مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی سمنان- جلد ۹، شماره ٤ (پیاپی ۲۸) ، تابستان ۱۳۸۷

اثرات هورمون‌های استروئیدی جنسی بر ادم مغزی و فشار داخل جمجمه‌ای در مدل تجربی ترومای مغزی در موش سفید آزمایشگاهی

نادر شاهرخی[1*](M.Sc) ، محمد خاکساری[1] (Ph.D) ، زهرا سلطانی [1](M.Sc)، نوذر نخعی[2] (Ph.D)، مهدی محمودی [3](Ph.D) ، علی نعمتی[1] (G.P)

۱ – دانشگاه علوم پزشکی کرمان، مراکز تحقیقات علوم اعصاب وفیزیولوژی

۲ – دانشگاه علوم پزشکی کرمان، گروه پزشکی اجتماعی

۳ – دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان، گروه بیوشیمی

چکیده

سابقه و هدف: در مطالعه حاضر نقش هورمون‌های استروئیدی جنسی بر تغییرات ادم مغزی، فشار داخل جمجمه‌ای (ICP) و فشار پرفیوژن مغزی (CPP) پس از ضربه مغزی در موش‌های صحرایی ماده فاقد تخمدان بررسی شده است.

مواد و روش‌ها: دراین پژوهش از موش‌های صحرایی ماده نژاد آلبینو N – ماری که به طور تصادفی به ۵ گروه تقسیم شدند استفاده گردید. گروه‌های مورد مطالعه عبارتند از: ۱-کنترل، ۲- شم، ۳- حلال، ۴- استروژن (۱mg/kg)۵-پروژسترون (۸mg/kg). که در گروه‌های ۳ تا ۵، ترومای مغزی تجربی (TBI) به روش مارمارو القاء شد و۳۰ دقیقه بعد از ضربه هورمون‌ها به صورت داخل صفاقی تزریق شدند. ICP از طریق طناب نخاعی اندازه‌گیری شد و CPP با تفریق فشار متوسط شریانی از ICP محاسبه شد. نمرات نورولوژیک توسط پاسخ رفلکس‌های حرکتی، چشمی و تنفسی به دست آمد.

یافته‌ها: محتوای آب مغز بعد از TBI در گروه‌های استروژن و پروژسترون در مقایسه با حلال کاهش معنی‌داری نشان داد (P< ۰/ ۰۰۱). ICP در گروه‌های استروژن و پروژسترون به طور معنی‌داری در ۴ و۲۴ ساعت بعد از ضربه در مقایسه با حلال کاهش نشان داد (P< ۰/ ۰۰۱). CPP در گروه‌های استروژن و پروژسترون به طور معنی‌داری در۲۴ ساعت بعد از ضربه در مقایسه با حلال افزایش نشان داد (P < ۰/ ۰۰۱). هم‌چنین بررسی نمرات نورولوژیک (V.C.S) نشان داد که مقدار این نمرات در گروه‌های استروژن در یک ساعت (P<۰/۰۵) و۲۴ ساعت (P < ۰/ ۰۰۱) و پروژسترون در یک ساعت (P<۰/۰۱) بیش‌تر از گروه حلال است.

نتیجه‌گیری: نتایج این مطالعه نشان داد که دوزهای فارماکولوژیک استروژن و پروژسترون در موش‌های صحرایی ماده فاقد تخمدان برای درمان ICP افزایش یافته و CPP کاهش یافته و هم‌چنین کاهش خیز مغزی و افزایش نمرات نورولوژیک بعد از TBI مفید می‌باشند.

واژه‌های کلیدی: استروژن، پروژسترون، نوروپروتکتیو، فشار داخل جمجمه‌ای، فشار پرفیوزن مغز، خیز مغزی، پیامدهای نورولوژیک

مقدمه

ماشینی شدن زندگی و افزایش موتورسیکلت‌ها و اتومبیل‌های پرسرعت، به کار نبردن کمربند و کلاه ایمنی، رعایت نکردن قوانین ترافیکی، شرایط نامطلوب جاده‌ها و سوء استفاده از خطوط ویژه اتوبوس‌رانی از عوامل بسیار شایع ضربه‌های مغزی در ایران و به‌ویژه در شهرهای بزرگ

* نویسنده مسئول، تلفن: ۰۳۴۱-۳۲۲۰۰۸۱ نمابر: ۰۳۴۱- ۳۲۲۰۰۸۱

Email: nshahrokhisa@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۱۳۸۷/۵/۷ تاریخ پذیرش: ۱۳۸۷/۶/۲۷

Archive of SID

www.SID.ir

می‌باشند. یکی از آسیب‌هایی که در اثر ضربه مغزی (TBI) ایجاد می‌شود، کوفتگی (له شدگی) مغز می‌باشد که در این حالت نسج مغزی دچار آسیب می‌شود [۱]. گزارش شده است که ایسکمی مغزی ناشی از خیز مغزی علت عمده مرگ و ناتوانی ناشی از ضربه مغزی در چند روز اول پس از ضربه است و نشان داده شده است که مرگ و میر بیش‌تر به علت خیز مغزی است تا ایسکمی ناشی از خونریزی [۲]. بنابراین کاهش خیز مغزی عامل تعیین کننده و موثر در تسریع روند بهبودی در اختلالات ناشی از ضربات و انفارکتوس مغزی می‌باشد و به همین دلیل کوشش‌ها و مطالعات زیادی در ارتباط با تخفیف خیز مغزی ناشی از ضربه به سر صورت گرفته است [۳]. از جمله ترکیباتی که در این ارتباط استفاده شده اند، هورمون‌های جنسی مترشحه از تخمدان می‌باشند که به عنوان عوامل حفاظتی و هم‌چنین عامل رشد و تکثیر بافت عصبی در خیز و آسیب‌های مغزی مورد توجه قرار گرفته‌اند [۴].

از آنجایی که بعضی از مطالعات به نقش مثبت هورمون‌های جنسی [۶،۵] و بعضی دیگر بیان نمودند که این هورمون‌ها فاقد نقش هستند [۸،۷]. در مطالعه قبلی که در این گروه مطالعاتی انجام شد نقش هورمون‌های جنسی در کاهش خیز مغزی بعد از ضربه مغزی منتشر Diffuse traumatic bran injury (که شباهت زیادی به ضربات وارد شده به مغز انسان داشته و جراحت کامل مغز را شامل می‌شود) مورد تائید قرار گرفت [۹]. از سوی دیگر همه آسیب‌های ثانویه بلافاصله در هنگام ضربه مغزی رخ نمی‌دهند، بلکه این عوارض در مراحل بعدی و پس از ضربه رخ می‌دهند. علت اکثر این عوارض، خیز مغزی وازوژنیک می‌باشد که همراه با افزایش فشار داخل جمجمه‌ای (ICP) و کاهش بعدی در فشار پرفیوژن مغزی (CPP) است که در نهایت منجر به ایسکمی مغزی می‌شود. به طوری که از ۶۰۰۰۰ بیمار با جراحت مغزی در آمریکا که به بخش اورژانس می‌رسند، بیش از ۵۰ درصد آن‌ها دارای ICP بالا به هنگام ورود به اورژانس یا بعد از اینکه به اورژانس می‌رسند، می‌باشند [۱۰]. هم‌چنین اعلام شده است که حفظ یک CPP کافی به عنوان یک امر مهم و ضروری باید در جلوگیری از پیدایش آسیب ثانویه مغزی مد نظر قرار گیرد [۱۱] و به همین دلیل اندازه‌گیری ICP و CPP به صورت روتین در بیماران با آسیب شدید مغزی انجام می‌شود و از آنجایی که افزایش ICP منجر به افزایش ایسکمی و خیز مغزی می‌گردد [۱۲]، بنابراین کاهش آن می‌تواند منجر به کاهش خیز مغزی گردد.

با توجه به مطالب فوق و کاهش خیز مغزی توسط هورمون‌های جنسی، در مطالعه حاضر اولاً اثر این هورمون‌ها بر روی ICP و CCP در موش‌های صحرایی ماده بعد از ضربه مغزی ارزیابی گردید، تا نقش احتمالی آن‌ها به عنوان عوامل دخیل در مکانیسم‌های حفاظتی این هورمون‌ها، مورد ارزیابی قرار گیرد و ثانیاً بررسی این موضوع که شاید، این هورمون‌ها از طریق کاهش ICP باعث کاهش خیز مغزی شده‌اند، مورد سنجش قرار گرفت. هم‌چنین به علت این‌که ارتباط مستقیمی بین افزایشICP، خیز مغزی و پیامدهای ناخوشایند بعدی از قبیل نارسایی‌های نورولوژیک وجود دارد، در مطالعه حاضر بعد از ایجاد جراحت مغزی و مصرف هورمون‌های جنسی در موش صحرایی ماده، نمرات نورولوژیک (VCS) نیز تعیین و با موش‌های صحرایی غیرتروماتیک مقایسه شده است.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه مداخله‌ای ــ تجربی از ۵۰ سر موش صحرایی نژاد آلبینو N- ماری جنس ماده با وزن ۲۵۰-۲۰۰ گرم استفاده می‌شد. حیوان‌ها در شرایط دمایی۲۲-۲۰ درجه سانتی‌گراد و سیکل روشنایی ـ تاریکی ۱۲ ساعته در حیوان خانه دانشکده پزشکی کرمان نگهداری شدند و آب و غذا آزادانه در ا ختیار آن‌ها قرار داده می‌شد. این پژوهش طی مجوز شماره ۸۶/۶۵/کا کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی کرمان انجام گرفته است.

گروه‌های آزمایشی: حیوانات به ۵ گروه تقسیم شدند که تعداد حیوان‌ها در هر گروه ۱۰ سر بود. در تمامی گروه‌های

www.SID.ir

تحت درمان، داروهای مورد نظر ۳۰ دقیقه پس از تروما تجویز شد.

گروه‌ها عبارتند از: ۱-گروه کنترل: حیوان‌های ماده سالمی که تحت ضربه مغزی قرار نمی‌گرفتند. ۲- گروه شم (Sham): موش‌های صحرایی ماده‌ای که تخمدان‌های آن‌ها برداشته شد، بی‌هوش شده و زیر دستگاه ایجاد کننده ضربه مغزی قرار گرفتند.۳- گروه حلال (Vehicle): حیوان‌های که دو هفته بعد از اوارکتومی تحت ضربه مغزی قرار گرفتند و ۳۰ دقیقه پس ازضربه مغزی هم حجم داروی مصرفی حلال استروژن و پروژسترون (روغن کنجد و بنزیل الکل) به صورت داخل صفاقی (i.p) به آن‌ها تزریق شد [۱۴،۱۳]. ۴- گروه استروژن: حیوان‌هایی که دو هفته بعد از اوارکتومی تحت ضربه مغزی قرار گرفتند و ۳۰ دقیقه پس از ضربه مغزی استروژن به میزان (۱mg/kg) به صورت داخل صفاقی (i.p) تزریق شد [۱۴]. ۵- گروه پروژسترون: حیوان‌هایی که دو هفته بعد از اوارکتومی تحت ضربه مغزی قرار گرفتند و۳۰ دقیقه پس از ضربه مغزی پروژسترون به میزان (۸mg/kg) به صورت داخل صفاقی (i.p) به آن‌ها تزریق شد [۱۴].

داروهای مصرفی: استروژن و پروژسترون و حلال آن‌ها از شرکت دارویی ابوریحان (ایران) خریداری گردید.

روش برداشتن دو طرفه تخمدان (اوارکتومی): ابتدا حیوان تحت بی‌هوشی با ۶۰ mg/kg تیوپنتال به روش داخل صفاقی قرار گرفتند سپس قسمت تحتانی شکم تراشیده و برش افقی به طول ۴-۳ سانتی‌متر ایجاد می‌شد، بعد از آن پوست، فاشیا و عضلات شکم باز شده و چربی‌ها و روده کنار زده می‌شدند تا رحم و لوله‌های آن آشکار شوند. سپس لوله رحم و پایه عروقی تخمدان با نخ کاتکوت ۴، در ناحیه پروکسیمال گره زده می‌شد و از ناحیه دیستال قطع می‌گردد و این فرآیند در هر دو تخمدان انجام می‌شد در پایان ۲-۱ میلی‌لیتر محلول سالین داخل شکم ریخته و عضلات و پوست به ترتیب با نخ کاتکوت و سیلک ۰-۲ به روش پیوسته بخیه گردید و محل زخم توسط محلول بتادین ضد عفونی شد و حیوان‌ها تا دو ساعت تحت مراقبت ویژه قرار گرفتند و هیچ یک از آن‌ها حین عمل جراحی یا بعد از آن نمردند. به منظور جلوگیری از تداخل هورمونی ناشی از سیکل استروس، انجام اوارکتومی حداقل دو هفته قبل از هر عملیات دیگری انجام شد [۱۶،۱۵].

روش ایجاد ضربه مغزی: روش ایجاد ضربه مغزی متوسط (Moderate) از نوع منتشر (Diffuse) و به روش مارمارو (Marmarou) می‌باشد [۱۷]. نحوه عمل‌کرد دستگاه القای ضربه مغزی (ساخت گروه فیزیولوژی کرمان) بدین صورت بود که وزنه ۲۵۰ گرمی از ارتفاع ۲ متری در داخل یک لوله با سقوط آزاد بر روی سر حیوان بی‌هوش فرود می‌آمد، یک صفحه فلزی از جنس استیل به منظور پخش یکنواخت ضربه بر روی جمجمه قرار می‌گرفت، بعد از القای ضربه مغزی حیوان سریعاً به پمپ تنفسی حیوانات (animal respiratory، TSA compact، آلمان) وصل می‌شد و پس از برقراری تنفس خودبه‌خودی، حیوان از دستگاه ونتیلاسیون جدا و به قفس باز گردانده می‌شده و تحت مراقبت قرار می‌گرفت [۹ ، ۱۷].

تعیین محتوای آب مغز (Water content): برای اندازه‌گیری خیز مغزی از روش اندازه‌گیری محتوی آب مغز استفاده شد بدین طریق که در پایان ۲۴ ساعت پس از القای ضربه مغزی و بعد از بی‌هوشی بافت مغز حیوان خارج شد. ابتدا وزن بافت (وزن تر) اندازه‌گیری شده و سپس به مدت ۷۲ ساعت در درجه حرارت ۶۰ درجه سانتی‌گراد در گرم‌خانه (Memmert ، آلمان) گذاشته می‌شد تا آب آن تبخیر و بافت خشک به دست آید که بافت مجدداً وزن می‌شد (وزن خشک) و در نهایت با استفاده از فرمول زیر میزان محتوای آب بافت مغز به‌صورت درصد (٪) محاسبه می‌شد [۹، ۱۸].

$$\text{درصد محتوای آب مغز} = \frac{\text{وزن بافت تر} - \text{وزن بافت خشک}}{\text{وزن بافت تر}} \times ۱۰۰$$

ارزیابی ICP (فشار داخل جمجمه‌ای): ابتدا حیوان تحت بی‌هوشی با هالوتان قرار گرفت و سپس در ناحیه پشت حیوان بین زوائد خاری چهارمین و ششمین مهره کمری (L4-L6) در خط میانی پوست برش ایجاد شد ایلیوم (Ileum)

Archive of SID
www.SID.ir

به عنوان راهنما برای برش پوست استفاده می‌شد، زیرا سطح بالای ایلیوم مطابق با سطح بالای زائده خاری L6 می‌باشد سپس زیر یک لوپ زوائد خاری و لامینای L5 به طور دقیق expose شده و نیمه دمی لامینای L5 (شامل هر دو زائده لبه فوقانی) به طور دقیق برداشته شد و لیگامنت‌های زرد که در زیر لامینا قرار دارند نیز با دقت و بدون آسیب به سخت شامه برداشته شد. بعد از یک برش کوچک در غشاء آراکنوئید از طریق سخت شامه با استفاده از تزریق یک سوزن شماره ۲۵ ایجاد گردید سپس سیستم مونیتورینگ ICP نخاعی که از قبل ساخته (ساخت گروه فیزیولوژی کرمان) و آماده شده بود به صورت ذیل مورد استفاده قرار گرفت. انتهای لوله پلی اتیلن شماره ۱۰ (PE10) به طور آهسته به داخل فضای زیر cauda equind وارد و بر اساس مطالعه قبلی انجام شده انتهای دیستال (conus medolaris) از قسمت دمی L3 تا قسمت سری L4 می‌رسد میزان وارد کردن PE10 به داخل فضای زیر دم اسب بایستی کم‌تر از ۱۰ mm باشد. بعد از آن فضای مرده پس از لامینکتومی (Laminectony) با تکه‌های کوچک گاز استریل پر شده و جهت فیکس کردن اضافه می‌شد این روش به فیکس کردن لوله PE10 و ثابت کردن مهره کمری کمک می‌کند لوله MRE50 سیستم مونیتورینگ ICP کمری، در زیر پوست تعبیه شده و انتهای دیستال لوله MRE50 به پوست توسط بخیه جراحی فیکس می‌شد و زخم هم توسط بخیه جراحی بسته می‌شد و سپس این سیستم از طریق Stopcock به ترانسدیوسر فشار متصل شده و از طریق کاپلر مربوطه و توسط کامپیوتر روند ثبت فشار با استفاده از دستگاه MLS040LabTutor (ساخت شرکت AD instruments Pty Ltd، استرالیا) انجام گرفت. در تمامی حیوان‌های بی‌هوش ICP برای ۲۴ ساعت توسط کامپیوتر ثبت شد [۱۹].

ارزیابی فشار پرفیوژن مغزی (CPP): برای ارزیابی فشار پرفیوزن مغز ابتدا فشارهای سیستولی و دیاستولی حیوان به روش غیر تهاجمی با استفاده از دستگاه MLS040LabTutor (ساخت شرکت AD instruments Pty Ltd، استرالیا) اندازه‌گیری شد. فشار خون حیوان با قرار دادن دم حیوان در داخل کاف فشار سنج به طوری که قسمت حساس کاف بر روی شریان دمی قرار گرفته و در زمانی که نبض بدون وجود پارازیت قابل ثبت بود ارزیابی می‌شد مقادیر فشار خون از روی موج مربوط به فشار خون و با توجه به منحنی‌های Heart rate ونبض که هم‌زمان ثبت می‌شدند خوانده می‌شد. به این صورت که زمان شروع مجدد موج نبض (پس از باد کردن کاف) به عنوان فشار سیستولی و انتهای پایانی موج مربوط به فشار که با ثبات نسبی موج نبض تطبیق داشت به عنوان فشار دیاستولی تقریبی ارزیابی شد. میزان فشار خون قبل، ۱،۴و۲۴ ساعت بعد از تروما اندازه‌گیری شد و سپس فشار متوسط شریانی محاسبه می‌شد. از تفریق فشار متوسط شریانی (MAP) و فشار داخل جمجمه‌ای (ICP)، فشار پرفیوزن مغز (CPP=MAP-ICP) محاسبه گردید [۱۲].

ارزیابی پیامدهای نورولوژیک (Veterinary ComaScale یا V.C.S): پیامدنورولوژیک به صورت نمره (۱۵-۳)، که مجموع سه نمره عمل حرکتی(۸-۱)، عمل چشمی(۴-۱) وعمل تنفسی(۳-۱) بر اساس معیار V.C.S می‌باشد بر طبق جدول شماره ۱ اندازه‌گیری شد [۲۰]. هر چه این نمره بالاتر باشد پیامد نورولوژیک بهتر و هر چه پایین‌تر باشد پیامد نورولوژیک وخیم تر است. در این مطالعه این پیامد فوراً بعد از ضربه و در زمان‌های ۱،۴و۲۴ساعت بعد از ضربه اندازه‌گیری گردید [۲۰].

روش آماری: با استفاده ازآزمون Repeated measure mixed design تداخل بین زمان اندازه‌گیری ICP و گروه‌ها دیده شد (P<۰/۰۰۱ با تصحیح Greenhouse-Geisser) که به دنبال آن مقایسه میانگین داده‌ها در گروه‌های مختلف به تفکیک در زمان‌های مختلف به عبارتی در هر زمان (۰، ۱، ۴، ۲۴) با استفاده از آزمون آنالیز واریانس یک طرفه (AVOVA) انجام شد و در صورت معنی‌دار شدن آزمون اولیه، برای پی‌بردن به اختلاف بین گروه‌ها از آزمون Tukey استفاده شد. کلیه داده‌ها به صورت میانگین ± خطای معیار

Archive of SID

www.SID.ir

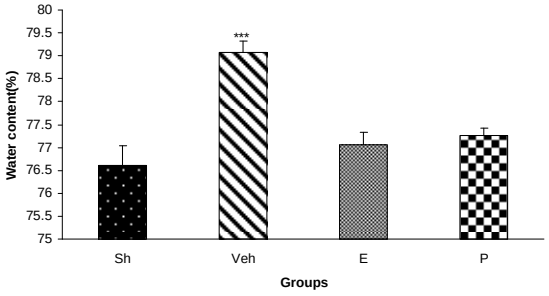
میـانگین (Mean ± SEM) بیـان شـد و نتـایج بـا P<۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

جدول ۱. نمرات نورولوژیک حیوانی

نمره	متغیر
	عمل حرکتی
۸	حرکت طبیعی
۷	خواب آلودگی خفیف با حرکات هدفدار خود بخودی
۶	خواب آلودگی، قادر به ایستادن نبودن، اما حالت خمیدگی سخت را حفظ می کند
۵	خواب آلودگی، پاسخ به نیشگون گرفتن (عقب کشیدن)، بلند کردن سر با توجه به محرکات بینایی، خمیدگی سخت وجود ندارد
۴	عقب کشیدن یا پا زدن در برابر نیشگون گرفتن
۳	پا زدن خودبخودی
۲	وضعیت مستقیم بدن (خودبخودی یا بواسطه محرکات)
۱	سست بودن نسبت به محرکات
	عمل چشمی
۴	باز
۳	در برابر تحریکات باز می شود
۲	رفلکسهای طبیعی پلک
۱	پلک به تحریکات پاسخ نمی دهد
	عمل تنفسی
۳	طبیعی
۲	آتاکسی
۱	آپنه

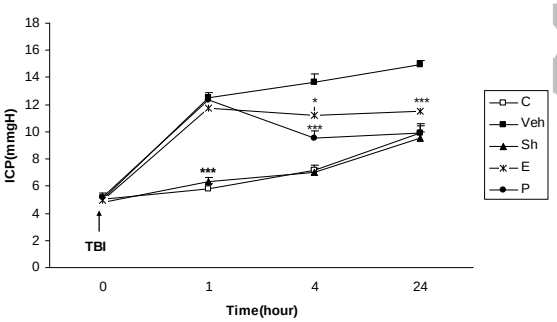
نتایج

نتایج حاصل از اثرات هورمون‌های جنسی استروئیدی بـر محتـوای آب مغـزی: در شـکل ۱ محتـوای آب مغـزی در گروه‌های مختلف مطالعه نشان داده شده است. میزان محتـوای آب مغـز در گـروه حـلال۰/۲۳ ±۷۹/۸ درصـد و شـم۰/۴۳ ±۷۶/۶۱ درصد است که از لحاظ آماری اختلاف معنی‌دار بین آن‌هـا وجـود دارد (P<۰/۰۰۱). هـم‌چنـین بعـد از تزریـق استروژن این میزان به ۰/۲ ±۷۷/۰۷درصـد وبعـد از تزریـق پروژسترون به ۰/۱۵±۷۷/۲۶ کاهش پیـدا کـرد کـه هـر دو دارای اختلاف معنی‌دار با حلال هستند (P<۰/۰۰۱).



شکل ۱. نمایش اثر استروژن و پروژسترون بر روی محتوای آب مغز (٪).
*** اختلاف معنی دار بین گروه حلال با سایر گروه ها با P< ۰/۰۰۱
Sh: شم، Veh: حلال، E: استروژن و P: پروژسترون.

نتایج حاصل از اثرات هورمـون‌هـای جنـسی اسـتروئیدی بـر ICP: در شکل ۲، میانگین ICP در گروه‌هـای مختلـف بـه تفکیک در زمان‌های مختلف با یکدیگر مقایـسه شـده اسـت. قبل از القاء تروما، میـزانICP در گـروه کنتـرل (۴/۳±۵/۸) بود که دارای اختلاف معنی‌دار با بقیه گروه‌ها نمی‌باشد امـا در یک ساعت بعد از TBI بین گروه کنتـرل (۴/۳±۵/۸) و شـم (۰/۲۹±۶/۳۵) با سه گروه دیگـر اخـتلاف معنـی‌دار وجـود



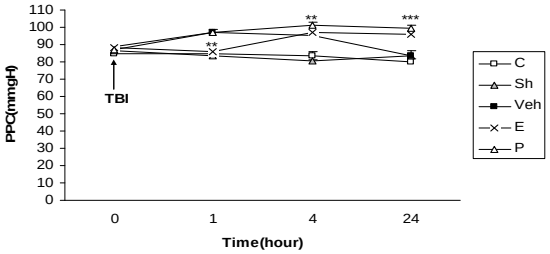
شکل ۲. مقایسه اثرات استروژن و پروژسترون بر روی ICP (mmHg) در زمان‌های مختلف بعد از TBI.
* اختلاف معنی دار بین گروه‌های استروژن با حلال در سـاعت ۴ بعـد از TBI (P<۰/۰۵)، *** اختلاف معنی داربین گروه کنترل و شـم بـا سـه گروه دیگر یـک سـاعت بعـد از TBI (P<۰/۰۰۱) هـم‌چنـین اخـتلاف معنـی‌دار بـین گـروه حـلال بـا گـروه هـای اسـتروژن در سـاعت ۲۴ و پروژسترون در ساعات ۴و۲۴ (P<۰/۰۰۱).
C: کنترل، Sh: شم، Veh: حلال، E: استروژن و P: پروژسترون.

دارد (P<۰/۰۰۱)، هم‌چنین در یک ساعت بعد از TBI، نیـز اختلاف معنی‌دار بین گروه‌های حلال، استروژن و پروژسـترون وجود نـدارد. در چهـار سـاعت بعـد از TBI، هـم اسـتروژن (۰/۶۱ ±۱۱/۲۲ mmHg، P<۰/۰۵) و هـــم پروژســـترون

www.SID.ir
Archive of SID

(P<۰/۰۰۱ , ۹/۵±۰/۵۲ mmHg) توانسته‌اند میزان ICP را در مقایسه با حلال (۱۳/۸۵±۰/۶۸ mmHg) کاهش دهند. اگر چه میزان کاهش ایجاد شده توسط پروژسترون بیش‌تر از استروژن است، اما این اختلاف معنی‌دار نیست. در ۲۴ ساعت بعد از TBI نیز میزان ICP هم در گروه استروژن و هم در گروه پروژسترون کم‌تر از گروه حلال است (P<۰/۰۰۱) اما بین استروژن و پروژسترون اختلاف معنی‌دار وجود ندارد.

نتایج حاصل از اثرات هورمون‌های جنسی استروئیدی بر CPP: در شکل ۳، میانگین CPP در گروه‌های مختلف به تفکیک در زمان‌های مختلف با یکدیگر مقایسه شده است قبل از ایجاد تروما بین گروه‌ها اختلاف معنی‌دار وجود ندارد، اما یک ساعت بعد از TBI بین استروژن (۸۵/۹±۰/۹۸ mmHg) و حلال (۹۷/۳۶ ±۱/۸ mmHg) اختلاف معنی‌دار وجود دارد (P<۰/۰۱)، علاوه بر این بین گروه‌های کنترل و شم با حلال نیز اختلاف معنی‌دار وجود دارد (P<۰/۰۱)، هم‌چنین این اختلاف بین استروژن و پروژسترون (۹۶/۹±۲/۱ mmHg) نیز وجود دارد (P<۰/۰۱). در ساعت چهارم بعد از TBI اگر چه اختلاف معنی‌دار بین داروها و حلال از بین رفته است و میزان CPP در گروه استروژن در مقایسه با ساعت اول افزایش پیدا کرده است اما اختلاف بین این گروه‌ها با گروه کنترل و شم وجود دارد (P<۰/۰۱).



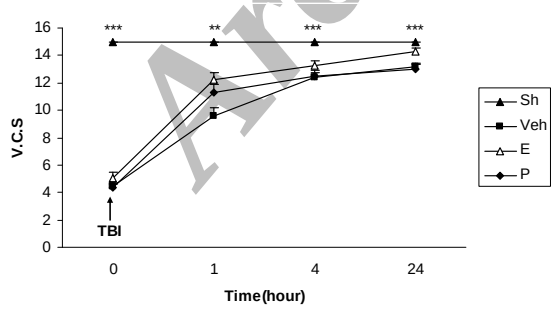
شکل ۳. مقایسه اثرات استروژن و پروژسترون بر روی CPP (mmHg) در زمان‌های مختلف بعد از TBI.

** اختلاف بین گروه‌های شم و کنترل با سایر گروه‌ها در ساعت چهارم بعد از TBI (P<۰/۰۱)، *** اختلاف معنی دار بین گروه‌های استروژن و پروژسترون با حلال در ساعت ۲۴ (P<۰/۰۰۱).

C : کنترل ، Sh: شم، Veh: حلال، E: استروژن و P: پروژسترون.

با گذشت زمان در ۲۴ ساعت بعد از TBI، هم استروژن (۹۵/۷±۱/۹ mmHg) و هم پروژسترون (۹۹/۵±۱/۷ mmHg) در مقایسه با حلال (۸۳/۵±۱/۸ mmHg) باعث افزایش معنی‌دار میزان CPP شده‌اند (P<۰/۰۱)، اگر چه اختلاف معنی‌دار بین استروژن و پروژسترون وجود ندارد.

نتایج حاصل از اثرات هورمون‌های جنسی استروئیدی بر نمرات نورولوژیک: تغییرات V.C.S برای گروه‌های مختلف مطالعه در زمان‌های مختلف در نمودار ۴ نشان داده است. همان‌طوری که در این شکل مشاهده می‌شود، فوراً بعد از TBI, V.C.S در گروه حلال ۰/۵ ± ۵/۳۳ بوده که دارای اختلاف معنی‌دار با بقیه گروه‌ها نمی‌باشد. اگر چه اختلاف معنی‌دار بین گروه Sham با بقیه گروه‌ها وجود دارد (P<۰/۰۰۱). یک ساعت بعد از TBI، گروه استروژن (۱۲/۲۵±۰/۵۲)توانسته در مقایسه با حلال (۹/۷۵±۰/۵۷)، (P<۰/۰۱) میزان V.C.S را به طور معنی‌داری افزایش دهد، اما اختلاف بین پروژسترون (۰/۵۵± ۱۱/۳۳) و حلال وجود ندارد. در ساعت چهارم بعد از TBI، گروه‌های پروژسترون، استروژن و حلال با شم دارای اختلاف معنی‌دار می‌باشند (P<۰/۰۰۱). در ۲۴ ساعت بعد از TBI نیز میزان V.C.S در گروه استروژن(۰/۲۸ ± ۱۴/۲۸) در مقایسه با گروه حلال (۱۳/۱۴±۰/۲۶) دارای اختلاف معنی‌دار است (P<۰/۰۰۱).



شکل ۴. مقایسه اثرات استروژن و پروژسترون بر روی پیامدهای نورولوژیک (V.C.S) در زمان‌های مختلف بعد از TBI.

** اختلاف معنی دار بین گروه استروژن با گروه حلال در ساعت اول (P<۰/۰۱)، *** اختلاف معنی دار بین گروه شم باسایرگروه ها درزمان فوراً بعد از TBI ودر ساعت ۴، هم‌چنین اختلاف معنی‌دار بین گروه استروژن با حلال در ساعت ۲۴. (P<۰/۰۰۱).

Sh: شم، Veh: حلال، E: استروژن و P: پروژسترون.

Archive of SID

www.SID.ir

بحث و نتیجه‌گیری

افزایش فشار داخل جمجمه‌ای (ICP) در بیمارانی که دارای خون‌ریزی مغزی، انفارکتوس مغزی همراه با ادم و عمدتاً جراحت تروماتیک مغزی (TBI) می‌باشند، اتفاق می‌افتد [۲۱] و بنابراین یکی از مراقبت‌های استاندارد در TBI شدید، کنترل ICP است [۲۲]. از آنجایی که شواهدی وجود دارد مبنی بر این‌که استروئیدهای تخمدانی، مغز را بعد از TBI حفاظت می‌کنند [۴،۹]. لذا در مطالعه حاضر نقش این هورمون‌ها در کنترل ICP مطالعه شد.

نتایج این مطالعه نشان داد که بلافاصله بعد از القاء تروما، ICP به طور معنی‌داری در موش‌های صحرایی فاقد تخمدان دچار TBI افزایش پیدا می‌کند، علاوه بر این افزایش در ICP که از ساعت اول بعد از جراحت بوجود می‌آید یک حالت پایدار تا ۲۴ ساعت بعد از جراحت را نشان داد. هم‌چنین حیوان‌های گروه شم، همانند حیوان‌های تروماتیک یک افزایش بارزی در ICP در ۴و۲۴ ساعت بعد از جراحت نشان می‌دهند.

افزایش ICP تا ۲۴ ساعت بعد از TBI توسط مطالعات دیگران نیز تائید شده است [۲۴،۲۳] و هم‌چنین Gennedy و همکاران گزارش نموده‌اند که افزایش دینامیک ICP در ۳۰ تا ۶۰ دقیقه بعد از جراحت مغزی شروع می‌شود [۲۵] و ICP افزایش یافته در این مطالعه در حیوان‌های شم و دچار تروما هماهنگ با میزان ICP گزارش شده توسط Ferda و همکاران می‌باشد [۲۶]. دلیل افزایش ICP در گروه شم مشخص نیست، اگر چه کاشتن پروب دستگاه اندازه‌گیری ICP [۲۳] و تجمع مایع در اطراف پروب کاشته شده مطرح شده است [۲۷]. در گروه‌های ترومایی افزایش حجم خون مغز یا انقباض منتژهای اطراف مغز [۲۵]، هیپوکسی [۱۱] کاهش جریان خون مغزی (CBF) و افزایش سرعت متابولیک [۲۸] علت افزایش ICP می‌باشد. در یک مطالعه میزان ICP در حالت پایه بیش‌تر از مطالعه حاضر [۲۵] گزارش شده است و در مطالعه‌ای دیگر بیان شده است که ICP، ۳۰ دقیقه بعد از TBI به حداکثر می‌رسد [۲۴]، علت این اختلاف با مطالعه حاضر، زمان اندازه‌گیری ICP و روش استفاده شده برای اندازه‌گیری در این مطالعات است. هم‌چنین مطالعه‌ای عنوان کرده است که تغییر در CBF علت افزایش ICP نمی‌باشد [۲۹].

هورمون‌های تخمدانی، استروژن و پروژسترون باعث کاهش ICP افزایش یافته در گروه‌های تحت درمان در مقایسه با گروه حلال در ساعات ۴ و ۲۴ بعد از تروما می‌شوند، به طوری که کاهش ۱۹درصد و ۳۱درصد به ترتیب توسط استروژن و پروژسترون بعد از ساعت چهارم تروما اتفاق می‌افتد، علاوه بر این استروژن و پروژسترون به ترتیب، ۲۳درصد و ۳۳درصد ICP را در ۲۴ ساعت بعد از تروما کاهش می‌دهند. از آنجایی‌که افزایش ICP منجر به کاهش CPP می‌شود [۱۱]، علاوه بر این، چونCBF به میزان زیادی به CPP بستگی داشته و بیان شده است که CBF در بیماران با TBI به کم‌تر از نصف افراد طبیعی کاهش می‌یابد [۳۱،۳۰]. بنابراین روش‌های درمانی بر اساس استراتژی حفظ و نگهداری CPP به میزان طبیعی طراحی شده‌اند [۳۳،۳۲]، به همین لحاظ در بخش دیگر این پژوهش CPP در حضور هورمون‌های تخمدانی اندازه‌گیری شد، که نتایج نشان دادند میزان CPP در گروه استروژن در یک ساعت بعد از تروما به میزان ۱۰درصد کم‌تر از گروه حلال می‌باشد، اما در ساعت بیست و چهارم بعد از TBI هم استروژن (۴/۵درصد) و هم پروژسترون (۳/۸درصد) باعث افزایش CPP در مقایسه با حلال می‌شوند. از آن جایی‌که دو عامل فشار متوسط شریانی (MAP) و (ICP) تعیین کننده میزان CPP هستند، مشخص شد که در یک ساعت بعد از TBI میزان MAP هم در گروه استروژن و هم در گروه پروژسترون کم‌تر از حلال است، اما در ۲۴ ساعت بعد از TBI، هورمون‌های تخمدانی فوق MAP را در مقایسه با حلال افزایش می‌دهند، بنابراین نتیجه‌گیری می‌شود که افزایش CPP توسط این هورمون‌ها می‌تواند هم توسط افزایش MAP و هم کاهش ICP به‌وجود آمده باشد، که اثرات آن‌ها روی کاهش ICP بیش‌تر از اثر بر روی MAP می‌باشد. نتایج این بخش هماهنگ با نتایج مطالعات دیگران است. هر چه میزان CPP کم‌تر باشد، میزان حجم آسیب به

www.SID.ir
Archive of SID

بافت مغزی بیش‌تر است [۲۳]. بعد از TBI فشار خون کاهش می‌یابد [۲۴]. جراحت نورونی به وسیله کاهش فشار خون ناشی از نارسایی در ظرفیت گشاد شدن عروق بعد از تروما تقویت می‌شود [۳۳،۲۳]. ICP افزایش یافته و خیز مغزی به علت کاهش فشار خون بعد از TBI در موش صحرایی تشدید می‌شود [۳۴].

استروژن احتمالاً از طریق نگهداری پرفیوژن مغزی باعث افزایش CBF می‌شود [۳۵]. درمان با استروژن باعث افزایش CBF می‌شود [۳۶]. استروژن از طریق جلوگیری از کاهش اکسیژن در بعد از TBI، از افزایش ICP جلوگیری می‌نماید [۳۷]. اگر چه مطالعات فوق همگی به اهمیت، کم بودن میزان ICP و زیاد بودن میزان CPP بعد از TBI تاکید داشته‌اند اما تعدادی مطالعه مخالف نیز وجود دارد: Feldman و همکاران نشان دادند که افزایش درجه حرارت، ICP را در بیماران TBI کاهش می‌دهد، بدون اینکه CPP یا CBF را کاهش دهد [۳۸]. CPP باعث بهبود بخشیدن پیامدهای بعد از TBI نمی‌شود [۱۱]. پروژسترون اثری در کاهش CSF و افزایش CBF ندارد [۳۹]. مکانیسم‌های احتمالی که از طریق آن‌ها هورمون‌های تخمدانی بر روی ICP و CPP و هم‌چنین CBF اثر می‌گذارند عبارتند از: مهار تولید رادیکال‌های آزاد اکسیژن۲- ویژگی آنتی‌اکسیدانی این هورمون‌ها [۴۰]. ۳- تعدیل تشکیل اکسید نیتریک NO. ۴- کاهش تولید سیتوکین‌های التهابی و پروستاگلاندین‌ها [۴۱و۴۲]. ۵- جلوگیری از تخریب سد خونی ـ مغزی ۶- اثر مستقیم بر روی جدار عروق [۴۴،۴۳].

به نظر می‌رسد که اثر اصلی درمانی هورمون‌های جنسی تخمدانی کاهش ادم در حالت TBI باشد و احتمالاً از این طریق کاهش ICP و افزایش CPP را موجب می‌شوند [۴۶،۴۵،۱۴]. زیرا گزارش شده است که خیز مغزی باعث افزایش ICP می‌شود [۱۱]. درنتایج بخش دیگر مطالعه مشخص شد که این هورمون‌ها باعث کاهش محتوای آب مغزی و نهایتاً کاهش خیز مغزی می‌شوند و بدین ترتیب فشار موضعی بافت را کاهش داده و باعث افزایش پرفیوژن مغزی (CPP) در حالت TBI می‌شوند. مکانیسم‌های احتمالی که توسط آن‌ها این هورمون‌ها باعث کاهش خیز مغزی می‌شوند، در فوق بیان شدند. این احتمال نیز مطرح شده است که چون افزایش ICP باعث ایجاد تورم مغز شود [۱۲] شاید کاهش ICP توسط این هورمون‌ها باعث کاهش ادم مغزی شده باشد. اگر چه گزارش مخالف نیز وجود دارد که بعضی از داده‌ها باعث تغییر در ICP می‌شوند بدون این‌که بر روی محتوای آب اثر داشته باشد [۴۷].

نتایج مطالعه پیامدهای نورولوژیک نشان دادند که هم نمره کسب شده توسط استروژن (۱۲/۸۵) و هم پروژسترون (۱۱/۷۶) در یک ساعت بعد از TBI بیش‌تر از گروه حلال است، هم‌چنین این اختلاف در ساعت ۲۴ بعد از TBI نیز وجود دارد که نشان‌گر این است که این هورمون‌ها خصوصاً استروژن در برگشت نورولوژیک از همان ساعات اول مفید و موثر هستند [۲۰]. هورمون‌های جنسی احتمالاً از طریق کاهش ICP باعث افزایش نمره نورولوژیک شده باشند [۴۵] و شاید این هورمون‌ها از طریق افزایش CBF این عمل را موجب شده باشند [۳]. علاوه بر این بعضی از علائم که توسط نمرات نورولوژیک ارزیابی می‌شوند رابطه مستقیمی با ICP دارند [۱۱].

نتیجه‌گیری: استفاده از دوزهای فارماکولوژیک استروژن و پروژسترون برای درمان ICP افزایش یافته و CPP کاهش یافته و هم‌چنین کاهش خیز مغزی و افزایش نمرات نورولوژیک یا برگشت نورولوژیک بعد از TBI مفید بوده و نگهداری یک CPP بالا را امکان‌پذیر می‌نمایند. اگر چه محدودیتی که در پژوهش حاضر وجود داشت انجام آزمایش بر روی حیوان‌های بی‌هوش بود که این عمل بی‌هوشی نقش حفاظت عصبی داشته و یا بالعکس باعث افزایش ICP می‌شود [۲۶]، بنابراین در پژوهش‌های آینده باید سعی شود که آزمایش بر روی حیوان‌های هوشیار انجام شده و پژوهش‌های بیش‌تری بر روی سطوح مولکولی و بیوشیمیایی برای کشف مکانیسم‌های عمل این هورمون‌ها صورت گیرد تا بتوانیم یک داروی جدید برای درمان اختلالات ثانویه در جراحت مغزی به بیماران معرفی نمائیم.

Archive of SID

www.SID.ir

تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل طرح تحقیقاتی می‌باشد که در مراکز تحقیقاتی علوم اعصاب و فیزیولوژی کرمان تصویب شده بدین وسیله از زحمات مدیران محترم مراکز فوق و سایر همکاران تشکر به عمل می‌آید. هم‌چنین از همکاران محترم آقای پیام قطبی و سرکار خانم حبیب‌پور و آقایان بخشی و گوهرگزی تقدیر و تشکر به عمل می‌آید.

منابع

[1] Soltanzade A. Diseases of brain, nerves and muscles. . Tehran, Jefferi Publication, Tehran , 2004; p. 494-500.

[2] Ayata C, Ropper AH.. Ischemic brain oedema. J Clin Neurosci 2002; 9: 113-124.

[3] Roberts I, Schierhout G, and Alderson P. Absence of evidence for the effectiveness of five interventions routinely used in the intensive care management of severe head injury: a systematic review. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1998; 65: 729 - 733.

[4] Wise PM, Dubal DB, Wilson ME, Rau SW, Liu Y. Estrogens: trophic and protective factors in the adult brain. Front Neuroendocrinol 2001; 22: 33-66.

[5] Grosswasser Z, Cohen M, and Keren O. Female TBI patients recover better than males. Brain Inj 1998; 12: 805-808.

[6] Roof RL, Duvdevani R, and Stein Dg. Gender influences outcome of brain injury: Progesterone plays a protective role. Brain Res 1993; 607: 333-336.

[7] Kraus JF, Peek-Asa C, Mc Arthur D. The independent effect of gender on outcomes following traumatic brain injury: a preliminary investigation. Neurosurg Focus 2000; 15: 8.

[8] Farace E, and Alves WM. Do women fare worse: A metaanalysis of gender on outcomes following traumatic brain injury. Neurosurg Focus 2000; 93: 539-545.

[9] Ahamad molai L, Khaksari M, Sephri Gh, Dabiri Sh, Asadikaram Gh, Mahmoodi M, and Shahrokhi N. Comparison of the effects of progesterone, allopregnanolone and gender on suppressing edema formation after traumatic brain injury in rat. J Kerman Uni Med Sci 2008; 15: 47-59 (Persian).

[10] Frankowski RF, Anneges JF, and Whitman S. Epidemiology and descriptive studies. Part I, the descriptive epidemiology of head trauma in the united States. in: Becker DP, Poulischak JT, eds. Central Nervous Trauma Status Report.1985; 33-43.

[11] Marik P, Chen K, Varon J, Fromm R J, and Sternbach GL. Management of increased intracranial pressure: a review for clinicians. J Emerg Med 1999; 17: 711-719.

[12] Gilkes CE, and Whitfield PC. Intracranial pressure and cerebral blood flow. J Neurosurg 2007; 25: 530-535.

[13] Liu R, Wen Y, Perez E, Wang X, Day AL, Simpkins JW, and Yang SH. 17B-Estradiol attenuates blood brain barrier disruption induced by cerebral ischemia reperfusion injury in female rats. Brain Res 2005; 1060: 55-61.

[14] O Conner CH, Cernak I, and Vink R. Both estrogen and progesterone attenuates edma formation following diffuse traumatic brain injury in rats. Brain Res 2005; 1062: 171-174.

[15] Wen Y, Yang S, Liu R, Perez E, Yi KD, Koulen P, and Simpkins JW. Estrogen attenuates nuclear factor-kappa B activation by transient cerebral ischemia. Brain Res 2004; 1008: 147-154.

[16] Shamsi mymandi. M. The effect of removing sex glands on sex-dependent temperature pain threshold in rats. J Kerman Uni Med Sci. 2001; 8: 226-231 (Persian).

[17] Ito J, Marmarou A, Barzó P, Fatouros P, and Corwin F. Characterization of edema by diffusion-weighted imaging in experimental traumatic brain injury. J Neurosurg 1996; 84: 97-103.

[18] Koyama Y, Matsui S, Itoh S, Osakada M, Baba A, and Matsuda T. The selective Na^{+}-Ca^{2+} exchange inhibitor attenuates brain edema after radiofrequency lesion in rats. Eur J Pharmaco 2004; 489: 193-196.

[19] Kusaka G, Calvert GW, Smelley C, Nanda A, and Zhang JH. New lumbar method for monitoring cerebrospinal fluid pressure in rats. J Neurosci Methods 2004; 135: 121–127.

[20] David R, Stephen M, Cohn FACS, Kenneth G, and Miami Fla. Changes in intracranial pressure, coagulation, and neuralgic outcome after resuscitation from experimental traumatic brain injury with hetastarch. J Surg 2004; 136: 355-364.

[21] Sosin DM, Sniezek JE, and Thurman DJ. Incidence of mild and moderate brain injury in the united States, 1991. Brain Inj 1996; 10: 47-54.

[22] Statler KD, Jenkins LW, Dixon CE, Clark RS, Marion DW, and Kochanek PM. The simple model versus the super model: translating experimental traumatic brain injury research to the bedside. J Neurotrauma 2001; 18: 1195-1206.

[23] Rooker S, Jorgens PG, Reempts JV, Borgers M, and Verlooy J. Continuous measurement of intracranial pressure in awake rats after experimental closed head injury. J Neuroscience Methods 2003; 131: 75–81.

[24] Engelborghs K, Verlooy J, Van Reempts J, Van Deuren B, Van de Ven M, Borgers M. Temporal changes in intracranial pressure in a modified experimental model of closed head injury. J Neurosurg 1998; 89: 796-806.

[25] Gennady G. Rogatsky, Kamenir Y, and Avraham Mayevsky T. Effect of hyperbaric oxygenation on intracranial pressure elevation rate in rats during the early phase of severe traumatic brain injury. Brain Res 2005; 1047: 131– 136.

[26] Kahveci FS, Kahveci N, Alkan T, Goren B, Korfali E, Ozluk K. Propofol versus isoflurane anesthesia under hypothermic conditions: effects on intracranial pressure and local cerebral blood flow after diffuse traumatic brain injury in the rat. J Surg Neurol 2001; 56: 206-214.

[27] Van Reempts J, and Borgers M. Animal models of stroke: compromise between consistency and clinical relevance. Neurosci Res Commun 2000; 26: 161-172.

[28] Milde LN, Milde GH, Michenfelder JD. Cerebral function,metabolic and hemodinamic effectes of etomidate in dogs. Anesthiology 1985; 63: 371-377.

[29] Reinhard M, Waldkircher Z, Timmer J, Weiller C, and Hetzel A. Cerebellar autoregulation dynamics in humans. J of Cerebral Blood Flow & Metabolism. 2008; 28: 915-926.

[30] Rosner MJ, Rosner SD, and Johnson AH. Cerebral perfusion pressure: management protocol and clinical results. J Neurosurg. 1996; 85: 365-367.

[31] Raichle ME, and Plum F. Hyperventilation and cerebral blood flow. Stroke 1972; 3: 566-575.

[31] Salluh JI, Martins GA, Santino MS, Araújo LV, Freitas GG, and Verdeal JC. Early use of terlipressin in catecholamine-resistant shock improves cerebral perfusion pressure in severe traumatic brain injury. Acta Anaesthesiol Scand 2007; 51: 505-508.

[32] Lewelt W, Jenkins LW and Miller J D. Effect of fluid percussion injury of the brain on cerebrovascular reactivity of hypoxia and to hypoxemia. J Neurosurg 1982; 56: 332-333.

[34] Roof RL, Hall ED. Estrogen-related gender difference in survival rate and cortical blood flow after impact-acceleration head injury in rats. J Neurotrauma 2000; 17: 1155-1169.

[35] He Z, He YJ, Day AL, and Simpkins JW. Proestrus levels of estradiol during transient global cerebral ischemia improves the histological outcome of the hippocampal CA1 region: perfusion-dependent and-independent mechanisms. J Neural Sci 2002; 193: 79– 87.

[36] Duckler SP, and Krause DN. Cerebrovascular effects of oestrogen: multiplicity of action. Clin Exp Pharmacol Physiol 2007; 34: 801–808.

[37] Stirone C, Duckles SP, and Krause DN. Multiple forms of estrogen receptor- in cerebral blood vessels: regulation by estrogen. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2003; 284: E184–E192.

[38] Feldman Z, Kanter MJ, Robertson CS, Contant CF, Hayes C, Sheinberg MA, Villareal CA, Narayan RK, and Grossman RG. Effect of head elevation on intracranial pressure, cerebral perfusion pressure, and cerebral blood flow in head-injury patients. J Neurosurg 1992; 76: 207-211.

[39] Murphy SJ, Littleton-Kearney MT, and Hurn PD. Progesterone administration during reperfusion, but not preischemia alone, reduces injury in ovariectomized rats. J Cereb Blood Flow Metab. 2002 22: 1181-1188.

[40] Krause DN, Geary GG, McNeill AM, Ospina J, and Duckles SP. Impact of hormones on the regulation of cerebral vascular tone. International Congress Series 2002; 1235: 395–399.

Archive of SID

www.SID.ir

[41] He J, Evans CO, Hoffman SW, Oyesiku NM, and Stein DG. Progesterone and allopregnanolone reduce inflammatory cytokines after traumatic brain injury. Exp Neurol 2004; 189: 404–412.

[42] Sunday L, Tran MM, Krause DN, and Duckles SP. Estrogen and progestagens differentially modulate vascular proinflammatory factors. Am J Physiol Endocrinol Metab 2006; 291: E261–E267.

[43] LaMarca BD, Chandler DL, Grubbs L, Bain J, McLemore GR Jr, Granger JP, and Ryan MJ. Role of sex steroids in modulating tumor necrosis factor alpha-induced changes in vascular function and blood pressure. Am J Hypertens 2007; 20:1216–1221

[44] Krause DN, Duckles SP, and Pelligrino DA. Influence of sex steroid hormones on erebrovascular function. J Appl Physiol. 2006; 101: 1252–1261.

[45] Stein DG. Brain damage, sex hormones and recovery: a new role for progesterone and estrogen? Trends Neurosci. 2001; 24: 386–391.

[46] Nakamura T, Xi G, Keep RF, Wang M, Nagao S, Hoff JT, and Hua Y. Effects of endogenous and exogenous estrogen on tracerebral hemorrhage-induced brain damage in rats. Acta Neurochir Suppl 2006; 96: 218-221.

[47] Roof RL, and Hall ED. Gender differences in acute CNS trauma and stroke: neuroprotective effects of estrogen and progesterone. J Neurotrauma 2000; 17: 367–388.

Archive of SID

www.SID.ir

The effect of sex steroid hormones on brain edema and intracranial pressure after experimental traumatic brain injury in rats

Nader Shahrokhi (M.Sc)[*1], Mohammad Khaksari (PhD)[1], Zahra Soltani (M.Sc)[1], Nozar Nekhai (Ph.D)[2], Mahdi Mahmodi (Ph.D)[3], Ali Nemati (G.P)[1]

1 - Neuroscience and Physiology Research Center, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran.
2 – Dept. of Epidemiology, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran.
3 – Dept. of Biochemistry, Rafsanjan University of Medical Sciences, Rafsanjan, Iran.

(Received 29 Jul, 2008 Accepted 18 Sep, 2008)

Introduction: We investigated the role of sex hormones on changes in brain edema intracranial pressure (ICP), cerebral perfusion pressure (CCP) after trauma brain injury (TBI) in ovarectomized female (OVX) rats.

Material and Methods: In this study female rats are divided into five groups. Control group (Intact) sham group and other groups include: vehicle, estrogen group (1mg/kg) and progesterone group (8 mg/kg) which on all groups TBI was induced by Marmarou method. 30 minutes after TBI, drugs were injected i.p. ICP was measured in spinal cord using a standard procedure. CPP was calculated by the mean arterial pressure (MAP) - ICP. Neurologic scores were measured by motor, eye and respiratory reflex

Results: The results showed after TBI, water content was significantly lower in estrogen and progesterone groups ($P<0.001$) compared with vehicle group. Analysis showed a stable ICP up to 24 hours. The ICP in estrogen and progesterone groups was significantly decreased at 4 and 24 hours as compared to vehicle group ($P<0.001$in both cases). The CPP at 24 hours after TBI, significantly increased in estrogen and progesterone groups compared with vehicle ($P<0.001$). Also after TBI, neurologic scores was significantly higher in estrogen and progesterone groups as compared with vehicle (at 1hours $P<0.05$, and at 24hours $P<0.001$ for estrogen), (at 1hours $P<0.01$ for progesterone).

Conclusion: Our findings indicated an improvement of ICP, CPP and neurologic scores produced by pharmacologic doses of estrogen and progesterone after TBI in OVX rat. These effects may be contribute to neuroprotective effects of these hormones.

Keywords: Estrogen, Progesterone, Neuroprotective, ICP, CPP, Brain edema, Neurologic outcome

* Corresponding Author. Fax: +98 341 3221672; Tel: +98 341 3220081
nshahrokhisa@yahoo.com

Archive of SID

www.SID.ir