اثر متیل پردنیزولون بر ضرب‌العجل درمانی هیپوترمی سیستمیک در درمان ضایعه تروماتیک تجربی خفیف نخاع در رت

*دکتر سعید کارآموزیان I

دکتر حسین اسکندری II

دکتر حسین صافی‌زاده III

دکتر رضا ملک‌پور افشار IV

سارا ادبی V

دکتر احمد غلامحسینیان VI

چکیده

زمینه و هدف: مطالعات متعددی اثر نوروپروکتیو هیپوترمی را در درمان ضایعات نخاع نشان داده اند، ولی اثر هیپوترمی تاخیری هنوز مشخص نشده است. هدف از این مطالعه بررسی اثر متیل پردنیزولون بر ضرب العجل درمانی(Therapeutic Window)هیپوترمی در ضایعه تجربی نخاع در رت (موش صحرایی) با استفاده از شمارش سلول‌های چند هسته ای(PMN) در محل ضایعه می‌باشد.

روش بررسی: در این مطالعه تجربی، بیست وچهار موش صحرایی (۳۰۰-۲۶۰ گرم) در٦ گروه ٤ تایی قرار گرفتند: ۱(گروه لامینکتومی)، ۲(گروه ضایعه نخاعی)، ۳(گروه ضایعه نخاعی + متیل پردنیزولون)، ٤ (گروه ضایعه نخاعی + هیپوترمی زودرس)، ٥ (گروه ضایعه نخاعی + هیپوترمی تاخیری) و ٦ (گروه ضایعه نخاعی + هیپوترمی تاخیری + متیل پردنیزولون). ضایعه نخاعی توسط روش پرتاب وزنه(Weight drop) در ناحیه T9 حیوانات که تحت بیهوشی بودند، انجام شد. نمونه نخاع ۷ساعت بعد از لامینکتومی جدا و تعداد سلول‌های چند هسته‌ای توسط میکروسکوپ نوری شمارش شدند. نتایج به روش آنالیز واریانس یک طرفه (One-way ANOVA) بررسی شدند.

یافته‌ها: هیپوترمی زودرس و متیل پردنیزولون به صورت واضح تعداد سلول‌های چند هسته ای‌های انفیلتره شده به دنبال ضایعه نخاع را کم کردند، ولی هیپوترمی تاخیری نتوانست تاثیر واضح داشته باشد. در گروه هیپوترمی تاخیری + متیل پردنیزولون (گروه ٦)هر چند تعداد سلول‌های چند هسته‌ای کم شدند، ولی به نظر می‌رسید این نتیجه به واسطه متیل پردنیزولون بوده و هیپوترمی تاخیری تاثیر نداشته است.

نتیجه‌گیری: متیل پردنیزولون نمی‌تواند Therapeutic window هیپوترمی متوسط سیستمیک را برای درمان ضایعه نخاعی خفیف در موش صحرایی افزایش دهد.

کلیدواژه ها: ۱- هیپوترمی دیررس ۲- ضایعه نخاعی ۳- متیل پردنیزولون ٤- هیپوترمی زودرس

تاریخ دریافت: ۸۷/۴/۵، تاریخ پذیرش: ۸۷/۷/۲۲

مقدمه

در اغلب موارد صدمه نخاعی تروماتیک به صورت قطع فیزیکی نخاع نیست، بلکه مکانیسم ضایعه صدمات ناشی از کشیدگی، فشردگی و یا له شدگی است.[۱] بافت سفید باقی‌مانده می‌تواند حاوی ستون‌های هدایت‌کننده سیگنال باشد، که این امکان بازگشت نسبی علائم عصبی را به وجود می‌آورد.

ظرف چند ساعت اول به دنبال تروما، فرآیند تخریب ثانویه (Secondary Degeneration) شروع می‌شود که با تخریب بافت عصبی باقی مانده احتمال بهبودی را کاهش می‌دهد.[۲و۳] بنابراین اقدامات درمانی که فرآیند دژنراسیون ثانویه را متوقف و یا حداقل کند نمایند، می‌توانند به بهتر شدن پروگنوز بیماران کمک کنند.[٤] هر

این مطالعه با حمایت مالی و معنوی مرکز تحقیقات علوم اعصاب کرمان وابسته دانشگاه علوم پزشکی کرمان انجام شده است.

I) استادیار و متخصص جراحی اعصاب، بیمارستان شهید باهنر، خیابان قرنی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی- درمانی کرمان، کرمان، ایران (*مولف مسؤول)

II) استاد و متخصص جراحی اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی- درمانی کرمان، کرمان، ایران

III) استادیار و متخصص پزشکی اجتماعی، دانشکده افضلی پور، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی کرمان، کرمان، ایران

IV) دانشیار و متخصص پاتولوژی، بیمارستان شهید باهنر، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی- درمانی کرمان، کرمان، ایران

V) لیسانس شیمی، دانشگاه اروین کالیفرنیا، آمریکا

VI) دانشیارو متخصص بیوشیمی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی کرمان، کرمان ،ایران

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-18]

چند اقدامات نوروپروکتیو متعددی تاکنون معرفی شده، ولی تنها اثر محافظتی متیل پردنیزولون با دوز بالا در مطالعات گسترده تایید شده است.[۳و۵]

هیپوترمی نیز از مدت‌ها پیش به عنوان اقدام نوروپروکتیو در صدمات عروقی وتروماتیک مغز مطرح بوده است.[۶] مطالعات گسترده‌ای نیز جهت بررسی اثر این اقدام نوروپروکتیو بر ضایعه نخاعی صورت گرفته است،[۷] که در اغلب این مطالعات اثر نوروپروتکتیو هیپوترمی تایید شده است.[۶و۸] در تمام این مطالعات هیپوترمی ظرف ۳۰ دقیقه اول بعد از آسیب شروع شده است (هیپوترمی زودرس) و اثر هیپوترمی تاخیری بررسی نشده است.

در صدمات عروقی مغزی نشان داده شده است که تاخیر در شروع هیپوترمی تا ۳ ساعت بعد از تروما، به میزان معنی‌داری از اثر نوروپروتکتیو هیپوترمی کاسته است.[۹] در این مطالعه سعی شده است تا اثر هیپوترمی تاخیری (۳ ساعت بعد از تروما) بر صدمات تروماتیک نخاع بررسی شود و در عین حال تاثیر متیل پردنیزولون بر ضرب العجل درمانی (Therapeutic Window) هیپوترمی مطالعه گشت.

روش بررسی

در یک مطالعه تجربی، بیست و چهار موش صحرایی(Rat) نر بالغ با وزن ۲۶۰ تا ۳۰۰ گرم در ۶ گروه چهارتایی قرار گرفتند.

۱- گروه کنترل

بیهوشی با یورتان داخل صفاقی(۱/۲ گرم به ازای هر کیلوگرم – g/kg، داخل صفاقی– IP) انجام شد.[۱۰] سپس پوست در ناحیه پشت تراشیده و با بتادین تمیز شد. بعد از انسزیون پوستی، فاشیا و عضلات باز شدند. سپس لامینکتومی T8-T9 و T10 توسط کریزون پانچ ظریف زیر میکروسکوپ جراحی انجام شد، به نحوی که هیچ ترومایی به نخاع وارد نشود. طی این مرحله دمای بدن با ترمومتر رکتال سنجیده شده و با کمک Heat Pads در دمای ۳۷/۵ درجه سانتی‌گراد (°C) حفظ شد. سپس عضله و فاشیا بانخ سیلک 0-3 دوخته شد.هفت ساعت بعد از انجام لامینکتومی، حیوانات با تیونپتال (۱۵۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم–mg/kg ، IP) کشته شدند. پوست و عضلات مجدداً باز شده ونمونه نخاع به طول حدود ۸ میلی‌متر (mm) جدا شد و در فرمالین ۱۰٪ فیکس شده و برای مطالعه میکروسکوپیک آماده شد.

۲- گروه ضایعه نخاعی

در این گروه بعد از لامینکتومی، ضایعه نخاعی به روش Weight Drop ایجاد شد. در این روش وزنه‌ای به وزن ۳ گرم (g) از ارتفاع ۱۰ سانتی متری (cm)عمود بر روی نخاع پرتاب شده،[۱۱] تا ضایعه نخاعی خفیف (Mild spinal cord injury)[۱۲] ایجاد شود. هدایت وزنه به عهده لوله شیشه‌ای است که به صورت عمود بر روی نخاع قرار گرفته است. سپس ۷ساعت بعد از لامینکتومی، نمونه‌گیری مانند گروه قبل انجام شد.

۳- گروه متیل پردنیزولون

در این گروه مراحل لامینکتومی و ایجاد ضایعه نخاعی انجام شده و متیل پردنیزولون با دوز (۳۰ mg/kg) ظرف ۵ دقیقه اول بعد از تروما به صورت داخل صفاقی تزریق شد.[۳] نمونه بافتی ۷ ساعت بعد از لامینکتومی مانند سایر گروه‌ها گرفته و برای مطالعه میکروسکوپیک آماده شد.

۴- هیپوترمی زودرس

در این گروه سی دقیقه بعد از ایجاد ضایعه نخاعی، هر موش صحرایی در دستگاه هیپوترمی قرار گرفت. دستگاه هیپوترمی یک محفظه Plexiform است که فضای داخل آن توسط جریان آب سرد داخل لوله‌ها سرد می‌شود و کنترل جریان آب سرد به عهده ترموستاتی است که اطلاعات مربوط به دمای موش صحرایی را از طریق ترمومتر رکتال دریافت می‌کند. با این روش دمای رکتال حیوان را

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-18]

در حد ۰/۵ °C ± ۳۲ (هیپوترمی خفیف) حفظ می‌کند.[۱۳] دمای رکتال موش صحرایی برای مدت ۱۸۰ دقیقه در حد ۰/۵ °C ± ۳۲ حفظ شد. سپس طی یک دوره ۳۰ دقیقه‌ای، درجه دمای بدن حیوان به ۳۷/۵°C درجه رسانده شده (Rewarming Period). ۲۱۵ دقیقه بعد از Rewarming (و یا ۷ ساعت بعد از لامینکتومی)، نمونه‌گیری انجام شد.

۵- هیپوترمی تاخیری

در این گروه ۲۱۰ دقیقه بعد از تروما، هیپوترمی ایجاد شده و دمای رکتال برای ۳ ساعت در دمای ۰/۵ °C ±۳۲ حفظ شد و بعد از یک دوره ۳۰ دقیقه گرم‌سازی، نمونه‌گیری ۷ ساعت بعد از لامینکتومی انجام شد.

۶- هیپوترمی تاخیری به علاوه متیل پردنیزولون

در این گروه ۵ دقیقه بعد از ایجاد ضایعه نخاعی، متیل پردنیزولون تزریق شد و هیپوترمی تاخیری ۲۱۰ دقیقه بعد از تروما شروع و برای ۱۸۰ دقیقه طول کشید. سپس Rewarming انجام و نمونه‌گیری ۷ ساعت بعد از لامینکتومی انجام شد.

بعد از فیکس کردن نمونه‌ها در فرمالین ۱۰٪، نمونه‌های بافتی در پارافین قرار داده شدند. سپس برش‌های سریال به ضخامت ۵ میکرون از قسمت میانی نمونه تهیه شده و رنگ آمیزی به روش هماتوکسیلین و ائوزین (H&E) انجام شد و لام‌ها توسط پاتولوژیستی که از گروه‌ها بی خبر بود با بزرگ نمایی ۴۰ توسط میکروسکوپ نوری بررسی شدند. میانگین سلول‌های چند هسته‌ای در ۱۰ فیلد مختلف در محل ضایعه با بزرگ نمایی ۴۰ تعیین شد.[۶و۱۶-۱۴]

از تست One-way ANOVA جهت آنالیز داده‌ها استفاده شد و سپس به منظور مقایسه بین گروه‌ها از آزمون تکمیلی LSD استفاده شد. سطح معنی‌دار ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

به دنبال ضایعه نخاعی (Spinal Cord Injury-SCI)، سلول‌های چند هسته‌ای به داخل نخاع ضایعه دیده انفیلتره شدند. متوسط تعداد این سلول‌ها در گروه ضایعه نخاعی (گروه دوم) ۱۶/hpf بود، در حالی که در گروه یک (گروه کنترل) تنها ۲ سلول چند هسته‌ای (PMN) دیده شد.تروما به طرز معنی داری تعداد PMN را افزایش داده بود (۱۶/۵-۸/۴۵ CI و ۰/۰۰۱ >p).

اثر متیل پردنیزولون بر تعداد سلول‌های چند هسته‌ای واضح بود (۱۳/۸-۶/۲ CI و ۰/۰۰۱>p). هیپوترمی زودرس نیز تعداد PMN را به طور واضح کم کرده بود (۱۴/۰۵-۶/۴۵ CI و ۰/۰۰۱>p)، ولی به نظر می‌رسید اثر متیل پردنیزولون قوی‌تر بود: هر چند که بین گروه متیل پردنیزولون و هیپوترمی زودرس تفاوت معنی‌داری وجود نداشت (۴/۰۵-۰/۹۵ CIو ۰/۸۹ =p).

هیپوترمی دیررس میزان سلول‌های چند هسته‌ای را کم کرده بود، ولی تفاوت معنی‌داری بین تعداد سلول‌های چند هسته‌ای در این گروه با گروه ۲ (ترومـا به تنهایی) وجود نداشت (۸/۵۵-۰/۹۵-CI و ۰/۱۷=p).

در گروه هیپوترمی تاخیری + متیل پردنیزولون به صورت واضح سلول‌های چند هسته‌ای کمتری دیده شد (۱۵/۳۰-۷/۷ CI و ۰/۰۰۱>p)، ولی تاثیر آن مشابه گروه متیل پردنیزولون به تنهایی بود و به نظر می‌رسد اثر نوروپروتکتیو در این گروه به واسطه متیل پردنیزولون بوده نه هیپوترمی تاخیری (۲/۳۰-۵/۳۰- CI و ۰/۴۲ =p).

بحث

صدمات تروماتیک با مکانیسم‌های اولیه و ثانویه منجر به آسیب دستگاه عصبی مرکزی می‌شوند. مکانیسم‌های اولیه شامل نیروهای مکانیکی می‌باشند و صدمات ثانویه مشتمل بر روند خود تخریبی می‌باشد که به دنبال تروما از طریق فعال شدن چرخه‌های خاص فعال می‌شوند. مهم‌ترین این چرخه‌ها که شناخته شده‌اند شامل هیدرولیز، کاهش فعالیت پمپ Na-K،[۳] پراکسیداسیون لیپید ناشی ازرادیکال‌های آزاد، التهاب و

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-18]

نورنوفاژیا توسط سلول‌های چند هسته‌ای می‌شود.[۱۷و۱۸] تجمع سلول‌های چند هسته‌ای، هم در صدمات ناشی از تروما و هم ایسکمی گزارش شده است.[۱۹] بنابراین اقداماتی که بتوانند از تجمع این سلول‌ها بکاهند، با کند کردن روند تخریب ثانویه، می‌توانند نتیجه (Outcome) به دنبال ضایعات نخاع را بهبود بخشند.

هیپوترمی به عنوان یک اقدام محافظتی شناخته شد،[۹-۱۷،۶و۲۵-۲۰] و حتی بعضی از مولفین معتقد هستند که قوی‌ترین نوروپروکتیو است.[۲۰] در سال‌ها قبل هیپوترمی به خاطر عوارضش مانند آریتمی و اختلال انعقادی متروک شد، ولی نشان داده شد که هیپوترمی خفیف (°C ۳۴-۳۳) با عارضه بسیار کمتر نسبت به هیپوترمی شدید می‌تواند نقش نوروپروتکتیو داشته باشد.[۱۳]

در حال حاضر هیپوترمی در اعمال جراحی عروق شکمی جهت جلوگیری از صدمات ایسکمیک نخاع به دنبال کلامپ آئورت کاربرد کلینیکی دارد.[۲۶و۲۷] نشان داده شده است که اثر نوروپروکتیو هیپوترمی به واسطه اثر ضد التهاب آن است،[۲۸] ولی مکانیسم‌های دیگری نظیر مهار آزادسازی گلوتامات نیز گزارش شده است.[۲۱و۲۵]

در ضایعات ایسکمیک مغزی دیده شده که اگر هیپوترمی ۲ساعت با تاخیر شروع شود اثر نوروپروتکتیو مغزی نشان می‌دهد،[۹و۱۷] ولی اگر تاخیر در شروع هیپوترمی به ۵ ساعت برسد اثر نوروپروتکتیو ندارد.[۲۰و۲۱] بر اساس نتایج این مطالعه نیز به نظر نمی‌رسد که هیپوترمی تاخیری، کمکی به بیماران ضایعه نخاعی کند.

از طرف دیگر انجام هیپوترمی زودرس در بیماران ضایعه نخاعی، امری بسیار بعید به نظر می‌رسد.چون انتقال بیمار به مراکز مجهز به این سیستم بسیار طولانی‌تر است و شاید یکی از علل عدم استفاده از هیپوترمی در بیماران ضایعه نخاعی تروماتیک، مربوط به این محدودیت‌ها باشد.

در یک بررسی نشان داده شد که شروع هیپوترمی ۸ ساعت بعد از تروما، تاثیری در نتیجه نداشته است. در این مطالعه شروع هیپوترمی در چند ساعت اول بعد از تروما در هیچیک از بیماران ممکن نبوده. نکته جالب در این مطالعه این بود که بیمارانی که به هر علت هنگام ورود به بیمارستان هیپوترم بوده اند، در صورتی که تحت Rewarming قرار می‌گرفتند، Neurological outcome بدتری پیدا می‌کردند که نشان‌دهنده اهمیت هیپوترمی زودرس (Early hypothermia) می‌باشد.[۲۹]

بنابراین به نظر می‌رسد اقداماتی که ضرب‌العجل درمانی (Therapeutic Window) هیپوترمی را افزایش دهند، می‌توانند راه را برای مطالعات بعدی به منظور کلینیکال کردن هیپوترمی باز کنند. از طرف دیگر اثر متیل پردنیزولون به عنوان یک داروی نوروپروتکتیو به اثبات رسیده است. متیل پردنیزولون لیپید پراکسیداز را مهار می‌کند، در عین حال وازودیلاتاسیون موضعی می‌دهد و ورود (Influx) کلسیم به داخل سلول را کمک می‌کند.[۳۰]

در این مطالعه هم متیل پردنیزولون و هم هیپوترمی با کم کردن تعداد سلول‌های چند هسته‌ای در ساعت ۷ بعد از تروما اثر نوروپروتکتیو نشان دادند، ولی هیپوترمی دیررس اثری نداشته که با توجه به مطالعات قبلی منطقی به نظر می‌رسد. هر چند که در این مورد باید دقت داشت که مطالعه اخیر برای ترومای خفیف نخاع انجام شده و ممکن است در ترومای شدید نخاع، هیپوترمی تاخیری نیز اثرات نوروپروتکتیو از خود نشان دهد.

بر اساس این مطالعه به نظر نمی‌رسد که هیپوترمی تاخیری موثر باشد و همچنین به نظر نمی‌رسد متیل پردنیزولون ضرب العجل درمانی (Therapeutic Window) هیپوترمی خفیف را در درمان صدمات خفیف نخاع طولانی‌تر کند. در عین حال باید توجه داشت که در این مطالعه هیپوترمی برای ۳ ساعت اعمال شد و شاید با افزایش این زمان بتوان اثر نوروپروتکتیو هیپوترمی را دید. هر چند که زمان شروع و مدت هیپوترمی قطعاً در میزان Neuroprotection نقش دارد، ولی یک فاکتور مهم دیگر سرعت Rewarming است.

در یک مطالعه نشان داده شد که Rewarming سریع،

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-18]

می‌تواند صدمات عصبی را تشدید کند.پس خود زمان Rewarming نیزمی تواند یک متغییر مهم باشد.[۳۱] در نهایت توصیه می‌شود که این مطالعه با مدت زمان (Duration) طولانی‌تر هیپوترمی و یا با شدت بیشتری از ترومای نخاع تکرار شود. در عین حال از مارکرهای دقیق‌تر برای بررسی نتایج استفاده شود.

نتیجه گیری

به نظر نمی‌رسد متیل پردنیزولون بتواند اثر محافظتی هیپوترمی تاخیری را بهبود بخشد. باید در نظر داشت که این نتیجه مربوط به هیپوترمی متوسط (Moderate) با مدت زمان ۳۰ دقیقه و با دوره Rewarming ۳۰ دقیقه می‌باشد و ممکن است با تغییر هر یک از فاکتورهای فوق، نتایج دیگری حاصل شود.

تقدیر و تشکر

این مقاله منتج از طرح پژوهشی مصوب مرکز تحقیقات علوم اعصاب دانشگاه علوم پزشکی کرمان با عنوان «بررسی اثر هیپوترمی زودرس و دیر هنگام همراه با متیل پردنیزولون با دوز بالا بر ضرب‌العجل درمانی هیپوترمی متعاقب آسیب نخاعی تجربی در موش صحرایی نر» به شماره ع/۸۵-۱۵ می‌باشد و مؤلفان به این وسیله از حمایت‌های مادی و معنوی مرکز تحقیقات علوم اعصاب کرمان صمیمانه قدردانی می‌کنند.

فهرست منابع

1- Kaptanoglu E, Tuncel M, Palaoglu S, Konan A, Demirpence E, Kilinc K. Comparison of the effects of melatonin and methylprednisolone in experimental spinal cord injury. J Neurosurg 2000: 93(Suppl 1): 77-84.

2- Kanter M, Coskun O, Kalayc M, Buyukbas S, Cagavi F.Neuroprotective effects of Nigella sativa on experimental spinal cord injury in rats. Human Exp Toxicol 2006; 25(3): 127.

3- Kalayci M, Coskun O, Cagavi F, Kanter M, Armutcu F, Gul S.Neuroprotective effects of ebselen on experimental spinal cord injury in rats. Neurochem Res 2005; 30(3): 403-10.

4- Kakulas, B., Neuropathology: the foundation for new treatments in spinal cord injury. Spinal Cord 2004; 42: 549-563.

5- Sayer F, Kronvall E, Nilsson O. Methylprednisolone treatment in acute spinal cord injury: the myth challenged through a structured analysis of published literature. Spine J 2006; 6(3): 335-343.

6- Yu C, Imenez O, Marcillo AE, Weider B, Bangerter K, Dietrich WD, et al. Beneficial effects of modest systemic hypothermia on locomotor function and histopathological damage following contusion-induced spinal cord injury in rats. J Neurosurg Spine 2000; 93(1 Suppl):85-93

7- Chatzipanteli K, Yanagawa Y, Marcillo AE, Kraydieh S, Yezierski RP, Dietrich WD. Posttraumatic hypothermia reduces polymorphonuclear leukocyte accumulation following spinal cord injury in rats. J Neurotrauma 2000; 17(4): 321-32.

8- Martinez-Arizala A, Green B. Hypothermia in spinal cord injury. J Neurotrauma 1992; 9(2): S497-505.

9- Markgraf C, Clifton G, Moody M. Treatment window for hypothermia in brain injury. J Neurosurg 2001; 95(6): 979-983.

10- Kasparov S, Butcher J, Paton J. Angiotensin II receptors within the nucleus of the solitary tract mediate the developmental attenuation of the baroreceptor vagal reflex in pre-weaned rats. J Auto Nerv Sys 1998; 74(2-3): 160-168.

11- Metz G, Curt A, van de Meent H, Klusman I, Schwab ME, Dietz V. Validation of the weight-drop contusion model in rats: a comparative study of human

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-18]

spinal cord injury. J Neurotrauma 2000; 17(1): 1-17.

12- Yang L, Jones NR, Blumbergs PC, Van Den Heuvel C, Moore EJ, Manavis J, et al. Severity-dependent expression of pro-inflammatory cytokines in traumatic spinal cord injury in the rat. J Clin Neuroscience 2005; 12(3): 276-284.

13- Sessler D. Complications and Treatment of Mild Hypothermia. Anesthesiology 2001; 95(2): 531-543.

14- Merih I, Ulu MO, Tanriverdi T, Yildiz H, Akyz F, Akso A, et al. The use of methylprednisolone, Vitamin E and their combination in acute spinal cord injury: An experimental study. Turkish Neurosurgery 2006; 16(1): 002-008.

15- Barut S, Nlü YA, Karaoglan A, Tunçdemir M, Dagistanli FK. The neuroprotective effects of z-DEVD. fmk, a caspase-3 inhibitor, on traumatic spinal cord injury in rats. Surg Neurol 2005; 64(3): 213-220.

16- Scott G, Cuzzocrea S, Genovese T, Koprowski H, Hooper DC. Uric acid protects against secondary damage after spinal cord injury. Proceedings of the National Academy of Sciences 2005; 102(9): 3483.

17- Chatzipanteli K, Alonso OF, Kraydieh S, Dietrich WD. Importance of posttraumatic hypothermia and hyperthermia on the inflammatory response after fluid percussion brain injury:biochemical and immunocytochemical studies. J Cerebral Blood Flow Metab 2000; 20: 531-542.

18- Means E, Anderson D. Neuronophagia by leukocytes in experimental spinal cord injury. J Neuropathol Exp Neurol 1983; 42(6): 707-19.

19- Taoka Y, Okajima K, Uchiba M, Murakami K, Kushimoto S, Johno M, et al. Role of neutrophils in spinal cord injury in the rat. Neuroscience 1997; 79(4): 1177-1182.

20- Coimbra C, Drake M, Boris-Moller F, Wieloch T, Corbett D. Long-lasting neuroprotective effect of postischemic hypothermia and treatment with an anti-inflammatory/antipyretic drug: Evidence for chronic encephalopathic processes following ischemia. Stroke 1996; 27(9): 1578.

21- Coimbra C, Wieloch. T. Moderate hypothermia mitigates neuronal damage in the rat brain when initiated several hours following transient cerebral ischemia. Acta Neuropathologica 1994; 87(4): 325-331.

22- Hall E, Springer J. Neuroprotection and acute spinal cord injury: A Reappraisal. Neuro RX 2004; 1(1): 80-100.

23- Yu C, Jagid J, Ruenes G, Dietrich WD, Marcillo AE, Yezierski RP. Detrimental effects of systemic hyperthermia on locomotor function and histopathological outcome after traumatic spinal cord injury in the rat. Neurosurgery 2001; 49(1): 152.

24- Suzuki T, Bramlett H, Dietrich W. The importance of gender on the beneficial effects of posttraumatic hypothermia. Exp Neurol 2003; 184(2): 1017-1026.

25- Nakashima K, Todd M. Effects of hypothermia on the rate of excitatory amino acid release after ischemic depolarization. Stroke 1996; 27(5): 913-918.

26- Griepp R, Griepp E. Spinal cord perfusion and protection during descending thoracic and thoracoabdominal aortic surgery: The collateral network concept. Annals Thoracic Surg 2007; 83(2): 865-869.

27- Jacobs M, Mess W, Mochtar B, Nijenhuis RJ, Statius van Eps RG, Schurink GWH. The value of motor evoked potentials in reducing paraplegia during thoracoabdominal aneurysm repair. J Vasc Surg 2006; 43(2): 239-246.

28- Kawai N, Okauchi M, Morisaki K, Nagao S, Dietrich WD. Effects of delayed intraischemic and postischemic hypothermia on a focal model of transient cerebral ischemia in rats editorial comment. Stroke 2000; 31(8): 1982.

29- McIntyre L, Fergusson DA, Hebert PC, Moher D, Hutchison JS. Prolonged therapeutic hypothermia after traumatic brain injury in adults a systematic review. JAMA 2003; 289(22): 2992-2999.

30- Tetik O¨, I˙slamog F, Yagdi T , Atay Y , Alkavur CC, Ozbek C, et al. An intraaortic solution trial to prevent spinal cord injury in a rabbit model. Euro J Vasc Endovasc Surg 2001; 22(2): 175-179.

31- Fu E, Tummala R. Neuroprotection in brain and spinal cord trauma. Current Opinion in Anesthesiology 2005; 18(2): 181

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-18]

The Effect of Methylprednisolone on the Therapeutic Window of Systemic Hypothermia for the Treatment of Experimental Mild Traumatic Spinal Cord Injury in Rat

*** S. Karamouzian, MD[I] H. Eskandary, MD[II] H. Safizadeh, MD[III]**
R. Malekpour Afshar, MD[IV] S. Adabi, BSc[V]
A. Gholamhosseinian, PhD[VI]

Abstract

Background and Aim: Many studies have shown the neuroprotective effect of systemic hypothermia in the treatment of spinal cord injury. But the effect of delay hypothermia is not known.The goal of this study was to evaluate the effects of Methylprednisolone on the therapeutic window of hypothermia treatment following experimental Spinal Cord Injury (SCI) by measuring the accumulation of Polymorphonuclear leukocytes(PMN) at the traumatic site.

Materials and Methods : In an experimental study, twenty-four Wistar albino rats (260–300 g) were divided in to six groups of four each: A(only laminectomy), B(Trauma; laminectomy + cord injury), C(methylprednisolone; laminectomy + cord injury + methylprednisolone), D(early hypothermia; laminectomy + cord injury + early hypothermia), E(late hypothermia; laminectomy + cord injury + late hypothermia), and F(late hypothermia + Methylprednisolone; laminectomy + cord injury + late hypothermia +MP). Traumatic spinal cord injury (SCI) was induced by using Weight drop method(30 g.cm) on the anesthetized animals at T9 level. Tissue samples from the spinal cord were harvested 7 hours after laminectomy. PMNs counting was performed by light microscope and the data were analyzed using One-way ANOVA.

Results: Early hypothermia and methylprednisolone inhibited PMN accumulation, but late hypothermia (induced 3 hours after trauma) did not show significant effect on PMN count. Delay hypothermia and Methylprednisolone decreased the number of PMN, but it seemes that this effect was related to methylprednisolone. Adding methylprednisolone to delay hypothermia, did have significant beneficial effect, but it was not more than "methylprednisolone alone" group.

Conclusion: Methylprednisolone can not extend the Therapeutic window of systemic moderate hypothermia for the treatment of experimental mild traumatic spinal cord injury in rat.

Key Words: 1) Delay hypothermia 2) Spinal cord injury 3) Methylprednisolone 4)Early hypothermia

This study has been conducted under the financial support of Kerman University of Medical Sciences and Health Services.

I) *Assistant Professor of Neurosurgery, Gharani Str, Shaheed Bahonar Hospital, Kerman University of Medical Sciences and Health Services, Kerman, Iran (* Corresponding Author)*
II) *Professor of Neurosurgery, Kerman University of Medical Sciences and Health Services, Kerman, Iran*
III) *Assistant Professor of Community Medicine, Afzali Pour College, Kerman University of Medical Sciences and Health Services, Kerman, Iran*
IV) *Associate Professor of Pathology, Shaheed Bahonar Hospital, Kerman University of Medical Sciences and Health Services, Kerman, Iran*
V) *BSc in Chemistry, Erwine College, California, USA*
VI) *Associate Professor of Biochemistry, Kerman University of Medical Sciences and Health Services, Kerman, Iran*

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-18]