

Deneyssel spinal kord travmalarında dopamin ile kombine nimodipin ve nalorfinin etkileri*

Dr. Atiye Vural** Dr. Niyazi Özatik*** Dr. Yusuf Nergiz**** Dr. Adem Arslan**
Dr. A. Kemal Uzunlar**

ÖZET

Bu çalışma, deneyssel spinal kord travmasında nalorfin ve dopaminle birlikte verilen nimodipinin nörolojik ve histopatolojik tabloya etkilerini araştırmak için yapılmıştır. Çalışmada 30 Wistar Albino rat kullanılmıştır. Cg seviyesindeki laminektomiden sonra 30 saniye süreyle extradural Yaşargil Aneurizma klibi uygulanmıştır. Ratlar 3 gruba ayrılarak 1. gruba nimodipin ve dopamin, 2. gruba nalorfin verilmiş, 3. gruba hiçbir tedavi uygulanmamıştır. Travmadan önce ve travmadan sonra eğilimli alan metodu ile motor fonksiyonları ölçülmüştür. Travmadan 24 saat sonra ratlar sakrifiye edilerek, spinal kordlar histopatolojik inceleme için çıkarılmıştır.

Motor fonksiyonları açısından kontrol grubu ve tedavi grupları arasında anlamlı fark bulunurken, her iki tedavi grubu arasında anlamlı fark saptanamamıştır. Histopatolojik incelemede kontrol grubunda, tedavi gruplarından daha belirgin santral nekroz, hemoraji, ödem, nöronal ve aksonal nekroz tesbit edilmiştir. Histopatolojik bulgular her iki tedavi grubunda benzer şekilde bulunmuştur.

Deneyssel spinal kord travmasında dopamin ile kombine edilen nimodipinin nalorfin kadar yararlı olduğu sonucuna varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Nimodipin, Dopamin, Nalorfin, Deneyssel spinal kord travması.

GİRİŞ

Spinal kord travması sonucunda oluşan fizyopatolojik değişiklikler arasında spinal kord kan akımının azalması, biyokimyasal değişiklikler ve ödem sayılmaktadır.^{1,2,3}

Spinal kord kan akımı azalmasına vazospazm,⁴ bazı endojen maddelerin aktivasyonu,⁵ otoregülasyon kaybı⁶ gibi etkenlerin yanısıra, spinal kord travması sonrası salınan endorfinlerin de bu azalmaya katkıda bulunduğu bildirilmiştir.⁷

* Bu makale XI. Ulusal Patoloji Sempozyumunda poster olarak tebliğ edilmiştir.

** Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı

*** Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroşirürji Anabilim Dalı

**** Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı

SUMMARY

This study was performed to investigate the effects of nimodipine associated with dopamine and nalorphin on neurologic recovery and histopathologic picture after experimental spinal cord injury. 30 Wistar Albino rats were used for this study. After laminectomy at Cg, Yaşargil Aneurysm Clip were carried out extradural for 30 second. Rats were divided into three groups: Group 1 (10 rats) received nimodipine and dopamine, Group 2 (10 rats) received nalorphin, Group 3 (10 rats) any treatment were given. Motor testing was carried out on an inclined plane before and after trauma. At 24 hours posttrauma rats were sacrificed and spinal cords were excised for histopathologic examination.

Neurologic scores did not differ significantly between nimodipine and nalorphin treatment groups but both treatment groups showed significantly better neurologic recovery than control group. On microscopic examination histopathologic changes were more prominent in control group such as necrosis, hemorrhage, edema, neuronal and axonal necrosis. Histopathologic changes were similar in either group of treated rats.

We concluded that nimodipine associated with dopamine is as beneficial as nalorphin for experimental spinal cord injury.

Key Words: Nimodipine, Dopamine, Nalorphin, Experimental spinal cord injury.

dirilmiştir.⁷ Opiat antagonistlerinin endorfinlerin bu fizyolojik etkisini bloke ederek spinal kord kan akımını yükseltecekleri ve nörolojik hasarı önleyebilecekleri ileri sürülmüştür.⁷ Faden ve arkadaşları⁸ yaptıkları bir çalışmada deneyssel travmadan sonra beyaz cevher kan akımında azalmaya paralel olarak plazma β endorfin seviyesinde yükselme gözlemişler, opiat antagonisti verdiklerinde ise spinal kord kan akımında düzelme ve fonksiyonel nörolojik iyileşme saptamışlardır.

Tablo-I: Kontrol ve tedavi gruplarının posttravmatik motor performans ortalamalarının karşılaştırılması

	Minimum Tırmanma Derecesi	Maksimum Tırmanma Derecesi	Ortalama $\pm$ Standart Deviasyon	n	P	
Nimodipin-Dopamin	35.0	45.0	39.0 $\pm$ 3.76	10	<0.05 <0.001	>0.05
Kontrol	32.5	37.5	35.75 $\pm$ 1.68	10		
Nalorfin	37.5	45.0	41.5 $\pm$ 2.80	10		

Biyokimyasal değişikliklerin açıklaması ise, travmaya bağlı artan hücre permeabilitesi sonucu ekstrasellüler ortamdaki, intrasellüler ortama geçen kalsiyum ile yapılmaktadır.⁹ Kalsiyum vazokonstriksiyon ve nöron ölümü gibi çeşitli iskemik patolojik olaylara neden olur.¹⁰ Kalsiyum antagonistlerinin santral sinir sisteminin yaralanmalarının tedavilerinde teorik olarak yararlı olabilecek şu etkileri gösterilmiştir. İskemi sonrası hiperfüzyonu bloke etmek, tromboksan, kan ve serotoninine bağlı serebral damarlarda oluşan kontraksiyonu inhibe etmek, pial damarları dilate etmek ve serebral kan akımını artırmak.^{9,10,11,12} Ancak kalsiyum antagonistlerinin hipotansif etkisinin, travma sonucu otonöregülasyonu bozulmuş spinal kord için önemli problem teşkil ettiği bildirilmiştir.^{9,13}

Bu çalışmanın amacı bir parsiyel opiat antagonisti olan nalorfin ile, hipertansif bir ajanla (dopamin hidroklorid) kombine edilmiş kalsiyum antagonisti olan nimodipinin deneysel spinal kord travması oluşturulmuş ratlarda etkilerini histopatolojik ve klinik yönden araştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada ortalama ağırlıkları 380 gm olan 1 yaşında 30 adet erkek Wistar Albino cinsi rat kullanıldı. Deneklere 50 mg/kg ketamin ve 30 mg/kg Xylozin Hydrochlorid ile genel anestezi yapıldıktan sonra Cg düzeyinde tek seviyeli laminektomi yapıldı. Bunu takiben bölgeye ekstradural olarak Yaşargil Anevrizma Klibi uygulandı ve bu işlem sonunda bütün deneklerde flask parapleji oluştu.

Operasyon sonunda denekler her grupta 10 rat olmak üzere 3 gruba ayrıldı.

1. Grup: Bu gruptaki ratlara operasyondan 30 dakika sonra nimodipin (10 mg/kg intraperitoneal bolus) ve dopamin hidroklorid (23 saat süreyle serum fizyolojik içinde 5 μ g/kg/dk infüzyon pompası ile peritoneal infüzyon) verildi.

2. Grup: Bu gruptaki ratlara ise operasyondan 30 dakika sonra nalorfin (10 mg/kg intraperitoneal bolus) verildi.

3. Grup: Bu gruptaki ratlara kontrol amacıyla herhangi bir ilaç uygulanmadı.

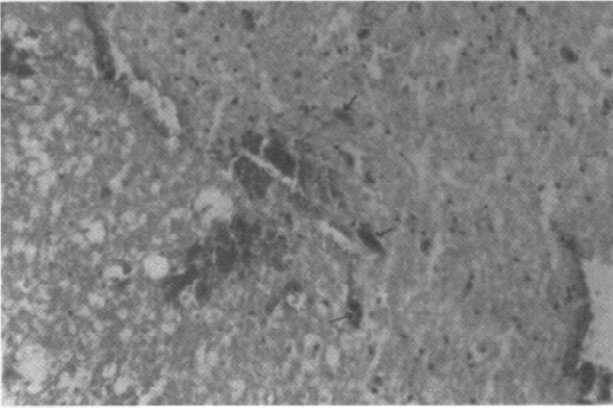
Travma oluşturmada önce ve travma oluşturulduktan 24 saat sonra deneklerin motor fonksiyonları Rivlin ve Tator'un¹⁴ tanımladığı "Eğilimli Alan Metodu" ile ölçüldü. Ölçümler tamamlandıktan sonra denekler yüksek doz Urethane ile sakrifiye edildiler. Bunu takiben klip uygulanan bölgenin 3 segment aşağısı ve 3 segment yukarısından laminektomi yapılarak spinal kordlar çıkarıldı. Materyal %10'luk formalin içinde 15 gün süreyle tesbit edildikten sonra kraniokaudal olarak kesitler alınarak parafine gömüldü. Parafin kesitler hematoksilin eozin ve PAS ile boyandı ve ışık mikroskobu ile incelendi.

Motor fonksiyonlar için gruplar arasında ve travma öncesi ile travma sonrası arasındaki karşılaştırmalı değerlendirmeler iki bağımsız ortalamayı karşılaştıran student-t sistemine göre yapıldı.

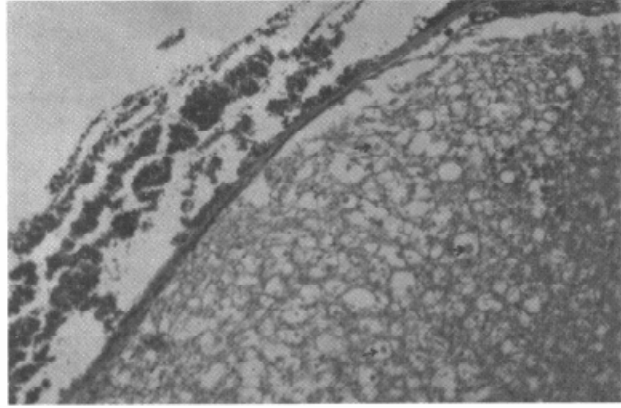
BULGULAR

Deneklerin motor fonksiyonları değerlendirildiğinde, travma sonrası eğilimli alana tırmanma dereceleri kontrol grubunda maksimum 37.5°, nimodipinin grubunda 45° ve nalorfin grubunda 45°'dir. Minimum tırmanma derecesi kontrol grubunda 32.5°, nimodipin grubunda 35°, nalorfin grubunda 37.5° tesbit edilmiştir. Bütün tırmanma dereceleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak kontrol ve nimodipin grubu arasında ($P<0.05$) ve kontrol grubu ile nalorfin grubu arasında ($P<0.001$) anlamlı fark bulunmuştur (Tablo I).

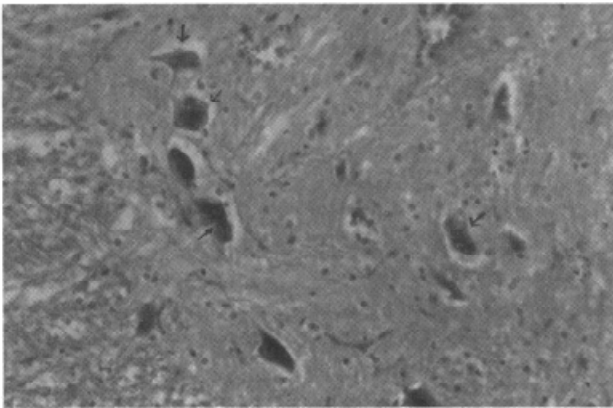
Histopatolojik incelemede kontrol grubunda santral bölgede gri cevherin büyük bir bölümünü tutan ve santral kanalı tamamen ortadan kaldıran geniş nekroz ve hemoraji alanı görüldü. (Resim 1) Bu alanın çevresinde ve damar duvarlarında yoğun polimorf nüveli lökosit infiltrasyonu izlendi. Ön boynuz motor nöronları sayıca azalmış, mevcut olanlarda büzüşme, şişme, stoplazmada eozinofil, piknotik nükleus, Nissl granüllerinin kaybı gibi iskemik ve erken nekrotik değişiklikler tesbit edildi (Resim 1). Santral hemoraji ve nekroz alanına komşu ak cevherde yaygın kanama alanları ile ödeme bağlı akson silindirleninde şişme, periaksonal alanlarda genişleme, ak cevherin daha periferinde ise ufak peteşial kanamalar görüldü. Subaraknoid alanda hemoraji, pia-araknoidde yoğun po-



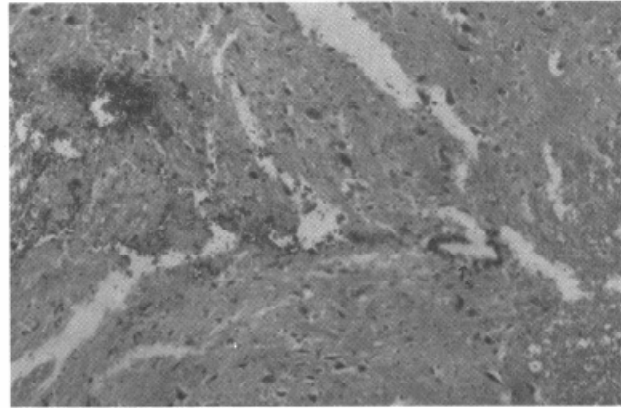
Resim 1: Kontrol grubunda hemoraji, nekroz, motor nöronlarda sayıca azalma, büzüşme, eozinofili ve nukleus kaybı (oklar) (H.Ex82).



Resim 2: Kontrol grubunda subaraknoid kanama, pia ve araknoidde p.m.l. infiltrasyonu ve akson silindirlerinde şişme (oklar) (H.Ex82).



Resim 3: Nalorfin grubunda nispeten sağlam kalmış santral kanal (s), hemoraji ve nekroz alanı (H.Ex41).



Resim 4: Nimodipin grubunda motor nöronlarda şişme, stoplazmik vakoulizasyon (oklar) (H.Ex82).

limorf nüveli lökosit infiltrasyonu izlendi (Resim 2).

Nimodipin-Dopamin grubunda santral gri cevherin posteriorunda nekroz ve kanama alanı görüldü. Santral kanal seçilmekle birlikte kanalın bütünlüğü hemorajik ve nekrotik alan tarafından bozulmuştu. (Resim 3) Motor nöron hücrelerinde daha fazla stoplazmada vakoulizasyon, şişme gibi iskemik değişiklikler mevcuttu. (Resim 4) Nekrotik alana komşu beyaz cevherde yaygın ve peteşial kanamalar görüldü. Periferik beyaz cevher normal görünümde idi. Subaraknoid damarlarda konjesyon ve polimorf nüveli lökosit infiltrasyon izlendi.

Nalorfin grubundaki histopatolojik değişiklikler nimodipin-dopamin grubuna çok benzer görünümdeydi. Bu grupta hemoraji ve nekroz daha az tesbit edildi (Tablo II).

TARTIŞMA

Spinal kord travmasından sonra kordda oluşan histopatolojik değişiklikler travmanın şiddetine,¹⁵ sistemik kan basıncına,⁶ travmadan sonra geçen süreye¹⁶ bağlı olarak değişiklikler gösterir. Nörolojik kaybın ise başlangıçta

histopatolojik tabloya paralel olmasına rağmen, ilk günden itibaren nörolojik tablo düzelmeye başladığı halde, histopatolojik bulgular 5-7 gün daha santralden periferiye doğru ilerlemeye devam eder.¹⁵ Çalışmamızda travmadan 24 saat sonra motor fonksiyon ölçümü ve histopatolojik inceleme yaptığımızdan her üç grupta da bu bulgular birbirine paraleldi.

Son yıllarda yapılan çalışmalar spinal kord travmalarında 1-6 saat sonra spinal kord kan akımında belirgin düşüş olduğunu ve bunun spinal kordda oluşan irreversible değişikliklerin sorumlusu olduğunu ilk saatlerdeki spinal kord kan akımındaki artışın post travmatik hasarı azaltacağını ileri sürmektedir.^{3,7} Bu nedenle biz de tedavi gruplarına ilaçları travma oluşturulduktan 30 dakika sonra kullandık.

Serebral damarlar, sistemik damarların aksine kontraksiyon için intrasellüler kalsiyumu kullanırlar.¹⁰ Kalsiyum antagonistleri ekstrasellüler kalsiyumun intrasellüler alana geçmesini engelleyerek serebral damarların vazokonstriksiyonunu önler ve serebral kan akımını artırır.^{9,10,17} Faden ve arkadaşları,⁹ tavşan aortuna geçici ok-

Tablo-II: Kontrol grubu ve tedavi gruplarındaki patolojik bulgular

Patolojik Değişiklikler	Kontrol	Nimodipin-Dopamin	Nalorfin
Ödem	4	2	2
Peteşial hemoraji	4	4	3
Yaygın hemoraji	3	2	1
Damar duvarında P.M.L	3	3	3
Pia-araknoidde P.M.L.	4	3	2
Nekroz	4	2	2
Nöronal şişme	2	3	3
Nöronal nekroz	4	2	1
Aksonal şişme	3	2	2
Aksonal nekroz	3	1	1

*Patolojik : 1-Hafif, 2-Orta, 3-Şiddetli, 4-Çok şiddetli, derecelendirme P.M.L: Polimorf nüveli lökosit

lüzyon yaparak omurilik iskemisi oluşturmuşlar, iskemi öncesi ve sonrası nimodipin vermişler fakat ne histopatolojik ne de fonksiyonel olarak düzelmeye sağlayamamışlardır. Başarısızlığın nedeni olarak kalsiyum antagonistlerinin hipotansif etkisinin travma sonucu otoregülasyonunu kaybetmiş spinal kord için özel problem teşkil ettiğini göstermişlerdir. Yine tavşanlarda spinal kordda kontüzyon ile oluşturulan bir travma modelinde nikardipin verildiğinde, tedavi edilen grupta daha kötü sonuç alınmıştır.¹³ Histopatolojik ve fonksiyonel başarısızlığın nikardipinin hipotansif etkisine bağlı olduğu ileri sürülmüştür.

Çalışmamızda kullandığımız nimodipinin hipotansif etkisini önlemek için birlikte dopamin hidroklorid kullandık. Sonuçta kontrol grubu ile nimodipin-dopamin grubu

arasında motor fonsiyon açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($P<0.05$). Histopatolojik olarak da kontrol grubundan daha az santral nekroz, nöron nekrozu ve hemoraji saptanmıştır.

Spinal kord travmasından sonra salınan endorfinlerin de direk etkiyle kordda kan akımında azalmaya neden olduğu ve opiat antagonistleri kullanılarak endorfinlerin bu etkilerinin bloke edilebileceği ileri sürülmektedir.^{7,8,18} Opiat antagonistlerinin sistemik kan basıncını ve spinal kord kan akımını artırarak nörolojik iyileşme sağladığını gösteren birçok çalışma mevcuttur.^{2,7,8,18,19,20} Faden ve arkadaşları,⁷ kedilerde oluşturdukları spinal kord travmasından sonra erken (1 saat) ve geç (4 saat) dönemde naloxan vermişler her iki grupta da belirgin nörolojik iyileşme saptamışlardır. Diğer bir çalışmada ise akut spinal kord travması geçiren hastalara 8 saat içinde naloksan tedavisine başlanmış, fakat 1 yıllık takip sonucunda kontrol grubundan daha iyi sonuç alınamamıştır. Araştırmacılar naloksanın hayvan modelinde başarılı olup, insanda olmamasına neden olarak ilaç metabolizmasının hayvanda ve insanda farklı olmasını göstermişlerdir.¹⁹

Çalışmamızda opiat antagonisti olarak parsiyel antagonist olan nalorfin kullanılmıştır. Motor fonksiyonlar açısından kontrol grubu ile nalorfin grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($P<0.001$). Histopatolojik olarak da nalorfin grubu ile kontrol grubu arasında ödem ve hemorajinin yaygınlığı, santral nekrozun büyüklüğü, aksonal şişme, aksonal ve nöronal nekrozun şiddetinde önemli farklar tesbit edildi.

Sonuç olarak deneysel spinal kord travmalarında hipertansif bir ajanla birlikte verilen nimodipinin nalorfin kadar yararlı olduğu kanısına vardık. Ancak daha sonraki çalışmalarda tedaviden sonra sistemik kan basıncı ve spinal kord kan akımı ölçümlerinin yapılmasının yararlı olacağı inancındayız.

KAYNAKLAR

- 1 Senter HJ, Venes JL. Loss of autoregulation and posttraumatic ischemia following experimental spinal cord trauma. J. Neurosurg. 1979; 50: 198-206.
- 2 Young W, Flamm ES. Effect of naloxane on posttraumatic ischemia in experimental spinal contusion. J Neurosurg. 1981; 55: 209-219.
- 3 Sandler AN, Tator CH. Effect of acute spinal cord compression injury on regional spinal cord blood flow in primates. J Neurosurg. 1976; 45: 60-76.
- 4 Fried LC, Goodkin R. Microangiographic observations of the experimentally traumatized spinal cord Neurosurg. 1971; 35: 709-714.
- 5 Faden AI. Pharmacotherapy in spinal cord injury: A critical review of recent developments. Clinical Neuropharmacology. 1987; 10: 193-204.
- 6 Rawe SE, Lee WA, Perot PL. The histopathology of experimental spinal cord trauma. J Neurosurg. 1978; 48: 1002-1007.
- 7 Faden AI, Jacobs TP, Holaday JW. Comparison of early and late naloxane treatment in experimental spinal injury. Neurology. 1982; 32: 677-81.
- 8 Faden AI, Jacobs TP, Maugey E, Holaday JW. Endorphins in experimental spinal injury: therapeutic effect of naloxone. Ann Neurol 1981; 10: 326-32.
- 9 Faden AI, Jacobs TP, Smith MT. Evaluation of the calcium channel antagonist nimodipine in experimental spinal cord ischemia. J Neurosurg. 1984; 60: 796-799
- 10 Allen GS, Ahn SH. Cerebral arterial spasm-A controlled trial of nimodipine in patients with subarachnoid hemorrhage. N Engl J Med. 1983; 308: 619-24.

- 11 Brand L, Anderson KE, Edvinsson L. Effects of extracellular calcium and calcium antagonists on the contractile responses of isolated human pial and mesencephalic arteries. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1981; 1: 339-347.
- 12 Steen PA, Newberg LA, Milde JH. Nimodipine improves cerebral blood flow and neurologic recovery after complete cerebral ischemia in dog. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1983; 3: 38-42.
- 13 Perry Black MD, Markowitz RS, Finkelstein SD. Experimental spinal cord injury: Effect of a calcium channel antagonist (nicardipine). *Neurosurgery.* 1988; 22: 61-66.
- 14 Rivlin AS, Tator CH. Objective clinical assesment of motor function after experimental spinal cord injury in the rat. *J Neurosurg.* 1977; 47: 577-581.
- 15 Ducker TB, Kindt GW, Kempe LG. Pathological findings in acute experimental spinal cord trauma. *J Neurosurg.* 1971; 35: 700-708.
- 16 Wagner FC, VanGilder JC, Dohrmann GJ. Pathological changes from acute to chronic in experimental spinal cord trauma. *J Neurosurg.* 1978; 48: 92-98.
- 17 Guha AB, Tator CH, Piper I. Increase in rat spinal cord blood flow with the calcium channel blocker, nimodipine. *J Neurosurg.* 1985; 63: 250-259.
- 18 Flam ES, Young W, Demopoulos HB. Experimental spinal cord injury: Treatment with naloxane. *Neurology.* 1982; 10: 227-231.
- 19 Faden AI, Jacobs TP, Holaday JW. Opiate antagonist improves neurological recovery after spinal injury. *Science* 1984; 211: 493-494.
- 20 Faden AI, Jacobos, TP, Smith MT. Naloxane in experimental spinal cord ischemia: Dose response study. *European J Pharmacology.* 1984; 103: 115-120.
- 21 Bracken BB, Shepard MJ, Collins WF, Holford TR. Methylprednisolone or naloxone treatment after acut spinal cord injury. 1 year follow up data. *J Neurosurg* 1992; 76: 23-31.