

به نام خدای بزرگ

تیر 1400

اساتید راہنما
جناب آقای دکتر محمد رضا مبین
جناب آقای دکتر نعمت اللہ آہنگر

استاد مشاور
سرکار خانم اسماعیل زادہ

ارائہ دہندہ
صبا عابدی

عنوان پژوهش :

بررسی تجویز تک دوز استرادیول والرات و الرات بر پیامد بیماران سوختگی شدید
بیمارستان ولایت رشت در سال ۱۴۰۰

**Evaluation of single dose Estradiol valerate administration in the outcome of severe
burned patients in Rasht Velayat Hospital in 1400**





بيان مسئله



سوختگی

- ▶ سوختگی، با تخمین بیش از ۱۱ میلیون حادثه و ۳۰۰۰۰۰ مرگ در سال در جهان به عنوان یک مسئله مهم بهداشت عمومی شناخته می شود(۱)
- ▶ سوختگی و آتش سوزی به عنوان سومین علت اصلی آسیب های خانگی منجر به مرگ شناخته می شوند(۲).



سوختگی در ایران

▶ در کشور ما حوادث و سوانح سوختگی سالانه ۲۵ تا ۳۰ هزار مراجعه را به خود اختصاص می دهد که ۱۰ درصد از آنها بستری می شوند، یعنی حدود ۲ تا ۳ هزار مصدوم سوختگی نیاز به بستری دارند و از این تعداد ۱۰ درصد فوت می کنند.

▶ به طور مشخص سوختگی ششمین علت مرگ و میر و سیزدهمین علت شایع معلولیت در ایران به شمار می رود.

سوختگی را میتوان یک بیماری مزمن دانست

تغییرات پایدار
در عملکرد
ایمنی

آسیب های ثانویه

اضطراب و
افسردگی

بیماری
های
دستگاه
گوارش

دیابت

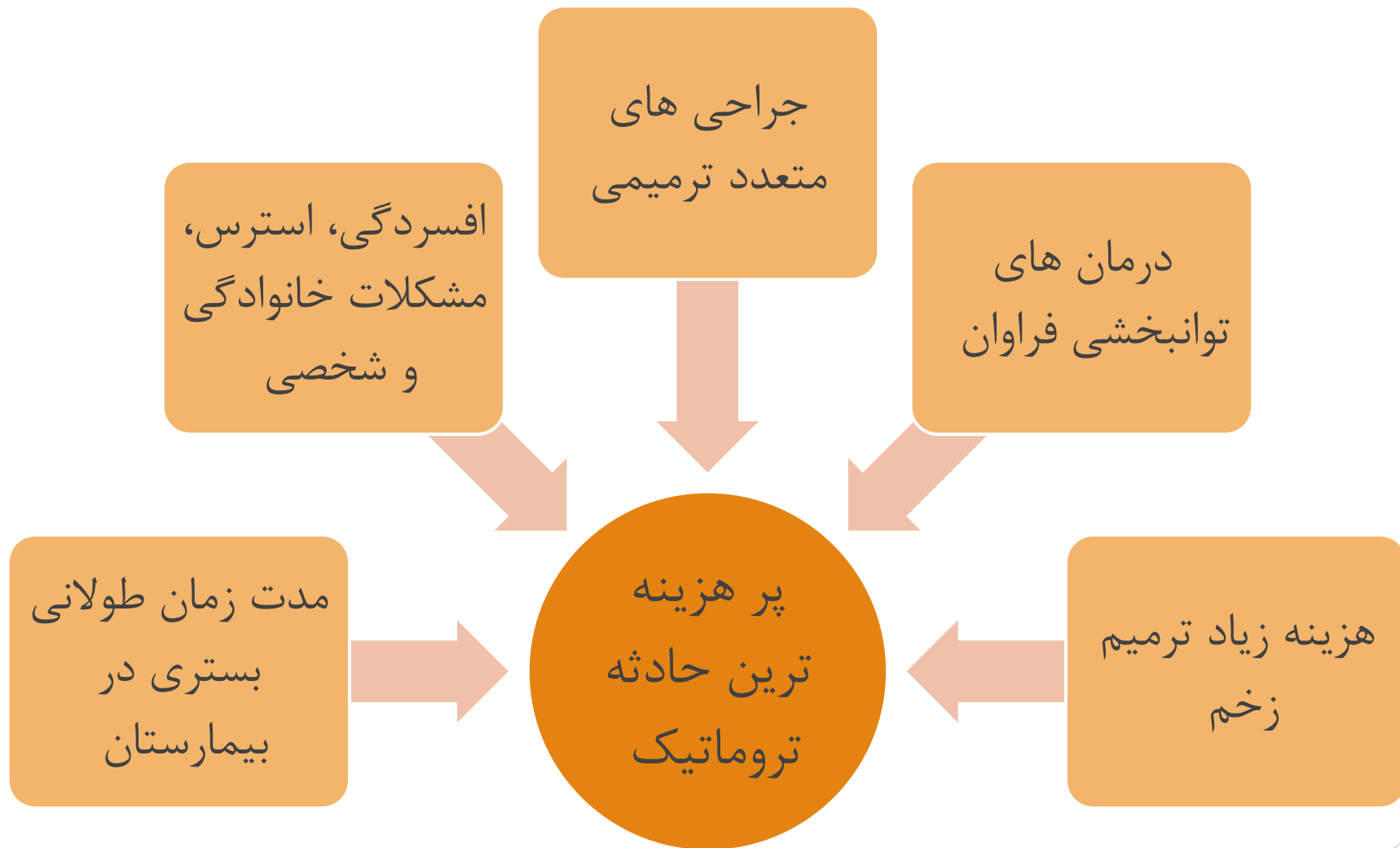
اختلالات
سیستم
عصبی

بیماری
های قلبی
عروقی

عفونت ها

اختلالات
اسکلتی
عضلانی

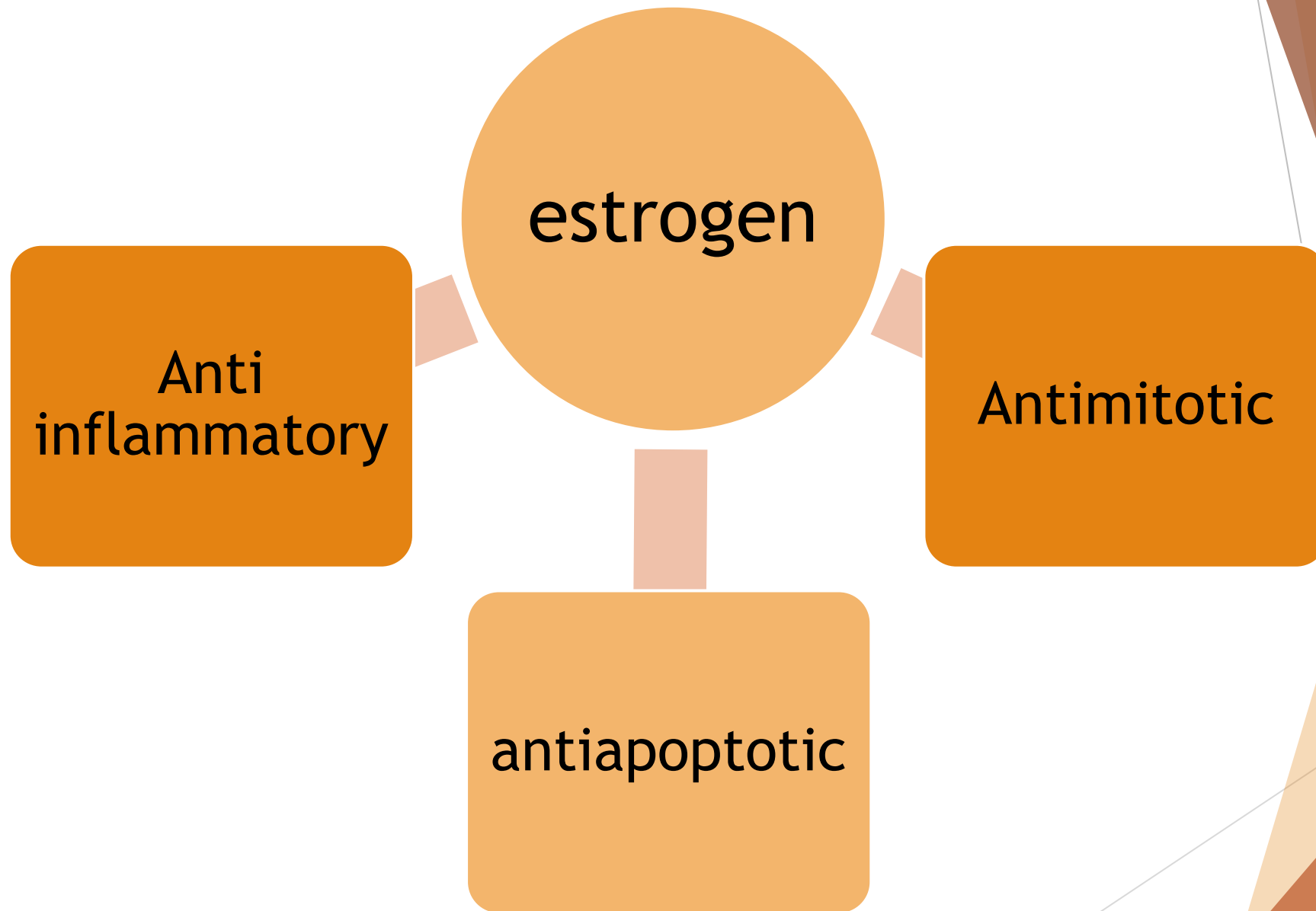
افزایش
خطر
سر
طان



در حالی که درمان بالینی برای سوختگی در طی چند دهه گذشته به طور قابل توجهی بهبود یافته است ولی همچنان شاهد تأثیرات مادام العمر آسیب سوختگی هستیم.

بنابراین درمان‌های کمکی و تسهیل کننده در راستای کاهش عوارض سوختگی می‌تواند بسیار مهم و تأثیرگذار در سلامت جامعه باشد (۵).

یکی از این درمان‌های کمکی می‌تواند استفاده از استروژن باشد.



ESTRADIOL VALERATE USAGE

hypogonadism

Oral Contraceptive Pill

advanced androgen-dependent carcinoma of the prostate

heavy menstrual bleeding

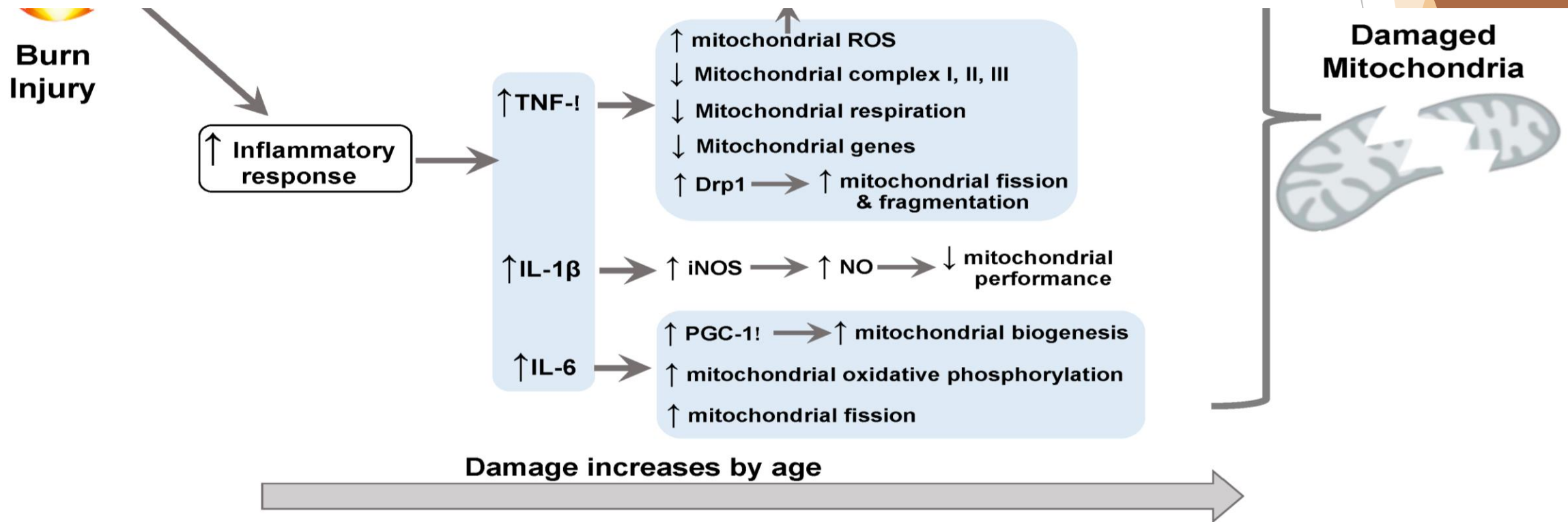
moderate to severe vasomotor symptoms and vulvovaginal atrophy due to menopause,

castration or primary ovarian failure

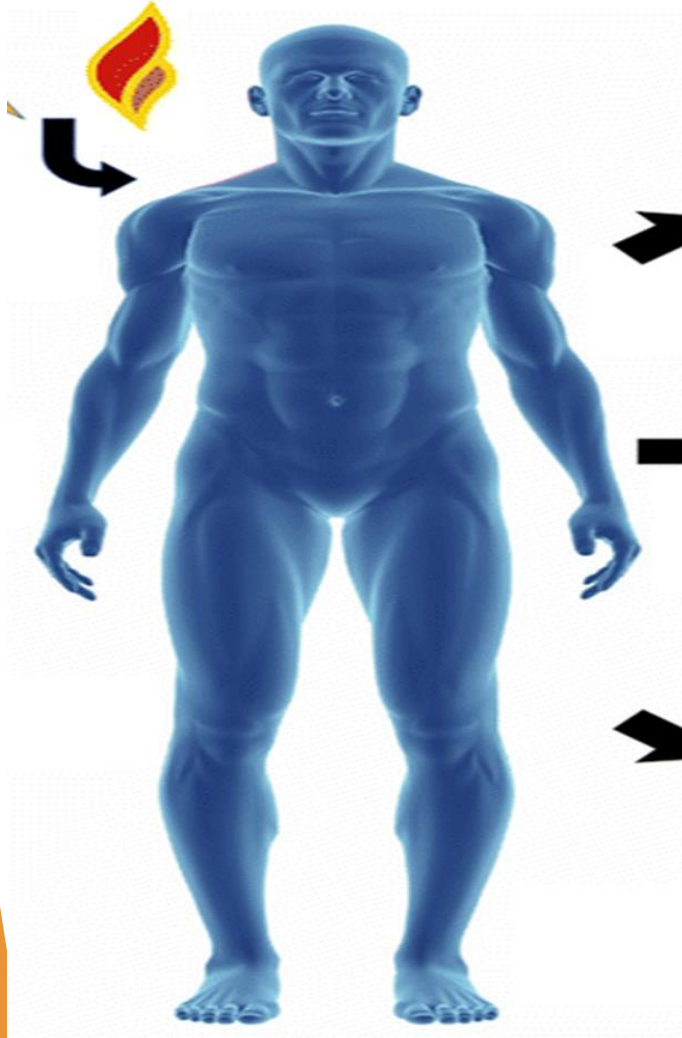


▶ بیماران مبتلا به سوختگی شدید دچار افزایش سریع سایتوکین های پیش التهابی در گردش خون می شوند. همچنین در این بیماران سطح سایتوکاین های پیش التهابی با شدت و پیامد آسیب ارتباط دارد (۶).

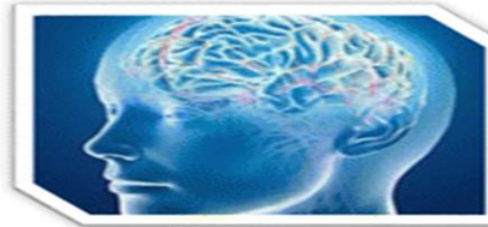
در حیوانات و انسان هایی که از آسیب اولیه سوختگی شدید زنده مانده اند، بروز قابل توجه نارسایی در عملکرد اندام های مختلف از قبیل کبد، طحال، عضله اسکلتی، ریه، قلب و مغز مشاهده شده است.



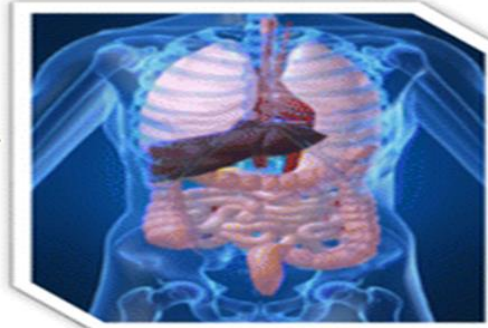
na & Burn Injury



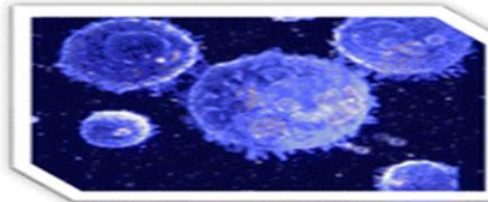
Sex Steroid Hormones



Maintenance of central nervous system



Modulation of organ function and local inflammation

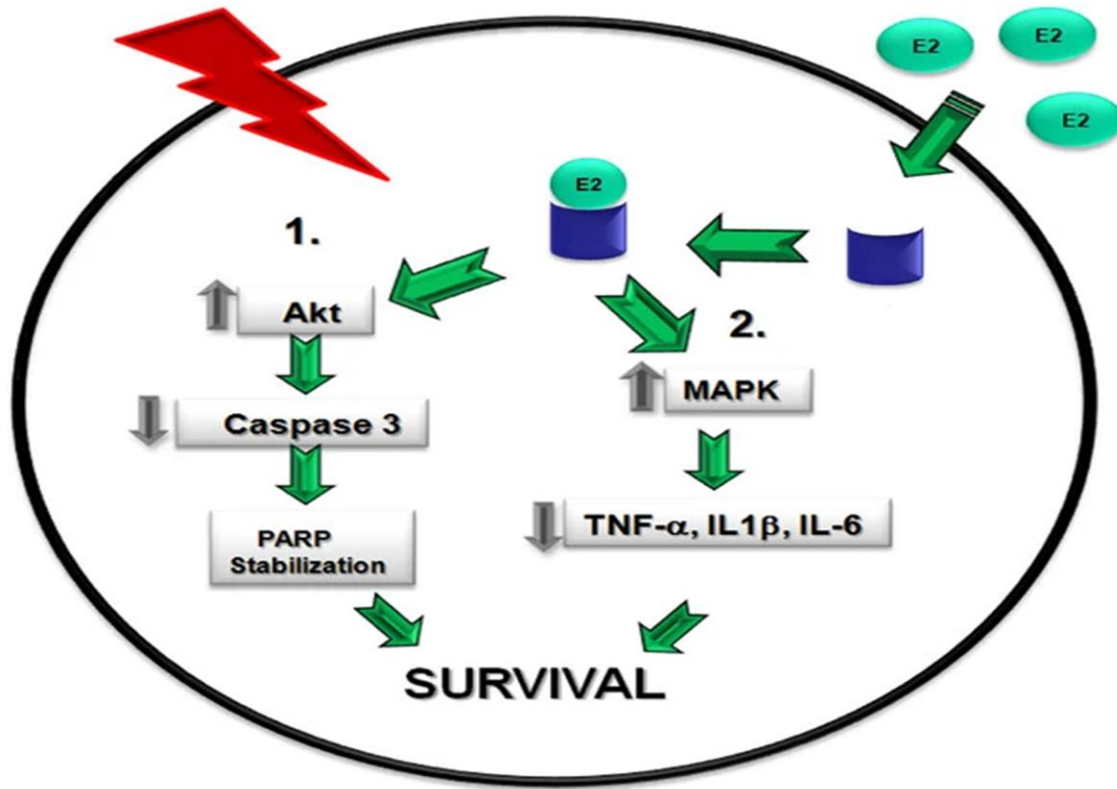


Influences response of immune system and systemic inflammation

استروژن به طور قابل توجهی سطح سیتوکین های التهابی را کاهش می دهد و مشاهده شده است که نتایج آسیب سوختگی را در مدل های حیوانی بهبود می بخشد. برخی از مکانیسم های محافظتی استروژن شامل حفظ یکپارچگی میتوکندری و کاهش فعالیت فاکتورهای پیش آپوپتوتیک در سلول پس از تروما می باشد(۱۸, ۱۹).

درمان با استروژن منجر به کاهش تولید سیستمیک و لوکال سیتوکاین های پیش التهابی مانند $TNF-\alpha$ و $IL-6$ ، شده است.

Anti apoptotic effect



- ▶ we propose that following severe burn injury, acute estrogen treatment increases the activity of the anti-apoptotic Akt signaling protein and decreases the activity of pro-apoptotic factors such as caspase-3. Additionally, estrogen decreases PARP cleavage and ultimately decrease the levels of apoptosis (Pathway 1). Following injury, estrogen increases the activity of ERK through a parallel pathway, and subsequently decreases the levels of inflammatory cytokines (Pathway 2).



ضرورت اجرای طرح:

▶ استرادیول والرات اشاره نمود که داروی در دسترس ایمن و قیمت مناسبی هست که با توجه به اثرات آنتی آپوپتوتیک و آنتی اکسیدانی و آنتی میوتیکی که دارد می تواند در کاهش عوارض ثانویه ی سوختگی مانند نارسایی قلبی و کلیوی نتایج امید بخشی داشته باشد. در صورت دستیابی به نتایج امیدوارکننده ناشی از مصرف استرادیول والرات در بیماران با سوختگی شدید، می توان از این ترکیبات به عنوان عوامل کمکی در پیشبرد درمان استفاده نمود.

سابقه طرح و بررسی متون

▶ ازووی و همکاران در سال ۲۰۰۱ مشاهده کردند که افزایش غلظت استرادیول در موش ها، از طریق اخته کردن یا درمان با E2 یا آنتی آندروژن، پس از سوختگی با کاهش التهاب همراه خواهد بود (۲۲).

▶ در مطالعه ی مسینگهام و همکاران در سال ۲۰۰۱ مشاهده شده است که با تجویز ۱۷ بتا استرادیول به صورت زیرپوستی ۳۰ دقیقه و ۲۴ ساعت پس از حادثه، به موش های نر، با کاهش تولید IL-6 باعث بهبود ایمنی می شود. تزریق استروژن باعث بازسازی و کاهش حساسیت نوع تاخیری و پاسخ های تکثیر اسپلنوسیت می شود همچنین باعث بهبود بقا پس از عفونت باکتریایی میشود (۲۱).

▶ در مطالعه ی حیوانی گتسون و همکاران در سال ۲۰۰۹ مشاهده شده است که به دنبال ترومای شدید سوختگی، تزریق ۱۷بتا استرادیول می تواند با تنظیم $TNF-\alpha$ ، $IL-1\beta$ و $IL-6$ در بافت مغز باعث کاهش التهاب مغزی و سیگنالینگ آپوپتوتیک شود، که این امر با افزایش سطح فسفو-آکت و مهار فعال سازی کاسپاز ۳- و تجزیه PARP نشان داده می شود(۶).

▶ پپ و همکاران در سال ۲۰۱۳ با بررسی بر روی ۱۶۸ موش دریافتند، در موش های سوزانده شده، $IL-1\beta$ -استرادیول به طور قابل توجهی سطح قلبی $TNF\alpha$ و $IL-6$ را پس از سوختگی کاهش می دهد، که این امر حتی ۴۵ روز پس از سوختگی هم صادق می باشد. سطح $TNF\alpha$ در موش هایی که تزریق استرادیول داشتند 70 pg/mg بوده، در گروهی که مصرف دارونما داشتند 332 pg/mg بوده و در موش هایی که سوختگی ندارند و عادی هستند 30 pg/mg می باشد. سطح $IL-6$ در موش هایی که تزریق استرادیول داشتند 86.5 pg/mg بوده، در گروهی که مصرف دارونما داشتند 730 pg/mg بوده و در موش هایی که سوختگی ندارند و عادی هستند 70 pg/mg می باشد (۴۵).

▶ پپ و همکاران در سال ۲۰۱۳ نشان دادند که تزریق تک دوز استروژن می تواند سطح پروتئین SHH (Sonic hedgehog) را در موش ها بعد از سوختگی در تنه، تقویت کند، SHH یک پروتئین سیگنالینگ برای سلول های بنیادی عصبی به شمار می آید و می تواند دنبال غیر مستقیم ناشی از سوختگی شدید تنه باشد در نتیجه استروژن از طریق تقویت سطح SHH می تواند موجب کاهش آسیب مغزی نورودژنراتیو به دنبال ترومای سوختگی شود(۳۴).

▶ زایو و همکاران در سال 2014 دریافتند با تزریق یک دوز فارماکولوژیک استرادیول 17 بتا در موش پس از آسیب سوختگی، باعث کاهش DAMP نشات گرفته از میتوکندری مانند mtROS و cytochrome c در میتوکندری می شود. این مداخله باعث افزایش دفاع آنتی اکسیدانی میتوکندری می شود که منجر به حفظ عملکرد تنفسی میتوکندری و یکپارچگی غشا در سلول های میوکارد قلب می گردد. همچنین ۱۷-بتا استرادیول آپوپتوز قلبی ناشی از سوختگی و تولید سیتوکین سیستمیک و موضعی در میوکارد قلب را کاهش می دهد(۴۶).

▶ با توجه به نقش مهم استروژن در افزایش میزان بقا و بهبود پیامد، چندین کار آزمایشی بالینی با به کارگیری استروژن به صورت تک دوز مشخصاً با دوز ۰.۵ mg/kg هستیم که اخیراً تکمیل شده است اما هنوز مقاله‌ی مربوطه منتشر نشده است.

▶ امرسان و همکاران در سال 2019 در واشنگتن بر ۵۰ بیمار که دچار شوک هموراژیک شدند (۲۵ نفر دارونما و ۲۵ نفر داروی استروژن) دریافت کردند. در این کلینیکال تریال یک دوز استروژن با دوز ۰.۵mg/kg دربدو ورود به بیمار تزریق شد.
(NCT00973102)

▶ امرسان و همکاران در سال 2019 در واشنگتن بر ۵۰ بیمار که دچار ترومای سر شدند (۲۵ نفر دارونما و ۲۵ نفر داروی استروژن) دریافت کردند. در این کلینیکال تریال یک دوز استروژن با دوز ۰.۵ mg/kg دربدو ورود به بیمار تزریق شد. (NCT00973674)

استفاده از استروژن در کلینیکال تریال در بیمارانی که پیوند کلیه داشته اند با دوز 0.5mg/kg ▶

NCT00123539

استفاده از استروژن در کلینیکال تریال در بیمارانی که تحت CABG قرار گرفته اند با دوز 0.5mg/kg ▶

NCT03663543

شاهد استفاده فراگیر و روزافزون این دارو در عرصه پزشکی و راه یافتن آن به پروتکل های درمانی هستیم ▶

اهداف ویژه‌ی طرح :

1. مقایسه میانگین نسبت طول مدت بستری به TBSA (MLOS/TBSA) در بیماران سوختگی مصرف کننده استرادیول والرات با گروه کنترل.
2. بررسی توزیع فراوانی وضعیت ترخیص, graft loss در بیماران سوختگی مصرف کننده استرادیول والرات با گروه کنترل.
3. مقایسه میانگین اعمال جراحی برداشت/گرافت پوستی در بیماران سوختگی مصرف کننده استرادیول والرات با گروه کنترل.
4. مقایسه میانگین نسبت طول مدت ترمیم زخم به TBSA (WLOS/TBSA) در بیماران سوختگی مصرف کننده استرادیول والرات با گروه کنترل.
5. مقایسه میانگین سایتوکاین‌های التهابی سرم در بیماران سوختگی مصرف کننده استرادیول والرات با گروه کنترل.
6. مقایسه میانگین شاخص‌های آزمایشگاهی خونی در بیماران سوختگی مصرف کننده استرادیول والرات با گروه کنترل.
7. مقایسه میانگین میزان خونریزی حین عمل به TBSA در بیماران سوختگی مصرف کننده استرادیول والرات با گروه کنترل.

فرضیات پژوهش

1. میانگین نسبت طول مدت بستری به TBSA (MLOS/TBSA) در بیماران سوختگی مصرف کننده استرادیول والرات با گروه کنترل متفاوت است.
2. توزیع فراوانی وضعیت ترخیص graft loss در بیماران سوختگی مصرف کننده استرادیول والرات با گروه کنترل متفاوت است.
3. میانگین اعمال جراحی برداشت/گرافت پوستی در بیماران سوختگی مصرف کننده استرادیول والرات با گروه کنترل متفاوت است.
4. میانگین نسبت طول مدت ترمیم زخم به WLOS/TBSA (TBSA) در بیماران سوختگی مصرف کننده استرادیول والرات با گروه کنترل متفاوت است.
5. مقایسه میانگین میزان خونریزی تقسیم بر TBSA حین عمل در بیماران سوختگی مصرف کننده استرادیول والرات با گروه کنترل متفاوت است.
6. میانگین سایتوکاین‌های التهابی سرم در بیماران سوختگی مصرف کننده استرادیول والرات با گروه کنترل متفاوت است.
7. میانگین شاخص های آزمایشگاهی خون در بیماران سوختگی مصرف کننده استرادیول والرات با گروه کنترل متفاوت است.

واحد/حالت اندازه گیری	تعریف عملیاتی	نوع و مقیاس				نقش					عنوان متغیر
		کیفی		کمی		مداخله گر	زمینه ای	اصلی	وابسته	مستقل	
		رتبه ای	اسمی	گسسته	پیوسته						
۱-تزریق شده است ۲-تزریق نشده است	آمپول های حاوی دارو و دارونما		?					?			استرادیول والرات
سال	بر اساس پرونده بیمار			?			?				سن
مذکر / مؤنث	بر اساس پرونده بیمار		?				?				جنس
درصد سوختگی	بر اساس پرونده بیمار				?			?			TBSA

روز	بر اساس مشاهدات پزشک متخصص در باره محل زخم پوستی			<input type="checkbox"/>				<input type="checkbox"/>		طول مدت ترمیم زخم
mg/L	سطح سرمی CRP ferritin LDH CPK ESR بر اساس نتایج آزمایشگاه			<input type="checkbox"/>				<input type="checkbox"/>		فاکتور های التهابی
pg/ml	سطح سرمی IL-6 HIF1-alfa			<input type="checkbox"/>				<input type="checkbox"/>		سایتوکاین های التهابی
دارد / ندارد	بر اساس اظهارات بیمار			<input type="checkbox"/>				<input type="checkbox"/>		خارش
تعداد	بر اساس تعداد پک درج شده در پرونده			<input type="checkbox"/>				<input type="checkbox"/>		سرم دریافتی، فراورده های خونی دریافتی

روش اجرا



محل اجرا: بیمارستان ولایت رشت
تاریخ اجرا: سال ۱۴۰۰
کورسازی: مطالعه دو سو کور تصادفی شده
گروه های مورد مطالعه :
گروه مداخله (۲۵ نفر)
گروه کنترل (۲۵ نفر)
به گروه مداخله تک دوز استرادیول والرات با دوز
 0.5 ml/kg تزریق خواهد شد و گروه کنترل
پلاسابو دریافت خواهند کرد.

▶ معیار ورود :

- ▶ سن بالای ۱۸ سال و زیر ۵۰ سال
- ▶ بیمار با سوختگی شدید (سوختگی درجه ی دو یا بالاتر با مساحت بیشتر از ۲۰ درصد)
- ▶ سوختگی حاد در کمتر از ۲۴ ساعت گذشته رخ داده باشد.
- ▶ پر کردن فرم رضایت آگاهانه

▶ معیار عدم ورود:

- ▶ سوختگی های الکتریکی سوختگی استنشاقی
- ▶ بیمارانی که تروما هایی همراه با سوختگی دارند مانند شکستگی.
- ▶ افرادی که تحت درمان با کورتون در طولانی مدت هستند.
- ▶ افرادی که تحت هورمون تراپی هستند.
- ▶ افرادی که سابقه ی سرطان وابسته به استروژن (پستان، رحم، تخمدان) داشته اند.
- ▶ افرادی که سابقه ی سرطان وابسته به استروژن (پستان، رحم، تخمدان) در خویشاوندان درجه ی یک دارند.
- ▶ افرادی که سابقه ی پستان فیبروکیستیک یا ندول پستان دارند.
- ▶ افراد باردار و شیرده
- ▶ افرادی که در حال مصرف فنوباربیتال، کاربامازپین، ریتوناویر، ریفامپین، اریترومایسین، کلاریترومایسین، کتوکونازول، ایتراکونازول، انسولین هستند.

▶ افرادی که در حال مصرف مهارکننده ی آروماتاز (آناستازول، لتروزول)، ترانگزامیک اسید، تورمیفن، رالوکسیفن، اسپمیفن، هستند.

▶ افرادی که سابقه ی ترومبوفلیت و ترومبوآمبولی دارند.

▶ افرادی که سابقه ی خونریزی ژنیتال غیر طبیعی تشخیص داده نشده ، فیبروم ،اندومتريوز، هیپرپلازی آندومتر دارند..

▶ افرادی که سابقه ی هایپرپرولاکتینمی دارند

▶ معیار خروج:

▶ بیمار با رضایت شخصی از مطالعه خارج شود یا به علت شرایط ویژه امکان اخذ رضایت نامه نباشد (مانند کاهش سطح هوشیاری)

▶ بیمارانی که در حین مطالعه دچار حساسیت شده باشند.

reference

- Organization WH. Burns fact sheet. World Health Organization: Geneva, Switzerland. 2016. .1 ▶
- Runyan CW, Casteel C, Perkis D, Black C, Marshall SW, Johnson RM, et al. Unintentional injuries in the home in the United States: Part I: Mortality. *American journal of preventive medicine*. 2005;28(1):73-9. .2 ▶
- Porter C, Tompkins RG, Finnerty CC, Sidossis LS, Suman OE, Herndon DN. The metabolic stress response to burn trauma: current understanding and therapies. *The Lancet*. 2016;388(10052):1417-26. .3 ▶
- Smolle C, Cambiaso-Daniel J, Forbes AA, Wurzer P, Hundeshagen G, Branski LK, et al. Recent trends in burn epidemiology worldwide: a systematic review. *Burns*. 2017;43(2):249-57. .4 ▶
- Jafaryparvar Z, Adib M, Ghanbari Khanghah A, Kazem Nezhad Leyli E. Quality of life and associated factors in patients suffering from burns. *Journal of Holistic Nursing and Midwifery*. 2018;28(3):179-84. .5 ▶
- Gatson JW, Maass DL, Simpkins JW, Idris AH, Minei JP, Wigginton JG. Estrogen treatment following severe burn injury reduces brain inflammation and apoptotic signaling. *Journal of neuroinflammation*. 2009;6(1):1-11. .6 ▶
- Duan H, Chai J, Sheng Z, Yao Y, Yin H, Liang L, et al. Effect of burn injury on apoptosis and expression of apoptosis-related genes/proteins in skeletal muscles of rats. *Apoptosis*. 2009;14(1):52-65. .810. ▶
- Zhang J-P, Ying X, Liang W-Y, Luo Z-H, Yang Z-C, Huang Y-S, et al. Apoptosis in cardiac myocytes during the early stage after severe burn. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 2008;65(2):384-401. .9 ▶
- Sanchez R. Initial shock from burns. *Physiopathology: therapeutic principles. Pathologie-biologie*. 2002;50(2):82-92. .10 ▶
- Engler-Chiurazzi E, Brown C, Povroznik J, Simpkins J. Estrogens as neuroprotectants: estrogenic actions in the context of cognitive aging and brain injury. *Progress in neurobiology*. 2017;157:188-211. .11 ▶
- Maas AI, Stocchetti N, Bullock R. Moderate and severe traumatic brain injury in adults. *The Lancet Neurology*. 2008;7(8):728-41. .12 ▶
- Drost A, Larsen B, Aulick L. The effects of thermal injury on serum interleukin 1 activity in rats. *Lymphokine and cytokine research*. 1993;12(3):181-5. .13 ▶
- Cho S-J, Minn Y-K, Kwon K-H. Stroke after burn. *Cerebrovascular Diseases*. 2007;24(2-3):261-3. .14 ▶
- Winkelman MD, Galloway PG. Central nervous system complications of thermal burns. A postmortem study of 139 patients. *Medicine*. 1992;71(5):271-83. .15 ▶

- O'Halloran E, Shah A, Dembo L, Hool L, Viola H, Grey C, et al. The impact of non-severe burn injury .16 ▶
on cardiac function and long-term cardiovascular pathology. *Scientific Reports*. 2016;6(1):34650.
- Barrett LW, Fear VS, Waithman JC, Wood FM, Fear MW. Understanding acute burn injury as a chronic .17 ▶
disease. *Burns & Trauma*. 2019;7.
- Simpkins JW, Wang J, Wang X, Perez E, Prokai L, Dykens JA. Mitochondria play a central role in .18 ▶
estrogen-induced neuroprotection. *Current Drug Targets-CNS & Neurological Disorders*. 2005;4(1):69-83.
- Soustiel JF, Palzur E, Nevo O, Thaler I, Vlodaysky E. Neuroprotective anti-apoptosis effect of estrogens .19 ▶
in traumatic brain injury. *Journal of neurotrauma*. 2005;22(3):345-52.
- Bird MD, Karavitis J, Kovacs EJ. Sex differences and estrogen modulation of the cellular immune .20 ▶
response after injury. *Cellular immunology*. 2008;252(1-2):57-67.
- Messingham KA, Heinrich SA, Kovacs EJ. Estrogen restores cellular immunity in injured male mice via .21 ▶
suppression of interleukin-6 production. *Journal of Leukocyte Biology*. 2001;70(6):887-95.
- Özveri E, Bozkurt A, Haklar G, Çetinel Ş, Arbak S, Yeğen C, et al. Estrogens ameliorate remote organ .22 ▶
inflammation induced by burn injury in rats. *Inflammation research*. 2001;50(12):585-91.
- Gomez CR, Plackett TP, Kovacs EJ. Aging and estrogen: modulation of inflammatory responses after .23 ▶
injury. *Experimental gerontology*. 2007;42(5):451-6.
- Deitch EA, Ananthakrishnan P, Cohen DB, Xu DZ, Feketeova E, Hauser CJ. Neutrophil activation is .24 ▶
modulated by sex hormones after trauma-hemorrhagic shock and burn injuries. *American Journal of Physiology-
Heart and Circulatory Physiology*. 2006;291(3):H1456-H65.
- Gregory M, Duffner L, Faunce D, Kovacs E. Estrogen mediates the sex difference in post-burn .25 ▶
immunosuppression. *Journal of endocrinology*. 2000;164(2):129-38.
- Kovacs EJ, Duffner LA, Plackett TP. Immunosuppression after injury in aged mice is associated with a .26 ▶
TH1–TH2 shift, which can be restored by estrogen treatment. *Mechanisms of ageing and development*.
2004;125(2):121-3.
- Kozlov AV, Duvigneau JC, Hyatt TC, Raju R, Behling T, Hartl RT, et al. Effect of estrogen on .27 ▶
mitochondrial function and intracellular stress markers in rat liver and kidney following trauma-hemorrhagic shock
and prolonged hypotension. *Molecular Medicine*. 2010;16(7):254-61.

- ▶ Singh M, Dykens JA, Simpkins JW. Novel mechanisms for estrogen-induced neuroprotection. *Experimental Biology and Medicine*. 2006;231(5):514-21.
- Yang SH, Liu R, Wen Y, Perez E, Cutright J, Brun-Zinkernagel AM, et al. Neuroendocrine mechanism .29 ▶
.51-1for tolerance to cerebral ischemia-reperfusion injury in male rats. *Journal of neurobiology*. 2005;62(3):34
- Simpkins JW, Yang S-H, Liu R, Perez E, Cai ZY, Covey DF, et al. Estrogen-like compounds for .30 ▶
ischemic neuroprotection. *Stroke*. 2004;35(11_suppl_1):2648-51.
- Szalay L, Shimizu T, Schwacha MG, Choudhry MA, Rue III LW, Bland KI, et al. Mechanism of .31 ▶
salutary effects of estradiol on organ function after trauma-hemorrhage: upregulation of heme oxygenase. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2005;289(1):H92-H8.
- Yu H-P, Chaudry IH. The role of estrogen and receptor agonists in maintaining organ function after .32 ▶
trauma-hemorrhage. *Shock (Augusta, Ga)*. 2009;31(3):227.
- Wigginton JG, Pepe PE, Idris AH. Rationale for routine and immediate administration of intravenous .33 ▶
estrogen for all critically ill and injured patients. *Critical care medicine*. 2010;38(10):S620-S9.
- Pepe P, Wigginton J, Gatson J, Simpkins J, Maass D, AbdelFattah K, et al. Single-dose estrogen infusion .34 ▶
can amplify brain levels of Sonic hedgehog, a signal protein for neuro stem cells and repair following the indirect
brain injury resulting after severe torso burns. *Critical Care*. 2013;17(2):1-200.
- Jeschke MG, Gauglitz GG, Kulp GA, Finnerty CC, Williams FN, Kraft R, et al. Long-term persistence .35 ▶
of the pathophysiologic response to severe burn injury. *PloS one*. 2011;6(7):e21245.
- Hatef DA, Hollier Jr LH. Pathophysiologic Response to Severe Burn Injury. *Journal of Craniofacial .36 ▶
Surgery*. 2009;20(4):1300-1.

- Hart D, Wolf S, Mlcak R, Chinkes D, Ramzy P, Obeng M, et al. Persistence of muscle catabolism after severe burn. *Surgery*. 2000;128(2):312-9. .37 ▶
- Klein GL, Herndon DN, Langman CB, Rutan TC, Young WE, Pembleton G, et al. Long-term reduction in bone mass after severe burn injury in children. *The Journal of pediatrics*. 1995;126(2):252-6. .38 ▶
- Rutan RL, Herndon DN. Growth delay in postburn pediatric patients. *Archives of Surgery*. 1990;125(3):392-5. .39 ▶
- AbdelFattah KR, Gatson JW, Maass DL, Wolf SE, Minei JP, Wigginton JG. 17 β -Estradiol reappropriates mass lost to the hypermetabolic state in thermally injured rats. *Journal of surgical research*. 2013;181(1):136-41. .40 ▶
- Kaunitz AM, Portman DJ, Hait H, Reape KZ. Adding low-dose estrogen to the hormone-free interval: impact on bleeding patterns in users of a 91-day extended regimen oral contraceptive. *Contraception*. 2009;79(5):350-5. .41 ▶
- Norman G, Dean M, Langley R, Hodges Z, Ritchie G, Parmar M, et al. Parenteral oestrogen in the treatment of prostate cancer: a systematic review. *British journal of cancer*. 2008;98(4):697-707. .42 ▶
- Ely JW, Kennedy CM, Clark EC, Bowdler NC. Abnormal uterine bleeding: a management algorithm. *The Journal of the American Board of Family Medicine*. 2006;19(6):590-602. .43 ▶
- Allen DB, Kappy M, Diekema D, Fost N. Growth-attenuation therapy: Principles for practice. *Pediatrics*. .44 ▶
.61-1556:(2009;123(6
- Pepe PE, Wigginton JG, Gatson JW, Idris AH. Early administration of a single dose of parenteral estrogen decreases inflammation in the heart for 45 days after severe burns. *Critical Care*. 2013;17(2):P289. .45 ▶
- Yao X, Wigginton JG, Maass DL, Ma L, Carlson D, Wolf SE, et al. Estrogen-provided cardiac protection following burn trauma is mediated through a reduction in mitochondria-derived DAMPs. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2014;306(6):H882-H94. .46 ▶

با سپاس از توجه شما عزیزان ▶