



**T.C
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**SIÇANLARDA OLUŞTURULAN DENEYSEL
İNTRASEREBRAL HEMATOMLARDA
SİKLOSPORİN-A VE DEFEROKSAMİN'İN
ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

**Dr.İlhan BÜYÜKBEŞE
NÖROŞİRÜRJİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr.Abdulvahap GÖK**

Mayıs-2007

**T.C
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**SIÇANLARDA OLUŞTURULAN DENEYSEL
İNTRASEREBRAL HEMATOMLARDA
SİKLOSPORİN-A VE DEFEROKSAMİN'İN
ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

**Dr.İlhan BÜYÜKBEŞE
NÖROŞİRÜRJİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr.Abdulvahap GÖK**

ÖNSÖZ

Nöroşirürji eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım sayın hocam Prof. Dr. Abdulvahap GÖK'e, deneysel çalışmalarda laboratuvar imkanlarından yararlanmamızı sağlayan Fizyoloji A.D Başkanı Sayın Prof. Dr. Cahit BAĞCI'ya, Patoloji laboratuvar çalışmalarında desteklerini esirgemeyen, Patoloji A.D Öğretim üyelerinden Yrd. Doç. Dr. Ediz TUTAR'a, tez çalışmamın her safhasında tecrübelerinden faydalandığım ve bana desteğini esirgemeyen Yrd. Doç. Dr. İbrahim ERKUTLU'ya, deneyin yapılması aşamasında yardımcı olan Yrd. Doç. Dr. Mehmet. ALPTEKİN, Arş. Gör .Dr. Eser BERKYÜREK, Arş. Gör .Dr. Kadir ÇINAR, Arş. Gör. Dr. İnan GEZGİN ve diğer mesai arkadaşlarıma, Patoloji çalışmalarında desteğini aldığım Arş. Gör. Dr. Yasemin KİBAR ve teknisyen arkadaşlarıma, 4. Sınıf öğrencilerinden Oğuz GERMİ'ye ve eğitim hayatım boyunca maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen aileme teşekkür ederim.

Dr. İlhan BÜYÜKBEŞE

Gaziantep-2007

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	v
KISALTMALAR.....	vi
TABLO LİSTESİ.....	ix
ŞEKİL LİSTESİ.....	x
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER	4
2.1. Tarihçe.....	4
2.2. Epidemiyoloji.....	7
2.3. Sıklık.....	8
2.4. Risk faktörleri.....	8
2.5. İSH'ların sebepleri.....	9
2.5.1 Hipertansiyonun neden olduğu İSH'lar	10
2.5.2 Amiloid anjiopatinin sebep olduğu İSH'lar.....	12
2.5.3 Antiagreganların ilaçlar ve İSH.	12
2.5.4 Antikoagulan ilaçlar ve İSH.....	13
2.5.5 Trombolitik (fibrinolitik) ilaçlar ve İSH.....	14
2.5.6 Hematolojik hastalıklar ve İSH.....	15
2.5.7 Beyin tümörlerinin İSH'larla olan ilişkisi.....	16
2.5.8 İlaçlara bağlı İSH'lar	16
2.5.9 Anevrizmaların neden olduğu İSH'lar	17
2.5.10 AVM ve Kavernöz anjiomların neden olduğu İSH'lar	17
2.5.11 Alkol kullanımı ile ilişkili İSH'lar.....	18
2.5.12 İSH'ya yol açan vaskülitler	18
2.5.13 Gebelik sırasında gelişen İSH'lar	18
2.5.14 Kafa travması sonrasında gelişen İSH'lar	19

2.6 İSH'ların fizyopatolojisi	19
2.7 İSH'larda radyoloji.....	23
2.7.1 Bilgisayarlı beyin tomografisi (BBT).....	23
2.7.2 Magnetik rezonans görüntüleme	25
2.8 İSH'ların tedavisi	26
2.8.1 Tıbbi tedavi.....	26
2.8.2 Cerrahi tedavi.....	27
2.9 Prognoz.....	29
2.10.1 Siklosporin –A.....	31
2.10.2 Deferoksamin.....	35
3.GEREÇ ve YÖNTEM.....	37
3.1 Gruplar	37
3.2 Cerrahi girişim.....	38
3.3 İstatistiksel yöntem	39
4. BULGULAR.....	40
4.1 Makroskopik bulgular	40
4.2 Histopatolojik bulgular.....	41
5.TARTIŞMA.....	50
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	56
7.KAYNAKLAR.....	57

ÖZET

SIÇANLARDA OLUŞTURULAN DENEYSSEL İNTRASEREBRAL HEMATOMLARDA SİKLOSPORİN-A VE DEFEROKSAMİN'İN ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. İlhan BÜYÜKBEŞE

Uzmanlık Tezi, Nöroşirürji Anabilim Dalı

Tez Yöneticisi: Prof. Dr. Abdulvahap GÖK

Mayıs 2007, 68 sayfa

Bu çalışmada, immünosupressif etkiye sahip siklosporin A (Cs-A) ve bir demir şelatörü olan deferoxaminin (DFO), sıçanlarda oluşturulan deneysel intraserebral hematom (ISH)'larda birlikte kullanımı sonucu oluşan etkiler, histopatolojik olarak araştırılmıştır.

Bu çalışmada 38 adet Wistar cinsi rat kullanıldı. Genel anestezi altında tüm deneklere stereotaktik frame uygulandı. Steril şartlar altında burr-hole açılarak 0.2 cc'lik otolog tam kan enjeksiyonu ile İSH oluşturuldu.

Hematom oluşturulan denekler tedavi başlangıç zamanlarına göre 4 gruba ayrıldı. Grup I'de (n=9) intraperitoneal yolla ilk 30 dakikada Cs-A (20 mg/kg) ve DFO (100mg/kg) yükleme dozlarına başlandı. Grup II (n=9), Grup III (n=10)'de Cs-A ve DFO yükleme dozlarına sırasıyla 1. ve 4. saatlerde başlandı. Grup IV'e (n=10, kontrol grubu) ise herhangi bir tedavi uygulanmadı. Tüm gruplarda (kontrol grubu hariç) Cs-A (10 mg/kg intraperitoneal yolla günde 1 defa, 3gün) ve DFO (100 mg/kg her 12 saatte, 1 defa, 3gün) idame tedavisi uygulandı. Tüm denekler 3. günün sonunda histopatolojik çalışma için sakrifiye edildi.

Sonuçta histopatolojik olarak bütün gruplar ele alındığında (Kruskall-Wallis varyans analizi ve Mann Whitney-U testi kullanılarak), kontrol grubuna göre tüm tedavi gruplarında ödem parametresinde istatistiksel olarak anlamlı azalma görülmüştür ($p<0,05$). Tedavi gruplarında ödem parametresinde azalma görülürken nekroz ve inflamasyon parametrelerinde belirgin fark görülmemiştir ($p>0,05$). Siklosporin A ve Deferoxaminin oluşturduğu nöroprotektif etkilerin mekanizması henüz bilinmemektedir. Bununla beraber bu ajanların mekanizmalarını Fe^{++} ve Ca^{++} iyonlarına bağımlı hücre hasarını inhibe ederek göstermeleri muhtemeldir.

Anahtar Kelimeler : Deferoxamin, İntraserebral hematom, Siklosporin-A

ABSTRACT

THE EFFECT OF CYCLOSPORINE-A AND DEFEROXAMINE ON EXPERIMENTAL INTRACEREBRAL HEMORRHAGE IN RATS

Dr. İlhan BUYUKBESE

Residency Thesis, Department of Neurosurgery

Thesis moderator: Prof. Dr. Abdulvahap GOK

May 2007, 68 pages

In this study the effects of immunosuppressor Cyclosporine-A (Cs-A) and iron chelator deferoxamine (DFO) were investigated histopathologically on experimental intracerebral hematomas (ICH) in rats.

Thirty eight wistar rats were used. After a stereotactic frame was applied to all animals, a burr-hole was made and intracerebral hemorrhage occurred by injecting 0,2 cc autologous blood.

The animals were divided in four groups. In group I (n=9) the loading dose of Cs-A (20mg/kg) and DFO (100 mg/kg) was given intraperitoneally in the first 30th minute. In group II (n=9) and group III, (n=10) the same doses of the drugs were given at the 1st and 4th hours respectively. In group IV (n=10, control group) no treatment was applied. Cs-A in a dosage of 10 mg/kg once a day and DFO 100 mg/kg two times a day were given intraperitoneally for three days on a continuing of the treatment. The animals were sacrificed after 3 days for histopathological evaluation.

The histopathological differences of groups induced by oedema, inflammation and necrosis were investigated by Kruskal –Wallis variant analysis and Mann Whitney-U test. Significant statistical decrease was observed in oedema formation ($p < 0,05$) in the treated groups, but no changes were established in inflammation and necrosis ($p > 0,05$). The neuroprotective mechanism of Cs-A and DFO hasn't been known yet. It is probable that. The mechanism could be inhibition of cell injury due to Fe^{++} and Ca^{++} ions.

Key words: Deforoxamine, Intracerebral hematoma, Cyclosporine-A

KISALTMALAR

ACoA.....	Anterior komminikan arter
AMI.....	Akut myokard infarktüsü
APSAC.....	Anizole plazminojen streptokinaz aktivator kompleksi
AS.....	Asetilsalisilik asit
ATP.....	Adenozin trifosfat
AVM	Arteriovenöz malformasyon
BBT.....	Bilgisayarlı beyin tomografisi
BOS	Beyin omurilik sıvısı
Ca ⁺⁺	Kalsiyum
CD ₄	İndükleyici lenfositler
CD ₈	Süpressör lenfositler
COX-1.....	Siklooksijenaz-1
COX-2.....	Siklooksijenaz-2
Cs-A.....	Siklosporin-A
Cu ⁺⁺	2 değerlikli bakır
DFO.....	Deferoksamin
DIC.....	Disemine intravasküler koagülopati
ETZ.....	Elektron transport zinciri
Fe ⁺⁺	2 Değerlikli demir iyonu
GKS.....	Glaskow koma skoru
GR.....	Glutasyon redüktaz
GSHPx.....	Glutasyon peroksidaz
GVHR.....	Graft versus host reaksiyonu
Hb.....	Hemoglobin
HÜ.....	Haunsfield ünitesi
H ₂ O ₂	Hidrojen peroksit
HE.....	Hematoksilen Eozin
IL-2.....	Interlökin-2

IL-3.....	Interlökin-3
IL-4.....	Interlökin-4
INR.....	International Normalized Ratio (Uluslararası normalleştirilmiş oran)
ISH.....	İntraserebral hematom
İTP.....	İdiopatik trombositopenik purpura
İVH.....	İntraventriküler hemoraji
KBB.....	Kan beyin bariyeri
KİB.....	Kafa içi basıncı
LDL.....	Düşük dansiteli lipoprotein
MAO.....	Mono amin oksidaz
MPT.....	Membran potansiyeli transportu
MCA.....	Arteria serebri media
MHİ.....	Makrofaj hücre infiltrasyonu
MPTP.....	Membran potansiyeli transport poru
MRG.....	Magnetik rezonans görüntüleme
NADPH.....	Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat
NFAT.....	Aktive T hücresi nükleer faktörü
NK.....	Naturel killer
NMDA.....	N metil D aspartat
NO.....	Nitrik oksit
NOS.....	Nitrik oksit sentetaz
n NOS.....	Nöronal nitrik oksit sentetaz
e NOS.....	Endotelyal nitrik oksit sentetaz
i NOS.....	İndüklenebilir nitrik oksit sentetaz
O ₂ ⁻	Süper oksit
OH ⁻	Hidroksil
ONOO ⁻	Peroksinitrit
PTZ.....	Protrombin zamanı
rt-PA.....	Rekombinant doku tipi plazminojen aktivatörü
SAA.....	Serebral amiloid anjiopati
SAK.....	Subaraknoid kanama
SKA.....	Serebral kan akımı

SOR.....	Serbest oksijen radikali
Scu-PA.....	Tek zincirli ürokinaz plazminojen aktivatörü
SK.....	Streptokinaz
SSS.....	Santral sinir sistemi
TBH.....	Travmatik beyin hasarı
TBI.....	Travmatik beyin injurisi
TİA.....	Transient iskemik atak
TNF- α	Tümör nekrotizan faktör
ÜK.....	Ürokinaz

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. İSH'un lokalizasyonlarına göre dağılımı.....	10
Tablo 2. İSH'un sebeplerine göre lokalizasyonları.....	10
Tablo 3. Hematolojik hastalıklara bağlı İSH'lar.....	15
Tablo 4. Anevrizmaya bağlı İSH'un en sık izlendiği lokalizasyonlar.....	17
Tablo 5. BT'de hemoglobin yıkım ürünlerinin incelenmesi.....	24
Tablo 6. İSH'nın gelişiminde demirin farklı biyokimyasal formlarına göre oluşturduğu sinyal değişiklikleri.....	26
Tablo 7. Grup I'deki ödem ,nekroz ve inflamasyon bulguları.....	42
Tablo 8. Grup II.'deki ödem,nekroz ve inflamasyon bulguları.....	44
Tablo 9. Grup III'deki ödem,nekroz ve inflamasyon bulguları.....	45
Tablo 10. Grup IV'deki ödem, nekroz ve inflamasyon bulguları.....	47
Tablo 11. Tüm grupların histopatolojik olarak ödem,nekroz ve inflamasyon bulguları ve karşılaştırmaları.....	47
Tablo 12. Mann-Withney U testi ile gruplar arası karşılaştırmalarda elde edilen p değerleri.....	48
Tablo 13. Tüm gruplarda ödem ,nekroz ve inflamasyon cevapları ortalamasının karşılaştırılması.....	49

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Siklosporin –A’nın kimyasal yapısı.....	31
Şekil 2. Siklosporin –A’nın moleküler yapısı ve etki mekanizması.....	33
Şekil 3. Siklosporin –A’nın calcineurin ve NOS’a etkisi.....	34
Şekil 4. Deferoksaminin kimyasal yapısı.....	36
Şekil 5. Deferoksamin ve siklosporin –A’nın lipid peroksidasyon yolunda etki mekanizması.....	36
Şekil 6. Pellegrion’un stereotaksik atlasından alınan sıçan beyni’nin koronal kesiti....	38
Şekil 7. 2.gruba ait 8. denek ,beyin koronal kesitinin makroskopik görünümü.....	40
Şekil 8. I. grup 8. denekte ,karşı hemisfer de düzenli aksonal uzantılar ve nöronların görüldüğü normal özellikte mikroskopik görünüm (HE.x100).....	41
Şekil 9. I.grup 8.denek mikroskopik kesitlerinde kanama alanları ve inflamasyon.....	41
Şekil 10. II. Grup 3. denekte karşı hemisferde normal görünüm.....	43
Şekil 11. II. Grup 3. denekte taze kanama ,hafif ödem perivasküler lenfositik inflamatuvar hücre infiltrasyonu	43
Şekil 12. III.grup 3. denekte ,karşı hemisferin normal görünümü(HE.x100).....	44
Şekil 13. III. Grup 3. denekte hematom çevresinde belirgin ödem ve lenfositik hücre agregasyonu.....	45
Şekil 14 . IV . grupta 8. denekte karşı hemisferin normal görünümü.....	46
Şekil 15. IV . grup 8. denekte hematom kavitesinin çevresinde privasküler lenfositik reaksiyon(HEx200).....	46

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İntraserebral hematom (İSH); çeşitli nedenlerle damarların yırtılması sonucu beyin parankimi içinde oluşan kanamadır. İSH'lar serebrovasküler hastalıklar içerisinde önemli bir yer tutmakta ve inme nedenleri arasında ikinci sırada yer almaktadır (1).

Russel (2) 1954 yılında çapı beyinde 3 cm, beyin sapında 1.5 cm'yi aşan kanamaları hematom olarak tanımlamıştır.

İSH'lar sıklıkla sabah ve fizik aktivite esnasında ortaya çıkıp, ani başlangıç gösterirler. Uykuda oldukça nadirdir (%3). Olguların yaklaşık üçte ikisinde başlangıçta maksimal nörolojik defisit ile veya ilerleyici nörolojik defisit ile ortaya çıkabilirler. Prodromal atak ve rekürrens oldukça nadirdir. Hipertansif olanlarda daha az olmakla birlikte rekürrens oranı %2-5.3 olarak bulunmuştur. Rekürrensin ortalama 2,4 yıl içinde olduğu ve prognozunun çok daha kötü seyrettiği belirtilmiştir. Hematomun lokalizasyonu ve boyutu ile değişen oran ve özelliklerde baş ağrısı, bilinç bozukluğu, bulantı-kusma ve epileptik nöbet izlenebilir (7,15,18,20).

İSH'lar etiyojilerine göre travmatik ve spontan olabilir. Spontan İSH'lar da primer ve sekonder olarak iki ana başlık altında incelenebilir. Primer İSH'lar %70 ile 80 oranında hipertansiyon ve amiloid anjiopatiye bağlı küçük damarların hasarı sonucu meydana gelir. Sekonder İSH ise konjenital ve edinsel vasküler anomaliler, koagülopatiler, primer veya metastatik intraserebral tümörler ve çeşitli ilaçlara bağlı olarak oluşur (3-5).

Hastaların %6'sı, hastaneye ulaşmadan ölmektedir. Yaşayan hastalardan sadece %10'u 1 ay sonunda, %20'si ise 6 ay sonunda fonksiyonel yeterliliklerine kavuşabilmektedirler. Hastaların yaşı, hematomun lokalizasyonu ve hacmi, hastaneye başvurma zamanı, tedavi seçeneği prognozu etkileyen faktörlerdir (6).

Hematom oluşumundan sonra, beyin dokusunda meydana gelen patolojik değişiklikler hakkında az sayıda çalışma vardır. Spontan İSH genellikle kronik hipertansiyonun dejeneratif etkilerine bağlı olarak küçük penetran damarların rüptürü sonucu meydana gelir. İSH'larda ödem, kitle etkisi, hücrel toksisite, iskemi, inflamasyon ve apoptozis deneysel olarak da gösterilmiştir. Kanama sonrası sekonder iskeminin ciddi beyin hasarı yaptığı bilinmektedir. Cushing (1,9,122), İSH'larda meydana gelen beyin hasarını, lokal basınç nedeniyle mikrosirkülasyonun azalmasına bağlı olarak oluşan hematom çevresindeki iskemiye bağlamıştır.

İSH sonrası nöronal hasar oluşmaktadır. Kalsiyum (Ca^{++}) nöronal hasar sonrası homeostazisin sağlanmasında önemli rol oynar. Ekstraselüler Ca^{++} aktivitesi intraselüler Ca^{++} aktivitesinin yaklaşık 1000 katı kadardır. Bu yüzden Ca^{++} nöronların içine hasar sonrası kolaylıkla girebilmektedir. Ca^{++} düzeyinin hücre içerisinde artması, hücre ölümüne neden olur. Siklosporin-A (Cs-A), membran potansiyeli transport porunun (MPTP) açılmasını siklofilin ile birleşerek engelleyen bir ajandır. Böylece hücre içinde mitokondrial matriksin Ca^{++} düzeyini düşürerek hücre ölümünü engellemektedir (12-13). Ayrıca İSH sonrası hematom çevresinde kitle etkisine bağlı mikrosirkülasyonun azalması, kafa içi basınç (KİB) artması, serebral kan akımı (SKA) azalması sonrasında; iskemi, ödem, inflamasyon, hücrel toksisite ve hücre ölümü gerçekleşmektedir (10).

Deneysel çalışmalarda İSH'dan sonraki ilk 24 saatte beyin ödeminin arttığı ve 4 ile 5'inci günlerde pik yaptığı bilinmektedir. Kanamadan sonra geç dönemdeki hasarın nedeni ise 2'nci veya 3'üncü haftada eritrosit yıkım ürünlerinin toksik etkilerine bağlıdır (73,92).

Demir (Fe^{++}) iyonunu bağlayan deferoksamini (DFO) deneysel kullanımında beyin ödemi azalttığı gösterilmiş ve beyin kanamalarında Fe^{++} 'in ödem oluşmasında rol aldığı hipotezi desteklenmiştir (73).

İSH monofazik olup, çoğu hasta acile geldiğinde kanama zaten sona ermiştir. Ortalama kanama süresi 1 saatten az olup hastaların sadece %3-5'inde 1-3 saat veya daha uzun sürer. İlk 24 saat içinde hematoma genişlemesi hastaların %14.3-27'sinde izlenen bir bulgudur. Hastanede olan kötüleşmelerde kanamanın devamı ve tekrarından çok, ödem gelişimi yada diğer nedenler sorumludur. Hastaların yaklaşık üçtebirinde kötüleşme olur ve birinci gün en fazladır. 45 cc'den büyük hacimli hematomlarda, kitle etkisi fazla ise, nörolojik bozulma oranı artar. Bilinç durumu ve ortalama kan basıncının etkisi tartışmalıdır (15).

Kanama zamanı ve ülkemiz şartlarında hastaların hastaneye geliş süreleri göz önünde tutularak ilaçların verilme süreleri belirlenmiştir. Bu çalışmada, bir immüno-supresif ilaç olan Cs-A'nın ve bir demir şelatörü olan DFO'nun sıçanlarda oluşturulan deneysel İSH'larda yararlı etkisinin olup olmadığı (iskemiye sekonder olarak gelişen ödem, inflamasyon ve nekroz faktörlerini etkileyip etkilemediği) araştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2. 1. Tarihçe

İlk kez 1658 yılında Jhan Wepfer (16) intraserebral hematomu postmortem tartışmış, 1761 yılında ise Giouanni Battista Morgagni (16) adlı hekim intraserebral hematomların kliniğini ve patolojisini tanımlamıştır.

Apopleksi ve koma tanımlarını bugünkü modern anlamda İrlanda'lı bir hekim olan John Cheyne (19) yapmış ve infarkta bağlı beyin yumuşamasını, intraserebral ve subaraknoid kanamayı tanımlamıştır. Aynı zamanda bu dönemlerde pontin kanama da tanımlanmıştır.

Jean Martin Charcot ve asistanı Charles Bouchard (17) İSH'sı olan hastalarda ufak anevrizmaların olabileceği ve bunların ufak yumrular şeklinde birçok damar boyunca bulunabileceğini yazmış ve kanamayı bunlara bağlamıştır.

Henry-Duret (17) kafa travması sonrası gelişen İSH'lara ilgi duymuş ve ilk olarak travmalı hastalarda, üst beyin sapında sekonder olarak gelişen kanamayı bildirmiştir. Duret'in önemli bir katkısı da anterior, orta, posterior serebral arterlerin dağılımı, basal ganglia, talamus ve beyin sapındaki arterlerin üzerine ilk ayrıntılı çizimleri yapmasıdır. Charcot ile birlikte "lentikülo-striat arteri" ayrıntılı tanımlamış ve bunu "serebral kanamanın arteri" olarak adlandırmıştır.

Lidell (19), 1873'de yaptığı çalışmada, İSH üzerine günümüze yakın bilgiler sunmuştur. Kanama genellikle yumru şeklinde olup, ekstrasvazyon ventriküllere yakın yerde olur. Ventrikülün duvarını yırtarak genellikle ventriküle açılır. Beynin yüzeyine yakın olanlarda kortikal maddeyi lasere etmesi ender değildir ve laserasyonda subaraknoid aralığa kan geçer. Sıklıkla tek kanama odağı bulunur ve multipl olması

enderdir. Kanama sıklıkla korpus striatumda, talamusta, serebral hemisferlerde ve az sıklıkla da serebellumda, pons variolasında görülmektedir. Nadiren, medulla oblongatada, korpus kallozumda ve forniksde olmaktadır.

Gowers (17), 20. yüzyılda kanamayı modern kavramlar içinde tanımlamıştır. Kanama bir damarın yırtılması ile gelişir. Bu, ya bir travma yada spontan olarak gelişir. Yırtılan damar genellikle bir arterdir veya nadiren vendir. Kanamaya predispozan faktörler arasında Charcot- Bouchard anevrizmaları, alkolizm, gut, böbrek hastalıkları, hematolojik hastalıklar sayılabilir. Kan basıncını arttıran faktörlerinde, kanama yapabileceğini bildirmiştir. Aynı zamanda kanamanın lokalizasyonu üzerinde ilk ayrıntılı tanımlamaları da yapmıştır

Gowers (17), genel ve lokal semptomları tanımlamıştır. Genel semptomlar bilinç kaybı, bulantı-kusma, lokal semptomlar, hemiplejidir. Konjuge göz deviasyonunu İSH'nin bir bulgusu olarak belirtmiştir. İSH'li hastalarda, özellikle üçüncü günde ateş, baş ağrısı, nabzın yavaşlaması veya hızlanması, vücut ısısının artması ve koma durumlarının olabileceğini belirtmiştir. Tedavinin, her zaman için destek tedavisi şeklinde olduğunu ifade etmiştir.

Osler (17), İSH'ların %60'ından fazlasının lentikülostriat arterinden kaynaklandığını yazmıştır. Ayrıca, damar duvarı yırtılmaksızın damar permeabilitesinde artışla kanama olabileceğini ileri sürmüştür. İkinci ve üçüncü günlerin intraserebral kanamada önemli olduğuna değinmiştir

Aring ve Merritt (22), İSH'nin, ani bilinç kaybı, nöbet ve kusma, baş ağrısı, yüksek kan basıncı, ense sertliği, ani ve hızlı ölümler, yüksek beyin omurilik sıvısı (BOS) basıncı ve kanlı BOS ile karakterize olduğunu ortaya koymuşlardır.

Mutlu ve arkadaşları (23) 235 İSH'li hasta serisinde kanamanın %60 hipertansiyondan, %20'sinin anevrizmadan, %3'ünün anjiomlardan kaynaklandığını

bildirmiştir. Ayrıca kanamaların %70'inin bazal ganglia düzeyinde, %24'ünün serebral loblarda ve %6'sının beyin sapında yerleştiğini bildirmiştir

Miller Fisher (24), klinik, patoloji ve patogenezi hakkında çok değerli katkılar sağlayarak bu yüzyılda beyin damar hastalıklarına çağdaş bir bakış açısı kazandırmıştır. Özellikle, küçük çapta hematomların gelişebileceğini ve bunların klinik olarak sessiz kalabileceğine dikkat çekmiştir. Fisher, İSH'nın etrafında küçük, yuvarlak kanayan kapiller ve arterioller görmüştür. Bu nedenle, zamanla, basınç etkisiyle küçük damarların zedelendiğini ve kanamanın bu süreçte geliştiğini savunmuştur. Ayrıca tüm spontan İSH'ların sadece Charcot-Bouchard anevrizmalarından olmadığını da belirtmiştir. Kanamanın zamansal gelişimine de değinmiş ve kanamanın dereceli olarak belirli bir zaman içinde sıklıkla dakikalar veya birkaç gün içinde gelişebileceğine dikkat çekmiştir

1970'li yıllarda İngiltere'de EMI'nın Goodfrey Hounsfield araştırma merkezinde geliştirilen BT yöntemi sayesinde İSH'ların tanısı ve klinik özelliklerini anlamada devrim yapılmıştır. BBT'den önce infarkt ve hemoraji tanısı her zaman için kesin yapılamamakla beraber, BBT ile birlikte kanama hemen belirlenmekte, boyutları ve volümü ölçülebilmekte, ödem ve bası yapısı yapılmadığı saptanabilmektedir. 1980'li yılların ortalarında kullanıma giren Magnetik Rezonans Görüntüleme (MRG), BBT'ye daha büyük bir üstünlük göstermiş ve hemosiderin içeren bölgelerde daha önceden kanamış alanlar gösterilebilmiştir. Ayrıca anatomik olarak frontal lobun orbital yüzeyi, temporal lobların anterior ve inferior yüzleri ayrıntılı olarak görüntülenebilmektedir. MRG ayrıca, kavernoöz anjiom ve arteriovenöz malformasyonu veya kanama içindeki tümöral bir patolojiyi de çok daha iyi göstermektedir (25).

Bugün için rutinde BT, MRG, DSA, renkli doppler kullanılmaktadır. Son yıllarda MR anjiyografi de rutine girmeye başlamıştır (26).

Anjiyografi bulunuşu ile anevrizma ve Arterio-Venöz Malformasyonların (AVM) tanısı kolaylaşmıştır. İSH'lı hastalarda, çekilen anjiyografide damarların kitle etkisiyle

itildikleri, yer değiştirdikleri görülmekte, ayrıca ventriküllerin genişlediği indirekt olarak gösterilmektedir (27).

2. 2. Epidemiyoloji

Modern görüntülemeadaki gelişmeler, infarkt ve hematoma ayırımının daha rahat yapılmasını sağlamış ve patolojisi konusunda çok değerli bilgiler vermiştir. Ancak kesin risk faktörlerinin değerlendirilmesi, korunma ve tedavi konusunda daha cevaplanması gereken bir çok soru vardır. Son yıllarda, özellikle amiloid anjiyopati, vasküler malformasyon, arteritis ve hipertansiyonun etki mekanizmaları araştırılmaktadır (28,29,30).

Tüm yaş ve lokalizasyonlar için İSH'ların en sık nedeni (%45-91) hipertansiyondur. Kronik hipertansiyonlu olgularda penetran arterlerde lipid ve hyalin madde birikimi (lipohyalinosis) ve mikroanevrizma formasyonu (Charcot-Bouchard anevrizmaları) oluşur. Spontan İSH'lar bu nedenle daha çok bu arterlerin beslediği bazal yapılarda gelişirler. Kronik hipertansiyonun yanı sıra akut hipertansiyon durumlarında (amfetamin, kokain ve benzeri ilaçlar, şiddetli soğuğa maruz kalma, trigeminal sinir stimülasyonu, post-karotid endarterektomi, post-kardiak transplantasyon, konjenital kardiak anomalilerin korreksiyonu sonrası vs.) da benzer lokalizasyona yerleşme eğilimi gösteren hemorajiler oluşur. Irklara göre görülme sıklığı, siyah ırkda orta, beyaz ırkda azdır (28,29,36,95).

İSH'lar hipertansiyonun etkin ve rasyonel tedavisini takiben kısmen azalma eğilimi göstermekle birlikte, halen yüksek mortalite ve morbidite oranına sahiptir (31).

2. 3. Sıklık (insidans)

İSH tüm serebrovasküler olayların genelde %10-20'sini oluşturmaya karşın bu oran %30'lara kadar yükselebilir. Beyaz ırk dışında ve Uzakdoğu ülke insanlarında daha sık rastlanmaktadır. Erkek, kadın oranı 1/1,67'dir (37,38). Yıllık İSH insidansı erkeklerde 6/100000, kadınlarda 7/100000 civarındadır. Yıllık insidans 10-32/100 000 olup 4. ve 5. dekatların üzerinde belirgin artış gözlenir (38,40). İSH insidansı 35 yaştan sonra her on yılda iki kat artmaktadır (32,94).

20. yüzyılın ikinci yarısında İSH'ların sıklığı azalmaya başlamıştır. Bunun başlıca nedeni, özellikle hipertansiyonun önceden saptanıp tedavinin ve primer korunmanın yapılmasıdır (35).

2. 4. Risk Faktörleri

Birçok risk faktörü etkilerini uzun dönemde yapmakta ve hasta belli bir süre risk faktörü ile yaşadıkdan sonra karşımıza inme tablosuyla gelmektedir (36).

İSH yapan risk faktörleri; hipertansiyon, diyabetes mellitus, sigara, antikoagülan tedavi, trombolitik ajanlar, aspirin, semptomimetiklerden fenilpropanolamin ve efedrin, amfetamin, serebral amiloid anjiopati (SAA), hipokolesterolemi, alkol, strok geçiren hastalar, karaciğer bozukluğu olanlar, Hepatit-C enfeksiyonları ve üremi olarak sayılabilir (1,60,96).

Hipertansiyon en önemli risk faktörüdür. İSH'lı olgularda hipertansiyon sıklığı %40-89 oranındadır (37,38,39).

2. 5. İSH'ların sebepleri:

Spontan İSH nedenleri iki ana grup altında toplanabilir (1).

1-PRİMER NEDENLER

Hipertansiyon
Amiloid anjiopati

2-SEKONDER NEDENLER

- a) Anevrizma (sakküler, fusiform, mikotik)
- b) Vasküler malformasyonlar (AVM, Kavernöz malformasyon, Venöz anjioma)
- c) Dural arteriovenöz fistül
- d) Neoplazmlar (Primer, Metastatik)
- e) Koagülopati
 - Akkiz nedenler
 - Antikoagülanlar(kumadin, heparin)
 - Trombolitikler(ÜK, Tpa)
 - Kanama bozuklukları (DIC, trombositopeni)
 - Karaciger yetmezliği
 - Platelet disfonksiyonları (renal yetmezlik, tıbbı tedavi)
 - Konjenital nedenler
 - Hemofili
 - Platelet bozuklukları
- f) İlaçlar ve alkol
 - Sempatomimetikler (efedrin, fenilpropanolamin, psödoefedrin)
 - Kokain, amfetamin
- g) Hemorajik iskemik strok
- h) Dural venöz sinüs trombozu
- ı) Vaskülitler/Vaskülopatiler
- i) Moyamoya hastalığı
- j) Arteriel disseksiyon
- k) Gebelik (Eklampsi, venös sinüs trombozu)
- Diğer nedenler

Lokalizasyonuna göre İSH'ların dağılımı ise Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. İSH'nın lokalizasyonlara göre dağılımı (41).

%	LOKALİZASYON
50	Putamen (En sık) Korpus striatum Nükleus lentikularis Globus pallidum
10	Talamus
10-15	Pons (%90'ı hipertansif)
10	Serebellar
10-20	Beyin; ak madde

Tablo 2 . İSH'nın sebeplerine göre lokalizasyonları (19,28,29,95)

ETİYOLOJİ	Oran
HİPERTANSİYON	Lateral: %40 (%35-82), Lobar: %20 (%15-34), Talamus: %15 (%10-30), Putamen ganglionik Pons: %8 (%6-22), Serebellum: %8 (%4-15), Kaudat: %5 (%5-8)
AMİLOİD ANJİOPATİ	Lobar, Subaraknoid
ORAL-ANTİKOAGULAN İLE İLGİLİ	Lobar, Serebellar, Subaraknoid
TRAVMA	Bazal frontal ve medial temporal loblar, midbrain tegmentum, subaraknoid
AVM	Ventriküler, Periventriküler, Pons, Lobar
ANEVRİZMA	Subaraknoid, Bazal Frontal (Ant Com A), Bazal temporal (MCA) Lateral anterior perforans substans (İCA, Post Com A)

2. 5. 1. Hipertansiyonun neden olduğu İSH'lar

Spontan İSH dendiği zaman ilk neden olarak hipertansiyon akla gelir. Hipertansiyon ile ilgili beyin kanaması “hipertansif intraserebral kanama” olarak anılır (42).

Hipertansiyona bağlı başlıca üç ana değişiklik tanımlanmıştır. Bunlar; fibrinoid nekroz, milier (Charcot-Bouchard) anevrizmaları ve lipohiyalinozistir (43). Fibrinoid nekroz beyin, böbrek gibi organların ufak arterlerinde media tabakasında fibrinoid madde birikimiyle ve kas elemanlarının kaybıyla karakterize bir süreçtir. Burada, kas lifleri nekrozu, intima ve media tabakalarına plazma proteinlerinin ve eritrositlerin infiltrasyonu, arter içinde ve etrafında iltihabi reaksiyon ve konnektif doku elemanlarının invazyonu görülür. Hipertansif hastalardaki patolojilerden biri, Charcot-Bouchard anevrizmaları olup Ross-Russel (33,37,42) tarafından tanımlanmıştır. Bu anevrizmalara, Bouchard tarafından “milier anevrizmalar” adı da verilmiştir. Bu anevrizmaların yaşla birlikte arttığı görülmüştür. 1930’lu yıllarda Green’in yaptığı araştırmalarda, 10 hipertansif hastanın 3’ünde ve 10 İSH’lı hastanın 1’inde iki anevrizma bulunmuştur. Daha sonra yapılan çalışmalarda 100 normotansif ve 100 hipertansif hastada yaptığı incelemede, hipertansif hastaların %47’sinde, normotansif hastaların %7’sinde ise anevrizmatik oluşumlara rastlamıştır. Bu küçük anevrizmalar özellikle talamus, bazal ganglia ve gri-ak madde bileşkesine yerleşirler. Anevrizması olanların üçte birinde hematoma tesbit edilmiş ve normotansif grupta hematoma rastlanmamıştır. Bütün hematomlu hastalarda da anevrizma gözlenmiştir. Bu gözlemler, hematoma ile anevrizmaların anlamlı olarak yüksek oranda birarada bulunduğunu, hematoma ile anevrizmaların aynı beyin bölgelerinde yerleştiğini göstermektedir (32).

Epidemiyolojik ve inme veri tabanı çalışmalarında, İSH’lı hastaların %40 kadarının geçmişte hipertansiyon öyküsü olmadığı görülmüştür. Bahemuka ve arkadaşları 218 primer İSH’lı hastada yaptıkları otopsi çalışmasında, bazal ganglia kanaması olan hastaların %40’nın normotansif olduğunu saptamışlardır (44).

Lipohiyalinozis, Fisher (45) tarafından tanımlanmış ve bu hastalıkta ana nedenin, hipertansiyon olduğuna değinilmiştir. Özellikle, 200µ’dan küçük arterlerde damar duvarında incelleme, bağ dokusu azalması, hemosiderinden zengin makrofajlar ve damar duvarında parlak kırmızı renkte değişmeler saptanmıştır. Lipit birikimi, hiyalinizasyon ve damar duvarında fibrinoid değişiklikler göze çarpar. Fisher, derin delici arterlerde daha çok bu değişiklikleri gözlemiş ve “segmental arteriyel dezorganizasyon” adını vermiştir. Damar duvarında yağlı makrofaj hücreleri, köpük hücreleri ve fokal

genişlemeler, hemorajik sızıntılar ve mikroanevrizmalar gözlenir. Hipertansiyona bağlı bu değişiklikler sonuçta, iskemik infarktlara ve İSH'lara neden olur. Hipertansiyona bağlı intraparaknimal kanamalar, uzun süren inatçı hipertansiyon sonucunda tolere edilmeyecek yükseklik ve/veya süre sonucunda yukarıdaki değişikliklere uğramış damarlarda rüptür ile ortaya çıkacaktır. Hipertansiyon sıklıkla talamus, putamen, pons ve serebellumda kanamaya neden olmaktadır (37,38). Lober hematomlarda hipertansiyon oranı diğer lokalizasyonlara göre daha düşük iken küçük-kriptik vasküler malformasyon oranı yüksektir (116).

2. 5. 2. Amiloid anjiopatinin sebep olduğu İSH'lar

Amiloid anjiopati, yaşlılarda hematomların yaklaşık üçtebirinin nedenidir. Sıklıkla multipl ve lobar yerleşimli hemoraji oluştururlar. Asemptomatik multipl peteşial kanamalar otopside sıklıkla tespit edilir. Serebral beyaz madde yada subaraknoid aralıktaki küçük arterlerin duvarında kongofilik amiloid madde birikimi sonucunda artan frajiliteden ötürü kanama olmaktadır. Olgularda sistemik amiloid birikimi yoktur. Alzheimer ya da multi-enfarkt tipte demans bu hastalarda sık (%40) olarak bulunur. Serebral amiloid anjiopati (SAA), Transient iskemik atak (TİA), İnfarkt, Multipl infarkt, Subaraknoid kanama (SAK), subdural ya da intraserebral hematom'ları içeren çok çeşitli klinik tablolar oluşturabilir. Hematom korteks ve subkortikal dokuyu aynı anda tutabilir. Multipl olma eğilimindedir. Bazen iki hemisferde eş zamanlı olabilir ve genellikle lokal SAK ya da ventriküle yayılım gösteren tiptedir. Bazal ganglion ve serebellumda nadir iken, beyin sapında lokalizasyon bildirilmemiştir. Amiloid anjiopati özellikle yaşlılarda %59 olguda hipertansiyon ile birlikte olup kanama varsa fibrinoid nekrozun ön planda olduğu belirtilmiştir. Tanı, cerrahi boşaltma yapılırken alınan biyopsi ile konur. Ancak kanama kontrolü problemlili olduğu için cerrahi sıklıkla uygulanmaz. Cerrahi sonrası mortal kanama olabilir (34,41,46,47,48).

2. 5. 3. Antiagregan ilaçlar ve İSH

Antiagregan ilaçlar, serebral ve koroner arterlerdeki aterotrombotik süreçlerden korunmak amacıyla kullanılan maddelerdir. Son yıllarda bu amaçla aspirin ve tiklopidin

adlı ilaçlar kullanılmaktadır. Bunlardan aspirin (asetilsalisilik asit, AS) siklooksigenaz enzimini dönüşümsüz inhibe ederek tromboksan-A2 oluşumunu engeller. Aspirinin düşük dozlarda damar endotelindeki prostasiklin enzimini etkilemediği bildirilmektedir. Aspirinin, üst sindirim sisteminde kanamalar yaptığı bilinmekle beraber santral sinir sistemi (SSS)'nde kanama yapıp yapmadığı tartışmalıdır. Değişik amaçlarla yapılan çalışmalarda aspirin veya tiklopidinin plasebo gurubuna göre anlamlı bir kanama yapmadığı görülmüştür (49).

2. 5. 4. Antikoagülan ilaçlar ve İSH

Oral antikoagülan (Warfarin-Na) kullanan hastalarda İSH riski normallere göre 7.6-11 kat artmaktadır. Çeşitli nedenlerle antikoagüle edilmiş hastalarda İSH oranı %1.6-3.1 (40). Yıllık risk %1-1.5'dir (130). Ancak oral antikoagülana bağlı İSH gelişen olguların %47-87'si zaten hipertansiftir. Akut miyokard infarktüsü (AMI) nedeniyle antikoagüle edilen olguların %3.3'ünde İSH gelişmektedir. Bu kanamaların genellikle sistemik kanama bulgusu yokken sızıntı şeklinde uzun sürerek, olguların yarısında 48-72 saat içinde progresif seyirle kötüleşen nörolojik defisit oluşturduğu ve mortalitenin yüksek olduğu belirtilmiştir (50).

Kanamanın hacmi hipertansif zeminde gelişenlere göre daha fazladır. Ancak; hacim INR yüksekliği ile korelasyon göstermemektedir. Serebellar ve lobar yerleşim daha fazla orandadır. Subdural hemorajiler de fazla orandadır. Kanamaların %54-70'i ilk yılda (çoğu ilk iki haftada) meydana gelir. Bazı çalışmalarda INR yüksekliği korelasyon göstermekle birlikte, INR (International Normalized Ratio) (Uluslararası normalleştirilmiş oran) normalden de olabilir. Yine de İNR 3'ün altında iken meydana gelen kanamalarda altta yatan başka bir nedenin aranması gerekmektedir. İSH gelişmişse ortalama INR değerinin 2.9-3.7 arasında olduğu bulunmuştur. Normalin üzerinde potrombin zamanı (PTZ) nın her 0.5 artışı için İSH riskinin 2 kat fazlaştığı iddia edilmiştir. Antikoagülan ilaçların aspirin ile birlikte kullanımı, ileri yaş, böbrek yetmezliği ve anemi durumunda İSH oranı artmaktadır (51).

Antikoagülasyon zemininde gelişen kanamalarda tedavi olanakları kısıtlı olup önemli olan hangi vakanın antikoagülasyondan daha fazla yararlanacağına tespiti ve antikoagülasyonun yakın takibidir. Antikoagülana bağlı İSH'lar incelendiğinde olguların üçtebirinde ilaç kullanım endikasyonu olmadığı görülmüştür. İlaç etkin dozda ve mümkün olduğunca kısa süre verilmelidir. Heparine bağlı kanama komplikasyonu; doz, veriliş şekli ve süresi, altta yatan hastalık ve hastanın antikoagülasyona verdiği yanıtı göre değişken orandadır. Devamlı infüzyon ile verilişte kanama oranı, intermittant verilişten yüksektir (52,53,54).

2. 5. 5. Trombolitik (fibrinolitik) ilaçlar ve İSH

Fibrinolitik maddeler, plazminojenden plazmin oluşturarak fibrinolitik sistemi aktive eder. Taze fibrin pıhtısının eritilmesiyle fibrin yıkım ürünleri elde edilir. Bugün en sık kullanılan fibrinolitik ajanlar; streptokinaz (SK), ürokinaz (ÜK), tek zincirli ürokinaz plazminojen aktivatörü (Scu-PA), anizole plazminojen-streptokinaz aktivatör kompleksi (APSAC), endojen rekombinant doku-tipi plazminojen aktivatörü (rt-PA)'dür. Akut miyokard iskemili hastalarda kullanılan fibrinolitiklerden sonra İSH sıklığı %0.18 ile %0.46 arasındadır (83,84,88).

Akut miyokard infarktüsü (AMI) ya da iskemik "stroke"da lokal-intraarteriyel ya da IV uygulanırlar. AMI'da fibrinolitik ile ilgili İSH oranı dozla değişmek üzere %0.4-1.6'dır. SVO (serebro vasküler olay)'da IV kullanımda oran ilk 90 dakikada verilirse %4, ikinci 90 dakikada verilirse %10 olarak bulunmuştur. Kanama oranı, tedavi uygulanıncaya kadar geçen süre uzunsa, CT'de ödem görülmüşse, doz fazlaysa ve tansiyon yüksek ise daha fazladır. Ancak reperfüzyon olup olmamasıyla veya hipofibrinojenemiyle değişmez. Bu ilaçların komplikasyonu olarak gelişen İSH'lar çoğunlukla lobar, mortal seyirli, multipl ve masiftir. İntra-hematomal kan-sıvı seviyesi oluşması tipiktir. Kanama %40 infüzyon sırasında ve %65 ilk 24 saatte çıkar. Yaşlı ve hipertansif hastalarda, önceden heparin verilenlerde veya aspirin alanlarda daha fazladır. Serebral amiloid anjiyopati, oral antikoagülan, heparin ya da trombolitik ilaçların yaşlı

populasyonda daha fazla ve kötü prognozlu kanama komplikasyonu oluşturmasına yol açar (55,82,97,98).

2. 5. 6. Hematolojik hastalıklar ve İSH

Hematolojik hastalıklara bağlı İSH'lar sık değilse de subdural kanama ve subaraknoid kanamayla birlikte veya ayrı ayrı ortaya çıkabilirler. Tüm İSH'lar içindeki sıklığı %2.1 ile %13.3 arasında değişmektedir. Mc Cormick ve Rosenfield'in otopsi serilerinde, travmatik olmayan kanamalar içinde %19.4 (28/144 olgu) oranında hematolojik hastalıklara bağlı kanama görülmüştür (17). Çoğunluğu lösemili olan bu hastalarda kanama multipl olup prognozun kötü olduğu saptanmıştır. İSH'ya neden olan hematolojik hastalıkların listesi Tablo 3'de gösterilmiştir.

Tablo 3. Hematolojik hastalıklara bağlı İSH'lar (17,57).

<p>1. Trombositopeni</p> <p>a. Hızlı periferik yıkım</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. İmmün hasar 2. İTP 3. İlaçla oluşan İTP 4. Posttransfüzyon purpura 5. İzoimmün trombositopeni <p>b. Azalmış üretim</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Trombotik trombositopenik purpura 2. Hipersplenizm <p>2. Trombosit fonksiyon bozuklukları</p> <p>a. Hereditör</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Hemofili A ve B 2. Von Willebrand faktör eksikliği 3. Afibrinojemi <p>b. Edinilmiş</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Üremik 2. Kronik İTP 3. Kardiopulmoner by-pass 4. Medikasyon

2. 5. 7. Beyin tümörlerinin İSH'larla olan ilişkisi

Spontan İSH'ya neden olan tümörler malign karakterlidir. Primer serebral tümörlerden glioblastoma multiforme, metastatik olanlardan da sırasıyla koriokarsinom, melanoma, "renal-cell" ca ve bronş ca hemorajiye sıklıkla neden olur. Serebral tümörlerin %1'inde kanama olur ve bunların yarısında ilk semptomdur. Benign tümörlerden kanamaya meyilli olan pituiter adenomlar olup çoğu intratümöraldir. Papil ödem varlığı, korpus kallozum gibi atipik ya da spontan eş zamanlı lokalizasyon, kontrastsız CT'de halka seklinde hipodansite ve orantsız fazla periferik ödem, aşırı kitle etkisi, hemorajiye komşu nodül veya başka metastazların bulunması, anjioda patolojik damarlanma (tümör boyanması) görülmesi, sistemik ca bulguları veya kanamadan önce fokal nörolojik defisit ile beraber olması durumunda tümör zemininde gelişmiş İSH ekarte edilmelidir (28,58). Tanı için hematoma çevresini içeren biyopsi şarttır (58).

2. 5. 8. İlaçlara bağlı İSH'lar

İntraserebral kanama riskini arttıran ilaçlar; semptomimetikler, kokain, antikoagülanlar ve trombolitiklerdir. Semptomimetiklerden metamfetamin (oral, IV veya intranasal), talvin, pribenzamin, efedrin, metilfenidat, fensiklidin, pseudoefedrin, fenilpropanolamin'in İSH'ya neden olabildiği gösterilmiştir. Bu grupta kanama, daha genç ve normotansif hastada, ilacın kullanımını takiben saatler içinde, genellikle lobar ve multipl olmaktadır. Hastalar genellikle ilacın kronik kullanıcılarıdır. Fakat ilk kez alanlarda da görülmüştür. İlaçlara bağlı İSH'nın nedeni; ani tansiyon artışı veya birlikte bulunabilen vasküler malformasyonlardan çok vazospazma bağlı, ilaç kesimi ve steroid ile reversibl olan nonspesifik ve multifokal vaskülopatidir. Fenilpropanolamin'in İSH'ya neden olabilen dozu 75 mg'ın üzerindedir. Hipertansif kişilerde, MAO-inhibitörleri, metildopa, Beta-blokerler, oral kontraseptifler ve indometazin kullanımıyla birlikte daha fazladır. Küçük dozlarda nasal dekonjestan olarak kullanıldığı zaman İSH komplikasyonu bildirilmemiştir. Kokaine bağlı kanamalarda ise vaskülopati daha az önemli olup birlikte vasküler malformasyon oranı yüksek bulunmuştur. Kanamalar

lober ya da derin lokalizasyonlu olup çoğunlukla multipldir. Kanama kullanımının ilk saatlerinde ortaya çıkar (59).

2. 5. 9. Anevrizmaların neden olduğu İSH'lar

Geniş otopsi serilerinde İSH'lar %6.9 ile %22.1 oranında kanamış anevrizmalara, %18.6 oranında ise, kanamış AVM'lere bağlı olarak gelişir (62).

Anevrizmalar SAK yanında, parankim içine kanama yapabilirler. Anevrizma kanamasından sonra doku içine kanama %4 ile %25 arası bildirilmiştir. Bu oran BBT serilerinde %30-40, otopsi serilerinde %30-70 arasındadır (17). Özellikle, anterior kommunikan arter (ACoA) ve arteria serebri media (MCA) anevrizmaları parankim içine kanama yapabilir (Tablo 4).

Tablo 4. Anevrizmaya bağlı İSH'ların en sık izlendiği lokalizasyonlar (62).

Arter	Oran
A.serebri anterior ve A.kommunikan anterior	%41.8
A.serebri media	%31.6
A.karotis interna	%17.1
A.serebri anterior- perikallosal	%5.6
Vertebrobaziller sistem	%3.9

2. 5. 10.AVM ve Kavernöz anjiomun neden olduğu İSH'lar

Kriptik (okült) vasküler malformasyonlar, özellikle AVM ve kavernöz anjiomlar genç ve normotansif kişilerde önemlidirler. Sıklıkla konveksitede pial ve subependimal yerleşmekte (lober), hipertansif İSH'lara göre küçük ve gürültüsüz klinikle ortaya çıkma eğilimindedirler (63). Kavernöz anjiomlarda multipl olma ve ailesellik daha yüksek orandadır (25). Ancak kanama potansiyelleri AVM'lerden azdır (63).

2. 5. 11. Alkol kullanımı ile ilişkili İSH'lar

Son yıllarda, alkol alımı serebral inmeler için bir risk faktörü olarak anılmaya başlandı. Etanolün, kan basıncını yükselterek veya serebral damarlar üzerine toksik etkisiyle inmelere yol açtığı ileri sürülmektedir. Aşırı alkol alımı, kan basıncını, trigliserid düzeylerini, paroksizmal arteriyel fibrilasyonu ve kardiyopatiyi artırır. Alkole bağlı İSH'lar genellikle lobar olup süperior parietal lob ve posterior parietal alanlarda gelişir. Ancak alkolün hala hangi mekanizmayla, nasıl ve ne oranda İSH'ya yol açtığı tam olarak bilinmemektedir (64).

2. 5. 12. İSH'ya yol açan vaskülitler

Serebral vaskülitler, serebral damarlarda oluşan nekroz, anevrizmal dilatasyon ve lümen daralmasına neden olan inflamasyonlardır. Bu inflamasyon serebral damarlara özgü olduğu gibi, sistemik bir vaskülitin parçası da olabilir. Bunlar damar yırtılmasına sebep olup SAK veya İSH'ya yol açabilir (65).

2. 5. 13. Gebelik sırasında gelişen İSH'lar

Gebelikte gelişen hemorajik inme, bilinen gebelik komplikasyonlarından biridir. Değişik serilerde, İSH (%5-8) annelerin obstetrik olmayan ölüm nedenidir. BBT'den önceki dönemde olguların tanısı, sadece otopsiye dayandığı için birçok olgunun etyolojisi hakkında yeterli bilgi elde edilememiştir. Ancak önemli miktarda kanamanın nedeni; preeklampsi veya önceden varolan vasküler malformasyon gibi patolojilerden dolaydır. Eklampsi nedeniyle ölen hastaların %60'ında serebral kanamalar saptanmıştır. Bu kanamaların daha çok periventriküler ve peteşiyal olduğu görülmüştür. Ancak hipertansiyon ve albüminüri bulunan bir hastada etyolojiyi hemen eklampsiye bağlamamak gerekir. Bu bulguları olan hastaların %17'sinde kanamanın, bir AVM veya yırtılmış bir anevrizmaya bağlı olduğu görülmüştür (66).

2. 5. 14. Kafa travması sonrasında gelişen İSH'lar

Travmaya bağlı kafa içi kanamaları değişik serilerde, ekstradural (%11-24), ekstradural ve intradural (%7-11), subdural (%31-42), subdural ve intraserebral (%23-58), sadece intraserebral (%6-20) olabilir. Travmaya bağlı İSH tek veya sıklıkla multipl olur. Temporal lob travmatik hematomların (%70-80) en sık oturduğu yerdir. Daha az sıklıkla frontal ve parieto-okspital alanlarda gelişir. Ancak bazal ganglia, intraventriküler, beyin sapı ve serebellar bölgelerde de hematomlar gelişebilir. Hematomlar darbenin olduğu bölgede veya karşı tarafta (countre-coup) yerleşebilir. Travmadan sonra damar sistemi de etkilenerek, tıkanmalar, psödoanevrizmalar ve travmatik disseksiyonlar oluşabilir. Erken dönemde perivasküler alanda ödem ve genişleme, kronik dönemde ise doku kayıpları ve gliosis göze çarpar. Kafa travmalarından sonra, bir başka sorunda defibrilizasyon ve intravasküler koagülopatilerdir. Travmadan sonra hipofibrinojenemi, fibrine bağlı antijenler, faktör V ve faktör VIII azalmaları, trombositopeni, uzamış PTZ bulunabilir. Bu değişikliklerin ne oranda hematom oluşumuna veya büyümesine katkıda bulunduğu tam olarak bilinmemektedir (67).

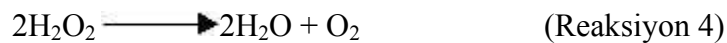
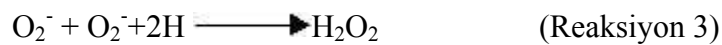
2. 6. İSH'ların Fizyopatolojisi

İntraparankimal hematom, serebral veya serebellar dokunun perfüzyonunu sağlayan kan damarlarının çeşitli nedenlere bağlı mekanik stres ve/veya yapısal bozukluklar sonucu rüptüre olmasıyla kanın parankim içinde birikmesidir (1).

Üç önemli etki oluşturur. Bunlar; 1-hematom volümünün kitle etkisiyle kafa içi basıncının artışı, 2-ödem, 3- serebral iskemidir. Hematomun oluşumundan sonra ortaya çıkan en önemli patoloji kitle etkisidir. Bu kan kitlesinin komşu dokularda oluşturduğu mekanik etkiyle mevcut kafa içi basıncını dahada artırmakta, buda serebral venöz dönüşü, serebral kan akımını ve serebral perfüzyon basıncını olumsuz yönde etkilemektedir (40).

İki türlü hematoma oluşmaktadır. Birincisinde, kortikal alandaki kontüzyonun parankim içine doğru kanama oluşturmasıdır. İkincisinde ise derin yapılarda primer oluşan hematomlardır. Çoğunlukla hematoma süperfisyalden başlayıp derin yapılara doğru inmektedir (68). Temporal ve frontal lobe hematomları tüm intraserebral hematomların %80-90'ını oluşturmaktadır (69). İntrakraniyal hematoma ve kontüzyonlar doğrudan beyne lokal kitle etkisi, kranial hipertansiyon ve sekonder metabolik değişiklikler ile etkili olmaktadır. Hematomun büyümesi ve etrafta ödemin genişlemesi önemli sorunlardandır. Deneysel çalışmalarda İSH'nin çevresinde hipoperfüzyon tesbit edilmiştir. Hematomun etrafında doku oksijen basıncıda yükselmiştir (111,112).

İskemik dokuda nöron ölümüne yol açan başlıca dört fazın olduğu deneysel olarak gösterilmiştir. Bunlar; inflamasyon, ödem, apoptoz ve nekrozdur. Bu fazlarda rol oynayan majör mediatörler intrasellüler sitozolik kalsiyumun (Ca^{++}) kontrolsüz yükselişi, serbest oksijen radikalleri (SOR) artışı ve asidozdur. Normal nöron işlevlerinde intrasellüler Ca^{++} 'un birçok önemli rolü vardır. Kanama sonrası oluşan iskemide Adenozin trifosfat fosfat (ATP) kaybı ile hızlı bir şekilde intrasellüler Ca^{++} artışı olur. Bu da nöron içinde Ca^{++} a bağımlı birçok enzimin aktive olmasına neden olur. Bu enzimler protein kinaz C, protein fosfataz, protein kinaz -II, fosfolipaz A₂ proteaz ve nitrik oksit sentetaz (NOS)'dır. NOS'un aktive olması ise nitrik oksidin (NO) ve SOR'lerin oluşmasına neden olur. Serbest oksijen radikalleri (SOR), iskemi, nörodejeneratif hastalıklar gibi birçok hastalığın patofizyolojisinde rol oynamaktadır. Başlıca üç çeşit SOR vardır; süperoksit anyonu (O_2^-), hidrojen peroksit (H_2O_2) ve hidroksil (OH^-) radikali. OH^- radikali ortamda serbest demir (Fe^{++}) varlığında oluşur ve çok reaktiftir (8,9,120).





Üç numaralı reaksiyon superoksit dismutaz (SOD) enzimi tarafından fizyolojik PH'da $2 \times 10^9 \text{ L mol}^{-1}$ hız sabitesi ile katalizlenir. Reaksiyon sonunda oluşan H_2O_2 , memeli hücrelerinde katalaz ve glutatyon peroksidaz (GSHPx) tarafından glutatyon redüksiyonu ile su ve moleküler oksijene detoksifiye edilir (Reaksiyon 4). Okside glutatyon da nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) varlığında glutatyon redüktaz (GR) ile redükte glutatyonla dönüştürülür (4).

Hidroksil radikalleri son derece aktif oksidanlardır. Bu radikaller hücrede lipid peroksidasyonu, protein oksidasyonu ve DNA hasarını başlatırlar. Superoksit radikalleri daha az reaktif olmakla birlikte yarı ömürleri daha uzundur ve Haber-Weiss reaksiyonu aracılığı ile hidroksil radikallerini oluştururlar (Reaksiyon 5). Bu reaksiyon Fe^{2+} , Cu^{2+} gibi iz metal iyonları varlığında daha hızlı ilerlemektedir (Fenton reaksiyonu). Beyin, ferrik demir (Fe^{3+}) açısından zengin bir organdır. Bu demirin büyük bir kısmı hemoglobin, myoglobin, aktif bölgesinde demir içeren enzimlerde veya ferritin gibi depo proteinleri ile transferrin gibi transport proteinlerine bağlı olarak bulunmaktadır. Bu şekli ile demir katalizör görevini yapamaz. Serbest demirin en önemli kaynağı ferritindir. NADH ve O_2^- , ferritindeki ferrik demirin indirgenmesini ve ferröz demir (Fe^{2+}) olarak salınmasını kolaylaştırmaktadır (Reaksiyon 9). Hidroksil radikali oluşumu için bir diğer yol ise O_2^- in beyindeki nöronal endotelial ve glial nitrik oksid sentaz (NOS) aracılığı ile sürekli oluşan ve bir gaz radikal olan nitrik oksid ($\text{NO}\cdot$) ile girdiği reaksiyondur. Bu reaksiyon ürünü peroksinitrittir (ONOO^-) (4).



Son derece hızlı gerçekleşen bu reaksiyonda ONOO^- oluşum hızı $6.7 \times 10^{-9} \text{ L. mol}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ olup diffüzyon sınırlıdır. Fizyolojik PH da ONOO^- derhal OH ve nitrojen dioksit (NO_2) parçalanır (Reaksiyon 7,8). Çok güçlü bir prooksidan olan ONOO^- , SOD ile reaksiyona girerek güçlü bir nitratlayıcı ajan oluşturur. Sonuçta hücrel proteinlerin tirozin kalıntılarının nitratlanması hücrel disfonksiyon ve ölüme yol açabilir. ONOO^- 'in iskemik beyin hasarındaki rolü son beş yıl içinde araştırılmaya başlanmıştır. Diğer yandan NO 'in hem serebral kan akımını artırıcı vazodilatatör rolü, hem de nöronal hasar yapıcı serbest radikal özelliği nedeniyle, iskemik nöron hasarındaki yeri konusunda çelişkili görüşler bulunmaktadır. NO 'in nöronal koruyucu şeklinde mi yoksa N-metil-D-aspartat reseptör aktivasyonu ardından hasar verici mediatör olarak mı rol oynayacağını radikalın redoks durumu tarafından belirleneceği öne sürülmektedir (4,109).

İntrasellüler Ca^{++} 'un artışı ile aktive olan enzimlere bağlı olarak gelişen SOR artışı nörondaki oksidatif stresin asıl nedenidir (8). NO , süperoksit anyonu ile birleşerek hidroksil (OH^\cdot) radikaline dönüşebilen peroksinitrit (ONOO^-)'e dönüşür. ONOO^- hücrede, protein aktivitesinin bozulmasına neden olur. Böylece yukarıda sözü edilen Ca^{++} 'a bağımlı enzimlerin aktivasyonu genel olarak SOR oluşumu, lipid peroksidasyonu ve protein yıkımına neden olarak nöronun harabiyetine yol açarlar. Hematom sonrasında iskemik dokunun lökositler tarafından infiltrasyonu ile mikroglia ve astrositlerden inflamatuvar cevabın önemli bir göstergesi olan sitokinler ($\text{TNF-}\alpha$, İntelökin-I) açığa çıkar. Bunun sonucunda inflamatuvar reaksiyon meydana gelir ve iskemik doku harabiyetini daha da arttırarak nöron ölümüne neden olurlar (8-9).

Sonuçta, fibröz doku ile çevrili içerisinde ölü kan hücrelerinin bulunduğu bir kavite ve hemosiderin içeren skar dokusu meydana gelir (1). Seri görüntülerle izlenen İSH olgularının %20-38'inin kanama sonrası 36 saat içinde genişlediği gösterilmiştir. Önemli bir kısmında bu olay 24 saat sonrasında gerçekleşmiştir. Özellikle hematom hacminin 25 cm^3 'ten büyük olduğu durumlarda hematoma ilk 6 saat içinde genişlemeye eğilimi olduğu görülmüştür (40).

2. 7. İSH'lerde radyoloji

İSH'ların klinik görünümü, fokal nörolojik defisitler ve kafa içi basınç artımının hakim olduğu diğer serebrovasküler olaylar ile benzerlik gösterebileceğinden tanının gerek anemnez gerekse fizik ve nörolojik muayene ile konulmasında güçlükler içerebilir. Klinik tablo hematomun ve eşlik eden ödemin boyutu ile paralellik göstereceğinden nöroradyolojik görüntülemelerden Bilgisayarlı tomografi (BT) ve Manyetik rezonans görüntüleme (MR) tartışılmaksızın yararlı tanı yöntemleridir. Tanı özellikle akut dönemde BBT ile konmaktadır. MRG, Manyetik Rezonans Anjiografi (MRA) ve kateter anjiografi etyolojiyi ortaya koymada yardımcı unsurlardır (76).

2. 7. 1. BBT

İyi bir teknikte elde edildiğinde akut dönemde 1cm'den küçük hematomları bile saptayabilen en güvenli görüntüleme yöntemidir. Hematom ister bazal ganglionda ister lobar olsun, akut dönemde BBT görünümü tipiktir. Düzgün sınırlı, yuvarlak veya oval, homojen hiperdens lezyon görülür. 55-90 HÜ (Haunsfield ünitesi) atenüasyon değerlerindeki pıhtının dansitesi normal beyinden belirgin şekilde fazladır. Bu yüksek dansite plazması çekilmiş pıhtıdaki yoğun hemoglobin konsantrasyonuna bağlı gelişmektedir. Ender durumlarda hastada pıhtılaşma bozukluğu veya derin anemi varsa akut hematom izodens veya hipodens görülebilir. Akut hematomun kitle etkisi minimaldir. Çevresindeki plazma birikimine bağlı ince hipodens bir halka belirir. Hematom boyutlarına göre ventriküler kompresyon, orta hat yapılarında şift, serebral, serebellar herniasyon gibi bulgular eşlik edebilir (74,75).

Tablo:5 BT’de hemoglobin yıkım ürünlerinin incelenmesi (74)

Zaman	Görünüm
Hiperakut (0-4saat)	Heterojen dansite hakimiyeti
Akut (5-72 saat)	50-100 HÜ. Minimal perihematomal ödem.
Subakut (4-21 gün)	Pıhtı likefiye oldukça dansite azalır ve rezorbe olmaya başlar. Hematomun çevresel kenarı ring tarzında kontrast tutar.
Kronik (18-64 gün)	Beyne göre hipodens. Kontrast tutulumu devamlılık gösterse de azalır.

3-4 gün içinde hematom çevresinde ödem gelişimi ile hipodens alan genişler. Ödem artımı ve kitle etkisi 3-7. günler arası maksimumdur. Hemoglobin moleküllerinin yıkım ve absorpsiyonu ile hematom dansitesi periferden başlamak üzere azalır. Bu olay ufak hematomlarda daha hızlı olup 2 cm’den daha küçük lezyonlar 2-2.5 hafta içinde tamamen izodens hale geçer. Büyük hematomların dansite azalımı 4-6 haftaya ulaşabilir. Geniş hematomlarda kitle etkisi de 4 haftaya kadar sürebilmektedir. Kronik döneme giren hematomda yine boyutlarına göre progresif olarak dansite azalımı devam eder ve hipodens görünüm oluşur. 3-6 ayda geriye kistik ansefalomalazi ve gliozis yanısıra komşu ventrikül ve subaraknoid mesafede atrofik değişiklikler kalır (76).

Kontraslı BBT tetkiklerinde, anormal kan-beyin bariyerine sahip yeni kapillerler hematom çevresinde kontrast madde ekstravazasyonuna neden olurlar. Erken subakut dönemde, boyanma periferel hipodens zonun iç kenarında olup santraldeki hiperdens hematom ile arasında da ince izodens veya hipodens bir alan vardır. 3-4 haftada çevredeki ödem geçtiğinde izodens veya hipodens merkez mevcut olup kitle etkisi kaybolmuştur (76) .

2. 7. 2. MRG

İSH'ların MRG görünümünü etkileyen birçok faktör vardır. Trombüsün evresi, kanama bölgesinin lokalizasyonu, vaskülarizasyon ve kan-beyin bariyeri bozukluğunun derecesi, kanama zemininde olası başka patoloji, uygulanan pulse sekansı ve manyetik alanın gücü başlıca etkenlerdir (76).

Kanın sinyal intensitesini belirleyen en önemli faktör, kan yıkım ürünlerindeki Fe^{++} 'in farklı evrelerdeki biokimyasal formlarının değişik manyetik özellikleridir. Akut dönemde (1-3 gün), dolaşımdan izole olan eritrositler içinde oksijenizasyonun durması sonucu hipoksi etkisi ile intrasellüler oksihemoglobin deoksihemoglobin haline döner. Paramanyetik etki gösteren intrasellüler deoksihemoglobin, T1W ve T2W'de hipointens olarak görülür (77).

Erken subakut dönemde hemorajiden itibaren 2-7. gün içinde deoksihemoglobin oksidatif denatürasyon ile intrasellüler methemoglobin haline döner. T1 ve T2 relaksasyon sürelerini kısaltan bu olay T1W kesitlerde hiperintensite, T2W kesitlerde ise hipointensite oluşturur. Bu olaylar periferden santrale doğru gelişmekte, santralde mevcudiyeti devam eden intrasellüler deoksihemoglobin T2W kesitlerde hipointens görülmektedir. Geç subakut dönemde, 5 gün-2 hafta içinde eritrositlerin yıkımı ile methemoglobin ekstrasellüler hale gelir. T1W ve T2W'de hiperintens görüntü oluşur. Kronik dönemde (4-6 ay), çevresinde hemosiderinle boyalı gliotik beyin olan kistik bir kavite şeklindedir. T1W'de hipointens, T2W'de ise hiperintensdir (76,77).

İSH'nın incelenmesinde demir'in farklı biokimyasal formlarına göre oluşturduğu sinyal değişiklikleri tabloda özetlenmiştir (Tablo 6).

Tablo 6. İSH'nın gelişiminde Fe⁺⁺'nin farklı biokimyasal formlarına göre oluşturduğu sinyal değişiklikleri (20,78).

HEMATOM GELİŞİM EVRELERİ (EVOLÜSYON) (1.5 T MRG için)

BİOKİMYASAL FORM	GÖRÜNME ZAMANI	KISA TR/TE	UZUN TR/TE
Oksihemoglobin (Hiperakut)	0-6.saat	İzo-hipointens	Hiperintens
Deoksihemoglobin (Akut)	6.saat-3.gün	İzo-hipointens	Hipointens
İntrasellüler methemoglobin (Erken subakut)	3.gün-1.hafta	Hiperintens	Hipointens
Ekstrasellüler methemoglobin (Geç subakut)	1.hafta- 1.ay	Hiperintens	Hiperintens
Ferritin/Hemosiderin (Kronik)	>1.ay	İzo veya hipointens	Hipointens

2. 8. İSH'ların Tedavisi

2. 8. 1. Tıbbi tedavi:

İSH'lı hastalarda sıklıkla vital fonksiyonlarda bozukluk, bilinç kaybı, kan basıncı değişikliği, kardiyak ve solunum ritminde bozukluk, fokal nörolojik defisit vardır. Acilen uygun oksijenizasyonun sağlanması, kesin tanı için BBT'nin çekilmesi, pıhtılaşma testlerinin yapılması gerekir. Pıhtılaşma testleri hastaların %7'sinde bozuk olarak tesbit edilir. Hastanın tanısı konduktan sonra tıbbi tedaviye geçilir. Bu tedavi tek başına veya cerrahi tedavi ile birlikte gerçekleştirilir.

1. Arteriyel hipertansiyon kontrol edilmeli, sistolik 160-170 mmHg, diyastolik ise 95-100 mmHg'nin üzerindeki değerler kontrollu olarak düşürülmelidir. Kan basıncının aşırı düşürülmesi beyinde perfüzyon bozukluğuna sebep olur.

2. İntrakranial basıncın düşürülmesi için; hiperventilasyon, ozmotik diürez (mannitol) veya ventriküler drenaj uygulanabilir. Steroidlerin faydası olmadığı yayınlanmışsa da, sıklıkla uygulamada kullanılmaktadır.

3. Nöbetlerin önlenmesi için sıklıkla difenilhidantoin tercih edilir,

4. Sıvı elektrolit dengesi korunur,

5. Kanama diatezi varsa kontrol altına alınır,

6. Günlük kalori ihtiyacı hesaplanarak idame ettirilir (17,79) .

2. 8. 2. Cerrahi tedavi:

İSH'lı hastalarda asıl problem, cerrahi tedavinin hangi olgularda seçilmesidir. Cerrahi tedavi uygulamak için iki geçerli neden olmalıdır. Birincisi hematomun kitle etkisi yaşamı tehdit ediyor mu? İkincisi ise hematomun boşaltılması çevredeki dokunun hasarını önler mi? Nath ve arkadaşları tarafından yapılan deneysel çalışmada hematom çevresindeki dokuda iskemik değişikliklerin olduğu ve bunun tamamen hematom volümüyle ilgili olduğu gösterilmiştir (68). Nehls ve arkadaşları ise kaudat nükleusdaki kalıcı hematomların etkisinin geçicilerden çok fazla olduğunu, cerrahi boşaltmanın oluşacak beyin hasarını azaltacağını savunmuşlardır (80).

Bu bilgiler ışığında cerrahi kararı etkileyecek faktörler şunlardır:

1. Hastanın nörolojik durumu,
2. Hematomun büyüklüğü,
3. Hematomun lokalizasyonudur (8).

Hastaların nörolojik durumu Glaskow koma skoru (GKS)'na göre değerlendirilir. GKS'sı 13-15 olan uyanık hastalarda ve GKS'sı 3-5 olan ağır komatöz hastalarda cerrahi tedavinin yararı yoktur. GKS'sı 13-15 olanlarda genellikle küçük hematomlar vardır. Bu nedenle cerrahiye gerek yoktur. GKS'sı 3-5 olan komatöz hastalarda ise ağır beyin hasarı olup hematomun boşaltılması herhangi bir yarar sağlamaz. Cerrahi tedavi, tipik olarak stupor veya semikomadaki yani GKS'sı 6-12 olan hastalarda tıbbi tedaviye üstündür. Bu arada karşımıza diğer bir grup hasta çıkmaktadır. Bunlar kanamanın başında nörolojik olarak daha iyi olan ve sekonder bozulma gösteren hastalardır. Bu geç bozulma, hematom büyümesi, hidrosefali, beyin ödemi, veya metabolik bozukluğa bağlı olabilir. Yeniden kanama nadirdir ve genellikle 6 saat içinde olur. Bu hastalarda beyin dokusu fonksiyonu ilk kanamadan sonra korunduğu için, cerrahiden fayda görebilirler ve acil cerrahi gerekir. Bu nedenle iyi hikaye almalı, klinik bir bozulma olup olmadığı iyi sorgulanmalıdır. Hematomun büyüklüğü 30-40 ml'nin üzerinde olanlar cerrahiye

uygundur. Posterior fossada 3 cm büyüklüğünde, 4. ventriküle bası yapıp hidrosefaliye neden olan hematomlar da cerrahiye uygundur. Supratentorial ve infratentorial kanamalarda değişik cerrahi yöntemler uygulanmaktadır. Supratentorial kanamalarda cerrahi yaklaşım olarak Burr-hole ile basit aspirasyon, kraniotomi ile hematom boşaltılması, endoskopik boşaltma ve stereotaktik aspirasyon kullanılmaktadır. İnftratentorial kanamalarda ise cerrahi tedavi olarak suboksipital kraniotomi ile stereotaktik cerrahi ile trombolitik tedavi eşliğinde veya trombolitik tedavi olmaksızın serebellar hematomun total çıkarımı sağlanmakta, 4. ventrikülde hematom varsa ventrikülostomi veya eksternal ventriküler drenaj ile ventrikül içindeki hematom boşaltılmaktadır. Morgenstern ve arkadaşlarının supratentorial kanamalarla ilgili yaptıkları randomize çalışmada cerrahi tedavi ile medikal tedavi arasında 6 aylık mortalite oranları açısından fark bulunamamıştır (8).

M. Zuccarello ve arkadaşlarının (81) yayınlanan çalışmaları, üç merkezli bir çalışma olup supratentorial kanamalarda tıbbi ve cerrahi tedavi etkinliğini karşılaştırmayı hedeflemiştir. Bu çalışmanın amacı, ilk 24 saat içinde hastaları tedavi etmek ve randomizasyondan sonraki 3 saat içinde cerrahi girişim yapmaktır. 20 hastanın İSK volümü 10 cm³'den küçük olup GKS'sı 5-15 arasındadır. 9 hastaya cerrahi, 11 hastaya da tıbbi tedavi uygulanmıştır. Cerrahi girişim uygulanan hastalardan 5 tanesine kraniotomi, 4 hastaya ise hematom yatağına ürokinaz (ÜK) verilip stereotaktik hematom boşaltımı yapılmıştır. Cerrahi grupta ortalama İSK volüm azalması -26ml, tıbbi tedavi uygulanan grupta ise 0ml olarak bulunmuş, 3 aylık prognoz incelendiğinde ise cerrahi grupta GKS'sı değerleri tıbbi gruba göre anlamlı derecede iyileşmiş olarak bildirilmiştir (p=0.04). Bu çalışmanın sonucunda ilk 3-6 saatler içinde hematomun boşaltılması seçilmiş olgularda daha yararlı olacağı sonucuna varılmıştır. Çapı 3 cm'den büyük olan serebellar kanamalı hastalarda yapılan çalışmalarda cerrahi tedavinin kliniği düzelttiği, beyin sapı kompresyonunu ve hidrosefaliyi engellediği gösterilmiştir. Bu nedenle geniş serebellar kanamalarda veya 4. ventrikül obstrüksiyonu olan durumlarda cerrahi girişim olabildiğince hızlı uygulanmalıdır. Bu hastalarda tıbbi tedavi çoğunlukla başarısızdır. Ancak daha küçük ve beyin sapı kompresyonu olmayan serebellar kanamalı hastalarda tıbbi tedavi daha iyi sonuç verir (8,80).

Yeni cerrahi yaklaşımlar olarak bir burr-hole üzerinden basit aspirasyon yöntemi, kraniotomiye göre daha az mortalite ile birlikte daha az invaziv bir girişimdir. BBT eşliğinde aspirasyon teknikleri ve trombolitik infüzyon uygulanması bir çok araştırmacı tarafından kullanılmakla birlikte yeniden kanama riski taşıyabilmektedir. Bu yöntemin ventriküler kanamalarda daha başarılı olduğu bildirilmiştir. Son yıllarda endoskop ile hematoma boşaltılabilmektedir. İlk bulgulara göre bu tedavinin sonuçları, seçilmiş vakalarda tıbbi tedaviden daha iyidir (8,81).

Trombolitik tedavide denenen streptokinaz (SK) ve ürokinaz (ÜK) trombusün çözülmesinde etkin olduğu görülmüştür (80,81,82). Koroner ve serebral tromboembolik rahatsızlıklarda kullanılan bu maddeler eksojen plazminojen aktivatörleridir (83,84). Bunların sistemik kullanımları sırasında sekonder kanamaların olabilmesinden dolayı güvenli bulunmamışlardır (85,86,87).

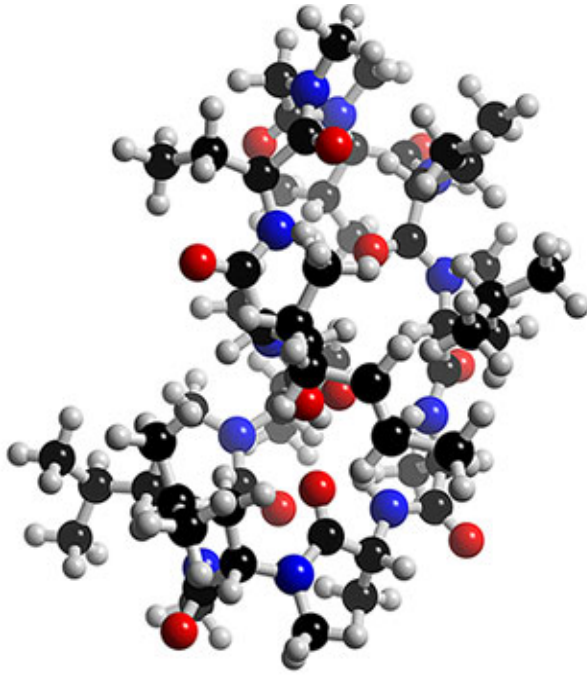
2.9 Prognoz

İntraserebral hemorajilerde hem mortalite yüksektir, hem de kurtulan hastalarda genel olarak ağır sekel kalır. Hastaneye yatırılan hastaların ancak %10'u ilk bir ay içinde tamamen düzelmektedir. Bazı hastalarda takibeden aylarda da düzelme olur. Ancak oranı azdır. Uygulanan konvansiyonel cerrahi tedaviler ile büyük hacimli hematomların mortalitesi azalmaktadır. Ancak morbidite ve sekel oranı artmaktadır. Endoskopik stereotaktik yöntemler ise tersine mortaliteyi düzeltmeden fonksiyonel düzelme oranını artırmaktadırlar. İSH'ların henüz etkin medikal tedavisi olmayıp çabalar ödem gibi komplikasyonların önlenmesi üzerine yoğunlaşmıştır. İntraserebral hematomlarda toplam mortalite çok çeşitli nedenlere bağlı olarak değişmekle beraber %26-60 arasındadır. Bir aylık mortalite populasyon serilerinde % 44-51 arasında olup, hastane kökenli serilerde %20'yi geçmez. Mortalitenin azalma eğilimi göstermesinin nedeni tedavinin giderek etkinleşmesi değil, CT aracılığıyla küçük ve iyi prognozlu hematomların daha yüksek oranda tanınmasıdır. Mortaliteyi artıran nedenler: ileri yaş, inkontinans, antikoagülan kullanımı zemininde gelişmesi, kronik alkolizm, orta hat şifti oluşu ve derecesi, ventriküllere kan geçmesi ve geçen kanın miktarının fazlalığı,

hiperglisemi, hematoma boyutu ve hipertansif hematomlarda pons veya putaminal lokalizasyondur. Erken devrede İSH mortalitesi serebral infarktlara göre daha fazladır. Ancak bir yıllık mortalite hızları farklıdır (81,101).

Akut devrede önemli prognostik parametreler prezentasyon anındaki bilinç durumu, hematomun yerleşim yeri ve çapıdır. Birinci ay süresince mortalitenin en büyük belirleyicisi hematomun hacmidir. Ancak kronik devrede işlevsel yetersizlik derecesi ve yaş önem kazanmaktadır. Serebellar hematomlarda vermiste yerleşim ve 3cm'den büyük boyut, pons hematomlarının 1cm'den büyük olması ve hastanın ilk 6 saatte komaya girmesi durumunda mortalite yüksektir. 3 cm³'den büyük pons ve 30 cm³'den büyük hacimli serebellar hematomların mutlak mortal olduğu gösterilmiştir. Talamus hematomlarında boyut, başlangıçtaki bilinç durumu ve hidrocefali varlığının kötü prognoz ile birlikte olduğu ancak; yaş, lateralizasyon, ventriküle geçiş ve orta hat şiftinin prognostik değer taşımadığı bildirilmiştir. Başlangıçtaki bilinç durumunun prognostik değerinin en fazla olduğu hematoma lokalizasyonu talamustur. Talamus ve kaudat hematomlar kolayca ventriküle doğru genişleyebilirler ve bu durum prognostik değer taşımaz. Ancak putaminal hemorajilerde ventrikül sistemine kan geçmişse kötü prognostik değer taşır. Putaminal hematomlarda ayrıca başlangıçtaki bilinç durumu ve hidrocefali de önem taşımaktadır. Lober hematomlarda 60 cc'den fazla boyut kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir. Antikoagülasyon zemininde gelişen kanamalarda orta hat lokalizasyonu, ventriküllere geçiş, koma, ilave kanama risk faktörlerinin bulunması (travma veya hipertansiyon gibi) kanama anındaki PTZ değerinin yüksek oluşunun kötü prognostik değer taşıdığı belirtilmiştir (21,101,104,108).

2. 10. 1 Siklosporin-A



Şekil 1:Siklosporin A'nın kimyasal yapısı (113).

Tolyocladium inflatum Gams adlı fungustan elde edilen, 11 amino asitli, siklik bir polipeptiddir. Kimyasal formülü $C_{62}H_{111}N_{11}O_{12}$ 'dir. Halen kullanılan immunosupresif ilaçların etkisi en yüksek olanıdır. Antijenin tanınmasını izleyen otoimmün cevabın erken basamaklarını önleyerek immünosupresyon yapar. Daha önceden gelişmiş bir otoimmün cevabı veya gelişmiş red reaksiyonunu tedavi edemez, fakat gelişmeden önce verilerek cevabın veya reaksiyonun oluşmasını önler. İndükleyici/yardım edici ($CD4^+$) alt tipi T lenfositlerini selektif bir şekilde inhibe eder, çoğalmasını ve farklılaşmasını engeller (89).

Olgun T lenfositleri üzerinde etkisizdir. Bu nedenle antijen sataşmasından (örn: allojenik transplantasyondan) sonra mümkün olduğu kadar erken, tercihen 24 saat içinde uygulanmaya başlanılmalıdır (89).

İmmünoşüpresif etkisinin üç önemli özelliği vardır:

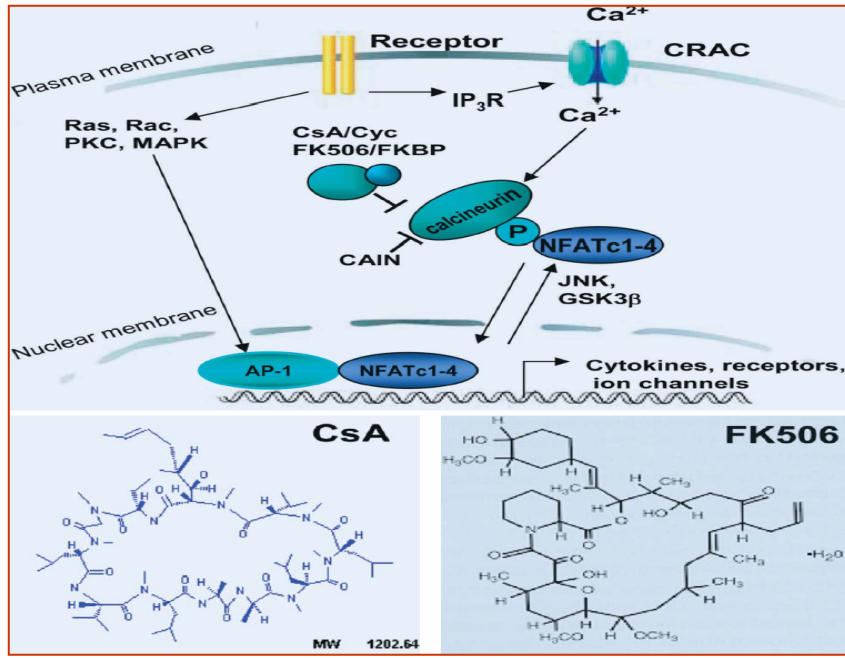
- i) Süpresör lenfositlerin ($CD8^+$) fonksiyonunu bozamaz, $CD4^+$ ler tarafından yapılan ve $CD8^+$ leri indükleyen lenfokinlerin yapımına dokunmaz,
- ii) Benzer diğer ilaçların aksine miyelosüpresyon yapmaz,
- iii) Doğal öldürücü lenfositleri (NK) inhibe etmez.

Makrofajlar üzerindeki inhibitör etkinliği yetersiz derecede olduğundan, bu hücreleride baskılamak için prednizolon ile birlikte kullanılır. T hücresine bağlı antijenlerin yaptığı mitojenik etkinliği, interlökin-2 (İL-2), İL-2 reseptörü, İL-3, İL-4, Tümör nekrotizan faktör-alfa (TNF- α) ve gama interferon gibi immün sistemin bir çok düzenleyici proteininin yapımını azaltır. Geç oluşan duyarlılık reaksiyonlarını güçlü bir şekilde inhibe eder. B lenfositlerinin antikor üretimini ve kemik iliğinde granülosit-koloni stimüle edici faktör üretimini azaltır (61,89,125).

İmmünoşüpresif ve ikincil nöronal hasarı önleyici etkisini $CD4$ tipi T lenfositlerinde, T lenfositleri reseptörünün antijenle uyarılması ile başlatılan sinyalleme kaskadı basamaklarından birini oluşturan ve Ca^{++} a bağımlı bir enzim olan kalsinörini selektif bir şekilde inhibe ederek gösterir. Bunun için siklosporin'in önce, sitoplazmik bir reseptör olan siklofiline bağlanması gerekir. Siklofilinler, "peptidil prolin sis-trans izomeraz" (rotamaz) etkinliği gösteren ve hücre çoğalmasına katkıda bulunan, prolinli proteinlerin uygun bir üçüncül yapı kazanmalarını sağlayan enzimlerdir (89).

Siklofilin ile birleşip siklosporin-siklofilin kompleksi oluşturan siklosporin A, kalsinörün yada protein fosfataz 2B denilen fosfatazı inhibe eder. Kalsinörün bir defosfataz enzimi olup NFAT (aktive T hücrelerinin nükleer faktörü) adlı ve inaktif durumda sitoplazmada bulunan faktörden fosfat gruplarını koparır ve etki yeri olan hücre çekirdeğine girmesini sağlar. NFAT, çekirdekte interlökin-2 geninin körükleyici bölgesindeki bağlanma yerine bağlanarak gen transkripsiyonunu ve böylece İL-2 üretimini artırır. Bu olay zincirinde siklosporin, mitokondri membranında yer alan membran potansiyeli transport poru (MPTP)'nu inhibe ederek hücre içine Ca^{++} girişini engeller. Böylece Ca^{++} bağımlı kalsinörün inhibisyonu, İL-2 üretimini engelleyerek

antijenik uyarının İL-2 aracılığı ile T lenfositlerinde etkinlik artması ve proliferasyonu artırır. İntraselüler Ca^{++} düzeyinin artması hücre hasarına neden olmaktadır (106,115). Siklosporin-A, MPTP'nu inhibe ederek hücre içi Ca^{++} düzeyini düşürür ve hücre ölümünü engeller (89). Eldeki tüm veriler, siklosporin'in spesifik olarak ve reversibl bir biçimde lenfositler üzerinde etkin olduğunu göstermektedir. Sitostatik ajanların aksine hemopoezisi deprese etmemekte ve fagositik hücrelerin işlevleri üzerinde de etkisi bulunmamaktadır (90).



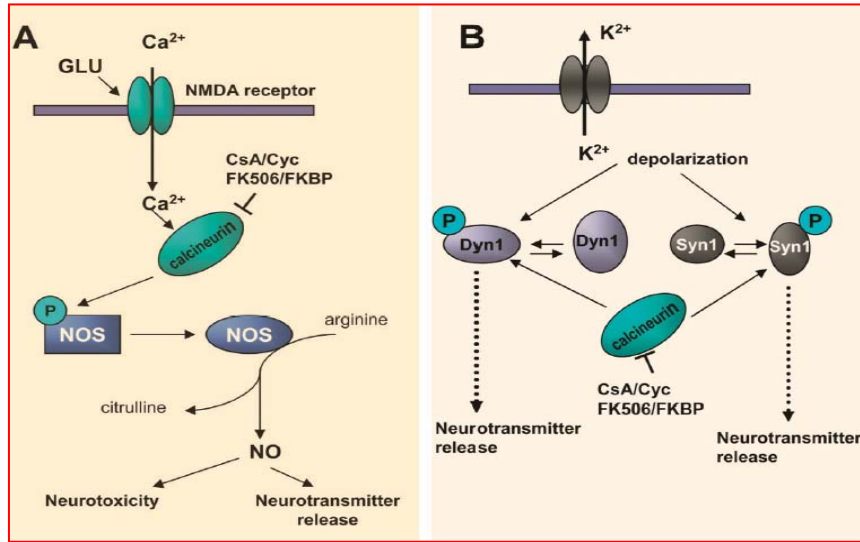
Şekil 2: Siklosporin-A'nın moleküler yapısı ve etki mekanizması (14,125).

Siklosporin mide barsak kanalından kısmen absorbe edilir. Plazmada lipoproteinlere bağlanmış olarak taşınır, reseptör-aracılı endositozla düşük dansiteli lipoprotein (LDL) reseptörü taşıyan hücrelere girebilir. Karaciğerde metabolize edilmek suretiyle elimine edilir. Metabolitleri büyük ölçüde safra ile itrah edilir. Siklosporinin terminal safhadaki yarılanma ömrü uygulanan miktar tayini yöntemine ve ölçüm yapılan gruba göre önemli değişkenlik gösterir. Terminal yarılanma ömrü 6.3 saatten (sağlıklı gönüllülerde) 20.4 saate (ağır karaciğer hastalarında) kadar değişir (90).

Klinikte başlıca üç endikasyon grubunda kullanılır;

- i) Allojenik organ transplantasyonunda red reaksiyonunun önlenmesinde,
- ii) Kemik iliği transplantasyonundan sonra gelişebilen Graft Versus Host Reaksiyonu (GVHR)'nin önlenmesi ve gelişmişse tedavisinde,
- iii) Otoimmün hastalıkların tedavisinde.

Yan etkileri kronik kullanım ile nefrotoksisite, tromboembolizm, hepatotoksisite ve hipertansiyondur. Daha az ciddi olanlar ise gingiva hiperplazisi, hirsutizm, hiperürisemi, hiperkolesterolemi ve LDL kolesterol düzeyini yükseltmesidir. İatrojenik kanser riskini azda olsa artırır (90).



Şekil 3: CsA 'nın calcineurin ve NOS 'a etkisi (14)

Kalsinörin bir defosfataz enzimidir. CsA kalsinörüne inhibe ederek NOS enziminin defosforile olmasını önler. Böylece nörotoksik etkisi olan ve nörotransmitter salınımında rol oynayan NO oluşumu engellenmiş olur (şekil:3) (14).

2.10.2 Deferoksamin (DFO)

Deferoksamin (DFO) 2 değerlikli Fe, Cu, Zn ve Ca gibi iyonlarla kompleks oluşturma sabiteleri 10^{14} 'dür. Kimyasal formülü $C_{25}H_{48}N_6O_8$ 'dir (114). 1 gr DFO teorik olarak 85 mg ferri iyonu bağlar. Sağlıklı gönüllülerde 10 mg/kg DFO intramusküler enjeksiyondan 30 dakika sonra 15.5 $\mu\text{mol/l}$ (8.7 $\mu\text{g/ml}$) olan doruk plazma konsantrasyonları ölçülmüştür. Kelat oluşturma özelliği nedeniyle DFO plazma yada hücrelerde bulunan serbest demiri (Fe^{++}) alarak ferrioksamin (FO) kompleksi oluşturabilir. İdrardaki FO atımı plazmadaki demiri yansıtır. DFO transferindeki, hb deki veya hem içeren diğer maddelerdeki demiri uzaklaştırmaz. DFO demirin idrar ve gaita ile atılmasını artırır ve böylece organlardaki patolojik demir birikintilerini azaltır. DFO terminal yarılanma ömrü 6 saattir. DFO ortalama günlük dozu 20-60 mg/kg arasındadır. Yapılan çalışmalarda sistemik DFO verilmesine İSH'dan 2 ve 6 saat sonra başlanıldığında aynı taraf korteks ve bazal ganglionlarda 3. gün sonrası beyin ödeminin azaldığı, DFO tedavisine 24 saat sonra başlanıldığında ise, ödem üzerine fazla etkili olmadığı tesbit edildi (73,91).

Normal nöron fonksiyonları için gerekli olan mediatörlerin İSH sırasındaki kontrolsüz yükselişleri hücrelerde hasara yol açmaktadır. İSH sonrası demir (Fe^{++}) birikimi günler içinde özellikle kortikal kan damarları çevresinde görülür. Demir aşırı yükü serbest oksijen radikalleri (SOR) oluşumunu ve buna bağlı nöron hasarını artırır. SOR iskemi, nörodejeneratif hastalıklar gibi birçok hastalığın patofizyolojisinde rol oynamaktadır. Serbest demir varlığında oluşan OH^{\cdot} radikalidir. Ayrıca H_2O_2 'nin toksik etkilerini göstermesi için de serbest demire ihtiyacı vardır. İşte DFO serbest demirin ortamda aşırı birikimini engelleyerek SOR'un birtakım olumsuz etkilerini önlemektedir (4,8,130).

3.GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma Gaziantep Üniversitesi Etik Kurulundan izin alınarak deney hayvanları araştırma laboratuvarında yapılmıştır. Çalışmada 250-300 gr ağırlığında Wistar cinsi erkek sıçanlar kullanılmıştır. Sıçanlar standart hayvan yemi ve su ile beslenip $21\pm 1^{\circ}\text{C}$ oda sıcaklığında 12 saat aydınlık, 12 saat karanlık siklusunda tutulmuşlardır.

3. 1. Gruplar

İSH oluşturulduktan sonra, akut dönemde oluşabilecek fizyopatolojik değişiklikleri incelemek için gruplar 1. ve 2. gruplar 9, 3. ve 4. gruplar ise 10 adet denekden oluşturuldu. Toplam 38 adet olmak üzere 4 gruba ayrıldı.

I. Grup: İSH oluşturulduktan 30 dakika sonra, 20 mg/kg intraperitoneal olarak Siklosporin-A ve 100 mg /kg deferoksamin uygulanan daha sonra 10 mg/kg/gün 1×1 Siklosporin-A ve 100 mg /kg dozunda 2×1 deferoksamin ile 3 gün tedaviye devam edilen 72 saat sonra beyin dokuları alınan grup.

II. Grup: İSH oluşturulduktan 1 saat sonra, 20 mg/kg intraperitoneal olarak Siklosporin-A ve 100 mg /kg deferoksamin uygulanan daha sonra 10 mg/kg/gün 1×1 Siklosporin-A ve 100 mg /kg dozunda 2×1 deferoksamin ile 3 gün tedaviye devam edilen 72 saat sonra beyin dokuları alınan grup.

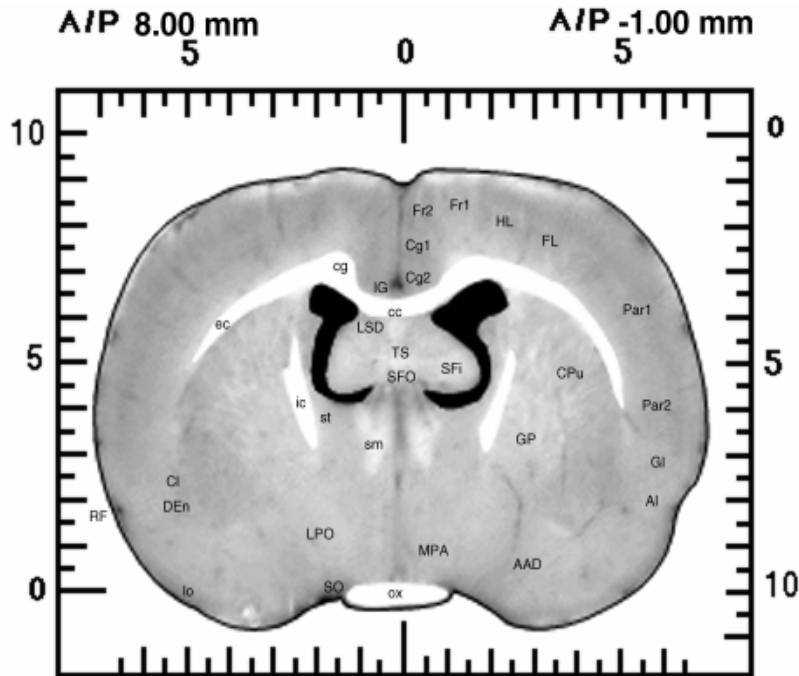
III. Grup: İSH oluşturulduktan 4 saat sonra, 20 mg/kg intraperitoneal olarak Siklosporin-A ve 100 mg /kg deferoksamin uygulanan daha sonra 10 mg/kg/gün 1×1 Siklosporin-A ve 100 mg/kg dozunda 2×1 deferoksamin ile 3 gün tedaviye devam edilen 72 saat sonra beyin dokuları alınan grup.

IV. Grup: İSH oluşturulduktan sonra profilaktik antibiyotik dışında herhangi bir tedavi uygulanmayan ve 72 saat sonra beyin dokuları alınan kontrol grubu.

Bütün deneklere cerrahi girişim öncesi profilaktik olarak 3. kuşak sefalosporin 50 mg/kg/gün intraperitoneal olarak yapıldı.

3. 2. Cerrahi girişim

Denekler bir gece önceden aç bırakılıp, 10 mg/kg ketamin hidroklorür (Ketalar®, %5'lik Solüsyon, Parke-Davis lisansı ile Eczacıbaşı İlaç Sanayi, Levent, İstanbul) intraperitoneal olarak yapıldı. Anestezi altındaki sıçanlar prone pozisyonda dört ekstremitelerinden tesbit edilip baş kısmı tıraş edildikten sonra deneysel stereotaksik çerçevede (Stereotaxic frame manufactured by David Kopf Instrumentes, Tujunga, California) tesbit edildi. Polivinilpirolidon iyod (polyod %10'luk solüsyon) ile saha temizliği yapıp steril örtüldükten sonra İSH oluşturmak için gerekli koordinatlar Pellegrinon'un stereotaksik atlasına göre seçildi (76).



Şekil 6: Pellegrinon'un stereotaksik atlasından alınan sıçan beyni'nin koronal kesiti (93).

Bunun için orta hat boyunca oksipitofrontal 1.5 cm'lik cilt insizyonu yapılarak bregma ve lambda ortaya kondu. Sağ tarafta sagittal sütün 4 mm lateralinden ve koronal sütün 1.5 mm önünde yüksek devirli drill kullanılarak bir adet burr-hole açıldı. Bu arada denekten steril olarak intrakardiak kan alındı. Bekletilmeden açılan holden 20°'lik lateral açı ile dura yüzeyinden 5 mm derine tüberkülin iğnesi kullanılarak 0.2 ml otolog kan 4 dakika içerisinde enjekte edildi. Bu yöntem iğne geri çekilirken iğne hattı boyunca sızıntı olmasını önlemek amacıyla uygulandı. İşlem tamamlandıktan sonra burr-hole bone-wax ile kapatıldı. İnsizyon 3-0 ipek ile suture edildi. Denekler uyandıktan sonra, herbirini 10'ar denek'in oluşturduğu, 12 saat aydınlık/karanlık siklularda kaldıkları ve her grubun kendisine ait standart sıçan yemi ve su ihtiyacını karşılayabileceği kafeslere yerleştirildi.

Gruplardaki denekler 72 saat takip edildikten sonra yüksek doz (50mg/kg) ketamin Hidroklorür İM. verilerek sakrifiye edildi. Zarar vermeden histopatolojik inceleme için beyinleri alınıp %10'luk formol solüsyonu içerisinde üç gün süreyle fiksasyon amacı ile bekletildi. %10'luk formaldehit ile fikse edilmiş beyin dokularından önden arkaya doğru 3'er mm kalınlığında kesitler alındı. Alınma sıralarına göre kodlandı. Kapalı doku takip cihazında rutin doku takibinden sonra parafin bloklara gömülen dokular dondurulup lam üzerinde 4'er mikronluk kesitler alındı Deparafinizasyonu takiben Hematoksilen Eozin (HE) ile boyanarak ışık mikroskopunda değerlendirildi.

3.3 İSTATİSTİKİ YÖNTEM

Veriler Windows XP home işletim sisteminde SPSS for Windows Release 11.0 istatistik programında non-parametrik testlerden "Kruskal Wallis Varyans Analiz Testi" kullanılarak değerlendirildi. Gruplar arası farklılıklar ise yine non-parametrik testlerden "Mann-Withey-U" testi ile yapıldı. Sonuçlar ödem, nekroz ve inflamasyonun olup olmamasına göre var (1) veya yok (0) olarak değerlendirildi.

4. BULGULAR

Cs-A ve DFO ile tedavi edilen tüm gruplarda, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ödem formasyonunda azalma görülürken nekroz ve inflamasyon parametrelerinde anlamlı değişiklik görülmedi. Bütün gruplar ele alındığında (Kruskall-Wallis Varyans Analizi) kontrol grubuna göre tüm gruplarda ödem parametresinde anlamlı oranda iyi yönde azalma görülmüştür ($p < 0.05$). Gruplarda ödem formasyonunda azalma görülürken nekroz ve inflamasyon parametrelerinde belirgin fark görülmemiştir ($p > 0,05$).

4. 1. Makroskobik bulgular

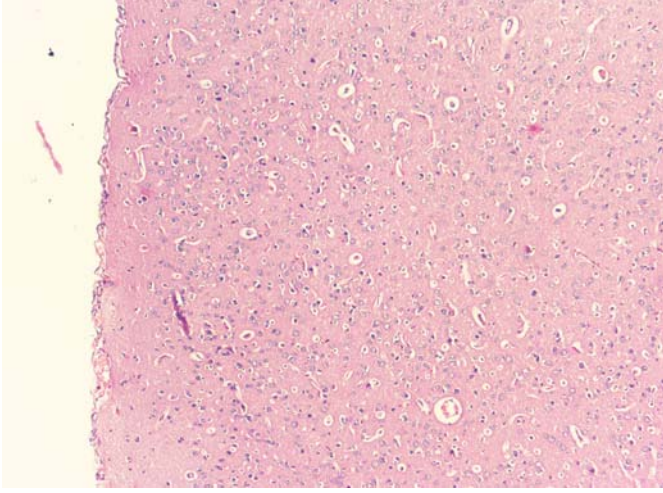
Çalışmamızda toplam 38 denek kullanıldı ve 72 saat izleme alındılar. Çalışmamızda deneklere ait beyin kesitlerinin makroskobik incelemesinde hematom çapları gözönüne alınmadı. Deneklere ait beyin kesitlerinin makroskobik incelemesinde uygun hematom modelinin oluştuğunu gözledik (Şekil 7).



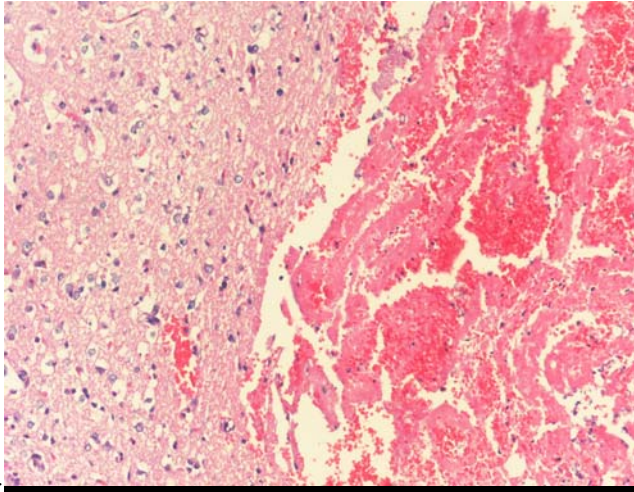
Şekil 7: 2. gruba ait 8. denek, beyin koronal kesitinin makroskobik görünümü

4. 2. Histopatolojik bulgular

Usulüne uygun olarak hazırlanan kesitlerin mikroskopik incelemesinde, gruplara dahil edilen tüm deneklerin karşı hemisferleri de kontrol amacıyla mikroskopik incelemeye alındı. Kontrol kesitlerinde düzenli aksonal uzanımlar, astrositler ve ganglion hücreleri mevcuttu, anormal bir bulguya rastlanılmadı (Şekil 8,10,12,14).



Şekil 8. I. grup 8. denekte, karşı hemisferde düzenli aksonal uzantılar ve nöronların görüldüğü normal özellikte mikroskopik görünüm (H.E.x100)



Şekil 9. I. grup 8. denek mikroskopik kesitlerde, taze kanama alanları ve inflamasyon dikkati çekmektedir (H.E. x 200)

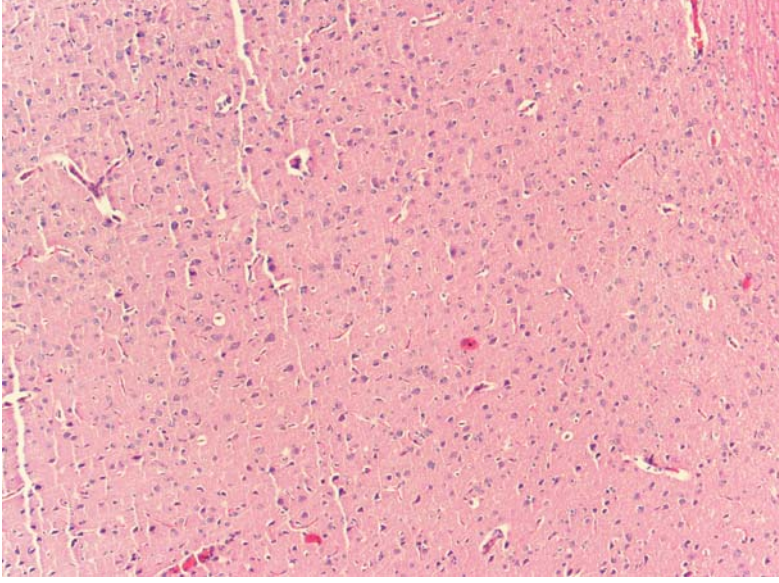
İSH oluşturulduktan sonra, ilk 30. dakikada intraperitoneal olarak 20 mg/kg Siklosporin-A ve 100mg/kg deferoxamin uygulanan, 3 gün boyunca 10 mg/kg/gün 1×1 Siklosporin-A ve 2 ×1 100mg/kg deferoxamin ile tedaviye devam edilen I. gruptaki deneklere ait preparatların yapılan mikroskopik incelemelerinde diğer gruplara göre hematoma çevresinde ödemin hafif olduğu veya hiç olmadığı gözlemlendi (Şekil 9).

Tablo 7: Grup I'deki ödem, nekroz ve inflamasyon bulguları.

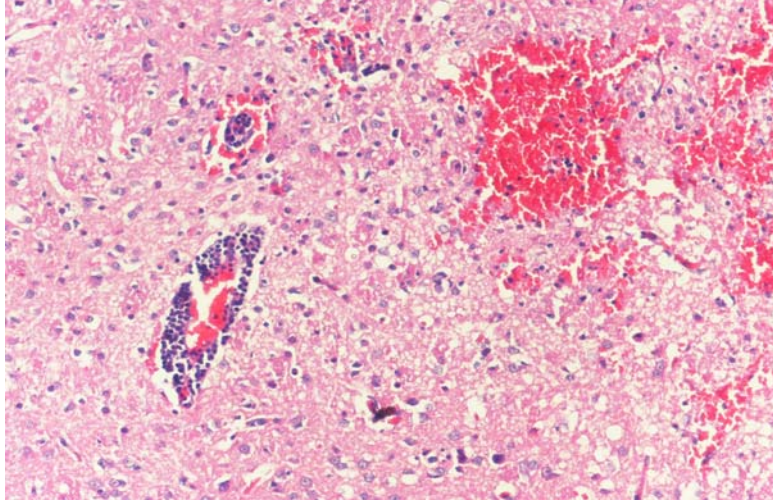
Denekler (n=9)	Ödem (%33.3)	Nekroz (%22.2)	İnflamasyon (%55.5)
1	1	0	1
2	1	0	1
3	0	1	0
4	0	0	0
5	0	1	1
6	0	0	0
7	1	0	1
8	0	0	1
9	0	0	0

0: yok **1:** var

II. gruba (İSH oluşturulduktan 1 saat sonra aynı doz ve uygulama şekli ile tedavi edilen deneklere) ait beyin kesitlerinin mikroskopik incelemesinde, hematoma çevresindeki ödemin I. gruptakilere oranla bazı deneklerde daha belirgin olduğunu, inflamasyon ve nekrozunda hafif artmış olduğu ancak anlamlı olmadığı görüldü (Şekil 10,11).



Şekil 10. II. grup 3. denekte karşı hemisferdeki, astrosit, ganglion hücreleri ve vasküler yapıların normal görünümü (H.E.x100).



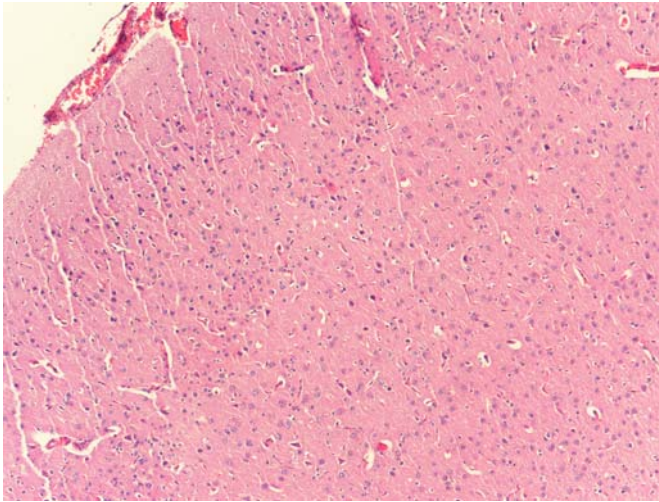
Şekil 11. II. grup 3. denekte taze kanama, hafif ödem, perivasküler lenfositik inflamatuvar hücre infiltrasyonu görülmektedir (H.E.x200).

Tablo 8: Grup II'deki ödem, nekroz ve inflamasyon bulguları

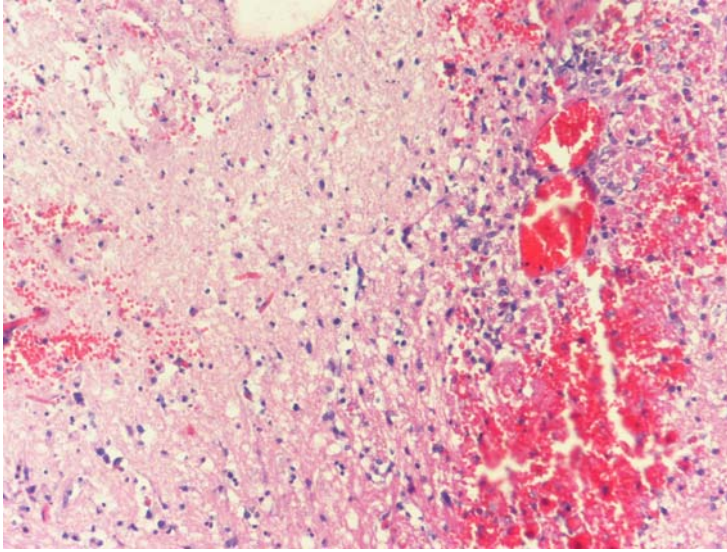
Denekler (n=9)	Ödem (%44.4)	Nekroz (%44.4)	İnflamasyon (%77.7)
1	0	0	1
2	0	0	1
3	1	0	1
4	1	0	0
5	0	1	1
6	0	1	1
7	1	0	0
8	1	1	1
9	0	1	1

0: yok 1: var

III. gruptaki deneklerin mikroskopik kesitlerinde, hematoma çevresindeki ödemin daha belirgin ve geniş olduğu görüldü. Nekrozun az olmakla birlikte inflamasyonun bu grupta da mevcut olduğu görüldü (Şekil 12,13).



Şekil 12. III. grup 3. denekte, karşı hemisfer beyin kesitinin tamamen normal özellikte olduğu görülmektedir (H.E.x100).



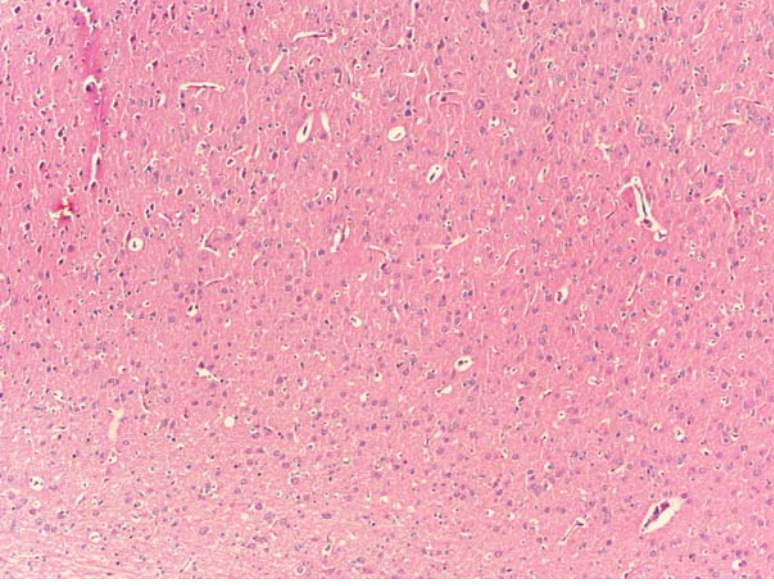
Şekil 13. III. Grup 3. denekte hematoma çevresinde, belirgin ödem ve lenfositik hücre infiltrasyonu sahalara dikkati çekmektedir (H.E.x200).

Tablo 9: Grup III'deki ödem, nekroz ve inflamasyon bulguları.

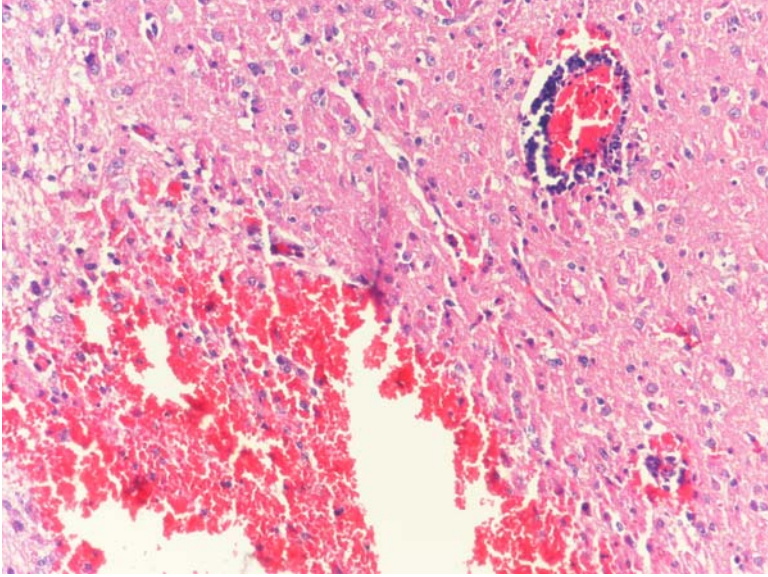
Denekler (n=10)	Ödem (%60)	Nekroz (%30)	İnflamasyon (%70)
1	1	1	1
2	1	0	1
3	1	1	1
4	0	1	1
5	0	0	1
6	1	0	0
7	0	0	0
8	1	0	0
9	1	0	1
10	0	0	1

0:yok **1:**var

IV. gruptaki deneklerin mikroskopik kesitlerinde, hematoma ait eritrositler, belirgin ödem ve inflamasyon bulgularına rastlandı. Nekrozun ise diğer gruplarla aynı derecede olduğu görüldü. (Şekil 14,15).



Şekil 14. Astrozitler, aksonal uzantılar ve ganglion hücrelerinin normal görüldüğü kontrol grubu 8. denekte karşı hemisferin mikroskopik görünümü (H.E.x100).



Şekil 15. Kontrol grubu 8. denekte hematoma kavitesinin çevresinde perivasküler lenfositik reaksiyon ödem ve nekroz görünümü (H.E.x200).

Tablo 10: Grup IV'deki ödem, nekroz ve inflamasyon bulguları.

Denekler (n=10)	Ödem (%100)	Nekroz (%40)	İnflamasyon (%70)
1	1	1	1
2	1	1	1
3	1	0	1
4	1	0	0
5	1	0	0
6	1	0	1
7	1	0	0
8	1	1	1
9	1	1	1
10	1	0	1

0: yok **1:** var

Tablo 11: Tüm grupların histopatolojik olarak ödem, nekroz ve inflamasyon bulguları.

Gruplar	n	Ödem	nekroz	inflamasyon
I.Grup	9	3 (*)	2	5
II.Grup	9	4 (*)	4	7
III.Grup	10	6(*)	3	7
IV.Grup (Kontrol)	10	10	4	7

(*) $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı, n; denek sayısı

Tablo 12: Man –Withney U testi ile gruplar arası karşılaştırmalarda elde edilen p değerleri

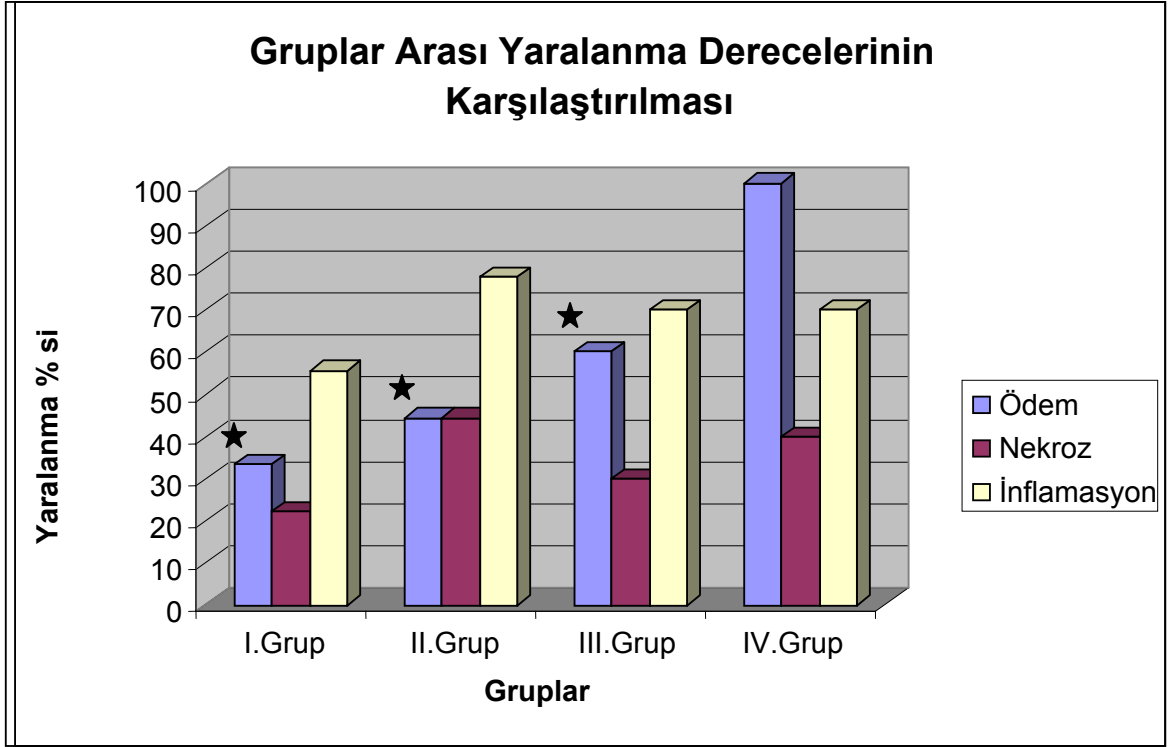
Karşılaştırılan Gruplar	Ödem	İnflamasyon	Nekroz
1-2	0,638	0,331	0,331
1-3	0,258	0,526	0,418
1-4	0,002 (*)	0,526	0,418
2-3	0,509	0,708	0,849
2-4	0,008(*)	0,708	0,849
3-4	0,029(*)	1,0	1,0

(*) $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı

Veriler Windows XP home işletim sisteminde SPSS for Release 11.0 istatistik programında non-parametrik testlerden Kruskal Wallis Varyans Analiz Testi' kullanılarak gruplar arasında ödem, inflamasyon ve nekroz açısından farklılık olup olmadığı araştırıldı. Bu karşılaştırmalarda gruplar arasında ödem formasyonu bakımından azalma yönünde anlamlı bir değişim olduğu görüldü ($p=0,018$). İnflamasyon ve nekroz parametrelerinde ise gruplar arasında anlamlı bir değişiklik görülmedi (sırasıyla $p=0,789$ ve $p=0,776$). Gruplar arası farklılıkları ve hangi gruplarda farklılık olduğunu tesbit etmek için ise yine non-parametrik testlerden Mann-Withney–U testi uygulandı. Siklosporin ve deferoxamine verilen tüm gruplarda (1.,2. ve 3.gruplar) ödemin istatistiki olarak belirgin derecede azaldığı görüldü (sırasıyla $p=0,002$, $p=0.008$ ve $p=0.029$). Fakat inflamasyon ve nekrozda kontrol grubuna göre istatistiki olarak anlamlı bir değişim gözlenmedi.

Ayrıca gruplar arasında (1., 2. ve 3. gruplar) ödeme olan olumlu etkileri bakımından kontrol grubuna kıyasla aralarında istatistiki bir farklılık bulunamadı. İnflamasyon ve nekroz parametreleri açısından gruplar arası ve tüm grupların kontrol grubu ile karşılaştırılmalarında istatistiki olarak ne azalma nede artma yönünde bir farklılık tesbit edilmedi (Tablo 12).

Tablo 13: Tüm gruplarda ödem, nekroz ve inflamasyon cevapları ortalamasının karşılaştırılması.



★ = İstatistiki olarak anlamlı derecede azalışı temsil etmektedir (p<0,05).

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada, bir immünsupressif ilaç olan siklosporin-A (Cs-A)'nın ve bir demir şelatörü olan deferoksaminin (DFO) sıçanlarda oluşturulan deneysel intraserebral hematomlarda (İSH) yararlı etkisinin olup olmadığı, araştırılmıştır.

Çalışmamızda tek bir farmakolojik ajanın değilde iki farklı ajanın aynı anda kullanılmasının nedeni; daha önce literatürde siklosporin-A'nın santral sinir sisteminin iskemik ve travmatik hasarlarında olumlu etkilerini bildiren yayınların yanı sıra (12,14,56,113,131) aynı ajanın santral sinir sistemi ve diğer organlarda (ör:renal doku) ortamdaki demir iyonu varlığında zararlı etkilerinin de olduğuna dair yayınların bildirilmesidir (90,107,117,119,121). Bu çalışmada deneysel olarak oluşturulan serebral hematomların erken ve/veya geç dönemlerinde ortaya çıkan demir ve ürünlerinin ortamdaki uzaklaştırılarak Cs-A'nın yukarıda belirtilen ve demir ile birlikteliğinde ortaya çıkan zararlı etkilerinin engellenmesi, dolayısıyla Cs-A'nın strüktürel yararlı etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır (20,121,130).

Histopatolojik birçok çalışma da İSH'ların primer hasar bölgesinde ödem, inflamasyon, nekroz ve apoptozis (programlı yavaş ölüm süreci) gibi ikincil hasar bulgularına sebep olduğu gösterilmiştir. Sözü geçen ikincil hasara ait bu gelişmelerin primer hasar sonrası gelişen iskemiye yani mikrovasküler sirkülasyondaki değişikliklere bağlı olduğu bilinmektedir (123,124). Ayrıca iskemi ve travma gibi süreçlerin gerçekleştiği alanlarda inflamatuvar hücrelerin görülmesi, bize bu bölgelerdeki doku hasarının oluşumunda sadece eksitotoksisitenin değil inflamasyonunda rolü olduğunu göstermektedir (124).

İSH sonrası beyinde oluşan inflamasyonda önemli bir aşama mikrogliya aktivasyonu ve lökosit infiltrasyonudur (124). Mikroglialar normalde santral sinir sisteminin bağışıklık hücreleri olarak bilinmektedir. İskemik dokunun lökositler tarafından

infiltrasyonu ile mikroglia ve astrositlerden inflamatuvar cevabın önemli bir göstergesi olan sitokinler (TNF α , IL-2) açığa çıkmaktadır (69).

Mengzhou ve arkadaşları (126), deneysel İSH çalışmasında, hematoma sonrası 48. saatte hematoma çevresinde nötrofil, CD8⁺ hücre ve mikroglia infiltrasyonu ile karakterize, inflamatuvar bir reaksiyonun meydana geldiğini göstermişlerdir. Ayrıca trombinin hematoma çevresinde lökosit kemotaksisine, moleküler adezyona ve sitokinlerin salınımına neden olduğunu dolayısıyla bir inflamatuvar reaksiyona katkısı olduğu ifade edilmiştir.

Sitokinler endotel hücreleri, lökositler ve plateletlerden adhezyon moleküllerinin salınımını artırırlar. Bundan sonraki evrede ise sırasıyla; endotele yapışan lökositlerin eritrosit akımını bloke ederek akım hızını yavaşlatması, aktive lökositlerden salınımı artan proinflamatuvar sitokinler, oksijen radikalleri, proteazlar ve son olarak da lökositlerin fosfolipaz aktivasyonu, lökotrienler, prostoglandinler, eikosanoidler ve trombosit aktive edici faktörlerin yapımının artması sonucu doku harabiyetini dahada artırarak nöron ölümüne neden olmaktadır (69).

Normal nöron fonksiyonları için gerekli birçok mediatörün İSH sırasındaki kontrolsüz yükselişlerinin hücrelerde hasara yol açtığı bilinmektedir. Bu mediatörlerden olan Ca⁺⁺ ve ortamdaki Fe⁺⁺ iyonlarının kontrolsüz yükselişi sonrasında da süperoksit radikalleri artmakta ve hücre sel asidoz oluşmaktadır (4,8).

İnflamasyon süreci zamana bağımlı olarak incelendiğinde, İSH sonrası ilk saatlerde Fe⁺⁺ yüklü TUNEL pozitif hücreler, 4. saatte makrofaj ve mikroglialar, 24. saatte nötrofiller, 48. saatte de CD8a (+) hücreler ortamda görülmeye başlanır (126). Sonuç olarak hücre hasarının İSH'dan 24 saat sonra başladığı, 72 .saatte pik yaptığı 4. haftaya kadar da devam ettiği bulunmuştur. Dolayısıyla inflamasyonun direkt beyin hasarına katkıda bulunduğu görülmüştür (9,71,124, 126).

Ödem formasyonu incelendiğinde ise; pıhtı retraksiyonuna bağlı hidrostatik basınç artışı, koagülasyon kaskadının aktivasyonu ile trombinin ortaya çıkışı, eritrosit lizisine bağlı hemoglobin toksisitesi ve kan beyin bariyeri (KBB) bozulması süreçleri rol oynamaktadır (10,11,70,72).

Ödem 4. saatte başlamasına rağmen KBB henüz bozulmamıştır. KBB genel olarak 4-12 saatler arasında bozulur ve ödem tablosu dahada ağırlaşır. Bu ödem tablosu 4.-5. günlere kadar artarak devam eder (11,122).

Ayrıca İSH'dan 24 saat sonra KBB geçirgenliğinde ikinci bir bozulma süresi gözlemlenmiş olup bu tabloya trombinin doğrudan neden olduğu bulunmuştur. Dolayısıyla trombinin erken beyin ödemi formasyonunun oluşumunda önemli rol oynadığı, eritrosit lizisine bağlı hemoglobin salınımının ise geç beyin ödemeine yol açtığı kanaatine varılmıştır (1,127,128).

Eritrosit lizisine bağlı ortamda Fe^{++} iyonunun artışı serbest radikal oluşumunu ve buna bağlı olarak nöron hasarını arttırmaktadır. Süperoksit radikalının lipid de eriyebilirliği sınırlı olduğu halde hidrojen peroksit lipid de eriyebilir özelliindedir. H_2O_2 toksisitesi için Fe^{++} iyonu kofaktördür. Bundan dolayı hidrojen peroksit radikali oluştuğu yerden daha uzakta olan ve Fe^{++} içeren membranlarda da hasar oluşturabilmektedir. İskemik beyin hasarında oluşan asidik PH'nın H_2O_2 toksisitesini artırıcı etkisi de vardır. Ayrıca asidik ortam serbest demir reaktivitesini arttırarak glutatyon peroksidaz, glutatyon redüktaz ve glutatyon -S- transferaz gibi antioksidan enzimlerin aktivitelerini düşürdüğü bilinmektedir (20,130).

Deferoksamin (DFO) sistemik yolla verildiğinde kan beyin bariyerini (KBB) hızla geçer ve beyin de önemli konsantrasyonlarda birikim gösterir (129). DFO ortamdaki demir iyonuna bağlı oluşan H_2O_2 düzeyini azaltarak oksidatif nöron ölümünü engellemektedir. Bu etkisini iskemik dokuda oluşan asidik PH'ı ve fenton reaksiyonunu engelleyerek, yani sonuçta lipid peroksidasyonu oluşum hızını azaltarak sağlamaktadır (4,130). Ultrastrüktürel olarak hemoglobinin yol açtığı beyindeki Na/K-ATPaz

inhibisyonuna bağlı ödem ve nöronal hasarı da azalttığı bilinmektedir (103). Fakat DFO bu etkilerini İSH sonrası ilk 6 saat içinde yani erken dönemde verildiğinde göstermekte olup perihematomal ödem ve nörolojik defisiti azalttığına ilişkin histopatolojik çalışmalar mevcuttur (102).

Bu arada normal nöron fonksiyonlarında intrasellüler Ca^{++} ’unda birçok yararlı rolü vardır Ancak Ca^{++} konsantrasyonunun intrasellüler artışı durumunda normal fizyolojik proseslerin aşırı stimülasyonu ile nöronal harabiyet oluşmaktadır. Normalde ekstrasellüler Ca^{++} konsantrasyonu intrasellüler Ca^{++} konsantrasyonuna göre 100 kat yüksektir ve aradaki fark enerjiye bağlıdır. İskemide oluşan ATP kaybı ile hızlı intrasellüler Ca^{++} artışı olur. Bu artışa neden olan faktörler hücre içi artan Ca^{++} ’u normalde dışarı pompalayan voltaj bağımlı Ca^{++} pompasının fonksiyonunun bozulması ve membranda Ca^{++} ’a karşı geçirgenliğin artmasıdır. Ayrıca iskemide intrasellüler kompartmanlardan endoplazmik retikulum ve mitokondri kaynaklı Ca^{++} salınımı da artar. Başlangıçta Ca^{++} ’un intrasellüler bu artışı kısmen mitokondri tarafından sekestre edilirse de mitokondrideki Ca^{++} birikimi, artan süperoksid radikalleri (SOR) ile birleşince iç mitokondrial membrandaki porların açılmasına ve Ca^{++} ’un mitokondrilerden hücre içine girişine neden olur. Böylece intrasellüler Ca^{++} daha da artar. Ca^{++} ’un bu artışı nöron içinde Ca^{++} ’a bağımlı birçok enzimi aktive eder. Bu enzimler protein kinaz C, protein kinaz II, fosfolipaz A2, proteaz, protein fosfataz ve nitrik oksit sentetaz (NOS) dır. Bu enzimlerden biri olan NOS’un aktive olması ise nitrik oksit (NO) ve süperoksit (O_2^-) radikalinin oluşmasına neden olur. Ortamda bulunan NO, O_2^- ile birleşerek hidroksil (OH^-) radikaline dönüşebilen toksik peroksinitrit ($ONOO^-$)’i oluşturur. Bazal şartlarda O_2^- ve NO’nun, dolayısıyla da bunların reaksiyon ürünü olan $ONOO^-$ ’nun konsantrasyonu çok düşüktür. O_2^- ya da NO’dan birinin konsantrasyonunda 10 katlık bir artış $ONOO^-$ konsantrasyonunda 100 katlık bir artış ile sonuçlanır. Hematom sonrası nöral iskemide bağımlı artan $ONOO^-$ ’nun bu şekilde artışı hücrede ayrıca protein metabolizmasının da bozulmasına neden olur. Böylece yukarıda sözü edilen Ca^{++} ’a bağımlı enzimlerin aktivasyonu genel olarak süperoksid radikallerinin oluşumu, lipid peroksidasyonu ve protein yıkımına neden olarak nöronun harabiyetine yol açar (69,105,110,118).

NOS; normal sellüler fonksiyonlarda önemi olan ama artışında toksik rolü olan NO, endotelial NOS (e NOS) enzimi tarafından endotelde ve nöronal NOS (n NOS) enzimi tarafından da nöronlarda Ca^{++} - calmoduline bağımlı olarak sentezlenir. eNOS ve nNOS Ca^{++} - calmoduline bağımlı oldukları için siklosporin-A tarafından inhibe edilirken bu enzimin üçüncü bir izoformu olan indüklenebilir NOS (iNOS) makrofajlarda ve glia hücrelerinde vardır. Bu enzim Ca^{++} 'a bağımlı değildir. iNOS toksik düzeylerde NO ve peroksinitrit ($ONOO^-$) yapımını arttırarak nöronal hasara neden olmaktadır (69).

Normalde Cs-A spesifik etkisini immünofilin olan siklofiline bağlanarak gerçekleştirir. Bu kompleks kalsinörünü inhibe ederek IL-2 ve T hücrelerinin aktivasyonunu engeller ve inflamatuvar reaksiyonun oluşmasına engel olur (105). Cs-A'nın iNOS salınımı üzerine olan inhibitör etkisi tam olarak açıklanamamıştır (61). Aksine Diaz Ruiz ve arkadaşlarının (56) 2004 yılında yaptığı çalışmada iNOS'un siklosporin-A tarafından inhibe edildiği savunulsa da mekanizması tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır.

Böbrek mikrozomal yapılarında ve mitokondrilerinde ortamda demir ile Cs-A birlikteliğinin, lipid peroksidasyon sürecinin indirekt bir belirteci olan malonildialdehit (MDA) miktarının da 5 kat artışına neden olduğu tesbit edilmiştir. Ayrıca Cs-A tedavisi sırasında böbrek epitelyal hücrelerinde 30. dakikada hücre yaşam kaybı %19 iken ortamda demir bulunduğunda bu oranın %34'e çıktığı bulunmuştur (121)

Böbrek hücrelerinde yapılan diğer bir çalışmada, ortamda Cs-A ve Fe^{++} 'in birlikte bulunması halinde mitokondri ve mikrozomlarda tek başlarına oluşturdukları hasarın toplamından daha fazla hasar meydana getirdikleri saptanmıştır. Bu iki ajanın aynı anda ortamda bulunmasının birbirlerinin zararlı etkilerini potansiyelize ettiği ileri sürülmüştür. DFO'nun ise Cs-A'nın yol açtığı bu etkileri azalttığı vurgulanmıştır (121).

Bizim çalışmamızda ise bütün gruplar ele alındığında (Kruskall-Wallis Varyans Analizi) kontrol grubuna göre tüm gruplarda ödem parametresinde anlamlı oranda iyi yönde azalma görülmüştür ($p < 0.05$). Gruplarda ödem formasyonunda azalma görülürken

nekroz ve inflamasyon parametrelerinde belirgin fark görülmemiştir ($p>0,05$). DFO KBB'ni rahatlıkla geçebildiği için demir iyonları ortamdan uzaklaştırılarak, Cs-A toksisitesinin artması önlenmiş olup mitokondrial ve mikrozomal hasar en alt düzeye indirgenmiş olmaktadır (121).

Bu çalışmada ülkemiz şartlarında İSH'lı hastaların hastaneye geliş süreleri göz önünde tutularak tedaviye başlangıç zamanları düzenlenmiştir (ilk 30.dakika, 1. saat ve 4. saat). DFO'nun daha önce yapılan birçok çalışmada da görüldüğü gibi ödem azaltıcı etkisi bizim çalışmamızda da görülmüştür (73). İlginç olan deneklerin normal hemisferlerinde hiçbir patolojik etkinin olmayışı Cs-A'nın bu dozlarda toksik etkisinin olmadığını ve KBB bozulmadığı sürece normal parankime zarar vermediğini kanıtlamaktadır (99). Demiri ortamdan uzaklaştırmamıza rağmen nekroz ve inflamasyon parametrelerinde kontrol grubuna göre hiçbir grupta değişiklik görülmemesi dikkat çekicidir ($p>0,05$). Bu durum da bize Cs-A'nın fagositik hücreler üzerine etkisinin tam olmayışı nedeniyle inflamatuvar yanıtı engellemede yetersiz kaldığını düşündürmektedir (61,89,90).

Sonuç olarak ortamda demir (Fe^{++}) iyonunun varlığı siklosporin-A (Cs-A)'nın zararlı etkilerini ortaya çıkarmakta hatta potansiyelize etmektedir (100). Fakat demir Fe^{++} iyonlarının ortamdan deferoksamin (DFO) aracılığıyla uzaklaştırılması ödemi belirgin olarak azaltmakla beraber inflamasyon ve nekroz süreçlerini engelleyememektedir. Bu durumun, siklosporin-A (Cs-A)'nın daha öncede ifade edilen inflamasyon hücreleri içindeki kalsiyum bağımlı yada bağımsız süreçleri etkileyememesinden kaynaklanabileceği kurgulanabilir. Biz bu çalışma sonucunda siklosporin-A'nın hücresel düzeydeki yararlı ve zararlı etkilerinin ince bir denge üzerinde oturduğuna ve bu konuda ileri araştırmalar yapılması gerektiğine inanmaktayız.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

1. CSA-DFO birlikte kullanıldıklarında demire bağılı oluşan beyin ödeminde belirgin azalma olduğu, inflamasyon ve nekroz parametrelerinde ise istatiksels olarak anlamlı bir değişikliğin olmadığı görüldü.

2. Ülkemiz şartlarında hastaların hastaneye geliş süreleri dikkate alınarak ilaçların verilis süreleri belirlendi. İlaçlar ne kadar erken verilirse etkilerinin o kadar iyi olduğu görüldü.

3. Siklosporin-A'nın hücresele düzeydeki yararlı ve zararlı etkilerinin ince bir denge üzerinde oturduğu ve bu konuda ileri araştırmalar yapılması gerektiğine inanmaktayız.

7. KAYNAKLAR

- 1- Fewel ME, Thompson BG. Spontaneous intraserebral hemorrhage. *Neurosurg Focus* 2003;15(4):1-23
- 2- Russell DB. The pathology of spontaneous intracranial hemorrhage. *Proc R Soc Med.* 1954;47:689-698
- 3- Thrift AG, McNeil JJ, Forbes A. Risk factors for serebral hemorrhage in the of well – controlled hypertension. *Stroke* 1996;27:2020-2025
- 4- İşlekel H, İşlekel S, Güner G. Biochemical mechanism and tissue injury of cerebral ischemia and reperfüzyon. *Journal of Neurological Sciences Nörol Bil D* 2000;17(2), Available from: <http://www.med.ege.edu.tr/norolbil/2000/NBD09200.html>
- 5- Vinters HV .Cerebral amyloid angiopathy. A critical rewiev. *Stroke* 1987;18:311-324
- 6- Bora İ, Zarifoğlu M, Balkır N, Oğul E, Sandıkoğlu S, Uçkukkaya Ç, Tokat E. İntraserebral hematomların lokalizasyonu ve büyüklüğü ile hastanın şuur durumunun prognoz tayinindeki rolü. *Uludağ Ü Tıp Fak.Derg.* 1990;171:75-81
- 7- Chen S T, Chiang C Y, Hsu C Y et al. Recurrent hypertensive intracerebral hemorrhage. *Acta Neurol Scand*-1995;91:128-132
- 8- Oğul E. Klinik nöroloji. Nobel Tıp Kitabevleri, Bursa 2002:80-102
- 9- Gong C, Hoff JT, Keep RF. Acut inflammatory reaction following experimental intracerebral hemorrhage in rat. *Brain Res* 2000;871:57-65
- 10- Lee KR, Betz AL, Kim S, Keep RF, Hoff JT. The role of the coagulation cascade in brain edema formation after intracerebral hemorrhage. *Acta Neurochir* 1996;138:396-401
- 11- Lee KR, Colon GR, Betz AL, Keep RF. Edema from intracerebral hemorrhage the role of trombin. *J.Neurosurg.* 1996;84:91-96

12- Sullivan PG, Thompson M, Scheff SW. Continuous infusion of cyclosporine A postinjury significantly ameliorates cortical damage following traumatic brain injury. *Exp. Neurol* 2000;161:631-637

13- Yoshimoto T, Siesjö BK. Posttreatment with the immunosuppressant cyclosporine A in transient focal ischemia. *Brain Research* 1999; 839:283-291

14- Kaminska B, Gaweda-Walerych K, Zawadzka M. Molecular mechanisms of neuroprotective action of immunosuppressants –facts and hypotheses. *Invited Review J Cell. Mol. Med.* Vol 8, No 1, 2004: 45-48

15- Mayer S A, Sacco R L, Shi T, Mohr J P. Neurologic deterioration in noncomatose patients with supratentorial intracerebral haemorrhage. *Neurology*-1994; 44:1379-1384

16- İplikçioğlu C: Spontan intraserebral hematolar. *Temel Nöroşirürji I. 72 Tasarım.* Ankara 1997:1-17.

17- Kumral E *Beyin Kanamaları.1.baskı, İzmir,Saray Medikal Yayıncılık,1997:1-7*

18- Kase C S, Mohr J P,Caplan LR. Intracerebral hemorrhage. In *Stroke-pathophysiology, diagnosis and management*-edited by Barnett H J, Mohr J P, Stein B M, Yatsu F M-Second edition. Churchill-Livingstone Inc, 1992:561-616

19- Caplan LR. Historical aspects. Kase CS, Caplan LR (Edits), *Intracerebral hemorrhage.* Butter-Woth-Heinemann, Boston 1994: 3-20

20- Palmer C, Menzies S.L, Robert.R, Pavlick G. Changes in iron histochemistry after hypoxic–Ischemic Brain Injury in the neonatal rat 1999;56:60-71

21- Kase C S, Williams J P, Waytt D A et al. Lobar intracerebral hematomas: Clinical and CT analysis of 22 cases. *Neurology*-1982;32:1146-1150

22- Duff TA, Ayeni S, Levin AB, Javid M. Nonsurgical management of spontaneous of intracerebral hematoma. *Neurosurgery* 1981; 19:387-393

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

- 24- Fisher CmM. The pathology and pathogenesis of intracerebral hemorrhage. In fields WS, ed. Pathogenesis and treatment of cerebrovascular disease. Springfield .Charles Thomas. 1961:295-317
- 25- Caplan LR, Mohr JP. İntraserebral hemorrhage. An update. Geriatrics 1978;33:42-52
- 26- Kırbaş D, Leonardi M: Neurology and Public Health. Reports of a WHO Meeting, İstanbul 1995
- 27- Kumral K. Serebrovasküler Hastalıklar. Ege Üniversitesi Matbaası, Bornova, İzmir, 1975:250-255
- 28- Fieldman E. İntracerebral hemorrhage. Stroke 1991;22:684-691
- 29- Kase CS, Crowell RM. Prognosis and treatment of patients with intracerebral hemorrhage. Intracerebral hemorrhage, Kase CS, Caplan LR (Edits). Butterworth-Heinemann, Boston 1994:467-489
- 30- Kumral K, Kumral E. Santral sinir sisteminin damarsal hastalıkları. EÜTF yayınları No: 72, İzmir, 1993:120-125
- 31- Garraway W M, Whisnant J P, Drury I. The continuing decline in the incidence of stroke Mayo Clin Prog-1983;58:520
- 32- Furlan AJ, Whisnant JP, Elveback LR. The decreasing incidens of primary intracerebral hemorrhage: a population study. Ann Neurol 1979;5:367-373
- 33- Katada K, Shibuya M, Nakamura T. İncease of hypertensive intracerebral hemorrhage. The effect of iodinated contrast media. Neuroradiology 1985;27:90-101
- 34- Vinters HV. Cerebral amiloid angiopathy: a critical review. Stroke 1987;18:311-324
- 35- Tanaka H, Ueda Y, Date C. İntraserebral hemorrhage in Japanese community, Hiasayama: İncidence, changing pattern during long term follow –up and related factors. Stroke 1988;19:48-52

36- Brott T, Thalinger K, Hertzberg V. Hypertension as a risk factor for spontaneous intracerebral hemorrhage. *Stroke*-1986;17:1078

37- Chand R. Excerpt from brain. Hypertensive hemorrhage. www.emedicine.com/radio/byname/brain-hypertensive-hemorrhage.html. 1-2,2003.

38- El-Mitwalli A, Malkoff MD. Intracerebral hemorrhage. *The internet J Emergency and intensive care medicine*. V:5.N: 2001:1-21

39- Krieger D. Intracerebral hemorrhage. *Med-line*. 2003:1-6

40- Butcher K, Laidlaw J. Current intracerebral haemorrhage management. *J. Clin Neurosci*. 2003 Mar;10(2):158-67

41- Greenberg MS. *Handbook of Neurosurgery*, Third edition, Lakeland, Florida. Greenberg Graphics, Inc. 1994:762-775

42- Rosse-Russell RW. Observations on intracerebral aneurysms. *Brain* 1963;86:425-442

43- Caplan LR. Hypertensive intracerebral hemorrhage, Kase CS, Caplan LR(Edits), intracerebral hemorrhage. Butterworths-Heinemann, Boston, 1994:99-116

44- Bahemuka M. Primary intracerebral hemorrhage and heart weight. A clinicopathological case-control review of 218 patients. *Stroke* 1987;18:531-536

45- Fisher CM. Pathological observations in hypertensive cerebral hemorrhage. *J Neuropathol Exp Neurol* 1971; 30:536-5502

46- Gilbert J, Vinters H. Cerebral amyloid angiopathy: incidence and complications in the aging brain I Cerebral Hemorrhage. *Stroke*-1983;14:915-923

47- Ohshima T, Endo T, Nukui H et al. Cerebral amyloid angiopathy as a cause of subarachnoid hemorrhage. *Stroke*-1990;21:480-483

- 48- Michel B, Gastaut JL, Gambarelli D. Hematomaes intracerebraux lobaires recidivants au cours de l'angiopathie amyloide cerebrale. Rev Neurol 1988; 144:503-507
- 49- UK-TIA Study Group. United Kingdom transient ischemic attack aspirin trial: interim results. Br Med J 1998;296:316 -320
- 50- Wintzen A R, DeJong H, Loeliger E A et al. The risk of intracerebral hemorrhage during oral anticoagulant treatment: A population Study. Ann Neurol-1984;16:553-558
- 51- Hirsh J. Oral anticoagulant drugs. N Engl J Med 1991; 324:1865-1875
- 52- Franke C L, de Jonge J, Van Swieten J C et al. Intracerebral hematomas during anti-coagulant treatment. Stroke-1990;21:726-730
- 53- Radberg JA, Olsson JE, Radberg CT. Prognostic parameters in spontaneous intracerebral hematomas with special reference to anticoagulant treatment. Stroke 1991; 22:571-576
- 54- Hirsh J. Heparin. N Engl J Med 1991; 324:1565-1574
- 55- Longstreth WT, Litwin PE, Weaver WD. The MITI Project Group. Myocardial infarction, thrombolytic therapy and stroke. A community-based study. Stroke 1993; 24:587-590
- 56- Araceli Diaz Ruiz, Vergara P, Severiano P, Segovia P. Cyclosporin-A inhibits inducible nitric oxide synthase activity and expression after spinal cord injury in rats. Neuroscience letters 2004;357:49-52
- 57- Silverstein A. Intracranial hemorrhage in patients with bleeding tendencies. Neurology 1962;11:310-317
- 58- Wakai S, Yamakawa K, Manaka S et al. Spontaneous intracranial hemorrhage caused by brain tumor: Its incidence and clinical significance. Neurosurg-1982;10:437-444

- 59- Kase C S, Foster T E, Reed J E et al. Intracerebral hemorrhage and phenylpropanolamine use. *Neurology*-1987;37:399
- 60- Kumral K, Kumral E. İnme risk faktörleri. *Nöropsikiatri Arşivi* 1991;28:55-58
- 61- Strestikova P, Otava B, Filipec M. Different mechanisms in inhibition of rat macrophage nitric oxide synthase expression by FK 506 and CsA. *Immunopharmacology and immunotoxicology*. 2001; 23(1),67-74 :600-608
- 62-Masson RL Jr, Day AL. Aneurysmal intracerebral hemorrhage. *Neurosurg Clin North America* 1992;3(2):539-550
- 63- Toffol G J, Biller J, Adams H P. Nontraumatic intracerebral hemorrhage in young adults. *Arch Neurol*-1987;44:483-485
- 64- Monforte R, Estruch R, Graus F. High ethanol consumption a risk factor for intracerebral hemorrhage in young and middle aged people. *Stroke* 1990; 21:1529-1532
- 65- Ford RG, Siekert RG. Central nervous system manifestation of periarteritis nodosa. *Neurology* 1965;15:114-122
- 66- Carmel PW, Swift DM: Spontaneous intracranial hemorrhage occurring during pregnancy. H.H Kaufman (Edit), intracerebral hematomas. Raven Press Ltd, New york 1992
- 67- Caplan LR. Head trauma and related intracerebral hemorrhage. Kase CS, Caplan LR (Edits), *Intracerebral hemorrhage*, Butterworths-Heinemann, Boston, 1994; 221-241
- 68- Nath Fp, Jenkins A, Mendelow AD, Graham DI, Path FRC, Teasdale GM. Early hemodynamic changes in experimental intracerebral hemorrhage. *J Neurosurg* 1986; 65: 697-703
- 69- Iadecola C, Foster C, Nogawa S, Cyclooxygenase immunoreactivity in the human brain following cerebral ischemia. *Acta Neuropathol* 1999;98:9-14
- 70- Xi G, Wagner KR, KeepRF. Role of blood clot formation on early edema development after experimental intracerebral hemorrhage. *Stroke* 1998;29:2580-2586

71- Mengzhou Xue, Marc R. Del Bigio. Intracerebral injection of autologous whole blood in rats. time course of inflammation and cell death. *Neuroscience Letters* 2000; 283:230-232

72- Lee KR, MD, Kawai N, Kim S. Mechanism of edema formation after intracerebral hemorrhage: effect of thrombin on cerebral blood flow, blood-barrier permeability and cell survival in a rat model. *J. Neurosurg* 1997;86:272-278

73- Nakamura T, Keep RF, Hua Y. Deferoxamine-induced attenuation of brain edema and neuro in a rat model of intracerebral hemorrhage. *Neurosurg Focus* 2003;15(4):1-9

74- Kadioğlu H, Aydın I. H. Fibrinolytic activity in experimental intracerebral hematoma. *Zentralblatt für Neurochirurgie* 1994; 55:35-41

75- Tomita H, Ito U, Ohno K, and Hirakawa K. Chronological Changes in Brain Edema Induced by Experimental Intracerebral Hematoma in Cats. *Acta-Neurochir* 1994; 60:558-560

76- Taveras JM. *Neuroradiology and Radiology of the Head and Neck Philadelphia*, J.B. Lippincott Company 1990; Chapters 41-46

77- Zawadski MB, Norman D, *Magnetic Resonance Imaging of the Central Nervous System* New York, Raven Press 1987; 209-220

78- Atlas RJ, Masaryk TJ, Haacke EM. MR angiography of peripheral, carotid and coronary arteries. *Amj Radiol.* 1987;316:1229-1233

79- Ponguarin N, Bhoopat W, Viriyavejakul A. Effects of dexamethasone in primary intracerebral hemorrhage. *N Eng J Med* 1987;316 1229-1233

80- Nehls DG, Mendelow AD, Graham DI, Teasdale GM. Experimental intracerebral hemorrhage: Early removal of a spontaneous mass lesion improves late outcome. *Neurosurg* 1992;31:330-335

81- M. Zuccarello, Nizzuma H, Shimizu Y, Yonemitsu T. Result of stereotactic aspiration in its cases of putaminal hemorrhage. *Neurosurg* 1989;24:814-819

- 82-Francis CW, Marder VJ. Mechanisms of fibrinolysis in Williams WJ, Beatler E, Erslew AJ, Lichtman MA (eds). Hematology, New York,Mc Graw–Hill Book Comp, (Third ed.), 1986:1226-1276
- 83- Dell 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 1986;17:638-643
- 84- Schröder R, Biamino G, Leitner ER. Intravenous short–term infusion of streptokinase in acute myocardial infarction. Circulation 1983;67:536-548
- 85- Bregman RS, Fox AKA, Ter–Pogossian MM, Sobel EB.Clot–selective coronary trombolysis with tissue–type plasminogen activator. Science 1983;220:1181,1183
- 86- Collen D, Stassen JM, Marafino BJ. Biological properties of human tissue-type plasminogen activator obtained by expression of recombinant DNA in mammalian cells. J Phar Exp Therapy 1984;231:146-152
- 87- Korniger 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 1982;69:573-580
- 88- Mollamahmutoğlu S, Aktürk F, Yıldız K, Kalelioğlu M, Özoran Y. Experimental intraserebral–intraventricüler hematomların lokal ürokinaz enjeksiyonu ile lizisi. Türk Nöroşirürji Dergisi 1990;1:107-114
- 89- Kayaalp O. Rasyonel tedavi yönünden Tıbbi Farmakoloji, 10.baskı, Hacettepe Taş Kitabevi, 2002:420-422
- 90- Neoral ® and Sandimmune® (cyclosporine, USP), Product information web page. Availabl from: [URL:http://www.novartis - ransplant. com / medpro / product _info / neoral. html](http://www.novartis - ransplant. com / medpro / product _info / neoral. html)
- 91- Novartis Türkiye web page.Türkiye: Desferal ürün kataloğu 1998. Available from: URL: [www. novartis. com.tr / pharma / files / Desferal, 0,5g, flakon. pdf](http://www.novartis.com.tr / pharma / files / Desferal, 0,5g, flakon. pdf)

- 92- Nakamura T, Keep RF, Hua Y. Long term effects of experimental intracerebral hemorrhage J. Neurosurg 104:305 -312,2006
- 93- Pellegrino LJ, Pellegrino AS, Cushman AJ. A Stereotaxic Atlas of the Rat Brain. Sec ed, Plenum Pub, Co, 1979:50-55
- 94- Schütz H, Bodeker R H, Damian M et al. Age-related spontaneous intracerebral haematoma in a German Community. Stroke-1990;21;1412-1427
- 95- Giroud M, Gras P, Chadah N, Beuriat P, Milan C, Arveux P, Dumas R. Cerebral haemorrhage in a french prospective population study. J Neurol Neurosurg and Psychiatry-1991; 54: 595-598
- 96- Kumral K, Kumral E. İnme risk faktörleri. Nöropsikiatri Arşivi 1991;28:55-58
- 97- The İnternational Study Group: In hospital mortality and clinical course of 20891 patients with suspected acute myocardial infarction randomised between alteplase and streptokinase with or without heparin. Lancet-1990;336:71-76
- 98- DeJaegere P P, Arnold A A, Balk A H et al. Intracranial hemorrhage in association with thrombolytic therapy: Incidence and clinical predictive factors. J Am College Cardiol-1992;19:289-294
- 99- Sullivan P.G, Thompson M., Scheff W.S. Continuous Infusion of Cyclosporin A postinjury significantly ameliorates cortical damage following traumatic brain injury. Experimental Neurology 1999;161:631-637
- 100- Gök.M. Sıçanlarda oluşturulan deneysel intraserebral kanamalarda siklosporin-A'nın etkinliğinin araştırılması. Uzmanlık Tezi, Gaziantep Tıp Fakültesi Nöroşirürji AD.G Antep 2005
- 101-Daverel P ,Castel J P, Dartigues JF,et al.Death and fluctional outcome after spontaneous intracerebral hemorrhage: A prospective study of 166 cases using multivariate analysis. Stroke -1991;22:1-6
- 102- Hua Y, Schallert T, Keep RF, et all: Behavioral tests after intracerebral hemorrhage in the rat. Stroke 2002;33:2478-2484

103- Regan RF, Panter SS: Neurotoxicity of hemoglobin in cortical cell culture. *Neurosci Lett* 153:219-222,1993

104- Franke C L, Van Swieten J C, Algra A, Van Gijn J. Prognostic factors in patients with intracerebral haematoma. *J Neurol Neurosurg Psyc*-1992;55:653-657

105- Demiryürek AT, Çakıcı İ, Kızılcık İ, Peroksinitrit: A putative cytotoxin, *Pharmacol Toxicol* 1998;82:113-117

106- Perea G, Araque A. Synaptic regulation of the astrocyte calcium signal. *J Neural Transm* 2005; 112 (1): 127-35

107- Fukui S, Signoretti S, Dunbar JG, Marmarou A. The effect of CsA on brain edema formation following experimental cortical contusion. *Acta Neurochir. Suppl* 2003;86:301-3

108- Fieschi C, Carolei A, Fiorelli M et al. Changing prognosis of primary intracerebral hemorrhage: Results of a clinical and computed tomographic follow-up of 104 patients. *Stroke*-1988;19:192-195

109- Gagliardi RJ. Neuroprotection, excitotoxicity and NMDA antagonists. *Arq Neuropsiquiatr* 2000; 58 (2B): 583-8

110- Nicholls DG. Mitochondria and calcium signaling. *Cell Calcium*. 2005; 38 (3-4): 311-7

111- Hath F, Kelly P, Jenkins A et al: Effect of experimental intracerebral hemorrhage on blood flow, capillary permeability and histochemistry. *J Neurosurg* 1987;66:555-562

112- Süzer T, Coşkun E, Demir S, Tahta K. Lipid peroxidation and glutathione levels after cortical injection of ferric chloride in rats: effect of trimetazidine and deferoxamine. *Res Exp Med* 2000;119(4):223-29,

113- Find out about the science and chemistry of Cyclosporin A (Sandimmun), Available from: URL: <http://www.3dchem.com/molecules>. Asp ID=32 - 7k

- 114- Deferoxamine google grafik sayfası Availabl from : URL:[http:// www.3dchem.com/molecules](http://www.3dchem.com/molecules). Asp ID=32 - 7k
- 115- Orrenius S, Zhivotovsky B, Nicotera P. Regulation of cell death: the calcium-apoptosis link. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2003; 4(7): 552-65
- 116- Broderick J, Brott T, Tomsick T, Leach A. Lobar hemorrhage in the elderly; the undiminished importance of hypertension. *Stroke*-1993;24:49-51
- 117- Fujisika Y, Yamauchi A, Dohgu S, Sunada K, Yamaguchi C, Oishi R, et al. CSA-increased NO production in the rat dorsal hippocampus mediates convulsions. *Life Sci* 2002;34 (9) :1134-1141
- 118- Bano D, Young KW, Guerin CJ, Lefevre R, Rothwell NJ, Naldini L, Rizzuto R, Carafoli E, Nicotera P. Cleavage of the plasma membrane Na⁺/Ca²⁺ exchanger in excitotoxicity. *Cell* 2005; 120 (2): 275-85
- 119- Navaro–Antolin J, Lopez–Munoz MJ, Soria J, Lamas S. Superoxide limits CS-A induced formation of peroxynitrite in endothelial cells. *Free radical Biol. Med* 2002;32:701-711
- 120- Gutteridge JM. Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. *Clin Chem* 1995;41(12):1819-28
- 121- Lee SH, Young Jang CY, Song JH. Effect of iron and ascorbate on cyclosporine-induced oxidative damage of kidney mitochondria and microsomes. *Pharmacol Res* 2001;43:161-171
- 122- Mayer SA, Lignelli A, Fink ME. Perilesional blood flow and edema formation in acute intracerebral hemorrhage. A SPECT study. *Stroke* 1998;29:1791-1798
- 123- Zazulia AR, Diringer MN, Videen TO. Hypoperfusion without ischemia surrounding acute intracerebral hemorrhage. *J Cereb Blood Flow Metab* 2001;21:804-810
- 124- Chao Gong, Julian T. Hoff, Richard F. Keep. Acute inflammatory reaction following experimental intracerebral hemorrhage in rat. *Brain Research* 2000; 871:57-65

125- Matsuoka Y, Kitamura Y, Takahashi H, Tooyama I, Kimura H, Gebicke-Haerter PJ, Nomura Y, Taniguchi T. Interferon-gamma plus lipopolysaccharide induction of delayed neuronal apoptosis in rat hippocampus. *Neurochem Int* 1999;34:91-9

126- Mengzhou X, Marc.R. Del Bigio. Intracerebral injection of autologous whole blood in rats: time course of inflammation and cell death. *Neuroscience letters* 2000: 283; 230-232

127- Wayne Clark, MD; Lisa Gunion-Rinker, BS; Nikola Lessov, PhD; Kristin Hazel, BA. Citicoline Treatment for Experimental Intracerebral Hemorrhage in Mice. *Stroke* 1998; 29:2136-2140

128- Kevin R. Lee, M.D, Ivo Drury, M.D, Elizabeth Vitarbo M.D. And Julian T. Hoff, M.D. Seizures induced by intracerebral injection of trombin: a model of intracerebral hemorrhage. *J. Neurosurg* 1997; 87:73-78

129- H.Ya, Nakamura T, Keep R. Long -term effect of experimental intracerebral hemorrhage: the role of iron. *J. Neurosurg* 2006;104:305-312,

130- Ying W, Kuo-Han S, Miller W. Acidosis potentiates oxidative Neuronal death by multiple mechanisms. *Journal of Neurochemistry* vol. 73, No.4, 1999:1549-1556

131- Yoshimato T, Siesjö K. Posttreatment with the immunosuppressant CsA in transient focal ischemia. *Brain Research* 1999;839:283-291