

Travmatik Beyin Yaralanmasında Magnezyum Sülfat Tedavisinin İyileşme Üzerine Etkisinin Araştırılması

Investigation of the Effects of Magnesium Sulfate Therapy on Recovery in Traumatic Brain Injury

* Çağatay ÖZDÖL

* Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Beyin Cerrahi Kliniği, Antalya, Türkiye

Öz

Amaç: Travmatik beyin yaralanmalarına bağlı sakat kalma ve ölüm oranı yüksektir. Ancak bu yaralanmaların zararlı sonuçlarına karşı koruma sağlamak için kesin olarak kanıtlanmış farmakolojik tedaviler bulunmamaktadır. Magnezyum travmatik beyin yaralanmasının patofizyolojisinde merkezi bir rol oynamaktadır. Bu yaralanmalarda magnezyum sülfat seviyelerinde düşme olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada travmatik beyin yaralanmalarında Magnezyum Sülfat tedavisinin etkinliğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. **Yöntem ve Gereçler:** Kasım 2008 ve Kasım 2016 arasında Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi yoğun bakım ünitesine kabul edilen travmatik beyin yaralanması olan 18 yaş ve üzeri 60 hasta geriye dönük olarak incelendi. **Bulgular:** Çalışmaya 60 hasta alındı (ortalama yaş 35.6 ± 17.6 , 53 erkek, 7 kadın). Glasgow koma skorları Magnezyum Sülfat grubu ve kontrol grubunun her ikisinde başvuruda 5, taburculuk sırasında 7, iki ayın sonunda Magnezyum Sülfat grubunda 12, kontrol grubunda 9 tespit edildi ($P < 0.05$). Hastaların yoğun bakımda kalış süreleri her iki grupta da ortalama 7 gün tespit edildi. Magnezyum Sülfat verilen 6 hastaya (%20), kontrol grubunda ise 8 hastaya (%26,6) cerrahi olarak dekompresyon yapıldı ($p = 0.512$). Magnezyum sülfat verilen hastalarda 2 ay sonunda iyileşme üzerine anlamlı etki saptandı ($p < 0.05$). Magnezyum Sülfat alan 1 (%3.33) hastanın ve kontrol grubu olan 3 (%10) hastanın taburcu olduktan sonra takipleri sırasında öldüğü tespit edildi ($p < 0.05$). **Tartışma ve Sonuç:** Travmatik beyin yaralanmasını takiben 12 saat içerisinde Magnezyum Sülfat başlanmasının, nöroprotektif etki oluşturduğu görüşüyoruz.

Anahtar Kelimeler: Magnezyum Sülfat; Travmatik Beyin Yaralanması; Tedavi

Abstract

Object: The frequency of disability and mortality in traumatic brain injuries is high. However there are no proven pharmacologic therapies to prevent these injuries negative outcome. Magnesium plays central pathophysiological role in trumatic brain injuries. It has been shown that low magnesium levels were associated with these injuries. In this study, we investigate the effects of magnesium sulphate in traumatic brain injuries. Material and Methods: 60 patients, aged over 18, with traumatic brain injury that were admitted to intensive care unit in Antalya Education and Research Hospital between November 2008

Yazışma Adresi:

Çağatay ÖZDÖL
Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Beyin Cerrahi Kliniği,
Antalya, Türkiye
Telefon: +90-242-2494400
Faks: +90-242-2494462
e-mail: drcagatayozdol@gmail.com

and November 2016 were retrospectively analyzed. Results: 60 patients were included in this study (mean age 35.6±17.6 years, 53 male, 7 female). GCS scores were 5 at admission, 7 at the time of discharge in Magnesium Sulphate and control groups, and at the end of two months; it was 12 in Magnesium Sulphate group and 9 in control group (P<0.05). Duration of intensive care unit stay was 7 days in both groups. Surgical decompression was performed in 6 (20%) of the Magnesium Sulfate and in 8 of the control group (26.6%) (p=0.512). After 2 months patients treated with Magnesium, recovery was significantly better (p<0.05). Mortality after discharge within 1 month was 1 patient (3.33%) in Magnesium Sulfate group and 3 (10%) patients with control group (p<0.05). Conclusion: We think that administration of magnesium sulphate within 12 hours of traumatic brain injury may have neuroprotective effects.

Keywords: Magnesium sulfate; Traumatic brain injury; Treatment

Giriş

Travmatik beyin yaralanmaları (TBY) ani bir travmanın beyinde hasara neden olduğu durumlarda ortaya çıkar ve sık rastlanır. Bu yaralanmalara bağlı sakat kalma ve ölüm oranı yüksektir (1, 2). TBY'nin patofizyolojisi iki evrede ortaya çıkar. Birincil evre sırasında, biyomekanik hasarın doğrudan bir sonucu olarak etki bölgesinde lokalize veya yaygın nöronal ölüm vardır. Bu aşamada, beyin kan akışında bir azalma olur. Hipoksi ve beyin oksidatif metabolizma artışı ile iskemi görülür. Birincil evre, uzun vadeli etkiler ile bir sonraki ve geri çevrilemez ikincil evreyi harekete geçirir. Bu ikincil evre sırasında, biyokimyasal homeostatik yollar ve faktörlerdeki çeşitli dengesizlikler, geri dönüşü olmayan nöronal dejenerasyon ve ölümle sonuçlanan olayların artmasına katkıda bulunur. Birincil evre, tedavi edilemezken, ikincil evre teorik olarak tedaviye uygundur (2). Bununla birlikte TBY'nin zararlı sonuçlarına karşı koruma sağlamak için kesin olarak kanıtlanmış farmakolojik tedaviler bulunmamaktadır. Magnezyum TBY patofizyolojisinde merkezi bir rol oynamaktadır (3, 4). Magnezyum nöronları iskemik hasardan koruyabilir ve TBY sonrasında presinaptik eksitör nörotransmitterlerin salınımının inhibisyonu, N-Metil-D-Aspartat (NMDA) kanallarının ve voltaja duyarlı kalsiyum kanallarının bloklanması, presinaptik adozin potansiyasyonu ve kortikal yayılan depres-

yonun baskılanması dahil olmak üzere çeşitli mekanizmalar aracılığıyla nöronal sağ kalımı destekleyebilir (5). Buna ilave olarak, magnezyum vasküler düz kasın gevşemesine neden olmakta ve dolayısıyla potansiyel olarak serebral kan akışını artırmaktadır (5). Çalışmamızda TBY'de Magnezyum Sülfat tedavisinin iyileşme üzerine etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışma Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (19/11/2015 tarihli ve 68/3 sayılı karar). Kasım 2008 ve Kasım 2016 arasında Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi yoğun bakım ünitesine kabul edilen TBY olan 18 yaş ve üzeri 60 hasta geriye dönük olarak değerlendirildi. Travmayı takiben 12 saat içerisinde magnezyum sülfat verilmiş ve 5 gün süreyle tedaviye devam edilebilmiş hastalar çalışmaya dahil edildi. Dosyaların incelenmesinde 30 hastaya Magnezyum Sülfat'ın (Magnezyum Sülfat %15 Ampül, Biyofarma, İstanbul/Türkiye) literatür ile uyumlu olarak 50mg/kg bolus ve 8mg/kg/saat infüzyon dozunda devam ettirildiği görüldü (6). Magnezyum Sülfat tedavisi verilmemiş 30 hasta ise kontrol grubu olarak seçildi. Hastaların dosyalarının incelenmesinde Ocak 2013 tarihinden itibaren Magnezyum Sülfat tedavisinin tüm TBY olgularında rutin olarak kullanıldığı ve ayrıca Magnezyum Sülfat verilen gruptaki hastaların veya yakınlarının sözlü onayı alındığı tespit edildi. 18 yaşın altındakiler, spinal travma hastaları, travmayı takiben 12 saat içerisinde Magnezyum Sülfat alamayanlar, serum kreatin konsantrasyonları 1,25 mg/dl'den daha fazla olanlar, gebeler, erken dönemde ölenler çalışmaya dahil edilmedi. Hastalar hastaneye kabulde yaş, cinsiyet, Glasgow koma skoru (GKS), mevcut travmaları, cerrahi yapıp yapılmadığı, yoğun bakımda kalış süreleri hasta dosyaları, epikriz bilgileri, radyolojik görüntü ve raporları incelenerek kaydedildi. Veri doğruluğunu sağlamak için elde edilen bilgiler tek bir kişi tarafından kaydedildi. Sonuçlar, TBY'nin 2 ay sonrasında dosyasındaki mortalite ve Glasgow sonuç skoru (GSS) ile değerlendirildi.

İstatistiksel analizler SPSS 20.0 yazılım paketi (SPSS Inc, Chicago, Illinois, ABD) kullanılarak yapıldı. Değerlendirmeler Mann-Whitney U testi ve Ki-kare yöntemiyle gerçekleştirildi. P<0.05 anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Toplam 60 olgunun 53'ü erkek (%88), 7' si kadın (%12), ortalama yaş 35,6±17,6 (dağılım 2-80; ortanca 23) bulundu. Magnezyum Sülfat verilen grupta, 50mg/kg bolus ve 8mg/kg/saat infüzyon sonrasında serum magnezyum düzeylerinin 5mgr/gL (n= 1.8-2.6 mgr/dL) ve üzerinde olduğu tespit edildi. Kontrol grubunda ise serum magnezyum düzeylerinin 1.8 mgr/dL' den düşük olduğu izlendi.

GKS 5-15 aralığında değişmekteydi. Ortalama GKS 12±4 (ortanca 14) olarak bulundu. Elde ettiğimiz sonuçlar iki grupta başlangıçta ve taburculuk sırasında alınan GKS kayıtlarının yükselen bir paterne sahip olduğunu, ancak Magnezyum Sülfat grubunda istatistiksel olarak anlamlı olmadığını gösterdi (P> 0.05). Fakat 2. ay sonunda Magnezyum Sülfat verilen grupta GKS değerleri istatistiksel olarak anlamlı bulundu (P <0.05) (Tablo 1).

Tablo 1 Hastaların GKS' na göre dağılımı

GKS	MgSo4 Verilen Grup	MgSo4 Verilmeyen Grup
Başlangıç	5	5
Taburcu	7	7
60. gün	12	9

Diffüz aksonal yaralanma 25 (%42,3), travmatik subaraknoid kanama (SAK) 15 (%25,5), kontüzyon 20 (%32,2) olguda izlendi. Hastaların yoğun bakımda kalış süresi ortalama 7 gün tespit edildi. Magnezyum Sülfat alan hastaların 6' sının (%20), kontrol grubu hastaların ise 8'inin (%26,6) cerrahi olarak dekompresyon yapıldığı görüldü (p=0.512). Magnezyum Sülfat alan 30 hastanın 20' sinde (%66,6), kontrol grubundaki 30 hastanın ise 12' sinde (%40) 2. ayda iyileşme veya orta derecede bağımlı GSS sonuçları tespit edildi (p<0.05). (Tablo 2).

Magnezyum Sülfat alan 1 (%3.33) hastanın ve kontrol grubu olan 3 (%10) hastanın taburcu olduktan sonra takipleri sırasında öldüğü tespit edildi (p<0.05).

Tablo 2 Hastaların GSS'ye göre dağılımı

GSS	MgSo4 Verilen Grup	MgSo4 Verilmeyen Grup
İyileşme (5) Orta derecede bağımlı (4) İleri derecede bağımlı (3)	20	12
Yüksek kortikal fonksiyonlar yok (2) Ölüm (1)	1	3

Tartışma

Magnezyum normal fizyolojik süreçte, NMDA reseptörlerinin inhibitörüdür ve böylece kalsiyum akışını düzenler (7, 8). TBY' yi takip eden olaylar zincirinde, magnezyumun azalmasına bağlı NMDA reseptörlerinin homeostatik kontrolü kaybolur. Bu durum kalsiyum akışı, nöronal dejenerasyon ve hücre ölümü ile sonuçlanır (4). Yapılan bir çalışmada Magnezyum eksikliği, sıçanlarda plazma antioksidanlarında azalma, artmış lipid peroksidasyonu ve artmış oksidatif stres ile ilişkili bulunmuştur (9). Başka bir çalışmada ise koroner oklüzyon sırasında köpeklere magnezyum verilmesi reperfüzyon sırasında serbest radikallerin artışını azalttığı gösterilmiştir (9). Bu bulgular TBY sonrasında Magnezyum uygulamasının oksidatif stresi azalttığını doğrulamıştır (10).

TBY' de nörolojik hasarın azaltılmasında magnezyumun etkinliği konusunda moleküler mekanizmalar üzerinde çalışılmıştır. Tümör baskılayıcı gen TP53 (diğer adı p53), nöronal apoptozun bir düzenleyicisidir. Sıçanlarda beyin hasarından sonra korteks, talamus ve hipokampusta TP53 mRNA' sının yukarı regülasyonu gözlenmiştir (11). Magnezyum ile tedavi, beyin hasarı olan sıçanlarda TP53 geninin ve apoptozisin yukarı regülasyonunu azaltmıştır (12).

Memelilerin beyin astrositlerinde bulunan bir membran proteini olan Aquaporin-4, hücre su homeostazında önemli bir role sahiptir. Beyin hasarında Aquaporin-4

miktarı artar ve beyin ödeme neden olur. Yapılan bir çalışmada beyin hasarı olan sıçanlarda, magnezyumun, Aquaporin-4 seviyesini düşürdüğü ve böylelikle beyin ödemi azalttığı gösterilmiştir (13, 14).

İnsanlarda meydana gelen TBY' den sonra, total serum ve iyonize magnezyum konsantrasyonları azalmaktadır (15). Vink ve arkadaşlarının yaptığı iki çalışma, akut TBY sonucu hem beyin hem de serbest magnezyum konsantrasyonundaki azalmayı bildiren ilk çalışmalardır (16, 17). Bu yazarlar, serbest magnezyum konsantrasyonundaki azalmanın beyindeki hücrel hasarın bir göstergesi olduğunu ve önemli fonksiyonel sonuçlarla ilişkili olduğunu göstermiştir. TBY sonrasında birçok çalışmada beyindeki düşük magnezyum seviyeleri dünya çapında çok sayıda araştırmacı tarafından kapsamlı bir şekilde rapor edilmiştir (18-21). Magnezyum düşüşünün türlere veya yaralanma modeline bakılmaksızın gözlenmesi, magnezyum düşüşünün akut beyin hasarının evrensel bir özelliği olduğunu düşündürmektedir. Heath ve arkadaşları, sıçanlarda yaptıkları deneylerde yaralanmadan 24 saat sonrasına kadar magnezyum uygulandığında motor gelişimi önemli ölçüde iyileştirdiğini tespit etmişlerdir (22). Ayrıca travmadan 30 dakika sonra Magnezyum Sülfat uygulanması ile, 8 ve 12 saat sonra Magnezyum Sülfat uygulanması arasında istatistiksel olarak fark olmadığı, TBY sonrasında ilk 24 saatte Magnezyum Sülfat tedavisinin başlatılması için gereken kritik zaman aralığı olduğu sonucuna varmışlardır (22). Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak TBY takiben ilk 12 saatte Magnezyum Sülfat verilmeye başlandığı ve 5. güne kadar devam edildiği görülmektedir.

Sen ve arkadaşları TBY' de mannitol ve Magnezyum Sülfat' ın beraber kullanımının nöroprotektif etkili olabileceğini bildirmişlerdir (23). Salehpour ve arkadaşları ağır diffüz aksonal yaralanma sonrası Magnezyum Sülfat uygulamasının nöroprotektif rolü olabileceğini göstermişlerdir (6). Dhandapani ve arkadaşları TBY' lerde parenteral Magnezyum Sülfat' ın belirgin bir yan etki olmaksızın mortalite ve intraoperatif beyin şişmesi üzerinde bazı olumlu etkileri olduğunu ifade etmişlerdir (24). Zhang ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada TBY' li hastalara verilen Magnezyum Sülfat' ın nöroprotektif bir ajan olarak hareket edebileceği ve bu hastaların sonuçlarını iyileştirme eğilimi olduğunu bildirmişlerdir (25). Canavero ve arkadaşları, parenteral Magnezyum Sülfat uygulanan 32 şiddetli kafa travmalı hasta üzerinde yapılan kontrollü olmayan bir

çalışmada 6. ayda daha düşük mortalite fark etmişlerdir (26). Li ve arkadaşları yaptıkları bir meta-analizde, TBY sonrası Magnezyum Sülfat tedavisini umut verici olarak değerlendirmişlerdir (2).

Ancak Temkin ve arkadaşları orta veya şiddetli TBY' de verilen Magnezyum Sülfat' ın nöroprotektif olmadığını hatta olumsuz bir etkiye sahip olabileceğini söylemişlerdir (5).

Bu çalışma sonuçları, literatürde yayımlanan bulgular ile uyumludur. Çalışmamızda TBY' si sonrasında magnezyum sülfat verilmiş hastalarda GKS sonuçlarının 2. ayın sonunda kontrol grubu hastalara göre daha yüksek olduğunu bulduk. Magnezyum sülfat almış hastaların %66' sında iyileşme veya orta derecede bağımlı GSS sonuçları, kontrol grubunda ise %40'ında iyileşme saptadık. Hastaların yoğun bakımda kalış süreleri ve cerrahi dekompresyon ihtiyaçlarını benzer bulduk. Taburcu olduktan sonra takiplerde kontrol grubu hastaların %10'unun öldüğü, magnezyum sülfat verilen hastaların ise sadece %3'ünün öldüğünü saptadık. Sonuçlarımız, nörolojik olarak iyileşmenin TBY sonrası 12 saat içinde Magnezyum Sülfat uygulanmasından kaynaklandığını düşündürmektedir.

Çalışmanın birtakım kısıtlamaları mevcuttur. Öncelikli olarak çalışmanın retrospektif yapılmış olması, elde edilen bilgilerin kısıtlılığı, hastaların homojenize olmaması yazının bilimsel değerini düşürmekle beraber TBY' li hastaları takip etme açısından yol gösterici bir yöntem olarak kullanılabilir.

Sonuç

TBY sonrasında verilen Magnezyum sülfat iyileşme üzerine olumlu etkiler gösterip morbidite ve mortaliteyi azaltır.

Kaynaklar

1. Kızılıçık N, Çelikoğlu E, Keleştemur T, Köner Ö, İş M, Bilgen S, et al. Comparing effects of intraventricular hypertonic saline and magnesium sulfate application on diffuse brain injury in rats. J Turk Soc Intens Care 2017;15:34-8.
2. Li W, Bai Y, Li Y, Liu K, Wang M, Xu G, et al. Magnesium sulfate for acute traumatic brain injury. J Craniofac Surg 2015;26(2):393-8.

3. McIntosh TK. Novel pharmacologic therapies in the treatment of experimental traumatic brain injury: a review. *J Neurotrauma*. 1993;10(3):215-61.
4. van den Heuvel C, Vink R. The role of magnesium in traumatic brain injury. *Clin Calcium*. 2004;14(8):9-14.
5. Temkin N, Anderson G, Winn H, Ellenbogen R, Britz G, Schuster J, et al. Magnesium sulfate for neuroprotection after traumatic brain injury: a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2007;6(1):29-38.
6. Salehpour F, Shakeri M, Ahmadvand A, Vafae R, Jafari R, Safaiyan A. Magnesium sulfate effect on the clinical course and GCS of patients with a severe diffuse axonal injury. *J Paramed Sci* 2012;3(4):2-6.
7. Altura B, Altura B. Magnesium ions and contraction of vascular smooth muscles: relationship to some vascular diseases. *Fed Proc*. 1981;40:2672-9.
8. Garfinkel L, Garfinkel D. Magnesium regulation of the glycolytic pathway and the enzymes involved. *Magnesium*. 1985;4(2-3):60-72.
9. Garcia LA, Dejong SC, Martin SM, Smith RS, Buettner GR, Kerber RE. Magnesium reduces free radicals in an in vivo coronary occlusion-reperfusion model. *J Am Coll Cardiol*. 1998;32(2):536-9.
10. Cernak I, Savic VJ, Kotur J, Prokic V, Veljovic M, Grbovic D. Characterization of plasma magnesium concentration and oxidative stress following graded traumatic brain injury in humans. *J Neurotrauma*. 2000;17(1):53-68.
11. Napieralski JA, Raghupathi R, McIntosh TK. The tumor-suppressor gene, p53, is induced in injured brain regions following experimental traumatic brain injury. *Brain Res Mol Brain Res* 1999;71:78-86.
12. Lee JS, Han YM, Yoo DS, Choi SJ, Choi BH, Kim JH, et al. A molecular basis for the efficacy of magnesium treatment following traumatic brain injury in rats. *J Neurotrauma*. 2004;21(5):549-61.
13. Ghabriel MN, Thomas A, Vink R. Magnesium restores altered aquaporin-4 immunoreactivity following traumatic brain injury to a pre-injury state. *Acta Neurochir Suppl*. 2006;96:402-6.
14. Okiyama K, Smith DH, Gennarelli TA, Simon RP, Leach M, McIntosh TK. The sodium channel blocker and glutamate release inhibitor BW1003C87 and magnesium attenuate regional cerebral edema following experimental brain injury in the rat. *J Neurochem*. 1995;64(2):802-9.
15. Memon Z, Altura B, Benjamin J, Cracco R, Altura B. Predictive value of serum ionized but not total magnesium levels in head injuries. *Scand J Clin Lab Invest*. 1995;55:671-7.
16. Vink R, McIntosh TK, Demediuk P, Weiner MW, Faden A. Decline in intracellular free Mg²⁺ is associated with irreversible tissue injury after brain trauma. *J Biol Chem*. 1988;263(2):757-61.
17. Vink R, McIntosh TK, Demediuk P, Faden A. Decrease in total and free magnesium concentration following traumatic brain injury in rats. *Biochem Biophys Res Commun* 1987;149:594-9.
18. Cernak I, Radosevic P, Malicevic Z, Savic J. Experimental magnesium depletion in adult rabbits caused by blast overpressure. *Magnes Res*. 1995;8(3):249-59.
19. Heath DL, Vink R. Traumatic brain axonal injury produces sustained decline in intracellular free magnesium concentration. *Brain Res*. 1996;738(1):150-3.
20. Smith DA, Connick JH, Stone TW. Effect of changing extracellular levels of magnesium on spontaneous activity and glutamate release in the mouse neocortical slice. *Br J Pharmacol*. 1989;97(2):475-82.
21. Suzuki M, Nishina M, Endo M, Matsushita K, Tetsuka M, Shima K, et al. Decrease in cerebral free magnesium concentration following closed head injury and effects of VA-045 in rats. *Gen Pharmacol*. 1997;28(1):119-21.
22. Heath DL, Vink R. Delayed therapy with magnesium upto 24h following traumatic brain injury improves motor outcome. *J Neurosurg* 1999;90(3):504-9.
23. Sen AP, Gulati A. Use of magnesium in traumatic brain injury. *Neurotherapeutics*. 2010;7(1):91-9.
24. SS Dhandapani AG, S Vivekanandhan, BS Sharma, AK Mahapatra. Randomized controlled trial of magnesium sulphate in severe closed traumatic brain injury. *Indian J Neurotrauma*. 2008;5(1):27-33.
25. Zhang S, Li J, Zhi D. A study of the effect of extrinsic ionized magnesium treatment in the patients with severe traumatic brain injury. *Chin J Neurosurg* 2006;2:76-9.
26. Canavero S, Bonicalzi V, Narcisi P. Safety of magnesium-lidocaine combination for severe head injury: the Turin lidomag pilot study. *Surg Neurol*. 2003;60(2):165-9.