

مقدمه: آسیب های ترومایی مغزی یکی از اصلی ترین دلایل مرگ و ناتوانی در امریکا و ایران می باشد و هر ساله در حدود ۵۳۰۰۰ نفر در امریکا به این دلیل فوت میکنند. صدمات مغزی متوسط تا شدید باعث مرگ و میر و ناتوانی در فعالیتهای فیزیکی و شناختی آسیب دیدگان میگردد. استروژن باعث بهبود عملکرد و تسریع رژنراسیون عصبی در سلوهای آسیب دیده می شود. هدف از این مطالعه بررسی تاثیر استروژن در پیش آگهی بیماران با آسیب اکسونال منتشر به دنبال ترمای شدید مغز بود.

مواد و روش کار: در یک کارآزمایی بالینی یک سوکور (Single Blind Randomized Control Trial) که در دپارتمان نوروسرجری بر روی بیماران با ترومای شدید انجام دادیم، تاثیر استروژن در پیش آگهی بیماران با آسیب اکسونال منتشر به دنبال ترمای شدید مغز را مورد بررسی قرار دادیم.

نتایج: میانگین GCS بیماران در موقع پذیرش در گروه مورد(استروژن) $1/53 \pm 4/85$ و گروه کنترل $1/68 \pm 5/00$ بود. میانگین GCS بیماران در موقع ترخیص در گروه مورد(استروژن) $2/56 \pm 12/05$ و در گروه کنترل $1/91 \pm 10/00$ بود. GOS زمان ترخیص، در بیماران گروه مورد، ۱۲ نفر دچار Moderate Disability، ۷ نفر دچار Severe Disability و یک نفر Vegetative State بودند و در گروه کنترل، ۴ نفر دچار Moderate Disability، ۱۵ نفر دچار Severe Disability و یک نفر Vegetative State بودند. GOS سه ماه بعد، در بیماران گروه مورد، ۸ نفر در Good Recovery، ۹ نفر دچار Moderate Disability، ۲

نفر دچار Severe Disability و یک نفر Death بودند و در گروه کنترل، ۱۱ نفر دچار

Moderate Disability، ۸ نفر دچار Severe Disability و یک نفر Death بودند.

نتیجه گیری: میانگین GCS بیماران گروه مورد در موقع ترخیص بصورت معنی داری بیشتر

از بیماران گروه کنترل بود ($P=0/007$). میانگین GOS بیماران گروه مورد در موقع

ترخیص ($P=0/027$) و سه ماه بعد از ترخیص ($P=0/025$) بصورت معنی داری بیشتر از

بیماران گروه شاهد بود. افزایش معنی داری در میزان GCS بیماران هر دو گروه در بعد از

مطالعه وجود داشت ولی میزان افزایش GCS بیماران گروه مورد $2/70 \pm 7/20$ و میزان

افزایش GCS در بیماران گروه کنترل $2/12 \pm 5/00$ بود که بصورت معنی داری در بیماران

گروه مورد بیشتر از گروه شاهد بود ($P=0/007$).

کلمات کلیدی:

ترومای مغز، آسیب آکسونی منتشر، استروژن، پیش آگهی

مقدمه، اهمیت موضوع و بیان مسئله

ترومای شدید مغزی به دنبال حوادث گوناگون اثرات و عوارض نورولوژیک برگشت ناپذیر در کنار مشکلات اقتصادی روحی و روانی به فرد مصدوم و خانواده و بالاخص جامعه تحمیل می نماید علاوه بر این ترمای سر نقش عمده ای در مرگ و میر بیماران ترمایی دارد ترمای سر به ۲ نوع آسیب منتشر و موضعی رخ می دهد که نوعی آسیب مغزی منتشر شایع ترین است این نوع آسیب طیفی را تشکیل می دهد که از نظر بالینی از ضربه مغزی خفیف تا آسیب منتشر سلولی تقسیم بندی شده است کوما ترماتیک بیش از ۶ ساعت را مرتبط با آسیب منتشر اکسونال می دانند که بر اساس یافته های بالینی از نظر شدت به ۳ گروه تقسیم می شوند (۳-۱).

۱- خفیف: کوما بین ۶ تا ۲۴ ساعت - متوسط: کوما بیش از ۲۴ ساعت بدون حالت دسربره
۳- شدید: کوما بیش از ۲۴ ساعت با حالت دسر بره یا شل بودن که مورتالیته ۵۰٪ دارد (۴).

داروهای مختلفی جهت بررسی اثرات نورپروتکتیو در آسیب های سلول های مغزی در مدل های حیوانی انجام گرفته است در این میان استروژن یک هورمون استروئیدی بوده که اثرات نورپروتکتیو آن در آسیب مغزی ایسکمیک با تعادل سازی مسیره های BCL-2 که در مرگ سلولی نقش دارد در مدل های حیوانی ثابت شده است. (۵) همچنین اثرات نورپروتکتیو استروژن با واسطه رسپتورهای الفا در استروسیت ها با کاهش التهاب اتوایمیون و در آسیب ترماتیک و بیماری های دژنراتیو در مدل های حیوانی نشان داده شده است (۶)

با توجه به اهمیت موضوع و این که مطالعه مشابهی در دانشگاه علوم پزشکی تبریز جهت بررسی اثرات نروپروتکتیو استروژن در آسیب سرانجام نشده و اطلاعات ناچیزی در مورد اثرات این دارو در انسان به ویژه جنس مذکر با ترومای سر وجود دارد. در این مطالعه ما قصد داریم اثرات نروپروتکتیو استروژن را در آسیب تروماتیک با آسیب منتشر اکسونال با $GCS \leq 8$ که تحت عمل جراحی مغز قرار نگرفته اند مورد بررسی قرار دهیم.

اهداف و فرضیات طرح:

هدف کلی طرح:

بررسی تاثیر استروژن در پیش آگهی بیماران با آسیب اکسونال منتشر به دنبال ترمای شدید مغز

اختصاصی طرح:

- ۱- تعیین GCS در گروه مداخله قبل و بعد از مداخله
- ۲- مقایسه GCS در بیماران گروه مداخله و کنترل قبل و پس از مداخله
- ۳- تعیین ارتباط خصوصیات دموگرافیک (سن) با تغییر GCS دو گروه
- ۴- تعیین GOS تا زمان ترخیص در دو گروه مداخله و کنترل
- ۵- تعیین GOS ۳ ماه بعد از ترخیص در دو گروه مداخله و کنترل

اهداف کاربردی طرح:

در صورت تحقق فرضیات طرح توصیه به تجویز داروی استروژن در بیماران ترومایی با تشخیص DAI و GCS کمتر یا مساوی ۸ جهت بهبودی موثر خواهد بود.

فرضیات یا سوالات

۱- GCS در بیماران گروه مداخله قبل و پس از مداخله تفاوت معنی دار دارد.

۲- GCS در بیماران گروه مداخله و کنترل قبل و پس از مداخله تفاوت معنی دار دارد.

۳- خصوصیات دموگرافیک (سن و...) با تغییر GCS دو گروه تفاوت دارد.

۴- GOS تا زمان ترخیص در دو گروه مداخله و کنترل تفاوت معنی دار دارد.

۵- GOS سه ماه بعد از ترخیص در دو گروه مداخله و کنترل تفاوت معنی دار دارد.

تعریف واژه های اختصاصی

(۱) Diffuse axonal injury: آسیب آکسونال یک سندرم کلینیکو پاتولوژیک می باشد که

منجر به کومای عمیق بدون همراهی با ضایعه فضاگیر می باشد که علت آن تروما یا آسیب

هیپوکسیک-ایسکمیک می باشد که بر حسب شدت به ۳ تقسیم می شوند:

(a) grade-1 آسیب گسترده در کورپوس کالوزوم و ماده سفید همیسفرهای مغزی و ساقه مغز

و مخچه

(b) Grade-2: خونریزی های کوچک در کورپوس کالوزوم

Grade-3(c): ضایعات فوکال کوچک در روسترال ساقه مغز

۲) (GOS) Glasgow Outcome Scale: اسکور GOS بر اساس رفرنس ۸ به صورت

زیر طبقه بندی شده است: ۱- مرگ (Death) ۲- وضعیت نباتی (vegetative stare)

۳- ناتوانی شدید (Severe disability): بیمار قادر است از دستورات اطاعات کند اما به

طور مستقل نمی تواند زندگی کند. ۴- ناتوانی متوسط (moderate disability): بیمار قادر

است به طور مستقل زندگی کند اما نمی تواند به کار یا مدرسه برگردد. ۵- بهبودی خوب

(Good recovery) بیمار قادر است به کار یا مدرسه برگردد.

۳- (GCS) Glasgow coma Scale: سطح هوشیاری بیمار که بر اساس معیارهای

حرکتی و زبانی و چشمی از ۳ تا ۱۵ درجه بندی می شود.

کلیات و مروری بر متون

از بیمار ضربه ی مغزی تعاریف متعددی به عمل آمده است، ولی در مجموع شاید بتوان گفت بیمار ضربه ی مغزی بیماری است که به دنبال وارد شدن ضربه دچار اختلال فعالیت طبیعی مغز به طور گذرا یا دائم شده است. حد خفیف آن **concussion** می باشد که به لحاظ تعریف، از دست رفتن گذرای فعالیت مغزی بدون وجود تغییرات پاتولوژیک میکروسکوپی می باشد. در بیمار ترومای مغزی حیاتی ترین فاکتور در طرح درمانی اولیه و پیامد نهایی طولانی مدت سطح هوشیاری اولیه ی بیمار می باشد (۷-۸).

جهت تعریف سطح هوشیاری متدهای مختلفی ابداع شده اند، اما بیشترین روشی که فعلاً استفاده می شود و نیز مقبولیت عمومی دارد استفاده از جدول کوما ی گلاسکو می باشد.

اپیدمیولوژی:

همان طور که عنوان شد تروما شایع ترین علت مرگ افراد زیر ۴۵ سال می باشد. در آمریکا ۷۸٪ علت مرگ در افراد ۱۵ تا ۲۴ سال صدمات به دنبال تروما می باشد و صدمه ی مغزی علت اصلی مرگ به دنبال تروما می باشد. (۹) در یک مطالعه که توسط آقای **Gennarelli** و همکاران صورت گرفته است، دیده شد که میزان مرگ و میر در بیماران ترومایی که همراه با ضربه ی سر بوده اند سه برابر بیشتر از موارد بدون ترومای مغزی بوده است (۱۰) در بیماران با صدمه ی مغزی علت مرگ در ۶۷/۸٪ مربوط به صدمه ی مغزی، در ۶/۶٪ به علت صدمات خارج جمجمه ای و در ۲۵/۶٪ به دلیل هر دو ضایعه بوده است. در آمریکا سالانه ۵۰۰/۰۰۰

صدمه ی مغزی نیاز به پذیرش در بیمارستان دارند، از این میانه ۵۰۰۰۰ مورد قبل از رسیدن به بیمارستان فوت می شوند. از بین مابقی آنها ۸۰٪ گروه mild، ۱۰٪ گروه moderate و ۱۰٪ نیز گروه sever را تشکیل می دهند(۱۱).

از نظر شیوع جنسی تخمین زده می شود که شیوع کلی ترومای سر در مردان ۲ برابر زنان باشد. (۱۲) انسیدانس آن در آمریکا ۶۰۰ در هر ۱۰ هزار نفر، ترومای به سر و صورت تخمین زده می شود. در بررسی از نظر علت دیده شده که شایع ترین علت صدمات مغزی تصادفات وسایل نقلیه می باشند. البته بسته به وضعیت حمل و نقل در هر کشور میزان صدمات ناشی از هر گروه متفاوت است. مثلاً در تایوان بیشتر صدمات به دنبال تصادف با موتورسیکلت و در کشور نیجریه بیشتر قربانیان افراد پیاده هستند. در کشور ما ایران به نظر می رسد براساس آمارها بیشتر صدمه دیدگان به دنبال تصادف با وسایل نقلیه ی موتوری می باشند.

بعد از وسایل نقلیه موتوری، سقوط از ارتفاع، اسلحه ی گرم، نزاع و صدمات ورزشی از علل صدمات سر می باشند.

پاتولوژی صدمه ی منتشر اکسونی: Diffused Axonal Injury

از نظر تقسیم بندی گروهی این صدمه ی منتشر اکسونی را به عنوان صدمه ی اولیه و گروهی به عنوان صدمه ی ثانویه می دانند. ولی آنچه مسلم است صدمه ی منتشر اکسونی به دلیل وارد شدن ترومای شدید به سر و صدمه به اکسون ها ایجاد شده و پیشرونده می باشد.

به لحاظ پاتولوژیک صدمه ی منتشر اکسونی با یک تریاد کلاسیک تعریف می شود. این تریاد شامل ضایعات گروس و موضعی در کورپوس کانوروم و ضایعات ۱/۴ دور سولترال میدبرین و پونز و نیز ضایعات میکروسکوپی به صورت **Axonal Retraction ball** می شود. این **Balls** انتهای پاره شده ی اکسون ها می باشد که متورم شده و ائوزینوفیلیک می شود. در حال حاضر خیلی از پاتولوژیست ها معتقدند که صدمه ی منتشر اکسونی می تواند بدون ایجاد ضایعات ماکروسکوپی کورپوس کالوزوم یا میدبرین ایجاد شود. آن ها معتقدند که تریاد ضایعه فقط در انواع شدید ضایعه مغزی دیده می شود (۱۵-۱۳).

هیستولوژی:

از نظر بافت شناسی به بدنبال ضربه پارگی اول اکسون ها نادر است و فقط توسط میکروسکوپ الکترونی در عرض ۲۰ تا ۳۰ دقیقه پس از ضربه دیده می شود. این پارگی در محل گره رانویه قرار دارد (۱۶) به بدنبال ضربه معمولاً پارگی اکسون نداریم و در عوض تغییراتی ایجاد می شود که به شرح زیر است:

ابتدا در ۶ ساعت اول در دیواره ی اکسونی **Axolemmal** چین خوردگی به داخل ایجاد می شود. این تغییر فقط در میکروسکوپ الکترونی دیده می شود. بعد از ۱۲ تا ۲۴ ساعت **Retraction Balls** در اکسون ها ایجاد می شود که این در زیر میکروسکوپ نوری قابل رویت می باشد. این **Retraction Balls** در حقیقت معیار (Hallmark) تشخیصی برای صدمه ی منتشر اکسونی می باشد. در عرض چند هفته سلول های میکروگلیال به صورت

خوشه‌هایی به نام Stars در محل دیده می‌شوند و در عرض چند ماه یا سال تمام مسیرهای بعد از قطع اکسون‌ها (که به بدنبال ایجاد تورم در جداره‌ی اکسون‌ها می‌باشند) دیده می‌شود. در حقیقت به بدنبال صدمه، قطع اکسونی فوری کمتر داریم و قطع اکسونی از محل تورم‌های ایجاد شده چند ساعت وقت نیاز دارد. که این پارگی اکسوتومی ثانوی گفته می‌شود. Secondary Axotomy (۱۷) و (۱۸) علت ایجاد این نوع پارگی ثانوی فعلاً به صورت زیر عنوان شده است.

در دیدگاه اول عنوان شده است که صدمه‌ی اولیه باعث صدمه‌ی سیستم اسکلتون (جداره‌ی سلولی) و نوروفیلانمنت‌ها می‌شود. این صدمه جلوی جریان طبیعی اکسوپلاسمیک را می‌گیرد. قطع جریان اکسوپلاسمی باعث تجمع وزیکول‌ها و ارگانل‌های داخل سلولی در محل صدمه‌ی اکسون و ایجاد تورم اکسون در محل می‌شود. در نهایت پارگی اکسون‌ها به دلیل این تورم داریم (۱۹).

دیدگاه بعدی این است که صدمه به اکسون‌ها باعث اختلال یونی در محل و اختلال در انتقال ایمپالس عصبی می‌گردد. نتیجه‌ی اختلال یونی باعث ورود یون کلسیم به داخل سیتوزول به میزان بیش از حد بافرینگ سلولی می‌شود. این امر باعث شروع و تشدید فعالیت آنزیم‌های پروتئاز و لیپاز و ایجاد تخریب‌های بیوشیمیایی می‌شود. این تخریب‌ها باعث آسیب به نوروفیلانمنت‌ها و میکروتوبول‌های اکسونی و در نتیجه توقف انتقال اکسونی می‌شوند، به بدنبال آن ادم اکسونی و نهایتاً پارگی اکسون در محل ادم داریم (۲۰).

اگرچه این دو نظریه مکانیزم اولیه جهت شروع اکسوتومی ثانوی را متفاوت می دانند ولی نتیجه ی نهایی آن ها یکی است. از طرفی نورون های دیگر که با این اکسون های صدمه دیده در تماسند دچار حالت تحریک پذیری می شوند. نتیجه ی این تحریک پذیری القاء دپلاریزاسیون و آزاد شدن نوروترانسمیترهای تحریکی excitatory بلافاصله پس از ضربه می باشد. این نوروترانسمیترها می توانند ایجاد نروتوکسیستی اضافه تر نمایند. (۲۱) و (۲۲).

در نهایت در عرض چند روز کاهش ترمینال های عصبی در محل صدمه ی مغزی داریم. این نواحی مجدداً از نواحی کناری سالم عصب گیری می کنند (۲۳). در مطالعات تجربی این عمل تا ۶ یا ۷ ماه پس از ضربه دیده شده است. در صورتی که صدمات شدید باشند این عصب گیری مجدد اختصاصی نیست و منجر به ایجاد صدمات پایدار می گردد (۲۴).

همان طور که دیدیم صدمه ی منتشر اکسونی یک پروسه ی پیشرونده می باشد که در این مسیر علاوه بر ضربه ی اولیه، صدمات ثانوی نیز می توانند مسیر آن را تشدید و میزان صدمه ی نورونی را افزایش دهند. از آنجا که اکثر علل صدمات ثانوی قابل پیشگیری و درمان هستند فعلاً قسمت اعظم تلاش ها در درمان بیماران صدمه ی مغزی، روی این گروه از صدمات متمرکز شده اند. به عنوان مثال ایجاد هیپوتانسیون اولیه به دنبال ضربه ی مغزی باعث ۲ برابر شدن مرگ و میر از ۲۴٪ به ۵۰٪ می شود (۲۵) پس درمان این صدمات ثانوی می تواند از تشدید صدمه ی اولیه و افزایش روند آن جلوگیری نماید.

مواد و روش کار

در یک کارآزمایی بالینی یک سوکور (Single Blind Randomized Control Trial) که در دپارتمان نوروسرجری بر روی بیماران با ترومای شدید انجام دادیم، تاثیر استروژن در پیش آگهی بیماران با آسیب اکسونال منتشر به دنبال ترمای شدید مغز را مورد بررسی قرار دادیم.

نمونه مورد مطالعه، حجم نمونه، فرمول محاسبه حجم نمونه و روش

نمونه گیری (Sampling):

حجم نمونه: در کل ۴۰ بیمار (در هر گروه ۲۰ بیمار) شامل بیماران ترومای سر با تشخیص DAI با $GCS \leq 8$ در بخش تروما یا ICU که در عرض کمتر از ۸ ساعت از آسیب سر بستری می شوند، می باشد.

روش انجام مطالعه:

۴۰ بیمار با ترومای سر مرد و سن بین ۱۵ تا ۷۰ سال و با تشخیص DAI و بیماران $GCS \leq 8$ که در بخش ICU یا ترومای بیمارستان امام رضا (ع) تبریز در ۶ ساعت اول پس از تروما با تشخیص DAI و $GCS \leq 8$ بستری شدند و به صورت تصادفی به دو گروه دریافت کننده استروژن و گروه کنترل تقسیم بندی کردیم؛

به یکی از گروه‌ها استروژن خوراکی ۸ میکروگرم به ازای هر کیلوگرم از طریق لوله نازوگاستریک به مدت ۳ روز گاوژ کردیم (۲۶-۲۸) و به گروه کنترل استروژن داده نشد و با توجه به این که این دارو جز پروتکل درمانی روتین این بیمار در بخش نیست لذا عدم تجویز آن به گروه کنترل هیچ گونه اختلالی در درمان این بیماران ایجاد نمی کند و سطح GCS بیماران در زمان بستری و زمان ترخیص و اسکور GOS در زمان ترخیص و سه ماه بعد بررسی و با هم مقایسه کردیم.

اسکور GOS به صورت زیر طبقه بندی شده:

۱- مرگ (Death)

۲- وضعیت نباتی (vegetative stare)

۳- ناتوانی شدید (severe disability): بیمار قادر است از دستورات اطاعت کند اما به طور مستقل نمی تواند زندگی کند.

۴- ناتوانی متوسط: (Moderate disability): بیمار قادر است به طور مستقل زندگی کند اما نمی تواند به کار یا مدرسه برگردد.

۵- بهبودی خوب (Good recovery): بیمار قادر است به کار یا مدرسه برگردد.

مطالعه به صورت یکسوکور انجام شده و فقط پرسنل بخش (پرستار مسئول تجویز داروها) از نحوه تجویز دارو مطلع بود و فرد تحلیل کننده سطح هوشیاری و تحلیل کننده های آماری نسبت به این مسئله blind می باشد.

آنالیز آماری داده:

داده های به دست آمده از مطالعه به وسیله روش های آماری توصیفی (فراوانی، درصد و میانگین \pm انحراف معیار) و تحلیلی با تست های T test و روش Oneway ANOVA و نیز با ضریب همبستگی پیرسون (Chi-Square) و (Multiple regression) و همچنین برای مقایسه متغیرهای کیفی از Fisher Exact Test بهره جسته استفاده کردیم. $P < 0/05$ معنی دار تلقی گردید.

زمان انجام مطالعه:

از خرداد ماه ۱۳۹۳ الی آبان ماه ۱۳۹۴

معیارهای ورود به مطالعه

(۱) جنس مذکر

(۲) سن بین ۱۵ تا ۷۰ سال

(۳) با تشخیص DAI

(۴) با $GCS \leq 8$

(۵) بستری در عرض کمتر از ۸ ساعت از آسیب وارده

(۶) فقدان استعداد به ترومبوآمبولی (موارد ذکر شده در معیارهای خروج از مطالعه)

(۷) فقدان ترومای شکمی و روده ای

معیارهای خروج از مطالعه:

۱- بیماران مونث به دلیل اثر استروژن بر سیکل قاعدگی و نامشخص بودن سطح پایه قبلی

۲- بیماران با تشنج مقاوم به درمان

۳- سابقه ترومبوز وریدهای عمقی یا ابتلا به آن

۴- سابقه هر گونه ترومای مغزی

۵- سابقه هر گونه پروسیجر مغزی

۶- سابقه ضایعات ایسکمیک و هموراژیک مغزی

۷- افراد متسعد ترومبوآمبولی ریوی و DVT

(A) افراد سیگاری (B) سابقه خانوادگی DVT یا ترومبوآمبولی ریوی (C) نارسایی قلبی (D)

بیماری های التهابی روده ای (کولیت اولسرو) (E) سابقه کانسر (F) اختلالات ارثی مستعد

لخته خون

این کارآزمایی بالینی با شماره IRCT2014091919227N1 در سایت Irect.ir ثبت گردید.

ملاحظات اخلاقی:

با توجه به این که استروژن در آقایان در کانسر پروستات جهت کنترل بیماری با دوز ۳۰ میلیگرم هر هفته استفاده می شود به نظر نمی رسد از لحاظ اخلاقی منعی داشته باشد ولی با این وجود ابتدا از خانواده بیماران ترومایی سر با تشخیص آسیب منتشر سلولی که معیارهای دخول در مطالعه را داشته و در بخش ترومای بیمارستان امام رضا تبریز بستری شده بودند رضایت نامه کتبی جهت ورود به مطالعه پس از توضیح اهداف کلی به طرح آنها گرفته شده و سپس بیماران تحت مطالعه قرار گرفتند. کلیه اطلاعات بیماران محرمانه خواهد بود.

نتایج:

در این مطالعه ۴۰ بیمار با ترومای مغزی که دچار آسیب آکسونی منتشر بودند را انتخاب و به صورت راندوم به دو گروه ۲۰ نفری تقسیم کردیم و تاثیر استروژن را در این بیماران مورد بررسی قرار دادیم و نتایج زیر بدست آمد:

میانگین سنی بیماران:

میانگین سنی بیماران گروه مورد(استروژن) $13/73 \pm 34/25$ سال و میانگین سنی بیماران گروه کنترل $13/90 \pm 41/55$ سال بود.

تفاوت معنی داری بین میانگین سنی بیماران دو گروه وجود نداشت ($P=0/103$).

میانگین GCS بیماران در موقع پذیرش:

میانگین GCS بیماران در موقع پذیرش در گروه مورد(استروژن) $1/53 \pm 4/85$ و میانگین GCS بیماران در موقع پذیرش در گروه کنترل $1/68 \pm 5/00$ بود.

تفاوت معنی داری بین میانگین GCS بیماران در موقع پذیرش در بین بیماران دو گروه وجود نداشت ($P=0/770$).

میانگین GCS بیماران در موقع ترخیص:

میانگین GCS بیماران در موقع ترخیص در گروه مورد(استروژن) $2/56 \pm 12/05$ و میانگین

GCS بیماران در موقع ترخیص در گروه کنترل $1/91 \pm 10/00$ بود.

میانگین GCS بیماران گروه مورد در موقع ترخیص بصورت معنی داری بیشتر از بیماران

گروه کنترل بود ($P=0/007$).

میانگین GOS بیماران در موقع ترخیص:

میانگین GOS بیماران در موقع ترخیص در گروه مورد $0/60 \pm 3/55$ و میانگین GOS

بیماران در موقع ترخیص در گروه کنترل $0/48 \pm 3/15$ بود.

میانگین GOS بیماران گروه مورد در موقع ترخیص بصورت معنی داری بیشتر از بیماران

گروه شاهد بود ($P=0/027$).

میانگین GOS بیماران در سه ماه بعد از ترخیص:

میانگین GOS بیماران در سه ماه بعد از ترخیص در گروه مورد $0/98 \pm 4/15$ و میانگین

GOS بیماران در سه ماه بعد از ترخیص در گروه کنترل $0/76 \pm 3/50$ بود.

میانگین GOS بیماران گروه مورد در سه ماه بعد از ترخیص بصورت معنی داری بیشتر از

بیماران گروه شاهد بود ($P=0/025$).

تغییرات GCS بیماران در طول مطالعه در دو گروه:

افزایش معنی داری در میزان GCS بیماران هر دو گروه در بعد از مطالعه وجود داشت ولی میزان افزایش GCS بیماران گروه مورد $2/70 \pm 7/20$ و میزان افزایش GCS در بیماران گروه کنترل $2/12 \pm 5/00$ بود که بصورت معنی داری در بیماران گروه مورد بیشتر از گروه شاهد بود ($P=0/007$).

ارتباط بین سن و تغییرات GCS:

ارتباط معنی داری بین سن بیماران و تغییرات GCS بیماران در طول مطالعه وجود نداشت ($P=0/092$).

مورتالیت:

در هر گروه از بیماران تنها یک نفر مورتالیت داشتیم.

وضعیت GOS بیماران دو گروه:

GOS بیماران در موقع ترخیص:

در بیماران گروه مورد، ۱۲ نفر دچار Moderate Disability، ۷ نفر دچار Severe Disability و یک نفر Vegetative State بودند و در گروه کنترل، ۴ نفر دچار Moderate Disability، ۱۵ نفر دچار Severe Disability و یک نفر Vegetative State بودند.

وضعیت GOS موقع ترخیص در بیماران گروه مورد بصورت معنی داری بهتر از گروه کنترل بود (P=۰/۰۴۰).

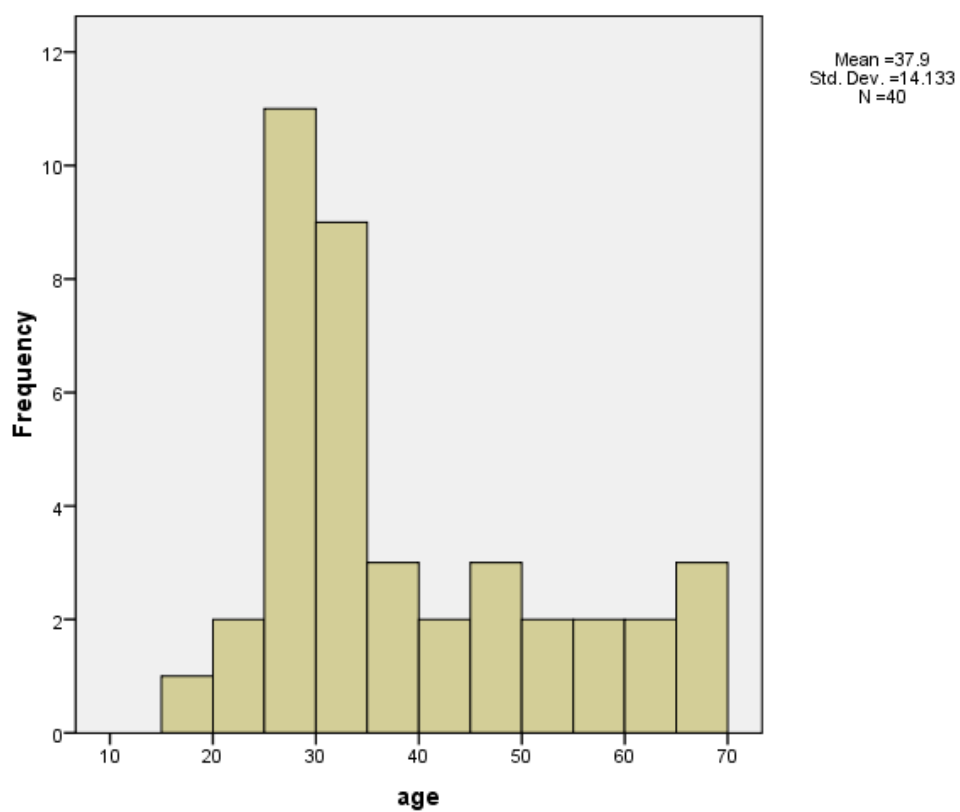
GOS بیماران در سه ماه بعد از ترخیص:

در بیماران گروه مورد، ۸ نفر در Good Recovery، ۹ نفر دچار Moderate Disability، ۲ نفر دچار Severe Disability و یک نفر Death بودند و در گروه کنترل، ۱۱ نفر دچار Moderate Disability، ۸ نفر دچار Severe Disability و یک نفر Death بودند.

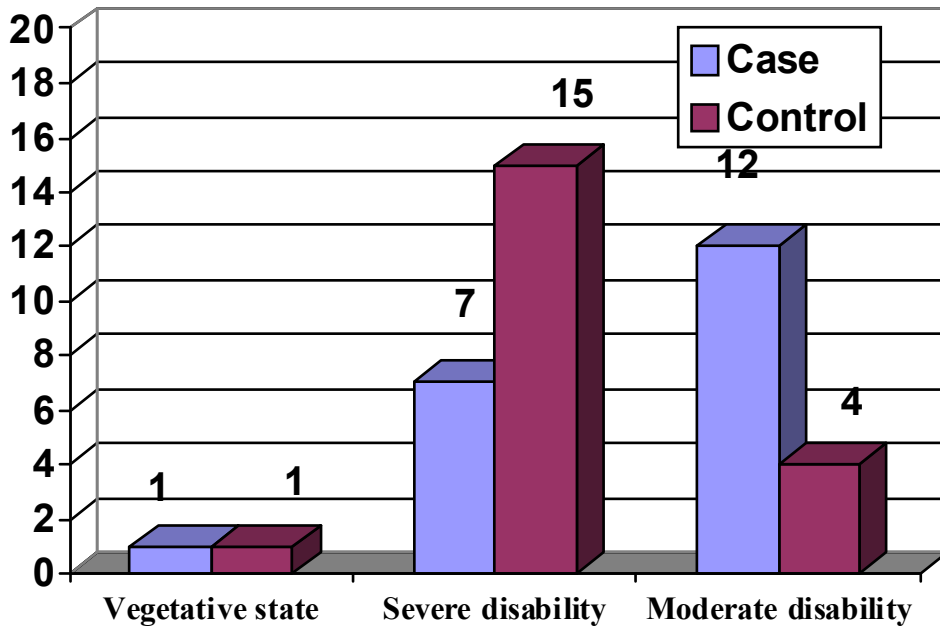
وضعیت GOS سه ماه بعد از ترخیص در بیماران گروه مورد بصورت معنی داری بهتر از گروه کنترل بود (P=۰/۰۰۶).

جدول ۱-۴: بررسی میزان GOS بر اساس میزان GCS اولیه

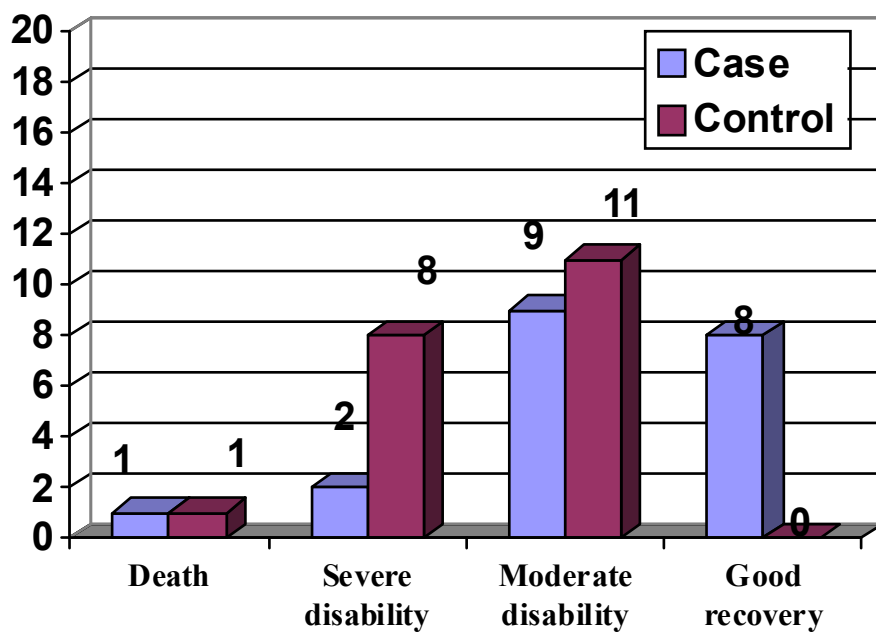
Total	$8 \geq GCS \geq 5$	$GCS < 5$	
2	0	2	Vegetative state Permission GOS
22	8	14	Severe disability
16	8	8	Moderate disability
2		2	Death Three Month late GOS
10	2	8	Severe disability
20	10	10	Moderate disability
8	4	4	Good recovery



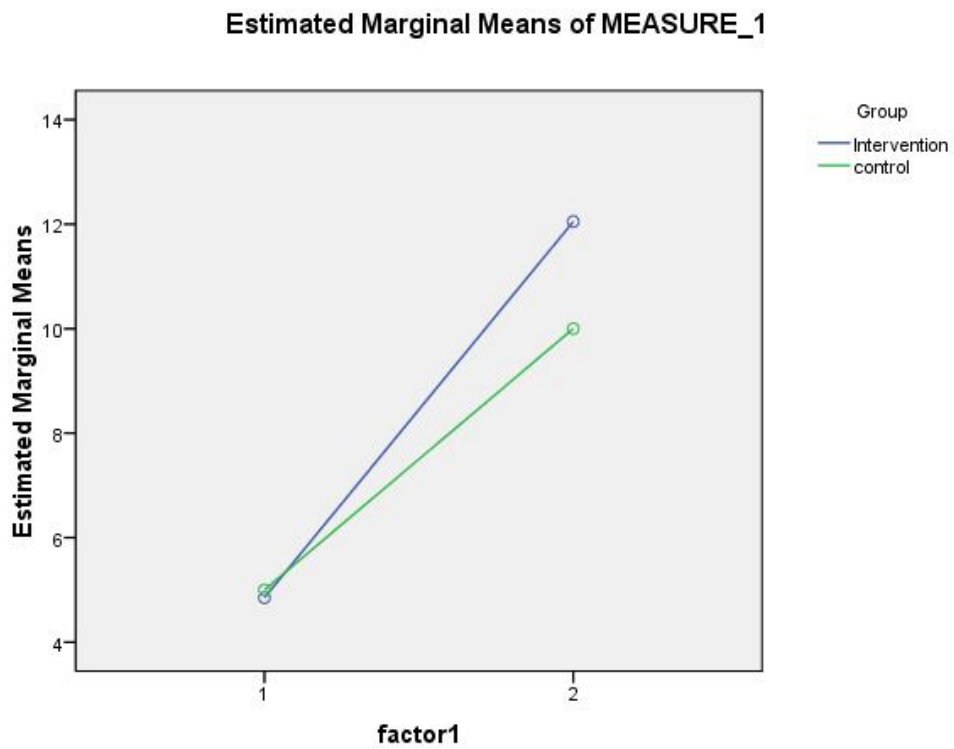
نمودار ۱-۴: توزیع سنی بیماران مورد مطالعه



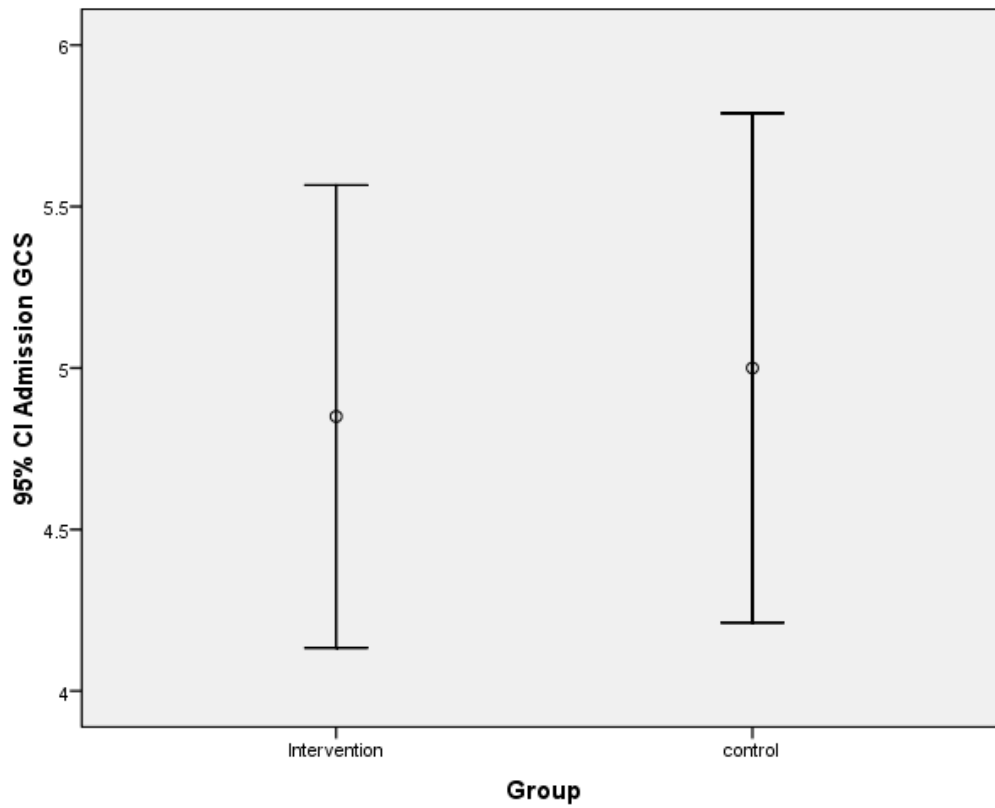
نمودار ۲-۴: بررسی میزان GOS موقع ترخیص بیماران در بین دو گروه



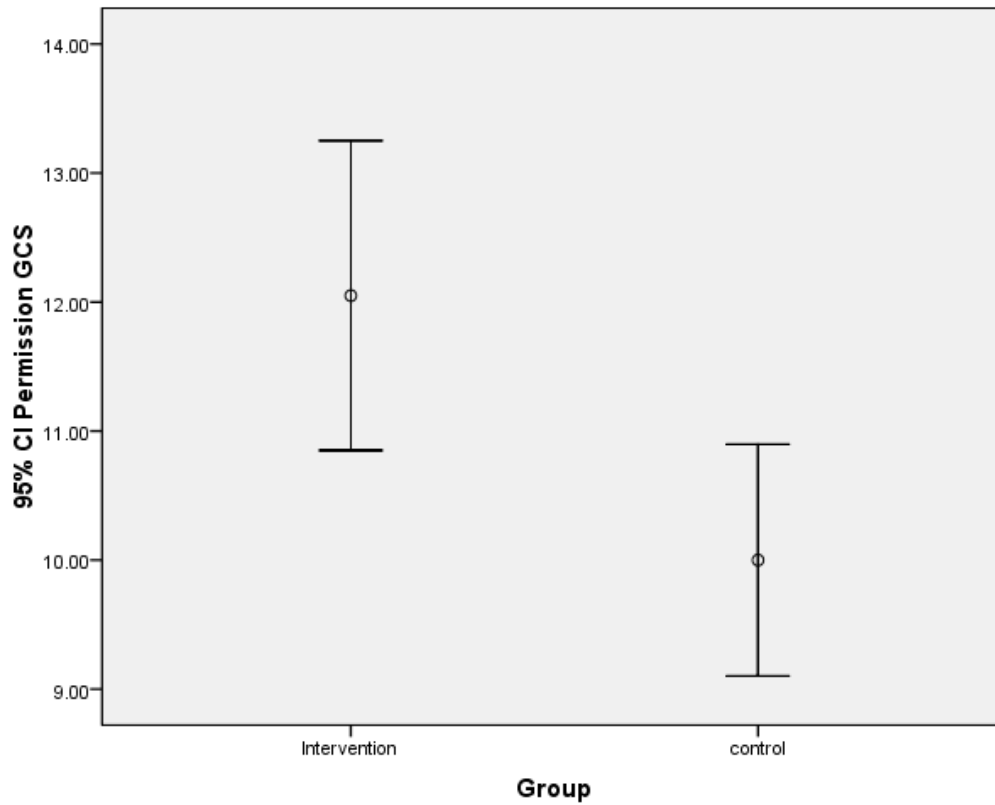
نمودار ۳-۴: بررسی میزان GOS سه ماه بعد بیماران در بین دو گروه



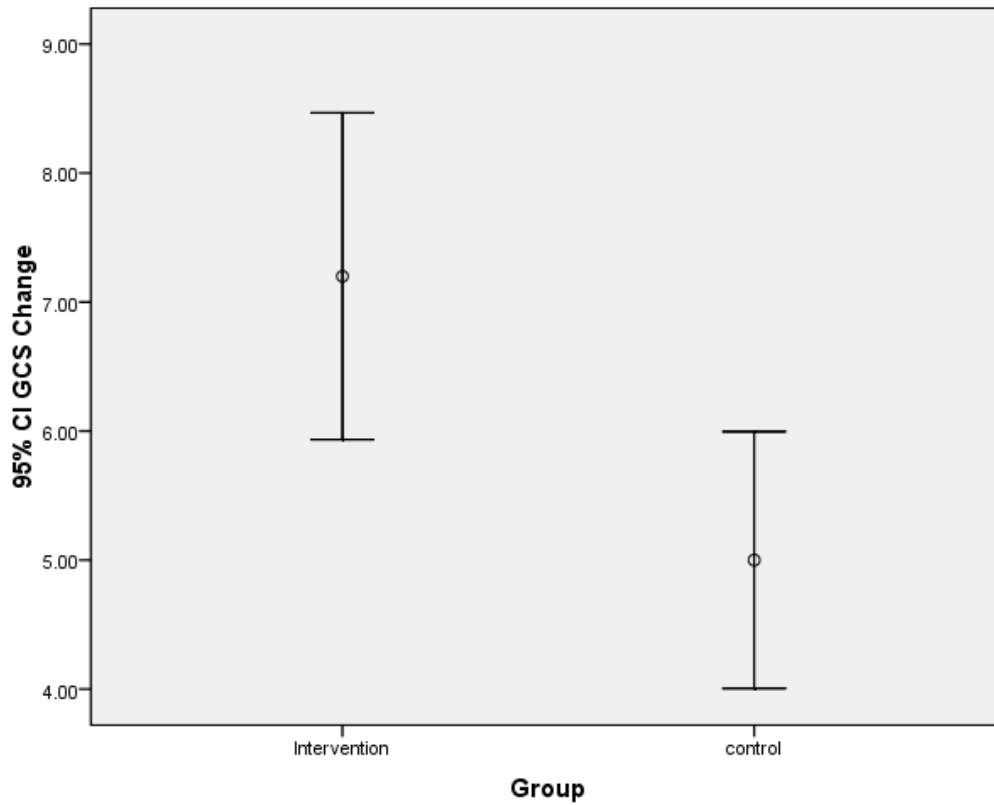
نمودار ۴-۴: الگوی تغییرات GCS بیماران دو گروه در هنگام ترخیص نسبت به بدو بستری



نمودار ۴-۵: گستره تغییرات GCS بدو بستری بیماران دو گروه



نمودار ۴-۶: گستره تغییرات GCS هنگام ترخیص بیماران دو گروه



نمودار ۴-۷: گستره میزان تغییرات GCS بیماران

بحث

تصادفات و آسیب ها به عنوان یکی از مهم ترین چالش های بهداشت عمومی در آغاز قرن جدید شناخته شده اند . این آسیب ها همواره یک عامل قابل توجه در بروز مرگ و میر عوارض ناشی از آن می باشند که با پیشرفت تکنولوژی اهمیت آن افزایش می یابد. ۲۰٪ عامل از کارافتادگی ها تصادفات و آسیب های ناشی از آن می باشد (۲۹) . اهمیت این موضوع در کشور ما با توجه به درصد بالای گروه های سنی در معرض خطر (نیروهای جوان و کارآمد جامعه) بسیار قابل توجه می باشد . بدنبال تصادف، آسیب های صدمات سیستم اعصاب مرکزی علت مهم مرگ و میر و عوارض بدنبال ضربه هستند . بدنبال ضربه ی مغزی ، مغز در سطح بالایی از صدمه پذیری قرار دارد و این کلید تعیین کننده ی پیامد نهایی می باشد (۳۰). بعد از صدمات فوکال و منتشر فعالیت خیلی از سلول های نرونی ، گلیال و اندوتلیال از نظر عملکردی مختل می شوند ، اما امکان برگشت پذیری در آن ها وجود دارد . در شرایط مساعد با گذشت زمان این سلول ها بهبود می یابند . با این وجود اگر وقایعی مثل هیپوتانسیون ، هیپوکسمی و افزایش فشار داخل جمجمه درمان نشود این سلول ها از دست خواهند رفت . در این بیماران با حفظ پرفیوژن نسج مغز ، کنترل فشار داخل جمجمه و جلوگیری از صدمات ثانوی ، می توان به بهبود سلول های آسیب دیده در مغز کمک نمود(۳۱).

اگرچه که بهبودی در احیاء اولیه ، تشخیص زودرس و درمان جراحی به موقع در قربانیان صدمات مغزی ممکن است به یک حد ثابت رسیده باشد ولی بهبودی در مراقبت های

اولیه و شدید راههای جدیدی برای بهبودی اوت کام ایجاد کرده اند. هم اکنون کنترل CBF (جریان خون مغز) و متابولیسم جهت جلوگیری و درمان ایسکمی همراه با درمان های فارماکولوژیک نروپروتکتیو بیشترین امیدها را در مورد بدست آمدن بهبودی در پیامد نهایی این بیماران ایجاد کرده اند(۳۲).

امروز از داروهای متعددی برای بهبود وضعیت و پیش آگهی بیماران با ترومای مغزی استفاده می شود که می توان به سولفات منیزیم، سربرولایزین و هورمون های جنسی اشاره کرد. از آنجا که تروما شایعترین علت مرگ و میر در سنین زیر ۴۵ سال بوده و صدمه ی مغزی در این میان بزرگترین تعیین کننده ی پیامد نهایی در بین بیماران ترومایی می باشد، پس هر فعالیتی که پیامد صدمه ی مغزی را بهتر کند بالقوه می تواند زندگی خیلی از قربانیان تصادفات را کیفیت بهتری بخشد (۳۱-۳۲).

امروزه، تحقیقات بیشتر در مورد مکانیزم های مولکولی و بیوشیمیایی مؤثر در پاسخ های نرون ها به تروما و ریکاوری سلول ها انجام می گیرد که این تحقیقات، جراحان اعصاب را بر این باور داشته است که مرحله ی اولیه ی پس از ضربه حیاتی است و خیلی از موفقیت ها در درمان های بعدی بستگی به مراقبت کافی و درمان مناسب در این فاز دارد. از موارد مورد تحقیق گیرنده های تحریکی excitatory و فعالیت آن ها به دنبال ضربه، نقش آن ها در مرگ سلول و راه های مهار آن می باشند.

ثابت شده است که تشدید تحریک این رسپتورها بدنبال ضربه می تواند مرگ سلولی را تسهیل نماید، بطوری که سلول هایی که در حالت بدون فعالیت بوده ولی هنوز قابل زنده بودن هستند ، به سمت مرگ سلولی پیشرفت کنند . تحریک این گیرنده ها باعث شروع مکانیزم هایی در داخل سلول ها می شوند که نهایت همه ی آن ها عامل مرگ سلول می باشد . اگر بتوان به نوعی از تحریک آن ها جلوگیری نمود یا بدنبال تحریک آن ها را بلوکه کرد می توان از مرگ سلول های عصبی تا حدود زیادی جلوگیری نمود و در نهایت احتمال بهبودی را افزایش داد .

در یک مطالعه که توسط دکتر بیگی و همکاران در دپارتمان طب اورژانس دانشگاه علوم پزشکی تبریز بر روی بیماران ترومایی انجام دادند، با بررسی تاثیر استفاده از سولفات منیزیم در این بیماران بیان کردند که استفاده از سولفات منیزیم در این بیماران باعث تسریع روند بهبودی بیماران می شود و همچنین استفاده از سولفات منیزیم در این بیماران باعث کاهش مورتالیتته نیز می شود(۳۳).

در مطالعه ما نیز از استروژن در بیماران ترومایی استفاده شده بود که باعث بهبود پیش آگهی بیماران شده بود.

در مطالعه Candice.m و همکارانش در سال ۲۰۱۰ در خصوص این که استروژن یک برگشت دهنده و حمایت کننده قوی و فاکتور تروفیک بعد آسیب مغزی است نشان داد که استروژن با مکانیسم های زیر نقش خود را ایفا می کند:

۱- کاهش مرگ سلولی ۲- اثرات نرو تروفیک ۳- افزایش نروژنزیس ۴- ساپرس کردن مسیره‌های التهابی (۱).

در مطالعه دیارتمان نوروسرجری بیمارستان Zhengzhou در سال ۲۰۰۹ در مورد اثرات استرادیول بر روی سلول‌های عصبی آسیب دیده به وسیله محرومیت اکسژن- گلوکز و آسیب پرفیوژن مجدد در مدل حیوانی انجام گرفت نشان دادند که استروژن این آسیب‌ها را کاهش داده و نقش پروتکتیو از طریق کاهش آپوپتوزیس اولیه دارد (۲).

در این مطالعه نیز ما به بررسی اثر استروژن در بیماران ترومایی پرداختیم که همانند نتایج مطالعات فوق باعث پیش‌آگهی بیماران شده بود.

در مطالعه xuanliu و همکارانش در سال ۲۰۰۵ در دانشگاه پزشکی شانگهای در خصوص اثرات نروپروتکشن استروژن از طریق مقابله با آسیب نورونی دوپامینرژیک وابسته به میکروگلیا از طریق رسپتورهای آلفا و بتا استروژن بر روی میکروگلیاها انجام دادند نشان دادند که استروژن نقش محافظتی در برابر بیماری‌های دژنراتیو دارد (۳).

در مطالعه Chih-lung lin در سال ۲۰۱۲ در مورد اثرات درمانی استروژن در آسیب مغزی ثانویه و وازوسپاسم وابسته به SAH نشان داده شد که علاوه بر اثرات نروپروتکتیو استروژن باعث وازودیلاتاسیون عروق مغزی می‌گردد. (۳۴).

مطالعات مختلفی اثرات استروژن در محافظت سلول‌ها در برابر التهاب اتوایمیون و آسیب ترماتیک و بیماری‌های دژنراتیو (۶) و کاهش خطر بیماری‌های روانی از جمله افسردگی و

بماری الزایمر بهبود آسیب نرولولوژیک و استروک (۳۵) استروژن با تنظیم مسیره‌های bcl-2

که در مرگ سلولی نقش دارد از آسیب مغزی ایسکمیک محافظت می کند (۵).

در مطالعه ما، میانگین GCS بیماران در موقع ترخیص در گروه مورد (استروژن)

بود و میانگین GCS بیماران در موقع ترخیص در گروه کنترل $12/05 \pm 2/56$ و $10/00 \pm 1/91$

بیماران گروه کنترل بود (P=۰/۰۰۷) که همانند نتایج مطالعات فوق بیانگر تاثیر استروژن در

بهبود پیش آگهی بیماران با ترمای مغزی می باشد.

در یک مطالعه که توسط Kim و همکارانش در دانشگاه آلاباما در بیرمنگام آمریکا در سال

۲۰۱۵ انجام گرفت، با بررسی تاثیر استروژن در درمان بیماران با ترومای مغزی بیان کردند که

استفاده از استروژن در درمان بیماران ترومایی همراه با آسیب مغزی و اکسونال باعث بهبود

پیش آگهی، کاهش میزان ICP و افزایش میزان پرفیوژن مغزی در این بیماران می شود (۳۶).

در مطالعه ما، استفاده از استروژن باعث افزایش GCS و بهبود GOS بیماران شده بود.

در یک مطالعه که توسط دکتر شاکری و همکارانش در دپارتمان جراحی مغز در بیمارستان امام

رضا وابسته به دانشگاه علوم پزشکی تبریز بر روی بیماران با ترومای مغزی انجام دادند و با

بررسی تاثیر پروژسترون در درمان بیماران با ترومای مغزی شدید، بیان کردند که استفاده از

پروژسترون باعث افزایش معنی داری در میزان GCS بیماران نسبت به گروه کنترل شده بود و

همچنین بیان کردند که پروژسترون در این بیماران پیش آگهی را بصورت معنی داری نسبت به گروه کنترل بهتر کرده است (۳۷).

در مطالعه ما نیز استفاده از استروژن همانند نتایج مطالعه فوق باعث شده بود که میانگین GOS بیماران گروه مورد در موقع ترخیص بصورت معنی داری بیشتر از بیماران گروه شاهد باشد ($P=0/027$) که بیانگر تاثیر مفید و موثر استروژن در این بیماران می باشد.

در یک بررسی که توسط دکتر شاهرخی و همکارانش در مرکز تحقیقات علوم اعصاب دانشکاه علوم پزشکی کرمان بر روی بیماران با ترومای مغزی انجام دادند و بیان کردند که استفاده از هورمون های جنسی (استروژن و پروژسترون) باعث کاهش ICP و افزایش پرفیوژن مغزی بیشتری نسبت به گروه کنترل می شود و همچنین بیان کردند که استفاده از هورمون های جنسی در بیماران با آسیب اکسونال در اثر تروما باعث افزایش معنی داری در پیش آگهی بیماران می شود (۳۸).

در یک مطالعه که توسط Stein و همکارانش در دپارتمان طب اورژانس دانشگاه Emory آتلانتای آمریکا انجام دادند، با بررسی تاثیر هورمون های جنسی (استروژن و پروژسترون) بر وری بیماران با ترومای مغزی بیان کردند که استفاده از استروژن و پروژسترون باعث بهبود پیش آگهی و افزایش GCS بیماران می شود (۳۹).

در یک مطالعه دیگری که توسط دکتر شاهرخی و همکارانش در مرکز تحقیقات علوم اعصاب دانشکاه علوم پزشکی کرمان انجام دادند، با بررسی اثرات درمانی و آنتی اکسیدان هورمون های

جنسی (استروژن و پروژسترون) در بیماران با ترومای مغزی، بیان کردند که هورمون های

جنسی (استروژن و پروژسترون) باعث بهبود پیش آگهی این بیماران می شود (۴۰).

نتایج مطالعه ما بیانگر این است که افزایش معنی داری در میزان GCS بیماران هر دو گروه در

بعد از مطالعه وجود داشت ولی میزان افزایش GCS بیماران گروه مورد $2/70 \pm 7/20$ و

میزان افزایش GCS در بیماران گروه کنترل $2/12 \pm 5/00$ بود که بصورت معنی داری در

بیماران گروه مورد بیشتر از گروه شاهد بود ($P=0/007$) و همچنین وضعیت GOS سه ماه بعد

از ترخیص در بیماران گروه مورد بصورت معنی داری بهتر از گروه کنترل بود ($P=0/006$).

نتیجه گیری

میانگین GCS بیماران در موقع پذیرش در گروه مورد(استروژن) $1/53 \pm 4/85$ و گروه کنترل $1/68 \pm 5/00$ بود. میانگین GCS بیماران در موقع ترخیص در گروه مورد(استروژن) $2/56 \pm 12/05$ و گروه کنترل $1/91 \pm 10/00$ بود. GOS زمان ترخیص در بیماران گروه مورد، ۱۲ نفر دچار Moderate Disability، ۷ نفر دچار Severe Disability و یک نفر Vegetative State بودند و در گروه کنترل، ۴ نفر دچار Moderate Disability، ۱۵ نفر دچار Severe Disability و یک نفر Vegetative State بودند. GOS سه ماه بعد از ترخیص در بیماران گروه مورد، ۸ نفر در Good Recovery، ۹ نفر دچار Moderate Disability، ۲ نفر دچار Severe Disability و یک نفر Death بودند و در گروه کنترل، ۱۱ نفر دچار Moderate Disability، ۸ نفر دچار Severe Disability و یک نفر Death بودند.

میانگین GCS بیماران گروه مورد در موقع ترخیص بصورت معنی داری بیشتر از بیماران گروه کنترل بود. میانگین GOS بیماران گروه مورد در موقع ترخیص و سه ماه بعد از ترخیص بصورت معنی داری بیشتر از بیماران گروه شاهد بود. افزایش معنی داری در میزان GCS بیماران هر دو گروه در بعد از مطالعه وجود داشت ولی میزان افزایش GCS بیماران گروه مورد $2/70 \pm 7/20$ و میزان افزایش GCS در بیماران گروه کنترل $2/12 \pm 5/00$ بود که بصورت معنی داری در بیماران گروه مورد بیشتر از گروه شاهد بود.

پیشنهادات

با توجه به نتایج به دست آمده توصیه می شود:

- ۱- تجویز استروژن در بیماران با $GCS < 8$ در روند بهبودی موثر خواهد بود.
- ۲- جهت بررسی های دقیق تر، نمونه های با تعداد بیشتر و بررسی در پروسه زمانی طولانی تر انجام گیرد.
- ۳- استفاده و بررسی اثر استروژن با سایر داروهای نروپروتکتیو
- ۴- اثر استروژن در سایر ضایعات تروماتیک مغزی از جمله کونتوزیونهای مغزی و خونریزی مغزی تروماتیک بررسی گردد.

فهرست منابع

- 1-Brown CM, Suzuki S, Jelks KA, Wise PM. Estradiol is a potent protective, restorative, and trophic factor after brain injury. *Semin Reprod Med.* 2009 May;27(3):240-9. doi: 10.1055/s-0029-1216277. Epub 2009 Apr 28.
- 2) yuwan, zhengtang, Xiufang chen, jingzhang, guanxun zhang: department of neurosurgery of the peoples Hospital of Zhenzhou (2009): The effects of 17b estradiol on neuronalpc cells injured by OGD- R AND NO/iNOS system mechanism.
- 3) Xuan liu, Xiao- lan fan , Yan Zhao, Guang- rui Luo, Xu-ping li, Rui Li: (2005), Estrogen provides neuroprotection against activated micoglia- induced Dopaminergic neuronal injury through both Estrogen Receptor-a and Estrogen Receptor-B in microglia.
- 4) H. Richard winn (2011). *Youmans neurological surgery*.6th edition , Philadelphia-pensivaia Elsevier saundres co, vol.4,3368-3369pp.
- 5) Chung-Kll won, myeong-ok kim and phil- OKKOH (2005): Estrogen Modulates BCL-2 family proteins in Ischmic brain Injury
- 6) RoryD. Spence, maryE. Hamby, ... (2011):Neuroprotecion mediated through estrogen receptor-a in astrocytes
- 7 -Zhu XL, Poon WS, Chan CH, Chan SH(2001). Does intensive rehabilitation improve the functional outcome of patients with traumatic brain injury? Interim result of a randomized controlled trial. *Br. J. Neurosurgery*, **15**,464– 73.
- 8- Wilson JTL, Pettigrew LEL, Teasdale GM(2000). Emotional and cognitive consequences of head injury in relation to the Glasgow outcome scale. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, **69**,204–9.

۹- بیدکی ر؛ فرشته نژاد م؛ شعبانی ا: اختلال وسواسی- اجباری به دنبال تروما به سر : گزارش یک مورد نادر. فصلنامه علوم مغزواعصاب ایران، سال هشتم، شماره ۲۵، ۸-۴۱۲، ۱۳۸۸.

10- Shi Y, Ding S, Deng B, Wang Q(1990). Clinical studies with Cerebrolysin in the treatment of acute cerebral hemorrhage. *Chinese Journal of Nervous and Mental Diseases*, 16(4),228-230.

11- Jianu DC, Muresanu DF, Bajenaru O, Popescu BO, Deme SM, Moessler H, et al (2010).Cerebrolysin adjuvant treatment in Broca's aphasics following first acute is chemic stroke of the left middlecerebral artery. *J Med Life*, 3(3), 297-307.

12- Xiao S, Yan H, Yao P(2000). The Cerebrolysin Study Group: Efficacy of FPF 1070 (Cerebrolysin) in patients with Alzheimer's disease. *Clin. Drug Invest*, 19,43-53.

13-Onose G, Mureşanu DF, Ciurea AV, Daia Chendreanu C, Mihaescu AS, Mardare DC, et al(2009). Neuroprotective and consequent neurorehabilitative clinical outcomes, in patients treated with the pleiotropicdrug cerebrolysin. *J Med Life*, 2(4),350-60.

14- Plosker GL, Gauthier S(2009). Cerebrolysin: a review of its use in dementia. *Drugs Aging*, 26(11), 893-915.

15- Bajenaru O, Tiu C, Moessler H, Antochi F, Muresanu D, Popescu BO, Novak P(2010). Efficacy and safety of Cerebrolysin in patients with hemorrhagic stroke. *J Med Life*, 3(2),137-43.

21-Lucas B, Pinkernelle J, Fansa H, Keilhoff G3(2014). Effects of cerebrolysin on rat Schwann cells in vitro. *Acta Histochem*, pii: S0065-1281(14)00029-4. doi: 10.1016/j.acthis.2014.01.013. [Epub ahead of print]

- 22-Shchudlo NA, Shchudlo MM, Borisova IV(2013). The effect of cerebrolysin on the regeneration of the peripheral nerve depending on the scheme of paraneural administration. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*, 113(12),76-80.
- 23-Abdel-Salam OM, Omara EA, Mohammed NA, Youness ER, Khadrawy YA, Sleem AA(2013). Cerebrolysin attenuates cerebral and hepatic injury due to lipopolysaccharide in rats. *Drug Discov Ther*,7(6),261-71.
- 24-Formichi P, Radi E, Battisti C, Di Maio G, Muresanu D, Federico A(2012). Cerebrolysin administration reduces oxidative stress-induced apoptosis in lymphocytes from healthy individuals. *J Cell Mol Med*, 16(11),2840-3. doi: 10.1111/j.1582-4934.2012.01615.x.
- 25-Alcántara-González F, Mendoza-Perez CR, Zaragoza N, Juarez I, Arroyo-García LE, Gamboa C, et al(2012). Combined administration of cerebrolysin and donepezil induces plastic changes in prefrontal cortex in aged mice. *Synapse*, 66(11),938-49. doi: 10.1002/syn.21588. Epub 2012 Aug 13.
- 26- Vijay sharma and John H McNeill (2009). Review to scale or not to scale: *British Journal of pharmacology* (2009), 157, 907-921.
- 27- A. P. Ravala I, Saula, K. R, Davea, R.A . Defazion , M. A. Perez-pinzona, b , and H Bramlett, c (2009). Pretreatment with a single estradiol -17 β bolus activates cyclic- AMP response element binding protein and protects CA1 neurons against global cerebral ischemia.
- 28- Katzung & Trevo's pharmacology (2011)
- 29- Hovda DA. Becker DP, Katayama Y(1998). Secondary injury of acidosis. *J Neurotrauma*. 9:547-560.
- 30- Bake CC. Epidemiology of trauma death. *Amjsury*, 140:144-150, 1990.

- 31- Turkey DD, Lim RC. Analysis of use consecutive trauma fatalities: an autopsy study. *J Am coll Emerg phys*, 3:368-371, 1996.
- 32- Murshall LF, Gautille T, Klauber MR. The out come of sever closed Head injury. *J Neurosurg*, 75(supple): 528-536,1997.
- 33- Morteza Baghi H, Yazdchi M, Ahmadi S, Mashrabi O, Amini K, Nagahi M, Mousavi M(2014). Efficacy of Sulfate Magnesium on neurological improvement in patients with moderate and sever head trauma. *Int. j. Curr. Res. Aca. Rev.* 2(9): 228-33.
- 34- Chih-lung, wen- sen lee, Chin HSU (2012) pathogenic and therapeutic perspectives of 17B- Estradiol in the treatment of subarachnoid hemorrhage-induced vasospasm and secondary brain injury.
- 35- Ray Norbury , William j,Cutter Jacqueline Compton, DeneM,Robertson,...(2003): The neuroprotective effects of estrogen on the aging brain
- 36- Kim H, Cam-Etoz B, Zhai G, Hubbard WJ, Zinn KR, Chaudry IH. Salutary Effects of Estrogen Sulfate for Traumatic Brain Injury. *J Neurotrauma*. 2015 Aug 15;32(16):1210-6. doi: 10.1089/neu.2014.3771. Epub 2015 Apr 22.
- 37-Shakeri M, Boustani MR, Pak N, Panahi F, Salehpour F, Lotfinia I, Meshkini A, Daghighi S, vahedi P, Khani M, Taghiloo D. Effect of progesterone administration on prognosis of patients with diffuse axonal injury due to severe head trauma. *Clin Neurol Neurosurg*. 2013 Oct;115(10):2019-22. doi: 10.1016/j.clineuro.2013.06.013. Epub 2013 Jul 18.
- 38-Shahrokhi N, Khaksari M, Soltani Z, Mahmoodi M, Nakhaee N. Effect of sex steroid hormones on brain edema, intracranial pressure, and neurologic outcomes after traumatic brain injury. *Can J Physiol Pharmacol*. 2010 Apr;88(4):414-21. doi: 10.1139/y09-126.

39-Stein DG, Hoffman SW. Estrogen and progesterone as neuroprotective agents in the treatment of acute brain injuries. *Pediatr Rehabil.* 2003 Jan-Mar;6(1):13-22.

40- Shahrokhi N, Haddad MK, Joukar S, Shabani M, Keshavarzi Z, Shahozehi B. Neuroprotective antioxidant effect of sex steroid hormones in traumatic brain injury. *Pak J Pharm Sci.* 2012 Jan;25(1):219-25.