

DENEYSSEL SPİNAL KORD YARALANMALARINDA FARKLI İLAÇ GRUPLARININ ETKİSİ

EFFECTS OF DIFFERENT TYPES OF DRUGS IN EXPERIMENTAL SPINAL CORD INJURIES

Zekai SEÇKİN, M. Serdar ALP, Şükrü AYKOL, Toygun ORBAY, Ömür ATAÖĞLU

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroşirürji ve Patoloji (ÖA) Anabilim Dalı

Türk Nöroşirürji Dergisi 2 : 10-13, 1991

ÖZET : Kobaylarda geçici Yaşargil anevrizma klipleri kullanılarak oluşturulan bir modelde metilprednisolon, bir kalsium kanal blokörü olan nimodipine ve bir opiat antagonisti nalorfinin deneysel spinal kord yaralanmasındaki etkileri araştırıldı. İlaçların verilmesinden 24 saat sonra çıkarılan spinal kordlarda kraniokaudal olarak likefaksiyon nekrozu ölçüldü ve skorlandı. En iyi sonuçlar önce nalorfin verilmiş grupta daha sonra da metilprednisolon verilen grupta izlendi. Bu sonuçlar daha önce böyle bir çalışmada kullanılmamış olan nalorfinin spinal kord yaralanmasında iyi bir alternatif olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler : Metilprednisolon, Nimodipine, Nalorfin, Deneysel spinal kord yaralanması.

SUMMARY : An experimental model of spinal cord injury was designed using temporary Yaşargil aneurysm clips in Guinea pigs to assess the effects of methylprednisolone, a calcium channel blocker nimodipine and an opiate antagonist nalorphine. The spinal cords were then removed and a histopathological study was undertaken. The histopathological study involved the measurement of the liquefaction necrosis and a scoring system was developed based on it. The best results were observed in the nalorphine injected group, closely followed by the methylprednisolone applied group. These results is a probable indication that nalorphine which is not used in such a study before may be a good alternative in spinal cord injury.

Key Words : Methylprednisolone, Nimodipine, Nalorphine, Experimental spinal cord injury.

GİRİŞ

Allen'in ağırlık düşürerek oluşturduğu spinal konüzyon sonrası myelotomiyi tanımlamasından sonra(1) deneysel spinal kord yaralanmasına ilişkin değişik tedavi yaklaşımları ortaya çıkmıştır. Bunlar spinal kord dekompresyonu, hipotermiyle steroid, dimetil sülfoksit, mannitol ve hemorajinin antifibrinolitik ajanlarla inhibisyonu gibi çeşitli farmakolojik yöntemleri içermektedir(15).

Son yıllarda spinal kord travmasının fizyopatolojisiyle ilgili pekçok çalışma mevcuttur. Bohlman ve arkadaşlarıyla Ducker ve arkadaşları spinal kord yaralanmasının mekanik travmalara, biyokimyasal düzensizliklere ve hemodinamik değişikliklere bağlı olabileceğini ve bazı vakalarda hastanın sistemik bazı problemlerinin olumsuz katkı yapabileceğini bildirmektedir(4,7,8).

Spinal kordun travmatik ve iskemik yaralanmaları primer ve sekonder yada bir başka deyişle direkt ve indirekt mekanizmalarla doku hasarına yol açarlar(8,9). Geçen yirmi yıl içinde yapılan deneysel çalışmalar spinal kord yaralanmasındaki nörolojik fonksiyon bozukluğunun gelişiminde bu sekonder mekanizmaların ana bir rol oynadığını göstermiş-

tir(21). Bu sekonder yaralanma travma veya iskemiyle başlar ve endojen maddelerin aktivasyonundan ileri gelir. Yaralanma faktörlerinin monoaminler, serbest radikaller, neuropeptidler, araşidonik asit metabolitleri ve ekstrasellüler Ca++ değişiklikleri olduğu ileri sürülmüştür(9).

Spinal kordun mekanik travmaları direkt doku hasarı ve nöral dokunun kalıcı kompresyonunu içerir. Spinal kordun ve nöral membranların fiziksel yaralanması ilk disfonksiyondan sorumludur. Anatomik olarak spinal kord birkaç saatte ödemli ve yumuşak hale gelebilir, su içeriği artabilir, meningeal damarların çapı değişir, aksonlar ve bunu çevreleyen myelin parçalanabilir(4,8). Posttravmatik spinal kord iskemisinin derecesi travmanın şiddetiyle doğru orantılı; fonksiyonel düzelme süresiye travmanın şiddetiyle ters orantılıdır. Künt spinal kord travması sonucu ortaya çıkan iskemi progressiftir. Travma sonrası erken dönemde laktik asid seviyesi yükselmekte, ATP ve diğer yüksek enerjili fosfatlar düşmektedir(20). Yani anlamlı iskemi erken dönemde başlamaktadır. Bu ilerleyici doku iskemisi ve hipoksi sekonder doku yıkımının temel nedenidir. Sonuçta spinal kord travması sonrası iyileşme sağlanmak isteniyorsa iskeminin geciktirilmesi gerekir(20). Travma sonrası spinal kord

kan akımının azalmasında pekçok fizyopatolojik etken düşünülmüştür. Mikrodolaşımın mekanik etkiyle kesilmesi özellikle gri maddede yüksek mikrovasküler dolaşım nedeniyle önemlidir. Beyaz madde içindeki kan akımıysa başlangıçta normal olup travmadan sonraki saatler içinde bazı sekonder medyatörlerin etkisiyle azalmaktadır(19).

Bu çalışmada bir kortikosteroid olan metilprednisolon, bir kalsium kanal antagonisti olan nimodipine ve bir opiate antagonisti olan nalorfinin deneysel olarak ağır bir spinal kord yaralanması oluşturulmuş kobaylarda kullanılmış ve bu ilaçların prognoz üzerine etkisi histopatolojik olarak gösterilmeye çalışılmıştır.

MATERYAL VE METOD

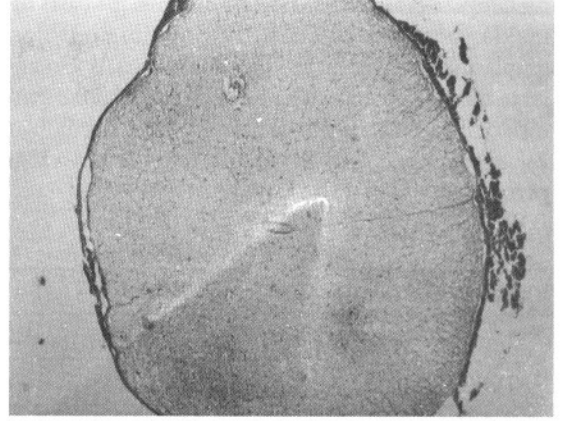
Çalışmamızda 300-350 gr. ağırlıkta 24 adet kobay kullanıldı. Kobaylar altışarlı dört gruba ayrıldı ve %25lik 6cc/kg intraperitoneal urethan anestezisiyle prone pozisyonunda operasyon masasına tespit edildiler. Uygun saha temizliğini takiben T4,T5,T6 ve T7 total laminektomi yapıldı. Spinal kord üzerine 40 gr. kapanma gücü olan geçici Yaşargil anevrizma klipi iki dakika süreyle ekstradural olarak uygulandı (Rivlin-Tator metodu—2,22). Travma işlemi tamamlandıktan sonra 30 ve 120. dakikalarda her gruba önceden belirlenmiş protokole göre intraperitoneal olarak bolus şeklinde ilaç verildi. Birinci gruba 30mg/kg metilprednisolon, ikinci gruba 10 mg/kg nalorfin, üçüncü gruba 10 mg/kg nimodipin ve dördüncü gruba da serum fizyolojik uygulandı.

Yirmidört saatin tamamlanmasından sonra hayvanlar intrakardiyak ilaç tatbikiyle öldürüldü ve mikroskop altında klip uygulanan bölgeyle beraber dört segment boyunca spinal kordlar çıkarıldı. Çıkarılan bu spinal kordlar 15 gün süreyle %10 formalinle tespit edildi. Daha sonra kraniokaudal olarak 2 mm.lik parçalar halinde kesitler yapıldı. Bu örneklerden 10 mikron kalınlığında seri kesitler yapılarak hematoksilin ve eosinle boyandı ve likefaksiyon nekroz derecesi Faden ve arkadaşlarının çalışmasında(11) olduğu gibi Tablo 1'de gösterildiği şekilde skorlandı. Buradaki

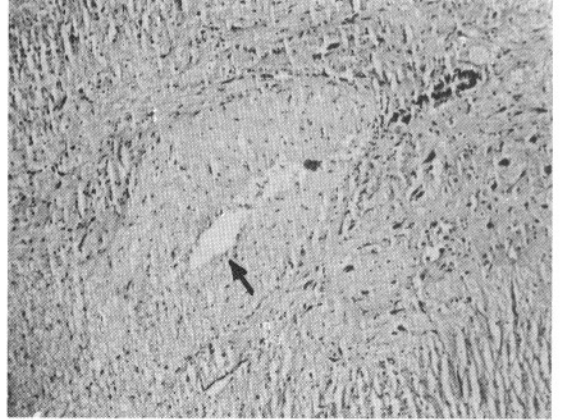
Tablo : I

SKOR	TANIMI
0	LİKEFAKSİYON NEKROZU < 4 mm
I	LİKEFAKSİYON NEKROZU 2-4 mm
II	LİKEFAKSİYON NEKROZU > 2 mm
III	LİKEFAKSİYON NEKROZU – GLİOSIS +

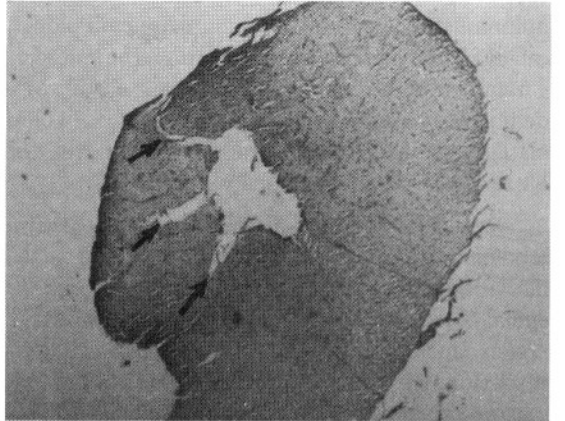
likefaksiyon nekroz ölçüleri kraniokaudal yön doğrultusundadır. Gruplar arasındaki farklı sonuçların anlamlı olup olmadığının belirlenebilmesi için Fischer'in varyans analizi kullanıldı(16).



Şekil 1 : Likefaksiyon nekrozu göstermeyen spinal kord. Ortada ependimle döşeli santral kanal kesiti Hematoksilin-eozin x40



Şekil 2 : Ependimle döşeli santral kanal kesiti çevresinde erken likefaksiyon nekrozu (okla işaretli) Hematoksilin-eozin x80



Şekil 3 : Tam gelişmiş ve santral kanalla bağlantılı likefaksiyon nekroz alanları (oklarla işaretli) Hematoksilin-eozin x40

SONUÇ

Tüm sonuçlar Tablo 2 de gösterilmiştir. Gruplardaki varyansların homojenliği ve ortalamalar arası farklılıklar $p < 0.01$ olmak şartıyla anlamlı bulundu. Gruplar arası farklılıklar da anlamlı ($p < 0.01$) olmakla beraber nalorfin ve metilprednisolon gruplarının arasındaki farklılık ancak $p < 0.05$ için anlamlı olarak saptandı. Tüm hayvanlarda travma sonrası total parapleji gelişti ve hayvanların öldürüldüğü 24. saatte klinik olarak paraplejinin devam ettiği görüldü.

Tablo : II

VERİLEN İLAÇ	SKOR			
	0	I	II	III
NALORFİN	—	3	3	—
NİMODİPİN	2	3	1	—
M-PREDNİSOLON	1	2	3	—
KONTROL	6	—	—	—

TARTIŞMA

Çalışmamızda amacımız travmadan 24 saat sonraki tedavi etkilerini histopatolojik olarak belirlemek olduğundan daha önceki çalışmalarda kullanılan klinik skorlamayı kullanmadık. Çalışmamızda ölçü olarak likefaksiyon nekrozu derecesi alınmıştır. Bilindiği gibi santral sinir sisteminde iskemi likefaksiyon nekrozuyla karakterliken diğer dokularda nekroz koagülasyon nekrozu şeklindedir(6).

Çalışmamızda en iyi sonuçlar nalorfin grubunda alınmış olup bu grubu az bir farkla metilprednisolon grubu takip etmektedir. Nimodipin grubunun sonuçları bu ikisine göre daha kötü olmakla beraber kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha iyi bulunmuştur. Travma modelinin de önemli olduğu çalışmamızda görülmüştür. Grupların hiçbirinde skor 3 izlenmemesini kullandığımız modele bağladık. Modelimiz esas olarak mekanik bir travma modeli olup olasılıkla spinal kordda sekonder iskemiden daha ağır bir doku harabiyetine neden olmuştur.

Normal hayvanlarda kalsium kanal antagonisti nimodipin topikal yada sistemik uygulandığında pia damarlarında doza bağlı olarak vazodilatasyona ve spinal kord kan akımında önemli derecede artmaya neden olmaktadır. Guha ve arkadaşları 0.05 mg/kg nimodipinin sistemik kan basıncında %25 azalma olmasına karşılık spinal kord kan akımında %40lık bir artma sağladığını bildirmektedir(17,18). Ancak daha yüksek dozlarda ilaç sistemik hipotansiyona neden olduğundan faydalı olmamaktadır.

Spinal kord travmasından sonra ekstrasellüler Ca^{++} konsantrasyonunda ve spinal kord kan akımında meydana gelen geçici değişiklikler nedeniyle Ca^{+++} un posttravmatik iskemiye presipite eden bir faktör olduğunu düşündürmektedir. Ekstrasellüler Ca^{++} konsantrasyonunda önemli derecede azalma travmadan sonraki dakikalar içinde başlamaktadır(14). Bu nedenle travmadan dakikalar yada saatler sonra verilen nimodipin yeterli etkiyi göstermeyebilir. Steen ve arkadaşlarının bir çalışması da bu görüşü destekler niteliktedir(23). Çalışmamızda nimodipini önerilen dozda kullanmamıza rağmen sonuçlar tatmin edici değildir.

Çalışmamızda hayvanlara metilprednisolon megadoz olarak verilmiştir. Steroid tedavisi doza bağımlı olup doz arttıkça kan akımında da buna paralel bir artış görülmektedir. Steroid tedavisinin bir başka özelliği ise sistemik kan basıncı düşerken lokal kan akımında bir artış sağlayabilmesidir. Megadoz olarak metilprednisolonun spinal kord kan akımını önemli ölçüde arttırdığı, ekstrasellüler Ca^{+++} un yerine konmasını sağladığı, spinal kordda (Na^{+}, K^{+})—ATPaz aktivitesinde artışa neden olduğu ve lipid peroksidasyonunu azalttığı gösterilmiştir(5). Ancak bu olumlu etkilerin nörolojik iyileşmeyle paralellik göstermeyebileceği öne sürülmüştür(12). İnsan spinal kord yaralanmasında megadoz steroid uygulanması ortaya çıkacak yüksek morbidite ve mortalite nedeniyle riskli olup ana komplikasyonların başında enfeksiyon görülme sıklığında belirgin artış ve kardiyopulmoner problemler gelmektedir(12). Çalışmamızda megadoz metilprednisolonun histopatolojik olarak etkili olduğunu göstermemize rağmen uzun süreli takibin olmayışı nedeniyle morbidite ve mortalite değerlendirilememiştir.

Çalışmamızda en iyi sonuçlar bir opiat reseptor antagonisti olan nalorfinle alınmıştır. Bildiğimiz kadarıyla deneysel spinal kord yaralanmasında nalorfin hiç kullanılmamıştır. Opiat reseptor antagonistleri hem sistemik kan basıncını hem de spinal kord lokal kan akımını artırarak sekonder iskemiye azaltmakta ve böylece nörolojik bir iyileşmeyi sağlayabilmektedir(10,13,24). Opiat reseptor antagonistlerinin bu etkileri doza bağımlı olup maksimum dozun 10mg/kg olduğu saptanmıştır(15). Bu doz intravenöz veya intraperitoneal olarak bolus şeklinde verilmelidir(15,3). Faden ve arkadaşları farklı bir travma modeli kullanarak naloksanla benzer sonuçlara ulaşımlardır(13). Çalışmamız da deneysel spinal kord yaralanmasında nalorfinin naloksan kadar etkili olduğunu göstermektedir.

Yazışma Adresi : Dr. Zekai SEÇKİN,
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nöroşirürji Anabilim Dalı

KAYNAKLAR

1. Allen AR. Surgery of experimental lesion of spinal cord equivalent to crush injury of fracture dislocation of spinal column JAMA 57:878-880 1911
2. Arias MD. Treatment of spinal cord injury with THR, naloxane and dexamethasone Surg Neurol 28:335-338 1987
3. Black P, Markowitz RS, Keller S et al. Naloxane and experimental spinal cord injury Part 2. Neurosurgery 19:909-913 1986
4. Bohlman HH, Ducker TB, Lucas JT. Spine and spinal cord injury The Spine Rotman RH, Simeone FA (ed.s) Vol II:664-666 1982
5. Braughler JM, Hall ED. Correlation of methylprednisolone levels in cat spinal cord with its effects on (Na+.K+)-ATPase, lipid peroxidation and alpha motor neuron function J Neurosurgery 56:838-844 1982
6. Cotran RS, Vinay K, Robbins SL: Robbins pathologic basis of disease 4th ed. W.B. Saunders Co. Philadelphia 1989
7. Ducker TB, Hamit HF. Experimental treatments of acute spinal cord injury J Neurosurgery 30:693-697 1969
8. Ducker TB, Kindt GW, Kempe LG. Pathologic findings in acute experimental spinal cord trauma J Neurosurgery 35:700-708 1971
9. Faden AI. Pharmacotherapy in spinal cord injury: A critical review of recent developments Clinical Neuropharmacology 10:193-204 1987
10. Faden AI, Jacobs TP, Holaday JW. Opiate antagonist improves neurological recovery after spinal injury Science 211:493-494 1981
11. Faden AI, Jacobs TP, Holaday JW. Comparison of early and late naloxane treatment in experimental spinal cord injury Neurology 32:677-681 1982
12. Faden AI, Jacobs TP, Patrick DH et al. Megadose corticosteroid therapy following experimental traumatic spinal injury J Neurosurgery 60:712-717 1984
13. Faden AI, Jacobs TP, Smith MT et al. Naloxane in experimental spinal cord ischemia: Dose-response study European J Pharmacology 103:115-120 1984
14. Faden AI, Jacobs TP, Smith MT et al. Evaluation of calcium channel antagonist nimodipine in experimental spinal cord ischemia J Neurosurgery 60:796-799 1984
15. Flamm ES, Young W, Demopoulos HB. Experimental spinal cord injury: Treatment with naloxane Neurosurgery 10:227-231 1982
16. Fischer RA. Statistical tables for biological, agricultural and medical research 3rd. ed. Oliver and Boyd Ltd. Edinburgh 1948
17. Guha A, Tator CH, Piper A: Increase in rat spinal cord blood flow with the calcium channel blocker, nimodipine J Neurosurgery 63:250-259 1985
18. Guha A, Tator CH, Piper A: Effect of a calcium channel blocker on posttraumatic spinal cord blood flow J Neurosurgery 66:423-430 1987
19. Hall ED, Wolf DL. A pharmacological analysis of the pathophysiological mechanisms of posttraumatic spinal cord ischemia J Neurosurgery 64:951-961 1986
20. Hall ED, Wolf DL, Braughler JM. Effects of a single large dose of methylprednisolone sodium succinate on experimental posttraumatic ischemia. Dose-response and time-action analysis J Neurosurgery 61:124-130 1984
21. Rivlin AS, Tator CH. Regional spinal cord blood flow in rat after severe cord trauma J Neurosurgery 49:844-853 1978
22. Rivlin AS, Tator CH. Effect of duration of acute spinal cord compression in a new acute cord injury model in the rat Surg Neurol 10:39-43 1978
23. Steen PA, Newberg LA, Milde JH et al. Nimodipine improves cerebral blood flow and neurological recovery after complete ischemia in the dog J Cereb Blood Flow Metab 3:38-43 1983
24. Young W, Flamm ES, Demopoulos HB, et al. Effect of naloxane on posttraumatic ischemia in experimental spinal contusion J Neurosurgery 55:209-219 1981