

**KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI**

**SUBARAKNOİD KANAMA ŞÜPHESİ OLAN HASTALARDA
BAKILAN GLUCOSE-REGULATED PROTEİN 78 (GRP 78) VE
C/EBP HOMOLOGOUS PROTEİN (CHOP) DÜZEYİNİN TANI VE
PROGNOZDAKİ YERİ**

**PATIENTS WITH SUSPECTED SUBARACHNOID HEMORRHAGE
VIEWED GLUCOSE-REGULATED PROTEİN 78 (GRP 78) VE C/EBP
HOMOLOGOUS PROTEİN (CHOP) LEVELS IN THE DIAGNOSIS
AND PROGNOSIS**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Elif BURMA

Trabzon 2022

**T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI**

**SUBARAKNOİD KANAMA ŞÜPHESİ OLAN HASTALARDA
BAKILAN GLUCOSE-REGULATED PROTEİN 78 (GRP 78) VE
C/EBP HOMOLOGOUS PROTEİN (CHOP) DÜZEYİNİN TANI VE
PROGNOZDAKİ YERİ**

**PATIENTS WITH SUSPECTED SUBARACHNOID HEMORRHAGE
VIEWED GLUCOSE-REGULATED PROTEİN 78 (GRP 78) VE C/EBP
HOMOLOGOUS PROTEİN (CHOP) LEVELS IN THE DIAGNOSIS
AND PROGNOSIS**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Elif BURMA

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Özgür TATLI

Trabzon 2022

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimimin ve tezimin her aşamasında bilgi ve tecrübesiyle bana yol gösteren,
çalışmamın yapılışında çok önemli rolü olan, geniş ufkuyla ve başarılı yöneticiliğiyle daima örnek
aldığım kıymetli danışman hocam Doç. Dr. Özgür TATLI'ya,

Her zaman pozitifliği ve insanlığıyla arkamızda olduğunu hissettiren Doç. Dr. Yunus KARACA'ya,

Toksikolojideki engin bilgi ve becerisi ile kendisine hayran bırakan Doç. Dr. Aynur ŞAHİN'e,
Gerek kıdemlim gerekse şimdi hocam olup toksikoloji yolunda emin adımlarla ilerleyen, bilgisi ve
azmiyle ışıldayan canım ablam Öğr. Gör. Dr. Vildan ÖZER'e,

Her zaman abiliğiyle yol gösteren, herkesin yardımına koşan, başarılarla imza atan Öğr. Gör. Dr.
Melih İMAMOĞLU'na,

Hem kıdemlim hem arkadaşım hem şimdi hocam olup başarıları daim olan Öğr. Gör. Dr. Sinan
PASLI'ya,

Biyokimya Anabilim Dalından Doç. Dr. Ahmet MENTEŞE ve Doç. Dr. Selim DEMİR hocalarıma,

Tezimde emeği olan sevgili kıdemlim Öğr. Gör. Dr. Dr. Metin YADİGAROĞLU'na ve Dr. Selen
BAYRAK TAMER'e,

Tezimin istatistiğinde büyük emekleri olan Serdar KARAKULLUKÇU'ya,

Tezimin uygulanmasında büyük emeği olan tüm mesai arkadaşlarıma ve acil servis personeline,

Ve tez sürecimde hep yanımda olan canım oğlum Berk ve eşim Burak'a, aileme

TEŞEKKÜR EDERİM...

ÖZET

SUBARAKNOİD KANAMA ŞÜPHESİ OLAN HASTALARDA BAKILAN GLUCOSE-REGULATED PROTEİN 78 (GRP 78) VE C/EBP HOMOLOGOUS PROTEİN (CHOP) DÜZEYİNİN TANI VE PROGNOZDAKİ YERİ

Amaç: Bu çalışmanın amacı, subaraknoid kanama (SAK) şüphesi ile acil servise başvuru yapan hastalardan alınan kan ve beyin omirilik sıvısı (BOS) örneklerinde ölçülen ER stres markerları CHOP ve GRP 78 proteinlerinin, ayrıca oksidatif stres biyobelirteçlerinden toplam oksidan durum (TOS), toplam antioksidan durum (TAS), oksidatif stres indeksi (OSI) düzeylerinin tanısal ve prognostik değerini belirlemektir.

Gereç ve yöntem: Prospektif olarak planlanan bu çalışmaya, acil servise SAK şüphesi ile başvuran hastalar alındı. Bilgisayarlı Beyin Tomografisi (BT), Lomber Ponksiyon (LP) gibi işlemler sonrası hastalara SAK tanısı koyuldu veya SAK tanısı dışlandı. SAK olmayan hastalar kontrol grubunu oluşturdu. SAK tanılı hastalardan acil servise başvurdıkları anda, 12. saatte ve taburculukda 3 zamanlı kan ve tek zamanlı BOS örnekleri alındı. Kontrol grubundan ise sadece başvuru anında kan ve BOS örnekleri alındı. Her iki gruptaki kan ve/veya BOS örneklerinden GRP 78, CHOP, TOS, TAS ve OSI düzeyleri çalışıldı.

Bulgular: SAK tespit edilen 88 hastanın (n=88) kan GRP 78 ortanca değeri 1.24 ng/mL (1.06-1.54), TOS ortanca değeri 18.98 μ mol/mL (11.84-28.32) ve OSI ortanca değeri 2.33 (1.32-3.32) ile kontrol grubu (n=43) arasındaki BOS GRP 78 1.63 ng/mL (1.30-2.46), TOS ortanca değeri 57.96 μ mol/mL (39.75-77.56), OSI ortanca değeri 5.99 (3.97-8.20) arasında istatistiksel olarak fark tespit edildi (**p<0.001** her üç marker için). SAK tanısı alan hastaların BOS CHOP ortanca değeri 174.14 pg/mL (74.43-481.46), TOS ortanca değeri 10,05 μ mol/mL (6,22-13,48) ve OSI ortanca değeri 2,30 (1,29-3,17) ile kontrol grubundaki BOS CHOP ortanca değeri 22.93 pg/mL (19.58-31.26), TOS ortanca değeri 3,18 μ mol/mL (0,65-6,12), OSI ortanca değeri 0,67 (0,16-2,05) kıyaslandı ve aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlı derecede yüksekti (**p<0.001** her üç marker için). SAK tespit edilen 37 hastanın (n=37)

başvuru anında, 12. Saatte ve taburculuk sırasında ölçülen kan GRP 78 ortanca değerleri 1,35 ng/mL (1,08-1,58) ve TAS ortanca değerleri 1,07 mmol/mL (0,99-1,32) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (**p=0,009; p=0,005**).

Kötü klinik sonlanımlı (Glaskow Outcome Skoru 1,2) SAK hastalarının BOS OSI ortanca değeri 1,82 (0,78-2,61), iyi klinik sonlanımlı (Glaskow Outcome Skoru 3,4,5) SAK hastalarındaki BOS OSI ortanca değerinden 2,49 (1,83-4,38) daha düşük idi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (**p<0.026**). Ölen ve yaşayan hastaların mortalite oranları kıyaslandığında ölen hastalardaki BOS OSI ortanca değeri 1,82 (0,78-2,61) yaşayan hastalardaki BOS OSI ortanca değerinden 2,49 (1,83-4,38) daha düşük bulundu ve bu fark istatistiksel açıdan anlamlıydı (**p<0.026**).

Sonuç: Çalışmamızın sonuçlarına göre kan GRP 78, TAS, TOS, OSI ve BOS CHOP, TOS, OSI düzeylerinin SAK tanısı koymak için potansiyel parametreler olabileceği , bununla birlikte mortalite ve GOS tayininde çalışılan parametrelerden yalnızca BOS OSI değerinin faydalı olabileceği sonucuna ulaşıldı.

Anahtar kelimeler: Subaraknoid kanama, GRP78, CHOP, endoplazmik retikulum stresi, oksidatif stres, TAS, TOS, OSI.

ABSTRACT

PATIENTS WITH SUSPECTED SUBARACHNOID HEMORRHAGE VIEWED GLUCOSE-REGULATED PROTEIN 78 (GRP 78) VE C/EBP HOMOLOGOUS PROTEIN (CHOP) LEVELS IN THE DIAGNOSIS AND PROGNOSIS

Objective: The aim of this study was to determine the diagnostic and prognostic value of ER stress markers CHOP and GRP 78 proteins, as well as oxidative stress biomarkers total oxidant status (TOS), total antioxidant status (TAS), oxidative stress index (OSI) levels measured in blood and cerebrospinal fluid (CSF) samples taken from patients admitted to the emergency department with suspected subarachnoid hemorrhage (SAH).

Materials and methods: Patients admitted to the emergency department with the suspicion of SAH were included in this prospectively planned study. The patients were diagnosed with SAH or the diagnosis of SAH was excluded after procedures such as Computerized Brain Tomography (CT), Lumbar Puncture (LP). Patients without SAH constituted the control group. Three-time blood and one-time CSF samples were collected from patients with SAH at the time they applied to the emergency department, at the 12th hour and at discharge. From the control group, blood and CSF samples were taken only at the time of admission. GRP 78, CHOP, TOS, TAS and OSI levels were studied from blood and/or CSF samples in both groups.

Results: 88 patients (n=88) with SAH were in the control group with a median blood GRP 78 of 1.24 ng/mL (1.06-1.54), median TOS of 18.98 μ mol/mL (11.84-28.32) and OSI median value of 2.33 (1.32-3.32). (n=43) CSF GRP 78 1.63 ng/mL (1.30-2.46), TOS median value 57.96 μ mol/mL (39.75-77.56), OSI median 5.99 (3.97-8.20) were found to be statistically different (**p< 0.001** for all three markers). The median CSF CHOP value of patients diagnosed with SAH is 174.14 pg/mL (74.43-481.46), the median TOS value is 10.05 μ mol/mL (6.22 13.48), and the median OSI value is 2.30 (1.29-3.17).) and the median CSF CHOP 22.93 pg/mL (19.58-31.26), TOS median value 3.18 μ mol/mL (0.65-6.12), OSI median value 0.67 (0.16-2, 05) and the difference was statistically significant (**p<0.001** for all three markers). In 37 patients (n=37) with SAH, blood GRP 78 median values measured

at admission, 12th hour and at discharge were 1.35 ng/mL (1.08-1.58) and TAS median values were 1.07 mmol/mL.) (0.99-1.32) (**p=0.009; p=0.005**).

The median CSF OSI value in SAH patients with poor clinical outcome (Glaskow Outcome Score 1,2) is 1.82 (0.78-2.61) compared to the median CSF OSI value in SAH patients with good clinical outcome (Glaskow Outcome Score 3,4,5) 2,49 (1.83-4.38) was lower. This difference was statistically significant (**p<0.026**). When the mortality rates of deceased and surviving patients were compared, the median CSF OSI value in patients who died was found to be 1.82 (0.78 2.61) and 2.49 (1.83 4.38) lower than the median value of CSF OSI in patients who survived, and this difference was statistically significant. (**p<0.026**).

Conclusion: According to the results of our study, it was concluded that blood GRP 78, TAS, TOS, OSI and CSF CHOP, TOS, OSI levels could be potential parameters for diagnosing SAH.

Keywords: Subaracnoid Hemorrhage, GRP78, CHOP, endoplasmic reticulum stress, oxidative stress, TAS, TOS, OSI.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
ÖZET.....	II
ABSTRACT	III
İÇİNDEKİLER.....	VI
KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ.....	VIII
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	X
TABLolar DİZİNİ.....	XI
RESİMLER DİZİNİ.....	XIII
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Tanım.....	4
2.2. Tarihçe.....	4
2.3. SAK Etiyolojisi ve Risk Faktörleri	5
2.4. SAK Epidemiyolojisi	6
2.5. Patogenez	7
2.6. SAK Klinik Özellikleri	9
2.7. Klinik Seyir ve Prognoz	10
2.8. SAK Tanı Yöntemleri	12
2.9. Ayırıcı Tanı.....	13
2.10. Evrelendirme ve Skorlama	13
2.11. SAK Tedavisi.....	16
2.11. SAK Komplikasyonları	17
2.12. GRP78 ((Glucose-regulated protein 78) VE CHOP (C/EBP homologous protein).....	19
2.14. Oksidatif Stres.....	21
3. GEREÇ ve YÖNTEMLER.....	22
3.1. Çalışma grubunun oluşturulması.....	22
3.2. Çalışma grubunun kayıt altına alınması.....	23
3.3. Biyolojik örneklerin elde edilmesi.....	23
3.4. Kontrol Grubunun oluşturulması.....	23
3.5. Glukoz ile Regüle Edilen Protein-78 (GRP78/HSPA5) Seviyelerinin Belirlenmesi.....	24
3.6. C/EBP Homolog Protein (CHOP/DDIT3) Seviyelerinin Belirlenmesi.....	26

3.7. Toplam Oksidan Durumun (TOS) Belirlenmesi.....	27
3.8. Toplam Antioksidan Durumun (TAS) Belirlenmesi.....	27
3.9. Oksidatif Stres İndeksinin (OSI) Hesaplanması.....	28
3.10. Verilerin analizi.....	28
4. BULGULAR.....	29
5. TARTIŞMA.....	56
6.KISITLILIKLAR.....	68
7. SONUÇLAR.....	69
8. KAYNAKLAR.....	70



KISALTMALAR ve SİMGELER DİZİNİ

GRP 78 : Glucose-Regulated Protein 78

CHOP: C/EBP Homologous Protein

TAS: Toplam Antioksidan Durum

TOS: Toplam Oksidan Durum

OSI: Oksidatif Stres İndeksi

SAK : Subaraknoidal Kanama

BBT : Beyin Bilgisayarlı Tomografi

MRG : Magnetik Rezonans Görüntüleme

DSA : Dijital Substraksiyon Anjiyografi

GKS : Glasgow Koma Skoru

WFNS : World Federation of Neurological Surgeons

GOS : Glasgow Outcome Skoru

MRS : Modifiye Rankin Skalası

HH: Hunt Hess

BOS : Beyin Omurilik Sıvısı

LP : Lomber Ponksiyon

WHO : World Health Organization

AVM : Arterio Venöz Malformasyon

SSS : Santral Sinir Sistemi

ICA : İnternal Karotis Arter

VA : Vertebral Arter

ACA : Anterior Serebral Arter

PcomA : Posterior Kominikan Arter

MCA : Orta Serebral Arter

BA : Baziller Arter

PCA : Posterior Serebral Arter

KİBAS : Kafa İçi Basınç Artışı Sendromu

EKG : Elektrokardiyografi

NLR : Nötrofil Lenfosit Oranı



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: GRP78 ölçümünde kullanılan standart grafiği

Şekil 2: CHOP ölçümünde kullanılan standart grafiği

Şekil 3: Çalışma Akışı



TABLolar DİZİNİ

Tablo 1: Spontan SAK nedenleri (1)

Tablo 2: Subaraknoid kanamalı hastalarda fokal bulgular

Tablo 3: Glaskow Koma Skoru (GKS)

Tablo 4: Glasgow Outcome Score (GOS)

Tablo 5: Çalışma dahilindeki hastaların genel karakteristik özellikleri

Tablo 6: Çalışmadaki hastaların GKS, GOS ve MRS skorları dağılımı

Tablo 7: SAK Hastalarının Klinik ve Radyolojik Skorlama Ölçütleri

Tablo 8: SAK hastalarının anevrizma sayı ve lokalizasyonları

Tablo 9: SAK hasta gruplarının kan GRP78, CHOP, TAS, TOS, OSI düzeylerinin başvuru, başvuru sonrası 12. Saat ve taburculuk değerlerine göre kıyaslanması (n=37)

Tablo 10: SAK hasta gruplarının kan GRP78, CHOP, TAS, TOS, OSI düzeylerinin başvuru ve başvuru sonrası 12. saate göre kıyaslanması (n=84)

Tablo 11: SAK hastalarındaki başvuru anında bakılan kan GRP78, CHOP, TAS, TOS, OSI değerlerinin kontrol grubu ile kıyaslanması

Tablo 12: SAK hasta grubu ve kontrol grubunun BOS GRP78, CHOP, TAS, TOS, OSI Düzeylerinin Dağılımı ve Karşılaştırılması

Tablo 13: Kontrol Grubundaki Hastaların Son Tanıları (n=43)

Tablo 14: Üç Hasta Grubunun Kan GRP78, CHOP, TAS, TOS, OSI Düzeyinin Karşılaştırılması

Tablo 15: Üç Hasta Grubunun BOS GRP78, CHOP, TAS, TOS, OSI Düzeyinin Karşılaştırılması

Tablo 16: SAK hastalarındaki kan GRP78, CHOP, TAS, TOS, OSI Düzeylerinin Mortalite İle Kıyaslanması

Tablo 17: SAK hastalarındaki BOS GRP78, CHOP, TAS, TOS, OSI Düzeylerinin Mortalite İle Kıyaslanması

Tablo 18: SAK hastalarının kan GRP 78, CHOP, TAS, TOS, OSI seviyelerinin GOS skoru ile ilişkisi

Tablo 19: SAK hastalarının BOS GRP 78, CHOP, TAS, TOS, OSI seviyelerinin GOS skoru ile ilişkisi

Tablo 20: SAK hastalarının kan GRP78, CHOP, TAS, TOS, OSI Düzeylerinin Fisher Skalasına Göre Kıyaslanması

Tablo 21: SAK hastalarının BOS GRP78 ve CHOP Düzeylerinin Fisher Skalasına Göre Kıyaslanması

Tablo 22: SAK hastalarının kan GRP78, CHOP, TAS, TOS, OSI Düzeylerinin WFNS Skalasına Göre Kıyaslanması

Tablo 23: SAK hastalarının BOS GRP78, CHOP, TAS, TOS, OSI Düzeylerinin WFNS Skalasına Göre Kıyaslanması

Tablo 24: SAK hastalarına uygulanan tedaviler ve hastaların ölüm oranları

Tablo 25: SAK hastalarına uygulanan tedaviler ile GKS puanlarının karşılaştırılması

Tablo 26: SAK hastalarında gelişen komplikasyonlar ve ölüm oranları

Tablo 27: SAK hastalarında komplikasyon gelişen ve gelişmeyen grubun mortalitelerinin karşılaştırılması

Tablo 28: SAK tanıli hastaların etyolojiye göre mortaliteye etkisi

Tablo 29: SAK tanıli hastaların anevrizma sayılarına göre mortaliteye etkisi

Tablo 30: Kan ve BOS GRP 78, CHOP, TAS, TOS, OSI Düzeylerinin Skorlama Sistemlerine Göre Kıyaslanması

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1: Sakküler anevrizmaların patogenezi: (a) Arter bifürkasyonunda kan akışı ile birlikte türbülans oluşur; (b) Hemodinamik stres endotele zarar verir, fibröz skar dokusu oluşturur ve damar bifurkasyonunun konformasyonunu değiştirir; (c) Hemodinamik stres yönündeki değişikliklerle birlikte, anevrizma oluşmuştur (2).

Resim 2: ER stres yolak (3).



1.GİRİŞ

Bir serebrovasküler hastalık çeşidi olan subaraknoid kanama (SAK) beyinde subaraknoid mesafe içerisine arteriyel veya venöz nedenlerle oluşan, spontan veya travmatik olarak ortaya çıkan, morbidite ve mortalitesi yüksek, ciddi komplikasyonları olan, erken tanı ve tedavi gerektiren acil bir durumdur. İnsidansının 100.000’de 8-25 arasında değiştiği bildirilmektedir (4). Amerika Birleşik Devletleri (ABD) verilerine göre yıllık 30.000 civarında hasta SAK tanısı almaktadır (5).

SAK’ın en sık sebebi travmadır. Travmatik SAK şiddetli kafa travması sonrası subaraknoid mesafeye kan sızmasıdır ve sıklıkla kortikal kontüzyonla birlikte (6). Travmaya bağlı olmayan SAK’ın en sık sebebi ise intrakranial anevrizma rüptürüdür. Bu kanamalar çoğunlukla arteriyel kaynaklı olmakla birlikte venöz kaynaklı da olabilmektedir (4). Travmatik olmayan SAK’ın 2. en sık nedeni ise arteriovenöz malformasyon (AVM) kanamalarıdır. Beyin omurilik sıvısının (BOS) da bulunduğu subaraknoid aralığa olan bu kanamalar çoğunlukla arteriyel kökenlidir.

Anevrizmatik SAK genç ve yaşlılarda olmakla birlikte en sık 40-60 yaş arasında görülmektedir. Anevrizmaya bağlı gelişen SAK’larda, anevrizması olmayanlara kıyasla prognoz daha kötü seyir göstermektedir (7). Yapılan bir klinik çalışmada, ani ve şiddetli gelişen baş ağrısı şikâyetiyle acil servise başvuran hastaların % 25’inde SAK saptanmıştır (8). Yapılan bir otopsi çalışmasına göre doğal gerçekleşen ani ölümlerden % 7.2’sinin nedeni SAK olarak tespit edilmiştir (9). Yaş, cinsiyet, ırk, sigara ve alkol kullanımı, hipertansiyon, oral kontrasepsiyon, aile öyküsü, semptomimetik ilaç kullanımı SAK için risk faktörleri arasındadır (10–12).

Hastaların çoğunluğunun ilk belirtisi ani başlayan, şiddetli baş ağrısıdır. Baş ağrısı semptomlarına kısa süreli olan bilinç kaybı, ani kafa içi basınç artışı nedeniyle olan bulantı-kusma, ense sertliği, lateralize nörolojik defisitler de eşlik edebilmektedir (13). Nöbet geçirme genellikle ilk 24 saat içerisinde ve hastaların % 10’undan daha azında olur ve kötü prognoz göstergesidir. Ani başlangıçlı şiddetli baş ağrısı ve/veya yukarıda sayılan diğer semptomların varlığında SAK ilk düşünülmesi gereken tanılardandır. Atlanması ciddi bir mortalite sebebidir.

Bu amaçla klinik semptom ve bulgular varlığında hastaya ilk olarak yapılacak olan görüntüleme yöntemi kontrastsız beyin bilgisayarlı tomografi (BBT)'dir. BT sonucunda kanama görülmezse ve hala SAK'tan şüpheleniliyorsa lomber ponksiyon (LP) yapılması önerilmektedir (14). Etiyolojiye yönelik olarak non-invaziv görüntüleme yöntemlerinden beyin BT anjiyografi ve beyin magnetik rezonans görüntüleme (MRG) anjiyografi de kullanılmaktadır. Beyin BT anjiyografide anevrizma saptanamazsa mevcut anevrizmaları saptamak için altın standart yöntem olan dijital substraksiyon anjiyografi (DSA) yapılmalıdır (15).

SAK hastalarında tanı ve prognoza yönelik hem serumda hem BOS'da bakılan biyokimyasal parametrelerle ilgili daha önceden yapılmış olan farklı çalışmalar mevcuttur (16–18). Glucose-regulated protein 78 (GRP 78) ve C/EBP homologous protein (CHOP) endoplazmik retikulum (ER) stresini yansıtan güncel ve yeni biyobelirteçlerdir. Literatür incelendiğinde iskemik, kardiyak, nörolojik, nörodejeneratif, renal hastalıklar ile sepsis, çeşitli kanser türleri ve intestinal hasarın olduğu inflamatuvar bağırsak hastalıklarında ER stresinin varlığı gösterilmiş ve ER stresinin arttığı hastalıkların tanısında ve prognoz değerlendirmesinde GRP 78 ve CHOP düzeyleri ölçülmüştür (19–25).

Literatürde henüz SAK hastalığında ER stresinin biyobelirteçleri olan GRP 78 ve CHOP protein düzeylerinin belirlendiği bir çalışma bizim tespitlerimize göre yoktur. Çalışmamızın amacı subaraknoid kanama şüphesi olan hastalardan bakılan GRP 78 ve CHOP protein düzeylerinin hastalığın tanısında ve prognozundaki değerini belirlemektir.

Ayrıca bu markerların düzeyleri oksidatif stres biyobelirteçleri ile birlikte değerlendirilecek ve SAK'a bağlı serebral hasar derecesi ile olan ilişkileri incelenecektir. Böylece tanıda gecikmenin önlenmesi, tanısal amaçlı invaziv işlemlere gerekliliğin azalması, SAK'a bağlı mortalite ve morbiditenin erken tanı ve tedavi ile azalmasına katkı sağlamak hedeflenmiştir.

Çalışmamızın amacı, subaraknoid kanamalı hastalarda literatürde ilk kez ER stresinin biyobelirteçleri olan GRP 78 ve CHOP protein düzeylerinin oksidatif stres biyobelirteçleri olan TAS, TOS, OSI ile birlikte değerlendirilmesi ve SAK'a bağlı serebral hasar derecesi ile olan ilişkisinin incelenmesidir. Primer sonlanımımız; SAK hastalarının biyomarker seviyelerindeki değişikliklerin gösterilerek tanıda gecikmenin önlenmesi, tanısal amaçlı invaziv işlemlere gerekliliğin azalması, SAK'a bağlı mortalite ve morbiditenin erken

tanı ve tedavi ile azalmasına katkı sağlamak olarak belirlenmiştir. Sekonder sonlanımımız ise SAK hastalarının prognozunu tayinini belirlemektir. Sonuç olarak bu çalışmamızda ER stres markerları olan GRP 78, CHOP ve oksidatif stres belirteçleri olan TAS, TOS, OSI düzeylerinin SAK erken tanısında ve prognozunda kullanılabilecek biyobelirteçler olup olmayacağı hakkında fikir edinilebilmesi hedeflenmektedir.



2.GENEL BİLGİLER

2.1. SAK Tanımı

Subaraknoid kanama (SAK) nörolojik acil bir patolojidir. Spontan ve travmatik olarak ikiye ayrılmaktadır. Spontan subaraknoid kanama arter veya venin yırtılması sonucu kanın doğrudan subaraknoid mesafeye geçmesi olarak belirtilmiştir. Travmatik SAK ise genellikle şiddetli kafa travmaları sonucunda subaraknoid mesafeye kan sızması ile oluşan, çoğunlukla kortikal kontüzyonla birliktelik gösteren bir durumdur (26).

2.2. Tarihçe

SAK'nın tarihçesinde ilk resmi kayıtlar Hipokrat tarafından tutulmuştur (27). Walon'un yapmış olduğu çalışmada Fransa kralı II. Henry ile İsveç Prensi Charles'in SAK nedeniyle öldüğünü belirtilmiştir (26). Serebral anevrizma tanımı ilk olarak 1761 yılında Morgagni tarafından; ilk yayın ise 1778 yılında Biumi tarafından yapılmıştır (28). 1872'de Bortholew ve 1877'de Osler anevrizma ile SAK arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir. Quinke 19. Yüzyılın sonlarında SAK 'lı hastalara spinal ponksiyon yapmış ve BOS' taki değişiklikleri inceleyerek literatüre çok önemli katkılarda bulunmuştur (26).

Serebral anjiografinin Egas Monis tarafından 1927 yılından uygulamaya konulması ile SAK'ın etiyojisi üzerindeki bilgilerimiz gelişmiştir (27). İlk intrakraniyal anevrizma operasyonu 1931 yılında Dott tarafından yapılmış olup Walker Dandy ise 1938 yılında bir anevrizma boynunu ilk kez klipsleyen kişi olmuştur. Norman McComish Dott 1931'de anevrizma için planlanan ilk direkt intrakraniyal operasyonu gerçekleştirmiştir (29).

Ecker ve Riemenschneider anjiografiyle SAK sonrasında oluşan vazospazmı 1951'de tanımlamıştır (30). Sasaki ve arkadaşları vazospazm ile ilgili çalışma yapmışlardır (31). Fisher ve arkadaşları vazospazmın beyin BT'deki kanama miktarı ile ilişkisini araştırmışlardır (32).

Anevrizma cerrahisi Yaşargil'in 1960 ve 1970'li yıllarda mikrocerrahi tekniğini geliştirerek uygulanmaya başlanmıştır (33). Drake'in de anevrizma cerrahisine katkıları çok önemli bir yere sahiptir (34).

Son yıllarda radyolojik tanı yöntemlerindeki hızlı ilerleme, özellikle Bilgisayarlı Beyin Tomografisi (BBT)'nin günlük kullanıma girmesi ve bununla birlikte subtraksiyon-magnifikasyon gibi gelişmiş anjiyografi teknikleri sayesinde günümüzde SAK tanısı konulamayan vaka sayısı giderek azalmıştır (35).

2.3 SAK Etiyolojisi ve Risk Faktörleri

Subaraknoid kanamanın literatürde bilinen en sık sebebi travmadır. Spontan SAK'ın en sık sebebi ise %75-80 sıklıkla anevrizmalardır (36).

Travmatik SAK genellikle şiddetli kafa travmaları sonucunda subaraknoid mesafeye kan sızması ile oluşurlar ve çoğunlukla kortikal kontüzyonla birliktelik gösterirler (26).

Spontan SAK bir arter veya venin yırtılması sonucu kanın doğrudan subaraknoid mesafeye geçmesi olarak belirtilmiştir. Bu durum primer bir kanama olarak değerlendirilmektedir ve diğer nedenler ile oluşan subaraknoid kanamalar (sekonder kanamalar) ile karıştırılmamalıdır.

Spontan SAK'ın en sık nedeni intrakranial anevrizma rüptürüdür. Daha önceki çalışmalarda anevrizmaların genellikle 10 mm'den büyük olanlarının kanadığı bildirilmekteyken, günümüzde kanamaların küçük anevrizmalardan da kaynaklanabildiği anlaşılmıştır.

Tablo 1: Spontan SAK nedenleri (1)

İntrakranial Anevrizma Rüptürü: En sık sebep % 75-80
Serebral AVM: %4-6

Vaskülit, Vaskülopati
Tümör
Serebral Arter Diseksiyonu
Koagülasyon Bozuklukları
Dural Sinüs Trombozu
Spinal AVM: Sıklıkla servikal veya üst torasik
Uyuşturucu Maddeler: Kokain vb.
Orak Hücreli Anemi
Pitüiter Apopleksi
Nedeni Bilinmeyen: %14-22

Anevrizmaları etiyolojisine göre sınıflandırmak gerekirse; sakküler, fusiform (arteriosklerotik) , neoplastik, dissekan, enflamatuar, mikoanevrizmalar, travmatik, diğer (aort koarktasyonu, bakteriyel endokardit, otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı, fibromusküler displazi, bağ dokusu hastalıkları) şeklinde sınıflandırılabilir (37–39).

Aile hikayesinin anevrizmal SAK'daki etkisi net olarak ispatlanamamış olmakla birlikte SAK geçirenlerin 1. derece yakınlarındaki riskin 3-5 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir (40). Günümüz tıbbındaki tüm gelişmelere rağmen %14-22 arasındaki hastada hala sebep bilinmemektedir (1, 41). Tanı metodlarındaki gelişmelerin yardımıyla nedeni bilinmeyen vaka sayısı günümüzde giderek azalmaktadır (42).

2.4. SAK Epidemiyolojisi

Baş ağrısı tüm dünyada sık rastlanan ve yaşam kalitesini olumsuz etkileyen önemli bir sağlık problemidir. Amerika Birleşik Devletleri'nde CDC'nin 2016 verilerine göre nontravmatik baş ağrısının acil servislere başvuru nedenleri arasında en sık 5. neden olduğu ve yıllık 4,1 milyon kişinin bu nedenle acile başvurduğu belirtilmiştir (43).

SAK yaşamın her anında görülebilir. Belirli bir yaş aralığı yoktur. Tüm dünyadaki insidansı, yaş, cins, coğrafik bölgelere göre değişiklik gösterir. Bundan dolayı görülme sıklığı konusunda kesin ve net bir değer vermek mümkün değildir.

Spontan SAK'ın en sık nedeni % 75-80 sıklıkla anevrizmalardır (36). Yaşamın ilk dekatı içinde SAK nedeni arteriovenöz malformasyonlar (AVM) iken 20-70 yaş aralığında AVM'ler yerini anevrizmalara bırakmaktadır. 70 yaş üzerindeki en sık neden ise hipertansif arteriosklerozdur. 50 yaş üzerinde anevrizmal SAK'lar erkeklere kıyasla kadınlarda daha fazla görülmektedir (kadın erkek oranı:3/2). 50 yaş altında ise kadın ve erkek arasında anlamlı fark bulunmamıştır (2, 44). SAK sıklığının ilkbahar ve sonbahar aylarında arttığı; sabah saatlerinde daha sık olduğu gösterilmiştir (45).

Anevrizmal SAK insidansının coğrafi bölgeye göre değiştiği görülmüştür. ABD verilerine (Kuzey Amerika'da) göre yıllık 30.000 civarında hasta bu tanıyı almaktadır ve SAK görülme sıklığı 100.000'de 2-25 arasındadır. Çin'de 100.000'de 2 vaka ve Güney ve Orta Amerika'da 100.000'de 4 oranında çok daha düşük sayılar bildirilirken, Finlandiya ve Japonya'da (100.000'de 19-23) daha yüksek oranlar bildirilmektedir (15, 36).

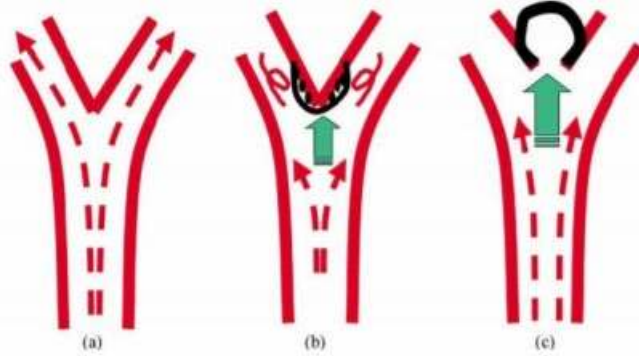
2.5. Patogenez

Subaraknoid kanamanın en sık nedeni intrakranial sakküler anevrizmaların rüptürü olması nedeniyle özellikle bu konuya değinilecektir. Anevrizma sözcüğünün kelime anlamı “bir atardamarın çeperinde oluşan ur biçimindeki şişkinlik” dir. Anevrizmaların, damar duvarında konjenital olarak zayıf bir alanın pulsatil kan akımı gibi dinamik süreçlere bağlı dilatasyonu sonucu oluştuğu görüşü hakimdir. Arterin bir noktasından dışarıya tomurcuklanması (sakküler) veya bir segmentin balonlaşması (fusiform) ile gerçekleşirler.

Periferik sistemik arterlerde çift tabakalı elastik membran bulunurken serebral arterlerde eksternal elastik lamina bulunmaz, internal elastik lamina zayıftır, media tabakası ise incedir. Ayrıca serebral damarlar subaraknoid boşlukta bulunduklarından kendilerine destek olacak bir bağ dokusundan yoksundurlar. Bunlar doğal bir zayıflık oluşturarak anevrizma gelişimini kolaylaştırmaktadır.

Sakküler anevrizmalar aynı zamanda “berry anevrizma” olarak adlandırılırlar. Cerrahi olarak düzeltilebilen serebrovasküler anomalilerin başında gelirler. Gelişimi sırasında arteriyel hipertansiyonun agreeve edici bir rolü olduğu yaygın olarak kabul edilmektedir.

Sakküler anevrizmaların hemen hepsi vasküler bifürkasyonun dik açıldığı noktalarda görülmesi bu noktadaki artmış hemodinamik etki ve türbülansın doğal sonucu olduğu tezini desteklemektedir. Hemodinamik strese bağlı olarak endotel hasarı ve internal elastik laminada dejenerasyon meydana gelir. Damar duvarının yüzeyinde trombosit ve fibrin birikimi olur. Daha sonra ortama gelen monositler makrofaja dönüşür ve trombüsü ortadan kaldırırlar. Fibroblastlar ortama göç ederler ve kollajenden oluşan skar dokusunu meydana getirirler. Bu tekrarlayan hasarlanmalar ile damar duvarı yeniden şekillenir ve hemodinamik faktörlerin etkisiyle intima tabakası damar duvarı dışına doğru herniye olur. Lezyon giderek büyürken damar içi basıncın ve rejenerasyonun etkisiyle anevrizma duvarında kalın ve ince alanlar gelişir. Kan basıncındaki artışla ya da yıllar süren damar içi basıncın oluşturduğu stres ile anevrizma duvarındaki ince alanlar basınca dayanamaz ve yırtılırlar (2). Bir diğer görüş ise arterlerin media tabakasındaki defekt çoğunlukla büyük serebral arterlerin bifürkasyon ya da yandal çıkış bölgelerinde olduğu için anevrizmaların buradan gelişme gösterdiğidir.



Resim 1: Sakküler anevrizmaların patogenezi: (a) Arter bifürkasyonunda kan akışı ile birlikte türbülans oluşur; (b) Hemodinamik stres endotele zarar verir, fibröz skar dokusu oluşturur ve damar bifurkasyonunun konformasyonunu değiştirir; (c) Hemodinamik stres yönündeki değişikliklerle birlikte, anevrizma oluşmuştur (2).

2.6. SAK Klinik Özellikleri

Spontan SAK olgularının büyük bir çoğunluğu bir anevrizmanın rüptürüne bağlı gelişir. Kitle etkisi yapan dev anevrizmalar hariç anevrizmalar rüptüre olmadıkça semptom vermezler. SAK genellikle öncesinde hiçbir uyarı vermeksizin aniden ortaya çıkar. Kanama

ile birlikte bilinçte ani bozulma (%30), baş dönmesi, letarji (%7), nöbet (%20), orbital ağrı (%7), görme bozukluğu (%7), ense sertliği görülebilir. Papil ödem %15, oküler kanama ise %20-40 olguda görülebilmektedir (41). Bazı hastalarda da pitozis, diplopi, pupil dilatasyonu ile seyreden 3. Kraniyal sinir paralizisi, görme keskinliğinde azalma, yüz bölgesinde ağrı gibi semptom ve bulgularla karşımıza çıkabilir (46, 47).

Bazı hastalarda ise klasik SAK öncesinde minör kanamaya bağlı uyarıcı baş ağrıları gelişebilir. Bu özel durum uyarıcı sızma'dır (warning leaks) (48, 49). Ani başlangıçlı şiddetli baş ağrısı, anksiyete, irritablite gibi semptomlarla başlar, migren ve vasküler baş ağrılarıyla karıştırılabilir. Anevrizmal SAK olgularının yaklaşık %97'si ani, 'hayatımdaki en şiddetli ağrı' olarak tarif edilen generalize veya fokal baş ağrısı ile başvurur (50). Boyun fleksiyonu, baş hareketleri, görsel ve işitsel uyaranlar baş ağrısını arttırabilir. SAK'a bilinç bulanıklığı, ateş ve kusma eşlik edebilir.

İdrar ve gaita inkontinansı, parezi ve pleji görülebilir. Bazı hastalarda başlangıçta bilinç düzeyinde bozulma olmazken daha sonraki süreçte gelişen serebral ödem, vazospazm, hidrosefali, diffüz iskemi, parankim hasarı veya yeniden kanamaya bağlı bozulma gelişebilir.

Subaraknoid aralığa kanama başlar başlamaz kandaki eritrositler yıkılıp birkaç enzimatik reaksiyon ile bilirubine dönüşür. Bu da BOS'a ksantokromik görünüm verir. Bilirubin beyin zarları için irritan bir maddedir ve kanama sonrası birkaç saat sonra meningeal irritasyon bulguları (Ense sertliği, Kerning ve Brudzinski, sırt ve boyun ağrısı, kusma, ateş, görme bozukluğu) görülür (51). Bu bulguların ortaya çıkması 24 saati, kaybolması ise yaklaşık 3 haftayı bulabilir (52). Hastalarda irritabilite, fotofobi, hiperakuzi gibi sensorial değişiklikler gelişebilir. Ancak hastanın bilinç bozukluğu mevcutsa veya hasta komada ise meningeal irritasyon bulguları görülmeyebilir.

SAK geçiren hastaların bir kısmı hastaneye ulaşmadan kaybedilmektedir. Bunun sebebi olarak da subaraknoid kanamanın baziller sisteme geçip beyin sapına bası yaptığı veya kanamanın şiddetine ve yerine bağlı olarak kafa içi basıncın aşırı artıp sistemik basıncın üzerine çıkması sonucu olduğu düşünülmektedir. Kafa içi basınç artışı (KİBAS) meydana gelirse bradikardi ve hipertansiyon ortaya çıkar. Ayrıca KİBAS durumunda papil ödemi görülebilmekte ve prognozun kötü olacağına işaret etmektedir (53, 54).

SAK’a ek olarak intraserebral kanama, vazospazm, beyin ödemi ve KİBAS gelişir ise fokal bulgular ortaya çıkabilir.

Tablo 2: Subaraknoid kanamalı hastalarda fokal bulgular

Fiziki bulgu	Muhtemel nedeni
Hemiparezi, konuşma bozukluğu, ihmal	MCA anevrizması, intraparaknoidal hematom
Paraparezi ve abulia	AcomA anevrizması
Tek taraflı görme kaybı veya bitemporal hemianopsi	Optik sinir veya optik kiazmaya bası yapan ICA anevrizması
Oftalmopleji	ICA kavernöz segment anevrizması
Vitröz humör içerisine kanama	KİBAS
Beyin sapına bası bulguları	Baziler arter anevrizması
Ense sertliği	SAK’a bağlı meningeal irritasyon
Retinal ve subhialoid kanamalar	Kafa içi basınçta ani artış
Tek veya bilateral 6. Sinir paralizisi	KİBAS (lateralizan bulgu değil)
3. sinir paralizisi (diplopi, midriazis, ipsilateral pitoz)	PcomA anevrizması, ICA bifurkasyon veya baziler arter anevrizması
Alt kranial sinir paralizisi	Posterior sistem anevrizmaları

2.7. Prognoz

Spontan SAK’larda prognoz belirteçleri kesin olarak bildirilmemekle birlikte kanamanın yeri ve miktarına, vazospazma, akut hidrocefali ve hastanın klinik tablosuna göre değişkenlik göstermektedir.

Anevrizmal rüptür sonucunda subaraknoid aralığa, ventriküllere, beyin dokusu içine veya subdural aralığa kan geçişi olabilir. Anevrizma rüptürü sonucu klinik tablonun kötüleşmesi kanamanın hızı ve şiddeti ile doğru orantılıdır. Olguların çoğunda anevrizmal rüptür sonrası kanama kısa süreli olarak devam eder ve sonrasında rüptür yerinde fibrin tıkaç ve vazospazm oluşmasıyla durur. Takibinde de SAK’nın seyrinde olumlu veya olumsuz yönde sonuçlar gelişebilmektedir (55, 56). Bu süreç sonucunda yırtılan anevrizma duvarı fibroze uğrayabilir ve diğer yandan da BOS içine karışan kan rezorbe olup hasta

iyileşebilir. Diğer bir ihtimal ise kanamayı durduran fibrin tıkaç ve vazospazm geri dönebilir ve yeniden kanama oluşabilir. Ayrıca vazospazm eşlik ederse serebral dokuda ilgili damar alanında infarkt gelişebilir, bilinç bozulabilir ve fokal nörolojik bulgular artabilir. Sonuç itibarıyla vazospazm mortalite ve morbiditede artışa neden olabilir. Başka bir sonuç ise sisterna duvarlarındaki yapışıklıklar veya kan pıhtısı nedeniyle BOS ve kanın rezorbsiyonu engellenir ve ventriküller giderek dilate olur sonuçta kommunikan hidrosefali gelişebilir. Sonuç olarak yeniden kanama, vazospazm, hidrosefali durumlarında klinik seyir kötüleşebilmekte, mortalite ve morbidite oranı artabilmektedir (26, 56).

Bugüne kadar yapılan çalışmalarda verilerde değişiklikler olmasına rağmen SAK sonrası ilk 30 günlük mortalite oranının % 50'lere ulaştığı belirtilmektedir (57, 58). Ölüm oranlarına bakıldığında olguların çoğunun ilk bir hafta içerisinde, % 10'unun kanama esnasında, % 25'inin ilk 24 saatte kaybedildiği bildirilmiştir (5, 26, 36, 56–61). Ani ölümlerin yaygın intrakranial kanama, beyin dokusunun hasarlanması, akut hidrosefali, artmış kafa içi basınç, miyokard iskemisi, kardiyak aritmiler ya da solunum merkezinin baskılanması sonucu olduğu belirtilmektedir (26, 56, 62). Kanamayı takip eden 3 aylık dönemde olguların yaklaşık %50'si kaybedilmekte, yaşayan hastaların yarısında başarılı bir cerrahi girişim yapılmış olmasına rağmen ağır morbidite gelişmekte ve hayatlarını eski yaşam kalitesine erişmeden idame ettikleri belirtilmektedir (26, 36, 56, 63).

Geç mortalitenin nedeni sıklıkla yeniden kanama, enfarkta bağlı serebral yetmezlik ve sistemik komplikasyonlardır. Uzun süreli izlemlerde ilk on yıllık sürede yeniden kanama sıklığı %1-3 arasında iken bundan sonra yıllarda %1'den daha az görülmektedir. Nedeni bilinmeyen SAK vakalarında ise yeniden kanama nadirdir ve prognozunun daha iyi seyirli olduğu görülmüştür (64).

Günümüzde sağlık hizmetlerine ulaşımın hem kolaylaşmasına hem de tedavi yöntemlerinde gelişme sağlanmasına paralel olarak mortalitede nispeten azalma saptansa dahi hastaların ancak yarısı hayatta kalabilmektedir. Bu hastaların da önemli bir kısmında da sekeller kalmaktadır. Hasta popülasyonu diğer inme çeşitlerinden farklı olarak daha genç grubu içermesi nedeniyle de önem arz etmektedir.

2.8. SAK Tanı Yöntemleri

Acil servise SAK şüpheli hasta başvurduğunda tanıya yönelik bir takım görüntüleme yöntemleri ve laboratuvar tetkikleri yapılmalıdır.

Anamnez ve fizik muayenede SAK için klinik bir şüphe varsa, kontrastsız bilgisayarlı tomografi (BT) ilk tanı aracıdır. BT intrakraniyal kanama, malignite veya apse gibi diğer patolojileri dışlamak için de değerlidir. Kanamanın başlangıcında, subaraknoid kan BT'de kolay görülür, ancak kırmızı kan hücresi degradasyonu ilerledikçe tespit etmek daha zor hale gelir. Tanı koymada kontrastsız BT'nin duyarlılığı artmış ve negatif BT durumunda lomber ponksiyon (LP) gerekliliğine ilişkin araştırmalar yapılmıştır (65, 66). Dubosh ve arkadaşlarının 2016 yılında yaptığı meta-analiz çalışmasında baş ağrısı başlangıcından sonraki altı saat içinde çekilen kontrastsız BT'nin % 98,7 duyarlılığa sahip olduğunu gösterilmiştir (67). Klinik olarak şüphe duyulan ve ilk çekilen BBT 'de SAK tespit edilemeyen hastalara kontrendike durum yok ise LP yapılmalıdır (15, 68, 69). LP, SAK konusundaki şüpheyi artıran iki unsur arar: 1) Kırmızı Kan Hücreleri, 2) Ksantokromi. Gerçek bir SAK ile travmatik bir LP arasında ayrım çok önemlidir. Gerçek ksantokromi SAK için patognomoniktir. Kanamadan 12 saat sonra neredeyse % 100 görülür ve 3. Haftada % 70'de kalır ve 4. haftada % 40 hala görülme olasılığı vardır (70).

Daha fazla ulaşılabilirlik, daha düşük maliyet, yorumlanmasında daha fazla deneyim ve genellikle daha kolay kullanım nedeniyle BT, SAK'ın birincil tanısı için tercih edilen görüntüleme yöntemi olmaya devam etmektedir. Bununla birlikte, manyetik rezonans görüntüleme belirli kısıtlamaları olsa da giderek daha fazla kullanılmaktadır. Hem deneysel hem de klinik çalışmalarda özellikle sıvı baskılanmış (FLAIR) sekansları kullanarak akut SAK'ın güvenilir bir şekilde teşhis edilebileceği gösterilmiştir. Bununla birlikte, BT'ye benzer şekilde, genellikle düşük hacimli kanamalarda yanlış pozitifler ve yanlış negatifler ortaya çıkabilir (66). MR anjiyografi >3 mm anevrizmalara %95 duyarlıdır. Yine de BTA varlığında birincil görüntüleme olarak önerilmemektedir (65).

BT anjiyografi (BTA) vasküler anatomiye anlama ve anevrizmaları tespit etmede pek çok avantajı olan non-invaziv bir görüntüleme yöntemidir. BTA'nın SAK'lı hastalarda anevrizmalar için %98'e kadar duyarlılığa ve % 100 özgüllüğe sahip olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (65). Ancak BTA'nın duyarlılığı <4 mm anevrizmalar için biraz daha düşüktür ve vazospazm anında anevrizmayı tespit etme ihtimali azalmaktadır.

Serebral Dijital Substraksiyon Anjiyografi (DSA) kafa içi anevrizmanın tespitinde altın standart bir görüntüleme yöntemidir. DSA ile anevrizma varlığı, sayısı, yeri, boyutu, kalsifikasyon varlığı, damarsal varyasyonlar ve vazospazm saptanabilmekle birlikte invaziv bir görüntüleme yöntemidir ve maliyeti nispeten yüksektir. Ayrıca DSA sırasında nörolojik komplikasyon riski vardır. DSA'ya bağlı hastalarda %1 geçici; %0,5'inde kalıcı nörolojik defisitler bildirilmiştir (71, 72).

SAK tanısından şüphelenilen hastada rutin tetkikler (Tam kan sayımı, serum glukozu, kanda üre ve kreatinin tayini, karaciğer fonksiyon testleri, koagülasyon testleri, idrar tahlili, arter kan gazı, EKG, akciğer filmi) çalışılmalıdır. SAK tanılı ve migren tanılı hastalar arasında karşılaştırma yapılan bir çalışmaya göre nötrofil/lenfosit oranının SAK hastalarında anlamlı şekilde yüksek bulunduğu tespit edilmiştir (16).

2.9. Ayırıcı Tanı

Anevrizmal SAK ayırıcı tanısındaki aseptik menenjit, küme tipi baş ağrısı, ensefalit, ilk nöbet, hipertansif aciller, intrakranial kanamalar, iskemik inme, menenjit, migren, geçici iskemik atak, ilaç intoksikasyonları da benzer bir klinik görünüme neden olabilir.

2.10. Evrelendirme ve Skorlama

SAK için birkaç sınıflandırma sistemi vardır. Hastalarda öncelikle bilinci değerlendirme amacıyla Glaskow Koma Skoru (GKS) tayini yapılmalıdır (Tablo 3). GKS genel olarak skorlama amaçlı kullanılan bir kriter olmamakla beraber hastaların şuur tayini ve takibi için kullanılmaktadır. Hastaya girilen sonuçlar ve prognoz açısından, spesifik skorların GKS'ndan daha iyi performans göstermediği görülmüştür (41, 65).

SAK hastalarının prognozunu belirleyebilmek ve klinik durumunu değerlendirebilmek amacıyla Hunt Hess(HH) skorlama sistemi oluşturulmuştur. Bu skorlamada bilinç düzeyi, baş ağrısı ve ense sertliği parametreleri kullanılarak 1-5 arasında evreleme yapılır. Başlangıçtaki skor ile hemorajinin ciddiyeti arasında korelasyon olduğu ve prognoz belirlenmesinde olumlu sonuçlar verdiği belirtilmektedir (56, 72).

Dünya nörolojik cerrahlar federasyonu (WFNS) skoru diğer bir klinik skarlama sistemidir. Bu skarlama sisteminde hastanın nörolojik durumu GKS ve fokal nörolojik defisit değerdendirilerek 1-5 arası puanlama yapılır (56, 72).

Fisher skoru (FS) ise BBT'deki kanama düzeyine göre subaraknoid mesafedeki ve intrakranial alandaki kanama miktarını belirleyerek vazospazm üzerinde öngörüde bulunmak amacıyla oluşturulmuş, 1-4 arası toplam 4 seviyeye bölünen bir skarlama sistemidir yapılan bir skarlama yöntemidir (26, 72).

Ogilvy ve Carter evreleme sistemi ise yaş, Hunt-Hess ve Fisher skarlamları, anevrizma boyutuna göre belirlenir ve daha çok intrakranial anevrizmaların cerrahi tedavi sonuçlarına göre derecelendirilmesine dayanır. (56, 72).

Bunların haricinde Yaşargil, Botterel klinik skarlama sistemleri ile Claassen BT derecelendirme sistemi de kullanılabilmektedir.

Uzun dönem prognoz tayini için ise tüm nörolojik hastalıklarda kullanılabilen Glasgow Outcome Scale (GOS) kullanılabilmektedir (Tablo 4) (73).

Tablo 3: Glaskow Koma Skoru (GKS)

Tanımlama	Skor
Göz yanıtı	
Göz açma yok	1
Gözler ağırlı uyaran ile açılıyor	2
Gözler sözlü uyaran ile açılıyor	3

Gözler spontan açık	4
Sözel Yanıt	
Sözel yanıt yok	1
Anlaşılmaz sesler çıkarıyor	2
Uygunluk taşımayan sözler	3
Konfüzyon	4
Oriyante konuşma	5
Motor Yanıt	
Motor yanıt yok	1
Ağrı ile ekstansiyon	2
Ağrı ile fleksiyon	3
Ağrıdan kaçınma	4
Ağrıyı lokalize etmek 5	5
Komutları yerine getirmek	6

Tablo 4: Glasgow Outcome Score (GOS)

Skor	Tanımlama
1	ölüm
2	Persistent vejetatif durum
3	Ciddi sakatlık
4	ılımlı sakatlık
5	tam iyilik hali

2.11. SAK Tedavisi

SAK tanısı koyulan hastalarda hava yolu açıklığı, solunumun ve kan dolaşımı kontrol edilmedi. Anevrizmal SAK hastaları, nörovasküler cerrahlar, endovasküler uzmanlar ve yoğun bakım hizmetleri içeren deneyimli kadrosu ile değerlendirilmelidir. SAK hastaları hemodinamik instabilite ve nörolojik değerlerin bozulma riski altındadır ve bu yüzden yakın

takip edilmeleri gerekmektedir. Pulmoner ödem ve kardiyak aritmiler sırasıyla SAK olgularının %23 ve 35'ini komplike hale getirir (74).

SAK tedavisi cerrahi ve endovasküler olarak sınıflandırılabilir. Tedavinin diğer kısmı ise SAK'ın yol açtığı veya açabileceği ikincil hasarların, sorunların önlenmesi veya tedavisidir.

Bilinç düzeyi açık olan hastaların meningeal iritasyonunu arttıracak aşırı ses, gürültü, ışıktan uzak tutmak için ziyaretçi engellenmesi ile birlikte özel veya yoğun bakım odalarına alınmalıdır. Yatak, venöz kan akımını kolaylaştıran semifowler pozisyonunda (baş 30-40 derece) tutularak yatırılmalıdır. Olguların en önemli sorunu baş ağrıları ve korkularıdır. Bunun giderilmesine yardımcı olmak için yarı-narkotik analjezikler verilebilse de, çoğu kez yeterli ağrı sorunu ortadan kaldırılamamaktadır. Bu amaca yönelik sedasyon desteği ile birleştirilmiş analjezik tedavi daha etkili olmaktadır.

Solunum ve hava yolu desteklenmelidir. bilinç düzeyinin etkilendiği glaskow koma skoru 8 ve altındaki olgular entübe edilmelidir. SAK'lı olgulardaki hipertansiyon en sıkıntılı problemlerdendir. Hipertansiyon SAK sonrası sempatik sistem aktivasyonuna neden olan katekolamin boşalımı veya kafa içi basınç artımında perfüzyon basıncının düzelmesine ikincil olarak gelişebilir. SAK hastalarında kan basıncını beyin kan akımını otoregülasyon sınırları arasında tutmaya çalışmaktır. Bu amaçla ortalama arter basıncının 70-130 mmHg, sistolik kan basıncının da <160 mmHg olması önerilmektedir (15). Kan basıncının düşük olması durumunda vazopressörler kullanılarak iskemik penumbradaki hasar engellenmeye çalışılır.

Bulantı ve kusmayı engellemek amacıyla antiemetik başlanmalıdır. Sempatik aktivitenin artışıyla Cushing ülserleri ortaya çıkabilir ve buna bağlı oluşabilecek gastrointestinal sistem kanama ve sorunlarına yönelik H2-reseptör blokerleri verilmelidir (75).

Vazospazmı ve gecikmiş serebral iskemiyi önlemek için hastalara ilk 4 gün içerisinde oral ya da nazogastrik tüpten 6X60 mg nimodipin (dihidropiridin türevi kalsiyum kanal blokörü) verilmelidir (76, 77).

SAK ile beraber hastalarda intraparaknimal, intraventriküler kanama gelişebilir. Bu hastalar çoğu kez herniasyon sendromu ile kaybedilir. Bu nedenle anti ödem tedavi amacıyla dexametazon, loop diüretikler, %20'lik mannitol başlanmalıdır.

İlk 24 saat içerisinde ventriküle açılmış subaraknoid kanamalarda veya bazal sisternlerde aşırı kanın bulunduğu olgularda daha sıklıkla olmak üzere hastalarda %45 oranında BT'de ventrikülomegliye rastlanır (78, 79). Bu durumda ventriküler drenaj ile BOS boşaltılarak kafa içi basınç artışı düşürülür ve kontrol altına alınır.

Yapılan medikal tedaviye ek olarak anevrizmal SAK'ın asıl tedavisi anevrizmanın cerrahi yöntemle klipslenmesi ya da endovasküler coil embolizasyonudur (80). Tedavi yöntemi hastanın yaşına, ek hastalıklarına, anevrizmanın yapısına, sayısına ve çevre anatomik yapılarla olan ilişkisine göre değişkenlik göstermektedir (81). Erken cerrahi yeniden kanamayı önlemesi bakımından çok önemlidir. SAK sonrası ilk 30 gün içerisinde %20-30 oranında ikinci kanama görülebilir ve mortal seyreder (82–84).

Endovasküler embolizasyon geçmişte cerrahinin zor olacağı düşünülen olgularda, tıbbi kontrendikasyonlar varlığında veya cerrahinin tam anlamıyla başarılı olmadığı hallerde uygulanmış olmakla birlikte günümüz koşullarında bazen ilk tedavi yöntemi ya da cerrahiye ek olarak uygulanmaktadır. İleri yaş, bozulmuş klinik durum ve intrakranial basıncı yüksek olgularda endovasküler embolizasyon ilk tercih nedenidir.

2.12. SAK Komplikasyonları

Gecikmiş serebral iskeminin en sık nedeni **vazospazm** olarak gösterilmekte ve anevrizmal SAK hastalarının neredeyse %20-30 'unda görülebilmektedir (85–87). Vazospazm ve gecikmiş serebral iske mi; serebral arteriyel sistemin konstrüksiyonudur ve hastalardaki mortalitenin en önemli sebebi olarak gösterilmektedir (87). SAK nedeni ile takip edilen hastalarda başvuru anında bilinç düzeyi geri veya entübe olan hastalarda farkedilmemekle birlikte yeni gelişen bilinç bulanıklığı ve lateralizan bulgulara mutlaka akla gelmelidir (88). En sık 6-10. Günlerde görülür. Kanamadan sonraki ilk 72 saatte sıklıkla görülmez. Vazospazm ilk 10. gün içinde %40 civarında görülmekte iken 10-30. Gün arası %25 ve 1. aydan sonra %7 civarında görülmektedir (47, 89). Vazospazm için risk faktörleri ileri yaş, hiperglisemi, hiperlipidemi, serotonin geri alım inhibitörü kullanımı ve kanamanın

büyük damarlara yakın olmasıdır (90, 91). SAK hastalarına vazospazmın gelişmesini engellemek için profilaksi amacıyla nimodipin (kalsiyum kanal blokeri) verilmelidir.

Yeniden kanama; Anevrizmaya bağlı SAK geçiren hastalardan tedavi edilemeden yaşayanlarda tekrar kanama ana morbitide ve %70'lik bir mortalite sebebidir (92). Literatürde SAK sonrası ilk gün %4, ilk 2 haftada %15-20 arasında ve 6 ayda %50'lik bir riske ulaşan yüksek bir tekrar kanama oranına sahiptir. Bu nedenle, erken tedavi çok önemlidir ve SAK sonrası tekrar kanama riskini azaltır (93) . Kan basıncı yönetimi aynı zamanda preoperatif tekrar kanama riskini azaltan önemli bir faktördür. Erken tedavi çok önemlidir.

Hidrosefali; SAK'lı hastalarda akut veya kronik olarak vazospazmdan sonra en sık görülen komplikasyondur. Akut gelişen hidrosefali %10-20 civarında ve genelde ventriküle açılmış kanamaya bağlı olarak görülür. Hastaların yarısı ilk 24 saatte kendiliğinden düzelirken belli bir kısmı ise kronikleşir ve şanta ihtiyaç duyarlar (15, 94).

Kafa içi basınç artışı; kanama miktarına, ventriküller ile olan ilişkisine, akut gelişen hidrosefaliye bağlı olarak oluşabilen hastaların yaklaşık %50 sinde görülebilen bir komplikasyondur (95).

Nöbet; SAK'lı hastalarda %10 oranında görülür. Profilaktik antepileptik ajan önerilmemektedir. Nöbet görülmesi SAK'lı hastaların prognozunun kötü olacağını düşündürür (96).

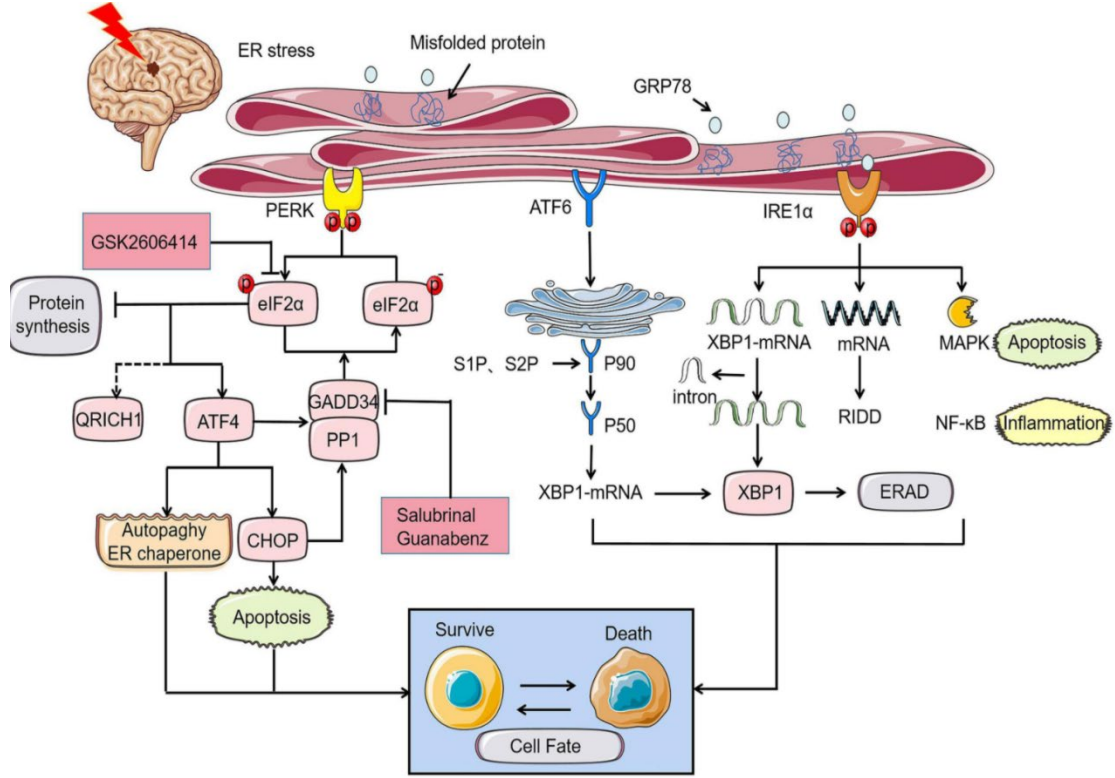
SAK sonrası kardiyovasküler anomaliler, elektrolit imbalansı, sekonder hipertansiyon gibi komplikasyonlar da görülebilir.

2.13. GRP78 ((Glucose-regulated protein 78) ve CHOP (C/EBP homologous protein)

SAK hastalarının 1 aylık mortalite oranları %50'ye yakındır. Yaşayan hastaların yarısında kalıcı beyin hasarı oluşur (97). Bu nedenle son dönemlerde SAK tanı ve prognoz tayini için yeni biyomarkırların olduğu çeşitli çalışmalara verilen önem artmaktadır.

Endoplazmik retikulum (ER) protein sentezi ve katlanmasının düzenlendiği en önemli organdır. ER içinde fizyolojik ya da açlık, hipoksi, oksidatif stres, ısı artışı ve viral infeksiyon gibi patolojik durumlarda katlanmamış ya da yanlış katlanmış protein birikimi olmakta ve bu durum da ER stresi olarak adlandırılmaktadır (98). Protein katlanmasında GRP78, GRP94 ile kalneksin ve kalretikülin gibi glikoproteinler şaperon görevi görmektedir. GRP78 ve GRP94 ER’de protein sentezi ve katlanması, kalsiyum bağlanması, katlanmamış protein cevabı (UPR) ve apoptozun düzenlenmesinde önemli rol oynamaktadır. Kalneksin ve kalretikülin ise ER’de protein sentezinde kalite kontrolünden sorumludurlar (27, 28). ER stresi oluştuğunda hücre dengesini sağlamak amacıyla UPR adı verilen hücre içi sinyal yolları aktifleşmektedir. UPR, protein kinaz RNA (PKR) benzeri ER kinaz (PERK), aktive edici transkripsiyon faktörü 6 alfa (ATF6 α) ve inozitol gerektiren kinaz 1 alfa (IRE1 α) üzerinden olmak üzere 3 farklı hücre içi yolak ile düzenlenmektedir. ER içinde yanlış katlanmış protein yükü arttığında GRP78 lümeneye katlanmaya yardımcı olmak için gönderilirken, PERK, ATF6 α ve IRE1 α yolları aktif hale gelmektedir (26). PERK sinyal yolağı aktifleştğinde ökaryotik translasyon başlama faktörü 2 alfayı (eIF2 α) fosforilleyerek hücre içinde genel translasyonu engeller ve ER’ye giren protein miktarını azaltır. Fakat aktive edici transkripsiyon faktör 4’ün (ATF4) translasyonu devam eder ve bu faktör nukleusa geçerek protein katlanması, antioksidan yanıt, otofaji, aminoasit metabolizması ve apoptozu içeren genlerin aktivasyonunu sağlar (30, 31).

ER stresi esnasında GRP78’den ayrılan ATF6 α ise golgiye taşınır ve site 1 ve site 2 proteazlar tarafından kırılarak aktifleşir. Ardından nukleusa taşınan ATF6 α ; GRP78, GRP94, kalretikülin, CCAAT/enhance binding protein (C/EBPA) homolog protein (CHOP) ve X-box bağlayıcı protein 1 (XBP1) gibi hedef genlerin ekspresyonunu artırır (98, 99). IRE1 α , RNAaz aktivitesiyle mRNA XBP1’den 26 nükleotid uzaklaştırarak kırılmış XBP1 oluşturur. Aktif hale gelen XBP1 protein katlanması ve sekresyonu, lipid metabolizması için gerekli olan genlerin ekspresyonuna neden olur. UPR aktivasyonu akut durumda hücre yaşamını devam ettirmeye çalışırken, kronik durumda hücreyi apoptoza yönlendirmektedir (100).



Resim 2: ER stres yolak (3).

GRP78 (Glucose-regulated protein 78) ve CHOP (C/EBP homologous protein) endoplazmik retikulum (ER) stresini yansıtan güncel ve yeni biyobelirteçlerdir. Literatür incelendiğinde iskemik, kardiyak, nörolojik, nörodejeneratif, renal hastalıklar ile sepsis, çeşitli kanser türleri ve intestinal hasarın olduğu inflamatuvar bağırsak hastalıklarında ER stresinin varlığı gösterilmiş ve ER stresinin arttığı hastalıkların tanısında ve prognoz değerlendirmesinde GRP78 ve CHOP düzeyleri ölçülmüştür (19–25).

Ratlarda yapılan deneysel bir çalışmaya göre SAK'ın apoptotik kaskadların aktivasyonu ile ER stresini ve CHOP aşırı ekspresyonunu indüklediği ve hemorajik inme hastalarında potansiyel bir biyobelirteç olabileceği gösterilmiştir. CHOP'u susturmanın, apoptozu inhibe ederek SAH'yi takiben erken beyin hasarını hafiflettiği ve hemorajik inme hastalarında potansiyel bir biyobelirteç olabileceği savunulmuştur (101). Yapılan bir diğer deneysel bir çalışmaya göre SAK indüksiyonu yapılan ratlarda 24 saat sonra bakılan CHOP ve GRP78 değerlerinin anlamlı artışı ve ER stres aktivasyonuna neden olduğu gösterilmiştir (102). Yapılan bir başka deneysel çalışmaya göre de SAK indüklenen ratların 1, 6, 12, 24, 48. saatlerinde western-blot analizi yapılmış ve 12. saatte GRP78'in pik değerine ulaştığı

gösterilmiştir (103). Bu çalışmalar sonucunda GRP78 ve CHOP seviyelerinin beyin hasarında spesifik bir gösterge olduğuna dair kanıtlar elde edilmiştir.

2.14. Oksidatif Stres

Oksidatif stres, özellikle vücut için patolojik olan durumlarda oksidan düzeyinin artması ve/veya antioksidan düzeyin azalması sonucu oksidatif metabolizmadaki dengenin oksidatif yöne kayması sonucu oluşmaktadır. Oksidanlar hücreler için çoğunlukla mitokondri, çekirdek ve membranlar üzerinde hasar verici etkiye sahiptir. Oksidatif stres oluşumu, ER stresin bir sonucu değil ER stresinin bütünleyici bir bileşenidir (104).

Serbest radikaller ve lipid peroksidasyonu inme fizyopatolojisinde etkin rol oynamaktadır (104,105). Beyin dokusu serbest radikallerin zararlı etkilerine karşı oldukça hassastır (106,107). Oksidan veya antioksidan maddenin serumda yüksek bulunması beyinde de yüksek olduğu ya da beyinden kaynaklandığı anlamına gelmez. Ancak oksidatif stres oksidan maddelerin artışının bir göstergesidir. Kan beyin bariyerinin bozulduğu intraserebral kanamalı hastalarda dolaylı olarak beyinde oluşan oksidatif stres serumda yansıyabilmektedir (109). Kanamanın meydana geldiği ilk saatlerde kanama bölgesinin distalinin kan dolaşımının bozulması nedeniyle hipoksik şartların gelişmesi dokularda hasarın gelişmesine neden olmaktadır (110). Meydana gelen hasar mekanizmasında oksidatif stres büyük rol oynamaktadır. Bilindiği üzere hipoksi aracılığı ile de gelişen oksidatif stres, inflamasyon ve apoptoz gibi diğer hasar mekanizmalarını da tetikleyebilmektedir (111).

İskemik inme hastalarında oksidan ve antioksidan düzeyleri çok çalışılmış olmasına karşın hemorajik inme hastalarında bu konu ile ilgili çalışmalar azdır (112).

3.GEREÇ VE YÖNTEMLER

Araştırma tek merkezli, prospektif, klinik vaka kontrol çalışmasıdır. Çalışmaya Karadeniz Teknik Üniversitesi (KTÜ) Tıp Fakültesi Hastanesi Etik Kurul Başkanlıklarından etik kurul onayı alındıktan sonraki 15 Eylül 2018-15 Eylül 2019 tarihleri arasında 12 aylık dönemde yapıldı. Çalışmaya KTÜ Tıp Fakültesi Acil Servisine baş ağrısı, bilinç değişikliği, bulantı-kusma, senkop, nöbet gibi SAK şüpheli semptomlarla başvuran ve ilk değerlendirme sonrası SAK ön tanısı konulan ya da semptomların başlangıcından sonraki ilk 12 saat içerisinde bir başka sağlık kuruluşundan hastanemize SAK öntanısı ile sevk edilmiş olan 18 yaş ve üzerindeki hastaların alınması hedeflendi. Çalışmanın yürütüleceği KTÜ; SAK hastalarının yönetiminin yapıldığı, uygun hastalarda cerrahi ve girişimsel müdahalelerinin yapılabildiği en önemli bölgesel merkezlerin başında gelmektedir.

Çalışmamızda 70 hastanın kabulü hedeflendi. SAK şüphesi olan tüm hastalar çalışmaya dahil edilmeye aday hasta grubunu oluşturdu. Aynı şekilde 70 kontrol grubu katılımcısının çalışmaya dahil edilmesi planlandı. Çalışmaya alınacak hastalardan ve/veya yakınlarından alınan aydınlatılmış onamları alındıktan sonra bu vakaların acil servis doktorları tarafından doldurulacak çalışma formu ile kayıt altına alınması planlandı. Bu örneklerden bakılacak GRP 78, CHOP, TAS, TOS, OSI seviyeleri kontrol grubuyla karşılaştırılarak, tanı ve prognoz tayinindeki rollerinin belirlenmesi hedeflendi. Çalışmanın akışı aşağıda belirtilmiştir.

3.1. Çalışma grubunun oluşturulması

Acil servise başvuran 18 yaş ve üzeri, SAK şüpheli semptom ve bulguları olup onamı alınan tüm hastaların çalışmaya dahil edilmesi hedeflendi. 18 yaşından küçük, travma maruziyeti olan, bilinen intrakraniyal kitlesi olan, tomografi çekiminin kontrendike olduğu hastalar, çalışma süresi sonunda takipten çıkan hastaların da çalışma dışında tutulması planlandı. SAK tanısı konulmuş hastalardan çalışma amacıyla başvuru anı, başvurudan

sonraki 12. saat ve taburcu olabilen hastalardan taburculuk öncesi olmak üzere ardışık kan örnekleri ve yalnızca başvuru anındaki BOS örneği alınması planlandı.

3.2. Çalışma grubunun kayıt altına alınması

Çalışmaya dahil edilecek hastaların özgeçmiş, fizik muayene, semptom, EKG bulguları, GKS, Hunt-Hess skorlaması, World Federation of Neurological Surgeons (WFNS), BBT bulguları ve buna göre karar verilmiş Fisher Evreleme Skoru, Modifiye Rankin Skalası ve Ogilvy-Carter skorlama sistemi, alınan BOS'un basıncı ve vasfı, BBT Anjiyografi, beyin MRG anjiyografi ve DSA kayıtları gibi klinik ve demografik özellikleri ile oluşturulan ve ekte sunulan çalışma formu ile acil servis doktoru tarafından kayıt altına alındı. Hastaların klinik sonlanım ölçütlerinin 6 aylık zaman içinde bakılan Glasgow Outcome Skoru (GOS)'na göre belirlenmesi öngörüldü.

3.3. Biyolojik örneklerin elde edilmesi

Hasta ve kontrol grubunu oluşturan bireylerden onam formu eşliğinde kan ve beyin omurilik sıvısı (BOS) örnekleri seperatör jelli biyokimya tüpüne alındı. Kan örnekleri oda sıcaklığında 20 dakika bekletilerek pıhtılaşmaları sağlandı. Süre sonunda tüpler 1800×g'de 10 dakika santrifüjlendi. Santrifüj sonrası serum ve BOS örnekleri dikkatlice kapaklı mikro hacimli tüplere aktarıldı ve çalışılncaya kadar -80°C'de saklandı. Çalışma günü -80°C'de muhafaza edilen serum ve BOS örnekleri oda sıcaklığına getirilerek erimeleri sağlandı. Çözülen örnekler vortekslenerek homojen hale getirildi ve biyokimyasal parametrelerin ölçümü başlatıldı.

3.4. Kontrol Grubunun oluşturulması

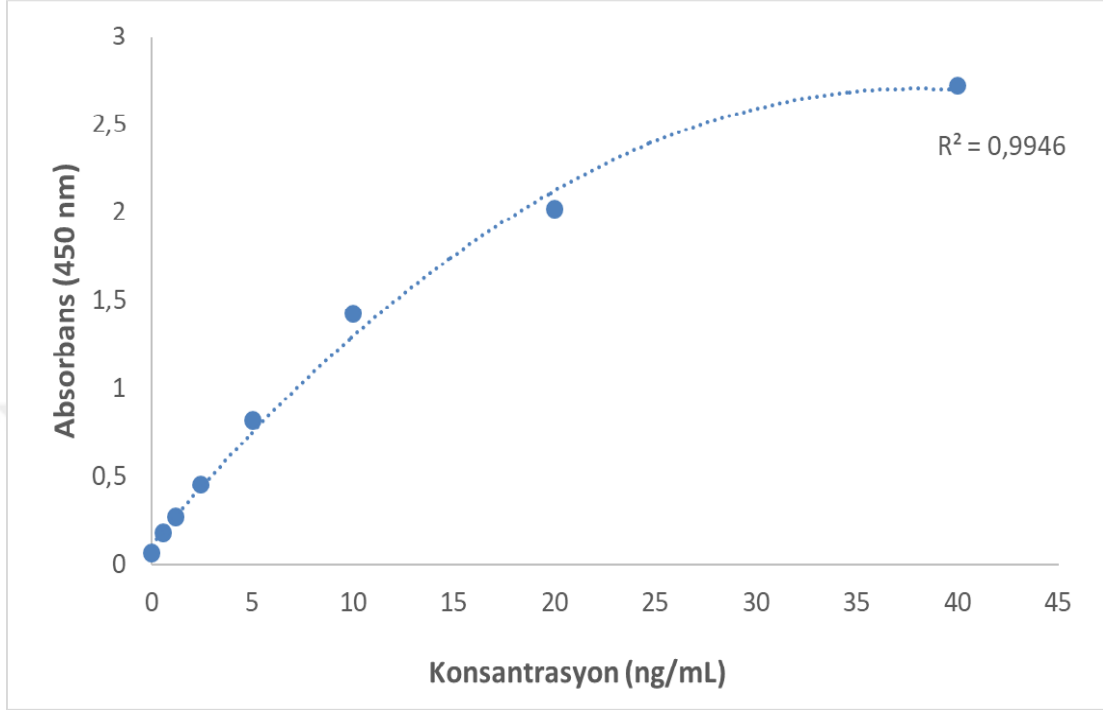
Klinik olarak SAK şüphesi olup BBT'si normal olan ve onamı alındıktan sonra LP yapılan ve SAK tanısı dışlanan serum ve BOS örnekleri alınmış hastaların kontrol grubunu oluşturması planlandı. Kontrol grubundaki hastalardan sadece başvuru anındaki serum ve BOS örneklerinin alınması planlandı.

3.5. Glukoz ile Regüle Edilen Protein-78 (GRP78/HSPA5) Seviyelerinin Belirlenmesi

Serum ve BOS örneklerindeki GRP78 seviyeleri, üretici firmanın tavsiyeleri doğrultusunda enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kit (Fine Biotech, Cat No: EH1801, Wuhan, China) kullanılarak belirlendi. Bunun için sırasıyla aşağıdaki işlemler gerçekleştirildi:

- GRP78 standartları kit prosedürlerine uygun olarak hazırlandı.
- Antikorla kaplı pleyt işlem yapılmadan önce yıkama çözeltisi ile pleyt yıkayıcısı (BioTek, Winooski, USA) kullanılarak 2 kez yıkandı.
- Hem örneklerden hem de standartlardan her bir kuyucuğa 100'er µL olacak şekilde ilaveler yapıldı. Pleyt, folyo ile kapatılarak 37°C'de çalkalayıcıda (ShellLab/Sheldon S14-2, Cornelius, USA) 90 dakika inkübasyona bırakıldı.
- Süre sonunda pleyt yıkama tamponu ile pleyt yıkayıcısı kullanılarak 2 kez yıkandı. Kuyucuklarda kalan artık yıkama tamponu iyice uzaklaştırıldı.
- Her bir kuyucuğa 100'er µL biotinle işaretli antikor çözeltisi eklendi. Pleyt folyo ile kapatılarak 37°C'de çalkalayıcıda 60 dakika inkübasyona bırakıldı.
- Süre sonunda pleyt yıkama tamponu ile pleyt yıkayıcısı kullanılarak 3 kez yıkandı. Kuyucuklarda kalan artık yıkama tamponu iyice uzaklaştırıldı.
- Her bir kuyucuğa 100'er µL streptavidin-HRP çözeltisi ilave edildi. Pleyt, tekrar folyo ile kapatılarak 37°C'de çalkalayıcıda 30 dakika inkübasyona bırakıldı.
- Inkübasyon sonrasında pleyt, yıkama tamponu ile pleyt yıkayıcısı kullanılarak 5 kez yıkandı. Kuyucuklarda kalan artık yıkama tamponu iyice uzaklaştırıldı.
- Her bir kuyucuğa renklendirme için TMB substrat çözeltisinden 90'ar µL eklendi ve pleyt 37°C'de çalkalayıcıda 15 dakika inkübasyona bırakıldı.
- Referans dalga boyu olan 620 nm'deki ölçüm sonucunda, en yüksek standardın optik yoğunluğunun 0.9-0.95'e ulaşmasıyla birlikte her bir kuyucuğa 50'şer µL renklenmeyi durdurma çözeltisi eklendi ve numunelerin renginin sarıya döndüğü gözlemlendi.
- Süre sonunda örnek ve standart absorbansları mikropleyt okuyucu spektrofotometrede (Versamax, Molecular Devices, California, USA) 450 nm dalga boyunda okundu.

- Standart konsantrasyonlarına karşı elde edilen absorbans değerleri kullanılarak standart eğri oluşturuldu (**Şekil 1**). Örneklerdeki GRP78 seviyeleri bu standart eğri kullanılarak hesaplandı ve sonuçlar ng/mL birimi ile verildi.



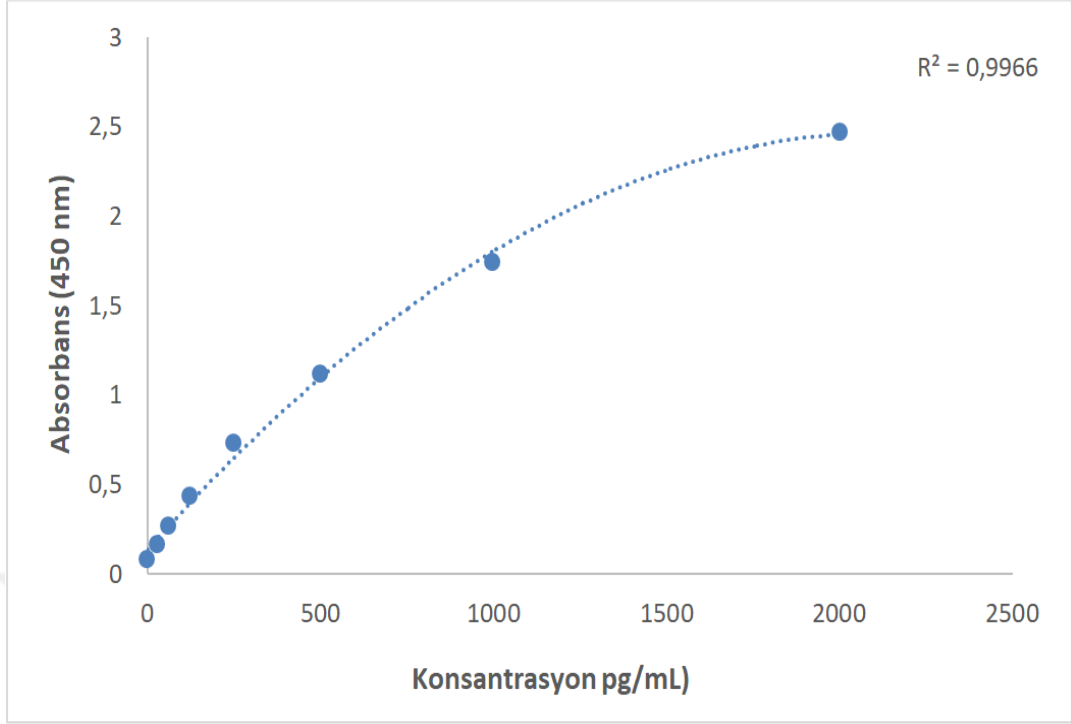
Şekil 1: GRP78 ölçümünde kullanılan standart grafiği

3.6. C/EBP Homolog Protein (CHOP/DDIT3) Seviyelerinin Belirlenmesi

Serum örneklerindeki CHOP seviyeleri, üretici firmanın tavsiyeleri doğrultusunda ELISA kit (Fine Biotech, Cat No: EH2438, Wuhan, China) kullanılarak belirlendi. Bunun için sırasıyla aşağıdaki işlemler gerçekleştirildi:

- CHOP standartları kit prosedürlerine uygun olarak hazırlandı.
- Antikorla kaplı pleyt işlem yapılmadan önce yıkama çözeltisi ile pleyt yıkayıcısı (BioTek, Winooski, USA) kullanılarak 2 kez yıkandı.
- Hem örneklerden hem de standartlardan her bir kuyucuğa 100'er µL olacak şekilde ilaveler yapıldı. Pleyt, folyo ile kapatılarak 37°C'de çalkalayıcıda (ShellLab/Sheldon S14-2, Cornelius, USA) 90 dakika inkübasyona bırakıldı.

- Süre sonunda pleyt yıkama tamponu ile pleyt yıkayıcısı kullanılarak 2 kez yıkandı. Kuyucuklarda kalan artık yıkama tamponu iyice uzaklaştırıldı.
- Her bir kuyucuğa 100'er μL biotinle işaretli antikor çözeltisi eklendi. Pleyt folyo ile kapatılarak 37°C 'de çalkalayıcıda 60 dakika inkübasyona bırakıldı.
- Süre sonunda pleyt yıkama tamponu ile pleyt yıkayıcısı kullanılarak 3 kez yıkandı. Kuyucuklarda kalan artık yıkama tamponu iyice uzaklaştırıldı.
- Her bir kuyucuğa 100'er μL streptavidin-HRP çözeltisi ilave edildi. Pleyt, tekrar folyo ile kapatılarak 37°C 'de çalkalayıcıda 30 dakika inkübasyona bırakıldı.
- Inkübasyon sonrasında pleyt, yıkama tamponu ile pleyt yıkayıcısı kullanılarak 5 kez yıkandı. Kuyucuklarda kalan artık yıkama tamponu iyice uzaklaştırıldı.
- Her bir kuyucuğa renklendirme için TMB substrat çözeltisinden 90'ar μL eklendi ve pleyt 37°C 'de çalkalayıcıda 15 dakika inkübasyona bırakıldı.
- Referans dalga boyu olan 620 nm'deki ölçüm sonucunda, en yüksek standardın optik yoğunluğunun 0.9-0.95'e ulaşmasıyla birlikte her bir kuyucuğa 50'şer μL renklenmeyi durdurma çözeltisi eklendi ve numunelerin renginin sarıya döndüğü gözlemlendi.
- Süre sonunda örnek ve standart absorbanları mikropleyt okuyucu spektrofotometrede (Versamax, Molecular Devices, California, USA) 450 nm dalga boyunda okundu.
- Standart konsantrasyonlarına karşı elde edilen absorban değerleri kullanılarak standart eğri oluşturuldu (**Şekil 2**). Örneklerdeki CHOP seviyeleri bu standart eğri kullanılarak hesaplandı ve sonuçlar pg/mL birimi ile verildi.



Şekil 2: CHOP ölçümünde kullanılan standart grafiği

3.7. Toplam Oksidan Durumun (TOS) Belirlenmesi

Serum ve BOS örneklerindeki TOS seviyeleri ticari kolorimetrik kit (Rel Assay Diagnostics, Cat No: RL0024, Gaziantep, Turkey) kullanılarak üretici firmanın tavsiyeleri doğrultusunda belirlendi ve sonuçlar $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ eşdeğeri/L birimiyle verildi.

3.8. Toplam Antioksidan Durumun (TAS) Belirlenmesi

Serum ve BOS örneklerindeki TAS seviyeleri ticari kolorimetrik kit (Rel Assay Diagnostics, Cat No: RL0017, Gaziantep, Turkey) kullanılarak üretici firmanın tavsiyeleri doğrultusunda belirlendi ve sonuçlar mmol troloks eşdeğeri/L birimiyle verildi.

3.9. Oksidatif Stres İndeksinin (OSI) Hesaplanması

Serum ve BOS örneklerindeki OSI seviyeleri;

$$OSI = [(TOS, \mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ eşdeğeri/L}) / (TAS, \text{mmol troloks eşdeğeri/L}) \times 100]$$
formülü kullanılarak hesaplandı (113).

3.10. Verilerin analizi

Çalışmanın sonucunda elde edilen veriler Excel programına kaydedilmiş ve istatistiksel hesaplamaları SPSS 22.0 paket programı ile yapılmıştır. İstatistiksel değerlendirme yapılırken verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnov testi ile değerlendirilmiştir. Veriler normal dağılım göstermediğinden numerik değişkenler medyan ve çeyreklerarası aralık şeklinde sunulmuş; kategorik değişkenler ise n ve % ile ifade edilmiştir. İstatistiksel analizler yapılırken kanamanın ciddiyetini gösteren skorlar WFNS, Fisher skoru (WFNS 1-2 ve Fisher 1-2 hafifi-orta; WFNS 3-5 ve Fisher 3-4, şiddetli olarak); sağ kalım ve nörolojik durumun göstergesi olan GOS skoru (GOS skoru 4-5 iyi prognozlu; GOS 1 -3 kötü prognozlu olarak) şeklinde dikotomize edilmiştir. İkili grup karşılaştırmalarında normal dağılım koşulu sağlanmadığından Mann Whitney U testi, üçlü grup karşılaştırmalarında normal dağılım koşulu sağlanmadığından Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. Kruskal Wallis testinde önemli bir fark bulunması durumunda Post hoc Bonferroni testi tercih edilmiştir. Kategorik değişkenlerin karşılaştırmasında ki-kare testi kullanılmıştır. İstatistiksel alfa önemlilik seviyesi $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

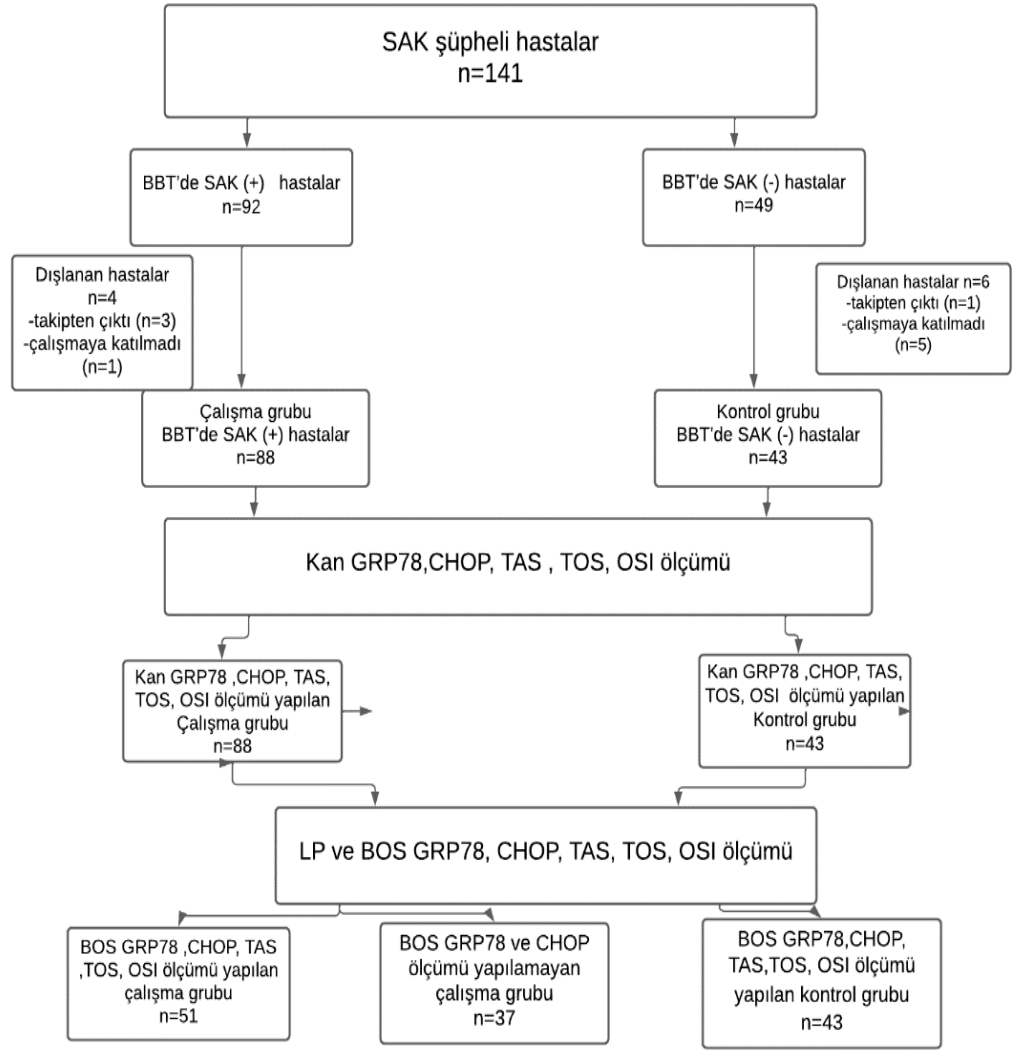
4.BULGULAR

Çalışma için belirlenen tarihler arasında klinik semptom ve bulgular varlığında toplam toplam 141 SAK şüpheli hasta değerlendirildi ve BBT görüntülemesi yapıldı. Bu görüntüleme sonucunda 92 hastaya SAK tanısı konuldu, 49 hastada ise SAK tespit edilmedi.

SAK tanılı hastaların 4 tanesi çeşitli nedenlerle çalışma dışı bırakıldı. Kalan 88 SAK hastası çalışma grubunu oluşturdu. Bu hastalardan da onamları alınan 51 kişiye LP yapıldı.

BBT ile SAK tanısı konulamayan 49 hastanın 6 tanesi de LP onamı vermediği veya çalışmaya katılmadığı gibi nedenlerle çalışma dışı bırakıldı ve 43 hasta çalışmanın kontrol grubunu oluşturdu. BBT sonuçlarına göre SAK tanısı almayan 43 hastaya LP yapıldı. Bu gruptan hiçbir hastaya LP sonucu ile SAK tanısı konulmadı.

Çalışma akışı Şekil 3 ' de gösterildi.



Şekil 3: Çalışma Akışı

SAK (+) olarak değerlendirilen çalışma grubu ve SAK (-) olarak değerlendirilen kontrol gruplarına ait demografik ve klinik özellikler (yaş, cinsiyet, vital bulgular, GKS puanı, semptomlar ve özgeçmişe ait bilgiler) genel özellikler Tablo 5’de gösterildi.

Çalışma grubu ve kontrol grubuna ait GKS, GOS ve MRS skorların karşılaştırması tablo 6’da sunuldu. Buna göre başvuru anında bakılan GKS düzeyleri açısından SAK (+) ve SAK (-) hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiş olsa da, SAK grubunda başvuru sırasında daha düşük GKS puanına sahip hasta sayısı fazlaydı.

Taburculuk sağ kalım ve nörolojik durumu yansıtması açısından değerlendirilen Glaskow Outcome Skoru ve MRS skorları açısından da SAK hastaları anlamlı derecede daha kötü prognoza sahipti.

SAK hastalarının klinik ve tomografik bulgularına göre yapılan ciddiye  skorlamalarına ait bilgiler Tablo 7’de sunuldu.

88 SAK hastasının hepsine BBT anjiyografi, MRG anjiyografi, DSA yöntemlerinden uygun olan en az biri yapıldı. Çalışma grubunda 14 hastada anevrizma tespit edilmedi. Tespit edilen anevrizma lokalizasyonları Tablo 8 ‘te sunuldu.

SAK tanısı alan hastaların kan GRP 78, CHOP, TAS, TOS, OSI düzeyleri acil servise ilk başvuru yaptıkları anda, başvuru sonrası 12. saatte ve taburculuk sırasında alınan kanları ile değerlendirildi. Başvuru anında 88 hastanın hepsinden kan alınabilmiştir. 88 SAK hastasının 84’ nden 12. Saat kanı çalışıldı. Bunun sebebi ise 4 hastanın 12. Saat kanlarının hemoliz nedeniyle  alışılamamış olmasıdır. Taburculuk kanı alınabilen hasta sayısı ise 37’dir. Bunun sebebi de hastaların bir kısmının ex olması, il dışı ve il içi dış merkezlere sevkidir.

SAK tanısı alan hastaların kan GRP 78, CHOP, TAS, TOS, OSI düzeyleri acil servise ilk başvuru yaptıkları anda, başvuru sonrası 12. saatte ve taburculuk sırasında alınan kanları ile değerlendirildi ve tablo 9’da sunuldu. Bu tabloya göre 3 zaman aralığında bakılan kan GRP 78 düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (**p=0.009**). Yine bu 3 zaman aralığında bakılan kan CHOP düzeyleri kendi aralarında ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (**p=0,508**). Çalışmamızda SAK hastalarına ait hasta gruplarının kan TAS, TOS, OSI düzeyleri acil servise başvuru anı, başvurudan sonraki 12. Saat ve taburculuk anındaki değerlerine göre kıyaslandığında yalnızca 12. Saat ve taburculuk anındaki kan TAS düzeylerinde anlamlı sonuca ulaşıldı (**p=0,05**).

Yine SAK tanısı alan hastaların kan GRP 78, CHOP, TAS, TOS, OSI düzeyleri acil servise ilk başvuru yaptıkları anda ve başvuru sonrası 12. Saate göre değerlendirildi ve tablo 10’da sunuldu. Bu 2 zaman aralığında bakılan kan GRP 78 düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (**p< 0,001**). Aynı şekilde bakılan başvuru anı ve 12. Saatteki kan CHOP düzeyleri kendi aralarında karşılaştırıldığında ise anlamlı bir sonuca ulaşılmadı (**p=0.054**). Başvuru anı ve 12. Saatte bakılan kan TAS, TOS, OSI değerleri de kendi

aralarında kıyaslandı ve yalnızca kan TOS değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0,021$).

Çalışmamızdaki SAK tanıılı hastaların başvuru anındaki kan GRP78, CHOP, TAS, TOS, OSI değerlerinin kontrol grubu ile kıyaslanması tablo 11’de sunuldu. Buna göre SAK tanıılı hastalardaki başvuru anında bakılan GRP 78, TOS, OSI değerleri kontrol grubuyla kıyaslandığında SAK tanısı koymada istatistiksel olarak yeterli bulundu ($p<0,001$).

LP yapılan SAK tanıılı hastalar ve kontrol gruplarının BOS’da ölçülen GRP78, CHOP, TAS, TOS, OSI düzeylerinin karşılaştırması Tablo 12’de sunuldu. Bu sonuçlara göre BOS CHOP, TOS, OSI düzeyleri SAK hastalarını kontrol grubundan ayırt etmede istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$).

Çalışmamızın kontrol grubundaki 43 SAK olmayan hasta yapılan LP ve diğer değerlendirmeler sonucunda farklı tanıları aldılar. Bu tanıları Tablo 13’de gösterildi.

Kontrol grubunu oluşturan 43 hasta daha ileri inceleme için ‘‘SSS enfeksiyonu’’ ($n=$) ve ‘‘diğer hastalıklar’’ olarak ($n=$) iki subgruba ayrıldı. Ek olarak SAK hastaları da analiz edilerek bu 3 grubun kan GRP78, CHOP, TAS, TOS, OSI düzeyleri karşılaştırıldı (Tablo 14). Bu sonuçlara göre hastaların kan GRP 78 düzeyleri kontrol grubu subgrupları ile karşılaştırıldığında kan GRP78 düzeylerinin SAK tanıılı hastalarda daha düşük olduğu sonucuna ulaşıldı. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$). SAK hastalarının kan CHOP düzeylerinin SSS enfeksiyonu ve diğer nedenler olarak alt gruplara ayrılan kontrol grubundaki hastalara göre daha yüksek olduğu tespit edildi. Aradaki farkın istatistiksel olarak SSS dışındaki nedenlerle SAK hastaları arasında anlamlı olduğu tespit edildi ($p=0,025$). Çalışmamızda kan TAS düzeylerini SAK tanıılı hastalar ve subgruplarla karşılaştırdığımızda bu değerler tanı koymada yeterli bulunmadı ($p=0,317$). Yine çalışmamızda kan TOS ve OSI değerleri SAK tanıılı hastalarda subgruplara göre daha düşüktü ve istatistiksel olarak bu fark anlamlıydı ($p<0,001$).

Kontrol grubunu oluşturan subgruplar ile SAK hastalarının BOS GRP78, CHOP, TAS, TOS, OSI düzeyleri tablo 15’de karşılaştırıldı. İncelenen BOS GRP 78 düzeyleri bize bu subgruplar arasında yine SAK hastalarındaki BOS GRP 78 değerinin daha düşük olduğunu ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını gösterdi ($p=0,326$). Yine incelenen BOS CHOP düzeylerini SAK hastaları ve subgruplar arasında kıyasladığımızda SAK

hastalarında SSS enfeksiyonu ve diğer nedenlere göre BOS CHOP düzeylerinde belirgin derecede artış mevcuttu ve bu fark da her iki subgroup için istatistiksel olarak anlamlı bulundu (**p<0,001**). Çalışmamızda BOS TAS düzeylerini SAK tanılı hastalar ve subgrouplarla karşılaştırdığımızda istatistiksel olarak tanı koymada yeterli bulunmadı ($p=0,479$). Yine çalışmamızda BOS TOS ve OSI değerleri SAK hastalarında diğer subgrouplara göre daha yüksek bulunmakla birlikte aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (**p<0,001; p=0,001**).

SAK tanılı 88 hastanın 43'ünün hayatını kaybettiği, 45'inin yaşadığı tespit edildi ve ölüm yüzdesi %48.9 olarak belirlendi. Mortalite açısından SAK tanılı hastalardaki kan ve BOS GRP 78, CHOP, TAS, TOS, OSI düzeyleri Tablo 16 ve Tablo 17'de gösterildi. Bu sonuçlarla da istatistiksel olarak BOS OSI (**p=0,026**) değeri haricinde anlamlı bir sonuç elde edilmedi.

Çalışmamızda SAK hastaları Glasgow Outcome Skalası (GOS) ile değerlendirildi. Buna göre sağ kalım ve taburculuktaki nörolojik durumlarına göre çalışma grubundaki hastalar incelendi. SAK hastaları kendi içinde GOS değeri 1 ve 2 olanlar 'Kötü Klinik Seyirli', GOS değeri 3, 4 ve 5 düzeyinde olanlar ise 'İyi Klinik Seyirli' olarak gruplara ayrıldı. Kan ve BOS GRP78, CHOP, TAS, TOS, OSI düzeylerinin GOS'u öngörmedeki sonuçları Tablo 18 ve Tablo 19'da sunuldu. Bu sonuçlara göre yalnızca BOS OSI değerinin GOS ile ilişkisinin olabileceği görüldü (**p=0,026**)

Çalışmamızdaki SAK hastaları Fisher Skalasına göre iki gruba ayrıldı ve kan GRP78, CHOP, TAS, TOS, OSI düzeylerinin radyoloji olarak SAK ciddiyeti ile ilişkisi değerlendirildi. BBT görüntülerine göre Fisher skoru 1 ve 2 olanlar "yaygın olmayan SAK"; Fisher skoru 3 ve 4 olanlar "yaygın SAK" olarak gruplandırılarak Tablo 20'de gösterildi. Yapılan değerlendirmeye göre yalnızca kan TOS seviyesinin SAK hastalarında radyolojik olarak kanamanın yaygınlığını göstermesi açısından bir anlamlı parametre olabileceği bulundu(**p=0,008**). Çalışmamızdaki SAK hastaları Fisher Skalasına göre BOS GRP 78, CHOP, TAS, TOS, OSI düzeylerinin tomografik SAK ciddiyeti ile ilişkisi incelendi ve karşılaştırmalar tablo 21'de sunuldu. Bu sonuçlar doğrultusunda BOS TAS, TOS düzeylerinin radyolojik olarak kanamanın yaygınlığını göstermesi açısından SAK hastalarında yararlı olabileceği görüldü (**p=0,015; p=0,040**).

Çalışmamızdaki SAK hastaları WFNS evrelerine göre subgrouplara ayrıldı. WFNS Grade 1 ve 2 kliniğindeki hastalar; 'Motor Defisit Olmayan Grup' olarak belirlenirken

WFNS Grade 3, 4 ve 5 kliniğindeki hastalar ise ‘Motor Defisit Olan Grup’ olarak belirlendi. Bu 2 grupta kan ve BOS GRP 78, CHOP, TAS, TOS, OSI düzeyleri incelenerek Tablo 22 ve Tablo 23’de gösterildi. Bu sonuçlar ile SAK hastalarının kan ve BOS GRP 78, CHOP, TAS, TOS, OSI seviyelerinin WFNS skoru ile ilişkili olmadığı bulundu ($p>0,05$).

Çalışmamızda SAK hastalarına uygulanan tedavi yöntemleri cerrahi, endovasküler ve herhangi bir girişimsel işlemin yapılmadığı konservatif tedavi olarak 3 gruba ayrıldı ve en az biri SAK hastalarına uygulandı. Bu tedavilere göre mortaliteyle sonuçlanan hastaların sayıları Tablo 24’de sunuldu. Buna göre konservatif tedavi alan SAK hastalarının mortalite oranlarının diğer 2 gruptaki tedavi yöntemlerini alan SAK hastalarına göre anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edildi ($p=0,003$; $p<0,001$). Endovasküler ve cerrahi tedavi alan SAK hastalarının ise mortalite oranları arasında anlamlı farklılık yoktu.

SAK hastalarının aldıkları tedaviler ile GKS skorları karşılaştırıldı. Elde edilen veriler Tablo 25’de sunuldu. Bu sonuçlara göre konservatif tedavi alan SAK hastalarının GKS ortalamasının diğer 2 grup tedaviyi alan hastalara göre anlamlı derecede düşük olduğu saptandı ($p=0,003$; $p<0,001$). GKS ortalamaları yüksek olan endovasküler ve cerrahi tedavi alan SAK hastaları arasında anlamlı değişiklik yoktu.

Çalışmamızda SAK hastalarında klinik takip sürecinde gelişen komplikasyonları Tablo 26’da , bu komplikasyonların geliştiği hastaların ölüm ve yaşam oranlarının karşılaştırılması da Tablo 27’de sunuldu. Bu sonuçlara göre komplikasyon gelişen SAK hastaların ölüm oranları herhangi bir komplikasyon gelişmeyen hastalara göre anlamlı derecede yüksekti ($p=0,002$).

Çalışmamızdaki SAK tanılı olguların etyolojiye ve anevrizma sayılarına göre mortaliteye etkisi değerlendirildi ve etkisi olmadığı görüldü (Tablo 28 ve Tablo 29).

Çalışma grubunda yer alan SAK tanılı hastaların kan ve BOS GRP78, CHOP, TAS, TOS, OSI düzeyleri ile hastaların klinik ve radyolojik skorlamaları arasındaki korelasyon sonuçları Tablo 30’de verildi. Buna göre kan ve BOS GRP 78 ve CHOP parametrelerinin bu skorlamalarla korelasyon göstermediği anlaşıldı. Çalışma grubunda yer alan SAK tanılı hastaların kan ve BOS TAS, TOS, OSI düzeyleri ile hastaların klinik ve radyolojik skorlamaları arasındaki korelasyon sonuçlarına göre BOS TAS düzeyi Fisher skalası ile düşük oranda pozitif korelasyona; GOS değeri ile orta düzeyde negatif korelasyona; MRS

ile orta düzeyde pozitif korelasyon oranına sahipti. BOS OSI düzeyi GOS ile orta düzeyde pozitif korelasyona; MRS ile düşük düzeyde negatif korelasyona sahipti.

SAK seyrinde en iyi klinik sonucu tahmin etmede serum GRP 78 seviyeleri için çizilen ROC'ye göre, AUC (Eğri altında kalan alan) 0.709 (%95GA 0.604-0.813); p=0.001) ve en iyi kesme noktası 1.61 ng/mL idi. Duyarlık %80.7, özgüllük ise %51.6 olarak saptandı (**Şekil 4**). Serum CHOP seviyeleri için çizilen ROC'ye göre, AUC (Eğri altında kalan alan) 0.655 (%95GA 0,581-0,728); p=0.011) ve en iyi kesme noktası 37.8 pg/mL idi. Duyarlık %80.5, özgüllük ise %51.6 olarak saptandı (**Şekil 5**). Serum TOS seviyeleri için çizilen ROC'ye göre, AUC (Eğri altında kalan alan) 0.806 (%95GA 0,697-0,916); p=0.000) ve en iyi kesme noktası 38.2 µmol/L idi. Duyarlık % 85.2, özgüllük ise %77.4 olarak saptandı (**Şekil 6**). Serum OSI seviyeleri için çizilen ROC'ye göre, AUC (Eğri altında kalan alan) 0.824 (%95GA 0,697-0,916); p=0.000) ve en iyi kesme noktası 4.75 idi. Duyarlık % 86.4, özgüllük ise %74.2 olarak saptandı (**Şekil 7**).

SAK seyrinde en iyi klinik sonucu tahmin etmede BOS CHOP seviyeleri için çizilen ROC'ye göre, AUC (Eğri altında kalan alan) 0.943 (%95GA 0.897-0.988); p=0.000) ve en iyi kesme noktası 39.9 pg/mL idi. Duyarlık %94, özgüllük ise %86 olarak saptandı (**Şekil 8**). BOS TOS seviyeleri için çizilen ROC'ye göre, AUC (Eğri altında kalan alan) 0.794 (%95GA 0.695-0.894); p=0.000) ve en iyi kesme noktası 3.25 µmol/L idi. Duyarlık %90.2, özgüllük ise %53.5 olarak saptandı (**Şekil 9**). BOS OSI seviyeleri için çizilen ROC'ye göre, AUC (Eğri altında kalan alan) 0.725 (%95GA 0.615-0.835); p=0.000) ve en iyi kesme noktası 0.72 idi. Duyarlık %88, özgüllük ise %53.5 olarak saptandı (**Şekil 10**).

Tablo 5: Çalışma dahilindeki hastaların genel karakteristik özellikleri

	Çalışma grubu SAK (+) hastalar n=88	Kontrol grubu SAK (-) hastalar n=43	p
Yaş; median (%25-75)	59 (49-66,8)	61 (41-78)	0,789
Cinsiyet			
Erkek n (%)	51 (58,0)	19 (44,2)	0,195
Kadın n (%)	37 (42,0)	24 (55,8)	
Vital bulgular			
SKB, median (%25-75)	146,5 (130-171,5)	130 (113-145)	<0,001
DKB, median (%25-75)	88,5 (75-100)	75 (70-83)	<0,001
Nabız, median (%25-75)	74 (66-88)	80 (71-95)	0,003
Sol.Sayısı, median (%25-75)	16,5 (15-20)	17 (15-19)	0,919
Ateş, median (%25-75)	36,4 (36-36,9)	36,3 (36-37,2)	0,763
GKS, median (%25-75)	14 (8.0-15.0)	14 (12-15)	0,338
Semptom ve bulgular (n,%)			
Baş ağrısı	66 (75,0)	20 (46,5)	0,002
Baş Dönmesi	8 (9,1)	4 (9,3)	1,000
Bulantı-Kusma	35 (39,8)	6 (14,0)	0,005

Orbital Ağrı	3 (3,4)	2 (4,7)	0,663
Çift Görme	0 (0,0)	1 (2,3)	0,328
Görme Kaybı	2 (2,3)	1 (2,3)	1,000
Bilinç Değişikliği	24 (27,3)	23 (53,5)	0,006
Nöbet	4 (4,5)	7 (16,3)	0,040
Senkop	41 (46,6)	6 (14,0)	<0,001
Fokal Nörolojik Defisit	7 (8,0)	10 (23,3)	0,030
Özgeçmiş (n,%)			
Hipertansiyon	44 (50,0)	15 (34,9)	0,148
Koroner Arter Hastalığı	12 (5,5)	3 (7,0)	0,383
Hiperlipidemi	2 (2,3)	1 (2,3)	1,000
Diyabetes Mellitus	11 (12,5)	9 (20,9)	0,317
Sigara	28 (31,8)	7 (11,5)	0,094
Alkol	4 (4,5)	0 (0,0)	0,302
Menopoz	19 (21,6)	7 (16,3)	0,629
Geçirilmiş SVO	6 (6,8)	6 (14,0)	0,207

Tablo 6: Çalışmadaki hastaların GKS, GOS ve MRS skorları dağılımı

	Çalışma grubu SAK (+) hastalar n=88	Kontrol grubu SAK (-) hastalar n=43	p
GKS, median (%25-75)	14 (8.0-15.0)	14 (12-15)	0,338
3 Puan n, (%)	10 (11.4)	-	
4 Puan n, (%)	2 (2.3)	-	
5 Puan n, (%)	1 (1.1)	-	
6 Puan n, (%)	5 (5.7)	1 (2.3)	
7 Puan n, (%)	3 (3.4)	1 (2.3)	
8 Puan n, (%)	2 (2.3)	1 (2.3)	
9 Puan n, (%)	2 (2.3)	1 (2.3)	
10 Puan n, (%)	1 (1.1)	1 (2.3)	
11 Puan n, (%)	3 (3.4)	1 (2.3)	
12 Puan n, (%)	1 (1.1)	7 (16,3)	
13 Puan n, (%)	5 (5.7)	5 (11,6)	
14 Puan n, (%)	10 (11.4)	5 (11,6)	
15 Puan n, (%)	43 (48.9)	21 (48,8)	
GOS, median (%25-75)	3 (1-5)	5 (5-5)	<0,001
1 puan n, (%)	43 (48.9)	4 (9.3)	
2 puan n, (%)	-	-	
3 puan n, (%)	3 (3.4)	-	
4 puan n, (%)	9 (10.2)	5 (11,6)	
5 puan n, (%)	33 (37.5)	34 (79,1)	
MRS, median (%25-75)	3.5 (0.25-6.0)	0 (0-1)	<0,001
0 puan n, (%)	22 (25.0)	29 (67.4)	
1 puan n, (%)	12 (13.6)	6 (14.0)	
2 puan n, (%)	6 (6.8)	4 (9.3)	
3 puan n, (%)	4 (4.5)	-	
4 puan n, (%)	1 (1.1)	-	
5 puan n, (%)	-	-	
6 puan n, (%)	43 (48.9)	4 (9.3)	

Tablo 7: SAK Hastalarının Klinik ve Radyolojik Skorlama Ölçütleri

		n	%
WFNS Evrelemesi			
	Evre 1	43	48.9
	Evre 2	10	11.4
	Evre 3	5	5.7
	Evre 4	12	13.6
	Evre 5	18	20.5
Hunt Hess Derecesi			
	Grade 0	-	-
	Grade 1	4	4.5
	Grade 2	39	44.3
	Grade 3	19	21.6
	Grade 4	12	13.6
	Grade 5	14	15.9
Fisher Skoru			
	Grup 1	1	1.1
	Grup 2	21	23.9
	Grup 3	24	27.3
	Grup 4	42	47.7
Ogilvy ve Carter Skoru			
	0 Puan	8	9.1
	1 Puan	20	22.7
	2 Puan	31	35.2
	3 Puan	22	25.0
	4 Puan	7	8.0

Tablo 8: SAK hastalarının anevrizma sayı ve lokalizasyonları

Anevrizma Sayısı	n,(%)
0	14 (15.9)
1	55 (62.5)
2	12 (13.6)
3	7 (8.0)
Anevrizma Lokalizasyonu	
ACoMA	24 (27.3)
MCA	22 (25.0)
ACA	16 (18.2)
ICA	15 (17.0)
Perimezensefalik	9 10.2)
PCoMA	5 (5.7)
PICA	2 (2.3)
PCA	2 (2.3)
Basiler Arter	1 (1.1)
Vertebral Arter	1 (1.1)

Tablo 9: SAK hasta gruplarının kan GRP78, CHOP, TAS, TOS, OSI düzeylerinin başvuru, başvuru sonrası 12. Saat ve taburculuk değerlerine göre kıyaslanması (n=37)

KAN	Başvuru anında	Başvurudan sonraki 12. Saatte	Taburculukta	p
Kan GRP78 Düzeyleri (ng/mL); Median (%25-75)	1,35 (1,08-1,58) ^{a,b}	1,07 (0,99-1,32) ^{b,c}	1,18 (1,06-1,51) ^{a,c}	0,009
Kan CHOP Düzeyleri (ng/mL); Median (%25-75)	67,55 (36,85-110,16)	49,32 (36,89-83,84)	59,75 (37,15-90,71)	0,508
Kan TAS Düzeyleri (ng/mL); Median (%25-75)	0,92 (0,75-1,01) ^{d,e}	0,92 (0,76-1,07) ^{e,f}	0,82 (0,69-0,94) ^{d,f}	0,005
Kan TOS Düzeyleri (ng/mL); Median (%25-75)	19,15 (11,77-29,42)	17,21 (10,56-21,83)	19,60 (10,20-59,08)	0,076
Kan OSI Düzeyleri (ng/mL); Median (%25-75)	2,41 (1,28-3,10)	1,74 (1,33-2,69)	2,42 (1,33-8,24)	0,139

a, p=0.060; **b, p=0.011**; c, p=1.000; d, p=0.102; e, p=0.867; **f, p=0.004** (Bonferroni düzeltilmeli Friedman analizine göre)

Tablo 10: SAK hasta gruplarının kan GRP78, CHOP, TAS, TOS, OSI düzeylerinin başvuru ve başvuru sonrası 12. saate göre kıyaslanması (n=84)

KAN	Başvuru anında	Başvurudan sonraki 12. Saatte	p
Kan GRP78 Düzeyleri (ng/mL); Median (%25-75)	1,23 (1,06-1,51)	1,04 (0,99-1,26)	<0.001
Kan CHOP Düzeyleri (pg/mL); Median (%25-75)	70,41 (43,95- 114,94)	57,50 (38,11-93,48)	0.054
Kan TAS Düzeyleri (ng/mL); Median (%25-75)	0,94 (0,77-1,08)	0,99 (0,77-1,17)	0.686
Kan TOS Düzeyleri (ng/mL); Median (%25-75)	18,23(11,60-28,15)	17,21 (10,24-23,38)	0.021
Kan OSI Düzeyleri (ng/mL); Median (%25-75)	2,28 (1,34-3,25)	1,85 (1,26-2,97)	0.083

Tablo 11: SAK hastalarındaki başvuru anında bakılan kan GRP78, CHOP, TAS, TOS, OSI değerlerinin kontrol grubu ile kıyaslanması

	Sak tanıli hastada başvuru anındaki değerler n:88	Kontrol grubu SAK (-) hastalar n:43	p
Kan GRP78 Düzeyleri (ng/mL); Median (%25-75)	1.24 (1.06-1.54)	1.63 (1.30-2.46)	<0,001
Kan CHOP Düzeyleri (pg/mL); Median (%25-75)	67,55 (44,90-111,61)	45.71 (32.71-170.52)	0,076
Kan TAS Düzeyleri (ng/mL); Median (%25-75)	0.94 (0.78-1.05)	0.97 (0.79-1.11)	0,560
Kan TOS Düzeyleri (pg/mL); Median (%25-75)	18.98 (11.84-28.32)	57.96 (39.75-77.56)	<0,001
Kan OSI Düzeyleri (pg/mL); Median (%25-75)	2.33 (1.32-3.32)	5.99 (3.97-8.20)	<0,001

Tablo 12: SAK hasta grubu ve kontrol grubunun BOS GRP78, CHOP, TAS, TOS, OSI Düzeylerinin Dağılımı ve Karşılaştırılması

BOS	Çalışma grubu SAK (+) hastalar n:51	Kontrol grubu SAK (-) hastalar n:43	p
BOS GRP78 Düzeyleri (ng/mL); Median (%25-75)	1.22 (1.03 -2.08)	1.60 (1.06-2.91)	0.139
BOS CHOP Düzeyleri (pg/mL); Median (%25-75)	174.14 (74.43-481.46)	22.93 (19.58-31.26)	<0,001
BOS TAS Düzeyleri (ng/mL); Median (%25-75)	0,51 (0,45-0,61)	0,48 (0,27-0,61)	0,226
BOS TOS Düzeyleri (ng/mL); Median (%25-75)	10,05 (6,22-13,48)	3,18 (0,65-6,12)	<0,001
BOS OSI Düzeyleri (ng/mL); Median (%25-75)	2,30 (1,29-3,17)	0,67 (0,16-2,05)	<0,001

Tablo 13: Kontrol Grubundaki Hastaların Son Tanıları (n=43)

Son tanılar	N	%
SSS enfeksiyonu (Menenjit & Ensefalit)	12	28,0
Ensefalopati	4	9,3
İnfarkt	6	14,0
Rüptüre olmamış anevrizma	3	7,0
İkht	1	2,3
Septik şok	1	2,3
İPH	2	4,7
Epilepsi	5	11,6
Üriner sistem enfeksiyonu	2	4,7
Gastroenterit	1	2,3
Nörobruselloz	1	2,3
Trigeminal nevralji	1	2,3
Psikoz	-	-
Pnömoni	4	9,3
Serebral malarya	1	2,3
AV Tam Blok	1	2,3
SAK ekartasyonu amaçlı	10	23,3

Tablo 14: Üç Hasta Grubunun Kan GRP78, CHOP, TAS, TOS, OSI Düzeyinin Karşılaştırılması

	SAK + (n=88)	SSS ENFEKSİYONU (n=12)	DİĞER HASTALIKLAR (n=31)	p
KAN GRP78 Düzeyleri (ng/mL); median (%25-75)	1.24 (1.06-1.54) ^{a,b}	2.05 (1.47-5.03) ^{b,c}	1.63 (1.23-2.32) ^{a,c}	<0.001
Kan CHOP Düzeyleri (ng/mL); median (%25-75)	67.55 (44.90-111.61) ^{d,e}	62.67 (43.91-265.18) ^{e,f}	37.72 (32.67-74.97) ^{d,f}	0.025
Kan TAS Düzeyleri (ng/mL); median (%25-75)	0.94 (0.78-1.05)	1.09 (0.85-1.17)	0.94 (0.69-1.10)	0.317
Kan TOS Düzeyleri (ng/mL); median (%25-75)	18.98 (11.84-28.32) ^{g,h}	46.09 (40.44-84.94) ^{h,i}	59.15 (38.91-74.63) ^{g,i}	<0.001
Kan OSI Düzeyleri (ng/mL); median (%25-75)	2.33 (1.33-3.32) ^{i,k}	4.99 (3.62-11.61) ^{k,l}	6.02 (4.02-8.20) ^{j,l}	<0.001

a, p=0.002; b, p=0.001; c, p=0.585; d, p=0.036; e, p=0.1000; f, p= 0.121 ; g, p<0.001; h, p<0.001; i, p= 1.000; j, p<0.001; k, p=0.003; l, p= 1.000 (Bonferroni düzeltmeli Kruskal Wallis Varyans analizine göre); Tüm karşılaştırmalar için $p>0.05$ (Kruskal Wallis Varyans analizine göre)

Tablo 15: Üç Hasta Grubunun BOS GRP78, CHOP, TAS, TOS, OSI Düzeyinin Karşılaştırılması

	SAK + (n=51)	SSS ENFEKSİYONU (n=12)	DİĞER HASTALIKLAR (n=31)	p
BOS GRP78 Düzeyleri (ng/mL); median (%25-75)	1.22 (1.04-2.04)	1.46 (1.06-3.44)	1.62 (1.06-2.55)	0,326
BOS CHOP Düzeyleri (ng/mL); median (%25-75)	174.14 (74.43- 481.46) ^{a,b}	23.96 (21.25-38.78) ^{b,c}	21.07 (19.50- 25.52) ^{a,c}	<0,001
BOS TAS Düzeyleri (ng/mL); median (%25-75)	0.51 (0.45-0.61)	0.49 (0.25-0.60)	0.45 (0.27-0.66)	0,479
BOS TOS Düzeyleri (ng/mL); median (%25-75)	10.05 (6.22- 13.48) ^{d,e}	3.13 (0.25-4.07) ^{e,f}	3.23 (0.70-6.27) ^{d,f}	<0,001
BOS OSI Düzeyleri (ng/mL); median (%25-75)	2.30 (1.29-3.17) ^{g,h}	0.61 (0.08-0.96) ^{h,i}	0.99 (0.16-2.46) ^{g,i}	0,001

a, p<0.001; b, p<0.001; c, p=1.000; d, p<0.001; e, p<0.001; f, p= 1.000; g, p=0.010; h, p=0.003; i, p= 0.760 (Bonferroni düzeltmeli Kruskal Wallis Varyans analizine göre)

Tablo 16: SAK hastalarındaki kan GRP78, CHOP, TAS, TOS, OSI Düzeylerinin Mortalite İle Kıyaslanması

	Ölen hastalar n:43, %48.9	Yaşayan hastalar n: 45, %51.1	p
Kan GRP78 Düzeyleri (ng/mL); Median (%25-75)	1,23 (1,06-1,56)	1,24 (1,06-1,53)	0.987
Kan CHOP Düzeyleri (pg/mL); Median (%25-75)	72,03 (47,21-119,10)	61,65 (39,48-108,47)	0.427
Kan TAS Düzeyleri (ng/mL); Median (%25-75)	0,98 (0,81-1,10)	0,89 (0,75-1,03)	0.209
Kan TOS Düzeyleri (ng/mL); Median (%25-75)	19,30 (12,34-27,96)	17,16 (11,12-29,43)	0.402
Kan OSI Düzeyleri (ng/mL); Median (%25-75)	2,28 (1,47-3,17)	2,68 (1,29-3,41)	0.812

Tablo 17: SAK hastalarındaki BOS GRP78, CHOP, TAS, TOS, OSI Düzeylerinin Mortalite İle Kıyaslanması

	Ölen hastalar n:21, %40.4	Yaşayan hastalar n: 30 , %59.6	p
BOS GRP78 Düzeyleri (ng/mL); Median (%25-75)	1,23 (1,07-2,08)	1,22 (1,02-2,03)	0,985
BOS CHOP Düzeyleri (pg/mL); Median (%25-75)	210,65 (66,57-512,72)	174,14 (80,79-449,14)	0,828
BOS TAS Düzeyleri (ng/mL); Median (%25-75)	0,57 (0,50-0,70)	0,49 (0,32-0,60)	0,051
BOS TOS Düzeyleri (ng/mL); Median (%25-75)	9,70 (5,55-12,66)	10,15 (6,74-14,18)	0,619
BOS OSI Düzeyleri (ng/mL); Median (%25-75)	1,82 (0,78-2,61)	2,49 (1,83-4,38)	0,026

Tablo 18: SAK hastalarının kan GRP 78, CHOP, TAS, TOS, OSI seviyelerinin GOS skoru ile ilişkisi

	GOS = 1,2 Kötü Klinik n:43	GOS = 3,4,5 İyi Klinik n:45	p
Kan GRP78 Düzeyleri (ng/mL); Median (%25-75)	1,23 (1,06-1,56)	1,24 (1,06-1,53)	0.987
Kan CHOP Düzeyleri (pg/mL); Median (%25-75)	72,03 (47,21-119,10)	61,65 (39,48-108,47)	0.427
Kan TAS Düzeyleri (ng/mL); Median (%25-75)	0,98 (0,81-1,10)	0,89 (0,75-1,03)	0.209
Kan TOS Düzeyleri (ng/mL); Median (%25-75)	19,30 (12,34-27,96)	17,16 (11,12-29,43)	0.402
Kan OSI Düzeyleri (ng/mL); Median (%25-75)	2,28 (1,47-3,17)	2,68 (1,29-3,41)	0.812

Tablo 19: SAK hastalarının BOS GRP 78, CHOP, TAS, TOS, OSI seviyelerinin GOS skoru ile ilişkisi

	GOS = 1,2 Kötü Klinik n:21	GOS = 3,4,5 İyi Klinik n:30	p
BOS GRP78 Düzeyleri (ng/mL); Median (%25-75)	1.22 (1.02-2.03)	1.20 (1.06-2.10)	0.992
BOS CHOP Düzeyleri (pg/mL); Median (%25-75)	210.65 (66.57-512.72)	182.54 (82.10-468.89)	0.828
BOS TAS Düzeyleri (ng/mL); Median (%25-75)	0,57 (0,50-0,70)	0,49 (0,32-0,60)	0,051
BOS TOS Düzeyleri (ng/mL); Median (%25-75)	9,70 (5,55-12,66)	10,15 (6,74-14,18)	0,619
BOS OSI Düzeyleri (ng/mL); Median (%25-75)	1,82 (0,78-2,61)	2,49 (1,83-4,38)	0,026

Tablo 20: SAK hastalarının kan GRP78, CHOP, TAS, TOS, OSI Düzeylerinin Fisher Skalasına Göre Kıyaslanması

	Fisher Skalası Grup 1,2 Yaygın Olmayan SAK (n=22)	Fisher Skalası Grup 3,4 Yaygın SAK (n=66)	P
Kan GRP78 Düzeyleri (ng/mL); Median (%25-75)	1,18 (1,00-1,36)	1,26 (1,07-1,59)	0,124
Kan CHOP Düzeyleri (pg/mL); Median (%25-75)	60,99 (40,02-107,04)	71,90 (45,70-114,56)	0,574
Kan TAS Düzeyleri (ng/mL); Median (%25-75)	0,87 (0,64-1,03)	0,96 (0,80-1,06)	0,155
Kan TOS Düzeyleri (ng/mL); Median (%25-75)	14,25 (6,69-20,75)	22,49 (12,57-29,66)	0,008
Kan OSI Düzeyleri (ng/mL); Median (%25-75)	1,66 (1,12-2,81)	2,41 (1,48-3,46)	0,053

Tablo 21: SAK hastalarının BOS GRP78 ve CHOP Düzeylerinin Fisher Skalasına Göre Kıyaslanması

	Fisher Skalası Grup 1,2 Yaygın Olmayan SAK (n=13)	Fisher Skalası Grup 3,4 Yaygın SAK (n=38)	p
BOS GRP78 Düzeyleri (ng/mL); Median (%25-75)	1,27 (1,05-2,34)	1,16 (1,02-1,95)	0,673
BOS CHOP Düzeyleri (pg/mL); Median (%25-75)	226,40 (32,73-497,00)	174,14 (76,99-478,20)	0,650
BOS TAS Düzeyleri (ng/mL); Median (%25-75)	0,44 (0,11-0,60)	0,55 (0,49-0,62)	0,015
BOS TOS Düzeyleri (ng/mL); Median (%25-75)	6,92 (3,88-9,93)	10,95 (7,51-14,22)	0,040
BOS OSI Düzeyleri (ng/mL); Median (%25-75)	2,32 (1,40-7,16)	2,21 (1,28-2,90)	0,353

Tablo 22: SAK hastalarının kan GRP78, CHOP, TAS, TOS, OSI Düzeylerinin WFNS Skalasına Göre Kıyaslanması

	Motor Defisit Olmayan Grup (WFNS 1,2) (n=53)	Motor Defisit Olan Grup (WFNS 3,4,5) (n=35)	p
Kan GRP78 Düzeyleri (ng/mL); Median (%25-75)	1,26 (1,07-1,57)	1,14 (1,05-1,48)	0,565
Kan CHOP Düzeyleri (pg/mL); Median (%25-75)	67,55 (46,17-111,83)	68,48 (41,73-113,08)	0,865
Kan TAS Düzeyleri (ng/mL); Median (%25-75)	0,93 (0,75-1,05)	0,98 (0,81-1,11)	0,275
Kan TOS Düzeyleri (ng/mL); Median (%25-75)	19,15 (11,51-28,73)	18,81 (12,34-28,41)	0,537
Kan OSI Düzeyleri (ng/mL); Median (%25-75)	2,50 (1,38-3,47)	2,28 (1,26-3,14)	0,548

Tablo 23: SAK hastalarının BOS GRP78, CHOP, TAS, TOS, OSI Düzeylerinin WFNS Skalasına Göre Kıyaslanması

	Motor Defisit Olmayan Grup (WFNS 1,2) (n=34)	Motor Defisit Olan Grup (WFNS 3,4,5) (n=17)	p
BOS GRP78 Düzeyleri (ng/mL); Median (%25-75)	1,16 (1,05-1,95)	1,23 (1,03-2,34)	0,484
BOS CHOP Düzeyleri (pg/mL); Median (%25-75)	186,10 (80,84-481,46)	125,25 (47,19-496,82)	0,662
BOS TAS Düzeyleri (ng/mL); Median (%25-75)	0,49 (0,42-0,66)	0,56 (0,50-0,59)	0,281
BOS TOS Düzeyleri (ng/mL); Median (%25-75)	10,37 (6,59-13,81)	9,70 (4,08-13,43)	0,549
BOS OSI Düzeyleri (ng/mL); Median (%25-75)	2,46 (1,46-3,51)	2,09 (0,78-2,53)	0,114

Tablo 24: SAK hastalarına uygulanan tedaviler ve hastaların ölüm oranları

TEDAVİ ŞEKLİ	KONSERVATİF (n=31)	ENDOVASKÜLER (n=23)	CERRAHİ (n=33)	p
Ölen hastalar (n, %)	27 (%81.8) ^{a,b}	7 (%22.6) ^{b,c}	8 (%34.8) ^{a,c}	<0,001

a, p=0.003; b, p<0.001; c, p=1.000 (Post-hoc ki-kare analizine göre)

Tablo 25: SAK hastalarına uygulanan tedaviler ile GKS puanlarının karşılaştırılması

TEDAVİ ŞEKLİ	KONSERVATİF (n=33)	ENDOVASKÜLER (n=31)	CERRAHİ (n=23)	p
GKS puanları (median, %25-75)	7 (4-13,5) ^{a,b}	15 (14-15) ^{b,c}	15 (12-15) ^{a,c}	<0,001

a, p=0.003; b, p<0.001; c, p=0.367 (Bonferroni düzeltilmeli Kruskal Wallis analizine göre)

Tablo 26: SAK hastalarında gelişen komplikasyonlar ve ölüm oranları

	n,%	Ölen (n, %)	Yaşayan (n,%)
Yeniden kanama	16 (19,0)	15 (93,8)	1 (6,3)
Vazospazm	15 (17,9)	6 (14,6)	9 (20,9)
Yeniden kanama+vazospazm	3 (3,6)	3 (100,0)	-
		-	

Tablo 27: SAK hastalarında komplikasyon gelişen ve gelişmeyen grubun mortalitelerinin karşılaştırılması

	n, %	Ölen (n, %)	Yaşayan (n,%)	p
Komplikasyon var	54 (61,4)	34 (63.0)	20 (37.0)	0,002
Komplikasyon yok	34 (38,6)	9 (26.5)	25 (73.5)	

Tablo 28: SAK tanılı hastaların etyolojiye göre mortaliteye etkisi

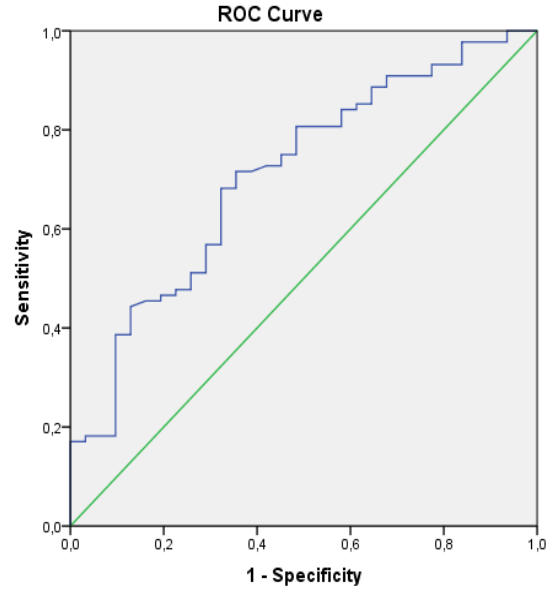
	Yaşayan n (%)	Ölen n (%)	p
Anevrizma var	40 (88.9)	34 (79.1)	0.333
Anevrizma yok	5 (11.1)	9 (20.9)	

Tablo 29: SAK tanılı hastaların anevrizma sayılarına göre mortaliteye etkisi

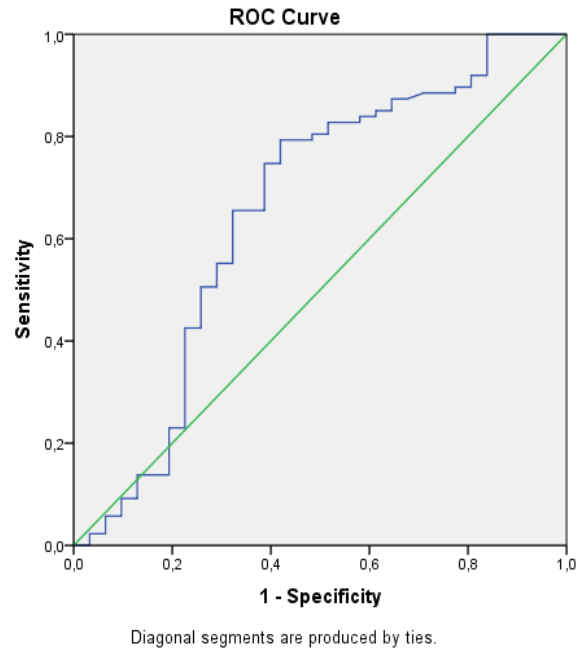
	Yaşayan n (%)	Ölen n (%)	p
Tek anevrizma	26 (65.0)	29 (85.3)	0.085
Multipl anevrizma	14 (35.0)	5 (14.7)	

Tablo 30: Kan ve BOS GRP 78, CHOP, TAS, TOS, OSI Düzeylerinin Skorlama Sistemlerine Göre Kıyaslanması

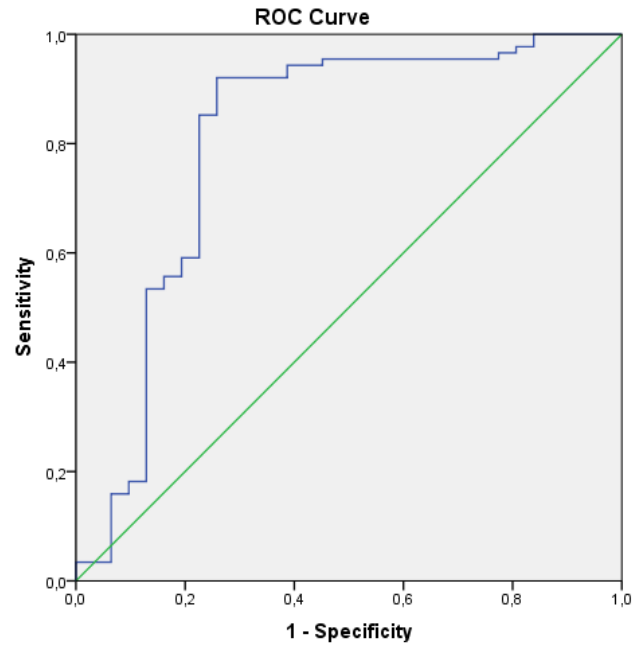
	GKS		WFNS		Hunt Hess		Fisher		OgilvyCarter		GOS		MR Rankin	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
Kan GRP78	0,127	0,240	-0,127	0,237	-0,014	0,899	-0,001	0,992	-0,009	0,930	0,075	0,489	-0,071	0,514
BOS GRP78	-0,145	0,309	0,134	0,349	0,056	0,695	0,087	0,544	0,054	0,708	0,014	0,921	-0,048	0,737
Kan CHOP	-0,116	0,283	0,078	0,470	0,194	0,071	0,038	0,727	0,081	0,451	-0,133	0,216	0,157	0,145
BOS CHOP	-0,122	0,388	0,100	0,483	0,073	0,605	0,033	0,818	0,059	0,676	-0,032	0,821	0,019	0,894
Kan TAS	-0,052	0,631	0,060	0,578	-0,003	0,975	0,049	0,653	0,040	0,713	-0,167	0,121	0,193	0,071
BOS TAS	-0,153	0,284	0,133	0,353	0,112	0,433	0,277	0,049	0,215	0,131	-0,344	0,014	0,342	0,014
Kan TOS	0,020	0,851	-0,007	0,945	0,109	0,313	0,177	0,100	0,093	0,388	-0,052	0,632	0,042	0,696
BOS TOS	0,020	0,890	-0,017	0,903	-0,012	0,934	0,152	0,286	0,050	0,726	-0,025	0,863	0,026	0,856
Kan OSI	0,080	0,458	-0,066	0,543	0,083	0,442	0,094	0,386	0,040	0,711	-0,010	0,928	-0,009	0,932
BOS OSI	0,179	0,210	-0,145	0,308	-0,224	0,115	-0,130	0,362	-0,149	0,296	0,301	0,032	-0,282	0,045



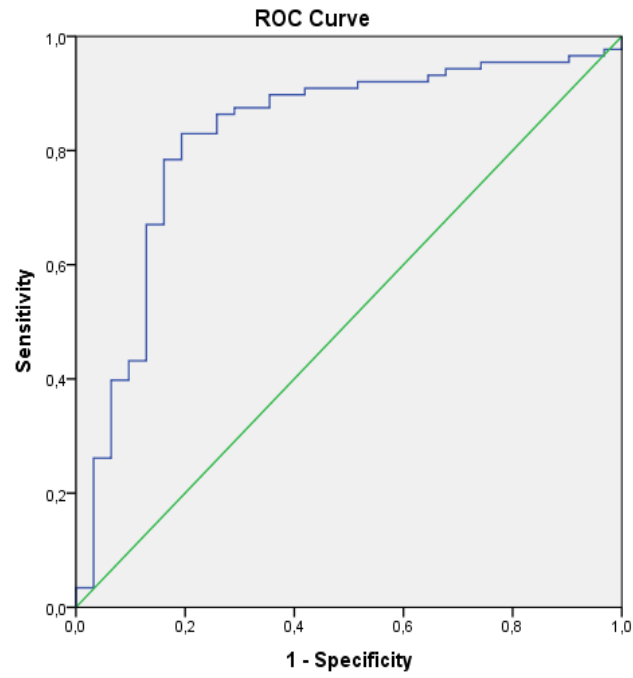
Şekil 4: Kan GRP 78 ROC eğrisi



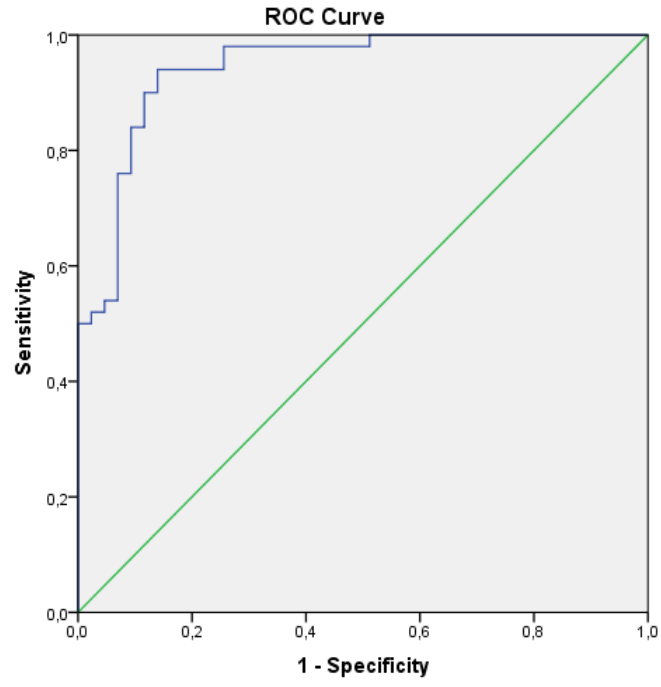
Şekil 5: Kan CHOP ROC eğrisi



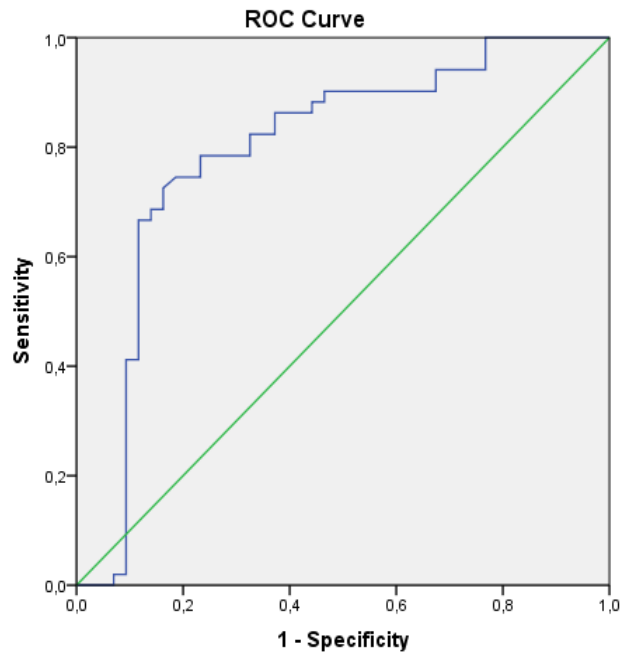
Şekil 6 : Kan TOS ROC Eğrisi



Şekil 7: Kan OSI ROC Eğrisi

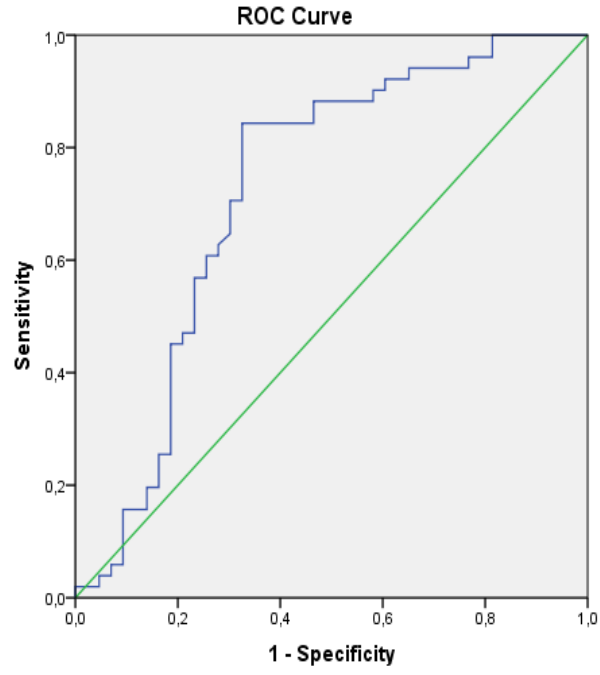


Şekil 8: BOS CHOP ROC Eğrisi



Diagonal segments are produced by ties.

Şekil 9: BOS TOS ROC Eğrisi



Diagonal segments are produced by ties.

Şekil 10: BOS OSi ROC Eğrisi

5.TARTIŞMA

Acil servise baş ağrısı, bulantı-kusma, senkop, bilinç değişikliği ve nöbet geçirme gibi yakınmalarla başvuran hasta sayısı çok fazladır. Bu yakınmalarla başvuran hastaların altında yatan hastalığın SAK olması muhtemeldir. Subaraknoid kanama (SAK) beyinde subaraknoid mesafe içerisine çoğunlukla arteriyel nadiren de venöz nedenlere bağlı olarak meydana gelen, spontan veya travmatik olarak ortaya çıkan, morbidite ve mortalitesi yüksek, ciddi komplikasyonları olan, erken tanı ve tedavi gerektiren acil bir durumdur. Acil serviste çalışan bir hekim SAK tanısını koyabilmek için çoğu zaman BBT, MR gibi ileri görüntüleme yöntemleri veya LP işlemine ihtiyaç duymaktadır. Ancak her sağlık kuruluşunda her zaman bu işlemleri yapmak mümkün olmayabilir. Bu hastaların tanı koyulması ve bir üst merkeze sevkı sırasında geçecek olan sürenin olguların morbidite ve mortalitesi üzerinde olumsuz etkisi oldukça önemlidir. Bu nedenle SAK'dan şüphelenilen hastaların bir an önce tanısının konması ve tedavisinin yapılması gerekir. Yapılan klinik çalışmalarda spontan SAK'nın mortalite oranının %30'un üzerinde olması nedeni ile SAK tanısını ve prognozu göstermede biyokimyasal parametrelere ihtiyaç duyulduğu bildirilmiştir (114).

Bu amaçla çalışmamızda, acil servise başvuran ve klinik değerlendirme sonrasında spontan SAK'tan şüphelenilen ve onamı alınan hastalardan kan ve BOS örnekleri alındı. Görüntüleme ve LP gibi çeşitli işlemlerden sonra SAK tanısı kondu veya SAK tanısı dışlandı. SAK tanısı dışlanan hastalar kontrol grubunu, SAK tanısı konulan hastalar çalışma grubunu oluşturdu. Kontrol grubunun tamamıyla sağlıklı gruptan yapılmamasının sebebi SAK benzeri klinik ile başvuru yapan hastalar arasında, GRP78 ve CHOP biyobelirteçlerinin tanısall ve prognostik öngörücülüğünü daha gerçekçi değerlendirme amacıdır. SAK benzeri semptomlarla acile başvuru yapan hastalar arasında spesifik biyomarkerlar olan GRP78 ve CHOP düzeyleri, kan ve/veya BOS'ta belirlenerek bu düzeyler kontrol gruplarıyla karşılaştırıldı. Elde edilen verilerin analizi ile kan GRP 78 düzeyinin ve BOS CHOP düzeyinin SAK tanısı koymak için değerli parametreler olduğu ancak kan CHOP ve BOS GRP 78 düzeylerinin kullanışlı olmadığı sonucuna varılmıştır. Bunların yanında kan ve BOS GRP78 ve CHOP değerlerinin prognoz tayini için yeterli olmadığı anlaşılmıştır.

ER; zar ve salgı proteinlerinin katlanması, taşınması ve olgunlaşması işlevlerinden sorumlu protein şaperonlarının ve enzimlerinin bulunduğu bir organeldir. Bir sensör gibi hücrel stres algılamak da ikinci bir önemli görevidir. ER, kalite kontrol merkezi olarak proteinlerin sentezlenmesi ve doğru katlanmasından sorumludur. Protein katlanmasının doğru olup olmadığının kontrolü ve tespiti, yanlış katlanma olduğunda ise düzeltilmesi ve düzeltilemeyen yanlış katlanmış proteinlerin yıkımı ER'un başlıca görevleridir (115). ER'de katlanmamış veya hatalı katlanmış proteinlerin birikmesiyle homeostazın bozulması durumunda ortaya çıkan hücrel cevap ER stresi olarak bilinmektedir(104). ER stresi tüm beyin hastalıklarında, kanser ve metabolik hastalıklarda görülen adaptif bir stres cevabıdır. Hücre ER stresine yanıt olarak UPR'yi aktive eder. PERK, ATF6 ve IRE1 UPR aktivasyona sebep olan ER transmembran reseptörleridir. Bunlar hücre istirahat halindeyken ER stresi olmadığı durumlarda, ER şaperonu olan GRP78 tarafından inaktif halde beklerler. ER stresin erken dönemlerinde UPR ile yanlış katlanmış proteinlerin birikmesini azaltmak ve normal ER fonksiyonlarını restore etmek için hücre öncelikle GRP78'i arttırarak hücrenin yaşamasını hedefler. Ancak ER stresi uzarsa UPR'nin hücre korumaya yönelik sinyalleri pro-apoptotik hale döner ve CHOP indüksiyonu başlar (116–118). Dolayısı ile GRP78 hücreyi korumak amaçlı salınan bir ER stres markerı iken, CHOP ise uzamış ve devam eden ER stresine bir yanıt olarak kontrollü hücre ölümü-apoptozisi düzenleyen bir markerdir (117). Bu artış ER stresine karşı hücreyi korumaya yönelik bir cevaptır. Bu koruyucu mekanizmanın etkisiz kalması, apoptozis veya otofaji ile hücre ölümüyle sonuçlanmaktadır.

Literatür taramalarında SAK hastalarında ER stres markerları ile ilgili herhangi bir klinik çalışmaya rastlanmamış olup, deneysel çalışmaların mevcut olduğu görülmüştür. Yapılan deneysel bir çalışmaya göre ratlarda SAK indüksiyonu yapıldıktan 24 saat sonraki western-blot analizinde GRP78 ve CHOP değerleri ER stresin indüklendiği ratlarda ER stresin inhibe edildiği ratlara kıyasla daha yüksek olarak tespit edilmiştir (102). Yapılan bir başka deneysel çalışmaya göre de SAK indüklenen ratların 1, 6, 12, 24, 48. saatlerinde western-blot analizi yapılmış ve 12. saatte GRP78'in pik değerine ulaştığı gösterilmiştir (103).

Mevcut deneysel çalışmalar dışında klinik olarak SAK hastalarının periferik kan örneklerinde GRP78 düzeylerinin tanısal değerini araştıran herhangi bir araştırma yapılmamış olmakla birlikte GRP78 fonksiyonlarını değerlendiren pek çok hastalıkta

çalışma yapılmıştır. Kronik viral hepatit B hastalarında yapılan bir çalışmada hasta ve sağlıklı grupların periferik kan örneklerinde bakılan GRP78 düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır (119). Ardıç ve ark Akut Mezenterik İskemide yaptıkları bir çalışmaya göre kanda ER stresini yansıtan markerları incelemiş ve mezenter iskemi durumunda GRP 78 değerlerinin yükseldiğini göstermişlerdir. Bu yüksekliğin tanısı olarak kullanılabileceği gibi, AMI'ye bağlı iskemik hasar ile güçlü pozitif korelasyon gösterdiğinden prognostik olarak da kullanılma potansiyeline sahip olduğunu savunmuşlardır (120).

Ardıç ve ark acil servise kardiyak arrest ile başvuran hastalarda ER stres belirteçlerinin prognostik değerini incelemiş ve GRP78 konsantrasyonlarının ROSC, 24 saatlik ve 1 ila 3 aylık sağkalım sürelerine etkisi olmadığını göstermişlerdir (121). Goldenberg-Cohen ve arkadaşları, astrositlere ve nöronlara bağlanan, hücre yüzeyi GRP 78 peptidinin hücre ölümünü sınırlandırılmasına yönelik bir çalışma yapmışlardır. Çalışmada hücre yüzeyinde GRP78'e bağlanan ADoPep1 peptidi, hem erken hem de geç apoptoziste astrositleri ve nöronları ciddi oranda koruduğu düşünülmüştür. Buradan yola çıkarak astrositler ve nöronlar üzerindeki hücre yüzeyi GRP78'inin nöroproteksiyon için bir hedef olarak kullanılabileceği anlaşılmıştır (122).

Bizim çalışmamızda hastaların başvuru anında, başvurudan sonraki 12. Saatte ve varsa taburculuğundaki kan GRP78 düzeylerine bakılmıştır. Bu saatler arasındaki kan GRP78 düzeylerinde başvuru anı ve 12. Saatler arasında azalma gözlenmiş olup bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. SAK hastalarının başvuru anındaki ve kontrol grubu hastalarının kan GRP 78 değerleri kıyaslanmıştır. Buna göre SAK hastalarında başvuru anındaki GRP 78 düzeyinde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir düşüklük olduğu saptanmıştır. Minamino ve ark savundukları GRP 78'in nöroprotektif olduğu görüşüne (123) paralel olarak bizim çalışmamızda GOS 1,2 (kötü seyirli) olan hastalarda GOS 3,4,5 (iyi seyirli) hastalara göre kan GRP 78 düzeyleri daha düşük seyretmiştir. Bu sonuç da GRP 78'in düşük seyirli olmasının nöroproteksiyonu sağlayamadığı düşüncemizle paraleldir.

Nitekim sabırlı ve ark tarafından 2020 yılında yayınlanan bir çalışmaya göre kalp yetmezlikli hastalarda bakılan GRP 78 düzeylerinin kalp yetmezlikli hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla daha düşük olmasını bu düşünceyle desteklemişlerdir. Bu parametrenin

hasta grubu sağlıklı gruptan ayırt etmeye yarayabileceğini düşünmüşlerdir (124). Yine Parkinson hastalarında yapılan başka bir çalışmaya göre hasta grubunda bakılan plazma GRP 78 düzeyi kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuş ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark gösterilmemiştir (125).

Ratlarda yapılan deneysel bir çalışmada intraserebral kanama indüklenmiş ve takibinde ipsilateral striatadaki hücresel GRP 78 seviyeleri azalmış ve 24 saat sonra tekrar bazal seviyesine ulaşmıştır. GRP78 şaperon proteininin down regülasyonunun akut intraserebral kanamalı ratlarda pro-apoptotik CHOP artışını tetiklediğini ve GRP 78'deki azalmanın hemorajik volümün şiddetiyle ilişkili olduğunu savunmuşlardır (126). Bizim çalışmamızda da kan GRP 78 düzeylerinin SAK hastalarında daha düşük olmasını kanama ile ilişkili olduğu düşüncesindeyiz.

Yapılan bazı çalışmalarda Alzheimer hastalarının beyin dokusunda GRP78 proteini seviyesinin kontrol deneklerine göre azaldığı (124,125) veya değişmeden kaldığı (129) gösterilmiştir. Salganik ve arkadaşları yaşlı ratların genç ratlara kıyasla nigrostriatal sistemde önemli ölçüde daha düşük GRP78 proteini seviyelerine sahip olduğunu saptayarak yaşlanma sırasında GRP78 düzeylerinin azaldığını göstermişlerdir. Ayrıca beyin dokusundaki GRP78 düşüşünün derecesini nörodejenerasyonun şiddeti ile ilişkilendirmişlerdir (130).

Çalışmamız SAK hastalarının kan ve BOS GRP78 düzeylerinin prognostik ve diagnostik bir biyobelirteç olma potansiyelini değerlendiren literatürde şu ana kadarki ilk çalışmadır. Çalışmamızda SAK olan ve olmayan hasta gruplarındaki BOS GRP78 düzeyleri karşılaştırılmıştır. Bu karşılaştırma sonucunda BOS GRP 78 düzeyleri SAK hastalarında kontrol grubuna göre daha düşük olarak tespit edilmiş ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Gupta ve ark Parkinson hastalarını inceleyerek BOS'da GRP 78 düzeylerini ilk kez çalışmışlardır. Bu çalışmaya göre Parkinson hastalarındaki serum ve BOS GRP 78 düzeyleri sağlıklı kontrol grubuna göre daha düşük olarak bulunmuştur (131). Parkinsonlu hastalarda yapılan başka bir çalışmaya göre kontrol grubu ve parkinsonlu hasta gruplarının BOS GRP78 proteini konsantrasyonları ihmal edilebilir düzeyde düşük saptanmış ve istatistiksel olarak aralarında fark görülmemiştir (125).

CHOP transkripsiyon faktörü olarak işlev görmekte ve ER stres durumlarında miktarı artmaktadır. CHOP'un aşırı ekspresyonunun proapoptotik olduğu gösterilmiştir. GRP78 hücreyi korumak amaçlı salınan bir ER stres markerı iken aynı zamanda şiddetli ER stresi veya uzamış ER stresi durumlarında apoptozisi düzenlemek amacıyla CHOP ekspresyonunu artıran bir markerdir (132).

Ratlarda yapılan deneysel bir çalışmaya göre SAK'ın apoptotik kaskadların aktivasyonu ile ER stresini ve CHOP aşırı ekspresyonunu indüklediği gösterilmiştir (22). Yapılan başka bir deneysel bir çalışmaya göre SAK indüksiyonu yapılan ratlarda western blot analizinde 24 saat sonra bakılan CHOP değerlerinde anlamlı artış ve ER stres aktivasyonuna neden olduğu gösterilmiştir(102). Akut mezenterik iskemi modeli kullanılarak sıçanlarla yapılan bir çalışmada, iskemik dokuda CHOP ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir (133). Sabırlı ve arkadaşlarının yaptıkları kalp yetmezlikli hastalarda yapılan çalışmaya göre kalp yetmezlikli hastalar ve kontrol gruplarında serum CHOP konsantrasyonunun farklı olmadığı bulunmuştur (124). Yine deneysel olarak yapılan bir çalışmada kalp yetmezlikli ratlarda CHOP proteininin ekspresyonunun durdurulması ile ER stresinin azaldığı ve hastayı kardiyak hipertrofi ve kalp yetmezliğinden koruduğu gösterilmiştir (134).

Bizim çalışmamızda hastaların başvuru anında, başvurudan sonraki 12. Saatte ve taburculuğundaki kan CHOP düzeylerine bakılmıştır. Kendi arasında 3 zamanlı bakılan kan CHOP düzeylerinde anlamlı bir istatistiksel farklılık tespit edilmemiştir. Yine başvuru anında bakılan kan CHOP düzeyi kontrol grubu ile kıyaslandığında SAK hasta grubunda daha yüksek değerler elde edilmiş olmasına rağmen aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Çalışmamızda bakılan kan CHOP düzeyi istatistiksel olarak anlamlı bulunmasa da kan CHOP düzeylerinin hasta grubunda daha yüksek olması literatürle uyumlu bulunmuştur. Yapılan bir deneysel çalışmada CHOP'un sadece apoptoza katkıda bulunmadığı, aynı zamanda akut beyin hasarını da kötüleştirdiği öngörülmüş olup subaraknoid kanamayı takiben, CHOP ekspresyonunun susturulmasının akut beyin hasarını azalttığı gösterilmiştir (20). Ayrıca çalışmamızda GOS 1,2 (kötü seyirli) olan hastalarda GOS 3,4,5 (iyi seyirli) hastalara göre kan CHOP düzeyleri daha yüksek tespit edilmiştir. Bu sonuç da hasar durumunda artan CHOP sonuçlarımız ile örtüşmektedir.

Köseler ve ark SARS-COV-2 ile enfekte ve pnömonili hastalar ile sağlıklı grup üzerinde yaptığı çalışmada SARS-COV-2 pnömonisi olan hastalarda istatistiksel olarak fark olmasa da CHOP düzeyinin sağlıklı gruba göre daha yüksek olduğunu sunmuşlardır (135).

Ayrıca çalışmamızda BOS CHOP düzeyleri de ölçülmüş ve SAK hastalarındaki BOS CHOP düzeylerinin kontrol grubuna göre belirgin bir farkla yüksek olduğu ve bu yüksekliğin de istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur. Karami ve arkadaşlarının Multipl Sklerozlu hastalarda yaptıkları bir çalışmaya göre BOS'da CHOP değeri araştırılmış ancak ölçülebilir bir değer elde edilememiştir (136). Bizim çalışmamız subaraknoid kanamalı hastalarda BOS'da CHOP'un çalışıldığı ilk çalışmadır. Elde ettiğimiz sonuçlar CHOP'un SAK tanısı koymada potansiyel faydasının olabileceği yönündedir. Bu açıdan bu çalışma özgün ve literatüre katkısı açısından da değerli sonuçlar vermiştir. BBT normal olan olgularda şüphe varlığında SAK hastalığını dışlamada LP yapılması gerekmektedir (137). Böyle bir durumda ilgili materyalin BOS olduğundan emin olunamadığı durumlarda, BOS CHOP düzeylerinin belirlenmesi SAK tanısını koymada potansiyel olarak yardımcı olabilir. Daha önceden yapılmış klinik çalışmalarda BOS'tan analiz edilen bazı proteinler olsa da, çalışmamız SAK hastalarında BOS GRP 78 ve CHOP düzeylerinin belirlendiği ilk klinik çalışma olması bakımından değerlidir.

Oksidatif stres, özellikle vücut için patolojik olan durumlarda oksidan düzeyinin artması ve/veya antioksidan düzeyin azalması sonucu oksidatif metabolizmadaki dengenin oksidatif yöne kayması sonucu oluşmaktadır. Oksidanlar hücreler için çoğunlukla mitokondri, çekirdek ve membranlar üzerinde hasar verici etkiye sahiptir. Oksidatif stres oluşumu, ER stresin bir sonucu değil ER stresinin bütünleyici bir bileşenidir (104). Serbest radikaller ve lipid peroksidasyonu inme fizyopatolojisinde etkin rol oynamaktadır (105, 106). Beyin dokusu serbest radikallerin zararlı etkilerine karşı oldukça hassastır (107, 108). Oksidan veya antioksidan maddenin serumda yüksek bulunması beyinde de yüksek olduğu ya da beyinden kaynaklandığı anlamına gelmez. Ancak oksidatif stres oksidan maddelerin artışının bir göstergesidir. Kan beyin bariyerinin bozulduğu intraserebral kanamalı hastalarda dolaylı olarak beyinde oluşan oksidatif stres seruma yansiyabilmektedir (109). İskemik inme hastalarında oksidan ve antioksidan düzeyleri çok çalışılmış olmasına karşın hemorajik inme hastalarında bu konu ile ilgili çalışmalar azdır (112).

Bu nedenledir ki oksidatif stresi yansıtmaması açısından çalışmamızda oksidatif yükü yansıtan TOS, oksidatif yüke karşı olan antioksidan cevabı yansıtan TAS ve oksidatif stres indeksi olan OSI düzeyleri de değerlendirilmiştir. Serum TOS, TAS ve OSI düzeyleri başvuru, başvurudan sonraki 12. Saat ve taburculuk kanları sonuçlarına göre kendi aralarında değerlendirildiğinde yalnızca serum TAS düzeylerinin başvurudan sonraki 12. Saat ve taburculuk kanları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edilmiştir.

Çalışmamızda başvuru anında bakılan kan TAS, TOS, OSI median değerleri SAK hasta ve kontrol grubunda kıyaslandığında ise hasta grubundaki TOS ve OSI değerleri kontrol grubuna göre düşük saptanmıştır. Bu fark da istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Kan TAS değerine bakıldığında ise SAK hastalarındaki başvuru kan TAS düzeyinde kontrol grubuna yakın düşüklükte sonuç elde edilmiş ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

İçme ve ark 2014 yılında yaptıkları çalışmada iskemik ve hemorajik inme (spontan sak ve intraparakimial hematom) hastalarında kontrol grubuna kıyasla bakılan TAS, TOS, OSI değerlerinde TOS ve OSI düzeyleri kontrol grubuna göre daha yüksek; TAS düzeyleri ise daha düşük olarak tespit edilmiştir (138).

Bakteriyel menenjitli hastalarla kontrol grubunu karşılaştıran serum oksidan değerlerinin yüksek (139–141), antioksidan değerlerinin düşük (138, 141) olduğunu bildiren çalışmalar vardır. Lagowska-Lenard ve arkadaşları yaptıkları çalışmaya göre inme hastalarında kan TAS değerinin kontrol grubuna kıyasla daha düşük olduğunu bulmuşlardır (142). Yapılan başka çalışmalara göre iskemik inme hastalarında kan TAS seviyelerinde azalma gözlenirken, Sheikh ve ark çalışmasına göre iskemik inmeli hastalarda kan TAS düzeylerinde değişiklik saptanmamıştır (143)(143–145).

Bizim çalışmamızda SAK hastalarındaki BOS TAS, TOS, OSI değerleri kontrol grubuna kıyasla daha yüksek saptanmıştır. Bu fark da TOS ve OSI açısından istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Ali Ayçiçek ve arkadaşları yaptıkları çalışmaya göre menenjitli ve menenjitli hastalar arasındaki BOS TAS değerleri menenjit hastalarında daha yüksek bulunmuştur. BOS TOS ve OSI değerleri ise menenjit hastalarında hastalarda daha düşük saptanmıştır (140).

Bakteriyel menenjitli hastalarda tedavi öncesi ve sonrası yapılan çalışmada BOS ortalama oksidan ve antioksidan değerleri karşılaştırılmış ve tedavi öncesinde BOS TOS ve OSI seviyelerinde bizim çalışmamızın aksine anlamlı derecede düşüklük olduğu bildirilmiştir. Bunun da akut inflamatuvar süreçteki savunma mekanizmasından kaynaklı olduğunu savunmuşlardır (146).

Bakteriyel menenjitli hastaların tedavi öncesi ve sonrası BOS TOS ve OSI düzeyleri kıyaslanmış ve tedavi öncesi BOS OSI değerinde düşüklük bulunmuştur. Tedavinin inflamasyonu gidermesi ve/veya azaltmasına bağlı olarak bu durum meydana gelmiş olabilir (147). Motor nöron hastalıklarında yapılan başka bir çalışmaya göre hasta grubunda kontrol grubuna göre BOS TAS düzeyi daha düşük tespit edilmiştir (148).

Çalışmamızda baş ağrısı ile başvuran hastalar SAK, SSS enfeksiyonları ve diğer nedenler olmak üzere 3 farklı subgrubda değerlendirilmiştir. Oluşturulan subgruplardaki hastaların hastaneye başvuru anındaki kan GRP 78 düzeylerini karşılaştırdığımızda kan GRP78 düzeylerinin SAK hastalarında tüm diğer gruplara göre daha düşük olduğu bu farkın da istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür. SAK dışındaki nedenlerin nispeten daha uzun bir süreç içerisinde gerçekleşmesi bu duruma sebep olmuş olabilir. Bu sonuç bizlere kan GRP78 düzeylerinin SAK hastalarını diğer nedenlerden ayırt etmede potansiyel bir öngörücü olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir. İncelenen BOS GRP 78 düzeyleri bize bu subgruplar arasında SAK hastalarındaki BOS GRP 78 değerinin daha düşük olduğunu bununla birlikte bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığını gösterdi. Bu açıdan BOS GRP 78 düzeylerinin SAK ve diğer nedenleri birbirinden ayırmadaki yeterliliği net olarak gösterilememiştir.

Ayrıca çalışmamızda SAK, SSS enfeksiyonları ve diğer nedenleri oluşturan subgruplardaki kan CHOP düzeyleri de incelenmiştir. SAK hastalarındaki kan CHOP değerleri SSS enfeksiyonu ve diğer nedenlere kıyasla daha yüksek bulunmuştur. Ancak bu fark istatistiksel olarak yalnızca SSS enfeksiyonu dışındaki nedenlerle SAK hastaları arasında anlamlı bulunmuştur. Yine incelenen BOS CHOP düzeylerini subgruplar arasında kıyasladığımızda SAK hastalarında subgruplara kıyasla BOS CHOP düzeylerinde belirgin derecede artış gözlemlenmiş ve bu fark da her iki subgrup için istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bu duruma SAK'da beyin hücrelerinin akut ve şiddetli bir şekilde hasarlanmasına bağlı olarak aktive olan CHOP düzeylerinin sebep olabileceği

düşünülmüştür. Nitekim Tatlı ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada SSS enfeksiyonu olan hastalara kıyasla SAK hastalarındaki yükselen BOS GFAP düzeylerinin beyin hücrelerinin akut bir şekilde hasarlanmasına bağlı olarak aktive olmasına ve SSS enfeksiyonunda oluşan hücre yıkımına bağlı olabileceği düşünülmüştür (149).

Yine çalışmamızdaki kan ve BOS TAS düzeylerini SAK tanılı hastalar ve subgruplarla karşılaştırdığımızda her iki değer de tanı koymada yeterli bulunmamıştır. Ayrıca çalışmamızda kan TOS ve OSI değerleri SAK tanılı hastalarda subgruplara göre daha düşük; BOS TOS ve OSI değerleri ise daha yüksek bulunmakla birlikte her iki durumda da istatistiksel olarak anlamlı fark ortaya çıktığı görülmüştür.

Nieuwkamp ve arkadaşları yaptıkları çalışmaya göre mortalite oranlarının % 8 ila % 67 arasında değiştiğini göstermişlerdir (150). Bonita ve arkadaşları spontan SAK hastalarında kanamanın ardından % 43 ve 6. Ayda % 57 mortalite gözlendiğini bildirmişlerdir (151). Bizim çalışmamızda literatürle uyumlu olarak %48.9 mortalite oranı saptanmıştır. Spontan SAK'lı hastalarda yapılan bir meta-analizde intrakraniyal anevrizma saptanan hastalar ile nonanevrizmatik hastalar mortalite açısından karşılaştırılmış ve sonucunda anevrizması olan olguların prognozunun daha mortal seyrettiği bildirilmiştir (152). Bizim çalışmamızda da anevrizması olan hastaların ölüm oranları daha yüksek saptanmış ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Yapılan bir çalışmada multiple anevrizması olan hastalar ile tek anevrizması olan hastalar mortalite açısından karşılaştırılmış ve multiple anevrizması olanlarda mortalite oranının daha yüksek olduğu rapor edilmiştir (153). Bizim çalışmamızda ise multiple anevrizması olanlar ile tek anevrizmaya sahip olanlarda mortalite bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Çalışmamızda SAK hastalarından baktığımız kan ve BOS GRP 78 ve CHOP düzeylerindeki yüksekliğin mortalite ve kötü klinik sonuçlar ile ilişkili olmadığı tespit edilmiştir.

Yapılan klinik çalışmalarda spontan SAK'ın mortalite oranının yüksek olması nedeni ile prognozu göstermede biyokimyasal parametrelere ihtiyaç duyulduğu bildirilmiştir (114). SAK sonrası beyin hasarını tanımlayabilmek adına çeşitli klinik çalışmalar yapılmış ve bu çalışmalarda S100B protein, Proenkefalin, Nöron Spesifik Enolaz, Glial Fibrotik Asidik

Protein vb. gibi birtakım biyobelirteçler bu çalışmalarda kullanılmıştır. Ancak çalışmamızın ER stres markerlarının SAK hastalarında hem serum hem BOS örneklerinde prognoz tayini için yapılan ilk çalışma olması nedeniyle literatüre değerli katkılar sağlayacağı düşüncesindeyiz.

Çalışmamızda bakılan kan TAS, TOS, OSI ve BOS TAS, TOS, OSI değerlerinin mortalite üzerine bir ilişkisi olmadığı tespit edilmiştir. Ancak GOS değerlendirmesinde BOS OSI değeri yaşayan hastalarda ölen hastalara kıyasla daha yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Fisher evrelemesinde serum TOS ile BOS'da bakılan TAS ve TOS değerleri yaygın SAK'ı olan hastalarda daha yüksek bulunmuş ve bu fark da istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

SAK'lı hastaların klinik olarak değerlendirilmesi kullanılan skorlamalardan birisi de Hunt-Hess skalasıdır. Hunt-Hess skalası hastanın tanı anındaki nörolojik tablosunun değerlendirilmesinde ve de hastaların prognozu hakkında bize fikir verir. Bazı çalışmalarda Hunt-Hess skalasında evre arttıkça mortalite oranının da arttığı bildirilmektedir. Hunt-Hess skalasında beklenen yaşam oranları evre arttıkça azalmakta; evre 1'de %70, evre 2'de %60, evre 3'de %50, evre 4'de %20 ve evre 5'de %10 dolaylarındadır. Kötü klinik tabloyla seyreden SAK (Hunt-Hess evre 4-5) hastalarında ise tedavi hastalara göre değişkenlik gösterebilmektedir. Bazı cerrahlara göre Hunt-Hess skalasında evresi yüksek olan olguların operasyonlarını geciktirmek daha uygundur. Dolayısıyla bu hastaların hem cerrahisinin zor olacağı hem de mortalitesinin fazla olacağı düşünülüp öncesinde yoğun bakım ünitesinde takip edilip stabil hale geldikten sonra girişimsel tedavisinin yapılması gerektiği savunulmaktadır (154).

Biz de çalışmamızda bu düşüncayı destekler nitelikte sonuçlar saptadık. Hunt-Hess evresi 4-5 olan toplam 25 hastadan yaşayan 1 olgu olmasına karşın; evre 1-2-3 olan 59 olgudan 17 tanesi mortal seyretti. Ancak çalışmamızda erken dönem mortaliteyi Hunt-Hess skalası ile karşılaştırdığımızda istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç bulamadık. Literatürde GRP78, CHOP, TAS, TOS, OSI değerleri ile Hunt-Hess skorlamasını karşılaştıran ilk çalışma olması ve mortalitenin evre arttıkça yükselmesini göstermesi açısından çalışmamızın örnek olacağı düşüncesindeyiz.

SAK'lı hastalarda klinik evrelemenin yanı sıra SAK hastalarının başvuru anındaki radyolojik bulgularını gösteren bir evreleme sistemi olan Fisher skalası mevcuttur. Fisher skalasına göre evre artışıyla birlikte serebral vazospazm gelişme riskinin de artacağı kabul edilmektedir (155). Serebral vazospazm SAK'lı hastalardaki mortalitenin en önemli sebebidir. Goddard ve ark. yapmış olduğu çalışmada Fisher evresi yüksek olan hastaların daha yaygın ve daha ciddi SAK tablosunda olduğunu, mortalite oranlarının arttığını belirtmişlerdir (156). Biz de çalışmamızda literatürle uyumlu olarak Fisher skoru yüksek olan hastaların mortalitesinin yüksek olduğunu gözlemledik. Çalışmamızda Fisher evresi 1-2 olan toplam 21 hastadan 3'ü ölürken evresi 3-4 olan 63 hastadan 38'i ölmüştür. Çalışmamızdaki SAK hastalarının kan GRP 78, CHOP, TAS, TOS, OSI düzeyleri Fisher evrelemeye göre kanamanın yaygın tespit edildiği hastalarda daha yüksek bulunmuş ancak istatistiksel olarak yalnızca kan TOS değerinde anlamlı fark elde edilmiştir. BOS GRP 78, CHOP ve OSI değerleri ise kanamanın yaygın olduğu grupta daha düşük saptanmış ve istatistiksel olarak anlamlı çıkmamıştır. BOS TAS ve TOS değerleri ise kanamanın yaygın olduğu gruplarda daha yüksek saptanmış ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Buradaki TAS ve TOS değer yüksekliğinin kompanzasyon mekanizmasıyla geliştiğini düşünmekteyiz. Yapılan bazı çalışmalarda bakılan çeşitli biyomarkerların Fisher evrelemesiyle prognozu öngörmeye faydası olduğu gösterilmiş olsa da bizim çalışmamızda kullanışlı olmamasına rağmen literatürde bu konuda yapılan ilk araştırma olması nedeniyle değerlidir.

WFNS skorlaması hastaların başvuru anındaki klinik bulgularını göstermektedir ve kliniğin kötüleşmesiyle paralel olarak yükselir. Bu skorlama sisteminin SAK prognozunu öngörmeye klinisyenlere yardımcı olabileceğine dair çalışmalar mevcuttur (157, 158) WFNS 1,2,3 iyi nörolojik tablo, WFNS 4,5 kötü nörolojik tablo olarak sınıflandırılmaktadır. Çalışmamızdaki SAK hastalarından kötü kliniğe sahip olanların serum GRP 78 düzeylerinin düşük, kan CHOP düzeylerinin ise yüksek olduğu bulunmuştur. Ancak her ikisinde de istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Burda da GRP 78'in düşük olması sonucu nöroproteksiyonun yeterli olamadığı ve buna bağlı olarak da hastaların klinik seyirlerinin kötü olduğu düşüncesindeyiz. Ayrıca bakılan kan TAS, TOS, OSI ve BOS GRP 78, CHOP, TAS, TOS, OSI değerlerinin WFNS skorlamasıyla ilişkisi olmadığı görülmüştür.

Çalışmamızda SAK hastalarına verilen tedavi modalitelerinin mortalite ile olan ilişkisi incelenmiştir. Buna göre konservatif tedavi verilen hastaların endovasküler ya da cerrahi tedavi yapılan hastalara göre mortalite oranlarının anlamlı seviyede yüksek olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda başvuru anında klinik durumu kötü olan hastalara anevrizmaya yönelik herhangi bir işlem yapılmamış ve konservatif tedavi ile izlenmiştir. Bu konservatif tedavinin sonucu olarak bu hasta grubunda mortalite yüksek saptanmıştır. Gonzales ve arkadaşları klinik durumu kötü olan SAK hastalarına daha az invaziv bir yöntem olması sebebiyle endovasküler tedaviyi önermektedir (159). Çalışmamızda endovasküler tedavi yapılan hastaların mortalite oranlarındaki düşüklük bu öneriyi desteklemektedir. Yapılan bir çalışmaya göre endovasküler tedavi alan hastalardaki mortalite oranlarının cerrahi tedavi alanlara göre daha düşük olduğu saptanmıştır (160). Çalışmamızda, hastalara uygulanan endovasküler ve cerrahi tedavi yöntemlerinin mortaliteye etkisi istatistiksel olarak birbirinden farksız bulunmuştur.

Çalışmamızdaki SAK hastalarının klinik takibinde en sık gelişen komplikasyonlar yeniden kanama ve vazospazm olarak elde edilmiştir. Yeniden kanama yüksek mortalite ve morbiditeye sahip anevrizmal subaraknoid kanamaların major bir komplikasyonudur (161). Yapılan bir çalışmaya göre ilk 72 saat içerisindeki yeniden kanama oranı %8-23 olarak bildirilmiştir (162). Bizim çalışmamızda da yeniden kanama oranı %19 olarak tespit edilmiştir. Çalışmamızda yeniden kanama gelişen 16 hastanın 15'i hayatını kaybetmiştir ve bu da yeniden kanamanın kötü klinik sonlanımla ilişkisinin bir sonucudur (93). Bir diğer komplikasyon olan vazospazm ise SAK hastalarındaki gecikmiş serebral iskeminin en sık nedenidir ve anevrizmal SAK hastalarının %20-30 unda görülmektedir (85, 163). Çalışmamızda vazospazm görülme oranı %17.9 olarak bulunmuştur. Vazospazm da yeniden kanama gibi kötü klinik sonlanımın habercisidir (164). Bizim çalışmamızda da vazospazmlı hastaların %50'ye yakını hayatını kaybetmiştir. Yeniden kanama ve vazospazm birlikte geçiren hastaların ise tamamı hayatını kaybetmiştir.

6.KISITLILIKLAR

Bu çalışmadaki kısıtlılıkların başında kan ve BOS örneklerinin her bir hasta için tam olarak standardize edilememiş olması gelmektedir. Bunun başlıca sebebi her bir hastanın semptomlarının tam başlangıç zamanı ile hastaneye başvuru zamanları arasında farkların olmasıdır. Bu çalışmanın yapıldığı 3. Basamak hastanenin acil servisine direk başvuru yapan veya başka bir merkezden ambulans ile sevk yapılarak getirilen hastalardan alınan kan ve BOS örneklerinin toplanma işlemleri, hastaların ilk 12 saatlik zaman dilimindeki başvuru zamanı sıfır noktası alınarak yapılmıştır. Çalışılan biyobelirteçlerin diagnostik ve prognostik öngörücülüğü bundan etkilenmiş olabilir. Bu çalışmada SAK hastalarının takip sürecine çalışma planında belirlenmiş olan disiplinler de iştirak etmiştir. Bununla birlikte, özellikle hastaların ilk başvuru anındaki kan ve BOS örneklerinin toplanması göz önüne alındığında acil servis yönetim aşamasının diğer disiplinlere nazaran daha ön plana çıktığı görülmektedir. Yine SAK tanısı almayan hasta grubu SAK tanısı alanlara göre belirgin şekilde azdır. Bunun sebebi özellikle görüntülemelerde SAK tanısı dışlandıktan sonra ve SAK dışı tanılar için ek laboratuvar bulgularının çıkmasıyla, başta BOS örneği olmak üzere örnek toplanma işlemlerinin hasta ve/veya yakını tarafından reddi olmuş olabilir. Ayrıca acil yönetimi sonrası çalışma planına iştirak etmemiş olan diğer disiplinlerdeki takip süreçlerinde hastadan numune toplama imkanının oluşmaması da bu sebeplerden biridir. Yine, hastanemizde belirli dönemlerde SAK hastalarına müdahale için gerekli olan ekipmanların sağlanamaması, il dışına sevkler ve exitus olan hastalardan taburculuk kanının alınamaması bu duruma yol açan diğer etmenlerdendir.

Çalışmamızın kısıtlılıklarından birisi de SAK hastalarında daha önce bakılmış kan ve BOS GRP 78 ve CHOP düzeylerinin literatürde net bir değeri olmamasıdır. Ayrıca mevcut çalışmaların hasta grubunda kontrol gruba kıyasla bir kısım çalışmada daha yüksek, bir kısım çalışmada ise daha düşük GRP 78, CHOP, TAS, TOS, OSI düzeylerinin gösterilmiş olması çalışmamızdaki kısıtlılıklardan bir diğeridir.

7.SONUÇ

Bildiğimiz kadarıyla daha önce insanlar üzerinde subaraknoid kanamayla ilgili ER stres belirteçlerinin klinik değerini araştıran bir araştırma yapılmamıştır. Çalışmamız bizim tespitlerimize göre, ER stresinin ve ER stres belirteçlerinden GRP 78 ve CHOP düzeylerinin SAK hastalarında kanda ve BOS’da değerlendirildiği tek çalışmadır. Bu açıdan öncüllerinden farklılık gösteren çalışmamızın sonuçlarına göre, çalışmamızda SAK olan ve olmayan grupların kan ve BOS GRP78, CHOP düzeyleri karşılaştırılmıştır.

Çalışmamızda SAK şüpheli hastaların kan GRP 78 ve BOS CHOP düzeylerinin SAK hastalarında istatistiksel olarak anlamlı olduğu ve SAK tanısını koymada yardımcı olabilecek biyobelirteç olabileceği tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızdaki veriler ışığında, kan CHOP ve BOS GRP 78 düzeylerinin ise SAK tanısı koymada yeterli olmadığı sonucuna varılmıştır. Yine bizim yaptığımız çalışmanın sonuçlarına göre kan ve BOS GRP 78 ve CHOP düzeylerinin hastalığın klinik ciddiyeti ve prognozunu öngörmeye yeterli olmadığı şeklinde bir değerlendirme yapılmıştır.

Ayrıca çalışmamızda SAK şüpheli hastalarda oksidatif stres markerları olan TAS, TOS, OSI düzeyleri kan ve BOS’da değerlendirilmiştir. Kan ve BOS TOS, OSI düzeylerinin SAK hastalarında istatistiksel olarak anlamlı sonuçları neticesinde SAK tanısı koymada faydalı olabileceği; BOS OSI düzeyinin ayrıca mortalite ve prognoz tayininde kullanışlı olabileceği sonucuna varılmıştır. Bizim çalışmamızda kan ve BOS TAS değerlerinin tanı ve prognoz tayininde yeterli potansiyeli olmadığı kanaati oluşmuştur.

Bu sonuçlara göre ER stresi ve subaraknoid kanama ile ilgili yapmış olduğumuz bu çalışmanın gelecekte GRP 78, CHOP, TAS, TOS, OSI düzeylerinin hem SAK’ın erken tanısında hem de SAK veya SSS enfeksiyonları gibi morbidite ve mortalite oranı yüksek olan durumları diğer nedenlerden ayırt etmede yardımcı olabileceği düşünülmüştür.

8.KAYNAKLAR

1. MS. G (n.d.). Handbook of Neurosurgery. ninth edition ed: Thieme Medical Publishers, Inc.; 2020.
2. Zhang B, Fugleholm K, Day LB, Ye S, Weller RO, Day INM (2003, September 1).

- Molecular pathogenesis of subarachnoid haemorrhage. *International Journal of Biochemistry and Cell Biology* 35.
3. Han Y, Yuan M, Guo YS, Shen XY, Gao ZK, Bi X (2021). Mechanism of Endoplasmic Reticulum Stress in Cerebral Ischemia. *Frontiers in Cellular Neuroscience* 15.
 4. Mevci;BOZKURT Ö (2011). Subaraknoid Kanama ve Komplikasyonlarının Tedavisi. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası* 64: 52–55.
 5. Bederson JB, Connolly ES, Batjer HH, Dacey RG, Dion JE, Diringer MN, Duldner JE, Harbaugh RE, Patel AB, Rosenwasser RH (2009, March). Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A statement for healthcare professionals from a special writing group of the stroke council, American heart association. *Stroke* 40.
 6. Kakarieka A (n.d.). Traumatic Subarachnoid Haemorrhage. *Berlin: Springer-Verlag* 1997; 122: 21-344.
 7. Sandvei MS, Mathiesen EB, Vatten LJ, Müller TB, Lindekleiv H, Ingebrigtsen T, Njølstad I, Wilsgaard T, Løchen ML, Vik A, *et al.* (2011). Incidence and mortality of aneurysmal subarachnoid hemorrhage in two Norwegian cohorts, 1984-2007. *Neurology* 77: 1833–1839.
 8. Linn FHH, Wijdicks EFM, van Gijn J, Weerdesteyn-van Vliet FAC, van der Graaf Y, Bartelds AIM (1994). Prospective study of sentinel headache in aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *The Lancet* 344: 590–593.
 9. Hugar BS, Shetty H, Girishchandra YP, Hosahally JS (2015). Sudden neuropathological deaths: An autopsy study. *Medicine, Science and the Law* 55: 223–227.
 10. Longstreth WT Jr, Koepsell TD, Yerby MS van BG (n.d.). Risk factors for subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 1985 16:377-385.
 11. Longstreth WT, Nelson LM, Koepsell TD, Belle G Van (1992). Cigarette smoking, alcohol use, and subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 23: 1242–1249.
 12. Nanda A, Vannemreddy PSSV, Polin RS, Willis BK (2000). Intracranial aneurysms and cocaine abuse: Analysis of prognostic indicators. *Neurosurgery* 46: 1063–1069.
 13. Schievink WI (1997). Intracranial Aneurysms. *New England Journal of Medicine* 336: 28–40.
 14. Østergaard J r. (1991). Headache as a Warning Symptom of Impending Aneurysmal Subarachnoid Haemorrhage. *Cephalalgia* 11: 53–55.
 15. Connolly ES, Rabinstein AA, Carhuapoma JR, Derdeyn CP, Dion J, Higashida RT, Hoh BL, Kirkness CJ, Naidech AM, Ogilvy CS, *et al.* (2012, June). Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A guideline for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association. *Stroke* 43.

16. Eryigit U, Altunayoglu Cakmak V, Sahin A, Tatli O, Pasli S, Gazioglu G, Karaca Y (2017). The diagnostic value of the neutrophil-lymphocyte ratio in distinguishing between subarachnoid hemorrhage and migraine. *American Journal of Emergency Medicine* 35: 1276–1280.
17. Tykocki T, Kostyra K, Bojanowski K, Kostkiewicz B (2014). Analysis of the serum components in acute period after subarachnoid hemorrhage. *Turkish Neurosurgery* 24: 672–678.
18. Vos PE, Van Gils M, Beems T, Zimmerman C, Verbeek MM (2006). Increased GFAP and S100 β but not NSE serum levels after subarachnoid haemorrhage are associated with clinical severity. *European Journal of Neurology* 13: 632–638.
19. Shao Q, Ren P, Li Y, Peng B, Dai L, Lei N, Yao W, Zhao G, Li L, Zhang J (2012). Autoantibodies against glucose-regulated protein 78 as serological diagnostic biomarkers in hepatocellular carcinoma. *International Journal of Oncology* 41: 1061–1067.
20. Wang M, Wey S, Zhang Y, Ye R, Lee AS (2009, September 1). Role of the unfolded protein response regulator GRP78/BiP in development, cancer, and neurological disorders. *Antioxidants and Redox Signaling* 11.
21. Little E, Ramakrishnan M, Roy B, Gazit G, Lee AS (1994). The glucose-regulated proteins (GRP78 and GRP94): Functions, gene regulation, and applications. *Critical Reviews in Eukaryotic Gene Expression* 4.
22. He Z, Ostrowski RP, Sun X, Ma Q, Huang B, Zhan Y, Zhang JH (2012). CHOP silencing reduces acute brain injury in the rat model of subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 43: 484–490.
23. Yin X lian, Zhang W, Yang Y, Shen H (2012). Increasing expression of (CCAAT enhancer binding protein) homologous protein induced by endoplasmic reticulum stress in myocardium after cardiac arrest and resuscitation in rat. *Resuscitation* 83: 378–385.
24. Abhishek A, Benita S, Kumari M, Ganesan D, Paul E, Sasikumar P, Mahesh A, Yuvaraj S, Ramprasath T, Selvam GS (2017). Molecular analysis of oxalate-induced endoplasmic reticulum stress mediated apoptosis in the pathogenesis of kidney stone disease. *Journal of Physiology and Biochemistry* 73: 561–573.
25. Zheng YZ, Cao ZG, Hu X, Shao ZM (2014). The endoplasmic reticulum stress markers GRP78 and CHOP predict disease-free survival and responsiveness to chemotherapy in breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment* 145: 349–358.
26. V.; E (n.d.). Subaraknoid Kanamalarda Mortaliteye Etki Eden Faktörler. Uzmanlık Tezi 2017,. *Medical Journal of Bakırköy* s;2-26.
27. Sacco RL, Benjamin EJ, Broderick JP, Dyken M, Easton JD, Feinberg WM, Goldstein LB, Gorelick PB, Howard G, Kittner SJ, *et al.* (1997). Risk factors. *Stroke* (Vol. 28), Lippincott Williams and Wilkins, pp 1507–1517.

28. B. V (n.d.). Subarachnoid hemorrhage syndrome and its aneurysmal etiology. From Morgagni to Moniz, Dott and Dandy. A historical overview. 1998.
29. Cohen-Gadol AA, Spencer DD (2004). Harvey W. Cushing and cerebrovascular surgery: Part I, aneurysms. *Journal of Neurosurgery* 101.
30. ECKER A, RIEMENSCHNEIDER PA (1951). Arteriographic demonstration of spasm of the intracranial arteries, with special reference to saccular arterial aneurysms. *Journal of neurosurgery* 8: 660–667.
31. Sasaki T, Asano T, Sano K (1980). Cerebral Vasospasm and Free Radical Reactions. *Neurologia medico-chirurgica* 20: 145–153.
32. Fisher CM, Kistler JP, Davis JM (1980). Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computerized tomographic scanning. *Neurosurgery* 6: 1–9.
33. Yasargil MG, Kasdaglis K, Jain KK, Weber HP (1976). Anatomical observations of the subarachnoid cisterns of the brain during surgery. *Journal of Neurosurgery* 44: 298–302.
34. Biller J, Godersky JC, Adams HP (n.d.). *Current Concepts of Cerebrovascular Disease and Stroke Management of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage*.
35. K. BST (1987). Subaraknoid kanama II Mezuniyet sonrası uygulamalı eğitim kursları İstanbul: İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji yayınları. 1987: *İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji yayınları* 143–59.
36. Robert J Singer, Christopher S Ogilvy, Guy Rordorf et al. (n.d.). Aneurysmal subarachnoid hemorrhage: Epidemiology, risk factors, and pathogenesis - UpToDate. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/aneurysmal-subarachnoid-hemorrhage-epidemiology-risk-factors-and-pathogenesis>. [Accessed: 8 May 2021].
37. KAHYAOĞLU O (2006). *Anevrizmal Subaraknoid Kanama Sonrası Görülen Serebral Vazospazmın Saptanması ve Takibinde Transkraniyal Doppler Ultrasonografinin Yeri [tez]*. İstanbul: Sağlık Bakanlığı Şişli Etfal Hastanesi; 2006.
38. HM. S (n.d.). Anevrizmal subaraknoid kanamalı olgularda uzun dönem sağ kalım ve yaşam kalitesini belirleyen etkenler. 2016. Available at: https://tez.yok.gov.tr/UlusalTezMerkezi/tezDetay.jsp?id=BfwHmfz91KHTQNU9rKmtKA&no=C29pdGfm_MKSy3B8HLLjcA. [Accessed: 8 May 2021].
39. Tao C, Wang J, Hu X, Ma J, Li H, You C (2017). Clinical Value of Neutrophil to Lymphocyte and Platelet to Lymphocyte Ratio After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Neurocritical Care* 26: 393–401.
40. Van Der Jagt M, Hasan D, Bijvoet HWC, Pieterman H, Dippel DWJ, Vermeij FH, Avezaat CJJ (1999). Validity of prediction of the site of ruptured intracranial aneurysms with CT. *Neurology* 52: 34–39.
41. KOCAELI H KE (2010). TEMEL NÖROŞİRÜRJİ: TÜRK NÖROŞİRÜRJİ

DERNEĞİ; 2010 2010.

42. Farres MT, Ferraz-Leite H, Schindler E, Miihlbauer M (1992). Spontaneous subarachnoid hemorrhage with negative angiography: Ct findings. *Journal of Computer Assisted Tomography* 16: 534–537.
43. Centers for Disease Control and Prevention. National Hospital Ambulatory Medical Care Survey: 2016 emergency department summary tables. (n.d.). Available at: https://www.cdc.gov/nchs/data/nhamcs/web_tables/2016_ed_web_tables.pdf 3/2019.
44. De Rooij NK, Linn FHH, Van Der Plas JA, Algra A, Rinkel GJE (2007). Incidence of subarachnoid haemorrhage: A systematic review with emphasis on region, age, gender and time trends. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 78: 1365–1372.
45. Clarke M (2008, August). Systematic review of reviews of risk factors for intracranial aneurysms. *Neuroradiology* 50.
46. Raps EC, Galetta SL, Rogers JD, Solomon RA, Lennihan L, Klebanoff LM, Fink ME (1993). The Clinical Spectrum of Unruptured Intracranial Aneurysms. *Archives of Neurology* 50: 265–268.
47. Friedman J, Piepgras D, Pichelmann M, Hansen K, Brown R WD (n.d.). Small cerebral aneurysms presenting with symptoms other than rupture. *Neurology*. 2001; 57(7):1212-6.
48. Kassell NF, Torner JC, Haley EC, Jane JA, Adams HP, Kongable GL (1990). The International Cooperative Study on the Timing of Aneurysm Surgery. Part 1: Overall management results. *Journal of Neurosurgery* 73: 18–36.
49. K. K. (1985). İntrakranial kanamalarda klinik bulgular. N Ö, editor. İzmir: Ege Üniversitesi Matbaası; 198.
50. Gorelick PB, Hier DB, Caplan LR, Langenberg P (1986). Headache in acute cerebrovascular disease. *Neurology* 36: 1445–1450.
51. TOMASELLO F, D’AVELLA D, SALPIETRO F LM (n.d.). Asymptomatic aneurysms. Literature meta-analysis and indications for treatment. 1998.
52. Butzkueven H, Evans AH, Pitman A, Leopold C, Jolley DJ, Kaye AH, Kilpatrick CJ, Davis SM (2000). Onset seizures independently predict poor outcome after subarachnoid hemorrhage. *Neurology* 55: 1315–1320.
53. McCarron MO, Alberts MJ, McCarron P (2004). A systematic review of Terson’s syndrome: Frequency and prognosis after subarachnoid haemorrhage. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 75.
54. Tunçbay E. (n.d.). Nöroşirurji ders kitabı. Duyal Matbaası İzmir. 1985 174-221.
55. Robert J Singer, Christopher S Ogilvy, Guy Rordorf et al. (n.d.). Clinical manifestations and diagnosis of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. UpToDate

Nov 01, 2017.

56. Robert J Singer, Christopher S Ogilvy, Guy Rordorf et al. (n.d.). Aneurysmal subarachnoid hemorrhage: Treatment and prognosis. UpToDate Jul 29, 2019.
57. Judith E. Tintinalli, Michael Harrigan, Ana C. G. Felix et al. (2016). Tintinalli's Emergency Medicine, A Comprehensive Study Guide, Eighth Edition, Headache, Spontaneous Subarachnoid and Intracerebral Hemorrhage. 2016. (Chapter-165,166). P;1131-1142.
58. Kimura A, Kobayashi K, Yamaguchi H, Takahashi T, Harada M, Honda H, Mori Y, Hirose K, Tanaka N (2016). New clinical decision rule to exclude subarachnoid haemorrhage for acute headache: a prospective multicentre observational study. *BMJ open* 6: e010999.
59. Steven A. Godwin, David S. Cherkas, Peter D. Panagos et al. (n.d.). Clinical Policy: Critical Issues in the Evaluation and Management of Adult Patients Presenting to the Emergency Department With Acute Headache 4 Approved by the ACEP Board of Directors, June 26, 2019.
60. Ron M. Walls, Robert S. Hockberger, Marianne Gausche-Hill et al. (n.d.). Rosen's Emergency Medicine: Concepts And Clinical Practice, Ninth Edition. Philadelphia, PA : Elsevier, [2018]. Headache (Chapter-17). P;193-200.
61. Zahid H Bajwa, R Joshua Wootton, Franz J Wippold II et al. (n.d.). Evaluation of headache in adults. UpToDate Oct 26, 2018.
62. Vinay Kumar, Abul K. Abbas, Jon C. Aster et al. (n.d.). *Robbins Basic Pathology, Ninth Edition, Central Nervous System*.
63. Robert J Singer, Christopher S Ogilvy, Guy Rordorf et al. (n.d.). Treatment of cerebral aneurysms. UpToDate Sep 10, 2018.
64. Wartenberg KE, Schmidt JM, Claassen J, Temes RE, Frontera JA, Ostapkovich N, Parra A, Connolly ES, Mayer SA (2006). Impact of medical complications on outcome after subarachnoid hemorrhage. *Critical Care Medicine* 34: 617–623.
65. Marcolini E, Hine J (2019, March 1). Approach to the diagnosis and management of subarachnoid hemorrhage. *Western Journal of Emergency Medicine* 20.
66. Edlow JA. (n.d.). Diagnosis of subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2005;2(2):99-109.
67. Dubosh NM, Bellolio MF, Rabinstein AA, Edlow JA (2016). Sensitivity of Early Brain Computed Tomography to Exclude Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke* 47: 750–755.
68. Leblanc R (1987). The minor leak preceding subarachnoid hemorrhage. *Journal of Neurosurgery* 66: 35–39.
69. Perry JJ, Spacek A, Forbes M, Wells GA, Mortensen M, Symington C, Fortin N, Stiell IG (2008). Is the Combination of Negative Computed Tomography Result and

Negative Lumbar Puncture Result Sufficient to Rule Out Subarachnoid Hemorrhage? *Annals of Emergency Medicine* 51: 707–713.

70. Greenberg MS. (n.d.). Handbook of Neurosurgery. ninth edition ed: Thieme Medical Publishers, Inc.; 2020.
71. Kokkinis C, Vlychou M, Zavras GM, Hadjigeorgiou GM, Papadimitriou A, Fezoulidis I V. (2008). The role of 3D-computed tomography angiography (3D-CTA) in investigation of spontaneous subarachnoid haemorrhage: Comparison with digital subtraction angiography (DSA) and surgical findings. *British Journal of Neurosurgery* 22: 71–78.
72. Robert J Singer, Christopher S Ogilvy, Guy Rordorf et al. (n.d.). Subarachnoid hemorrhage grading scales. UpToDate Jan 24, 2018.
73. Jennett B, Bond M (1975). ASSESSMENT OF OUTCOME AFTER SEVERE BRAIN DAMAGE. A Practical Scale. *The Lancet* 305: 480–484.
74. Solenski NJ, Haley EC, Kassell NF, Kongable G, Germanson T, Truskowski L, Torner JC, Spetzler RF, Selman WR, Warf B, et al. (1995). Medical complications of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A report of the multicenter, cooperative aneurysm study. *Critical Care Medicine* 23: 1007–1017.
75. S. H (n.d.). Subaraknoid kanamanın medikal tedavisi. In: Temel Nörosirürji 1. Tasarım Lts, Ankara, 1997. p.1-32.
76. Pickard JD, Murray GD, Illingworth R, Shaw MDM, Teasdale GM, Foy PM, Humphreys PRD, Lang DA, Nelson R, Richards P, et al. (1989). Effect of oral nimodipine on cerebral infarction and outcome after subarachnoid haemorrhage: British aneurysm nimodipine trial. *British Medical Journal* 298: 636–642.
77. Barker FG, Ogilvy CS (1996). Efficacy of prophylactic nimodipine for delayed ischemic deficit after subarachnoid hemorrhage: A metaanalysis. *Journal of Neurosurgery* 84: 405–414.
78. Kazzi AA EK (n.d.). Subarachnoid hemorrhage. In: e-medicine, medline, 2005.
79. MS. G (n.d.). *Subarachnoid hemorrhage and aneurysms. In: Hand book of Neurosurgery. Thime, New York, 2001. p.754-8.*
80. S. B (n.d.). Opere subaraknoid kanamalı hastalarda prognozu etkileyen faktörler. 2012.
81. De Gans K, Nieuwkamp DJ, Rinkel GJE, Algra A (2002, February). Timing of aneurysm surgery in subarachnoid hemorrhage: A systematic review of the literature. *Neurosurgery* 50.
82. Fujii Y, Takeuchi S, Sasaki O, Minakawa T, Koike T, Tanaka R (1996). Ultra-early rebleeding in spontaneous subarachnoid hemorrhage. *Journal of Neurosurgery* 84: 35–42.
83. Le Roux P WH (n.d.). The poor grade aneurysm patient. *Acta Neurochir Suppl*

1999;72:7-26.

84. Pare L, Delfino R, Leblanc R (1992). The relationship of ventricular drainage to aneurysmal rebleeding. *Journal of Neurosurgery* 76: 422–427.
85. Rabinstein AA, Friedman JA, Weigand SD, McClelland RL, Fulgham JR, Manno EM, Atkinson JLD, Wijdicks EFM (2004). Predictors of cerebral infarction in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 35: 1862–1866.
86. Kreiter KT, Mayer SA, Howard G, Knappertz V, Ilodigwe D, Sloan MA, Macdonald RL (2009). Sample size estimates for clinical trials of vasospasm in subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 40: 2362–2367.
87. Allen GS, Bahr AL (1979). Cerebral arterial spasm: Part 10. Reversal of acute and chronic spasm in dogs with orally administered nifedipine. *Neurosurgery* 4: 43–47.
88. Schmidt JM, Wartenberg KE, Fernandez A, Claassen J, Rincon F, Ostapkovich ND, Badjatia N, Parra A, Connolly ES, Mayer SA (2008). Frequency and clinical impact of asymptomatic cerebral infarction due to vasospasm after subarachnoid hemorrhage: Clinical article. *Journal of Neurosurgery* 109: 1052–1059.
89. Sekhar LN, Heros RC (1981). Origin, growth, and rupture of saccular aneurysms: A review. *Neurosurgery* 8.
90. Guy J, McGrath BJ, Borel CO, Friedman AH, Warner DS (1995). Perioperative management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: Part 1. Operative management. *Anesthesia and Analgesia* 81.
91. Ko SB, Choi HA, Carpenter AM, Helbok R, Schmidt JM, Badjatia N, Claassen J, Connolly ES, Mayer SA, Lee K (2011). Quantitative analysis of hemorrhage volume for predicting delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 42: 669–674.
92. Badjatia N, Topcuoglu MA, Buonanno FS, Smith EE, Nogueira RG, Rordorf GA, Carter BS, Ogilvy CS, Singhal AB (2005). Relationship between hyperglycemia and symptomatic vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Critical Care Medicine* 33: 1603–1609.
93. Lord AS, Fernandez L, Schmidt JM, Mayer SA, Claassen J, Lee K, Connolly ES, Badjatia N (2012). Effect of rebleeding on the course and incidence of vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Neurology* 78: 31–37.
94. Winn HR, Richardson AE, Jane JA (1977). The long-term prognosis in untreated cerebral aneurysms: I. The incidence of late hemorrhage in cerebral aneurysm: A 10-year evaluation of 364 patients. *Annals of Neurology* 1: 358–370.
95. HEINSOO M, EELMAE J, KUKLANE M, TOMBERG T, TIKK A AT (n.d.). The possible role of CSF hydrodynamic parameters following in management of SAH patients. *Intracranial Pressure and Neuromonitoring in Brain Injury*: Springer; 1998. 13–5.
96. Heuer GG, Smith MJ, Elliott JP, Winn HR, Leroux PD (2004). Relationship

- between intracranial pressure and other clinical variables in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Journal of Neurosurgery* 101.
97. Quintard H, Leduc S, Ferrari P, Petit I, Ichai C (2016). Early and persistent high level of PS 100 β is associated with increased poor neurological outcome in patients with SAH: Is there a PS 100 β threshold for SAH prognosis? *Critical Care* 20: 1–9.
 98. Rutkowski DT, Kaufman RJ (2004). A trip to the ER: Coping with stress. *Trends in Cell Biology* 14.
 99. Shen J, Chen X, Hendershot L, Prywes R (2002). ER stress regulation of ATF6 localization by dissociation of BiP/GRP78 binding and unmasking of golgi localization signals. *Developmental Cell* 3: 99–111.
 100. Acosta-Alvear D, Zhou Y, Blais A, Tsikitis M, Lents NH, Arias C, Lennon CJ, Kluger Y, Dynlacht BD (2007). XBP1 Controls Diverse Cell Type- and Condition-Specific Transcriptional Regulatory Networks. *Molecular Cell* 27: 53–66.
 101. He Z, Ostrowski RP, Sun X, Ma Q, Huang B, Zhan Y, Zhang JH (2012). CHOP silencing reduces acute brain injury in the rat model of subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 43: 484–490.
 102. Yan F, Li J, Chen J, Hu Q, Gu C, Lin W, Chen G (2014). Endoplasmic reticulum stress is associated with neuroprotection against apoptosis via autophagy activation in a rat model of subarachnoid hemorrhage. *Neuroscience Letters* 563: 160–165.
 103. Liu Q, Zhao D, Ji YX, Huang X yuan, Yang P, Wang Y zhong, Lei T (2016). Role of glucose-regulated protein 78 in early brain injury after experimental subarachnoid hemorrhage in rats. *Journal of Huazhong University of Science and Technology - Medical Science* 36: 168–173.
 104. Bhandary B, Marahatta A, Kim HR, Chae HJ (2013, January). An involvement of oxidative stress in endoplasmic reticulum stress and its associated diseases. *International Journal of Molecular Sciences* 14.
 105. Chen H, Yoshioka H, Kim GS, Jung JE, Okami N, Sakata H, Maier CM, Narasimhan P, Goeders CE, Chan PH (2011, April 15). Oxidative stress in ischemic brain damage: Mechanisms of cell death and potential molecular targets for neuroprotection. *Antioxidants and Redox Signaling* 14.
 106. Polidori MC, Frei B, Cherubini A, Nelles G, Rordorf G, Keaney JF, Schwamm L, Mecocci P, Koroshetz WJ, Beal MF (1998). Increased plasma levels of lipid hydroperoxides in patients with ischemic stroke. *Free Radical Biology and Medicine* 25: 561–567.
 107. Halliwell B (1992). Reactive Oxygen Species and the Central Nervous System. *Journal of Neurochemistry* 59: 1609–1623.
 108. Lebel CP, Bondy SC (1991). Oxygen radicals: Common mediators of neurotoxicity. *Neurotoxicology and Teratology* 13.
 109. Keep RF, Xiang J, Ennis SR, Andjelkovic A, Hua Y, Xi G, Hoff JT (2008). Blood-

brain barrier function in intracerebral hemorrhage. *Acta Neurochirurgica, Supplementum* 105.

110. Tan HP, Guo Q, Hua G, Chen JX, Liang JC (2018). Inhibition of endoplasmic reticulum stress alleviates secondary injury after traumatic brain injury. *Neural Regeneration Research* 13.
111. Raghubir R, Nakka VP, Mehta SL (2011). Endoplasmic reticulum stress in brain damage. *Methods in Enzymology* (Vol. 489).
112. Chen HH ZJ (n.d.). Low cholesterol in erythrocyte membranes and high lipoperoxides in erythrocytes are the potential risk factors for cerebral hemorrhagic stroke in human. *Biomed Environ Sci* 14:189-198.
113. Tusat M, Mentese A, Demir S, Alver A, Imamoglu M (2017). Medical ozone therapy reduces oxidative stress and testicular damage in an experimental model of testicular torsion in rats. *International Braz J Urol* 43: 1160–1166.
114. Inagawa T, Yamamoto M, Kamiya K, Ogasawara H (1988). Management of elderly patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Journal of Neurosurgery* 69: 332–339.
115. Schröder M, Kaufman RJ (2005). The mammalian unfolded protein response. *Annual Review of Biochemistry* 74.
116. Gündeşli H DP (n.d.). Endoplazmik retikulum stresinin moleküler mekanizması ve kas patolojisi arasındaki ilişki. *Acta Medica*. 2008; 39(3):109-114.
117. Szegezdi E, Logue SE, Gorman AM, Samali A (2006, September). Mediators of endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis. *EMBO Reports* 7.
118. Li Y, Guo Y, Tang J, Jiang J, Chen Z (2014). New insights into the roles of CHOP-induced apoptosis in ER stress. *Acta Biochimica et Biophysica Sinica* 46.
119. Cırrık S, Cetinkol Y, Yıldırım A CM and NT (n.d.). Circulating glucose-regulated protein 78 levels in patients with chronic hepatitis B infection. *Viral Hepat J* 24: 85-89, 2018. DOI: 10.4274/vhd.2018.0011.
120. ARDIÇ Ş., GÜMRÜKÇÜ A., GÖNEN ÇEKİÇ Ö., ERDEM M., REİS KÖSE G. D. , DEMİR S. KB (2018). Endoplazmik Retikulum Stres Markerlerinin (GRP78 ve CHOP) Akut Mezenterik İskemi Tanısındaki Değeri . 6th Eurasian Congress on Emergency Medicine, Antalya, Turkey.
121. Ardic S, Yilmaz S, Demir S, Dogramaci S, Altuntas G, Imamoglu M, Mentese A, Turedi S (2019). Endoplasmic reticulum stress markers are of no value in predicting cardiopulmonary resuscitation success and survival in out-of hospital cardiac arrest: A nested case-control study. *Turkish Journal of Emergency Medicine* 19: 58–63.
122. Goldenberg-Cohen N, Raiter A, Gaydar V, Dratviman-Storobinsky O, Goldstein T, Weizman A HB (n.d.). Peptide-binding GRP78 protects neurons from hypoxia-induced apoptosis. *Apoptosis*. 17(3):278-88.

123. Minamino T, Komuro I, Kitakaze M (2010, October 29). Endoplasmic reticulum stress as a therapeutic target in cardiovascular disease. *Circulation Research* 107.
124. Sabirli R, Koseler A, Mansur N, Zeytunluoglu A, Sabirli GT, Turkcuer I, Kilic ID (2019). Predictive value of endoplasmic reticulum stress markers in low ejection fractional heart failure. *In Vivo* 33: 1581–1592.
125. Baek JH, Mamula D, Tingstam B, Pereira M, He Y, Svenningsson P (2019). GRP78 level is altered in the brain, but not in plasma or cerebrospinal fluid in Parkinson's disease patients. *Frontiers in Neuroscience* 13.
126. Liew H-K, Chen P-K, Peng H-F, Chen J, Lin PB-C, Wang P-K, Pang C-Y, Chen T-Y (n.d.). Downregulation of GRP78 chaperone protein triggers pro-apoptotic CHOP signaling cascade in acute intracerebral hemorrhage rats. *The FASEB Journal* 31: 815.5-815.5.
127. Katayama T, Imaizumi K, Sato N, Miyoshi K, Kudo T, Hitomi J, Morihara T, Yoneda T, Gomi F, Mori Y, *et al.* (1999). Presenilin-1 mutations downregulate the signalling pathway of the unfolded-protein response. *Nature Cell Biology* 1: 479–485.
128. Baek JH, Whitfield D, Howlett D, Francis P, Bereczki E, Ballard C, Hortobágyi T, Attems J, Aarsland D (2016). Unfolded protein response is activated in Lewy body dementias. *Neuropathology and Applied Neurobiology* 42: 352–365.
129. Sato N, Urano F, Yoon Leem J, Kim SH, Li M, Donoviel D, Bernstein A, Lee AS, Ron D, Veselits ML, *et al.* (2000). Upregulation of BiP and CHOP by the unfolded-protein response independent of presenilin expression. *Nature Cell Biology* 2: 863–870.
130. Salganik M, Sergeyev VG, Shinde V, Meyers CA, Gorbatyuk MS, Lin JH, Zolotukhin S, Gorbatyuk OS (2015). The loss of glucose-regulated protein 78 (GRP78) during normal aging or from siRNA knockdown augments human alpha-synuclein (α -syn) toxicity to rat nigral neurons. *Neurobiology of Aging* 36: 2213–2223.
131. Deepak Gupta, Charles Hoppel, Jennifer Goldman, Paul Minkler, Ruifu Liu, Janos Kerner, Curtis Tatsuoka, Tivadar Orban, Hui Jin ZF (n.d.). Glucose-regulated protein 78 (GRP78) in plasma and CSF is associated with Parkinson's disease. *Neurology* Apr 2017, 88 (16 Supplement).
132. Düzgün A, Alaçam H, Okuyucu A (2012, June 23). Endoplazmik retikulum stresi ve katlanmamış protein cevabi. *Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Dergisi* 29.
133. Fu HY, Okada KI, Liao Y, Tsukamoto O, Isomura T, Asai M, Sawada T, Okuda K, Asano Y, Sanada S, *et al.* (2010). Ablation of C/EBP homologous protein attenuates endoplasmic reticulum-mediated apoptosis and cardiac dysfunction induced by pressure overload. *Circulation* 122: 361–369.
134. Yao Y, Lu Q, Hu Z, Yu Y, Chen Q, Wang QK (2017). A non-canonical pathway regulates ER stress signaling and blocks ER stress-induced apoptosis and heart

failure. *Nature Communications* 8.

135. Kösele A, Sabirli R, Gören T, Türkçüer I, Kurt Ö (2020). Endoplasmic reticulum stress markers in SARS-COV-2 infection and pneumonia: Case-control study. *In Vivo* 34: 1645–1650.
136. Karami M, Aleagha MSE, Seidkhani-Nahal A, Bakhtiyari S, Noori-Zadeh A, Harirchian MH, Siroos B, Balood M, Khosravi A (2019). C/EBP homologous protein investigation in the serum and cerebro-spinal fluid of relapsing-remitting multiple sclerosis patients. *Journal of Clinical Neuroscience* 59: 51–54.
137. Mark DG, Hung YY, Offerman SR, Rauchwerger AS, Reed ME, Chettipally U, Vinson DR, Ballard DW (2013). Nontraumatic subarachnoid hemorrhage in the setting of negative cranial computed tomography results: External validation of a clinical and imaging prediction rule. *Annals of Emergency Medicine* 62.
138. İçme F, Erel Ö, Avci A, Satar S, Gülen M, Acehan S (2015). The relation between oxidative stress parameters, ischemic stroke, and hemorrhagic stroke. *Turkish Journal of Medical Sciences* 45: 947–953.
139. Koedel U, Pfister HW (1999). Oxidative stress in bacterial meningitis. *Brain Pathology* (Vol. 9), International Society of Neuropathology, pp 57–67.
140. Aycicek A, Iscan A, Erel O, Akcali M, Selek S (2006). Total Antioxidant/Oxidant Status in Meningism and Meningitis. *Pediatric Neurology* 35: 382–386.
141. Hamed SA, Hamed EA, Zakary MM (2009). Oxidative stress and S-100B protein in children with bacterial meningitis. *BMC Neurology* 9: 51.
142. Lagowska-Lenard M, Stelmasiak Z, Bartosik-Psujek H (2010). Influence of vitamin C on markers of oxidative stress in the earliest period of ischemic stroke. *Pharmacological Reports* 62: 751–756.
143. Thanoon IAJ, Abdul-Jabbar HAS, Taha DA (2012). Oxidative stress and C-reactive protein in patients with cerebrovascular accident (Ischaemic Stroke): The role of Ginkgo biloba extract. *Sultan Qaboos University Medical Journal* 12: 197–205.
144. Acar A, Varol S, Uzar E, Akil E, Cevik MU, Arikanoglu A, Yucel Y, Tasdemir N, Evliyaoglu O EF (n.d.). Evaluation of serum oxidant/antioxidant balance in patients with acute stroke. *J Pak Med Assoc* 63: 590–593.
145. Tavailani H, Sheikh N, Rezaie A, Vaisi-Raygani A, Salimi S (2009). Relationship between estradiol and antioxidant enzymes activity of ischemic stroke. *Journal of Biomedicine and Biotechnology* 2009.
146. Aycicek A, Iscan A, Erel O, Akcali M, Ocak AR (2007). Oxidant and Antioxidant Parameters in the Treatment of Meningitis. *Pediatric Neurology* 37: 117–120.
147. Abuhandan M, Çalık M, Almaz V, Geter S, Selek Ş, Koca B, İşcan A, Üniversitesi H, Fakültesi T, Sağlığı Ç, *et al.* (n.d.). Bakteriyel Menenjitli Çocuklarda Tedavi Öncesi ve Sonrası S-100B ve Oksidatif Durumun Değerlendirilmesi Evaluation of S-100B and Oxidative Status before and after Treatment in Children with Bacterial

Meningitis. doi:10.5152/kd.2012.19.

148. Mandrioli J, Del Rio D, Zini A, Nichelli P, Merelli E, Beltrami D, Cesari C, Pellegrini N, Brighenti F, Sola P (2006). Total antioxidant capacity of cerebrospinal fluid is decreased in patients with motor neuron disease. *Neuroscience Letters* 401: 203–208.
149. Tatli O, Yadigaroglu M, Demir S, Dogramaci S, Cicek M, Imamoglu M, Pasli S, Ardic S, Mentese A, Turedi S (2020). The value of glial fibrillary acidic protein levels in the diagnosis and prognosis of subarachnoid hemorrhage. *Hong Kong Journal of Emergency Medicine*. doi:10.1177/1024907920915054.
150. Nieuwkamp DJ, Setz LE, Algra A, Linn FH, de Rooij NK, Rinkel GJ (2009). Changes in case fatality of aneurysmal subarachnoid haemorrhage over time, according to age, sex, and region: a meta-analysis. *The Lancet Neurology* 8: 635–642.
151. Bonita R, Thomson S (1985). Subarachnoid hemorrhage: Epidemiology, diagnosis, management, and outcome. *Stroke* 16: 591–594.
152. Boswell S, Thorell W, Gogela S, Lyden E, Surdell D (2013). Angiogram-negative subarachnoid hemorrhage: Outcomes data and review of the literature. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* 22: 750–757.
153. AKAR Z, CANBAZ B, ÖZÇINAR G, KUDAY C, SAYIN E, ÇIPLAK N et al. (n.d.). Multiple anevrizmalar. *Türk Nörosirürji Dergisi* 3:188-91.
154. Nina P, Schisano G, Chiappetta F, Luisa Papa M, Maddaloni E, Brunori A, Capasso F, Corpetti MG, Demurtas F (2001). A study of blood coagulation and fibrinolytic system in spontaneous subarachnoid hemorrhage: Correlation with hunt-hess grade and outcome. *Surgical Neurology* 55: 197–203.
155. Fisher CM, Kistler JP, Davis JM (1980). Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computerized tomographic scanning. *Neurosurgery* 6: 1–9.
156. Goddard AJP, Raju PPJ, Gholkar A (2004). Does the method of treatment of acutely ruptured intracranial aneurysms influence the incidence and duration of cerebral vasospasm and clinical outcome? *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 75: 868–872.
157. CG. D (n.d.). Report of World Federation of Neurological Surgeons Committee on a universal subarachnoid hemorrhage grading scale. *J neurosurg* 68:985-6.
158. Oshiro EM, Walter KA, Piantadosi S, Witham TF, Tamargo RJ (1997, July). A new subarachnoid hemorrhage grading system based on the Glasgow Coma Scale: A comparison with the Hunt and Hess and World Federation of Neurological Surgeons Scales in a clinical series. *Neurosurgery* 41.
159. Gonzalez NR, Dusick JR, Duckwiler G, Tateshima S, Jahan R, Martin NA, Viñuela F (2010). Endovascular coiling of intracranial aneurysms in elderly patients: Report

- of 205 treated aneurysms. *Neurosurgery* 66: 714–720.
160. Whitfield PC, Kirkpatrick P (2001). Timing of surgery for aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010.
 161. Broderick JP, Brott TG, Duldner JE, Tomsick T, Leach A (1994). Initial and recurrent bleeding are the major causes of death following subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 25: 1342–1347.
 162. Larsen CC, Astrup J (2013, February). Rebleeding after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A literature review. *World Neurosurgery* 79.
 163. Kreiter KT, Mayer SA, Howard G, Knappertz V, Ilodigwe D, Sloan MA, Macdonald RL (2009). Sample size estimates for clinical trials of vasospasm in subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 40: 2362–2367.
 164. Crobeddu E, Mittal MK, Dupont S, Wijdicks EFM, Lanzino G, Rabinstein AA (2012). Predicting the lack of development of delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 43: 697–701.