The Neuroprotective Role of Progesterone in Traumatic Brain Injury; Reduction of Inflammatory Cytokines

Sajad Sahab Negah[1, 2], Arezou Eshaghabadi[1], Elham Mohammadzadeh[1, 3*]

[1]Shefa Neuroscience Research Center, Khatam Alanbia Hospital, Tehran, Iran
[2]Histology and Embryology Group, Basic Science Department, Faculty of Veterinary Medicine, Shiraz University, Shiraz, Iran
[3]Department of Biology and Anatomical Sciences, Faculty of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Article Info:

Received: **19 Sep 2015** ***Accepted*****: 31 Oct 2015**

ABSTRACT

Introduction: Traumatic brain injury (TBI) is one of the leading causes of death of men under the age of 35 that mostly occurs during the road accidents. Current clinical treatments cannot prevent the secondary brain damage induced by cytotoxicity. Progesterone, as a primary sex hormone, is a neuroprotective compound in TBI and stroke. Indeed, progesterone increases anti-oxidant activities, decreases inflammatory factors, and reduces the expression of inflammatory cytokine, which can prevent secondary brain injury and edema. ***Conclusion:*** This review focused on the preventive effect of progesterone on secondary brain injury and edema by modulation of inflammatory factors in TBI. Although, the exact mechanism of TBI has not been discovered, studies suggest that this hormone can be a safe treatment for TBI and other neurodegenerative diseases.

Key words:

1. Brain Injuries
2. Progesterone
3. Neuroprotective Agents

*** *Corresponding Author:*** Elham Mohammadzadeh

E-mail: *elhammohammadzadeh85@gmail.com*

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-10-12]

[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.3.4.139]

نقش حفاظت عصبی پروژسترون در آسیب مغزی پس از ضربه؛ کاهش سایتوکین‌های التهابی

سجاد سحاب نگاه[۲،۱]، آرزو اسحق آبادی[۱]، الهام محمدزاده[۳،۱*]

[۱] مرکز تحقیقات علوم اعصاب شفا، بیمارستان خاتم الانبیاء، تهران، ایران

[۲] بخش بافت‌شناسی و جنین‌شناسی، گروه علوم پایه، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شیراز، شیراز، ایران

[۳] گروه بیولوژی و علوم تشریح، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

اطلاعات مقاله:

تاریخ دریافت: ۲۸ شهریور ۱۳۹۴

تاریخ پذیرش: ۹ آبان ۱۳۹۴

چکیده

مقدمه: آسیب مغزی پس از ضربه یکی از علت‌های عمدهٔ مرگ مردان زیر ۳۵ سال است که عمدتاً در طی تصادف‌های جاده‌ای رخ می‌دهد. درمان‌های بالینی رایج نمی‌توانند از آسیب ثانویهٔ مغز ناشی از سایتوتوکسیتی پیشگیری کنند. پروژسترون به‌عنوان یک هورمون جنسی اولیه، یک ترکیب محافظت کنندهٔ عصبی در آسیب مغزی پس از ضربه و سکته می‌باشد. در واقع پروژسترون فعالیت‌های آنتی‌اکسیدانی را افزایش، عوامل التهابی را کاهش می‌دهد، و بیان سایتوکین التهابی را که می‌تواند مانع از آسیب ثانویهٔ مغزی و ادم شود کاهش می‌دهد. **نتیجه‌گیری:** این بررسی روی اثر پیشگیری کنندهٔ پروژسترون بر آسیب ثانویهٔ مغزی و ادم به وسیلهٔ تنظیم فاکتورهای التهابی در آسیب مغزی پس از ضربه متمرکز شد. اگر چه مکانیسم دقیق آسیب مغزی پس از ضربه کشف نشده است، مطالعات پیشنهاد می‌کنند که این هورمون می‌تواند یک درمان بی‌خطر برای آسیب مغزی پس از ضربه و دیگر بیماری‌های عصبی باشد.

کلید واژه‌ها:

۱. آسیب‌های مغزی
۲. پروژسترون
۳. عوامل محافظت عصبی

* **نویسنده مسئول:** الهام محمدزاده

آدرس الکترونیکی: *elhammohammadzadeh85@gmail.com*

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-10-12]

[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.3.4.139]

مقدمه

آسیب مغزی پس از ضربه (TBI)[1] علت اصلی مرگ و ناتوانی شدید در سراسر جهان است؛ از علل اصلی آن می‌توان به تصادفات اتومبیل و برخوردهای خشونت‌آمیز اشاره نمود که هزینه‌های مستقیم و غیرمستقیم زیادی را برای اجتماع دربر دارد. TBI منجر به آسیب‌های اولیه و ثانویه می‌گردد. آسیب‌های اولیه، بلافاصله پس از برخورد یا خونریزی اولیه ایجاد می‌شوند (۱) اما آسیب مغزی ثانویه، یک پاسخ تأخیری است که در اثر فرایندهای پیچیده‌ای از پاسخ‌های سلولی و مولکولی در برابر آسیب اولیه ایجاد می‌گردد (۲). در واقع، این نوع آسیب توسط آبشارهای متعددی از وقایع مولکولی و بیوشیمیایی رخ می‌دهد که منجر به التهاب نورونی، ادم مغزی و مرگ نورونی تأخیری می‌گردد.

هم آسیب‌های اولیه و هم ثانویه در نهایت می‌توانند منجر به مرگ سلولی و آسیب‌های غیرقابل بازگشت شوند (۴، ۳). در واقع، ورم مغزی یا تجمع آب در بافت مغز، یکی از رایج‌ترین عوارض به دنبال آسیب مغزی است (۵). ادم در ابتدا در طی چند دقیقه پس از آسیب ایجاد می‌گردد و در طی چندین روز بعد، شدیدتر می‌گردد. در TBI شدید، هیپرتانسیون[2] داخل جمجمه‌ای رخ می‌دهد، به این صورت که مغز در برابر سخت‌شامه ورم می‌کند و در صورتی که کنترل نگردد ممکن است سبب فقدان نورونی، تولید رادیکال‌های آزاد، آسیب مغزی ثانویه، فتق مغز[3] و سرانجام مرگ گردد. به همین علت، وجود یا عدم وجود ادم و کنترل پس از آسیب آن، ممکن است یکی از برجسته‌ترین عوامل در تعیین بهبود یک بیمار از آسیب مغزی باشد و منجر به بهبود طولانی‌مدت توانایی‌های شناختی، حسی و حرکتی در بیماران مبتلا به آسیب مغزی گردد (۸-۶).

درمان‌های رایج جهت محدود کردن ادم در این موارد شامل: مانیتول[4]، باربیتورات‌ها[5]، کورتیکواستروئیدها[6]، هیپرونتیلاسیون[7] و درناژ سیستم عصبی مرکزی (CNS)[8] است (۳). اما اکثر این درمان‌ها برای ادم محدود و مشکل‌ساز هستند، به‌عنوان مثال، مانیتول می‌تواند برای دورهٔ کوتاهی (حدود ۲۴ ساعت) پس از آسیب مغزی مؤثر باشد اما به‌عنوان یک درمان طولانی‌مدت برای استمرار ادم، پس از آسیب مناسب نیست و هنگامی که بیش از ۲۴ ساعت دریافت گردد، اثر معکوس می‌گذارد و با افزایش شکل‌گیری ادم، مرتبط است (۹). همچنین استفاده از کورتیکواستروئیدها مانند متیل پردنیزولون[9] با درمان‌های محدودی روبرو شده است (۱۰).

بر طبق مطالعهٔ Hall، دوزهای بسیار زیاد متیل پردنیزولن باید به صورت داخل وریدی دریافت شوند اما اگر دوز، خیلی بالا باشد اثر مفید آن از بین می‌رود زیرا دارو دارای اثرات دو جانبه[10] است (۱۵-۱۱). همچنین درمان باید بسیار سریع پس از آسیب (در طی ۸ ساعت اول) صورت گیرد تا مؤثر واقع گردد، زیرا جذب متیل پردنیزولن در بافت‌های آسیب‌دیده به‌سرعت در طی زمان کاهش می‌یابد. از سوی دیگر، مقادیر مورد نیاز برای به دست آوردن نتایج مفید مشکلاتی مانند افزایش قند خون، حالت‌های کاتابولیک و افزایش شیوع عفونت‌های جدی را ایجاد می‌کند (۱۷، ۱۶).

از سوی دیگر، مطالعات انجام شده نشان داده‌اند که جنسیت بیولوژیکی، شیوع، نتیجهٔ ایسکمی[11] و TBI را تحت تأثیر قرار می‌دهد. در اکثر گزارش‌های آزمایش‌های حیوانی مشخص شده است که جنس ماده، تمایل بیشتری به بهبودی نسبت به جنس نر پس از TBI دارد. کشف اینکه جنسیت و سیکل قاعدگی ممکن است بر پاسخ حیوانات به TBI تجربی اثر داشته باشد، در نهایت منجر به شناخت پروژسترون به‌عنوان یک عامل محافظت‌کنندهٔ نورونی گردید (۴).

پروژسترون یک هورمون استروئیدی است که به دلیل نقش آن در سیکل قاعدگی شناخته شده است. پروژسترون توسط تخمدان‌ها و جفت در زنان و توسط مغز تولید می‌شود و یک نقش بحرانی را در رشد نورونی در طی بارداری بازی می‌کند. در مغز مردان و زنان پروژسترون توسط اولیگودندروسیت‌ها و بعضی از نورون‌ها، تقریباً در مقادیر مساوی سنتز می‌شود (۱۸). گیرنده‌های پروژسترون به طور گسترده‌ای در مغز افراد بالغ و در حال تکامل، بیان می‌شوند، بنابراین نواحی مختلف مغز، هدف‌های طبیعی پروژسترون هستند. مطالعات نشان داده‌اند که سطح داخلی پروژسترون در موش‌های صحرایی ماده به میزان قابل‌ملاحظه‌ای، ادم مغزی را کاهش می‌دهد و مطالعات، گویای این هستند که جنسیت، بر نتیجهٔ عملکرد پس از آسیب مغزی تأثیرگذار است. زنان همیشه سطوح در حال گردشی از پروژسترون را دارند که حتی در سطوح نسبتاً پایین هم می‌تواند درجاتی از حفاظت عصبی را پس از آسیب مغزی موضعی، سبب شود (۳).

در واقع پروژسترون نه‌تنها به‌عنوان یک هورمون تولیدمثلی ماده در نظر گرفته می‌شود، بلکه به دلیل ویژگی‌های پلیوتروپیکی[12] که دارد به‌عنوان یک عامل محافظت‌کنندهٔ نورونی در مدل‌های حیوانی و انسانی در نظر گرفته می‌شود (۴). در واقع می‌توان گفت که پروژسترون یک نورواستروئید بالقوه است که علاوه بر تخمدان و جفت در زنان، توسط اولیگودندروسیت‌ها و نورون‌ها در سیستم عصبی مرکزی نیز سنتز می‌گردد (۱۹، ۷، ۴). Schumacher و همکاران نشان دادند که در طی بارداری، پروژسترون در طی تکامل نورونی، مغز جنین را در برابر استرس اکسیداتیو و واکنش‌های ایمنی التهابی حفظ می‌کند و فرض بر این است که بهبودی پس از آسیب CNS، در واقع تکرار وقایع قبل از تولد است (۲۰). Chen و همکاران، پروژسترون محلول در آب را به صورت داخل وریدی استفاده کردند و دریافتند که میزان آسیب و اختلال‌های رفتاری به طور معنی‌داری در گروه در معرض قرار گرفته با پروژسترون، کاهش می‌یابد. همچنین نشان داده شده است که پروژسترون سلول‌های شوان[13] را برای تولید میلین تحریک می‌کند؛ درحالی‌که گلیا اسکار[14] را در CNS کاهش می‌دهد (۲۲، ۲۱).

[1] Traumatic brain injury
[2] Hypertension
[3] Brain herniation
[4] Mannitol
[5] Barbiturates
[6] Corticosteroids
[7] Hyperventilation
[8] Central nervous system
[9] Methylprednisolone
[10] Biphasic
[11] Ischemia
[12] Pleiotropic
[13] Schwann cells
[14] Glia scar

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-10-12]
[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.3.4.139]

همان‌طور که گفته شد، ادم مغزی یکی از مهم‌ترین عوارض جانبی آسیب‌های مغزی تروماتیک است. Roof و همکاران نشان دادند که پروژسترون هنگامی که قبل و پس از آسیب دریافت شود، مفید است و این یافته‌ها از نظر بالینی دارای اهمیت می‌باشند، به دلیل اثرات مضری که ادم در صورت کنترل نشدن، روی CNS می‌گذارد. ادم مغزی به‌سرعت متعاقب TBI ایجاد می‌شود و با گذر زمان تشدید می‌گردد و مقادیر بیشتری از بافت مغز را فرا می‌گیرد (۸).

تحقیقات روی پروژسترون نشان داده است که این هورمون به‌عنوان یک درمان، پس از آسیب برای سکتهٔ مغزی و آسیب مغزی تروماتیک در مردان و زنان استفاده شده است (۲۳). به‌ویژه، پروژسترون می‌تواند یک درمان بهتری در مردان باشد، زیرا در صورت استفاده از آن، احتمال کمتری برای ایجاد بعضی از عوارض جانبی مرتبط با به کارگیری استروژن وجود دارد (۲۴، ۳). پروژسترون یک نورواستروئید[15] بالقوه است که در سیستم عصبی مرکزی سنتز می‌شود و پس از تزریق داخل وریدی، به‌سرعت وارد مغز می‌شود و در طی ۶۰ دقیقه به تعادل می‌رسد. این مطالعه و اکثر مطالعات حیوانی دیگر نشان داده‌اند که استفاده از تزریق داخل صفاقی پروژسترون، منجر به حضور هورمون در مغز با چنین سرعتی نمی‌گردد. چندین مطالعهٔ حیوانی نشان داده است که به کارگیری پروژسترون پس از TBI تجربی، آپوپتوز نورونی را کاهش می‌دهد و گلیوزیس را محدود می‌کند (۲۶، ۲۵، ۷).

در واقع، پروژسترون مکانیسم‌های متعددی را در محافظت نورونی و ترمیم، پس از انواع مختلف آسیب مغزی، تحت تأثیر قرار می‌دهد. تمام یافته‌ها از مطالعات متعدد نشان می‌دهند که تزریق پروژسترون منجر به کاهش مرگ نورونی، افزایش میلین‌سازی دوباره، افزایش بهبود عملکرد و یک کاهش سراسری در ادم مغزی می‌گردد (۲۷).

مکانیسم‌های اساسی اثرات محافظت نورونی پروژسترون

پروژسترون دارای مسیرهای پیام‌رسانی[16] مختلفی است که پیشنهاد می‌شود برای درمان‌های اختصاصی و آزمایش‌های جدید دارویی مورد توجه قرار گیرد. در واقع، پروژسترون ممکن است از سه طریق عمل کند: ۱- تنظیم رونویسی ژنی بعد از اتصال به گیرنده‌های انتخابی داخل سلولی پروژسترون ۲- فعال کردن آبشارهای پیام‌رسان از طریق گیرنده‌های اختصاصی غشایی (۳۰-۲۸) ۳- تنظیم فعالیت گیرندهٔ GABAA[17] از طریق متابولیسم آلوپرگننولون[18] (۳۱). در کشت مقطع طناب نخاعی آسیب‌دیده، پروژسترون، آزاد شدن LDH[19] را کاهش می‌دهد که این عمل آسیب غشایی را کاهش و یکپارچگی غشایی را افزایش می‌دهد.

آسیب غشایی که در ابتدای ضربه به مغز اتفاق می‌افتد، می‌تواند منجر به تأخیر در ترمیم و حتی مرگ سلولی شود. از دست دادن یکپارچگی غشاء، بسیاری از مسیرها را تحریک می‌کند و در نتیجه، منجر به آسیب‌های ثانویه سلولی می‌شود. بنابراین بسیاری از سلول‌ها که نمی‌میرند دچار آپوپتوز می‌شوند. ترمیم آسیب اولیهٔ غشاء که توسط ضربه ایجاد می‌شود، نه‌تنها سلول‌ها را از مرگ نجات می‌دهد بلکه آبشارهای ثانویه‌ای که در نهایت باعث مرگ می‌شود را مسدود می‌کند. درمان با پروژسترون در آسیب ایجاد شده در نخاع، نشان داد که میزان زنده ماندن نورون‌های حرکتی افزایش می‌یابد. در مطالعه‌ای بر روی کشت سلول‌های پورکنژ[20] مخچه، نشان داده شد که پروژسترون به طور غیرمستقیم از طریق فعالیت گیرندهٔ GABAA از تحریم گلوکز اکسیژن، جلوگیری می‌کند (۳۳، ۳۲).

به طور کلی، پروژسترون دارای اثرات پلیوتروپیکی است که می‌تواند به طور قابل‌ملاحظه‌ای آبشار آسیب مرتبط با TBI را تضعیف کند. آنالیزهای میکرو اری[21] نشان دادند که پروژسترون بیان تقریباً ۵۰۰ ژن درگیر در تنظیم التهاب، آپوپتوز و بازسازی عروقی را تحت تأثیر قرار می‌دهد (۳).

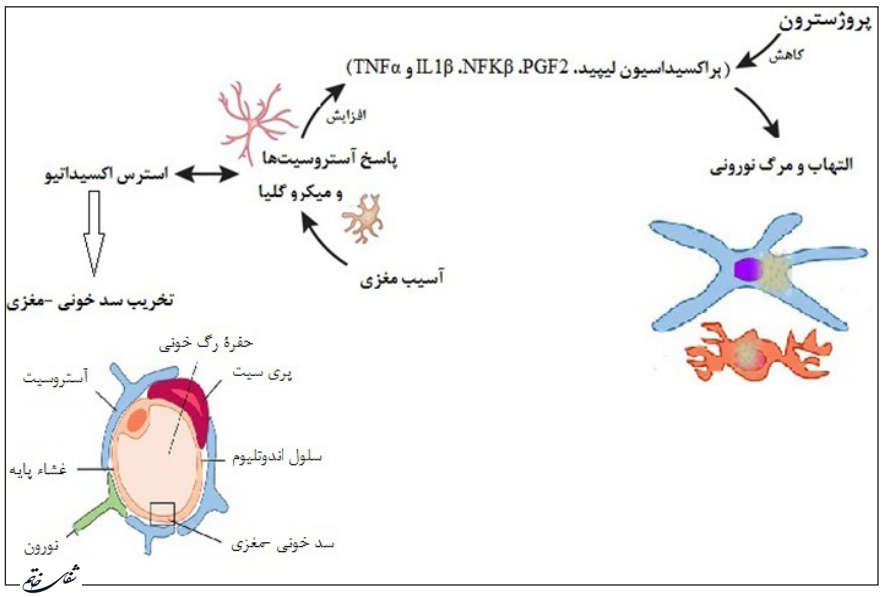
پروژسترون ادم وازوژنیک[22] و سایتوتوکسیک[23] پس از TBI، را کاهش می‌دهد. همچنین، پروژسترون ممکن است سطوح آکوآپورین ۴[24] (یک پروتئین غشایی کانال آب) را که می‌تواند به نوبهٔ خودش ادم مغزی را تعدیل کند، کاهش دهد، علاوه بر این جذب فعال یونی را از طریق Na+/K+ATPase و رشد عروقی مرتبط با عملکرد سد خونی -مغزی نشت کننده را پس از TBI، مهار کند، سطح وازوپرسین[25] را تعدیل می‌کند و التهاب نوروژنیک[26] را کاهش می‌دهد (۳۴)؛ همهٔ این پاسخ‌ها می‌توانند ادم مغزی را پس از TBI، کاهش دهند و می‌توانند منجر به بهبود نتایج عملکردی شوند (۴).

مطالعات بسیاری به بررسی شکست سد خونی -مغزی و فاکتورهای التهابی به‌عنوان عوامل ادم، پس از آسیب مغزی پرداخته‌اند. اسمیت و همکاران نشان دادند که پراکسیداسیون لیپید القاء شده توسط رادیکال اکسیژن، منجر به شکست سد خونی -مغزی می‌گردد (۳۵). Roof و همکاران نشان دادند که پروژسترون، شکست غشاء را از طریق مداخله با لیپید القاء شده توسط رادیکال‌های آزاد، کاهش می‌دهد (تصویر ۱)-(۸). پروژسترون ممکن است با تحت تأثیر قرار دادن القاء کنندهٔ آستروگلیال یا اجزای سلولی افکتور اندوتلیال BBB[27] (۳۶) یا توسط مهار رشد عروقی مرتبط با عملکرد نشت کنندهٔ BBB، پس از آسیب مغزی عمل کند (۳۸، ۳۷). از مکانیسم‌های احتمالی دیگری که توسط آن پروژسترون ممکن است سبب کاهش ادم گردد، می‌توان از فعالیت آن به‌عنوان یک روبندهٔ رادیکال آزاد (۳۹) و یا کاهش سطوح وازوپرسین یاد کرد (۴۰).

همچنین تعدادی از مطالعات نشان داده‌اند که اثر محافظتی پروژسترون بر روی BBB از طریق کاهش پراکسیداسیون لیپید و بیان ماتریکس متالوپروتئینازها (MMPs)[28] است. از سوی

[15] Neurosteroid
[16] Signaling
[17] gamma-Aminobutyric acid A
[18] Allopregnanolone
[19] Lactate dehydrogenase
[20] Purkinje cells
[21] Microarray
[22] Vasogenic
[23] Cytotoxic
[24] Aquaporins 4
[25] Vasopressin
[26] Neurogenic
[27] Blood brain barrier
[28] Matrix metalloproteinase

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-10-12]
[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.3.4.139]



تصویر ۱- نشان دهندهٔ تأثیر پروژسترون بر کاهش التهاب ناشی از آسیب پس از ضربهٔ مغزی می‌باشد. زمانی که آسیب مغزی ایجاد می‌شود سلول‌های آستروسیت و میکروگلیا پاسخ می‌دهند که نتیجهٔ آن افزایش فاکتورهای PGF2، NFKβ، IL1β و TNFα و ایجاد پراکسیداسیون لیپید می‌باشد؛ از طرفی استرس اکسیداتیو ایجاد شده، منجر به تخریب سد خونی -مغزی می‌گردد که با درهم شکستن غشاء سلولی، فاکتورهای فوق نیز افزایش می‌یابد. پروژسترون با جلوگیری از ایجاد پراکسیداسیون لیپید و کاهش فاکتورهای PGF2، NFKβ، IL1β و TNFα منجر به کاهش التهاب و مرگ نورونی می‌شود.

دیگر، مطالعات متعدد نشان داده است که پروژسترون بر روی فاکتورهای التهابی نیز تأثیر می‌گذارد و بیان این فاکتورها را کاهش می‌دهد. از آنجایی که واسطه‌های التهابی شامل PGE2[29]، C3[30]، COX2[31]، NF-kB[32] و TNFα[33] متعاقب TBI در ارتباط با از هم گسیختگی BBB هستند، بنابراین مطالعات بسیاری بر تأثیر پروژسترون روی این واسطه‌های التهابی و ارتباط آن‌ها با بهبود BBB انجام شده است (۴۱، ۲۹).

اثر پروژسترون بر PGE2

در طی فرایند التهاب پست تروماتیک، محصولات متابولیک اسید آراشیدونیک مانند پروستاگلاندین‌ها[34]، پروستاسایکلین‌ها[35] و ترومبوکسان‌ها[36] آزاد می‌گردند. این متابولیت‌ها سبب تشدید آسیب می‌گردند (۴۲). بیان بیش از حد PGE2 تولید شده توسط COX2، که یک مرحلهٔ متابولیک بحرانی را در بیوسنتز PGE2 تنظیم می‌کند، یک تعیین کنندهٔ مهم سمّیت سلولی[37] مرتبط با التهاب متعاقب آسیب به مغز است (۴۱، ۴۳). PGE2 سبب تولید میزان بالایی از ROS می‌گردد که اثرات مضری بر روی لیپیدها، پروتئین‌ها و DNA دارد و سبب شکست BBB متعاقب TBI می‌گردد (۴۴). نتایج Si و همکاران نشان داد که پروژسترون سطوح بیان PGE2 را کاهش می‌دهد و از این طریق سبب کاهش سطح آسیب ایجاد شده می‌گردد (تصویر ۱).

اثر ضد التهابی پروژسترون از طریق C3

C3 یک پروتئین ۱۸۵ کیلودالتونی است که به صورت پروتئولیتیکی[38] به قطعات فعال ۱۲۰ کیلو دالتونی، ۷۵ کیلودالتونی، ۴۲ کیلودالتونی و ۹ کیلودالتونی تجزیه می‌گردد (۴۵، ۴۴). Pettus و همکاران گزارش نمودند که شدت باند در وسترن بلاتینگ در درمان پروژسترونی پس از آسیب، به‌ویژه در قطعات ۹ و ۷۵ کیلودالتونی کاهش یافت؛ اما غلظت کل C3 و قطعات دیگر آن با گروه شم مشابه بود. در حقیقت، زیرواحد ۹ کیلو دالتونی C3، که به آنافیلاتوکسین[39] یا C3a معروف است، یک عامل التهابی است که سبب فعال شدن سلول‌های ایمنی و تولید سایتوکین‌ها و تنگ کننده‌های عروقی و منجر به نفوذپذیری عروقی می‌گردد. از سوی دیگر زیرواحد ۷۵ کیلودالتونی (C3b) در ترکیب با دیگر کوفاکتورها[40]، آنزیم C3 کانورتاز را شکل می‌دهد که مسئولیت فعالسازی پروتئولیتیک و شکست C3 و سپس شکل‌گرفتن C3a را بر عهده دارد (۲۹).

در واقع مطالعات نشان داده‌اند که پروژسترون عامل تسهیل کنندهٔ تجزیه (DAF)[41] را، که یک پروتئینی است که سرهم شدن و تسهیل تخریب C3 کانورتاز[42] که C3 را فعال می‌کند و مسیرهای کمپلمان را تقویت می‌کند، افزایش می‌دهد (۴۸-۴۶). بنابراین فرضیه‌ای که در اینجا توسط Kaul و همکاران مطرح گردید این است که پروژسترون می‌تواند DAF یا مهارکننده‌های شبه DAF مسیرهای کمپلمان را افزایش دهد که منجر به کاهش نیمه عمر C3b و در نهایت جلوگیری از تشکیل شدن قطعهٔ پیش التهابی C3a گردد (۴۹). این فرضیه نه‌تنها نتایج Pettus و همکاران را تأیید کرد، بلکه روشن کرد که پروژسترون چطور فعالیت‌های ضدالتهابی را میانجیگری می‌کند.

[29] Prostaglandin E2
[30] Complement component 3
[31] Cyclooxygenase-2
[32] Nuclear factor kappa B
[33] Tumor necrosis factor alpha
[34] Prostaglandins
[35] Prostacyclins
[36] Thromboxanes
[37] Cytotoxicity
[38] Proteolytic
[39] Anaphylatoxin
[40] Cofactors
[41] Decay-accelerating factor
[42] Conortaz

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-10-12]
[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.3.4.139]

اثرات مهاری و تنظیم کاهشی پروژسترون بر روی NF-kB و COX 2

Cutler و همکاران در مطالعه‌ای که بر روی موش‌های صحرایی مسن انجام دادند، نشان دادند که پروژسترون توسط جلوگیری از بیان واسطه‌های التهابی شامل COX 2، IL-6[43] و NF-kB متعاقب TBI التهاب را کاهش می‌دهد (۵۰). NF-kB یک عامل مؤثر در آسیب CNS است. مطالعات نشان دادند که استروئیدها جزء تنظیم کننده‌های اصلی فعالیت NF-kB هستند (۲۹). در واقع، پروژسترون از طریق گسترش تولید مهارکنندهٔ داخلی NF-kB (IKB)[44]، رونوشت‌های میانجیگری شده توسط NF-kB را مهار می‌کند (تصویر ۱)-(۵۱).

همچنین مطالعه روی اثرات ضد التهابی پروژسترون بر بافت تولیدمثلی زنان، نشان داده است که پروژسترون سبب تنظیم کاهشی COX2 توسط NF-kB می‌گردد (۵۳، ۵۲). مکانیسم اثر پروژسترون به این صورت است که هنگامی که پروژسترون حضور دارد، گیرندهٔ آن یک هتروداپمری را با زیرواحد p65 NF-kB تشکیل می‌دهد و اتصال هر نوع فاکتور رونویسی را به جایگاه اتصال، مهار می‌کند. دیده شده است که پروژسترون ۴۸ ساعت پس از آسیب، بیان زیرواحد NF-kB p65 را بدون تحت تأثیر قرار دادن زیرواحد p50 مهار می‌کند و از سوی دیگر به دلیل اینکه NF-kB در داخل سیتوپلاسم یا به صورت همودایمر p50 و یا هتروداپمر p50-p65 وجود دارد و تنها هتروداپمر، رونویسی را آغاز می‌کند و همودایمر غیرفعال باقی می‌ماند؛ بنابراین با توجه به اینکه پروژسترون غلظت مونومر p65 را کاهش می‌دهد، در واقع تجمع هتروداپمر p50-p65 را کاهش می‌دهد و سبب افزایش همودایمر غیرفعال p50-p50 می‌گردد و بدین صورت رونویسی التهاب با واسطهٔ NF-kB کاهش می‌یابد (۵۵، ۵۴).

اثرات مهاری پروژسترون بر روی ادم مغزی

الف- تأثیر بر روی IL1β و TNFα

از سوی دیگر IL1β و TNFα، سایتوکین‌های اصلی پیش التهابی هستند که سبب شکل‌گیری ادم مغزی و از بین رفتن نورون‌ها می‌گردند (۵۷، ۵۶). مطالعات متعدد نشان دادند که افزایش سایتوکین‌های التهابی به طور قابل‌ملاحظه‌ای سبب تشدید آسیب مغزی ایسکمیک، پس از ضربه و اگزیتوتوکسیک[45] می‌گردد (۶۰-۵۸). وجود IL1β داخل مغزی منجر به شکست BBB و در نهایت ادم مغزی و مرگ سلولی ثانویه می‌گردد (۶۲، ۶۱). همچنین TNFα به صورت مستقیم BBB را تخریب می‌کند و منجر به ادم مغزی وازوژنیک[46] می‌گردد (۶۵-۶۳).

Shohami و همکاران نشان دادند که جلوگیری از فعالیت TNFα موجب کاهش تشکیل ادم مغزی و بهبود عملکرد حرکتی پس از TBI می‌شود (۶۶). تولید این سایتوکین‌های التهابی بلافاصله پس از آسیب، قبل از تهاجم نوتروفیل‌های محیطی رخ می‌دهد. بنابراین تصور می‌گردد که تولید اولیهٔ این سایتوکین‌های پیش التهابی توسط سلول‌های مقیم CNS که به احتمال زیاد میکروگلیاها و نورون‌ها هستند، صورت می‌گیرد (۶۷، ۶۳، ۵۶). مطالعات مختلف In vitro نشان دادند که پروژسترون و آلوپرگننولون، تولید و فعالیت سایتوکین‌های پیش التهابی IL1β و TNFα را مهار می‌کنند. در واقع، پروژسترون مانع ازفعالسازی میکروگلیا می‌گردد و تولید و بیان IL1β، TNFα و اکسید نیتریک القاء

جدول ۱- اثرات محافظت نورونی پروژسترون و کاهش ادم مغزی متعاقب TBI.

کاهش سایتوکین‌های التهابی	توضیحات
کاهش PGE2	پروژسترون توسط کاهش PGE2 سبب کاهش تولید ROS می‌گردد که اثرات مضر بر روی لیپیدها، پروتئین‌ها و DNA دارد و سبب شکست BBB پس از TBI می‌گردد.
کاهش نیمه عمر C3b و جلوگیری از تشکیل قطعهٔ پیش التهابی C3a	پروژسترون توسط افزایش DAF یا مهارکننده‌های شبه DAF مسیرهای کمپلمان می‌تواند منجر به کاهش نیمه عمر C3b و در نهایت جلوگیری از تشکیل شدن قطعهٔ پیش التهابی C3a گردد.
مهار رونوشت‌های میانجیگری شده توسط NF-kB توسط گسترش تولید IKB	تشکیل یک هتروداپمر با زیرواحد NF-kB p65 توسط گیرندهٔ پروژسترون و کاهش تجمع هتروداپمر p65-p50 و در نهایت کاهش رونویسی التهاب با واسطهٔ NF-kB
سبب تنظیم کاهشی COX2	از طریق اثر بر مسیر NF-kB
مهار تولید سایتوکین‌های پیش التهابیIL1β و TNFα	از طریق ممانعت از فعالسازی میکروگلیا
مهار بیان AQP4	تأثیر بر روی AQP4 از طریق مهار بیان IL-6 کاهش ادم مغزی از طریق مهار HIF-1α که القاء کنندهٔ AQP4 می‌باشد. کاهش ادم مغزی توسط تأثیر مستقیم بر AQP4 از طریق مکانیسم‌های ژنومیک و غیر ژنومیک

[43] Interleukin 6
[44] Inhibitor of kappa B
[45] Excitotoxicity
[46] Vasogenic

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-10-12]
[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.3.4.139]

شده توسط IL1β را در کشت‌های سلولی مختلف کاهش می‌دهد (تصویر ۱و جدول ۱)-(۷۰-۶۸).

ب- تأثیر بر روی Aquaporin و IL-6

در مطالعات اخیر نشان داده شده است که آکواپورین‌ها (AQPs)[47] در پاتوفیزیولوژی[48] ادم مغزی شرکت می‌کند (۷۲، ۷۱). AQPs، کانال‌های آبی هستند که یک مسیر حیاتی را برای انتقال آب به داخل انواع زیادی از سلول‌ها مهیا می‌کنند (۷۳). ثابت شده است که AQP4 یکی از اعضاء خانوادهٔ AQPs می‌باشد که به طور اصلی در مغز بیان می‌شود و نقش مهمی در پیشرفت ادم مغزی بازی می‌کند (۷۴). شواهدی مبنی بر اینکه AQP4 هم در تشکیل ادم مغزی و هم در پاکسازی آن نقش دارد، وجود دارد. با این حال، مطالعات اخیر نشان دادند که بیان AQP4 به طور قابل‌توجهی در ادم مغزی افزایش می‌یابد که پیشنهاد می‌کنند این کانال نقش مهمی در ادم مغزی دارد (۷۵، ۷۲). طی مطالعه‌ای نشان داده شد که موش‌هایی با نقص AQP4 دارای ادم مغزی کمتری هستند و میزان زنده ماندن آن‌ها متعاقب ایسکمی مغزی نسبت به گروه کنترل بیشتر است (۷۶).

از سوی دیگر التهاب ناشی از آسیب مغزی پس از ضربه، منجر به افزایش اینترلوکین ۶ (IL-6) می‌گردد (۷۷). چندین مطالعه نشان دادند که افزایش IL-6 ممکن است در پیشرفت ادم مغزی شرکت کند (۷۹، ۷۸). برخی از سایتوکین‌ها بر روی AQP4 تنظیم افزایشی دارند. به‌عنوان مثال طی یک مطالعهٔ تجربی، نشان داده شده است که تزریق IL1β به داخل مغز، منجر به افزایش بیان AQP4 از طریق NF-kB می‌شود (۸۰). همان گونه که در بالا ذکر شد، پروژسترون می‌تواند ادم مغزی ناشی از ضربهٔ مغزی را کاهش دهد و روند ترمیم را بهبود بخشد. یافته‌های جدید نشان می‌دهند که تزریق استروژن و پروژسترون منجر به کاهش سایتوکین‌های التهابی شده و مرگ سلولی را بعد از آسیب ضربهٔ مغزی کاهش می‌دهد (۸۳-۸۱). گزارش شده است که میزان AQP4 متعاقب تجویز پروژسترون تغییر می‌یابد (۸۵، ۸۴).

پروژسترون می‌تواند با مهار بیان AQP4 و یا اثر ضد التهابی (کاهش IL-6) منجر به کاهش ادم مغزی شود. سه مکانیسم محافظت نورونی پروژسترون جهت کاهش بیان AQP4 پیشنهاد شده است: ۱- سایتوکین‌ها منجر به افزایش بیان AQP4 می‌شوند (۸۶)، استروئیدها (پروژسترون و استروژن) ممکن است با مهار IL-6 بر بیان AQP4 تأثیر بگذارند. ۲- افزایش بیان HIF-1α[49] نقش مهمی در ادم مغزی و تخریب سد خونی -مغزی دارد که ممکن است باعث افزایش AQP4 و MMP-9 پس از ضربهٔ مغزی گردد (۷۲). بنابراین پروژسترون ممکن است ادم مغزی را با مهار HIF-1α که القاء کنندهٔ AQP4 می‌باشد، کاهش دهد. ۳- در پایان، پروژسترون ممکن است با تأثیر مستقیم بر AQP4 از طریق مکانیسم‌های ژنومیک و غیر ژنومیک منجر به کاهش ادم مغزی گردد. با این حال مطالعات بیشتری جهت تأیید این مکانیسم‌ها نیاز می‌باشد.

اثرات وابسته به زمان پروژسترون بر مهار سایتوکین‌های پیش التهابی

مطالعهٔ He و همکاران نشان داد که اثرات پروژسترون و آلوپرگننولون در مهار سایتوکین‌های پیش التهابی، وابسته به زمان است یعنی به کارگیری این دو نورواستروئید، تنظیم افزایشی رونویسی ژنی و سنتز پروتئین IL1β و TNFα را در طی اولیه‌ترین زمان پس از آسیب (۳ ساعت برای سطح mRNA و ۴ ساعت برای پروتئین)، کاهش می‌دهد؛ اما درمان‌های نورواستروئیدی ۸ و ۱۲ ساعت پس از آسیب، افزایش‌های سایتوکینی را تحت تأثیر قرار نمی‌دهد (۵۶). از سوی دیگر، Roof و همکاران نشان دادند که درمان با پروژسترون ۲ ساعت پس از آسیب، نسبت به ۶ یا ۲۴ ساعت پس از آسیب، تأثیر بیشتری دارد (۸). در واقع با توجه به نتایج مطالعات انجام شده می‌توان دریافت که چرا درمان اولیه ترجیح داده می‌شود.

نتیجه‌گیری

ادم مغزی یک افزایش مایع در داخل بافت مغزی، می‌باشد که به انواع وازوژنیک و سیتوتوکسیک تقسیم می‌شود. ادم وازوژنیک نتیجهٔ اختلال سد خونی -مغزی می‌باشد که منجر به جمع شدن مایع در مغز می‌شود. ادم سیتوتوکسیک از افزایش مایع داخل سیتوپلاسم سلولی ایجاد می‌شود که در نتیجهٔ آسیب مغزی می‌باشد. در آسیب مغزی متوسط تا شدید، عدم درمان ادم مغزی، منجر به افزایش مرگ و میر می‌شود. روش‌های درمانی کنونی، ادم مغزی را به صورت مؤثر کنترل نمی‌کنند. بنابراین با توجه به این محدودیت، نیاز به روش‌های جدید جهت جلوگیری و کاهش ادم مغزی ضروری می‌باشد. یکی از روش‌های نوین جهت کاهش ادم مغزی استفاده از استروئیدها به‌خصوص پروژسترون می‌باشد. پروژسترون به مدت طولانی‌ای به‌عنوان هورمون اولیه در رفتارهای تولیدمثلی و مادری ایفاء نقش می‌کند و اکنون نقش آن به‌عنوان عوامل حفاظت کننده و بازسازی کنندهٔ عصبی در سکته و آسیب‌های مغزی تروماتیک در حال بررسی است (۳).

همان‌طور که گفته شد پروژسترون دارای عملکردهای بسیاری در بدن می‌باشد که بسته به ارگان هدف، نقش آن متفاوت می‌باشد. این هورمون بر سیستم‌های تولیدمثل و غدد درون‌ریز[50] تأثیر می‌گذارد که اعمال آن کاملاً شناخته شده است و نقش‌های مهمی را در سیکل قاعدگی و حفظ بارداری ایفاء می‌نماید. با پیشرفت مطالعات انجام شده نقش آن، به‌عنوان یک نورواستروئید در سیستم عصبی مرکزی شناخته شده است. در واقع، پروژسترون به طور طبیعی در مغز زنان و مردان به یک اندازه، وجود دارد. این هورمون جنسی در مغز بالغین، بر عملکرد نورونی توسط تنظیم بیان ژنی و فعالیت سلولی تأثیر می‌گذارد و از سوی دیگر، از طریق کاهش سایتوکین‌های التهابی که در به وجود آمدن ادم متعاقب آسیب مغزی نقش دارند، سبب بهبود ادم می‌گردد و با توجه به اینکه ادم مغزی یکی از جدی‌ترین

[47] Aquaporins
[48] Pathophysiology
[49] Hypoxia-inducible factor 1-alpha
[50] Endocrine

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-10-12]
[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.3.4.139]

عواقب آسیب مغزی است و خود می‌تواند آسیب‌های ثانویه‌ای را در پی داشته باشد، پروژسترون به این طریق، می‌تواند منجر به بهبود ادم و جلوگیری از آسیب‌های مغزی ثانویهٔ ایجاد شده متعاقب آسیب مغزی، گردد.

با وجود سال‌ها تلاش، هنوز درمان قطعی، جهت بهبود آسیب مغزی پس از ضربه وجود ندارد. بنابراین، با توجه به تولید پروژسترون توسط سلول‌های مغزی و وجود گیرنده‌های آن در مغز و نقش آن در کاهش ادم مغزی، از طریق کاهش سایتوکین‌های التهابی، پیشنهاد می‌گردد که تحقیقات بیشتری در این زمینه جهت یک راهکار درمانی بالینی صورت گیرد.

منابع

1. Ghadiri T, Sharifzadeh M, Khodagholi F, Modarres Mousavi SM, Hassanzadeh G, Zarrindast MR, et al. A novel traumatic brain injury model for induction of mild brain injury in rats. J Neurosci Methods. 2014; 233: 18-27.

2. Nourzad Z, Khazali H, Ghadiri T, Modarres Mousavi M, Karimzadeh F, Eshaghabadi A, et al. Neuroprotective effects of concomitant use of erythropoietin and progesterone in traumatic brain injury. Shefaye Khatam. 2014; 2 (2): 1-12.

3. Stein DG. Brain damage, sex hormones and recovery: a new role for progesterone and estrogen? Trends Neurosci. 2001; 24(7): 386-91.

4. Wei J, Xiao GM. The neuroprotective effects of progesterone on traumatic brain injury: current status and future prospects. Acta Pharmacol Sin. 2013; 34(12): 1485-90.

5. Mohammadzadeh E. P15: The edema is one of the most significant side effect of accident. Shefaye Khatam. 2016; 3(S3): 42-42.

6. Roof RL, Duvdevani R, Stein DG. Gender influences outcome of brain injury: progesterone plays a protective role. Brain Res. 1993; 607(1): 333-6.

7. Pascual JL, Murcy MA, Li S, Gong W, Eisenstadt R, Kumasaka K, et al. Neuroprotective effects of progesterone in traumatic brain injury: blunted in vivo neutrophil activation at the blood-brain barrier. Am J Surg. 2013; 206(6): 840-6.

8. Roof RL, Duvdevani R, Heyburn JW, Stein DG. Progesterone rapidly decreases brain edema: treatment delayed up to 24 hours is still effective. Exp Neurol. 1996; 138(2): 246-51.

9. Hossmann KA. Treatment of experimental cerebral ischemia. J Cereb Blood Flow Metab. 1982; 2(3): 275-97.

10. Bremer AM, Yamada K, West CR. Ischemic cerebral edema in primates: effects of acetazolamide, phenytoin, sorbitol, dexamethasone, and methylprednisolone on brain water and electrolytes. Neurosurgery. 1980; 6(2): 149-54.

11. Hall ED. Lipid antioxidants in acute central nervous system injury. Ann Emerg Med. 1993; 22(6): 1022-7.

12. Braughler JM, Hall ED. Lactate and pyruvate metabolism in injured cat spinal cord before and after a single large intravenous dose of methylprednisolone. J Neurosurg. 1983; 59(2): 256-61.

13. Braughler JM, Lainer MJ. The effects of large doses of methylprednisolone on neurologic recovery and survival in the Mongolian gerbil following three hours of unilateral carotid occlusion. Cent Nerv Syst Trauma. 1986; 3(2): 153-61.

14. Hall ED, Braughler JM. Acute effects of intravenous glucocorticoid pretreatment on the in vitro peroxidation of cat spinal cord tissue. Exp Neurol. 1981; 73(1): 321-4.

15. Hall ED, Braughler JM. Effects of intravenous methylprednisolone on spinal cord lipid peroxidation and (Na++ K+)-ATPase activity: Dose-response analysis during 1st hour after contusion injury in the cat. J Neurosurg. 1982; 57(2): 247-53.

16. Braughler JM, Hall ED. Uptake and elimination of methylprednisolone from contused cat spinal cord following intravenous injection of the sodium succinate ester. J Neurosurg. 1983; 58(4): 538-42.

17. Hall ED. Neuroprotective actions of glucocorticoid and nonglucocorticoid steroids in acute neuronal injury. Cell Mol Neurobiol. 1993; 13(4): 415-32.

18. Mohammadzadeh E, Sahab Negah S, Eshaghabadi A. P12: progesterone act as neuroprotective in traumatic brain injury. Shefaye Khatam. 2016; 3(S3): 39-39.

19. Xu FF, Sun S, Ho AS, Lee D, Kiang KM, Zhang XQ, et al. Effects of progesterone vs. dexamethasone on brain oedema and inflammatory responses following experimental brain resection. Brain Inj. 2014; 28(12): 1594-601.

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-10-12]

[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.3.4.139]

20. Schumacher M, Robel P, Baulieu EE. Development and regeneration of the nervous system: a role for neurosteroids. Dev Neurosci. 1996; 18(1-2): 6-21.

21. Chen J, Chopp M, Li Y. Neuroprotective effects of progesterone after transient middle cerebral artery occlusion in rat. J Neurol Sci. 1999; 171(1): 24-30.

22. Mohammadzadeh E. P20: progesterone in tbi treatment. Shefaye Khatam. 2016; 3 (S3): 47-47.

23. Maghool F, Khaksari M, Asadi karam G. P10: effects of female gonadal hormones on neuromedin s and its receptor following experimental traumatic brain injury. Shefaye Khatam. 2015; 2 (S3): 60-60.

24. Soltani Z, Mofid B, Shahrokhi N, Khaksari M, Karamouzian S, Nakhaeei N, et al. P7: salutary effects of progesterone for traumatic brain injury. Shefaye Khatam. 2015; 2 (S3): 57-57.

25. Nourzad Z, Ghadiri T, Eshaghabadi A, Modarres Mousavi M. P58: neurological outcomes after traumatic brain injury affected by concomitant administration of progesterone and erythropoietin. Shefaye Khatam. 2015; 2 (S3): 108-108.

26. Nourzad Z, Ghadiri T, Modarres Mousavi M, Karimzadeh F, Eshaghabadi A, Hosseini Ravandi H, et al. P86: effect of concomitant use of erythropoietin and progesterone in traumatic brain injury. Shefaye Khatam. 2015; 2 (S3): 136-136.

27. Sahab Negah S, Khaksar Z, Modarres Mousavi M, Jahanbazi Jahan-Abad A, Eshaghabadi A, Hossini Ravandi H. P16: the role of astrocyte in traumatic brain injury. Shefaye Khatam. 2016; 3 (S3): 43-43.

28. Lösel RM, Falkenstein E, Feuring M, Schultz A, Tillmann HC, Rossol-Haseroth K, et al. Nongenomic steroid action: controversies, questions, and answers. Physiol Rev. 2003; 83(3): 965-1016.

29. Pettus EH, Wright DW, Stein DG, Hoffman SW. Progesterone treatment inhibits the inflammatory agents that accompany traumatic brain injury. Brain Res. 2005; 1049(1): 112-9.

30. Mani S. Signaling mechanisms in progesterone-neurotransmitter interactions. Neuroscience. 2006; 138(3): 773-81.

31. Belelli D, Lambert JJ. Neurosteroids: endogenous regulators of the GABA(A) receptor. Nat Rev Neurosci. 2005; 6(7): 565-75.

32. Ardeshiri A, Kelley M, Korner I, Hurn P, Herson P. Mechanism of progesterone neuroprotection of rat cerebellar Purkinje cells following oxygen-glucose deprivation. Eur J Neurosci. 2006; 24(9): 2567-74.

33. Labombarda F, Ghoumari AM, Liere P, De Nicola AF, Schumacher M, Guennoun R. Neuroprotection by steroids after neurotrauma in organotypic spinal cord cultures: a key role for progesterone receptors and steroidal modulators of GABA(A) receptors. Neuropharmacology. 2013; 71: 46-55.

34. Chaplin ER, Free RG, Goldstein GW. Inhibition by steroids of the uptake of potassium by capillaries isolated from rat brain. Biochem Pharmacol. 1981; 30(3): 241-5.

35. Smith SL, Andrus PK, Zhang JR, Hall ED. Direct measurement of hydroxyl radicals, lipid peroxidation, and blood-brain barrier disruption following unilateral cortical impact head injury in the rat. J Neurotrauma. 1994; 11(4): 393-404.

36. Wolff JE, Laterra J, Goldstein GW. Steroid inhibition of neural micro vessel morphogenesis in vitro: receptor mediation and astroglial dependence. J Neurochem. 1992; 58(3): 1023-32.

37. Plum F, Alvord EC, Posner JB. Effect of steroids on experimental cerebral infarction. Arch Neurol. 1963; 9(6): 571-3.

38. Naderi V, Khaksari M, Maghool F. P6: neuroprotective effect of estrogen against brain edema and blood brain barrier disruption: roles of estrogen receptors α and β. Shefaye Khatam. 2015; 2(S3): 56-56.

39. Olson JJ, Poor MM, Beck DW. Methylprednisolone reduces the bulk flow of water across an in vitro blood-brain barrier. Brain Res. 1988; 439(1): 259-65.

40. Attella MJ, Nattinville A, Stein DG. Hormonal state affects recovery from frontal cortex lesions in adult female rats. Behav Neural Biol. 1987; 48(3): 352-67.

41. Si D, Li J, Liu J, Wang X2, Wei Z, Tian Q, et al. Progesterone protects blood-brain barrier function and improves neurological outcome following traumatic brain injury in rats. Exp Ther Med. 2014; 8(3): 1010-4.

42. Knöferl MW, Diodato MD, Schwacha MG, Cioffi WG, Bland KI, Chaudry IH. Cyclooxygenase-2-mediated regulation of kupffer cell interleukin-6 production following trauma-hemorrhage and subsequent sepsis. Shock. 2001; 16(6): 479-83.

43. Buccellati C, Folco G, Sala A, Scelsi R, Masoero E, Poggi P, et al. Inhibition of prostanoid synthesis protects against neuronal damage induced by focal ischemia in

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-10-12]

[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.3.4.139]

rat brain. Neurosci Lett. 1998; 257(3): 123-6.

44. Beaumont A, Marmarou A, Fatouros P, Corwin F. Secondary insults worsen blood brain barrier dysfunction assessed by MRI in cerebral contusion. Acta Neurochir Suppl. 2002; 81: 217-9.

45. Keeling K, Hicks R, Mahesh J, Billings B, Kotwal G. Local neutrophil influx following lateral fluid-percussion brain injury in rats is associated with accumulation of complement activation fragments of the third component (C3) of the complement system. J Neuroimmunol. 2000; 105(1): 20-30.

46. Brodbeck WG, Mold C, Atkinson JP, Medof ME. Cooperation between decay-accelerating factor and membrane cofactor protein in protecting cells from autologous complement attack. T J Immunol. 2000; 165(7): 3999-4006.

47. Rinder CS, Rinder HM, Johnson K, Smith M, Lee DL, Tracey J, et al. Role of C3 cleavage in monocyte activation during extracorporeal circulation. Circulation. 1999; 100(5): 553-8.

48. van Beek J, van Meurs M, t Hart BA, Brok HP, Neal JW, Chatagner A, et al. Decay-accelerating factor (CD55) is expressed by neurons in response to chronic but not acute autoimmune central nervous system inflammation associated with complement activation. J Immunol. 2005; 174(4): 2353-65.

49. Kaul A, Nagamani M, Nowicki B. Decreased expression of endometrial decay accelerating factor (DAF), a complement regulatory protein, in patients with luteal phase defect. Am J Reprod Immunol. 1995; 34(4): 236-40.

50. Cutler SM, Cekic M, Miller DM, Wali B, VanLandingham JW, Stein DG. Progesterone improves acute recovery after traumatic brain injury in the aged rat. J Neurotrauma. 2007; 24(9): 1475-86.

51. Wissink S, Van Heerde E, Van der Burg B, Van der Saag P. A dual mechanism mediates repression of NF-κB activity by glucocorticoids. Mol Endocrinol. 1998; 12(3): 355-63.

52. Allport V, Slater D, Newton R, Bennett P. NF-κB and AP-1 are required for cyclo-oxygenase 2 gene expression in amnion epithelial cell line (WISH). Mol Hum Reprod. 2000; 6(6): 561-5.

53. Allport V, Pieber D, Slater D, Newton R, White J, Bennett P. Human labour is associated with nuclear factor-κB activity which mediates cyclo-oxygenase-2 expression and is involved with the 'functional progesterone withdrawal'. Mol Hum Reprod. 2001; 7(6): 581-6.

54. Ghosh S, Karin M. Missing pieces in the NF-κB puzzle. Cell. 2002; 109(2): S81-S96.

55. Gu Z, Cain L, Werrbach-Perez K, Perez-Polo JR. Differential alterations of NF-κB to oxidative stress in primary basal forebrain cultures. Int J Dev Neurosci. 2000; 18(2): 185-92.

56. He J, Evans CO, Hoffman SW, Oyesiku NM, Stein DG. Progesterone and allopregnanolone reduce inflammatory cytokines after traumatic brain injury. Exp Neurol. 2004; 189(2): 404-12.

57. Sahab Negah S, Khaksar Z, Jahanbazi Jahan-Abad A, Eshaghabadi A, Modarres Mousavi M, Hossini Ravandi H. P21: is interleukin-1 beta correlated with intra cranial pressure after traumatic brain injury? Shefaye Khatam. 2016; 3 (S3): 48-48.

58. Lawrence CB, Allan SM, Rothwell NJ. Interleukin-1β and the interleukin-1 receptor antagonist act in the striatum to modify excitotoxic brain damage in the rat. Eur J Neurosci. 1998; 10(3): 1188-95.

59. Loddick SA, Rothwell NJ. Neuroprotective effects of human recombinant interleukin-1 receptor antagonist in focal cerebral ischaemia in the rat. J Cereb Blood Flow Metab. 1996; 16(5): 932-40.

60. Yamasaki Y, Matsuura N, Shozuhara H, Onodera H, Itoyama Y, Kogure K. Interleukin-1 as a pathogenetic mediator of ischemic brain damage in rats. Stroke. 1995; 26(4): 676-81.

61. Holmin S, Mathiesen T. Intracerebral administration of interleukin-1 β and induction of inflammation, apoptosis, and vasogenic edema. J Neurosurg. 2000; 92(1): 108-20.

62. Touzani O, Boutin H, Chuquet J, Rothwell N. Potential mechanisms of interleukin-1 involvement in cerebral ischaemia. J Neuroimmunol. 1999; 100(1): 203-15.

63. Knoblach SM, Fan L, Faden AI. Early neuronal expression of tumor necrosis factor-α after experimental brain injury contributes to neurological impairment. J Neuroimmunol. 1999; 95(1): 115-25.

64. Megyeri P, Ábrahám CS, Temesvári P, Kovács J, Vas T, Speer CP. Recombinant human tumor necrosis factor

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-10-12]

[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.3.4.139]

α constricts pial arterioles and increases blood-brain barrier permeability in newborn piglets. Neurosci Lett. 1992; 148(1): 137-40.

65. Stolpen AH, Guinan EC, Fiers W, Pober JS. Recombinant tumor necrosis factor and immune interferon act singly and in combination to reorganize human vascular endothelial cell monolayers. Am J Pathol. 1986; 123(1): 16-24.

66. Shohami E, Bass R, Wallach D, Yamin A, Gallily R. Inhibition of tumor necrosis factor alpha (TNFα) activity in rat brain is associated with cerebroprotection after closed head injury. J Cereb Blood Flow Metab. 1996; 16(3): 378-84.

67. Fan L, Young PR, Barone FC, Feuerstein GZ, Smith DH, McIntosh TK. Experimental brain injury induces expression of interleukin-1β mRNA in the rat brain. Brain Res Mol Brain Res. 1995; 30(1): 125-30.

68. Drew PD, Chavis JA. Female sex steroids: effects upon microglial cell activation. J Neuroimmunol. 2000; 111(1): 77-85.

69. Polan ML, Loukides J, Nelson P, Carding S, Diamond M, Walsh A, et al. progesterone and estradiol modulate interleukin-1 β messenger ribonucleic acid levels in cultured human peripheral monocytes. J Clin Endocrinol Metab. 1989; 69(6): 1200-6.

70. Salzman A, Linn S, Szabo C. Progesterone inhibits inducible nitric oxide synthase mRNA expression in human intestinal epithelial cells. Int J Mol Med. 2000; 6(2): 209-25.

71. Papadopoulos MC, Verkman A. Potential utility of aquaporin modulators for therapy of brain disorders. Prog Brain Res. 2008; 170: 589-601.

72. Higashida T, Kreipke CW, Rafols JA, Peng C, Schafer S, Schafer P, et al. The role of hypoxia-inducible factor-1α, aquaporin-4, and matrix metalloproteinase-9 in blood-brain barrier disruption and brain edema after traumatic brain injury: laboratory investigation. J Neurosurg. 2011; 114(1): 92-101.

73. Agre P, King LS, Yasui M, Guggino WB, Ottersen OP, Fujiyoshi Y, et al. Aquaporin water channels-from atomic structure to clinical medicine. J Physiol. 2002; 542(Pt 1): 3-16.

74. Tait MJ, Saadoun S, Bell BA, Papadopoulos MC. Water movements in the brain: role of aquaporins. Trends Neurosci. 2008; 31(1): 37-43.

75. Sun MC, Honey CR, Berk C, Wong NL, Tsui JK. Regulation of aquaporin-4 in a traumatic brain injury model in rats. J Neurosurg. 2003; 98(3): 565-9.

76. Bloch O, Manley GT. The role of aquaporin-4 in cerebral water transport and edema. Neurosurg Focus. 2007; 22(5): 1-7.

77. Hillman J, Åneman O, Persson M, Andersson C, Dabrosin C, Mellergård P. Variations in the response of interleukins in neurosurgical intensive care patients monitored using intracerebral microdialysis. J Neurosurg. 2007; 106(5): 820-5.

78. Tomás-Camardiel M, Venero J, Herrera A, De Pablos R, Pintor-Toro JA, Machado A, et al. Blood-brain barrier disruption highly induces aquaporin-4 mRNA and protein in perivascular and parenchymal astrocytes: Protective effect by estradiol treatment in ovariectomized animals. J Neurosci Res. 2005; 80(2): 235-46.

79. Vajtr D, Benada O, Kukacka J, Prusa R, Houstava L, Toupalik P, et al. Correlation of ultrastructural changes of endothelial cells and astrocytes occurring during blood brain barrier damage after traumatic brain injury with biochemical markers of blood brain barrier leakage and inflammatory response. Physiol Res. 2009; 58(2): 263-8.

80. Ito H, Yamamoto N, Arima H, Hirate H, Morishima T, Umenishi F, et al. Interleukin-1 β induces the expression of aquaporin-4 through a nuclear factor-κB pathway in rat astrocytes. J Neurochem. 2006; 99(1): 107-18.

81. Djebaili M, Guo Q, Pettus EH, Hoffman SW, Stein DG. The neurosteroids progesterone and allopregnanolone reduce cell death, gliosis, and functional deficits after traumatic brain injury in rats. J Neurotrauma. 2005; 22(1): 106-18.

82. Gibson CL, Murphy SP. Progesterone enhances functional recovery after middle cerebral artery occlusion in male mice. J Cereb Blood Flow Metab. 2004; 24(7): 805-13.

83. Shahrokhi N, Khaksari M, Soltani Z, Mahmoodi M, Nakhaee N. Effect of sex steroid hormones on brain edema, intracranial pressure, and neurologic outcomes after traumatic brain injury. Can J Physiol Pharmacol. 2010; 88(4): 414-21.

84. Guo Q, Sayeed I, Baronne LM, Hoffman SW, Guennoun R, Stein DG. Progesterone administration modulates AQP4 expression and edema after traumatic brain injury in male rats. Exp Neurol. 2006; 198(2): 469-78.

85. Shin JA, Choi JH, Choi YH, Park EM. Conserved

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-10-12]

[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.3.4.139]

aquaporin 4 levels associated with reduction of brain edema are mediated by estrogen in the ischemic brain after experimental stroke. Biochim Biophys Acta. 2011; 1812(9): 1154-63.

86. Ding Z, Zhang J, Xu J, Sheng G, Huang G. Propofol administration modulates AQP-4 expression and brain edema after traumatic brain injury. Cell Biochem Biophys. 2013; 67(2): 615-22.

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-10-12]

[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.3.4.139]