

سطح سرمی منیزیم و پی‌آمد بالینی خونریزی زیر عنکبوتیه آنوریسمال: مطالعه در ۶۰ بیمار

چکیده

مهدی زینلی‌زاد، هوشنگ صابری

سید علی فخر طباطبایی*

علی طیبی میبدی، زهره حبیبی

گروه جراحی اعصاب

بیمارستان امام خمینی، دانشگاه علوم پزشکی

تهران

* نویسنده مسئول: تهران، انتهای بلوار کشاورز، بیمارستان

امام خمینی، بخش جراحی اعصاب

تلفن: ۸-۶۱۱۹۲۶۳۷

email: fakhrtab@sina.tums.ac.ir

مقدمه

هیپومنیزمی Hypomagnesemia به‌طور شایع در بیماران بستری در بیمارستان و بعد از اورژانس‌های مختلف قلبی عروقی و عصبی از جمله انفارکت مغزی، ضربه سر، میگرن، تشنج و پره اکلامپسی رخ می‌دهد و با افزایش خطر مرگ و میر همراهی دارد.^{۱-۴} منیزیم ممکن است در ایسکمی تأخیری مغزی (Delayed Cerebral Ischemia (DCI) به‌عنوان یک عامل محافظ نوروئی عمل کند و تجویز درمانی منیزیم به‌صورت پیش‌گیرانه و در درمان DCI ناشی از ازواسپاسم در خونریزی تحت عنکبوتیه (Sub Arachnoid Hemorrhage (SAH) آنوریسمال مد نظر قرار گرفته است.^۵ هدف از این مطالعه ارزیابی شیوع و توزیع زمانی هیپومنیزمی در بیماران مبتلا به خونریزی تحت عنکبوتیه آنوریسمال و بررسی ارتباط بین هیپومنیزمی و وقوع ایسکمی تأخیری مغزی DCI و پیامد بالینی سه ماهه بود.

روش بررسی

در این مطالعه (که طرح تحقیق و حجم نمونه آن با در نظر گرفتن ملاحظات اخلاقی و محرمانه ماندن اطلاعات شخصی بیماران به تصویب شورای پژوهشی گروه جراحی اعصاب دانشگاه علوم پزشکی تهران رسیده است) مقطعی ۶۰ بیمار که در طی ۷۲ ساعت اول پس از وقوع SAH آنوریسمال ظرف یک دوره سه ساله (تابستان ۱۳۸۲ لغایت تابستان ۱۳۸۵) در بیمارستان امام خمینی تهران بستری شده بودند مورد مطالعه قرار گرفتند و بیماران مبتلا به خونریزی غیر آنوریسمال پری مزانسفالیک (non-aneurysmal perimesencephalic) از مطالعه خارج شدند. تشخیص خونریزی با توموگرافی کامپیوتری (CT اسکن) یا انجام بزل کم‌ری مایع مغزی- نخاعی (LP) (در مواردی که تظاهر بالینی ظن قوی ایجاد می‌کرد ولی CT اسکن نرمال بود) و تشخیص آنوریسم با انجام آنژیوگرافی مرسوم یا CT

کلمات کلیدی: منیزیم، ایسکمی تأخیری مغزی، نمره پی‌آمد گلاسگو، خونریزی تحت عنکبوتیه.

خونریزی درجه II فیشر، ۱۷ بیمار (۲۸/۳٪) خونریزی درجه III و ۱۸ بیمار (۳۰٪) خونریزی درجه IV فیشر داشتند. دو بیمار (۳/۴٪) نیز CT اسکن طبیعی داشتند که وقوع SAH با بزل مایع مغزی-نخاعی تایید شد. در کل دوره بستری ۳۴ بیمار (۵۶/۶٪) دچار هیدروسفالی شدند، اگر چه اکثر موارد از نوع خفیف بود. در مجموع ۲۸ بیمار (۴۶/۶٪) حداقل یک نوبت در طی دوره بستری هیپومنیزمیک بودند درحالی که شیوع هیپومنیزمی در ۷۲ ساعت اول بستری ۲۱/۶٪ بود (۱۳ بیمار). ۳۵٪ بیماران (۲۱ بیمار) در سیر بستری دچار ایسکمی تاخیری مغزی شدند اما شیوع DCI در افراد هیپومنیزمیک بیش از افراد نورمونیزمیک بود (۴۶٪ در مقابل ۲۵٪). از کل بیماران ۲۵٪ آنها (۱۵ بیمار) دچار خونریزی مجدد شده و ۱۶ نفر (۲۷٪) نیز در بیمارستان فوت شدند. مقایسه پیامد سه ماهه بیماران هیپومنیزمیک و نورمونیزمیک در جدول ۴ آمده است. از نظر آماری در ۷۲ ساعت اول بستری بین افراد هیپومنیزمیک و نورمونیزمیک از نظر مدت زمان بیهوشی، میزان لخته بر اساس درجه بندی فیشر، وضعیت بالینی، وقوع خونریزی مجدد، بروز هیدروسفالی و GOS سه ماهه اختلاف معنی داری وجود نداشت ($p > 0/05$) درحالی که وقوع DCI در افراد هیپومنیزمیک بیش از افراد نورمونیزمیک بود ($p = 0/028$). پیامد بالینی سه ماهه بد با بروز هیپومنیزمی در روزهای ۴-۷ بستری و طی هفته دوم بستری ارتباط آماری معنی داری داشت، لیکن در هفته سوم بستری این ارتباط به حد معنی دار نرسید ($p = 0/143$).

جدول ۱- سیستم فیشر برای درجه بندی میزان خون تحت عنکبوتیه در CT اسکن

درجه	توصیف
I	بدون خون واضح در CT اسکن مغز
II	خون منتشر که اندازه کافی برای ایجاد لخته هموژن بزرگ و ضخیم ندارد
III	تجمع خون به صورت لخته در صفحه عمودی بیش از یک میلی متر (شیار بین نیمکره‌ای، سیسترن insular، یا سیسترن ambient) یا در صفحه افقی (ساقه شیار سیلویین، سیسترن سیلویین و سیسترن interpeduncular)
IV	خونریزی درون پارانشیم یا داخل بطنی ولی فقط با خون منتشر یا بدون خون در سیسترن‌های قاعده‌ای

جدول ۲- درجه بندی خونریزی تحت عنکبوتیه فدراسیون جهانی جراحان اعصاب

درجه	نمره کوما‌ی گلاسگو (GCS)	نقص حرکتی
I	۱۵	وجود ندارد
II	۱۳-۱۴	وجود ندارد
III	۱۳-۱۴	وجود دارد
IV	۷-۱۲	وجود دارد یا ندارد
V	۳-۶	وجود دارد یا ندارد

آنژیوگرافی انجام گرفت. بیماران به مدت سه ماه از نظر پیامد بالینی مورد پی گیری قرار گرفتند و اطلاعات مربوط به کیفیت زندگی و سلامت بیماران ثبت گردید. منیزیم سرم طی ۷۲ ساعت اول، روزهای ۴-۷، هفته دوم و هفته سوم بعد از وقوع خونریزی اندازه گیری شد و مقادیر کمتر از ۰/۹ mg/dl به عنوان هیپومنیزمی در نظر گرفته شد. وضعیت بالینی بیماران در هنگام بستری و روزهای بعد به طور دقیق و از نزدیک پایش شد و ثبت گردید. تمام بیماران تحت برنامه درمانی استاندارد و یکسان شامل استراحت مطلق در ICU، نیمه‌دپین خوراکی و مایع درمانی قرار گرفته و به صورت تأخیری بعد از ۱۴ روز از وقوع خونریزی تحت عمل جراحی کرایوتومی و کلیپس آنوریسم قرار گرفتند. میزان خونریزی بر اساس گریدینگ فیشر (جدول ۱) و وجود هیدروسفالی بر اساس اندکس bicaudate (نسبت پهنای شاخ‌های فرونتال بطن‌های طرفی در جایی که جدار آنها با هم موازی می‌شوند (در سطح سوراخ مونرو) به فاصله جدار داخلی جمجمه در همان برش CT) در CT اسکن مشخص شد. ایسکمی تاخیری مغزی (DCI) به صورت ظهور یک ضایعه جدید هیپودنس مطابق با تظاهرات بالینی (قطعی) یا اختلال سطح هوشیاری و بروز نقص عصبی که هیچ توجیه دیگری به جز DCI نداشت (احتمالی) تعریف گردید. وضعیت بالینی بر اساس سیستم درجه بندی فدراسیون جهانی جراحان اعصاب World Federation of Neurological Surgeons (WFNS) (جدول ۲) به دو دسته خوب (گرید I, II, III) و بد (گرید IV, V) و پی آمد نهایی سه ماهه بر اساس معیار پیامد گلاسگو (GOS) (جدول ۳) به دو دسته خوب (IV, V) و بد (I, II, III) تقسیم بندی شد. رابطه سطح سرمی منیزیم با پیامد بالینی توسط نرم افزار SPSS ویراست دهم مورد آنالیز آماری با آزمون دقیق فیشر Fisher's exact test قرار گرفت و $p < 0/05$ از نظر آماری معنی دار قلمداد شد.

یافته‌ها

۳۱ بیمار (۵۱/۶٪) از ۶۰ بیمار مذکر بودند. میانگین سنی بیماران 49 ± 12 سال بود. در هنگام بستری ۹۰٪ بیماران (۵۴ بیمار) وضعیت بالینی خوب (WFNS grade: I-III) و باقیمانده وضعیت بالینی بد (WFNS grade: IV and V) داشتند و ۲۴ نفر (۴۰/۷٪) نیز به مدت بیش از یک ساعت پس از وقوع خونریزی دچار کاهش سطح هوشیاری بودند. از کل بیماران هنگام بستری ۲۳ بیمار (۳۸/۳٪) در CT اسکن

عنکبوتیه خصوصاً "اکسی هموگلوبین (oxyhemoglobin) در این میان یک عامل اصلی شروع‌کننده باشد.^۶ علاوه بر مورد ذکر شده عوامل خطر متعددی برای وقوع وازواسپاسم علامت دار ذکر شده است که از آنها می‌توان به درجه بالینی بدتر، سن کمتر از ۳۵ سال و استعمال سیگار و پرفشاری خون قبلی اشاره نمود.^۷ یکی از دیگر متهمین مطرح شده رخداد هیپومنیزمی است. منیزیم به‌عنوان یک عامل محافظ عصبی (neuroprotective) عمل می‌نماید که از طرق مختلفی از جمله اتساع عروق مغزی، مهار گیرنده گلوتاماتی ان-متیل - دی آسپاراتات (NMDA) و کانال‌های کلسیمی وابسته به ولتاژ، مهار رهائش گلوتامات، تشدید buffering یون‌های کلسیم درون سلولی و عمل به‌عنوان یک کوفاکتور برای تعدادی از آنزیم‌های مهم اعمال اثر می‌نماید. بنابراین هیپومنیزمی ممکن است احتمال آسیب نوروئی را پس از SAH از طریق اثرات معکوس یعنی انقباض عروقی، ورود کلسیم به درون سلول و فقدان ذخایر انرژی افزایش دهد.^۸ این مطالعه نشان می‌دهد که هیپومنیزمی به‌طور شایع بعد از SAH آنوریسمال رخ می‌دهد اما برخلاف نتایج بعضی مطالعات دیگر^۹ بین وقوع آن و شدت خونریزی، مدت زمان کاهش سطح هوشیاری در زمان حادثه و وضعیت بالینی هنگام بستری ارتباطی یافت نشده است. ممکن است شیوع واقعی هیپومنیزمی بعد از وقوع SAH بیشتر از مقداری باشد که در این مطالعه به‌دست آمده است زیرا در این مطالعه اولین نمونه از بیماران طی ۷۲ ساعت اول بعد از وقوع خونریزی گرفته شده است و بالتبع به‌دلیل ارجاعی بودن بیماران نمونه‌گیری در بسیاری از آنها بعد از چندین ساعت صورت گرفته است و این امر می‌تواند به نوعی باعث کاهش تخمین شیوع هیپومنیزمی گردد زیرا بعضی مطالعات نشان داده‌اند که اگر اولین نمونه‌گیری در طی ۱۲ ساعت اول بعد از خونریزی گرفته شود شیوع هیپومنیزمی بیشتر خواهد بود. این مساله نشان می‌دهد که سطح سرمی منیزیم می‌تواند مجدداً پس از گذشت چند ساعت از خونریزی به محدوده طبیعی باز گردد.^۹ نتایج این بررسی نشان می‌دهد که هیپومنیزمی بعد از SAH پیش‌گویی‌کننده وقوع DCI است به‌طوری‌که خطر وقوع DCI در بیماران که هیپومنیزمیک بودند در مقایسه با افراد نورمونیزمیک ۱/۸ برابر بیشتر بود. همان‌طور که از نتایج مشخص است GOS سه ماهه بد در افراد هیپومنیزمیک بیش از افراد نورمونیزمیک می‌باشد و اگر این مساله را در کنار وقوع بیشتر DCI در افراد هیپومنیزمیک بگذاریم، شاید بتوان از

جدول-۳: معیار پیامد گلاسگو (Glasgow Outcome Scale)

درجه	پیامد	تعریف
I	بهبودی خوب	بیمار قادر به برگشت به کار اولیه است ولی لازم نیست که در همان سطح قبلی باشد. ممکن است اختلال مختصر عصبی یا روانشناختی داشته باشد.
II	ناتوانی متوسط	بیمار قادر به برگشت به کار نیست اما فعالیت‌های روزمره را بدون کمک انجام می‌دهد.
III	ناتوانی شدید	بیمار برای انجام فعالیت‌های روزمره به کمک نیاز دارد.
IV	وضعیت نباتی دائمی	عدم وجود تکلم یا شواهدی از عملکرد مغزی در بیماری که ظاهراً بیدار بوده و چشم‌پایش به‌طور خود به خود باز است.
V	مرگ	

جدول-۴: پیامد سه‌ماهه بیماران هیپومنیزمیک (روزهای ۱۴-۴) و نورمونیزمیک

سطح منیزیم	پیامد بالینی سه‌ماهه (GOS)	مطلوب * (%)	نامطلوب ** (%)	مجموع (%)
نورمونیزمیک		۲۱ (۶۶٪)	۱۱ (۳۴٪)	۳۲ (۵۳٪)
هیپومنیزمیک		۱۴ (۵۰٪)	۱۴ (۵۰٪)	۲۸ (۴۶٪)
مجموع		۳۵ (۵۸٪)	۲۵ (۴۱٪)	۶۰ (۱۰۰٪)

* GOS = IV,V

** GOS = I-III

بحث

خونریزی تحت عنکبوتیه غیر تروماتیک یک اورژانس نورولوژی است که با خروج ناگهانی خون از عروق مغزی و ورود آن به فضاهای حاوی مایع مغزی-نخاعی پوشاننده سیستم اعصاب مرکزی مشخص می‌شود. عوارض مترتب بر این بیماری وخیم نیز بر میزان بروز مرگ و میر کلی ناشی از آن می‌افزایند. یکی از مهمترین عوارض پس از وقوع خونریزی تحت عنکبوتیه وازواسپاسم مغزی (cerebral vasospasm) است که می‌تواند سبب ایسکمی تأخیری مغزی در این بیماران گردد. در این مطالعه شیوع و توزیع زمانی هیپومنیزمی بعد از SAH آنوریسمال و ارتباط آن را با شدت SAH، ایسکمی تأخیری مغزی (Delayed Cerebral Ischemia (DCI) و پی‌آمد نورولوژیک بیماران بعد از سه ماه بررسی نمودیم. علت ایسکمی تأخیری مغزی بعد از خونریزی تحت عنکبوتیه هنوز به‌طور واضح مشخص نشده است ولی به‌نظر می‌رسد وازواسپاسم و همراهی آن با تریاید اینتیما (intimal proliferation) یک عامل مهم باشد. احتمالاً سازوکارهای اندوتلیال بیشترین نقش را در فرایند وازواسپاسم دارند و شواهد روزافزونی وجود دارد که ترکیبات لخته خون موجود در فضای تحت

درون نورون‌های ایسکمیک می‌باشد که این رویداد ممکن است یک پاسخ محافظ نورونی اندوژن باشد.^{۱۵} به‌طور خلاصه به‌نظر می‌رسد بعد از استروک حاد و SAH، یک افزایش Mg^{2+} داخل سلول‌های مغزی همراه با کاهش سطح سرمی منیزیم تام و یونیزه سرم داشته باشیم که در ارتباط با اسیدوز می‌باشد. اگر چه کاهش Mg^{2+} و منیزیم تام سرم در تمام مطالعات تأیید نشده است، هیپومنیزمی ممکن است با DCI همراهی داشته باشد زیرا عروق خونی مغز به کمبود Mg^{2+} بسیار حساس هستند. Altura و همکاران نشان دادند که پایین آوردن سریع Mg^{2+} در مغز rat زنده سالم باعث وازواسپاسم شریان‌ها، سرخرگچه‌ها و سیاهرگچه‌ها گردید که این وازواسپاسم الگوی وابسته به غلظت داشت.^{۱۶} به‌نظر می‌رسد در صورتی که بتوان ثابت کرد وقوع هیپومنیزمی در خلال SAH آنوریسمال ارتباط قدرتمندی با بروز وازواسپاسم و ایسکمی تأخیری مغزی دارد، می‌توان با مصرف سولفات منیزیم - که دسترسی به آن آسان و نسبتاً بی‌خطر است - گام بلندی در جلوگیری از بسیاری از عوارض کشنده و ناتوان‌کننده وازواسپاسم برداشته و بهبود چشمگیر پی‌آمد بالینی SAH آنوریسمال را انتظار داشت. گرچه مطالعات متعددی در این زمینه انجام گرفته است لیکن تا اثبات این مطلب به بررسی‌های بیشتری نیاز است.

References

- Chernow B, Bamberger S, Stoiko M, Vadnais M, Mills S, Hoellerich V, et al. Hypomagnesemia in patients in postoperative intensive care. *Chest* 1989; 95: 391-7.
- Polderman KH, Bloemers FW, Peerdeman SM, Girbes AR. Hypomagnesemia and hypophosphatemia at admission in patients with severe head injury. *Crit Care Med* 2000; 28: 2022-5.
- Rubeiz GJ, Thill-Baharozian M, Hardie D, Carlson RW. Association of hypomagnesemia and mortality in acutely ill medical patients. *Crit Care Med* 1993; 21: 203-9.
- Sadeh M. Action of magnesium sulfate in the treatment of preeclampsia-eclampsia. *Stroke* 1989; 20: 1273-5.
- Collignon FP, Friedman JA, Piepgras DG, Pichelmann MA, McIver JI, Toussaint LG 3rd, et al. Serum magnesium levels as related to symptomatic vasospasm and outcome following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care* 2004; 1: 441-8.
- Macdonald RL, Weir BK. A review of hemoglobin and the pathogenesis of cerebral vasospasm. *Stroke* 1991; 22: 971-82.
- Heros RC, Zervas NT, Varsos V. Cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage: an update. *Ann Neurol* 1983; 14: 599-608.
- van den Bergh WM, Dijkhuizen RM, Rinkel GJ. Potentials of magnesium treatment in subarachnoid haemorrhage. *Magnes Res* 2004; 17: 301-13.
- van den Bergh WM, Algra A, van der Sprenkel JW, Tulleken CA, Rinkel GJ. Hypomagnesemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 2003; 52: 276-81.
- Miura K. Changes in Mg^{++} concentration of CSF after subarachnoid hemorrhage and Mg^{++} : effects on the contractions of bovine cerebral artery. *No Shinkei Geka* 1988; 16: 1251-9.
- Holst H, Mathiesen T. Electrolyte concentrations in serum and CSF following subarachnoid haemorrhage. *Br J Neurosurg* 1990; 4: 123-6.
- Suarez JI, Shannon L, Zaidat OO, Suri MF, Singh G, Lynch G, et al. Effect of human albumin administration on clinical outcome and hospital cost in patients with subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 2004; 100: 585-90.
- Altura BT, Memon ZI, Zhang A, Cheng TP, Silverman R, Cracco RQ, et al. Low levels of serum ionized magnesium are found in patients early after stroke which result in rapid elevation in cytosolic free calcium and spasm in cerebral vascular muscle cells. *Neurosci Lett* 1997; 230: 37-40.
- Helpert JA, Vande Linde AM, Welch KM, Levine SR, Schultz LR, Ordidge RJ, et al. Acute elevation and recovery of intracellular $[Mg^{2+}]$ following human focal cerebral ischemia. *Neurology* 1993; 43: 1577-81.
- Brooke NS, Ouwerkerk R, Adams CB, Radda GK, Ledingham JG, Rajagopalan B. Phosphorus-31 magnetic resonance spectra reveal prolonged intracellular acidosis in the brain following subarachnoid hemorrhage. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994; 91: 1903-7.
- Altura BT, Altura BM. Interactions of Mg and K on cerebral vessels: aspects in view of stroke. Review of present status and new findings. *Magnesium* 1984; 3: 195-211.

Serum magnesium levels and clinical outcome of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a study in 60 patients

Zeinali zadeh M.
Saber H.
Fakhr Tabatabai S A.*
Tayebi Meybodi A.
Habibi Z.

Department of Neurosurgery
Imam Khomeini Hospital, Tehran
University of Medical Sciences

Abstract

Background: Hypomagnesemia is commonly encountered in patients with a wide variety of diseases including subarachnoid hemorrhage (SAH), cardiovascular emergencies, head trauma, migraine attacks, seizure and preeclampsia. It seems to be associated with a poor clinical outcome. This study considers the prevalence and temporal distribution of hypomagnesemia after aneurysmal SAH and its correlation with the severity of SAH, delayed cerebral ischemia (DCI) as well as the neurological outcome after a period of three months.

Methods: Between 2003 and 2008, 60 patients were admitted to the emergency ward of Imam Khomeini Hospital with acute SAH. Serum magnesium levels were measured during the first 72 hours, days 4-7, and second and third weeks after SAH. The three-month outcome was assessed according to the Glasgow Outcome Scale (GOS). Clinical SAH grading was performed according to the criteria of the World Federation of Neurological Surgeons (WFNS) and the patients were allocated to "Good" (GOS = 4, 5) and "Poor" (GOS= 1-3) outcome groups. The prevalence of hypomagnesemia was assessed in both patient groups. Fisher exact test was used to analyze data.

Results: Hypomagnesemia occurred in 22% of patients during the first 72 hours after SAH. It was associated with more prevalent DCI ($p<0.05$), whereas low serum magnesium levels during days 4-7 (17% of patients) and the second week (22% of patients) after SAH were correlated with poor clinical outcome ($p<0.05$). No correlation was found between first 72 hour-hypomagnesemia and poor clinical outcome at three months.

Conclusion: Hypomagnesemia occurs after aneurysmal SAH and it may predict the occurrence of DCI, while low serum magnesium levels during days 4-7 and within the second week of event predict poor clinical outcome at three months. Treatment of this electrolyte disturbance may have a favourable effect on the clinical outcome of patients with aneurysmal SAH.

Keywords: Magnesium, delayed cerebral ischemia, glasgow outcome scale, subarachnoid hemorrhage.

* Corresponding author: Dept of Neurosurgery, Imam Khomeini Hospital, Keshavarz Blvd., Tehran, IRAN
Tel: +98-21-61192637,8
email: fakhrtab@sina.tums.ac.ir