

# TRAVMATİK SPİNAL KORD LEZYONLARINDA MEDİKAL TEDAVİ

Dr.Hakan BOZKUŞ

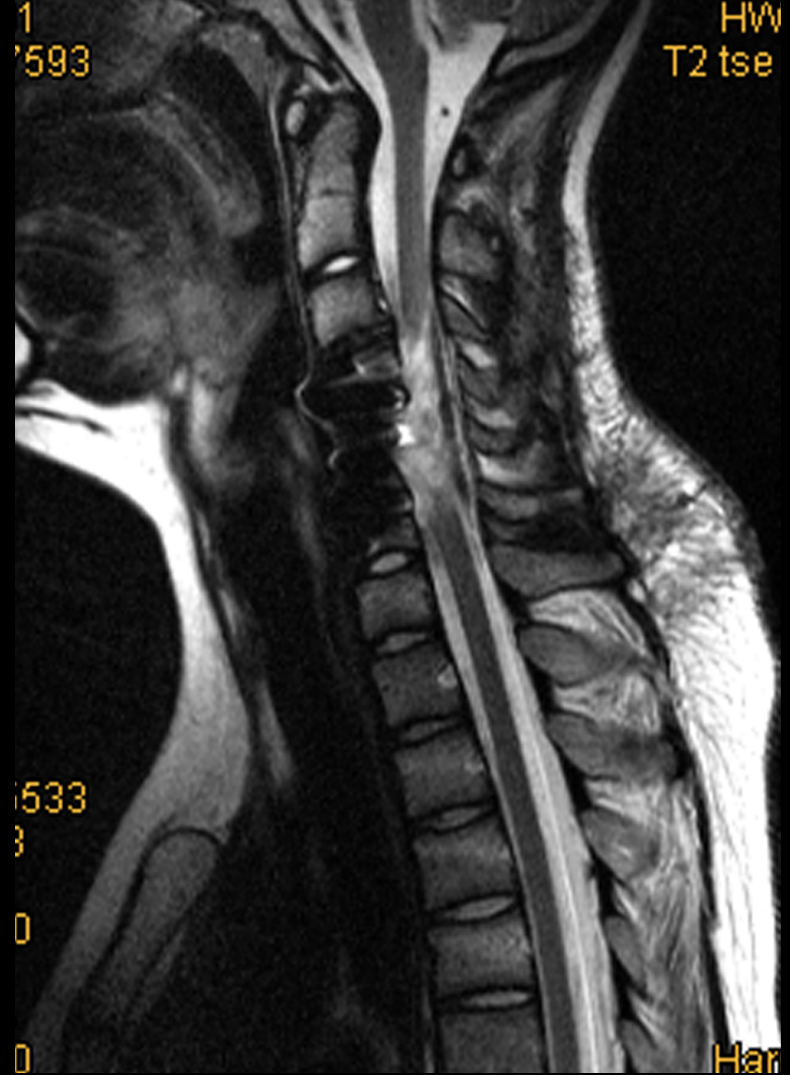
 VKV Amerikan Hastanesi, Nöroşirurji Bölümü

# Omurilik Hasarı

- Birincil hasar
- İkincil hasar
  - Sistemik değişiklikler (bradikardi, hipotansiyon, v.b)
  - Lokal damarsal değişiklikler (mikrosirkülasyon ve otoregulasyonun bozulması)
  - Hücre içi biyokimyasal değişiklikler (Ca, Na, glutamat, noradrenalin, dopamin, araşidonik asit, serbest radikaller, lipid peroksidasyonu, endojen opioidler, sitokinler)
  - Ödem
  - Enerji metabolizmasının bozulması

# Omurilikteki Akut Hasar

- Hasar bölgesi
  - gri cevher daha fazal etkilenir
  - hasarın rostral ve kaudal yayılımı
- Kesi derecesi
  - kontüzyon/ kist
  - maserasyon
  - laserasyon
  - solid yaralanma
- Büyük damar oklüzyonu
- Akson ve myelin kılıf hasarı



# Omurilikteki Kronik Hasar

- Makrofajlar > fagositoz > sitokinler (IL-1) > anjiogenez
- İnfarkt, nekroz
- Myelomalazi
- Syringomyeli
- Aksonal dejenerasyon/demyelinizasyon

# İlaç Tedavisi

## İKİNCİL HASAR SEBEPLERİNE YÖNELİK

- Metilprednizolon
- Trilazad mesilat
- GM-1 gangliozyd
- Nalokson
- Eksitator aminoasid blokerleri
- Ca kanal blokerleri
- K kanal blokerleri
- Serbest radikal tutucuları
- Nörotransmitter agonist/antagonistleri
- Melatonin

# Metilprednizolon

- Lipid peroksidasyonu azaltması
- İntra/ekstrasellulur Ca akımını kontrol etmesi
- Asid-baz dengesine olumlu etkisi
- Na-K ATPaz aktivasyonu
- Omurilik kan akımını arttırması
- Nörofilaman ve aksonal dejenerasyonu azaltması
- PG F2a ve tromboksan üretimini azaltması

# Metilprednizolon

- Doz-yanıt eğrisi çalışması ile optimal doz; travmadan sonra ilk 8 saat içerisinde 30mg/kg İ.V

Braugler JM ve ark., J Neurosurg, 1984  
Hall ED ve ark., J Neurosurg, 1984

# Metilprednizolon

## • NASCIS I

- Travma sonrası 48 saat içerisinde 100mg/24 saat veya 1000mg/24 saat metilprednizolon 10 günlük süre ile kullanımı

## ELEŞTİRİ ?

- plasebo grup yok
- doz düşük
- uygulama 24 saatten fazla
- iki tedavi dozu arasında etkinlik açısından fark yok

# NASCIS II

J Neurosurg 76:23-31, 1992

## Methylprednisolone or naloxone treatment after acute spinal cord injury: 1-year follow-up data

### Results of the second National Acute Spinal Cord Injury Study

MICHAEL B. BRACKEN, PH.D., MARY JO SHEPARD, M.P.H., WILLIAM F. COLLINS, JR., M.D., THEODORE R. HOLFORD, PH.D., DAVID S. BASKIN, M.D., HOWARD M. EISENBERG, M.D., EUGENE FLAMM, M.D., LINDA LEO-SUMMERS, M.P.H., JOSEPH C. MAROON, M.D., LAWRENCE F. MARSHALL, M.D., PHANOR L. PEROT, JR., M.D., JOSEPH PIEPMEIER, M.D., VOLKER K. H. SONNTAG, M.D., FRANKLIN C. WAGNER, JR., M.D., JAMES L. WILBERGER, M.D., H. RICHARD WINN, M.D., AND WISE YOUNG, M.D.

*Coordinating Center, National Spinal Cord Injury Study, Department of Epidemiology and Public Health, Yale University Medical School, New Haven, Connecticut*

✓ The 1-year follow-up data of a multicenter randomized controlled trial of methylprednisolone (30 mg/kg bolus and 5.4 mg/kg/hr for 23 hours) or naloxone (5.4 mg/kg bolus and 4.0 mg/kg/hr for 23 hours) treatment for acute spinal cord injury are reported and compared with placebo results. In patients treated with methylprednisolone within 8 hours of injury, increased recovery of neurological function was seen at 6 weeks and at 6 months and continued to be observed 1 year after injury. For motor function, this difference was statistically significant ( $p = 0.030$ ), and was found in patients with total sensory and motor loss in the emergency room ( $p = 0.019$ ) and in those with some preservation of motor and sensory function ( $p = 0.024$ ). Naloxone-treated patients did not show significantly greater recovery. Patients treated after 8 hours of injury recovered less motor function if receiving methylprednisolone ( $p = 0.08$ ) or naloxone ( $p = 0.10$ ) as compared with those given placebo. Complication and mortality rates were similar in either group of treated patients as compared with the placebo group. The authors conclude that treatment with the study dose of methylprednisolone is indicated for acute spinal cord trauma, but only if it can be started within 8 hours of injury.

# Metilprednizolon

- NASCIS II (1 yıllık takip, 487 hasta)
  - Travma sonrası ilk 8 saat içerisinde 30mg/kg bolus I.V, kalan 23 saat içerisinde 5.4 mg/kg İ.V infuzyon ile motor ve duysal kazanım sağlanabiliyor
  - Nalokson (5.4 mg/kg bolus İ.V, kalan 23 saat içerisinde 4 mg/kg/saat infuzyon) ile anlamlı nörolojik düzelme yok

# Trilazad Mesilat (Lazaroidler)

- 21-aminosteroid
- Steroidlerin yan etkisi yok
- Lipid peroksidasyonunu inhibe eder
- İyonik demir ile şelasyon yapıyor
- Hidrojenperoksit ve süperoksit tutucusu
- Membran stabilizasyonu etkisi
- Omurilik kan akımını arttırması

## SONUÇ:

- Uygun doz-süre ilişkisi çalışılıyor

# NASCIS III

J Neurosurg 89:699-706 1998

## Methylprednisolone or tirilazad mesylate administration after acute spinal cord injury: 1-year follow up

Results of the third National Acute Spinal Cord Injury randomized controlled trial

MICHAEL B. BRACKEN, PH.D., MARY JO SHEPARD, M.P.H., THEODORE R. HOLFORD, PH.D., LINDA LEO-SUMMERS, M.P.H., E. FRANCOIS ALDRICH, M.D., MAHMOOD FAZL, M.D., MICHAEL G. FEHLINGS, M.D., PH.D., DANIEL L. HERR, M.D., PATRICK W. HITCHON, M.D., LAWRENCE F. MARSHALL, M.D., RUSS P. NOCKELS, M.D., VALENTINE PASCALE, R.PH., PHANOR L. PEROT, JR., M.D., PH.D., JOSEPH PIEPMEIER, M.D., VOLKER K. H. SONNTAG, M.D., FRANKLIN WAGNER, M.D., JACK E. WILBERGER, M.D., H. RICHARD WINN, M.D., AND WISE YOUNG, M.D., PH.D.

*Departments of Epidemiology and Public Health, Neurology and Neurosurgery, Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut; University of Maryland, Baltimore, Maryland; Sunnybrook Medical Center, Toronto, Ontario, Canada; Toronto Western Hospital, Toronto, Ontario, Canada; Washington Hospital Center, Washington, D.C.; University of Iowa Hospitals and Clinics, Iowa City, Iowa; University of California at San Diego, San Diego, California; Henry Ford Hospital, Detroit, Michigan; Medical University of South Carolina, Charleston, South Carolina; Barrow Neurological Institute, Phoenix, Arizona; University of California at Davis, Davis, California; Allegheny General Hospital, Pittsburgh, Pennsylvania; University of Washington—Harborview Medical Center, Seattle, Washington; and New York University—Bellevue Medical Center, New York, New York*

**Object.** A randomized double-blind clinical trial was conducted to compare neurological and functional recovery and morbidity and mortality rates 1 year after acute spinal cord injury in patients who had received a standard 24-hour methylprednisolone regimen (24MP) with those in whom an identical MP regimen had been delivered for 48 hours (48MP) or those who had received a 48-hour tirilazad mesylate (48TM) regimen.

**Methods.** Patients for whom treatment was initiated within 3 hours of injury showed equal neurological and functional recovery in all three treatment groups. Patients for whom treatment was delayed more than 3 hours experienced diminished motor function recovery in the 24MP group, but those in the 48MP group showed greater 1-year motor recovery (recovery scores of 13.7 and 19, respectively,  $p = 0.053$ ). A greater percentage of patients improving three or more neurological grades was also observed in the 48MP group ( $p = 0.073$ ). In general, patients treated with 48TM recovered equally when compared with those who received 24MP treatments. A corresponding recovery in self care and sphincter control was seen but was not statistically significant. Mortality and morbidity rates at 1 year were similar in all groups.

**Conclusions.** For patients in whom MP therapy is initiated within 3 hours of injury, 24-hour maintenance is appropriate. Patients starting therapy 3 to 8 hours after injury should be maintained on the regimen for 48 hours unless there are complicating medical factors.

# Metilprednizolon/ Trilazad

- NASCIS III (1 yıllık takip, 788 hasta)
  - 1.grup; 30mg/kg bolus I.V, kalan 23 saat içerisinde 5.4 mg/kg İ.V infuzyon
  - 2.grup; 30mg/kg bolus I.V, kalan 48 saat içerisinde 5.4 mg/kg İ.V infuzyon
  - 3.grup; Trilazad 2.5 mg/kg 6 saatte bir verilmiş tedavi 48 saatte sonlandırılmış

## SONUÇ:

- Metilprednizolon travma sonrası ilk 3 saatte verilebilirse tedavi 24 saate tamamlanmalı
- 3-8 saat arasında verilirse tedavi 48 saate tamamlanmalı
- Trilazadın etkinlik olarak metilprednizolona üstünlüğü bulunmamış

# GM-1 Gangliozid

- Asidik glikolipidtirler
- Hücre lipid yapısına bağlanarak endojen gangliozid gibi davranırlar
- Eksitator aminoasidlere baęlı nörotoksisiteyi koruyucu etkisi
- Travma sonrası ilk 72 saatte 18-32 mg/gün İ.V ile plaseboya göre 1 yıl sonunda ASIA skoru daha iyi
- Metilprednizolon ile birlikte kullanılmıyor

## SONUÇ:

- Uygun doz bilinmiyor

# Nalokson

- Opiat reseptörlerini bloke eder
- Endorfin salınımını azaltarak omurilik kan akımını artırır

## SONUÇ:

- Metilprednizolona üstünlüğü yok

# Eksitator Aminoasid Blokerleri

- Hücre içine Ca girişini engellemektedirler
- MK-801 ve GK-11, NMDA reseptör antagonistidir
- GYKI 52466, AMPA reseptör antagonistidir

## SONUÇ:

- Deneysel omurilik yaralanmalarında olumlu etkinlikleri bildirilmiştir.

Agrawal SK ve ark., J Neurosci 1997  
Çolak A ve ark., J Neurosurg (Spine) 2003

# Ca Kanal Blokerleri

- Deneysel omurilik yaralanmalarında nimodipin kullanımı ile ciddi hipotansiyon oluşmaktadır
- Nimodipin/adrenalin kombinasyonu veya nimodipin/dekstran kombinasyonu ile omurilik kan akımı artmaktadır
- Travma sonrası ilk 1 saatte verilmelidir

## SONUÇ:

- Deneysel modellerde nörolojik tabloya etkinliği yok

# K Kanal Blokerleri

- 4-aminopiridin
- Myelin kaybı olan aksonlarda iletiyi sağlayabilir
- Voltaja duyarlı K kanallarını bloke eder
- Yan etkilerinden dolayı uzun süreli kullanılamaz

## SONUÇ:

- Uygun doz-süre ilişkisi çalışılıyor

# Serbest Radikal Tutucuları

- E vitamini; hücre membranında yağ asitlerinin oksidasyonunu engeller
- Selenyum; hidrojen peroksidi redükleyen glutatyon peroksidazın kofaktörü olarak etki eder
- Trilazad mesilat; serbest radikal tutucu

## SONUÇ:

- Deneysel aşamada

# Nörotransmitter Resep. Agonistleri

- Spinal aksonlarda; GABA, norepinefrin, serotonin (5-HT) reseptörleri mevcut
- 5-HT<sub>2</sub> agonisti (quipazine), GABA antagonistleri
- Aksonlarda iletiyi uyarıcı etkiye sahiptirler

## SONUÇ:

- Deneysel aşamadadırlar

# Melatonin

- Antioksidan olarak etki eder
- Lipid peroksidasyonunu azaltır

## SONUÇ:

- Deneysel sonuçları olumlu

Thank you

Teşekkür ederim

