

تعیین ارتباط بین کرائیوتومی و سطح هورمون رشد و کورتیزول در بیماران ضربه مغزی شدید

دکتر بهرام امین منصور^{۱*}، دکتر کامبیز اسلامی^۲

۱. استادیار، گروه جراحی مغز و اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

۲. متخصص جراحی مغز و اعصاب

تاریخ دریافت ۸۴/۴/۲۱، تاریخ پذیرش ۸۴/۶/۶

چکیده

مقدمه: براساس مطالعات انجام شده در ضربه مغزی شدید، پاسخ‌های هورمونی مختلفی به صورت افزایش یا کاهش سطح سرمی آنها ایجاد می‌گردد. از جمله این تغییرات افزایش هورمون رشد و کورتیزول است. این تغییرات می‌تواند در دوره بهبودی و توان بخشی بیمار ادامه یابد و بر پیش آگهی و بقای وی تأثیر بگذارد. هدف از این مطالعه بررسی نقش کرائیوتومی بر پاسخ هورمونی است.

روش کار: مطالعه اخیر به شیوه هم‌گروهی با نمونه‌گیری آسان بر روی دو گروه بیست نفری (کرائیوتومی شده و کرائیوتومی نشده) از بیماران ضربه مغزی شدید مراجعه کننده به بیمارستان‌های الزهرا(س) و کاشانی اصفهان در سال‌های ۸۱ و ۸۲ انجام شد. پس از انجام نمونه‌گیری، سطح کورتیزول و هورمون رشد سرم در روزهای اول و هفتم همراه با خصوصیات دموگرافیک افراد ثبت گردید. سطح سرمی هورمون‌های رشد و کورتیزول به روش رادیوایمنواسی اندازه‌گیری شد. داده‌ها توسط آزمون‌های آماری تی زوج و تی دانش آموزی تجزیه و تحلیل شدند.

نتایج: تفاوت معنی‌دار آماری بین میانگین هورمون رشد در روز اول در دو گروه کرائیوتومی شده و کرائیوتومی نشده وجود داشت ($p < 0/05$)، اما تفاوت معنی‌دار آماری بین میانگین سطح سرمی کورتیزول در روز اول در دو گروه مورد مطالعه وجود نداشت. همچنین میانگین سطح سرمی هورمون رشد در روز هفتم در دو گروه مورد مطالعه اختلاف معنی‌دار با هم داشتند ($p < 0/05$)، اما میانگین سطح سرمی کورتیزول در روز هفتم نیز در دو گروه فاقد اختلاف معنی‌دار بود. میانگین تغییرات سطح سرمی هورمون رشد و کورتیزول (هر دو) از روز یکم تا هفتم در دو گروه مورد مطالعه با هم تفاوت معنی‌دار آماری داشتند ($p < 0/05$).

نتیجه گیری: یافته‌ها نشان داد که کرائیوتومی به عنوان یک عامل مستقل از تروما می‌تواند باعث تغییرات چشمگیرتر سطح هورمون‌های کورتیزول و رشد به صورت افزایش سطح سرمی آنها بشود.

واژگان کلیدی: ضربه مغزی شدید، هورمون رشد، کورتیزول، کرائیوتومی

* نویسنده مسئول: دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، گروه جراحی مغز و اعصاب، بیمارستان الزهرا (س)

Email: baminmansour51@yahoo.com

مقدمه

بر اساس مطالعات انجام شده، در ضربه‌های مغزی شدید، پاسخ‌های هورمونی مختلفی به وقوع می‌پیوندد (۱). این پاسخ‌ها خود زمینه ساز اختلالات عمده فیزیکی، روانی-اجتماعی و شناختی هستند (۲،۱).

هم‌چنین خود فرآیند کرائیوتومی می‌تواند زمینه ساز تغییرات هورمونی و واسطه‌های انتهایی و عصبی گردد (۲). در یک مطالعه ایکدا و همکاران نشان دادند که سطح سرمی اینترلوکین^{۱۶}، کورتیزول و تعداد نوتروفیل‌ها درست سه ساعت پس از عمل کرائیوتومی به حداکثر می‌رسد و در روز هفتم پس از عمل دوباره به سطح اولیه خود باز می‌گردد. این تغییرات با مدت عمل (و بیهوشی) مرتبط بوده است (۳). اولسن و همکاران نشان دادند که سطح کاتکول آمین‌ها، آلدوسترون، رنین و اندوتلین طی اعمال کرائیوتومی به طور قابل توجهی افزایش می‌یابد (۴). لاینس و همکاران در یک مطالعه دیگر نتایج مشابهی را به دست آوردند (۵). شنکین و همکاران نشان دادند که تکنیک جراحی، مدت عمل، ضایعه اولیه و استرس‌های اولیه وارد شده به بیمار همگی در میزان ترشح هورمون‌های کورتیزول و آلدوسترون و سطح سرمی آنها نقش دارد (۶). در حالی که ساواریداس و همکاران نشان دادند که سطح کورتیزول سرمی پس از آسیب‌های مغزی شدید تغییر معنی‌داری پیدا نمی‌کند در حالی که سطح CBG^۲ به طور معنی‌دار افزایش پیدا کرده بود. در این مطالعه هیچ ارتباطی بین سن، نوع آسیب و ترشح کورتیزول وجود نداشت (۷). آقا و همکاران در مطالعه

دیگری نشان دادند که در ۱۸ درصد موارد آسیب شدید مغزی، پاسخ هورمون رشد (GH) به تست تحریکی گلوکاگون نسبت به گروه کنترل ناقص می‌باشد. همچنین در ۱۶ درصد موارد پاسخ کورتیزول به تست تحریکی گلوکاگون نسبت به گروه کنترل ناقص بود. کمبود GH و کورتیزول در این مطالعه ارتباطی با سن، اندکس توده بدنی (BMI)، معیار کمای گلاسکو (GCS) اولیه و یا مقدار فاکتور رشد شبه انسولینی^{۱-۳} نداشت. ۸۰ درصد بیماران کمبود گنادوتروپین‌ها را نشان دادند (۸). آقا و همکاران در مطالعه دیگرشان پاسخ ناقص آدرنال برای ترشح کورتیزول را فاقد ارزش بالینی برای پیش‌گویی عواقب در بیماران آسیب مغزی دانستند (۸) و این در حالی است که دیموپولو و همکاران بیان کردند که آسیب‌های مغزی به طور معنی‌دار باعث نقص پاسخ کورتیزول و نقایص گنادی (هیپوگنادیسم) می‌شوند (۹). مطالعه دیگری از همین گروه نتایج مطالعه قبلی را تایید نمود (۱۰).

اسپیز و همکاران افزایش ANP^۴ و BNP^۵ در بیماران دارای خونریزی ساب آراکنوئید را بدون ارتباط با شدت خونریزی و استرس هورمون‌ها دانستند. در این مطالعه اکثر بیماران به علت نقص سیستم رنین-آنژیوتانسین دچار درجاتی از هیپوناترمی شده بودند (۱۱). یوان و همکاران نیز در مطالعه خود سطوح متغیر GH و افزایش پاسخ آزاد سازی GH در واکنش به گلوکز، هیپوتیروکسیمی و سندرم ترشح نامناسب هورمون آنتی دیورتیک را در بیماران مبتلا به صدمات

3 -Insulin-Like Growth Factor-1.

4 - Atrial Natriuretic Peptide.

5 -Brain Natriuretic Peptide.

1 - IL-6Interleukin-6.

2 - Corticosteroid binding – globulin.

مغزی ناشی از تروما (TBI¹) اثبات کردند (۱۲). لیبرمن و همکاران در ۱۵ درصد بیماران مبتلا به TBI کمبود GH را اثبات کردند (۱۳). در مطالعه سرناک و همکاران، افزایش هورمون محرک تیروئید در روز سوم پس از TBI، T4 بدون تغییر، کاهش T3 و تستوسترون در روز هفتم پس از TBI و کاهش کورتیزول سرم در روزهای اول تا سوم پس از TBI به اثبات رسید (۱۴).

متأسفانه نتایج مطالعات قبلی در اکثر موارد اطلاعات ضد و نقیض فراوانی را پیش روی ما قرار داده است و این در حالی است که تاکنون هنوز مطالعه مستدلی که به بررسی نقش کرایوتومی بر هورمون‌های داخلی بپردازد انجام نشده است. لذا پژوهشگران در مطالعه حاضر تصمیم گرفتند که به بررسی مقایسه‌ای سطح سرمی هورمون رشد و کورتیزول در بیماران کرایوتومی شده و کرایوتومی نشده بپردازند.

روش کار

مطالعه اخیر یک مطالعه مشاهده‌ای از نوع هم‌گروهی می‌باشد. جمعیت مورد مطالعه شامل بیماران ضربه مغزی شدید مراجعه کننده به بیمارستان‌های الزهرا و کاشانی اصفهان در سال‌های ۱۳۸۱ و ۱۳۸۲ بودند. بیمار ضربه مغزی شدید طبق تعریف و براساس معیارهای استاندارد به بیماری اتلاق می‌شد که سطح هوشیاری وی براساس GCS زیر عدد ۸ می‌باشد. نمونه‌گیری به روش آسان انجام پذیرفت. حجم نمونه براساس فرمول محاسبه حجم نمونه برای مقایسه دو میانگین، دو گروه ۲۰ نفری در نظر گرفته شد. سطح معنی‌داری برابر ۹۵ درصد (یعنی $\alpha=0/05$) و قدرت آزمون برابر ۹۰ درصد (یعنی $\beta=0/1$) فرض شد.

براین اساس ۲۰ بیمار ضربه مغزی شدید کرایوتومی شده و ۲۰ بیمار ضربه مغزی شدید کرایوتومی نشده وارد مطالعه شدند. در هر گروه در روز اول و هفتم مطالعه سطح سرمی هورمون‌های رشد و کورتیزول به روش رادیوایمنواسی و با کیت اسپکترا^۲ ساخت کشور فنلاند اندازه‌گیری می‌شد.

میزان‌های پاسخ هورمونی توسط دستگاه دیجیتال ثبت شده و خواندن اعداد فقط توسط یک متصدی آزمایشگاه آموزش دیده انجام می‌گرفت. در طول مدت مطالعه به این بیماران هیچ گونه داروی هورمونی (کورتون) داده نشد. بیمارانی که در حین انجام مطالعه فوت کرده و یا خونریزی مغزی تأخیری (محتاج به کرایوتومی) پیدا کرده بودند و یا بیمارانی که قبل از نمونه‌گیری دوم مرخص شدند از مطالعه خارج گردیدند.

پس از جمع‌آوری اطلاعات، داده‌ها به کمک آزمون‌های آماری تی زوج و تی دانش آموزشی تجزیه و تحلیل شدند. اخلاق پژوهش براساس بیانیه هلسینکی رعایت گردید.

نتایج

خصوصیات دموگرافیک نمونه‌های مورد مطالعه در جدول ۱ و میزان میانگین سرمی هورمون‌های مورد مطالعه در جدول ۲ آمده است. همان‌طور که مشاهده می‌شود میانگین سطح سرمی GH در روز اول در گروه کرایوتومی شده و گروه کرایوتومی نشده تفاوت معنی‌دار آماری داشت ($p=0/0011$). هم‌چنین بین میانگین سطح سرمی GH در روز هفتم، در گروه کرایوتومی شده و گروه کرایوتومی نشده تفاوت معنی‌دار آماری دیده شد ($p=0/002$). اما میانگین سطح

۲/۰۹±۰/۸۴ بود. اختلاف معنی دار آماری بین دو میانگین یاد شده وجود داشت (p=۰/۰۴).

هم چنین مشخص شد که در دو گروه مورد مطالعه تفاوت معنی دار آماری در میانگین سطح سرمی هورمون‌های رشد و کورتیزول روز اول با روز هفتم وجود ندارد و تنها میانگین سطح سرمی هورمون کورتیزول (در گروه کرانیوتومی شده) در روز اول با روز هفتم تفاوت معنی دار نشان داد (p=۰/۰۵).

سرمی هورمون کورتیزول چه در روز اول و چه در روز هفتم بین دو گروه مورد مطالعه تفاوت معنی داری نداشتند.

میانگین تغییرات سطح سرمی هورمون رشد (از روز یکم تا هفتم) در گروه کرانیوتومی شده ۲/۹۱±۰/۱۵ و در گروه کرانیوتومی نشده ۶/۱۵±۰/۸۲ بود. اختلاف معنی دار آماری بین دو میانگین یاد شده وجود داشت (p=۰/۰۱۴).

میانگین تغییرات سطح سرمی هورمون کورتیزول (از روز یکم تا هفتم) در گروه کرانیوتومی شده ۸/۷۱±۰/۰۱ و در گروه کرانیوتومی نشده

جدول ۱. خصوصیات دموگرافیک نمونه های مورد مطالعه (n = ۴۰)

| کل (n = ۴۰) | گروه کرانیوتومی نشده (n = ۲۰) | گروه کرانیوتومی شده (n = ۲۰) | |
|----------------|----------------------------------|---------------------------------|-----|
| ۳۴/۲۰ ± ۴/۸ | ۳۲/۱۱ ± ۶/۱۲ | ۳۶/۳۲ ± ۵/۴۰ | سن |
| ۲۹ (۷۲/۵٪) | ۱۴ (۷۰٪) | ۱۵ (۷۵٪) | مرد |
| ۱۱ (۲۷/۵٪) | ۶ (۳۰٪) | ۵ (۲۵٪) | زن |

× میانگین ها به صورت Mean ± SE گزارش شده اند.

جدول شماره ۲. مقایسه میانگین سطح سرمی هورمون رشد و کورتیزول

| کرانیوتومی شده | کرانیوتومی نشده | زمان اندازه گیری در دو گروه | |
|----------------|-----------------|-----------------------------|--------------|
| روز ۷ | روز ۱ | روز ۷ | روز ۱ |
| ۲۵/۹۱ ± ۲/۳۰ | ۱۸/۴۵ ± ۱/۱۵ | ۹/۲۲ ± ۳/۰۴ | ۸/۰۱ ± ۲/۱۰ |
| b | a | b | a |
| ۳۲/۰۹ ± ۱/۹۱ | ۲۱/۲۲ ± ۴/۵۳ | ۲۸/۱۵ ± ۲/۴۰ | ۲۸/۹۱ ± ۴/۱۰ |
| c | c | | |

× میانگین ها به صورت Mean ± SE گزارش شده اند.

× حروف اختصاری مشابه نشان دهنده وجود اختلاف معنی دار می باشند.

بحث

هورمون کورتیزول و هورمون رشد پس از به وقوع پیوستن ضربه مغزی شدید بودند (۶، ۷، ۹، ۱۰).

مطالعه ما نشان داد که در بیماران ضربه مغزی شدید کرانیوتومی نشده اگر چه سطح کورتیزول سرم افزایش می یابد اما تا روز هفتم پس از ضربه سطح کورتیزول تقریباً بدون تغییر باقی می ماند. این یافته با چند پژوهش قبلی در این حیطة هم خوانی داشت (۷)، در حالی که در بیماران کرانیوتومی شده ضمن افزایش کورتیزول سرم در روز پس از کرانیوتومی سطح سرمی هم چنان افزایش می یابد به طوری که در ۱۰ درصد موارد حتی سطح کورتیزول سرم دو برابر و یا بیشتر می گردد. اگر چه یافته کاملاً مشابه با این یافته در مطالعات قبلی وجود ندارد ولی برخی از مطالعات که به بررسی نقش تمامی اعمال جراحی مغز و اعصاب بر روی هورمون کورتیزول می پرداختند تا حدی مشابه این نتایج هستند (۶، ۹، ۱۲). در مجموع به نظر می رسد که کرانیوتومی به عنوان یک پروسه مستقل از ضربه مغزی شدید، حتی با وجود به وقوع پیوستن رخداد های آنزیمی - هورمونی متعدد طی ضربه مغزی می تواند به طور جداگانه باعث افزایش سطح هورمون رشد و کورتیزول گردد.

نتیجه گیری

یکی از مهم ترین محدودیت های مطالعه اخیر تعداد کم نمونه ها و اجبار به نمونه گیری ساده (غیر تصادفی) بود. با توجه به آثار شناختی و عملکردی که GH و کورتیزول در فرد مبتلا به ضربه مغزی شدید ایجاد می کنند و با توجه به تأثیر این فاکتور بر روی پیش آگهی و بقای این بیماران، به مطالعات تکمیلی بیشتری نیاز است تا بتوان رابطه قطعی افزایش سطح این هورمون ها را با پیش آگهی بیمار و هم چنین سیر

تفاوت معنی دار آماری از نظر توزیع سنی و جنسی بین دو گروه مورد مطالعه وجود نداشت. داده های مطالعه، از نظر وجود توزیع نرمال مورد ارزیابی قرار گرفتند و در تمامی موارد توزیع نرمال بر داده ها حاکم بود.

در مجموع ۴۰ نمونه مورد بررسی، میانگین سطح سرمی هورمون رشد در روز اول و هفتم تفاوت معنی دار با هم داشتند. به طوری که در تمامی نمونه ها سطح هورمون رشد در روز هفتم بالاتر از روز اول بود. این یافته، نتایج اکثر مطالعات قبلی را تایید می کرد (۷-۵) و البته با برخی از آنها در تناقض بود (۸) (در مطالعه آقا و همکاران که برای بالا بردن سطح کورتیزول و GH توسط تحریک گلوکاکوگون در بیماران ضربه مغزی تلاش شده بود، در ۱۸ درصد بیماران سطح GH کاهش می یافت). مطالعه ما نشان داد که میانگین تغییرات سطح هورمون رشد به طور معنی دار در گروه کرانیوتومی شده نسبت به گروه کرانیوتومی نشده بالاتر است. اگر چه هیچ مطالعه مستدل قبلی برای مقایسه این یافته با یافته های پیشین وجود ندارد اما مطالعه ما پیشنهاد کننده تأثیر کرانیوتومی بر روی هورمون رشد به صورت افزایش ۶/۱۵ نانوگرم در میلی لیتر به طور متوسط می باشد.

سطح سرمی هورمون کورتیزول در روز اول و هفتم در گروه کرانیوتومی نشده تفاوتی با هم نداشت اما در گروه کرانیوتومی شده این تفاوت معنی دار بود. بدین معنی که کرانیوتومی توانسته بود میانگین سطح هورمون کورتیزول را ۸/۷۱ میکروگرم در دسی لیتر به طور متوسط افزایش دهد. متأسفانه در این مورد نیز هیچ مطالعه قبلی برای مقایسه نتایج فوق با یافته های قبلی یافت نشد. مطالعات قبلی اغلب مؤید افزایش سطح

7. Savaridas T, Andrews Pj, Harris B. Cortisol dynamics following acute severe brain injury. *Intensive care Med* 2004; 30(7): 1479-83.
8. Agha A, Rogers B, Mylotte D, Taleb F. Neuroendocrine dysfunction in the acute phase of traumatic brain injury. *Clin Endocrinol* 2004; 60(5): 584-91.
9. Dimopoulou I, Tsagarakis S, Theodorakopoulou M. Endocrine abnormalities in critical care patients with moderate to severe head trauma. *Intensive care med* 2004; 30(6): 1051-7.
10. Dinopoulou I, Tsagarakis S, Theodorakopoulou M. Hypothalamic – Pituitary – adrenal axis dysfunction in critically ill patients with traumatic brain injury. *Crit care med* 2004; 32(2): 404-8.
11. Espiner EA, Leikis R, Ferch RD, MacFarlane MR. The neurocardioendocrine response to acute subarachnoid haemorrhage. *Clin Endocrinol* 2002; 56(5): 629-35.
12. Yuan XQ, Wade CE. Neuroendocrine abnormalities in patients with traumatic brain injury. *From Neuroendocrinol* 1991; 12(3): 209-30.
13. Lieberman SA, Oberoi AL, Gilkison CR, Masel BE, Urban RJ. Prevalence of neuroendocrine dysfunction in patients recovering from traumatic brain injury. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(6): 2752-6.
14. Cernak I, Savic VJ, Lazarov A, Joksimovic M, Markovic S. Neuroendocrine response following graded traumatic brain injury in male adults. *Brain inj* 1999; 13(12) : 1005-15.

تغییرات سطح هورمون را طی مدت حداقل یک ماه در حجم نمونه‌های بالاتر ارزیابی نمود. با این حال با توجه به نقش نسبتاً مثبت افزایش سطح هورمون‌های استرس فوق بر پیش آگهی دراز مدت این بیماران، انجام هر چه سریع‌تر کرانیوتومی، در مواردی که اندیکاسیون آن وجود دارد، برای کاهش فشار داخل جمجمه و بالا رفتن سطح هورمون‌های فوق پیشنهاد می‌شود.

منابع

1. Woolf PD. Hormonal response to trauma. *Crit care Med* 1992; 20: 216-219.
2. Pentelenyi T. Significance of endocrine studies in the general assessment and prediction of total outcome in head injury. *Acta Neurochir* 1992; 55: 21-25.
3. Ikeda K, Ohshiro S, Kimura H, Fokushima T. The influence of craniotomy on cytokines and immunological function. *No To Shinkei* 2004; 56(3): 225-9.
4. Olsen KS, Pederson CB, Madsen JB. Vasoactive modulators during and after craniotomy. *J Neurosurg Anesthesiol* 2002; 14 (3): 171-9.
5. Lines JG, Loder RE, Millar RA. Plasma cortisol responses during neurosurgical and abdominal operation. *Br j Anaesth* 1971; 43(12): 1136-44.
6. Shenkin HA, Gutterman P, Bouzarth WF. The adrenocortical response to craniotomy for brain tumor. *J Neurosurg* 1971; 34(5): 657-64.

The investigation of association between craniotomy and serum Cortisol and growth hormone levels in severe Traumatic Brain Injury

Amin Mansour B¹, Eslami K²

Abstract

Introduction: Different hormonal responses may appear in severe head injured patients (including increase in serum Cortisol & GH level). These changes can also be seen in recovery and rehabilitation periods, so influencing the patients' outcome.

Materials and Methods: Forty severely head injured patients, referred to emergency units of Alzahra & Kashani hospitals were studied in a cohort study (selected by convenient sampling) after dividing into two equal groups. Craniotomy was performed for one group and conservative (non-surgical) therapy for the other. In the first and seventh day of admission serum Cortisol and growth hormone were checked (using RIA method). Data was analyzed by paired and student t tests.

Results: There were significant differences between mean of GH in the first and also in the seventh day (both with $P < 0.05$) and between mean of GH and Cortisol from first to seventh day in two study groups ($P < 0.05$). But there were no significant differences between mean of Cortisol in the first or seventh day in two study groups.

Conclusion: Results of this study showed that craniotomy as an independent factor can raise serum GH and Cortisol levels in severely head injured patients.

Key words: Severe traumatic brain injury, craniotomy, growth hormone, Cortisol

1 - Assistant professor, department of neurology, Isfahan university of medical sciences, Alzahra hospital.
2 - Neurosurgeon.