the formation of novel mossy fiber synapses in the CA3 region. Exp *Brain Res.*, 1992; 92(1): 69-78.

[3] Backstrom T, Zetterlund B, Blom S, Romano M: Effects of intravenous progesterone infusions on the epileptic discharge frequency in women with partial epilrpsy. *Acta Neurol Scand.*, 1984; 69(4): 240-8.

[4] Bancorft JD, marilyn G: Theory and practice of Histological techniques, 5 th ed, Elsevier. 2002; 729-43.

[5] Ben Ari Y, Cossart R: Kainate, adouble agent that generates seizures:two decades of progress. *Trends Neurosci .*, 2000; 23(11): 580-7.

[6] Burkitt HG, Young B, Heath JW: Wheater's Functional Histology. A Text and colour Atlas. 3th ed , Churchill Livingstone, 1993; pp: 366-74.

[7] Buterbaugh GG: Acquestion of amygdala-kindled seizures in female rats: relationship between the effect of estradiol and intra-amygdaloid electrode locatieon. *Pharmacol Biochem Behave*., 1987; 28(2): 291-7.

[8] Callachan H, Cottrell GA, Hather NY, Lambert JJ, Nooney JM, Peters JA: Modulation of the

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-11-18]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1384.4.3.4.6]

GABA A receptor by progesterone metabolites. *Proc R Soc Lond B Biol Sci.,* 1987; 231(1264): 359-69.

[9] Drage MG, Holmes GL, Seyfried TN: Hippocampal neurons and glia in epileptic EL mice. *J Neurocytol*., 2002; 31(8-9):681-92.

[10] Freeman EW, Purdy RH, Coutifaris C, Rickels K, Paul SM: Anxiolytic metabolites of progesterone: correlation with mood and performance measures following oral progesterone administration to healthy female volunteers. *Neuroendocrinology,* 1993; 58(4): 478-84.

[11] Harrisson PR: Textbook, principle of internal medicine, 1998 14th ed. part fourteen; PP: 2317-2319.

[12] Herlog AG: Epilepsy and reproductive system steroids, PSY chosomatics. 1992; 40(2): 102-8.

[13] Houser CR :Neuronal loss and synaptic reorganization in temporal lobe epilepsy. *Adv Neurol.,* 1999; 79: 743-61.

[14] Lossin C, Wang DW, Rhodes TH, Vanoye CG, George ALJr: Molecular basis of an inherited epilepsy. *Neuron*, 2002; 34(6): 877-84.

[15] Mattson RH, Cramer JA: Epilepsy, sex hormones, and antiepileptic drugs. *Epilepsia*, 1985; 26 Suppl 1: S40-51.

[16] McEwen BS: Gonadal and adrenal steroids and the brain: implications for depression. P.239. In Halbreich U (ed):Hormones and Depression . Raven press , New York, 1987.

[17] McEwen BS :Steroid hormones: effect on brain development and function. *Horm Res*., 1992; 37Suppl3: 1-10.

[18] Morrell MJ : Epilepsy in women :the science of why it is special. *Neurology*, 1999; 53(4 Suppl1): S42-8.

[19] Nicoletti F, Speciale C, Sortino MA, Summa G, Caruso G, Patti F, et al: Comparative effects of estradiol benzoate, the antiestrogen clomiphene citrate, and the progestin medroxyprogesterone acetate on kainic acid–induced seizures in male and female rats. *Epilepsia,* 1985; 26(3): 252-7.

[20] Paul SM, Purdy RH: Neuroactives steroids. *FASEB J.,* 1992; 6(6): 2311-22.

[21] Raol YS, Budreck EC, Brooks-Kayal AR: Epilepsy after early-life seizures can be independent of hippocampal injury. *Ann Neurol*., 2003; 53(4): 503-11.

[22] Schipper HM: Sex Hormones in stroke, chorea, and anticonvulsant therapy. *Semin Neurol*., 1988; 8(3): 181-6.

[23] Shetty AK, Turner DA: Fetal hippocampal grafts containing CA3 cells restore host hippocampal glutamate decarboxylase-positive interneuron numbers in a rat model of temporal lobe epilepsy. *J Neurosci*., 2000; 20(23): 8788-801.

[24] Chen SS, Shen MR, Chen TG, Lai SL: Effect of antiepidleptic drugs on sperm motility of normal controls and epileptic patients with long-term therapy. *Epilepsia*, 1992; 33(1): 149-53.

[25] Tauboll E, Lindstrom S:The effect of progesterone and its metabolite 5 alpha-pregnan –3 alpha-o1-20 one on focal epileptic seizures in the cat's visual cortex in vivo. *Epilepsy Res*., 1993; 14(1): 17-30.

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-11-18]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1384.4.3.4.6]

[26] Teskey GC, Hutchinson JE, Kolb B: Sex differences in cortical plasticity and behavior following anterior cortical kindling in rats. *Cereb Cortex.,* 1999; 9(7): 675-82.

[27] Woolley CS, Wenzel HJ, Schwartzkroin PA: Estradiol increases the frequency of multiple synapse boutons in the hippocampal CA1 region of the adult female rat. *J Compar Neurol.,* 1996; 373(1): 108-17.

[28] Zhang X, Cui SS, Wallace AE, Hannesson DK, Schmued LC, Saucier DM, et al: Relations between Brain pathology and temporal lobe epilepsy. *J Neurosci.*, 2002; 22(14): 6052-61.

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-11-18]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1384.4.3.4.6]