



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON
ANABİLİM DALI

**YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE SPONTAN SUBARAKNOİD
KANAMA İLE TAKİP EDİLEN HASTALARDA
MORTALİTEYE ETKİ EDEN FAKTÖRLERİN
RETROSPEKTİF ANALİZİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Onur ÇETİNKAYA

Antalya, 2024



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON
ANABİLİM DALI

**YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE SPONTAN SUBARAKNOİD
KANAMA İLE TAKİP EDİLEN HASTALARDA
MORTALİTEYE ETKİ EDEN FAKTÖRLERİN
RETROSPEKTİF ANALİZİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Onur ÇETİNKAYA

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Murat YILMAZ

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya, 2024

TEŞEKKÜR

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nda eğitim aldığım süre boyunca bana desteğini esirgemeyen her zaman yanımda olan tez danışmanım Prof. Dr. Murat YILMAZ'a, kendisinden çok şey öğrendiğim Prof. Dr. Melike CENGİZ'e, bu tez de dahil olmak üzere beraber birçok çalışmaya imza attığımız Uzm. Dr. Ülkü ARSLAN'a,

Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Ayşe Gülbin ARICI başta olmak üzere emeklerini üzerimde hissettiğim tüm hocalarıma ve uzmanlarıma,

Tezimle ilgili bana verdiği destek için Doç. Dr. Hakan ÇAKIN'a

Eğitimim boyunca beraber çalıştığım meslektaşlarıma hemşirelerime, teknikerlerime, personellerime

Bizi her zaman bizden fazla düşünen görevini layıkıyla büyük bir şevkle yapan anabilim dalı sekreterlerimiz başta Saime ÖZCAN olmak üzere, Ayşegül AYCAN'a ve Elif ONAT DİKMEN'e,

Tezimi hazırladığım bu süre boyunca benden uzakta olsalar da desteklerini bilgilerini esirgemeyen başta Uz. Dr. Ayşenur ŞİMŞEK olmak üzere, Uz. Dr. Derya YAMAN'a, Uz. Dr. Naci NECCAR'a, Uz. Dr. Neslihan ARI'ya,

En büyük teşekkürü hak eden, beni bugünlere getiren, her zor anımda yanımda olan, bütün plan programlarını bana göre ayarlayan anne, baba ve kardeşime,

İyi kötü her anımda yanımda olan, bana bu süreçte büyük bir anlayışla yaklaşan, motivasyonumu sürekli yüksek tutan, bana vizyon katan, hayattaki en büyük şansım eşim PERİ'me

Sonsuz saygı ve teşekkürlerimle...

İÇİNDEKİLER

Sayfa

İÇİNDEKİLER	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	v
TABLolar DİZİNİ	vii
ŞEKİLLERİN DİZİNİ.....	viii
RESİM VE GRAFİKLERİN DİZİNİ	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Subaraknoid Kanama Tanımı ve Tarihçesi	2
2.2. Spontan Subaraknoid Kanama Patofizyolojisi	2
2.3. Serebral Dolaşım	5
2.4. Beyin Omurilik Sıvısı.....	7
2.5. Kan Beyin Bariyeri.....	7
2.6. Spontan Subaraknoid Kanama Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri.....	8
2.7. Spontan Subaraknoid Kanamada Klinik Prezantasyon	10
2.8. Spontan Subaraknoid Kanamada Fizik Muayene ve Tanı	12
2.9. Spontan Subaraknoid Kanamada Tedavi	15
2.10. Spontan Subaraknoid Kanama Sonrası Komplikasyonlar	18
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	23
3.1. Çalışma Tasarımı ve Onayı	23
3.2. Çalışmaya Dahil Edilme ve Dışlanma Kriterleri.....	23
3.3. Yoğun Bakım Ünitesi İzlemi.....	24
3.4. Veri toplama	28
3.5. Sonuç Değerlendirilmesi	28

3.6. Verilerin İstatistiksel Analizi	28
4. BULGULAR.....	30
5. TARTIŞMA	40
6. SONUÇ.....	46
7. ÖZET.....	47
8. ABSTRACT	49
9. KAYNAKLAR	51
EKLER.....	64



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ACA	: Anterior Serebral Arter
AICA	: Anterior İnferior Serebellar Arter
APACHE-II	: Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirilmesi-II
ASA	: American Stroke Association
AUC	: Area under curve (eğri altında kalan alan)
AVM	: Arteriovenöz malformasyon
BA	: Baziller Arter,
BBT	: Bilgisayarlı Beyin Tomografisi
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
BPB	: Beyin Perfüzyon Basıncı
Ca⁺²	: Kalsiyum
CCI	: Charlson Komorbidite İndeksi
CI	: Confidence Interval (Güven Aralığı)
DCI	: Delayed Cerebral Injury
DSA	: Dijital Substraksiyon Anjiyografisi
EBI	: Early Brain Injury
EVD	: Ekstraventriküler Drenaj
FiO₂	: İnspire Edilen Oksijen Fraksiyonu
GKS	: Glasgow Koma Skalası
HHS	: Hunt ve Hess Skalası
ICA	: İnternal Karotid Arter
ISAT	: International Subarachnoid Aneurysm Trial
İKB	: İntrakraniyal Basınç

KBB	: Kan beyin bariyeri
LD	: Lomber Drenaj
LP	: Lomber ponksiyon
LR	: Lindegaard Oranı
MCA	: Orta Serebral Arter
MRI	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MSS	: Merkezi Sinir Sistemi
NO	: Nitrik oksit
OAB	: Orta Arter Basıncı
ODPKBH	: Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalığı
PaO₂	: Parsiyel Arteriyel Oksijen Basıncı
PCoA	: Posterior Komunikan Arter
PICA	: Posterior İnferior Serebellar Arter
ROC	: Receiver operating characteristic
SAK	: Subaraknoid Kanama
SCA	: Superior Serebellar Arter
SEBES	: Subarachnoid Hemorrhage Early Brain Edema Score
SKB	: Sistolik Kan Basıncı
SOFA	: Ardışık Organ Yetersizliği Değerlendirme Skoru
TCD	: Transkranial Doppler
VA	: Vertebral Arter,
WFNS	: World Federation of Neurosurgical Societies
YBÜ	: Yoğun Bakım Ünitesi

TABLOLAR DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
Tablo 2.1. Glasgow Koma Skalası Skoru [15]	4
Tablo 2.2. WFNS skarlama sistemi [21]	4
Tablo 2.3. Ottawa SAK kuralları[21]	11
Tablo 2.4. Hunt ve Hess Skalası [21]	12
Tablo 2.5. Modifiye Fisher Sınıflaması [55]	13
Tablo 2.6. Hidrosefali Tanısında Oranlar [15]	21
Tablo 3.1. Ventilatör İlişkili Pnömoni Tanı Kriterleri [84]	26
Tablo 3.2. Ardışık Organ Yetersizliği Değerlendirme (SOFA) Skoru [85]	27
Tablo 4.1. Demografik Veriler ve Klinik Özellikler	31
Tablo 4.2. Radyolojik Veriler.....	32
Tablo 4.3. Skorlamalar	34
Tablo 4.4. Tedavi Komplikasyonlar Mekanik Ventilasyon ve YBÜ’de Yatış Süreleri	36
Tablo 4.5. Mortaliteyi Etkileyen Parametreler İçin Tek Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi.....	37
Tablo 4.6. Nicel Parametrelerin Mortaliteye Yönelik ROC Analizi ve Cut-off Değerleri	38

ŞEKİLLERİN DİZİNİ

<u>Şekil</u>	<u>Sayfa</u>
Şekil 2.1. Subaraknoid Kanama ve Beyin Zarları [14].....	2
Şekil 2.2. İntrakraniyal Anevrizma Çeşitleri [15].....	3
Şekil 2.3. Willis Halkası [31].....	6
Şekil 2.4. Kan Beyin Bariyeri [15]	8
Şekil 2.5. Willis Poligonu Anevrizma Yerleşimi ve Oranları	11
Şekil 2.6. Ekstraventriküler Drenaj [67]	17
Şekil 2.7. Mikrovasküler Klipsleme (Sol), Endovasküler Koilleme (Sağ) [69] ...	18
Şekil 2.7. Hidrosefali Tanısında Oranlar [15].....	20
Şekil 3.1. Kliniğimizden Subaraknoid Kanama BBT Görüntüsü.....	24
Şekil 4.1. Çalışma Akış Algoritması	30
Şekil 4.2. Mikrovasküler Klips: Anterior serebral arterde anevrizma (A), Cerrahi mikrokrips işlemi (B), Mikrokrips işlemi sonrası anevrizma görüntüsü (C)	35
Şekil 4.3. Endovasküler Koil İntrakranial anevrizma Beyin Bilgisayarlı Tomografi görüntüsü (A), İntrakranial anevrizma Dijital Substraksiyon Anjiografi görüntüsü (B), Endovasküler koil işlemi sonrası intrakranial anevrizma Dijital Substraksiyon Anjiografi görüntüsü (C)	35

RESİM VE GRAFİKLERİN DİZİNİ**Resim****Sayfa**

- Resim 2.1.** LP’de Ksantokroma A tüpü ksantokromatik BOS, B tüpü normal BOS [15] 14
- Resim 2.2.** Dev ICA anevrizması DSA: 68 yaşında bir kadında abduşens felci sonucu ortaya çıkan dev sol kavernöz ICA anevrizması. (a) ve (b) sol abduşens felcini gösteren fotoğraflar: (a) sağa bakış ve (b) sol pozisyona bakış. Sol gözde sol pozisyona bakışta abduksiyon defisiti görülüyor. (c) Dev kavernöz ICA anevrizmasını gösteren anterior posterior projeksiyonunda sol ICA DSA [57] 15

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Spontan subaraknoid kanama (SAK) yüksek morbidite ve mortalite ile seyreden, genellikle uzmanlaşmış merkezlerde yönetim gerektiren ciddi bir serebrovasküler hastalıktır [1]. Spontan SAK görülme insidansı yıllık her 100.000 kişide 7,2-9,0 civarındadır ve sıklıkla anevrizma rüprütüne bağlı oraya çıkar [2]. Anevrizmal SAK mortalitesinin %50'ye kadar çıktığı ve klinik seyrinin kötü olduğu birçok çalışmada belirtilmektedir [3]. Yüksek morbidite ve mortalite oranlarının yanı sıra, spontan SAK hastalarının hastane yatış süresi de uzundur [4]. Özellikle genç yaş popülasyonu etkilemesi, uzamış hastane ve yoğun bakım ünitesi (YBÜ) yatışı ile ilişkili olması nedeniyle sağlık sistemlerine ekonomik açıdan da ekstra yük getirmektedir [5].

Birçok klinik çalışma erken, aktif ve makul tedavinin spontan SAK hastalarının klinik sonuçlarını iyileştirebileceğini göstermiş olsa mortalitesi hala yüksektir [6-8]. Ayrıca, spontan SAK hastalarının klinik takip/tedavisi için algoritmalar üretilmiş olsa da YBÜ takibi gerektiren kritik hastalarda mortalitenin iyileştirilmesi açısından hala belirsizlikler mevcuttur [9]. Literatürde bu hasta grubunda YBÜ mortalitesinin ve mortalite ilişkili faktörlerin incelendiği oldukça az sayıda çalışma mevcuttur. YBÜ sonuçlarının iyileştirilmesi açısından spontan SAK hastalarının YBÜ sürecine ilişkin mortalite ile ilişkili faktörlerin belirlenmesi oldukça önemlidir. Ayrıca, yapılan çalışmalar SAK insidansında bölgesel farklılıklar olduğunu göstermiştir [10]. YBÜ'ye kabul edilen spontan SAK tanılı Türk hastaların özelliklerine ve prognozuna odaklanan sınırlı bilgi bulunmaktadır.

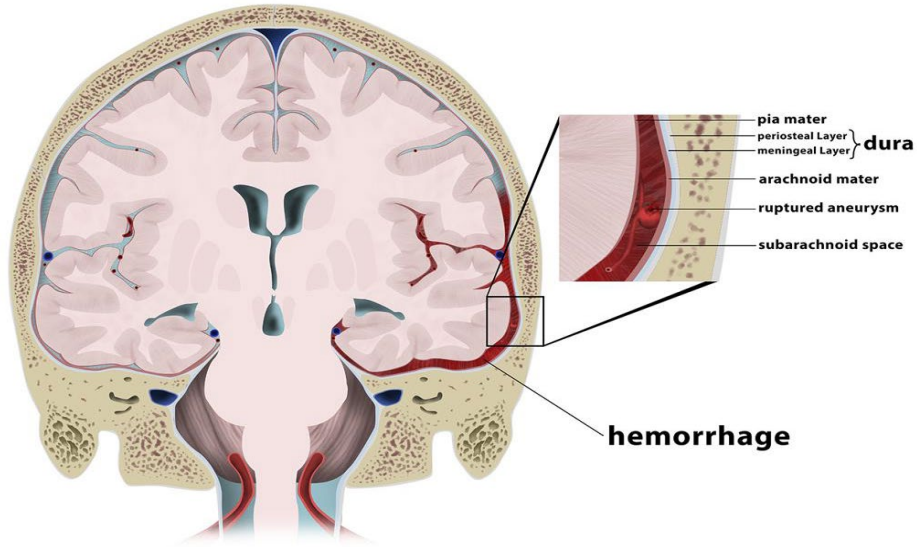
Bu çalışmanın amacı, YBÜ'takip edilen spontan SAK hastalarının demografik/klinik özelliklerini ve mortalitesini etkileyen faktörleri belirlemektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Subaraknoid Kanama Tanımı ve Tarihçesi

Subaraknoid boşluk, araknoid membran ile pia mater arasındaki boşluğa verilen isimdir. Beyin omurilik sıvısı (BOS) ve beynin farklı bölgelerini besleyen kan damarlarından oluşur [11]. SAK subaraknoid boşluk olarak adlandırılan beyin çevresindeki araknoid membran ile pia mater arasındaki boşlukta kan birikmesi olarak tanımlanır [11, 12].

SAK tanımı ilk kez 1769 yılında Morgagni tarafından yapılmıştır. Quincke de 1872 yılında lomber ponksiyon (LP) ile SAK tanısının konulabileceğini belirtmiştir. Egas Moritz ise 1933 yılında yaptığı bir çalışmada anevrizmaların radyolojik olarak ilk kez görüntülenmesini sağlamıştır [13].

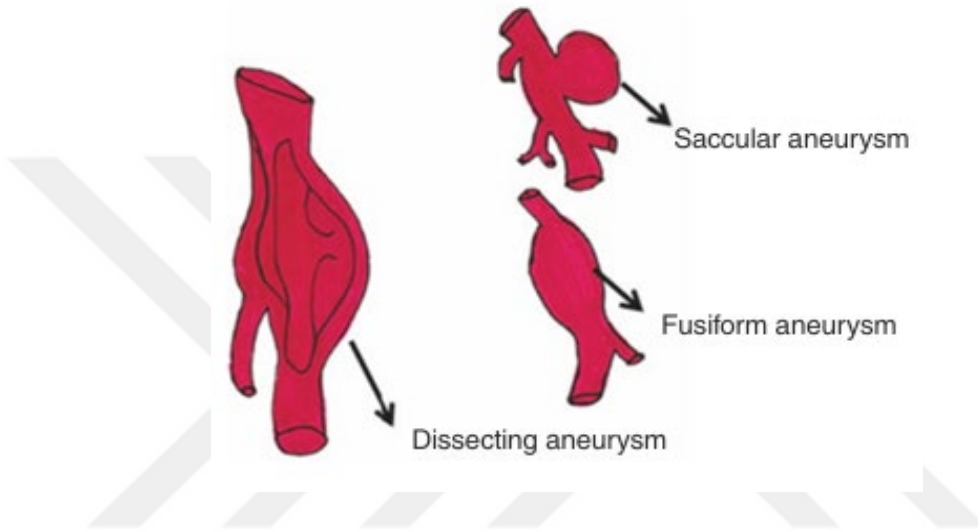


Şekil 2.1. Subaraknoid Kanama ve Beyin Zarları [14]

2.2. Spontan Subaraknoid Kanama Patofizyolojisi

Çoğunluğu anevrizmalardan kaynaklandığı bilinen spontan SAK'larda alta hipertansiyon, sigara, alkol, madde kullanımı tümör, enfeksiyon gibi tetikleyici faktörler yer almaktadır. Bu tetikleyiciler damar duvarında inflamasyona, sekonder iskemiye, nekroza neden olur ve sonrasında anevrizma veya kanamaya sebep olur [15-17]. Spontan SAK'ların çoğunun anevrizmatik

olduğu bilinmektedir [18]. İntrakraniyal anevrizmalar şekil olarak üçe ayrılabilir. Fusiform tipte anevrizmalar çoğunlukla ateroskleroz zemininde gelişirken, sakküler anevrizma (Berry anevrizması) kendiliğinden veya inflamasyona sekonder oluşur. Sakküler anevrizmalar form itibariyle en sık görülen anevrizma çeşididir. Diseksiyon şeklinde oluşan anevrizmalar ise daha çok travma kaynaklıdır [15]. Genetik sebeplerde kaynaklanan anevrizmaların temelinde ise hücre sinyal yolağı bozuklukları, kolajen yapım defektleri yer alır [15].



Şekil 2.2. İntrakraniyal Anevrizma Çeşitleri [15]

İntravasküler içerik kan beyin bariyerini (KBB) geçip subaraknoid aralığa açıldıktan sonra BOS'a geçer [16, 17]. Bunun sonucunda erken dönemde BOS'a kan geçişine bağlı olarak intrakraniyal basınç (İKB) artar ve beyin perfüzyon basıncı (BPB) azalır. Temelde ilk 72 saatte perfüzyon basıncının azalmasıyla oluşan bu iskemik süreç erken dönem beyin hasarı "Early Brain Injury (EBI)" olarak adlandırılır. Bu dönemde azalan beyin perfüzyon basıncına bağlı olarak iskemik beyin hasarı gelişir. İskemik beyin hasarını takiben inflamasyon, oksidatif stres, hücre ölümü meydana gelir. Gelişen bu beyin hasarı çoğu zaman globaldir. Hunt ve Hess Skalası (HHS), World Federation of Neurosurgical Societies (WFNS) sınıflaması bu erken dönemdeki ödemin klinik sonucunu öngörmede bize ciddi fikir verir. WFNS sınıflaması Glasgow Koma Skalası (GKS) Skoru ve motor defisit temelli bir sınıflamadır. Bunun yanında radyolojik olarak EBI

şiddetini ön görmede ventrikül doluluğunu temel alan, ‘‘Subarachnoid Hemorrhage Early Brain Edema Score (SEBES)’’ skarlama sistemi geliştirilmiştir [1, 16, 17, 19, 20].

Tablo 2.1. Glasgow Koma Skalası Skoru [15]

MOTOR	VERBAL	GÖZ
6: Sözel komutlara uyar	5: Oryante koopere	4: Spontan açık
5: Ağrıyı lokalize eder	4: Oryantasyon bozuk	3: Sözel uyarı ile açık
4: Ağrıya fleksör yanıt	3: Uygunsuz kelimeler	
3: Ağrıya dekortike yanıt	2: Anlamsız sesler	2: Ağrılı uyarana ile açık
2: Ağrıya deserebre yanıt	1: Yanıt yok	
1: Ağrılı uyarana yanıt yok		1: Yanıt yok

Tablo 2.2. WFNS skarlama sistemi [21]

Evre	GKS	Motor Defisit
1	15	Yok
2	13-14	Yok
3	13-14	Var
4	7-12	Var veya yok
5	3-7	Var veya yok

SAK’nın 72. saatinden sonra ise bu süreye kadar gelişen iskemik hadiseler sonrasında patofizyolojide global iskemi, oksidatif stres ve inflamasyon sonrasında gelişen vazospazm rol alır [22, 23]. Gelişen bu vazospazm sonrası gecikmiş beyin hasarı ‘‘Delayed Cerebral Injury (DCI)’’ denilen tablo ortaya çıkar. İntrakraniyal büyük damarsal yapıların yanında pia materdeki arteriyollerin bu durumun gelişimindeki rolü son yıllarda daha da netlik kazanmıştır. Oluşan bu vazospazmın temelinde azalan nitrik oksit (NO) ve artan kalsiyum (Ca^{+2}) yer alır [23-25]. Gelişen ödemden dolayı salınan mediatörlerin etkisi çoğu zaman tek bir hemisferle sınırlı kalmaz ve patoloji bilateral gelişir [16].

2.3. Serebral Dolaşım

Serebral dolaşım kanın kraniyal kaviteye girip çıkmasıdır [15]. Normal fizyolojik koşullarda beyin vucudun toplam enerji deposunun beşte birini harcar [26]. Beyne sağlanacak düzenli ve kesintisiz bir kan akımı vücut için çok önemlidir [15].

Beyin internal karotid arter ve vertebral arter olmak üzere iki arteriyal bölgeden beslenir [27]. İnternal karotid arter (ICA) beynin en geniş arteridir [28]. İnternal karotid arter anterior dolaşımı oluştururken vertebral arter posterior dolaşımı oluşturur [15]. Anterior dolaşımı oluşturan arterler ve besledikleri alanlar aşağıdaki gibidir :

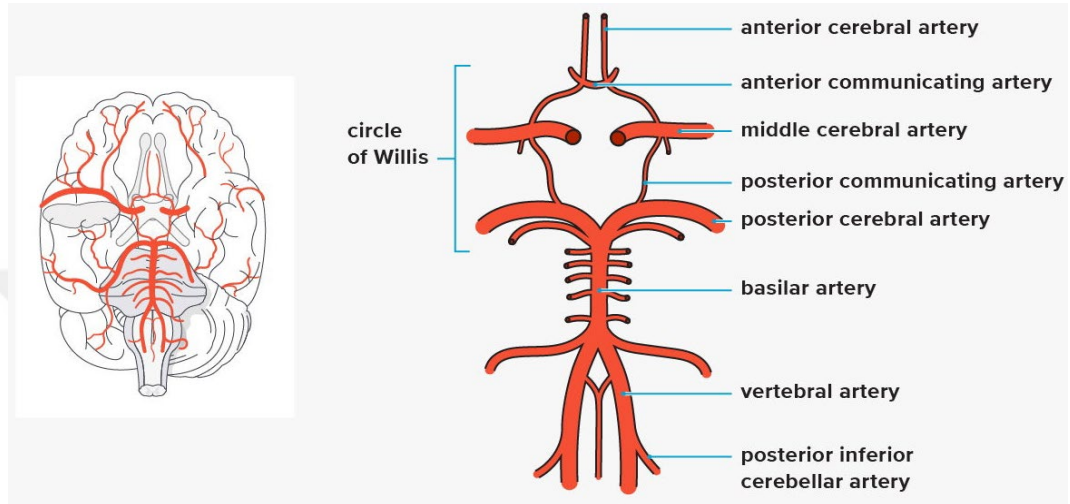
- Anterior Serebral Arter (ACA): Frontal lobların medial tarafı ve superior medial parietal lob
- Posterior komunikan arter: Medial talamik yüzey ve üçüncü ventrikülün duvarları
- Anterior Koroidal Arter: Crus serebri, genikulat bölge, amigdala, hipokampus, substansiya nigra
- Oftalmik Arter: Orbita ve orbita meninksleri
- Orta Serebral Arter (MCA): n temporal loblar, insular ve lateral serebral korteks [15, 27]

Posterior dolaşımı oluşturan arterler ve besledikleri alanlar aşağıdaki gibidir:

- Posterior İnterior Serebellar Arter (PICA): Serebellum
- Anterior İnterior Serebellar Arter (AICA): Serebellum
- Pontin Dallar : Pons
- Superior Serebellar Arter (SCA): Serebellum st yarısına ve orta beyin kısımları
- Posterior Serebral Arter (PCA): Oksipital lob, beyninin arka kısmının bir kısmı [15, 27]

Willis poligonu sağ sol ACA, anterior komunikan arter, sol sağ ICA, sol sağ PCA, sol sağ posterior komunikan arterlerinden oluşan beynin n ve arka

takım arterlerini birleştiren anatomik damarsal ağ bütünüdür [27, 29, 30]. Anevrizmalar en sık Willis poligonunun anterior dolaşımından kaynaklanır [27]. Anevrizmaların da en sık görülen formu ise sakküler (Berry) anevrizmasıdır. Yuvarlak bir kese görünümündedir [25].



Şekil 2.3. Willis Halkası [31]

Beynin venöz sistemi vücudun diğer venlerinden farklı olarak arterleri takip etmez. Yine vücudun diğer venlerinden farklı olarak kas tabakası veya kapak içermez. Yüzeysel ve derin ven grupları olarak ikiye ayrılır. Yüzeysel venler beyin korteksini, derin venler ise talamus, internal kapsül, corpus striatumu drene eder. Derin ven grupları transvers, sigmoid ve düz sinüse boşalır. Yüzeysel ven grupları ise sagittal sinüse boşalır. Buradan da sinüsler birleşerek juguler vene bağlanır ve vücudun venöz sistemine katılır [15, 27, 32].

Beynin doğrudan lenfatik kanalları yoktur. Merkezi sinir sisteminde (MSS) BOS ve interstisyel sıvılar vücudun farklı yerlerindeki lenf dolaşımına katılabilirler. Bu lenflerin drene olma hızı vücudun diğer yerleri kadar olmasa da azımsanacak miktarda da değildir [33]. İnterstisyel alanlarda Aquaporin-4 adı verilen kanallar sayesinde uykuda aktive olan bir drenaj sistemini barındırır. Bu sistem metabolik artıkları uzaklaştırırken MSS’de homeostazisi sağlar. Genel

olarak bu sisteme lenfatik sistem denir [34]. Son yıllarda farelerde yapılan bazı çalışmalarda da meninkslerin etrafında durayı saran lenf ağı gösterilmiştir [35].

Artan İKB sonrasında venöz ve lenfatik drenaj bozulabilir. Bu da gelişecek beyin ödemine ve EBI'ya katkıda bulunur [36].

2.4. Beyin Omurilik Sıvısı

BOS hidromekanik rolü ile hem MSS homeostazisini sağlar hem de travmalara karşı beyni korur. BOS koroid pleksustan veya üçüncü ve dördüncü ventrikülde bulunan tela koroidedan sentezlenir. Saatlik ortalama 25 ml kadar üretilir ve günlük toplam üretim 400-600 ml kadardır. Vücutta aktif olarak 125-150 ml kadar BOS bulunur. Üretimi, emilimi dinamikdir ve denge halindedir. Emilimi araknoid vililer aracılığı ile olur. Cushing bu durumu ‘‘Üçüncü dolaşım’’ olarak tanımlamıştır [15].

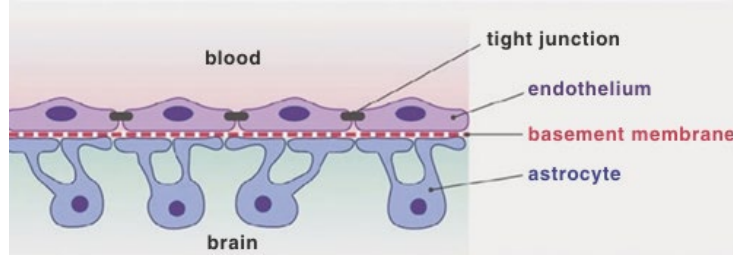
BOS'un normal durumda içeriği genel olarak plazmaya benzer. Plazmadan farklı olarak içinde protein bulunmaz ve glukoz seviyesi plazmaya göre ortalama 2/3 oranındadır [15, 37, 38].

BOS analizi SAK'ta tanı koydurucu olabilir. SAK'ın değişik aşamalarında değişik BOS içerikleri oluşabilir [39].

2.5. Kan Beyin Bariyeri

Kan beyin bariyeri beyni korumak için kendine has özellikler gösteren mikrosirkulatuar yapının histolojik ve fonksiyonel olarak tanımlanmasıdır. Kesintisiz, fenestresiz, sıkı bağlantılı bir yapı göstermesine rağmen birçok molekülün hızlı bir şekilde transferine yardımcı olur. İçeriğinde farklı görevleri ve yapıları olan endotel hücresi, düz kas yapısına sahip mural hücreler, bazal membran, astrosit ve immün hücreler bulundurur [40, 41] .

Kan beyin bariyeri iskemik veya inflamatuvar hadiselerden etkilenebilir. Bu durumda hücre permeabilitesini sağlayamaz. Ortamda mevcut olan inflamasyon daha da alevlenebilir. EBI oluşumunda bu mekanizma da rol alır [42].



Şekil 2.4. Kan Beyin Bariyeri [15]

2.6. Spontan Subaraknoid Kanama Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri

Spontan SAK görülme insidansı yıllık her 100.000 kişide 7,2-9,0 civarındadır ve sıklıkla anevrizma rüprütüne bağlı oraya çıkar [2]. Spontan SAK inmelerin üçüncü en sık nedenidir [1]. Yüksek mortalite, morbiditeye ve yüksek bakım maaliyetlerine neden olmaktadır [4]. İlk 30 günde mortalite oranı %40 civarındayken hayatta kalanlar arasında fonksiyonel herhangi bir kaybı olmayanların oranı %25 civarındadır. Japonya ve Finlandiya’da spontan SAK görülme sıklığı diğer ülkelere göre oldukça fazla olarak izlenmektedir. Bunun altında genetik nedenlerin yattığı düşünülmektedir [15, 43].

Yapılan çalışmalarda spontan SAK oranının gittikçe azaldığı görülmektedir. Bunun altında sigara içilmemesi konusunda bilinçlenme ve hayat değişikliği önlemlerinin yattığı düşünülmektedir [1, 44].

Spontan SAK erken yaşlarda erkeklerde daha sık görülürken yaş ilerledikçe menapozla ilgili olarak kadın cinsiyette daha sık görülür [15, 45]. Yaş ilerledikçe spontan SAK gelişme ihtimali artar [1].

Modifiye edilebilir risk faktörleri arasında sigara önemli yer tutmaktadır. Sigara içenlerde içemeyenlere göre anevrizma oluşma ihtimali ve oluşan anevrizmanın rüptüre olma ihtimali artmıştır. Sigarayı bırakan kişilerde sigarayı aktif olarak içen kişilere göre daha az spontan SAK ihtimali olduğu görülmüştür [46]. Birçok çalışmada sigaranın oksidatif strese yol açtığı, inflamasyonu arttırdığı, endotelial yapıyı bozduğu gösterilmiştir [15, 46, 47].

Hipertansiyonu olan kişilerde spontan SAK gelişme ihtimali hipertansiyonu olmayan hastalara göre 7 kat artmıştır [15]. Bazı çalışmalarda hipertansiyon spontan SAK ihtimalini en fazla arttıran faktör olarak bulunmuştur

[47]. Hipertansif hastada bu durumun patogenezinde endotelyal hasarlanma, artmış damar duvar gerilimi ve vazo vazorumların oklüzyonu yer alır [48].

Hipertansiyon ve sigara damarlarda aterosklerotik değişiklikler yapar. Bu sebeple primer aterosklerozla benzer patogenezele spontan SAK ihtimalini artırır [15].

Alkol alımı diğer modifiye edilebilir bir risk faktörüdür. Alkol alımını doza bağlı olarak spontan SAK gelişme ihtimalini artırır [49].

Kokain ve Amfetamin kullanımı uzun vazospazmla, vasküitle ve yüksek kan basıncı ile ilişkili bulunmuştur [50]. Kronik kKannabis kullanımı da intrakraniyal damarlarda vazospazm yapabildiğinden spontan SAK ile ilişkili bulunmuştur [51].

Diyabetes mellitusu olan hastalarda serebral damarlarda anevrizmal formasyon olasılığı artmıştır. Bunun temelinde artmış oksidatif stres, damarın intima ve media tabakasında ödeme bağlı kalınlaşma, aterosklerotik değişiklikler görülür. KBB'deki sıkı bağlantılarda disfonksiyon görülür. Tip-4 kolajende azalma meydana gelir [52].

Yapılan çalışmalarda düşük vücut kitle endeksinin artmış spontan SAK ilişkilendirildiği görülmüştür. Sosyoekonomik düzey ile spontan SAK arasında herhangi bir ilişki gösterilememiştir [15].

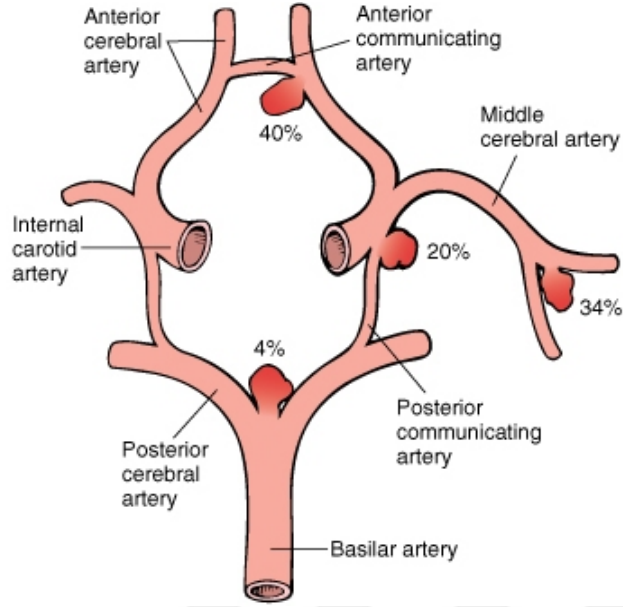
Değiştirilemez risk faktörleri arasında yaş, cinsiyet, ailede geçirilmiş SAK öyküsü olması ve genetik hastalıklar yer alır [15]. Otozomal dominant polistik böbrek hastalığı (ODPKBH) olanlarda risk 2-4 kat artmaktadır. Ehlers-Danlos sendromu, Marfan sendromu, Nörofibromatozis tip-1'de de spontan SAK ihtimali artmıştır fakat bu artış ODPKBH kadar değildir [53]. Ailede spontan SAK geçiren bireyler olması da kişide spontan SAK geçirme ihtimalini arttırır. Birinci dereceden akrabada spontan SAK geçmişi varsa, spontan SAK görülme ihtimali 7 kat artar [53].

2.7. Spontan Subaraknoid Kanamada Klinik Prezantasyon

Spontan SAK çoğunlukla Willis poligonundaki beynin ön takım arterlerinin anevrizmatik dilatasyonunun rüptürü sonucunda gelişir [53]. Mevcut anevrizmalar çoğunlukla semptom verinceye kadar fark edilmez. Dünya çapında her 20-30 kişide bir rüptüre olmamış asemptomatik anevrizma olduğu düşünülmektedir [1].

Spontan SAK'ın en yaygın ve ilk semptomu ani gelen, daha önce tecrübe etmediği kadar şiddetli olan baş ağrısıdır. Hastalar bunu tanımlarken yıldırım çarpması, daha önceden yaşanmamış bir ağrı, başın ortadan ikiye bölünüyormuş gibi hissedilmesi şeklinde tarif edebilirler. Bu şekilde olan baş ağrısı olguların ancak yarısında tespit edilmiştir. Bunun yanında ani başlamayan, zamanla artan ağrılar da olabilir. Ani başlayan baş ağrıları çoğunlukla rüptüre olmuş anevrizma ile ilişkilendirilirken, yavaş gelişen yanında başka nörolojik semptomları (görme kaybı, koku kaybı, bulantı, kusma vs.) olan baş ağrıları da çoğunlukla henüz rüptüre olmamış büyüyen bir anevrizma varlığını ya da minör kanamayı düşündürür. Ani başlayan bu ağrı sentinel ağrı, geç gelen ağrı uyarıcı ağrı olarak da bazı kaynaklarda isimlendirilmiştir [15]. Baş ağrısıyla beraber diğer risk faktörlerini sorgulamak tanı konulmasında son derece önemlidir [1, 15, 27]. Acil serviste spontan SAK için tanı konulurken Ottawa Kriterleri'nden yararlanılabilir [21].

Anevrizmanın yerleşim yeri de farklı klinik bulgu verebilir [27]. En sık Willis poligonu etrafında görülen intrakraniyal anevrizmalar, poligon komşuluğundaki sinir yapılarına yaptığı basıya bağlı olarak çeşitli bulgulara yol açabilir. Örneğin posterior kommunikan arter anevrizmasında okülomotor sinir felci, ICA anevrizmasında ve ACA anevrizmasında skotomlar, diplopi, anevrizma yerine göre tek taraflı ısrarcı baş ağrısı görülebilir [15, 27].



Şekil 2.5. Willis Poligonu Anevrizma Yerleşimi ve Oranları

Tablo 2.3. Ottawa SAK kuralları[21]

15 yaşından büyük uyanık durumda olan hastalarda maksimum şiddetine 1 saatte ulaşan baş ağrılarında kullanılabilir
Yeni nörolojik defisitleri, önceden anevrizmaları, SAK'ı, beyin tümörleri veya tekrarlayan baş ağrısı öyküsü olan (>6 ay boyunca >3 atak) hastalar için uygun değildir
Aşağıdaki eşlik eden yüksek riskli semptomlardan 1 veya daha fazlası varsa spontan SAK araştır
• 40 yaşından büyük hasta
• Boyun ağrısı veya tutukluğu
• Tanık olunmuş bilinç kaybı
• Efor sırasında ortaya çıkan
• Ani başlayan ya da yıldırım çarpar tarzda ağrı
• Muayenede kısıtlı boyun hareketleri

Bulantı kusma da spontan SAK hastalarında görülebilecek diğer semptomlar arasındadır. Bulantı kusma birçok durumda görüldüğünden ve şiddetli migren ağrıları ile de beraber seyredebildiğinden tanı koymada baş ağrısı ve diğer semptomlar kadar yol gösterici değildir. Bulantı kusmaya bilinç kaybı, nörolojik defisit gibi alarm semptomları eşlik ederse dikkatli olunmalıdır [15, 21].

Boyun ağrısı veya tutukluğu BOS'a kan geçişinden birkaç saat sonra görülür. Boyun ağrısı ya da tutukluğu spontan SAK'ta baş ağrısı kadar tipik klinik seyir göstermez [15, 21].

Nöbet, bilinç kaybı beyindeki global ödemden kaynaklanır. Ödemin sebebi de SAK sonrası BOS'a geçen kanın İKB'de artışa yol açmasıdır. Artan İKB da azalan BPB'yi meydana getirir. HHS bu durumun klinik olarak önemli bir belirticidir [20, 23].

Tablo 2.4. Hunt ve Hess Skalası [21]

Evre 1: Asemptomatik, hafif baş ağrısı
Evre 2: Orta ila şiddetli baş ağrısı, ense sertliği, kranial sinir felci dışında fokal defisit yok
Evre 3: Hafif zihinsel durum değişikliği (uykulu veya konfüzyon), hafif fokal nörolojik bozukluk
Evre 4: Stupor veya orta ila şiddetli hemiparezi
Evre 5: Koma veya deserebrasyon rijiditesi

2.8. Spontan Subaraknoid Kanamada Fizik Muayene ve Tanı

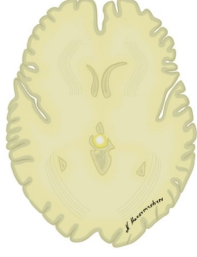
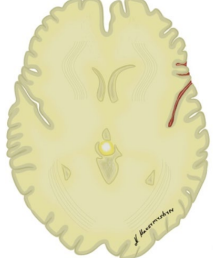
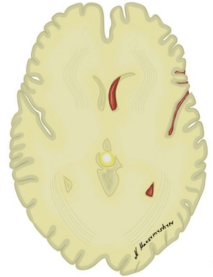
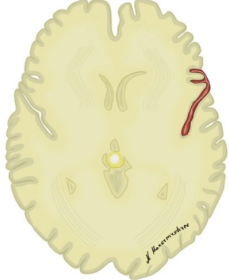
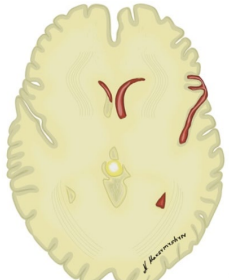
Ayrıntılı alınan bir anamnezden sonra spontan SAK hastaları için fizik muayene büyük önem taşır ve tanıya götürmede önemli rol oynar. Vital bulgular stabil olduktan sonra nörolojik muayene patolojinin yeri hakkında önemli bilgiler verebilir. Anterior dolaşıma yerleşmiş bir anevrizma daha çok göz ve başla ilgili bulgu verirken, posterior dolaşımdaki bir anevrizma daha çok beyin sapı ile ilgili bulgu verebilir [15].

Tanıda bilgisayarlı beyin tomografisi (BBT), LP, manyetik rezonans görüntülemesi (MRI), dijital substraksiyon anjiyografisi (DSA) kullanılabilir [15]. Klinik şüphe varlığında tanısal yöntemlere geçilebilir [1].

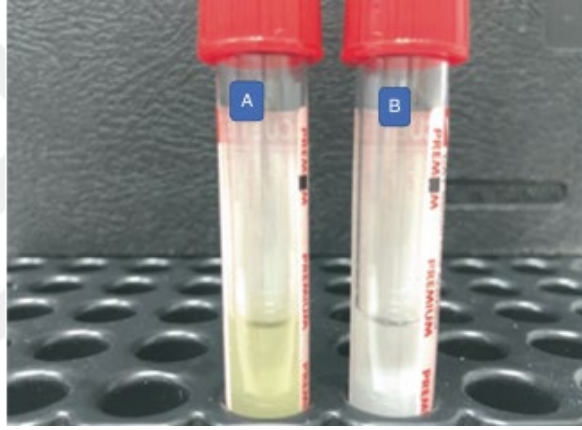
Klinik şüphe varlığında ventrikül içindeki kanamayı en iyi ve en hızlı şekilde gösterebilen BBT kullanılması birçok kaynakta önerilmektedir [15, 53]. BBT bunu ventrikül içindeki kanın oturmuş pıhtılarının görüntüde radyo opak bir madde gibi görünmesiyle sağlar [15]. BBT sensitivite ve spesifitesi %100'e yakındır [1]. Hematokrit %30'un altındaysa veya az BOS'ta az miktarda kan varsa BBT yetersiz kalabilir [15]. BBT tanı koymanın yanında oluşabilecek komplikasyonları öngörmede de faydalıdır. SEBES, EBI'nin radyolojik göstergesiyken, Claassen ve Modifiye Fisher Sınıflaması da DCI hakkında fikir veren radyolojik skorlama sistemleridir [54]. Yapılan çalışmalarda Claassen ve

modifiye Fisher skorlarının DCI'yi öngörme konusunda birbirlerine net üstünlükleri gösterilememiştir [54].

Tablo 2.5. Modifiye Fisher Sınıflaması [55]

EVRE	GÖRÜNTÜ	AÇIKLAMA
0		-SAK yok -İntraventriküler kanama yok -Semptomatik vazospazm insidansı: %0 3
1		-Fokal veya yaygın ince SAK -İntraventriküler kanama yok -Semptomatik vazospazm insidansı: %24
2		-Fokal veya yaygın, ince SAK -İntraventriküler kanama mevcut -Semptomatik vazospazm görülme sıklığı: %33
3		-Kalın SAK -İntraventriküler kanama yok -Semptomatik vazospazm görülme sıklığı: %33
4		-Kalın SAH -İntraventriküler kanama mevcut -Semptomatik vazospazm insidansı: %40

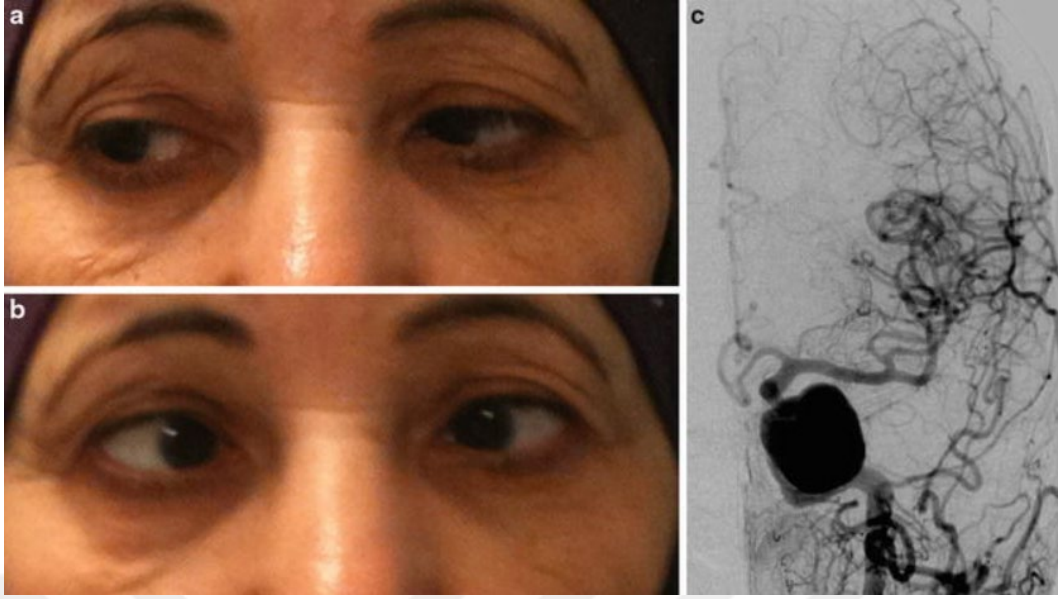
LP yapılması BBT de SAK tespit edilmemesi durumunda kılavuzlar tarafından önerilmektedir [9]. BBT hızlı sonuç vermesi, daha az komplikasyonu olması sebebiyle SAK tanısında daha ön plandadır. Fakat SAK gelişimi sonrası 6. günde pıhtı çözülüp, BBT’de kanama görülemeyebileceği için tanı konmasında LP daha ön plana çıkar [15]. LP’nin SAK tanısındaki en büyük kısıtlılığı travmatik girişimler sonrasında alınan yanlış pozitif sonuçlardır. Eğer böyle bir şüphe varsa öncelikle, LP ile BOS kültür tüpüne 4 tüp kadar serbest drenajla BOS alınmalı. Dördüncü tüpte BOS rengi berraklaşmışsa çoğunlukla SAK düşünülmez, dördüncü tüp kırmızı renkte ise SAK düşünülür [15, 56]. Ksantakroma ise geçirilmiş SAK’ın göstergesidir.



Resim 2.1. LP’de Ksantokroma A tüpü ksantokromatik BOS, B tüpü normal BOS [15]

BBT’de ya LP’de SAK saptanamamışsa, tanıda anevrizmadan şüpheleniyorsa ya da sonrasında hastaya işlem veya operasyon planlanıyorsa serebral anjiyografiden yararlanılabilir [1, 9, 15]. Serebral anjiyografinin özel endikasyonu da anevrizmatik olmayan, mezensefalon etrafından kaynaklanan SAK’ların tanısını koymaktır. Perimezensefalik SAK’tan şüpheleniliyorsa kanamadan sonra 72 saat içerisinde görüntü elde edilebilir [1, 15].

DSA anevrizma yerini saptamada altın standarttır [15]. DSA işleminin endikasyonları arasında tanı almış SAK sonrası kanamanın yerinin tespit edilememesi yer alır [9]. DSA sonucu da negatif geliyorsa ayırıcı tanıda tromboze olmuş anevrizma akla gelmelidir [15].



Resim 2.2. Dev ICA anevrizması DSA: 68 yaşında bir kadında abduzens felci sonucu ortaya çıkan dev sol kavernöz ICA anevrizması. (a) ve (b) sol abduzens felcini gösteren fotoğraflar: (a) sağa bakış ve (b) sol pozisyona bakış. Sol gözde sol pozisyona bakışta abduksiyon defisiti görülüyor. (c) Dev kavernöz ICA anevrizmasını gösteren anterior posterior projeksiyonunda sol ICA DSA [57]

MRI anjiyografi ise akut ve kronik SAK ayırımında kullanılır. Kanamanın ikinci gününde ventriküldeki hemoglobinlerdeki bozulma sonrasında fayda sağlar. Hasta uyumu gerektirdiğinden, çekim süresi uzun olduğundan ve maaliyeti yüksek olduğundan tanıda ön planda değildir [15]. MRI ve BBT'nin negatif olduğu durumlarda LP yapılması gereklidir [9].

2.9. Spontan Subaraknoid Kanamada Tedavi

Spontan SAK tanısı almış bir hastada tedavide birinci öncelik hastayı sekonder hasarlardan korumaktır. Bunu yaparken de hastanın dolaşımsal stabilizasyonunu ve hava yolu kontrolünü sağlamak gerekir [12, 21]. Artan İKB spontan SAK hastasında erken dönemde klinik durumun önemli bir belirleyicisidir. Artan İKB, azalan SPB'yi beraberinde getireceğinden hastaların bilinç durumunda kötüye gidişler görülebilir.

Artan İKB sonrası beyin ödemi gelişir. Artan bu ödem ve basınç nöbetin, bilinç kaybının önemli bir nedenidir [19]. Spontan SAK sonrasında nöbet artan İKB ile bu da kanamada artışla sonuçlanabilir. Bu da SAK ve nöbet arasında

birbirini besleyen kısır bir döngüye yol açar [58, 59]. Erken dönem epilepsiler kötü prognozla veya yeniden kanamayla ilişkilendirilmiştir [59]. Nöbetin kötü prognoz ile ilişkilendirilmesine karşın profilaktik antiepileptik ilaç uygulamasını destekleyecek yüksek kanıt değeri taşıyan çalışma azdır. Spontan SAK geçirmiş her hastanın antiepileptik ilaç gereksinimi kendi içinde değerlendirilmelidir [9]. Fenitoinin kullanımının SAK'lı hastalarda daha kötü bilişsel fonksiyonlarla sonuçlandığı bazı çalışmalarda gösterilmiştir [60].

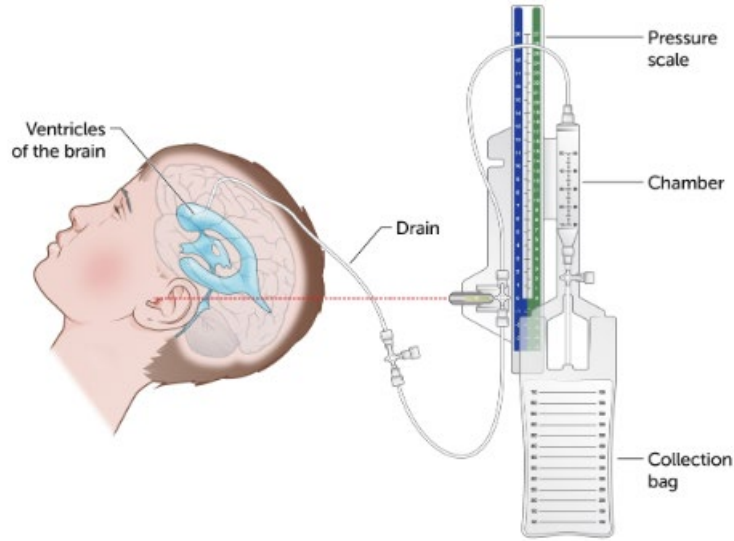
Nimodipin L-tipi kanallara etki eden kalsiyum kanal blokörüdür. Nimodipin vazospazm sonucu gelişen DCI için kullanılır. Nimodipin intrakraniyal damarlara spesifik etki gösterir [61]. Amerika kılavuzlarında erken dönem spontan SAK hastalarında enteral başlanan Nimodipinin azalmış DCI ve azalmış mortalite ile ilişkilendirildiği belirtilmektedir [9]. Nikardipin kullanımı ile ilgili kanıt düzeyleri son derece düşüktür [9].

Spontan SAK hastalarında kan basıncı kontrolü rüptüre olmuş anevrizma güvene alıncaya kadar sağlanmalıdır. Fakat SAK'a spesifik olarak kan basıncı değeri belirlenmemiştir [21]. Amerika kılavuzları kabaca sistolik kan basıncı (SKB) 160 mm/Hg altında, orta arter basıncı (OAB) 110 mm/Hg altında olacak şekilde kan basıncı hedefleri belirlenebileceğini belirtmiştir [9]. Daha önceki yıllarda yapılan çalışmalarda 160 mm/Hg üzerindeki sistolik kan basınçları yeniden kanama ile ilişkilendirilmiştir. Kan basıncı kontrolünde kullanılan Sodyum nitroprussid, Hidralazin, Enalaprilat beyin kan akımı üzerindeki olumsuz etkileri nedeniyle SAK'lı hastalarda önerilmemektedir [21]. "American Stroke Association [(ASA)" (Amerika İnme Derneği)] tarafından SAK'lı hipertansif hastaların yönetiminde labetolol, nikardipin, klevhidipin önerilmektedir [9].

SAK'lı hastaların kanama kontrolünde antifibrinolitik tedavinin rutin kullanımı ile ilgili öneri yoktur. Erken dönemde kanamayı azaltsa da uzun dönemde iskemik hadiseleri arttırdığı gösterilmiştir. Antifibrinolitik tedavi konusunda her hasta kendi içinde değerlendirilmelidir [21, 62]. Yapılan geniş çaplı randomize kontrollü çalışmalarda mortalite, morbidite ve yeniden kanama oranlarında antifibrinolitik tedavi alan hastalarda daha iyi sonuçlar gösterilememiştir [1].

SAK'lı hastada ateş varlığı kötü HHS ile ilişkilendirilmiştir. Ateş beraberinde getirdiği vazodilatasyonla kanamayı ve sekonder beyin hasarını arttırabilir. Ateşin kaynağı santral olabildiği gibi enfektif de olabilir. Ayırıcı tanıda zorlanılırken bazı hastalar gereksiz antibiyotik alabilir [1]. +4 santigrat derece serum fizyolojik ile ateş düşürmek güvenli bir yöntemdir [21]. Yapılan randomize kontrollü çalışmalarda normotermi sağlanmış hastaların prognozlarının daha iyi olduğu görülmüştür [63].

Hidrosefali spontan SAK ile hastane yatışı olan hastaların %12-31'i arasında görülür [1]. Hidrosefali katater yardımıyla BOS'un dışarıya drene olmasıyla tedavi edilebilir [64]. Bu drenaj ya ektraventriküler drenaj (EVD) olarak üçüncü ventrikül ya da lateral ventriküldeki içeriğin dışarıya drene edilmesiyle veya lomber drenaj (LD) olarak lomber vertebraların arasından BOS'taki içeriğin drene edilmesiyle gerçekleştirilebilir [21, 64]. Her iki işlemde de kanama, enfeksiyon, kataterde tıkanma gibi yan etkileri bulunur [1, 64]. Hastalarda İKB ölçümü bu tekniklerle sağlanabilir ve EBI öngörülebilir [15]. Her iki yöntem de ileride gelişecek vazospazm oranını azaltır, cerrahi işlemlerde kolaylık sağlar [65, 66].



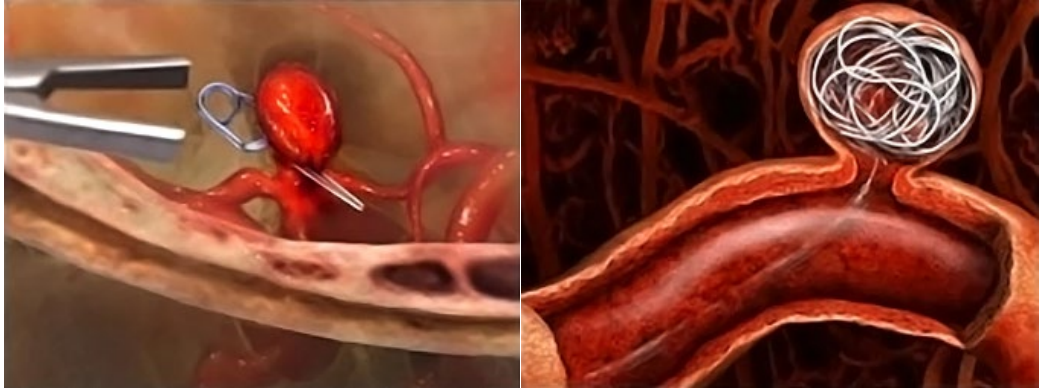
Şekil 2.6. Ekstraventriküler Drenaj [67]

Doğrudan anevrizmaya yönelik yapılabilecek girişimler arasında mikrovasküler klipsleme ve endovasküler girişim işlemleri yer alır. Mikrovasküler

klipsleme işlemi anevrizmanın görülüp damar lümeni ile anevrizma arasının cerrahi klips ile kapatılmasıdır. İşlem ameliyathane koşullarında beyin cerrahi tarafından gerçekleştirilir. Cerrahinin yapılma zamanını beyindeki ödemin gerilemesi ve kanamanın kontrol edilmesi belirler. Bu da eski kaynaklarda SAK gelişiminden 3-7 gün arası olarak belirtilmektedir [27]. Yeni gelişen teknoloji ile birlikte bu süre SAK gelişiminden 24 saat sonraya kadar gerilemiştir. Bu süre hem cerrahın görüş alanı hem de beyin dokusunda gelişebilecek komplikasyonlar açısından önemlidir [27].

Endovasküler girişimler skopi eşliğinde, radyoloji ünitelerinde ya da ameliyathanede katater yardımıyla yapılır. Endovasküler koilleme işlemi katater yardımıyla anevrizmaya ulaştıktan sonra anevrizmatik boşluğun platinle ya da biyolojik yapıştırıcılarla doldurulmasıdır [15].

Endovasküler girişim ya da cerrahi girişimin birbirlerine net üstünlüğü yoktur. İşlemin seçimini hastanın durumu, anevrizmanın yeri, cerrahi ekibin veya girişimsel ekibin imkanları doğrultusunda multidisipliner yapılmalıdır [68].



Şekil 2.7. Mikrovasküler Klipsleme (Sol), Endovasküler Koilleme (Sağ) [69]

2.10. Spontan Subaraknoid Kanama Sonrası Komplikasyonlar

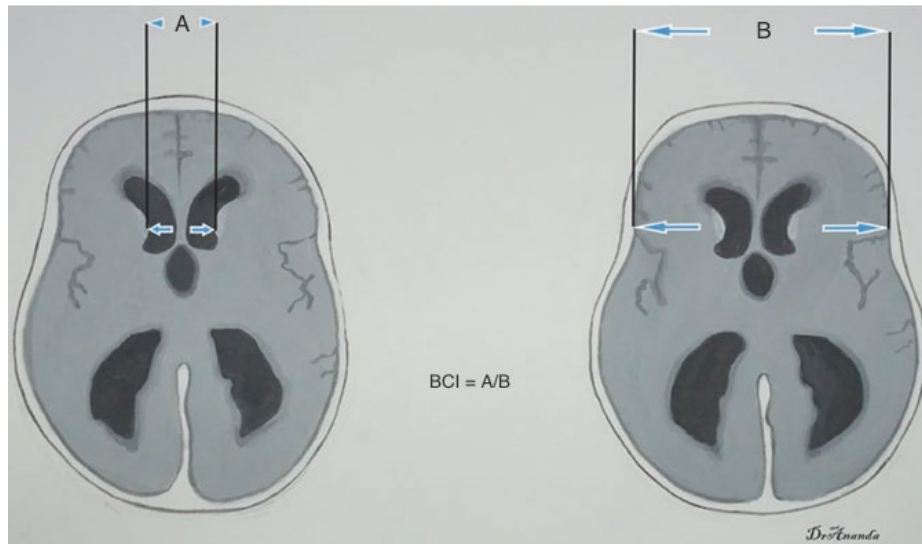
Yeniden kanama, serebral vazospazm, hidrocefali ve nöbetler spontan SAK'ın en önemli nörolojik komplikasyonlarıdır. Anevrizmal subaraknoid kanama sonrası yüksek mortalite ve morbidite oranları esas olarak nörolojik komplikasyonlara bağlıdır [15].

Yeniden kanama spontan SAK'ın hastaya en fazla zarar veren mortalite ve morbiditeyi en fazla arttıran komplikasyonlarından biridir. İlk 12 saat içerisinde tekrar kanama olması durumunda mortalite %50-70 arasında artar [15]. Bazı kaynaklara göre yeniden kanama en sık ilk 24 saatte görülürken pik zamanı ilk 2 saattir [21, 70]. Yeniden kanamayı arttıran faktörler arasında uzun süren anevrizma tedavisi, başvuru anındaki kötü klinik durum, anevrizmanın büyüklüğü, 160 mm/Hg'dan daha fazla olan sistolik kan basıncı sayılabilir [21]. Posterior dolaşımdaki anevrizmalar anteriordakilerine göre daha fazla yeniden kanama oranına sahiptir. Yaş arttıkça yeniden kanama ihtimali de artar. Ayrıca kanamadan sonraki ilk 6 saatte yapılacak DSA yeniden kanama ihtimalini artırır. Öyküsünde daha önceden sentinel baş ağrısı olan kişilerde de yeniden kanama konusunda dikkatli olunmalıdır [15]. Yeniden kanamanın tedavisi anevrizmanın tedavisidir. Bu sebeple yapılabilecek en erken dönemde cerrahi yapılmalıdır. Kontrol altına alınamayan yeniden kanamalarda ise traneksamik asit tedavisi uygulanabilir. Erken dönemde traneksamik asit kanama kontrolünde yararlıken uzamış tedavilerde derin ven trombozu, iskemik inme, miyokardiyal iskemi riskini artırır [71].

Vazospazma bağlı DCI de spontan SAK'ta önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. Klinikte en sık ortaya çıkan bulgular afazi, hemiparezi, ya da bilinçte gerilemedir. DCI spontan SAK gelişiminden sonra ortalama 4-14 gün içerisinde başlar ve 21. günde sonlanması beklenir. Radyolojik görüntülemelerle klinik arasında korelasyon olamayabilir. Bu durumunun nedeni kollateral ağ gelişimine bağlanmıştır. Yaş, kadın cinsiyet, sigara, hipertansiyon, diyabet, miyokard disfonksiyonu DCI gelişimi için risk faktörüdür [15]. DCI gelişimi takip etmede klinik belirteçler, radyolojik görüntülemeler ya da fizyolojik değerlendirmeler yapılabilir. GKS'de 2 veya daha fazla puan düşüşü DCI için anlamlıdır [71]. Hastaya yatak başında yapılacak transkranyal doppler (TCD) uygulaması son derece faydalıdır. Daralan damardan kanın daha hızlı geçmek zorunda olması sebebiyle doppler ultrasonografi ile bu durum tespit edildiğinde vazospazm düşünülür. Aynı tarafın MCA'sından alınan akım hızı ile ICA'sından alınan akım bölümü Lindegaard oranını (LR) verir. LR'de artış vazospazmın ciddiyetini gösterir [15]. Bazı çalışmalarda DCI geliştikten sonra verilen Nimodipinin etkisiz olduğu görülmüştür [72]. Nimodipinin hastaneye yatıştan

itibaren verilmesi önerilmektedir [71]. Hemogloblin optimizasyonu da DCI tedavisinde son derece önemlidir. Anevrizmatik SAK hastalarında 10 mg/dl hemogloblin değeri hedeflenmelidir. DCI tedavisinde elektrolit optimizasyonu da son derece önemlidir. Beyin kan akımını arttırmak için vazopressör destekli kontrollü hipertansiyon tedavisi de uygulanabilir. 140-180 mm/Hg sistolik kan basıncı beyin kan akımını artırır. Bütün bunların yanında girişimsel olarak arterlerin dilatasyonu ya da doğrudan arteriyel vazodilatörlerle de tedavi mümkündür [15].

Hidrosefali de spontan SAK hastalarında gelişebilecek diğer bir komplikasyondur. Hidrosefalinin iki temel mekanizmayla oluştuğu düşünülmektedir. Bunlardan birincisi superior sagittal sinüste SAK sonrası oluşan kanın burada fibrozise yol açarak BOS emilimini azaltmasıdır. Buna komunikan hidrosefali denir. Diğer mekanizma da SAK sonrası BOS drenajında tıkanıklar sonucu oluşan non komunikan hidrosefalidir. Hidrosefali tanısında BBT yol göstericidir. Klinik bulguları spesifik değildir. BBT’de kaudat nükleuslar arasındaki mesafe ile aynı hizadaki beyin çapı oranlanır. Yaşa göre bu oran değişiklik gösterebilir. Yaşa göre aşağıda verilen tabloda daha büyük oran çıkarsa hidrosefali lehine %95 oranda tanı koydurucudur [15, 36]



Şekil 2.7. Hidrosefali Tanısında Oranlar [15]

Tablo 2.6. Hidrosefali Tanısında Oranlar [15]

YAŞ	DEĞER
<30	0,16
30-49	0,18
50-59	0,19
60-79	0,21
80-100	0,25

Hidrosefali tedavisinin temeli fazla olan BOS'u drene etmektir. Akut dönemde EVD ve LD kullanılabilir. Kronikleşmiş hidrosefalilerde ise ventriküloperitoneal şant gündeme gelir [15, 36].

Spontan SAK'da hastaneye başvuru öncesi nöbet oranı hastaneye başvuru sonrasındaki nöbet oranına göre oldukça fazladır. Hastaneye başvuru olduktan sonra dramatik bir şekilde nöbet geçirme oranı düşer. Çeşitli ülkelerin kılavuzları hemorajik inmelere profilaktik antiepileptik ilaçlar konusunda fikir ya da protokol birliğine varmış değillerdir. Önerilen kılavuzlarda da bu durumla alakalı güçlü öneriler bulunmamaktadır. Üzerine anlaşılmış olan konu Fenitoin kullanımının hemorajik inmede prognozu kötüleştirdiğidir [15, 73].

Kardiyak etkilenim spontan SAK'ın nörolojik olmayan komplikasyonlarından. Buradaki temel patofizyoloji artan katekolamin deşarjına bağlı olarak kalpte miyokard hasarı gelişmesi ve kardiyomiyopatidir [15, 73]. Hastalarda artan kardiyak enzimler ve trans torasik ekokardiyografide sol ventrikül disfonksiyonu görülebilir. Bozulan sol ventrikül fonksiyonu sonrasında hastada DCI ihtimali artar. Bu tip durumlarda Dobutamin ve Milrinon kullanımı gündeme gelebilir. Spontan SAK hastalarının hemodinamik monitörizasyonu bu sebeple son derece önemlidir. Aritmilere karşı da dikkatli olmak gereklidir [15].

Hiponatremi spontan SAK'ta görülen en yaygın elektrolit bozukluğudur. Hiponatremi serum sodyum değerinin 135mmol/L altında olması olarak tanımlansa da klinik bulgular 131 mmol/L altında başlar. Çoğunlukla anterior komunikan arter anevrizması sonrasında görülür. Bunun sebebi de anterior komunikan arterin talamusa komşu olması ve anti diüretik hormon sekresyonunu arttırmasıdır.

Klinikte serebral tuz kaybı ile karışabilir. Kan ve idrar sodyum düzeyleri ayırıcı tanıda kullanılabilir. [12, 15].

Spontan SAK hastalarının üçte birinde artan sempatik yanıtla bağılı olarak yüksek serum glukoz konsantrasyonları görülür. Bu durum artan enfeksiyon riski ile ve vazospazm riski ile ilişkilendirilmiştir. 80-140 mg/dL arasında hipoglisemiden kaçınılarak iyi glukoz takibi sağlanması önerilmektedir [9, 15].



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Tasarımı ve Onayı

Bu çalışma Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Antalya, Türkiye'deki 33 yataklı Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Yoğun Bakım Bilim Dalında gerçekleştirilmiştir. Helsinki Deklarasyonu'nun etik standartlarına uygun olarak yürütülen çalışma Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Karar no: TBAEK-89 Tarih:05.03.2024). Ayrıca, bu çalışma Clinicaltrials.gov klinik çalışmalar kayıt protokol sistemine (no.NCT06490640) retrospektif olarak kaydedilmiştir. Çalışma, 01 Ocak 2019 ile 31 Aralık 2023 tarihleri arasında YBÜ'de takip edilen spontan SAK tanılı hastaların dahil edildiği retrospektif bir kohort çalışması olarak tasarlanmıştır. Hastaların verileri hasta izlem dosyaları ve hastane bilgi sistemi veri tabanından elde edilmiştir. Çalışmanın retrospektif niteliği nedeniyle bilgilendirilmiş onam gerekliliğinden feragat edilmiştir. Araştırmacılar yalnızca anonimleştirilmiş verileri analiz etmiştir.

3.2. Çalışmaya Dahil Edilme ve Dışlanma Kriterleri

Bu çalışmaya 18 yaş ve üzeri spontan SAK tanısıyla YBÜ'de takibi yapılmış ve YBÜ'ye yatırıldıktan sonra tedavisi sağkalım veya mortalite şeklinde sonlanan hastalar dahil edilmiştir. Spontan SAK tanısı BBT ile doğrulanmıştır (Şekil 3.1). 18 yaş altı, verilerinde eksiklik bulunan, SAK nedeni travma olan, son iki hafta içinde önemli kafa travması öyküsü bulunan, gebelik durumu olan, YBÜ'de kalış süresi <24 saat olan, başka bir merkezde tedavisi yapılmış ve/veya başka bir merkeze tedavi için sevk edilmiş hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. YBÜ'ye birden fazla kez kabul edilen hastalar için yalnızca ilk YBÜ kabul verileri dahil edilmiştir.



Şekil 3.1. Kliniğimizden Subaraknoid Kanama BBT Görüntüsü

3.3. Yoğun Bakım Ünitesi İzlemi

Ayrıca, acil cerrahi sonrası postoperatif dönemde kontrol edilemeyen nöbeti olan, solunumsal veya hemodinamik instabilitesi nedeniyle mekanik ventilasyon gereksinimi bulunan hastalar ile acil cerrahiye giriş GKS skoru ≤ 8 olan hastalar YBÜ'ye kabul edilmiştir. Hastalığın şiddetini değerlendirmek amacıyla GKS skoru, Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirilmesi-II (APACHE II) skorları her hasta için YBÜ'ye kabul sırasında değerlendirilmiştir [74-76]. Modifiye Fisher Skalası, WFNS, HHS, APACHE II, GKS skorlarına göre hastalık şiddetinin yüksek olduğu hasta grubunda sekonder beyin hasarının önlenmesi amacıyla Richmond Ajitasyon ve Sedasyon ölçeği ≤ -4 olacak şekilde sedatif ajanlar uygulanmıştır. Tüm hastalara ilk 24 saat içerisinde tanısal amaçlı anjiyografi (DSA ve/veya BBT Anjiyografi) yapılmıştır. Tüm spontan SAK hastaları, beyin cerrahisi öğretim kadrosunun ilgili üyesi tarafından günlük vizitlerde yatak başında değerlendirilmiştir. Spontan SAK'a yönelik işlem gerekliliği kararı girişimsel radyoloji ve beyin cerrahisi bölümlerinden öğretim üyeleri tarafından verilmiş ve ilk 72 saat içerisinde uygulanmıştır. İlk tedaviden sonra tüm hastalara BBT taraması ve nörolojik instabilite durumunda tekrarlayan BBT taramaları yapılmıştır. Tüm SAK hastalarında güncel ASA kılavuzunun önerisi dahilinde SKB 160 mmHg, OAB 110 mmHg altında olmasını sağlamak ve hipotansiyondan kaçınmak için kan basıncı regülasyonu uygulanmıştır [9]. Gerekirse vazopressör olarak Norepinefrin kullanılmıştır. Tüm hastalara her dört saatte bir 60 mg oral Nimodipin verilmiş ve ideal sıvı dengesini sürdürmeleri sağlanmıştır. İKB EVD veya LD'si olan hastalarda invaziv olarak ölçülmüştür.

Kafa içi basınç artışından şüphelenilmesi ve invaziv ölçümün yapılamadığı durumlarda ise ultrasonografi ile optik sinir kılıf çapı ölçümü ile (≥ 5 mm ise İKB artışı) değerlendirilmiştir [77]. Klinik gereklilik veya şüphe durumunda ölçümler tekrarlanmıştır. Artmış İKB bulunan hastalara İKB'nin azaltılması amacıyla osmotik ajanlar (%20'lik Mannitol, %3'lük NaCl), loop diüretikleri (Furasemid) ve EVD/LD kateteri yerleştirilmiştir. BBT taramasında akut hidrosefali gelişen hastalara anevrizma tedavisinden önce EVD/LD kateteri yerleştirilerek BOS drenajı sağlanmıştır. Optimal venöz drenajı sağlayabilmek amacıyla hastanın başı 30° yüksekte tutulmuştur. BBT taramalarında artmış kanama bulgularıyla birlikte ani klinik kötüleşme (Akut nörolojik gerileme, nöbet, bradikardi veya ani hipertansif kan basıncı) veya BBT taraması alınmadıysa EVD/LD kataterinde taze kanla birlikte ani klinik kötüleşme olması yeniden kanama olarak tanımlanmıştır [78]. Günlük TCD taramaları tüm hastalara yapılmış ve klinik durumu (Hidrosefali, kanama, metabolik anormallikler, enfeksiyon, cerrahi veya endovasküler komplikasyonlar gibi durumlar açısından açıklanamayan yeni fokal veya global nörolojik bozuklukların gelişmesi) vazospazm ile uyumlu hastalarda TCD taramasında LR (MCA'nın ortalama akış hızlarının ipsilateral ekstrakraniyal ICA'ninkine bölünmesiyle elde edilir) oranının 3'ün üzerinde ve/veya MCA akım hızının 120 cm/sn üzerinde olması durumunda vazospazm olarak kabul edilmiştir [79]. Vazospazm tedavisinde güncel ASA kılavuzunun önerisi dahilinde hipovolemiden kaçınılarak ve SKB seviyeleri 160-180 mmHg arasında olacak şekilde vazopressör desteği (Norepinefrin) uygulanmıştır [9]. Hiçbir vakada vazospazm tedavisi için balon anjiyoplasti veya intra-arteriyel vazodilatörler kullanılmamıştır. İlk SAK'tan sonra herhangi bir BBT taramasında iskemik inme bulgularının bulunup bulunmadığı not edilmiştir. Serebral iskemiye bağlı olarak fokal nörolojik defisitlerin [Motor ekstremite güçsüzlüğü, afazi veya global nörolojik defisit (GKS ≥ 2 puan düşüş)] ortaya çıkması ve yeni serebral enfarktların ortaya çıkması DCI olarak tanımlanmıştır [80]. Takibinde ateş gelişen hastalarda öncelikle enfeksiyon, ilaç reaksiyonu, tromboz gibi ateş etyolojisi araştırılmış ve mikrobiyolojik örnekleme yapılmıştır. Menenjit tanısı hastalık kontrol merkezlerinin önerileri dahilinde aşağıdaki kriterlerden en az birinin bulunması ile konulmuştur [81-83]

Kriter 1: Hastanın BOS kültüründe mikroorganizma/lar üremesi ve/veya

Kriter 2: Başka açıklayan sebep olmaksızın 38°C'den yüksek ateş, baş ağrısı, ense sertliği, meningeal bulgular, kraniyal sinir tutulumu veya irritabilite belirti ve semptomlarından en az birinin varlığı ile birlikte aşağıdakilerden en az birinin bulununması:

- a) BOS'ta artmış beyaz küre, yükselmiş protein ve/veya azalmış glukoz,
- b) BOS'un Gram boyasında mikroorganizma görülmesi,
- c) Kan kültüründe mikroorganizma üremesi.

Menenjit şüphesi olan hastalarda tedaviye başlamak için kültür sonuçları beklenmeyerek ampirik olarak antibiyotik tedavisi başlanmıştır. VIP tanısı Amerikan Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezinin kriterleri doğrultusunda konulmuştur [84]. Bu kriterler arasında 48 saat veya daha uzun süre mekanik ventilasyon uygulanan hastada pnömoni ile uyumlu solunumsal semptomların ve yeni radyolojik değişikliklerin bulunması yer almaktadır (Tablo 3.1).

Tablo 3.1. Ventilator İlişkili Pnömoni Tanı Kriterleri [84]

Radyolojik kriterler (En az birini içeren iki veya daha fazla seri radyografi)	1. Yeni/ilerleyici ve kalıcı infiltrasyon 2. Konsolidasyon 3. Kavitasyon
Sistemik kriterler (En az bir tane)	1. Ateş ($> 38^{\circ}\text{C}$) 2. Lökopeni (<4000 lökosit sayısı/mm^3) veya lökositoz (≥ 12000 lökosit sayısı/mm^3) 3. 70 yaş ve üstü yetişkinler için, bilinen başka bir nedeni olmayan mental durum değişikliği
Pulmoner kriterler (En az iki)	1. Yeni başlayan pürülan balgam veya balgamın karakterinde değişiklik veya artan solunum sekresyonları veya artan trakeal aspirasyon gereksinimi 2. Kötüleşen gaz değişimi (desatürasyonlar, artan oksijen gereksinimleri veya mekanik ventilasyon desteğine olan ihtiyaçta artma) 3. Yeni başlayan veya kötüleşen öksürük, nefes darlığı veya takipne 4. Raller veya bronşiyal solunum sesleri

Bu kriterlere göre şüpheli veya kanıtlanmış enfeksiyon varlığı ile Ardışık Organ Yetersizliği Değerlendirme (SOFA) skorunda 2 veya daha fazla artış sepsis olarak tanımlanmış, sepsis varlığında yeterli sıvı resusitasyonuna rağmen OAB 65 mmHg ve/veya üzerinde tutmak için vazopressör gerekliliği ile laktat seviyesi 2 mmol/L üzerinde olması ise septik şok olarak tanımlanmıştır (Tablo 3.2).

Tablo 3.2. Ardışık Organ Yetersizliği Değerlendirme (SOFA) Skoru [85]

SOFA	0	1	2	3	4
Respiratuar: (PaO ₂ /FiO ₂)	>400	301-400	201-300	101-200	≤100
Renal: Kreatinin veya İdrar çıkışı	<1,2	1,2-1,9	2-3,4	3-4,9 veya <500 ml/gün	≥ 5 veya <200 ml/gün
Hepatik: Biluribin	<1,2	1,2-1,9	2-5,9	6-11,9	≥12
Kardiovasküler	Yok	OAB<70mmHg	Dopamin /Dobutamin ≤5	Dopamin >5 Epinefrin ≤0,1 Norepinefrin ≤0,1	Dopamin >15 Epinefrin >0.1 Norepinefrin>0,1
Hematolojik: Trombosit sayısı (x10 ³ /mm ³)	>150	100-150	50-100	20-50	<20
Nörolojik: GKS skoru	15	13-14	10-12	6-9	<6

Kısaltmalar: PaO₂/FiO₂: Parsiyel Arteriyel Oksijen Basıncı/İnspire Edilen Oksijen Fraksiyonu, GKS:Glasgow Koma Skalası, OAB:Orta Arter Basıncı

Tüm hastalar elektrolit imbalansı açısından yakın takip edilmiş ve serum sodyum düzeylerinin <135 mmol/L olması hiponatremi, >145 mmol/L olması ise hipernatremi olarak tanımlanmıştır. Spontan SAK tedavisi öncesinde tüm hastalara pnömatik kompresyon ile derin ven trombozu profilaksisi uygulanmıştır. Spontan SAK tedavisi sonrasında derin ven trombozu profilaksisine düşük molekül ağırlıklı heparin ile devam edilmiştir. Antiepileptik ilaç tedavisi tüm hastalara rutin olarak verilmemiş, nöbet gelişen hastalara uygulanmıştır. Tüm hastalara ağrı kontrolü ve stres ülser profilaksisi yapılmıştır.

3.4. Veri toplama

Hastaların demografik verileri [yaş, cinsiyet, komorbiditeler ve Charlson Komorbidite İndeksi (CCI)], spontan SAK'a neden olan tanıları (anevrizma, arteriyel malformasyon, vb.), anevrizmanın yeri ve boyutu, başvuru semptomları, risk faktörleri (Hipertansiyon, diyabet, sigara), acil servisten YBÜ'ye alınana kadar geçen süre, spontan SAK'a yönelik uygulanan işlemler (Nörocerrahi, endovasküler), YBÜ yatışı sırasındaki SKB, GKS, Modifiye Fisher Skalası, WFNS, HHS, APACHE II skorları, gelişen komplikasyonlar (vazospazm, menenjit, elektrolit bozuklukları, yeniden kanama, DCI, ventilatör ilişkili pnömoni (VİP), sepsis/septik şok), vazospazm gelişen hastalarda kontrollü hipertansiyon uygulanıp uygulanmadığı, vazopressör tedavi alımı, YBÜ takip sürecinde mekanik ventilasyona olan gereksinim durumu, mekanik ventilasyonda ve YBÜ'de kalış süresi kaydedilmiştir. Hastalar YBÜ sürecinin sonlanım durumuna göre sağkalım ve mortalite gelişenler olmak üzere iki gruba ayrılarak değerlendirilmiştir. Mortalite sebepleri ve beyin ölümü gelişme durumu da kaydedilmiştir.

3.5. Sonuç Değerlendirilmesi

Çalışmanın birincil sonucu, spontan SAK hastalarında YBÜ'deki mortaliteyi ve nedenlerini belirlemektedir. İkincil sonuç ise YBÜ takibi gerektiren spontan SAK hastalarının klinik özellikleri ve mortaliteyi etkileyen faktörler ile hangi düzeyde mortaliteyi etkilediklerini değerlendirmektir.

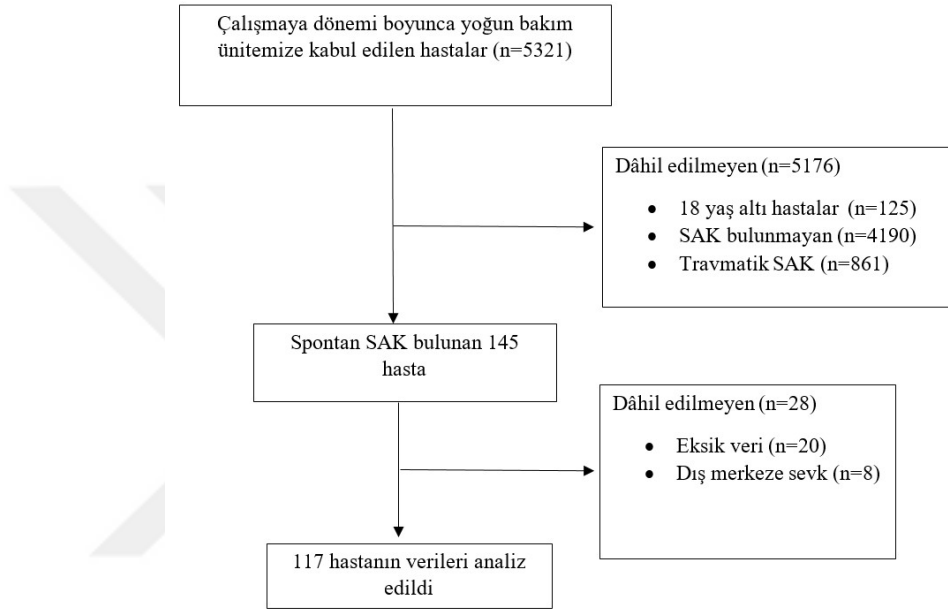
3.6. Verilerin İstatistiksel Analizi

Çalışmada toplanan tüm veriler baş araştırmacı tarafından kaydedildi ve veriler istatistiksel analiz için SPSS version 24 (SPSS Inc. Chicago, Illinois, USA) yazılımına aktarıldı. Veriler kategorik (nitel) ve sayısal (nicel) olarak ifade edildi. Sürekli değişkenler ortalama±standart sapma veya minimum maximum ve çeyrekler arası değerleri (IQR) ile birlikte medyan değerleri; kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Normal dağılımın sağlandığı durumlarda bağımsız ve bağımlı nicel veriler student-t testi ile, bağımsız nitel

veriler ki-kare testi ile analiz edildi. Normal dağılım sağlanamadığında bağımsız nicel veriler için Mann Whitney U, bağımlı nicel veriler için Wilcoxon testi kullanıldı. Kategorik parametreler arası ilişkiler ki-kare veya Fisher's exact testleri kullanılmıştır. Uygun çaprazlamalar için Yates düzeltmesi yapılmıştır. Parametrelerinin mortaliteyi tahmininde ayırt edici performansın belirlenmesi amacıyla ROC (Receiver Operating Characteristic) analizi yapılmış ve analiz sonuçları eğri altında kalan alan (AUC), kesim (cut-off) noktaları, duyarlılık ve özgüllük değerleri ve %95 güven aralıkları ile sunulmuştur. Parametrelerin optimal kesim noktaları Youden indeks ile hesaplanmıştır. Hastalarda mortalite ile ilişkili bağımsız risk faktörlerinin belirlenmesi için tek değişkenli lojistik regresyon analizi yapılmış ve elde edilen sonuçlar Odds oranı (OR) ve %95 güven aralıkları ile sunulmuştur. Çok değişkenli lojistik regresyon analizi için yeterli örneklem sayısı olmadığından ve ilgili analizin varsayımları karşılanmadığından yapılamamıştır. Çalışmamızda tip-I hata (alfa) 0,05 (%5) olarak baz alınmış ve $p<0,05$ değeri anlamlı olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışma dönemi boyunca, spontan SAK bulunan 121 hasta YBÜ'ye kabul edilmiş ve dahil edilme kriterlerini karşılayan 117 hastanın verileri analiz edilmiştir (Şekil 4.1). Tüm hastalar veri toplanmadan önce YBÜ'den taburcu edilmiş veya ölmüştür.



Şekil 4.1. Çalışma Akış Algoritması

Verileri analiz edilen 117 hastanın 69'u YBÜ'den taburcu edildi, 48 (%41)'inde mortalite gelişti. Demografik veriler ve klinik özellikler Tablo 4-1'de sunuldu. Hastaların yaş ortalaması $54,9 \pm 15,1$ idi ve 65'ini (%55,6) erkek hastalar oluşturmuyordu. Hasta popülasyonun büyük çoğunluğunu (%58,1) 50 yaş ve üzeri hastalar oluşturmaktaydı. Kadın hastaların yaş ortalaması $50,8 \pm 5,4$, erkek hastaların yaş ortalamasının ise $57,8 \pm 4,3$ idi. CCI ortanca değeri 1 (0-9) olup mortalite gelişen hasta grubunda anlamlı derecede daha yüksekti ($p=0,023$). Hastaların büyük çoğunluğunda (%64,1) ek hastalık olarak hipertansiyon ve 9 hastada daha önceki dönemde geçirilmiş SAK mevcuttu. YBÜ yatışı sırasında hastaların %57,2'si hipertansifti ve SKB ortanca değeri 140 (130-165) mmHg idi. En sık başvuru semptomları sırasıyla baş ağrısı (%76,1), bilinç kaybı (%32,5) ve bulantı-kusma (%23,9) olup mortalite gelişen hasta grubunda baş ağrısı ile başvuru daha düşük, bilinç kaybı ile başvuru anlamlı şekilde daha yüksekti ($p<0,001$, $p<0,001$).

Tablo 4.1. Demografik Veriler ve Klinik Özellikler

		Toplam	Sağkalım (n=69, %59,0)	Mortalite (n=48, %41,0)	P
	Yaş	54,9±15,1	52,8±1,4	57,9±15,8	0,072
Yaş grubu	Yaş<50	49 (%41,9)	32 (%46,4)	17 (%35,4)	0,237
	Yaş≥50	68 (%58,1)	37 (%53,6)	31 (%64,6)	
Cinsiyet	Erkek	65 (%55,6)	34 (%49,3)	31 (%64,6)	0,101
	Kadın	52 (%44,4)	35 (%50,7)	17 (%35,4)	
Alişkanlık	Sigara	28 (%23,9)	20 (%29)	8 (%16,7)	0,125
	Alkol	6 (%5,1)	2 (%2,9)	4 (%8,3)	0,190
	Madde kullanımı	4 (%3,4)	3 (%4,3)	1 (%2,1)	0,507
Komorbiditeler	CCI	1 (0-9)	1 (0-7)	2 (0-9)	0,023
	Hipertansiyon	75 (%64,1)	41 (%59,4)	34 (%70,8)	0,206
	Diyabetes mellitus	22 (%18,8)	13 (%18,8)	9 (%18,8)	0,990
	Sistemik romatolojik hastalık	2 (%1,7)	1 (%1,4)	1 (%2,1)	0,795
	Geçirilmiş SAK	9 (%7,7)	5 (%7,2)	4 (%8,3)	0,828
	Otozomal dominant PKBH	6 (%5,1)	4 (%5,8)	2 (%4,2)	0,694
Klinik ve vital bulgular	Baş ağrısı	89 (%76,1)	61 (%88,4)	28 (%58,2)	<0,001
	Boyun tutulması	10 (%8,5)	4 (%5,8)	6 (%12,5)	0,202
	Boyun ağrısı	4 (%3,4)	1 (%1,4)	3 (%6,3)	0,160
	Bilinç kaybı	38 (%32,5)	10 (%14,5)	28 (%58,3)	<0,001
	Bulantı-kusma	28 (%23,9)	17 (%24,6)	11 (%22,9)	0,830
	Nöbet	14 (%12)	8 (%11,6)	6 (%12,5)	0,882
	Fokal nörolojik defisit	7 (%6)	4 (%5,8)	3 (%6,3)	0,919
	Yatışta SKB mmHg	140 (130-165)	140(130-160)	140(130-170)	0,824
	Başvuru anından YBÜ'ye alınana kadar geçen süre (saat)	7 (4-11)	8 (4-14)	7 (3,5-9,5)	0,108

Kısaltmalar: CCI: Charlson Komorbidite İndeksi, SAK: Subaraknoid Kanama PKBH: Polikistik Böbrek Hastalığı YBÜ: Yoğun Bakım Ünitesi, SKB: Sistolik Kan Basıncı (Veriler ortalama±standart sapma, minimum maximum ve çeyrekler arası değerleri (IQR) veya n(%) olarak sunulmuştur)

Hastalara ait radyolojik veriler Tablo 4.2’de sunuldu. Tanısal amaçlı yapılan anjiyografi (dijital ve/veya bilgisayarlı tomografi) 72 (%61,5) hastada pozitif sonuçlanmış olup mortalite gelişen hasta grubunda anjiyografi pozitif oranı anlamlı şekilde daha yüksekti ($p=0,032$). Hastaların 65 (%55,6)’inde anevrizma tespit edildi ve anevrizmaların çoğunluğu (%24,8) anterior serebral arterdeydi. Anevrizma boyutu hastaların 25’inde <5 mm, 26’sında 5-9,9 mm, 11’inde 10-24,9 mm, 3’ünde ≥ 25 mm idi. Hastaların %48,4’ünde Modifiye Fisher Skalası Evre 4’tü ve mortalite gelişen hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksekti ($p<0,001$).

Tablo 4.2. Radyolojik Veriler

		Toplam	Sağkalım ($n=69$, %59,0)	Mortalite ($n=48$, %41,0)	P
Anjiyografi	Pozitif	72(%61,5)	48 (%69,5)	24 (%50)	0,032
	Negatif	45(%38,4)	21 (%30,4)	24 (%50)	
SAK etiyojisi	Anevrizmatik	65(%55,6)	42 (%60,8)	23 (%47,9)	0,110
	AVM	7 (%6)	6 (%8,7)	1 (%2,1)	
	Diğer	45(%38,5)	21 (%30,4)	24 (%50)	
Modifiye Fisher Skala	Evre 1	28(%23,9)	24 (%34,8)	4 (%8,3) ^b	<0,001
	Evre 2	19(%16,2)	15 (%21,7)	4 (%8,3) ^b	
	Evre 3	13(%11,1)	10 (%14,5) ^a	3 (%6,3) ^b	
	Evre 4	57(%48,4)	20 (%29) ^a	37(%77,1) ^b	
Anevrizma tarafı	Sağ	32(%27,4)	21 (%30,4)	11 (%22,9)	0,280
	Sol	24(%20,5)	17 (%24,6)	7 (%14,6)	
	Her iki taraf	9(%7,7)	4 (%5,8)	5 (%10,4)	
Anevrizma bölgesi	Saptanmadı	52(%44,4)	27 (%39,1)	25 (%52,1)	0,353
	İCA	10 (%8,5)	7 (%10,1)	3 (%6,3)	
	ACA	29(%24,8)	19 (%27,5)	10 (%20,8)	
	MCA	16(%13,7)	12 (%17,4)	4 (%8,3)	
	VA	0	2 (%2,9)	2 (%4,2)	

	BA	6 (%5,1)	2 (%2,9)	4 (%8,3)	
	PCoA	4 (%3,4)	2 (%2,9)	2 (%4,2)	
	Saptanmadı	52(%44,4)	27 (%39,1)	25 (%52,1)	
	<5 mm	25(%21,4)	18 (%26,1)	7 (%14,6)	
	5-9,9 mm	26(%22,2)	17 (%24,6)	9 (%18,8)	
	10-24,9 mm	11(%9,4)	6 (%8,7)	5 (%10,4)	
	≥25 mm	3 (%2,6)	1 (%1,4)	2 (%4,2)	
Anevrizma boyutu					0,434

Kısaltmalar: SAK: Subaraknoid kanama, AVM:Arteriovenöz malformasyon, İCA: İnternal Karotid Arter, ACA: Anterior Serebral Arter, MCA: Orta Serebral Arter, VA:Vertebral Arter, BA: Baziller Arter, PCoA:Posteriror Komunikan Arter

Çoklu karışık matrisinde, sütunlar arası oransal değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık teşkil eden oranlar (a) ve (b) olarak işaretlenmiştir. (Veriler ortalama±standart sapma, minimum maximum ve çeyrekler arası değerleri (IQR) veya n(%) olarak sunulmuştur)

YBÜ yatışı sırasındaki APACHE II, GKS, WFNS, HHS Tablo 4.3'te sunuldu. Mortalite gelişen hasta grubunda GKS skoru düşük, APACHE II, WFNS, HHS skorları daha yüksekti ($p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$).

Tablo 4.3. Skorlamalar

Skorlar		Toplam	Sağkalım (n=69, %59,0)	Mortalite (n=48, %41,0)	P
GKS		11 (6-14)	14 (12-15)	5 (8-3)	<0,001
GKS (grubu)	3-8	47 (%40,2)	10 (%14,5)	37 (%77,1)	<0,001
	9-12	18 (%15,4)	12 (%17,4)	6 (%12,5)	
	13-15	52 (%44,4)	47 (%68,1)	5 (%10,4)	
APACHE II		14 (2-35)	11 (2-29)	22 (6-35)	<0,001
WFNS		3 (2-5)	2 (1-4)	5 (4-5)	<0,001
WFNS (dağılım)	Evre 1	23 (%19,7)	22 (%31,9) ^a	1 (%2,1) ^b	<0,001
	Evre 2	21 (%17,9)	14 (%20,3)	7 (%14,6)	
	Evre 3	15 (%12,8)	12 (%17,4)	3 (%6,3)	
	Evre 4	22 (%18,8)	15 (%21,7)	7 (%14,6)	
	Evre 5	36 (%30,8)	6 (%8,7) ^a	30 (%62,5) ^b	
HHS		3 (2-5)	2 (1-3)	5 (4-5)	<0,001
HHS (dağılım)	Evre 1	17(%14,5)	15 (%21,7) ^a	2 (%4,2) ^b	<0,001
	Evre 2	27(%23,1)	25 (36,2) ^a	2 (%4,2) ^b	
	Evre 3	18(%15,4)	14 (%20,3)	4 (%8,3)	
	Evre 4	10(%8,5)	4 (%5,8)	6 (%12,5)	
	Evre 5	45(%38,4)	11 (%15,9) ^a	34 (%70,9) ^b	

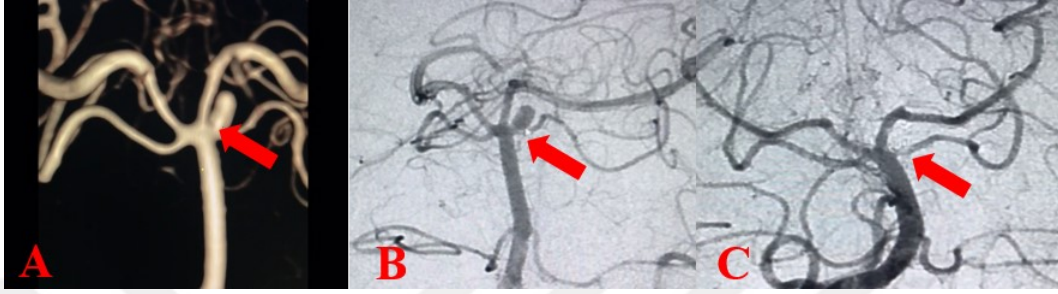
Kısaltmalar: GKS: Glasgow Koma Skalası APACHE II: Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirilmesi-II WFNS: World Federation of Neurosurgical Societies HHS: Hunt ve Hess Skalası

Çoklu karışık matrisinde, sütunlar arası oransal değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık teşkil eden oranlar (a) ve (b) olarak işaretlenmiştir. (Veriler minimum maximum ve çeyrekler arası değerleri (IQR) veya n(%) olarak sunulmuştur)

Spontan SAK ile YBÜ’de takip edilen hastaların 79’unda nörocerrahi ihtiyacı oldu. Anevrizma tespit edilen 65 hastanın 59 hastaya cerrahi mikrovasküler klips (Şekil 4.2), 6’sında endovasküler koil (Şekil 4.3) girişimi uygulandı. Hastaların 45 (%38,5)’inde vazospazm gelişti ve kontrollü hipertansiyon sadece 12 (%10,3) hastaya uygulanabildi. Diğer 33 hastada yeniden kanama riski yüksek olduğu için kontrollü hipertansiyon uygulanamadı ve bu hastaların 19 (%16,2)’unda yeniden kanama gelişti.



Şekil 4.2. Mikrovasküler Klips: Anterior serebral arterde anevrizma (A), Cerrahi mikrokliips işlemi (B), Mikrokliips işlemi sonrası anevrizma görüntüsü (C)



Şekil 4.3. Endovasküler Koil İntrakranial anevrizma Beyin Bilgisayarlı Tomografi görüntüsü (A), İntrakranial anevrizma Dijital Substraksiyon Anjiografi görüntüsü (B), Endovasküler koil işlemi sonrası intrakranial anevrizma Dijital Substraksiyon Anjiografi görüntüsü (C)

YBÜ takibinde 38 (%32,5) hastada hidrocefali, 36 hastada (%30,8) DCI, 30 hastada (%25,6) hipernatremi, 31 hastada (%26) nörojenik akciğer ödemi gelişti ve bu hasta grubunda mortalite daha yüksekti ($p<0,001$, $p=0,011$, $p=0,004$, $p=0,024$). Hastaların büyük çoğunluğunda (%93,2) artmış intrakranial basınç nedeniyle BOS drenaj sistemi, %27,4'ünde dekompresif kraniektomi ihtiyacı oluştu. Mortalite gelişen hasta grubunda LD sistemi ve dekompresif kraniektomi ihtiyacı istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek, EVD ihtiyacı anlamlı şekilde daha düşüktü ($p=0,002$, $p<0,001$, $p=0,002$). YBÜ takibi sırasında 82 (%70) hastada mekanik ventilasyon ihtiyacı gelişti ve mekanik ventilasyonda ortalama kalış süresi $14,1\pm22$ gündü. Mekanik ventilasyonu ihtiyacı bulunan hastaların 30 (%25,6)'una trakeostomi uygulandı. Mikrobiyolojik incelemede 59 hastada kültür pozitifliği tespit edildi. VİP 45 hastada, menenjit 9 hastada gelişti ve 47 hastada sepsis/septik şoka neden oldu. Kontrollü hipertansiyon uygulamak için 12 hastaya, hipotansiyon nedeniyle 38 hastaya vazopressör verildi. Vazopressör ihtiyacı gelişen hasta grubunda mortalite önemli şekilde daha yüksekti ($p<0,001$). Ayrıca, enfektif komplikasyon geliştiği tespit edilen hasta grubunda da mortalite daha yüksekti ($p<0,001$). Hastaların YBÜ ortalama kalış süresi $17,8\pm22,3$ gün olup mortalite gelişen hasta grubunda daha uzundu (Tablo 4.4). Hastaların 18 (%33,3)'inde beyin ölümü tespit edilmiş olup mortalitenin en sık nedeni enfektif komplikasyonlardı (%41,7).

Tablo 4.4. Tedavi Komplikasyonlar Mekanik Ventilasyon ve YBÜ’de Yatış Süreleri

		Toplam	Sağkalım (n=69)	Mortalite (n=48)	P
Tedavi	Endovasküler	6 (%5,1)	4 (%5,8)	2 (%4,2)	0,353
	Nörocerrahi	79 (%67,5)	43 (%62,3)	36 (%75)	
	Konservatif	32 (%27,4)	22 (%31,9)	10 (%20,8)	
Komplikasyonlar	Vazospazm	45 (%38,5)	22 (%31,9)	23 (%47,9)	0,080
	Yeniden kanama	19 (%16,2)	8 (%11,6)	11 (%22,9)	0,102
	Hidrosefali	38 (%32,5)	14 (%20,3)	24 (%50)	<0,001
	DCI	36 (%30,8)	15 (%21,7)	21 (%43,8)	0,011
	Hiponatremi	42 (%35,9)	22 (%31,9)	20 (%41,7)	0,278
	Hipernatremi	30 (%25,6)	11 (%15,9)	19 (%39,6)	0,004
	Nöbet	12 (%10,3)	8 (%11,6)	4 (%8,3)	0,567
	Akciğer ödemi	31 (%26,5)	13 (%18,8)	18 (%37,5)	0,024
	Menenjit	9 (%7,7)	1 (%1,4)	8 (%16,7)	0,002
	VIP	45 (%38,5)	14 (%20,3)	31 (%64,6)	<0,001
	Sepsis/Septik şok	47 (%40,2)	15 (%21,7)	32 (%66,7)	<0,001
	Mikrobiyolojik üreme (+)	59 (%50,4)	26 (%68,8)	33 (%37,7)	<0,001
Ek tedaviler	Vazopressör	50 (%42,7)	11 (%15,9)	39 (%81,3)	<0,001
	Kontrollü hipertansiyon	12 (%10,3)	5 (%7,2)	7 (%14,6)	0,318
Bos drenaj sistemi	EVD	62 (%53)	43 (%62,3) ^a	19 (%39,6) ^b	0,002
	LD	47 (%40,2)	19 (%27,5) ^a	28 (%58,3) ^b	
	Yok	8 (%6,8)	7 (%10,1)	1 (%2,1)	
	Dekompresif kraniektomi	32 (%27,4)	10 (%14,5)	22 (%45,8)	<0,001
	Mekanik ventilasyon süresi	14,1±22	7,4±15,7	23,6±26	<0,001
	Yoğun bakımda kalış süresi	17,8±22,3	12,5±16,6	25,3±27	0,002

Çoklu karışık matrisinde, sütunlar arası oransal değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık teşkil eden oranlar (a) ve (b) olarak işaretlenmiştir. **Kısaltmalar:** VIP: Ventilatör ilişkili pnömoni, EVD: Ekstraventriküler drenaj katateri, LD: Lomber drenaj, DCI: Delayed Cerebral Injury

(Veriler ortalama±standart sapma veya n(%) olarak sunulmuştur)

Parametrelerin mortalite üzerindeki etki profilleri için tek değişkenli lojistik regresyon analizi yapıldı (Tablo 4.5). Çok değişkenli lojistik regresyon analizi için yeterli örneklem sayısı olmadığından ve ilgili analizin varsayımları karşılanmadığından yapılamadı. Başvuru anında bilinç kaybı bulunması, CCI, GKS<8, HHS >2 olması, menenjit ve sepsis durumunun gelişmesi tek değişkenli regresyon analizinde mortalite ile ilişkili bağımsız risk faktörleri olarak tespit edildi. Menenjit varlığı mortalite ile yakın ilişkili olup menenjit gelişen hastalarda gelişmeyen hastalara kıyasla mortalite 13,6 kat daha yüksek görüldü.

Tablo 4.5. Mortaliteyi Etkileyen Parametreler İçin Tek Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi

Değişkenler	Univariate		
	OR	95% CI	P değeri
Yaş	1,02	0,998-1,049	0,074
Cinsiyet	1,31	0,41-4,17	0,640
CCI	1,52	1,04-2,23	0,029
GKS (<8)	0,10	0,02-0,54	0,007
Başvuru anında bilinç kaybı	5,97	1,76-20,20	0,004
Modifiye Fisher Skalası	0,49	0,09-2,59	0,404
HHS (>2)	5,32	1,07-26,43	0,040
WFNS	0,46	0,07-2,74	0,400
DCI	2,10	0,58-7,64	0,256
Hidrocefali	1,73	0,50-6,00	0,382
Vazospazm	1,965	0,920-4,201	0,081
Menenjit	13,6	1,640-112-764	0,016
Sepsis/Septik şok	5,24	1,36-20,19	0,015
Tekrar kanama	2,39	0,52-10,90	0,258
Dekompresif kraniektomi	0,83	0,20-3,31	0,793

Kısaltmalar: GKS: Glasgow Koma Skalası, WFNS: World Federation of Neurosurgical Societies
CCI: Charlson Komorbidite İndeksi, DCI: Delayed Cerebral Injury

Yaş ve değerlendirilen skorların mortaliteyi öngörme değerlerini ve etkileme düzeylerini belirlemek için ROC analizi yapıldı. Elde edilen bulgular

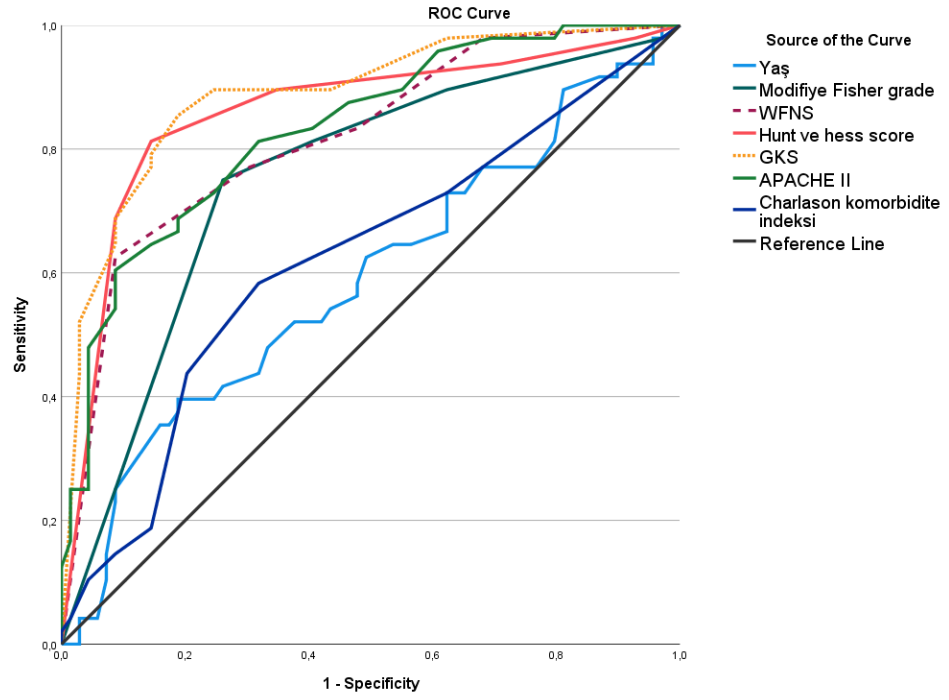
Tablo 4.5'te ve Şekil 4.4'te sunuldu. Bu analize göre Modifiye Fisher Skalası, WFNS, HHS, GKS, APACHE II skorları ve CCI mortalite için ayırt edici faktörler olarak belirlendi. Mortaliteyi etkilen parametrelerin cut-off değerleri Modifiye Fisher Skalası için $\geq 3,5$ (Duyarlılık: %75,0, Seçicilik: %73,9), WFNS için $\geq 4,5$ (Duyarlılık: %62,5, Seçicilik: %91,3), HHS için $\geq 3,5$ (Duyarlılık: %81,3, Seçicilik: %85,5), GKS için $\leq 10,5$ (Duyarlılık: %85,4, Seçicilik: %81,2), APACHE II için $\geq 18,5$ (Duyarlılık: %60,4, Seçicilik: %91,3) CCI için $\geq 1,5$ (Duyarlılık: %58,3, Seçicilik: %68,1) olarak tespit edildi.

Tablo 4.6. Nicel Parametrelerin Mortaliteye Yönelik ROC Analizi ve Cut-off Değerleri

	AUC (%95 CI)	Cut-off	P	Sensitivite (%)	Spesifite (%)
Yaş	0,589 (0,482-0,696)	63,5	0,104	%39,6	%81,2
Modifiye Fisher Skalası	0,752 (0,660-0,843)	$\geq 3,5$	<0,001	%75,0	%73,9
WFNS	0,818 (0,739-0,896)	$\geq 4,5$	<0,001	%62,5	%91,3
HHS	0,859 (0,783-0,934)	$\geq 3,5$	<0,001	%81,3	%85,5
GKS	0,887 (0,824-0,950)	$\leq 10,5$	<0,001	%85,4	%81,2
APACHE-II	0,831 (0,757-0,906)	$\geq 18,5$	<0,001	%60,4	%91,3
CCI	0,620 (0,515-0,726)	$\geq 1,5$	0,027	%58,3	%68,1

Kısaltmalar: AUC: Area under curve (eğri altında kalan alan), ROC: Receiver operating characteristic, CI: Confidence Interval (Güven Aralığı), Referans Kategori: sağ kalım grubu, WFNS: World Federation of Neurosurgical Societies HHS: Hunt ve Hess Skalası, GKS: Glasgow Koma Skalası, APACHE II: Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirilmesi-II, CCI: Charlson Komorbidite İndeksi

Cut-off değerleri youden J indeksi baz alınarak belirlenmiştir.



Şekil 4.4. Nicel Parametrelerin Mortaliteye Yönelik ROC Analiz Eğrileri

Kısaltmalar: GKS: Glasgow Koma Skalası, APACHE II: Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirilmesi-II, WFNS: World Federation of Neurosurgical Societies

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda, spontan SAK hastalarında YBÜ mortalitesi %41 tespit edilmiştir. Çalışmamızın sonuçları, başvuru anında hastada bilinç kaybı bulunması, CCI, GKS<8, HHS >2 olmasının, komplikasyon durumunun (Menenjit ve sepsis/septik şok) mortalite ile ilişkili bağımsız risk faktörleri olduğunu göstermiştir.

Spontan SAK hastalarında gelişen teknoloji ve tedavi stratejileri ile son yıllarda hasta sonuçları açısından iyileşme sağlanmış olsa da hala yüksek mortalite ve morbidite ile ilişkilidir. Özellikle genç yaş popülasyonu etkilemesi nedeniyle ekonomik açıdan da olumsuz etkileri mevcuttur [86]. Yapılan çalışmalarda bu hasta grubunda mortalitenin %8,3-66,7 gibi geniş bir aralıkta değiştiği ve hastaneden taburcu olduktan sonra da mortalite riskinin yüksek kalmaya devam ettiği belirtilmiştir [78, 86-88]. Spontan SAK tespit edilen hastaların klinik özelliklerini, genel mortalitesini ve etkileyen faktörleri inceleyen çeşitli çalışmalar bulunmasına rağmen bu hasta grubunda YBÜ sonuçlarının iyileştirilmesi açısından hala belirsizlikler mevcuttur [89-92]. Çalışmamızda tespit ettiğimiz mortalite (%41) son yıllardaki bazı çalışmalarda [93, 94] bildirilen oranlarla benzerlik göstermekle birlikte on yıl öncesi bildirilen oranlardan daha düşüktür [95-97]. Bu farklılığın büyük olasılıkla son yıllarda takip/tedavi alanında kaydedilen ilerlemelerden (Erken agresif anevrizma tedavisi ve birincil kanamanın sonuçlarını hafifletmeyi ve ikincil beyin hasarını önlemeyi veya en aza indirmeyi amaçlayan gelişmiş kritik bakım stratejileri) kaynaklandığı düşünüldü. Ancak, çalışmamızda tespit ettiğimiz mortalite bazı çalışmalarda bildirilen orandan yüksektir [98, 99]. SAK mortalitesinde APACHE II, GKS, HHS, WFNS, Modifiye Fisher Skalası gibi hastalık şiddetini belirlemede kullanılan skorların yüksek olmasının mortaliteyi belirleyen ana etkenler olduğu bilinmektedir [91, 100-102]. Bohnstedt ve Ark. başvuru sırasındaki HHS evresinin hasta sonuçlarının belirlenmesinde birincil prognostik faktör olduğunu bildirmişlerdir [103]. HHS’de beklenen sağkalım oranları evre 1’de %70, evre 2’de %60, evre 3’de %50, evre 4’de %20, evre 5’de %10 civarındadır [74]. Waweru ve Ark.’nın [99] çalışmaya dahil ettiği hasta popülasyonu incelendiğinde hastaların

%8,3'ünün GKS <8, %18,9'unun Modifiye Fisher Skalası evre 4 olup çalışmamıza dahil edilen hastaların %48,4'ü Modifiye Fisher Skalası evre 4, %30,8'i WFNS evre 5, %33,3'ü HHS evre 5, %40,2'si GKS <8 olup hastalık şiddeti daha fazlaydı. YBÜ'de takip edilen spontan SAK hastalarında mortalite ilişkili risk faktörlerinin değerlendirildiği Papadimitriou-Olivgeris ve Ark.'nın çalışmalarındaki hasta popülasyonunun hastalık şiddeti çalışmamızla oldukça benzer olup bildirilen mortalite (%42) de çalışmamızdaki tespit edilen mortalite ile aynıdır [94]. Ayrıca, Spontan SAK bulunan WFNS evre 5 olan 137 hastada mortalitenin değerlendirildiği yakın zamanlı bir çalışmada YBÜ mortalitesinin %55, hastane mortalitesinin %64 olduğu ve hastaların %60'ında beyin ölümü geliştiği belirtilmiştir [104]. Çalışmamızda da mortalite gelişen hasta grubunun büyük çoğunluğunu WFNS evre 5 hastaların oluşturmaktaydı ve WFNS evre 5 olan 30 hastadan 18'inde beyin ölümü tespit edilmiştir. Bu bilgiler ışığında çalışmamızdaki mortalitenin yüksek tespit edilmiş olması çalışmaya dahil edilen hasta popülasyonundaki hastalık şiddetinden kaynaklanan farklılıklar nedeniyle ortaya çıkmış olabileceği muhtemeldir. Anevrizmal SAK hastalarında kullanılan skorlamaların prognostik değerlerinin karşılaştırıldığı yakın zamanlı bir çalışmada WFNS $\geq 3,5$ (%75,9 sensitivite ve %83 spesifite), HHS $\geq 3,5$ (%72,2 sensitivite ve %84,4 spesifite) olmasının kötü prognozu öngörme derecelerinin yüksek olduğu bildirilmiştir [105]. Spontan SAK hastalarında radyolojik skorlamaların prognoz üzerine etkisinin araştırıldığı bir çalışmada ise Modifiye Fisher Skalası evre 4 ve HHS evre 5 olarak sınıflandırılan hastaların mortalite açısından yüksek risk altında olduğu belirtilmiştir [106]. Çalışmamızda da bu çalışmalar ile benzer şekilde WFNS $\geq 4,5$ (%62,5 sensitivite ve %91,3 spesifite), HHS $\geq 3,5$ (%81,3 sensitivite ve %85,5 spesifite), GKS $\leq 10,5$ (%85,4 sensitivite ve %81,2 spesifite), Modifiye Fisher Skala $\geq 3,5$ (%75 sensitivite ve %73,9 spesifite), APACHE II $\geq 18,5$ (%60,4 sensitivite ve %91,3 spesifite) olması mortalite riskinde artışla ilişkilendirilmiş olup HHS>2, GKS<8 durumunun ise mortaliteyi etkilen bağımsız risk faktörleri olduğu tespit edilmiştir. Bulgularımızla benzer şekilde Lantigua ve Ark. da spontan SAK hastalarında yatıştaki APACHE II, GKS ve Modifiye Fisher Skalası skorlarının mortalite için önemli risk faktörleri olduğunu raporlamışlardır [107].

Spontan SAK oluşumunda modifiye edilebilir ve edilemez risk faktörleri bulunur. Modifiye edilebilir risk faktörlerinin başında sigara, alkol kullanımı, hipertansiyon ve diyabetes mellitus bulurken modifiye edilemeyen risk faktörleri arasında ise cinsiyet, genetik faktörler, sistemik romatolojik hastalıklar yer alır [15, 108, 109]. Anevrizma rüptürü için bildirilen risk faktörleri ise hipertansiyon, ileri yaş, büyük anevrizma boyutu, posterior serebral dolaşım anevrizmasıdır [1, 110]. Hipertansiyonun serebral anevrizmaların gelişimi ve rüptürü için önemli bir risk faktörü olduğu ve anevrizmal SAK riskinin yedi kat yüksek olduğu bilinmektedir [111]. Çalışmamızda da daha önceki çalışmalarla uyumlu olarak hastaların %23,9'unda sigara, %5,1'inde alkol kullanımı mevcuttu. Ayrıca, hastaların %64,1'inde ek hastalık olarak hipertansiyon vardı ve hastaların büyük çoğunluğu (%57,2) YBÜ yatışı sırasında hipertansifti (SKB 140 mmHg ve üstü). SAK gelişimi ile hipertansiyon arasındaki iyi bilinen ilişkiye rağmen, SAK'ın akut fazı sırasındaki kan basıncı değişikliklerinin prognoz üzerine etkisi henüz netlik kazanmamıştır. Rosentgart ve Ark. [112] başvuru sırasındaki yüksek SKB'nin bağımsız bir prognostik faktör olduğunu, Gomis ve Ark. [113] ise SKB ile SAK hastalarının prognozu arasında bir ilişkisi olmadığını belirtmişlerdir. Çalışmamızda da hastaların YBÜ yatışı sırasındaki SKB'nin mortalite üzerine anlamlı bir etkisi tespit edilmemiştir. Spontan SAK'ın en yüksek görülme sıklığı 5.-6. dekatlardır ve cinsiyetin de sıklıkla spontan SAK için bir risk faktörü olduğu belirtilmektedir [1]. Birçok çalışmada kadınların erkeklerden daha fazla SAK riski altında olduğuna inanılmaktadır [86, 114, 115]. Vlak ve Ark.'nın [116] 21 ülkeden 94.912 hastayı dahil ettikleri sistematik derleme ve metaanalizinde bu cinsiyet farklılığının özellikle 50 yaşından sonra kadınlarda östrojen yokluğu ve menopoz sonrası kollajen azalmasıyla ilişkili olarak ortaya çıktığını, de Rooij ve Ark. [117] ise cinsiyet farklılıklarının 55 yaşında başladığını belirtmişlerdir. Spontan SAK üzerinde cinsiyet ve yaşın etkilerinin incelendiği 124.234 hastanın dahil edildiği yakın zamanlı bir çalışmada ise erkeklerde kadınlara göre genel olarak daha yüksek SAK insidansı tespit edilmiştir [118]. Çalışmamızdaki hasta popülasyonumuzun %55,6'sını erkekler, %44,4'ünü kadınlar oluşturmaktaydı. Çalışmamızın bu bulgusu Harrison ve Ark.'nın [118] bulgularıyla örtüşmekle birlikte literatürdeki mevcut bazı çalışmalar [78, 119, 120] ile örtüşmemiştir.

Çalışma popülasyonumuzun ortalama yaşı $54,9 \pm 15,1$ olup cinsiyetler arasındaki yaş ortalaması (Kadın hastaların yaş ortalaması $50,8 \pm 5,4$, erkek hastaların yaş ortalamasının ise $57,8 \pm 4,3$) göz önüne alındığında diğer çalışmalarda mevcut olan kadın hasta sayısındaki baskınlığın neden çalışmamızda tespit edilemediği anlaşılmaktadır. Yaşın ve cinsiyetin hasta sonuçları üzerine olan etkisi tartışmalı olup bazı çalışmalar [121, 122] artan yaşın ve erkek cinsiyetin kötü prognozla ilişkili olduğunu bildirmekte bazıları [103, 113] ise prognostik değeri olmadığını öne sürmektedir. Çalışmamızda mortalite gelişen hasta grubu ile sağkalım sağlanan hasta grubu arasında ortalama yaş ve cinsiyet dağılımı benzer tespit edilmiş olup mortalite üzerine anlamlı bir etkisi saptanmamıştır.

Spontan SAK hastalarının en sık başvuru semptomunun baş ağrısı ve bilinç kaybı olduğu bilinmektedir [123, 124]. Dahası başlangıçta bilinç kaybının bulunmasının ciddi kanamanın önemli bir göstergesi ve prognostik değeri olduğu daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir [119, 125]. Benzer şekilde Lantigua ve Ark.'nın spontan SAK tanılı hastalarda hastane içi mortalitenin nedenlerinin ve mekanizmasının değerlendirildiği 1200 hastayı içeren çalışmalarında bilinç kaybı ile başvurunun mortaliteyi etkileyen ana faktör olduğunu sonucuna varılmıştır [107]. Çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak hastalarımızın en yaygın başvuru semptomları baş ağrısı (%76,1) ve bilinç kaybı (%32,5) olup mortalite gelişen hasta grubunda bilinç kaybı ile başvuru daha sık, baş ağrısı ile başvuru daha az sıklıkta tespit edilmiştir. Ayrıca, tek değişkenli regresyon analizinde bilinç kaybının mortalitede 5,97 kat artışa neden olarak mortaliteyi etkileyen bağımsız bir risk faktörü olduğu görülmüştür.

Spontan SAK'a neden olan en yaygın etkenin rüptüre intrakraniyal anevrizmaların olduğu iyi bilinmekle birlikte merkezler arasında bildirilen insidanslar çeşitlilik göstermektedir. Genel olarak literatürde batıdan bildirilen oranlar daha yüksek iken diğer bölgelerden bildirilen insidanslar daha düşüktür. Ramnarayan ve Ark. Güney Hindistan'da SAK hastalarında anevrizmanın %35,4'ünde etiyolojide yer aldığı ve anevrizma insidansının coğrafi farklılıklar gösterebileceğini belirtmişlerdir [10]. SAK etiyolojisinin 6368 hastaya dayanarak incelendiği Amerika'dan bir çalışmada ise hastaların %54'ünde en az bir anevrizma ve %6'sında arteriyovenöz malformasyon bulunduğunu raporlanmıştır

[126]. Yunanistan'dan bir çalışmada ise spontan SAK hastalarının %71'inde anevrizma tespit edildiğini bildirilmiştir [94]. Spontan SAK hastalarında hasta sonuçlarının incelendiği Türkiye'den çalışmalarda Özdemir ve Ark. [127] hastaların %72,7'sinde, Pehlivanlar Küçük ve Ark. [93] ise hastaların %91,3'ünde anevrizmaların SAK etiyojisinden sorumlu olduğunu belirtmişlerdir. Yine Türkiye'deki SAK insidansının incelendiği bir çalışmada ise spontan SAK hastalarında %78,5'inde anevrizmaların tespit edildiği belirtilmiştir [128]. Çalışmamızda da anjiyografik incelemede hastaların 72(%61,5)'sinde anjiyografi pozitif (%55,5 anevrizmatik ve %6 arteriovenöz malformasyon) saptanmış olup mortalite gelişen hasta grubunda anjiyografi pozitif oranı daha yüksekti. Çalışmamızda anevrizmatik SAK oranı genel olarak Türkiye'den bildirilen oranlara kıyasla daha düşük tespit edilmiş olmakla birlikte yine de spontan SAK'a neden olan en sık etiyojidi. Ayrıca, anevrizmal SAK hastalarının anevrizma dışı SAK hastalarına kıyasla daha kötü klinik seyir gösterdiği bilinmektedir [129, 130]. Bu durum da göz önüne alındığında çalışmamızın bulguları literatürdeki bildirilen verilerle örtüşmektedir.

Çalışmamızda spontan SAK ilişkili en yaygın tespit edilen komplikasyonlar vazospazm (%38,5), hiponatremi (%35,9), hidrocefali (%32,5), DCI (%30,8) olup YBÜ ilişkili en sık tespit edilen komplikasyonlar ise sepsis/septik şok (%40,2) ve VIP (%38,5) olmuştur. Mortalite gelişen hasta grubunda ise hidrocefali, DCI, hipernatremi, menenjit, VIP ve sepsis/septik şok komplikasyonları anlamlı şekilde daha yüksek gelişmiş olup menenjit ve septik/şok mortalite için bağımsız risk faktörü olarak tespit edilmiştir. Spontan SAK, birden fazla nörolojik hasar ve sistemik organ disfonksiyonunu içerebilen karmaşık bir hastalık olduğundan tıbbi komplikasyonlar özellikle hastalığın şiddetli olduğu spontan SAK hastalarında sıklıkla görülür ve sonuçlar üzerinde önemli bir etkiye sahiptir [1]. Menenjit, VIP gibi enfektif komplikasyonların kötü sonuçlara katkıda bulunan bir faktör olduğu bilinmektedir [5, 131]. Spontan SAK hastalarında nozokomiyal enfeksiyöz komplikasyonların prevalansını, risk faktörlerini ve hasta sonuçları üzerindeki etkisinin değerlendirildiği bir çalışmada en sık görülen enfeksiyonun pnömoni olduğu ve menenjit/ventirikülitin ise %5 oranında görüldüğü bildirilmiş ve bu enfeksiyonların hem hastane yatış süresini

uzattığı hem de mortalitenin bu hasta grubunda daha fazla geliştiği raporlanmıştır [132]. Çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak hastaların %7,7'sinde menenjit geliştiğini ve bu hasta grubunda mortalitenin 13,6 kat arttığını tespit ettik. İntrakranial işlem sonrası menenjit ilişkili risk faktörlerinin incelendiği çalışmalarda EVD, LD ve büyük kraniektominin menenjit gelişimi ile ilişkili bağımsız risk faktörleri olduğu belirtilmiştir [133]. Çalışmamızda da hastaların %27,4'ünde dekompresif kraniektomi, %53'ünde EVD, %40,2'sinde lomber drenaj ihtiyacı gelişmiş olup hastalarımızın menenjit açısından risk altında olduğu aşıkârdır. Mekanik ventilatörde ve YBÜ'de kalış süresi uzadıkça enfektif komplikasyonların arttığı uzun yıllardır kabul görmüş bir geçektir. Şiddetli SAK hastalarında YBÜ'deki sepsis durumunun değerlendirildiği bir çalışmada hastaların ortalama YBÜ kalış süresi 17 ($\pm 17,3$) gün olup %79,3'ünde sepsis tespit edilmiştir [134]. Çalışmamızda hastalarımızın mekanik ventilatörde (14,1 ± 22 gün) ve YBÜ'de kalış süresi kalış süresi (17,8 $\pm 22,3$ gün) dikkate alındığında sepsis/septik şok gelişme oranı (%40,2) beklenenin dışında değildir. Ayrıca, sepsis/septik şok ve VİP'in her birinin %50'ye varan vaka ölüm oranları taşıdığı ve bu komplikasyonların geliştiği genel YBÜ hastalarında mortalitenin gelişmeyen hasta grubuna göre daha yüksek olduğu da göz önüne alındığında çalışmamızın sonuçları şaşırtıcı değildir [135-138]

Bu çalışmanın bazı kısıtlamaları bulunmaktadır. Birincisi; çalışmamız hastane veri tabanı sistemlerinden kaydedilen verilere dayanan retrospektif bir çalışmaydı ve çalışmamızın sonucunu etkilemiş olabilecek birçok faktör olabilir. İkinci olarak, sadece YBÜ sonuçları değerlendirilmiştir ve uzun dönem nörolojik durum ve mortalite bilinmemektedir. Üçüncüsü çalışmanın retrospektif doğası nedeniyle tüm verilere ulaşamadığından mortalite üzerinde etkisi olabilecek tüm faktörler değerlendirilememiştir. Son olarak, bu araştırmanın tek bir merkezde gerçekleştirilmiş olması, spontan SAK vakalarının kesin sayılarına ilişkin bilgilerimizi ve diğer merkezlere uygulanabilirliği kısıtlamaktadır.

6. SONUÇ

Çalışmamız, spontan SAK hastalarının YBÜ sonuçlarını değerlendiren az sayıdaki çalışmadan biridir. Spontan SAK hastalarının klinik takibi ve tedavisi için algoritmalar üretilmiş olsa da YBÜ gerektiren kritik hastalarda mortalite ve mortalite ile ilişkili faktörler tam olarak bilinmemektedir. Bu çalışma ile spontan SAK'ın YBÜ mortalitesinin yüksek olduğu ve başvuru anında hastada bilinç kaybı bulunması, CCI, GKS<8, HHS >2 olmasının, komplikasyon durumunun (Menenjit ve sepsis/Septik şok) mortalite ile ilişkili bağımsız risk faktörleri olduğu anlaşılmıştır. Daha geniş örneklemler ve çok merkezli çalışmalarla mortalite ilişkili faktörlerinin belirlenmesi ve analiz edilmesi daha güvenilir sonuçlar vererek literatüre katkı sağlayacaktır.

7. ÖZET

Yoğun Bakım Ünitesinde Spontan Subaraknoid Kanama ile Takip Edilen Hastalarda Mortaliteye Etki Eden Faktörlerin Retrospektif Analizi

Giriş: Subaraknoid kanama (SAK) yüksek mortalite ve morbiditeye yol açan tedavi maaliyeti yüksek olan bir hastalıktır. Spontan SAK'lı hastaların yoğun bakım ünitesindeki takip ve tedavi süreci yönetimi ile bilginiz genel olarak hala eksiktir. Bu sürecinin daha iyi yönetilebilmesi; hastalığa ait morbiditenin ve mortalitenin önlemesi açısından büyük öneme sahiptir. Bu çalışmanın amacı, yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) takip edilen spontan SAK hastalarının demografik/klinik özelliklerini ve mortalitesini etkileyen faktörleri belirlemektir.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma, 01 Ocak 2019 ile 31 Aralık 2023 tarihleri arasında YBÜ'de takip edilen spontan SAK tanılı hastaların dahil edildiği retrospektif bir kohort çalışması olarak tasarlanmıştır. Hastaların verileri hasta izlem dosyaları ve hastane bilgi sistemi veri tabanından elde edilmiştir. Hastaların demografik, spontan SAK'a neden olan tanıları, anevrizmanın yeri ve boyutu, başvuru semptomları, risk faktörleri, spontan SAK'a yönelik uygulanan işlemler YBÜ yatışı sırasındaki hastalık şiddet skorları, gelişen komplikasyonlar, mekanik ventilasyonda ve YBÜ'de kalış süresi kaydedilmiştir. Hastalar YBÜ sürecinin sonlanım durumuna göre sağkalım ve mortalite gelişenler olmak üzere iki gruba ayrılarak değerlendirilmiştir. Mortalite sebepleri ve beyin ölümü gelişme durumu da kaydedilmiştir.

Bulgular: Toplamda spontan SAK tanısı bulunan 117 hastanın verileri analiz edilmiştir. Mortalite %41 tespit edildi. Hastaların yaş ortalaması $54,9 \pm 15,1$ olup büyük çoğunluğunu (%58,1) 50 yaş ve üzeriydi. Hastaların büyük çoğunluğunda (%64,1) ek hastalık olarak hipertansiyon mevcuttu ve YBÜ yatışı sırasında hastaların %57,2'si hipertansifti. Mortalite gelişen hasta grubunda baş ağrısı ile başvuru daha düşük, bilinç kaybı ile başvuru anlamlı şekilde daha yüksekti. Hastaların 65 (%55,6)'inde anevrizma tespit edildi. Mortalite gelişen

hasta grubunda GKS skoru düşük, Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirilmesi-II (APACHE II), World Federation of Neurosurgical Societies (WFNS), Hunt ve Hess Skalası (HHS) ve Modifiye Fisher Skalası skorları daha yüksekti. YBÜ takibinde 38 (%32,5) hastada hidrocefali, 36 hastada (%30,8) ‘‘Delayed Cerebral Injury’’ (DCI), 30 hastada (%25,6) hipernatremi ve bu hasta grubunda mortalite daha yüksekti. YBÜ takibi sırasında 82 (%70) hastada mekanik ventilasyon ihtiyacı gelişti. Hastaların YBÜ ortalama kalış süresi $17,8 \pm 22,3$ gün olup mortalite gelişen hasta grubunda daha uzundu. Mortalitenin en sık nedeni enfektif komplikasyonlardı. Lojistik regresyon analizinde başvuru anında bilinç kaybı bulunması, Charlson Komorbidite İndeksi (CCI), $GKS < 8$, $HHS > 2$ olması, menenjit ve sepsis durumunun gelişmesi mortalite ile ilişkili bağımsız risk faktörleri olarak tespit edildi.

Sonuç: Çalışmamızda, spontan SAK hastalarında YBÜ mortalitesi %41 tespit edilmiştir. Çalışmamızın sonuçları, başvuru anında hastada bilinç kaybı bulunması, CCI, $GKS < 8$, $HHS > 2$ olmasının, komplikasyon durumunun (Menenjit ve sepsis/septik şok) mortalite ile ilişkili bağımsız risk faktörleri olduğunu göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: Spontan subaraknoid kanama, yoğun bakım, mortalite

8. ABSTRACT

In the Intensive Care Unit In Patients Followed with Spontaneous Subarachnoid Hemorrhage Factors Affecting Mortality Retrospective Analysis

Introduction: Subarachnoid hemorrhage (SAH) is a high mortality and morbidity disease with high treatment costs. Our knowledge about the management of the follow-up and treatment process of patients with spontaneous SAH in the intensive care unit (ICU) is still lacking in general. Better management of this process is of great importance in terms of preventing morbidity and mortality related to the disease. The aim of this study was to determine the demographic/clinical characteristics and factors affecting the mortality of spontaneous SAH patients followed up in ICU.

Materials and Methods: This study was designed as a retrospective cohort study including patients with spontaneous SAH who were followed up in the ICU between January 01, 2019 and December 31, 2023. Data were obtained from patient follow-up files and hospital information system database. Demographic data, diagnosis leading to spontaneous SAH, location and size of the aneurysm, presenting symptoms, risk factors, procedures performed for spontaneous SAH, disease severity scores during ICU hospitalization, complications, duration of mechanical ventilation and ICU stay were recorded. Patients were divided into two groups according to the outcome of the ICU process: survival and those who developed mortality. The causes of mortality and brain death were also recorded.

Results: In total, data of 117 patients with spontaneous SAH were analyzed. Mortality rate was 41%. The mean age of the patients was $54,9 \pm 15,1$ years and the majority (58,1%) were 50 years and older. The majority of patients (64,1%) had hypertension as a comorbidity and 57,2% of patients were

hypertensive during ICU hospitalization. In the group of patients with mortality, admission with headache was lower and admission with loss of consciousness was significantly higher. Aneurysms were detected in 65 (55.6%) of the patients. The GCS score was lower, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation-II (APACHE-II), World Federation of Neurosurgical Societies (WFNS), Hunt and Hess Scale (HHS) and Modified Fisher Scale scores were higher in the mortality group. During ICU follow-up, 38 (32,5%) patients had hydrocephalus, 36 (30,8%) had Delayed Cerebral Injury (DCI), 30 (25,6%) had hypernatremia and mortality was higher in this patient group. During ICU follow-up, 82 (70%) patients required mechanical ventilation. The mean ICU length of stay was $17,8 \pm 22,3$ days and was longer in the mortality group. The most common cause of mortality was infective complications. In logistic regression analysis, loss of consciousness at admission, Charlson Comorbidity Index (CCI), $GCS < 8$, $HHS > 2$, meningitis and sepsis were found to be independent risk factors associated with mortality.

Conclusion: In our study, ICU mortality in patients with spontaneous SAH was 41%. The results of our study showed that loss of consciousness, CCI, $GCS < 8$, $HHS > 2$, and complication status (meningitis and sepsis/septic shock) were independent risk factors associated with mortality.

9. KAYNAKLAR

1. Claassen, J. and S. Park, Spontaneous subarachnoid haemorrhage. *The Lancet*, 2022. 400(10355): p. 846-862.
2. Rincon, F., R.H. Rossenwasser, and A. Dumont, The epidemiology of admissions of nontraumatic subarachnoid hemorrhage in the United States. *Neurosurgery*, 2013. 73(2): p. 217-22; discussion 212-3.
3. Koshy, L., et al., Risk factors for aneurysmal subarachnoid hemorrhage in an Indian population. *Cerebrovasc Dis*, 2010. 29(3): p. 268-74.
4. Go, A.S., et al., Heart disease and stroke statistics--2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*, 2014. 129(3): p. e28-e292.
5. Hammer, A., et al., Impact of Complications and Comorbidities on the Intensive Care Length of Stay after Aneurysmal Subarachnoid Haemorrhage. *Sci Rep*, 2020. 10(1): p. 6228.
6. Koester, S.W., et al., Propensity-adjusted analysis of ultra-early aneurysmal subarachnoid hemorrhage treatment and patient outcomes. *Acta Neurochir (Wien)*, 2023. 165(4): p. 993-1000.
7. Lu, J., et al., Timing of operation for poor-grade aneurysmal subarachnoid hemorrhage: Relationship with delayed cerebral ischemia and poor prognosis. *CNS Neurosci Ther*, 2023. 29(4): p. 1120-1128.
8. Phillips, T.J., et al., Does treatment of ruptured intracranial aneurysms within 24 hours improve clinical outcome? *Stroke*, 2011. 42(7): p. 1936-45.
9. Hoh, B.L., et al., 2023 Guideline for the Management of Patients With Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 2023. 54(7): p. e314-e370.
10. Ramnarayan, R., D. Anto, and J. Alapatt, Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Geography has a Role. *Asian J Neurosurg*, 2018. 13(3): p. 669-673.
11. ZIU, E. and M. SUHEB, Subarachnoid Hemorrhage. 2023, StatPearls [Internet].

12. Boling, B. and T.R. Groves, Management of Subarachnoid Hemorrhage. Crit Care Nurse, 2019. 39(5): p. 58-67.
13. BINATLI, Ö.A., et al., SPONTAN SUBARAKNOİD KANAMALAR: 273 OLGULUK RETROSPEKTİF ÇALIŞMA. Journal of Turkish Cerebrovascular Diseases, 2008.
14. Skalski, M. 2024 [cited 2024; Available from: <https://radiopaedia.org/users/docskalski?lang=us>.
15. Ganaw, A.E.A., et al., Management of Subarachnoid Hemorrhage, ed. A.E.A. Ganaw, et al. 2022, qatar.
16. Ohashi, S.N., et al., Role of Inflammatory Processes in Hemorrhagic Stroke. Stroke, 2023. 54(2): p. 605-619.
17. Sanicola, H.W., et al., Pathophysiology, Management, and Therapeutics in Subarachnoid Hemorrhage and Delayed Cerebral Ischemia: An Overview. Pathophysiology, 2023. 30(3): p. 420-442.
18. Reith, W. and U. Yilmaz, [New treatment options for subarachnoid hemorrhage]. Radiologe, 2020. 60(4): p. 301-302.
19. Ahn, S.H., et al., The Subarachnoid Hemorrhage Early Brain Edema Score Predicts Delayed Cerebral Ischemia and Clinical Outcomes. Neurosurgery, 2018. 83(1): p. 137-145.
20. Rass, V. and R. Helbok, Early Brain Injury After Poor-Grade Subarachnoid Hemorrhage. Curr Neurol Neurosci Rep, 2019. 19(10): p. 78.
21. Abraham, M.K. and W.W. Chang, Subarachnoid Hemorrhage. Emerg Med Clin North Am, 2016. 34(4): p. 901-916.
22. Cahill, W.J., J.H. Calvert, and J.H. Zhang, Mechanisms of early brain injury after subarachnoid hemorrhage. Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism, 2006. 26(11): p. 1341-1353.
23. Lauzier, D.C., et al., Early brain injury after subarachnoid hemorrhage: incidence and mechanisms. Stroke, 2023. 54(5): p. 1426-1440.
24. Schwarting, J., et al., Role of Pial Microvasospasms and Leukocyte Plugging for Parenchymal Perfusion after Subarachnoid Hemorrhage

- Assessed by In Vivo Multi-Photon Microscopy. *Int J Mol Sci*, 2021. 22(16).
25. Tawk, R.G., et al., Diagnosis and Treatment of Unruptured Intracranial Aneurysms and Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Mayo Clin Proc*, 2021. 96(7): p. 1970-2000.
 26. Haddad-Tóvolli, R., et al., Development and Function of the Blood-Brain Barrier in the Context of Metabolic Control. *Front Neurosci*, 2017. 11: p. 224.
 27. KAPAPA, T. and R. KÖNIG, SPONTANEOUS SUBARACHNOID HAEMORRHAGE WELL-KNOWN AND NEW APPROACHES. 2017, Nova Science Publishers, Inc.
 28. Wolman, D.N., A.M. Moraff, and J.J. Heit, Anatomy of the Intracranial Arteries: The Internal Carotid Artery. *Neuroimaging Clin N Am*, 2022. 32(3): p. 603-615.
 29. Patel, N.P., L. Rinaldo, and G. Lanzino, Circle of Willis. *Mayo Clin Proc*, 2024. 99(4): p. 677-678.
 30. ROSNER, J., V. EDDY, and F. LIU, Neuroanatomy, Circle of Willis, StatPearls, Editor. 2023.
 31. Seunggu Han, M.D.W.b.J.J.o.M., 2020, What is the circle of Willis? 2020, MEDICALNEWSTODAY.
 32. Piazza, G., Cerebral venous thrombosis. *Circulation*, 2012. 125(13): p. 1704-9.
 33. ERDOGAN, H., et al., Beyinin Lenfatik Drenaj ve Protein Eliminasyon Yetmezliğine Bağlı Arteriyopatileri. *DergiPark*.
 34. NUR, İ. and W. Perez, Glymphatic structure and morphological features of the Brain. *Journal of Morphological Sciences*, 2021. 38.
 35. Aspelund, A., et al., A dural lymphatic vascular system that drains brain interstitial fluid and macromolecules. *J Exp Med*, 2015. 212(7): p. 991-9.
 36. Bhattacharjee, S., et al., Subarachnoid hemorrhage and hydrocephalus. *Neurology India*, 2021. 69(Suppl 2): p. S429-S433.

37. Shapey, J., A. Toma, and S.R. Saeed, Physiology of cerebrospinal fluid circulation. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*, 2019. 27(5): p. 326-333.
38. Pollay, M., The function and structure of the cerebrospinal fluid outflow system. *Cerebrospinal Fluid Res*, 2010. 7: p. 9.
39. Shahan, B., E.Y. Choi, and G. Nieves, Cerebrospinal Fluid Analysis. *Am Fam Physician*, 2021. 103(7): p. 422-428.
40. Daneman, R. and A. Prat, The blood-brain barrier. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2015. 7(1): p. a020412.
41. Alahmari, A., Blood-Brain Barrier Overview: Structural and Functional Correlation. *Neural Plast*, 2021. 2021: p. 6564585.
42. Alsbrook, D.L., et al., Neuroinflammation in Acute Ischemic and Hemorrhagic Stroke. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2023. 23(8): p. 407-431.
43. Xia, C., et al., Trends in the incidence of spontaneous subarachnoid hemorrhages in the United States, 2007–2017. *Neurology*, 2023. 100(2): p. e123-e132.
44. Etminan, N., et al., Worldwide Incidence of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage According to Region, Time Period, Blood Pressure, and Smoking Prevalence in the Population: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Neurol*, 2019. 76(5): p. 588-597.
45. Raya, A.K. and M.N. Diringer, Treatment of subarachnoid hemorrhage. *Critical care clinics*, 2014. 30(4): p. 719-733.
46. Starke, R.M., et al., Cigarette Smoke Initiates Oxidative Stress-Induced Cellular Phenotypic Modulation Leading to Cerebral Aneurysm Pathogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2018. 38(3): p. 610-621.
47. Karhunen, V., et al., Modifiable Risk Factors for Intracranial Aneurysm and Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Mendelian Randomization Study. *J Am Heart Assoc*, 2021. 10(22): p. e022277.
48. Inci, S. and R.F. Spetzler, Intracranial aneurysms and arterial hypertension: a review and hypothesis. *Surg Neurol*, 2000. 53(6): p. 530-40; discussion 540-2.

49. Bau, P.F., et al., Alcohol consumption, cardiovascular health, and endothelial function markers. *Alcohol*, 2007. 41(7): p. 479-88.
50. Martin-Schild, S., et al., Intracerebral hemorrhage in cocaine users. *Stroke*, 2010. 41(4): p. 680-4.
51. Behrouz, R., et al., Cannabis Use and Outcomes in Patients With Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke*, 2016. 47(5): p. 1371-3.
52. Yan, T., et al., Intracranial aneurysm formation in type-one diabetes rats. *PLoS One*, 2013. 8(7): p. e67949.
53. D'Souza, S., Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *J Neurosurg Anesthesiol*, 2015. 27(3): p. 222-40.
54. Said, M., et al., Comparing radiographic scores for prediction of complications and outcome of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: Which performs best? *Eur J Neurol*, 2023. 30(3): p. 659-670.
55. Sharma, R. Modified Fisher scale. 2024; Available from: <https://radiopaedia.org/articles/modified-fisher-scale>.
56. Buruma, O.J., et al., Blood-stained cerebrospinal fluid: traumatic puncture or haemorrhage? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1981. 44(2): p. 144-7.
57. <https://radiologykey.com/aneurysmal-subarachnoid-hemorrhage-3/>. ica aneurysm. 2019; Available from: <https://radiologykey.com/aneurysmal-subarachnoid-hemorrhage-3/>.
58. Choi, K.S., et al., Seizures and Epilepsy following Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage : Incidence and Risk Factors. *J Korean Neurosurg Soc*, 2009. 46(2): p. 93-8.
59. Dmytriw, A.A., et al., Use of Antiepileptic Drugs in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Can J Neurol Sci*, 2019. 46(4): p. 423-429.
60. Naidech, A.M., et al., Phenytoin exposure is associated with functional and cognitive disability after subarachnoid hemorrhage. *Stroke*, 2005. 36(3): p. 583-7.
61. Carlson, A.P., et al., Nimodipine Reappraised: An Old Drug With a Future. *Curr Neuropharmacol*, 2020. 18(1): p. 65-82.

62. Baharoglu, M.I., et al., Antifibrinolytic therapy for aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2013(8).
63. Broessner, G., et al., Influence of prophylactic, endovascularly based normothermia on inflammation in patients with severe cerebrovascular disease: a prospective, randomized trial. *Stroke*, 2010. 41(12): p. 2969-72.
64. Kim, D.Y., et al., Feasibility of Prompt Lumbar Drainage in Patients with Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *World Neurosurg*, 2023. 175: p. e1032-e1040.
65. Wolf, S., et al., Effectiveness of Lumbar Cerebrospinal Fluid Drain Among Patients With Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*, 2023. 80(8): p. 833-842.
66. Muralidharan, R., External ventricular drains: Management and complications. *Surg Neurol Int*, 2015. 6(Suppl 6): p. S271-4.
67. carers., D.b.T.R.C.s.H.C.W.a.N.D.W.a.t.i.o.R.c.a. ekstraventrikuler drenaj. 2021; Available from: https://www.rch.org.au/kidsinfo/fact_sheets/External_Ventricular_Drains/.
68. Ali, A., et al., Patient-Reported Outcome for Endovascular Treatment versus Microsurgical Clipping in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *World Neurosurg*, 2021. 155: p. e695-e703.
69. thevisualmd. treatment. 2024; Available from: <https://shelbycountyreporter.storymd.com/journal/rjygrzaiyj-cerebral-aneurysm>.
70. Varelas, P.N., et al., The impact of a neuro-intensivist on patients with stroke admitted to a neurosciences intensive care unit. *Neurocrit Care*, 2008. 9(3): p. 293-9.
71. Osgood, M.L., Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Review of the Pathophysiology and Management Strategies. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2021. 21(9): p. 50.
72. Pickard, J.D., et al., Effect of oral nimodipine on cerebral infarction and outcome after subarachnoid haemorrhage: British aneurysm nimodipine trial. *Bmj*, 1989. 298(6674): p. 636-42.

73. Zhao, L.H., et al., Use of Dexmedetomidine for Prophylactic Analgesia and Sedation in Patients With Delayed Extubation After Craniotomy: A Randomized Controlled Trial. *J Neurosurg Anesthesiol*, 2017. 29(2): p. 132-139.
74. Hunt, W.E. and R.M. Hess, Surgical risk as related to time of intervention in the repair of intracranial aneurysms. *J Neurosurg*, 1968. 28(1): p. 14-20.
75. Fisher, C.M., J.P. Kistler, and J.M. Davis, Relation of Cerebral Vasospasm to Subarachnoid Hemorrhage Visualized by Computerized Tomographic Scanning. *Neurosurgery*, 1980. 6(1): p. 1-9.
76. Teasdale, G.M., et al., A universal subarachnoid hemorrhage scale: report of a committee of the World Federation of Neurosurgical Societies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1988. 51(11): p. 1457.
77. Kimberly, H.H., et al., Correlation of optic nerve sheath diameter with direct measurement of intracranial pressure. *Acad Emerg Med*, 2008. 15(2): p. 201-4.
78. Stienen, M.N., et al., Predictors of In-Hospital Death After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Analysis of a Nationwide Database (Swiss SOS [Swiss Study on Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage]). *Stroke*, 2018. 49(2): p. 333-340.
79. Samagh, N., H. Bhagat, and K. Jangra, Monitoring cerebral vasospasm: How much can we rely on transcranial Doppler. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*, 2019. 35(1): p. 12-18.
80. Shah, V.A., L.F. Gonzalez, and J.I. Suarez, Therapies for Delayed Cerebral Ischemia in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Neurocrit Care*, 2023. 39(1): p. 36-50.
81. Reichert, M.C., E.A. Medeiros, and F.A. Ferraz, Hospital-acquired meningitis in patients undergoing craniotomy: incidence, evolution, and risk factors. *Am J Infect Control*, 2002. 30(3): p. 158-64.
82. Tunkel, A.R., et al., 2017 Infectious Diseases Society of America's Clinical Practice Guidelines for Healthcare-Associated Ventriculitis and Meningitis. *Clin Infect Dis*, 2017. 64(6): p. e34-e65.

83. Hernandez Ortiz, O.H., et al., Development of a prediction rule for diagnosing postoperative meningitis: a cross-sectional study. *J Neurosurg*, 2018. 128(1): p. 262-271.
84. US Centers for Disease Control and Prevention, N.H.S.N. Pneumonia (ventilator-associated [VAP] and nonventilator-associated pneumonia [PNEU]). 2024; Available from: <https://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/6pscvapcurrent.pdf>.
85. Singer, M., et al., The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*, 2016. 315(8): p. 801-10.
86. Nieuwkamp, D.J., et al., Changes in case fatality of aneurysmal subarachnoid haemorrhage over time, according to age, sex, and region: a meta-analysis. *Lancet Neurol*, 2009. 8(7): p. 635-42.
87. Vergouwen, M.D., et al., Time trends in causes of death after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A hospital-based study. *Neurology*, 2016. 86(1): p. 59-63.
88. Lovelock, C.E., G.J. Rinkel, and P.M. Rothwell, Time trends in outcome of subarachnoid hemorrhage: Population-based study and systematic review. *Neurology*, 2010. 74(19): p. 1494-501.
89. Molyneux, A.J., et al., Risk of recurrent subarachnoid haemorrhage, death, or dependence and standardised mortality ratios after clipping or coiling of an intracranial aneurysm in the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT): long-term follow-up. *Lancet Neurol*, 2009. 8(5): p. 427-33.
90. Lindgren, A., et al., Outcome After Clipping and Coiling for Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage in Clinical Practice in Europe, USA, and Australia. *Neurosurgery*, 2019. 84(5): p. 1019-1027.
91. Mourelo-Fariña, M., S. Pértiga, and R. Galeiras, A Model for Prediction of In-Hospital Mortality in Patients with Subarachnoid Hemorrhage. *Neurocrit Care*, 2021. 34(2): p. 508-518.
92. Hua, X., et al., Survival, Dependency, and Health-Related Quality of Life in Patients With Ruptured Intracranial Aneurysm: 10-Year Follow-up of the United Kingdom Cohort of the International Subarachnoid Aneurysm Trial. *Neurosurgery*, 2021. 88(2): p. 252-260.

93. KÜÇÜK, M.P., Short-term Results of Patients with Spontaneous Subarachnoid Hemorrhage in Intensive Care Unit: Single-center Experience. *TURKISH JOURNAL OF INTENSIVE CARE-TURK YOGUN BAKIM DERGISI*, 2021.
94. Papadimitriou-Olivgeris, M., et al., Fatores de risco para mortalidade após hemorragia subaracnoidea: estudo observacional retrospectivo. *Brazilian Journal of Anesthesiology*, 2019. 69(5): p. 448-454.
95. Keris, V., et al., Aneurysmal subarachnoid hemorrhage in Baltic population: experience from Latvia (1996-2000). *Eur J Neurol*, 2002. 9(6): p. 601-7.
96. Vemmos, K.N., et al., Prognosis of stroke in the south of Greece: 1 year mortality, functional outcome and its determinants: the Arcadia Stroke Registry. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2000. 69(5): p. 595-600.
97. Truelsen, T., et al., Changes in subarachnoid hemorrhage mortality, incidence, and case fatality in New Zealand between 1981-1983 and 1991-1993. *Stroke*, 1998. 29(11): p. 2298-303.
98. Post, R., et al., Short-term tranexamic acid treatment reduces in-hospital mortality in aneurysmal sub-arachnoid hemorrhage: A multicenter comparison study. *PLoS One*, 2019. 14(2): p. e0211868.
99. Waweru, P. and S.M. Gatimu, Mortality and functional outcomes after a spontaneous subarachnoid haemorrhage: a retrospective multicentre cross-sectional study in Kenya. *Plos one*, 2019. 14(6): p. e0217832.
100. Pedraza, S. and J. Méndez-Méndez, [The prognostic value of computerized tomography in acute aneurysmal subarachnoid haemorrhages]. *Rev Neurol*, 2004. 39(4): p. 359-63.
101. Rosen, D.S. and R.L. Macdonald, Grading of subarachnoid hemorrhage: modification of the world World Federation of Neurosurgical Societies scale on the basis of data for a large series of patients. *Neurosurgery*, 2004. 54(3): p. 566-75; discussion 575-6.
102. Park, S.K., et al., Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II and Simplified Acute Physiology Score II in predicting hospital mortality of neurosurgical intensive care unit patients. *J Korean Med Sci*, 2009. 24(3): p. 420-6.

103. Bohnstedt, B.N., et al., Outcomes for clip ligation and hematoma evacuation associated with 102 patients with ruptured middle cerebral artery aneurysms. *World Neurosurg*, 2013. 80(3-4): p. 335-41.
104. Ojha, M., et al., Outcomes following grade V subarachnoid haemorrhage: A single-centre retrospective study. *Anaesth Intensive Care*, 2020. 48(4): p. 289-296.
105. Nguyen, T.A., et al., Validation of the accuracy of the modified World Federation of Neurosurgical Societies subarachnoid hemorrhage grading scale for predicting the outcomes of patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *PLoS One*, 2023. 18(8): p. e0289267.
106. Junior1, L.M.D.A.H.S.E.B.F.A.d.A. and A.M.P.H.d.S. Neto3, Prognosis of Patients Victim of Spontaneous Subarachnoid Hemorrhage: A Comparison between Radiologic Scales. *Arq Bras Neurocir*, 2020.
107. Lantigua, H., et al., Subarachnoid hemorrhage: who dies, and why? *Crit Care*, 2015. 19(1): p. 309.
108. van Gijn, J., R.S. Kerr, and G.J. Rinkel, Subarachnoid haemorrhage. *Lancet*, 2007. 369(9558): p. 306-18.
109. Rumalla, K., et al., Risk Factors for Cerebral Vasospasm in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Population-Based Study of 8346 Patients. *World Neurosurg*, 2021. 145: p. e233-e241.
110. Greving, J.P., et al., Development of the PHASES score for prediction of risk of rupture of intracranial aneurysms: a pooled analysis of six prospective cohort studies. *The Lancet Neurology*, 2014. 13(1): p. 59-66.
111. Kleinpeter, G. and S. Lehr, Is hypertension a major risk factor in aneurysmal subarachnoid hemorrhage? *Wien Klin Wochenschr*, 2002. 114(8-9): p. 307-14.
112. Rosengart, A.J., et al., Prognostic factors for outcome in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*, 2007. 38(8): p. 2315-21.
113. Gomis, P., et al., [Initial prognostic factors of aneurysmal subarachnoid hemorrhage]. *Neurochirurgie*, 1994. 40(1): p. 18-30.

114. Lindekleiv, H., et al., Sex differences in risk factors for aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a cohort study. *Neurology*, 2011. 76(7): p. 637-43.
115. Koffijberg, H., et al., Subarachnoid haemorrhage in Sweden 1987-2002: regional incidence and case fatality rates. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2008. 79(3): p. 294-9.
116. Vlak, M.H., et al., Prevalence of unruptured intracranial aneurysms, with emphasis on sex, age, comorbidity, country, and time period: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*, 2011. 10(7): p. 626-36.
117. de Rooij, N.K., et al., Incidence of subarachnoid haemorrhage: a systematic review with emphasis on region, age, gender and time trends. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2007. 78(12): p. 1365-72.
118. Harrison, C.H., et al., Sex and age effects on risk of non-traumatic subarachnoid hemorrhage: Retrospective cohort study of 124,234 cases using electronic health records. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2023. 32(8): p. 107196.
119. Sadasivam, A.S., B. Nathan, and S.P. Anbazhagan, Clinical Profile and Outcome in Patients with Spontaneous Subarachnoid Hemorrhage from a South Indian Tertiary Centre: A Prospective Observational Study. *Asian J Neurosurg*, 2023. 18(1): p. 80-87.
120. Abhishek Chaturvedi, A.M.H., SK Sader Hossain, Zillur Rahman, Kanak Kanti Barua, Clinical Profile, Risk Factors and Outcome Assessment of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage (SAH) Patients: A Multicenter Study in Bangladesh. *International Journal of Neurosurgery*, 2018. Volume 2, Issue 2.
121. Orakdogan, M., et al., Prognostic Factors in Patients who Underwent Aneurysmal Clipping due to Spontaneous Subarachnoid Hemorrhage. *Turk Neurosurg*, 2016. 26(6): p. 840-848.
122. Chotai, S., et al., Prediction of outcomes in young adults with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 2013. 53(3): p. 157-62.

123. Polmear, A., Sentinel headaches in aneurysmal subarachnoid haemorrhage: what is the true incidence? A systematic review. *Cephalalgia*, 2003. 23(10): p. 935-41.
124. Fontanarosa, P.B., Recognition of subarachnoid hemorrhage. *Ann Emerg Med*, 1989. 18(11): p. 1199-205.
125. Suwatcharangkoon, S., et al., Loss of Consciousness at Onset of Subarachnoid Hemorrhage as an Important Marker of Early Brain Injury. *JAMA Neurology*, 2016. 73(1): p. 28-35.
126. Locksley, H.B., Natural history of subarachnoid hemorrhage, intracranial aneurysms and arteriovenous malformations. Based on 6368 cases in the cooperative study. *J Neurosurg*, 1966. 25(2): p. 219-39.
127. ozdemir, o., et al., Factors Associated with Clinical Outcomes in Spontaneous Subarachnoid Hemorrhage. *JAREM*, 2022. 12(3): p. 124-129.
128. Simsek, O., et al., Spontaneous subarachnoid haemorrhage incidence among hospitalised patients in Edirne, Turkey. *Acta Neurochir (Wien)*, 2019. 161(11): p. 2381-2387.
129. Flaherty, M.L., et al., Perimesencephalic subarachnoid hemorrhage: incidence, risk factors, and outcome. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2005. 14(6): p. 267-71.
130. Walcott, B.P., et al., Diffuse patterns of nonaneurysmal subarachnoid hemorrhage originating from the Basal cisterns have predictable vasospasm rates similar to aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2015. 24(4): p. 795-801.
131. Dasenbrock, H.H., et al., Hospital-Acquired Infections after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Nationwide Analysis. *World Neurosurg*, 2016. 88: p. 459-474.
132. Frontera, J.A., et al., Impact of nosocomial infectious complications after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*, 2008. 62(1): p. 80-7; discussion 87.
133. Chen, S., et al., Risk Factors Associated with Meningitis after Neurosurgery: A Retrospective Cohort Study in a Chinese Hospital. *World Neurosurg*, 2018. 111: p. e546-e563.

134. Flinspach, A.N., et al., Detecting Sepsis in Patients with Severe Subarachnoid Hemorrhage during Critical Care. *J Clin Med*, 2022. 11(14).
135. Balk, R.A., Severe sepsis and septic shock. Definitions, epidemiology, and clinical manifestations. *Crit Care Clin*, 2000. 16(2): p. 179-92.
136. Vegelin, A.L., et al., Guidelines for severe community-acquired pneumonia in the western world. *Neth J Med*, 1999. 55(3): p. 110-7.
137. Luo, W., R. Xing, and C. Wang, The effect of ventilator-associated pneumonia on the prognosis of intensive care unit patients within 90 days and 180 days. *BMC Infect Dis*, 2021. 21(1): p. 684.
138. Kamath, S., H. Hammad Altaq, and T. Abdo, Management of Sepsis and Septic Shock: What Have We Learned in the Last Two Decades? *Microorganisms*, 2023. 11(9).