

SIÇANLARDA SUBARAKNOİD KANAMAYA BAĞLI VAZOSPASM ÜZERİNE MAGNEZYUM SÜLFATIN ETKİSİ*

Ö. Faruk TURAN, Mustafa BAKAR, Şahsine TOLUNAY, Mehmet ZARİFOĞLU,
İbrahim BORA, Sadık SADIKOĞLU, Erhan OĞUL

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı

ÖZET

Bu deneysel vazospazm modeli sıçanların sisterna magnasya otolog kan verilmesi ile oluşturuldu. Magnezyum sülfat günde iki defa 300 mg/kg i.m. verildiğinde kronik (7 gün) vazospazm üzerine baziler arterin morfolojik ölçümlerinde ve histopatolojik incelemesinde plasebo grubuna göre anlamlı bir değişiklik izlenmedi.

Anahtar Kelimeler: Deneysel subaraknoid kanama, Vazospazm, Magnezyum Sülfat, Baziler Arter.

EFFECT OF MAGNESIUM SULFATE ON VASOSPASM AFTER SUBARACHNOID HEMORRHAGE IN RATS

This experimental vasospasm model was made by giving autologous blood into the cisterna magna in rats. When giving 300 mg/kg twice daily magnesium sulfate on chronic vasospasm (7 days) on basilar artery, both morphologic measurements and histopathological changes were not seen than plasebo groups.

Key Words: Experimental subarachnoid hemorrhage, Vasospasm, Magnesium Sulfate, Basilar Artery.

GİRİŞ

Vazospazm; anormal, uygunsuz ve uzamış kan damarı kontraksiyonudur(1). Subaraknoid kanamayı (SAK) takiben ortaya çıkan vazospazm ise serebral damarlarda daralma ile birlikte olan iskemik nörolojik defisit olarak tanımlanır(2). SAK sonrası anjiyografik olarak gösterilen spazm %75 oranında görülürken, semptomatik vazospazm %20-30 oranındadır(3). Serebral vazospazm, anevrizmal SAK sonrası görülen en ciddi komplikasyonlardan biridir ve yüksek mortalite ve morbidite nedenidir(4).

Serebral vazospazmın patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır(5). Son yıllarda gebelik toksemisinde serebral vazospazma işaret edilmiştir(6). Eklampsik kadınların beyin tomografisinde bazal ganglion ve kortekste iskemiyi düşündürecek hipodens lezyonlar(7,8) anjiyografide tüm intrakranial arterlerde diffüz daralmanın gösterilmesi(9,10) patogenezi serebral vazospazma işaret etmektedir. Preeklampsi ve eklampsinin tedavisinde magnezyum sülfat uzun yıllardan beri başarı ile kullanılmaktadır(11). Bu ilişki magnezyum sülfatın SAK sonrası gelişen vazospazm tedavisinde kullanımını gündeme getirebilir.

Bu çalışmada magnezyum sülfatın deneysel olarak oluşturulan serebral vazospazm üzerine etkisini araştırdık.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışmada ortalama ağırlıkları 275 gr olan Sprague-Dawley tipi sıçanlar kullanıldı. Pentotal anestezisinden sonra parmak arasından alınan 0.5 ml. otolog kan PPD iğnesi ile kranioservikal bileşkedeki girilerek sisterna magna'ya verildi. Sıçanlar 2 dakika süre ile başaşağı tutularak kanın subaraknoid boşluğa geçmesi sağlandı. 1. gruptaki 10 sıçana 7 gün süre ile günde 2 kez 300mg/kg magnezyum sülfat i.m., 2. gruptaki 10 sıçanada SAK sonrası aynı sürede sadece serum fizyolojik verildi. Tedavi sonrası dekapite edilen sıçanların beyinleri çıkarıldı ve formolde tespit edildi. Pons düzeyinden geçen kesitlerde Hematoksilen Eozin boyasıyla yapılan preparatlarda baziler arterin yapısı ışık mikroskopisinde incelendi.

Baziler arterin morfolojik ölçümlerinde ise arterin lümeni (L), duvar kalınlığı (D), damar çapı (Ç) en dar ve en geniş yerlerinden ölçülerek ortalaması alındı. Ayrıca çap/lümen (Ç/L), çap/duvar kalınlığı (Ç/D) oranları hesaplandı. İstatistik hesaplar eşleştirilmiş t testine göre yapıldı.

BULGULAR

Basiler arter duvarı ışık mikroskopisinde incelendiğinde anlamlı bir patolojik değişikliğe rastlanmadı. Baziler arterin morfolojik ölçümlerine ait veriler tedavi grubu tablo 1'de, plasebo grubu tablo 2'de taktim edildi. Tedavi ve

* XXX.ulusal Nöroloji Kongresinde sunuldu.(9-14 Ekim 1994 Adana)

plasebo grupları arasında L, D, Ç ölçümleri ve Ç/D oranı arasında anlamlı bir fark yokken sadece Ç/L oranı anlamlı bulundu.

TARTIŞMA

Morfometrik ölçümler deneysel SAK araştırmalarında vazospazmı göstermesi yönünden tercih edilen bir yöntemdir.

Deneysel SAK sonrası baziler arter duvarında kalınlaşma, lümen daralma, damar çapında azalma, Ç/L oranında artma, D/W oranında azalma vazospazma işaret etmektedir(12,13).

Deneysel SAK çalışmalarında uygun model ve hayvan araştırlarının devam etmesine rağmen bugün için kolay olması nedeniyle sıçanlarda sisterna magna'ya otolog kanın verilmesi tercih edilen yöntemdir(12,13).

SAK'a bağlı gelişen serebral vazospazm patogenezinde çeşitli faktörler gösterilmekle birlikte son ortak yolda kalsiyum homeostazı bozulmaktadır(14). Son yıllarda yapılan çalışmalarda kalsiyum kanal blokerleri ve kalmodulin inhibitörleri vazospazma bağlı oluşan iskemik hasary ya önlemekte ya da geriye döndürmektedir(15,16,17).

Tablo 2:
Plasebo Grubunda Baziler Arterin Morfometrik Ölçümleri (mm)

Sıçan No	Lumen (L)	Duvar (D)	Çap (Ç)	Ç/L	Ç/D
1	0.405	0.085	0.700	1.718	8.235
2	0.540	0.065	0.770	1.925	11.846
3	0.520	0.075	0.790	1.549	10.533
4	0.645	0.070	1.000	1.550	14.285
5	0.462	0.091	0.714	1.588	8.418
6	0.245	0.115	0.490	2.000	4.260
7	0.490	0.110	0.700	1.428	6.363
8	0.330	0.120	0.580	1.757	4.833
9	0.390	0.100	0.600	1.538	6.000
10	0.605	0.085	0.800	1.322	9.411
A.O.	0.462	0.091	0.714	1.588	8.418
S.D.	0.130	0.020	0.150	0.208	3.390

Tablo 1:
Tedavi Grubunda Baziler Arterin Morfometrik Ölçümleri (mm)

Sıçan No	Lumen (L)	Duvar (D)	Çap (Ç)	Ç/L	Ç/D
1	0.475	0.085	0.800	1.684	9.411
2	0.415	0.100	0.730	1.759	7.300
3	0.640	0.100	1.100	1.718	11.700
4	0.435	0.100	0.770	1.800	7.950
5	0.375	0.095	0.640	1.706	6.736
6	0.310	0.135	0.600	1.935	4.444
7	0.575	0.100	0.960	1.669	9.600
8	0.435	0.100	0.770	1.800	7.950
9	0.435	0.075	0.730	1.678	9.733
10	0.265	0.110	0.590	2.226	5.363
A.O.	0.436	0.100	0.768	1.796	7.948
S.D.	0.126	0.017	0.180	0.194	2.340

Magnezyum sülfatın eklampatik vazospazma etkisi kalsiyuma antagonist bir etkiyle olduğu düşünülmektedir(18). Magnezyum sülfat yüksek dozda nöromusküler lavyakta ve iskelet kasında presinaptik kalsiyum ve kalsiyuma bağlı asetil kolin sekresyonunu azaltarak etki etmektedir(6). Deneysel SAK'a bağlı vazospazm tedavisinde magnezyum sülfatın kullanımı ile ilgili çalışmalar son derecede azdır. Ram ve ark. SAK sonrası 72 saatte topik olarak magnezyum sülfat uygulayarak spastik baziler arterde çok belirgin vazodilatasyon saptamış, intravenöz uygulamada ise kontrol grubunda %75 dilatasyon yaptığını yüksek büyütme gücü olan operasyon mikroskopu ile görüntülemişlerdir(19).

Bizim çalışmamızda kronik vazospazm döneminde baziler arterdeki morfometrik ölçümlerde L, D, Ç ölçümlerinde ve Ç/D oranında plasebo grubuna göre anlamlı bir fark görülmemiş, Ç/L oranında ise anlamlı bir fark tespit edilmiştir. Benzer şekilde yaptığımız bir diğer çalışmada Nimodipinin baziler arterde kontrol grubuna göre damar duvarında azalma, Ç/D oranında anlamlı artmayı göstermiştik(13).

Işık mikroskopisinde baziler arter duvarındaki histopatolojik değişiklikler araştırıldığında 1-2 hafta sonra yapılan çalışmada myonekroz ve subintimal hücre infiltrasyonu olduğu

gösterilirken(7), bir diğer çalışmada deneysel SAK'da 5 gün sonra herhangi bir patolojik bulgu gösterilememiştir(20). Bizim çalışmamızda bu dönemde herhangi bir histopatolojik değişikliğe rastlanmamıştır. Elektron mikroskopik çalışmalarda erken dönemde intrastoplazmik vakuolizasyon, endotel hücrelerinin lamina elastika internadan ayrılması, media tabakasındaki düz kas hücre düzensizlikleri ve stoplazma dansitesindeki farklılık görülmektedir(20). Bu çalışmamızda elektron mikroskopik çalışma yapılmamıştır. Sonuç olarak bizim çalışmamızda ve literatürdeki bilgilerle ortak bir kaniya varmak mümkün değildir. Bu konu daha yüksek dozlarda, farklı SAK modellerinde ve farklı parametrelerle de araştırılmalıdır.

KAYNAKLAR

- 1- With RP: Responses of isolated cerebral arteries to vasoactive agents. *Neurosurgery clinics of North America* 1990; (2): 401-415.
- 2- Levy ML, Giannotta SL: Induced hypertension and hypervolemia for treatment of cerebral vasospasm. *Neurosurgery Clinics of North America* 1990; (2): 357-364.
- 3- Kassel NF, Sasaki T, Colohan ART, Nazar G: Cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 1995;16:562-572.
- 4- Sundt TMJr, Whisnant JP: Subarachnoid hemorrhage from intracranial aneurysm. Surgical management and natural history of the disease. *N. Eng Med j.*1978;299:112-116.
- 5- Okhuma H, Suzuki S, Kimura M, Sobata E: Role of platelet function in symptomatic cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 1991;22:854-859.
- 6- Sadoh M: Action of magnesium sulfate in the treatment of preeclampsia - eclampsia. *Stroke* 1989;20:1273-1275.
- 7- Gaitz JP, Bamford CR: Unusual Computed Tomographic Scan in eclampsia. *Arch Neurol* 1982;39:66.
- 8- Kyrby JC, Jandy JJ: Cerebral CT finding in toxemia of pregnancy. *Radiology* 1984;151:114.
- 9- Will AD, Lewis KL, Hinshaw DB, Jordan K, Cousins LM, Hasso AN, Thompson JR: Cerebral vasoconstriction in toxemia. *Neurology* 1987;37: 1555-1557.
- 10- Tromner BL, Homer D, Michael MA: Cerebral vasospasm and eclampsia. *Stroke* 1988;19:326-329.
- 11- Pritchard JA: The use of magnesium sulfate in preeclampsia/eclampsia. *J. Reprod Med.* 1979;23:107-114.
- 12- Mayberg MR, Okada T, Bard DH: The significance of morphological changes in cerebral arteries after SAH. *J. Neurosurg* 1990;72:626-633.
- 13- Evren A, Oğul E, Zarifoglu M, Turan F: Morphometric and ultrastructural changes of rat basilar artery after experimental subarachnoid hemorrhage. Third meeting of the European Neurological Society. 27 June - 1 July 1992 Lausanne, Switzerland.
- 14- Hubschmann OR, Nathanson DC: The role of calcium and cellular membrane dysfunction in experimental trauma and subarachnoid hemorrhage. *J. Neurosurg* 1985;62:698-703.
- 15- Auer LM: Acute operation and preventive nimodipine improve outcome of patients with ruptured cerebral aneurysms. *Neurosurgery* 1984;61: 857-863.
- 16- Kokubu K, Tani E, Nakoza M, Minami N, Shindo H: Effects of ML-9 on experimental delayed cerebral vasospasm. *J. Neurosurgery* 1989;71:916-922.
- 17- Turan F, Zarifoglu M, Evren A, Oğul E, Bora Y: Effect of nimodipine on vasospasm after experimental subarachnoid hemorrhage in rats. *Marmara Medical Journal* 1992;5(4):145-148.
- 18- Zaret GM: Possible treatment of preeclampsia with calcium channel blocking agents. *Med Hypothesis* 1983;12:303-309.
- 19- Ram Z, Sadeh M, Shacked I, Sahtar A, Hadari M: Magnesium sulfate reverses experimental delayed cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage in rats. *Stroke* 1991;22:922-927.