

Subaraknoid Kanamada Magnezyum Sülfat Tedavisinin Vazospazm Üzerine Etkisinin Araştırılması

Effects of Magnesium Sulfate Therapy on Vasospasm in Subarachnoid Hemorrhage

Çağatay Özdöl

Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Beyin Cerrahisi Kliniği, Antalya, Türkiye

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Subaraknoid kanamada vazospazm etkilerini azaltmada Magnezyum Sülfat tedavisinin etkinliğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Ocak 2012 ve Aralık 2013 arasında X Hastanesi'ne kabul edilen subaraknoid kanaması olan 36 hastanın dosyaları geriye dönük olarak incelendi.

BULGULAR: 18 yaşın altındakiler, kanamanın ardından 4 gün içerisinde ilaç alamayanlar (Magnezyum Sülfat grubunda), serum kreatin konsantrasyonları 1,25 mg/dl'den daha yüksek olanlar, gebeler, erken dönemde ölenler çalışmaya dahil edilmedi. Magnezyum Sülfat verilen 14 hasta ve Magnezyum Sülfat verilmeyen 14 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların 10' u kadın, 18' i erkekti. Yaş ortalaması 52±14 olarak bulundu. Sonuçlar, subaraknoid kanamanın 3 ay sonrasında dosyasındaki Modifiye Rankin Skalası verilerine göre değerlendirildi. Magnezyum Sülfat verilen hastalarda iyileşme üzerine anlamlı etki saptandı.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Subaraknoid kanama sonrasında kanamayı takiben 4 gün içerisinde başlanan ve 2 hafta süreyle Magnezyum Sülfat verilmesinin, verilmemesine oranla vazospazm etkilerini azalttığı yönündedir.

Anahtar Kelimeler: Magnezyum Sülfat, Subaraknoid kanama, Tedavi, Vazospazm

ABSTRACT

INTRODUCTION: To investigate the effect of magnesium sulfate on vasospasm in patients with subarachnoid hemorrhage

METHODS: In X Hospital, consecutive 36 patients admitted with subarachnoid hemorrhage between January 2012 and December 2013 consisted the study population and patient records were analysed in retrospective manner.

RESULTS: Patients under 18 years old, serum creatinine levels above 1.25mg/dl, those pregnant and those die early in the course of the study were excluded from the study. Fourteen patients that were given magnesium sulfate and fourteen patients who were not given were included in the study. There were 10 women, 18 men. The average age was 52±14 years. The outcomes based on Modified Rankin Scores were evaluated 3 months after SAH. Significant improvement was detected in the patients who were administrated of magnesium sulfate.

DISCUSSION AND CONCLUSION: Admsitration of magnesium sulfate in patients with subarachnoid hemorrhage within 4 days and lasting 2 weeks, may reduce the effects of vasospasm.

Keywords: Magnesium Sulfate, Subarachnoid Hemorrhage, Bleeding, Treatmet, Vasospasm

İletişim / Correspondence:

Dr. Çağatay ÖZDÖL

Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Beyin Cerrahisi Kliniği, Antalya, Türkiye

E-mail: drcaगतayozdol@gmail.com

Başvuru Tarihi: 11.04.2016

Kabul Tarihi: 22.08.2016

GİRİŞ

Subaraknoid kanama (SAK) birçok nedene bağlı, her yaşta görülebilen ve hayatı tehdit eden akut serebrovasküler bir olaydır. Ani ölümler içerisinde kalp hastalıklarından sonra ikinci sırada yer almaktadır (1). Subaraknoid kanamanın en sık nedeni travmalardır; spontan subaraknoid kanamaların en sık nedeni ise % 75-80 sıklıkla anevrizmalardır (2). Arteriovenöz malformasyonlar, kanama diyatezleri ve sistemik hastalıklar, antikoagülan ve antiagregan ilaç kullanımı ise diğer nedenler arasında yer alır (2,3).

Şiddetli baş ağrısı, ense sertliği ve bulantı-kusma SAK'ın karakteristik klinik üçlüsünü oluşturur. Klinik tablo kanamanın yeri, miktarı, genişliği ve gelişen komplikasyonlara bağlı olarak değişir. SAK'ın klinik seyri en sık gözlenen komplikasyon vazospazmdır (4). Vazospazm sonucu gelişen iskemi, tıbbi, cerrahi ve endovasküler tedavilerdeki mevcut gelişmelere rağmen SAK' da nörolojik morbidite ve mortalitenin önemli sebeplerinden biridir.

SAK'da klinik özelliklerin ve nörolojik bulguların komplikasyonlar nedeniyle çok sık değişmesi ve vazospazmın yüksek oranda görülmesi sebebiyle birçok merkezde koruyucu tedavi protokolleri uygulanmaktadır. Beyin hasarı, beyin iskemisi ve deneysel SAK modelleri kullanılarak elde edilen kanıtlar Magnezyum Sülfatın nöroprotektif ajan olarak bir rolü olabileceğine işaret etmektedir.

Çalışmamız, SAK geçiren hastalara Magnezyum Sülfat verilmesinin vazospazm etkilerini azalttığı savını araştırmak üzere tasarlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Ocak 2012 ve Aralık 2013 arasında X Hastanesine kabul edilen ve SAK tanısı konulan 36 hastanın dosyaları geriye dönük olarak incelendi. Çalışmanın tamamı X Hastanesi klinik araştırmalar etik kurulu tarafından belirlenen kurallar ve prosedürler doğrultusunda, gerekli onay (19.11.2015 tarih ve 68/2 numaralı karar) alındıktan sonra ve Helsinki Deklarasyonu prensiplerine uygun olarak yürütüldü. Kanamayı takiben 4 gün içerisinde Magnezyum Sülfat tedavisi başlanan toplam 14 hasta çalışmaya dahil edildi. Dosyaların incelenmesinde Magnezyum Sülfat (Magnezyum

Sülfat % 15 Ampul, Biofarma, İstanbul/Türkiye) tedavisinin literatür ile uyumlu olarak 50mg/kg bolus ve 8mg/kg/saat infüzyon şeklinde başlandığı ve 2 hafta süreyle 8mg/kg/saat dozunda devam ettirildiği görüldü. 14 hasta ise Magnezyum Sülfat tedavisi verilmeyen kontrol grubu olarak seçildi. Hastaların dosyalarının incelenmesinde Ocak 2013 tarihinden itibaren magnezyum sülfat tedavisinin tüm SAK olgularında rutin olarak kullanıldığı ve ayrıca Magnezyum Sülfat verilen gruptaki hastaların ve/veya yakınlarının sözlü onayı alındığı görüldü. Anjiyografisi normal olan SAK'lar, 18 yaşın altındakiler, kanamanın ardından 4 gün içerisinde ilaç alamayanlar (Magnezyum Sülfat grubunda), serum kreatin konsantrasyonları 1,25 mg/dl'den daha fazla olanlar, gebeler, erken dönemde ölenler çalışmaya dahil edilmedi. Gruplar ki-kare testi kullanılarak karşılaştırıldı. İstatistiksel analizler SPSS 20.0 yazılım paketi (SPSS Inc, Chicago, Illinois, ABD) kullanılarak yapıldı ve p <0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Hastaların ortalama yaşı 52±14 bulundu (Tablo 1).

Tablo 1: Hastaların yaş, cinsiyet ve tedavi almalarına göre dağılımı

| | |
|----------------------------------|-------|
| Toplam Hasta | 28 |
| Magnezyum Sülfat Verilen Grup | 14 |
| Magnezyum Sülfat Verilmeyen Grup | 14 |
| Erkek Hasta | 18 |
| Kadın Hasta | 10 |
| Ortalama Yaş | 52±14 |

Anevrizma tanısının diagnostik anjiyografi ve/veya BT anjiyografi ile konulduğu öğrenildi. Hastaların tamamının anevrizmaları ilk 5 gün içinde ameliyat edilerek kapatıldığı tespit edildi. Tüm anevrizmaların anterior dolaşımında olduğu görüldü (Tablo 2).

Tablo 2: Anevrizmaların lokalizasyona göre dağılımı

| Anevrizma Lokalizasyonu | n |
|------------------------------------|----|
| Anterior Komünikan Arter | 12 |
| Orta Serebral Arter | 10 |
| Posterior Komünikan Arter | 2 |
| İnternal Karotid Arter Bifurkasyon | 4 |

4 hastada çoklu anevrizma görüldü. Hastaların ortalama yoğun bakımda kalma süreleri 11,3±6 gün olarak tespit edildi. Mortalite görülmedi.

Hastalar, Dünya Nöroşirürji Dernekleri Federasyonu subaraknoid kanama derecelendirmesi

(WFNS) ölçeğine göre değerlendirildi. Onüç hasta WFNS I, yedi hasta WFNS II, iki hasta WFNS III, dört hasta WFNS IV ve iki hasta WFNS V olarak tespit edildi. WFNS I, II, III olanlar iyi nörolojik tablo ve WFNS IV veya V olanlar kötü nöroloji tablo olarak sınıflandırıldı (Tablo 3).

Tablo 3: Hastaların WFNS skoruna göre dağılımı

| WFNS Skoru | Toplam Hasta | MgSo4 Verilen Grup | MgSo4 Verilmeyen Grup |
|------------|--------------|--------------------|-----------------------|
| WFNS 1 | 13 | 7 | 6 |
| WFNS 2 | 7 | 3 | 4 |
| WFNS 3 | 2 | 1 | 1 |
| WFNS 4 | 4 | 2 | 2 |
| WFNS 5 | 2 | 1 | 1 |

Hastaların tamamının ameliyat öncesi bilgisayarlı beyin tomografi (BBT) ve ameliyat sonrası 48-72 saat içerisinde çekilen kontrol BBT'leri karşılaştırıldı. Magnezyum verilen grupta 2 hastada, Magnezyum verilmeyen grupta ise 7 hastada yeni hipodansite izlendi (Tablo 4).

Tablo 4: Hastaların BT de yeni hipodansite görülmesine göre dağılımı

| | |
|-------------------------|---------|
| BT' de Yeni Hipodansite | 9 Hasta |
| MgSo4 Verilen Grup | 2 Hasta |
| MgSo4 Verilmeyen Grup | 7 Hasta |

Hastalar SAK başlangıcından üç ay sonra kontrole çağrıldığı ve yaşam tarzındaki kısıtlamalara odaklanan 6 puanlı iş görmezlik ölçeği modifiye Rankin Skalası (mRS) (Tablo 5) kullanarak değerlendirildiği tespit edildi (Tablo 6).

Tablo 5: Modifiye Rankin Skalası (mRS)

| | |
|---|--|
| 0 | Hiç semptom yok |
| 1 | Belirgin sakatlık yok, semptomlara rağmen hasta günlük aktivitelerini ve görevlerini yerine getirebiliyor |
| 2 | Hafif sakatlık; geçmişte yaptığı bütün olağan görev ve aktiviteleri yapamıyor ama yardım olmaksızın kendi işlerini yapabiliyor |
| 3 | Orta derecede sakatlık; kendi işlerini görmek için kısmen yardıma ihtiyacı var, ama kendi başına yardımsız yürüyebiliyor |
| 4 | Ağır sakatlık; yardımsız yürüyemiyor ve yardımsız bedensel ihtiyaçlarını karşılayamıyor |
| 5 | Çok ağır sakatlık; yatağa bağımlı, inkontinan ve devamlı bakıma ve dikkate muhtaç |
| 6 | Ölüm |

Tablo 6: Hastaların Modifiye Rankin Skalası' na (mRS) göre dağılımı

| mRS | MgSo4 Verilen Grup | MgSo4 Verilmeyen Grup |
|---------------------------|--------------------|-----------------------|
| Kötü Sonuç (>3) | 3 | 6 |
| Tamamen İyileşme | 6 | 2 |

Magnezyum verilen grupta 3. ayda mRS' da kötü sonuç oranının ortalama %25 azaldığı tespit edildi. Magnezyum verilen grupta 6 hasta, verilmeyen grupta ise 2 hasta tamamen normal olarak değerlendirildi (mRS:0). Tamamen normal olarak değerlendirilen 6 hastanın WFNS skoru 1-3 arasında, 2 hastanın WFNS skoru 4-5 arasında olduğu görüldü (Tablo 7).

Tablo 7: Hastaların WFNS skoruna göre mRS değerleri

| WFNS skoru | mRS:0 | mRS>3 |
|------------|-------|-------|
| WFNS 1-3 | 6 | 3 |
| WFNS 4-5 | 2 | 6 |

Magnezyum sülfat verilmeyen grupta 7 hastada (%50) ameliyat sonrasında BT' de yeni hipodansite görüldü. Magnezyum verilen grupta ameliyat sonrası hipodansitenin %30 oranında azaldığı tespit edildi. Sonuç olarak Magnezyum verilen hastalarda iyileşme üzerine istatistiksel olarak anlamlı etki saptandı (p<0,05).

TARTIŞMA

Vazospazm, kanamayı takiben gelişen ve çeşitli derecelerde beyin damarlarının daralması ile karakterize mortalitesi ve morbiditesi yüksek fizyopatolojik bir olaydır.

Beyin damarlarının ilerleyici daralmasıyla birlikte gelişen iskemik belirti ve bulguların oluşturduğu sendrom olarak tanımlanan vazospazmın saptanmasında yapılacak başlıca incelemeler BBT, transkraniyal doppler ultrasonografi ve anjiografidir (5). BBT ile değerlendirildiğinde serebral enfarktüs oranı % 24-35 olarak bildirilmekte, bu oran Manyetik Rezonan Görüntüleme (MRG) ile % 81'e ulaşmaktadır. BBT' de serebral enfakt vasküler besleme alanlarında ortaya çıkan yeni hipodans alanlar olarak tanımlanmaktadır. Rabinstein ve ark. tarafından 142 subaraknoid kanamalı hasta üzerinde yaptığı bir çalışmada hastaların % 39' unda serebral enfakt tespit edilmiştir (6). Serebral enfakt gelişen hastaların % 89' unda ise semptomatik vazospazm tespit edilmiştir (6).

SAK' a bağlı kan-beyin bariyerinde (KBB) belirgin geçirgenlik artışı olduğu, klinik ve deneysel çalışmalarla gösterilmiştir (7). Bu patolojik bulgunun, beyin ödemi gelişimi ve mikrosirkülasyondaki değişikliklerle birlikte, SAK' ın erken döneminde izlenen klinik bulgulardan da sorumlu olabileceği düşünülmüştür (8).

SAK' ın erken döneminde KBB' de geçirgenlik artışının sebeplerinin intrakraniyal basınç artışı, hipertansiyon, beyin ödemi, serebral kan akımının azalması ve beyin metabolizmasının bozulması, subaraknoid aralıkta bulunan kan yıkım ürünlerinin doğrudan mikrodamarlar üzerine etkisi ve serbest radikal oluşumunun başlaması ile tetiklenen mikrovasküler lipit peroksidasyonu olabileceği düşünülmektedir (7)

Deneysel sonuçlar, SAK' ın akut dönemde ortaya çıkan vazokonstrüksiyona bağlı ekstrasellüler glutamat artışı ile sekonder iskemik beyin hasarına neden olabileceğine dikkat çekmiştir (9)

Beyin hasarı, serebral iskemi ve SAK deneysel modelleri kullanılarak elde edilen kanıtlar Magnezyum Sülfatın nöroprotektif ajan olarak bir rolü olabileceğine işaret etmektedir.

Güncel uygulamalar, Magnezyum Sülfat infüzyonunun SAK olan hastalarda serebral vazospazm olaylarını azalttığını ve sonuçları iyileştirdiğini ileri sürmektedir (10). İn-vitro domuz karotid arteri modeli kullanılarak gerçekleştirilen deneysel çalışmada, Magnezyum Sülfat vazospazm olan hastaların beyin omurilik sıvısı (BOS) tarafından ortaya çıkarılan kontraksiyon sonrası tansiyonda doz bağlantılı bir düşüş sağlanmıştır (11). Diğer bir deneyde, fareler orta serebral arter oklüzyon ve reperfüzyonuna tabi tutulmuştur. Reperfüzyon başlangıcında Magnezyum Sülfat kullanımı, elektrofizyolojik ve nörolojik iyileşmeyi hızlandırarak beyin enfarktını azaltmıştır (12). Magnezyum Sülfatın serebral vazospazmı olan hastalarda oluşabilecek reperfüzyon hasarlarını azalttığı yönündeki hipotezi kontrol etmek için randomize, çift kör, plasebo-kontrollü çok merkezli bir çalışma gerçekleştirilmiştir (13). Bu çalışmada, Magnezyum Sülfat tedavisinin anevrizmal SAK' ı olan hastalarda gecikmiş serebral iskeminin azalma sıklığını incelemişlerdir. Magnezyum Sülfat, tedavisi gecikmiş serebral iskemi riskini %34

azaltmıştır. Gecikmiş serebral iskemi, Magnezyum Sülfat tedavisi alan hastaların %16'ında ve plasebo tedavisi alan hastaların %24'ünde görülmüştür. 3 ay içinde, Magnezyum Sülfat grubundaki 18 hasta, plasebo grubundaki 6 hastaya kıyasla tamamen normal olarak değerlendirilmiştir (mRS:0). Magnezyum Sülfatın SAK sonrası serebral vazospazm üzerindeki etkilerini değerlendiren bir diğer randomize klinik çalışmada, araştırmacılar klinik vazospazm olaylarında azalma (%24'e karşılık %54) ve 3 aydan sonra sonuçlarda iyileşme eğilimi belirlemişlerdir (10). SAK sonrası gecikmiş iskemik nörolojik defisit önlenmesine ilişkin olarak Magnezyum Sülfat ve nimodipinin etkilerinin karşılaştırması, bir klinik çalışmada incelenmiştir (14). Bir diğer klinik çalışmada, Magnezyum Sülfat vazospazm sıklığına herhangi bir etki etmemiş ancak Magnezyum Sülfat kullanımı morbiditeyi ve hastanede kalış süresini azaltmıştır (15). Literatürde son olarak 2014 yılında yayınlanan bir sistematik derlemede Glasgow çıkış skoru ve mRS' na göre yapılan risk oranı değerlendirmesinde; ölüm oranının azalmasında istatistiksel olarak magnezyum tedavisinin etkili olmadığı ancak geç dönem iskemik defisit gelişimini önlemede ve transkraniyal dopplerde vazospazm tespit edilmesinde etkili olduğu sonucuna varılmıştır (16).

Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak subaraknoid kanama sonrasında kanamayı takiben 4 gün içerisinde ve 2 hafta süreyle Magnezyum Sülfat verilmesinin, verilmemesine oranla vazospazm etkilerini azalttığı izlenmiştir.

Çalışmanın kısıtlılığı olduğu görülmüştür. Öncelikle verilerin geriye doğru toplanmasında tüm hastalara anjiyografi, dopler gibi bazı tetkiklerin yapıp yapılmadığına, yapıldı ise de sonuçlarına ulaşılamamıştır. Bu nedenle değerlendirme sistem kayıtlarındaki tomografi sonuçlarına göre yapılmıştır. Bu da yazının bilimsel değerini düşürmekle beraber hastayı takip etme açısından yol gösterici bir yöntem olarak kullanılabileceği düşünülebilir.

Sonuç olarak Magnezyum Sülfatın periferik kullanımının merkezi sinir sistemine nasıl etki ettiği ve ne zaman nöroprotektif etkilerinin ortaya

çıkacağı belli değildir. Konuyla ilgili daha derinlemesine ve geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Çomoğlu S, Erdemoğlu AK. Subaraknoid Kanama ve Vazospazm. Van Tıp Dergisi 1998; 5:111-13.
2. Selcuki D, Selcuki M. Aneurysmal Subarachnoidal Hemorrhage. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2005; 5:43-8.
3. Yasargil MG, Fox J. The microsurgical approach to intracranial aneurysms. Surg Neurol 1975; 3:7-14.
4. Solaroğlu İ. Subaraknoid Kanama Sonrasında Erken Beyin Hasarının Moleküler Mekanizmaları. Türkiye Klinikleri J Neurosurg-Special Topics 2009; 2:22-8.
5. Mascia L, Del Sorbo L. Diagnosis and management of vasospasm. F1000 Med Rep 2009; 29:1-4.
6. Rabinstein AA, Weigand S, Atkinson JL, et al. Patterns of cerebral infarction in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Stroke 2005; 36: 992-97.
7. Germanò A, d'Avella D, Imperatore C, et al. Time-Course of Blood-Brain Barrier Permeability Changes After Experimental Subarachnoid Haemorrhage. Acta Neurochir (Wien) 2000; 142:575-81.
8. Joshita H, Kassel NF, Sasaki T. Blood-brain barrier disturbance following subarachnoid haemorrhage in rabbits. Stroke 1990; 21:1051-58.
9. Bederson JB, Levy AL, Ding WH, et al. Acute vasoconstriction after subarachnoid hemorrhage Neurosurgery 1998; 42:352-62.
10. Wong GK, Chan MT, Poon WS, et al. Magnesium therapy within 48 hours of an aneurysmal subarachnoid hemorrhage: neuropanacea. Neurol Res 2006; 28:431-435.
11. Pyne GJ, Cadoux-Hudson TA, Clark JF. Magnesium protection against in vitro cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. Br J Neurosurg 2001; 15:409-15.
12. Marinov MB, Harbaugh KS, Hoopes PJ, et al. Neuroprotective effects of preischemia intraarterial magnesium sulfate in reversible focal cerebral ischemia. J Neurosurg 1996; 85:117-24.
13. Van den Bergh WM, Algra A, van Kooten F, et al. Magnesium sulfate in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a randomized controlled trial. Stroke 2005; 36:1011-15.
14. Schmid-Elsaesser R, Kunz M, Zausinger S, et al. Intravenous magnesium versus nimodipine in the treatment of patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a randomized study. Neurosurgery 2006; 58:1054-65.
15. Prevedello DM, Cordeiro JG, de Morais AL, et al. Magnesium sulfate: role as possible attenuating factor in vasospasm morbidity. Surg Neurol 2006; 65:14-21.
16. Reddy D, Fallah A, Petropoulos JA, et al. Prophylactic Magnesium Sulfate for Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Systematic Review and Meta-analysis. Neurocrit Care 2014; 21:356-64.