

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



Subaraknoid Kanama Sonrası Gecikmiş Serebral İskemi Oluşumunu Etkileyen
Faktörlerin İncelenmesi

UZMANLIK TEZİ
Dr. Nihan Öztürk

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Achmet Ali

İSTANBUL
2024



TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince Anesteziyoloji, Reanimasyon ve Algoloji konusundaki bilgi ve deneyimlerini bana aktaran ve yetişmemde emekleri geçen değerli hocalarım, başta Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Zerrin Sungur'a;

Uzmanlık eğitimim boyunca her zaman bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, birlikte çalışmaktan hep çok mutlu olduğum, tezimin her aşamasında sabır, destek ve katkılarını esirgemeyen Doç. Dr. Ahmet Ali ve Uz. Dr. Esra Saka Ersin'e;

Eğitimim süresince öğrencileri olmaktan gurur duyduğum değerli hocalarım Prof. Dr. Figen Esen, Prof. Dr. Gül Köknel Talu, Prof. Dr. Perihan Ergin Özcan, Prof. Dr. Mukadder Orhan Sungur, Doç. Dr. Ahmet Kemalettin Koltka, Doç. Dr. Meltem Savran Karadeniz, Doç. Dr. Demet Altun Bingöl, Doç. Dr. Halil Çetingök, Doç. Dr. Günseli Orhun, Dr. Öğrt. Üyesi Hacer Aysen Yavru, Dr. Öğrt. Üyesi Nükhet Sivriköz, Dr. Öğrt. Üyesi Nur Canbolat'a;

Uzmanlık eğitimim döneminde emekli olan veya İTF'den ayrılan değerli hocalarım Anabilim Dalı eski başkanı Prof. Dr. Lütfi Telci, Prof. Dr. Kamil Pembeci, Prof. Dr. Mehmet Tuğrul, Prof. Dr. Tülay Özkan Seyhan, Prof. Dr. Nüzhet Mert Şentürk, Prof. Dr. İbrahim Özkan Akıncı ve Doç. Dr. Aysu Şalvız'a;

Eğitimim süresince daima desteklerini gördüğüm Uzm. Dr. Basri Akdoğan, Uzm. Dr. Özlem Turhan, Uzm. Dr. Müşerref Beril Dinçer, Uzm. Dr. Özlem Polat, Uzm. Dr. İlkay Anaklı, Uzm. Dr. Ebru Emre Demirel, Uzm. Dr. Emre Sertaç Bingöl'e;

Bu süreçte birlikte yol alırken bana daima kazanım katan eş kıdemlerime; tüm sevgili asistan arkadaşlarıma; yardımsever kürsü sekreterliği ekibimizden Mehmet Taşan ve Özgül Can'a, birlikte çalıştığım değerli tekniker arkadaşlarıma;

Bugünlere gelmemde emekleri sonsuz olan, her konuda desteklerini esirgemeyen canım annem Deniz Esmer'e, canım babam Cenap Çetin Esmer'e ve kardeşim Atilla Mete Esmer'e; sevgileriyle ve destekleriyle her daim yanımda hissettiğim ikinci ailem annem Feza Öztürk'e, babam Nihat Öztürk'e; hem bir kız kardeş hem de bir meslektaş olarak her aşamada destek aldığım Kübra Öztürk'e; tüm asistanlık sürecimde ve hayattaki her koşulda en büyük destekçim olan canım eşim Nadi Nazım Öztürk'e; doğduğu andan itibaren bana sonsuz güç ve ilham veren, daha iyi bir insan olmamı sağlayan biricik kızım Zeynep Ece Öztürk'e teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR

KISALTMALAR

ŞEKİLLER

TABLolar

ÖZET

ABSTRACT

I. GİRİŞ

II. GENEL BİLGİLER

A. Anevrizmal Subaraknoid Kanama

1. Epidemiyoloji ve Çevresel Faktörler
2. Fizyopatoloji
3. Klinik Seyir ve Prognoz
4. Tanı Yöntemleri
5. Tedavi

B. Serebral Vazospazm

1. Fizyopatoloji
2. Tedavi
3. Gecikmiş Serebral İskemi

C. Kalp Debisi Ölçüm Yöntemleri

1. CO Ölçüm Yöntem Sınıflaması
2. Termodilüsyon Yöntemi
3. Nabız Dalga Analizleri
4. PICCO Monitörizasyonu
5. PICCO Parametreleri

III. AMAÇ

IV. MATERYAL VE METOD

V. BULGULAR

VI. TARTIŞMA

VII. SONUÇ

VIII. KAYNAKÇA

IX. ÖZGEÇMİŞ

X. ETİK KURUL ONAYI

KISALTMALAR

ACA: Anterior Kominikan Arter
aSAK: Anevrizmal Subaraknoid Kanama
BOS: Beyin Omurilik Sıvısı
BSA: Vücut Yüzey Alanı
BT: Bilgisayarlı Tomografi
CFI: Kontraktilite
CI: Kardiyak İndeks
CO: Kardiyak Output
CSB: Servikal Sempatik Blok
CVP: Santral Venöz Basınç
dpMax: Sol Ventrikül Kontraktilite İndeksi
DSA: Dijital Substraksiyon Anjiografi
ELWI: Ekstravasküler Akciğer Sıvı İndeksi
ERT: Endovasküler Kurtarma Tedavisi
EVLW: Ekstravasküler Akciğer Sıvısı
GEDİ: Global Diyastol Sonu Volüm İndeksi
GEF: Global Ejeksiyon Fraksiyonu
GEDV: Global Diyastol Sonu Volümü
GKS: Glaskow Koma Skalası
GSİ: Gecikmiş Serebral İskemi
ICP: İntrakraniyal Basınç
ITBV: İntratorasik Kan Volümü
ITTV: İntratorasik Termal Volüm
IV: İntravenöz
İA: İntraarteriyel
LP: Lomber Ponksiyon
MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme
OAB: Ortalama Arter Basıncı
PCWP: Pulmoner Kapiller Kama Basıncı
PG: Prostoglandin

PPV: Nabız Basınç Varyasyonu
PTBA: Perkütan Translüminal Balon Anjiyoplasti
PTV: Pulmoner Termal Volüm
SAK: Subaraknoid Kanama
sSAK: Spontan Subaraknoid Kanama
SV: Atım Hacmi
SVR: Sistemik Vasküler Rezistans
SVRI: Sistemik Vasküler Rezistans İndeksi
SVV: Atım Hacmi Varyasyonu
TKD: Transkraniyal Doppler Ultrasonografi
WFNS: Dünya Beyin Cerrahları Federasyonu



ŞEKİLLER

Şekil 1: Kalp Kası Gerilimi İle Sarkomer Uzunluğu Arasındaki İlişki

Şekil 2: İki Ayır Kardiyak Performansın Oluşturduğu İki Farklı Frank Starling Eğrisi

Şekil 3: dpMax eğrisi

TABLolar

Tablo 1: Glaskow Koma Skalası

Tablo 2: Hunt Hess Sınıflaması

Tablo 3: WFNS Sınıflaması

Tablo 4: Fisher Sınıflaması

Tablo 5: Hastaların Demografik Özellikleri

Tablo 6: GSİ Gelişen ve Gelişmeyen Hastaların Demografik Özelliklerinin Karşılaştırılması

Tablo 7: GSİ Gelişen ve Gelişmeyen Hastaların Hemodinamik Parametrelerinin Karşılaştırılması

Tablo 8: GSİ Gelişen ve Gelişmeyen Hastalardaki Anlamlı Değişkenlerin İstatistiki Karşılaştırması

ÖZET

Giriş: Subaraknoid kanamalar, önemli oranda anevrizma zemininde gelişmektedir (aSAK). Hastaneye ulaşabilen ve tedavi altına alınan aSAK hastalarında mortalite ve morbiditede en önemli belirleyici serebral vazospazm ve buna sekonder olsun/olmasın GSİ gelişimidir. Son yıllarda yapılan çalışmalar ışığında günümüzde geleneksel izlem ve tedavi rejimlerinin aksine ileri hemodinamik monitörizasyon eşliğinde takip ve bireyselleştirilmiş tedavi yönetimi daha iyi sonuçlar doğurmaktadır. aSAK sonrası ciddiyeti belirleyen GSİ gelişimi hakkında ortaya konmuş net bir belirteç yoktur. Biz çalışmamızda hastaların aSAK sonrası ileri hemodinamik monitörizasyon eşliğinde yoğun bakım takipleri sırasında GSİ oluşumunu etkileyen faktörleri tespit etmeyi amaçladık.

Yöntem: Bu çalışmada, 2018-2023 yılları arasında hastanemiz Nöroşirurji Yoğun Bakım Ünitesine kabul edilen, 18 yaş üstü, anevrizması cerrahi ya da endovasküler olarak kontrol altına alınmış ve takiplerinde ileri hemodinamik monitörizasyon (termodilüsyon-PICCO) yapılmış 41 aSAK hastası, GSİ oluşumunu etkileyen faktörler açısından incelenmiştir. Hastaların demografik verileri, ek hastalıkları, hastane başvuru WFNS ve Fisher skorları kaydedilmiştir. Femoral arterde PICCO kateteri ve subklavyen vende santral venöz kateteri mevcut olan hastalarda günlük 4 saatte bir, klinik bozulma halinde de ek ölçümler yapılarak ulaşılan CI, GEDI ve ELWI verileri kaydedilmiştir. CI için 3 l/dk/m², GEDI için 750 ml/m² alt sınır olarak belirlenmiş ve ölçümlerde 5 ve üzerinde bu değerler altında veriye sahip olan hastalar düşük CI/GEDI'li hasta olarak değerlendirilmiştir.

Bulgular: Hastaların yoğun bakım izlemi sırasında %34'ünde GSİ gelişti. GSİ gelişen hastalarda daha fazla oranda nörolojik defisit, daha uzun süre yoğun bakım yatış süresi ve mortalite mevcuttu. GSİ gelişen ve gelişmeyen gruplar karşılaştırıldığında demografik özellikler, ek hastalıklar ve anevrizma tedavi yöntemi açısından anlamlı bir fark saptanmadı. Hemodinamik parametrelerin karşılaştırmasında ise düşük GEDI değeri GSİ oluşumu için bir risk faktörü olarak tespit edilirken CI ve ELWI değerlerinde anlamlı bir korelasyon saptanmadı. Geliş Fisher skorunda 3 ve üzerindeki değerler GSİ ile ilişkilendirildi fakat kötü WFNS skorunda anlamlı ilişki saptanmadı.

Sonuç: aSAK sonrası GSİ gelişimi, mortalite morbiditede artışa yol açan kötü prognozlu bir komplikasyondur. GSİ gelişimini ön görmek ve tedavi yönetimini buna göre düzenlemek aSAK hastaları için hayati önem taşır. Biz çalışmamızda kötü Fisher skorları ve düşük GEDI değerlerinin GSİ gelişimi için bir risk faktörü olduğunu tespit ettik.

ABSTRACT

Introduction: Subarachnoid hemorrhages, largely develop on the basis of aneurysms (aSAH). In aSAH patients who can reach the hospital and receive treatment, the most significant determinants of mortality and morbidity are cerebral vasospasm and the development of delayed cerebral ischemia (DCI), whether secondary to vasospasm or not. Recent studies suggest that, in contrast to traditional monitoring and treatment regimes, advanced hemodynamic monitoring combined with individualized treatment management yields better outcomes. There is no definitive marker to predict the severity of DCI development following aSAH. In our study, we aimed to identify the factors influencing DCI development during intensive care follow-up with advanced hemodynamic monitoring in aSAH patients.

Method: This study examined 41 aSAH patients over 18 years old, admitted to our Neurosurgery Intensive Care Unit between 2018 and 2023. Their aneurysms were controlled either surgically or endovascularly, and advanced hemodynamic monitoring (thermodilution-PICCO) was conducted during follow-up. The patients' demographic data, comorbidities, hospital admission WFNS, and Fisher scores were recorded. For patients with a PICCO catheter in the femoral artery and a central venous catheter in the subclavian vein CI, GEDI, and ELWI values were recorded every 4 hours daily and additional measurements were taken in case of clinical deterioration. A CI of 3 l/min/m² and a GEDI of 750 ml/m² were set as the lower limits and patients with values below these thresholds for 5 or more measurements were considered to have low CI/GEDI.

Results: DCI developed in 34% of the patients during intensive care follow-up. Patients with DCI had higher rates of neurological deficits, longer intensive care stays, and higher mortality. Comparing groups with and without DCI, no significant differences were found in demographic characteristics, comorbidities, or aneurysm treatment methods. However, in the comparison of hemodynamic parameters, a low GEDI value was identified as a risk factor for DCI development, while CI and ELWI values did not show a significant correlation. Admission Fisher scores of 3 or higher were associated with DCI, but poor WFNS scores were not significantly correlated.

Conclusion: The development of DCI following aSAH is a severe complication that increases mortality and morbidity. Predicting DCI development and adjusting treatment management

accordingly is crucial for aSAH patients. In our study, we found that poor Fisher scores and low GEDI values are risk factors for DCI development.



I.GİRİŞ

Subaraknoid kanama (SAK) hayati riski yüksek, ciddi bir hastalıktır ve insidansı yıllık ortalama 100.000 kişilik bir toplulukta 10 ile 16 arasında değişmektedir. Mevcut oranların dekat arttıkça yükseldiği de ortaya konmuştur. Etiyolojide; anevrizma, travma, kanama bozuklukları, beyin tümörleri, vasküler malformasyonlar, antikoagülan tedavi komplikasyonu bulunurken bu durumlar dışında vakaların ortalama %20'sinde herhangi bir neden bulunamamaktadır[1].

Anevrizmal subaraknoid kanama (aSAK) akut dönemde %35'i geçen mortaliteye sahip ve anevrizma cerrahi ya da endovasküler yöntemlerle kontrol altına alınsa dahi yüksek mortalite riskini sürdüren bir durumdur. Kanama sonrasında görülebilen en mortal komplikasyon anevrizmal kanamanın yinelemesi iken, erken cerrahi müdahale ya da endovasküler girişimlerin tedavide kullanımının yaygınlaşmasıyla bu komplikasyonun görülme sıklığı azalmıştır. Bunun sonucu olarak da subaraknoid kanamanın mortalite morbiditede artışa yol açan en korkulan komplikasyonu serebral vazospazm ve buna bağlı gelişen gecikmiş serebral iskemisi (GSİ) olmuştur.

Vazospazm, SAK sonrası ortalama 3-5.günlerde görülmeye başlar ve 7-8.günlerde en kritik düzeye çıkar. İkinci haftadan sonra şiddeti azalarak ortalama 20-21.günlerde sonlanması beklenir. SAK sonrası gelişen fokal serebral iskemisinin başlıca nedeni olduğu için, vazospazmı öngörerek tedbir almak, vazospazm gelişimi açısından riskli günlerde hastayı çok yakın gözlemek ve en ufak şüphede beyin dokusunu iskemiden korumak için tedavi protokollerini uygulamak, mortalite ve morbiditeyi engellemenin birinci koşuludur.

Vazospazmda tedavi yaklaşımı; 3H denilen hemodilüsyon-hipervolemi-hipertansiyon ile iskemik nörolojik defisit oluşumunu önlemek iken son yıllarda yapılan çalışmalar ile hemodilüsyon yaklaşımdan çıkarılmıştır. Fakat mevcut 2H yaklaşımının esas mortalite morbidite unsuru olan GSİ oluşumundaki yetkinliği belirsizliğini korumaktadır.

Günümüzde SAK hastalarının gözleminde Transpulmoner termodilüsyon yöntemi (PiCCO) kullanıma girmiş ve bu yöntem ile izlenen hastalarda, kardiyak indeks (CI), ekstrasvasküler akciğer volüm indeks (ELWI), global diyastol sonu volüm indeksi (GEDI) gibi ölçümlerin vazospazm tedavi yönetiminde ve 2H yaklaşımında meydana gelebilecek komplikasyonların önlenmesinde santral venöz basınç (CVP) ile pulmoner kapiller tıkama basıncı (PCWP) ölçümlerine kıyasla daha iyi korelasyon gösterdiği gözlenmiştir[2].

Çalışmamızda aSAK hastalarının yoğun bakım ünitesindeki takip ve tedavisi sırasında belirli hemodinamik ve laboratuvar parametrelerinin takibi; kaydedilen bu parametrelerin gecikmiş serebral iskemisi oluşumu açısından ilişkisini göstermeyi amaçladık.

II. GENEL BİLGİLER

A. Anevrizmal Subaraknoid Kanama

Subaraknoid kanama; serebrovasküler hastalıklar sıralamasında aterotromboz, emboli ve primer intraserebral hemorajiden sonra dördüncü sırada bulunmaktadır. İnsidansı farklı kaynaklarda 100.000’de 6-28 aralığında söylenmektedir fakat SAK’ya bağlı ölümlerin yaklaşık %15’i hastaneye ulaşmadan önce gerçekleştiği için bu belirtilen insidansın daha yüksek olduğu tahmin edilebilir.

Subaraknoid kanama etyolojisinde en çok karşımıza çıkan travmalar iken spontan SAK (sSAK) ise %75-80 oranında anevrizmalar ile meydana gelir. Serebral anevrizmalar ve bunların rüptüre olmalarının sonucunda subaraknoid kanama meydana gelmesi ilk olarak 18.yüzyılda Morgagni ve Biumi tarafından ortaya konmuştur. 1761 yılında bir otopsi vakasında Morgagni, intrakranial bir anevrizmayı ortaya koyan ilk kişi olmuştur fakat bu konuda yapılan ilk yayını ise Biumi 1778 yılında gerçekleştirmiş ve böylece subaraknoid kanama kliniğinin tanımlanması ilk kez meydana gelmiştir[3]. 19.yüzyılda Bortholev ve Osler tarafından subaraknoid kanama ve anevrizma arasındaki ilişki incelenmiştir. Egas Monis ise 1927’de serebral anjiyografiyi uygulamaya başlamış ve böylece anevrizma tanısı ve tedavisinde öncü adımlar atılmıştır. Anjiyografik vazospazm tanımlaması ilk olarak 1951’de Ecker ve Riemenschneider tarafından gerçekleştirilmiştir. 1960’lı yıllar itibari ile Yaşargil’in intrakranyal sisternal anatomiye tanıtması ve mikrocerrahi yöntemini daha ileri taşıyıp uygulamaya koyması ile anevrizmaların cerrahi tedavisinde yeni bir dönem başlamıştır[4]. Yine Yaşargil tarafından SAK sonrası meydana gelen vazospazmın mortalite ve morbidite üzerine etkisinin vurgulanması, bu konunun güncel önemini kazanmasında önemli bir yer almıştır[1].

1.Epidemiyoloji ve Çevresel Faktörler

SAK insidansı coğrafi farklılıklar göstermek ile beraber 100.000’de 10-16 ortalama sahiptir[5]. Klasik olarak 50 yaş üstünde görülmektedir fakat kadın ve erkek cinsiyet arasındaki dağılım yaş ile değişkenlik gösterir. Erken yaşta daha fazla görülen cinsiyet erkek iken 55 yaş ve üzerinde kadınlarda görülme sıklığı artar. Çocuklarda çok yaygın olmamakla birlikte çeşitli sendromların bir parçası olarak ortaya çıkabilir. Oluşumunda diüurnal (sabah-geç saatler), mevsimsel (ilkbahar-sonbahar) ve günlük (sıklıkla Pazar) patern saptanmıştır[6].

Hipertansiyon, aşırı alkol tüketimi ve sigara, SAK açısından en önemli risk faktörleri olarak belirtilmektedir. Haftalık 150 gramdan fazla alkol kullanımı olanlarda SAK ihtimalinin

%1,1 oranında arttığı tespit edilmiştir[6]. Yine Asya-Pasifik kohort çalışma grubu değerlendirmesinde hipertansiyon ile sigaranın ciddi risk faktörü olduğu saptanmıştır[7, 8]. Oral kontraseptif kullanımı, ileri yaş, gebelik, kokain kullanımı, kan basıncında meydana gelen diüurnal değişkenlik, anevrizması mevcut bir hastada lomber ponksiyon yapılması ve serebral anjiyografi işlemi uygulanması da belirlenen risk faktörleri içerisinde[9].

Epidemiyolojik çalışmalarda birinci derece yakınlarında SAK meydana gelen kişilerde, genel toplumla kıyaslanınca 3 ila 7 kat daha fazla risk saptanmıştır[10, 11]. Finlandiya ve Japonya’da ise SAK insidansının yüksek bulunması, bu popülasyondaki kalıtsal faktörlerin etkisinin olduğunu düşündürmüştür[5, 12].

Çevresel etmenlerin dışında SAK ve anevrizma oluşumuna zemin hazırlayan birçok kalıtsal hastalık mevcut olmakla beraber en sık karşılaşılan otozomal dominant polistik böbrek hastalığıdır. Nörofibromatozis tip 1, Multipl Endokrin Neoplazi, Marfan Sendromu, Herediter Hemorajik telenjektazi, Psödoksantoma Elastikum, α 1 Antitripsin Eksikliği, Ehler Danlos Sendromu tip 2 v 4 hastalıkları da SAK oluşumu ile ilişkilidir[5, 13].

2.Fizyopatoloji

Anevrizmaların fizyopatolojisi net olarak ortaya konamamıştır. Genellikle hakim olan görüş; kan akımının pulsatil paterninin, damar duvarında mevcut olan doğumsal zayıf bir alanı zorlamasıyla oluşan dilatasyondur. Serebral damarlarda, diğer sistemik arterlerdeki çift katmanlı elastik membrana kıyasla tek tabakalı bir elastik membran bulunmaktadır ve ayrıca damar duvarının media tabakası periferik sistemik arterlerinkine kıyasla oldukça incedir. Bu anatomik farklılıklar serebral damarlar için doğal bir güçsüzlük oluşturmaktadır.

Anevrizmalar için etyolojisine, büyüklüğüne ve şekline göre sınıflandırma yapılabilir. Etiyoloji sınıflandırması içerisinde konjenital, aterosklerotik/hipertansif, enfeksiyöz, embolik, neoplastik, arteriovenoz malformasyon zemininde ve bazı kompleks hastalıkların bir komponenti olarak bulunmaktadır. Büyüklüklerine göre küçük (<10mm), büyük (10-25mm) ve dev (>25 mm) anevrizmalar olarak üçe ayrılırken şekillerine göre ise fusiform, dissekan ve sakküler olarak sınıflandırılır. En sık görülen formu sakküler olmakla beraber %20-30 vakada çoğul patern görülür[2].

Anevrizmalar, arter duvarının zayıf bölgesinden dışarıya tomurcuklanması (sakküler), mevcut olan zayıflığın balonlaşması (fusiform) ya da yırtılması (dissekan) ile meydana gelir[14]. Sistemik arterlere göre daha zayıf olan media tabakasında meydana gelen bu defekt çoğunlukla büyük serebral arterlerin bifurkasyonunda ve yan dalların ayrıldığı bölgelerde oluşur[5, 15]. Kan basıncı ve türbülant akımın artışı ile media tabakasındaki defekt kısmında,

süreçle beraber internal elastik laminada dejeneratif değişiklikler oluşmaya başlar. Damarın en iç kısmındaki intima tabakası duvar dışına doğru herniye olur ve defekt giderek büyür. Anevrizma duvarında çeşitli rejenerasyon mekanizmaları ve damar içi basınç etkisi ile heterojen ince ve kalın alanlar oluşur. Mevcut basınca direnmez hale gelen ince sahaların yırtılması ile anevrizma rüptürü meydana gelir[14]. Bu damarlardaki transmural basınç, ortalama arter basıncıyla intrakraniyal basınç arasındaki fark ile oluşur ve anevrizma kesesinin gerilmesinden sorumlu olan basınçtır. Sistemik arteryel basınçtaki yükselmeler veya intrakraniyal basınçta meydana gelen düşüşler transmural basınç artışı ile sonuçlanarak anevrizma kesesinin gerilimini artırıp yırtılmasına neden olabilir [16]. Anevrizma rüptürü ile subaraknoid alana geçen kan, intrakraniyal basınç artışı ile sonuçlanır. Bu basınç artışı, zaten kanama nedeni ile otoregülasyonu sekteye uğrayan beyinde serebral perfüzyon basıncında ve kan akımında azalmaya yol açar.

Subaraknoid kanama sonrasında serebral hemodinamide iki farklı senaryodan söz edilebilir; ilk olarak intrakraniyal basınç, sistemik diyastolik basınca ulaşacak kadar yükselirse serebral kan akımı neredeyse sıfırlanacak kadar azalır. Kan akımının azalmasıyla beraber kafa içi basınç azaltılarak serebral kan akımı yeniden artırılır. İkinci senaryoda ise intrakraniyal basıncın sürekli yüksek gidişi hem serebral kan akımını hem de fonksiyonel aktiviteyi negatif yönde etkiler. Sisternalarda trombüs tıkaçı oluşumu, beyin omurilik sıvısının drenajını engeller ve kafa içi basınç sürekli olarak yükselir. Birbirinin olumsuz etkilerini arttıran bu döngünün sonunda nöronal hücreler, kapiller endotelyum ve perivasküler astrositler kan akımının yetersizliği ile şişer. Bu döngü, hastaların tedaviye olumsuz yanıt vermesi ya da koma tablosunun gelişmesi ile sonuçlanır.

3. Klinik Seyir ve Prognoz

Anevrizmal subaraknoid kanamalar farklı şekilde klinik tablolar ile kendini gösterebilir. Anevrizma rüptürü; ağır kaldırma, stres, defekasyon, ıkınma ve koitus esnasında olabildiği gibi spontan olarak dinlenme halinde de ortaya çıkabilir. Anevrizmaların %90'a varan çoğunluğu rüptüre olmadan klinik bulgu oluşturmaz, oluşturanlar ise genellikle 0,5-1,5 cm boyutunda olanlardır. 2,5 cm ve üzerindeki dev anevrizmalar ise basıya bağlı intrakraniyal kitle semptomları yaratabilir[17].

Olguların bazılarında öncü hemorajiler veya anevrizma kesesinin geriliminin artmasına bağlı olarak uyarıcı semptomlar görülebilmektedir. Çoğunlukla karşılaşılan uyarıcı semptom akut başlayan şiddetli baş ağrısıdır ve bu ağrı anevrizma rüptüre olana kadar şiddetle sebat eder. Baş ağrısı dışında baş dönmesi, bulantı, kusma, boyun ağrısı, görme alan defektleri,

ekstraoküler hareket bozuklukları, üçüncü kraniyal sinir paralizisi ve görme kaybı da uyarıcı bulgu olarak saptanabilir[14]. Bazı olgularda baş ağrısı sonrasında gelişen ve seyri değişken bilinç kaybı meydana gelebilir. Rinkel ve ark. bu konudaki çalışmasında ikazcı semptomların önemine dikkat çekilmiş ve semptomatik anevrizmalardaki kanama oranlarının asemptomatiklere göre 8,2 kat fazla olduğu saptanmıştır[14].

Anevrizmal subaraknoid kanama; uyarıcı semptomlar eşlik etsin ya da etmesin, genellikle akut başlangıçlı, şiddetli baş ağrısı ile klinik gösterir[1]. Hastalar bu ağrıyı hayatlarında hiç yaşamadıkları kadar şiddetli bir ağrı olarak tanımlar. Baş ağrısına ek olarak hastada hipertansiyon, kusma, konfüzyon, baş dönmesi, fotofobi, hafıza bozukluğu, fokal nörolojik defisitler meydana gelebilir. Kanamayla beraber şuurda akut bozulma (% 30) ya da nörolojik muayenede ilerleyen kötüleşme görülebilir ve koma ile sonuçlanabilir.

Kanamadan sonraki 6-24.saat aralığında %98 oranında ense sertliği bulunur, meningeal irritasyonunu gösteren 'Kerning ve Brudzinski' de görülebilir[18]. Hastaların %20-40'ında SAK için ayırt edici olan oküler kanama görülmekle beraber %15'inde de papil ödem saptanabilir. Kanamanın 24-36.saatlerinde menenjial inflamasyona sekonder ateş yüksekliği görülebilir. Hipotalamik regülatör mekanizmaların bozukluğu nedeni ile kusma, terleme, titreme, kalp ritminde değişiklikler meydana gelir. Ritim değişikliği; hipotalamik bozukluk ve ağrıya sekonder taşikardi şeklinde görülebileceği gibi kafa içi basınç artışı ile bradikardi olarak da karşımıza çıkabilir[17].

SAK sonrası görülen bazı spesifik nörolojik bulgular, anevrizma lokalizasyonunu saptamada yardımcı olabilir. Örneğin; bilateral ya da tek taraflı geçici alt ekstremité parezisi anterior kominikan arteri (ACA), okülomotor sinir felci (diplopi, ipsilateral pitoz, pupil dilatasyonu) posterior kominikan ya da basiller arteri işaret eder. Yine karotid-ofthalmik arterde meydana gelen anevrizmalarda da görme alan defekti ya da tek taraflı görme kaybı saptanabilir[1, 16].

SAK sonrası mortalite ve morbiditede belirleyici faktörler; çoğunlukla ilk kanamanın şiddeti, yeniden kanama, serebral vazospazm varlığı ve cerrahi komplikasyon gelişimidir[19]. Ölümmler genellikle ilk hafta içerisinde meydana gelmekte, hastaların %10'u SAK anında, %25'i ise ilk 24 saatlik zaman diliminde kaybedilmektedir[1]. Prognoz açısından ise yine kanamanın lokalizasyonu ve miktarı, vazospazmın varlığı, akut hidrosefali ve mevcut klinik tablo dikkate alınmalıdır[17]. Anevrizmanın lokalizasyonu ve boyutu, bu konudaki en önemli belirleyicilerden biridir. 65 yaş sonrasında prognoz genç popülasyona kıyasla daha kötüdür. Hastaneye başvurdaki bilgisayarlı tomografi (BT) görüntülemesi, hastanın kliniği ile

koreledir. BT’de hidrosefali, intraserebral hematoma, kitle kliniği oluşturan kanama, yaygın subaraknoid ya da intraventriküler kanama saptanan olgularda prognoz çok daha kötüdür[20].

Hunt&Hess ve World Federation Neurological Surgeons (WFNS) sınıflamaları, olguların prognostik durumlarını saptamada yaygın olarak kullanılan iki sınıflama yöntemidir. Hunt&Hess sınıflamasında hastanın bilinç düzeyi ile fokal nörolojik defisit varlığı değerlendirilirken, WFNS sınıflamasında Glaskow Koma Skoru (GKS) ve yine fokal nörolojik defisit varlığı değerlendirilir. (tablo 1-2-3)

Tablo 1: Glaskow Koma Skoru

Göz açma	puan
Spontan göz açık	4
Sözel uyaran ile göz açma	3
Ağrılı uyaran ile göz açma	2
Uyarana yanıtızsız	1
Motor yanıt	puan
Komutlara uyma	6
Ağrıyı lokalize etme	5
Ağrılı uyaran ile fleksiyon	4
Ağrılı uyaran ile dekortike	3
Ağrılı uyaran ile deserebre	2
Uyarana yanıtızsız	1
Sözel yanıt	puan
Oryante	5
Konfüze	4
Anlamsız kelimeler	3
Anlamsız sesler	2
Uyarana yanıtızsız	1

Tablo 2: Hunt Hess Sınıflaması

- 0: rüptüre olmamış anevrizma
- 1: asemptomatik ya da minimal baş ağrısı
- 2: orta-şiddetli baş ağrısı, nörolojik defisit yok, orta-ağır ense sertliği
- 3: hafif nörolojik defisit, bilinç konfüze, uykuya meyil
- 4: stupor, orta-şiddetli hemiparezi
- 5: derin koma hali, deserebre rijidite

Tablo 3: WFNS sınıflaması

- 1: GKS:15, motor defisit yok
- 2: GKS 13-14, motor defisit yok
- 3: GKS:13-14, motor defisit var
- 4: GKS:7-12, motor defisit var/yok
- 5: GKS:3-6, motor defisit var/yok

4. Tanı Yöntemleri

Anevrizmal SAK şüpheli olguların tanısında öncelik kraniyal BT'dir. Kan karakteristik şekilde rüptüre anevrizma çevresinde fokal ya da diffüz halde sisternleri doldurmuş olarak bulunabilir. Tomografi aynı zamanda enfarkt, hematoma, ventriküllerin büyüklüğü, sisternalardaki kan miktarı, çoğul anevrizmal vakalarda hangisinin kanadığı ve lokalizasyonu ile alakalı bilgi verir[14, 15].

Fisher sınıflandırması; SAK olgularını kraniyal BT görüntülemelerine göre dört gruba ayırır. (tablo-4) Skalada derecesi yükseldikçe, hastada vazospazm görülme ihtimali artar.

Tablo 4: Fisher sınıflaması

- 1: BT'de kan görülüyor
- 2: Diffüz ya da vertikal kalınlığı <1 mm kan
- 3: Lokalize ve/veya vertikal kalınlığı >1mm kan
- 4: İntraserebral veya intraventriküler kanama

Lomber ponksiyon (LP) da bu olgularda kesin tanıyı koydurmakta ve enfeksiyöz durumların ayırıcı tanısının yapılmasını sağlamaktadır. Fakat intraserebral hematoma olasılığının yüksek olması veya olası kitle etkisi sebebi ile intrakraniyal görüntüleme olmaksızın LP yapılmamalıdır[14]. İlk 48 saatte kraniyal BT negatif ise LP yapılmalıdır. LP’da beyin omurilik sıvısının (BOS) paterni; üç tüp deneyinde rengi açılmayıp hemorajik devam eden, pıhtılaşmayan, yüksek basınçlı, ileri evrelerde ksantokromik şekildedir ve eritrosit içerir ($>100.000/mm^3$)[9].

Anevrizma görüntülemesinde dijital subtraksiyon anjiyografi (DSA) altın standarttır. DSA %80-85 oranında anevrizmanın varlığını, lokalizasyonunu ve radyografik vazospazm oluşumunu gösterir. Fakat %16’yı bulan oranlarda ise yanlış negatiflik söz konusudur. Negatif anjiyografilerde, tomografide frontal bazal interhemisferik fissür içerisinde pıhtının görülmesi ve vazospazmın saptanması, ACA’de saptanamamış bir anevrizma belirtisi olarak düşünülerek ilk hafta içerisinde anjiyografi tekrarı yapılmalıdır.

Manyetik rezonans görüntülemesi (MRG) ilk 48 saatlik süreçte duyarlı değildir. Subakut dönemde BT negatif, LP yapılamayan hastalarda ya da şüpheli SAK olgularında değerlidir.

5. Tedavi

Hastalarda ilk müdahale temel ilk yardım protokolleri gereğince yapılmalı; havayolu güvenliği kontrol altına alınmalı, yeterli solunum desteği sağlanmalı, dolaşım değerlendirilip gereğinde desteklenmelidir. sSAK veya kanama tekrarında kardiyak arrest gelişimi çoğunlukla kötü prognoz göstergesi kabul edilirken son yıllardaki çalışmalarda uygun resüsitasyon ve yakın tedavi ile çok iyi derecede sonuçlar alınabileceği saptanmıştır. Sonuç olarak bu çalışmalar, erken dönemde uygun resüsitasyon ve yakın destek tedavisinin önemini kuvvetli bir şekilde ortaya koymuştur[21]. Tanı konmasının ardından en optimal, hasta transporta uygunsa, bir nöroloji yoğun bakım birimine nakildir.

Anevrizmaların tedavisi için medikal, endovasküler ya da mikrocerrahi yöntemler seçilebilir. Bu seçim; hastanın genel klinik durumuna, yaşa, anevrizma yerine, hastalığın seyrine ve cerrahi tecrübeye bağlı olarak en uygun şekilde yapılmalıdır. Literatürde rüptüre anevrizmalar için WFNS skalasında evresi iyi olanlara (grade1-3); erken (1-3.gün) ya da geç erken (4-7.gün) cerrahi klip işlemi zamanlamada en uygun dönem olarak belirtilmiştir. İleri evrede olanlarda ise (grade 4-5) cerrahi işlem geç dönemde (7.günden sonra) önerilmektedir[22]. Bu süreçte hastanın yoğun destek tedavisi ile klinik stabilizasyonu amaçlanır. Evresi iyi olgularda erken ile geç erken girişim arasındaki mortalite morbidite oranlarında farklılık görülmezken, geç dönemde opere edilen hastalara göre ise iki grup da daha

iyi prognoza sahiptir. Bu evrelerdeki erken müdahale, yeniden kanama ihtimalini azaltarak mortalite morbidite oranlarında da düşüşe yol açar. Üstelik anevrizmanın kliplenmesinden sonra vazospazm tedavisi amacı ile daha etkili medikal tedavi uygulanabilir. Erken cerrahi müdahalenin dezavantajları ise anevrizmanın intraoperatif rüptürü, retraksiyonun daha fazla hasara yol açması ve iskemi ihtimalinin artmasıdır[18, 23, 24]. Evresi iyi fakat vazospazm riski fazla olan, SAK sonrası daha geç dönemde işlem amacı ile yönlendirilen hastaların tedavisi görüş ayrılığı içerir; bir grup yeniden kanama riski açısından hastanın geldiği zamanda operasyonunu önerirken, diğer grup ise SAK sonrası 12-14 gün beklemeyi daha uygun bulmaktadır[21].

İlk kez, 1991’de Guglielmi’nin platin koilleri anevrizmanın içerisine elektronik olarak yerleştirilmesi ile anevrizma tedavisinde cerrahiye alternatif endovasküler yöntemler gündeme gelmiştir. Endovasküler koil embolizasyonun yıllar geçtikte gelişmesi ile özellikle ileri yaş, yüksek komorbiditeli, anatomik olarak ulaşımı zor anevrizmalarda cerrahi için oldukça iyi bir alternatif olmuştur. Bu iki alternatif tedavi yönteminin karşılaştırıldığı çok merkezli uluslararası prospektif bir çalışmada morbidite oranı ve epilepsi riski endovasküler grupta daha düşük iken kanamanın tekrarı bu grupta daha yüksek saptanmıştır[25, 26].

B. Serebral Vazospazm

SAK sonrası meydana gelen serebral iskemi başlıca serebral vazospazm kaynaklıdır. Fizyopatolojisi net değildir fakat subaraknoid alana ulaşan kan, serebral vazospazm gelişmesinin sorumlusu olarak görülmektedir. Deneysel çalışmalarda da subaraknoid alana kan enjekte edilmesi ile vazospazm geliştiği gösterilmiştir[27].

Vazospazm, SAK komplikasyonları arasında çok önemli bir yere sahiptir. Kanama sonrası en korkulan komplikasyon yeniden kanama iken, uygun hastada erken cerrahi sayesinde bu komplikasyon azaltılmış ve yerini serebral vazospazm almıştır. Yaklaşık %30-40 olguda görülür ve yüksek mortalite morbidite ile ilişkilidir. Fokal, diffüz, segmental, semptomatik ya da asemptomatik olabilir. Semptomlar yavaş bir süreçle günler içerisinde gelişir; kuvvetli baş ağrısı, bilinçte bulanıklık, ateş, meningizm bulguları, fokal nörolojik semptomlar bulgulardan bazılarıdır.

SAK sonrası geç mortalite morbiditede en sık neden serebral vazospazmın yol açtığı iskemidir. Vazospazm radyolojik ve/veya klinik olarak gözlenebilir. Hastaların çoğunluğunda anjiyografide vazospazm olmasına karşın az bir kısmı semptomatiktir. Bu farklılık, olguların değişken kollateral dolaşım yeterliliğine bağlı olarak meydana gelmektedir. Klinik vazospazm, SAK’yı takiben geç dönem iskemik nörolojik bozulma olarak görülür. Fokal ya

da jeneralize semptom verebilir. Baş ağrısı, konfüzyon, bilinçte bozulma, ense sertliği, inkontinans, afazi ya da hemiparezi şeklinde gözlenebilir. Bu semptomların görülmesi durumunda SAK'nın diğer komplikasyonlarından yeniden kanama, yaygın serebral ödem, hidrocefali, intraserebral ya da subdural kanamayı ekarte etmek için acil beyin BT endikedir. Radyolojik vazospazm (%30-70) ortalama 7.günde arteriyel daralma ve/veya kontrast doluşunda yavaşlama şeklinde görülürken, semptomatik vazospazm (%30-40) en çok 6-8.günlerde olmakla beraber 3-12.günler aralığında beklenir. Klinik tablonun semptomları majör ve minör olarak ikiye ayrılabilir; bilinç kötüleşmesi, motor defisit veya afazi gelişimi gibi hemisferik bulgular doğrudan serebral vazospazm geliştiğini düşündürür. Baş ağrısının şiddetlenmesi, subfebril ateş bulgularının varlığında ise vazospazmdan kuşgulanılmalı ve hasta yakın takip altında tutulmalıdır[23].

Klinik takipte vazospazmdan kuşgulanılan vakalarda yapılacak başlıca görüntülemeler tomografi, transkranyal doppler ultrasonografi (TKD), DSA'dır. BT özellikle iskemik alanları gösterdiği ve klinik kötüleşmesi olan olguda hidrocefali, intrakraniyal hematoma gibi diğer komplikasyonları ekarte edebildiği için önemlidir[23].

Olguların Fisher sınıflama ve WFNS evresi yükseldikçe vazospazm ihtimali de artar. Subaraknoid alandaki eritrosit hemolizi sonucunda vazoaaktif maddeler salgılanır. Oksihemoglobin, prostoglandinler, demir, nörepinefrin ve serbest radikaller vazospazmdan sorumlu tutulmakla beraber esas sorumlunun oksihemoglobin olduğu ortaya konmuştur. Oksihemoglobin, vazokonstriktör prostoglandinlerin (PG) endotelyal hücrelerden salınmasına neden olur. Araşidonik asit metabolizma ürünleri olan PG'lerden; PGD₂, PGE₂, PGF₂-alfa ile Tromboksan A₂'nin vazospazmda arttığı farklı deneysel modellerle gösterilmiştir[27].

C. Serebral Vazospazm Tedavisi

Serebral vazospazm ile mücadele aslında operasyon öncesi dönemi de kapsamalıdır. Hipertansiyon ile seyreden olgularda antihipertansif tedavi kontrollü yapılmalı, tansiyonu düşürmenin serebral perfüzyon basıncını da düşürebileceği ve iskemiye zemin hazırlayabileceği unutulmamalıdır. Barker ve ark. nimodipin kullanımıyla alakalı yapılan randomize klinik çalışmaları karşılaştırıldığı meta analizinde doğrulanan; sSAK olgularının klinik izleminde profilaktik nimodipin kullanımıyla daha iyi sonuçlar alındığıdır. Bir kalsiyum kanal blokeri olan nimodipinin hangi mekanizma ile fayda sağladığı tam olarak ortaya konamamış olsa da, yapılan çalışmaların ışığında, mevcut kılavuzlar mümkün olan en

erken zamanda ya da SAK tanısı konulduktan sonraki 96 saat içerisinde uygulanmasını önermektedir[28].

Anevrizmal SAK sonrası vazospazm önlenmesi veya mevcut vazospazmın tedavisi amacı ile kabul gören tedavi; ‘3H’ denilen ve hipertansiyon-hemodilüsyon-hipervolemi üçlüsünü içeren yöntemdir[29, 30]. Vazospazmda serebral kan akımının regülasyonunu bozduğu için akım; sistemik arter ve intrakraniyal arteriyal basınca bağımlı olur. Hipervolemik tedavi temelini ise iskemik beyindeki kan akımının kalp debisiyle doğru orantılı değişiklik göstermesi oluşturur. Çalışmalar, kan basıncı için terapötik hedeflerin sistolik basınç için 140-240 mmhg arasında, ortalama arter basıncı için 70-200 mmhg arasında değiştiğini bildirmişlerdir[30]. Hidrasyon ile yeterli kan basınç hedeflerine ulaşılamayan olgularda fenilefrin, norepinefrin ve dopamin farmakolojik ajan olarak kullanılabilir.

Hipervolemik tedavi, beyin dokusu oksijenlenmesinde azalma, aşırı sıvı yüklenmesi ve zararlı kardiyak ve pulmoner olaylarla ilişkilidir[31-33]. Hemodilüsyon, viskozite ve periferik dirençte azalma sağlayarak mikrodolaşımı iyileştirir fakat hemoglobin seviyelerindeki azalma serebral oksijen sunumunda tehlike yaratabilir[34]. Sonuç olarak hipertansiyon 3H tedavisinin en önemli ögesi olup yapılan çalışmalarda bağımsız prognostik faktör olduğu saptanmıştır[31, 34]. Her ne kadar kabul gören tedavi yönetimi olsa da 3H tedavisinde de pulmoner ödem, kardiyak aritmiler, miyokard enfarktüsü, dilüsyonel hiponatremi, poliüri, serebral ödem artışı, intrakraniyal basınç artışı, hemorajik enfarktüs, yeniden kanama gibi komplikasyonlar görülebilir[35]. Tedavide bu risklerin varlığı göz önünde bulundurulmalı ve kişiselleştirilmiş tedavi yönetimi uygulanmalıdır.

SAK sonrası hasta takibinde başka herhangi bir patoloji ile açıklanmayan, bir saat ve üzerinde devam eden, fokal ya da global motor defisit (GKS’nda 2 ya da daha fazla düşüş) varlığında, gecikmiş serebral iskemi (GSİ) tanısı konur. GSİ’yi yönetirken amaç; serebral perfüzyonu yeterli şekilde optimize edip sürdürmek ve enfarktüsü önlemektir. Oral nimodipin tedavisi, hemodinamik optimizasyon ve kişiselleştirilmiş tansiyon hedeflerine ulaşılması GSİ’nin ana tedavi basamaklarıdır. Bunlara ek olarak bazı kliniklerde intravenöz (IV) milrinon infüzyonu ve intraventriküler nikardipin enjeksiyonu da kullanıma girmeye başlamıştır. Milrinon, fosfodiesteraz 3 inhibitörü olarak hem pozitif inotropi ile hemodinamik destek sağlar hem de serebral damarlarda vazodilatasyon oluşturur. Fosfodiesteraz 3 inhibisyonunun aynı zamanda antiinflamatuvar etki göstererek de olumlu sonuçlara yol açtığı düşünülmektedir. Son yıllarda birçok vaka serisi ile SAK’ya bağlı vazospazm tedavisinde IV milrinon infüzyonunun spazmı çözdüğü gösterilmiştir[36-38]. İntraventriküler nikardipin enjeksiyonu ise daha küçük vaka serilerinde retrospektif çalışmalarda değerlendirilmiş ve olumlu sonuçlara ulaşılmıştır[39-

41]. Fakat prospektif klinik çalışmalarla güvenliği ve etkinliği değerlendirilmediğinden klinik pratikte kullanımı sınırlıdır. Hemodinamik optimizasyon ve uygun medikal tedaviye rağmen GSI'nin sebat etmesi halinde intraarteryel (İA) vazodilatatörler ve/veya peruktan transluminal balon anjioplastiyi (PTBA) içeren endovasküler kurtarma tedavileri (ERT) devreye girer.

İntraarteryel vazodilatatör tedavisi, yan etkiler açısından nispeten daha güvenli olup uygulaması daha kolay olduğu için kurtarma tedavilerinde ilk basamak olarak tercih edilir[42]. Damar yaralanma ihtimali daha azdır ve distal damar yatağına erişim PTBA'ye oranla daha mümkündür. Fakat terapötik yanıt kalıcılığı kısıtlıdır ve uygulanan ilaca göre değişkendir, yeniden vazospazm şiddetlenip iskemi meydana gelebilir. Bu nedenle yineleyen endovasküler infüzyonlara ihtiyaç duyulabilir, hastanın yakın gözlem altında tutulması gerekmektedir. Yapılan bazı çalışmalarda nüksü önlemek amacı ile bir mikrokateter yardımıyla devamlı infüzyon önerilmektedir fakat bu uygulama da arteriyel tromboembolik komplikasyonları ve damar yaralanma riskini beraberinde getirir[43, 44]. Klinik uygulamada en sık; nimodipin, nikardipin, verapamil, milrinon, fasudil ve papaverin kullanılır. Hangi ajanın ilk tercih olacağı konusunda net bir fikir birliği yoktur ve kliniğin kendi tercihinine bırakılmıştır. İA vazodilatatör tedavisinin olumsuz etkilerinin çoğu geçicidir ve uygulanan ilaç farmakolojisinin direkt sonucu olarak meydana gelir. En sık görülen yan etki sistemik hipotansiyon olmakla beraber vazopressör ajanlara yanıtlıdır. Bir diğer yan etki ise venöz kan hacmi arttığı için intrakraniyal basıncın artışıdır, kritik hastalarda intrakraniyal basınç (ICP) monitörizasyonu gerekebilir. Selektif olmayan vazodilatasyon etkisinden dolayı ICP yükselmesi papaverin ile daha belirgindir ve kötü sonuçlar ile ilişkilendirilmiştir[45].

Son yıllarda yapılan çalışmalarda, İA farmakoterapide daha agresif yaklaşım ile daha olumlu sonuçlara ulaşıldığı düşünülmüştür. Tek bir ajanın infüzyonu yerine birden fazla vazodilatatörün birlikte kullanılmasını inceleyen gözlemsel bir çalışmada, taburculuk ve sonrasındaki 90 günlük süreçte çoklu ajan kullanımının daha iyi fonksiyonel sonuçlar doğurduğu tespit edilmiştir[46]. Yine SAK mevcudiyetinde 1057 hastayı dahil eden bir retrospektif kohort çalışmasında muhafazakar ve liberal ERT yaklaşımları karşılaştırılmış; liberal grup daha düşük GSI oranları ve olumsuz sonuçlar ile ilişkilendirilmiştir[47].

Bir diğer kurtarma tedavisi olan PTBA, dirençli iskemi olgularında en etkin tedavi yöntemi olarak kabul edilmektedir fakat ilişkili risklerden ötürü, İA vazodilatatör tedavilere yanıt alınamayan vakalarda ikinci basamak olarak tercih edilir[42, 48]. Mekanizmasındaki amaç; vasküler endotelyumdaki iç elastik laminada mekanik gerilme ve miyositlerin değiştirilmesi ile vazodilatasyonun artırılmasıdır. İA farmakoterapiye kıyasla daha kalıcı bir perfüzyon sağlar fakat distal damarlara ulaşım daha güçtür. En tehlikeli komplikasyonu,

doğrudan balon şişirimi ile oluşabilecek damar rüptürüdür. Uygun balon boyutu ve kalibre edilmiş balonlar kullanılarak riski azaltmak hedeflenir. Diğer komplikasyonları arasında reperfüzyon hasarı, cerrahi kliplerin yerinden oynaması, intrakraniyal arter diseksiyonu ve anevrizma rüptürü yer alır[45].

Dirençli serebral iskemide kabul görmüş kurtarma tedavilerine alternatifler aranmaya devam edilmektedir. Son yıllarda servikal sempatik blok (CSB) üzerinde çalışmalar yoğunlaşmıştır. Bu blok ile belirli anatomik belirteçler, ultrasonografi, floroskopi kullanılarak ya da açık cerrahi rezeksiyon ile servikal sempatik zincirdeki stellat gangliona lokal anestetik enjeksiyonu yapıp, serebral arter innervasyonunu geçici olarak bloke etmek amaçlanır. Böylece bloke olan sempatik yanıt sayesinde arteriyel vazodilatasyon sağlanır. Yatak başı uygulanabilen, minimal invaziv, lokal, güvenilir ve düşük maliyetli bir tekniktir. Treggiari ve ark. yaptığı bir çalışmada semptomatik vazospazmlı hastalardaki giriş DSA ve CSB sonrası DSA görüntülemeleri karşılaştırılmıştır[49]. Pileggi ve ark. da benzer bir çalışma gerçekleştirmiş, çalışmada CSB sonrası hastaların BT anjio görüntülemeleri incelenmiştir[50]. Samag ve ark. ise CSB öncesi ve sonrasında orta serebral arter akımının transkranyal doppler ile ölçümü ve karşılaştırmasını gerçekleştirmiştir[51]. Tüm bu yapılan çalışmalardan toplanan verilerde CSB ile serebral arter vazodilatasyonunun başarılı bir şekilde gerçekleştirildiği gösterilmiştir fakat vazodilatasyonun proksimal ya da distal arteriyel dolaşımı hangi oranda etkilediği belirsizliğini korumaktadır[51-53]. Sonuç olarak CSB'un vazospazm ve iskemi açısından etkin bir tedavi olduğuna dair umut verici kanıtlar mevcuttur ama kesin sonuca varabilmek için henüz yeterli bilimsel araştırma yapılmamıştır[54].

Üzerinde çalışılan tedavilerden biri de intratekal nimodipin uygulamasıdır. Bu uygulama sonucunda anjiyografik vazospazmın etkili bir şekilde önlendiği görülmüş fakat etkinin sadece ilacın yayılım bölgesi ile sınırlı olduğu belirtilmiştir. Ayrıca uzun vadeli sonuçları iyileştirdiği mevcut araştırmalarda henüz gösterilememiştir[55].

Diğer farmakolojik ajanlar da klinik sonuçlarda henüz anlamlı iyileşmeler sağlayamamıştır ve çelişkiler mevcuttur. Örneğin klazosentan; seçici endotelin-A antagonistidir. Başlangıçta GSİ önleyici tedavisinde umut vadetmişken, CONSCIOUS-1 adlı çok merkezli randomize kontrollü çalışmada anjiyografik vazospazmı azaltmasına rağmen mortalite ve morbiditeyi azaltmadığı, fonksiyonel iyileşmeyi sağlayamadığı tespit edilmiştir[56]. Yine daha yakın zamanda Japonya'da yapılan çift kör faz 3 çalışmasında ise klazosentanın vazospazma bağlı mortalite ve morbidite insidansında azalmayı sağladığı sonucuna varılmıştır fakat henüz tedavi amacı ile küresel onayı mevcut değildir[57].

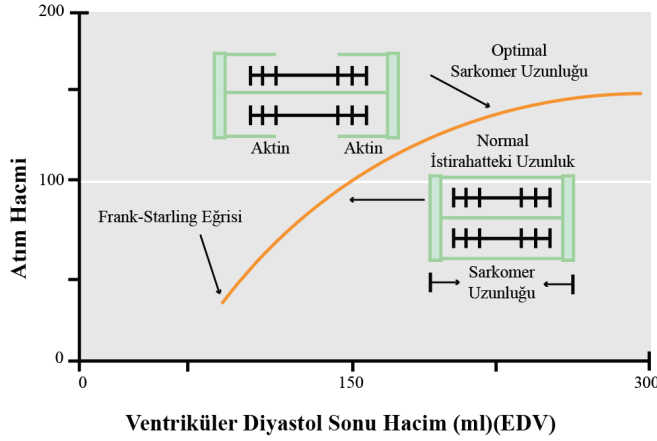
Sonuç olarak GSİ’de ana tedavi; hedefe yönelik hemodinamik destek ve oral nimodipin kullanımı iken dirençli olduğu düşünülen vakalarda ise İA farmakoterapi ve PTBA devreye girmektedir. Dirençli GSİ tetikleyicileri, tedavi başlama zamanlaması, profilaktik İA vazodilatatörler ve alternatif tedaviler açısından daha fazla kanıtlanmış sonuçlara ihtiyaç duyulmaktadır.

D. Kalp Debisi Ölçüm Yöntemleri

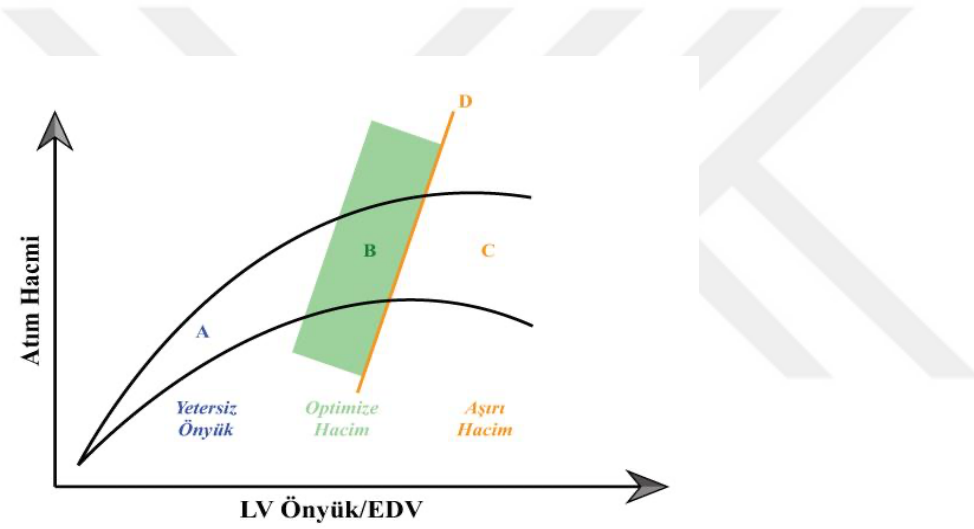
Kalbin bir dakika içerisinde periferik dolaşıma pompaladığı kanın miktarı kardiyak debi (CO) olarak adlandırılır. CO; atım hacmi ve atım sayısının çarpılması ile hesaplanır. Atım hacmi (SV), her atımda pompalanan kan miktarı iken atım sayısı da bir dakikadaki toplam değer olarak alınır. Vücut büyüklük farklarını ortadan kaldırmak amacıyla CO’un toplam vücut yüzey alanına (BSA) bölünmesiyle elde edilen kardiyak indeks (CI) terimi de kullanılabilir. CI normal değer aralığı 2.5-4,2 L/dk/m² dir.

Ön yük, ard yük, kontraktilite üçlüsü atım hacmini oluşturur ve kalp hızı ile beraber CO’u belirleyen faktörlerdir. Bu faktörlerdeki herhangi bir regülasyon bozukluğu CO’un düşmesine neden olarak doku oksijenizasyonunu tehlikeye sokar.

Ön yük teorik olarak, kontraksiyon öncesindeki miyokard kas lif uzunluğu olarak tanımlansa da pratikte, o ventrikül için diyastol sonu boyutu (diyastol sonundaki çap, yüzey, hacim) ya da diyastol sonundaki dolum koşulları (transmural basınç) olarak kabul edilir. Bir diğer deyişle ventriküler dolumla oluşan diyastol sonundaki hacim denebilir. Fizyolojik şartlarda, bir noktaya kadar venöz dönüş ile diyastolik dolum -yani ön yük- ne kadar arttırılırsa, sistolde kasılma gücü de o kadar artar. Belirli noktadan sonra ise diyastol sonunda aşırı hacimlere ulaşılır ve kalp debisi değişmediği gibi aşırı gerilime bağlı olarak dilatasyon, kapak yetersizliği, yüklenme bulguları gelişebilir. Frank Starling yasası denen bu özellikle sıvı açığı olan hastalarda uygulanan sıvı tedavisi, SV ve dolayısıyla CO’un artışı ile sonuçlanıyorken, sıvı açığı olmayan hastalarda ise pulmoner ödem, yüklenme ve ventrikül disfonksiyonuyla kendini gösterecektir. (Şekil 1-2)



Şekil 1: Kalp kası gerilimi ile sarkomer uzunluğu arasındaki ilişki[58].



Şekil 2: İki ayrı kardiyak performansın oluşturduğu iki farklı Frank Starling eğrisi[59].

Ventriküler dolumu etkileyen birçok faktör içerisinde majör belirleyici venöz tonustur. İntratorasik basınç değişiklikleri (torakotomi ya da pozitif basınç ventilasyonu), postür, perikardiyal basınçlar gibi venöz tonusu değiştirip venöz basınçların farkını arttıran durumlarda kardiyak dolum etkilenir.

Ventriküllerin dolum basınçlarını tayin etmek için genellikle, sağ ve sol için sırasıyla santral venöz basınç (CVP) ile pulmoner kapiller oklüzyon basıncı kullanılır. Ön yük durumunun yorumlanması amacıyla statik ya da dinamik yöntemler tercih edilebilir. Fakat hastanın anlık klinik durumu göz önüne alınarak hemodinami ölçümleri yapıldığı için dinamik göstergeler daha güvenilir veriler sunar.

Sağlam bir kalpte, sistol anındaki ventrikül duvar gerilimi veya ejeksiyonun karşısındaki arteriyel direnç ard yükü tanımlar. Duvar gerilimi, ventrikül boşluğunun azaltılması için yenilmesi gereken basınç olarak anlaşılabilir. Sistemik vasküler rezistansın (SVR) majör belirleyicisi ise arteriyel tonustur[60]. Sağ ventrikül duvarı sola oranla daha ince olduğu için ard yük değişikliklerine daha duyarlıdır.

Kardiyak debinin yetersizliği söz konusu olduğunda; hedefe yönelik yaklaşımlarla, problemin intravasküler volüm açısından mı, kontraktilite zaafından mı ya da ard yük artışından mı kaynaklandığını teşhis etmek, uygun tedavi rejimini seçmekte yardımcı olacaktır.

1.CO Ölçüm Yöntem Sınıflaması

a-İnvaziv Yöntemler

- Fick yöntem
- Dilüsyon yöntemleri
 - *boya dilüsyon
 - *termodilüsyon
 - *floresan dilüsyon
 - *lityum dilüsyon
- Radyoizotop analiz yöntemi
- Radyonüklid ve kontrast anjiyografi

b-Noninvaziv Yöntemler

- Nabız sayımı analizi
- Doppler yöntemi
- Gaz inhalasyonu
- Balistokardiyografi yöntemi
- Transtoraksik elektriksel biyoempedans ölçümü

2.Termodilüsyon Yöntemi

Dilüsyon tekniklerinin hepsinde CO ölçümü; indikatör bir maddenin venden verilip, dolaşım sonrası belirli bir arterdeki konsantrasyon ölçümü ve konsantrasyon grafiğinin çizilmesi ile meydana gelir. İndikatör maddenin enjeksiyonu venden yapılırken ölçüm ise arterden yapılır. İndikatörün olduğu kan kitlesi ölçümün yapılacağı artere ulaştığında grafikte konsantrasyon artmaya başlar, bir tepe yapar ve daha sonra ise düşüşe geçip minimuma ulaşır. İntravasküler alana enjekte edilmiş indikatör madde kan akımı içerisinde dilüe olur. Arterde mevcut olan bir sensör ile bu dilüsyon miktarı tespit edilir. Dilüsyonun hızını belirlemek,

mevcut akımın büyüklüğüyle alakalı bilgi edinilmesini sağlar. Ven ve arter arasındaki akım fazlaysa, indikatör madde fazla dilüe olacağı için ölçüm yerinde konsantrasyonu daha az saptanacaktır. Ters durum söz konusu olduğunda, yani akım azsa indikatör fazla dilüe olamayacağı için konsantrasyon daha fazla ve sıcaklık değişimi yavaş gerçekleşecektir. İndikatör maddenin sirkülasyonunun grafiğinde, eğri altında kalan kısım ile süresi kaydedilir. Steward-Hamilton eşitliğiyle CO hesaplanır.

CO: indikatör miktarı/indikatörün zamanla konsantrasyon değişim grafiğinin integrali

Termodilüsyon tekniği ilk defa 1971 yılında Ganz ve arkadaşları ile uygulanmaya başlanmıştır. Bu yöntem ile soğuk bir enjeksiyon sıvısı, genellikle santral dolaşımdan venöz sisteme enjekte edilir ve ısı değişimi arteriyel sistem üzerinden ölçülür. Transpulmoner teknik ile pulmoner arteriyel teknik arasında önemli farklılıklar mevcuttur. Öncelikle transpulmoner yöntem daha minimal invazivdir ve pulmoner arter kateterine ihtiyaç yoktur. İkinci olarak transpulmoner termodilüsyon ile sol kalp debisi ölçülürken pulmoner arter tekniğinde ise sağ kalp debisi ölçülür. Bu iki değer çoğunlukla birbirine yakın olsa da pozitif basınçlı ventilasyonla ve buna benzer klinik oluşturan durumlarda aralarındaki fark artar. Bu iki yöntemin doğru korelasyonu kritik hasta gruplarında daha belirgindir[61]. Bununla birlikte kalp debi ölçümü için yapılan pulmoner arter kateterizasyonu komplikasyonları açısından dikkatle uygulanmalı, tecrübeli uygulayıcılar tarafından yapılmalıdır[62].

3.Nabız Dalga Analizleri (PiCCO ve puls CO teknolojileri)

Atım hacmi ile arteriyel sistemin mekanik özellikleri arasında oluşan etkileşim, aortik basınç dalga şeklinin paternini belirler. Nabız dalga analizleri ise bu basınç dalgasını atım hacmi ölçümü için kullanır. Prensibinde, her atımda oluşan aortik basınç eğrisinin sistolik kısmının altındaki alanla atım volümünün fizyolojik ilişkisi yer alır.

4.PiCCO Monitörizasyonu

PiCCO algoritması, ortalama CO belirlenmesi için indikatör tekniğini ve atımdan atıma CO belirlenmesi için ise anlık arter basınç dalgası şeklinin analizini kombine eder. Steward-Hamilton prensibi dahilinde çalışır. Bu yöntemde indikatör enjeksiyonu sonrası transpulmoner geçiş zamanıyla farklı ön yük parametreleri hesaplanmakta, buna ek olarak kalibrasyon sonrası aortik basınç trasesinin analiziyle atım hacmi ve değişiklikleri izlenebilmektedir.

5.PICCO Parametreleri

a. Atım Hacmi Varyasyonu (SVV): Bu ölçüm arteriyel basınç trasesinin analiziyle yapılır, kalp debisi ölçüm yöntemleri içerisinde dinamik bir ölçümdür. Her atımda basınç trasesinin sistolik kısmının altındaki alan tespit edilir, atım hacmi hesaplanır ve solunum siklusuyla oluşan değişimler belirlenir. Pozitif basınçlı ventilasyon ile inspirasyon esnasında intratorasik basınç artışı kalbe dönen kan miktarını ve dolayısıyla ön yükü azaltarak atım hacmini azaltır. Sıvı açığı olan hastalarda solunum siklusu ile olan bu değişim çok daha belirgindir. SVV'nun ön yük ve sıvı tedavi yanıtılığını değerlendirmesi birçok çalışmada kanıtlanmıştır[63-65]. Oransal olarak %10'luk bir eşik değeri belirlenmiştir, bu oranın altındaki hastalarda uygulanacak sıvı tedavisi frank starling eğrisinin üst-düz kısmında kaldığı için kardiyak debiye etkili olmayacak ve aksine sıvı yüklenmesine sebep olabilecektir. Sıvı tedavisi sonucunu öngörmede yüksek duyarlılık ve özgüllük sağlar.

b. Nabız Basınç Varyasyonu (PPV): Pozitif basınçlı ventilasyonda, solunum siklusu ile oluşan en yüksek ve en düşük nabız basınç farkının ölçümüyle elde edilen dinamik bir ölçüm yöntemidir. Nabız basıncı atım volümüyle doğru, arter kompliyansı ile ters orantılıdır. SVV gibi sıvı yanıtılığını öngörmede kullanılır.

SVV ve PPV gibi dinamik parametrelerin uygun kullanımı için çeşitli sınırlamalar mevcuttur. Öncelikle incelenen değişkenler pozitif intratorasik basınç ile oluştuğu için hasta mekanik ventilasyonda pozitif basınç altında minimum 6-8 ml/kg tidal volüm ile ventile edilmeli ve solunum eforu olmamalıdır. Aynı zamanda hastalarda her atımda atım hacmini değiştirebilecek ve pozitif intratorasik basınç etkilerini örtecek aritmiler bulunmamalıdır (özellikle atriyal fibrilasyon gibi). Toraksın açıldığı cerrahilerde ya da açık toraks yaralanmalarında ise yine uygulanan pozitif basınca dair değişimler görülemeyeceği için bu dinamik parametreler kullanıma uygun değildir.

c. Kardiyak Output (CO)/Kardiyak İndeks (CI): Vücuda oksijen sunumunun önemli bir belirleyicisi olan bu değer, bir dakikada kalpten pompalanan kanın volümüdür. Termilüsyon CO kalibrasyonda kullanılırken sürekli CO arter dalga analiziyle hesaplanır[29, 66, 67].

d. Sistemik Vasküler Rezistans/İndeks (SVR/SVRI): Ard yük ile ilişkili bir parametredir. Kalbin periferik kan pompalayabilmesi için aşması gereken dirençtir.

$$SVR = (MAP - CVP) / CO \times 80$$

e. Pulmoner Termal Volüm (PTV): Akciğerdeki alveol ve interstisyum hacimlerini içerir.

$$PTV = DSt_{cold} \times CO \quad DSt_{cold}: \text{soğuk indikatör aşağı akım eğiminin zamanı}$$

f. İntratorasik Termal Volüm (ITTV): Soğuk indikatörün akciğer ve kalp boşlukları içerisinde dağıldığı hacimdir.

$$ITTV = MTt_{cold} \times CO \quad MTt_{cold}: \text{soğuk indikatörün geçiş zamanı ortalaması}$$

g. Global Diyastol Sonu Volüm (GEDV): Kalbin tüm odacıklarında diyastol sonunda mevcut olan volümü temsil eder ve ön yük göstergesidir. ITTV ile PTV arasındaki fark bu değeri oluşturur.

h. Global Diyastol Sonu Volüm İndeksi (GEDI): Global end-diyastolik volümün vücut yüzey alanına oranıdır ve GEDV gibi ön yük açısından güvenilir bir parametredir[68-70].

ı. İntratorasik Kan Volümü (ITBV): Kalp boşlukları ile pulmoner damarlardaki volüm toplamıdır ve GEDV ile paraleldir.

$$ITBV = 1.25 \times GEDV$$

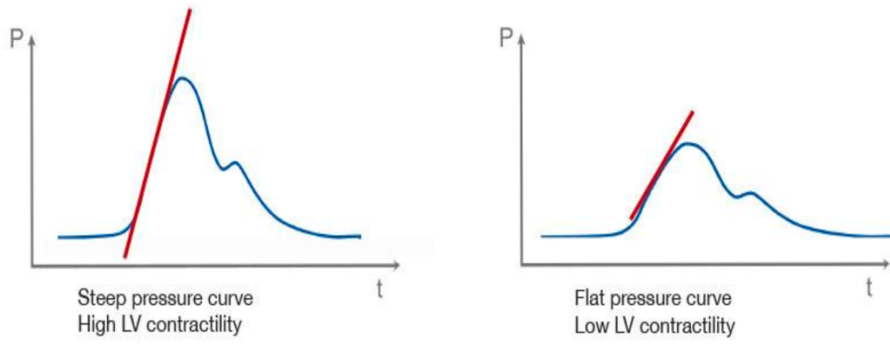
i. Ekstravasküler Akciğer Sıvısı/İndeksi (EVLW/ELWI): Akciğerdeki ekstravasküler alanda biriken sıvı miktarı hakkında bilgi verir ve pulmoner ödeme ilişkilidir. Mekanik ventilasyon altında hipoksik olmakla beraber sıvı tedavisinde şüphe edilen hastalarda önemlidir[71]. Yoğun bakım takibindeki hastalarda bu değerlerin yüksekliği, yapılan çalışmalarda mortalite artışı ile korele olarak saptanmıştır[65, 72]. Yine akut respiratuar distress sendromunda (ARDS) hipoksi nedeninin ayırıcı tanısında önemi belirgindir ve PaO_2/FiO_2 oranıyla koreledir[73].

j. Global ejeksiyon fraksiyonu (GEF): Tek bir atım ile kalpten pompalanan kanın yüzdesidir. Kontraktilite ile ilişkilidir.

$$GEF = (4 \times SV) / GEDV \text{ formülü ile hesaplanır.}$$

k. Kontraktilite (CFI): Kardiyak fonksiyon indeksi denen bu değer kalp kasında kasılabilme gücünü belirtir. Ön yük ve ard yükü optimize edilmiş bir hastada CO’u arttırmanın yolu pozitif inotropi ile kontraktiliteyi arttırmaktır.

l. Sol ventrikül kontraktilite indeksi (dpMax): Arter basınç trasesinin sistolik kısmının eğimine bağlı olarak kontraktilite tayini yapar. Eğrinin dik olması daha iyi bir kontraktilite göstergesidir[74]. (Şekil 3)



Şekil 3: basınç eğrisinde daha dik yükselişin olması, daha iyi ventrikül kontraktilitesi ile; yükseliş eğiminin azalması ise daha düşük bir sol ventrikül kontraktilitesiyle ilişkilidir.

III.AMAÇ

Bu çalışmada 2018-2023 yılları arasında hastanemiz Nöroşirurji Yoğun Bakım Ünitesi'ne kabul edilip takip ve tedavileri sırasında ileri hemodinamik monitörizasyon uygulanan 41 hastanın verileri, GSİ oluşumu açısından incelenmiştir. Günümüzde SAK hastalarının takibinde PICCO monitörizasyonu bireyselleştirilmiş tedavi açısından hali hazırda kendini kanıtlamıştır. GSİ ise aSAK sonrası prognozun en önemli göstergelerinden biridir ve henüz gelişimini öngörececek belirli bir biyobelirteç yoktur. Biz çalışmamızda hastaların demografik verileri, ek hastalıkları, anevrizmanın kontrol altına alınma şekli, geliş Fisher ve WFNS skorları ile PICCO ölçümleri ile elde edilen CI, GEDI ve ELWI değerlerinin GSİ oluşumunu öngörme ile ilişkisini inceledik.



IV. MATERYAL VE METOD

Retrospektif kohort incelemesi dizaynında olan çalışmamız 2023/2018 dosya numaralı etik kurul onayı ile İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroşirurji Yoğun Bakım Ünitesinde yapıldı. Bu çalışmada; 2018-2023 yılları arasında anevrizmal subaraknoid kanama nedeniyle cerrahi ya da endovasküler tedavi uygulanmış ve yoğun bakım ünitesinde takip edilip ileri hemodinamik monitörizasyon yapılan (termofilüsyon yönetimi ile CI ölçümü) tüm hastalar incelendi. Çalışmaya katılma kriterlerini karşılayan ve verilerine ulaşılabilen toplam 41 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya dahil edilme ve dışlanma kriterleri:

- 1- 18 yaş üstü serebral anevrizma nedeniyle SAK geçiren hastalar
- 2- Anevrizmanın cerrahi veya radyolojik olarak tedavi edilmiş olması
- 3- Hastanın Nöroşirurji Yoğun Bakım Ünitesinde takip edilmesi
- 4- Hastaya ileri hemodinamik monitörizasyon yapılmış olması
- 5- Hasta verilerine eksiksiz ulaşılabilmesi.

A.Yoğun bakım takibi:

Tüm hastalarda yoğun bakım takibinde standart SAK protokolü uygulandı. Kanayan anevrizma kontrol altına alınana kadar sistolik kan basıncının kontrolsüz yükselmesi önleildi. İntravenöz sıvı tedavisi, nimodipin, antikonvülzan tedavi, analjezi ve istenmeyen intrakraniyal basınç artışı önleme amacı ile hastalar 30 derece baş yukarı pozisyonlandı, laksatif, antiemetik, mukolitik farmakolojik tedavileri düzenlendi. İntrakraniyal kanamanın durumuna göre endikasyonu olan hastalarda antiödem tedavi eklendi, gerektiğinde lomber ponksiyon yapıldı. Anevrizma kontrolünden sonra da güncel veriler ışığında hastalarda hipertansiyon ve hipervolemi değil; kliniğe ve semptomlara bağlı olarak övolemi ve arteriyel tansiyon hedefleri uygulandı. Hastanın klinik ihtiyacı doğrultusunda kristalloid ve kolloid sıvılarla volüm replasmanı yapıldı ve vazopressör (noradrenalin) desteği sağlandı. Gerek görüldüğünde hastalar BT anjiyo ve MR ile değerlendirildi. Hastaların hemodinamik takibi için PICCO (termofilüsyon ile CI ölçümü) kullanıldı. Hastaların CI, GEDI ve ELWI değerleri gün içerisinde 4 saatte bir ölçüldü ve hemodinamik ya da klinik bir bozulma halinde ek ölçümler yapıldı.

B.Kaydedilen Veriler:

Çalışmaya dahil olan tüm hastaların demografik özellikleri (cinsiyet, yaş, boy, kilo) ve ek hastalıkları kaydedildi. Hastaların hastaneye ilk girişte saptanan WFNS ve FİSHER skorları kaydedildi. WFNS ve Fisher skorunun 3 ve üzerinde olması sırası ile kötü evre WFNS ve Fisher olarak adlandırıldı. Anevrizma tedavisi için kullanılan yöntem kaydedildi.

GSİ; yeni gelişen intrakraniyal kanama, nöbet, metabolik bozukluklar, hidrosefali ve enfeksiyon gibi durumların dışlanması ile başka bir nedene bağlanamayan, yeni oluşan focal nörolojik bozukluk ve/veya global nörolojik kötüleşme olarak tanımlandı. Ekstremita kas gücü kaybı, görme ve konuşma bozukluğu, işitme bozukluğu ve duyu kaybı focal nörolojik bozukluk olarak değerlendirilirken GKS'nda iki saatten uzun süren iki puanlık düşüş ise global nörolojik kötüleşme olarak kabul edildi. Nörolojik muayenenin yapılabildiği ve bu şekilde GSİ tanısı konan hastalarda radyolojik vazospazm varlığının olması şartı konmadı. Bilinçsiz hastalarda ise GSİ aşağıdaki yöntemlerden biri kullanılarak teşhis edildi; transkraniyal doppler ile beyin kan akım hızı ölçümü, manyetik rezonans anjiyografi veya DSA ile beyin damar spazmı ve tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi ile perfüzyon eksikliği. En az 5 gün GSİ tanısı alan hastalar ise kötü GSİ olarak adlandırıldı. Her hasta için 4 saate bir ölçülen CI, GEDI ve ELWI verileri kaydedildi. Her hasta için ölçülen tüm değerlerin aritmetiksel ortalaması alındı. İzlem süresi boyunca hastanın CI değerinin 5 ve/veya daha fazla ölçümde 3 l/dk/m² olması durumunda bu hasta düşük CI'li hasta olarak adlandırıldı. İzlem süresi boyunca GEDI değeri en az 5 ve/veya daha fazla ölçümde 750 ml/m² altında olan hastalar ise düşük GEDI'li hasta olarak adlandırıldı.

Hastaların yoğun bakım yatış süreleri ve hastaneden çıkış esnasındaki nörolojik durumları, morbiditeleri ve radyolojik bulguları kaydedildi.

V . BULGULAR

Verileri tam olan 15 (%37) erkek ve 26 (%63) kadın, toplam 41 hasta çalışmayı tamamlamıştır. Hastaların yaş ortalaması 41 ± 11 yıldır. Çalışmaya dahil olan 1 (%2.5) hasta hayatını kaybetti, 2 (%5) hastada nörolojik defisit gelişti, 3 (%7.3) hastada ise kalıcı serebral iskemi görüldü. Tüm hastaların diğer demografik özellikleri Tablo 5 de verilmiştir.

Tablo 5: Hastaların demografik özellikleri

Cinsiyet (e/k)	15 (%37) / 26(%63)
YAŞ (yıl)	41 ± 11
VKİ (kg/m ²)	26 ± 4.3
WFNS kötü (3 ve üstü) hasta sayısı	18 (%44)
FISHER kötü (3 ve üstü) hasta sayısı	26 (%63)
Operasyon Şekli (cer/rad)	18 (%44) / 23 (%56)
HT	13 (%32)
DM	9 (%22)
İKH	2 (%5)
KKY	3 (%7.3)
Akciğer hastalığı	6 (%15)

Hastaların ortalama yoğun bakım yatış süresi 17 ± 4 gün bulundu. Yoğun bakım yatışı esnasında 14 (%34) hastada gecikmiş serebral iskemi görüldü. GSİ görülen hastaların 7 (%17)'sinde uzun süreli GSİ görüldü.

GSİ gelişen ve gelişmeyen hastaların demografik özellikleri, ek hastalıkları ve tedavi şekilleri Tablo 6'da karşılaştırıldı.

Tablo 6: GSİ gelişen ve gelişmeyen hastaların demografik karşılaştırılması.

	GSI yok (n=27)	GSI var (n=14)	p
Cinsiyet (e/k)	10 (%37) / 17 (%63)	5 (%36) / 9(%64)	0.934
YAŞ (yıl)	58 ± 9	53 ± 12	0.115
VKİ (kg/m2)	27 ± 5	26 ± 4	0.535
WFNS kötü (3 ve üstü) hasta sayısı	9 (%33)	9 (%64)	0.058
FISHER kötü (3 ve üstü) hasta sayısı	14 (%52)	12 (%86)	0.033*
Operasyon Şekli (cer/rad)	12 / 15	6 / 8	0.923
HT	8	5	0.691
DM	5	4	0.461
İKH	1	1	0.628
KKY	2	1	0.975
Akciğer hastalığı	4	2	0.964
YBÜ kalış süresi/gün	15 ± 3	22 ± 2	<0.001*
MR'da iskemi	0	3	0.012*
Motor defisit	0	2	0.044*
Ölüm	0	1	0.160

GSİ gelişen hastaların Fisher skorlarının daha kötü olduğu, yoğun bakım yatış süresinin daha uzun olduğu ve tedavi sonrası MR görüntülemesinde iskemi görme sıklığı ile motor defisit gelişme sıklığının daha yüksek olduğu görüldü. Yaş, cinsiyet, tedavi şekli ve ek hastalıklar açısından gruplar arasında fark saptanmadı.

GSİ gelişen ve gelişmeyen hastalar arasında hemodinamik verileri karşılaştırıldığında; CI değerlerinin benzer, GEDI değerinin ise GSİ gelişen hastalarda istatistiksel olarak daha düşük olduğu saptandı. Ayrıca düşük CI'li hasta insidansı gruplar arasında benzer iken düşük GEDI insidansı ise GSİ grubunda fazla görüldü. ELWI değeri gruplar arasında benzer bulundu. Hemodinamik parametre verilerinin karşılaştırması Tablo 7'de gösterilmiştir.

Tablo 7: GSİ gelişen ve gelişmeyen hastalarda hemodinamik parametrelerin karşılaştırması.

	GSI yok (n=27)	GSI var (n=14)	p
Ortalama CI (l/dk/m ²)	3.9 ± 0.6	3.8 ± 0.5	0.751
Düşük CI'li hasta sayısı	3 (%11)	5 (%36)	0.059
Ortalama GEDI (ml/m ²)	776 ± 43	745 ± 41	0.036*
Düşük GEDI'li hasta sayısı	5 (%19)	7 (%50)	0.030*
Ortalama ELWI (ml/kg)	6.7 ± 2.1	6.5 ± 2.2	0.697

GSİ gelişen ve gelişmeyen hastalar student-t test ile karşılaştırıldı ve p değeri 0.1 altında olan değişkenler GSİ gelişmesi açısından risk faktörü olarak araştırıldı. Karşılaştırma Tablo 8'de gösterilmiştir.

Tablo 8: GSİ gelişen ve gelişmeyen hastalardaki anlamlı değişkenlerin karşılaştırılması

	Odd ratio	CI (%95)	p
FISHER kötü (3 ve üstü) hasta	5.5	1.1-29.7	0.045*
Düşük CI'li hasta sayısı	4.4	0.8-22.5	0.072
Düşük GEDI'li hasta sayısı	5.2	1.5-18.3	0.042*

Binary lojistik regresyon analizinde Fisher skorunun 3 ve üzerinde olması ve düşük GEDI düzeyleri gecikmiş serebral iskemi için risk faktörü olarak saptandı.

VI. TARTIŞMA

Çalışmamızda, anevrizmal SAK sonrası anevrizması kontrol altına alınmış, yoğun bakım takiplerinde standart SAK izlem ve tedavi protokolüne ek olarak ileri hemodinamik monitörizasyon yaptığımız hastaları inceledik ve SAK sonrası önemli mortalite morbidite nedeni olarak GSİ oluşumunda ön gösterici parametreleri ayırt etmeyi amaçladık. Karşılaştırılan parametrelerde, kötü Fisher skoruna sahip (3 ve üzeri) ve düşük GEDI değerleri ile seyreden hastalarda GSİ gelişme oranının daha fazla olduğunu saptandı. CI ve ELWI ölçümleri ile hastaların cinsiyet, yaş, ek hastalık ve anevrizma tedavi şekli karşılaştırmaları açısından ise anlamlı bir fark oluşmadı.

İlk kanamayı atlatan aSAK hastaları, sempatik aktivite ve aşırı katekolamin artışına bağlı olarak GSİ ve kardiyopulmoner yetmezlik gibi iki önemli komplikasyonla karşı karşıya kalır[75]. Gecikmiş serebral iskemi, SAK'nın ciddi bir komplikasyonu ve kötü nörolojik sonuçlar ile morbidite mortalitede artış sebebidir. Geçmişten bu yana GSİ'nin oluşumu serebral vazospazma bağlanırken yapılan çalışmalar ışığında vazospazm dışındaki faktörlerin de GSİ gelişiminde önemli bir rol oynadığı ortaya konmuştur. Örnek olarak bir endotelin reseptör antagonisti olan klazosentan'ın hayvan deneylerinde anjiyografik vazospazmı iyileştirdiği fakat klinik sonuçları iyileştirmede gösterilirken tedavide yeri kanıtlanan nimodipinin ise anjiyografik vazospazmı önemli ölçüde iyileştirmeden fonksiyonel sonuçları iyileştirdiği gösterilmiştir[56, 76]. Sonuç olarak tam mekanizması anlaşılamamış olsa da serebral vazospazm ve mikrosirkülasyon disfonksiyon, mikrotromboz, kortikal yayılma depolarizasyonu ve nöroinflamasyon dahil olmak üzere serebral vasküler düzensizlik temelinde GSİ geliştiği söylenebilir[77]. Fakat ölçülebilen ve görüntüleme ile kanıtlanabilen durum vazospazm olduğu için tedavi vazospazmın önlenmesi ya da tedavi edilmesi üzerine odaklanmıştır.

GSİ'nin oluşturduğu kötü fonksiyonel ve bilişsel sonuçlar, onu önemli bir terapötik hedef haline getirmiştir. GSİ'yi yönetirken esas hedef; yeterli serebral perfüzyonu optimize ederek sürdürmek ve böylece serebral enfarktüsü önlemektir. aSAK sonrası oluşan vazospazmı yenilemek için CI artışı ve buna sekonder olarak serebral kan akımının artışı gereklidir. Bu amaç ile geçmişte kabul gören klasik yöntem 'Triple H'; hipertansiyon-hipervolemi-hemodilüzyon iken günümüzde bu yöntem geçerliliğini kaybetmiştir[31, 61, 78, 79]. Bu konuda yapılan bir çok çalışma gibi Awad ve ark ile Solomon ve ark. yaptıkları iki farklı çalışmada hipertansiyon-hipervolemi tedavisinin mortalite morbiditede anlamlı bir fark oluşturmadığı ortaya konmuştur[80, 81]. Hipertansiyon komponentiyle ilgili çalışmalarda ise daha olumlu

sonuçlar alınmıştır. Sağlam bir beyinde serebral kan akımı, arteriyel kan basıncı u noktalarda olmadığı sürece otoreğulasyon mekanizması ile sabit kalır. SAK hastalarında bu otoreğulasyon bozulmuştur, serebral kan akımı arteriyel kan basıncına bağımlı hale gelir. Sonuç olarak hipotansiyonun kesinlikle önlenmesi gerekmekte ve hasta kliniğine uygun ılımlı hipertansiyonla, vazospazm gelişen hastalarda da serebral kan akımı arttırılarak tedavi hedeflenmiştir[69, 82]. Hastanın mevcut klinik takibinde övolemi, kendi kan hacminin efektif korunması ve kişiselleştirilmiş tansiyon hedefleri ile tedavi amaçlanır. Arteriyel kan basıncı, santral venöz basıncı ve sıvı dengesi gibi geleneksel parametreler hastaların hacim durumu ve kardiyak performansı hakkında yeterli bilgi vermediği gibi gereksiz sıvı yükü ile tedaviyi negatif yönde etkileyebilir[83, 84]. Objektif kardiyak performans değerlendirmesi için ileri hemodinamik monitörizasyon önerilmektedir. Biz alışmamızda termodilüsyon PICCO yöntemi ile CI (N:3-5 l/dk/m²), GEDI (N: 680-800 ml/m²) ve ELWI (N:3-10 ml/kg) takibi yaparak ileri hemodinamik monitörizasyon uyguladık.

GSİ’de kritik olan serebral perfüzyonun sağlanabilmesi ve yeterli doku oksijenasyonunun oluşturulabilmesi için kardiyak debinin lm ldka önemlidir[85]. Yanlış bir yaklaşım ise arteriyel kan basıncının kalp debisi izleminde kullanılmasıdır. Çünkü yüksek kan basıncı her zaman yüksek kardiyak debiyi göstermez, sistemik vasküler direnç artışı ile ilişkili de olabilir. Mutoh ve ark. yaptığı çalışmada düşük GEDI ve CI değerlerinin GSİ için risk faktörü olduğu ve GSİ şiddetini arttırabileceği ortaya konmuştur[86]. Watanabe A ve ark yaptığı çalışmalar da bu sonucu desteklemiştir[85]. Bizim alışmamızda düşük GEDI değerleri GSİ gelişimi ile ilişkili olarak bulundu ve önceki yapılan çalışmaları destekler nitelikteydi. Fakat bu çalışmaların aksine düşük CI değerleri GSİ gelişen ve gelişmeyen hasta grubunda benzerdi. Yoneda ve ark. yaptığı çok merkezli prospektif çalışmada CI değeri, GSİ gelişen ve gelişmeyen iki grupta da normal aralıktaki fakat GSİ gelişen grupta 3, 4 ve 5. günlerde anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır[70]. Bizim alışmamızdaki bu fark konusunda iki unsur söz konusu olabilir; çalışmada dahil edilen hasta sayısının az olması ve takipler sırasında CI’e göre hastaya müdahale edilmesi. Her bir ölçüm sonrasında CI değerindeki değişimlerin devamlı izlenebiliyor olması ve buna göre tedavinin uygulanması, CI’te GSİ ile korele bir düşüş saptamamızı engellemiş olabilir.

aSAK sonrası daha önce de bahsedilen sempatik deşarj, aşırı katekolamin salınımı sersemlemiş bir nörojenik miyokard ve nörojenik pulmoner demle sonuçlanabilir[87, 88]. Buna ek olarak serebral vazospazm tedavisindeki sıvı yönetimi de pulmoner ödem ve konjestif kalp yetmezliği gibi komplikasyonlara neden olabilir. Bu komplikasyonlar oluşmadan önce hastaların ne kadar hidrasyonu tolere edebileceği ya da tedavi aşamasında sıvı yükünün ne

aşamada olduğunu bilmek iyi sıvı yönetiminin anahtar parçasıdır[79]. Bu konuda GEDI dışında yol gösterici parametrelerden biri de ELWI olarak belirlenmiştir. Obata ve ark. yaptığı SAK sonrası hacim yönetimi ve pulmoner ödem gelişiminin incelendiği çok merkezli prospektif çalışmada pulmoner ödem gelişiminin mortalite artışı ile ilişkili olduğu ve ELWI değerinin de bunun bağımsız bir prognostik faktörü olduğu ortaya konmuştur[89]. Çalışmamızda ELWI parametresi önceki çalışmalarla korele şekilde GSİ riski ile ilişkili bulunmamıştır fakat tedavi yönetiminde pulmoner komplikasyonların önlenmesi açısından yol gösterici olmuştur.

GSİ'nin mekanizması kesin olarak bilinmemekle birlikte, şiddeti başlangıçtaki kanamanın derecesinin bir fonksiyonu olan çok faktörlü olması muhtemeldir. Fisher sınıflaması; SAK hastalarını, çekilen kraniyal BT görüntülemelerindeki kanama miktarına göre değerlendirir. Kanama miktarı ne kadar fazla ise serebral vazospazm görülme ihtimali o kadar artar. Bu nedenle bu sınıflama SAK hastalarında prognozu ön görmek için sıkça kullanılır. Bizim çalışmamızda da literatüre uygun şekilde Fisher skoru 3 ve üzerinde olan kötü Fisher derecesine sahip hastalarda GSİ gelişme riski daha yüksek bulunmuştur.

SAK hastalarının prognostik durum değerlendirmesinde kullanılan bir diğer sınıflama ise WFNS sınıflamasıdır. Bu sınıflama hastaların hastane başvurusundaki geliş GKS ve fokal nörolojik defisit varlığını dikkate alır. Yüksek WFNS skorları SAK açısından kötü prognozla ilişkilidir. GSİ oluşum riskiyle ilişkisi açısından da incelenen bu sınıflamada, Mutoh ve ark. yaptığı çalışmada WFNS skoru artışı GSİ gelişimi ile korele bulunmuştur[90]. Fakat bu çalışmada iyi klinik evre olan WFNS skorlu hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Yoneda ve ark. yaptığı 204 hastayı içeren çok merkezli prospektif çalışmada iyi dereceli ve kötü dereceli WFNS skoruna sahip hastalar arasında GSİ gelişimi açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır[70]. Bizim çalışmamızda dahil olan hastaların 18'i kötü WFNS skoruna sahipti ve GSİ oluşumu ile korelasyonu anlamlı bulunmadı. Hasta sayımızın az oluşu da bu sonuç üzerinde etkili olmuş olabilir.

GSİ gelişiminin tanımlanan tek belirleyicileri başvurusu esnasındaki kötü klinik durum ve ekstrasvaze olmuş kan miktarıdır. Farklı belirteçler arayışıyla de Rooij ve ark. yaptığı sistematik bir derlemede hastaların demografik özellikleri, ek hastalıkları, elektrolit düzeyleri ve anevrizma yeri incelenmiştir[91]. Sigara içimi ile ilişkide güçlü kanıtlar mevcutken diyabetes mellitus için orta düzeyde kanıtlar bulunmuştur. Yaş, cinsiyet, anevrizmanın yeri, hipertansiyon için ise GSİ ile ilişkili anlamlı kanıta ulaşamamıştır. Biz çalışmamızda değerlendirdiğimiz demografik özellikler ve ek hastalıklar ile GSİ gelişimi açısından anlamlı bir sonuca ulaşmadık. Sigara içimi ise çalışmamızda değerlendirilmemiştir.

Çalışmamızda GSİ gelişen hastalarda daha uzun süre yoğun bakım yatış süresi, tedavi sonrası kalıcı serebral iskemi ve motor defisit gelişme riskinin daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Kaybedilen 1 hasta da GSİ gelişen gruptadır. Hasta sayımızın daha fazla olması mortalite üzerine etkiyi daha net gösterecektir.



VII.SONUÇ

Sonuç olarak aSAK sonrası GSİ gelişimi, hastaların neredeyse üçte birini etkileyen, mortalite ve morbidite açısından çok önemli bir komplikasyondur. GSİ'nin şu ana kadar gelişimi için tahmin oluşturacak ortaya konmuş net bir biyobelirteci mevcut değildir. Yapılacak çalışmalar ile GSİ oluşumunu etkileyen unsurların belirlenmesi ve tedavi yönlendirmeleri, bu önemli komplikasyonla başa çıkabilmek adına hayati önem taşır. Biz çalışmamızda kötü Fisher skoru ve düşük GEDI değerlerinin GSİ oluşumu için risk faktörü olduğunu tespit ettik.



VIII.KAYNAKÇA

1. Canbaz, B., et al., *251 opere intrakranial anevrizma olgusu*. Türk Nöroşirürji Dergisi, 1992. **3**: p. 161-164.
2. Teunissen, L.L., et al., *Risk factors for subarachnoid hemorrhage: a systematic review*. Stroke, 1996. **27**(3): p. 544-549.
3. Sacco, R.L., et al., *Risk factors*. Stroke, 1997. **28**(7): p. 1507-1517.
4. Kocaeli, H. and E. Kofralı, *Subaraknoid kanama: Anevrizmalar*. Nörobilimde Bugün, 2003. **1**: p. 1-6.
5. de Rooij, N.K., et al., *Incidence of subarachnoid haemorrhage: a systematic review with emphasis on region, age, gender and time trends*. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 2007. **78**(12): p. 1365-1372.
6. Clarke, M., *Systematic review of reviews of risk factors for intracranial aneurysms*. Neuroradiology, 2008. **50**(8): p. 653-664.
7. Feigin, V., et al., *Smoking and elevated blood pressure are the most important risk factors for subarachnoid hemorrhage in the Asia-Pacific region: an overview of 26 cohorts involving 306 620 participants*. Stroke, 2005. **36**(7): p. 1360-1365.
8. Feigin, V., et al., *Subarachnoid haemorrhage occurrence exhibits a temporal pattern—evidence from meta-analysis*. European Journal of Neurology, 2002. **9**(5): p. 511-516.
9. Kissela, B.M., et al., *Subarachnoid hemorrhage: a preventable disease with a heritable component*. Stroke, 2002. **33**(5): p. 1321-1326.
10. Bromberg, J.E., et al., *Subarachnoid haemorrhage in first and second degree relatives of patients with subarachnoid haemorrhage*. Bmj, 1995. **311**(7000): p. 288-289.
11. Krischek, B. and I. Inoue, *The genetics of intracranial aneurysms*. Journal of human genetics, 2006. **51**(7): p. 587-594.
12. Wermer, M.J., et al., *Risk of rupture of unruptured intracranial aneurysms in relation to patient and aneurysm characteristics: an updated meta-analysis*. Stroke, 2007. **38**(4): p. 1404-1410.
13. Maher, C.O., et al., *Cerebrovascular manifestations in 321 cases of hereditary hemorrhagic telangiectasia*. Stroke, 2001. **32**(4): p. 877-882.
14. Anderson, C.S., et al., *Predicting survival for 1 year among different subtypes of stroke. Results from the Perth Community Stroke Study*. Stroke, 1994. **25**(10): p. 1935-1944.

15. Hansen, J. and B. Koeppen, *Atlas of neuroanatomy and neurophysiology*. 2002: Aubrey Durkin.
16. Aaslid, R., P. Huber, and H. Nornes, *A transcranial Doppler method in the evaluation of cerebrovascular spasm*. *Neuroradiology*, 1986. **28**: p. 11-16.
17. Training, P.-G., *Professor of Neurosurgery*. 2000, Cedars-Sinai Medical Center Los Angeles California.
18. Zubkov, A.Y., et al., *Morphological changes after percutaneous transluminal angioplasty*. *Surgical neurology*, 1999. **51**(4): p. 399-403.
19. Britz, G. and H. Winn, *The natural history of unruptured saccular cerebral aneurysms*. *Youmans Neurological Surgery*. 5th Edition. Philadelphia: WB Saunders, 2004: p. 1781-91.
20. Schievink, W.I., et al., *Familial association of intracranial aneurysms and cervical artery dissections*. *Stroke*, 1991. **22**(11): p. 1426-1430.
21. Winn, H.R., *Youmans neurological surgery*, in *Youmans neurological surgery*. 2004. p. 5296-5296.
22. de Gans, K., et al., *Timing of aneurysm surgery in subarachnoid hemorrhage: a systematic review of the literature*. *Neurosurgery*, 2002. **50**(2): p. 336-342.
23. Nf, K., *The international cooperative study on the timing of aneurysm surgery. Part 1: Overall management results*. *J Nerusorg*, 1990. **73**: p. 18-36.
24. Nishioka, H., et al., *Cooperative study of intracranial aneurysms and subarachnoid hemorrhage: a long-term prognostic study: III. subarachnoid hemorrhage of undetermined etiology*. *Archives of neurology*, 1984. **41**(11): p. 1147-1151.
25. Bilal, S., *Opere subaraknoid kanamalı hastalarda prognozu etkileyen faktörler*. 2012.
26. Mendelow, A.D., et al., *Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial intracerebral haematomas in the International Surgical Trial in Intracerebral Haemorrhage (STICH): a randomised trial*. *The Lancet*, 2005. **365**(9457): p. 387-397.
27. Molyneux, A., *International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised trial*. *The Lancet*, 2002. **360**(9342): p. 1267-1274.
28. Connolly Jr, E.S., et al., *Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association*. *Stroke*, 2012. **43**(6): p. 1711-1737.

29. Diringer, M.N., et al., *Critical care management of patients following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: recommendations from the Neurocritical Care Society's Multidisciplinary Consensus Conference*. Neurocritical care, 2011. **15**: p. 211-240.
30. Meyer, R., et al., *Current practices of triple-H prophylaxis and therapy in patients with subarachnoid hemorrhage*. Neurocritical Care, 2011. **14**: p. 24-36.
31. Muench, E., et al., *Effects of hypervolemia and hypertension on regional cerebral blood flow, intracranial pressure, and brain tissue oxygenation after subarachnoid hemorrhage*. Critical care medicine, 2007. **35**(8): p. 1844-1851.
32. Dankbaar, J.W., et al., *Effect of different components of triple-H therapy on cerebral perfusion in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage: a systematic review*. Critical care, 2010. **14**: p. 1-10.
33. Rinkel, G., et al., *Hypervolemia in aneurysmal subarachnoid hemorrhage*. Stroke, 2005. **36**(5): p. 1104-1105.
34. Treggiari, M.M. and P.i.t.I.M.-d.C.C.o.t.C.C.M.o.S. Hemorrhage, *Hemodynamic management of subarachnoid hemorrhage*. Neurocritical Care, 2011. **15**: p. 329-335.
35. Lee, K.H., T. Lukovits, and J.A. Friedman, "*Triple-H*" *therapy for cerebral vasospasm following subarachnoid hemorrhage*. Neurocritical care, 2006. **4**: p. 68-76.
36. Arakawa, Y., et al., *Milrinone for the treatment of cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage: report of seven cases*. Neurosurgery, 2001. **48**(4): p. 723-730.
37. Duman, E., et al., *Higher dose intra-arterial milrinone and intra-arterial combined milrinone-nimodipine infusion as a rescue therapy for refractory cerebral vasospasm*. Interventional Neuroradiology, 2017. **23**(6): p. 636-643.
38. Romero, C., et al., *Milrinone as a rescue therapy for symptomatic refractory cerebral vasospasm in aneurysmal subarachnoid hemorrhage*. Neurocritical care, 2009. **11**: p. 165-171.
39. Goodson, K., et al., *Intraventricular nicardipine for refractory cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage*. Neurocritical care, 2008. **8**: p. 247-252.
40. Sadan, O., et al., *Does intrathecal nicardipine for cerebral vasospasm following subarachnoid hemorrhage correlate with reduced delayed cerebral ischemia? A retrospective propensity score-based analysis*. Journal of Neurosurgery, 2021. **136**(1): p. 115-124.

41. Lu, N., et al., *Intraventricular nicardipine for aneurysmal subarachnoid hemorrhage related vasospasm: assessment of 90 days outcome*. Neurocritical care, 2012. **16**: p. 368-375.
42. Bulsara, K.R., et al., *Results of a national cerebrovascular neurosurgery survey on the management of cerebral vasospasm/delayed cerebral ischemia*. Journal of neurointerventional surgery, 2015. **7**(6): p. 408-411.
43. Sokolowski, J.D., et al., *Endovascular treatment for cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: predictors of outcome and retreatment*. Journal of neurointerventional surgery, 2018. **10**(4): p. 367-374.
44. Albanese, E., et al., *Ultrahigh-dose intraarterial infusion of verapamil through an indwelling microcatheter for medically refractory severe vasospasm: initial experience*. Journal of neurosurgery, 2010. **113**(4): p. 913-922.
45. Dabus, G. and R.G. Nogueira, *Current options for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage-induced cerebral vasospasm: a comprehensive review of the literature*. Interventional neurology, 2013. **2**(1): p. 30-51.
46. Chen, P.R., et al., *Use of single versus multiple vasodilator agents in the treatment of cerebral vasospasm: is more better than less?* Acta neurochirurgica, 2021. **163**: p. 161-168.
47. Jabbarli, R., et al., *Endovascular treatment of cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage: more is more*. Neurology, 2019. **93**(5): p. e458-e466.
48. Hollingworth, M., et al., *Results of an international survey on the investigation and endovascular management of cerebral vasospasm and delayed cerebral ischemia*. World Neurosurgery, 2015. **83**(6): p. 1120-1126. e1.
49. Treggiari, M.M., et al., *Cervical sympathetic block to reverse delayed ischemic neurological deficits after aneurysmal subarachnoid hemorrhage*. Stroke, 2003. **34**(4): p. 961-967.
50. Pileggi, M., et al., *Stellate ganglion block combined with intra-arterial treatment: a “one-stop shop” for cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage—a pilot study*. Neuroradiology, 2021. **63**: p. 1701-1708.
51. Samagh, N., et al., *Impact of stellate ganglion block in the management of cerebral vasospasm: a prospective interventional study*. Neurology India, 2022. **70**(1): p. 289-295.

52. Zhang, J., et al., *Effects of stellate ganglion block on early brain injury in patients with subarachnoid hemorrhage: a randomised control trial*. BMC anesthesiology, 2021. **21**: p. 1-11.
53. Prabhakar, H., et al., *Stellate ganglion block as alternative to intrathecal papaverine in relieving vasospasm due to subarachnoid hemorrhage*. Anesthesia & Analgesia, 2007. **104**(5): p. 1311-1312.
54. Bombardieri, A.M., et al., *Percutaneous cervical sympathetic block to treat cerebral vasospasm and delayed cerebral ischemia: a review of the evidence*. Journal of NeuroInterventional Surgery, 2023. **15**(12): p. 1212-1217.
55. Dodson, V., et al., *Intracranial administration of nicardipine after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a review of the literature*. World Neurosurgery, 2019. **125**: p. 511-518. e1.
56. Macdonald, R.L., et al., *Clazosentan to overcome neurological ischemia and infarction occurring after subarachnoid hemorrhage (CONSCIOUS-1) randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 dose-finding trial*. Stroke, 2008. **39**(11): p. 3015-3021.
57. Endo, H., et al., *Effects of clazosentan on cerebral vasospasm–related morbidity and all-cause mortality after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: two randomized phase 3 trials in Japanese patients*. Journal of Neurosurgery, 2022. **137**(6): p. 1707-1717.
58. Davis, L.S.S.a.N.A., *Cardiac Physiology, in Miller's Anesthesia*. 2020. . ninth ed. 2020. p. 387.
59. Jaffee, W., S. Hodgins, and W.T. McGee, *Tissue edema, fluid balance, and patient outcomes in severe sepsis: an organ systems review*. Journal of Intensive Care Medicine, 2018. **33**(9): p. 502-509.
60. Funk, D.J., E.W. Moretti, and T.J. Gan, *Minimally invasive cardiac output monitoring in the perioperative setting*. Anesthesia & Analgesia, 2009. **108**(3): p. 887-897.
61. Lennihan, L., et al., *Effect of hypervolemic therapy on cerebral blood flow after subarachnoid hemorrhage: a randomized controlled trial*. Stroke, 2000. **31**(2): p. 383-391.
62. Rosenwasser, R.H., et al., *Complications of Swan-Ganz catheterization for hemodynamic monitoring in patients with subarachnoid hemorrhage*. Neurosurgery, 1995. **37**(5): p. 872-876.

63. Reuter, D., et al. *Functional preload monitoring by arterial pulse contour analysis: Influence of tidal volume on left ventricular stroke volume variations.* in *CRITICAL CARE MEDICINE*. 2003. LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS 530 WALNUT ST, PHILADELPHIA, PA 19106-3621 USA.
64. Chemla, D., et al., *Total arterial compliance estimated by stroke volume-to-aortic pulse pressure ratio in humans.* American journal of physiology-Heart and circulatory physiology, 1998. **274**(2): p. H500-H505.
65. Sakka, S.G., et al., *Prognostic value of extravascular lung water in critically ill patients.* Chest, 2002. **122**(6): p. 2080-2086.
66. Michard, F., et al., *Global end-diastolic volume as an indicator of cardiac preload in patients with septic shock.* Chest, 2003. **124**(5): p. 1900-1908.
67. Vergouwen, M.D., et al., *Definition of delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage as an outcome event in clinical trials and observational studies: proposal of a multidisciplinary research group.* Stroke, 2010. **41**(10): p. 2391-2395.
68. Tagami, T., et al., *Optimal range of global end-diastolic volume for fluid management after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a multicenter prospective cohort study.* Critical care medicine, 2014. **42**(6): p. 1348-1356.
69. Mutoh, T., et al., *Performance of bedside transpulmonary thermodilution monitoring for goal-directed hemodynamic management after subarachnoid hemorrhage.* Stroke, 2009. **40**(7): p. 2368-2374.
70. Yoneda, H., et al., *Multicenter prospective cohort study on volume management after subarachnoid hemorrhage: hemodynamic changes according to severity of subarachnoid hemorrhage and cerebral vasospasm.* Stroke, 2013. **44**(8): p. 2155-2161.
71. Friedman, J.A., et al., *Pulmonary complications of aneurysmal subarachnoid hemorrhage.* Neurosurgery, 2003. **52**(5): p. 1025-1032.
72. Eisenberg, P.R., et al., *A prospective study of lung water measurements during patient management in an intensive care unit.* Am Rev Respir Dis, 1987. **136**(3): p. 662-668.
73. Michard, F., V. Zarka, and S. Alaya, *Better characterization of acute lung injury/ARDS using lung water.* Chest, 2004. **125**(3): p. 1166.
74. Boldt, J., *Clinical review: Hemodynamic monitoring in the intensive care unit.* Critical Care, 2002. **6**: p. 1-8.

75. Rabinstein, A.A., *Critical care of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: state of the art*. Neurovascular Events After Subarachnoid Hemorrhage: Towards Experimental and Clinical Standardisation, 2015: p. 239-242.
76. Macdonald, R.L., et al., *Clazosentan, an endothelin receptor antagonist, in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage undergoing surgical clipping: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial (CONSCIOUS-2)*. The Lancet Neurology, 2011. **10**(7): p. 618-625.
77. Geraghty, J.R. and F.D. Testai, *Delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage: beyond vasospasm and towards a multifactorial pathophysiology*. Current atherosclerosis reports, 2017. **19**: p. 1-12.
78. Egge, A., et al., *Prophylactic hyperdynamic postoperative fluid therapy after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a clinical, prospective, randomized, controlled study*. Neurosurgery, 2001. **49**(3): p. 593-606.
79. Sen, J., et al., *Triple-H therapy in the management of aneurysmal subarachnoid haemorrhage*. The Lancet Neurology, 2003. **2**(10): p. 614-621.
80. Solomon, R.A., M.E. Fink, and L. Lennihan, *Early aneurysm surgery and prophylactic hypervolemic hypertensive therapy for the treatment of aneurysmal subarachnoid hemorrhage*. Neurosurgery, 1988. **23**(6): p. 699-704.
81. Awad, I.A., et al., *Clinical vasospasm after subarachnoid hemorrhage: response to hypervolemic hemodilution and arterial hypertension*. Stroke, 1987. **18**(2): p. 365-372.
82. MIZUNO, M., et al., *Serial transcranial Doppler flow velocity and cerebral blood flow measurements for evaluation of cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage*. Neurologia medico-chirurgica, 1994. **34**(3): p. 164-171.
83. Hoff, R.G., et al., *Fluid balance and blood volume measurement after aneurysmal subarachnoid hemorrhage*. Neurocritical care, 2008. **8**: p. 391-397.
84. Mutoh, T., et al., *Serial measurement of extravascular lung water and blood volume during the course of neurogenic pulmonary edema after subarachnoid hemorrhage: initial experience with 3 cases*. Journal of Neurosurgical Anesthesiology, 2012. **24**(3): p. 203-208.
85. Watanabe, A., et al., *Global end-diastolic volume is associated with the occurrence of delayed cerebral ischemia and pulmonary edema after subarachnoid hemorrhage*. Shock, 2012. **38**(5): p. 480-485.

86. Mutoh, T., et al., *Early intensive versus minimally invasive approach to postoperative hemodynamic management after subarachnoid hemorrhage*. Stroke, 2014. **45**(5): p. 1280-1284.
87. Tung, P., et al., *Predictors of neurocardiogenic injury after subarachnoid hemorrhage*. Stroke, 2004. **35**(2): p. 548-551.
88. Lee, V.H., et al., *Tako-tsubo cardiomyopathy in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: an underappreciated ventricular dysfunction*. Journal of neurosurgery, 2006. **105**(2): p. 264-270.
89. Obata, Y., et al., *A multicenter prospective cohort study of volume management after subarachnoid hemorrhage: circulatory characteristics of pulmonary edema after subarachnoid hemorrhage*. Journal of Neurosurgery, 2016. **125**(2): p. 254-263.
90. Mutoh, T., et al., *Goal-directed fluid management by bedside transpulmonary hemodynamic monitoring after subarachnoid hemorrhage*. Stroke, 2007. **38**(12): p. 3218-3224.
91. de Rooij, N.K., et al., *Delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage: a systematic review of clinical, laboratory, and radiological predictors*. Stroke, 2013. **44**(1): p. 43-54.