

# Travmatik Subaraknoid Kanamalarda Nimodipinin Etkisi

Özgür İSMAİLOĞLU <sup>1</sup>, Baki ALBAYRAK <sup>2</sup>, Nuri Eralp ÇETİNALP <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroşirurji Anabilim Dalı, Isparta

<sup>2</sup> Gülhane Askeri Tıp Fakültesi Hastanesi, Ankara

✓ Ca antagonisti olan nimodipinin, anevrizmaya bağlı subaraknoid kanamalı hastalarda damar düz kas hücrelerine kalsiyum girişini engelleyerek, vazospazmı önlediği böylece azalan serebral kan akımı ve iskemiye karşı olan toleransı arttırdığı düşünülmektedir. Travmatik subaraknoid kanamalı hastalardaki etkinliği ise hâlâ tartışılmaktadır. Bu derlemede, nimodipinin kafa travma sonrası ortaya çıkan subaraknoid kanamalarda tedavi edici etkisi literatür eşliğinde tartışılmak istenmiştir.

**Anahtar kelimeler:** Nimodipin, kafa travması, subaraknoid kanama

*J Nervous Sys Surgery 2009; 2(4):200-204*

## The Therapeutic Effects of Nimodipine in Traumatic Subarachnoid Hemorrhage

✓ It is thought that nimodipine, a calcium antagonist increases the tolerance of neural tissue to ischemia via antagonizing calcium influx into the smooth muscle cells of arteries and thus preventing vasospams in aneurysmatic subarachnoid bleedings. However, the efficacy in traumatic subarachnoid hemorrhages is still debatable. In this review article, we discussed the potential beneficial role of nimodipine in traumatic subarachnoid hemorrhages in the light of relevant literature.

**Key words:** Nimodipine, head trauma, subarachnoid hemorrhage

*J Nervous Sys Surgery 2009; 2(4):200-204*

## Travmatik Subaraknoid Kanama ve Fizyopatolojisi

Şiddetli kafa travmaları sonucunda, subaraknoid mesafeye kan sızması hemen daima kortikal kontüzyonla birlikte ve bu tabloya travmatik subaraknoid kanama denir <sup>(11)</sup>. Travmatik subaraknoid kanama oluşumunda büyük olasılıkla çok yönlü mekanizmalar rol oynar. İntrakraniyal arterler ve köprü venlerinin, komplet, inkomplet tek veya çoklu travmatik yırtılması yada kortikal kontüzyonlardan diffüzyon yoluyla travmatik subaraknoid kanama olabilir <sup>(15)</sup>. Bu kanamalar beyin omurilik sıvısı (BOS) dolaşımını engelleyip, kafaiçi basıncının artmasına ve sekonder beyin lezyonlarının gelişimine neden olur. Travmatik suba-

raknoid kanama, trafik kazaları ve düşme sonrası görülen kafa travmalarındaki en sık karşılaşılan patolojik tabloları oluştururlar.

Travmatik subaraknoid kanamalar Avrupa'da yapılan çok merkezli bir çalışmada orta ve şiddetli kafa travmalı hastalarda kontüzyondan (% 60) sonra % 33 oranında en sık ikinci bilgisayarlı tomografisi bulgusu olarak bildirilmiştir <sup>(10)</sup>. Yoğun bakıma yatırılan kafa travmalı hastalarda bu oran % 61 olarak bulunmuştur. Son yıllarda kafa travmalı hastaların glasgow çıkış sonuçları üzerinde yapılan çalışmalarda, travmatik subaraknoid kanamalı hastalardaki kötü sonuç oranının daha yüksek olduğu bildirilmiştir <sup>(6,9,16)</sup>.

Bildirilen çalışmalarda travmatik SAK'lı hastalarda altı ay sonra mortalite oranı % 42 saptanmıştır. Hastaların % 73'ünde ölüm ilk üç hafta içindedir. İlk 48 saat içinde % 40, ilk bir hafta içinde % 62 oranında ölüm bildirilmiştir (9,10). Travmatik subaraknoid kanamalı hastalardaki gecikmiş mortalite, iskemik hasarın gelişmesine bağlanmıştır (2,18). Ayrıca travmatik SAK'lı hastalar arasındaki ölüm oranının, gecikmiş vazospazmın etkileri ve iskemik beyin hasarından daha çok başlangıçtaki mekanik hasarın şiddetine bağlı olduğunu savunanlar da olmuştur (14,17). Böylece travmatik subaraknoid kanama, kafa travmalarındaki kötü sonuçlar üzerinde önemli bir prognostik faktör olarak değerlendirilmiştir. Kötü sonuçlar üzerinde önemli diğer prognostik faktörler ise; hastanın yaşı, giriş Glasgow Koma Ölçeği (GKÖ), kanın yerleşimi ve pıhtı kalınlığının fazla olması, bazal sistemler kanama, ventriküllere açılmış kanama, intraserebral hematoma veya akut subdural hematoma gibi birlikte lezyonların varlığı olarak bildirilmiştir (14).

Bazı çalışmalarda kötü sonuçlar üzerinde vazospazmın daha etkili olduğu öne sürülmüştür (2). Travmatik subaraknoid kanama, serebral vazospazm gelişmesini artırır (16,18). Buna bağlı olarak gelişen iskemi nörolojik defisitine artmasına neden olur. Son çalışmalarda, kafa travmalarından sonra kan akım değişikliklerinin çok erken dönemde başladığı, kan akım hızının azalmasına bağlı olarak da erken iskeminin klinik tablo ve kötü sonuçlarının ortaya çıktığı gösterilmiştir (2).

### **Nimodipin ve Beyindeki Etki Mekanizması**

Nimodipinin kimyasal formülü : İsopropil' 2 - methoksithil' -1,4 - dihidro -2,6 - dimetil-4-'3-Nitrophenil' -3,5- piridindikarboksilat olan dihidropiridin grubu bir kalsiyum antagonistidir.

Meyer ve ark. tarafından Almanya' da Wapperta Bayer AG araştırma merkezinde üretilmiştir.

Nimodipinin diğer kalsiyum kanal blokerlerine göre bölünme katsayısı (kontrol/su oranı) diğer kalsiyum kanal blokerlerine göre daha fazladır. Yüksek derecede lipofilik olması nedeniyle ilacın merkezi sinir sistemine geçişi daha kolay ve çok oranda olmaktadır. Nimodipin karaciğerde piridin analoguna dehidrasyon, metoksi grubunun demetilasyonu, ester gruplarının hidroliz veya oksidasyonu ve klivajı, metil gruplarının hidrosilasyonu yolu ile metabolize olur. Oral yolla alındığında yarılanma ömrü iki saat kadardır. İntravenöz uygulamalarda nimodipinin kanda belirli konsantrasyon sınırlarında tutulabilmesi için perfüzyon şeklinde verilmesi gerekir.

Damar düz kas hücrelerinde Ca, depolarizasyondan sorumlu katyondur. Hücre dışı kalsiyum, membrandaki Ca iyon kanallarının eksitasyon sırasında açılması sonucu konsantrasyon gradyanına uyumlu olarak, hücre içine geçer ve hücre içinde artan kalsiyum, sarkoplazmik retikulumda depolarizasyona neden olur (7). Sitoplazma membranının iç yüzüne bağlı, Ca havuzundan Ca salınmasını sağlar. Bu şekilde eksitasyon sırasında dışarıdan giren ve içeriden salınan Ca ile sitoplazmada belirgin şekilde artan hücre içi kalsiyumu, düz kas kasılma sürecini başlatır (8). Damar düz kasında kontraksiyonda ana etken olan Ca'un hücre içine girişini sağlayan Ca kanallarının iki çeşidi vardır. Bunlar voltaj bağımlı ve reseptör bağımlı Ca kanallarıdır. Voltaj bağımlı Ca kanalları elektrofizyolojik özellikleri ve açık kalma zamanlarına göre 3 gruba ayrılmıştır. Beyin damarlarında, nöronlarda ve iskelet kaslarında, voltaj değişimine duyarlı olduğu bilinen en az üç farklı kalsiyum kanal tipi bulunmaktadır (L, N, T kanalları). Bunlardan N tipi kanallar presinaptik nörotransmitter salınımından sorumlu olan kalsiyum girişinde rol oynarlar. Bu kanallar dihidropiridin grubu kalsiyum kanal blokörleriyle inhibe edilemez. L tipi kanallar ise, beyin damarları ve presinaptik nöronlarda yerleşmişlerdir. Bu grup kanalların etkinliği nimodipin ile engellenebilir. T kanalları

da sarkoplazmik retikulumdan kalsiyum salınımını kontrol eden kanallardır. Ayrıca postsinaptik olarak yerleşmiş ve travma ya da iskemi gibi patolojik durumlarda hücre içi aşırı kalsiyum girişinden sorumlu olan reseptör bağımlı kalsiyum kanalları da bulunmaktadır. Beynin mikrovasküler tonusunun kontrolünde kalsiyum iyonlarının rol oynadığı ve artmış hücre içi kalsiyumun serebral vazospazma yol açtığı bilinmektedir (7,8). Nimodipinin, damar düz kas hücrelerine kalsiyum girişini engelleyerek vazospazmı önlediği ve böylece serebral kan akımını ve iskemiye karşı olan toleransı arttırdığı düşünülmektedir (7).

Nimodipinin, vazotropik etkileri yanı sıra iske mi sonrası sinir hücrelerine kalsiyum girişini azaltarak ya da hücre içi kalsiyumu antagoneze ederek hücre sel proteolizi ve lipid yıkımını önlediği ve buna bağlı olarak da, yağ asitlerinin ve serbest oksijen radikallerinin oluşmalarını engelleyerek sinir hücrelerinin erken morfolojik ve fonksiyonel hasardan koruduğunu ileri süren görüşler de vardır (13).

### **Nimodipin ve Travmatik Subaraknoid Kanama**

Son yıllarda kalsiyum kanal blokerlerinin travma sonrası ortaya çıkan vasküler direnci inhibe etmeleri, bölgesel kan akımını arttırmaları, kalsiyumun hücre içine girişini önleme ve hücre duvarının yıkımını önlemesinden dolayı iskemik beyin hasarını azalttığı saptanmıştır. Bu yüzden nimodipin iskemik serebrovasküler hastalık, subaraknoid kanamalar ve ağır kafa travmalarının tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır (1,4,7).

Travmatik subaraknoid kanamalarda nimodipinin kullanımı hâlâ tartışmaya açık olup, karşıt görüşler de vardır. İkinci jenerasyon kalsiyum kanal blokerlerinden nimodipinin geç iskemik defisit profilaksisindeki başarı oranı % 40 ile % 86 arasında değişirken vazospazma bağlı mortaliteyi klinik ve istatistiksel olarak belirgin biçimde azalttığı ortaya konulmuştur (2-5). Bunun

aksine, nimodipinin anjiyografik vazospazma etkisi olmadığı görüşü de ileri sürülmüştür (21). Yapılan prospektif randomize, çift kör klinik çalışmalarda nimodipinin başarılı bulunması, nimodipinin birçok klinikte vazospazmın rutin tedavi protokolüne girmesini sağlamıştır. Sonuç olarak Barker'in nimodipin kullanımıyla ilgili randomize klinik çalışmaları da bu başarıyı doğrulamıştır (2). Pek çok progressif nonrandomize çalışmada intravenöz kalsiyum kanal antogonisti kullanımından sonra vazospazma bağlı olarak gelişen ölüm ve kalıcı defisitlerde % 1'den % 10'a varan düzeylerde azalma bildirilmiştir (7,8). Bütün bu çalışmalar, travmatik subaraknoid kanamalı hastaların tedavisinde, nimodipinin vazospazmı azaltarak yararlı olup olamayacağı sorusunu akla getirmiştir.

Şiddetli kafa travmasının akut safhasında serebral kan akımı azalırken beyindeki oksijen tüketimi artar. Bu oluşan serebral iskeminin düzeltilmesinde denenen ilaçlardan biri de nimodipin olmuştur. Nimodipinin klinik ve deneysel çalışmalarda, serebral arteriollerini genişleterek serebral kan akımını arttırarak nöroprotektif etkisinin olduğu gösterilmesine rağmen hâlâ bu konuda farklı görüşler öne sürülmektedir (5,21).

Arslan ve ark. yaptıkları klinik çalışmada, Glasgow Koma Skoru 8 ve altında olan hastalarda, çekilen beyin tomografilerinde yaygın beyin ödemi saptanmış olup, ameliyat edilmeyen ağır kafa travmalı hastalarda verdikleri intravenöz nimodipinin serebral metabolizmayı düzelterek glasgow çıkış skorlarında iyileşme sağladığını öne sürmüşlerdir (1). Bu çalışmada çekilen CT'lerde yaygın beyin ödemi olduğu belirtilmesine rağmen travmatik subaraknoid kanama olup olmadığı belirtilmemiştir.

Ayrıca çalışmadaki hasta sayısı 10 olup, istatistiksel açıdan az sayıdadır. Yang Shu ve ark. ratlarda yaptıkları kafa travması çalışması sonrası, verdikleri nimodipinin bir seri kalsiyum kanallarını bloke ederek beyin damarlarındaki spazmı azal-

tıp, kan akımını düzelterek koruyucu etkisinin olduğunu savunmuştur <sup>(22)</sup>. Kostran yaptığı klinik çalışmada, Glasgow Koma Skoru 3-7 arasındaki 17 ağır kafa travmalı hastanın 10'unda angiografik vazospazm saptamış ve tüm hastalara konvansiyonel tedavinin yanında 14 gün perfüzyon şeklinde nimodipin tedavisi vermiştir <sup>(12)</sup>. Sonuç olarak bu hastalarda mortalite ve morbiditenin derecesinin iyi yönde olduğunu savunmuştur.

Pillai ve ark. diffüz kafa travması ve subaraknoid kanaması olan hastalarda yaptıkları çift kör çalışmada, 3 hafta oral olarak verdikleri nimodipin tedavisi ile nimodipin tedavisi vermedikleri hastaların prognozu açısından fark bulamadıklarını savunmuştur <sup>(15)</sup>.

Thomas ve ark. ise, yaptıkları deneysel çalışmada, kafa travması ve subaraknoid kanama oluşturup ratlarda nimodipinin verilmesinin mortaliteyi etkilemediğini belirtmiştir <sup>(19)</sup>.

Üstün ve ark.'nın yaptığı deneysel çalışmada verdiği nimodipinin, şiddetli kafa travması sonrası artan doku laktat ve malonaldehit düzeylerini azaltan bir etkisinin olmadığını göstermiştir <sup>(20)</sup>. Böylece nimodipinin şiddetli kafa travmasında verilmesinin bir yarar sağlamayacağını öne sürmüştür. Teasdale ve ark., şiddetli kafa travmalı ve subaraknoid kanaması olan hastalarda yaptıkları plasebo kontrollü klinik çalışmada, 350 hastaya 7 gün verdikleri intravenöz nimodipinin yararlı olduğu görüşünü savunmuştur <sup>(18)</sup>. Bu düşünceye destek Langham ve ark.'ndan gelmiştir <sup>(13)</sup>. Yaptıkları klinik çalışma sonrası kalsiyum kanal blokörlerinin akut kafa travmasının prognozunda iyi yönde etkili olacağını belirtmişlerdir. Vergouwen ve ark. ise bu görüşe karşı çıkmışlardır. Travmatik subaraknoid kanamalı hastalarda, nimodipinle yaptıkları klinik çalışmada, nimodipin tedavisi verilen ve verilmeyen hastaların mortalite oranlarında bir fark olmadığını, nimodipinin kafa travması sonrası prognozu etkilemediğini savunmuşlardır <sup>(21)</sup>.

Conti ise tam tersine, travmatik subaraknoid kanama sonrası vazospazm gelişen bir hastada, verdiği intraarteriel nimodipinin hastanın kliniğini düzelttiğini makalesinde belirtmiştir <sup>(5)</sup>.

Sonuç olarak, nimodipinin travmatik subaraknoid kanamalı hastaların tedavisinde kullanılması hâlâ tartışmalıdır. Ayrıca nimodipinin, travmatik subaraknoid kanamalı hastalarda vazospazmı azaltarak yararlı olabileceğinin kesin olarak kanıtlanabilmesi için daha fazla sayıda deneysel ve klinik çalışmalara gereksinim vardır.

## KAYNAKLAR

1. **Aslan A, Gurelik M, Cemek M, Goksel HM, Buyukokuroglu ME.** Nimodipine can improve cerebral metabolism and outcome in patients with severe head trauma. *Pharmacol Res* 2009; 59:120-4.
2. **Barker FG, Heros RC.** Clinical aspects of vasospasm. *Neurosurg Clin N Am* 1990; 1(2):277-88.
3. **Biondi A, Ricciardi GK, Puybasset L, Abdennour L, Longo M, Chiras J, Van Effenterre R.** Intra-arterial Nimodipine for the treatment of symptomatic cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid haemorrhage: preliminary results. *AJNR Am J Neuroradiol* 2004; 25:1067-76.
4. **Böker DK, Solymosi L, Wassmann H.** Immediate postangiographic intra-arterial treatment of cerebral vasospasm after subarachnoid haemorrhage with nimodipine. *Neurochirurgia (Stuttg)*. 1985; 28:118-20.
5. **Conti A, Angileri FF, Longo M, Pitrone A, Granata F, Rosa G.** Intra-arterial nimodipine to treat symptomatic cerebral vasospasm following traumatic subarachnoid haemorrhage. Technical case report. *Acta Neurochir (Wien)* 2008; 150:1197-202.
6. **Dowling G, Curry B.** Traumatic basal subarachnoid hemorrhage. Report of six cases and review of the literature. *Am J Forensic Med Pathol* 1988; 9:23-31.
7. **Fleckenstein A, Fleckenstein G.** Prevention of cerebrovascular spasms with nimodipine. *Stroke* 1990; 21:64-71.
8. **Godfraind T, Morel N, Ressay CH.** Calcium antagonist and vasoconstrictor effects in intracerebral microarterioles. *Stroke* 1990; 21:59-63.
9. **Greene KA, Marciano FF, Johnson BA, Jacobowitz R, Spetzler RF, Harrington TR.** Impact of traumatic subarachnoid hemorrhage on outcome in nonpenetrating head injury. Part I: A proposed computerized tomography grading scale. *J Neurosurg* 1995; 83:445-52.
10. **Kakarieka A, Braakman R, Schakel EH.** Clinical significance of the finding of subarachnoid blood on CT scan after head injury. *Acta Neurochir (Wien)*; 1994; 129:1-5.
11. **Kakarieka A.** Traumatic subarachnoid haemorrhage. Berlin: Springer-Verlag 1997; 122:21-344.
12. **Kostran H, Grunert V.** Calcium entry blocker effect

- on ischemic brain damage after severe head injury; *Advances in Neurology* 1990; 52:552.
13. **Langham J, Goldfrad C, Teasdale G, Shaw D, Rowan K.** Calcium channel blockers for acute traumatic brain injury. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 4:CD000565.
  14. **Ökten A, Gezercan Y, Ergün R.** Travmatik subaraknoid kanamalar: 58 olguluk prospektif çalışma. *Ulus Travma Derg* 2006; 12:107-14.
  15. **Pillai SV, Kolluri VR, Mohanty A, Chandramouli BA.** Evaluation of nimodipine in the treatment of severe diffuse head injury: A double-blind placebo-controlled trial. *Neurology India* 2003; 51:361-3.
  16. **Servadei F, Murray GD, Teasdale GM, Dearden M, Iannotti F, Lapierre F et al.** Traumatic subarachnoid hemorrhage: demographic and clinical study of 750 Patients from the European brain injury consortium survey of head injuries. *Neurosurgery* 2002; 50:261-7.
  17. **Taneda M, Kataoka K, Akai F, Asai T, Sakata I.** Traumatic subarachnoid hemorrhage as a predictable indicator of delayed ischemic symptoms. *J Neurosurg* 1996; 84:762-8.
  18. **Teasdale G, Bailey I, Bell A, Gray J, Gullan R, Heiskanen U, et al.** The effect of nimodipine on outcome after head injury: a prospective randomised control trial, The British/Finnish Co-operative Head Injury Trial Group. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 1990; 51:315-6.
  19. **Thomas S, Herrmann B, Samii M, Brinker T.** Experimental subarachnoid hemorrhage in the rat: influences of nimodipine. *Acta Neurochir* 2008; 102:377-9.
  20. **Üstün ME, Duman A, Ogun CO, Vatansev H, Ak A.** Effects of nimodipine and magnesium sulfate on endogenous antioxidant levels in brain tissue after experimental head trauma. *J Neurosurg Anesthesiol* 2001; 13:227-32.
  21. **Vergouwen MD, Vermeulen M, Roos YB.** Effect of nimodipine on outcome inpatients with traumatic subarachnoid haemorrhage: a systematic review. *Lancet Neurol* 2006; 5:1029-32.
  22. **Yang SY, Wang ZG.** Therapeutic effect of nimodipine on experimental brain injury. *Chin J Traumatol* 2003; 6:326-31.