

**DENEYSSEL MEDULLA SPİNALİS TRAVMASINDA
MAGNEZYUM SÜLFATIN KLİNİK VE HİSTOPATOLOJİK
ETKİLERİNİN İNCELENMESİ***THE CLINICAL AND HISTOPATHOLOGICAL EVALUATION OF
EFFECTS OF MAGNESIUM SULPHATE
IN EXPERIMENTAL MEDULLA SPINALIS TRAUMA*

Dr. Alparslan ŞENEL*, Dr. Ömer YILDIZ*, Dr. Levent YILDIZ*, Dr. Cengiz ÇOKLUK**, Dr. Levent TÜMKAYA**,
Dr. Ömer İYİĞÜN**, Dr. Arif ÖNDER**, Dr. Fahrettin ÇELİK**, Dr. Cemil RAKUNT**

ÖZET: Spinal travmalarda sekonder hasarın bir dizi biyokimyasal reaksiyon sonucu oluştuğu bilinmektedir. Yapılan çeşitli çalışmalarda bu reaksiyon zincirini durdurmaya yönelik birçok farmakolojik ajan denenmiştir. Bu çalışmada beyinde N-metil-D-aspartat reseptör antagonisti olarak etki yapan magnezyum sülfat kullanıldı. Magnezyum sülfat klinikte eklampsi ve tetanusda kullanılan bir ilaçtır. Tavşanlarda ağırlık düşürme yöntemiyle oluşturulan medulla spinalis travmasından sonra oluşan nöronal doku hasarı ve bunun sonucu olarak gelişen nörolojik bozukluğunda magnezyum sülfat ile histopatolojik %20, klinik %26 düzelme sağlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Magnezyum sülfat, spinal kord travması.

SUMMARY: It is known that secondary injury following spinal trauma develops as a result of a series of biochemical reactions. Several pharmacological agents have been used to break this reaction chain. Magnesium sulphate which acts as a N-methyl-D-aspartate receptor antagonist in the brain was used in this study. At present magnesium sulphate is being used in the treatment of eclampsia and tetanus. In this study, usage of magnesium sulphate resulted in 20% histopathological and 26% clinical improvement of the neurological deterioration which develops as a result of weight drop technic trauma of medulla spinalis and consequent neuronal injury in the rabbits.

Key Words: Magnesium sulphate, spinal cord trauma.

Travmatik medulla spinalis yaralanmaları nöroşirürji pratiğinde sık karşılaşılan durumlardandır. Bu alanda yapılan tüm klinik ve deneysel çalışmalara rağmen hastalığın kesin tedavisi sağlanamamış, palyatif sınırlar içerisinde kalmıştır (17).

İlk yaralanma sırasında oluşan kompresyon, laserasyon, kemik, disk ve yabancı cisimlerin spinal kordda oluşturdukları hasar primer hasar olarak bilinmektedir. Bu primer hasarı takiben medulla spinaliste gelişen bir dizi biyokimyasal olaylar zinciri kordun daha fazla zarar görmesine neden olmaktadır. Bu olaylar zincirine sekonder hasar adı verilmektedir (23,24).

Bu çalışmanın amacı travmatik medulla spinalis yaralanmasından sonra oluşan nöral doku hasarını ve bunun sonucu olarak gelişen nörolojik bozukluğun magnezyum sülfat ile ne kadar düzeldiğinin incelenmesidir.

* Ondokuz Mayıs Üni. Tıp Fakültesi, Nöroşirürji, Patoloji

** Ondokuz Mayıs Üni. Tıp Fakültesi, Histoloji-Embriyoloji Anabilim Dalları,

Yazışma Adresi: Dr. Alparslan ŞENEL

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroşirürji
Anabilim Dalı 55139 SAMSUN

MATERYAL VE METOD

Bu çalışmada 19 adet erişkin, ağırlıkları 2-2.5 kg arasında değişen Yeni Zellanda tipi dişi beyaz tavşan kullanıldı. Deney hayvanlarına %4 kloral hidrattan 0.09 ml/kg dozunda intraperitoneal verilerek genel anestezi sağlandı. T12'ye total laminektomi yapıldı. Bu mesafeye 30 cm'den steril bir tüp içerisinden 10 gramlık ağırlık sağlam dura üzerine düşürülerek 300 gr-cm'lik hasar oluşturuldu.

Femoral artere polietilen kateter yerleştirilerek işlem süresince ve travma sonrası civalı manometre ile arteriyel kan basıncı monitörizasyonu ve arteriyel kan gazı ölçümleri yapıldı. PaCO₂ basıncı 34-40 mmHg, PaO₂ basıncı 100-110 mmHg ve ortalama arteriyel kan basıncı 90-110 mmHg arasında seyretti. Tavşanların altına blanket yerleştirilerek rektal termometre ile vücut ısısı ölçümleri yapıldı. Vücut ısısı 36.5-37.5 santigrad derece arasında tutuldu.

Deney tavşanlarından birinci gruba travmadan hemen önce 600 mg/kg SC magnezyum sülfat verildi. İkinci grup kontrol grubu olup posttravmatik dönemde serum fizyolojik 2cc İM verildi. Deney hayvanları üç hafta süresince izlendi. Klinik değerlendirme Tarlov skalasına göre yapıldı (Tablo I).

Tablo I: Tarlov skalası

Grade 0	Hiç hareket yok
Grade 1	Minimal adale kontraksiyonu
Grade 2	Çok hafif çekme hareketi
Grade 3	Bacaklarını çekiyor
Grade 4	Yürüyor ancak defisitli
Grade 5	Normal

Deney tavşanları üç hafta sonra 8 mg/kg İM Xylazin ile sedatize edilip eter ile genel anestezi verilerek spontan solunuma bırakıldı. Daha sonra torakatomiyi takiben sol ventriküle önce heparin verilip sonra serum fizyolojik mayı takıldı. Sağ atrium açıldı ve kan boşalırken sol ventriküle dokuların tesbiti için %10'luk formalin solüsyonu infüzyonu yapıldı. Denekler öldükten sonra eski insizyonlarından açılıp T12 düzeyindeki medulla spinalis segmenti çıkarıldı.

Histopatolojik inceleme için %20'lik tamponlanmış nötral formalinde 24 saat fikse edilen medulla spinalis segmentlerinin rutin doku takip işleminden geçirilmesi sonucu elde edilen parafin blokların 4-6 mikrometrelik kesitleri Hematoksilin ve Eozin ile boyandı. Tüm gruplara ait spesimenlerin mikroskopik incelemesi I. Damjanov kriterlerine göre değerlendirildi (Tablo II).

Tablo II: I. Damjanov kriterleri.

Grade 0	Normal
Grade 1	Hafif derece lezyon; hemosiderin yüklü makrofaj, köpük makrofaj toplanması, beyaz cevherde vakuolizasyon ile birlikte sinir hücrelerinin kaybı.
Grade 2	Orta derece lezyon; santral kord kavitasyonları, köpük makrofajlar içeren kistik lezyonlar.
Grade 3	Şiddetli lezyon; gri ve beyaz cevherde şiddetli kistik nekrozlar.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen tavşanların spinal kord travması öncesi fizyolojik parametreleri Tablo III de travma sonrası parametreleri ise Tablo IV de gösterilmektedir.

Travmadan 3 hafta sonraki klinik değerlendirme amacıyla kullanılan Tarlov skorları ve histopatolojik değerlendirme amacıyla kullanılan I. Damjanov skorları Tablo V'de gösterilmektedir.

Magnezyum sülfat grubunda klinik olarak nörolojik defisitlerde % 26 oranında iyileşme saptanırken, kontrol grubunda ise nörolojik defisitlerde değişiklik gözlenmedi.

İstatistiksel analiz için Mann Whitney U testi kullanıldı. Buna göre magnezyum sülfat ve kontrol grubunu Tarlov skalalarına göre karşılaştırdığımızda aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.005$).

Magnezyum sülfat grubunda histopatolojik olarak %37.5 oranında iyileşme sağlanırken (Resim 1), kontrol grubunda düzelleme görülmemiştir (Resim 2).

Histopatolojik olarak sonuçlar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0.002$).

TARTIŞMA:

Medulla spinalis travması nöroşirürji pratiğinde sık karşılaşılan, mortalite ve morbiditesi yüksek, klinik durumlardan birisidir (17). İnsan medulla spinalis travmasında oluşan fizyopatolojik mekanizmalara benzetmek için değişik deneysel modeller geliştirilmiştir. Bununla ilgili ilk fizyopatolojik çalışma 1890 yılında Schamus tarafından tavşan medulla spinalisinde travma sonucu gelişen patolojik değişiklikler incelenerek yapılmıştır.

Spinal travmalarda travmanın neden olduğu primer hücresel hasarın dışında bir dizi biyokimyasal reaksiyon da sekonder olarak nöronal hasardan sorumlu tutulmaktadır (9,19,20). Travma sonrası sekonder nöronal hasardan sorumlu tutulan biyokimyasal değişiklikler glutamat toksisitesi, nörotransmitter artışı, araşidonik asit, serbest radikal üretimi, prostoglandin salınımı, lipidperoksidasyon ürünleri, endojen opiyatlar ve sitokinazlar olarak sıralanmaktadır (2,4,9,19,20,23,24).

Literatürde sekonder nöronal hasarın önlenmesi için pek çok değişik madde kullanılmıştır. Bunlar arasında kortikosteroidler, non-glukokortikoid 21 aminosteroidler, opiyat antagonistleri, kalsiyum kanal blokerleri, antioksidanlar, tiroid releasing hormon (TRH), siklooksijenaz inhibitörleri, proteaz inhibitörleri, adrenerjik antagonistler ve N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptör antagonistleri (MK-801) sayılabilir (1,6,7,8,10,11,14,15,16,21,,22,,25,26).

Bizim çalışmamızda sekonder hasarın önlenmesine yönelik olarak magnezyum sülfat kullanılmıştır.

Magnezyumun posttravmatik ödem oluşumunda artan Na^+-K^+ dengesizliğinde direkt etkisiyle bu dengesizliği normale dönüştürerek ödem oluşumunu azalttığı ve/veya NMDA reseptör antagonistik etkisiyle EAA'lerin zararlı etkilerinden nöronları koruyarak sitotoksik beyin ödemi azalttığı bildirilmiştir (5,12). Beyin travmasından 30 dakika sonra Magnezyumla tedavi edilen ratlarda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında nörolojik durumların düzeldiği McIntosh TK ve ark tarafından belirtilmiştir (18).

Çalışmamızda da benzer etki mekanizmasıyla MS'nin olumlu etkileri medulla spinalis travmasında da görülmüştür. Magnezyum'un bu olumlu etkileri hücre metabolizması ve fonksiyonlarına olan pozitif katkısından dolayıdır. Magnezyum hücrenin normal fonksiyonları için gerekli bir maddedir. Hücreye sağladığı yararlı etkileri şu şekilde sıralamak mümkündür, 1) membran bütünlüğünün

Tablo III: Çalışmaya dahil edilen tavşanların travma öncesi fizyolojik parametreleri.

Gruplar*	Sayı	PaCO ₂	PaO ₂	pH	O.A.K.B** (mmHg)
Kontrol	9	35.4 ± 5.2	103.2 ± 4.8	7.34 ± 0.02	95 ± 10
MS	10	34.2 ± 6.3	105.4 ± 4.9	7.40 ± 0.06	96 ± 10

*Sonuçlar ortalama ± SD olarak verildi.

** Ortalama arteriyel kan basıncı

Tablo IV: Çalışmaya dahil edilen tavşanların travma sonrası fizyolojik parametreleri.

Gruplar*	Sayı	PaCO ₂	PaO ₂	pH	O.A.K.B** (mmHg)
Kontrol	9	34.2 ± 3.1	101.2 ± 8.3	7.31 ± 0.02	85 ± 8
MS	10	33.2 ± 2.4	104.2 ± 7.1	7.38 ± 0.05	90 ± 8

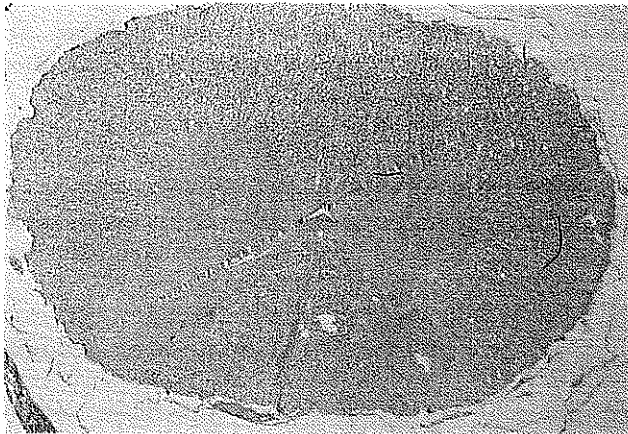
*Sonuçlar ortalama ± SD olarak verildi.

** Ortalama arteriyel kan basıncı

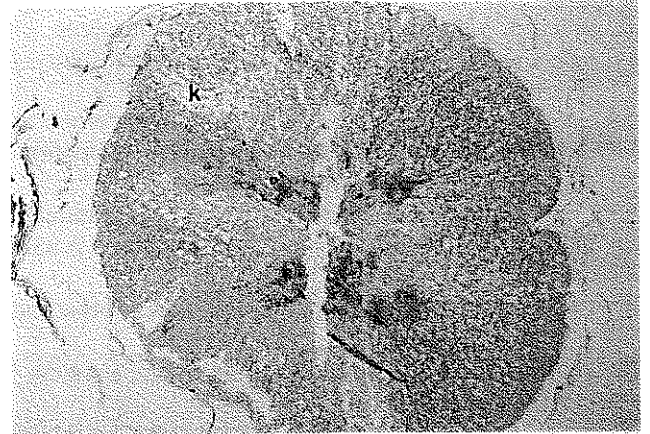
Tablo V: Grupların Tarlov ve I. Damjanov skorları

Gruplar	Sayı	Tarlov skoru*	I. Damjanov skoru*
Kontrol	9	0.11 ± 0.11	2.89 ± 0.11
MS	10	1.30 ± 0.30	1.50 ± 0.16

*Sonuçlar ortalama ± SD olarak verildi.



Resim 1. Magnezyum sülfat grubu travmatik spinal kordda Grade 1 minimal değişiklik görülmektedir (H&E x25).



Resim 2. Kontrol grubu tavşanlarına ait travmatik kordda Grade 3 değişiklik görülmektedir. K; kistik nekroz (H&E x25).

sağlanması, 2) hücrel respirasyon, 3) mRNA ile transkripsiyon, 4) protein sentezi, glukoz ve enerji metabolizması, 5) Na⁺ ve K⁺ dengesinin korunması, 6) Ca⁺⁺ transportu ve akümülyasyonun düzenlenmesi (3). Magnezyumun hücreye sağladığı bu önemli etkilerinin dışında diğer bir etkisi de NMDA reseptörlerine antagonist etki göstermesidir. Magnezyum beyin ve medulla spinaliste NMDA reseptörlerinin iyon kanallarını bloke eder. Magnezyum eksikliğinde nöronlarda EAA'ların toksik etkileri görülür ve Na⁺, K⁺ ve Ca⁺⁺ gradientinin bozulması travmatize beyin dokusunda hasarın artmasına neden olur (5. İlaveten intrasellüler Magnezyum NMDA reseptörlerindeki voltaj değişikliklerini düzelterek salınımını düzenler (20).

Bazı NMDA reseptör antagonistlerinin (MK-801, phencyclidine) medulla spinalis travmalarından sonra oldukça potent protektif etkileri vardır ancak kan basıncı ve vücut ısısını değiştirmek gibi ciddi yan etkileri de bulunmaktadır. Direkt veya indirekt yoldan kan akımını, otonöregülasyonu, nöral aktivite ve metabolizmayı etkileyerek zararlı yan etkiler ortaya çıkabilir (13).

Medulla spinalis travmalarında nörolojik bozuklukların meydana gelmesi ve medulla spinalis hasarı oluşum mekanizması oldukça karışık fiziksel ve kimyasal reaksiyonlar zinciri sonucudur. Lipid peroksidasyonu, vazoaaktif prostanoit metabolitleri ve EAA'ların nörotoksik etkilerini önleyici ilaçların sekonder hasarın azaltılmasında etkili oldukları bilinmektedir. Bizim kullandığımız MS tavşan deneysel medulla spinalis yaralanmasında nörolojik fonksiyonlarda %26 oranında fonksiyonel düzelme sağlamıştır. Bu çalışmanın sonuçları bize MS'nin klinikte medulla spinalis yaralanması olan hastalarda sekonder hasarın azaltılması amacıyla kullanılabileceğini telkin etmektedir. Ancak bu çalışmanın sonuçlarının diğer klinik ve laboratuvar çalışmalarıyla desteklenmesi gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Bracken MB, Shepard MJ. Methylprednisolone or naloxone treatment after acute spinal cord injury. *J Neurosurg* 76: 23-31, 1992.
2. Braughler JM, Pregenzer IF. Novel 21-aminosteroids as potent inhibitors of iron dependent lipid peroxidation. *J Biol Chem* 262: 10438-10440, 1987.
3. Choi DW, Maulicci-Gedde M, Kriegstein AR. Glutamate neurotoxicity in cortical cell culture. *J Neurosci* 7: 357-368, 1987.
4. De La Torre JC. Spinal cord injury: Review of basic and applied research. *Spine* 6: 315-335, 1981.
5. Ebel H, Günter T. Magnesium metabolism; a review. *J Clin Chem Biochem* 18: 257-270, 1980.
6. Faden AI, Demediuk P, Panter SS, Vink R. The role of excitatory amino acids and NMDA receptors in traumatic head injury. *Science* 244: 798-800, 1989.
7. Faden AI, Jacobs TP. Endorphins in experimental spinal injury; therapeutic effect of naloxane. *Ann Neurol* 10: 326-332, 1981.
8. Faden AI, Jacobs TP. Effects of TRH analogs on neurologic recovery after experimental spinal trauma. *Neurology* 35: 1331-1334, 1985.
9. Faden AI, Simen RP. A potential role for excitotoxins in the pathophysiology of spinal cord injury. *Ann Neurol* 23: 623-626, 1988.
10. Faden AI, Yum SW, Lenke M, Vink R. Effects of TRH analog treatment on tissue cations, phospholipids and energy metabolism after spinal cord injury. *J Pharmacol Exp Ther* 255(2): 608-614, 1990.
11. Fehlings MG, Tator CH, Linden RD. The effect of nimodipine and dextran on axonal function and blood flow following experimental spinal cord injury. *J Neurosurg* 71: 403-416, 1989.
12. Feldman Z, Gurevitch B, Artu A, Oppenheim A, Shohami E, Reichenenthal E, Shapira Y. Effect of magnesium given 1 hour after head trauma on brain edema and neurological outcome. *J Neurosurg* 85: 131-137, 1996.
13. Gentile NT, McIntosh TK. Antagonist of excitatory amino acids and endogenous opioid peptides in the treatment of experimental central nervous system injury. *Ann Emerg Med* 22: 1028-1034, 1993.
14. Hall ED. Effects of the 21-aminosteroid U-74006F on posttraumatic spinal cord ischemia in cats. *J Neurosurg* 68: 462-465, 1988.
15. Hall ED, Braughler JM. Effects of a single large dose of methylprednisolone sodium succinate on experimental posttraumatic spinal cord ischemia dose response and time action analysis. *J Neurosurg* 61: 124-130, 1984.
16. Hall ED, Braughler JM: Evaluation on intensive methylprednisolone sodium succinate dosing regimen in experimental spinal cord injury. *J Neurosurg* 67: 102-105, 1987.
17. Kraus JF, Franti CE, Riggins RS. Incidence of traumatic spinal cord lesions. *J Chronic Disease* 28: 471-492, 1975.
18. McIntosh TK, Vink R, Yamakomi I, Faden AI. Magnesium protects against neurological deficit after brain injury. *Brain Res* 482: 252-260, 1989.
19. Panter SS, Yum SW. Alteration in extracellular amino acids after traumatic spinal cord injury. *Ann Neurol* 27: 96-99, 1990.
20. Rothman SM, Olney JW. Glutamate and pathophysiology of hypoxic-ischemic brain damage. *Ann Neurol* 19: 105-111, 1986.
21. Schanne FAX, Kane AB. Calcium dependence of toxic cell death; a final common pathway. *Science* 206: 700-702, 1979.
22. Stokes BT, Fox P, Hollinden G. Extracellular calcium activity in the injured spinal cord. *Exp Neurol* 80: 561-572, 1983.
23. Tator CH. Review of experimental spinal cord injury with emphasis on the local and systemic circulatory effects.

- Neurochirurgie 37:291-302, 1991.
24. Tator CH, Fehlings MG: Review of the secondary injury theory of acute spinal cord trauma with special emphasis on vascular mechanisms. *J Neurosurg* 75: 15-26, 1991.
25. Tymianski M, Charlton MP, Carlen PL, Tator CH. Secondary calcium overload indicates early neuronal injury which precedes staining with viability indicators. *Brain Res* 607: 319-323, 1993.
26. Young W, Yen V, Blight A. Extracellular calcium ionic activity in experimental spinal cord contusions. *Brain Res* 253: 105-113, 1982.