

ŞİDDETLİ İNTRAVENTİKÜLER KANAMALARIN ÜROKİNAZ İLE TEDAVİSİ

Hidayet Akdemir*, Aydın Paşaoğlu**, Ahmet Selçuklu*,
Ali Kurtsoy***, İ. Suat Öktem****

Özet: Son üç yılda kliniğimize yatırılan şiddetli intraventriküler kanamalı 5 hasta lokal ürokinaz uygulamasıyla tedavi edildi. Kanamanın vakaların tümünde lateral, üçüncü ve dördüncü ventrikülleri doldurduğu belirlendi. Bu uygulamayla kanın temizlenmesi 3. ve 4. ventriküllerde ortalama 3, lateral ventriküllerde 9 gün olarak bulundu. Beş vakanın dördü mükemmel veya iyi sonuç gösterdi, birisi kaybedildi. Sonuçları ikisi mükemmel ikisi iyi olarak olup mortalite oranı ise %20 olarak bulundu. Tedaviye ait enfeksiyon, konvülsiyon, yeniden veya sekonder kanama görülmedi. Lokal ürokinaz'ın şiddetli intraventriküler kanamalı hastaların tedavisinde etkili olduğu ve emniyetle kullanılabileceğini ileri sürebiliriz.

Anahtar Kelimeler: İntraventriküler kanama, komputeze tomografi, ürokinaz, ventriküler drenaj

Treatment of severe intraventricular hemorrhage with urokinase

Summary: In the last three years, five patients with severe intraventricular hemorrhage admitted to our clinic were treated with direct intraventricular infusion of urokinase. In each case, hemorrhage extended into all ventricular cavity and a cast formation and expansion of third and fourth ventricles were found. On average, both the third and fourth ventricles became clear on the third day and lateral ventricles on the ninth day after hemorrhage. Four of the five patients showed excellent or good outcome, and one died. Infection, convulsion, rebleeding or periferal secondary hemorrhage due to the ill effect of urokinase was not encountered during therapy. We conclude that this procedure can be applied effectively and safely in severe intraventricular hemorrhage.

Key Words: Intraventricular hemorrhage, computerized tomography (CT), urokinase, ventricular drainage

Komputeze tomografinin intrakranial lezyonların teşhisinde ilk başvuru tetkik yöntemi haline gelmesinden sonra spontan intraventriküler kanamaların insidansında belirgin artışlar kaydedilmiştir. Çok kötü prognoz gösteren bu vakaların % 80'den fazlası ölümlere sonuçlanmaktadır (3,4,7,13,14). Tedavide ne cerrahi yaklaşımlar (hematoma boşaltılması veya basit ventriküler drenaj), ne de konservatif yöntemler tam olarak etkili olabilmıştır (14).

* Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroşirürji Anabilim Dalı Yardımcı Doçenti

** Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroşirürji Anabilim Dalı Profesörü

*** Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroşirürji Anabilim Dalı Araştırma görevlisi

**** Erciyes Üniversitesi Tıp fakültesi Nöroşirürji Anabilim Dalı Uzmanı

Bir trombolitik ajan olan ürokinaz'ın intraserebral-intraventriküler (IS-IV) hematomların lokal drenajını kolaylaştırmada başarıyla kullanıldığı az sayıdaki klinik (2, 8, 9, 11, 14) deneyim çalışmaları (1,10,15) bildirilmiştir. Kliniğimizde 1986 yılından beri spontan intraserebral hematomların lokal aspirasyonunda ürokinaz uygulaması sonuçlarına dayanılarak trombolitik ajan'ın şiddetli intraventriküler kanamalarda da kullanımına başlandı. Yazıda uygulama ve sonuçlarını sunmayı amaçladık.

Materyal ve Method

Kliniğimize son üç yılda yatırılan şiddetli intravenriküler kanamalı 5 hasta lokal ürokinaz uygulamasıyla, 7 hasta ise devamlı ventriküler drenaj ile tedavi edildi. Hastaların tümünde lokal anestezi altında lateral ventrikülün ön hornuna plastik bir ventriküler kateter yerleştirildi. Ürokinaz grubu olan 5 hastaya bu kateter yoluyla günde iki kez olmak üzere 50000/Ü 5ml solusyondan 5000/ü ürokinaz verilerek işleme ventriküler kateterden berrak BOS gelinceye kadar devam edildi. Kontrol grubu olan 7 hasta ise devamlı ventriküler drenaj ile tedavi edildi. Her iki gruba da geniş spektrumlu antibiotiklerle profilaksi yapıldı. Teşhis, vakaların tümünde komputere tomografiyle konulurken ,anevrizma şüphesi olanlara serebral anjiyografi yapıldı. CT'deki intraventriküler kanama Graeb ve ark. (3)'nün sınıflandırması (Tablo 1), vakaların şuur seviyesi Glasgow Koma Puanlamasına (GKP) göre yapıldı (5) Yaşayan tüm hastalara mümkün olan kısa sürede rehabilitasyona başlandı. Sonuçların değerlendirilmesi aşağıdaki kriterlere göre yapıldı.

Mükemmel:	Normal yaşantıya dönenler
İyi:	Çok az veya kısmen yardıma ihtiyaç gösterenler
Yetersiz:	Yatağa bağımlı kalanlar

Bulgular

Ürokinaz grubu olan 5 vakanın ikisi erkek, üçü kadın olup yaş ortalaması 59.6, kontrol grubu 7 vakanın 5'i kadın 2'si erkek ve yaş ortalaması ise 49.43 dür. Hipertansiyon ürokinaz grubundaki vakaların tümünde etyolojide sorumlu iken kontrol grubunun beşinde bulunmuştu. Kontrol grubu vakaların birinde anevrizma rüptürü , ve birinde ise kan diskrazisi etyolojideki sorumlu idi. Glasgow Koma Puanı Ürokinaz grubunda ortalama 6.6, kontrol grubunda ise ortalama 6.7 idi (TabloII). Drenaj süresi ürokinaz grubunda 4 ile 9 gün arasında değişerek ortalama 5.2 gün olarak tesbit edildi (Tablo III). Verilen ürokinaz miktarı 40000 ile 90000 Ü arasında değişerek ortalama 52000 Ü idi. Üçüncü ve 4. ventriküllerdeki kanın temizlenmesi 3 ile 4 gün arasında değişerek ortalama 3.4 , lateral ventriküldeki ise 7 ile 13 gün arasında değişerek ortalama 9.8 gün olarak tesbit edildi (TabloIII).Ürokinaz grubundaki vakaların tümünde tedaviye ait enfeksiyon, konvülzyon , yeniden veya sekonder kanama delilleri görülmedi. Kontrol grubundan yaşayan bir vakada geç (anevrizma rüptürü, 2 nolu hasta, Tablo IV), ölen iki vakada akut (6,7nolu hasta,Tablo IV) hidrosefali gelişti. Ürokinaz grubundan bir vakada (4 nolu hasta,Tablo III) geç hidrosefali bulundu. Resim 1'de ürokinaz öncesi intraventriküler kanamanın CT görüntüleri, Resim 2'de ise ürokinaz sonrası görüntüleri görülmektedir.

Tablo I: İntraventriküler kanamaların CT sınıflandırılması

Grade	Tanım
Lateral ventrikül	
1	hafif kanama
2	kan ventrikülün yarısından azını doldurması
3	kan ventrikülün yarısından fazlasını doldurması
4	ventrikülün tümünün kanla dolması ve genişlemesi (her bir lateral ventrikül ayrı ayrı puanlandırıldı)
3 ve 4. ventriküller	
1	ventrikülde kan mevcut ancak hacmi normal
2	ventrikül kanla dolu ve hacmi genişlemiştir

Sınıflandırma Graeb ve ark(3) göre yapıldı. Maksimum toplam puan 12 dir.

Tablo II: Vakaların klinik özellikleri

Ürokinaz Grubu					Kontrol Grubu			
Vaka Sayısı	Yaş(yıl) Cins	Sebebi	CT* puanı	GKP** puanı	Yaş(yıl) Cins	Sebebi	CT* puanı	GKP** puanı
1	62E	Hipertansiyon	10	7	46K	Hipertansiyon	11	6
2	55K	Hipertansiyon	10	7	57E	Anevrizma	12	8
3	64E	Hipertansiyon	12	5	50K	Hipertansiyon	9	8
4	54E	Hipertansiyon	9	8	54K	Hipertansiyon	12	4
5	63K	Hipertansiyon	9	8	66K	Hipertansiyon	10	6
6	-	-	-	-	65K	Hipertansiyon	9	8
7	-	-	-	-	8E	Kanama Diatezi	9	7

CT* Puanı : Ventriküler kanamanın puanlaması Graeb ve ark.(3) göre yapıldı

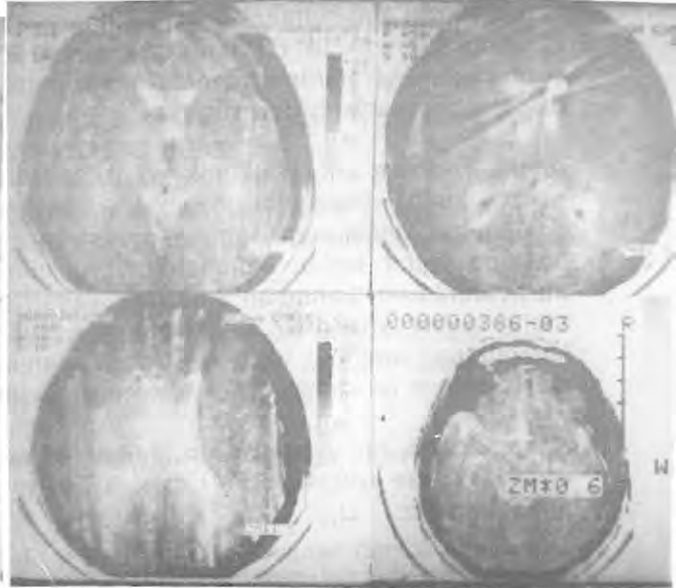
GKP** : Glasgow Koma Puanı

Tablo III: Ürokinaz grubu vakaların sonuçlarının özeti

Vaka sayısı	Drenajın başlangıcı (gün)	Drenajın süresi (gün)	Ürokinase toplam (IU)	3 ve 4. ventr. temizlenmesi (CT)	Lateral ventr. temizlenmesi (CT)	Geç hidrosefali	Sonuç
1	1	4	40000	3	8	-	Mükemmel
2	1	4	40000	3	12	-	lyi
3	1	9	90000	4	9	-	Ex
4	1	5	50000	4	13	+	lyi
5	1	4	40000	3	7	-	Mükemmel
Ortalama		5.2	52000	3.4	9.8		

Tablo IV: Kontrol grubu vakaların sonuçlarının özeti

Vaka Sayısı	Tedavi	3.ve 4. ventr. temizlenmesi	lateral ventr. temizlenmesi	Geç hidrosefali	Sonuç
1	devamlı ventr. drenajı	-	-	-	3. gün ex
2	"	7	12	+	Yetersiz
3	"	-	-	-	2. gün ex
4	"	-	-	-	5. gün ex
5	"	-	-	-	3. gün ex
6	"	8	13	+	26. gün ex (ventrikülit)
7	"	7	14	+	20.gün ex (akc enfeksiyonu)



Resim 1: İntraventriküler kanamanın
Ürokinaz öncesi CT görüntüsü

Resim 2: İntraventriküler kanamanın
Ürokinaz sonrası CT görüntüsü

Tartışma

Spontan intraventriküler hematomlar , üçüncü ve dördüncü ventriküle uzanımı olan primer kanamalar olup klinik olarak; ani derin koma, pontomeduller fonksiyon bozuklukları ile karakterizedir. Bunların %80'den fazlası ilk 48 saat içerisinde ölümlle sonuçlanmaktadır (3,4,7,13,14). Günümüzde bu kanamaların teşhisindeki ilerlemelere rağmen etkili bir tedavi şekli bildirilmemiştir. Tedavide bazen başvuru olan devamlı ventriküler drenajın'da sonuçları tatminkar değildir (6,7). Ventriküllerdeki kanın hemen boşaltılması radikal cerrahi veya basit ventriküler drenaj gibi diğer tedavi şekilleri ile hemen daima imkansızdır. Ayrıca bu kanamaların büyük bir kısmının CT'de 3. hafta içerisinde spontan olarak rezorbe olduğu bildirilirken (7,16) ,bu geçen süre mortalite ve morbiditenin en önemli sebebinin teşkil etmektedir (14).

Graeb ve ark (3) hafif, orta ve şiddetli olarak 3 gruba ayırdığı 68 intraventriküler kanamalı vaka serilerinde şiddetli kanama gösteren 11(%16.2) vakanın 10'unun (%91) öldüğünü bildirmişlerdir. Literatürde bu oranı Ruscallede ve Peiro. (13) (%81), Ikeda ve ark.(4) %83, Little ve ark. (7) %83 olarak bildirmişlerdir. Todo ve ark.(14) ürokinaz ile tedavi ettikleri 6 şiddetli intraventriküler kanamalı hastanın tümünün yaşadığını ve sonuçların 2'sinde mükemmel, 3'ünde iyi, birinde yetersiz olduğunu bildirmişlerdir. Aynı çalışma grubu şiddetli intraventriküler kanamalı 5 kontrol hastanın 3'ünün öldüğünü, 2'sinin ise ağır sakat kaldıklarını gözlemişlerdir. Serimizde ürokinaz ile tedavi ettiğimiz 5 hastanın 4'ü yaşadı ,biri öldü. Mortalite oranı %20 bulundu. Yaşayan 4 hastanın sonuçları ise ikisi mükemmel, ikisi iyi

derecede idi.Kontrol grubu olan 7 vakanın 6' sı öldü, birinde de sonuç yetersiz olarak değerlendirildi. Bu grubun mortalite oranı %86 dir. Ventriküler sistemde, hematoma volumünün azaltılması BOS akımının düzenlenmesine ve muhtemelen periventriküler mikrosirkülasyonunun iyileşmesine katkıda bulunmaktadır. Graeb ve ark. (3) intraventriküler kanamalarda geç hidrosefalinin üçüncü ve dördüncü ventriküllerdeki kan miktarı ile ilişkili olmadığını ancak ilk CT'deki subaraknoid kanamanın şiddetine bağlı olduğu sonucuna varmışlardır.Literatürde intraventriküler kanamadan sonra geç hidrosefalinin görülme sıklığına dair sağlıklı oranlar bildirilmemiştir.

Ancak Todo ve ark. (14) ürokinaz ile tedavi ettikleri 6 hastanın ikisinde şanti gerektiren normal basınçlı hidrosefali gözlediklerini bildirmişlerdir. Serimizde ürokinaz grubu bir vakada görülen hidrosefali aralıklı lumbal ponksiyonlara cevap verirken kontrol grubunda yaşayan bir hastada tesbit edilen hidrosefali Ventrikülo-Peritoneal şant ile tedavi edildi. Şiddetli intraventriküler kanamalı hastalar yaşatılabilirse geç hidrosefalinin görülme sıklığı muhtemelen artacaktır. Literatürde Ürokinaz'ın lokal kullanımına bağlı enteksiyon, konvulzyon, yeniden veya sekonder kanama görülmediği (1,2,8-12,14,15), vakalarımızın da hiç birinde bu komplikasyonların olmadığı tesbit edildi.

Sonuç olarak bu uygulamanın şiddetli intraventriküler kanamalı hastaların prognozunu önemli ölçüde iyileştirecek, nisbeten kolay ve emniyetli alternatif bir yöntem olduğu kanaatindeyiz.

Kaynaklar

1. Akdemir H, Paşaoğlu A, Patiroğlu T E: *Intrakranial hematomların ürokinaz ile lizisi Erciyes Tıp Dergisi* 10: 199-208,1988.
2. Doi E, Moriwaki H, Komai N, et al: *Sterotactic evacuation of intracerebral hematomas Neurol Med Chir* 22: 461-467,1982.
3. Graeb DA, Robertson WD, Lapointe JS: *Computed Tomographic diagnosis of intraventricular hemorrhage:Etiology and prognosis1. Radiology* 143: 91-96,1982.
4. Ikeda Y, Nakazawa S, Higuchi H, et al: *Clinical aspects and prognosis of intraventricular hemorrhage with cerebrovascular disease- CT findings and etiological analysis. Neurol Med Chir* 22: 822-828, 1982.
5. Jennet B, Bond H. *Assessment of outcome after severe brain damage. Lancet* 1:480-484,1975.
6. Kim CH, Tanaka R, Kawakami K, et al: *Traumatic primary intraventricular hemorrhage. Surg Neurol* 16:415-417, 1981.
7. Little JR, Blomquist GA, Ethier R: *Intraventricular hemorrhage in adults. Surg Neurol* 8: 143-149,1977.

8. Matsumoto K, Honda C: CT-guided stereotactic evacuation of hypertensive intracerebral hematomas. **J Neurosurg** 61: 440-448,1984.
9. Mahadjer M, Eggert R, Johansen M, et al: CT- guided stereotactic fibrinolysis of spontaneous and hypertensive cerebellar hemorrhage long-term results **J Neurosurg** 73: 217-222,1990.
10. Narayan RK, Narayan TM, Kaltz DA, et al: Lysis of intracranial hematomas with urokinase in a rabbit model. **J Neurosurg** 62: 580-586, 1985.
11. Nizuma H, Otsuki T, Johkura H, et al: CT-guided stereotactic aspiration of intracerebral hematoma. Result of a hematoma-lysis method using urokinase: **Appl Neurophysiol** 48: 427-430, 1985.
12. Pang D, Sclabassi RS, Horton JA: Lysis of intraventricular blood clot with urokinase in a canine model. Part 3: Effects of intraventricular urokinase on clot lysis and posthemorrhage hydrocephalus. **Neurosurgery** 190: 553-571,1986.
13. Ruscalleda J, Peiro A: Prognostic factors in intraparenchymatous hematoma with ventricular hemorrhage. **Neuroradiology** 28: 34-37,1986.
14. Todo T, Usui M, Takakura K: Treatment of severe intraventricular hemorrhage by intraventricular infusion of urokinase. **J Neurosurg** 74: 81-86, 1991.
15. Yagüe L, Garcia-march C, Sanchez-ledesma P, et al: Sterotactic evacuation and local administration in intracerebral hematomas. A comparative study. **Acta Neurochir (suppl)** 39: 45-48, 1987.
16. Yamamoto Y, Waga S: Persistent intraventricular hematoma following ruptured aneurysm. **Surg Neurol** 17: 301-303,1982.