مقاله تحقیقی

مجلهٔ دانشگاه علوم پزشکی بابل
دوره چهاردهم، شمارهٔ ۶، آبان ۱۳۹۱، صفحه ۷۶-۶۸

اثرات استروئیدهای جنسی زنانه بر فعالیت حرکتی معده بعد از القاء ترومای مغزی در موش های صحرایی ماده

زکیه کشاورزی (PhD)[1*]، محمد خاکساری حداد (PhD)[2]

۱-گروه فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی بجنورد
۲-مرکز تحقیقات فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان

دریافت: ۹۰/۹/۱۹، اصلاح: ۹۰/۱۱/۱۹، پذیرش: ۹۱/۲/۱۳

خلاصه

سابقه و هدف: اختلال عملکرد گوارشی معمولا در بیماران ترومایی دیده می شود. با توجه به نقش مفید استروئیدهای جنسی در اختلالات حرکتی دستگاه گوارش، این مطالعه به منظور بررسی اثرات استروئیدهای جنسی زنانه بر فعالیت حرکتی معدی بعد از القاء ترومای مغزی در موش های صحرایی ماده انجام شد.

مواد و روشها: این مطالعه تجربی بر روی ۶۳ سر موش صحرایی ماده نژاد ویستار (۲۵۰-۲۰۰g) که به ۹ گروه ۷ تایی شامل سالم، فاقد تخمدان (OVX)، شم فاقد تخمدان، سالم ترومایی شده (TBI)، فاقد تخمدان ترومایی شده (TBI+OVX)، فاقد تخمدان ترومایی تحت درمان با حلال، استرادیول، پروژسترون و ترکیب استرادیول+ پروژسترون تقسیم شدند، انجام گردید. ضربه مغزی از نوع منتشر و به روش مارمارو ایجاد شد. فشار داخل معدی، فرکانس انقباضات و شاخص حرکات در روز پنجم پس از تروما بوسیله دستگاه پاورلب و با استفاده از تکنیک بالون اندازه گیری و مقایسه شد.

یافته ها: فشار داخل معدی در گروههای OVX (۶/۹۸±۰/۳)، TBI (۷/۳۴±۰/۳) و TBI +OVX (۶/۰۴±۰/۱) کاهش یافت (p<۰/۰۱) و درمان با استرادیول (۷/۵۸±۰/۵) و استرادیول+ پروژسترون (۷/۹۲±۰/۵) باعث افزایش آن گردید (p<۰/۰۱). شاخص حرکات نیز بعد از القای ترومای مغزی کاهش یافت و ترکیب استرادیول+ پروژسترون (۴/۱±۰/۴) آن را افزایش داد (p<۰/۰۱، p<۰/۰۵).

نتیجه گیری: نتایج مطالعه نشان داد که اثرات اصلی ترومای مغزی و عملکرد هورمون های جنسی عمدتاً از طریق تغییر در فعالیت انقباضی عضله صاف می باشد و فرکانس انقباضات معده نقشی ندارند.

واژه های کلیدی: آسیب مغزی، استرادیول، پروژسترون، مارمارو.

مقدمه

سالانه بسیاری از مردم جهان دچار آسیب های تروماتیک مغزی (Traumatic Brain Injury; TBI) می شوند. در ایالات متحده سالانه حدود ۱/۵ میلیون ترومای مغزی رخ می دهد که از این تعداد حدود ۵۰۰۰۰ نفر می میرند و همچنین یک علت اصلی مرگ در سنین بین ۴۴-۱۵ سال است (۲و۱). ترومای مغزی با اختلال عملکرد بسیاری از اندام های بدن از آن جمله دستگاه گوارش همراه است. تغییرات اصلی عملکرد دستگاه گوارش بعد از ترومای مغزی به چهار گروه تقسیم می شوند که شامل اولسر استرسی، اختلال عملکرد حرکتی، تخریب سد دستگاه گوارش و تغییرات عملکرد جذبی مخاط است (۳). بیش از ۵۰ درصد از بیماران با آسیب های شدید مغزی قادر به تحمل تغذیه دهانی نیستند و این عدم تحمل به صورت استفراغ، اتساع شکمی، تاخیر تخلیه معدی، رفلاکس مروی و کاهش حرکات روده ای نشان داده می شود. ارتباط بین شدت آسیب مغزی و عدم تحمل تغذیه دهانی نشان دهنده یک ارتباط قوی بین سیستم عصبی مرکزی و اختلال عملکرد گوارشی است (۴). در بیماران ترومایی، کاهش خونرسانی و انقباض عروق دستگاه گوارش باعث انحراف خون به ارگان های حیاتی می گردد. کاهش جریان خون منجر به نقص عملکرد حرکتی دستگاه گوارشی و تغییراتی در فلور باکتریایی و در نتیجه عفونت می گردد. بنابراین حضور حرکات نرمال دستگاه گوارش جهت دفاع مکانیکی میزبان از پاتوژن های روده ای ضروری است و در نتیجه خود دستگاه گوارش می تواند منشا عفونت و آسیب

▣ این مقاله حاصل طرح تحقیقاتی به شماره ۱۴/۴-۸۸ دانشگاه علوم پزشکی کرمان می باشد.

* مسئول مقاله:
آدرس: بجنورد، دانشگاه علوم پزشکی، دانشکده پزشکی، گروه فیزیولوژی، تلفن: ۰۵۸۴-۲۲۹۷۰۹۶
e-mail: zakieh_keshavarzi@yahoo.com

[DOR: 20.1001.1.15614107.1391.14.6.9.5]

ارگان های دور دست شود (۶و۵). از جمله درمان های مناسب جهت کاهش میزان مرگ و میر در بیماران ترومایی استفاده از استروئیدهای جنسی است. مطالعات نشان داده اند که کلاً جنس ماده مقاومت بیشتری در مقابل تروما نسبت به مذکر دارد که این تفاوت مشخص کننده نقش استروئیدهای مترشحه از تخمدان است (۷). استروژن و پروژسترون اعمال خود را بوسیله گیرنده های هسته ای استروژنی و پروژسترونی میانجی می کنند. وجود استروژن و پروژسترون در معده انسان، موش صحرایی و موش سوری و چند گونه دیگر از حیوانات اثبات گردیده است (۸).

در مطالعات حیوانی نشان داده شده که میزان ادم مغزی ناشی از تروما در حیوانات ماده کمتر از حیوانات نر است (۹). همچنین ۱۷- بتا استرادیول به طور وابسته به دوز باعث مهار آسیب ایسکمی- رپرفیوژن معدی گردیده و آپوپتوز سلول مخاط معدی را مهار کرده و تکثیر سلول مخاط معدی را پیش می برد (۱۰). Liu و همکاران گزارش کردند که دوز کم پروژسترون باعث افزایش حرکات دستگاه گوارش می شود در حالی که دوز بالای آن باعث کاهش حرکات می گردد (۱۱). موش های صحرایی باردار مدت بالاتری از حداکثر فعالیت الکتریکی دارند که اگر این نتایج را به انسان ها ارجاع دهیم این افزایش در فعالیت میوالکتریک توضیح دهنده یبوست نسبی است که در زنان باردار دیده می شود (۱۲). Wang و همکاران گزارش نمودند که پروژسترون باعث مهار فعالیت انقباضی نوارهای معدی ایزوله شده در موش های صحرایی می گردد (۱۳). در انسان ها و حیوانات نشان داده شده است که حاملگی همراه با تغییراتی در فعالیت حرکتی دستگاه گوارش مانند کاهش انقباض کیسه صفرا، کاهش تخلیه معدی و ترانزیت روده ای و کولونی است. هم چنین حاملگی همراه با اختلالاتی در ویژگی های مکانیکی و میوالکتریک عضله صاف دستگاه گوارش است (۱۴).

با توجه به مطالب فوق و از آنجاییکه تاکنون مطالعه ای در خصوص بررسی اثرات این استروئیدها بر اختلالات حرکتی ناشی از تروما صورت نگرفته و عملکرد محافظتی استروئیدهای جنسی زنانه در بیماران ترومایی اثبات گردیده است، این مطالعه به منظور بررسی اثرات احتمالی این استروئیدها بر فعالیت حرکتی معدی بعد از القاء ترومای مغزی انجام شد.

مواد و روشها

حیوان ها: این مطالعه تجربی بر روی ۶۳ سر موش صحرایی ماده نژاد ویستار با وزن ۲۵۰-۲۰۰ گرم انجام شد. حیوانات در شرایط دمایی ۲۲-۲۰ درجه سانتی گراد و دوره روشنایی ـ تاریکی۱۲ ساعته در حیوانخانه دانشکده پزشکی کرمان نگهداری شدند و آب و غذا آزادانه در اختیار آنها قرار گرفت. حیوانات بطور تصادفی به ۹ گروه ۷ تایی تقسیم شدند. در هر گروه فشار داخل معدی، فرکانس حرکات و شاخص حرکتی (motility index) در روز پنجم پس از تروما مورد بررسی قرار گرفت (۱۵). تزریق دارو در گروه های درمان در زمانهای ۱ و ۶ ساعت و همچنین ۱، ۲، ۳، ۴ و ۵ روز بعد از ایجاد ترومای مغزی به صورت داخل صفاقی انجام شد. این پژوهش در بخش فیزیولوژی دانشگاه علوم پزشکی کرمان و با مجوز شماره ۸۸/۱۸۳/ کا کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی کرمان انجام شد.

گروه های آزمایشی:

۱- گروه سالم دست نخورده (intact): در این گروه موش های صحرایی ماده تحت هیچگونه عملیات اوارکتومی و ترومای مغزی قرار نگرفتند.

۲- گروه سالم فاقد تخمدان (Ovarectomozed, OVX): در این گروه موش های صحرایی ماده تحت عملیات اوارکتومی قرار گرفتند.

۳- گروه ترومایی (TBI): حیوانات تحت ضربه مغزی قرار گرفتند.

۴- گروه ترومایی فاقد تخمدان (TBI+OVX): در این گروه تخمدان ها برداشته شده و تحت ضربه مغزی قرار گرفتند.

۵- گروه شم فاقد تخمدان (sham+OVX): موشهای صحرایی ماده فاقد تخمدان، فقط بیهوش شده و سپس بطور کاذب عملیات آماده سازی برای ضربه مغزی در آنها انجام شد ولیکن تحت ضربه مغزی واقع نمی شدند.

۶- گروه حلال (Vehicle): روغن کنجد که حلال استرادیول، پروژسترون است با دوز ml ۰/۳۳ تزریق شد (۱۶).

۷- گروه استرادیول با دوز ۱mg/kg (E1): به موش های صحرایی ماده فاقد تخمدان، استرادیول با دوز mg/kg ۱ تزریق شد (۱۷).

۸- گروه پروژسترون با دوز ۱۶ mg/kg (P4): به موش های صحرایی ماده فاقد تخمدان، پروژسترون با دوز mg/kg ۱۶ تزریق شد (۱۸).

۹- گروه استرادیول (۱ mg/kg)+ پروژسترون(۱۶mg/kg): در این گروه به موش های صحرایی ماده فاقد تخمدان، ترکیب استرادیول با دوز mg/kg ۱ و پروژسترون با دوز mg/kg ۱۶ تزریق شد (۱۷).

روش برداشتن تخمدان ها:

بعد از بیهوشی حیوان با اتر، حیوان را به پشت خوابانده و سپس یک برش افقی ۲ سانتی متری در قسمت تحتانی شکم ایجاد شد. سپس پوست، فاسیا و عضلات شکم باز شده، تا رحم و لوله های رحمی دیده شوند. لوله رحم و پایه عروقی تخمدان با نخ کاتکوت ۴ در ناحیه پروگزیمال مسدود گردیده و از ناحیه دیستال قطع شد و همین عمل در مورد تخمدان سمت دیگر بدن تکرار شد. به منظور جلوگیری از تداخل هورمونی، انجام اوارکتومی حداقل دو هفته قبل از القاء ترومای مغزی صورت گرفت (۱۹).

روش ایجاد ترومای مغزی:

قبل از انجام عمل، بیهوشی حیوانات با استفاده از اتر و بعد از کانول گذاری نای با افزودن ۱ تا ۲ درصد هالوتان به هوای تنفسی حیوان شروع شد. نای حیوان جهت کنترل تنفس و جلوگیری از هیپوکسی به پمپ تنفسی (دستگاه تهویه مصنوعی) وصل گردید. درجه حرارت بدن از طریق یک صفحه فلزی که سیستم گرمایی در زیر آن تعبیه شده بود در ۳۷ درجه سانتی گراد حفظ شد. بعد از انجام برش در پوست سر و مشاهده استخوان جمجمه یک صفحه فلزی از جنس استیل به قطر ۱۰mm و ضخامت ۳mm به طور مرکزی در طول کرونال بین برگما و لامبدا به وسیله چسب پلی اکریل امید به استخوان چسبانده و سپس حیوانات در وضعیت خوابیده به شکم بر روی یک تشک با ضخامت ۱۰ سانتی متر و از جنس فوم قرار داده شدند و ضربه به سر حیوان مورد نظر به روش مارمارو (Marmarou) وارد شد که در این روش یک وزنه ۲۵۰ گرمی از ارتفاع ۲ متری داخل یک لوله وارد شد بلافاصله پس از آن صفحه استیل از سر حیوان جدا شده و پس از برقراری تنفس خودبخودی از دستگاه تهویه مصنوعی جدا و در قفس خودش قرار داده شد. بعد از ۵ روز از ضربه مغزی، حرکات معدی توسط دستگاه powerlab ثبت گردید (۲۰).

روش اندازه گیری فشار داخل معدی:

فشار داخل معدی با استفاده از دستگاه power lab انجام گرفت. روش کار به این نحو بود که پس از بیهوش کردن، حیوان لاپاراتومی شد و با ایجاد

[DOR: 20.1001.1.15614107.1391.14.6.9.5]

سوراخی در دئودنوم، کانولی وارد دئودنوم شده و تا معده پیش رانده شد. جهت اندازه گیری حرکات معده، یک بالون مخصوص که به یک ترانسدیوسر فشار بوسیله یک لوله سلیکون بطول ۱۰ cm متصل بود از طریق دئودنوم وارد معده شد و در محل اسفنکتر پیلور با گره محکم گردید. سپس نرمال سالین به مقدار ۱-۲ ml وارد بالون درون معده شد تا فشار پایه حدود ۱۵-۶ mmHg را ایجاد کند. پس از یک دوره تثبیت حدود ۱۵ دقیقه ای، ثبت گرفته شد (۲۱). سپس حرکات معدی از طریق سه شاخص: فشار داخل معدی، فرکانس انقباضات و شاخص حرکات یا Motility index (MI) بررسی شد. جهت ثبت فرکانس، تمام امواج بزرگتر از ۱۵/۰g که بیش از ۵ ثانیه طول کشیده بودند بعنوان انقباضات در نظر گرفته شدند. جهت بررسی سطح زیر منحنی از شاخصی بعنوان MI استفاده شد. این شاخص از طریق دستگاه پاورلب و با استفاده از فرمول زیر محاسبه گردید. $\sum (y\text{-}y\ baseline) \times \Delta t$

که در این فرمول y-y baseline اشاره به تفاوت اولین و آخرین عدد انتخاب شده در فاصله زمانی منتخب دارد و Δt نیز اشاره به فاصله زمانی گرفته شده دارد که در این مطالعه فاصله ۱۰ دقیقه ای انتخاب گردید (۲۱).

اطلاعات بدست آمده به وسیله آزمون های آماری آنالیز واریانس یک طرفه و LSD تجزیه و تحلیل شدند و $p<0/05$ معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته ها

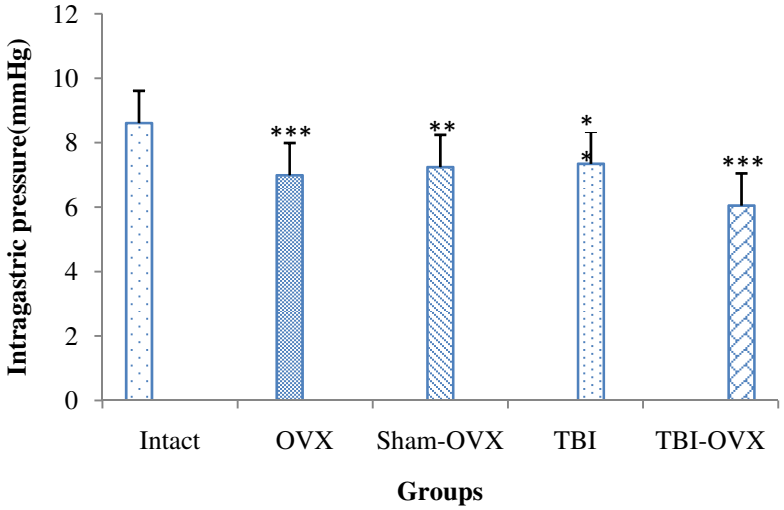
الف: بررسی اثرات ترومای مغزی بر فشار داخل معدی: میانگین فشار داخل معدی در گروه سالم برابر با (۸/۶±۰/۴ mmHg) بود که بعد از برداشتن تخمدان ها به میزان قابل توجهی کاهش پیدا کرد (۶/۹۸±۰/۳mmHg) ($p<0/01$). بعد از القاء ترومای مغزی چه در موش های سالم (۷/۳۴±۰/۳ mmHg) ($p<0/01$، $p<0/05$) و چه در موشهای فاقد تخمدان (۶/۰۴±۰/۱) ($p<0/01$) نیز فشار داخل معدی در مقایسه با گروه سالم کاهش پیدا کرد (نمودار ۱).

ب: بررسی اثرات استروژن و پروژسترون و اثر ترکیبی آنها بر فشار داخل معدی بعد از ترومای مغزی: پیش درمانی با استرادیول (۷/۵۸±۰/۵ mmHg) و ترکیب استرادیول و پروژسترون (۷/۹۲±۰/۵ mmHg) به میزان قابل توجهی باعث افزایش فشار داخل معدی در مقایسه با گروه موش های های فاقد تخمدان تحت ترومای مغزی شد ($p<0/01$). ولیکن پیش درمانی با پروژسترون اثری بر فشار داخل معدی نداشت. در مقایسه با گروه پیش درمانی شده با ترکیب استرادیول و پروژسترون، گروه دریافت کننده پروژسترون (۶/۷±۰/۳ mmHg) باعث کاهش فشار داخل معدی گردید ($p<0/05$) (نمودار ۲).

پ) بررسی اثرات ترومای مغزی، استروژن، پروژسترون و اثر ترکیبی آنها بر فرکانس انقباضات معدی: برداشتن تخمدان ها و یا القای ترومای مغزی هیچ گونه اثری بر فرکانس انقباضات نداشت. همچنین در موشهای صحرایی فاقد تخمدان ترومایی شده (۲/۴۳±۰/۴) نیز تغییری در فرکانس دیده نشد ولیکن در این گروه فرکانس به میزان قابل توجهی نسبت به گروه فاقد تخمدان کاهش پیدا کرد (۳/۸۲±۰/۴) ($p<0/05$). پیش درمانی حیوانات با استرادیول و پروژسترون هیچ گونه اثری بر فرکانس انقباضات نداشت.

ج) بررسی اثرات ترومای مغزی بر شاخص حرکات(MI): شاخص حرکات در گروه فاقد تخمدان (۳/۳±۰/۳۲) ($p<0/01$، $p<0/05$) و در موشهای سالم ترومایی شده (۲/۴۹±۰/۱۷) ($p<0/01$) نسبت به گروه سالم (۴/۹۷±۰/۹۲) کاهش یافت. شاخص حرکات در گروه فاقد تخمدان که تحت ضربه واقع شدند (۲/۳۹±۰/۵) نیز بطور قابل توجهی کاهش یافت ($p<0/01$) (نمودار ۳).

چ) بررسی اثرات استروژن و پروژسترون و اثر ترکیبی آنها بر شاخص حرکات بعد از ترومای مغزی: پیش درمانی با استرادیول و پروژسترون بصورت منفرد اثری بر شاخص حرکات نداشت. ولیکن استفاده از دوز ترکیبی استرادیول و پروژسترون (۴/۱±۰/۴) بطور قابل توجهی باعث افزایش شاخص حرکات در مقایسه با گروه OVX-TBI شد ($p<0/01$، $p<0/05$) (نمودار ۴).



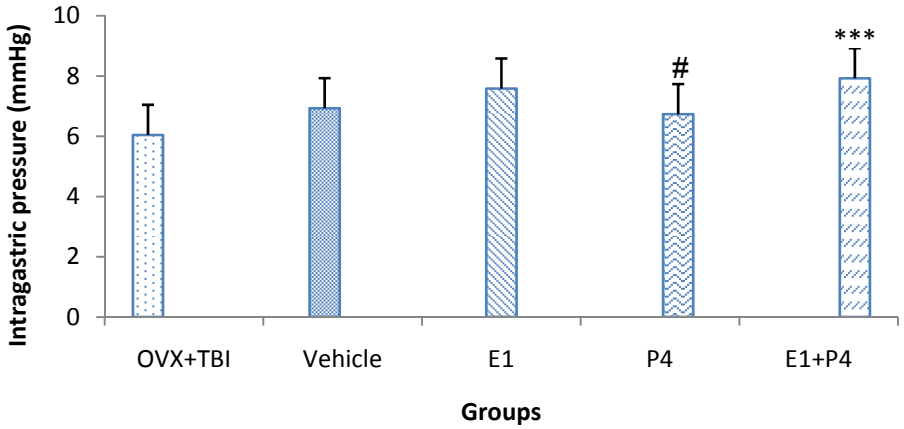
نمودار ۱: مقایسه فشار داخل معدی در گروه های مختلف فاقد تخمدان، ترومایی، ترومایی فاقد تخمدان و شم فاقد تخمدان (n=۷).

Intact: گروه سالم دست نخورده، OVX: گروه فاقد تخمدان، TBI: گروه ترومایی، OVX+TBI: گروه ترومایی فاقد تخمدان،

sham+ovx : گروه شم فاقد تخمدان

*** (P< 0.01) :در مقایسه با گروه سالم، ** (0.05 <P<0.01) : در مقایسه با گروه سالم

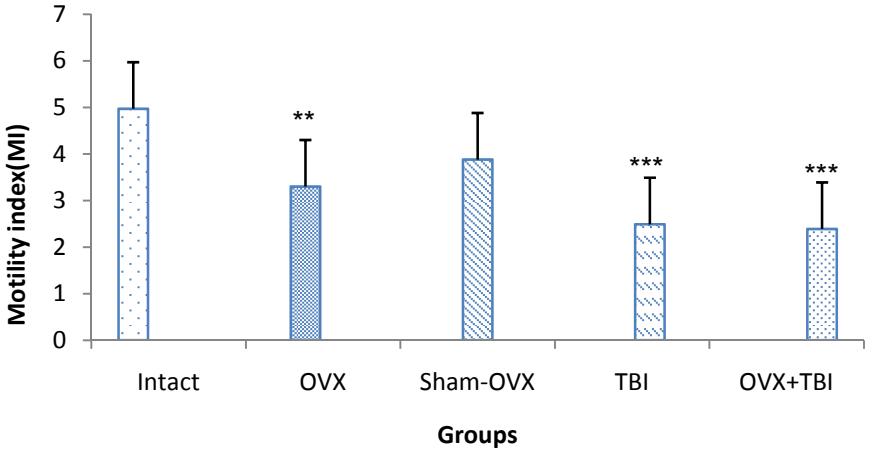
[DOR: 20.1001.1.15614107.1391.14.6.9.5]



نمودار۲: مقایسه اثرات پیش درمانی با استرادیول و پروژسترون بر میزان فشار داخل معدی (n=۷).

vehicle: گروه رت های فاقد تخمدان تحت ضربه مغزی که به آنها حلال استرادیول و پروژسترون به مدت ۵ روز داده شده است. E1: درمان شده با استرادیول با دوز 1mg/kg، P4: درمان شده با پروژسترون با دوز 16 mg/kg ، E1+P4 : درمان شده با ترکیب استرادیول (1mg/kg) و پروژسترون(16mg/kg)

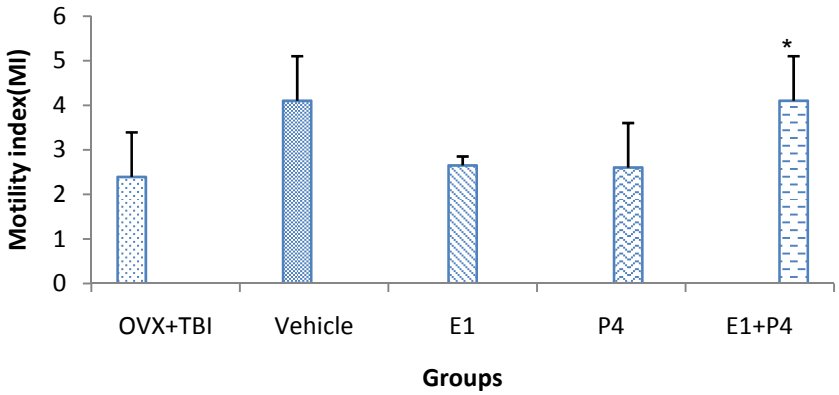
*** (P< 0.01) : در مقایسه با گروه OVX+TBI، # (0.01<P<0.05) : در مقایسه با گروه E1+P4



نمودار ۳: مقایسه شاخص حرکات معدی (MI) در گروه های مختلف فاقد تخمدان، ترومایی، ترومایی فاقد تخمدان و شم فاقد تخمدان (n=۷)

Intact: گروه سالم دست نخورده، OVX: گروه فاقد تخمدان، TBI: گروه ترومایی، OVX+TBI: گروه ترومایی فاقد تخمدان، Sham-OVX: گروه شم فاقد تخمدان

** (0.01<P<0.05): در مقایسه با گروه سالم دست نخورده، *** (P<0.01) : در مقایسه با گروه سالم دست نخورده.



نمودار ۴: مقایسه اثرات پیش درمانی با استرادیول و پروژسترون بر شاخص حرکات معدی(MI) (n=۷)

vehicle: گروه رت های فاقد تخمدان تحت ضربه مغزی که به آنها حلال استرادیول و پروژسترون به مدت ۵ روز داده شده است. E1: درمان شده با استرادیول با دوز 1mg/kg، P4: درمان شده با پروژسترون با دوز E1+P4، 16mg/kg : درمان شده با ترکیب استرادیول (1mg/kg) و پروژسترون(16mg/kg) .

** (0.01<P<0.01) : در مقایسه با گروه رت های ترومایی فاقد تخمدان.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1391.14.6.9.5]

[DOR: 20.1001.1.15614107.1391.14.6.9.5]

بحث و نتیجه گیری

نتایج مطالعه نشان داد که میزان فشار داخل معدی و شاخص حرکات به میزان قابل توجهی بعد از القای ترومای مغزی چه در موش های سالم و چه فاقد تخمدان کاهش یافت و استفاده از استرادیول و ترکیب استرادیول+ پروژسترون باعث افزایش فشار داخل معدی گردید ولیکن فقط دوز ترکیبی استرادیول+ پروژسترون در افزایش شاخص حرکات موثر بود. همچنین نتایج نشان داد که ترومای مغزی هیچگونه اثری بر فرکانس انقباضات معدی نداشت.

فلج شدن معدی در بیماران با آسیب تروماتیک مغزی حمایت تغذیه ای خوراکی را مختل می کند (۴). در این مطالعه نیز مشخص شد که بعد از القای ترومای مغزی میزان فشار داخل معدی و شاخص حرکتی به طور قابل توجهی کاهش یافت. در انسان ها، استفراغ، اتساع شکمی و افزایش بقایای معدی بعد از ترومای نورولوژیک پیشنهاد کننده حضور حرکات غیرطبیعی معدی است. ترومای نورولوژیک به طور قابل توجهی باعث طولانی شدن تخلیه معدی می گردد (۲۲). مشاهده شده که در طی بستن دوطرفه شریان کاروتید و ایجاد ایسکمی مغزی، حرکات معدی در طی دقایق اول مهار گردید (۲۳).

همچنین، افزایش فشار داخل مغزی سریعاً و به طور قابل برگشت باعث مهار عملکرد حرکتی دئودنومی و معدی می شود (۴). Kao و همکاران نیز نشان دادند که تخلیه معدی در مردان تحت ترومای نورولوژیک طولانی می گردد (۲۲). تحقیقات بیشتر در دو دهه اخیر نقش یاخته های بینابینی کاخال (Interstitial Cajal Cell, ICC) را در اختلالات حرکتی به دنبال ایسکمی مشخص نموده اند (۲۴).

در مطالعه ای که توسط Shimojima و همکاران انجام شد، ایسکمی باعث کاهش ۲۵٪ در فرکانس انقباضات معدی گردید، در حالی که شدت انقباضات به طور قابل توجهی تفاوت نکرد. در این مطالعه هم چنین مشخص شد که این تغییر همراه با کاهش ۷۰٪ در فعالیت ICC بود، بر خلاف آن اعصاب انتریک در هیچ گروه آسیب ایسکمی- رپرفیوژن تحت تاثیر قرار نگرفت (۲۴). Thor و همکاران نشان دادند که در بیماران با ضایعات تروماتیک ساقه مغزی، اختلال شدیدی در حرکات دستگاه گوارش رخ می دهد که ناشی از اختلال در محور مغز- دستگاه گوارش می باشد (۲۵).

پاتوژنز دقیق اختلال حرکات معده بعد از ترومای مغزی مشخص نیست ولیکن اختلالاتی در عملکرد نورون های واگ، نورون های انتریک، سلول های میان بافت کاخال (ICC)، سلول های عضله صاف یا فاکتورهای هورمونی به عنوان مکانیسم های احتمالی بیان شده اند (۲۶). هم چنین، فعالیت میوالکتریک معدی سازمان نیافته شاید علت احتمالی دیگر باشد (۲۵). تنها یک مطالعه وجود دارد که گزارش کرد تخلیه معدی بعد از اعمال آسیب مغزی ایسکمیک خفیف تا متوسط تغییری نمی کند (۲۷)، که با نتیجه مطالعه ما مغایرت دارد. دلایل احتمالی تفاوت نتایج مطالعه حاضر با مطالعات دیگر می تواند ناشی از نوع آسیب ایسکمیک مغزی، زمان اندازه گیری تخلیه معدی و روش اندازه گیری عملکرد معدی باشد.

در این مطالعه همچنین مشخص گردید که میزان فشار داخل معدی در موش های صحرایی تحت درمان با استرادیول و ترکیب استرادیول+ پروژسترون افزایش یافته است که نشان دهنده نقش هورمون های جنسی در تعدیل فشار داخل معدی بعد از تروما می باشد. همچنین درمان ترکیبی استرادیول+ پروژسترون باعث افزایش شاخص حرکتی گردیده است. در یک مطالعه نشان داده شد که پتانسیل های اسپایک الکتریکی ثبت شده از آنتروم و ژژنوم سگ های فاقد تخمدان بعد از چهار روز درمان با پروژسترون کاهش یافت (۲۸) که با نتایج مطالعات دیگر متناقض است. دلایل احتمالی تناقض نتایج مطالعه حاضر با بعضی از مطالعات می تواند ناشی از تفاوت در نوع ضربه مغزی، مدت زمان مصرف دارو، زمان مصرف، دوز دارو، روش مصرف دارو، روش اندازه گیری شدت آسیب و نوع حلال باشد.

اما مطالعاتی نیز وجود دارند که دال بر اثرات هورمون های استروئیدی جنسی بر فعالیت حرکتی می باشند. در مطالعه Datz و همکاران تخلیه معدی مایعات و جامدات در زنان کمتر از مردان بود (۲۹) که بهترین توضیح در این مورد اثر هورمون های جنسی زنانه بویژه استرادیول و پروژسترون بر حرکات دستگاه گوارش است. گزارش شده که تجویز استروژن باعث مهار تخلیه معدی و ترانزیت روده ای می گردد در حالی که پروژسترون باعث افزایش حرکات دستگاه گوارش می شود (۱۱) پاسخ حرکتی معده به فعال سازی استرسی دستگاه گوارش بوسیله حضور یا عدم حضور استروژن تعدیل می گردد، زیرا مشخص شده که استروژن باعث مهار پاسخ حرکتی معدی به هورمون آزاد کننده پروتروپین (TRH) می شود (۳۰).

Ryan و همکاران گزارش کردند که حاملگی با کاهش تخلیه معدی مایعات در خوکچه هندی همراه است (۳۱). همچنین ویژگی های آنتی کولینرژیکی پروژسترون در ایلئوم خوکچه هندی اثبات شده است. عملکرد شل کننده پروژسترون بر عضله صاف روده ای ممکن است از طریق گیرنده های موسکارینی میانجی شود که نشان دهنده این است که پروژسترون یک محصول اندوژن با فعالیت آنتی کولینرژیکی است (۳۲).

Pines و همکاران نشان دادند که استرادیول باعث کاهش فعالیت انقباضی قطعات ایزوله ایلئوم در موش های صحرایی می گردد (۳۳). در مطالعه دیگری که توسط Coskun و همکاران صورت گرفت، نشان داده شد که هم استروژن و هم پروژسترون اثرات مهاری بر تخلیه معدی دارند و این اثر می تواند اختلالات عملکرد گوارشی را در زنان حامله توضیح دهد (۳۴).

گزارش دیگری نشان داد که استرادیول و ترکیب استرادیول و پروژسترون باعث مهار حرکات معدی می گردد در حالی که پروژسترون تخلیه معدی را افزایش می دهد (۳۵). زمان ترانزیت دستگاه گوارش به طور قابل توجهی در فاز لوتئینی نسبت به فاز فولیکولی (که فقط استروژن وجود دارد) در زنان با چرخه های طبیعی قاعدگی افزایش می یابد (۳۶). در مجموع اکثر محققین بر این باورند که استروژن با منشاء خارجی باعث تاخیر تخلیه معدی در مدل حیوانی می شود.

مکانیسم های مختلفی از عملکرد مهاری استروژن پیشنهاد شده است که شامل: القاء آزاد سازی اکسید نیتریک از اعصاب غیر کولینرژیک- غیر آدرنرژیک دستگاه گوارش (۳۷)، تحریک کوله سیستوکنین از طریق گیرنده کوله سیستوکنین نوع A (۳۸) و تغییرات در فعالیت اعصاب واگ است (۳۹). هم چنین، استروئیدهای جنسی می توانند حرکات معدی را بوسیله تغییر پاسخ استرسی محور هیپوتالاموس- هیپوفیز- آدرنال تغییر دهند (۳۰).

در کل می توان گفت که اختلال حرکتی به دنبال ترومای مغزی که در اکثر مطالعات بالینی مشخص گردیده است در مطالعه حاضر نیز تایید شد که به نظر می رسد، اختلال ایجاد شده از طریق عمل بر میزان نیروی انقباضی و در نتیجه تغییر فشار داخل معدی است ولیکن بر فرکانس انقباضی موثر نبوده است.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1391.14.6.9.5]

همچنین هورمون های جنسی زنانه می توانند در افزایش فشار داخل معدی به دنبال تروما موثر باشند و احتمالاً عملکرد خود را از طریق تغییر در فعالیت انقباضی عضله صاف انجام می دهند چون بر روی فرکانس انقباضات موثر نبوده است.

تقدیر و تشکر

بدینوسیله از معاونت محترم تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی کرمان جهت حمایت مالی این تحقیق تشکر بعمل می آید.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1391.14.6.9.5]

Effects of Female Sexual Hormones on the Gastric Motility Activity following Traumatic Brain Injury in Female Rats

Z. Keshavarzi (PhD) [1*], M. Khaksari Haddad (PhD) [2]

1. Department of Physiology, Bojnurd University of Medical Sciences, Bojnurd, Iran
2. Physiology Research Center, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

J Babol Univ Med Sci; 14(6); Nov 2012; pp: 68-76

Received: Dec 10th 2011, Revised: Feb 8th 2012, Accepted: May 2nd 2012.

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVE: Gastrointestinal function disorder was seen frequently in traumatic patients. In regarding to useful role of sexual hormones on gastrointestinal motility disorders, the aim of this study was to evaluate the effects of female sexual hormones on the gastric motility following TBI induction in female rats.

METHODS: This experimental study was done on the 63 Wistar female rats (200-250 g) that they were divided to 9 groups involving: intact, OVX (ovariectomized rat), Sham+OVX, TBI (intact rats under TBI), TBI+OVX (ovariectomized rats under TBI) and OVX+TBI rats treated with vehicle, estradiol, progesterone or estradiol+ progesterone combination. Diffuse TBI was induced by Marmarou method. Intragastric pressure, contraction frequency and motility index were measured 5 days after the TBI induction by power lab device and balloon technique.

FINDINGS: The intragastric pressure (IGP) was decreased in OVX (6.98 ± 0.3), TBI (7.34 ± 0.3) and TBI+OVX (6.04 ± 0.1) ($p<0.01$) and treatment with estradiol (7.58 ± 0.5) and estradiol+progesterone (7.92 ± 0.5) increased IGP ($p<0.01$). Motility index also was decreased following TBI and estradiol+progesterone combination significantly increased the motility index (4.1± 0.4) ($p<0.05$, $p<0.01$).

CONCLUSION: The main effects of brain trauma and sexual hormones were done principally by changing of gastric smooth muscle contraction activity not frequency of gastric contractions.

KEY WORDS: *Brain injury, Estradiol, Progesterone, Marmarou.*

[*] **Corresponding Author;**
Address: Department of Physiology, University of Medical Sciences, Bojnurd, Iran
Tel: +98 584 2297096
E-mail: Zakieh_keshavarzi@yahoo.com

[DOR: 20.1001.1.15614107.1391.14.6.9.5]

References

1. Andelic N, Sigurdardottir S, Brunborg C, Roe C. Incidence of hospital-treated traumatic brain injury in the Oslo population. Neuroepidemiology 2008;30(2):120-8.
2. Jain KK. Neuroprotection in traumatic brain injury. Drug Discov Today 2008;13(23-24):1082-9.
3. Hang CH, Shi JX, Li JS, Wu W, Yin HX. Alterations of intestinal mucosa structure and barrier function following traumatic brain injury in rats. World J Gastroenterol 2003:9(12):2776-81.
4. Garrick T, Mulvihill S, Buack S, Maeda Hagiwara M, Tache Y. Intracerebroventricular pressure inhibits gastric antral and duodenal contractility but not acid secretion in conscious rabbits. Gastroenterology 1988;95(1):26-31.
5. Dimant J, Grob D. Electrocardiographic changes and myocardial damage in patients with acute cerebrovascular accidents. Stroke 1977;8(4):448-55.
6. Bohatschek M, Werner A, Raivich G. Systemic LPS injection leads to granulocyte influx into normal and injured brain: effects of ICAM-1 deficiency. Exp Neurol 2001;172(1):137-52.
7. Homma H, Hoy E, Xu DZ, Lu Q, Feinman R, Deitch EA. The female intestine is more resistant than the male intestine to gut injury and inflammation when subjected to conditions associated with shock states. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2005;288(3):G466-72.
8. Yamashita S. Localization and functions of steroid hormone receptors. Histol Histopath 1998;13(1):255-70.
9. Moulaei LA, Khaksari M, Sepehri GHR, et al. Comparison of the effects of progesterone, allopregnanolone and gender on supressing edema formation after traumatic brain injury. J Kerman Univ Med Sci 2007;15(1):47-59. [in Persian].
10. Du D, Ma X, Zhang J, Zhang Y, Zhou X, Li Y. Cellular and molecular mechanisms of 17 beta-estradiol postconditioning protection against gastric mucosal injury induced by ischemia/reperfusion in rats. Life Sci 2010;86(1-2):30-8.
11. Liu CY, Chen LB, Liu PY, Xie DP, Wang PS. Effects of progesterone on gastric emptying and intestinal transit in male rats. World J Gastroenterol 2002;8(2):338-41.
12. Speranzini LB, Lopasso PP, Laudanna AA. Progesterone, estrogen and pregnancy do not decrease colon myoelectric activity in rats: an in vivo study. Gynecol Obstet Invest 2008;66(1):53-8.
13. Wang F, Zheng TZ, Li W, Qu SY, He DY. Action of progesterone on contractile activity of isolated gastric strips in rats. World J Gastroenterol 2003;9(4):775-8.
14. Koch KL. Gastrointestinal factors in nausea and vomiting of pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2002;186(Suppl 5): S198-203.
15. Benditt JO. Esophageal and gastric pressure measurements. Respiratory Care 2005;50(1):68-75.
16. Altunbas K, Yagci A, Bulbul A, Sevimli A, Ozdemir V. The effect of ovarian steroids on colonic epithelial cell proliferation and apoptosis in rats. Acta Vet Brno 2007;76:605-12.
17. Smith A, Contreras C, Ko KH, et al. Gender-specific protection of estrogen against gastric acid-induced duodenal injury: stimulation of duodenal mucosal bicarbonate secretion. Endocrinology 2008;149(9):4554-66.
18. Chen G, Shi J, Ding Y, Yin H, Hang C. Progesterone pevents traumatic brain injury-induced intestinal nuclear factor kappa B activation and proinflammatory cytokines expression in male rats. Mediators Inflamm 2007;2007: 93431.
19. Shahabinejad M, Khaksari M. Effect of 17 beta-Estradiol on wound healing in ovariectomized rats. Koomesh, J Semnan Univ Med Sci 2001;3(1-2):1-10. [in Persian]
20. Marmarou A, Foda MA, Van den Brink W, Campbell J, Kita H, Demetriadou K. A new model of diffuse brain injury in rats. Part I: Pathophysiology and biomechanics. J Neurosurg 1994;80(2):291-300.
21. Ferreira M Jr, Browning KN, Sahibzada N, Verbalis JG, Gillis RA, Travagli RA. Glucose effects on gastric motility and tone evoked from the rat dorsal vagal complex. J Physiol 2001;536(Pt 1):141-52.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1391.14.6.9.5]

22. Kao CH, ChangLai SP, Chieng PU, Yen TC. Gastric emptying in male neurologic trauma. J Nucl Med 1998;39(10): 1798-801.
23. Lin-Jie W, Yi Geng S, Hong Bin AI. Effects of ligation of bilateral common carotid arteries on the gastric motility in rats. J Biomed Eng Res 2007- 01. http://en.cnki.com.cn/Article_en/CJFDTOTAL SDSG200701017.htm
24. Shimojima N, Nakaki T, Morikawa Y, et al. Interstitial cells of Cajal in dysmotility in intestinal ischemia and reperfusion injury in rats. J Surg Res 2006;135(2):255-61.
25. Thor PJ, Madroszkiewicz D, Moskata M, Madroszkiewicz E, Goscinski I. Gastric myoelectric activity disturbance in patients with traumatic lesions of the brain stem. Neurol Neuro Chir Pol 2003;37(5):1037-45.
26. Sanders KM, Ordög T, Ward SM. Physiology and pathophysiology of the interstitial cells of Cajal: from bench to bedside.IV. Genetic and animal models of GI motility disorders caused by loss of interstitial cells of Cajal. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2002;282(5): G747-56.
27. Melro AP, Collares EF, Silva JM. Effect of an isolated mild to moderate ischemic brain injury in the gastric emptying of liquids in rats. Acta Cir Bras 2008;23(6):486-90.
28. Milenov K. Effect of estradiol, progesterone and oxytocin on smooth muscle activity. In: Bulbring E, Shuba MF (eds). Physiology of smooth muscle. New York, NY: Raven Press 1976; pp: 395-402.
29. Datz FL, Christian PE, Moore J. Gender-related differences in gastric emptying. J Nucl Med 1987;28(7):1204-7.
30. Bond EF, Heitkemper MM, Bailey SL. Estrogen suppresses gastric motility response to thyrotropin-releasing hormone and stress in awake rats. Res Nurs Health 1998;21(3):221-8.
31. Ryan JP, Bhojwani A, Wang MB. Effect of pregnancy on gastric motility in vivo and in vitro in the guinea pig. Gastroenterology 1987;93(1):29-34.
32. Rodriguez R, Fernandez G, Ramirez R, Mednia M. Anticholinergic properties of progesterone in the isolated ileum of the guinea pig. Drug Dev Res 1996;38(1):50-5.
33. Pines A, Eckstein N, Dotan I, et al. Effect of estradiol on rat ileum. Gen Pharmacol 1998;31(5):735-6.
34. Coşkun T, Sevinç A, Tevetoğlu I, Alican I, Kurtel H, Yeğen BC. Delayed gastric emptying in conscious male rats following chronic estrogen and progesterone treatment. Res Exp Med (Berl) 1995;195(1):49-54.
35. Chen TS, Doong ML, Chang FY, Lee SD, Wang PS. Effects of sex steroid hormones on gastric emptying and gastrointestinal transit in rats. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 1995;268(1 Pt 1): G171-6.
36. Wald A, Van Thiel DH, Hoechstetter L, et al. Gastrointestinal transit: the effect of the menstrual cycle. Gastroenterology 1981;80(6):1497-500.
37. Shah S, Hobbs A, Singh R, Cuevas J, Ignarro LJ, Chaudhuri G. Gastrointestinal motility during pregnancy: role of nitrergic component of NANC nerves. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2000;279(4):R1478-85.
38. Wu CL, Hung CR, Chang FY, Pau KY, Wang PS. Involvement of cholecystokinin receptor in the inhibition of gastrointestinal motility by estradiol in ovariectomized rats. Scand J Gastroenterol 2002;37(10):1133-9.
39. Khasar SG, Reichling DB, Green PG, Isenberg WM, Levine JD. Fasting is a physiological stimulus of vagus-mediated enhancement of nociception in the female rat. Neuroscience 2003;119(1): 215-21.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1391.14.6.9.5]