

DENEYSEL SPİNAL KORD TRAVMASINDA METİLPREDNİZOLONUN ETKİSİ

M.Konuralp İlbay*, Süreyya Ceylan**, Savaş Ceylan*

Bu çalışmada deneysel spinal kord travmasında yüksek doz metilprednizolonun etkileri araştırıldı. T8-T12 total laminektomili 40 Wistar türü erkek sıçanın spinal kordunda klip kompresyon yöntemiyle travma oluşturuldu. Travmadan 1 saat sonra 20 sıçana 30 mg/kg dozunda metilprednizolon bolus enjeksiyonu şeklinde intravenöz olarak verildi. Bu grup daha sonra 23 saat boyunca devamlı infüzyon şeklinde normal salin içinde 5.4 mg/kg metilprednizolon aldı. Kalan 20 sıçan herhangi bir tedavi almadı. Tüm sıçanların spinal kordları histopatolojik değerlendirme için 24 saat sonunda çıkarıldı. Metilprednizolon tedavisi alan sıçanlar, tedavi almayan kontrol sıçanlarına göre belirgin iyileşme gösterdi.

Anahtar Kelimeler: Metilprednizolon, spinal kord travması

Effect of methylprednisolone on experimental spinal cord trauma

The effects of high-dose methylprednisolone on the experimental spinal cord trauma were investigated in this study. The trauma was performed with clip-compression method on the spinal cord of 40 male Wistar rats with T8-T12 total laminectomy. Methylprednisolone (30 mg/kg) was administered intravenously as a bolus injection to twenty rats at 1 hour after trauma, and this group received continuously an infusion of methylprednisolone (5.4 mg/kg) in normal saline for 23 hours. Remaining twenty rats untreated. The spinal cords of all rats were removed histopathological evaluation at the end of 24 hours. Methylprednisolone treated rats showed significantly recovery than the untreated rats.

Key Words: Methylprednisolone, spinal cord trauma

Kortikosteroidler deneysel ve klinik spinal kord travmalarında yaygın olarak kullanılan bir ilaç grubudur (1-4,8,11,25,26). Yararlı etkilerini ne yolla gösterdiklerine ilişkin bilgiler genellikle teorik düzeyde kalmaktadır. Çünkü akut spinal kord travmalarının altında yatan fizyopatolojik mekanizmalar tam olarak anlaşılmış değildir. Travmatize spinal kordda ortaya çıkan sekonder patolojik değişiklikler; hemorajik nekroza doğru ilerleyen peteşial hemorajiler, ekstrasellüler mesafede K⁺ birikmesi ve Ca⁺⁺ kaybı, iskemi, ödem, inflamasyon ve polimorfonükleer lökositler (PNL) tarafından nörofajiyi içerir (13,24).

Metilprednizolon farklı dozlarda, farklı hayvan deneylerinde ve çeşitli klinik çalışmalarda kullanılmış olmasına rağmen, doz-yanıt ilişkisine ve yararlılığına dair tartışmaların halen devam ettiği bir ajandır (3,7,21,26,27). Daha önce yaptığımız çalışmalarda farklı ilaç gruplarının deneysel spinal kord travmalarındaki etkilerini göstermiştik (9,10). Bu çalışmada, gerek deneysel gerekse

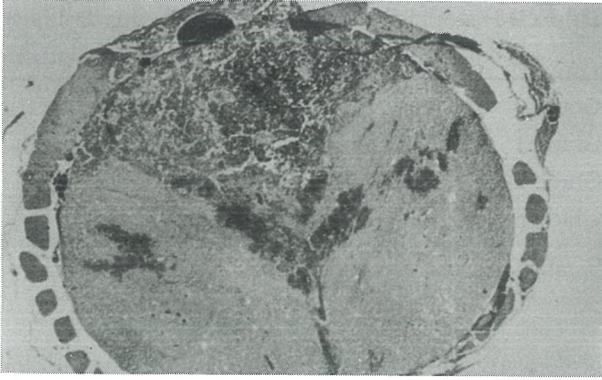
klinik çalışmalarda yaygın olarak kullanıldığı doz olan 30 mg/kg dozundaki metilprednizolonun sıçanlarda akut spinal kord travmasındaki etkilerini histopatolojik olarak göstermeye çalıştık.

GEREÇ VE YÖNTEM

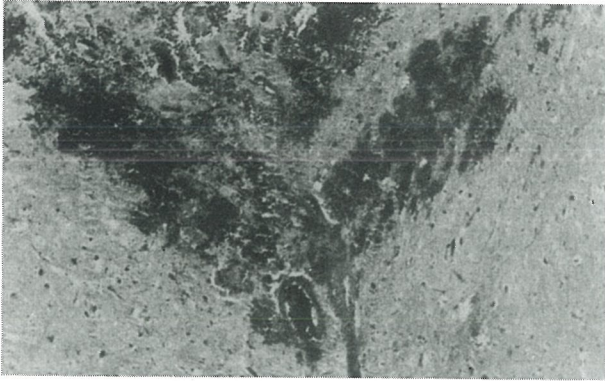
Bu çalışmada ağırlıkları 180-250 g arasında değişen 40 Wistar türü erkek sıçan kullanıldı. Sıçanlar deney (n=20) ve kontrol (n=20) olarak iki gruba ayrıldı ve 50 mg/kg intraperitoneal sodyum pentobarbital ile uyutuldu. Mikrocerrahi mikroskobu kullanılarak T8-T12 total laminektomi yapıldı. Her sıçanın spinal korduna 1 dakika süreyle 50 g kapanma basıncı olan geçici Yaşargil anevrizma klipi ekstradural olarak uygulandı. Travma sonrası tam parapleji tüm sıçanlarda oluştu. İnfüzyon pompası (VM 8000 M. Vial Medical) kullanılarak deney grubundaki 20 sıçana travmadan 1 saat sonra 30 mg/kg metilprednizolon femoral venden iv bolus olarak verildi. Daha sonraki 23 saat boyunca ise 5.4 mg/kg dozunda infüzyon şeklinde ve salin içinde verildi. Kontrol grubundaki sıçanlara ise herhangi bir ilaç verilmedi. Yirmidört saat sonunda tüm sıçanlar iv pentotal verilerek öldürüldü. Spinal kordlar histopatolojik muayene için çıkarıldı. Takibe alınan parçalar parafin blok tekniği uy-

* Yrd. Doç. Dr., Koçaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroşirürji Ana Bilim Dalı, İzmit

** Yrd. Doç. Dr., Koçaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji Ana Bilim Dalı, İzmit



Resim 1 : Kontrol grubunda santral gri cevheri tutan ve beyaz cevhere yayılan hemoraji ve nekroz sahaları izleniyor. Beyaz cevherde hemoraji daha az gözüküyor. (H.E.X3.2).



Resim 2 : Resim 1'deki kesitin büyük büyütmedeki görüntüsü. (H.E.X40).

gular olarak preparat haline getirildi. Spinal kord preparatları hematoksilen eozin ile boyandı. Akut dönemdeki spinal kord lezyonları için gri ve beyaz cevherde görülen hemoraji, nekroz ve ödem esas alındı (22).

- Grade 0 : Hiçbir patoloji yok
- Grade 1 : Hafif patoloji var
- Grade 2 : Orta derecede patoloji var
- Grade3 : Şiddetli patoloji var

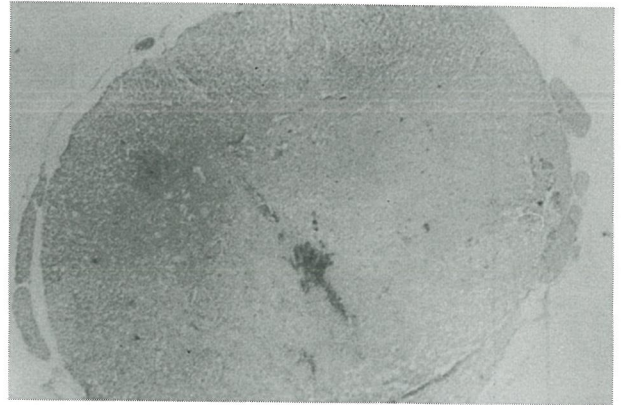
Histopatolojik skorların istatistiksel yönden sonuçları Ki kare testine göre değerlendirildi. $P < 0.05$ anlamlı farklılık olarak kabul edildi.

BULGULAR

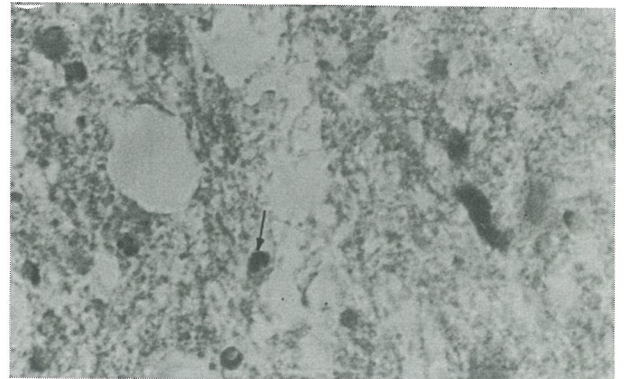
Histopatolojik bulgular tablo'de gösterildiği gibi tespit edildi. Metilprednizolon uygulanan grupta sonuçların kontrol grubuna göre üstün olduğu görüldü ($X = 2=33.6$ $P < 0.01$). Makroskobik olarak hem kontrol hem de tedavi grubunda duranın bütünlüğü korunmuştu. Kontrol grubundaki 20 sıçandan 12'si grade 3 olarak, 8'i ise grade 2 olarak değerlendirildi. Santral gri cevheri tutan ve beyaz cevhere doğru yayılan hemoraji ve nekroz sahaları görüldü. Beyaz cevherde hemoraji daha az idi (Resim1,2). Ayrıca beyaz cevherde ödem mevcuttu ve PNL'lerde artış izleniyordu (Resim 3).



Resim 3: Kontrol grubunda beyaz cevherdeki ödem ve PNL'lerdeki artış dikkat çekiyor. Okla gösterilenler artmış PNL'lerdir. (H.E.X40).



Resim 4: Metilprednizolon ile tedavi edilen grupta hemorajik nekrozda ve beyaz cevher ödeminde azalma görülmektedir. (H.E.X3.2).

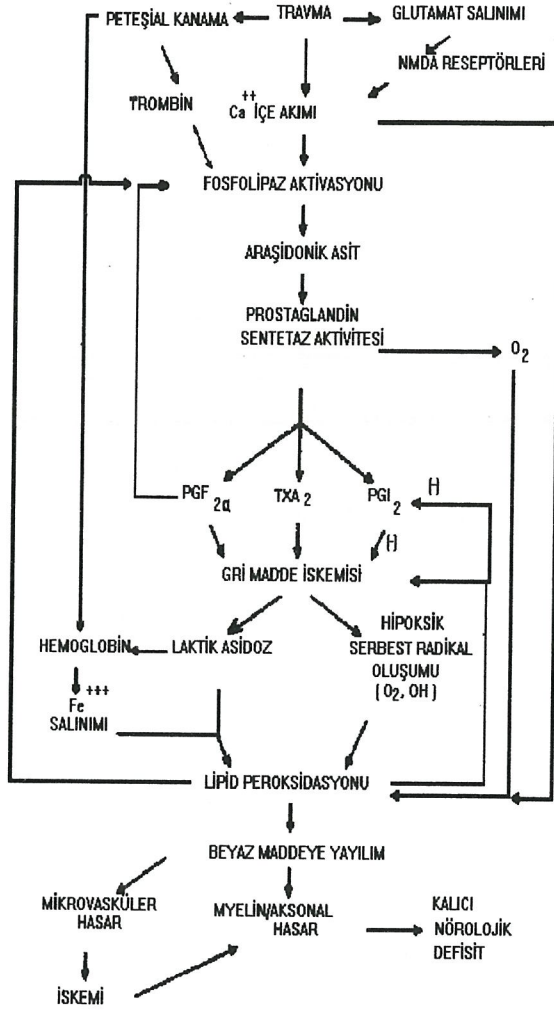


Resim 5: Tedavi grubunda PNL'lerde azalma belirgin olup ancak büyük büyütme ile saptanabilmektedir. Okla gösterilenler azalmış PNL'lerdir. (H.E.X100).

Metilprednizolon verilen 20 sıçandan 12 tanesi grade 1, kalan 8 sıçan ise grade 2 olarak değerlendirildi. Kontrol grubuna göre hemorajik nekrozda ve beyaz cevher ödeminde azalma özellikle grade 1 olarak değerlendirilen sıçanlarda dikkat çekiyordu (Resim 4). PNL'lerde azalma belirgindi ve ancak büyük büyütmede PNL'ler değerlendirilebildi (Resim 5).

TARTIŞMA

Çalışmamızda spinal kord travmasından sonraki ilk 8 saat içinde verilen yüksek doz metilprednizolonun histopatolojik bulgularda belirgin düzelme sağladığı görülmektedir. Akut spinal kord yaralanmalarında primer travmadan sonra gelişen iskemiye bağlı multifaktöryel dejeneratif olaylar zinciri travmadan sonraki ilk birkaç saat içinde ortaya çıkıyor ve nörolojik defisitlere yol açıyor gözükmemektedir (Şekil 1) (3,6,12, 17,18,21).



Şekil 1: Akut spinal kord yaralanmalarında multifaktöryel dejeneratif olaylar zinciri (17).

Hall, metilprednizolonun serbest oksijen radikallerini temizleyerek nöronları koruduğunu öne sürmektedir (17). Bu düşünce metilprednizolonun nöroprotektif dozlarının glukokortikoid reseptör aktivasyonu için gerekli dozlardan oldukça fazla ve travmatize spinal kordda lipid peroksidasyonunu inhibe eden dozlara yakın olması

Tablo I: Histopatolojik Sonuçların Değerlendirilmesi

	Kontrol Grubu	Tedavi Grubu
Grade 0	-	-
Grade 1	-	12*
Grade 2	8	8
Grade 3	12	-

*İstatistiksel olarak anlamlı fark ($X^2=33.6$, $P<0.01$)

gözlemine dayanmaktadır (6,18-20). Metilprednizolon potent antiinflamatuvar özellikleri olan bir glukokortikoiddir (23). Bazı durumlarda enflamasyon travmanın kendisinden daha fazla hasara sebep olabilir ve yüksek dozlarda glukokortikoid bu enflamasyonu bloke edebilir (15). Bu etkisini lipokortinleri de içeren antiinflamatuvar peptidlerin sentezini ve salınmasını sağlayarak göstermektedir. Santral sinir sisteminde birçok yerde bulunan lipokortinler travmatize dokuda artmış olan fosfolipaz aktivitesini inhibe etmekte, böylece enflamasyonun iki ana mediatörü olan prostaglandinlerin ve lökotrienlerin prekürsörü olan araşidonik asidin membran salınımını azaltmaktadır (11). Bu enflamatuvar maddelerin bloke edilmesi travmatize spinal kordda kan akımını düzeltmekte ve ödemi azaltmaktadır (14,16,20).

Glukokortikoidlerin antiinflamatuvar etkilerini açıklayan muhtemel bazı mekanizmalar da şunlardır: 1) Proteolitik enzimlerin salınmasındaki azalmanın sekonder etkisi olarak kapiller geçirgenliğin azalması ve böylece dokulara doğru plazma kaybını önlemesi, 2) Enflamasyonlu sahaya doğru beyaz kan hücrelerinin migrasyonunu ve hasarlı hücrelerin fagositozunu önlemesi. Bu etki muhtemelen vazodilatasyonu, kapiller geçirgenliği ve beyaz kan hücrelerinin mobilitesini artıracak olan prostaglandin ve lökotrienlerin yapımını azaltmasıyla ilişkilidir (15).

Metilprednizolonun anti-oksidan etkisi için doz-yanıt ilişkisinin bifazik olduğu saptanmıştır. Lipid peroksidasyonunu 30 mg/kg.lık dozun inhibe ettiği, 60 mg/kg.lık dozda bu etkinin kaybolduğu ve 90 mg/kg dozda ise in vitro lipid peroksidasyonunu artırdığı gösterilmiş olup, steroidin nöroprotektif etki göstermesi için spinal kord dokusunda kritik bir konsantrasyonda bulunması gerektiği öne sürülmüştür (5).

Kısaca, metilprednizolonun antiinflamatuvar etkisi nöroprotektif etkilerinde majör rol oynamaktadır (11,23). Bizim çalışmamızda 30 mg/kg metilprednizolon verilen sıçanlarda, travmatize spinal kord sahalarında beyaz cevher ödemi ve PNL 'lerdeki azalmayı bu bilgiler ışığında açıklamak mümkündür.

KAYNAKLAR

1. Anderson D.K., Demediuk P., Saunders R.D., et al. Spinal cord injury and protection. *Annals of Emergency Medicine*-1985;14:147-152
2. Anderson D.K., Means E.D., Waters T.R., et al. Microvascular perfusion and metabolism in injured spinal cord after methylprednisolone treatment. *J Neurosurg*-1982;56:106-113
3. Bracken M.B., Shepard M.J., Collins W.F., et al. A randomized controlled trial of methylprednisolone or naloxone in the treatment of acute spinal cord injury. Result of the Second National Acute Spinal Cord Injury Study. *N Eng J Med*-1990;322:1405-1411
4. Bracken M.B., Shepard M.J., Hellenbrand K.G., et al. Methylprednisolone and neurological function 1 year after spinal cord injury. Results of the National Acute Spinal Cord Injury Study. *J Neurosurg*- 1985;63:704-713
5. Braughler J.M. Lipid peroxidation-induced inhibition of gamma- aminobutyric acid uptake in rat brain synaptosomes:protection by glucocorticoids. *J Neurochem* -1985; 44:1282-1288
6. Braughler J.M., Hall E.D. Correlation of methylprednisolone levels in cat spinal cord with its effects on (Na+ K+) ATPase, lipid peroxidation, and alpha motor neuron function . *J Neurosurg*- 1981;56:838-844
7. Braughler J.M., Hall E.D. Effects of multi-dose methylprednisolone sodium succinate administration on injured cat spinal cord neurofilament degradation and energy metabolism. *J Neurosurg*- 1984;61:290-295
8. Braughler J.M., Hall E.D. Uptake and elimination of methylprednisolone from contused cat spinal cord following intravenous injection of the sodium succinate ester. *J Neurosurg*-1982;58:538-542
9. Ceylan S., Ilbay K., Baykal S., et al. Treatment of acute spinal cord injuries: comparison of thyrotropin-releasing hormone and nimodipine. *Res Exp Med*-1992;192:23-33
10. Ceylan S., Kalelioğlu M., Aktürk G., et al. Medical treatment of acute spinal cord injuries. *Res Exp Med*-1990;190:111-119
11. Constantini S., Young W. The effects of methylprednisolone and the ganglioside GM 1 on acute spinal cord injury in rats. *J Neurosurg*-1994,80:97-111
12. Dela Torre J.C. Spinal cord injury. Review of basic and applied research. *Spine*-1981;6:315-335
13. Demediuk P., Saunders R.D., Anderson D.K., et al. Membrane lipid changes in laminectomized and traumatized cat spinal cord. *Proc Natl Acad Sci USA*-1985;82:7071-7075
14. Faden A.I., Lemke M., Demediuk P. Effects of BW 755 C, a mixed cyclo-oxygenase-lipoxygenase inhibitor, following traumatic spinal cord injury in AP1 rats. *Brain Res*-1988;463:63-68
15. Guyton A.C., Hall E.J. *Textbook of Medical Physiology*, Philadelphia, W B Saunders Company, 1996, pp. 964-965
16. Hall E.D. Beneficial effects of acute intravenous ibuprofen on neurologic recovery of head-injured mice: comparison of cyclooxygenase inhibition with inhibition of thromboxane A2 synthetase or 5-lipoxygenase. *Cent Nerv Syst Trauma*-1985; 2: 75-83
17. Hall E.D. The neuroprotective pharmacology of methylprednisolone. *J Neurosurg*-1992;76:13-22
18. Hall E.D., Braughler J.M. Effects of intravenous methylprednisolone on spinal cord lipid peroxidation and (Na+K+) ATP-ase activity. Dose-response analysis during 1st hour after contusion injury in the cat. *J Neurosurg*- 1982;57: 247-253
19. Hall E.D., Braughler J.M. Role of lipid peroxidation in posttraumatic spinal cord degeneration: a review. *Cent Nerv Syst Trauma*-1986;3: 281-294
20. Hall E.D., Wolf D.L. A pharmacological analysis of the pathophysiological mechanisms of posttraumatic spinal cord ischemia. *J Neurosurg*-1986;64:951-961
21. Hall E.D., Wolf D.L., Braughler J.M. Effects of a single large dose of methylprednisolone sodium succinate on experimental posttraumatic spinal cord ischemia. Dose-response and time-action analysis. *J Neurosurg*-1984;61: 124-130
22. Hedeman L.S., Ranajit S. Studies in experimental spinal cord trauma. II. Comparison of treatment with steroids. Low molecular weight dextran and catecholamine blockade. *J Neurosurg*-1974;40:5-53
23. Hsu C.Y., Dimitrijevic M.R. Methylprednisolone in spinal cord injury: the possible mechanism of action. *J Neurotrauma*-1990;7:115-119
24. Means E.D., Anderson D.K. Neurophagia by leucocytes in experimental spinal cord injury. *J Neuropathol Exp Neurol*-1983;42:707-719
25. Means E.D., Anderson D.K., Waters T.R. Effects of methylprednisolone in compression trauma to the feline spinal cord. *J Neurosurg*- 1981;55:200-208
26. Ross I.B., Tator C.H., Theriault E. Effect of nimodipine or methylprednisolone on recovery from acute experimental spinal cord injury in rats. *Surg Neurol*-1993;40:461-471
27. Young W., Flamm E.S. Effect of high-dose corticosteroid therapy on blood flow, evoked potentials, and extracellular calcium in experimental spinal injury. *J Neurosurg*-1982;57:667-673.