

T.C.

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroşürüj Anabilim Dalı

T-18621

T. C.  
Yükseköğretim Kurulu  
Dokümantasyon Merkezi

TÜRKİYE  
BİLİMSEL VE TEKNİK  
ARASTIRMA BÜYÜK  
KURULU

DENEYSEL

İNTRASEREBRAL - İNTRAVENTRİKÜLER

HEMATOMLARDA UROKİNAZ'İN ETKİSİ

Dr.Erhan TAKÇI

Uzmanlık Tezi, Erzurum-1990

Bağın, Ocak 1991

## İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	1
GİRİŞ VE AMAÇ	3
GENEL BİLGİLER	4
MATERYAL VE METOD	22
BULGULAR	26
TARTIŞMA	34
SONUÇ	38
ÖZET	39
SUMMARY	40
KAYNAKLAR	41

## Ö N S Ö Z

XX. yüzyılda tıbbın hızla gelişme gösteren dalları arasında, belki de ilk sırada bahsedilmesi gereken Nöroşirürjidir. Antik çağlardan beri, ilkel de olsa nöroşirürjikal girişimler denenmiş olmasına rağmen, modern anlamda Nöroşirürji; 1900'lerden sonra, Harvey Williams Cushing'in önderliği ile başlamıştır. 1960 larda mikroşirürji tekniklerinin kullanılmaya başlanması, özellikle M.Gazi Yaşargil'in mikrovasküler cerrahi'de gerçekleştirdiği buluşlar, 1970 li yıllarda kompüterize tomografi ve magnetik rezonans görüntüleme'nin de keşfedilmesiyle Nöroşirürji de yeni ufuklar açmıştır.

İntraserebral hematomların tedavisi ile ilgili düşünce ve uygulamalar, nöroşirürji ile ilk tanıştığım 1985 yılından günümüze bir çok değişiklikler göstermiştir. 5-6 yıl gibi kısıtlı sürede bile konservatif tedavi ile cerrahi çözüm arasında birkaç kez fikir değişiklikleri olmuştur. Geçmişte operasyonun çözüm olarak doğrulandığı bir çok vakada bugün konservatif tedavi tercih edilmektedir. Araştırmamızın intraserebral hematomların tedavisindeki kaosun çözümlenmesine olan katkısı, çalışmamdaki bir çok eksikliklerin bende doğurduğu üzüntüyü, bir nebze olsun sevinç ve mutluluğa çevirmiştir.

Yıllardır, Nöroşirürjinin "alfabesini" bizlere öğretmek için bıkmadan çaba sarfeden, çağdaş fikirleri ve değerli çalışmaları ile nöroşirürji dünyasına olan katkıları sonucu önderliğini kanıtlayan değerli hocam Dr.İsmail Hakkı Aydın'a, hayatım boyunca olduğu gibi, bu çalışmayı yapabilmem için de maddi ve manevi desteğini esirgemiyen "yol göstericim" Hacettepe Üniversitesi Genel Sekreteri sayın M.Erdem Takçı'ya, sıcak ilgisi ile hepimizin " ağabeyi" olan Dr. Arif Önder'e, uzun ve sıkıntılı çalışma süresinde sabır ve desteğini esirgemeyen fedakâr eşime, gerçek bir dosta, bu çalışmada da beni yalnız bırakmayan Dr. Hakan H. Kadioğlu'na ve çalışma arkadaşım Dr. Çetin R. Kayaoğlu'na içtenlikle teşekkür ederim.

Bu çalışmamın çeşitli safhalarında yardım ve desteklerini gördüğüm; sıcak ilgisini esirgemiyen Hacettepe Üniversitesi Rektörü sayın Prof.Dr. Yüksel Bozer'e, H.Ü. Eczacılık Fakültesi Dekanı sayın Prof.Dr. Atila Hıncal, Fizyoloji Ana Bilim Dalı Başkanı sayın Prof.Dr. Orhan Andaç, Patoloji Ana Bilim Dalı Öğretim üyesi sayın Prof.Dr. Behsan Önal, Atatürk Üniversitesi Tıp Fak. Patoloji Anabilim Dalı başkanı sayın Doç.Dr.Engin Aydın, H.Ü.Tıp Fak. Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyesi sayın Prof.Dr. Nazmi Özer beylere, çalışmamızın aksamaması için üstün çaba göstererek deneklerimizi temin eden Deney Hayvanları lab. yöneticisi sayın Işın Selmin Ünsal, Genel sekreterliğin fedakâr sekreterleri sayın Hülya Öcal ve sayın Birten Erdem hanımlara teşekkürlerimi bir borç bilirim.



## GİRİŞ VE AMAÇ

Morbidite ve mortalite oranları yüksek olan spontan intraserebral hematomlar (ICH), serebrovasküler olayların geniş bir bölümünü teşkil ederler. Bu nedenle halen nöroloji ve nöroşirürjinin araştırma konuları içinde ilk sıralarda yer almaktadır<sup>(9,13,56)</sup>.

Çoğunlukla derin yerleşimli olan intraserebral-intraventrüküler hematomlar (IC-IVH) ın klasik cerrahi metodlarla tedavilerine, kompüterize tomografi (CT) nin yaygın kullanımından sonra, tanı ve kesin lokalizasyon yönünden büyük kolaylıklar getirilmiştir<sup>(10,11,12,46)</sup>. Buna rağmen meydana gelen doku hasarı ve prognozu fazla etkilememesi, uygun tedavi konusunda görüş ayrılıklarına neden olmaktadır<sup>(7,8,22,28,33,46)</sup>. Hematomların etyolojisi ve yerleşim alanı nedeniyle çoğu kez cerrahi tedavi olarak stereotaksik aspirasyon tercih edilmiştir<sup>(22,31,41,49)</sup>. Ancak bu lezyonlarda özel geliştirilmiş iğneler kullanılmasına rağmen, hematomun yeteri kadar boşaltılmadığı gözlenmiştir<sup>(39,49)</sup>.

Güçlü bir fibrinolitik ajan olan urokinaz (UK) ın intrakranial hematomlarda kullanılması son yıllarda tarif edilmiştir<sup>(31,39,50)</sup>. Yapılan klinik ve deneysel çalışmalarda, hematom içine enjekte edilen urokinazın hematomu erittiği ve rezorbsiyonu hızlandırdığı gösterilmesine rağmen bu alanda yapılan çalışmalar çok sınırlı sayıdadır<sup>(31,39,50)</sup>.

Bu çalışmanın amacı, ratlardaki intraserebral-intraventrüküler hematom (IC-IVH) lar üzerinde lokal urokinazın fibrinolitik etkisini araştırmak, bu ajanın serebral dokuda meydana getirebileceği histopatolojik değişiklikleri incelemek ve bunu sınırlı sayıdaki literatürle karşılaştırmaktır.

## GENEL BİLGİLER

### 1. İNTRASEREBRAL HEMATOM:

100 yılı aşkın bir süredir bilinen ve tedavisi için bir çok çalışma yapılan intraserebral hematom (ICH) lar, beyin parankim dokusu içine olan kanamalardır. En sık nedeni hipertansiyon olarak bilinen spontan ICH'larda halen mortalite oranı % 70 civarındadır ve yaşayanların dörtte üçünde nörolojik sekel kalmaktadır<sup>(3,7,12,13,56)</sup>.

#### Tarihsel Gelişme :

ICH'ların 1932 de Bagley tarafından, derin ve yüzeysel olmak üzere ikiye ayrıldığı, ancak yüzeysel hematomların cerrahi yöntemle tedavisinin mümkün olduğu, Penfield'in 1933 de ICH'lu iki hastada cerrahi tedaviyi başarılı bir şekilde uyguladığı, ve Cushing'in hematom tanısı ve lokalizasyonunu; anemnez, nörolojik muayene ve lomber Fonksiyonla koyduğu , Ducker tarafından bildirilmiştir<sup>(13)</sup>. Diagnostik metod olarak angiografi 1950 lerden sonra kabul edildi<sup>(13)</sup>.

Spontan ICH'larda cerrahi tedavinin faydası olmadığını ilk olarak 1961 de Mc Kisson savundu<sup>(33)</sup>. Aradan uzun seneler geçmesine rağmen bugün bile kesin tanı ve lokalizasyonu bilinen ICH'ların cerrahi tedavisi konusunda fikir birliği sağlanamamıştır<sup>(7,8,13,22,33,43)</sup>.

#### Epidemiyoloji :

Yapılan literatür değerlendirmelerinden ICH insidansının serilere göre değiştiği saptanmıştır. Jellinger'in serilerinde %10-40 arasında gösterildiği bildirilmiş, Tsementzis ise CT araştırmaları ile strok vakalarının %17.1 inde ICH bulmuştur<sup>(56)</sup>. Abu-Zeid ve arkadaşları yine strok vakalarında % 11.9<sup>(56)</sup>, Waltimo ise % 16 oranında ICH tesbit etmişlerdir<sup>(57)</sup>.İnsidansa cinsin etkinliği konusunda birbirine karşıt görüşler yayınlanmıştır<sup>(56)</sup>. Fakat insidansın yaşla

orantılı olarak arttığı kabul edilmiştir. En yüksek oran 65-80 yaşlarında görülmüştür. ICH'lu hastaların yarısı 55-75 yaşlarında, 2/3 ü 45-75 yaşlarında bulunmuştur<sup>(56)</sup>. Diğer bir çalışmada; diğer ırklarda beyaz ırka oranla iki kez daha sık olduğu, mevsimlerle olan ilişkisinin de; Aralık ve Ocak aylarında artarken, Haziran-Temmuz aylarında azaldığı şeklinde rapor edilmiştir<sup>(17)</sup>.

### **Etyoloji :**

Klinik ve patolojik serilerde aynı oranlarda olmasına rağmen spontan ICH'ların en sık nedeni hipertansiyondur<sup>(28),43,46,56)</sup>. Tablo 1 de gösterildiği gibi hipertansiyon % 45.5 oranı ile en sık nedendir. Anevrizmalar %22.8, Etyolojisi bilinmeyenler % 8.5, AVM % 6 kanama diatezleri % 4.2, tümörler % 3.5,vaskülit % 1.7, antikoagülan tedavi % 0.6 oranla hipertansiyonu izlemektedir. Tümörler içerisinde de sıklık sırası; oligodendrogliom, glioblastom, metastatik tümörler şeklindedir. Angiografi sonrası ICH oluşabildiği gibi semptomimetik aminler ve amfetamin kullanımı sonucu ICH meydana gelebilir<sup>(56)</sup>.

### **Patogenez :**

19. yüzyılda Cruveilhein ve Virchow'un yaptıkları çalışmalar sonunda ICH'ları sınıflandırdıkları bildirilmiştir<sup>(13)</sup>. 1. tipte hematoma çevresinde zedelenmiş beyin dokusu vardır, 2. tipte ise hematoma içinde yumuşak, nekrotik beyin dokusu mevcuttur. 1814 de Rouchoux'un önce nekroz gelişip, sonra kanamanın olduğunu öne sürdüğü, 1968 de Charcot ve Bouchard'ın 84 vakada öldükten kısa bir süre sonra ICH duvarında "miliary" anevrizmalar tesbit ettikleri bildirilmiştir<sup>(13)</sup>. Bu anevrizmaların önemi 1967 de Cole ve Yates tarafından yapılan bir çalışmada anlaşılmıştır<sup>(4)</sup>. 100 hipertansif ve 100 normotansif olguyu incelemişler ve 0.05-2 mm. çapındaki anevrizmaların hipertansiflerde % 46, normotansiflerde ise sadece % 7 oranında olduklarını tesbit etmişlerdir. Hipertansif ICH'larda mikroanevrizma oranı % 86 dır. Bu anevrizmalar hemisferlerde özellikle bazal ganglionlarda bulunur. Pons ve serebellumda çok az oranda görülürler<sup>(4)</sup>.

Tablo-1 : Spontan intraserebral Hematomların Etiyolojisi (56)

Otörler	Hipertansiyon	Anevrizma	AVM	Tumor	Kan Diskrazisi	Antikoagulanlar	Meçhul- Diğer	Vaskülit flebo-trombozis	Total
<b>Klinik Seriler</b>									
Lazorthes ve ark., 1959									
Krayenbuhl ve ark., 1964									
Luessenhop ve ark., 1967									
Paillas-Alliez ve ark., 1973	573 (34.2)	398 (23.7)	369 (21.9)	53 (3.0)	11 (0.5)	10 (0.5)	264 (15.7)	10 (0.5)	1670 (100.0)
Grote ve ark., 1970									
Pia, 1972									
Jellinger 1979									
Tsementzis 1983									
<b>Patolojik Seriler</b>									
Russell, 1954									
Mutlu ve ark., 1963									
Brewer ve ark., 1968									
Blackwood, 1963	1210 (54.1)	508 (22.8)	132 (6.0)	86 (3.8)	155 (7.0)	14 (0.6)	68 (3.0)	62 (2.7)	2235 (100.0)
McCormick, 1973									
Jellinger, 1977									
<b>Toplam</b>	1783 (%45.5)	906 (%23)	501 (%12.8)	139 (%3.5)	166 (%4.2)	24 (%0.6)	333 (%8.5)	72 (%1.7)	

1941 de Anders ve Eicke'nin küçük serabral arterlerin mediasında hyalin materyalinin biriktiğini tesbit ederek hyalinozisin, ICH'larla yakın ilişkisini gösterdikleri bildirilmiştir. Hyalin birikimi, lümenin tıkanması ve media tabakasının harabiyetine neden olur. Bu olay çeşitli yazarlarca hipertansif fibrinoid angiopati, angionekroz, hyalin nekroz veya arterioskleroz olarak isimlendirilmiştir<sup>(13)</sup>. Zülch'ün tüm hipertansif hemorajilerinde hyalin arterioskleroz bulunduğu Ducker tarafından rapor edilmiştir<sup>(13)</sup>. Vakaların çoğunda milier anevrizma da mevcuttu. Damar distalindeki tıkanmaya bağlı proksimalde basınç artmakta ve özellikle normal olarak basıncın yüksek olduğu lentikülostriat arterlerde yırtılma olmaktadır. Çoğu kanamada tek bir arter yırtılmakta, putaminal kanamalarda ise penetran arterlerin en büyük ve lateralde olanı yırtılmaktadır (Charcot'un kanayan arteri)<sup>(13)</sup>.

#### **Anatomik Lokalizasyon :**

İntraserebral hematomlarda lokalizasyon kanamanın etyolojisi ile çok yakından ilgilidir. Hipertansif ICH'lar genellikle bazal ganglionlara yerleşirler. Özellikle putamen, internal ve eksternal kapsüllerde görülür. Tümör, AVM ve koagülopatiler sonucu ise lobar hematomlar oluşabilir. Hipertansif hematomların %80 i supratentorial, % 20 si infratentorial yerleşimlidirler. Jellinger'e göre hipertansif hematomların % 64 ü bazal ganglia, % 13 ü himesferik beyaz cevher, % 10-12 si pons ve ortabeyin, %12 si serabellum, % 11 inin de talamusta olduğu bildirilmiştir<sup>(13)</sup>.

Lokalizasyona göre ICH'lar 5 gruba ayrılırlar :

1. Lobar hematomlar
2. Putaminal ve talamik hematomlar
3. İntraventriküler hematomlar
4. Beyin sapı hematomları
5. serebellar hematomlar

## **Klinik Bulgular :**

**1. Lober hematomlar :** Derin hematomlardan farklı olarak koma daha seyrekir. Nöbet ve baş ağrısı çok yüksek orandadır. Ani baş ağrısı en yaygın şikayettir<sup>(13,56)</sup>. Frontal lob hematomlarında baş ağrısı altında lokalizedir. Kontrlaterale hemiparezi daha sık üst ekstremiteleri etkiler. Temporal lobdaki hemorajilerde aynı taraf kullanıldığında ağrı, disfazi ve parsiyel hemianopsi mevcuttur. Parietal lob hematomlarında temporaldaki ağrı, hemianestezi ile birlikte dir. Oksipital lob hematomlarında ise aynı taraf gözde ağrı ve hemianopsi mevcuttur. Epileptik nöbet lobar hematomlarda genellikle fokal karakterde olup, özellikle frontal ve temporal lob kanamalarında görülür. Lobar kanamalarda küçük çaplı hematomun bulguları fokal kaldığı halde, büyük çaplı hematomlar stupor veya komaya neden olurlar<sup>(56)</sup>.

**2. Putaminal ve Talamik hematomlar :** Hipertansif hematomlar da en sık görülen lokalizasyondur. Progresif hemipareziye neden olurlar ve sonuçta hemipleji gelişebilir. His kaybı ve görme alanında defekt olabilir. Dominant hemisfer tutulmuşsa disfazi gelişir. Massif hemorajilerde derin koma, bilateral ekstensör plan cevaplar, fixed dilate pupil, göz hareketlerinin olmaması ve papil ödemi geliştiği bildirilmiştir<sup>(13,50)</sup>. Küçük çaplı hematomlarda bulgular stabil kalabilir fakat, büyük çaplı olanlarda hasta bir kaç saat stabil kaldıktan sonra beyin sapı kompresyonu gelişir.

Talamik hematomların çapı 1-4 cm. arasındadır. Primer talamusta olabildikleri gibi putaminal yerleşip, internal kapsül yoluyla da gelebilirler. Bu durumda progressif hemiparezi görülür. Talamustaki hissi çekirdeklerin tahribi ile his kaybı gelişir. Göz bulguları putaminal kanamalardan farklıdır. Vertikal ve yukarı bakış önce bozulur. Büyük çaplı hematomlarda mutizm görülebilir. III. ventrikülün tıkanması sonucu akut hidrosefali gelişir.

**3. İntraventriküler hematomlar :** Genellikle lobar hematomun ventriküle açılması ile meydana gelirler. Serilerin bir kısmında % 65 oranında hipertansiyon neden gösterilmekte<sup>(56)</sup>, bazılarında ise % 56 oranında AVM ve anevrizma neden olarak görülmektedir<sup>(46)</sup>. Anevrizma ve AVM'a bağlı oluşan IVH'lar daha benign seyrederekler. Klinik tabloda ense sertliği ve fokal

nörodefisitler mevcuttur. Ağır formlarında ise şuur kaybı, beyin sapı reflekslerinin alınamaması, anormal postür görülür.

**4. Beyin Sapı hematomları :** Mortalite oranı en yüksek olan hematomlardır ve % 10 u teşkil ederler. En sık ponsta görülürler. Hastaların 2/3 ünde koma gelişir. Şuur kaybına ilaveten hipertansiyon, deserebrasyon rijiditesi, solunum bozukluğu, anizokori, myozis ve parezi olabilir. Sık görülen nedenler; kriptik malformasyonlar ve mikroanevrizmalardır.

**5. Serebellar hematomlar :** Bütün ICH'ların %10 unu meydana getirirler<sup>(56)</sup>. En sık neden hipertansiyondur. Diğerleri angioma, anevrizma ve kanama diatezleridir. Genellikle dentat çekirdek civarında kanama olur. Hastaların % 75-100 ünde kusma, şiddetli suboksipital baş ağrısı mevcuttur. Baş dönmesi ve ipsilateral appendiküler ataksi göze çarpan bulgulardır. Bunlara horizontal nistagmus eşlik edebilir. Ventrikül kompresyonu yapmayacak kadar küçük ve sınırlı olanlar benign seyrederek.

#### **Tanı :**

İntrakranial hematomlarda tanı amacı ile önceleri; ekoansefalografi, ultrasound, sintigrafi, hava ventrikülografi kullanıldı ise de bugün angiografi, CT, magnetik rezonans imaging (MRI) kullanılmaktadır. CT ve MRI dışındaki tanı metodları lezyon varlığını direkt olarak gösteremedikleri gibi, özellikle posterior fossa hematomlarında yetersiz kalmaktadır<sup>(56)</sup>.

**a) Serabral angiografi :** İntrakranial kanamalarda angiografinin yeri , ilk olarak 1937-1939 yılları arasında yapılan çalışmalar sonucu anlaşılmıştır<sup>(25)</sup>. Bunlarda en önemli bulgu; lentikülostriat arterlerin ve derin venlerin yer değiştirmesidir. Superior serebellar arterler veya vermian arterlerin yer değiştirmesi ise intraserebellar hematom bulgusudur.

ICH'larda angiografinin kullanımı bugün etyolojik nedeni aydınlatmaya yöneliktir. Özellikle vasküler patolojilere bağlı kanamalarda tanı için angiografi yapmak gereklidir. Angiografi sonucunda sadece vasküler patolojik neden öğrenilmez fakat, konjenital vasküler anomalinin varlığı, besleyici , boşaltıcı sistemler gibi ek bilgilerde elde edilir<sup>(13,25,56)</sup>.

**b) Komputerize Tomografi ( CT ) :** 1968 de G.M. Hounsfield tarafından bulunan, 1971-1973 yıllarında radyodiagnostik amaçlarla kullanılacak duruma getirilen ve 1980 li yıllarda teknik mükemmelliği sağlanan CT, bugün ICH'larda en önemli tanı aracıdır. CT tekniğiyle 1 cm. den daha küçük çaptaki hematomlar bile tesbit edilebilmektedir. ICH'lar akut dönemde yüksek dansiteli lezyonlardır (70-80 HU)<sup>(13)</sup>. Bu dönemde çevresinde hipodens alan yoktur ve kontrast tutmaz. Eğer ventriküle geçmişse tomografide görülmesi için ventrikül hacminin % 15 ini geçmesi gerekir<sup>(11)</sup>. Dolinskas ve arkadaşlarına göre ICH'ların dansitesi günde ortalama 1.4 HU azalır. Çapı da 0.65 mm. küçülür<sup>(11)</sup>. Kendal ve Rodue'nin raporlarına göre, hematoma çevresindeki hipodens alan 6 saat sonra gelişir ve 24-48 saat içinde artar. Bu alan zedelenmiş beyin bölgesidir<sup>(21)</sup>.

İntraserebral hematomlar CT ile 6 devreye ayrılmıştır: 1: dönem 1-10 gün arasındadır. Hematom iyi sınırlı, boya tutmayan , çevresinde ince hipodens bölge olan yüksek dansiteli bir lezyon olarak görülür. 2: dönem 3-20 gündür. Bu dönemde hematomun dansitesi azalır, sınırlar düzensiz, çevresinde geniş bir hipodens saha oluşur. Bu hipodens saha kontrast tutar. 3. devrede; 18-64 gün içinde hematoma izodensitir ve kontrast tutar. 4. dönem 35-70 günde gelişir. Steroid ile etkilenen "ring formasyonu" bu dönemin özelliğidir. 5: dönemde (42-84 gün) hematoma hipodens bir lezyondur ve steroidden etkilenmez<sup>(11-13)</sup>. Son olarak 6: dönemde kontrast tutulması olmaz, hematomun yerinde hipodens bir kavite vardır ve 82-240 gün sürer. Hematom çevresindeki kontrast tutan ve "Luxury perfüzyon" olarak adlandırılan bölge, vasküler granülasyon dokusuna ve kan-beyin bariyerinin bozulmasına bağlıdır. İntraventriküler hematomlar ise 14-21 gün içerisinde kaybolurlar<sup>(11)</sup>.

**c) MRI :** ICH'larda magnetik rezonans görüntü'nün yeri henüz saptanmamıştır fakat, ön çalışmalar bunun zamanlama ve öncelik yönünden değerli bir tanı yöntemi olduğunu göstermiştir<sup>(56)</sup>.

## **Tedavi :**

ICH düşünölen hastalarda acilen yapılması gereken işlemler;

1. Uygun oksijen verilmesi
2. Pıhtılaşma testlerinin yapılması
3. Kesin tanı için CT çekilmesidir

Şuur kaybı ve vital fonksiyonlarda bozulma meydana geleceği için, hava yolu açık tutularak solunumun düzenlenmesi ve uygun oranda O<sub>2</sub> verilmesi, intrakranial basınç artışına ve vasküler spazma bağlı iskemik komplikasyonları azaltılmaktadır. CT ile sadece hematoma varlığı değil fakat, yeri, büyüklüğü, etyolojik nedeni, oluş süresi, kitle etkisi ve hidrosetaliye neden olup, olmadığı tesbit edilebilir. Pıhtılaşma testleri rutin olarak alınacaksa olursa, literatürde daha önce bildirildiğinden 10 defa sık olarak bozuk bulunabilir<sup>(56)</sup>.

İntraserebral hematomlarda tedavi ikiye ayrılır :

- A. Medikal tedavi.
- B. Cerrahi tedavi.

**Medikal tedavi :** Ana hatları şunlardır

- a) İntrakranial basıncın düşürülmesi
- b) Hipertansiyonun kontrol edilmesi
- c) Nöbetlerin önlenmesi
- d) Kanama diatezinin kontrol altına alınması
- e) Sıvı- elektrolit dengesinin korunması

**Cerrahi tedavi :** Nöroşirürji tarihinde bir çok başarılı ICH ameliyatı bildirilmesine rağmen bunların bir çoğu derin yerleşimli olmayan hematomlardır. Günümüzde en önemli sorun, cerrahi tedavinin uygulanıp, uygulanmayacağıdır. Bu konuda ilk çalışmalar 1961 de Mc Kisson ve arkadaşları tarafından yapılmış, tıbbi tedavi ile cerrahi tedavi arasında bir fark olmadığı tesbit edilmiştir<sup>(33)</sup>(tablo 2).

Tablo-2: Tıbbi ve cerrahi tedavinin yaş gruplarına göre karşılaştırılması<sup>(33)</sup>

Yaş grubu (yıl)	Total olgu	Tam çalışabilir	Kısmî beceriksizlik	Tam beceriksizlik	Ölüm
<b>Konservatif</b>					
30-39	4	-	1	1	2 (% 50)
40-49	20	7	3	3	7 (% 35)
50-59	25	3	8	3	11 (% 44)
60-69	31	1	6	7	17 (% 55)
70- ve üzeri	11	-	1	1	9 (% 81)
<b>Cerrahi</b>					
30-39	4	1	1	-	2 (50 %)
40-49	16	2	1	5	5 (50 %)
50-59	34	3	3	3	3 (73 %)
60-69	27	3	3	5	5 (59 %)
70- ve üzeri	8	1	-	-	7 (87 %)

Daha sonra bir çok araştırmacı cerrahi sonucu etkileyen faktörleri ayrı ayrı değerlendirdiler. Cuatico<sup>(8)</sup>, Luessenhop ve arkadaşlarına göre<sup>(28)</sup> yüzeysel hematomlar cerrahi tedaviden fayda görmektedir, derin yerleşimli olanlarda ise konservatif tedavi daha başarılıdır.

Hastaların klinik durumlarında cerrahi tedavi için önemlidir. Şuuru kapalı olup, nörolojik defisitleri olanlar, solunum (dispneik veya apneik) ve dolaşım yetersizliği olanlar cerrahi tedaviden daha az fayda görmektedirler. Yapılan retrospektif çalışmalar sonunda şuur açık yada konfüzyonu olanlarda tıbbi tedavi ile cerrahi tedavinin farkı olmadığı bildirilmiştir<sup>(13)</sup>. Stupor veya semikodaki hastalarda cerrahi tedavi daha başarılı olmakta fakat, yaşlı ve hipertansif hastalarda her iki tedavi sonuçları da başarılı değildir.

Cerrahi tedavinin uygulama zamanı konusunda da görüşler farklıdır. 1932 de Bagley'e göre kanamalardan sonraki ikinci haftanın en uygun zaman olduğu belirtilmiştir<sup>(13)</sup>. Son yıllarda Kaneko ve arkadaşları, erken ameliyatla çok iyi sonuçlar alındığını bildirmişlerdir<sup>(22)</sup>. 1940 larda Fransız cerrahlar uygun operasyon zamanının ilk hafta olduğu görüşünü savunmuşlardır<sup>(13)</sup>. Mitsuno ve arkadaşlarının, hipertansif ICH'larda cerrahi müdahale için ideal zamanın 24-48 saat sonrası olduğu fikrinde oldukları belirtilmiştir<sup>(13)</sup>. Pia ise hipertansif

hematomlarda ilk gün, operasyonun hiç bir değeri olmadığını savunmuş ve bugün Avrupa'da terk edildiğini bildirmiştir<sup>(46)</sup>.

Günümüz cerrahi tedavi şu şekilde özetlenebilir<sup>(7,8,9,21,28,32,43)</sup>:

### **I. Lokalizasyonuna göre :**

- a) Lober hematomlar, serebellar hematomlar cerrahi olarak boşaltılabilir.
  - b) Talamik ve ventriküle açılan hematomlarda konservatif tedavi tercih edilmeleridir.
  - c) Ganglionik hematomlarda silvian diseksiyon uygulanabilir.
  - d) Hipertansif olmayan beyin sapı hematomlarında cerrahi tedavi önerilmektedir.
- Ayrıca hidrocefali varsa tedavi edilmelidir.

### **II. Boyutlarına göre:**

- a) Supratentorial bölgenin % 0-4 ünü işgal eden hematomlarda cerrahi tedaviye gerek yoktur.
- b) % 4-8 hacimde hematom varsa ve nörolojik defisitler artıyorsa boşaltılmalıdır.
- c) % 8-12 sini işgal eden hematomlar mutlaka boşaltılmalıdır.
- d) % 12 nin üzerinde ise mortalite çok yüksektir ve ameliyat çoğu kez yararsızdır.

### **Kullanılan cerrahi teknikler :**

**A. Burr-hole aspirasyonu :** Ek travmaya neden olmayan bir yöntemdir. Derin hematomlarda stereotaksik ve özel iğneler kullanılarak, boşaltılan hematom miktarı artırılabilir 1983 de endoskopik katater ve mikrolaser koagülasyon kullanıldığı bildirilmiştir<sup>(56)</sup>.

**B. Kraniotomi :** Kraniotominin cerrahi tedavide en iyi sonucu verdiği 1980 de Lorenz ve Gillingham tarafından savunulmuş ve 3 cm. çapında küçük trefan kraniotomi ile korteks yakınlarındaki lobar hematomların kolayca boşaltılabileceği bildirilmiştir<sup>(56)</sup>. Son yıllarda, derin temporal hematomlarda, superior temporal girusa yapılan insizyon yerine transsilvian

yaklaşım tercih edilmektedir<sup>(46)</sup>.

**C. Kontinu ventriküler drenaj :** İntrakranial basınç artışındaki kullanılan bir yöntemdir. İntraventriküler hematomlarda katater sıkça tıkanacağı için bu yöntem etkili değildir. Bunlarda bifrontal katater yerleştirilerek irrigasyon sonucu aspirasyon yapılması gereklidir<sup>(56)</sup>.

### **Prognoz :**

ICH'larda prognoz diğer serebrovasküler hastalıklara oranla daha kötüdür<sup>(56)</sup>. Hipertansif intrakranial hemorajilerde akut dönemde mortalite oranı %40-50 arası değişmektedir. Tıbbi tedavi sonucunda 5 yıllık yaşam oranı % 10 dur. Ganshirt ve Keuler'e göre 3 yıllık yaşama oranı % 30, 4 yıllık yaşam %20 ve 5 yıllık yaşam oranı %7.5 dur. Hematomun büyüklüğü ve ventrikül dilatasyonu prognoz yönünden önem taşır. 80 ml. hacmin üzerindeki hematomlarda mortalite % 90 a yakındır<sup>(56)</sup>.

## **2. KOAGÜLASYON :**

Koagülasyon damar duvarındaki zedelenme ile başlar. İlk cevap vazokonstriksiyondur ve çoğu kez kanamayı durdurmaya yetmez. Trombosit, pıhtılaşma faktörleri ve plazma proteaz enzimleri arasında reaksiyon başlar<sup>(1,2,47,58)</sup>.

Damar endoteli iki özelliğinden dolayı trombosit yapışmasına engel olur. Bunlardan birincisi; prostosiklin sentezi yapması, ikincisi ise heparinoid maddelerle örtülü olmasıdır. Heparinoidler, bir antikoagülan olan antitrombin III ü aktive ederler. Damar duvarı zedelenince prostosiklin sentezi azalarak heparinoid örtüsünün bozulmasına neden olur. Kollajen ortaya çıkar ve trombositlerin çökmesine neden olur. Kollajen aynı zamanda faktör (F) XII yi aktive ederek intrinsek sistem yolu ile koagülasyonu başlatır. Zedelenmiş endotel çevresinden gelen doku tromboplastini de F. VII yi aktive edip, ekstrinsek sistemi harekete

geçirir. Kollajene yapışan trombositler ADP, epinefrin, serotonin ve prostoglandinleri salgılar (Prostoglandinlerde tromboksan  $A_2$  en güçlü trombosit çöktüren elamandır). Pıhtılaşma bir dizi reaksiyon sonucu meydana gelir. Her bir enzim bir sonrakini aktive eder F. VII, IX, X, XI, XII ve prekallikrein gerçek enzimlerdir. F. V, VIII ve kininojen kofaktörler olup, reaksiyonu hızlandırırlar<sup>(1,2,47,58)</sup>.

Koagülasyon sistemi ikiye ayrılır :

I. Ekstresek sistem

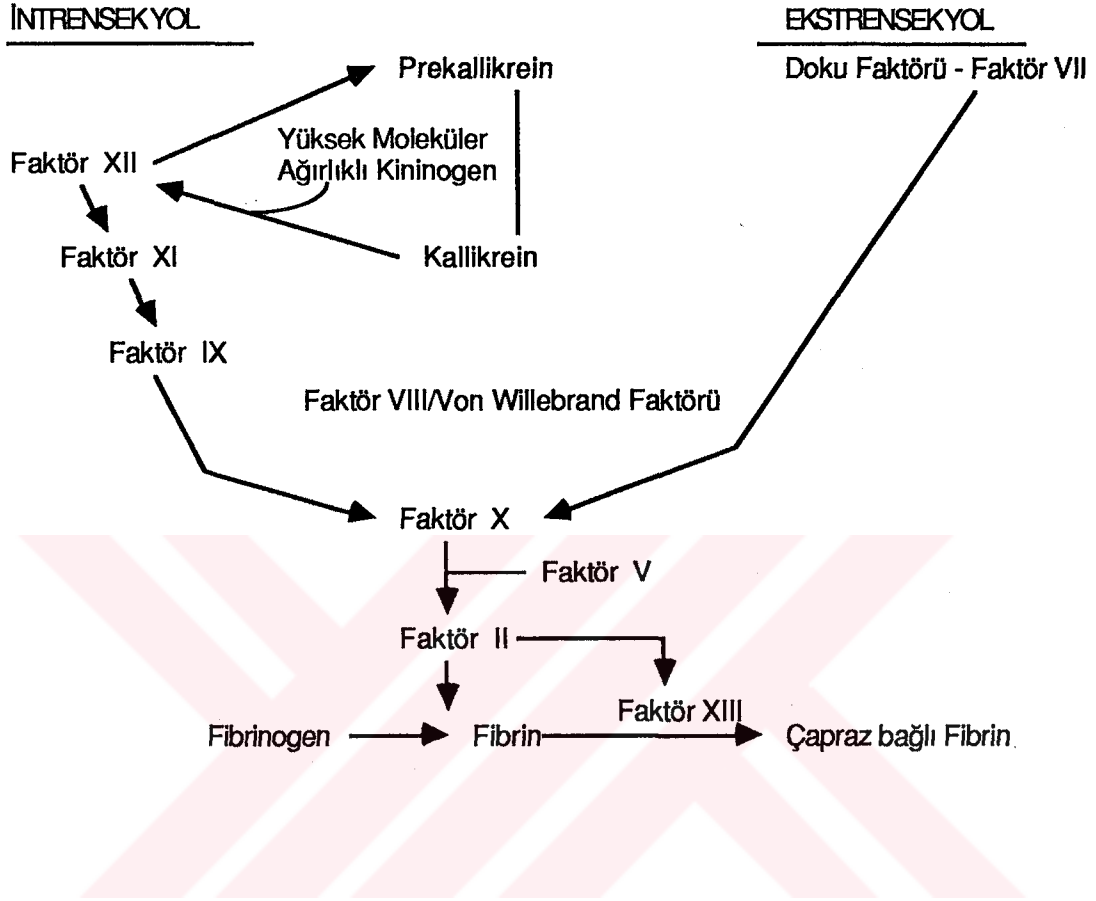
II. İntresek sistem.

"**Ekstresek sistem**, doku zedelenmesi sonucu doku içindeki pıhtılaşmadır" denilmekle birlikte tam olarak doğru değildir Çünkü ekstresek sistem için gerekli olan doku faktörü (tromboplastin) damar içinde, zedelenen endotelden de sağlanmaktadır.

**İntresek sistem** damar içinde pıhtılaşmayı sağlamaktadır. Bu sistemde kollajene bağlanan F. XII aktive olur. Bu da prekallikreini kallikreine çevirir. Bu enzim kininojen yardımıyla daha hızlı ve daha fazla F. XII aktive eder. Aktif F.XII, F XI i, bu faktör de Ca yardımıyla F. IX u aktif hale getirir. F IX, F.X un uyarılmasından sorumludur ve bunun için fosfolipid, F. VIII ve Ca a ihtiyaç gösterir. F. X un aktivasyonu ekstresek sistemle de olur. Tromboplastin F. VII ile reaksiyona girerek Ca yardımı ile F. X u aktive eder. Her iki yolda F.X un aktive olması ile birleşir.

Aktif F.X; F.V, Ca ve fosfolipidler yardımıyla protrombini trombine (F. II) çevirir. Trombin, fibrinojenden fibrin monomerleri oluşmasını sağlar. Fibrinojen 3 çift polipeptid zincirinden oluşur;  $A_{\alpha}$ ,  $B_{\beta}$  ve  $\gamma$ . Bu zincirler birbirlerine disülfid bağları ile bağlıdır<sup>(42)</sup>. Trombin, A ve B zincirlerini ayırır ve fibrin monomerlerini oluşturur. Fibrin monomerleri hızla fibrin polimerlerine dönüşür. Trombin, F. XIII de aktive eder. F. XIII fibrin liflerini çapraz bağlayarak fibrini stabilize eder ve bu, fibrinolizise dirençlidir. Böylece; fibrin, trombosit ve kan hücrelerinden oluşan "pıhtı" meydana gelir<sup>(2,47)</sup>. Pıhtılaşma mekânizması tablo 3 de şematize edilmiştir.

Tablo-3 : Aktivasyon reaksiyonlarını gösteren normal kan pıhtılaşması şeması<sup>(47)</sup>

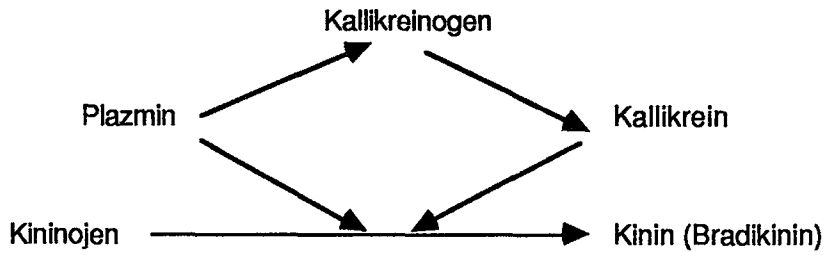


### 3. FİBRİNOLİTİK SİSTEM :

Hemostaz; koagülasyon ve fibrinolitik sistem arasında nazik bir denge ile sağlanır. Fibrin oluşumu enflamasyon, doku tamiri ve hemostazın ortak özelliğidir<sup>(1,47)</sup>. Bu reaksiyonlar geçicidir ve normal doku restore olunca etkileri azalır veya kaybolur. Bu nedenle bir damar yırtılmasında hızla oluşan fibrin tıkaç, kan akımının düzenlenmesi için yeniden şekillendirilir ve ortadan kaldırılır. Pıhtının ortadan kaldırılmasında temel etken fibrinin enzimatik parçalanmasını kontrol eden fibrinolitik sistemdir<sup>(5,15)</sup>. Fibrinolitik sistem; plazminojen, plazmin ve 2-antiplazmin den oluşur. Plazminojen kanda inaktif haldedir. Koagülasyon başladığı an damar duvarındaki plazminojen aktivatörleri de salınıp plazminojeni, plazmine dönüştürür. Bununla

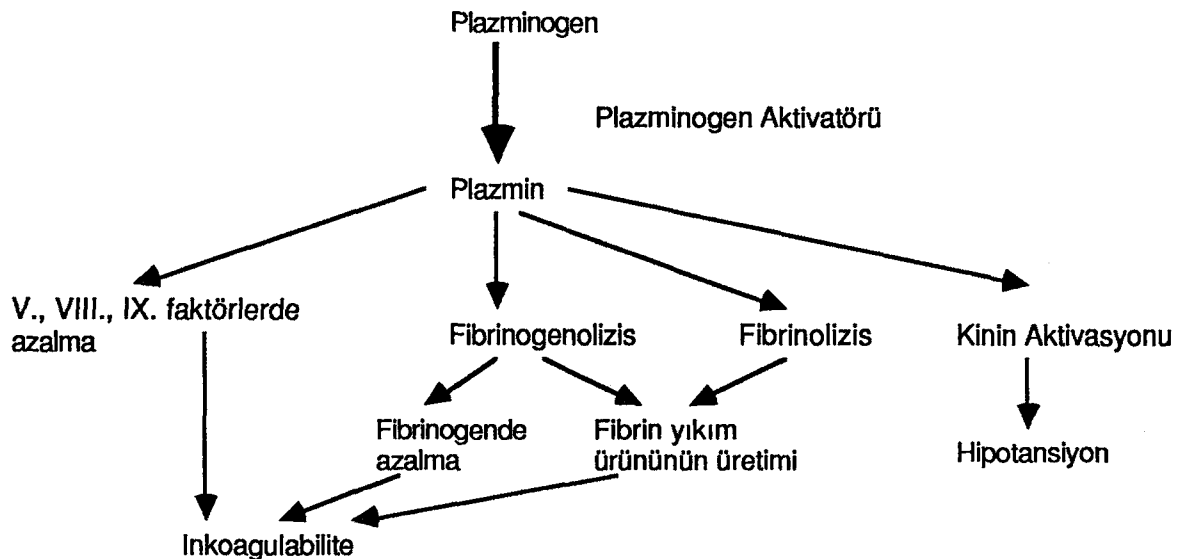
birlikte prekallikrein, kininojen veya F. XII (Hageman F.) ün eksikliğinde plazmada, plazmin ya azdır veya hiç yoktur<sup>(15,23)</sup>. Plazmin ile kinin formasyonları arasındaki ilişki tablo 4 de gösterilmiştir.

Tablo-4 : Plazmin ve kinin oluşumu arasındaki ilişki (26)



Plazminojen, pıhtıyı eriterek fibrin yıkım ürünlerine çevirir. Plazminojen konsantrasyonu ifantlarda, sirozlularda dissemine intravasküler koagülopatisi olanlarda düşüktür, travma, akut myokart infarktüsü ve enfeksiyonlarda yükselir<sup>(15,23,26)</sup>. Hızla sentezlenerek normal seviyeye döner. Plazmin ise nonspesifik bir proteolitik enzimdir. Fibrinin yanı sıra fibrinojen, protrombin, F. V, VIII- IX u da eritir (tablo 5).

Tablo-5 : Aşırı fibrinolizisteki ardışık sonuçlar (26)

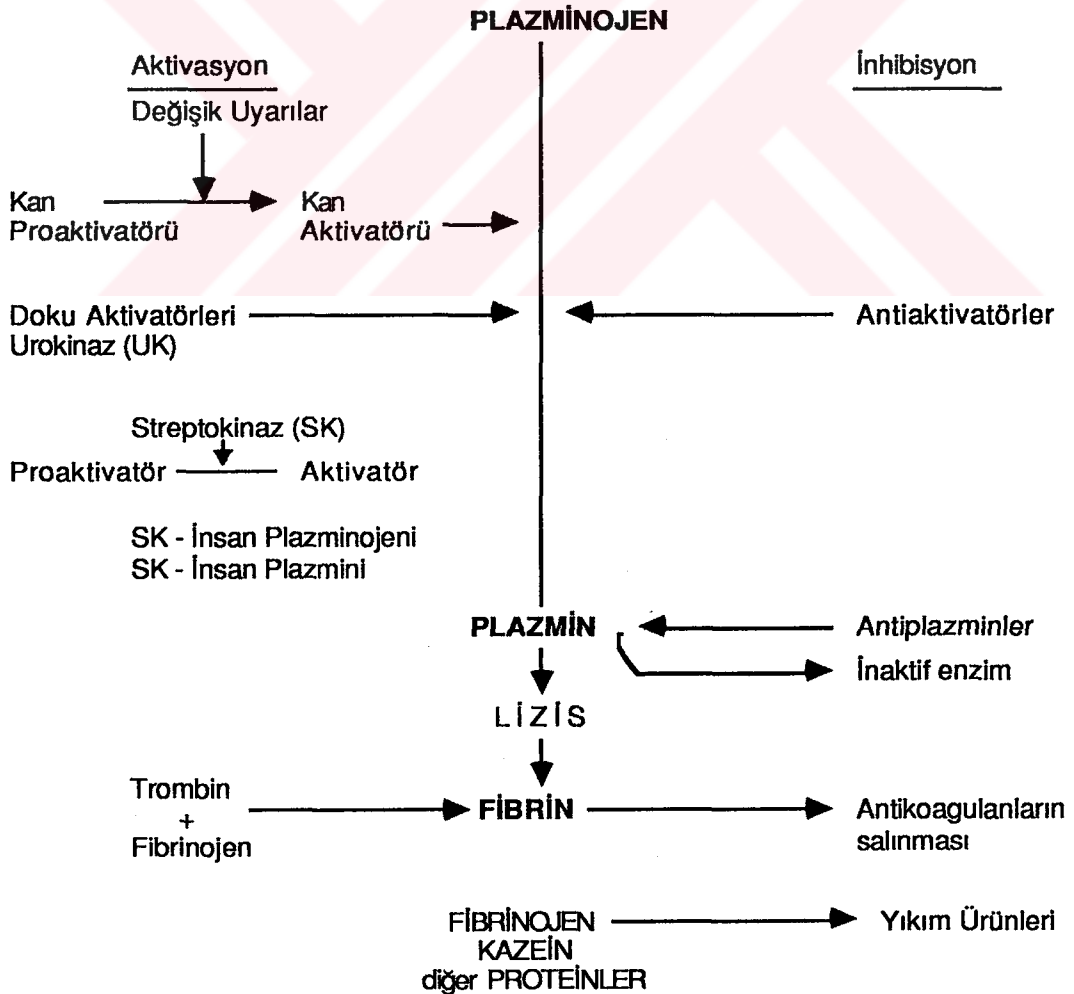


Pıhtı içindeki spesifik özelliğe antiplazmin konsantrasyonunun düşük olması nedeniyledir. Dolaşımda ise antiplazmin yüksek olduğundan proteinlere etkisizdir<sup>(47)</sup>.

#### 4. UROKİNAZ VE STREPTOKİNAZ :

Urokinaz (UK) ve Streptokinaz (SK) eksojen plazminojen aktivatörleridir. Bu yolla pıhtıyı erittikleri için pulmoner emboli, arteriyel tromboz, derin ventrombozu, akut myokard infarktüsü ve vasküler şantların tıkanmasında kullanılmaktadır (Tablo 6) <sup>(5,51)</sup>.

Tablo-6: Fibrinolizise urokinaz ve streptokinazın etkileri<sup>(57)</sup>



Streptokinazın ilk olarak 1933 de Tillet ve Garner tarafından bulunduğu, bu iki araştırmacının C grubu  $\beta$ -hemolitik streptokokların insan pıhtısının erittiğini gözlemledikleri Sharma tarafından bildirilmiştir<sup>(51)</sup>. Daha sonraki yapılan çalışmalar sonucu etki mekânizması anlaşılmış ve Sherry tarafından "streptokinaz" adı verilmiştir<sup>(51,52)</sup>. 1959 da Jonhson ve Mc Carty, gönüllülerin kollarındaki venöz trombozu başarı ile tedavi etmişlerdir<sup>(18)</sup>.

Urokinaz UK) ise 1946 da Macfarlane ve Pilling tarafından insan idrarından izole edilmiş<sup>(29)</sup> ve Sobel tarafından isimlendirilmiştir<sup>(54)</sup>. Sherry ve arkadaşları deneysel tromboliziste UK'ı kullanarak, klinik ve farmakolojik özelliklerini ortaya koymuşlardır<sup>(52)</sup>. 1960 da Ploug ve Kjeldgaard'ın klinik çalışmalar için uygun formdaki UK'ı idrardan arıtma metodlarını buldukları bildirilmiştir<sup>(51)</sup>. Bu enzim; güçlü spesifik etkiye sahip, kontamine olmayan nontoksik, nonpirojen bir maddeydi.

SK ve UK insan vücudundaki normal fibrinolitik sistemi aktive ederek etki etmektedir<sup>(5,51)</sup>. Bunu farklı mekanizmalarla yaparlar. SK bir indirekt aktivatördür ve proaktivatör-aktivatör sistemi ile plazminojeni, plazmine çevirir. SK, plazminojenle karşılaşınca, bire bir oranda birleşerek SK-plazminojen kompleksi yapar. Bu kompleks plazminojeni, plazmine çevirir. Bu arada kompleksdeki plazminojen de plazmin halindedir<sup>(51)</sup>.

SK'ın yabancı bir protein olması nedeniyle antijenik özelliğinin olması, kullanımda büyük problemdir. Hemen her insanda, geirilmış streptokoksal efeksiyn nedeniyle değişik miktarlarda streptokoksik antikorlar mevcuttur. Bu nedenle SK enjeksiyonunda, antijen-antikor kompleksi oluşur ve SK aktivitesini etkisiz bırakır<sup>(51)</sup>. UK ise direkt aktivatördür. Aktivatör kompleksi oluşmadan fibrinolizisi başlatabilecek yetenektedir<sup>(51)</sup>. İnsana böbreğinden salgılanan bir protein olduğundan antijenik özelliği yoktur. Antikorların etkisizleştirmesi gibi bir endişe olmadan hastalarda uygulanabilir. UK ve SK'ın çeşitli özellikleri tablo 7'de gösterilmiştir.

Tablo-7 : Streptokinaz ve Urokinaz özelliklerinin karşılaştırılması<sup>(51)</sup>

Özellik	Streptokinaz	Urokinaz
Kaynak	C-Grubu Streptokoklar	İnsan fetal böbrek doku kültürü; insan idrarı
Moleküler ağırlık	47 000 dalton	32 000 - 54 000 dalton
Yarılanma süresi	10-12 dakika	11-16 dakika
Stabilite	Oda ısısı	4 C
Antijenite	Var	Yok
Projenite	Var	Hiçbir zaman
Endikasyonlar	Pulmoner embolizm Derin ven trombozu Arteriyel tromboz Oklüde geçiş şantları Akut transmural myokardial enfarktüs	Pulmoner embolizm Geçiş şantı oklüzyonu
Tekrar tedavi	6-12 mo. beklenir	Gerektiğinde
Perâkende satış fiyatı (100 000 IU)	8 Amerikan Doları (1982)	88 Amerikan Doları <sup>(53)</sup> (1989)

## 5. STEREOTAKSİ :

Kranium ve spinal kanal içinde anatomik lokalizasyonu yapılmış hedeflere elektrod veya klavuz kanüllerle ulaşmayı sağlayan bir yöntemdir. Stereotaksi uygulamasında belirli referans noktalarına göre koordinat sistemi olan özel cihazlar kullanılır. İlk örneği 1908 de Clarke ve Horsley tarafından geliştirilmiştir<sup>(36)</sup>. Önceleri nörofizyolojik araştırmalar için kullanılan bir yöntemi, 1947 de Spiegel ve arkadaşlarının insanlar üzerinde uyguladığı bildirilmiştir<sup>(36)</sup>. Tedavi amacıyla kullanımı sonucu fonksiyonel nöroşirürji ortaya çıkmış, Riechert, Wolff, Leksell, Uchimura ve Narabayashi, Giot ve Rand gibi bir çok araştırmacının bu konuda çalışmalar yaptıkları Mundinger tarafından rapor edilmiştir<sup>(36)</sup>.

Stereotaksi uygulamasında önce hedef noktasının koordinatlarını tesbit edilir. Ya nöroradyolojik tetkikleri kullanarak direkt, ya da stereotaksik atlasları ve model beyinleri

kullanarak indirekt yolla olur. Hedefe ulaşılınca, nörofizyolojik kontrol amacıyla hedefin elektrik potansiyeli ölçülür. Uyarı vererek veya soğutularak fonksiyon değişiklikleri olup, olmadığına bakılır. Bu kontroller yapıldıktan sonra asıl amaca yönelik işlem gerçekleştirilir.

**İnsanda stereotaksi şu amaçlarla kullanılır :**

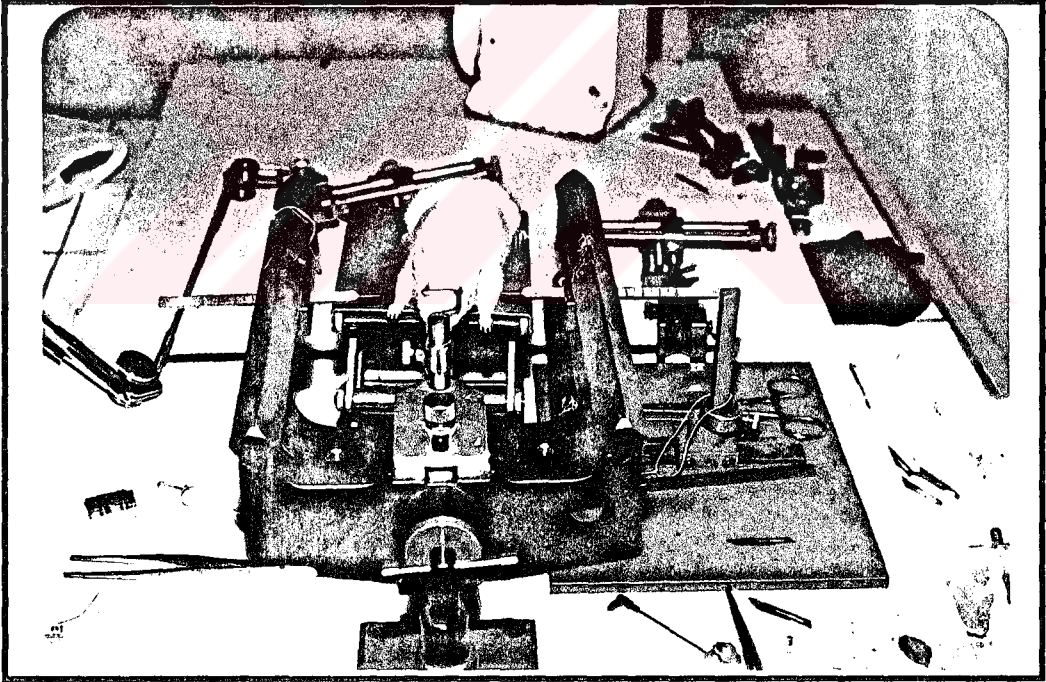
- A. Destruktif lezyon oluşturma;
  - a) İnvölünter hareket bozukluğu
  - b) Ağrı
  - c) Spastite
  - d) Epilepsi tedavisi için
- B. Biopsi almak
- C. AVM trombozu
- D. Anevrizma trombozu veya klıpe edilmesi
- E. Hipofizektomi
- F. Radyoizotop madde yerleştirme
- G. Ventrikülostomi

## MATERYAL VE METOD

### 1. MATERYAL :

Bu çalışmada Vistar-Albino türü, 190-260 gm. ağırlıklarında, yetişkin dişi ve erkek, 59 adet rat kullanıldı. Çalışmanın sağlıklı olması için deney sırasında ölen ratlar deney dışı tutularak, yerlerine yenileri kondu.

Çalışma; rat stereotaksi aleti (David Kopf Instruments-Tujunga, California. Stereotaxic frame rat adaptor no:900), elektrikli dişçi turu, mikroşirürji ve normal cerrahi aletler, masa mikroskobu (Zeiss OpMi I) kullanılarak gerçekleştirildi (resim - 1).



Resim- 1: Deneysel araştırmamızda kullanılan gereçler

Deney başlangıcında ratlar iki gruba ayrıldı: 1. grup kontrol grubu olarak tespit edildi. Bu grupta kullanılan 20 ratta deneysel IC-IVH meydana getirilerek, hematoma içine serum fizyolojik (% 0.09 NaCl) verildi. 2. grupta yine 20 adet rat bulunmakta idi. Bunlarda oluşturulan IC-IVH'ların içine UK enjeksiyonu yapıldı.

### **Hematomun hazırlanışı :**

Hematom için otolog kan kullanıldı. Ratların femoral arterlerinden alınan 0.5 cc., oda sıcaklığında 30 dk. süreyle bekletilerek pıhtının çökmesi sağlandı. Daha sonra pıhtı kısmı alınarak çalışmada kullanıldı.

### **Urukinaz solusyonu :**

Çalışmamızda; 1 ml.sinde 22 Sigma ünitesi bulunan (1 Sigma U : 5000-10000 Plough U veya IU)<sup>(53)</sup>, 5 ünit UK solusyon olan 0.26 ml.lik ampuller (U 8627 EC 3.4.21.31.) kullanıldı. Bu solusyon sadece laboratuvar çalışmaları için, insan böbrek hücrelerinden elde edilen UK ile hazırlanmıştır<sup>(53)</sup>.

## **2. METOD :**

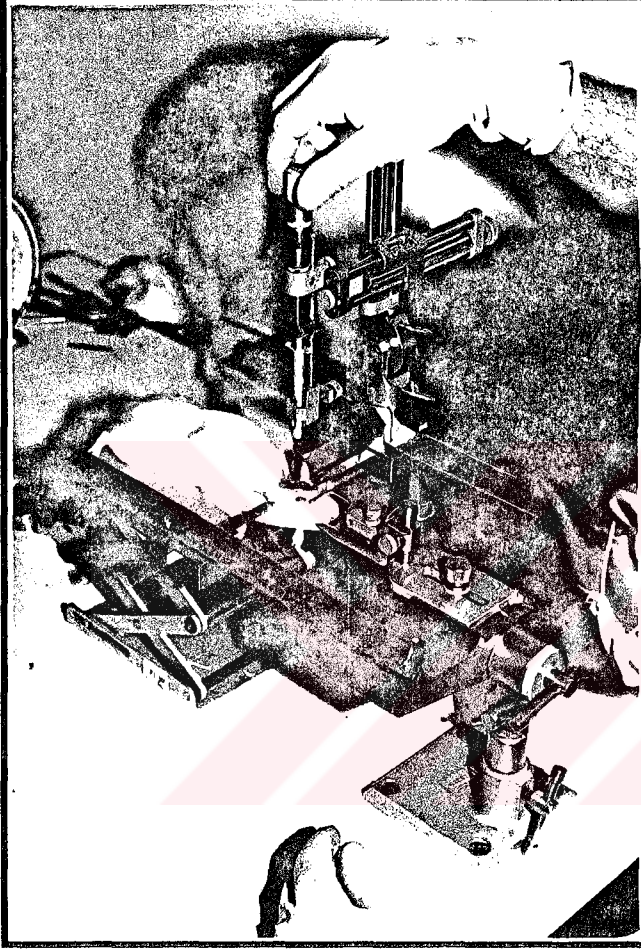
### **a) Anestezi :**

Çalışmada kullanılan bütün hayvanlar bir gün önceden aç bırakıldılar. deneyden hemen önce intraperitoneal 30 mg./kg pehtobarbital sodyum enjeksiyonu ile uyutuldular.

### **b) Cerrahi işlem :**

1. gruptaki ratlar başları tıraş edilerek stereotaksi aletine yerleştirildi. "Batticon" solusyonu ile yapılan lokal temizlikten sonra orta hatta 2 cm. uzunluğunda cilt insizyonu yapılarak skalp ve periost açıldı. Koranal ve lambdoid sütürler görülerek, Bregma ve Lambda yükseklikleri ölçüldü. Pellegrino'nun rat stereotaksi atlasına göre<sup>(45)</sup> tespit edilen noktada (anterinor: 3.8, lateral: 2.0) bir adet burr-hole dişi turu ile açıldı. Daha önce tarif edildiği şekilde hazırlanan pıhtı, tüberkülin enjektörüne konuldu. 23 numara iğne ile, açılan delikten 4 mm. derinliğe 1 dk. süre içinde 0.05 cc. pıhtı enjekte edildi (resim- 2). Verilen kanın dışarı çıkmaması için iğne 2 dk. süreyle yerinde bırakıldı. daha sonra aynı noktaya stereotaksik yöntemle 0.05 cc. serum fizyolojik (SF) 3 dk. içinde verildi. Bu işlem sonunda da iğne 5 dk.

süreyile yerinde bırakıldı. İğne çekildikten sonra giriş deliği "bone wax" ile kapatılarak, cilt 3/0 ipekle dikildi.



Resim-2: Bir deney hayvanında steretaksik metodla tespit edilen sabit noktaya 1/10 mm. ölçüm olanakları ile pıhtının enjekte edilişi

2. gruptaki 20 ratta da aynı yöntemlerle IC-IVH meydana getirildi. Daha sonra hematom içine 2200 IU içeren 0.02 cc. UK enjekte edildi. İğne yine 5 dk. yerinde tutulduktan sonra giriş deliği bone-wax ile kapatıldı. Cilt 3/0 ipekle suture edildi.

Bütün hayvanlar deneyden 1-2 saat sonra uyandılar, aynı gün su ve yem verilerek beslendiler. Deney öncesi ve sonrası antibiotik ve kortikosteroid verilmedi.

**c) Makroskopik bulguların değerlendirilmesi :**

Her iki grubu teşkil eden ratların yarısı deneyden 24 saat sonra, diğer yarısı 48 saat sonra 250 mg/kg pentobarbital intraperitoneal verilerek öldürüldüler. Hemen sonra beyinleri zedelenmeden çıkartılarak, % 10'luk tamponlanmış formal solusyonuna ayrı, ayrı konuldu. 10 gün süreyle tespit edildikten sonra her grupta beyinler, iğne giriş deliğinden itibaren 1'er mm. aralıklarla öne ve arkaya doğru koronal kesitlere ayrıldı. Gross olarak IC-IVH görünümü olanlar hematoma (+), olmayanlar ise hematoma (-) olarak kabul edildi. Tüm kesitler mikroskop altında incelenip, fotoğrafları alındı.

**d) Işık mikroskopisi incelemeleri :**

Makroskopik inceleme yapılan 1 mm. lik koronal kesitler işık mikroskopisinde inceleme amacıyla da kullanıldı. Kesitler parafin bloklara alınarak 5 mikron kalınlığında preparatları yapıldı. Bu parçalar hematoxylin-eosin boyası ile boyandı. tüm preparatlar aynı nöropatologlar tarafından işık mikroskobunda değerlendirildi. Daha sonra uygun görülen kesitlerden yeni preparatlar yapılarak fibrin boyasıyla boyandıktan sonra işık mikroskobu ile değerlendirildi.

**e) İstatistiksel değerlendirme :**

Bu çalışmada istatistiksel değerlendirme için "Fisher'in exact chi kare" testi kullanıldı. Bu yöntem 5 den az frekanslı iki grup arasındaki farkın önem kontrolü için kullanılmaktadır.

$$P = \sum \frac{A'B'C'D'}{a'b'c'd'n'}$$

## BULGULAR

### 1. KLİNİK BULGULAR VE MORTALİTE :

Deney öncesi verilen anestezi madde nedeni ile 1 adet rat kaybedildi. Hematom içine SF verilen 1. grupta mortalite oranı 0 (sıfır) olduğu halde, UK verilen 2. grupta 18 rat, deneyden sonraki ilk 3 saat içinde öldüler. Mortalitenin yüksek oluşuna (% 47.3) enjekte edilen UK dozunun (0.05 cc. = 5500 IU) neden olabileceği kabul edilerek doz ayarlaması yapıldı. 2200 IU. UK ihtiva eden 0.02 cc. verilen sonraki 20 ratta hiç ölüm olmadığı tespit edildi. Bu grupta mortalite 38/18 = % 47.3 olarak bulundu. İşlemin total mortalitesi 19/59 = % 32.2 kabul edilmesine rağmen, UK dozu ayarlandıktan sonra sıfırdı.

1. ve 2. gruplarda nörolojik defisitlerin tesbiti için her grup A ve B alt gruplarına ayrılarak deneyden sonraki ilk 3 saat içinde, 24. saatte ve 48. saatte muayene edilen ratlarda tesbit edilen bulgular tablo 8'de gösterilmiştir.

Tablo-8 : Kontrol ve UK tedavisi uygulanan ratlarda nörolojik değerlendirme

\*: Konvülsiyon

Δ : Hemiparezi

Gruplar	3. saat	24. saat	48. saat
24 saatlik grup I A	*****	-	-
	ΔΔΔ	-	-
II A	***** ****	-	-
	Δ	-	-
48 saatlik grup I B	***	-	-
	ΔΔ	-	-
II B	***** *****	-	-
	Δ	-	-

Oluşturulan IC-IVH içine SF verildikten 24 saat sonra öldürülen IA grubundaki 10 ratın yarısında deneyden hemen sonra konvulziyon görüldü. 3 saat sonra yapılan muayenede 3 hayvanda hemiparezi mevcuttu. 48 saat sonra sakrifiye edilen 1B grubundaki 3 hayvanda deneyden hemen sonra konvulziyon gözlenmişken, 3 saat sonra 2 ratta hemiparezi tespit edildi.

UK enjekte edildikten sonra 24 saatte öldürülen 2A grubundaki 10 ratın 9 unda, enjeksiyondan hemen sonra konvulzif hareketler gözlemlendi. Bu grupta 3. saatte yapılan kontrolde bir hayvanda hemiparezi mevcuttu. 48. saatte öldürülen 2B grubunda ise UK uygulamasından sonra ratların tamamında konvulziyon gözlemlendi. 3. saatte muayene edildiklerinde ise sadece birinde hemiparezi bulundu. Bütün gruplarda 24. ve 48. saatlerde yapılan muayenelerde konvulziyon ve hemipareziye rastlanmadı. Beslenmeleri yeterli, hareketleri aktifti.

Sonuç olarak; 1. grupta deney sonrası konvulziyon oranı % 40, hemiparezi oranı (ilk 3 saatte) % 30 iken, 2. grupta konvulziyon oranı % 95, hemiparezi % 10 du.

## 2. MAKROSKOPİK BULGULAR :

1. grupta 24. saatte öldürülen 10 ratın 9'unda hematoma (+), birinde hematoma (-) idi. 2. grupta 24. saatte öldürülen 10 ratın 2'sinde hematoma (+), 8 inde hematoma (-) idi. 48 saatlik çalışmada 1. gruptaki 7 ratta hematoma (+), 3'ünde hematoma (-), buna karşılık 2. grupta 10 hayvanın tamamında hematoma (-) bulundu (tablo 9).

Tablo-9 : Kontrol grubu ile UK-tedavi grubunda hematoma lizisinin karşılaştırılması

	HEMATOM (+) %		HEMATOM (-) %		P<
Kontrol Grubu	16	80	4	20	0.005
UK Tedavi Grubu	2	10	18	90	0.005

Sonuç olarak; SF enjekte edilyen kontrol grubundaki 4 ratta (% 20) hematom tespit edilmesine rağmen lokal UK tedavisi uygulanan grupta 18 ratta (% 90) hematom lizisi tesbit edildi (resim: 3,4,5,6,7). Bu bulgular Fisher'in exact chi kare testine göre anlamlıydı ( $P<0.00001$ ) (tablo 10).

Tablo-10 : Kontrol ve UK-tedavi grupları arasında hematom lizis oranların karşılaştırılması

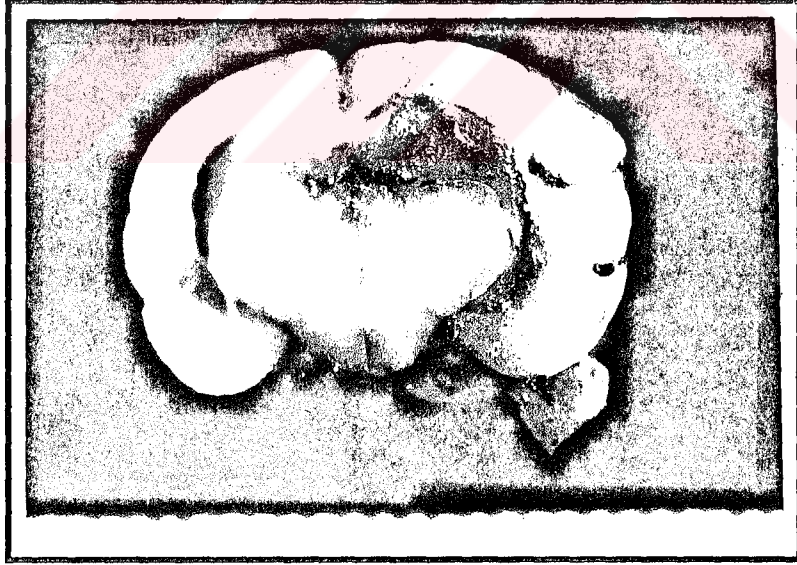
	Kontrol Grubu	UK-tedavi Grubu	P<
Hematom (+)	16	2	0.00001
Hematom (-)	4	18	0.00001



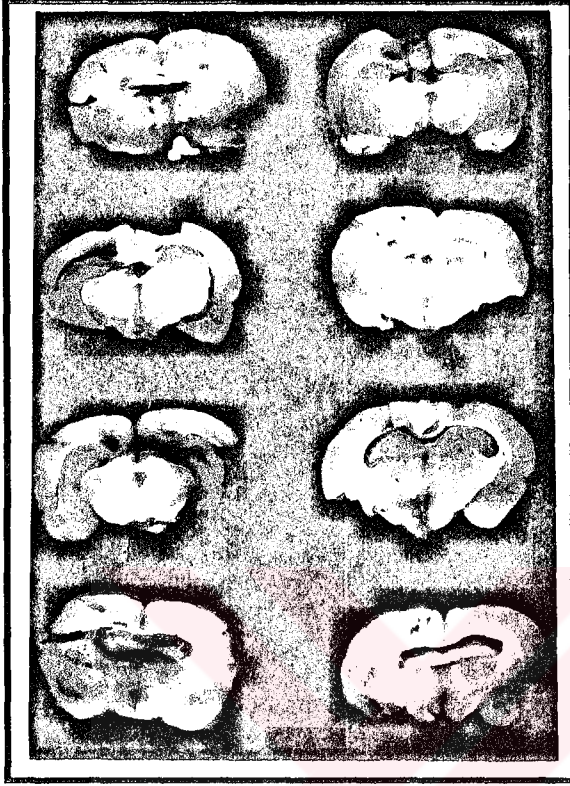
Resim 3- 24 saatlik kontrol ve UK tedavi grubuna ait rat beyinlerinin koronal kesitleri: Soldaki kesitte IC-IVH görülmekte olup, sağdaki kesitte UK'nın litik etkisi görülmektedir.



*Resim 4- 48 saatlik kontrol grubuna ait rat beyininin koronal kesiti : IC-IVH görülmektedir .*

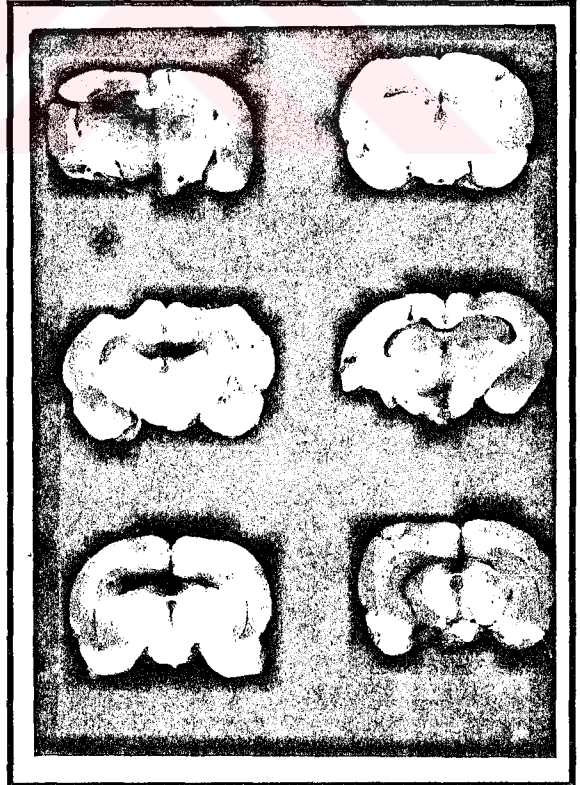


*Resim 5- 48 saatlik UK tedavi grubuna ait rat beyininin koronal kesiti : Meydana getirilen IC-IVH'nin lizise uğradığı görülmektedir.*



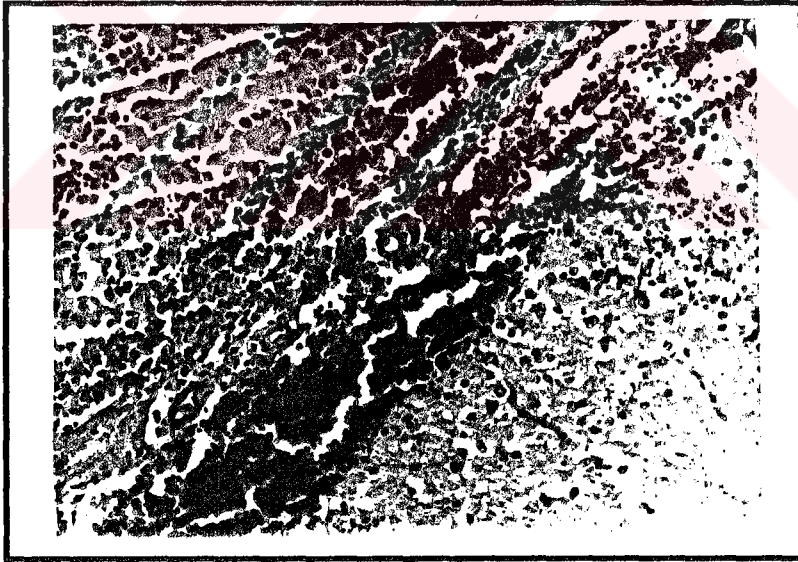
*Resim 6- 24 saatlik kontrol ve UK tedavi grubuna ait rat beyinlerinin karşılaştırılması: Soldaki beyin kesitlerinde tipik IV-ICH görülmekte olup, sağdaki kesitlerde UK'nın litik etkisi gösterilmiştir.*

*Resim 7- 48 saatlik kontrol ve UK tedavi grubuna ait rat beyinlerinden alınan koronal kesitlerin karşılaştırılması. Burada da UK'nın litik etkisi açıkça görülmektedir.*

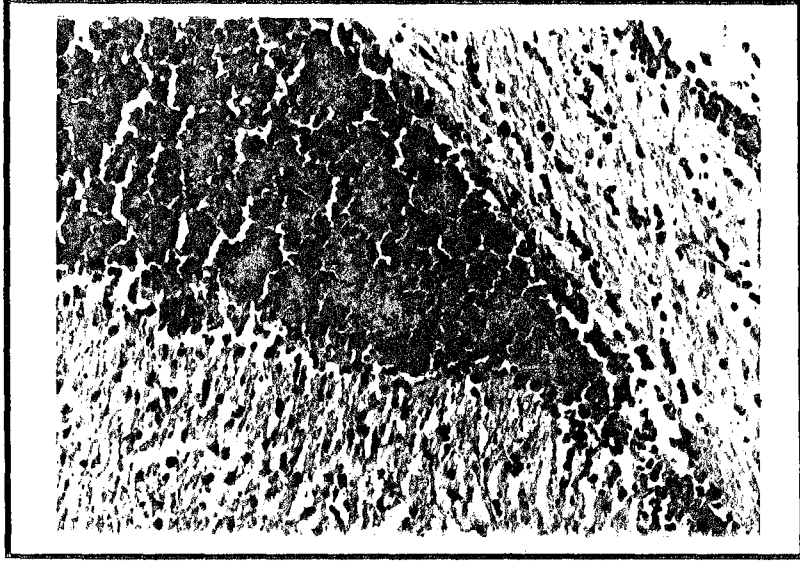


### 3. IŞIK MİKROSKOPİSİ BULGULARI :

Toplam 40 ratın beyinlerinden elde edilen preparatlar sırasıyla değerlendirildi. Yapılan incelemelerde 1. gruptaki 24 ve 48 saatlik çalışmalarda belirgin bir fark görülmedi. Bu grupta, parankim ve ventrikül içinde hematoma tespit edildi. UK tedavisi uygulanan 2. gruptaki 24 ve 48 saatlik preparatlarda da fark görülmedi. Fakat bu grupta epandim ve beyin dokusunda hematoma eridiği, fibrin ve eritrosit artıklarının bulunduğu gözlemlendi. Her iki grupta da epandim, beyin parankimi ve piada önemli farklılıklar yoktu. Nekroz, epandim döküntüleri, yabancı cisim reaksiyoner dokusu her iki grupta da rastlanmadı. Sadece kontrol grubundaki bir ratta lokal enfeksiyona ait, enjeksiyon iğnesi giriş yolu ve ventrikül içinde lökositler infiltrasyon tespit edildi. Bunun dışında menenjit, kanama görülmedi (resim: 8,9,10,11,12).



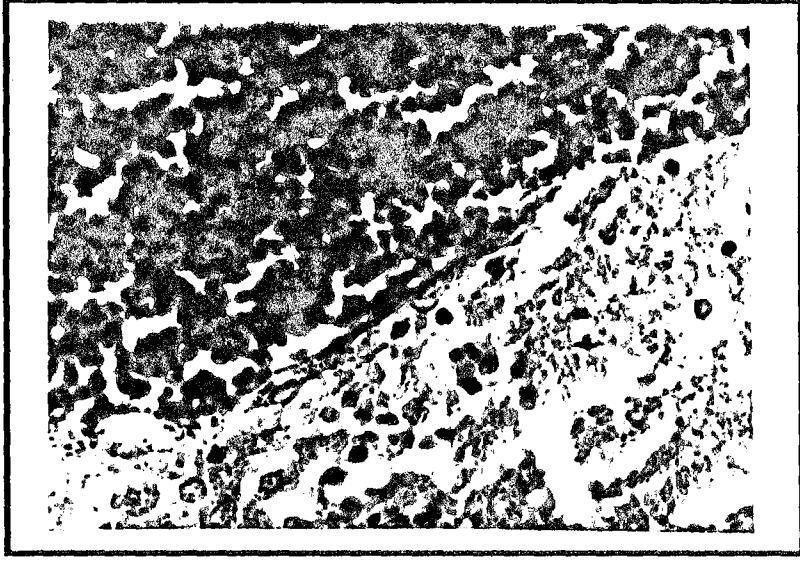
*Resim 8: Kontrol grubuna ait histolojik kesitte IC-IVH ve ventrikül içinde lökositler infiltrasyon görülmektedir (H-E, X 400).*



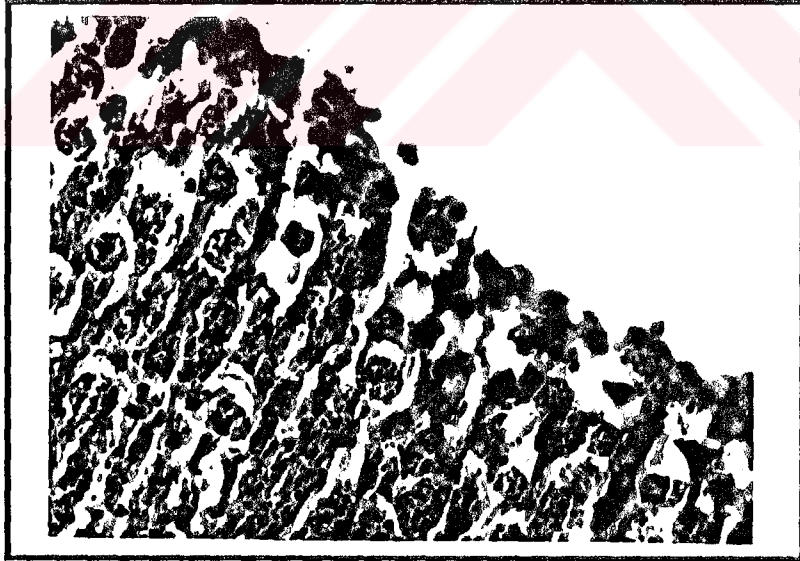
*Resim 9: 24 saatlik kontrol grubuna ait histolojik kesitte IVH görülmektedir (H-E, X 100).*



*Resim 10: 24 saatlik UK tedavi grubuna ait histolojik kesitte lizis sonrası pıhtı artıkları görülmektedir (H-E, X 400).*



*Resim 11: 48 saatlik kontrol grubuna ait histolojik kesitte IC-IVH görülmektedir (H-E, X 100).*



*Resim 12: 48 saatlik UK tedavi grubuna ait histolojik kesitte litik etki sonrası fibrin ve eritrosit artıkları ile epanim doku görülmektedir (Fibrin, X 400).*

## T A R T I Ő M A

İntraserebral hematomlar, serebrovasküler hastalıklar içinde en fazla mortalite ve morbiditeye neden olan gruptur. ABD de her yıl meydana gelen 297000 serebrovasküler olayın % 6-16'sını ICH kapsamaktadır. Son yıllardaki tanı ve etyolojiye yönelik tüm çalışmalara rağmen morbidite ve mortalite oranlarında belirgin bir azalma olmamıştır<sup>(9,12,13,14,24,32,33,39,56,57)</sup>.

Hipertansiyon bir çok ICH olgusunda etkindir ve bunların çoğunluğunda derin yerleşimlidir<sup>(8,10,12,14,22,33,56)</sup>. Hastaların yaşlı, genel durumlarının kötü olması; derin yerleşimli ve büyük çaplı hematomların % 100'e yakın mortaliteye sebep olmaları nedeniyle, ICH'ların tedavisinde günümüzde de fikir birliği yoktur<sup>(7,8,22,28,33,43,56)</sup>. ICH'ların yeterli boşaltılmaları için kraniotomi ve kortikal insizyon gerekmektedir. Bu ise, hasta için ağır bir travmadır. Stereotaksik yöntemle fazla miktarda hematom boşaltılması ise, özel iğneler kullanılmasına rağmen çoğu kez mümkün olmamaktadır<sup>(31,39)</sup>.

Hematom lizisini sağlayacak fibrinolitik bir maddenin hematom içine verilmesi, hem hematomun boşaltılmasını kolaylaştırır, hem de rezorbsiyonunu hızlandırmaktadır<sup>(18,31,39,41,44)</sup>. UK, normalde mevcut olan fibrinolitik sistemi aktive etmektedir. Bunu, plazminojeni plazmine çevirerek yapar<sup>(5,15,1627,51)</sup>. İntrakranial hematomların lizisi amacıyla UK kullanımına ait, literatürde sadece 4 yayın bulunmaktadır<sup>(31,39,50)</sup>. Bunlardan Segal'in çalışmasında; 5 maymuna stereotaksik metotla 6 cc. otolog kan intraserebral olarak verilmiş ve hematom içine 5000 U urokinaz enjekte edilmiştir<sup>(50)</sup>. Kontrol grubunda; enjeksiyondan sonra 7 güne kadar CT'de yüksek dansiteli lezyon görülmesine rağmen, UK verilen maymunlarda 3 gün içinde rezorbsiyon sağlanmıştır. Diğer bir çalışmada Narayan ve arkadaşlarınca gerçekleştirilmiştir<sup>(39)</sup>. Bu çalışmada, tavşanlarda stereotaksik olarak oluşturulan hematomların içine enjekte edilen 10000 U. UK ile 3 ve 24 saate tamamen lizise uğradığı gösterilmiştir.

Araştırmamızda 20 rata stereotaksik olarak 0.05 cc. intraserebral kan verildi ve hematom içine 2200 U. UK enjekte edildi. Kontrol grubunda % 20 oranında hematom lizisi tesbit edilirken, UK verilen grupta ICH'ların lizis oranı % 90'dı ( $P < 0.00001$ ).

Diğer iki yayın ise klinik çalışmalardır. Matsumoto ve Hondo, 51 hipertansif ICH'da stereotaksik olarak hematomları boşaltıp, içlerine 6000 U. UK vermişlerdir<sup>(31)</sup>. Bu enjeksiyonlar 6-12 saatte bir tekrarlanarak ortalama 30000 U. UK ile tüm hematomların tamamen rezorbsiyonu sağlanmıştır. Doi ve arkadaşlarının ise 12 hastada silikon kataterle UK vererek hematomları drene ettikleri bildirilmiştir<sup>(39)</sup>.

UK ve SK'ın etki mekanizmaları birbirine benzemekle birlikte bazı farklılıklar gösterirler<sup>(51)</sup>. UK direkt plazminojeni aktive eder fakat SK bunu indirekt olarak yapar. UK fetal böbrek doku kültüründen, insan idrarında, SK ise C grubu -hemolitik streptokoklardan elde edilmektedir. Bu nedenle SK'ın antijenite ve pirojenitesi mevcuttur ve özellikle intravenöz tatbik edildiğinde yaygın doku kanamalarına neden olmaktadır<sup>(60)</sup>. Çalışmamızda kullanacağımız fibrinolitik ajanı seçerken bu hususa dikkat edildi.

Fibrinolitik ajanların intrakranial kullanılmasında 2 risk söz konusudur. Bunlardan birincisi; yeniden kanama ihtimalidir. Yaptığımız çalışma, bu riski ortaya koyması açısından yeterli değildir. Çünkü kullandığımız modelde AVM, koagülasyon bozukluğu, anevrizma gibi yeniden kanamaya sebep olabilecek patolojiler yoktur<sup>(39)</sup>. Bununla birlikte Matsumoto ve Hondo ile Doi ve arkadaşlarının<sup>(31,39)</sup> hastalar üzerinde yaptıkları klinik çalışmalarda, hiç bir olguda yeni kanama bildirilmemiştir. Yine de AVM, anevrizma ve koagülasyon bozukluğuna bağlı ICH'larda fibrinolitik ajanların kullanılmasında böyle bir tehlikenin varlığı unutulmamalıdır. Ayrıca UK'ın litik tesiri ile hemostatik plağın erimesi sonucu yeniden ICH oluşması mümkündür<sup>(39,59)</sup>.

İkinci risk ise; normal serebral dokuya verilebilecek zararlardır. Klinik çalışmalarda bu tedaviye bağlı nöbet, enfeksiyon, gelişen nörolojik defisit bildirilmemiştir. Literatürde UK'ın intrakranial kullanımı ile ilgili bilgiler sınırlıdır. Julow, subaraknoid kanamadan sonra intratekal

UK vererek subaraknoid mesafeyi elektron mikroskopi yöntemiyle incelemiştir. UK'ın subaraknoid kanama sonrası yapışıklıkları önlediği, ancak tek başına yüksek doz verilince yapışıklıklara sebep olduğunu tesbit etmiştir<sup>(19)</sup>.

Segal'in maymunlar üzerinde yaptığı çalışmada, otolog kanın intraserebral verilmesinden sonraki ilk 48 saat içerisinde bütün hayvanlarda sol hemipleji ve kalıcı uyuşukluk tespit edilmiştir. Kontrol grubunda olan hayvanlarda hemiplejinin kalıcı olduğu, UK tedavi grubunda ise parsiyel motor fonksiyonunun geri döndüğü gözlenmiştir<sup>(50)</sup>.

Çalışmamızda ICH meydana getirdikten 3 saat sonra yapılan muayenelerde kontrol grubundaki hayvanların % 40'ında konvulzif hareketler, % 30'unda hemiparezi, UK tedavi grubunda ise % 95 konvulziyon, % 10 oranında da hemiparezi tesbit ettik.

Işık mikroskopisi ile yapılan incelemelerde Narayan ve arkadaşları, UK'ın ICH içine enjekte edildiğinde çevre dokulara bir zararı olmadığını göstermişlerdir. Çalışmamızda ışık mikroskobu ile yapılan incelemelerde; UK tedavisinden sonra ependimal ve subependimal sahalarda dikkate değer bulgular görülmedi. Sadece bir hayvanda intraparaknoidal mononükleer hücre infiltrasyonu ile perivasküler -küçük granüloamatöz odaklar tespit edildi. Aynı ratta iğne giriş deliği ve çevresinde polimorf hücrelere de rastlandı. Bizde pia ve araknoidde bir patoloji tespit etmedik.

Deneylerimizde kullanılan UK dozu 2200 U. dir. Hematoma eşit volümde (5500 U.) verilmek istenmişse de, ratlarda bu miktarın öldürücü doz olduğu görüldüğünden, 0.02 cc. UK verilmesi uygun bulunmuştur. Bu miktar, yaklaşık 2 ml. olan rat beyininin<sup>(40)</sup> yüksek doz UK ile karşılaştığını göstermektedir. Halbuki insanlarda yapılacak tedavilerde fibrinolitik ajanları küçük dozlar halinde vermek mümkündür<sup>(31.41.51)</sup>. Bu da ilacın çevre dokuya sızma ihtimalini en aza indirebilir.

Literatürde birçok değişik ICH modeli mevcuttur<sup>(34,39,40,50)</sup>. Bunların çoğu zaman alıcı ve pahalıdır. Kullandığımız model, Narayan ve arkadaşlarınca tarif edilen modelin ratlardaki adaptasyonudur. Ratlar, daha kolay ve ucuz temin edildikleri için tercih edilmişlerdir. Yine daha

düşük hematoma volümü ve az miktarda ilaca ihtiyaç göstermektedirler. Çalışmamızda ratlara 0.05 cc. hematoma verilmiştir. Ratlarda 1µl. pıhtının insan beyinindeki eş değeri 0.75 ml. olduğundan<sup>(40)</sup>, kullandığımız miktar yaklaşık 38 cc. hematoma temsil etmektedir. Modelin diğer özelliğide insan kanı yerine otolog kan kullanılmasıdır. Bunun nedeni otolog kanın fibrinolitik ve hemodinamik değerleri ile ilgili bilgilerin mevcut oluşu<sup>(20,24,40)</sup>, insan kanının rat beyininde antijenik etkileri konusunda yeterli literatürün olmayışıdır. Hematom oluşturulurken pıhtının tercih edilmesinin nedeni ise hem hematoma homojenizasyonunu sağlamak, hem de sıvı kısmının geriye kaçmasını önlemektir. Literatürde de yapılan çalışmaların tamamında aynı nedenle pıhtı tercih edilmiştir<sup>(30,39,40)</sup>.



## SONUÇ

Lokal olarak kullanılan UK'ın, ratlardaki deneysel IC-IVH'ları yüksek oranda (% 90) lizise uğrattığı, bunun kontrol grubundaki rezorbsiyon ile (%20) önemli derecede ( $P < 0.00001$ ) farklılık gösterdiği tespit edilmiştir.

Bu çalışmada elde edilen olumlu sonuçlar; insanda uygulaması kolay olmamakla beraber, literatüründe desteklediği gibi, UK'ın intraserebral hematom olgularında hematom lizisi ve rezorbsiyonunu sağlamak amacı ile kullanılabileceğini göstermektedir.

## ÖZET

Ratların sol serebral hemisferlerine stereotaksik olarak pıhtılaşmış otolog kan enjekte edilerek deneysel intraserebral-intraventricüler hematom oluşturuldu. Bu hematomların içine bir grup hayvanda kontrol amacı ile eşit volümde serum fizyolojik, tedavi grubunda ise 2200 U. urokinaz verildi.

24 ve 48 saat sonraki mikroskopik incelemelerde urokinazın, hematomları % 90 oranında erittiği, kontrol grubunda ise bu oranın % 20 olduğu gözlemlendi. Mikroskopik incelemelerde ise her iki grupta da çevre dokularda önemli bir histopatolojik değişiklik olmadığı tespit edildi ( $P < 0.00001$ ).

Sonuç olarak; lokal urokinaz uygulamasının intraserebral hematomların lizisinde etkin bir tedavi yöntemi olabileceği kanaatine varılmıştır.

## SUMMARY

### **The Effect of Urokinase on Experimental Intracerebral-Intraventricular Hematomas**

Intracerebral-intraventricular hematoma was occurred experimentally by injecting coagulated autolog blood into left cerebral hemispher of rats, stereotactically. 2200 U. urokinase was injected into hematoma in treated group and same volume of pyhsiologic saline solution into control group.

At the end of 24 and 48 hours, macroscopical evaluation was made lysis of hematoma, with a rate of 90 % by the effect of urokinase, was observed in treat group. This ratio was 20 % in control group ( $P < 0.00001$ ). In microscopical evaluation, no histopathological changes were observed in neighbouring tissues in both groups.

As a result, it is concluded that, local urokinase administration may be an effective treatment method, in intracerebral hematomas.

## KAYNAKLAR

1. Aydın İH, İmhof HG : Eksperimental transkarotid mikrovenöz köprü anastomozlarda trombogenezis ve odakları. XXI. Ulusal Psikiyatri ve Nörolojik bilimler kongre kitabı, Mimeray ofset, İstanbul, pp. 295-300.
2. Bennett B, Ratnoff OD : The normal coagulation mechanism. *Med Clin North Am* 56: (1): 95-104, 1972.
3. Brewer DB, Fawcett FJ, Horsfield GI : A necropsy series of nontraumatic cerebral haemorrhages and softenings with particular reference to heart weight. *J Pathol Bacteriol* 96: 311-320, 1968.
4. Cole FM, Yates PO : Pseudo-aneurysms in relationship to massive cerebral haemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 30: 61-66, 1967.
5. Collen D : On the regulation and control of fibrinolysis. *Thromb Haemost* 43: 77-89, 1980.
6. Collen D, Maeyer L : Molecular biology of human plasminogen. *Thromb Diathes Haemorrh* 34: 396-402, 1975.
7. Cook AW, Plaut M, Browder J : Spontaneous intracerebral hemamorrhage. Factors related to surgical results. *Arch Neurol* 13: 25-29, 1965.
8. Cuatico W, Adib S, Gaston P : Spontaneous intracerebral hematomas: A surgical appraisal. *J Neurosurg* 22: 569-575, 1965.
9. Dierssen G, Carda R, Coca JM : The influence of large decompressive cranieectomy on the outcome of surgical treatment in spontaneous intraserebral haematomas. *Acta Neurochir* 69: 53-60, 1983.
10. Dolinskas CA, Bilaniuk LT, Zimmerman RA, Kuhl DE : Computed tomography of intracerebral hematomas, *AJR* 129: 681-688, 1977.
11. Dolinskas CA, Bilaniuk LT, Zimmerman RA, et al : Computed tomography of intracerebral hematomas. *AJR* 129: 689-692, 1977.

12. Douglas MA, Haerer AF : Long-term prognosis of hypertensive intracerebral hemorrhage. *Stroke* 13: 488-491, 1982.
13. Ducker TB : Spontaneous intracerebral hemorrhage. In: Wilkins RH, Rengachary SS (eds), *Neurosurgery*, Vol 2, Mc Graw-Hill Co. New York, ST. Luis, 1985, pp. 1510-1517.
14. Duff TA, Ayeni S, Levin AB et al : Nonsurgical management of spontaneous intracerebral hematoma. *Neurosurgery* 9: 387-392, 1981.
15. Francis CW, Marder VJ : Mechanism of fibrinolysis. In Williams WJ, Beatler E, Erslew AJ (eds), *Hematology*. Mc Graw-Hill Co. New York, 1986, pp. 1266-1276.
16. Gurewich V, Hyde E, Lipinski B : The resistance of fibrinogen and soluble fibrin monomer in blood to degradation by a potent plasminogen activator derived from cadaver limbs. *Blood* 46: 555-565, 1975.
17. Haberman S, Capildeo R, Rose FC : The seasonal variation in mortality from cerebrovascular diseases. *J Neurosci* 52: 25-36, 1981.
18. Johnson AJ, McCarty WR : The lysis of artificially induced intravascular clots in man by intravenous infusions of streptokinase. *J Clin Invest* 38: 1627-1643, 1959.
19. Julow J : Prevention of subarachnoid fibrosis after subarachnoid haemorrhage with urokinase. *Acta Neurochir* 51: 53-61, 1979.
20. Kadioğlu HH : Deneysel intracerebral hematomlarda fibrinolitik aktivite, *Uzmanlık tezi*, Erzurum, 1990.
21. Kandel EI, Peresedov V : Stereotaxic evacuation of spontaneous intracerebral hematomas. *J Neurosurg* 62: 206-213, 1985.
22. Kaneko M, Tanaka K, Shimada T : Long term evaluation of ultra early operation for hypertensive intracerebral haemorrhage in 100 cases. *J Neurosurg* 58: 838-842, 1983.
23. Kaplan AP, Castellino FJ, Collen D : Molecular mechanism of fibrinolysis in man. *Thrombos Haemostas* 39: 263-279, 1978.
24. Kingman TA, Mendelow AD, Graham DI et al : Experimental intracerebral mass. *J Neuropath Exp Neurol* 47: 128-137, 1988.

25. Kristiansen K : Cerebral angiography in the diagnosis of intracranial hematomas. *Surgery* 24: 755-768, 1948.
26. Kwaan HC : Disorders of fibrinolysis. *Med Clin North Am* 56: 163-173, 1972.
27. Laffel GL, Braunwald E : Thrombolytic therapy *N Eng J Med* 311: 710-716, 1984.
28. Luessenhop AJ, Shevlin WA, Ferrero AA et al : Surgical management of primary intracerebral haemorrhage. *J Neurosurg* 27: 419-427, 1967.
29. Macfarlane RG, Pilling J : Observations of fibrinolysis : Plasminogen, plasmin and antiplasmin content of human blood. *Lancet* 2: 562-565, 1946.
30. Masuda T, Dohrmann GJ, Kwaan HC et al : Fibrinolytic activity in experimental intracerebral hematoma. *J Neurosurg* 68: 274-278, 1988.
31. Matsumoto K, Hondo H : CT-guided stereotaxic evacuation of hypertensif intracerebral hematomas. *J Neurosurg* 61: 440-448, 1984.
32. McCormick WF, Rosenfield DB : Massive brain haemorrhage: A review of 144 cases and an examination of their causes. *Stroke* 4: 946-954, 1973.
33. McKissock W, Richardson A, Taylor J : Primary intracerebral haemorrhage. A controlled trial of surgical and conservative treatment in 180 unselected cases. *Lancet* 2: 221-226, 1961.
34. Ment LR, Stewart WB, Duncan CC et al : Beagle puppy model of intraventricular haemorrhage. *J Neurosurg* 60: 737-742, 1984.
35. Mori E, Tabuchi M, Yoshida T, et al : Intracarotid urokinase with thromboembolic occlusion of the middle cerebral artery. *Stroke* 19: 802-812, 1988.
36. Munding F : Stereotactic biopsy and implantation. In Schmidek HH, Sweet WH (eds): *Operative Neurosurgical Techniques Second Edition, Vol 1* Grune Stratton Inc. New York, London, 1988, pp. 491-512.
37. Murano G, Aronson D, Williams L, Brown L : The inhibition of high and low molecular weight urokinase in plasma. *Blood* 55: 430-438, 1980.

38. Mutlu N, Berry R, Alpers BJ : Massive cerebral hemorrhage : Clinical and pathological correlations. Arch Neurol 8: 644-661, 1963.
39. Narayan RK, Narayan TM, Katz DA et al : Lysis of intracranial hematomas with urokinase in a rabbit model. J Neurosurg 62: 580-586, 1985.
40. Nath FP, Jenkins A, Mendelow DA et al : Early hemodynamic changes in experimental intracerebral haemorrhage. J Neurosurg 65: 697-703, 1986.
41. Niizuma H, Suziki J : Stereotactic aspiration of putaminal haemorrhage using a double track aspiration technique. Neurosurgery 22: 432-435, 1988.
42. Ohno Y, Itabashi M, Honma et al : Simple and sensitive radioimmunoassay of fibrinopeptide B 15-42. Thromb Haemost 50: 300, 1983 (Abstr).
43. Paillas JE, Alliez B : Surgical treatment of spontaneous intracerebral haemorrhage. J Neurosurg 39: 145-151, 1973.
44. Pang D, Scwabassi RJ, Horton JA : Lysis of intraventricular blood clot with urokinase in a Canine model. Neurosurgery 19: 547-552, 1986.
45. Pellegrino LJ, Pellegrino AS, Cushman AJ : A stereotaxic atlas of the rat brain. Second edition, Plenum Publishing Co., New York, 1979.
46. Pia HW : The surgical treatment of intracerebral and intraventricular haematomas. Acta Neurochir 27: 149-164, 1972.
47. Pizzo S : Blood coagulation. In: Wilkins RH, Rengachary SS (eds): Neurosurgery, Vol I, Mc Graw Hill Co., New York, St. Luis, 1985, pp. 369-372.
48. Sahs AL : Cooperative study of intracranial aneurysms and subarachnoid haemorrhage. Report on a randomized treatment study. Stroke 5: 550-551, 1974.
49. Savitz MH, Katz SS, Jimenez JP et al : Biops and drainage of intracerebral lesions by CT-guided needle. Mount Sinai J Med 50: 326-330, 1983.
50. Segal R, Dujovny M, Nelson D et al : Local urokinase treatment for spontaneous intracerebral hematoma. Clin Res 30: 412 A, 1982 (Abstract).

51. Sharma GVRK, Cella G, Parisi AF, Sasahara AA : Thrombolytic therapy. *N Eng J Med* 306: 1268-1276, 1982.
52. Sherry S, Lindemeyer RI, Fletcher AP et al : Studies on enhanced fibrinolytic activity in man. *J Clin Invest* 38: 810-822, 1959.
53. Sigma Catalog : Urokinase in Biochemical organic compounds for research and diagnostic reagents, Sigma Ch. Co., St Luis, 1989, p. 1541.
54. Sobel GW, Mohler SR, Jones NW et al : Urokinase; an activator of plasma profibrinolysin extracted from urine. *Am J Physiol* 171: 768-769, 1952 (Abstract).
55. Takashima S, Koga M, Tanaka K : Fibrinolytic activity of human brain and cerebrospinal fluid. *Br J Exp Path.* 50: 533-539, 1969.
56. Tsementzis SA : Surgical management of intracerebral hematomas. *Neurosurgery* 16: 562-572, 1985.
57. Waltimo O, Kaste M, Aho K, Kotila M : Outcome of stroke in the Espoo-Kauniainen area, Finland. *Ann Clin Res* 12: 326-330, 1980.
58. Williams WJ : Mechanism of coagulation: Sequence of coagulation reactions. In: William WJ. Beatler F, Erslew AJ (eds). *Hematology*, Third Edition, Mc Graw Hill Co., New York, 1986, pp. 1238-1239.
59. Zoppo GJD, Copeland BR, Waltz TA et al : The beneficial effect of intracarotid urokinase on acute stroke in a Baboon model. *Stroke* 17: 638-643, 1986.
60. Zoppo GJD, Zeumer H, Harker LA : Thrombolytic therapy in stroke: Possibilities and hazards. *Stroke* 17: 595-607, 1986.

## ÖZET

Ratların sol serebral hemisferlerine stereotaksik olarak pıhtılaşmış otolog kan enjekte edilerek deneysel intraserebral-intraventricüler hematom oluşturuldu. Bu hematomların içine bir grup hayvanda kontrol amacı ile eşit volümde serum fizyolojik, tedavi grubunda ise 2200 U. urokinaz verildi.

24 ve 48 saat sonraki mikroskopik incelemelerde urokinazın, hematomları % 90 oranında erittiği, kontrol grubunda ise bu oranın % 20 olduğu gözlemlendi. Mikroskopik incelemelerde ise her iki grupta da çevre dokularda önemli bir histopatolojik değişiklik olmadığı tespit edildi ( $P < 0.00001$ ).

Sonuç olarak; lokal urokinaz uygulamasının intraserebral hematomların lizisinde etkin bir tedavi yöntemi olabileceği kanaatine varılmıştır.

*E. Toker*

## SUMMARY

### The Effect of Urokinase on Experimental Intracerebral-Intraventricular Hematomas

Intracerebral-intraventricular hematoma was occurred experimentally by injecting coagulated autolog blood into left cerebral hemispher of rats, stereotactically. 2200 U. urokinase was injected into hematoma in treated group and same volume of pyhsiologic saline solution into control group.

At the end of 24 and 48 hours, macroscopical evaluation was made lysis of hematoma, with a rate of 90 % by the effect of urokinase, was observed in treat group. This ratio was 20 % in control group ( $P < 0.00001$ ). In microscopical evaluation, no histopathological changes were observed in neighbouring tissues in both groups.

As a result, it is concluded that, local urokinase administration may be an effective treatment method, in intracerebral hematomas.

*E. Talas*