T.C.
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroşirurji Ana Bilim Dalı

Deneysel İntraserebral Hematomlarda Fibrinolitik Aktivite

22774
2774

Dr.Hakan Hadi KADIOĞLU

Uzmanlık Tezi, Erzurum - 1990

T.C.
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroşirurji Ana Bilim Dalı

Deneysel İntraserebral Hematomlarda Fibrinolitik Aktivite

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
22774
KÜTÜPHANESİ

05921-90

Dr.Hakan Hadi KADIOĞLU

610

Uzmanlık Tezi, Erzurum - 1990

İÇİNDEKİLER

Teşekkür 1
Önsöz 2
Giriş ve Amaç 3
Genel Bilgiler 4
Gereç ve Yöntem 15
Bulgular 17
Tartışma 26
Sonuç 29
Özet 30
Summary 31
Kaynaklar 32

TEŞEKKÜR

Hacettepe Üniversitesi Genel Sekreteri Sayın Erdem TAKÇI, Fizyoloji A.B.D. Başkanı Prof.Dr.Orhan ANDAÇ, Biokimya A.B.D. öğretim üyesi Prof.Dr.Nazmi ÖZER beylere ve Deney Hayvanları Yetiştirme Laboratuvarı yöneticisi Vet.Hekim Işın Selmin ÜNSAL hanımefendiye tez çalışmam için denek, laboratuvar ve diğer gereçleri sağladıkları ve çalışmama fırsat verdikleri gibi çalışma süreci içerisinde karşılaştığım birçok sorunların çözümünde gösterdikleri yardım ve destek için; yine Hacettepe Üniversitesi Spor Bilimleri A.B.D. Başkanı Doç.Dr. Emin ERGEN Bey ile Genel Sekreterlik sekreterleri Hülya ÖCAL ve Birten ERDEM hanımlara sıcak ilgi ve yardımlarından ötürü; ayrıca çalışmamın patolojik incelemelerini yapan fakültemiz Patoloji A.B.D. Başkanı Doç.Dr.Engin AYDIN, Araş.Gör.Dr.Akif ÇİFTÇİOĞLU, Araş.Gör. Dr.Abdülkadir REİS ve Araş.Gör.Dr. Cemal GÜNDOĞDU beylere yardım ve katkıları için; sıcak yüreği, sevecenliği ile daima yardımlarını gördüğüm Yrd.Doç.Dr.Arif ÖNDER bey'e beş yılı aşan bir zamanı sevinci, sıkıntısı; zorlukları ile paylaştığım klinik arkadaşım, dostum, güzel insan Dr.Erhan TAKÇI ve Dr.Çetin Refik KAYAOĞLU bey'e teşekkür ederim.

ÖNSÖZ

Daha XX. yy'ın başlarında adı dahi olmayan nöroşirurji yüzyılın sonunda alt seksiyonlarına ayrılması zorunlu hale gelen bir gelişim göstermiştir. Bu seyir belki başka hiçbir branşta olmamıştır. Teknolojik gelişimlerin hemen hemen aynı zamanda uygulanabilirlik alanı bulduğu nöroşirurji, yarınlarda da baş döndürücü bir hızla ilerleyecekmiş gözükmektedir.

İnsanın bilinmeyene olan merakı ve ilgisi bütün bilimlerin kökenindeki primer dürtüdür. Belki bu duygu ebediyet arzusunun bir yansımasıdır. Asırlar evvelinde anakaranın, yeryüzünün, yakın ve uzak uzayın merakına dalan insan mikroalemlerin keşfine ancak mikroskopun bir iki yüzyıl önce bulunmasıyla çıkabilmiştir. Aslında bütün bunlar merceğin iki ayrı boyutundan başka birşey değildir. Evrenin, gezegenleri arasında dolaşmanın hülyalarında bir süre yaşayıp nihayetinde gerçekleştirme yoluna koyan insanoğlu, mikroalemlerin varlığından haberdar olup da dikkatlerini yoğunlaştırdığında, en az uzaydaki kadar hayretten kendini kaybetmiştir. Bu yolla alemi kendinde bulan insan, sonu belki de hiç gelmeyecek yolculuğuna çıkmıştır.

Evrenden bir parçanın mutlak anlamda yok olması imkansızdır. İşleyişindeki rahatsızlıklar ise düzenini alt üst edebilir. Bence, bu alemin yapısında özetlendiği insanda da aynı kurallar geçerlidir. Evrenin fonksiyonlarının komuta merkezi bilinmemektedir; fakat insandakinin beyin olduğu herkes tarafından bilinendir. Bu evrenin merkezine gezinin baş döndürücü olması da bu yüzden doğaldır. Bilinmeyenlerinin belki sonu gelmeyecek bu sırrın daha birkaç on yıl öncesine kadar dokunulmaz tabularla çevrelendiği unutulmamalıdır.

Aslında, insanlığın ilk evrelerinden beri değişik düşünce ve amaçlarla baş ve beyine girişimlerde bulunulmuştur. Bunun modern anlamda ilk uygulayıcısı ise Harvey Cushing'dir. Sonraki zamanlarda özellikle mikroskopun nöroşirurjiye sokulmasıyla ufuklar birdenbire değişmiş ve beyine ait tabular tümden yıkılmıştır. Bu noktada ki öncü ise Mahmut Gazi Yaşargil'dir. O'nu burada anmamak insanlık adına suç olurdu. Zira, Yaşargil nöroşirurjinin Pîri Reisi'dir. Bu alandaki çalışmaları ve getirdiği kurallar kendi kuşağı ve sonrakileri yüreklendirmiş, yönlendirmiştir. İnanılmaz yetenek, azim ve üretkenlikteki bu insana insanlık, mübalağasız olarak, çok şey borçludur. Elbetteki nöjroşirurjinin önünde çözüm bekleyen birçok karmaşık sorun vardır; fakat bunların çözülemeyeceği, el sürülemeyeceği inancı, korkusu yoktur. İşte bu korkuyu ortadan kaldıran o bilge insana doğrudan talebe olamanın üzüntüsünü yüreğimde taşıyacağım.

İnsanın, evrendeki ilâhi melodi ile danseden gezegenler arasındaki seyahati kadar gizemli ve heyacanlı bulduğum insan beynindeki sırları anlama ve çözme yolunda beni cezbeden, aydınlatan, eğiten ve Yaşargil'e vasıtasıyla talebe olduğum hocam Dr.İsmail Hakkı AYDIN'a nöroşirurji dünyasını bana tanıttığı için varlığım süresince minnet ve şükran duyacağım. Gerek uzmanlık tezi niteliğindeki bu çalışmam, gerek daha önce yaptıklarım ve bundan sonra yapacaklarım, aldığım feyz ve ilhamdan dolayı, şüphesiz O'nun da eseridir.

GİRİŞ VE AMAÇ

İntraserebral hematomlar (İSH) hâlâ yüksek mortalite ve morbiditeye sahiptir (18,33,125). İSH'ın oluş nedenleri, klinik görünümleri geniş şekilde incelenmiştir (21,36,46,63,65,76,86). Tedavileri konusu ise tartışmaları içermektedir (28,29,38,55,71,77,93,99,119). İSH'un tıbbi tedavisinin yanında cerrahi tedavisi de uzun yıllardan beri uygulanmaktadır (28,29,33,55,71,75,77,93,99,107,119). Son yıllarda komputerize tomografinin (KT) kılavuzluğunda stereotaksik hematon boşaltılmasının başarılı sonuçları yayınlanmıştır (75,107). Bunların yanısıra, kafa içi basıncı (KİB) ve kan beyin bariyerindeki (KBB) değişiklikler ile hematomun kitle etkisinin sonuçları incelenmiştir (34,60,63,78,79,88,89,96,112).

Hematom oluşumundan sonra beyin dokusunda meydana gelen patolojik gelişimlerin incelenmesi ise az sayıdadır. Bundan ayrı olarak, İSH'un rezolüsyonunun bağlı olduğu faktörlerin araştırılması da çok az sayıdaki çalışmağa konu olmuştur (74,82,87,117).Hematomun rezolusyonunda ana faktör fibrinolitik sistemin (FS) aktivasyonudur (3,34,40,68,74,131). Beyin dokusunun ve kompartmanlarının fibrinolitik aktivitesi (FA) kısmen araştırılmıştır (37, 57, 116). Sonuçta beyinin tromboblastik aktivasyonunun fazlalığına karşılık, FA'sinin zayıf olduğu; serebral kompartmanlardan menenksler ve koroid pleksuslarda en yüksek FA bulunduğu belirlenmiştir (59,116,118).

Bunlarla beraber İSH'da FS'in işlevi ve mekanizması son yıllarda yapılan az sayıdaki araştırmaya konu olmuştur (74,87). Yapılan bu çalışmalar sonucunda, gerek beyin dokusunda gerekse diğer dokularda oluşacak bir hematomun rezolusyonu için FS aktivasyonuna ihtiyaç olduğu bulunmuştur (74,82,87,117).

Literatürde, İSH'ın gerek rezorbsiyonu ve gerekse FA ile olan ilgisinin yeterli incelenmemesi ve daha berrak sonuçların bulunmaması nedeni ile, deneysel İSH'da FA'yı daha geniş bir platformda incelemeyi amaçladık.

GENEL BİLGİLER

Fibrinolizis ve Mekanizması

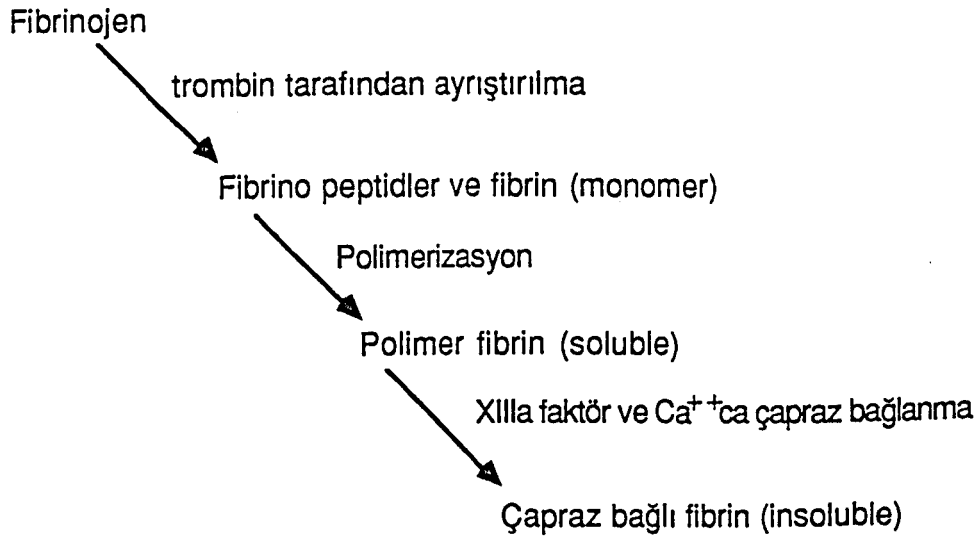
Damar yatağından olan kanama, koagulasyonla önlenir. Koagulasyon sonunda başarılı şekilde tıkaç oluşturulabilirse kanama durdurulabilir. Koagulasyon süreci yalnız dış sebeplerle değil, damar içindeki yapıların bozukluklarından ötürü de başlayabilir (9,10).

Kan koagulasyonunun iki ana işlevi vardır; hemostazın ilk aşamasında görev yapan trombositlerin (adhezyon ve agregasyonunundan sonra) stabilizasyonu için trombin üretmek ve kanın dışa akmasını mekanik biçimde engellemek (91).

Kan koagulasyonu enzimatik bir süreçtir. Proenzimler, koagulasyon faktörü olarak adlandırılan proteinler, trombositler ve kalsiyum koagülasyon sürecine katılırlar (91,126,128). Bu süreç birkaç evrede fibrin oluşumu ile sonlanır (9,10,91,126).

Fibrin oluşumu için ilk adım, fibrinopeptid A ve B nin trombin vasıtasıyla fibrinojenden monomer fibrin üretimi için ayrılmasıdır. Polimerizasyona uğrayan fibrin, asit ve yoğun üre de erir; hemostatik olarak da etkisizdir (91). Kalsiyum varlığında aktif hale gelmiş olan XIII. faktörün etkisi ile fibrin polimerleri çapraz bağ yapar ve erimez yapıya kavuşurlar (91,126,128). Önemli derecede insolubl olan bu fibrin aynı zamanda etkili hemostatik özelliğe de sahiptir (91) (Şekil-1).

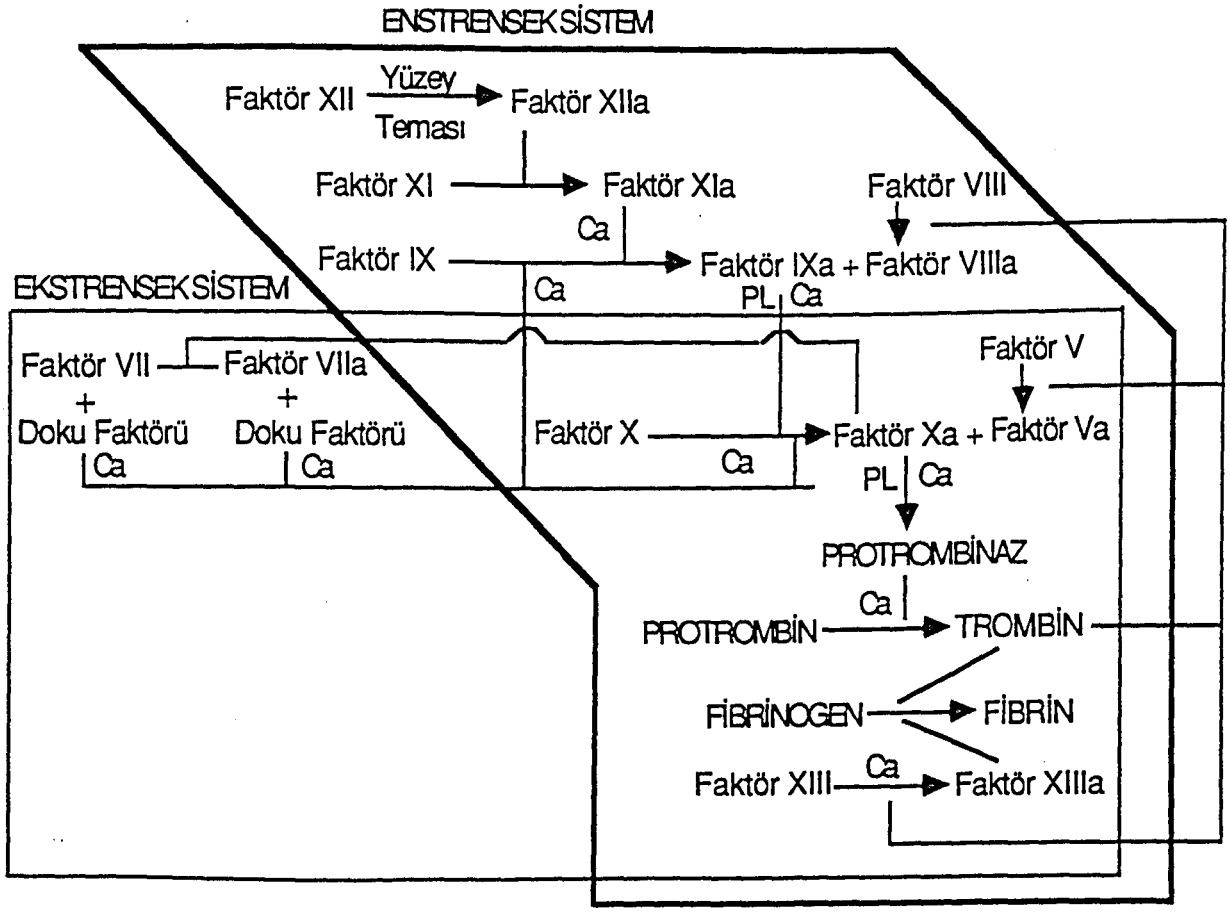
Şekil -1: Çapraz bağlı fibrin oluşumunun aşamaları (Nossel (91))



Bir proenzim olan protrombinin proteolitik ayrılması ile trombin şekillenir. Kaogulasyon

süreci kalsiyumun, trombosit membran lipoproteinleri ve V.faktörün varlığında aktive olmuş X. faktörün etkisi ile başlar. X. faktörün aktivasyonu ise intrensek ve ekstrensek iki ayrı yolla olabilir. İntrensek sistemde kanın kollagen ya da deri gibi yabancı yüzeylerle teması XII. faktörü aktive eder. Bu prekallikrein ve Fitzgerald faktörünün olması halinde XI. faktörü aktif hale getirir. Aktif XI. faktör kalsiyumun varlığında inaktif IX. faktörden bir peptid ayırarak aktif olmasını sağlar. Bu da proteolitik olarak kalsiyum, trombosit membran lipitleri ve VIII. faktörün varolması halinde X. faktörü aktif şekline getirir. Ekstrensek yolda ise, hasar görmüş doku hücrelerinden salınan bir doku faktörü (doku tromboplastini)'nün VII. faktör ve kalsiyum bulunmasıyla X. faktörü aktive eder (91,126,128) (Şekil-2).

Şekil -2: Kan koagulasyonunun akım mekanizmasının modifiye şeması. Kalın çizgilerle gösterilen kısım entrensek sistemi, kesik çizgilerle gösterilen kısım ekstrensek sistemi göstermektedir. PL: fosfolipid; Ca: Kalsiyum. (Williams (126))



Fibrin oluşumu hemostazla birlikte enflamasyon ve doku tamirinin ortak bir özelliğidir

(10,40,47,68). Bu reaksiyonlar geçicidir ve etkileri normal doku restorasyonu sağlandığında ve uyaranlar ortadan kalktığında azalır veya geri dönerler (40,66). Bu sebeple, gövdenin kan kaybına neden olabilecek bir damar rüptürü kan akımının düzeltilmesi için hızla oluşan bir fibrin tıkacı ile kapatılır (10,40,91). Bu fibrin tıkacın ortadan kaldırılmasındaki temel etken fibrinin enzimatik yıkılması ile kontrol edilen FS dir (9,10,40,91,123,127,128).

Macfarlane ve Pilling'in bildirdiğine göre; fibrinin yıkılması ilk olarak 1893 yılında Dastre tarafından fibrinolizis olarak adlandırılmış; 1905 ve 1908 yıllarında Nolf, köpeklerde hepatektomi ve peptone şoku oluşturarak deneysel fibrinolizis meydana getirmiş, daha sonra (1921, 1922) yaptığı çalışmaların sonucunda fibrinin trombinin proteolitik etkisi ile ortadan kaldırıldığını söylemiştir. 1940'ların ortalarında Kaplan, Christensen ve Christensen ile MacLeod'un sürecin yeni yönlerini ortaya koyduklarını bildiren Macfarlane ve Pilling, bu otörlerin β -hemolitik streptokokların belirli türlerinde fibrinolitik bir gücün olduğunu gösterdiklerini de ifade etmişlerdir. Yine bu yazarlardan, Christensen ve Mcleod'un plazmin (Pl), plazminogen (Plg) ve streptokinazı (SK) tanımladıklarını; bu prosesin dördüncü komponenti olan antiplazminin ise 1900 lerden beri bilindiğini öğrenmekteyiz (72).

1947'de Astrup ve Permin'in, Plg'i aktive edebilen bir ajanın hayvan dokularında gösterdiklerini ve fibrokinaz dedikleri bu maddenin şimdilerde doku Plg'i olarak anıldığını Rijken ve ark.'ı bildirmişlerdir(102). Collen, Macfarlane ve Pilling'in idrarda FA varlığını bildirmelerinin ardından Williams'ın bu aktivitenin bugün ürokinaz (UK) olarak bilinen bir plazminogen aktivatörüne (PA) bağlı olduğunu gösterdiklerini bildirmektedir(22).

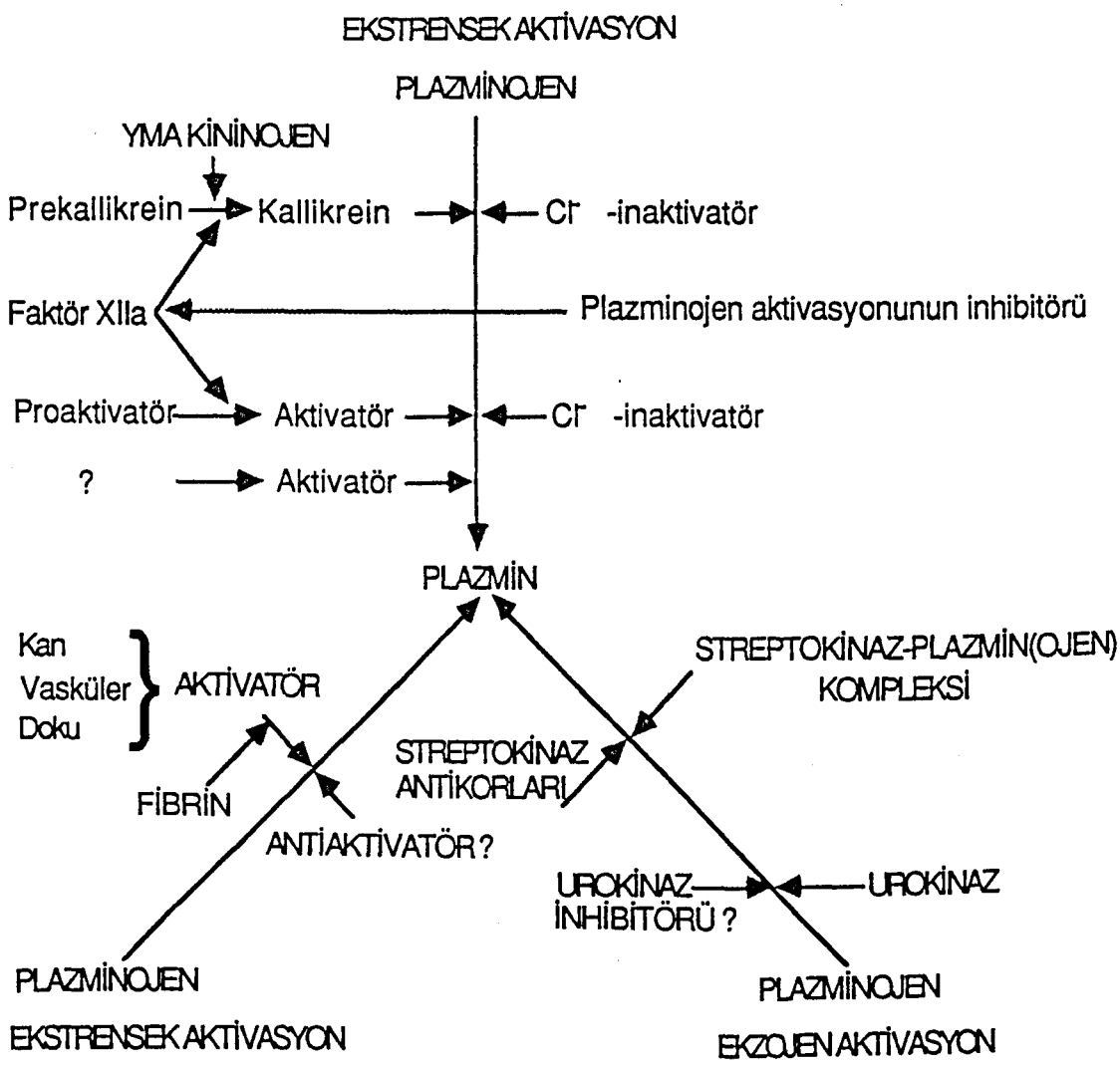
Takashima ve ark., 1966 yılında Kwaan'ın vasküler konnektif dokularda fazla miktarda PA belirlediğini; aynı yıl Astrup'un doku FA'sinin doku tamirindeki fibrin depolama mekanizmasına bağlı olduğunu bildirdiğini ifade etmişlerdir. Aynı otörler, 1960 yılında Astrup, Rasmussen, Amery ve Poulsen'in karaciğer sirozunda, 1966'da Kwaan'ın myocard enfarktusunda, 1967'de Onoyama'nın arterioskleroz ve Lieberman'ın 1959'da hyalin membran hastalığında FA'yi araştırdıklarını bildirmişlerdir. Takashima ve ark., ayrıca, değişik insan dokularındaki FA'nin 1957'de Astrup ve Albrechtsen, 1961'de Ende ve Auditore, 1963'de Sandberg, Regai, Bangayan, Bellit, Feinberg ve Hunter gibi otörlerce gözlemlendiğini, fakat insan beyin dokusunun FA'sinin sadece 1950'de Fantl ve Fitzpatrick, 1957'de Albrechtsen, 1960'da Tanaka ve 1966'da Suzuki gibi araştırıcılarla sınırlı sayıda çalışıldığını da bildirmektedirler (116).

Sonraki yıllarda daha ayrıntılı çalışmalara girişilmiş ikinci generasyon PA olan doku plazminogen aktivitörleri (dPA) tanımlanmıştır. Fibrinolizisin fizyolojik ve biyolojik moleküller mekanizmasının açığa çıkarılmasıyla birlikte, PA'nin aktivatör ve inhibitörleri etraflıca araştırılmış, normal ve neoplastik doku kültürlerinden PA'leri izole edilmiştir (7,17,24,26,27,30,43,47,56,64,67, 84,101,102,113,122-124,127,130).

Kandaki FA'nin kökeni tartışmalıdır. Egzersizden sonra, venöz oklüsyonlarda, stresde ve

ölümden sonra kanda fibrinolitik ajanlar belirlenmiştir (1,15,22,40,73). Bunlar damar endotelinden köken aldıklarından, kan ya da vasküler plazminogen aktivatörleri (vPA) olarak adlandırılırlar (1,22,40). dPA'leri ile vPA'leri benzer veya aynıdırlar; fakat her ikisi de UK'dan farklıdır (1,22,51,113). Bu PA'lerinin fizyolojik önemi, düşük kan FA'si ile aterosklerotik hastalıklar arasındaki ilişki ile vurgulanmıştır (19,22,97). Ayrıca Plg'nin aktivasyonu için Hageman faktör, yüksek moleküller ağırlıklı kininogen ve prekallikrein ile temas aktivasyonunu gerektiren başka bir yolda belirlenmiştir (22,56) (Şekil-3). Hatta humoral plazminogen aktivasyonunun daha karışık yolları ileri sürülmüştür (22,62). FA'nin ana yolları şekil-4'de özetlenmiştir.

Şekil -3: Plazminojenin aktivasyon yolları (➤) ve inhibitörlerin etki yerlerini (→) gösteren şema (Collen (22))



Plazmada varlıkları kanıtlanan, vPA inhibitörleri Pl ya da Plg ile birleşerek PA'nin

aktivasyonunu engellemeğe çalışırlar (22,44,85,127). Pl'nin başlıca inaktivatörü α_2-antiplazmindir. $_2$-makroglobulin de fizyolojik Pl inaktivatörüdür. Fakat Pl ile α_2-antiplazmine göre daha yavaş etkileşir (15,22,27).

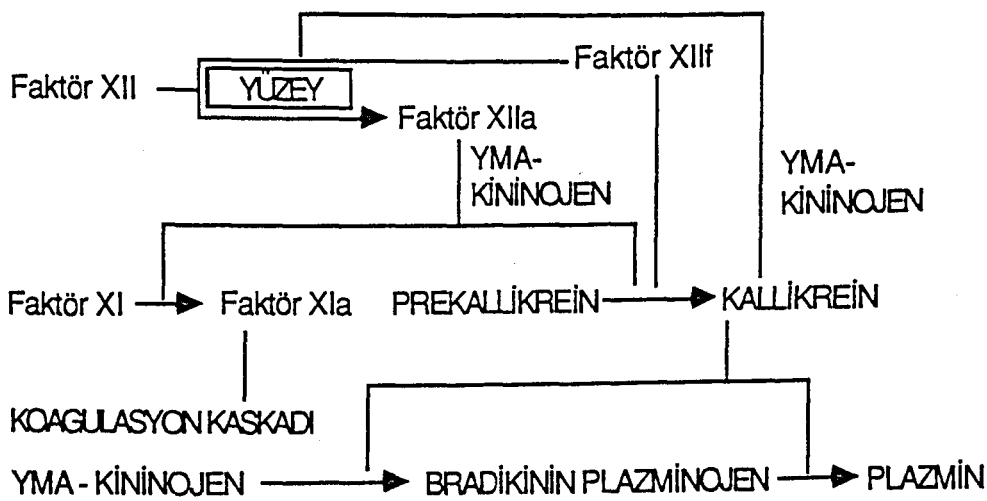
FS yalnız fibrinin (fb) ortadan kaldırılmasında değil, aynı zamanda doku tamiri, malign transformasyon, makrofaj fonksiyonu, ovulasyon ve embriyo implantasyonunda da rol oynar (16,22,47,67,68,128).

Fibrinolizis, vücudun çoğu doku ve sıvısında bulunan PA'leri denen enzimlerce başlatılır. Aktivatörler, zimogenler, enzimler ve inhibitörlerin (sistemik etki oluşturmaksızın) düzenli etkisi fb birikim yerlerinde lokal reaksiyon sağlar (40).

Fibrinolizisin Aktivatörleri

FS'in aktivasyonu entrensek veya ekstrensek iki yolla olur (51) (Şekil-4).

Şekil -4: Kan Koagulasyonunun temas fazı reaksiyonları.
YMA-Kininojen; yüksek moleküler ağırlıklı kininojeni göstermektedir.
YMA-Kininojen bir kofaktör ve substrat olarak işlev görür.
Prekallikrein Fletcher faktörü olarak da bilinir. YMA kininojen de
Fitzgerald, Flaujeac yada Williams faktörü gibi değişik adlarlada anılır.
(Williams (126))



Entrensek Aktivatörler : PA'leri Plg'i Pl'e dönüştüren değişik natürlü enzimlerden oluşur. Kaolin ile entrensek koagulasyonun aktivasyonu sonucunda Pl ortaya çıkar. KS'nin bütün komponentleri Plg aktivasyonunda yer alırlar ise de entrensek sistemin temel kısmı üzerine olan

düşünceler tartışmalı kalmıştır (128). Bununla birlikte prekallikrein, yüksek moleküller ağırlıklı kininogen veya Hageman faktörünün eksikliğinde Pl generasyonu azalır ya da hiç olmaz (22,40,56). Bahsedilen proteinlerin Plg aktivasyonunu başlattıkları kabul edilmektedir (40,127).

Ekstrensek Aktivatörler (Doku Aktivatörleri) : Çoğu dokuda bulunan PA'leri yapısal ve fonksiyonel özelliklerde payı olan serine proteazdır. dPA'nin fb'e bağlanmak için büyük bir eğilimleri vardır. fb'e bağlandıklarında büyük enzimatik reaksiyonları başlatırlar (40,128). dPA'leri insan uterusu ve kadavra ekstremite ve venleri ile domuz kalbinden sağlanabilmektedir (1,2,6,15,20,22,40,44,102,123,124,127). Bunlar ağır egzersiz sonrası insan kanından izole edilen PA'lerine benzerlikleri ile dikkatleri çekmişlerdir (40). Ayrıca pepton enjeksiyonları, operasyonlar, stres, adrenalin ve asetil kolin enjeksiyonları, elektroşok, dolaşım kollapsı, pirojen reaksiyonlar, lokal iskemi, amniotik sıvı ambolisi, intrauterin fetus ölümü ve ani ölüm gibi durumların, insan ve deney hayvanlarında yapılan çalışmalar sonucunda, kandaki Pl'i artırmaksızın dolanımdaki aktivatörleri artırdığı bildirilmiştir (111).

dPA'leri ile vPA'leri benzer ya da aynıdırlar (22,40,51). dPA'leri malign hücre trasformasyonlarında da elde olunmuştur (16,22,47,67,120,129). Bu durum, Francis ve Marder'in bildirdiği Reich'ın ekstrensek PA'lerinin hepsinin fonksiyonel özellikleri ve yapıları ile endotelyal hücrelerin uyarılmasıyla ortaya çıkan kan aktivatörlerinin varlığının yaralanmağa karşı genel bir savunma tepkisi olduğu düşüncesini desteklemektedir (40).

İdrarda bulunan UK, dPA'lerinin yapısal olarak farklı bir tipidir. fb'nin varlığında, fb'e bağlanmada ya da Plg'i aktive etmede diğer dPA'lerinden daha az etkilidir. Bununla birlikte in vitro olarak elde edilebilmiş ve terapötik PA olarak da geliştirilmiştir (22,40,128).

Ekzojen (Terapötik) Aktivatörler : UK ve SK trombolitik tedavide kullanılabilir (5,22,31,32,40-42,52,69,70,109,110,128,131).

Ürokinaz : UK insan idrarı ve insan embriyosu böbrek hücresi doku kültürlerinden izole edilebilen tripsin benzeri, iki zincirli serine proteazdır (22,40,85,114,128). 55000 Dalton moleküler ağırlıklı (S_2) ve 32000 Dalton moleküler ağırlıklı (S_1) iki moleküler şekli vardır(22,40,85). Bir PA olan UK, antijenik karakteristiği ile vPA ve dPA'den farklıdır (15,22). UK'nın intravenöz enjeksiyonunu takiben, kandaki yarılanma süresi yaklaşık 10 dakikadır (22).

Streptokinaz : SK 48000 Dalton moleküler ağırlıklı bir polipeptid zinciridir. β-hemolitik streptokokların Lancefield C grubu suşlarınca üretilir ve terapötik kullanım için kültürlerden elde

edilir. SK tek başına enzimatik veya PA aktive edici özelliğe sahip değildir. İki aşamalı bir süreçle etki eder. SK ve UK'ın fb'e bağlanma eğilimleri düşüktür. Fakat SK'ın fb'e olan afinitesi UK'a oranla biraz daha fazladır (22,40).

Tedavi için üretilen fb'e spesifik ekzojen PA'nin cazibesi, asetillenmiş SK-Pl kompleksi ile melanoma hücrelerinden elde olunan bir dPA gibi iki yeni ajanın geliştirilmesine vesile olmuştur (25,40,101,113). Bu ajanların ikisi de, seçilmiş dozlarda fb'i ayrıştırır ve plazma fibrinogeni (fbg) üzerine SK ve UK'a kıyasla daha az bir etki ile trombusu çözer.

Plazminogenin Plazmine Çevrimi

Tüm PA'leri inaktif plazma zimogen Plg'inden Pl çevriminin gerçekleştirilmesinde pay sahibidirler. 790 aminoasitten oluşan bir zincir yapısına sahip olan Plg'de lizin grupları ile bağlanma yerleri ve ayrılma yerleri olduğu tanımlanmıştır. Plg'nin amino uçlarındaki peptidlerin aktive olarak ayrışması onun fb'nin lizin gruplarına bağlanma oranını artırırlar. ϵ-amino kaproik asit (EACA) gibi lizin analoglarının fb lizin grupları ile bağlanmak için gösterdikleri eğilim, inhibitör potansiyellerinin esasını oluşturur. Plg, PA'lerinin herhangi birisi tarafından bir proteaza dönüştürülür. Bu hafif zincir Pl molekülleri ile müşterektir. Daha sonra üç formda Pl molekülleri oluşur. Bunlar iki zincirli endopeptidazdır. Pl, fbg ve fb'e ilaveten V. ve VII. koagulasyon faktörlerini; ACTH, GH ve glukagonu da hidrolize eder (22,40,128).

Francis ve Marder, fizyolojik durumlarda Plg'nin Pl'e çevrimi yoluyla olan moleküler sıranın bilinmediğini ifade etmişlerdir (40).

Plazmin İnhibitörleri

α_2-antiplazmin, plazmanın fizyolojik Pl inhibitörüdür (22,84,126). Pl ile α_2-antiplazmin arasındaki etkileşim süreci fibrinolizisin fizyolojik kontrolunun odağıdır. Bu süreç, sistemik proteolitik bir durum yaratmadan, fb depo yerlerinde Pl'nin intermittent aktivasyonunu sağlar (40).

Plazma da α_2-antiplazmin, Pl ile fazlasıyla hızlı olarak etkileşir. Bağlanmanın hızı, lizin bağlanma yerlerinin uygunluğuna göre azalır veya artar (22,40).

α_2-antiplazminin fonksiyonel rolü kandaki serbest Pl'in inhibisyonu için sınırlandırılmıştır. Fakat bu kapasite zorlandığında α_2-makroglobulinler gibi diğer bir takım Pl inhibitörleri devreye girerler (40).

α_2-makroglobulin plazmanın daha yavaş etki eden ve α_2-antiplazminin inhibitör kapasitesinin aşıldığı durumlarda Pl'nin inaktivasyonu için çalışan PL inhibitörüdür (22). Ayrıca antitrombin III, α_1-antitripsin ve Cl-inaktivatör gibi diğer plazma inhibitörleri (in vitro olarak) belirlenebilir antiplazmin aktivitesine sahiptirler. Ama kandaki etkinlikleri alt düzeydedir (40,84).

Pl ile Plg arasındaki reaksiyonu fbg'de inhibe edebilir (22).

Fibrinogen ve Fibrinin Yıkımı

Pl'nin ana substratları fbg ve fb dir (22,40,66,128). Fbg'de Pl hidrolizisine duyarlı 300'ün üzerinde arginin ve lizin bağı vardır; fakat parçalanma sırasında sadece 50-60'ı ayrılır. Hatta daha az sayıdaki bağın hidrolizisi bütün molekülün fragmanlara ayrılmasından sorumludur (22,40,66). fbg'deki ilk plazmik ayrılmalar birkaç nokta boyunca olur. Birkaç aşamalı ayrılmalardan sonra 100.000 (D fragmanı) ve 50000 (E fragmanı) Dalton moleküler ağırlıklı iki fragman ortaya çıkar (40).

fb'nin parçalanma ürünleri fbg'ninkilerden farklıdır (22,40,66). fb formasyonu trombin tarafından başlatılır(22,40,92). Bu merkezi yerden fibrinopeptid A ve B'nin serbestleşmesiyle olur. Bu değişiklikler fb monomerlerinin yüklenmesi ve aynı zamanda α ve β zincirleri üzerindeki bağlanma yerlerinin açığa çıkmasıyla olur. Tek fragmanlar Pl'e spesifik ayrılmalarda hiçbir değişikliğe uğramazlar (22,92). fbg'de olduğu gibi ilk ayrılma α-zinciri polimerinde proteaza duyarlı yerlerde olur (22,40). Bir seri reaksiyon sonucunda ortaya çıkan çapraz bağlı fb'nin en küçük yıkım ürünü DD fragmanıdır. Bu fragmanlar küçük, büyük ya da çok daha büyük bileşimler oluşturabilirler (40). Fakat in vivo olarak pıhtı erimesini takiben, daha ziyade büyük kompleksler dominant formlar olarak tekrar gözükürler. Zira α_2-antiplazmin ileri plazmik faaliyeti kısıtlar (22,40,66).

Fibrinolizisin Kontrolu, Regülasyonu ve Lokal Artışı

Bir hemostatik tıkaç ya da trombuse fizyolojik cevap fibrinolizisin aktivasyonunu içerir (9,10,40). Vasküler yatağın bütünlüğünün devamlılığı için FS'in KS ile dinamik bir dengede olması gerekir (9,22).

Evvela, kandaki Plg'nin yaklaşık %4'ü polimerize fh'e bağlanır. Zimogen bu sebeple fb lifleri arasına karışır (40,66). İkinci olarak, endotelyal hücrelerden PA'leri salınır. Bu salınma trombusa yakın yerlerden olur; uzak endotelyal hücrelerinden olmaz (22,40). dPA'lerinin fb ya da fbg'nin Plg'e tutunması için yüksek bir eğilimleri vardır (9,12,22,40,66). İnsitu olarak oluşan Pl'nin α_2-antiplazminin inhibisyonundan korunması üçüncü aşamayı oluşturur (40). Dördüncüsü ise,

plazmadaki proteolizis, plazma proteinleri için endotelyal hücrelerden üretilen PA'lerinin nisbeten kötü afiniteleri ve α_2- antiplazmince serbestleştirilmiş Pl'nin inhibisyon etkisi ile sınırlanmıştır (22,40,66).

İnsan Beyni ve Beyin Omurilik Sıvısının Fibrinolitik Aktivitesi

Yapılan incelemeler sonucunda, dPA'lerinin vasküler konnektif dokularda, özellikle küçük kan damarlarının endotelyal hücrelerinde, önemli miktarda fazla olduğu belirlenmiştir (15,67,116,118). fb regulasyon mekanizması ve kan damarlarının permeabilitesi ile ilişkisinin; arteriosklerozun oluşum ve gelişiminde rol sahibi olduğu ileri sürülmüştür (67,68,116).

Değişik insan dokularında FA araştırılmıştır (1,2,6,15,22,37,39,40,44,73,84,116,123,127). Fibrinolitik enzim sisteminin, serebrovasküler hastalıkların oluşumu, KBB fonksiyonları ve yeni doğan çocukların hemorrajik diyatezleri ile ilişkisi olduğu kabul edilmektedir (19,67,97,116). Burada bahsedilen serebrovasküler hastalıklar ifadesi, özellikle subaraknoid, subependimal, intraserebral hemorraji, subdural hematom gibi intrakraniyal hemorrajileri ve serebral infarktları kapsar (47,67,116). Bunların patogenezinde FA'nin kısmen rol oynadığı ileri sürülmüştür. Fakat beyin dokusunun FA'ne dair çalışmalar az sayıdadır (116). Dinamik bir denge içerisinde bulunan FS ve KS sürekli aktif durumda değillerdir. Gerektiğinde doğal yerlerinde aktive olurlar (9,10,22,116,118). Koagulasyonun ana maddelerinden olan doku tromboplastini beyinde fazla miktarda bulunmasına karşın, beyinin kendisi çok düşük FA'ye sahiptir (59,116,118). Aynı kişideki dPA aktivitesi organdan organa değişir (14,70,116). Uterus, adrenaller, lenf düğümleri, prostat ve tiroid yüksek aktiviteye sahip iken dalak, karaciğer ve testislerde FA az ya da hiç yoktur(47,116). Akciğerler, overler, hipofiz, böbrekler ve iskelet kaslarında ise orta derecede FA olduğu bulunmuştur(102). Beyinin FA'si düşük olmasına karşılık menenksler ve koroid pleksusun yüksek FA'si olduğu belirlenmiştir (115,117). Bu aktivite, damar çevrelerinde özellikle de küçük kan damarlarında daha fazladır (37,57,116).

Beyinin FA'si yeni doğanlarda erginlere göre daha düşük olup yaşla orantılı olarak artış gösterir. Fakat yetişkinlerde yaşın ilerlemesi ile bir değişiklik olmaz (116).

Beyin omurilik sıvısı (BOS) fibrinolizin içermez fakat içinde Plg ve proaktivatörleri bulundurur (116). İntrakraniyal enfeksiyonlar, stroklar, kafa travmaları, kraniyal cerrahi girişimlerden sonra Plg aktivatörleri kanda yükselir (4,16,57,111,116,118). Beyin ve BOS'daki PA'lerinin hiçbir önemli ilişkisi gösterilememiştir (116).

Serebrovasküler Bozukluklar ve Fibrinolizis

Strokla sonuçlanan serebrovasküler bozukluklar üç ana nedene bağlı gelişir; tromboz, amboli ve hemorraji (124,130).

Serebral arteriyal oklüzyonlarda prognoz tıkayıcı hadisenin yeri, cinsi, hastanın yaşı ve kollateral dolaşımın oluşumuna bağlıdır (105). Zira oklüzyonun distalindeki dokuların korunması için etkili kollateral kan dolaşımına ihtiyaç vardır (104). Fakat kollateral dolanımın iyi olması, herzaman sonucun iyi olacağı anlamına gelmez (105). Prognozu çoğu zaman kötü olan derin serebral infarktlar, penetran küçük damarlarda dolanımın engellenmesinin sonucunda ortaya çıkar (106). Geçici iskemik ataklarda da patogenetik olarak serebral iskemi sözkonusudur (11).

İntraserebral, intraventriküler kanamalarda serebral metabolizma ve serabral kan akımında değişiklikler olur (79,96). Serebral kan akımında geç dönemde de değişiklikler olur ve bunlar vazospazma, bozulmuş serebral metabolizma ve KBB fonksiyonlarının bozulmasına bağlıdır (86,98). Hematoma bağlı oluşan kitleye karşı vücutta sistemik arteriyel kan basıncı değişikleri tarzında cevaplada oluşabilir (60).

Bir kanamanın meydana geldiği anda önemli derecede bir serebral iskemi sözkonusudur. Başlangıçtaki vasküler etkiler kısa süreli ve kendi kendisini kısıtlayıcı niteliktedir. Fakat bunlar kalıcı biokimyasal ve yapısal değişikliklerle sonuçlanırlar (88). Hemotomun yaygınlık ve hacmi ile orantılı olarak hematomun üzerindeki korteksde, bölgesel serebral kan akımı azalır (88,89).

İdiopatik ya da hipertansif İSH'lar, traktus fibrilleri boyunca ayrılmalara, beyin dokusunda harabiyetden çok yer değiştirmelere yol açarlar (34). Ancak kitle etkileri ile çevre dokuda destruktif değişikliklere neden olurlar (60,86).

Hematomların yoğunluğu ve hacminde geçen zamanla ilerleyici bir azalma olur. Bu değişiklikler hematomun rezolusyonunun nöropatolojik evreleri ile uyumludur. Pıhtı içeresindeki şekilli elemanlar nekroze olduktan sonra, yıkım ürünleri yavaşça absorbe edilirler. Rezolusyon hematomun başlangıçtaki hacmine göre doğru orantılı olarak kısalır veya uzar (34,130).

İskemik infarktlarda ise dokuda yumuşama, toksik maddelerin açığa çıkması, yeni damar oluşumlarında bu maddelerin olumsuz etkisi ile ikincil kanamalar olabilir ve bu da klinik tabloyu ağırlaştırır (8,48,50).

Büyük hematomlar sıklıkla lentiküler görünümlü bir kaviteleşme gösterirler. Kavite, şayet ventriküler sistemle irtibatlanırsa BOS ile dolar ve porensefalik kist oluşur. Ayrıca hematomun çevresinde parankimal daralma olur ve bu komşu ventriküler kavitelerin genişlemesine neden olabilir (34,86).

Kafa travmalarından sonra tromboplastinin beyinden aşırı miktarda salınması sonucunda

tüketim koagulapatisi (TKP) gelişebilir(120,122). Plazmada, fb fbg yıkım ürürlerinin artışıyla belirlenebilen bu durum serebral destruksiyonla doğru orantılıdır (123). Diğer taraftan travmatik intraparankimal hematomlarda ekseriya kontüzyonla beraber olduğundan parankimal harabiyet daha yaygındır(34). Bu meyanda kronioserebral yaralanmalar da vücutta sempatoadrenerjik bir tepki olur. Bu da FA'yi artırıcı bir sebeptir (103). İntraoperatif kanamaya bağlı TKP oluşumu travma cerrahisinin bilinen bir fernomenidir(81). Kafa travmalarını takiben TKP ile birlikte geç ya da rekürren intrakraniyal hematom gelişen olgular gittikçe artan bir şekilde bildirilmektedir (81,100).

İskemi sonucunda dokuda hipoksi, nekroz, kan akımında değişiklikler meydana gelir. Serebral kan akımındaki azalma, doku asidozu ve hipoksi koagulasyon sürecini başlatır (4,66,117). Serebral dokudaki hasar ekstrensek pıhtılaşma faktörlerini harekete geçirir ve dokudan bolca tromboplastin salınır (118,121,123). KS'ni dengelemek için FS aktive olur. Bu bazen TKP, hiperfibrinogenolizis gibi istenmeyen durumları da doğurabilir (40,66,121,128). Hatta lokal iskemi dahi FA'yi arturan nedenlerden birisidir (111).

Yaygın biçimde kullanıma giren KT ile hematomu patolojik süreci ile uyumlu biçimde izlemek mümkündür (34,35,38). KT'de taze hematomun yoğunluğunun 70-80 HÜ ünitesi olarak ölçüldüğü ve bu yoğunluğun günde 1.4 HÜ azalırken hematomun hacmininde hergün 0.65 mm küçüldüğü Dolinskas ve ark. tarafından bildirilmiştir (34,35).

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma ağırlıkları 280-350 gr. arasında değişen 63 erkek albino guinea pig'de gerçekleştirildi.

Deneklerde anestezi nöroleptik bir drog ile sağlandı (Innovar-Vet; fentanyl 0.4 mg + droperidol 20 mg, Pıtman-Moore, INC. Mfd. by Pharmacol. Co., 0.002 ml/gr. IM ve Atropine sulphate 0.00001 mg/gr SC). Çalışma süresi içinde anesteziden uyananlara başlangıç dozunun yarısı dozda aynı drogdan verilerek anestezinin devamı sağlandı.

Deneğin baş kısmı traş edildikten sonra deneysel stereotaksik çalışmalar için hazırlanmış aygıta yerleştirildi (Stereotaxic frame manufactured by David Kopf Instruments, Tujunga, California). Oluşturulacak hematom için gerekli koordinatlar Pellegrino'nun stereotaksik atlasına göre seçildi (98). Denek hayvanlarından 20 sinde uygun İSH modeli geliştirilmeğe çalışıldı. Sonuçta uygun model için gereken koordinatlar belirlendi. Bunun için orta hattın 4.0 mm laterali ile koroner süturun 1.5 mm önüne gelen noktadan 20^{o} lik lateral açı ile dura yüzeyinden 5 mm derinliğe kanın enjekte edilmesinin gerekli olduğunu belirledik (Resim-1).

Denek çerçeveye tesbit edildikten sonra çalışma alanı antiseptik solusyonla (Polivinilpirolidon - iyod) temizlendi. Daha sonra orta hat boyunca occipitofrontal 1.5 cm lik kesi yapıldı. Dokular ekarte edildikten sonra periost üzerinden sıyrıldı. Bregma ve lambda ortaya çıkarıldı. Bregma-Lambda yüksekliği 1 mm olarak tesbit edildikten sonra sol tarafta, sagittal süturun 4.0 mm laterali ile bregmanın 1.5 mm önüne gelen nokta da yüksek devirli tur kullanılarak bir hole açıldı. Bunun ardından, hayvandan steril olarak femoral ya da jugüler ven yoluyla kan alındı, heparinize edilmedi. Zaman geçirmeden, açılan holden yararlanılarak 20^{o} lik lateral bir açı ile dura yüzeyinden 5 mm derine girildi. Tüberkülin şırıngası ve 23 numaralı iğne kullanılarak, 0,2 ml kan 4 dakika içerisinde enjekte edildi. İğne 2 dakika yerinde bekletildi ve yavaş yavaş geri çekildi. Bu metod iğne geri çekilirken iğne hattı boyunca sızıntı olmasını önlemek amacıyla uygulandı. İşlem tamamlandıktan sonra hol bone-wax ile sıvandı. Bütün tabakalar birlikte 3-0 ipek ile süture edildi. Denek uyandıktan sonra takibe alındı.

Deneklerden 20'si, uygun hematom modelini oluşturmak için kullanılmıştı. Geri kalan 43 hayvan sürekli değişiklikleri izlemek için gruplandırıldı. Deneklerden, herbirini 8 er hayvanın oluşturduğu, 5 ayrı araştırma grubu teşkil edildi. Bunlar 1,3,7,14 ve 21 gün süre ile takibe alındılar. İzleme sonunda daha önce kullanılan anestetik maddeden yüksek dozda (0.01 ml/gr) IM verilerek uyutuldular.

Herbir denekten dikkatli bir şekilde, beyin dokusuna hasar vermeden çıkarılan serebrumlar tanponlanmış %10 luk formalin solusyonu içerisinde 10 gün süreyle fiksasyon amacı ile bekletildi.

Fiksasyon süresinin bitiminde 22 numara bisturi kullanılarak, serebral dokudan herbiri 1 mm kalınlığında olan, düzenli, horizontal kesitler elde edildi. Bu kesitlerde hematomun boyutları ve yaygınlığı araştırıldı.

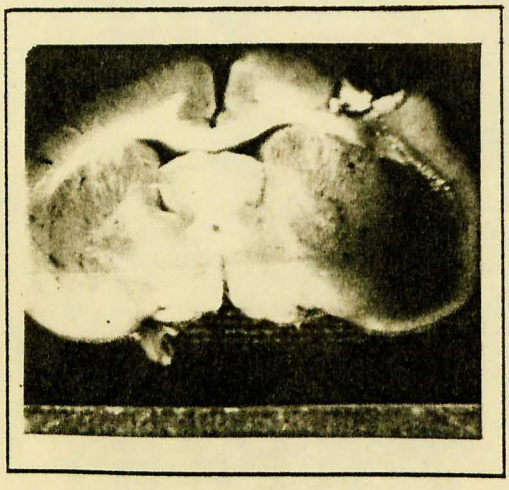
Daha sonra bu kesitlerden ışık mikroskopu ile inceleme için, hazırlanan preparatlarda hemotoksilen eosin ve fibrin boyamaları yapıldı. Bu preparatlar ışık mikroskopunda, aynı patolog tarafından incelenerek, hematomun yaşı, mononükleer hücre infiltrasyonunun (MHİ) varlığı ve yoğunluğu, neovaskülarizasyonun durumu ve fibrin oluşup oluşmadığı araştırıldı.

BULGULAR

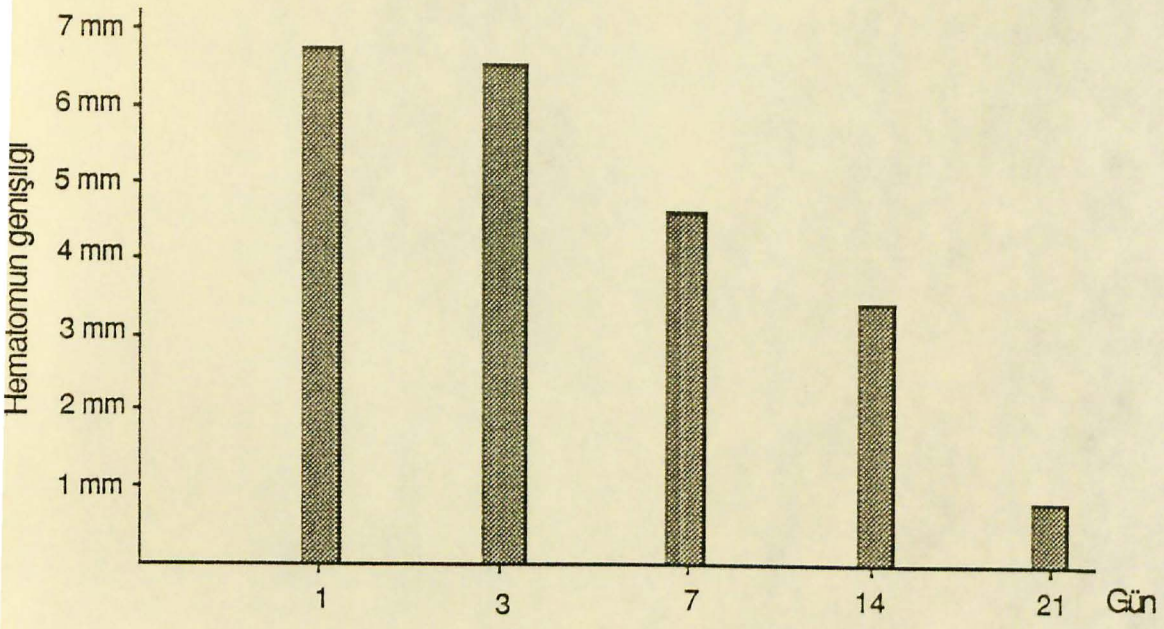
Çalışmamızda deneysel hematom uygulamasının hemen ardından 3 denek öldü. Bunların yerine yenileri çalışılarak izlemeğe alındılar.

Hayvanların çıkarılan beyinlerinin makroskopik incelemelerinde; 10 denekte yeterli hematomun oluşturulamadığını veya resorbe olduğunu belirledik. 3 denekte kanın enjeksiyonundan hemen sonra generalize epileptik nöbet gelişti. Uygulama sonrası hiç bir deneğimizde motor defisit gelişmedi.

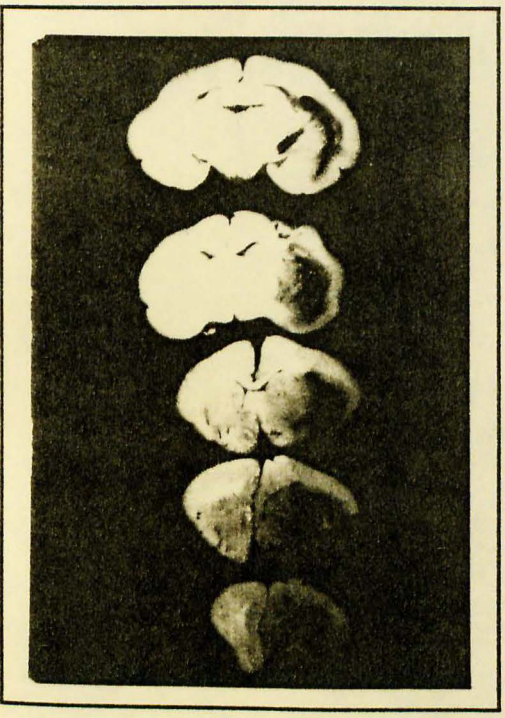
Birinci grubu oluşturan 24 saat izlediğimiz deneklere ait beyin kesitlerinin makroskopik incelemesinde hematomların 4 ile 8 mm (ortalama 6.7 mm) arasında değişen çaplarda olduğunu bulduk (Resim-1). Bu hacımın ilerleyen günlerle azaldığı gözlendi. 3 günlüklerde 6.5 mm olan ortalama hematom genişliği, 7 günlüklerde 4.6 mm, 14 günlüklerde 3.4 mm idi (Resim-1, 2-5). 21 gün izlenen deneklerin beyin kesitlerinde ise bu değer 0.8 mm olarak bulunmuştu (Resim-6) (Şekil-5).



Resim-1 : 24 saatlik İSH'un makroskopik görünümü



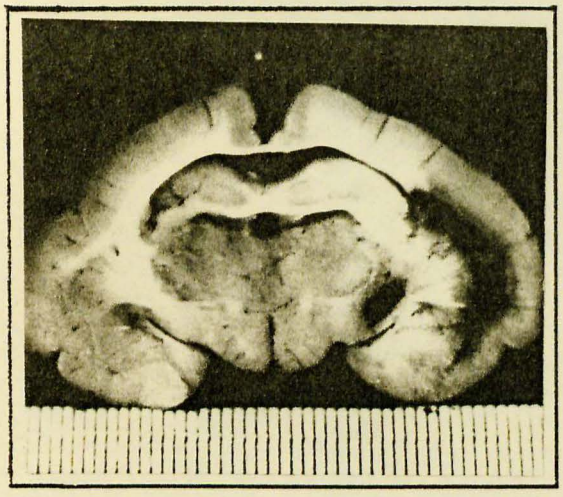
Şekil -5 : Deneklerdeki ICH genişliğinin zamanla ilişkisi
Hematom ortalama genişliğinin 7, 14 ve 21. günlerde önemli ölçüde azaldığı izlenmektedir.



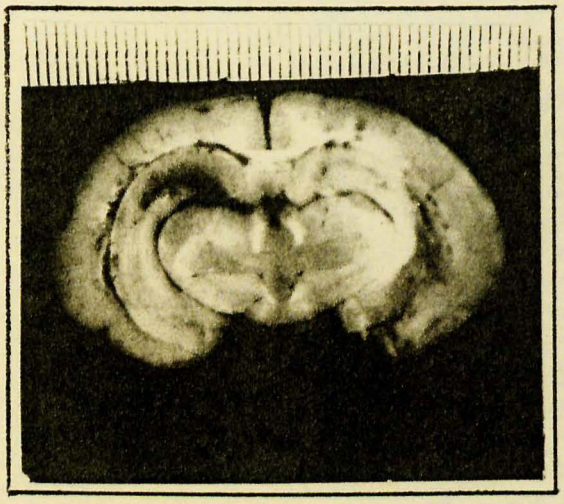
Resim-2 : 24 saatlik İSH kesitleri

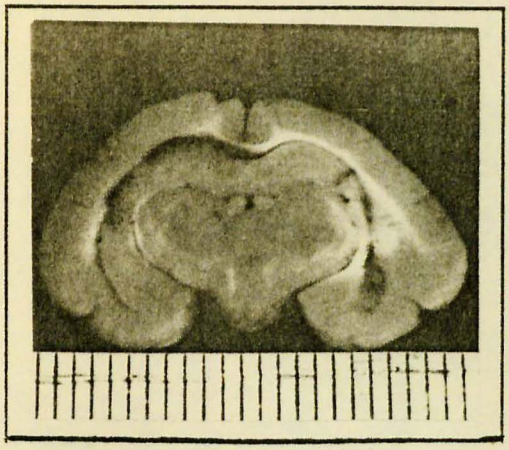
Bazı deneklerde İSH ile birlikte intraventriküler hematomunda oluştuğunu gözledik. İsteyerek geliştirmediğimiz bu durum, kanın enjeksiyonu sırasında fazla basıncın uygulanmış olmasına veya hematomun onkotik basıncının etkisi ile ventrikülden sıvı çekerek ventriküle taşmasına bağlı olabilir (Resim-4 ve 5).

Resim-3 : 72 saatlik İSH kesiti.

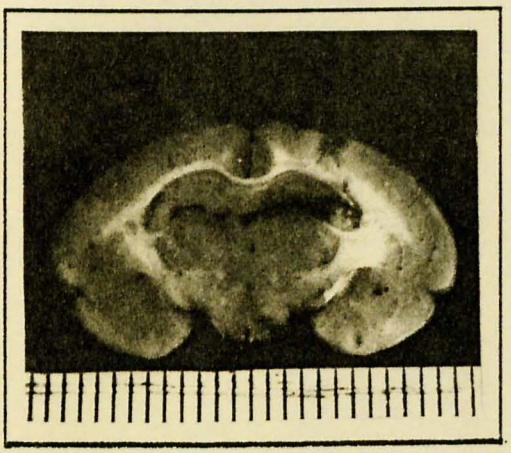


Resim-4 : 7 günlük İSH kesiti.
İntraventriküler hematomun varlığı ve hematom hacmindeki nisbi azalma dikkati çekmektedir.



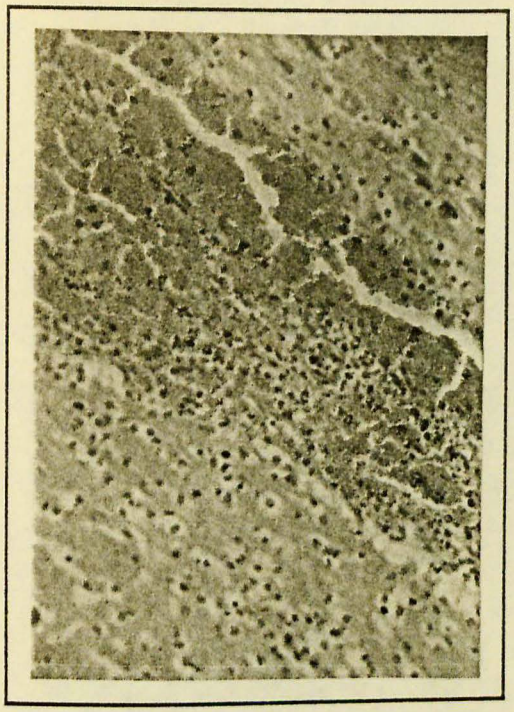


Resim-5 : 14 gün izlenen deneklerden birisine ait intraserebral ve intraventriküler hematomun birlikte izlendiği kesit.

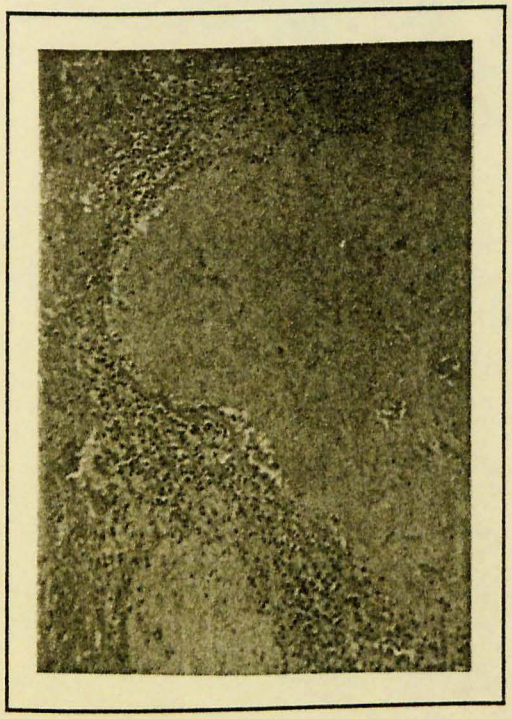


Resim-6 : 21 günlük intraserebrel hematom Hematomun oldukça küçük bir hacmine ulaştığı görülmektedir.

Kesitlerin mikroskopik incelemelerinde ise 24 saatlik ve 72 saatlik grupta herhangi bir fibrinolitik aktivasyon kanıtının olmadığını gözledik (Resim-7).



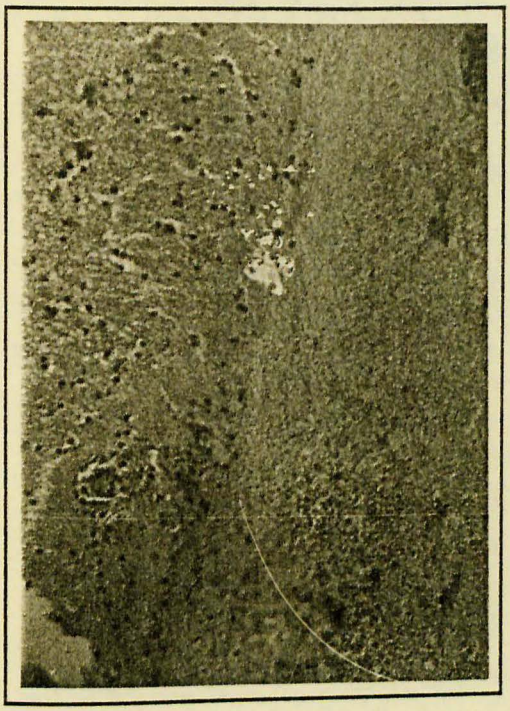
Resim-7 : 24 saatlik intraserebral hemetom Serebral doku içerisinde yoğun taze eritrositler ve lökositlerin oluşturduğu hematom görülmektedir. Buradaki lökosit infiltrasyonu fibrinolotik aktiviteden çok enfeksiyöz bir tepkiye bağlı olmalıdır. (H.E., X 200)



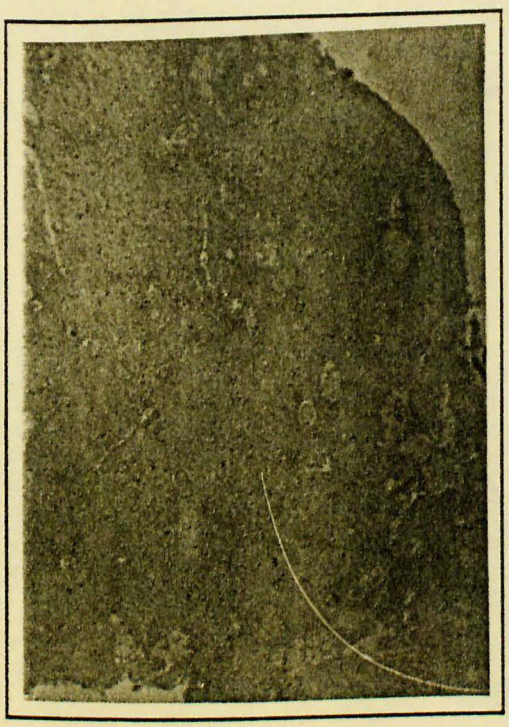
Resim-8 : 7 günlük İSH kesiti Likeifiye olmuş hematom ve çevresindeki MHİ görülmektedir. Mononükleer hücre katmanı ile hematom arasında fibrin bantları izlenebilmektedir. (H.E., X 400)

7 ve 14 gün izlenen deneklere ait preparatların mikroskopik incelemesinde, hematom çevresinde kapiller yeni damarların barizleştiği gözlendi. Buna hematomun çevresinde MHİ'nunun katıldığını belirledik. 3. günden sonra başlayan bu aktivasyonunun 7 ve 14. günlerde en ileri

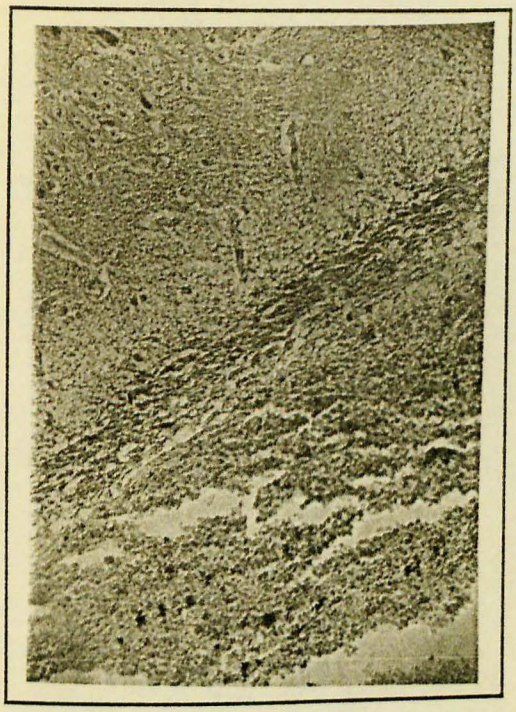
aşamasına ulaştığını tesbit ettik. Bu arada hematom içerisindeki eritrositlerin parçalanmağa başladığını ve hematom çevresinde yoğun fibrin katmanının geliştiği görüldü (Resim-8-11).



Resim-9 : 7 günlük İSH kesiti.
Hematom çevresinde oluşan kapiller bir damar ve burada ekstravaze olan lökositler görülmektedir. (H.E., X 200)

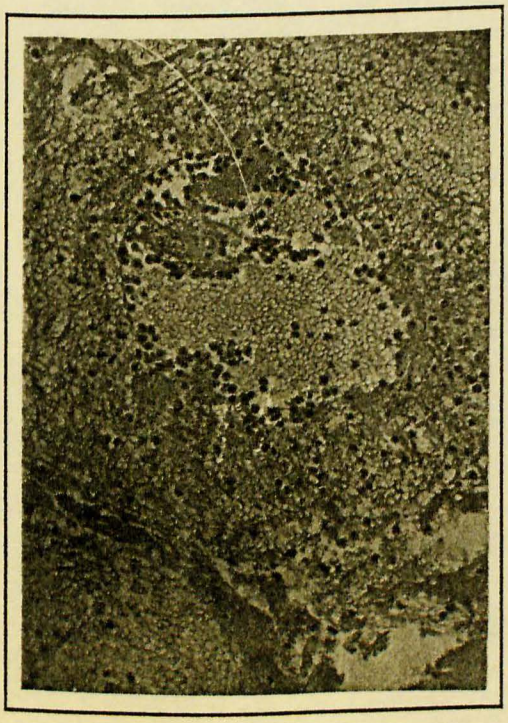


Resim-10 : 14 günlük İSH kesiti
Hematom çevresinin düzenini kaybettiği, kapillerlerden diyapedezin durduğu görülmektedir. Kapillerlerin tam oluşmuş olması dikkati çekmektedir. (H.E., X 400)

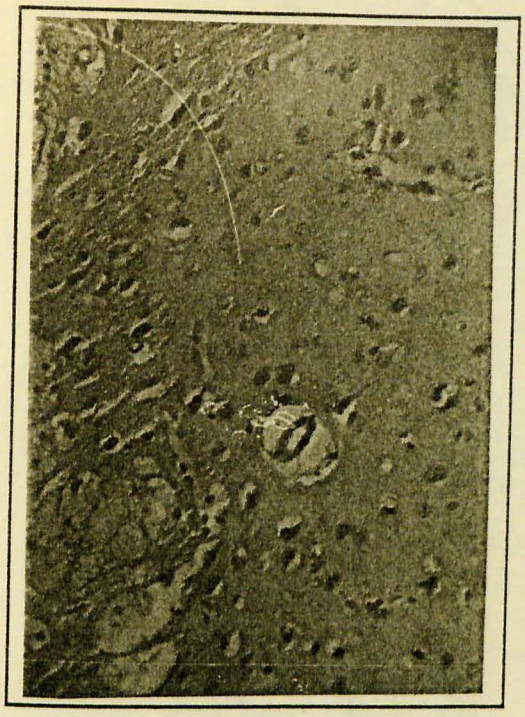


Resim-11 : 7 günlük İSH.
Likeifiye hematom çevresindeki fibrin katmanı bariz bir şekilde görülmektedir.
(Fibrin boyası, X 400)

21 gün takip ettiğimiz deneklere ait kesitlerin mikroskopisinde hematomun hemen hemen tamamen eridiği ve çevresindeki mononükleer hücre yoğunluğunun öncekilere kıyasla azaldığını izledik. Kapiller aktivasyonun da azalmış olması dikkat çekiciydi (Resim-12, 13). Bütün gruplarda. MHİ ve neovaskülarizasyonun menenkslere ve koroid pleksus bölgelerine yaklaştıkça daha yoğun olduğu gözlendi.

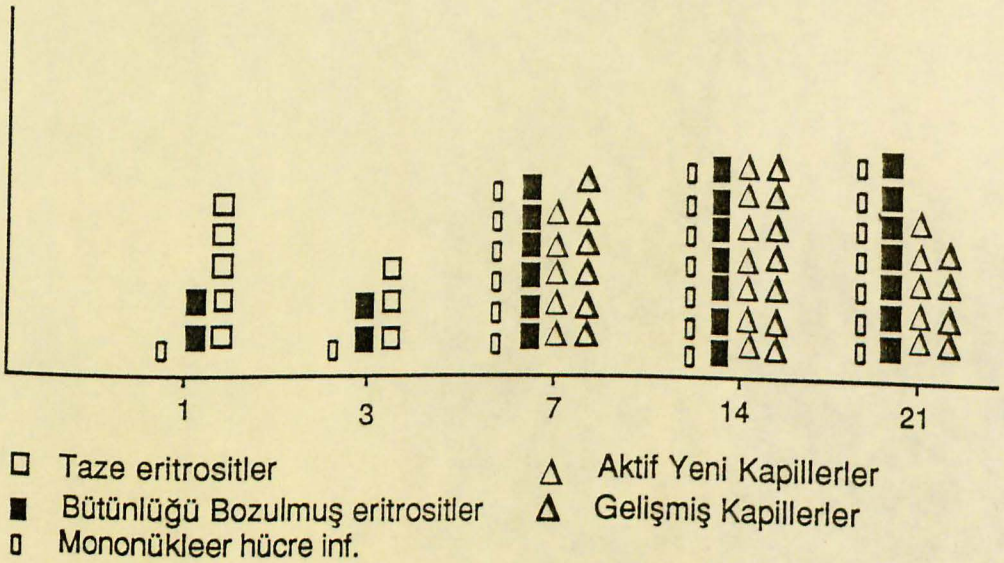


Resim-12 : 14 günlük İSH kesiti
Likeifiye hematom, hematom içi ve çevresindeki mononükleer hücreler ile fibrin bantları görülmektedir (H.E., X 200)



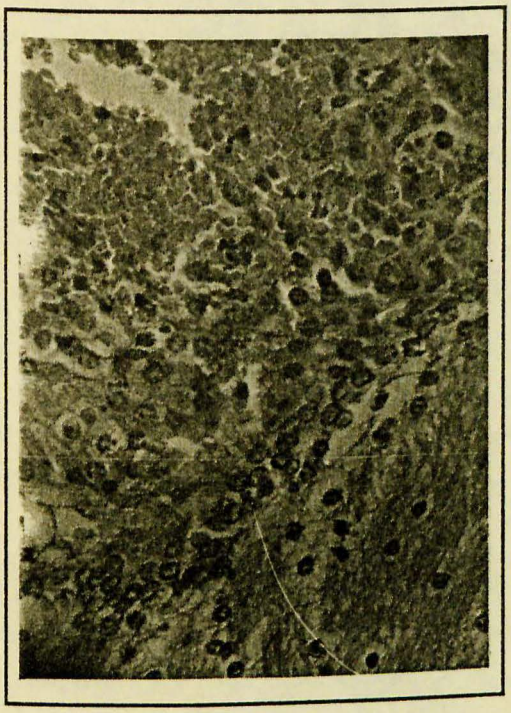
Resim-13 : 21 günlük İSH kesiti
Tamamıyla likefiye olmuş hematom içerisinde mononükleer hücreler görülmekte, gelişmiş kapillerlerin aktivitesinin azlığı dikkati çekmektedir. (H.E., X 200)

Şekil-6'da denek gruplarında, taze eritrositler ve bütünlüğünü yitirmiş eritrositler, MHİ nu, neovaskülarizasyon ile fibrinin görüldüğü denek sayısı grafik ile gösterilmiştir. Burada MHİ'nunun neovaskülarizasyon ile paralel artış gösterdiği, fibrinin 7. günden itibaren görüldüğü kolayca izlenebilmektedir.



Şekil -6 : MHİ, neovaskülarizasyon ile paralel artmakta; fibrin 7. gün görülmeğe başlamaktadır.

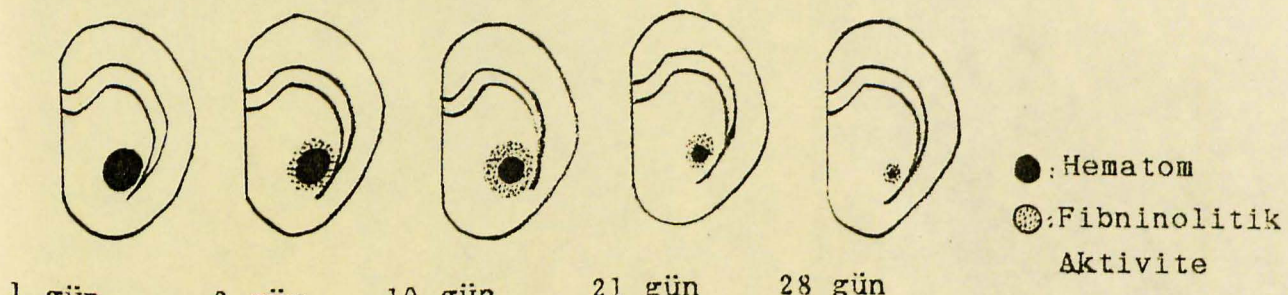
4 denekte histopatolojik olarak menengitis ve ventrikülitis geliştiği belirlendi. Bunun kontaminasyon sonucu olduğu kanısındayız. 14 numaralı resimde görülen bu tabloyu enjeksiyon hattı boyunca polimorf çekirdekli lökositlerin fazlalığı ile belirledik.



Resim-14 : Enfekte İSH kesiti
Taze eritrositlerin oluşturduğu hematomun çevresinde polimorf nüveli lökosit infiltrasyonu görülmektedir. (H.E., X 200)

Şekil-7'de Masuda ve ark. nın bildirdikleri hematom rezolusyonunun makroskopik seyri görülmektedir (76). Şemada FA'nin ardışık değişiklikleri ve zamanla hematom hacminin görünümü illustre edilmiştir. FA'nin 10 ve 21. günlerde en üst düzeyine ulaştığı görülmektedir.

Şekil-7 : İSH'un rezolusyonu (Masuda ve ark.(76)).



TARTIŞMA

Kanamayı takiben, pıhtılaşma ve organizasyon meydana gelir. Birkaç gün içinde pıhtılar fibrinolize uğrar ve likefiye olur (3,34,131). FA'nin oranı hematomun büyüklüğü ve lokalizasyonuna bağlı olabilir (34,74,131). Hematomun oluşumunun ilk günlerinde FA olmadığı, üç günden sonra başlayıp onuncu güne kadar giderek arttığı Masuda ve ark. tarafından gösterilmiştir (74). Bizim çalışmamızda da ilk günlerde FA'yi gösteren MHİ ve neovaskülarizasyonun görülmemesi; sonraki günlerde ortaya çıkan ve 7 ilâ 14. günlerde en üst düzeyine ulaşan MHİ ve neovaskülarizasyonun bulunması Masuda ve ark.nın bulgularını desteklemektedir. Farklı olarak 3 günlük hematom kesitlerimizde alt düzeyde MHİ dışında bulgumuz yoktu. Masuda ve ark. ise 3 günlük kesitlerinde de MHİ ve neovaskülarizasyon görmüştü.

Likeifikasyonu takiben kan pıhtısına ait parçalar tedrici olarak fagosite edilerek ortamdan uzaklaştırılır (3,68,74). Reaksiyonel hücrelerin oluşturduğu duvarda yeni kan damarları oluşur. Bizde, histopatolojik incelemelerimizde 7. günden itibaren reaksiyonel hücrelerin hematomu çevrelediğini belirledik. Allen ve ark. daha sonra kavite duvarının pas renkli makrofajlarca belirginleştirildiğini bildirmişlerdir (3). Kavite daha sonra yavaş yavaş retrakte olur, ince bir yarık gibi kalır. Fakat bu retraksiyon ventrikül gibi çevre yapılarda genişlemelere yol açabilir (3,34,86).

Masuda ve ark., FA'nin hematomun özellikle erken devresinde artmasının, hematomun lizisi açısından, önemli olabileceğini ifade etmişlerdir (74). Bunu esas alan bazı araştırıcılar hematomun lizisini artırmak için çalışmalar yapmışlardır (58,87,94,95,117).

Trombolitik tedavide denenen SK ve UK'ın trombusun çözülmesinde etkin olduğu bulunmuştur (5,22,31,32,40-42,52,69,71,83,108-110,131). Koroner ve serebral tromboambolik rahatsızlıklarda kullanılan bu maddeler eksojen PA'dürler (13,87). Fakat bunlar, sistemik kullanımları sırasında sekonder kanamaların olabilmesinden ötürü güvenli bulunmamışlardır (13,25,32,44,51, 63, 69, 87,131). Buna reğmen SK ve UK'ın trombolitik tedavide cazip bulunması yenilerinin de geliştirilmesine sebep olmuştur (13,25,63,101,113). Bunların fb yıkımına etkileri SK ve UK'dan daha az olmasına rağmen sistemik kullanımları daha güvenli bulunmaktadır (13,23,25,32,45,49,58,61,69,85,113).

Narayan ve ark. deneysel bir modelde İSH içerisine erken dönemde yapılacak UK enjeksiyonunun hematom lizisini hızlandırdığını kanıtladılar (87). Pank ve ark. (95) köpeklerde yaptıkları deneysel çalışmada intraventriküler kanın lizisini, lokal UK uygulamasının hızlandırdığını; Julow(53) subaraknoid kanamadan sonra intratekal UK uygulamasının subaraknoid fibrozisi önleyebileceğini göstermişlerdir. Kaufman ve ark. ise dPA'nin, akut İSH'ların aspire edilerek çıkarılmasından önce lizisini artırmak için kullanılan I. generasyon fibrinolitik ajan olan UK'dan daha güvenli ve etkili olduğunu ileri sürmüşlerdir (58). Mollamahmutoğlu ve ark.nın kedilerde yaptıkları

deneysel araştırma sonucunda UK'ın lokal kullanımının İSH'ın lizisinde güvenli ve etkili bulunduğu bildirilmiştir (82). Takçı'nın yaptığı bir diğer deneysel araştırmada UK'ın lokal olarak, özellikle erken dönemde kullanıldığında, İSH lizisini hızlandırdığı saptanmıştır (117).

Hematomun tedavisinde tartışmalı bir konuyu oluşturan cerrahi boşaltma işlemi, son zamanlarda KT kılavuzluğunda stereotaksik olarak yapılmaktadır(3,28,29,33,54,55,71,75,77,90,93, 99, 107,119). Matsumoto ve Hondo KT rehberliğinde stereotaksik olarak hematom içerisine yapılacak UK uygulamasından sonra, hematom aspirasyonunun başarılı sonuçlarını yayınlamışlardır (75).

Doku tamirinde de işleve sahip olan FS iyi bir şekilde tanımlanmıştır (67,68,74). fb doku tamirinde bir engel oluşturduğu gibi aynı zamanda tamir edici konnektif dokunun oluşumunda fibroblastların migrasyonu için bir ortam sağlar. Tamirin tamamlanması fb'nin tamamen ortamdan uzaklaştırılmasını gerektirir. Bu da lökositik fagositoz, lökopnoteazların faaliyeti ya da PA'lerinin salınımının aktive ettiği fibrinolizisin araya girmesi ile mümkün olur (67,74). Kwaan ve Astrup'un bulgularına göre; normal doku tamirinin düzenlenmesi için fb oluşumu ve rezolusyonunun işleve katılması gereklidir (68). Kwaan ve Astrup (68) ile Masuda ve ark., (74) ilk önce lökosit infiltrasyonunun olduğu süreçte, daha sonra organizasyon sırasında genç kapiller endotel hücrelerinden PA'nin tamir alanına salınması ile yüksek bir FA'nin ortaya çıktığını; doku tamiri tamamlandığında damarların kayboluşuyla FA'nin de tekrar sessizleştiğini bildirmişlerdir.

Deneklerimizde, üçüncü günden itibaren hematom çevresinde görülmeğe başlanan MHİ'nunun yoğunluğu yeni damar oluşumu ile paralel olarak arttı. Hematomun likeifikasyonu 10. günde barizleşti. Bu sıralarda hematomun çevresinde yoğun mononükleer lökositlerden ibaret bir alanın oluştuğunu gözledik. Hematom çevresindeki damarların sayısında 20. günden sonra azalma olduğunu belirledik. Bu sonuçlarımız, Kwaan (67), Kwaan ve Astrup (68) ile Masuda ve ark. (74)'nın bildirdikleri sonuçlarla uyum göstermektedir.

Masuda ve ark.na göre; hematomun kendisinde FA olmadığı için, hematom etrafındaki fibrinolizis çevredeki kapillerlere bağlıdır. Bununla beraber, lizisin geç devresinde görülen iyi gelişmiş damarlar, yeni gelişen kapillerlerden daha fazla FA'ye sahiptirler (74).

Francis ve Marder (40) ile Nossel (91), herhangi bir uyaranla karşılaşmamış kanda koagulasyon olamayacağı gibi fibrinolizisin de olmayacağını ifade etmişlerdir. Kanda KS'nin aktive olması ise FS'in aktivasyonu ile dengelenir (9,22,40,91,128). Fizyolojik koşullarda dolaşan kanın FA'sinin az oranda olduğu Masuda ve ark. tarafından bildirilmiştir (74). FA'nin artması ise PA'lerinin salınması sonucunda olur (22,40,66,128). Makrofajlar ve diğer infiltre olan mononükleer hücreler sadece yıkıntıları fagosite etmekle kalmaz; bunun yanında FA'yi de uyarırlar. Lökositler enflamatuar aktive olduktan sonra bir PA açığa çıkarırlar (74).

Takashima ve ark. tarafından, beyinde FA'nin düşük olmasına karşın menenksler ve koroid pleksusda yüksek FA olduğu belirlenmiştir. Ayrıca BOS'nın fibrinolizin içermediği, fakat PA'leri ve

proaktivatörleri bünyesinde bulundurduğu ifade edilmiştir (116). Bu hali ile BOS ve ekstrasellüler sıvının fibrinoliziste kısmen rol almaları olasıdır (74).

İSH'da ekstrensek yolla harekete geçen, MHİ ve neovaskülarizasyonla belirginleşen FA'nin 7 ilâ 14. günlerde en üst düzeyine ulaştığını çalışmamızda belirledik. Bizim sonuçlarımız, Kwaan ve Astrup (68), Francis ve Marder (40), Masuda ve ark. (74) ve Takashima ve ark. (116)'nın bildirdikleri sonuçlar ile paralellik göstermektedir.

FA'nun doğrudan ilgili olduğu hematom çevresindeki damarlanmanın, kontrast madde verildikten sonra yapılacak KT incelemesinde de izlenmesi mümkündür (13,35,36,74). Hematom çevresinde halka belirginleşmesi şeklinde kendini gösteren bu durumun, hematomun evrelerine göre değiştiğini Meschan ve Osborn göstermişlerdir (80).

SONUÇ

Tromboplastinden zengin fakat FA'si zayıf olan beyinin, parankimi içerisine olan kanamalar koagulasyon ve fibrinolizis kaskadlarını başlatır.

Kanamanın çevresinde en erken MHİ olur. Bu hem hematomu çevreler hem de hematom artıklarını fagosite eder. dPA'lerince harekete geçirilen ve MHİ ile kendini gösteren FA, ilk hafta sonu ile ikinci hafta arasında en üst düzeyine ulaşır. Sonraki zamanlarda ise hematom çevresindeki damarlanmanın azalmasına paralel olarak yavaşlar.

İSH rezolusyonunun, hematom çevresinde yeni kapillerlerin oluşması ve MHİ'na yakında bağlı olduğunu belirledik.

ÖZET

Kobaylarda otolog kan vermek suretiyle deneysel İSH oluşturularak doku FA'si araştırıldı. Çalışma, ağırlıkları 280 ile 350 gr arasındaki albino türü, 63 ergin erkek kobayda yapıldı. Hematom sol frontal loba stereotaksik olarak 0.2 ml otolog kan verilerek oluşturuldu. Hematomun lizisi klasik histokimyasal boyama teknikleri ile ışık mikroskopunda incelendi. 20 deney hayvanı uygun hematom modelini geliştirmek için kullanıldı. Geri kalan 43'ü ise FA'yi izlemek üzere ayrıldı. 10 kobayda İSH oluşturulamadı. Ve 3 denek çalışmayı takiben hemen öldüler. 4 kobayda ise histopatolojik olarak menengitis ve ventrikülitis geliştiği belirlendi. FA damarlanması fazla olan menenksler ve koroid pleksus civarında daha yoğundu, İncelemeler sonucunda, ilk üç günde FA'nin olmadığı görüldü. 3-7. günlerde FA'nin hematom çevresinde ve damar çevrelerinde MHİ ile başladığı gözlendi. Bu aktivite 7-14. günlerde göreceli olarak en üst düzeyde idi. 20. günden sonra ise giderek azaldığı belirlendi.

Sonuçta; İSH'un lizisinde MHİ ve bağlı olarak yeni kapillerlerin oluşumunun önemli olduğu kanısına varıldı.

SUMMARY

Fibrinolytic Activity in Experimental Intracerebral Hematoma

We investigated the tissue fibrinolytic activity in the an experimental model of intracerebral hematoma was developed in the guinea pig. Intracerebral hematoma was created by stereotaxically injecting 0.2 ml autologos blood into the left frontal lobe of a total 63 anesthetised adult male albino guinea pigs (weighing 280-350 gr.). The fibrinolytic activity was studied using conventional histochemical stain techniques. 20 guinea pigs were used for developing the intracerebral hematoma model; in the 43 guinea pigs, the intracerebral hematomas were studied sequentally. Intracerebral hematoma formation was failed in 10 of 43 guines pigs. Three guinea pigs died in the immediate postoperative period. It was diagnosed histopathologically the purulent menengitis and the ventriculitis in four guinea pigs. Tissue fibrinolytic activity was increased in the meninges and choroid plexus. No fibrinolytic activity observed at the first days (1 to 3 days after hematoma production). 3 to 5 days later, fibrinolytic activity was seen in the capillary buds surrounding the hematoma and among the infiltrating mononuclear cells. This activity reached to highest level for 7-14 days following production of the hematoma and decreased after 20 days.

In conclusion, tissiue fibrinolytic activity associated with neovascularisation and the mononuclear cells infilration appears to be important in lysis of intracerebral hematoma.

KAYNAKLAR

1 - Allen RA, Pepper DS: Isolation and properties of human vascular plasminogen activator. Thromb Haemostas 45: 43-50, 1981

2 - Allen RA, Pepper DS: Vascular plasminogen activator: Isolation and properties of the enzyme and its complexes with soluble fibrin. Br J Haematol 41: 613, 1979 (Abstr)

3- Allen MB, Yaghmai F, Gammal T: Spontaneous intracerebral and intracerebellar hemorrhage, in Youmans JR (ed): Neurosurgical Surgery, Sec.Ed., Saunders Com, Philadelphia, 1982, vol 3, pp 1821-1849

4- Anderson JM, Brown JK: Brain ischaemia and disseminated intravascular coagulation. Lancet 1: 373-374, 1972

5- Anderson JL, Marshall HW, Askins JC, Lutz JR, Sorensen SG, Menlove RL, Yanowitz FG, Hagan AD: A randomized trial of intravenous and intracoronary streptokinase in patients with acute myocardial infarction. Circulation 70: 606-618, 1984

6- Aoki N, vonKaulla KN: The extraction of vascular plasminogen activator from cadavers and a description of some of its properties. Am J Clin Pathol 55: 171-179, 1971

7- Astedt B, Holmberg L: Immunological identify of urokinase and ovarian carcinoma plasminogen activator released in tissue culture. Nature 261: 595-596, 1976

8- Astrup J, Siesjö BK, Symon L: Thresholds in cerebral ischemia: The ischemic penumbra. Stroke 12: 723-725, 1985

9- Aydın İH: Deneysel Transkarotid Mikrovenöz Köprü Anastomozlarda Heparin ve Kan Akımının Tromboza Etkisi. Uzmanlık Tezi, Erzurum, 1984

10- Aydın İH, Imhof HG: Eksperimental transkarotid mikrovenöz köprü anastomozlarda trombogenezis ve odakları. XXI. Ulusal Psikiyatri ve Nörolojik Bilimler Kongre Kitabı, Mimeray Ofset, İstanbul, 1986, s. 295-300

11- Baquis DG, Pessin SM, Scott M: Limb shaking: A carotid TIA. Stroke 16: 444-448, 1985

12- Bennett B, Ratnoff OD: The normal coagulation mechanism. Med Clin North Am 56: 95-104, 1972

13- Bergman RS, Fox AKA, Ter-Pogossian MM, Sobel EB: Clot-Selective coronary thrombolysis with tissue-type plasminogen activator. Science 220: 1181-1183, 1983

14- Bernik MB, Oller EP: Regulation of fibrinolysis through activation and inhibition of activation of a plasminogen proactivator (preurokinase). Thromb Haemostas 38: 136, 1978 (Abstr)

15- Booth NA, Bennett B, Wijngaards G, Grieve JHK: A new life-long hemorrhagic disorder due to excess plasminogen activator. Blood 61: 267-275, 1983

16- Boström S, Holmgren E, Jonsson O, Lindström B, Stigendal L: Fibrinopeptide A and fibrinogen fragment Bβ15-42 and their relation to the operative thromboembolism in neurosurgical patients. Acta Neurochir 88: 49-55, 1987

17- Bouma BN, Griffin JH: Human prekallikrein (plasminogen proactivator): Purification, characterization and activation by activated factor XII. Thromb Haemostas 38: 136, 1978 (Abstr)

18- Brewer DB, Fawcett FJ, Horsfield GI: A necropsy series of non-traumatic cerebral haemorrhages and softenings, with particular reference to heart weight. J Path Bact 96: 311-320, 1968

19- Clayton JK, Anderson JA, McNicol GP: Preoperative prediction of postoperative deep vein thrombosis. Br Med J : 910-912, 1976

20- Cole ER, Bachmann FW: Purification and properties of a plasminogen activator from pig heart. J Biol Chem 252: 3729-3737, 1977

21- Cole FM, Yates PO: Pseudo-aneurysms in relationship to massive cerebral haemorrhage. J Neurol Neorosurg Psychiatry 30: 61-67, 1967

22- Collen D: On the regulation and control of fibrinolysis. Thromb Haemostas 43: 77-89, 1980

23- Collen D: Synergism of tissue-type plasminogen activator and single-chain urokinase-type plasminogen activator on clot lysis in vitro and a mechanism for this effect. Thromb Haemostas 57: 373, 1987 (Abstr)

24- Collen D, DeMayer L: Molecular biology of human plasminogen. Thrombos Diathes haemorrh 34: 396-403, 1975

25- Collen D, Stassen JM, Marafino BJ, et al: Biological properties of human tissue-type plasminogen activator obtained by expression of recombinant DNA in mammalian cells. J Phar Exp Therapy 231: 146-152, 1984

26- Collen D, Verstraete M: Molecular biology of human plasminogen. Thromb Diathes haemorrh 34: 403-408, 1975

27- Collen D, Viman B: Fast-acting plasmin inhibitor in human plasma. Blood 51: 563-569, 1978

28- Cook WA, Plaut M, Browder J: Spontenous intracerebral hemorrhage. Arch Neurol 13: 25-29, 1965

29- Cuatico W, Adıp S, Gaston P: Spontaneous intracerebral hematomas. J Neurosurg 22: 569-575, 1964

30- Danø K, Moller V, Ossowski L, Nielsen LS: Purification and characterization of a plasminogen activator from mouse cells transformed by an oncogenic virus. Biochim Biophys Acta 613: 542-555, 1980

31- Del Zoppo GJ, Copeland BR, Waltz TA, Zyroff J, Plow EF, Harker L: The beneficial of intracarotid urokinase on acute stroke in a baboon model. Stroke 17: 638-643, 1986

32- Del Zoppo GJ, Zeumer H, Harker LA: Thrombolytic therapy in stroke: possibilities and hazards. Stroke 17: 595-607, 1986

33- Diersen G, Carda R, Coca JM: The influence of large decompressive craniectomy on the outcome of surgical treatment in spontaneous intracerebral haematomas. Acta Neurochir 63: 53-60, 1983

34- Dolinskas CA, Bilaniuk LT, Zimmerman RA, Kuhl DE: Computed tomography of intracerebral hematomas. I. Transmission CT observations on hematoma resolution. Am J Roentgenol 129: 681-688, 1987

35- Dolinskas CA, Bilaniuk LT, Zimmerman RA, Kuhl DE, Alavi A: Computed tomography of intracerebral hematomas. II. Radionuclide and transmission CT studies of the perihematoma region. Am J Roentgenol 129: 689-692, 1977

36- Douglas AM, Haerer FA: Long-term prognosis of hypertensive intracerebral hemorrhage. Stroke 13: 488-491, 1982

37- Drayer BP, Poser CM: Disseminated intravascular coagulation and head trauma. JAMA 231: 174-175, 1975

38- Duff TA, Ayeni S, Levin AB, Javid M: Nonsurgical management of spontaneous of intracerebral hematoma. Neurosurgery 9: 387-393, 1981

39- Duthie J, Campbell DM, Ogston D: Studies on inhibitiors of fibrinolysis in amniotic fluid. Br J Haematol 41: 613, 1979 (Abstr)

40- Francis CW, Marder VJ: Mechanisms of fibrinolysis, in Williams WJ, Beatler E, Erslew AJ, Lichtman MA (eds): Hematology, McGraw-Hill Book Comp, Third ed., New York, 1986, pp 1266-1276

41- Franzosi MG, Mauri F, Pampallond S, et al: The GISSI study: further analysis. Circulation 76 (Suppl II): 11.52-11.56, 1987

42- Gold HK, Leinbach RC, Palacios IF, et al: Coronary reocclusion after selective administration of streptokinase. Circulation 68 (Suppl I): I-50 - I-54, 1983

43- Goldsmith G, Saito H, Ratnoff OD: The activation of plasminogen by Hageman factor fragments. Thromb Haemostas 38: 136, 1978 (Abstr)

44- Gurewich V, Hyde E, Lipinski B: The resistance of fibrinogen and solusle fibrin monomer in blood to degration by a potent plasminogen activator derived from cadaver limbs. Blood 46: 555-565, 1975

45- Gurewich V, Pannell R: Synergism of tissue-type plasminogen activator and single-chain urokinase-type plasminogen activator on clot lysis in vitro and a mechanism for this effect. Thromb Haemostas 57: 372, 1987 (Abstr)

46- Haberman S, Capildeo R, Rose FC: The seasonal variation in mortality from cerebrovascular disease. J Neuro Sci 52: 25-36, 1981

47- Hampton JW, Weidenbach AS, Rao S: Bone marrow plasminogen activator in malignant disease. Thromb Haemost 38: 135, 1978 (Abstr)
48- Hart RG, Easton JD: Hemorrhagic infarcts. Stroke 17: 586-589, 1986
49- Henze TH, Boeer A, Tebbe U, Romatowski J: Lysis of basilar artery occlusion with tissue plasminogen activator, Lancet 1: 1391, 1987 (Let)
50- Hornig CR, Dorndoff W, Agnoli AL: Hemorrhagic cerebral infarction: A prospective study. Stroke 17: 179-185, 1986
51- Hoylaerts M, Rijken DC, Lijnen HR, Collen D: Kinetics of the activation of plasminogen by human tissue plasminogen activator. J Biol Chem 257: 2912-2919, 1982
52- Johnson A, McCarty WR: The Iysis of artificially induced intravascular clots in may by intravenous infusions of streptokinase. J Clin Invest 38: 1627-1643, 1959
53- Julow J: Prevention of subarachnoid fibrosis after subarachnoid hemorrhage with urokinase. Acta Neurochir 51: 53-61, 1979
54- Kandel El, Presedow VV: Stereotoxic evacuation of spontaneous intracerebral hematomas. J Neurosurg 62: 206-213, 1985
55- Kaneko M, Tanaka K, Shimada T, Sato K, Uemara K: Long-term evaluation of ultra-early operation for hypertensive intracerebral hemorrhage in 100 cases. J Neurosurg 58: 838-842, 1983
56- Kaplan AP, Castellino FJ, Collen D, Wiman B, Taylor FB: Molecular mechanisms of fibrinolysis in man. Thromb Haemostas 39: 263-283, 1979
57- Kaufman HH, Hui KS, Mattson JC, et al: Clinico pathological correlations of disseminated intravascular coagulation in patients with head injury. Neurosurgery 15: 34-42, 1984
58- Kaufman HH, Schochet S, Koss W, Herschberger J, Berstein D: Efficacy and safety of tissue plasminogen activator. Neurosurgery 20:403-407, 1987
59- Keimowitz RM, Annis BL: Disseminated intravascular coagulation associated with massive brain injury. J Neurosurg 39: 178-180, 1973
60- Kingman TA, Mendelow AD, Graham DI, Path FRC, Teasdale GM: Experimental intracerebral mass: description of model, intracranial pressure changes and neuropathology. J Neuropathol Exp Neurol 47: 128-137, 1988
61- Kissel P, Chehrazi B, Seibert JA, Wagner FC: Digital angiographic quantification of blood flow dynamics in embolic stroke treated with tissue-type plasminogen activator. Stroke 18: 293, 1987 (Abstr)
62- Kluft C: An inventory of plasminogen activators in human plasma. Thromb Haemostas 38: 134, 1978 (Abstr)
63- Korninger C, Matsuo O, Suy R, Stassen JM, Collen D: Thrombolysis with extrinsic

(tissue-type) plasminogen activator in dogs with femoral vein thrombosis. J Clin Invest 69: 573-580, 1982

64- Korsan-Bengsten K, Johnsen M, Gustavson G: Evidence for the presence in human plasma of a streptokinase co-factor-separable from plasminogen. Thromb Haemostas 38: 135, 1978 (Abstr)

65- Kristiansen K: Cerebral angiography in the diagnosis of intracranial hematomas. Surgery 24: 755-768, 1948

66- Kwaan HC: Disordes of fibrinolysis. Med Clin North Am 56: 163-176, 1972

67- Kwaan HC: The role of fibrinolysis in disease processes. Sem Thromb Hemost 10: 71-79, 1984

68- Kwaan HC, Astrup T: Tissue repair in presence of locally applied inhibitors of fibrinolysis. Exp Mol Pathol 11: 82-88, 1969

69- Laffel GL, Braunwald E: Thrombolytic therapy. N Engl J Med 311: 710-717, 1984

70- Laffel GL, Braunwald E: Thrombolytic therapy. N Engl J Med 311: 770-776, 1984

71- Leussenhop AJ, William AS, Ferrero AA, McCullough DC, Barone BM: Surgical management of primary intracerebral hemorrhage. J Neurosurg 27: 419-427, 1967

72- Macfarlane RG, Pilling J: Observations on fibrinolysis. Lancet 1: 562-565, 1946

73- Mackie M, Bennett B, Ogston D: Properties of plasminogen activators in circulating human blood and human cadaveric veins. Thromb Haemostas 38: 135, 1978, (Abstr)

74- Masuda T, Dohrmann GJ, Kwaan HC, Erickson RK, Wollman RL: Fibrinolytic activity in experimental intracerebral hematoma. J Neurosurg 68: 274-278, 1988

75- Matsumoto K, Hondo H: CT-guided stereotaxic evacuation of hypertersive intracerebral hematomas. J Neurosurg 61: 440-448, 1984

76- McCormick FW, Rosenfield BD: Massive brain hemorrhage: A review of 144 cases and an examination of their causes. Stroke 4: 946-954, 1973

77- McKissock W, Richardson A, Taylor J: Primary intracerebral hemorrhage. A controlled trial of surgical and conservative treatment in 180 unselected cases. Lancet 2: 221-226, 1961

78- Ment LR, Stewart WB, Duncan CC, Scott DT, Lambrecht R: Beagle puppy model of intraventricular hemorrhage; effect of indomethacin on cerebral blood flow. J Neurosurg 58: 857-862, 1983

79- Ment LR, Stewart WB, Duncan CC, Scott DT, Lambrecht R: Beagle puppy model of intraventricular hemorrhage: effect of indomethacine on local cerebral glucose utilization. J Neurosurg 60: 737-742, 1984

80- Meschan I, Osborn AG: Roentgen signs of disease entities of the brain and leptomeninges by computed tomography, in Meschan I (ed): in Roentgen Signs in Diagnostic Imaging. Sec.Ed., W.B. Saunders Com. Philadelphia, 1985, vol 3, p 566

81- Miner ME, Kaufman HH, Graham SH, Haar FH, Gildenberg PL: Disseminated intravascular

coagulation fibrinolytic syndrome following head injury in children: frequency and prognostic implications. J Pediatr 100: 687-691, 1982

82- Mollamahmutoğlu S, Aktürk F, Yıldız K, Kalelioğlu M, Özoran Y: Eksperimental intraserebral-intraventriküler hematomların lokal ürokinaz enjeksiyonu ile lizisi. Türk Nöroşirurji Dergisi 1: 107-114. 1990

83- Mori E, Tabuchi M, Yoshida T, Yamadori A: Intracarotid urokinase with thromboembolic occlusion of the middle cerebral artery. Stroke 19: 802-812, 1988

84- Moroi M, Aoki N: Isolation and characterization of α_2- plasmin inhibitor from human plasma. J Biol Chem 251: 5956-5965, 1976

85- Murano G, Aronson D, Williams L, Brown L: The inhibition of high and low molecular weight urokinase in plasma. Blood 55: 430-436, 1980

86- Mutlu N, Berry RG, Alpers BJ: Massive cerebral hemorrhage. Clinical and pathological correlations. Arch Neurol 8: 644-661, 1963

87- Narayan RK, Narayan TM, Katz DO, Kornblıth PL, Murano G: Lysis of intracranial hematomas with urokinase in a rabbit model. J Neurosurg 62: 580-586, 1985

88- Nath FP, Kelly PT, Jenkins A, Mendelow AD, Graham DI, Teasdale GM: Effects of experimental intracerebral hemorrhage on blood flow, capillary permeability, and histochemistry. J Neurosurg 66: 555-562, 1987

89- Nath FP, Jenkins A, Mendelow AD, Graham DI, Path FRC, Teasdale GM: Early hemodynamic changes in experimental intracerebral hemorrhage. J Neurosurg 65: 697-703, 1986

90- Niizuma H, Suzuki J: Stereotaxic aspiration of putaminal hemorrhage using a double track aspiration technique. Neurosurgery 22: 432-436, 1988

91- Nossel HL: Bleeding, in Thorn GW, Adams RD, Braunwald E, Isselbacher KJ and Petersdorf RG (eds), in Principles of Internal Medicine. Eighth ed. McGraw-Hill Kogakusha Ltd, Tokyo, 1977, pp 294-301

92- Ohno Y, Habashi M, Honma H, et al: Simple and sensitive radioimmunoassay of fibrinopeptide Bβ 15-42. Thromb Haemostas 50: 300, 1983 (Abstr)

93- Pillas JE, Alliez B: Surgical treatment of spontaneous intracerebral hemorrhage. Immediate and long-term results in 250 cases. J Neurosurg 39: 145-151, 1973

94- Pang D, Sclabassi RJ, Horton JA: Lysis of intraventrikülar blood clot urokinase in a canine model: part I. Neurosurgery 19: 540-546, 1986

95- Pang D, Sclabassi RJ, Horton JA: Lysis of intravertricular blood clot with urokinase in a canine model: part II. Neurosurgery 19: 547-552, 1986

96- Pasternak JF, Groothuis DR, Fisher JM, Fisher D: Regional cerebral blood flow in the beagle puppy nodel of neonatal intraventricular hemorrhage: studies during systemic hypertension.

Neurology 33:559-566, 1983

97- Peabody RA, Tsapogas MJ, Wu KT, Karmody AM, Eckert C: Altered endogenous fibrinolysis and biochemical factors in atherosclerosis. Arch Surg 109: 309-313, 1974

98- Pellegrino LJ, Pellegrino AS, Cushman AJ: A Stereotaxic Atlas of the Rat Brain. Sec ed, Plenum Pub, Co, 1979

99- Pia HW: The surgical treatment of intracerebral and intraventricular hematomas. Acta Neurochir 27: 149-164, 1972

100-Pretorius ME, Kaufman HH: Rapid onset of delayed traumatic intracerebral haematoma with diffuse intravascular coagulation and fibrinolysis. Acta Neurochir 65: 103-109, 1982

101-Rijken DC, Collen D: Purification and characterization of plasminogen activator secreted by human melanoma cells in culture. J Biol Chem 256: 7035-7041, 1981

102-Rijken DC, Wijngaards G, Zaal-de Jong M, Welbergen J: Purification and partial characterization of plasminogen activator from human uterine tissue. Biochim Biophys Acta 580: 140-153, 1979

103-Rosner MJ, Newsome HH, Becker DP: Mechanical brain injury : the sympathoadrenal response. J Neurosurg 61: 76-86, 1986

104-Rubino GJ, Young W: Ischemic cortical lesions after permanent occlusion of individual middle cerebral artery branches in rats. Stroke 19: 870-877, 1988

105-Saito I, Segawa H, Shiokowa Y, Taniguchi M, Tsutsumi K: Middle cerebral artery occlusion: corelation of computed tomography and angiography with clinical outcome. Stroke 18: 863-868, 1987

106-Santamaria J, Graus F, Rubio F, Arbizu T, Peres J: Cerebral infarction of the basal ganglia due to embolism from the heart. Stroke 14: 911-914, 1983

107-Savitz MH, Katz SS, Jimenez JP, Peck NM: Biopsy and drainage of intracerebral by CT-guided needle. M Sin J Med 50: 326-330, 1983

108-Schröder R, Biamino G, Leitner ER, et al: Intraveous short-term infusion of streptokinase in acute myocardial infarction. Circulation 67: 536-548, 1983

109-Scott JA, Pascuzzi RM, Hall PV, Becker GJ: Treatment of dural sinus thrombosis with local urokinase infusion. J Neurosurg 68: 284-287, 1988

110-Sharma GVRK, Cella G, Parisi AF, Sasahara AA: Thrombolytic therapy. N Engl J Med 306: 1268-1276, 1982

111-Sherry S, Lindemeyer RI, Fletcher AP, Alkjaersig N: Studies on enhanced fibrinolytic activity in man. J Clin Invest 38: 810-822, 1959

112-Sinar EJ, Mendelow D, Graham DI, Path FRC, Teasdale GM: Experimental intracerebral hemorrhage: effects of a temporary mass lesion. J Neurosurg 66: 568-576, 1987

113-Smith RAG, Dupe RJ, Engilsh PD, Green J: Fibrinolysis with acyl-enzymes: a new approach to thrombolytic therapy. Nature 290: 505-512, 1981

114-Sobel GW, Mohler SR, Jones NW, Dowdy ABC, Guest MM: Urokinase: an activator of plasma profibrinolysin extracted from urine. Am J Physiol 171: 768-769, 1952 (Abstr)

115-Sottrup-Jensen L, Petersen TE, Magnusson S: Primary structure of plasminogen. Separation of two lysine-binding domains and one neoplasminogen. Thromb Haemostas 38: 134, 1978 (Abstr)

116-Takashima S, Koga M, Tanaka K: Fibrinolytic activity of human brain and cerebrospinal fluid. Br J Exp Path 50: 533-539, 1969

117-Takçı E: Experimental İntraserebral-İntraventriküler Hematomlarda Lokal Ürokinaz Etkisi. Uzmanlık Tezi, Erzurum, 1990

118-Touha H, Hirakawa K, Hino A, Karasawa J, Ohno Y: Relationship between abnormalities of coagulation and fibrinolysis and postoperative intracranial hemorrhage in head injury. Neurosurgery 19: 523-531, 1986

119-Tsementzis SA: Surgical management of intracerebral hematomas. Neurosurgery 16: 562-571, 1985

120-Tucker WS, Kirsch WM- Martinez-Hernandez A, Fink LM: In vitro plasminogen activator activity in human brain tumors. Cancer Res 38: 297-302, 1978

121-Ueda S, Fujitsu K, Fujino H, Sekino T, Kuwabara T: Correlation between plasma fibrin-fibrinogen degradation product values and CT findings in head injury. J Neurosurg Neurol Psychiatry 48: 58-60, 1985

122-Unkeless J, Danø K, Kellerman GM, Reich E: Fibrinolysis associated with oncogenic trasformation. J Biol Chem 249: 4295-4305

123-Van Dersandre JJ, Veltkamp JJ, Boekhout-Mussert RJ, Vielvoye GJ: Hemostasis and computerized tomography in head injury. J Neurosurg 55: 718-724, 1981

124-Wallen P, Ranby M, Bergsdorf N, Kok P: Purification of porcine and human tissue activator. Thromb Haemostas 42:414, 1979 (Abstr)

125-Waltimo O, Kaste M, Aho K, Kotila M: Outcome of stroke in the espoo-kauniainen area, Finland. Ann Clin Res 12: 326-330, 1980

126-Williams WJ: Sequence of coagulation reactions, in Williams WJ, Beutler E, Erslew AJ, Lichtman MA (eds): Hematology, McGraw-Hill Book Comp, Third ed., New York, 1986, pp 1238-1247

127-Wiman B, Collen D: Molecular mechanism of physiological fibrinolysis. Nature 272: 549-550, 1978

128-Wintrobe MM, Lee GR, Bithell TC, Foerster J, Athens JW, Lukens JN: Blood coagulation.

Clinical Hematology. Lee and Febiger, Eighth ed., Philadelphia, 1981, pp 405-453

129-Wilson EL, Becker MLB, Hoal EG, Dowdle EB: Molecular species of plasminogen activators secreted by normal and neoplastic human cells. Cancer Res 40: 933-938, 1980

130-Wu M, Arimura GK, Yunis AA: Purification and characterization of a plasminogen activator secreted by cultured human pancreatic carcinoma cell. Biochemistry 16: 1908-1913, 1977

131-Zivin JA, Fisher M, DeGirolami U, Hemenway CC, Stashak JA: Tissue plasminogen activator reduces neurological damage after cerebral embolism. Science 230: 1289-1292, 1985