

## اثرات استروئیدهای جنسی زنانه بر فعالیت حرکتی معدہ بعد از القاء ترومایی در موش های صحرایی ماده

زکیه کشاورزی (PhD)<sup>۱\*</sup>، محمد خاکساری حداد (PhD)<sup>۲</sup>

۱- گروه فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی بجنورد

۲- مرکز تحقیقات فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان

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

### خلاصه

**سابقه و هدف:** اختلال عملکرد گوارشی معمولاً 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 ترومایی مغزی در موش های صحرایی ماده انجام شد.

**مواد و روشها:** این مطالعه تجربی بر روی ۶۳ سر موش صحرایی ماده نژاد ویستار (۵-۲۵g) که به ۹ گروه ۷ تابی شامل سالم، فاقد تخدمان، (OVX)، شم فاقد تخدمان، (TBI)، فاقد تخدمان ترومایی شده (TBI+OVX) 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 تroma باوسیله دستگاه پاورل و با استفاده از تکنیک بالون اندازه گیری و مقایسه شد.

**یافته ها:** فشار داخل معدی در گروههای OVX (۶/۹۸±۰/۳)، TBI (۶/۰۴±۰/۱) و TBI +OVX (۷/۳۴±۰/۳) کاهش یافت ( $p < 0.01$ ) و درمان با استرادیول (۷/۵۸±۰/۵) و استرادیول +پروژسترون (۷/۹۲±۰/۵) باعث افزایش آن گردید ( $p < 0.01$ ). شاخص حرکات نیز بعد از القای ترومایی مغزی کاهش یافت و ترکیب استرادیول +پروژسترون (۴/۱±۰/۴) آن را افزایش داد ( $p < 0.05$ ).

**نتیجه گیری:** نتایج مطالعه نشان داد که اثرات اصلی ترومایی 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

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 (۱). 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 میزان از پاتوژن های روده ای ضروری است و در نتیجه خود دستگاه گوارش می تواند منشا عفونت و آسیب

سالانه بسیاری از مردم جهان دچار آسیب های تروماتیک مغزی (Traumatic Brain Injury; TBI) می شوند. در ایالات متحده سالانه حدود ۱/۵ میلیون ترومایی مغزی رخ می دهد که از این تعداد حدود ۵۰۰۰۰ نفر می مبرند و همچنین یک علت اصلی مرگ در سنین بین ۱۵-۴۴ سال است (۲). ترومایی مغزی با اختلال عملکرد بسیاری از اندام های بدن از آن جمله دستگاه گوارش همراه است. تغییرات اصلی عملکرد دستگاه گوارش بعد از ترومایی 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

\* این مقاله حاصل طرح تحقیقاتی به شماره ۱۴/۴ دانشگاه علوم پزشکی کرمان می باشد.

\*\* مسئول مقاله:

آدرس: بجنورد، دانشگاه علوم پزشکی، دانشکده پزشکی، گروه فیزیولوژی، تلفن: ۰۵۸۴-۲۲۹۷-۰۹۶

## ۲- گروه سالم فاقد تخدمان (Ovarectomized, 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 تخدمان (TBI+OVX): در این گروه تخدمان ها برداشته شده و تحت ضربه مغزی قرار گرفتند.

## ۵- گروه شم فاقد تخدمان (sham+OVX): موشهای صحرایی ماده فاقد تخدمان، 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 استراديول، پروژسترون است با دوز ۰/۳۳ ml تزریق شد (۱۶).

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

## ۸- گروه پروژسترون با دوز ۱۶ mg/kg (P4): به موش های صحرایی ماده فاقد تخدمان، پروژسترون با دوز ۱۶ mg/kg ۱ تزریق شد (۱۸).

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

### روش برداشتن تخدمان 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 تخدمان با نخ کاتکوت ۴ در ناحیه پروگزیمال مسدود گردیده و از ناحیه دیستال قطع شد و همین عمل در مورد تخدمان 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 افروزن ۱ تا ۲ درصد هالوتان به هوای تنفسی حیوان شروع شد. نای حیوان چهت کنترل تنفس و جلوگیری از هیبوکسی به پمپ تنفسی (دستگاه تهییه مصنوعی) وصل گردید. درجه حرارت بدن از طریق یک صفحه فلزی که سیستم گرمایی در زیر آن تعییه 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 کروناال 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 بللافارسله پس از آن صفحه استیل از سر حیوان جدا شده و پس از برقراری تنفس خوبخودی از دستگاه تهییه 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

ارگان های دور دست شود (۶۵). 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 مذکور دارد که این تفاوت مشخص کننده نقش استروئیدهای مترشحه از تخدمان است (۷). استروژن و پروژسترون اعمال خود را بواسیله 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 استراديول به طور وابسته به دوز باعث مهار آسیب ایسکمی- ریوفیوژن معدی گردیده و آپوپتوز سلول 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 بیوست 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 اتفاقی کیسه صفراء، کاهش تخلیه معدی و ترازیت 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 مطالعه 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 ۲۰۰-۲۵۰ گرم انجام شد. حیوانات در شرایط دمایی ۲۰-۲۲ سانتی گراد و دوره روشنایی - تاریکی ۱۲ 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 ۱۸۳/۸۸/۱۸۳ کامیته 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.

**ب:** بررسی اثرات استروژن و پروژسترون و اثر ترکیبی آنها بر فشار داخل معده بعد از ترومای مغزی: پیش درمانی با استرادیول ( $7/58 \pm 0/5$  mmHg) و ترکیب استرادیول و پروژسترون ( $7/92 \pm 0/5$  mmHg) به میزان قابل توجهی باعث افزایش فشار داخل معده در مقایسه با گروه موشاهی های قادر تخدمان تحت ترومای مغزی شد ( $p < 0/01$ ). ولیکن پیش درمانی با پروژسترون اثری بر فشار داخل معده نداشت. در مقایسه با گروه پیش درمانی شده با ترکیب استرادیول و پروژسترون، گروه دریافت کننده پروژسترون ( $6/7 \pm 0/3$  mmHg) باعث کاهش فشار داخل معده گردید ( $p < 0/05$ ) (نمودار ۲).

**پ:** بررسی اثرات ترومای مغزی، استروژن، پروژسترون و اثر ترکیبی آنها بر فرکانس انقباضات معده: برداشتن تخدمان ها و یا القای ترومای مغزی هیچ گونه اثری بر فرکانس انقباضات نداشت. همچنین در موشاهی صحرایی قادر تخدمان ترومایی شده ( $2/43 \pm 0/4$ ) نیز تغییری در فرکانس دیده نشد ولیکن در این گروه فرکانس به میزان قابل توجهی نسبت به گروه قادر تخدمان کاهش پیدا کرد ( $3/82 \pm 0/4$ ,  $p < 0/05$ ). پیش درمانی حیوانات با استرادیول و پروژسترون هیچ گونه اثری بر فرکانس انقباضات نداشت.

**ج:** بررسی اثرات ترومای مغزی بر شاخص حركات (MI): شاخص حركات در گروه قادر تخدمان ( $3/3 \pm 0/32$ ) ( $p < 0/01$ ,  $p < 0/05$ ) و در موشاهی سالم ترومایی شده ( $2/49 \pm 0/17$ ) ( $p < 0/01$ ) نسبت به گروه سالم ( $4/97 \pm 0/92$ ) کاهش یافت. شاخص حركات در گروه قادر تخدمان که تحت ضربه واقع شدند نیز بطور قابل توجهی کاهش یافت ( $p < 0/01$ ) (نمودار ۳).

**چ)** بررسی اثرات استروژن و پروژسترون و اثر ترکیبی آنها بر شاخص حركات بعد از ترومای مغزی: پیش درمانی با استرادیول و پروژسترون بصورت منفرد اثری بر شاخص حركات نداشت. ولیکن استفاده از دوز ترکیبی استرادیول و پروژسترون ( $4/1 \pm 0/4$ ) بطور قابل توجهی باعث افزایش شاخص حركات در مقایسه با گروه OVX-TBI شد ( $p < 0/01$ ,  $p < 0/05$ ) (نمودار ۴).

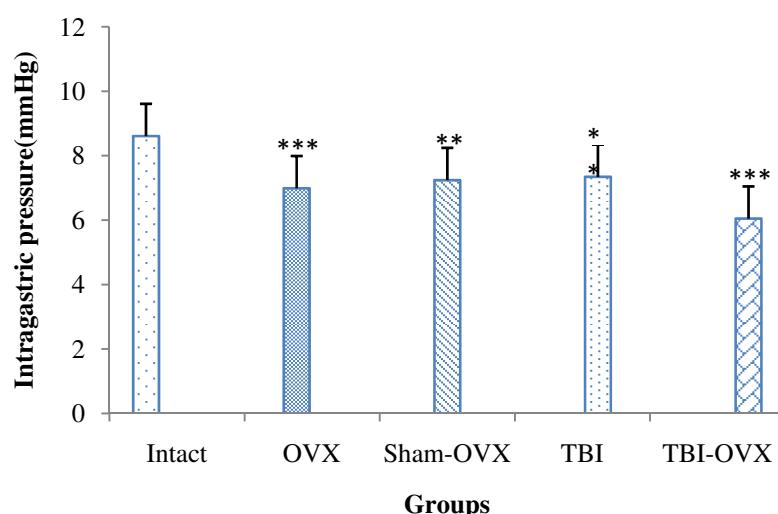
سوراخی در دئوندونوم، کانولی وارد دئوندونوم شده و تا معده پیش رانده شد. جهت اندازه گیری حرکات معده، یک بالون مخصوص که به یک ترانسديوسر فشار بوسيله یک لوله سليكون بطول  $10\text{ cm}$  متصل بود از طريق دئوندونوم وارد معده شد و در محل اسفنتر پیلور با گره محکم گردید. سپس نرمال سالین به مقدار  $1-2\text{ ml}$  وارد بالون درون معده شد تا فشار پایه حدود  $6-15\text{ mmHg}$  را ايجاد کند. پس از یک دوره تعییت حدود  $15\text{ دقیقه ای}$ ، ثبت گرفته شد (۲۱). سپس حرکات معده از طريق سه شاخص: فشار داخل معده، فرکانس انقباضات و شاخص حرکات یا Motility index (MI) بررسی شد. جهت ثبت فرکانس، تمام امواج بزرگتر از  $15/0\text{ g}$  که بیش از  $5\text{ ثانية طول کشیده بودند} \text{ عنوان انقباضات در نظر گرفته شدند.} \text{ جهت بررسی سطح زیر منحنی از شاخصی عنوان MI استفاده شد.} \text{ این شاخص از طريق دستگاه پاورلب و با استفاده از فرمول زیر محاسبه گردید.}$

$\frac{\text{y-y baseline}}{\Delta t} \times \Delta t$

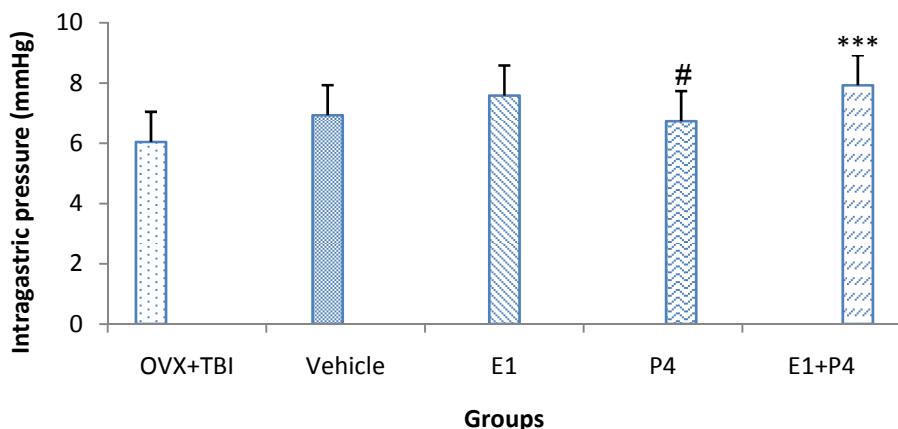
که در اين فرمول y-y baseline اشاره به تفاوت اولين و آخرین عدد انتخاب شده در فاصله زمانی منتخب دارد و  $\Delta t$  نيز اشاره به فاصله زمانی گرفته شده دارد که در اين مطالعه فاصله  $10\text{ دقیقه ای}$  انتخاب گردید (۲۱). اطلاعات بدست آمده به وسيله آزمون هاي آماري آناليز واريанс يك طرفه و LSD تجزيه و تحليل شدن و  $p < 0/05$  معني دار در نظر گرفته شد.

## يافته ها

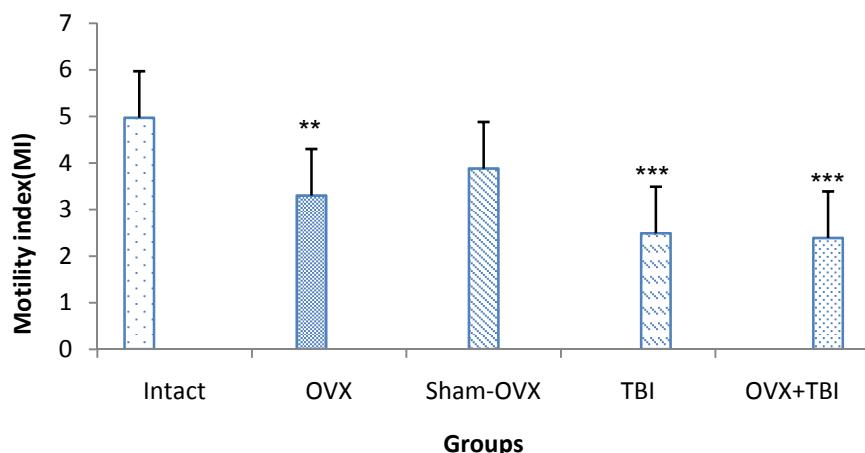
**الف:** بررسی اثرات ترومای مغزی بر فشار داخل معده: ميانگين فشار داخل معده در گروه سالم برابر با ( $8/6 \pm 0/4$  mmHg) بود که بعد از برداشتن تخدمان ها به میزان قابل توجهی کاهش پیدا کرد ( $6/98 \pm 0/3$  mmHg). بعد از القاء ترومای مغزی چه در موشاهی سالم ( $7/33 \pm 0/3$ ,  $p < 0/05$ ,  $p < 0/01$ ) و چه در موشاهی قادر تخدمان ( $6/4 \pm 0/3$ ,  $p < 0/01$ ) نیز فشار داخل معده در مقایسه با گروه سالم کاهش پیدا کرد (نمودار ۱).



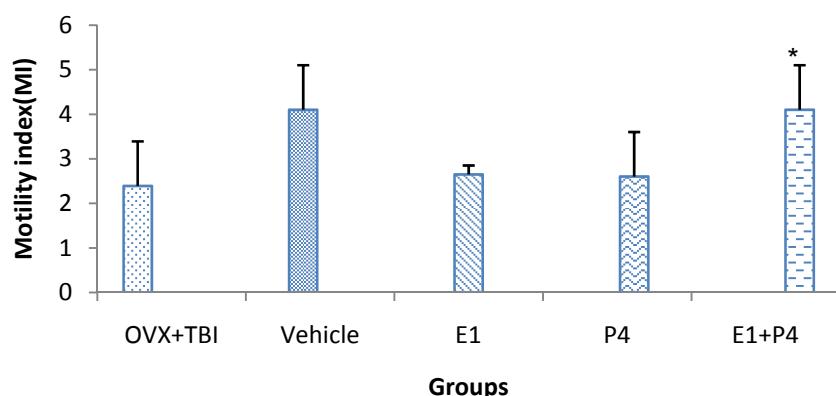
نمودار ۱: مقایسه فشار داخل معده در گروه های مختلف قادر تخدمان، ترومایی، شام+OVX، TBI: گروه قادر تخدمان، OVX: گروه ترومایی، OVX+TBI: گروه ترومایی قادر تخدمان، sham+ovx: گروه شام قادر تخدمان ( $n=7$ ). در مقایسه با گروه سالم ( $P < 0/01$ ) \*\*\* ( $0/05 < P < 0/01$ ) \*\* ( $0/01 < P < 0/05$ )



نمودار ۲: مقایسه اثرات پیش درمانی با استراديول و پروژسترون بر میزان فشار داخل معده (n=۷).  
 گروه رت های فاقد تخدمان تحت ضربه مغزی که به آنها حلال استراديول و پروژسترون به مدت ۵ روز داده شده است. E1: درمان شده با استراديول با دوز (16mg/kg) . P4: درمان شده با پروژسترون با دوز (1mg/kg) . E1+P4 : درمان شده با ترکیب استراديول (1mg/kg) و پروژسترون (16mg/kg) . در مقایسه با گروه vehicle (P<0.01) \*\*\* . در مقایسه با گروه E1+P4 (0.01<P<0.05) # . در مقایسه با گروه OVX+TBI (P<0.01) \*\*\*



نمودار ۳: مقایسه شاخص حرکات معده (MI) در گروه های مختلف فاقد تخدمان، ترومایی، ترومایی فاقد تخدمان و شم فاقد تخدمان (n=۷)  
 Intact: گروه سالم دست نخورده، OVX: گروه فاقد تخدمان، TBI: گروه ترومایی فاقد تخدمان، Sham-OVX: گروه شم فاقد تخدمان  
 در مقایسه با گروه سالم دست نخورده، \*\*\* (P<0.01) \*\*\* . در مقایسه با گروه سالم دست نخورده، \*\* (0.01<P<0.05) .



نمودار ۴: مقایسه اثرات پیش درمانی با استراديول و پروژسترون بر شاخص حرکات معده (MI) (n=۷).  
 گروه رت های فاقد تخدمان تحت ضربه مغزی که به آنها حلال استراديول و پروژسترون به مدت ۵ روز داده شده است. E1: درمان شده با استراديول با دوز (16mg/kg) . P4: درمان شده با پروژسترون با دوز (1mg/kg) . E1+P4: درمان شده با ترکیب استراديول (1mg/kg) و پروژسترون (16mg/kg) . در مقایسه با گروه رت های ترومایی فاقد تخدمان، \*\* (0.01<P<0.01) .



شد که پتانسیل های اسپایک الکتریکی ثبت شده از آنتروم و ژنوم سگ های فاقد تخدمان 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 حال 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 معده 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 معده و ترازیت 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 تعديل می گردد، زیرا مشخص شده که استروژن باعث مهار پاسخ حرکتی معده به هورمون آزاد کننده یروتروپین (TRH) می شود (۳۰).

Ryan و همکاران گزارش کردند که حاملگی با کاهش تخلیه معده مایعات در خوکچه هندی همراه است (۳۱). همچنین ویژگی های آنتی کولینرژیک 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 کولینرژیک است (۳۲).

Pines و همکاران نشان دادند که استرادیول باعث کاهش فعالیت انقباضی قطعات ایزوله ایلئوم در موش های صحرابی 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 معده 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 معده می گردد در حالی که پروژسترون تخلیه معده را افزایش می دهد (۳۵). زمان ترازیت دستگاه گوارش به طور قابل توجهی در فاز لوتنی 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 معده 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)، تحیریک کوله سیستوکنین از طریق گیرنده کوله سیستوکنین نوع A (۳۸) و تغییرات در فعالیت اعصاب واک است (۳۹). هم چنین، استروئیدهای جنسی می توانند حرکات معده را بوسیله تغییر پاسخ استرسی محور هیپوتalamوس- هیپوفیز- آدرنال تغییر دهند (۳۰).

در کل می توان گفت که اختلال حرکتی به دنبال تروماتی 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 معده است و لیکن بر فرکانس انقباضی موثر نبوده است.

## بحث و نتیجه گیری

نتایج مطالعه نشان داد که میزان فشار داخل معده و شاخص حرکات به میزان قابل توجهی بعد از القای تروماتی مغزی چه در موش های سالم و چه فاقد تخدمان کاهش یافت و استفاده از استرادیول + پروژسترون باعث افزایش فشار داخل معده گردید ولیکن فقط دوز ترکیبی استرادیول + پروژسترون در افزایش شاخص حرکات موثر بود. همچنین نتایج نشان داد که

تروماتی مغزی هیچگونه اثری بر فرکانس انقباضات معده نداشت.

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

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

در مطالعه ای که توسط Shimojima و همکاران انجام شد، ایسکمی باعث کاهش ۲۵٪ در فرکانس انقباضات معده 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، برخلاف آن اعصاب انتریک در هیچ گروه آسیب ایسکمی- ریپفیوژن تحت تأثیر قرار نگرفت (۴). Thor و همکاران نشان دادند که در بیماران با پایایعات تروماتیک ساقه مغزی، اختلال شدیدی در حرکات دستگاه گوارش رخ می دهد که ناشی از اختلال در محور مغز- دستگاه گوارش می باشد (۲۵).

پاتوژنر دقيق اختلال حرکات معده بعد از تروماتی مغزی مشخص نیست ولیکن اختلالاتی در عملکرد نورون های واگ، نورون های اتریک، 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 معده سازمان نیافته شاید علت احتمالی دیگر باشد (۲۵). تنها یک مطالعه وجود دارد که گزارش کرد تخلیه معده بعد از اعمال آسیب مغزی ایسکمیک خفیف تا متوسط تغییری نمی کند (۲۷)، که با توجه 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 معده و روش اندازه گیری عملکرد معده باشد.

در این مطالعه همچنین مشخص گردید که میزان فشار داخل معده در موش های صحرابی تحت درمان با استرادیول و ترکیب استرادیول + پروژسترون افزایش یافته است که نشان دهنده نقش هورمون های جنسی در تعديل فشار داخل معده بعد از تروما می باشد. همچنین درمان ترکیبی استرادیول + پروژسترون باعث افزایش شاخص حرکتی گردیده است. در یک مطالعه نشان داده

### تقدیر و تشکر

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

همچنین هورمون های جنسی زنانه می توانند در افزایش فشار داخل معدی به دنبال ترومود 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.

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

**Z. Keshavarzi (PhD)<sup>1\*</sup>, M. Khaksari Haddad (PhD)<sup>2</sup>**

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 10<sup>th</sup> 2011, Revised: Feb 8<sup>th</sup> 2012, Accepted: May 2<sup>nd</sup> 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 ( $6.98 \pm 0.3$ ), TBI ( $7.34 \pm 0.3$ ) and TBI+OVX ( $6.04 \pm 0.1$ ) ( $p<0.01$ ) and treatment with estradiol ( $7.58 \pm 0.5$ ) and estradiol+progesterone ( $7.92 \pm 0.5$ ) increased IGP ( $p<0.01$ ). Motility index also was decreased following TBI and estradiol+progesterone combination significantly increased the motility index ( $4.1 \pm 0.4$ ) ( $p<0.05$ ,  $p<0.01$ ).

**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](mailto:Zakieh_keshavarzi@yahoo.com)

## 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 Histopathol* 1998;13(1):255-70.
9. Moulaei LA, Khaksari M, Sepehri GHR, et al. Comparison of the effects of progesterone, allopregnanolone and gender on suppressing 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 prevents 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.

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](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, Medina 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 nitrenergic 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.