

T.C. KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
BEYİN VE SİNİR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

NON-TRAVMATİK SUBARAKNOİD KANAMALI
HASTALARDA KAN VE BEYİN OMURİLİK SIVISINDA
MYELİN BASIC PROTEİN (MBP) VE İSKEMİ MODİFİYE
ALBÜMİN (IMA) DEĞERLERİNİN VAZOSPAZMA, KLİNİK
GİDİŞATA VE TABURCULUK GİDİŞATINA ETKİLERİNİN
ARAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Adil Uğur YAVUZ

Trabzon 2023

T.C. KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
BEYİN VE SİNİR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

NON-TRAVMATİK SUBARAKNOİD KANAMALI
HASTALARDA KAN VE BEYİN OMURİLİK SIVISINDA
MYELİN BASIC PROTEİN (MBP) VE İSKEMİ MODİFİYE
ALBÜMİN (IMA) DEĞERLERİNİN VAZOSPAZMA, KLİNİK
GİDİŞATA VE TABURCULUK GİDİŞATINA ETKİLERİNİN
ARAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Adil Uğur YAVUZ

Tez Danışmanı

Dr. Öğr. Üyesi Ali Rıza GÜVERCİN

Trabzon 2023

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimimin boyunca, tezimin her aşamasında bana yardımcı olan ve yol gösteren , benimle tüm bilgi ve tecrübesini paylaşan tez danışman hocam Dr. Öğr. Üyesi Ali Rıza GÜVERCİN'e,

Uzmanlık tezimin konusu hakkında bana yardımcı olan Prof. Dr. Erhan ARSLAN'a,

Uzmanlık eğitimimde en büyük pay sahipleri olan, bana bu sanatı en iyi şekilde öğreten Prof. Dr. Süleyman BAYKAL, Prof. Dr. Kayhan KUZEYLİ, Prof. Dr. Haydar USUL, Prof. Dr. Ertuğrul ÇAKIR, Dr. Öğr. Üyesi Uğur YAZAR, Dr. Öğr. Üyesi Mehmet AKTOKLU, Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Orbay BIYIK'a,

Biyokimya Anabilim Dalı'ndan Prof. Dr. Süleyman Caner KARAHAN'a,

Uzmanlık eğitimim sırasında 2 ay boyunca görevlendirme ile yanlarında araştırma görevlisi olarak çalışma fırsatı bulduğum Prof. Dr. Onur YAMAN, Doç. Dr. Salim ŞENTÜRK'e,

Uzmanlık tezim sırasında büyük destekleri olan Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı'ndaki tüm araştırma görevlisi doktor arkadaşlarıma,

Ve

Bu mesleğe beni yönlendiren babam Uzm. Dr. Şenol YAVUZ' a, her zaman benim yanımda olan annem Hatice Leyla YAVUZ' a ve ablam Sümeyra YAVUZ' a

TEŞEKKÜR EDERİM.

ÖZET

Non-Travmatik Subaraknoid Kanamalı Hastalarda Kan ve Beyin Omurilik Sıvısında Myelin Basic Protein (MBP) ve İskemi Modifiye Albümin (IMA) Değerlerinin Vazospazma, Klinik Gidişata ve Taburculuk Gidişatına Etkilerinin Araştırılması

Amaç: Non-travmatik subaraknoid kanama günümüzde halen büyük bir sorun teşkil etmekte ve komplikasyonları arasında hidrosefali, tekrar kanama riski ve vazospazm tablosu yer almaktadır. Hastalığın prognozu hakkında görüntüleme yöntemleri, Beyin Omurilik Sıvısı(BOS)'nda basınç ölçümleri, fizik muayene önem taşımaktadır. İskemi Modifiye Albümin (IMA) serebral iskemide kan akımında azalma ve reperfüzyon sırasında oluşan oksidatif stresin artmasına bağlı olarak kanda artış gösterebilir ve serebral iske mi için duyarlı bir biyokimyasal belirteç tir. Miyelin Basic Protein (MBP) ise sinir ve sinir sistemi myelinizasyonunda önemli bir rol oynamaktadır. MBP beyin hasarında beyaz cevherin hasarı ve iyileşmesi ile ilişkilidir. Radyolojik olarak Modifiye Fisher Skalası, klinik değerlendirme olarak Glasgow Koma Skalası(GKS), WFNS (Dünya Nöroşirürji Dernekleri Federasyonu) Derecelendirme Skalası, Hunt-Hess Derecelendirme Skalası ve Glasgow Outcome Skalası(GOS) non-travmatik subaraknoid kanaması olan hastalarda hastalığın şiddetini değerlendirmede önemli belirteçlerdendir. Bu çalışmada non-travmatik subaraknoid kanamalı hastalarda MBP, IMA değerlerinin belirli zaman aralıklarında serum ve BOS'taki değerlerine bakılması, nörolojik muayene ve radyolojik kriterlerle birlikte hastanın kliniği ve taburculuk gidişatı ile ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem: KTÜ Tıp Fakültesi Farabi Hastanesi'ne başvuran non-travmatik subaraknoid kanama tanısı alan ve onamı alınan hastalardan hastaneye başvurdukları birinci, beşinci ,onuncu günlerde kan ve BOS örneği alındı. Hastalardan alınan serum ve BOS örneklerinde ELISA yöntemi ile Myelin Basic Protein(MBP) ve İskemi Modifiye Albümin(IMA) ölçümleri yapıldı. Non-travmatik subaraknoid kanama tanısı alan hastaların hastaneye başvurdukları birinci gün Modifiye Fisher Skalası skoruna bakıldı. Hastaların hastanedeki birinci, beşinci ve onuncu günlerdeki Glasgow Koma Skalası(GKS), WFNS (Dünya Nöroşirürji Dernekleri Federasyonu)

Derecelendirme Skalası, Hunt-Hess Derecelendirme Skalası(HHS) ile skorları değerlendirildi. Hastalar taburculuk sırasında Glasgow Outcome Skalası ile değerlendirildi. Non-travmatik subaraknoid kanamalı hastalarda Myelin Basic Protein(MBP) ve İskemi Modifiye Albümin(IMA) değerlerinin serum ve beyin omurilik sıvısındaki değerlerine bakılarak, nörolojik muayene ve radyolojik kriterlerle birlikte hastanın klinik gidişatı, vazospazm ve taburculuk gidişatı ile ilişkisi araştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya non-travmatik SAK tanısı alan 7'si kadın, 13'ü erkek toplam 20 hasta dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması 53.55'tir. 13 hastada hipertansiyon mevcuttu. Hipertansiyon öyküsü olan non-travmatik SAK hastalarında serum IMA ve BOS IMA değerlerindeki artış $p<0,05$ anlamlılık derecesinde hastaların M. Fisher Skalası derecesi ile istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Birinci, beşinci ve onuncu günlerin hepsi dikkate alındığında BOS IMA değerindeki artışın %5 anlamlılık derecesinde Hunt- Hess Derecelendirme Skalası skorunu pozitif etkilediği görüldü. Onuncu günde BOS IMA değerlerindeki yükselmenin, GOS skorunu istatistiki anlamlı olarak %5 anlamlılık derecesinde düşürdüğü görüldü.

Sonuç: Birinci, beşinci ve onuncu günlerin hepsi dikkate alındığında BOS IMA düzeylerinin HHS ile birlikte değerlendirilmesi hastanın klinik takibi ve vazospazm takibi açısından önemli olabileceğini gösterdi. Non -travmatik SAK hastalarında 10. gün ölçülen BOS IMA düzeylerinin hastaların taburculuk gidişatı ve vazospazm ile ilgili aday biyokimyasal belirteç olabileceği sonucuna ulaşıldı. Ayrıca hipertansiyonu olan non-travmatik SAK hastalarının beyin BT görüntülemelerindeki kanamanın boyutu ile serum IMA ve BOS IMA düzeyleri arasında anlamlı korelasyon bulundu.

Anahtar kelimeler: Subaraknoid Kanama, Myelin Basic Protein(MBP) , İskemi Modifiye Albümin(IMA), Vazospazm

SUMMARY

Research of the Effects of Myelin Basic Protein (MBP) and Ischemia Modified Albumin (IMA) Levels in Blood and Cerebrospinal Fluid on Vasospasm, Clinical Progress and Outcome in Patients with Non-Traumatic Subarachnoid Hemorrhage

Objective: Non-traumatic subarachnoid hemorrhage still constitutes a major problem today, and its complications include hydrocephalus, risk of rebleeding and vasospasm. Imaging methods, cerebrospinal fluid (CSF) pressure measurements and physical examination are important for the prognosis of the disease. Ischemia modified albumin (IMA) may increase in the blood due to the decrease in blood flow in cerebral ischemia and the increase in oxidative stress occurring during reperfusion and is a sensitive biochemical marker for cerebral ischemia. Myelin basic protein (MBP) plays an important role in nerve and nervous system myelination. MBP is associated with damage and recovery of white matter in brain injury. Radiologically, the Modified Fisher Scale, as a clinical evaluation, the Glasgow Coma Scale (GCS), WFNS (World Federation of Neurosurgical Societies) Rating Scale, the Hunt-Hess Rating Scale and the Glasgow Outcome Scale (GOS) are important markers in evaluating the severity of the disease in patients with non-traumatic subarachnoid hemorrhage. In this study, it was aimed to examine the MBP and IMA values in blood and CSF at certain time intervals in patients with non-traumatic subarachnoid hemorrhage, and to investigate their relationship with the patient's clinic and discharge course, along with neurological examination and radiological criteria.

Materials and methods: Blood and CSF samples were taken from patients who were diagnosed with non-traumatic subarachnoid hemorrhage and whose consent was obtained, who applied to KTU Faculty of Medicine Farabi Hospital, on the first, fifth and tenth days of their admission to the hospital. Myelin Basic Protein (MBP) and Ischemia Modified Albumin (IMA) were measured using the ELISA method in serum and Cerebrospinal Fluid (CSF) samples taken from the patients. The Modified Fisher Scale score of patients diagnosed with non-traumatic subarachnoid hemorrhage was

checked on the first day they were admitted to the hospital. The patients' scores on the first, fifth and tenth days in the hospital were evaluated using the Glasgow Coma Scale (GCS), WFNS (World Federation of Neurosurgical Societies) Rating Scale and Hunt-Hess Rating Scale. Patients were evaluated with the Glasgow Outcome Scale at discharge. By looking at the serum and cerebrospinal fluid values of Myelin Basic Protein (MBP) and Ischemia Modified Albumin (IMA) in patients with non-traumatic subarachnoid hemorrhage, their relationship with the patient's clinical course, vasospasm and discharge course, along with neurological examination and radiological criteria, was investigated.

Results: A total of 20 patients, 7 female and 13 male, diagnosed with non-traumatic SAH were included in the study. The average age of the patients is 53.55. 13 patients had hypertension. The increase in serum IMA and CSF IMA values in non-traumatic SAH patients with a history of hypertension was found to be statistically significant with the patient's M. Fisher Scale grade at a significance level of $p < 0.05$. Considering the first, fifth and tenth days, it was observed that the increase in CSF IMA value positively affected the Hunt-Hess Rating Scale score at a 5% significance level. It was observed that the increase in CSF IMA values on the tenth day decreased the GOS score statistically significantly at a level of 5%.

Conclusion: Considering the first, fifth and tenth days, evaluation of CSF IMA levels together with HHS showed that it may be important in terms of clinical follow-up of the patient and monitoring of vasospasm. It was concluded that CSF IMA levels measured on the 10th day in non-traumatic SAH patients could be a candidate biochemical marker regarding the outcome and vasospasm of the patients. Additionally, a significant correlation was found between the extent of bleeding on brain CT images of non-traumatic SAH patients with hypertension and serum IMA and CSF IMA levels.

Keywords: Subarachnoid Hemorrhage, Myelin Basic Protein(MBP), Ischemia Modified Albumin(IMA), Vasospasm

İÇİNDEKİLER

ÖZSÖZ.....	i
ÖZET.....	ii
SUMMARY	iv
İÇİNDEKİLER	vi
KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ.....	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
RESİMLER DİZİNİ.....	xi
TABLolar DİZİNİ.....	xii
1.GİRİŞ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Subaraknoid Kanama ve Non-Travmatik Subaraknoid Kanama Tanımı.....	3
2.2. Tarihçe.....	3
2.3. Non-Travmatik SAK Etiyolojisi ve Epidemiyolojisi.....	4
2.4. Non-Travmatik SAK Risk Faktörleri.....	5
2.5. Non-Travmatik SAK Patofizyolojisi.....	5
2.6. Non-Travmatik SAK Klinik Özellikleri ve Semptomları.....	8
2.7. Non-Travmatik SAK Prognozu	8
2.8. Non-Travmatik SAK Tanı Yöntemleri.....	9
2.9. Ayrıcı Tanı.....	12
2.10. Skorlama ve Evrelendirme	12
2.11. Non-Travmatik SAK Tedavisi.....	14
2.12. Non-Travmatik SAK Komplikasyonları	17
2.12.1. Yeniden Kanama.....	17
2.12.2. Hidrosefali.....	17
2.12.3. Vazospazm.....	18
2.12.4 Nöbet.....	18
2.12.5. İntrakranial Basınç Artışı.....	19
2.12.6. Diğer Sistemik Komplikasyonlar.....	19
2.13. Myelin Basic Protein.....	20

2.14. İskemi Modifiye Albümin.....	21
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	23
3.1. Çalışma Grubunun Oluşturulması.....	24
3.2. Çalışma Protokolü, Kullanılan Biyokimyasal Belirteçler ve Kullanılan Sınıflamalar.....	24
3.3. Kan ve Beyin Omurilik Sıvısı (BOS) Örneklerinin Eldesi.....	25
3.4. Human Myelin Basic Protein(MBP) Düzeylerinin Belirlenmesi.....	25
3.5. Myelin Basic Protein(MBP) Örneklerinin ELISA Pleytine Aktarılması ve Ölçüme Hazırlanması.....	25
3.6. Myelin Basic Protein(MBP) Numunelerinin Renklendirilmesi ve Ölçüm.....	26
3.7. Human İskemi Modifiye Albümin (IMA) Düzeylerinin Belirlenmesi.....	27
3.8. İskemi Modifiye Albümin (IMA) Örneklerinin ELISA Pleytine Aktarılması ve Ölçüme Hazırlanması.....	27
3.9. İskemi Modifiye Albümin (IMA) Numunelerinin Renklendirilmesi ve Ölçüm.....	27
3.10. İstatistiksel Değerlendirme	28
4.BULGULAR.....	29
4.1. Veri ve Tanımsal İstatistikler.....	29
4.2. Yöntem ve Ampirik Bulgular.....	29
5.TARTIŞMA.....	43
6.KISITLILIKLAR.....	55
7.SONUÇLAR.....	56
8. KAYNAKLAR.....	58

KISALTMALAR ve SİMGELER DİZİNİ

AVM: Arteriovenöz Malformasyon

BOS : Beyin Omurilik Sıvısı

BT : Bilgisayarlı Tomografi

DAVF: Dural Arteriovenöz Fistül

DM: Diyabetes Mellitus

DSA : Dijital Substraksiyon Anjiografi

EKG: Elektrokardiyografi

EKK: En Küçük Kareler Yöntemi

ELISA: Enzim Bağlı İmmüno-sorbent Tahlili (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay)

EVD: Eksternal Ventriküler Drenaj

GKS : Glasgow Koma Skalası

GOS : Glasgow Outcome Skalası

HHS: Hunt-Hess Derecelendirme Skalası

IMA: İskemi Modifiye Albümin

kDA: Kilodalton

KİBAS : Kafa İçi Basınç Artışı Sendromu

KTÜ: Karadeniz Teknik Üniversitesi

LP : Lomber Ponksiyon

MBP: Myelin Basic Protein

mg: Miligram

MRG : Magnetik Rezonans Görüntüleme

M.Ö.: Milattan Önce

MRS: Modifiye Rankin Skalası

M.S.: Milattan Sonra

M. Fisher: Modifiye Fisher Skalası

NIHSS: Ulusal Sağlık İnme Ölçeği (National Institutes of Health Stroke Scale)

nm: Nanometre

NSAİİ: Non-Steroid Antiinflamatuvar İlaç

SAK : Subaraknoid Kanama

SAPS 3: Basitleştirilmiş Akut Fizyoloji Skoru (Simplified Acute Physiology Score 3)

SOFA: Ardışık Organ Yetmezliği Değerlendirme Skoru (Sequential Organ Failure Assessment Score)

SSS : Santral Sinir Sistemi

vb.: Ve benzeri

WFNS : Dünya Nöroşirürji Dernekleri Federasyonu (World Federation of Neurological Surgeons) Derecelendirme Skalası

µL: Mikrolitre

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Sakküler anevrizma, fuziform anevrizma ve rüptüre anevrizma şekli

Şekil 2: İntrakranial AVM yapısı

Şekil 3: Non-travmatik SAK hastalarında gün bazında serum ve BOS örneklerinin alındığı, radyolojik ve klinik sınıflamanın yapıldığı akış şeması

Şekil 4: MBP standart grafiği

Şekil 5: IMA standart grafiği

Şekil 6: Hasta skorları bazında serumdaki ve BOS' taki protein değerleri

Şekil 7: Gün bazında serum ve BOS' ta MBP ve IMA değerlerinin yoğunluk grafikleri

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1: Non-travmatik SAK beyin BT görüntüsü

Resim 2: 3 boyutlu DSA' da anevrizma görüntüsü

Resim 3: 3 boyutlu DSA' da AVM görüntüsü



TABLolar DİZİNİ

Tablo 1: Glasgow Koma Skalası

Tablo 2: Glasgow Outcome Skalası

Tablo 3: Hunt-Hess Derecelendirme Skalası

Tablo 4: WFNS Derecelendirme Skalası

Tablo 5: Modifiye Fisher Skalası

Tablo 6: Tanımsal İstatistikler

Tablo 7: Gün Bazında MBP ve IMA Ortalamaları

Tablo 8: Çalışmaya Katılan Hastaların Fisher, GKS, HHS, WFNS ve GOS Sınıflandırmaları ve Ortalama MBP ve IMA Değerleri

Tablo 9: M. Fisher Skalası, GKS, HHS, WFNS Skorları ile Serum MBP ve IMA , BOS MBP ve IMA Sonuçları Arasındaki Korelasyonlar

Tablo 10: M. Fisher Skalası ile İlişkili İstatistiksel Veriler

Tablo 11: Between Panel Veri Tahmini

Tablo 12: 1. Gün Serum MBP ve IMA , BOS MBP ve IMA Sonuçları ile GKS, HHS, WFNS, GOS Skorları Arasındaki İstatistiksel ilişki

Tablo 13: 5. Gün Serum MBP ve IMA , BOS MBP ve IMA Sonuçları ile GKS, HHS, WFNS, GOS Skorları Arasındaki İstatistiksel ilişki

Tablo 14: 10. Gün Serum MBP ve IMA , BOS MBP ve IMA Sonuçları ile GKS, HHS, WFNS, GOS Skorları Arasındaki İstatistiksel ilişki

1.GİRİŞ

Subaraknoid kanama (SAK) beyinde subaraknoid mesafe içerisine arteriyel veya venöz nedenlerle oluşan, travma, anevrizma, vasküler malformasyonlar, kanama bozuklukları, beyin tümörleri, antikoagülan tedavi komplikasyonu sonucu oluşabilen morbidite ve mortalitesi açısından yüksek risk teşkil eden bir serebrovasküler hastalık tablosudur (1,2).

SAK'ın yıllık insidansı 100.000 kişide 2-22 olduğu tahmin edilmektedir. Hastaların %60'ı 40-60 yaş arasındadır (3). SAK en sık nedeni travmaya bağlıdır. Non-travmatik SAK'ın en sık nedeni serebral anevrizmanın rüptüre olması sonucu karşımıza çıkar. Yaş, cinsiyet, ırk, sigara ve alkol kullanımı, hipertansiyon, hiperkolesterolemi, aile öyküsü, semptomimetik ilaç kullanımı, bağ dokusu hastalıkları non-travmatik SAK için risk faktörleri arasındadır (4). SAK ciddi, mortalite ve morbiditesi yüksek olan bir klinik sorundur.

Non-travmatik SAK'ın nedenleri serebral anevrizma, perimezensefalik nonanevrizmal SAK, vasküler malformasyon (AVM, dural AVF), intrakranial arter diseksiyonu, amiloid anjiopatisi, serebral venöz tromboz, orak hücreli anemi, moyamoya, serebral vaskülit, kanama bozukluğuna neden olan hastalıklar sayılabilir (5). Non-travmatik SAK olgularının %80 nedeni serebral anevrizma kanamasıdır, %10'unu ise perimezensefalik SAK oluşturmaktadır (4).

Myelin basic proteini (MBP), santral sinir sistemi SSS myelininde proteolipid proteinden sonra en çok bulunan ikinci proteindir. Oligodendrositler tarafından miyelin kılıfının oluşumunda esastır (6). MBP, travma ve beyin hastalıklarında beyin dokusu hasarının bir belirteci olarak kabul edilmektedir. Travmatik beyin hasarlarında serum MBP düzeylerinde artış görülmektedir (7). MBP, multipl skleroz; iyi huylu ve kötü huylu kafa içi tümörleri; santral sinir sistemi (SSS) enfeksiyonu ve serebrovasküler rahatsızlıklarda BOS' ta seviyesi yükselmektedir (8-10).

İskemi modifiye albümin (IMA), akut iskemik inme durumunda azalmış albümin metal bağlama kapasitesi ile üretilen bir moleküldür (11). IMA iskemik doku veya organ iskemisinde serumda artış göstermektedir. Miyokardiyal iskemi, kas

iskemisi, pulmoner emboli ve mezenterik iskemi için duyarlı bir biyokimyasal belirteç olarak kabul edilmektedir (12,13).

Serebral vazospazm, anevrizmal SAK sonrası hastalarda mortalite ve morbiditenin önde gelen ve tedavi edilebilir nedenidir. Yoğun çalışmalara rağmen SAK hastalarında serebral vazospazmın nedeni hem patojenik terapötik açıdan anlaşılammıştır (14). Endotel hasarı, düz kas kasılması, vasküler yanıtta değişiklik ve damar duvarının immünolojik veya inflamatuvar yanıtı dahil birçok patolojik sürecin serebral vazospazma neden olduğu düşünülmektedir (15). Radyolojik olarak hastaların %70'inde serebral vazospazm görülse de, klinik olarak hastaların %20-30'unda vazospazm tablosu görülmektedir (16). Non-travmatik SAK hastalarında serebral vazospazm mortaliteye neden olabilen bir klinik tablodur.

SAK şüphesi olan hastalar görüntüleme yöntemi açısından ilk olarak kontrastsız beyin bilgisayarlı tomografi (BT) ile değerlendirilir. Beyin BT negatif SAK şüphesi söz konusu ise lomber ponksiyon (LP) yapılması önerilmektedir (17). Etiyoloji araştırması açısından non-invaziv görüntüleme yöntemlerinden beyin anjiyografi BT, beyin magnetik rezonans görüntüleme (MRG), beyin anjiyografi MRG kullanılmaktadır. Non-travmatik SAK hastalarında vasküler patolojiyi saptamak için hastalara altın standart yöntem olan dijital substraksiyon anjiyografi (DSA) yapılmalıdır (17).

Çalışmamızın hedefleri non-travmatik SAK tanısı alan hastaların hastaneye başvurdukları birinci gün, beşinci gün ve onuncu günlerde serumda ve BOS' ta MBP ve IMA düzeylerini ölçmektir. Aynı zamanda hastaların hastaneye başvurdukları birinci gün Modifiye Fisher Skalası'nın değerlendirilmesi; birinci gün, beşinci gün ve onuncu günlerdeki Glasgow Koma Skalası'nın, WFNS Derecelendirme Skalası'nın, Hunt-Hess Derecelendirme Skalası'nın, taburculuk sırasında da Glasgow Outcome Skalası'nın değerlendirilmesidir. Serumda ve BOS' ta MBP ve IMA değerlerinin radyolojik değerlendirme, nörolojik muayene ile birlikte hastanın vazospazm tablosu, klinik tablosu ve taburculuk gidişatı ilişkisi ile ilgili fikir elde edilmesi amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Subaraknoid Kanama ve Non-travmatik Subaraknoid Kanama tanımı

SAK, araknoid mater ve pia mater arasında yer alan normalde BOS ile dolu olan subaraknoid mesafeye kan sızması olarak tanımlanmaktadır. SAK'ın en sık nedeni travmadır. SAK yüksek morbidite ve mortaliteye sahip nöroşirurjikal bir acildir. SAK, travmatik veya non-travmatik olarak karşımıza çıkabilir. Travmatik SAK şiddetli kranial travmalar sonucu meydana gelmektedir. Non-travmatik SAK; travma olmaksızın ,vasküler yapılardaki bir patolojiye bağlı olarak sıklıkla arteriyel, bazen de venöz kanın subaraknoid mesafeye geçmesiyle ortaya çıkar (4).

2.2 Tarihçe

Subaraknoid kanamaya ait klinik özellikler ilk olarak Hipokrat tarafından tanımlanmıştır (18).Arter anevrizmasının ilk tanımları ise M.Ö. 3000 yıllarına kadar uzanmaktadır. Eski Mısır Tıbbının kurucusu Imhotep tarafından tanımlanmıştır (19). Galen (M.S. 129-210) anastomoz olmuş (yani genişlemiş) bir artere anevrizma denir tanımını yapmış. Gerçek ve yanlış arter anevrizmalarının 2 farklı varlığını tanımlamıştır(18). İskenderiye'de eğitim görmüş Efesli doktor Flaenius Rufus (M.Ö. 117), travma sonucu arteriyel dilatasyon olabileceğini öne sürmüştür (19). 18. yüzyılın sonlarına kadar intrakraniyal anevrizmaların keşfi ve gösterilmesi gerçekleşmemiştir (18). Padua'lı Morgagni (M.S. 1682-1771), 1761'de otopside her iki karotid arterin posterior dallarında kopmamış bir dilatasyon tanımlamıştır (20).1765'te Francisci Biumi, rüptüre olmuş kavernöz karotid arter anevrizmasının ölüm sonrası bir tanımını yayınladı. John Blackall (M.S. 1771-1860) ise SAK ile rüptüre intrakraniyal anevrizma arasındaki bağlantıyı kurdu (18).

Karotis ligasyonu 1930'lara kadar serebral anevrizmaların ana tedavisi olarak kabul ediliyordu. Ancak tedavi etmek için farklı bir yaklaşımın gerekli olduğu da herkes tarafından kabul ediliyordu. Norman Dott (M.S. 1897–1973) anevrizmayı kasla sarma tekniği ile rüptüre bir internal karotid anevrizmasını başarılı bir şekilde tedavi

eden ilk kişi oldu. 1911'de Cushing, beyin tümörü rezeksiyonu sırasında kan damarlarını kontrol etmek için gümüş bir klips tasarladı. Walter Dandy (1886–1946) Cushing klipsini kullanarak 1937'de intrakraniyal anevrizmanın kliplenmesini başarıyla gerçekleştiren ilk kişi oldu(18). M. Gazi Yaşargil' in 1960- 1970'li yıllarda mikrocerrahi tekniğini geliştirmesi üzerine intrakranial anevrizmanın cerrahi tedavisi yaygınlaşmıştır (21).

1927 yılında Egas Moniz (1874–1955), karotid damarına radyoaktif kontrast madde ile kranyumun 3 yönlü röntgenini çekerek ilk beyin anjiyografisini yaptı (22). Norman Dott, intrakranial anevrizmaların cerrahi planlamasına yardımcı olmak için serebral anjiyogramları kullanmaya başladı (23). Alfred Velpeau anevrizmaya kas, parafin gibi yabancı cisimlerin sokulmasının tromboza neden olduğunu gözlemledi. 1930'da Barney Brooks, internal karotid artere bir kas parçası yerleştirdi ve karotid-kavernöz fistülü başarıyla bir şekilde tromboze etti (18). 1990 yılında Guido Guglielmi, coil ile ilk hastasını başarıyla tedavi etti (18). Son yıllarda ise komplike serebral anevrizmalar için akım yönlendirici stentler kullanılarak vasküler rekonstrüksiyon kavramı ortaya çıkmıştır (24).

2.3. Non-Travmatik Sak Etiyolojisi ve Epidemiyolojisi

SAK insidansı Amerika Birleşik Devletleri' nde bir yılda 100.000 kişide 10-14' tür (5). Subaraknoid kanamanın bilinen en sık nedeni travmadır. Non- travmatik SAK'ın en sık nedeni intrakraniyal anevrizmanın rüptüre olmasında kaynaklanır. Non-travmatik SAK, anevrizmaya bağlı, non-anevrizmal veya perimezensefalik olarak karşımıza çıkabilmektedir (5). Non-travmatik SAK olgularının %80 nedeni serebral anevrizma kanamasıdır. Diğer nedenler arasında başta vasküler malformasyonlar ve vaskülit gelmektedir (4).

Anevrizma nedenli SAK, kadınlarda daha sık olup, erkeklere oranla 1,6 kat daha fazla görülmektedir. SAK insidansı 6. dekatta zirve yapmaktadır (4). Hastaların %60'ı 40-60 yaş arasındadır (3).

Bir kişinin SAK geçirme riski genel popülasyon ile kıyaslandığında, 1. derece akrabalarda SAK öyküsü olan kişilerde 4 kat fazladır. Yaşam boyu SAK gelişme

ihtimali bir tane SAK hikayesi olan 1. derece akrabası olan bir kişilerde 50 yaşında %1 iken, 70 yaşında %2'dir (4).

2.4. Non-Travmatik SAK Risk Faktörleri

Birçok risk faktörünün SAK ve intraserebral anevrizma oluşumu neden olduğu kanıtlanmıştır. Kadın cinsiyet, hipertansiyon, sigara, alkol, siyah ırk, kalıtsal bağ dokusu hastalıkları (Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalığı, Ehler danlos tip IV, alfa1 antitripsin eksikliği, Marfan Sendronu, Nörofibromatozis Tip 1, Psödoksantoma Elastikum), ailesel yatkınlık non- travmatik sak ve intraserebral anevrizma oluşumunda risk faktörlerindedir (25).

2.5. Non-Travmatik SAK Patofizyoloji

Non-travmatik subaraknoid kanamaların en sık nedeni anevrizmalardır. Sakküler, fuziform (Şekil 1), mikro, mikotik anevrizma tipleri bulunmaktadır. Anevrizmalar en sık serebral arter bifurkasyon bölgelerinde gelişmektedir. Arterin sakküler veya fuziform şeklinde dilatasyonu sonucu anevrizma meydana gelir. 'Berry' anevrizması olarak bilinen sakküler anevrizmalar, balon gibi ortaya çıkar ve en yaygın görülen serebral anevrizma çeşididir (26). Fuziform anevrizmalar arter duvarının bir kenarından ziyade, arterin bir segmentinin genişlemesini temsil eder. Rüptüre olma ihtimali vardır ama genelde yırtılmazlar (27). Mikotik anevrizmalar 'enfeksiyöz anevrizmalar' olarak bilinmektedir. Enfeksiyonun arter duvarını zayıflatması sonucu anevrizma ve kanama meydana gelebilir (26). Mikro anevrizmalar Charcot-Bouchard anevrizmaları olarak da bilinmektedir. 300 mikrometre çapından daha az çoğunlukla da bazal gangliyondaki lentikülostriat arterlerde görülmektedir (27).

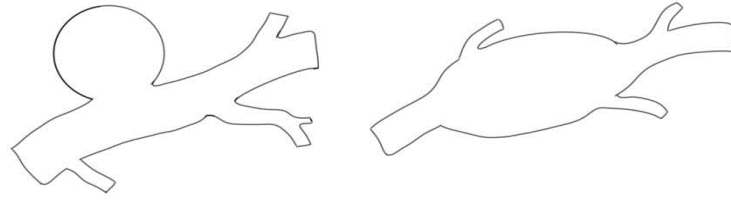
Normal bir periferik arter yapısında içten dışarı sırasıyla endotelial tabaka, intima, internal elastik lamina, media tabakası ve en dışta adventisya bulunur. İntraserebral damarlarda ise eksternal elastik lamina bulunmaz. İntraserebral anevrizmada ise internal elastik tabaka azalmış ve kaybolmuştur, media tabakası ise tamamen bulunmamaktadır (25). Hemodinamik stres nedeniyle intraserebral arterlerdeki endotel ve internal elastik tabaka arasında trombosit ve fibrin birikir. Bu

mesafede fibröz dokusu oluşur (28). Bu tabakada damar duvarı elastikiyetinde azalma meydana gelir. Matriks metalloproteinaz, proteinaz, elastaz monositlerden ve makrofajlardan salınarak trombüsü uzaklaştırmaya çalışır. Matriks metalloproteinazlar damardaki remodeling için önemlidir (29). Fibröz dokusunun bulunduğu tabaka özellikle damarın bifurkasyon bölgesini kalınlaştırıp daha yuvarlak hale getirir. Bu da hemodinamik stresi arttırarak bifurkasyon bölgesindeki basıncın artışı ile bu kısmın şişmesine neden olur. Bunların sonucunda düz kas ve internal elastik laminadaki defektin olduğu alanda anevrizmatik dilatasyon meydana gelir (30).

İntrakranial arteriovenöz malformasyonlar (AVM) (Şekil 2) özellikle arterlerde meydana gelen bozulmuş elastik lamina; belirgin vasküler mural kollajenizasyon; arterlerin düz kas tabakasındaki inflamatuvar hücrelerin, makrofajların ve lenfositlerin fokal proliferasyonu sonucu meydana gelmesi ile arteriyel ve venöz yapı arasındaki vasküler lezyonlardır (31,32).

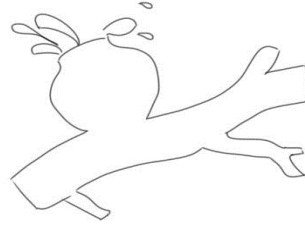
Dural arteriyovenöz fistüller (DAVF) ise dura mater içinde arterler ve dural venöz sinüsler, meningeal damarlar veya kortikal damarlar arasında patolojik şantlardır (33). Venöz basınç artışı nedeniyle meningeal arterlerde ve dural venöz sinüslerde şant oluşumu veya venöz hipertansiyona bağlı serebral hipoperfüzyon nedeniyle neoanjiogenez sonucu dural arteriyovenöz fistül geliştiği düşünülmektedir (34).

Perimezensefalik sak, non-travmatik subaraknoid kanama türüdür. Tanıda BT ve yüksek kaliteli BT anjiyografi yardımcı olmaktadır (35). Orta beynin hemen önünde, pons çevresinde, perimezensefalik alanda, bazal sylvian sisternalarda, foramen magnum, interhemisferik fissüre uzanan subaraknoid bölgede kanamanın gösterilmesi ile tanı konulur. BT anjiyografi ile özellikle anevrizma dışlanır (36). Non-anevrizmatik SAK'ta kan basıncındaki artış ile yıllar süren intravasküler basıncın oluşturduğu stres nedeniyle vasküler duvarlardaki ince alanlar basınca dayanamaz ve rüptüre olurlar.



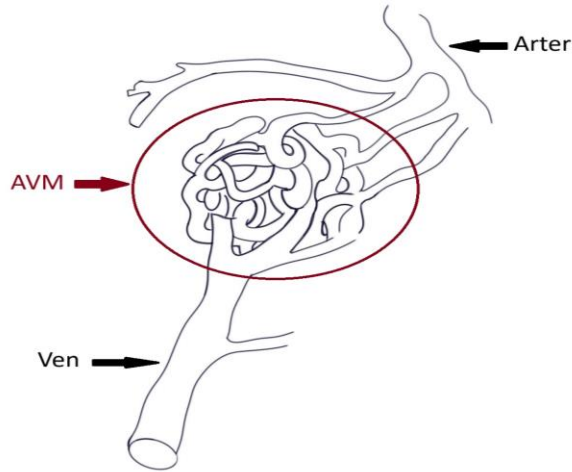
Sakküler Anevrizma

Fuziform Anevrizma



Rüptüre Anevrizma

Şekil 1: Sakküler anevrizma, fuziform anevrizma ve rüptüre anevrizma şekli



Şekil 2: İntrakranial AVM yapısı

2.6. Non-Travmatik SAK Klinik Özellikler ve Semptomları

Non- travmatik SAK hastaların en sık başvurduğu semptom baş ağrısıdır. Hastalar hayatlarındaki en şiddetli baş ağrısı olduğunu söylerler. Hastalarda mide bulantısı- kusma (%77), bilinç kaybı (%53), ense sertliği (%35), fokal nörolojik defisit (%10) görülebilmektedir (37). Disfazi, nöbet, görme bozukluğu da non-travmatik SAK hastalarında görülmektedir (4).

2.7. Non-Travmatik SAK Prognozu

Non- travmatik SAK hastalarında prognoz kanamanın yerine, kanamanın miktarına, tekrar kanama durumuna, vazospazm tablosuna , akut hidrosefaliye ve hastanın klinik tablosuna göre değişkenlik göstermektedir. Yeniden kanama, non-travmatik SAK' ın ilk 24 saat içindeki en önemli komplikasyonudur. Bu komplikasyon morbidite ve mortalitenin en önemli nedenidir (38). SAK sonrası ilk 30 günde ikinci kanama oranı %20-30 oranındadır ve ikinci kanama geçiren olguların %70'i mortal seyretmektedir (39–42). Erken tedavinin en önemli yararı ikincil kanamayı önlemesidir (38). Vazospazm gelişmesi durumunda ise serebral dokuda ilgili damar alanında infarkt gelişebilir, bilinç bozulabilir ve fokal nörolojik bulgular artabilir. Sonuç itibariyle mortalite ve morbiditede artışa neden olabilir (43). Subaraknoid boşlukta kan ve hemoglobin yıkım ürünlerinin bulunması nedeniyle BOS ve kanın rezorpsiyonu ve dolaşımı engellenir. Ventriküllerde dilatasyon olur sonuçta hidrosefali tablosu gelişebilir (44).

Non-travmatik SAK nedeniyle başvuran hastalara ilk 24 saat içinde uygulanan hiperakut tedavi en önemli komplikasyon olan yeniden kanamayı önemli oranda azaltmaktadır. Bunun sonucunda mortalite ve morbidite oranının düştüğü, hastanede kalış süresinin kısaldığı ve taburculuk sonrası sonuçların daha iyi olduğu görülmüştür (38).

Non-travmatik SAK' ta hızlı tanı yöntemleri ve multidisipliner yaklaşım, alt uzmanlık merkezleri, gelişmiş endovasküler teknikler ve iyileştirilmiş yoğun bakım önlemleri sayesinde mortalite riski geçmiş zamanlara göre azalmıştır (45,46).

2.8. Non-Travmatik SAK Tanı Yöntemleri

Hastaneye non-travmatik SAK şüphesi ile gelen hastada tanıya yönelik anamnez, fizik muayene, görüntüleme yöntemleri ve laboratuvar testleri ön plana çıkmaktadır.

Ani, şiddetli baş ağrısı şikayeti ile hastaneye başvuran nörolojik muayenesi normal olan hastaların yalnızca %2'sinde SAK görülmektedir (47). Bilgisayarlı tomografi tanıda yapılması gereken ilk testtir (Resim 1) (48). BT intrakranial diğer patolojileri dışlamak için de değerlidir. Ani, şiddetli baş ağrısından sonraki 6 saat içinde çekilen BT %98.7 duyarlılığa sahiptir.(49). BT'nin tanısız olmadığı durumlarda lomber ponksiyon (LP) öne çıkmaktadır. BOS' ta eritrosit görülmesi SAK için tanı koydurucu olmasına rağmen LP işlemine bağlı travmatik nedenlerden dolayı eritrosit görülmesinden ayırt edilmesi gerekmektedir. Çoğu klinik laboratuvarın doğrulanmış spektrofotometrisi olmadığı için kısmen SAK' tan ayırt edilemez (50). Nörolojik olarak sağlam bir hastada baş ağrısının başlamasından sonraki ilk 6 saat içinde üçüncü nesil veya üzeri bir beyin BT nöroradyolog tarafından normal olarak yorumlanırsa, SAK ekarte edilir ve daha fazla araştırma yapılmasına gerek kalmaz (51,52). BOS'ta ksantokromi SAK meydana geldikten 12 saat sonra neredeyse %100 görülür ve ksantokromi SAK için patognomoniktir (26).

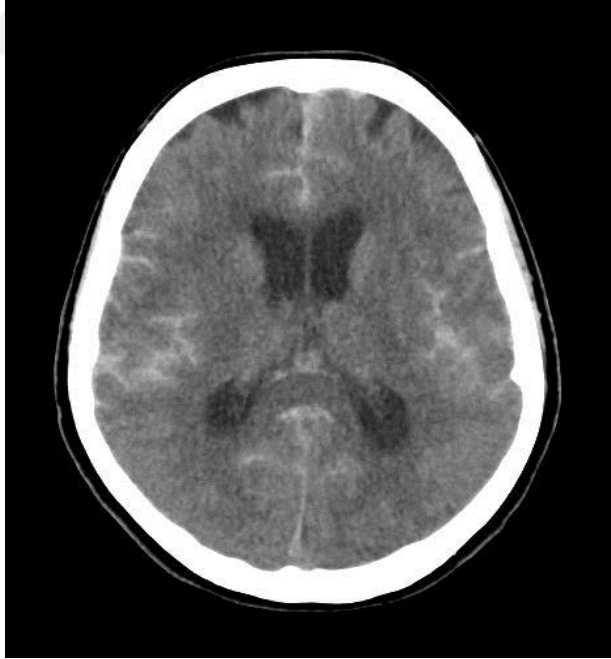
BT, düşük maliyetli ve kolay ulaşılabilir olması nedeniyle SAK tanısında ilk tercih edilen görüntüleme yöntemi olmaya devam etmektedir. MRG' de FLAIR sekans tek başına veya SWI sekans ile birlikte değerlendirildiğinde subakut dönem SAK hastalarının tanısında duyarlı olmaktadır (53,54). Ayrıca, MRG hastaların %10'unda diğer baş ağrısı nedenlerini de (kafa içi venöz tromboz, geri dönüşümlü serebral vazokonstriksiyon sendromu vb.) tespit eder (55).

BT Anjiyografi'nin SAK hastalarında anevrizmalar için %98'e kadar duyarlılığa ve % 100 özgüllüğe sahip olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (56). Ancak, BT Anjiyografi'nin 4 mm'den küçük anevrizmalarda ve vazospazmda duyarlılığı düşüktür.

MR anjiyografi, anevrizma tespiti için DSA ve BT anjiyografi 'den daha sonra gelmektedir. MR anjiyografi anevrizma tespitinde %95 duyarlılığa ve %89 özgüllüğe sahiptir (57).

3 boyutlu rekonstrüksiyona sahip serebral DSA anevrizmaları tespit etme için kullanılan altın standarttır (35). DSA invaziv görüntüleme yöntemi olup DSA ile anevrizma varlığı, sayısı, lokalizasyonu, boyutu, kalsifikasyon varlığı, diğer vasküler varyasyonlar ve vazospazm saptanabilmektedir (Resim 2, Resim 3) (58). Ancak serebral DSA' nın maliyeti diğer tanı yöntemlerine göre oldukça yüksektir. (59).

SAK tanısından şüphelenilen hastalarda rutin tetkiklerin (tam kan sayımı, geniş kan biyokimya değerleri, koagülasyon testleri, idrar tahlili, kan gazı, EKG, akciğer grafisi) çalışılması gerekmektedir. SAK hastalarında nötrofil/lenfosit oranının hastaların hastaneye başvurdıkları 24-30 saatlerde anlamlı olarak yüksek olduğu görülmüştür. Başvuru anında tam kan sayımları araştırılan ve SAK tanısı atlanan hastalarının nötrofil/lenfosit oranında yükseklik görülmesi SAK tanısı açısından yardımcı olacaktır (60).



Resim 1: Non-travmatik SAK beyin BT görüntüsü



Resim 2: 3 Boyutlu DSA' da anevrizma görüntüsü



Resim 3: 3 Boyutlu DSA' da AVM görüntüsü

2.9. Ayırıcı Tanı

SAK teşhisi, doğru bir öykü ve bu öyküye uygun tanı yöntemleri ile sağlanır. SAK ile başvuran hastaların çoğunda altta yatan travma öyküsü bulunmaktadır ve travma öyküsü her zaman açık olmayabilir. Non-travmatik SAK tanısı alabilmesi için hastanın öncelikle travma öyküsü olmaması gerekmektedir. Sinüs ven trombozu , diğer intrakranial hemorajiler (subdural veya intraserebral hematom gibi), migren, pitüiter apopleksi , akut hipertansif kriz , idiopatik intrakranial hipertansiyon, spontan intrakranial hipotansiyon , primer başağrısı , reversibl serebral vazokonstriksiyon sendromu, menenjit/ensefalit, küme tipi başağrısı, akut inme (hemorajik veya iskemik), karbonmonoksit intoksikasyonu, intrakranial kitle lezyonu, serviko-kranial arter diseksiyonu olan hastalar da benzer klinik özellikler görülebilmektedir (3,4).

2.10. Skorlama ve Evrelendirme

SAK hastalarının klinik gidişatını görmek ve sonuçları tahmin etmek amacı ile klinik ve radyolojik ölçekler geliştirilmiştir. Derecelendirme ve skorlama erken hasta durumunun değerlendirilmesinde ve tedavi seçeneklerinin belirlenmesinde önemlidir. Sak sonrası sonucu tahmin etmek için çok sayıda klinik ve radyolojik derecelendirme ölçeği kullanılmıştır (61).

Glasgow Koma Skalası; en iyi göz yanıtı , en iyi sözlü yanıt ve en iyi motor yanıt olmak üzere üç parametreye ayrılır. Glasgow Koma Skalası bileşenlerindeki yanıt seviyeleri, göz yanıtı açısından 1'den 4'e kadar, sözlü yanıt açısından 1'den 5'e kadar, motor yanıt açısından 1'den 6'ya kadar puanlanır. Dolayısıyla Glasgow Koma Skoru, üç ile onbeş arasında değerlere sahiptir; üç en kötü puan ve onbeş ise en yüksek puan anlamına gelir (Tablo 1) (62).

Glasgow Outcome Skalası uzun dönem prognoz ve klinik tayininde kullanılmaktadır. Glasgow Outcome Skalası ;ölü (skor 1), bitkisel durum(skor 2), ağır özürlülük (skor 3),orta özürlülük (skor 4),ve iyi iyileşme (skor 5) olmak üzere 5 kategori içerir (63) .

Hunt-Hess Derecelendirme Skalası bir hastanın klinik durumunu değerlendirmek ve prognozunu tahmin etmedeki değeri güçlü olan yaygın kullanılan

bir sınıflamadır (Tablo 3). Hunt-Hess Skalası evre I-II-III genellikle iyi bir derece ve evre IV-V kötü dereceli grup olarak kabul edilir. Birçok çalışmada Hunt-Hess Skalası iyi ve kötü grup olmak üzere ikiye ayrılmıştır. Cerrahi sonuçlar, tedavi protokolü, taburculuk gidişatı açısından iki grup halinde gösterilmesine neden olmuştur (64).

WFNS Derecelendirme Skalası, SAK tanısı olan hastaların klinik şiddetini derecelendirmek için Glasgow Koma Skalası ve fokal nörolojik defisitlerin varlığını kullanır. 1-5 arasında skorlama yapılır (Tablo 4). Fokal nörolojik defisit varlığı veya yokluğu grade II ve III arasında ayırım yapmak için kullanılır ve en büyük değişkenliğe neden olan da bu ayırımdır (65,66).

Modifiye Fisher Skalası, anevrizma rüptürüne sekonder gelişen SAK hastalarının ilk kontrastsız BT'sinde radyolojik olarak derecelendirmesi ile yapılan metottur. M. Fisher Skalası'nda vazospazm gelişme riski her derecede giderek artar(67).

Tablo 1: Glasgow Koma Skalası

Glasgow Koma Skalası					
GÖZ YANITI		MOTOR YANIT		VERBAL YANIT	
Klinik Tanımlama	Puan	Klinik Tanımlama	Puan	Klinik Tanımlama	Puan
Spontan Açık	4	Komuta Uyuyor	6	Anlamlı	5
Sözel Uyarılarla Açık	3	Uyarıları Lokalize Ediyor	5	Konfüzyonel	4
Ağrılı Uyarılarla Açık	2	Uyarıdan Kaçınma	4	Kelimeler	3
Yanıt Yok	1	Fleksör Yanıt	3	Sesler	2
		Ekstansör Yanıt	2	Yanıt Yok	1
		Motor Yanıt Yok	1		

Tablo 2: Glasgow Outcome Skalası

Glasgow Outcome Skalası	
Skor	Klinik Tanımlaması
1	Ölü
2	Kalıcı bitkisel durum
3	Şiddetli defisit, bağımlı durum
4	Orta derecede defisit
5	İyi düzelme/İyileşme

Tablo 3: Hunt-Hess Derecelendirme Skalası

Hunt-Hess Derecelendirme Skalası	
Evre	Klinik Tanımlama
Evre I	Aseptomatik vaka veya hafif baş ağrısı
Evre II	Orta/ciddi baş ağrısı, ense sertliği, kranial sinir dışında nörolojik bulgu yok
Evre III	Uyuşukluk, konfüzyon, hafif fokal defisit
Evre IV	Stupor, orta veya ciddi hemiparezi, dekortike postür
Evre V	Derin koma, desebre postür

Tablo 4: WFNS Derecelendirme Skalası

WFNS Derecelendirme Skalası	
Grade	Klinik Tanımlaması
Grade 1	GKS 15 olup motor defisit olmaması
Grade 2	GKS skoru 13 veya 14 olup motor defisit olmaması
Grade 3	GKS skoru 13 veya 14 olup motor defisit olması
Grade 4	GKS skorunun 7-12 arası olması, motor defisit var veya yok
Grade 5	GKS skorunun 3-6 arası olması, motor defisit var veya yok

Tablo 5: Modifiye Fisher Skalası

Modifiye Fisher Skalası	
Evre	Bilgisayarlı Tomografide Kanama
0	Subaraknoid kanama veya intraventricüler kanama yok
1	Minimal subaraknoid kanama var, intraventricüler kanama yok
2	Minimal subaraknoid kanama ve intraventricüler kanama var
3	Diffüz subaraknoid kanama var, intraventricüler kanama yok
4	Diffüz subaraknoid kanama ve intraventricüler kanama var

2.11. Non- Travmatik SAK Tedavisi

Non-travmatik SAK'lı hastalar, nöroendovasküler ekip, beyin ve sinir cerrahisi ve nöroyoğun bakım veya benzeri bölümleri olan merkezlerde tedavi edilmelidir. Bu multidisipliner yaklaşım optimal anevrizma/AVM/DAVF tedavisinin sağlanması ve SAK' a özgü potansiyel komplikasyonların yönetimi için önemlidir (68,69). Non-travmatik SAK sonrası erken yönetim, yaşamı tehdit eden durumları stabilize etmeye, nörolojik hasarı en aza indirmeye, fizyolojiyi optimize etmeye ve kesin bakımı

planlamaya yöneliktir. Erken yönetimin geniş hedefleri şunları içerir: solunum, oksijenasyon ve ventilasyonun sürdürülmesi, kan basıncının kontrolü, kafa içi basınç artışı sendromu (KİBAS)'nın önlenmesi, serebral perfüzyonun hızlı restorasyonu, yeniden kanamanın önlenmesi, nöbet profilaksisi, nimodipinin başlatılması, ağrı kontrolü ve zamanında kesin bakımın planlanmasıdır (69,70).

Birçok nörolojik acil durumda olduğu gibi hava yolu, solunum ve dolaşım desteği dahil olmak üzere ileri kardiyovasküler yaşam uygulaması non-travmatik SAK şüphesi olan stabil olmayan hastada önceliklidir. Koma tablosu veya solunum yetmezliğine ilerleme söz konusu ise hasta hemen entübe edilmelidir (69).

Özellikle anevrizmal SAK hastalarında anevrizmanın yeniden kanaması yüksek mortaliteye sahiptir ve bu durumdan kaçınılmalıdır. Cerrahi veya endovasküler müdahale ile erken kesin tedaviye öncelik verilirken, akut hipertansiyonun derhal kontrol altına alınması önemlidir (71). Eğer hasta hipotansif ise, yeterli kan basıncını korumak için önlemler alınmalıdır. Ortalama arter basıncı ≥ 65 mm/Hg olması için vazopresör kullanımı gerekebilir. Non-travmatik SAK hastalarında sistolik kan basıncı < 160 mm/Hg olması makuldür (69,71).

Non-travmatik SAK hastalarında başvuru anında akut olarak intrakranial basınç artışı gözlenebilir. Hasta, hidrosefali veya kafaiçi basınç artış belirtisi ve semptomları açısından izlenmelidir. Gerekli acil durumlar için eksternal ventriküler drenaj (EVD) sistemi hazır bulundurulmalıdır (69,71). EVD bulunmuyorsa osmoterapi ile köprüleme yapıp hastaya EVD takılabileceği bir üst merkeze sevk edilmelidir. Bazı merkezler intrakranial basıncı düşürmek, hidrosefali gelişmesini önlemek, BOS'tan kanı drene etmek için tüm non-travmatik SAK hastalarına EVD uygulamaktadır (69).

İntrakranial basınç artışında, osmotik ajanlar (%20'lik mannitol, %3'lük NaCl), loop diüretikleri (furasemid vb.), intravenöz steroid (deksametazon vb.) tedavileri uygulanmaktadır(72).

Tedavi edilmemiş, rüptüre anevrizması olan non-travmatik SAK hastalarında sınırlı nöbet profilaksisi verilmelidir. Çünkü akut fazda nöbetler ve nöbetlerin sekelleri, antikonvülzan ilaçların yan etkilerden daha fazla zarar verir (69). Levetirasetam,

fenitoin ile karşılaştırıldığında; daha az yan etki profili ve farmakodinamik açısından göz önüne alındığında SAK hastalarında daha yaygın kullanılan birinci basamak ajan haline geldi. Fenitoinin SAK hastalarında daha kötü bilişsel ve nörolojik yan etkilerinin olduğu görüldü (73).

Nimodipin, anjiyografik veya semptomatik vazospazm üzerinde bir olumlu etkisi bulunmaktadır. Aneurizmal SAK'ın neden olduğu vazospazm ve komplikasyonlarını iyileştirdiği gösterilmiştir (74–76). Anjiyografilerde görünmeyen daha küçük arterlerin dilatasyonuna neden olabilmesi, kalsiyuma bağlı eksitotoksitenin azalmasının sağlayabilmesi ve azalmış trombosit agregasyonuna neden olabilmesi nimodipinin etkinliğinden sorumlu olası mekanizmaları olarak düşünülebilir. Aneurizmal SAK'tan sonraki ilk 48 saat içinde başlayarak ve 21 gün devam ederek her 4 saatte bir 60 mg nimodipin oral veya nazogastrik tüp ile hastaya verilmelidir. Nimodipin tedavisi uygulanırken non-travmatik SAK hastalarında hipotansiyon açısından dikkatli olunması gerekir (77).

Ağrı yönetiminde asetaminofen gibi sakinleştirici olmayan ilaçlarla başlanarak adım adım bir analjezi yaklaşımı izlenmelidir. Aneurizma rüptürü olan SAK hastalarında aneurizma tedavi edilmemişse yeniden kanama riskinin artması nedeniyle Non-steroid antiinflamatuvar ilaç (NSAİİ)'lerden kaçınılmalıdır. Ağrı ısrarla şiddetliyse, oksikodon veya hidromorfon gibi orta dozda opioidler tedaviye eklenebilir (69).

Aneurizmal SAK'larda hem mikrocerrahi hem de endovasküler yaklaşımlar, uygun hasta popülasyonunu ve aneurizmal özelliklerine göre her geçen gün geliştirilmektedir (77). Cerrahi kliplleme, endovasküler tedavi (coilleme, stent, akım yönlendirici) aneurizma tedavisinde uygulanmaktadır (48,77).

İntrakranial malformasyon nedeniyle SAK meydana gelen hastalarda cerrahi, konvansiyonel radyasyon, stereotaktik cerrahi, endovasküler embolizasyon tedavi yöntemleri bulunmaktadır (26). DAVF SAK hastalarında girişimsel nöroradyolojik yöntemlerden endovasküler embolizasyon tedavisi ön planda yapılmaktadır(78,79).

2.12.Non-travmatik SAK Komplikasyonları

2.12.1. Yeniden Kanama

Anevrizma SAK hastalarında anevrizma yeniden kanaması yüksek mortaliteye sahiptir . İlk 24 saat içinde yeniden kanama riski %4 ila %13,6'dır (80–82). Başlangıçtaki bilinç kaybı, gecikmiş tedavi, başvuru sırasında daha kötü nörolojik durum, sentinal baş ağrısı öyküsü, daha büyük anevrizma boyutu ve 160 mm/Hg'den yüksek sistolik kan basıncı yeniden kanama ile ilişkili risk faktörleridir (81,83). Akut dönemde hipertansiyonu kontrol altına aldıktan sonra yeniden kanam riskini önlemek için cerrahi veya endovasküler yöntem ile tedavi edilmelidir. Analjezikler, anksiyolitik tedavi ve yatak istirahati ile baş ağrısının kontrolü de önemlidir (71). Non-travmatik SAK hasatlarında kan basıncındaki akut artışları tedavi ederken, hipotansiyondan kaçınmak çok önemlidir, çünkü antihipertansif tedavi ile tekrar kanamayı azaltmanın yanı sıra potansiyel olarak artan serebral enfarktüs gelişme riski de mevcuttur (84).

2.12.2. Hidrosefali

Hidrosefali, non- travmatik SAK sonrası hastaların yaklaşık %50 sinde akut veya kronik dönemde ortaya çıkabilir. Non- travmatik SAK hastasında hidrosefali tablosu söz konusu ve bilinç düzeyinde azalma söz konusu ise hasta EVD' ye ihtiyaç duyar. Kötü prognoza sahip non-travmatik SAK ile başvuranların %30'unda EVD'den sonra prognozunda iyileşme görülebilir (77,85). Hastalarda lomber drenaj da bir seçenek olabilir. Ancak lomber drenaj, büyük hematomlarda ve obstrüktif hidrosefalide kontrendikedir (70).

Akut hidrosefali non- travmatik SAK' ın ilk 72 saati içinde gelişir, subakut hidrosefali 3-7 gün arasında gelişir ve kronik hidrosefali kanamadan 7 gün sonra ortaya çıkar. Akut ve subakut hidrosefalide çoğunlukla geçici bir drenaj sistemi ile yeterlidir, ancak kronik hidrosefali tablosunda çoğunlukla şant tedavisi gerekmektedir (86).

2.12.3. Vazospazm

Vazospazm, anevrizmal SAK'ta yüksek mortalite ve morbidite taşıyan ciddi bir tablodur (87). SAK tanı ve tedavisinde gelişmelere rağmen etkili terapötik müdahaleler hala sınırlıdır. SAK hastalarında serebral vazospazm ve erken beyin hasarı morbidite ve morbiditenin en önemli iki nedenidir. Serebral vazospazm SAK'tan sonraki en erken 3. günde başlar, 6. ve 8. günlerde pik yapar ve 2-3 hafta sürer (88). Serebral vazospazm klinik bir teşhistir. Serebral vazospazmı tespit etmek için altın standart hala DSA'dır. DSA ile vazospazm hem teşhis hem tedavi edilebilir (89). Tanıyı desteklemek için radyografik incelemelerden yararlanır. Non-travmatik SAK hastalarının %70'inde anjiyografik olarak serebral vazospazm mevcut olsa da , bu hastaların yaklaşık %30'unda nörolojik defisit görülmektedir (16).

Vazospazmın nasıl oluştuğunun kesin mekanizması tam olarak aydınlatılamamıştır, serebral vazospazm gelişmesine neden önerilen birçok mekanizma vardır, serebral vazospazm çok faktörlü bir patoloji olduğu düşünülmektedir.

Vazospazma başlıca neden olan yollar endotel hasarı ve mikrotrombüs oluşumu, subaraknoid boşluktaki kan pıhtılarının parçalanması ve kan yıkım ürünlerinden kaynaklanan uzun süreli düz kas kasılması, nitrik oksit üretiminde azalma, potent bir vazokonstriktör olan endotelin-1 'in artmış üretim ve salınımı, metabolik talebi artıran ve kan akımını azaltan kortikal yayılan depolarizasyon, düz kas hücrelerinde inflamasyon aracılı oksidatif stres ve serbest radikal hasarı meydana gelmesi, SAK'ı takiben apoptoz yollarının düzenlenmesidir. Hiperdinamik ve 3-H (hipervolemi, hemodilüsyon, hipertansiyon) tedavisi, nimodipin, nikardipin, nitropursid, verapamil, magnezyum ,milrinon, statinler, fasudil, ve transluminal balon anjiyoplasti vazospazmı yaygın olarak kullanılan ajanlar ve tedavi yöntemleridir (89).

2.12.4. Nöbet

Nöbetler, anevrizma rüptüre olduğunda; AVM kanamasında; DAVF kanamasında; perioperatif dönemde veya daha sonra meydana gelebilir ve insidansı %4-26 arasında değişmektedir (37). Non-travmatik SAK sonrası erken dönemde kısa

sürelili (3-7 gün) bir nöbet profilaksisi önerilmektedir. Bilişsel bozuklara neden olması, vazospazm insidansını artırması ve BT infarktları üzerindeki etkileri nedeniyle nöbet tedavisinde fenitoininden kaçınılmalıdır. Non- travmatik SAK hastalarında nöbet tedavisi için levetirasetam önerilmektedir (77,90).

2.12.5. İntrakranial Basınç Artışı

Yüksek intrakraniyal basınç, beyin ödemi, intraparakranial kanama, hidrosefali veya tekrar kanamaya bağlı olarak gelişebilen ve sık görülen bir komplikasyondur. İntrakranial basıncın yüksek olduğu hastalarda yatak başının yükseltilmesi, sedasyon, analjezi, hiperozmolar tedavi, normal ventilasyon, BOS drenajı yapılmalıdır. Dirençli vakalar ise barbitürat sedasyonu, dekompresif kraniektomi veya hipotermi ile agresif bir şekilde tedavi edilmelidir (85,91).

2.12.6. Diğer Sistemik Komplikasyonlar

Non travmatik SAK' dan sonra sodyum ve su anormallikleri yaygındır. Hastaların %30-50'sinde hiponatremi, %17-30'unda hipovolemi meydana gelir ve her ikisi de olumsuz klinik gidişat ile ilişkilidir (37). Sempatik hiperaktivite ve katekolamin kaynaklı miyokard disfonksiyonu nedeniyle kardiyak komplikasyonlar gelişebilir. Kardiyak enzimlerde yükselme, elektrokardiyografi (EKG) değişiklikleri, aritmiler, miyokard duvarı hareket anormallikleri ve kardiyojenik şok meydana gelebilir (85). Uygunsuz antidiüretik hormon sendromuna (normal intravasküler hacim) veya serebral tuz kaybı sendromuna (azalmış intravasküler hacim) bağlı hiponatremi gelişebilir. Geçişmiş serebral iskemi gelişme riskinden dolayı hiponatreminin tedavisinde sıvı kısıtlamasından kaçınılmalıdır (37). Hastaların %20-30'unda pulmoner komplikasyonlar ortaya çıkar. Pnömoni, akut respiratuar distres sendromu, kardiyojenik ödem, nörojenik pulmoner ödem ve pulmoner emboli meydana gelebilir (85).

2.13. Myelin Basic Protein

Myelin kelimesi Yunanca kemik iliği anlamına gelen 'myelos' kelimesinden gelmektedir. Van Leeuwenhoek tarafından 18. yüzyılın erken dönemlerinde myelin yapısı tanımlanmasına rağmen 1854 yılında Virchow tarafından myelin kelimesi olarak adlandırılmıştır. Myelin kılıfı nöral yalıtım ve sinir impulslarının saltatuar iletimde görev alan çok katmanlı proteolipid membrandır. Bu nedenle myelin SSS ve Periferik Sinir Sistemi'nde önemli fonksiyona sahiptir. MBP, miyelin içinde en çok bulunan ikinci proteindir ve SSS'de toplam miyelin proteininin %30'unu oluşturur. MBP ilk olarak 1960'lı yılların başlarında tanımlanmıştır(92).

MBP'nin birkaç izoformu bulunmaktadır. MBP izoformları, bir mRNA transkriptinin alternatif eklenmesinden kaynaklanır (93). Klasik MBP, Golli (oligodendrosit soyunun genleri) gen kompleksinin bir ürünüdür. Golli MBP proteinleri hemopoiyetik sistemde bulunur , kanonik MBP yalnızca miyelin içinde bulunmaktadır (94). İnsanlarda Golli kompleksinin 10 ekzonu vardır, bunların 7'sinden MBP gelişmektedir (95). İnsanlarda 17.2, 18.5, 20.2 ve 21.5 kDa'lık olmak üzere 4 farklı MBP izoformu bulunmaktadır. 18.5-kDa izoformu erişkinlerde en sık bulunan tiptir. MBP'nin 4 izoformu da, ekson 1, 3, 4, 6 ve 7 tarafından kodlanan alanları içerir (96).

MBP, oligodendrositler tarafından miyelin kılıfın oluşumu için gereklidir. Aktin, tübülün, Ca²⁺-kalmomodulin ve kltrin dahil olmak üzere bir dizi polianyonik proteinler ve negatif yüklü lipitler ile etkileşime girerek ve bağlanarak bir yapı kazanır. Bir membran aktin bağlayıcı protein olarak hareket edebilir, bu da hücre dışı sinyallerin oligodendrositlerdeki hücre iskeletine ve miyelin içindeki sıkı bağlantılara iletilmesine izin verebilir. MBP' nin bazı izoformları çekirdeğe taşınır ve böylece polinükleotitleri de bağlayabilirler. Miyelin veya oligodendrositler tarafından alınan hücre dışı sinyaller, MBP' nin fosforilasyonunda değişikliklere neden olur; bu, MBP' nin sinyalleşmeye de dahil olduğunu düşündürür (93).

MBP, 1980'lerden beri travma ve hastalıkta beyin dokusu hasarının veya bir belirteci olarak kabul edilmektedir. Yapılan çalışmalarda MBP' nin yüksek serum seviyeleri travmatik beyin hasarında, akut iskemik inmede; MBP' nin BOS'ta yüksek

seviyeleri ise multipl sklerozda, benign ve malign kafa içi tümörlerde, SSS enfeksiyonunda ve serebrovasküler kazalarda gözlenmiştir (7–10,97).

2.14. İskemi Modifiye Albümin

Albümin, insan vücudunda en çok bulunan proteinlerden biridir, yaklaşık %40'ı kan dolaşımında dolaşmaktadır. Albümin ayrıca lenfatik , interstisyel ve BOS dahil olmak üzere çoğu hücre dışı sıvının önemli bir bileşenidir (98). Albümin karaciğerde 10-12 g/gün sentezlenir, toplam proteinlerin yaklaşık %25'ini oluşturur. Ek olarak böbrekler, pankreas, bağırsaklar, lenf, meme bezleri, üreme dokuları ve beyin gibi ekstrahepatik dokularda daha az miktarda albümin üretilir (99–101).

Albümin , oksidatif stres sonucu oluşan reaktif oksijen ürünleri, asidoz gelişimi ile ilişkili olarak iskemik koşullar altında bazı değişikliklere uğrar (102–104). Albümin molekülünün N terminal ucu kobalt (Co^{+2}), nikel (Ni^{+2}), bakır (Cu^{+2}) için primer bağlanma noktasıdır (105). Serum albüminin N-terminal dizisi (Asp1-Ala2-His3-Lys4) oksidatif stres tarafından biyokimyasal değişikliklere ve bozunma karşı çok hassastır. Sonuç olarak, iskemi ve oksidatif stres durumunda albüminin N-Terminal dizisinin geçiş metallerine, özellikle kobalta olan ilgisi azaltılır. Reaktif oksijen türevleri albüminde modifikasyona neden olur. Albüminin bu varyantına iskemi modifiye albümin adı verilir (106,107).

Akut koroner sendromlar başta olmak üzere kardiyovasküler hastalıklarda, psikolojik bozukluklarda, şizofreni, Alzheimer hastalığı, Parkinson Hastalığı ve Huntington Hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıklarda, Diyabetes Mellitus ve komplikasyonları olan diyabetik ketoasidozda, nefropatide, nöropatide, gebelik döneminde, akciğer ve kolon kanseri gibi malignite durumlarında serum IMA düzeyi yükselir (108–114).

İskemi ve oksidatif stres ile sıkı bir şekilde ilişkili olan IMA birçok hastalık için spesifik olmayan bir belirteçtir. Bir belirteç olarak IMA' nın avantajı, diğer biyolojik belirteçlere göre erken dönemde iskemik durumu göstermesidir. İnme, miyokard infarktüs, travmatik beyin yaralanmaları ve omurilik yaralanmaları, diyabet,

gebelik komplikasyonları ve diğer iskemik ilişkili patolojiler sonrası IMA hastaları değerlendirmek ve risk gruplarını belirlemek için imkan tanır (105).



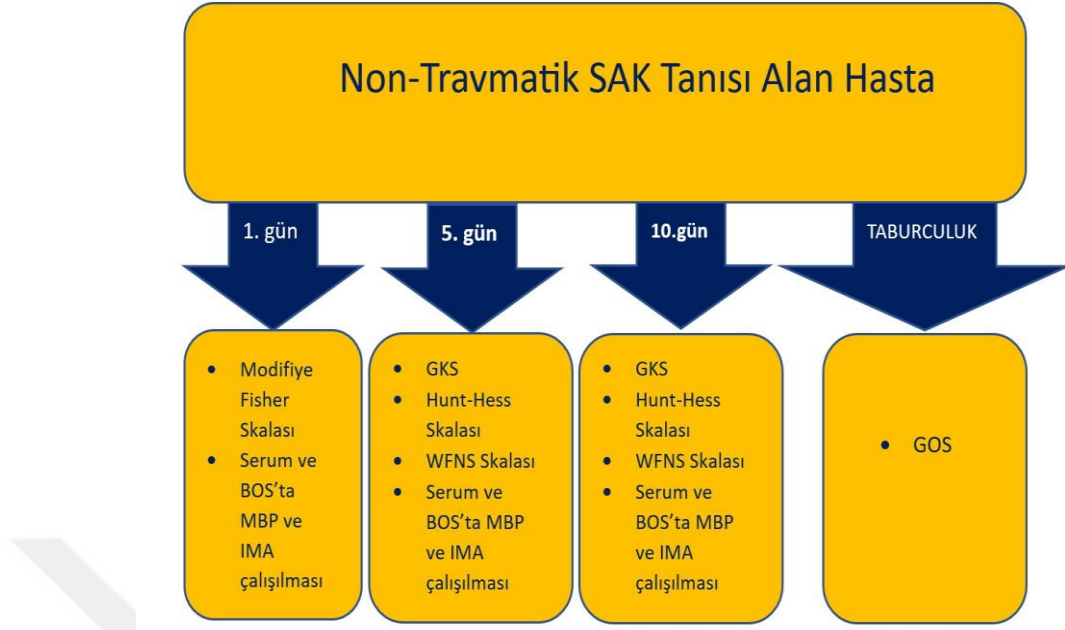
3.Gereç ve Yöntem

Araştırma tek merkezli, prospektif, metodolojik çalışmadır. Çalışma Karadeniz Teknik Üniversitesi (KTÜ) Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 2022/174 protokol numaralı etik kurul onayı alındıktan sonraki 20 Ağustos 2022 - 20 Temmuz 2023 tarihleri arasındaki dönemde yapıldı. Çalışma Helsinki Bildirisi'ne ve etik değerlere uygun olarak yapıldı. Çalışmaya katılan hastalar çalışma hakkında bilgilendirildi ve hastaların onamı alındı.

KTÜ Tıp Fakültesi Farabi Hastanesi verilerine göre aylık non-travmatik SAK tanısı konulan hasta sayısı 4-6 arasındadır. Çalışmanın yapıldığı KTÜ Tıp Fakültesi Farabi Hastanesi SAK hastalarının yönetiminin yapıldığı, uygun hastalarda cerrahi ve girişimsel müdahalelerinin yapılabildiği Doğu Karadeniz Bölgesi' deki en önemli sağlık merkezlerinin başında gelmektedir.

Çalışmaya KTÜ Tıp Fakültesi Farabi Hastanesi'ne başvuran non-travmatik SAK tanısı alan ve onamı alınan 20 hasta çalışmaya dahil edildi.

Non-travmatik SAK tanısı alan hastaların hastaneye başvurdukları birinci gün M. Fisher Derecelendirme Skalası skoruna, hastanedeki birinci, beşinci ve onuncu günlerdeki GKS, WFNS Derecelendirme Skalası, Hunt-Hess Derecelendirme Skalası skorlarına bakıldı. Hastaların hastaneye başvurdukları birinci, beşinci ve onuncu günlerde kandan ve BOS' tan alınan örneklerde MBP ve IMA belirteçleri ELİSA yöntemiyle çalışıldı. Alınan serum ve BOS örneklerinde MBP ve IMA düzeyleri KTÜ Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarı'nda çalışıldı. Non -travmatik SAK ile hastaların demografik bilgileri ve hipertansiyon ilişkisine bakıldı. MBP ve IMA düzeyleri, radyolojik ve klinik skorlamalar ile birlikte değerlendirilerek hastaların klinik gidişatı, vazospazm ve taburculuk sırasındaki GOS skoru ile ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlandı (Şekil 3).



Şekil 3: Non-travmatik SAK hastalarında gün bazında serum ve BOS örneklerinin alındığı, radyolojik ve klinik sınıflamanın yapıldığı akış şeması

3.1. Çalışma Grubunun Oluşturulması

KTÜ Tıp Fakültesi Farabi Hastanesi'ne SAK nedeniyle başvuran veya sevk edilen , non-travmatik SAK tanısı alan ve onamı alınan hastalar çalışmaya dahil edildi. Toplamda 20 hastanın çalışmaya dahil edilmesi hedeflendi. Travmatik SAK öyküsü olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

3.2. Çalışma Protokolü, Kullanılan biyokimyasal Belirteçler ve Kullanılan Sınıflandırmalar

KTÜ Tıp Fakültesi Farabi Hastanesi'ne başvuran non-travmatik sak tanısı alan ve onamı alınan 20 hastanın hastaneye başvurdıkları birinci gün M.Fisher Skalası skoruna, hastanedeki birinci, beşinci ve onuncu günlerdeki GKS, WFNS Derecelendirme Skalası, Hunt-Hess Derecelendirme Skalası skoruna bakıldı. Hastalar taburcu oldukları zaman GOS skoru ile değerlendirildi. Hastaların hastaneye

başvurdukları birinci, beşinci ve onuncu günlerde serum ve BOS 'tan alınan örneklerde MBP ve IMA belirteçleri ELİSA yöntemiyle çalışıldı.

3.3. Kan ve BOS Örneklerinin Eldesi

Hasta grubundan seperatör jelli biyokimya tüpüne alınan kan örnekleri, oda sıcaklığında 20 dakika bekletilerek pıhtılaşmaları sağlandı. Sonrasında tüpler 1800×g'de 10 dakika santrifüjlendi. Santrifüj sonrası serum kısımları dikkatlice 1.5 mL'lik kapaklı tüplere aktarıldı. Serum numuneleri ve kan örnekleriyle birlikte eş zamanlı alınan BOS örnekleri çalışılincaya kadar -80°C'de saklandı.

3.4. Human Myelin Basic Protein (MBP) Düzeylerinin Belirlenmesi

İnsan serum ve BOS örneklerinde MBP seviyeleri üretici firmanın tavsiyeleri doğrultusunda Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) kiti (Elabscience, Cat No: E-EL-H0161, Lot:ZD40FN4R8949, Wuhan, Hubei, China) kullanılarak belirlendi.

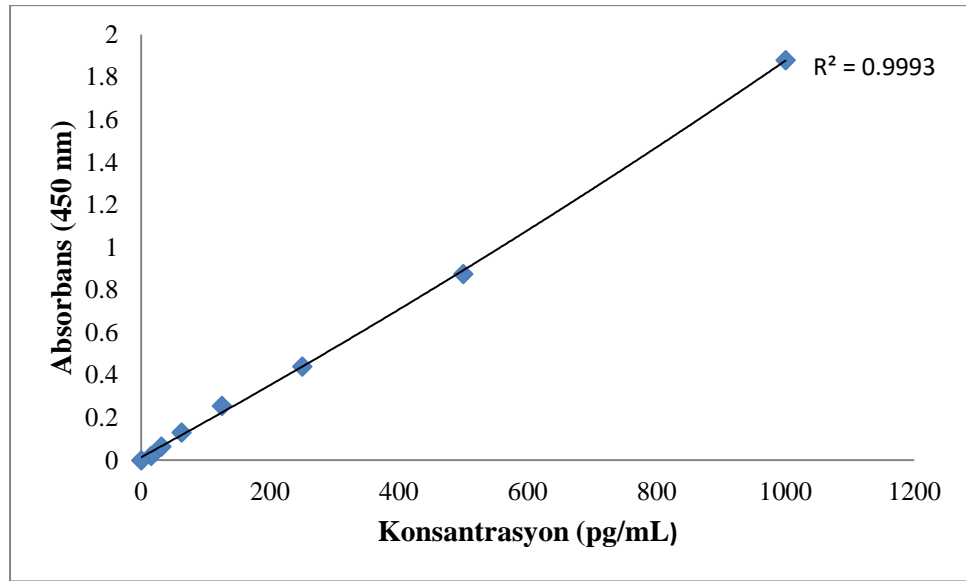
3.5. Myelin Basic Protein Örneklerinin ELISA Pleytine Aktarılması ve Ölçüme Hazırlanması

- -80 °C'deki muhafaza edilen serum örnekleri oda sıcaklığında çözülmeleri sağlandı.
- MBP standartları kit prosedürlerine uygun olarak hazırlandı ve 100 µL olacak şekilde kuyucuklara yüklendi.
- ELISA pleytinde numuneler için ayrılan kuyucuklara 100 µL serum numuneleri ilave edildi.
- Pleyt, folyo ile kapatılarak 37°C'de çalkalayıcıda 90 dakika inkübasyona bırakıldı.
- İnkübasyon sonrasında pleyt, önce içindeki sıvı uzaklaştırılıp her bir kuyucuğa 100 µL Biotinlenmiş-Ab/Ag MBP çözeltisi eklendi.
- Pleyt, folyo ile kapatılarak 37°C'de çalkalayıcıda 60 dakika inkübasyona bırakıldı.

- İnkübasyon sonrasında pleyt, önce içindeki sıvı uzaklaştırılıp yıkama tamponu ile pleyt yıkayıcısı vasıtasıyla 3 kez yıkandı.
- Daha sonra her bir kuyucuğa 100 µL streptavidin-HRP çözeltisi ilave edildi.
- Pleyt, tekrar folyo ile kapatılarak 37°C’de çalkalayıcıda 30 dakika inkübasyona bırakıldı.
- İnkübasyon sonrasında pleyt, önce içindeki sıvı uzaklaştırılıp yıkama tamponu ile pleyt yıkayıcısı vasıtasıyla 5 kez yıkandı.

3.6. Myelin Basic Protein Numunelerinin Renklendirilmesi ve Ölçüm

- Renklendirme için her bir kuyucuğa önce 90 µL Substrat çözeltisi eklendi. 37°C’de karanlık ortamda 15 dakika inkübasyona bırakıldı.
- Daha sonra her bir kuyucuğa 50 µL renklenmeyi durdurma çözeltisi eklendi ve numune ve standartların her birinin sarıya renge dönüşümü gözlemlendi.
- Örneklerin absorbansları VERSA (Designed by molecular Devices in California, USA) marka mikro pleyt okuyucuda 450 nm dalga boyunda ölçüldü.
- Sonuçlar pg/mL cinsinden verildi.
- Bu çalışmanın % CV değeri serum numunesi için %3.78, BOS numunesi için %2.49 olarak bulundu.



Şekil 4. MBP Standart Grafiği

3.7. Human İskemi Modifiye Albümin (IMA) Düzeylerinin Belirlenmesi

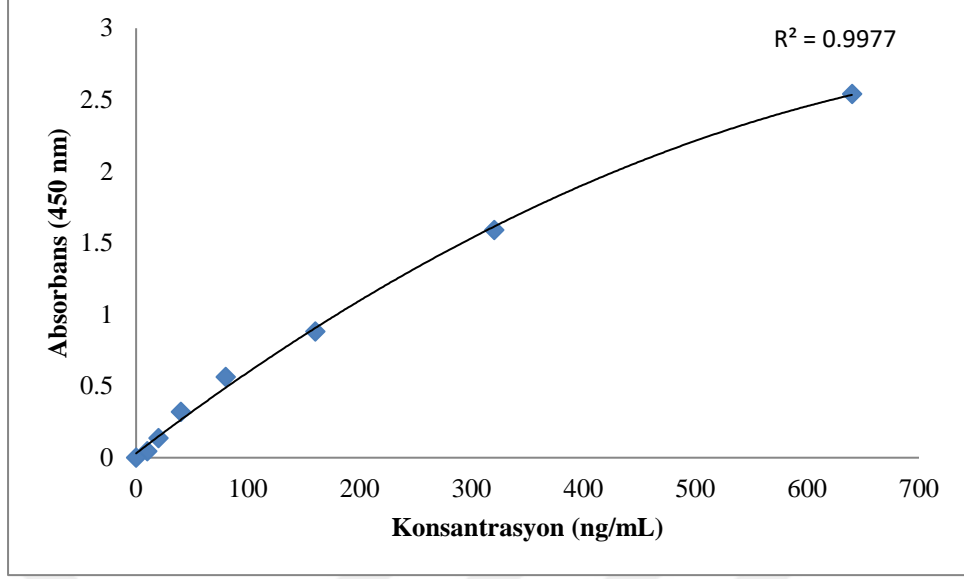
İnsan serumlarında IMA seviyeleri üretici firmanın tavsiyeleri doğrultusunda Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) kiti (Bioassay Technology Laboratory, Cat No: E1172Hu, Lot: 202304011, Shanghai, China) kullanılarak belirlendi.

3.8. İskemi Modifiye Albümin Örneklerinin ELISA Pleytine Aktarılması ve Ölçüme Hazırlanması

- -80 °C'deki muhafaza edilen serumlar oda sıcaklığına getirildi.
- IMA standartları kit prosedürlerine uygun olarak hazırlandı ve 50 µL olacak şekilde kuyucuklara yüklendi.
- ELISA pleytinde numuneler için ayrılan kuyucuklara 40 µL numune ilave edildi ve sadece numune kuyucuklarına 10 µL anti-IMA antikor eklendi.
- Daha sonra kör (blank) kuyucuğu hariç her bir kuyucuğa 50 µL streptavidin-HRP çözeltisi ilave edildi.
- Pleyt, folyo ile kapatılarak 37°C'de çalkalayıcıda 60 dakika inkübasyona bırakıldı.
- İnkübasyon sonrasında pleyt, önce içindeki sıvı uzaklaştırılıp yıkama tamponu ile pleyt yıkayıcısı ile 5 kez yıkandı.

3.9. İskemi Modifiye Albümin Numunelerinin Renklendirilmesi ve Ölçüm

- Renklendirme için her bir kuyucuğa önce 50 µL Substrat çözeltisi A eklendi. Ardından bütün kuyucuklara 50 µL Substrat çözeltisi B ilave edildi. 37°C'de karanlıkta 10 dakika inkübasyona bırakıldı.
- Daha sonra her bir kuyucuğa 50 µL renklenmeyi durdurma çözeltisi eklendi ve numunelerin renginin sarıya döndüğü gözlemlendi.
- Örneklerin absorbanları VERSA (Designed by molecular Devices in California, USA) marka mikro pleyt okuyucuda 450 nm dalga boyunda ölçüldü.
- Sonuçlar ng/mL cinsinden verildi.
- Bu çalışmanın % CV değeri serum numunesi için %4.46, BOS numunesi için %5.20 olarak bulundu.



Şekil 5. IMA Standart Grafiği

3.10 İstatistiksel Değerlendirme

Bu çalışmada istatistiksel analizler Statistical Software for data science (Stata) paket programı ve R programı kullanılarak yapılmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde ilk olarak tanımsal istatistik göstergeleri (ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum değerler) dikkate alınmıştır. Verilerin frekansı ve yüzdesi hasta skorları sınıflandırmaları, MBP ve IMA değerleri gün bazında da raporlanmıştır. Ayrıca, serum ve BOS' taki protein değerlerinin dağılımını hasta skorları bazında gösteren box-plot ve yoğunluk grafikleri de sunulmuştur.

Diğer taraftan, serum ve BOS' taki protein değerleri ile hasta skorları arasındaki bağlantıyı gösteren korelasyonlar da hesaplanmıştır. Son olarak, protein değerlerinin hastaların skorları üzerinden istatistiksel olarak anlamlı olup olmadığı tüm örneklem için lineer regresyon tahmini ve hastaları ve günleri dikkate alan (between) panel veri tahminleri ile incelenmiştir. Yapılan tahminler sonucunda elde edilen bulgular ampirik bulgular bölümünde sunulmaktadır.

4.BULGULAR

4.1. Veri ve Tanımsal İstatistikler

Bu çalışmada non-travmatik SAK' ı olan toplam 20 hastada, 1., 5. ve 10. günlerde aşağıdaki değerler elde edilmiştir. Serum ve BOS' taki protein değerlerine bakılmış ve bu değerlerin hastanın radyolojik ve klinik skorlarını nasıl etkilediği incelenmiştir. Örneklemimizde ortalama yaş 53.55'tir ve 7 kadın, 13 erkek örnekleme dahil edilmiştir. Ayrıca 13 hastanın hipertansiyonu olduğu gözlenmiştir. Hastaların klinik ve radyolojik özellikleri kayıt altına alınarak M. Fisher Skalası, GKS, WFSN Derecelendirme Skalası, Hunt-Hess Derecelendirme Skalası ve GOS' a göre skorları hesaplanmıştır.

Tablo 6'da hastalara ait gözlemlerin tanımsal istatistiği verilmiştir. Serum MBP ortalaması 84.63; IMA ortalaması ise 140.49'dur. BOS MBP ve IMA ortalama değerleri ise 144.07 ve 185.91 olarak kaydedilmiştir. Gün bazında tanımsal istatistikler incelendiğinde Serum ve BOS' taki MBP ve IMA değerlerinin ortalama olarak gün bazında arttığı gözlenmiştir (Tablo 7).

Tablo 6: Tanımsal İstatistikler

Değişken	Gözlem Sayısı	Ortalama	Std. Sapma.	Min	Max
Serum_MBP	60	84.63	18.86	68.87	149.85
Serum_IMA	60	140.49	103.11	3.71	466.31
BOS_MBP	60	144.07	45.5	73.33	267.31
BOS_IMA	60	185.91	48.38	70.64	315.22
Fisher	20	2.2	1.3	1	4
GKS	60	11.02	4.73	3	15
HHS	60	2.53	1.5	1	5
WFSN	60	2.67	1.71	1	5
GOS	60	3.35	1.75	1	5
Yaş	20	53.55		36	78
Cinsiyet					
Kadın	7				
Erkek	13				
Hipertansiyon					
HT Olmayan	7				
HT Olan	13				

Not: Toplam 20 hasta için ve 1.,5.,10. gün değerlerini içermektedir.

Tablo 7: Gün Bazında MBP ve IMA Ortalamaları

Gün	Serum MBP	Serum IMA	BOS MBP	BOS IMA
1	71.75	136.41	104.59	167.46
5	84.79	136.5	140.2	186.49
10	97.36	148.56	187.41	203.77

Hasta derecelendirmelerinin frekansları Tablo 8’de sunulmuştur. Tüm günler ve hastalar için M. Fisher Skalası’na göre 1 değeri %50, 2 değeri %5, 3 değeri %20 ve 4 değeri %25 olarak gözlenmiştir. GKS’ ye göre 3 değeri %16.67, 4 değeri %1.67, 6 değeri %6.67 , 7 değeri %5, 8 değeri %1.6, 9,11 ve 12 değeri %3.3, 13 ve 14 değeri %8.33 ve 15 değeri %41.67 olarak saptanmıştır. Hunt-Hess Derecelendirme Skalası’ na göre 1 değeri %33.33, 2 değeri %28.33, 3 değeri %6.67 , 4 değeri %15 ve 5 değeri %16.67 olarak hesaplanmıştır. WFNS Derecelendirme Skalası’ na göre 1 değeri %41.67, 2 ve 4 değeri %33.33, 5 değeri %2 olarak hesaplanmıştır. GOS’ a göre 1 değeri %25, 2 değeri %15, 3 değeri %10 ve 5 değeri %50 olarak hesaplanmıştır (Tablo 8).

Şekil 6 dikkate alınarak hasta skorları bazında serumdaki ve BOS’taki protein değerleri incelenmiştir. Şekil 6’daki dağılımlara göre M. Fisher Skalası skorunun 3 olduğu durumda en yüksek aralığa sahip protein serum IMA değerleri gözlenmiştir. Serum MBP değerlerinde ise çok belirgin değişim gözlenmemiştir.

GKS skoru bazında protein dağılımlarına bakıldığında hastanın durumu kötüleştiğçe özellikle serumdaki IMA değerinin yüksek değerlere ulaştığı dikkat çekmektedir. Hunt-Hess Derecelendirme Skalası bazında ise hastanın durumu kötüleştiğçe hem serum hem BOS’ taki protein değerleri dağılımında belirgin bir değişiklik izlenmemiştir. Serum IMA değerinin ise en yüksek Hunt-Hess Derecelendirme Skalası skorunun 1’e eşit olduğu durumda en yüksek değerini aldığı not edilmelidir. Hunt-Hess Derecelendirme Skalası skorlarına benzer olarak WFNS Derecelendirme Skalası bazındaki protein değerlerinde de benzer bir görünüm dikkat çekmiştir. Protein değerleri GOS skorları bazında incelendiğinde ise skorun 2’ye eşit olduğu durumda BOS IMA değerlerinin en yüksek değerleri aldığı gözlenmiştir. MBP

değerleri hastanın skorları bazında belirgin bir değişiklik göstermezken, IMA değerlerinin hastanın durumuna göre değiştiği izlenmiştir. Tüm skorlar dikkate alındığında serum IMA değerlerinin en geniş dağılıma sahip olduğu gözlenmiştir.

Tablo 8: Çalışmaya Katılan Hastaların Fisher, GKS, HHS, WFNS ve GOS Sınıflandırmaları ve Ortalama MBP ve IMA Değerleri

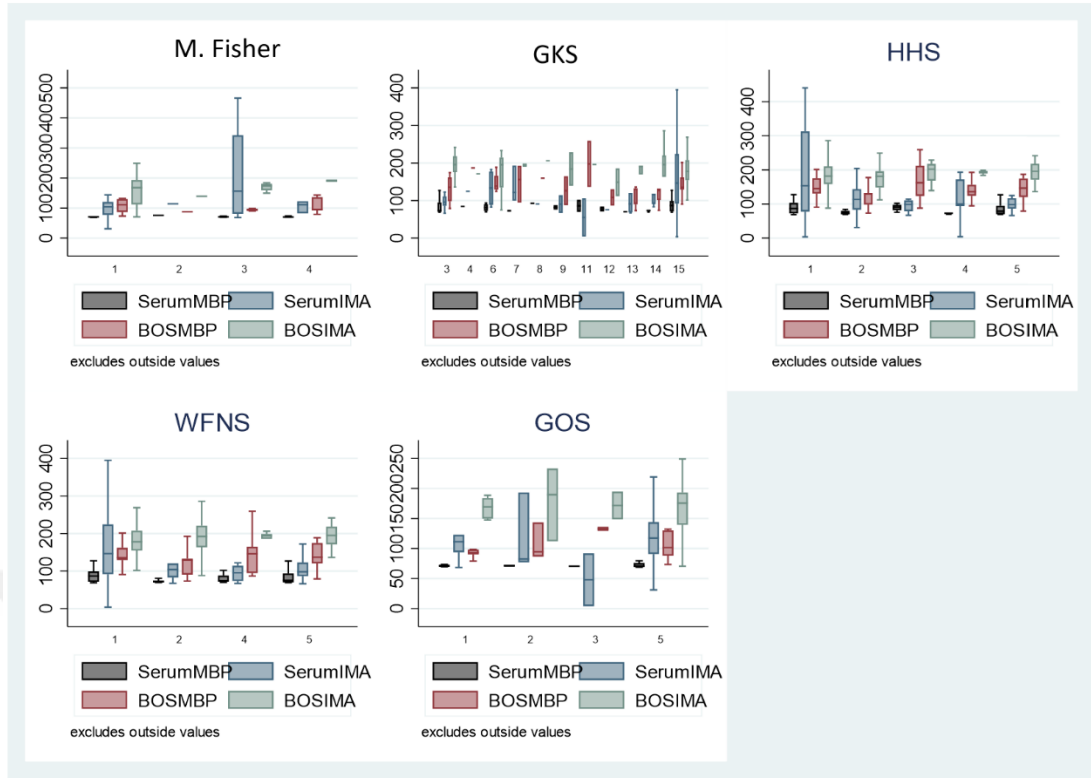
M. Fisher	Frekans	Yüzde %	Serum_MBP	Serum_IMA	BOS_MBP	BOS_IMA
1	10	50.00	71.83	125.23	107.99	157.53
2	1	5.00	75.84	114.09	87.87	139.45
3	4	20.00	71.07	211.94	94.43	170.24
4	5	25.00	71.29	102.81	109.28	190.72
Toplam	20	100				

GKS	Frekans	Yüzde %	Serum_MBP	Serum_IMA	BOS_MBP	BOS_IMA
3	10	16.67	86.12	95.85	142.18	200.58
4	1	1.67	84.45	124.85	186.89	171.21
6	4	6.67	81.6	133.07	147.53	174.81
7	3	5.00	72.33	138.25	147.81	194.31
8	1	1.67	92.71	91.01	159.49	206.07
9	2	3.33	81.85	90.55	126.35	184.08
11	2	3.33	85.99	55.1	197.69	196.17
12	2	3.33	77.89	75.33	108.45	149.04
13	5	8.33	72.43	110.27	112.61	174.75
14	5	8.33	73.76	156.55	125.41	187.25
15	25	41.67	90.95	181.28	151.49	184.83
Toplam	60	100				

HHS	Frekans	Yüzde %	Serum_MBP	Serum_IMA	BOS_MBP	BOS_IMA
1	20	33.33	91.52	189.17	157.84	189
2	17	28.33	78.24	131.37	119.85	173.46
3	4	6.67	89.58	94.57	167.85	192.97
4	9	15.00	76.28	116.11	140.91	184.54
5	10	16.67	87.26	98.94	151.02	199.3
Toplam	60	100				

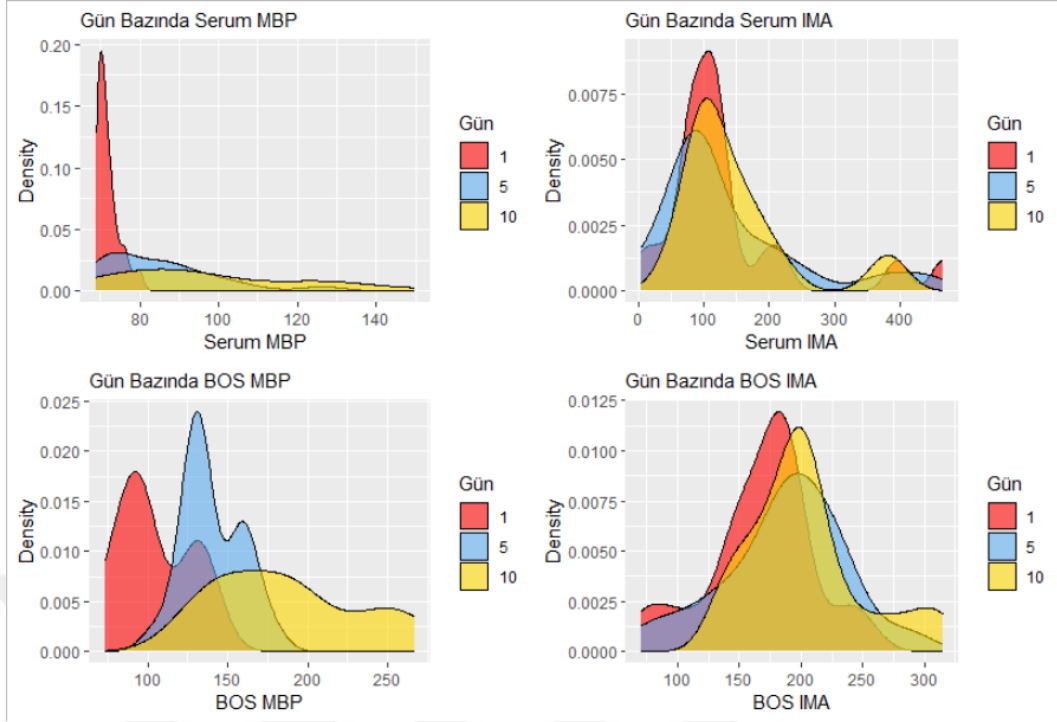
WFNS	Frekans	Yüzde %	Serum_MBP	Serum_IMA	BOS_MBP	BOS_IMA
1	25	41.67	90.95	181.28	151.49	184.83
2	10	16.67	73.1	133.41	119.01	181
4	10	16.67	80.12	94.77	146.79	184.76
5	15	25.00	84.8	107.71	146.58	191.75
Toplam	60	100				

GOS	Frekans	Yüzde %	Serum_MBP	Serum_IMA	BOS_MBP	BOS_IMA
1	5	25	71.39	172.57	91.89	167.86
2	3	15	71.42	117.68	108.2	178.3
3	2	10	70.62	47.97	132.8	171.62
5	10	50	72.25	141.64	104.22	163.18
Toplam	20	100				



Şekil 6: Hasta skorları bazında serumdaki ve BOS'taki protein değerleri

Şekil 7'de Serum ve BOS'ta MBP ve IMA değerlerinin yoğunluk grafikleri gün bazında verilmiştir. Serum MBP incelendiğinde 1. Gün MBP değerlerinin 80 değerinin altında yoğunlaştığı gözlenirken, 5. ve 10. Günlerde 80 değeri üzerinde yoğunlaştığı ve uç değerler izlenmiştir. Serum IMA değerlerine bakıldığında gün bazında yoğunluğun belirgin değişmediği ve 100 değeri etrafında yoğunlaştığı gözlenmiştir. Serum MBP değerinde benzer olarak BOS'taki MBP değerleri gün bazında yükselmiştir. BOS'taki MBP değerleri 1. günde 100 değerinin altında yoğunlaşırken, 5. ve 10. günlerden orta noktasının yükseldiği ortaya çıkmaktadır. Serum IMA değerine benzer olarak gün bazında BOS'taki IMA değerlerinde belirgin değişiklik gözlenmemiş, 150-200 değerinde yoğunlaştığı izlenmiştir.



Şekil 7: Gün bazında serum ve BOS'ta MBP ve IMA değerlerinin yoğunluk grafikleri

Veriler ışığında serum ve BOS'taki MBP değerlerinin gün bazında yükseldiği, IMA değerlerinin ise gün bazında belirgin değişmediği gözlenmiştir.

Tablo 9'te hasta skorları ile protein değerleri arasındaki ilişkinin yönünü gösteren korelasyonlar verilmiştir. Günler bazında ayırım dikkate alındığında, korelasyonların istatistiki olarak anlamlı olmadığı gözlenirken, korelasyon değerlerinin 0.5 / -0.5 değerlerinden küçük olması güçlü bir ilişkinin olmadığına işaret etmektedir. Diğer taraftan 10. günde korelasyon katsayıların yükseldiği, protein değerleri ile hasta durumunu gösteren skorlar arasındaki ilişkin arttığı sonucuna ulaşılmıştır.

Tablo 9: M. Fisher Skalası, GKS, HHS, WFNS Skorları ile Serum MBP ve IMA , BOS MBP ve IMA Sonuçları Arasındaki Korelasyonlar

1. Gün

Değişkenler	Serum_MBP	Serum_IMA	BOS_MBP	BOS_IMA
M. Fisher	-0.12	0.03	-0.05	0.32
GKS	-0.08	0.24	0.17	-0.16
HHS	0.12	-0.28	-0.11	0.29
WFNS	0.09	-0.37	-0.12	0.08

5. Gün

Değişkenler	Serum_MBP	Serum_IMA	BOS_MBP	BOS_IMA
GKS	0.03	0.25	-0.13	0.16
HHS	-0.04	-0.27	0.2	-0.19
WFNS	-0.07	-0.23	0.08	-0.13

10. Gün

Değişkenler	Serum_MBP	Serum_IMA	BOS_MBP	BOS_IMA
GKS	0.24	0.39	0.07	-0.25
HHS	-0.24	-0.41	-0.06	0.21
WFNS	-0.26	-0.41	0.01	0.23

4.2.Yöntem ve Ampirik bulgular

MBP ve IMA değerlerinin hastaların skorları üzerinden istatistiksel olarak anlamlı olup olmadığı tüm örneklem için en küçük kareler yöntemi(EKK) ile lineer regresyon tahmini ve hastaları ve günleri dikkate alan (between) panel veri tahminleri kullanılmıştır. Bu bağlamda aşağıdaki denklem 1 temel alınarak tahminler

gerçekleştirilmiştir. Modelde hastanın skorları (M. Fisher, GKS, HHS, WFNS ve GOS değerleri) bağımlı değişkenlerdir, Y ile gösterilmiştir. Bağımsız değişkenler de serumda MBP ve IMA değerleri ile BOS' taki MBP ve IMA değerleri olarak alınmıştır. Ayrıca hasta yaşları da bağımsız değişken olarak kullanılmıştır. Her skor için hem lineer hem arasında panel veri tahmini kullanılmıştır. Ayrıca, gün sayısı, hasta yaşı ve cinsiyeti ile hipertansiyonu olup olmadığı kontrol edilmiştir. Denklemde β_1 değeri iste hastaları işaret etmektedir. β_2 değerleri denklemdeki katsayıları olmakta ve tahmin edilen etkileri göstermektedir. Tablolarda β_3 katsayıları ve istatistiki anlamlılığı gösteren p-değerleri sunulmuştur.

$$Y_i = \beta_0 + \beta_1(Serum_{MBP}) + \beta_2(Serum_{IMA}) + \beta_3(BOS_{MBP}) + \beta_4(BOS_{IMA}) + \gamma(Yaş) + \varepsilon \quad (1)$$

Tablo 10'da M. Fisher Skalası ile Serum ve BOS' taki MBP ve IMA değerleri arasındaki ilişkiyi tahmin eden model sonuçları sunulmuştur. Model 1-4'te MBP ve IMA değerleri modellere tek tek eklenmiş, Model 5'te tüm değişkenler dahil edilmiştir. Model 6-7'de cinsiyetler arasındaki fark incelenirken, Model 8-9'da hipertansiyonu olan ve olmayan hasta grupları farklılaştırılmıştır. M. Fisher Skalası skoru sadece ilk gün hesaplandığından modeller en küçük kareler yöntemi (EKK) ile denklem 1 temel alınarak test edilmiştir. Modellerde β_1 hastaları göstermektedir. Sonuçlara göre hem serum hem BOS MBP ve IMA değişkenlerinin M. Fisher Skalası skoru üzerinde anlamlı etkili bulunamamıştır. En belirgin etki hipertansiyonu olan hasta grubunda gözlenmiştir. Bu kapsamda, serum IMA ve BOS IMA değerlerindeki artış %5 anlamlılık derecesinde M. Fisher Skalası değerini yükseltmektedir.

Tablo 10: M. Fisher Skalası ile İlişkili İstatistiksel Veriler

	Model 1	Model 2	Model 3	Model 4	Model 5	Kadın	Erkek	HT Olanlar	HT Olmayanlar
Serum MBP	-0.042 [0.086]				-0.086 [0.142]	-0.368 [0.063]	0.013 [0.264]	-0.803*** [0.212]	0.000 [0.483]
Serum IMA		0.001 [0.002]			0.000 [0.003]	0.029 [0.007]	-0.001 [0.004]	0.036* [0.016]	0.003 [0.004]
BOS MBP			-0.003 [0.015]		-0.010 [0.019]	-0.020 [0.008]	0.004 [0.025]	0.003 [0.017]	-0.007 [0.095]
BOS IMA				0.010 [0.007]	0.011 [0.007]	0.019 [0.005]	0.001 [0.013]	0.012** [0.005]	0.001 [0.049]
Yaş	0.023 [0.027]	0.025 [0.026]	0.024 [0.026]	0.024 [0.023]	0.021 [0.028]	-0.067 [0.026]	-0.005 [0.051]	-0.113** [0.047]	0.067 [0.440]
Gözlem Sayısı	20	20	20	20	20	7	13	13	7
R-squared	0.051	0.047	0.045	0.144	0.177	0.990	0.024	0.609	0.514
RMSE	1.362	1.365	1.366	1.293	1.397	0.350	1.701	1.140	1.667

Robust standard errors in
brackets

*** p<0.01, ** p<0.05, * p<0.1

Denklem 1 temel alınarak hem hasta grupları hem de günleri dikkate alan (between) panel veri tahminleri kullanılarak tahminler gerçekleştirilmiş ve sonuçlar Tablo 11’de sunulmuştur. Panel tahmini hem her hastayı (i) hem de günleri dikkate almaktadır. Tablo 11’de birinci sütun GKS üzerindeki etkiyi, 2. Sütun GOS skoru üzerindeki etkiyi, 3. Sütun HHS üzerindeki etkiyi ve 4. Sütun WFNS üzerindeki etkiyi göstermektedir. Between panel veri tahmini sonuçları incelendiğinde protein değerlerinin hasta skorları üzerinde belirgin anlamlı etkileri gözlenmemiştir. Beklentiler paralelinde en belirgin etki BOS IMA değerinde gözlenmiştir. Birinci, beşinci ve onuncu günlerin hepsi dikkate alındığında BOS IMA değerindeki artışın %5 anlamlılık derecesinde Hunt- Hess Derecelendirme Skalası skorunu pozitif etkilediği, diğer bir ifadeyle hasta durumunun kötüleştiğine işaret etmektedir.

Tablo 11: Between Panel Veri Tahmini

	(1)	(2)	(3)	(4)
	GKS	GOS	HHS	WFNS
Serum MBP	.102 (.089)	.044 (.035)	-.032 (.026)	-.048 (.03)
Serum IMA	.023* (.011)	.003 (.004)	-.008** (.003)	-.009** (.004)
BOS MBP	.015 (.047)	.003 (.019)	-.003 (.014)	-.005 (.016)
BOS IMA	-.063 (.038)	-.026 (.015)	.024* (.011)	.022 (.013)
Yaş	-.117 (.094)	-.068* (.037)	.046 (.027)	.05 (.031)
Sabit	15.06 (13.803)	7.192 (5.411)	-.111 (4.023)	1.927 (4.603)
Gözlem Sayısı	60	60	60	60
R-squared	.336	.327	.435	.421

Standard errors are in parentheses

**** $p < .01$, ** $p < .05$, * $p < .1$*

Birinci denklem temel alınarak sadece 1. gün için protein değerleri ile hasta skorları arasındaki ilişki incelenmiş, Tablo 12’de sonuçları sunulmuştur. Sonuçlar 1. gündeki serum ve BOS MBP ile IMA değerlerinin hastanın skorları üzerinde anlamlı etkisi olmadığını göstermektedir. Birinci denklem temel alınarak sadece 5. gün için protein değerleri ile hasta skorları arasındaki ilişki incelenmiş, Tablo 13’de sonuçları sunulmuştur. 1. güne benzer sonuçlar 5. gündeki serum ve BOS MBP ile IMA değerlerinin hastanın skorları üzerinde anlamlı etkisi olmadığını göstermektedir.

Tablo 14’te ise 10. gün için olan protein değerleri ile hasta skorları incelenmiştir. 10. günde serum MBP, serum IMA ve BOS MBP değerlerinin hastanın skorları üzerinde anlamlı etkisi olmadığını gözlenmektedir. Ancak 10. günde BOS IMA değerlerinin GOS skoru üzerindeki etkisinin güçlendiği gözlenmektedir. BOS’ taki IMA değerlerindeki yükselmenin GOS skorunu istatistiki anlamlı olarak %5

anamlılık derecesinde dūřurdūđū gōzlenmiřtir. Bu bađlamda BOS IMA deđerleri izlenerek hastanın gidiřatının ve taburculuk durumunun izlenmesinin dođru olacađı deđerlendirilmektedir.



Tablo 12: 1. Gün Serum MBP ve IMA , BOS MBP ve IMA Sonuçları ile GKS, HHS, WFNS, GOS Skorları Arasındaki İstatistiksel ilişki

	(1) GKS	(2) HHS	(3) WFNS	(4) GOS	(5) GKS	(6) HHS	(7) WFNS	(8) GOS	(9) GKS	(10) HHS	(11) WFNS	(12) GOS	(13) GKS	(14) HHS	(15) WFNS	(16) GOS
Serum MBP	-.15	.07	.06	.08												
Serum IMA	(.33)	(.09)	(.12)	(.11)	.01*	0	-	0								
BOS MBP					(0)	(0)	(0)	(0)	.03	-.01	-.01	.01				
BOS IMA									(.05)	(.01)	(.02)	(.01)	-.02	.01	0	0
Yaş	-.03	.02	.01	-.04	-.01	.01	0	-.05	-.02	.02	.01	-.04	-.02	.02	.01	-.04
	(.09)	(.02)	(.03)	(.03)	(.1)	(.03)	(.03)	(.03)	(.1)	(.02)	(.03)	(.03)	(.09)	(.02)	(.03)	(.03)
Sabit	23.52	-3.19	-1.98	.18	10.41	2.32	3.43*	6.06**	8.79	2.29	3.21	4.52	15.22*	.22	1.76	6.3**
	(23.43)	(6.55)	(8.9)	(8.16)	(6.01)	(1.49)	(1.85)	(2.08)	(8.13)	(1.94)	(2.87)	(2.86)	(6.53)	(1.69)	(2.35)	(2.38)
Gözlem Sayısı	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
R-squared	.01	.04	.01	.09	.06	.09	.14	.09	.03	.03	.02	.1	.03	.11	.01	.08

Standard errors are in parentheses

*** $p < .01$, ** $p < .05$, * $p < .1$

Tablo 13: 5. Gün Serum MBP ve IMA , BOS MBP ve IMA Sonuçları ile GKS, HHS, WFNS, GOS Skorları Arasındaki İstatistiksel ilişki

	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)	(9)	(10)	(11)	(12)	(13)	(14)	(15)	(16)
	GKS	HHS	WFNS	GOS	GKS	HHS	WFNS	GOS	GKS	HHS	WFNS	GOS	GKS	HHS	WFNS	GOS
Serum MBP	.01	0	-.01	.02												
	(.12)	(.04)	(.04)	(.04)												
Serum IMA					.01	0	0	0								
					(.01)	(0)	(0)	(0)								
BOS MBP									-.03	.01	0	-.01				
									(.07)	(.02)	(.02)	(.02)				
BOS IMA													.01	0	0	0
													(.03)	(.01)	(.01)	(.01)
Yaş	-.09	.04	.04	-.04	-.08	.03	.04	-.04	-.08	.03	.04	-.04	-.07	.03	.04	-.05
	(.1)	(.03)	(.04)	(.03)	(.1)	(.03)	(.04)	(.03)	(.1)	(.03)	(.04)	(.03)	(.12)	(.04)	(.04)	(.04)
	15.03	.84	.93	4.11	14.04*	1.14	.84	5.74**	19.41	-1.32	-.3	6.82*	13.21	1.44	.45	6.07
	(10.85)	(3.56)	(3.67)	(3.96)	(6.27)	(2.01)	(2.22)	(2)	(11.34)	(3.48)	(3.91)	(3.47)	(10.59)	(3.4)	(3.73)	(3.82)
Sabit	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
R-squared	.04	.07	.09	.1	.1	.13	.13	.08	.05	.1	.08	.09	.05	.08	.08	.08

Standard errors are in parentheses

*** $p < .01$, ** $p < .05$, * $p < .1$

Tablo 14: 10. Gün Serum MBP ve IMA , BOS MBP ve IMA Sonuçları ile GKS, HHS, WFNS, GOS Skorları Arasındaki İstatistiksel ilişki

	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)	(9)	(10)	(11)	(12)	(13)	(14)	(15)	(16)
	GKS	HHS	WFNS	GOS	GKS	HHS	WFNS	GOS	GKS	HHS	WFNS	GOS	GKS	HHS	WFNS	GOS
Serum MBP	.07 (.05)	-.02 (.02)	-.03 (.02)	.03 (.02)												
Serum IMA					.02** (.01)	-.01** (0)	-.01** (0)	0 (.01)								
BOS MBP									.01 (.03)	0 (.01)	0 (.01)	0 (.01)				
BOS IMA													-.04 (.03)	.01 (.01)	.01 (.01)	- .02*** (0)
Yaş	-.16* (.09)	.05* (.03)	.07** (.03)	-.06* (.03)	-.09 (.11)	.03 (.03)	.05 (.04)	-.04 (.03)	-.13 (.1)	.05 (.03)	.06 (.04)	-.04 (.03)	-.16 (.1)	.05 (.03)	.07* (.03)	-.06* (.03)
Sabit	12.28* (6.96)	1.92 (2.3)	1.6 (2.38)	3.49 (2.36)	12.69* (6.86)	1.9 (2.2)	1.22 (2.37)	5.54** (2.29)	16.02* (8.74)	.68 (2.81)	-.51 (2.89)	6.46** (2.8)	26.4** (8.58)	-2.34 (2.84)	-3.55 (2.91)	11.6** (2.18)
R-squared	.17	.18	.25	.22	.19	.21	.24	.08	.08	.09	.13	.09	.18	.16	.22	.46

Standard errors are in parentheses

*** $p < .01$, ** $p < .05$, * $p < .1$

5.TARTIŞMA

SAK hastalarının tanısında ve takibinde bir takım zorluklar yaşanabilmektedir. SAK hastalarının tanısına yönelik radyolojik tetkiklerin yanı sıra bir diğer yaklaşım da biyokimyasal belirteçlerin kullanılmasıdır. SAK gibi nöropatolojik olaylarda biyokimyasal belirteçlerin kullanımı son zamanlarda nörokinisyonerler tarafından artmıştır. Birçok nöropatolojik olayın tanısında, prognozunun ve ciddiyetinin değerlendirilmesinde, tahmin edilmesinde biyokimyasal belirteçler kullanılmaktadır (115,116). Subaraknoid kanama sonrası meydana gelen komplikasyonlarından biri olan vazospazmın başlangıcı, şiddeti ve süresi çok öngörülemez bir yapıya sahip olabilir. SAK sonrası vazospazm gelişimi, mekanizması ve tedavisi ile ilgili birçok araştırma yapılmıştır. Klinisyenler tarafından vazospazmı tutarlı bir şekilde önleme, SAK hastalarının takibinde kullanmaya yardım olması amacıyla biyokimyasal belirtece ihtiyaç duyulmaktadır (117).

Non-travmatik SAK hastalarını ve SAK sonrası vazospazm tablosunun takibinde kullanılan spesifik bir biyokimyasal belirteç bulunmamaktadır. Bizim çalışmamızda non-travmatik SAK tanısı alan hastalar hastaneye başvurdukları birinci gün Modifiye Fisher Derecelendirme Skalası ile, hastanedeki birinci, beşinci ve onuncu günlerdeki Glasgow Koma Skalası (GKS), WFNS (Dünya Nöroşirürji Dernekleri Federasyonu) Derecelendirme Skalası, Hunt-Hess Derecelendirme Skalası ile değerlendirildi. Hastaların hastaneye başvurdukları birinci, beşinci ve onuncu günlerde serum ve BOS 'tan alınan örneklerde Myelin Basic Protein (MBP) ve İskemi Modifiye Albümin (IMA) biyokimyasal belirteçleri ELİSA yöntemiyle çalışıldı. Bütün bu radyolojik ve klinik skorlamalar hastadan alınan serum ve BOS örneklerindeki MBP ve IMA değerlerinin istatistiksel olarak ilişkisine bakıldı. Hastanın klinik gidişatı, vazospazm ve taburculuk sırasındaki Glasgow Outcome Skalası (GOS) ile ilişkisi değerlendirildi.

Serebrovasküler arazda, intrakranial tümör, kafa travması gibi serebral hasarlarda serum MBP değerleri anlamlı olarak yükselebilmektedir. Parankimal beyin hasarının olmadığı spinal ve periferik sinir lezyonlarında ise serum MBP düzeylerinde anlamlı yükseklik görülmemektedir (118). Wasik ve arkadaşlarının 2020 yılındaki çalışmalarında anevrizmal SAK sonrası periferik kandaki MBP konsantrasyonunun,

beyin parankimal hasarının ciddiyetini yansıttığını ve tedavi sonucuyla ilişkili olduğunu belirtmiştir (6). Sinir sisteminde aktif hastalığı olan herhangi bir hastada miyelin yıkımına sekonder BOS MBP seviyelerinde yükselme mevcuttur. BOS MBP seviyelerinde artışa multipl skleroz, transvers miyelit, santral pontin miyelinozis hastalıkları örnek olarak verilebilir (119,120). Hirasma ve arkadaşları 2001 yılında yayımlanan çalışmalarında BOS MBP değerleri SAK hastalarında vazospazm nedeniyle meydana gelen beyin hasarının ciddiyetinin bir göstergesi olduğu öne sürmüştür (121).

Thomas ve arkadaşlarının 1984 yılında yayımladığı çalışmada 101 tanesinde intrakraniyal patoloji olan (20 tanesi spontan SAK hastası), 70 tanesinde spinal ve periferik sinir patolojisi olan hastalarda nöroşirürjikal operasyon sonrası serum MBP değerlerine bakıldı. İntrakraniyal operasyon sonrası, spinal ve periferik sinir operasyonlarının aksine, serum MBP değerinin artışı görüldü (118).

Hoyle ve arkadaşlarının 1984 yılında yayımladığı çalışmada intrakranial tümör, subaraknoid kanama veya spinal ve periferik sinir lezyonları nedeniyle opere edilen 44 hastanın serum MBP değerleri postoperatif ilk 10 gün takip edilmiştir. Bu hastaların 7 tanesi spontan SAK nedeniyle opere edilmiştir. Tüm hasta gruplarında operasyon sonrası erken dönemde serum MBP düzeylerinde düşüş olduğu görülmüştür. Özellikle SAK' lı yedi hastada ameliyat öncesi MBP seviyelerinde yükselme, ameliyat sonrası hafif bir düşüş (postoperatif ilk 4 gün boyunca) ve bunu takiben ameliyat sonrası onuncu günde ise en yüksek MBP seviyesine ulaşan kademeli bir artış gözlemlenmiştir (122).

Vries ve arkadaşlarının 2001 yılında yayımladığı çalışmada anevrizma veya arteriyovenöz malformasyon nedeniyle intrakranial kanaması olan 11 hastadan BOS örneği alındı. Bu BOS örneği intraoperatif dönemde duramater açıldıktan hemen sonra, serebral dokuya müdahale veya manipülasyon yapılmadan önce alınmış olup BOS örneğinde S-100 proteini, MBP, laktat düzeylerine ve BOS/serum albümin oranına bakıldı. SAK hastalarında BOS MBP seviyelerinde artış olduğu görüldü. Ayrıca çalışmaya dahil edilen diğer intrakranial benign veya malign lezyonu olan 80 hastanın BOS örneklerinde de BOS MBP yüksek olduğu görüldü. SAK ve intrakranial malign lezyonu olan hastalarda BOS MBP yüksekliği istatistiksel olarak anlamlı

bulunduğu halde, intrakranial benign lezyonu olan hastalarda anlamlı bulunmadı (123).

Zheng ve arkadaşlarının 2017 yılında yayımlanan 105 spontan SAK hastasının dahil edildiği çalışmalarında semptomatik vazospazmı olan hastaların semptomatik olarak vazospazmı olmayan hastalara göre serum MBP değerlerinin yüksek olduğu görülmüştür. Serum MBP konsantrasyonunun serebral vazospazm açısından risk altında olan hastaları ayırt etmede anlamlı olduğu bulundu. Çalışmada 6. ayda GOS' nin 1-3 olması kötü gidişat olarak tanımlanmış olup serum MBP konsantrasyonu 6 aylık kötü gidişatı önemli ölçüde öngörmüştür. Serebral vazospazm ve 6 aylık dönemdeki kötü gidişatta serum MBP değerlerinin WFNS Derecelendirme Skalası ile karşılaştırıldığında korele olduğu ortaya çıkmıştır (124).

Wasik ve arkadaşlarının 2020 yılında yayımlanan çalışmalarında 104 anevrizmal SAK hastasından 0-3. günlerde, 4-6. günlerde, 9-12. günlerde alınan kanlarda serum MBP değerleri çalışıldı. Günler ilerledikçe serumda MBP değerlerinin arttığı görüldü. 0-3. günlerde hasta serumlarında MBP değerlerinin anlamlı derecede arttığı görülmüş olup 4-6. günlerde, 9-12. günlerde serum MBP değerlerinin anlamlı olmadığı görüldü. GOS değeri 5 olan hastaların 0-3. günlerde MBP değerleri ile saptanamıyor olması dikkat çekti. Ayrıca serum MBP değerleri GKS, Hunt-Hess Derecelendirme Skalası, WFNS Derecelendirme Skalası skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunamadı. SAK sonrası 4-6. günler ve 9-12. günler serum MBP değerlerinde artış olmayan hastaların kliniğinin daha iyi seyrettiği görüldü. Hastaların 3 aylık GOS skoruna bakıldığında GOS skoru 5 olan 0 hasta, GOS skoru 4 olan 1 hasta, GOS skoru 3 olan 3 hasta, GOS skoru 2 olan 6 hasta, GOS skoru 1 olan 8 hasta görüldü. Ayrıca SAK sonrası 0-3. ve 4-6. günlerde 3 aylık GOS ile MBP düzeyi arasında klinik olarak anlamlı bir korelasyon olduğu gösterildi. GOS skoru 5 olan hiçbir hastada 0-3. günlerde alınan numunelerde saptanabilir MBP düzeyleri görülmedi (6). Bizim çalışmamızdaki GOS skorlarına hastalar taburculuk veya vefat ettiği zaman değerlendirilmiş olup hastaların GOS skoruna bakıldığında GOS skoru 5 olan 10 hasta, GOS skoru 4 olan 0 hasta, GOS skoru 3 olan 2 hasta, GOS skoru 2 olan 3 hasta, GOS skoru 1 olan 5 hasta görüldü. Serum MBP ve BOS MBP değerleri ile GOS skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuç çıkmadı.

Hirasma ve arkadaşlarının 2001 yılında yayımlanan araştırmalarında anevrizma rüptürü nedeniyle 28 hasta araştırıldı. Anevrizmal SAK sonrası 4-9. günlerde BOS MBP seviyeleri ile hastaların kliniği, SAK'ın boyutu, serebral infarkt ve taburculuk arasında korelasyon bulundu. BOS MBP seviyelerinin vazospazmı tahmin etmede iyi bir belirteç olmadığı ancak vazospazma bağlı beyin hasarının ciddiyetin gösteren bir belirteç olduğu düşünöldü (121).

Bizim çalışmamızda non-travmatik SAK hastalarından birinci, beşinci ve onuncu günlerde serum ve BOS' da MBP çalışılmıştır. Günler ilerledikçe hastaların serum MBP ve BOS MBP değerlerinin ortalamasında artış olduğu göröldü. Ancak M. Fisher, GKS, Hunt-Hess Derecelendirme Skalası, WFNS Derecelendirme Skalası, GOS skorları ile istatistiksel olarak anlamlılık görölmedi. Serumda ve BOS'ta MBP değerleri ile GKS, Hunt-Hess Derecelendirme Skalası, WFNS Derecelendirme Skalası skorları arasında istatistiksel olarak anlamlılık bulunmadığından serum MBP ve BOS MBP değerleri ile vazospazm arasında korelasyon düşünölmedi.

IMA oksidatif stresi ve iskemi ile ilişkili non-spesifik bir biyokimyasal belirteçtir. IMA düşük özgülüğüne sahip olmasına rağmen hastalıkların süresi ve olası komplikasyonları hakkında değerlendirme yapmamızı sağlamaktadır. IMA'nın iskemik koşulları daha erken tespit edebilme yeteneği IMA'yı diğer bir biyokimyasal belirteçlerin önüne geçirmektedir. IMA, miyokard infarktüs; beyin yaralanmalarında, omurilik yaralanmalarında; diyabetes mellitus; gebelik komplikasyonları; jinekolojik sorunlar ve diğer iskemi ilişkili patolojilerde hastaların tanısında ve klinik durumunu değerlendirmede kullanılmaktadır (105). Serum IMA düzeyleri akut korner sendrom, akut miyokard infarktüs, pulmoner emboli, kardiyopulmoner resüsitasyon, son dönem böbrek hastalıkları, serebrovasküler iskemi, akut mezenterik iskemi, sistemik skleroz, diyabetes mellitus (DM), egzersiz sonrası iskelet kası iskemisi, karaciğer hastalıkları, bazı kanserler, enfeksiyon ve periferik damar hastalıklar gibi iskeminin olduğu hastalıklarda yükselmektedir (125–130).

Gündüz ve arkadaşlarının 2008 yılında yayımlanan 43'ü serebral infarktüs, 11'i intrakranial hematoma , 52'si SAK olan 106 hastadan ve 43 kişilik kontrol grubundan

oluşan çalışmalarında hastaların hastaneye başvurdukları ilk 24 saatte hastalardan serum IMA değerleri çalışıldı. Serebral infarktüs, intrakranial hematoma, SAK hasta gruplarının ortalama serum IMA düzeyleri ile kontrol grubu hastaları ortalama serum IMA düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. Akut serebrovasküler hastalığı olan kişilerde serum IMA seviyelerinin sağlıklı kişilere göre daha yüksek olduğu görüldü. Bu çalışmada en yüksek serum IMA düzeyleri serebral infarktüsü olan hastalarda, en düşük düzeyler ise SAK'lı hastalarda tespit edildi. Serebral infarktüsü olan hasta ve SAK hasta gruplarında serum IMA seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü. Tanı koymakta güçlük çekilen ve BT negatif SAK hastalarında serebral infarktüs ve SAK'ı ayırt etmek için serum IMA düzeylerinin yardımcı olabileceği düşünüldü (116).

Han ve arkadaşlarının 2012 yılında yayımlanan çalışmalarında 62 serebral infarktüs, 40 intraserebral hematoma, 18 SAK'ı olan toplam 120 hastanın akut serebrovasküler patolojisinden 3 saat sonra hastalardan kan alındı. Kontrol grubu olarak 100 hasta çalışmaya dahil edildi. Alınan kanlarda IMA ve lipid değerlerine bakıldı. Serum IMA düzeylerinin her akut serebrovasküler hadisesi olan hastalarda kontrol grubundaki hastalara göre anlamlı derecede yüksek olduğunu bulundu. Serum IMA düzeylerinde bu artış, akut serebrovasküler patolojilerde serum IMA düzeyinin erken teşhis için yararlı bir belirteç olduğunu gösterdi (131).

Açıkgöz ve arkadaşlarının 2014 yılında yayımlanan sığınarlarda yaptıkları çalışmalarında deneysel SAK sonrası kalp sol ventrikülünden alınan kan örneklerinde SAK sonrası 1. ve 2. günlerde IMA düzeylerinin arttığını gözlemledi. SAK sonrası 7. günde ise IMA seviyesinin istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü. SAK sonrası IMA düzeyindeki artışların SAK sonrası olası miyokardiyal strese bağılı olabileceği düşünüldü (132).

Elshony ve arkadaşlarının 2021 yılında yayımlanan çalışmalarında 50 serebral iskemi, 30 intraserebral kanama, 20 SAK hastalarından oluşan toplam 100 hastada ve 75 kontrol deneğinde, hastaların hastaneye başvuru anından birkaç saat içinde serum fibulin-5 ve IMA değerleri ölçüldü. Hastalar intrakranial hadisenin ilk 24 saati içinde

Ulusal Sağlık İnme Ölçeği (NIHSS) ve GKS ile değerlendirildi. Serum fibulin-5 ve IMA değerleri inme hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek çıktı. Serum fibulin-5 ve IMA düzeyleri ile iskemi lezyon hacmi, intraserebral kanama ve SAK şiddeti ve NIHSS arasında anlamlı pozitif korelasyon bulunurken ancak GKS ile ters korelasyon olduğu görüldü. Prognoz açısından bakıldığında inmeden 3 ay sonra hastalar Modifiye Rankin Skalası (MRS) ile değerlendirildi. Modifiye Rankin Skalası skorunun fibulin-5 düzeyleri ile pozitif korelasyon gösterdiği görülürken serum IMA ile korelasyon göstermediği görüldü (133).

Literatürde non-travmatik SAK sonrası BOS' ta IMA düzeyleri ile ilgili çalışmaya rastlanılmamıştır. Literatürde daha çok non-travmatik SAK hastalarında serum IMA düzeyleri ile ilgili çalışmalar olduğu görülmüştür. Bizim çalışmamızda non-travmatik SAK hastalarının hastaneye başvurdukları birinci, beşinci ve onuncu günlerde serum IMA ve BOS IMA düzeyleri çalışılmıştır. Non travmatik SAK hastalarında birinci gün Modifiye Fisher Skalası skoruna, hastanedeki birinci, beşinci ve onuncu günlerdeki Glasgow Koma Skalası(GKS), Dünya Nöroşirürji Dernekleri Federasyonu WFNS) Derecelendirme Skalası, Hunt-Hess Derecelendirme Skalası skorlarına bakıldı. Taburculuk sırasında ise Glasgow Outcome Skalası (GOS) değerlendirildi. Bizim sonuçlarımıza baktığımızda günler ilerledikçe hastaların serum ve BOS IMA ortalama değerlerinde artış olduğu görüldü.

Çalışmamızda özellikle birinci, beşinci ve onuncu günlerin hepsi dikkate alındığında BOS IMA değerindeki artışın %5 anlamlılık derecesinde Hunt- Hess Derecelendirme Skalası skorunu pozitif etkilediği, diğer bir ifadeyle hasta durumunun kötüleştiği görüldü. Bu sonuç BOS IMA düzeylerinin, Hunt-Hess Derecelendirme Skalası ile birlikte değerlendirildiğinde hastaların kliniğinin takibinde, semptomatik vazospazmın takibinde ve tahmininde kullanılabileceğini gösterdi.

Ayrıca çalışmamızda 10. günde BOS IMA değerlerinin GOS skoru üzerindeki etkisinin güçlendiği görülmüştür. 10. günde BOS IMA değerlerindeki yükselmenin GOS skorunu istatistiksel anlamlı olarak %5 anlamlılık derecesinde düşürdüğü gözlenmiştir. Bu bağlamda BOS IMA değerleri takip edilerek hastanın taburculuk

gidişatını tahmin edilmesinde doğru olacağı değerlendirilmektedir. Non -travmatik SAK hastalarında 10. gün ölçülen BOS IMA düzeylerinin hastaların taburculuk gidişatı tahmini ile ilgili aday biyokimyasal belirteç olabileceği bizim çalışmamızda gösterilmiştir.

Spontan SAK her yaşta meydana gelebilmektedir. Spontan SAK 40 ile 60 yaşları arasındaki kişilerde arasında en yüksek insidansa sahiptir (134). Hipertansiyon ve sigara kullanımı non-travmatik SAK'ın en önemli risk faktörleridir (135). Aşırı alkol kullanımı ve kişinin kendisinde veya ailesinde anevrizma öyküsü, hemorajik inme veya serebrovasküler hastalık öyküsü diğer risk faktörleri arasında yer almaktadır (134,136).

Feigin ve arkadaşlarının 2005 yılında yayımlanan çalışmalarında hipertansiyonun vaka kontrol çalışmalarında spontan SAK riskini yaklaşık 2,5 kat artırdığı ve kadınların %30 daha fazla tehlikede olduğunu belirtti (136).

Bederson ve arkadaşlarının 2009 yılında yayımlanan çalışmalarında spontan SAK hastalarının yaş ortalamasının 53 olduğunu ve hastaların yaklaşık %70'ini kadınların oluşturduğunu belirtti (134).

Rahmanian ve arkadaşlarının 2018 yılında yayımlanan çalışmalarında anevrizmal SAK hastalarının yaş ortalaması $47,27 \pm 11,53$ yıl olarak hesaplandı. Hastaların çoğu (%53,7) 40 ile 60 yaş grubundaydı. 367 hastadan oluşan anevrizmal SAK hasta grubunun 199'ünün kadın, 168'inin erkek olduğu görüldü. Hastaların GKS ve Hunt-Hess Derecelendirme skalası skorlarının ortalaması sırasıyla 12,43 ve 2,33 olduğu görüldü. Bu skorlamalardaki kötü klinik dereceler, olumsuz sonuçlarla anlamlı düzeyde ilişkiliydi. Ayrıca anevrizmal SAK hastalarının yaklaşık yarısında (%49,3) hipertansiyon öyküsü mevcuttu (137).

Liu ve arkadaşlarının 2016 yılında yayımlanan çalışmalarında 155 anevrizmal SAK hastası analiz edildi. Hastaların ortalama yaşı 58 idi. Kadın hastaların erkek hastalara oranı yaklaşık 3:1 idi. Hastaların %67,7'sine hipertansiyon öyküsü mevcuttu. Çalışmada kullanılan Modifiye Fisher skalasında en sık(%54,8) grade 2 anevrizmal

SAK hastaları görüldü. Modifiye Fisher Skalası dereceleri ile cinsiyet, sigara kullanımı, diyabetes mellitus, hipertansiyon, anevrizma yapısı, yaş açısından risk faktörleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlemlendi (138).

An ve arkadaşlarının 2019 yılında yayımlanan çalışmalarında 266 anevrizmal sak hastasının yaş ortalaması $57,0 \pm 13,8$ yıl ve hastaların %65,4'ü (174 hasta) kadınlardan oluşmaktaydı. Anevrizmal SAK hastalarında tekrar kanama riski ve WFNS Derecelendirme Skalası, Modifiye Fisher Skalası skorları arasındaki ilişkiye bakıldı. 266 hasta arasından WFNS Derecelendirme Skalası grade 2 olan hasta grubu 140 hasta (%52,5) ile en sık grubu oluşturdu. Hastaların ilk beyin BT görüntülemelerinde en sık 94 hastada (%35,3) Modifiye Fisher Skalası grade 1 görüldü. M. Fisher Skalası grade 4 olan hasta grubunun M. Fisher Sklası grade 1-3 olan hasta gruplarına göre tekrarlayan kanama açısından istatistiksel olarak anlamlı bir risk faktörü olduğunu ortaya çıktı. Anevrizmal SAK sonrası tekrar kanama riski açısından yaş, cinsiyet, WFNS Derecelendirme Skalasına göre klinik derecesi, hipertansiyon öyküsü ve antitrombosit veya antikoagülan ilaç tedavisi gruplar arasında herhangi bir farklılık görülmedi (139).

Sirataranon ve arkadaşlarının 2022 yılında yayımlanan çalışmalarına anevrizmal SAK hastalarının ortalama yaşı 54,5 olup, %39,8'i erkek olan toplam 519 hasta dahil edildi. Bu çalışmada >70 yaş, DM öyküsü, hipertansiyon öyküsü, WFNS Derecelendirme Skalası gade IV-V, M. Fisher Skalası grade 3-4, ameliyat öncesi tekrar kanama ve hidrosefali varlığı istatistiksel olarak kötü sonuç belirleyicileri olarak kabul edildi (140).

Literatürde hipertansiyonun non-travmatik SAK açısından risk faktörü olduğu bilinmektedir. Non-travmatik SAK yaş ortalaması değişmekle birlikte en sık 40-60 yaş arası bireylerde meydana gelmektedir. Ayrıca kadın cinsiyette non- travmatik SAK daha sık karşımıza çıkmaktadır. Bizim çalışmamızda non-travmatik SAK hastalarının yaş ortalaması 53.55'tir. Bizim hasta grubumuzun 7'si kadın, 13'ü erkek hastalardan oluşmaktadır. Ayrıca 13 hastanın hipertansiyon öyküsü bulunmaktadır. Bizim çalışmamızda serum MBP, serum IMA, BOS MBP ve BOS IMA düzeylerinin M.

Fisher Skalası skoru üzerinde anlamlı etkileri bulunamamıştır. En belirgin etki hipertansiyonu olan hasta grubunda gözlenmiştir. Hipertansiyonu olan non-travmatik SAK hastalarında serum IMA ve BOS IMA değerlerindeki artış $p<0,05$ anlamlılık derecesinde M. Fisher Skalası derecesini yükseltmektedir. Çalışmamızda hipertansiyon öyküsü olan non-travmatik SAK hastalarının beyin BT görüntülemelerindeki kanamanın boyutu ile serum IMA ve BOS IMA düzeyleri arasında anlamlı korelasyon bulunmuştur.

Erken serebral vazospazm ve serebral hasar SAK sonrası beyin hasarına katkıda bulunan iki temel bileşendir. SAK sonrası meydana gelen hücre ölümü, yalnızca SAK'ın neden olduğu uzun vadede morbiditesinde değil, aynı zamanda serebral vazospazmın etiolojisinde de önemli bir rol oynamaktadır. Serebral vazospazm sonucunda ilgili beyin bölgelerinde hipoperfüzyona meydana gelir ve hücre ölümü süreçlerini tetikleyebilir (141). Vazospazmda, serebral kan damarlarının birinin distalinde kan akımında azalmasıyla sonuçlanacak şekilde daralma meydana gelmesi olarak tanımlanmaktadır (142). Anevrizmatik SAK hastalarının %70'inde vazospazm gelişmesine rağmen, hastalarının sadece %30 unda nörolojik defisit gelişir (143). Serebral vazospazm nedeniyle SAK hastalarında yeni fokal nörolojik defisit gelişmesi ve/veya hastanın bilincinde 1 saatten uzun süren bozulma olarak tanımlanan durum gecikmiş serebral iskemidir (144).

Zhang ve arkadaşlarının 2022 yılında yayımlanan çalışmalarında 244 non-travmatik SAK hastası retrospektif olarak inceledi. Stres kaynaklı hipergliseminin komplikasyon oranları ve komplikasyonlar üzerindeki etkisi araştırıldı. Hastalardaki SAK şiddetini değerlendirmek için Hunt-Hess Derecelendirme Skalası, M. Fisher Skalası ve intraventriküler kanama gelişimi kullanıldı. Hastaların yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi, alkol kullanımı, sigara kullanımı ve hipertansiyon öyküsü de çalışmaya kriterler olarak dahil edildi. Hastaların taburculuğunda Modifiye Rankin Skalası kullanıldı. Semptomatik vazospazm gelişimi Hunt-Hess Derecelendirme Skalası derecesi 3-5, M. Fisher Skalası grade 3-4, intraventriküler hematoma, yüksek giriş serum glukoz düzeyleri ve strese bağlı hiperglisemi ile istatistiksel olarak anlamlı

bulundu. Strese bağlı hipergliseminin, non-travmatik SAK'ın komplikasyonlarını ve uzun dönemde prognozunu tahmin etmede faydalı olduğu düşünöldü (145).

Aggarwal ve arkadaşlarının 2013 yılında yayımlanan çalışmalarında 74 anevrizmal SAK hastasının 39'unda semptomatik vazospazm geliştiği göröldü. Klinik skorlamalardan Hunt-Hess Derecelendirme Skalası skorunun , WFNS Derecelendirme Skalası skorunun, radyolojik değerlendirmede Fisher skorunun semptomatik vazospazm ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi görölmeydi. Hastaların postiktal 1. ve 7. günlerdeki 150.000/mm³ altındaki platelet değerleri semptomatik vazospazm ile istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Aynı zamanda semptomatik vazospazm tablosunda olan ve semptomatik vazospazm tablosunda olmayan hastaların ortalama platelet sayıları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı. Özellikle semptomatik vazospazm tablosunda olan hastaların ortalama trombosit sayısında postiktal 5. ve 7. günde mutlak trombositopeni göröldü (146).

Zhang ve arkadaşlarının 2022 yılında yayımlanan çalışmalarında 221 anevrizmal SAK hastasında Hunt-Hess Derecelendirme Skalası ile inflamatuvar faktörlerin (C Reaktif Protein/Lenfosit oranı , CRP, WBC, nötrofiller) klinik prognozu arasındaki ilişki değerlendirildi. Anevrizmal SAK hastalarının başvuru anındaki C Reaktif Protein/Lenfosit Oranı değeri Hunt-Hess Derecelendirme Skalası skoru ile anlamlı düzeyde ilişkiliydi. Hunt-Hess Derecelendirme Skalası skoru ne kadar yüksekse, C Reaktif Protein/Lenfosit Oranı o kadar yüksek ve prognoz o kadar kötüydü. Erken dönemde C Reaktif Protein/Lenfosit oranı değeri, anevrizmal SAK hastalarının klinik prognozunu tahmin etmede uygun bir biyokimyasal bir belirteç olabileceği düşünöldü (147).

Uzunkaya ve arkadaşları tarafından endovasküler tedavi yapılan anevrizmal SAK hastaları ile ilgili retrospektif bir araştırma yapıldı. Anevrizmal SAK hastaları ilk olarak kontrastsız beyin BT ile M. Fisher Skalası kullanılarak değerlendirildi. Hastalar klinik olarak Hunt-Hess Derecelendirme Skalası ve GKS skoru ile değerlendirildi. Modifiye Rankin skoru ve GOS esas olarak anevrizma onarımı yapılan hastaların fonksiyonel sonuçlarını ölçmek için kullanıldı. M.Fisher Skalası, Hunt-

Hess Derecelendirme Skalası'nın SAK hastalarında derecelendirme ölçeği ortalamaları sırasıyla $2,1 \pm 1,1$ ve $1,5 \pm 0,9$ idi. Ortalama GKS ise $13,8 \pm 2,3$ idi. Çalışma endovasküler tedavi gören anevrizmal SAK hastalarında daha iyi M. Fisher Skalası derecesi , daha iyi Hunt-Hess Derecelendirme Skalası derecesi, daha iyi GKS skoru tam fonksiyonel iyileşme ile en güçlü ilişkiyi gösterdi (148).

Bhat ve arkadaşlarının 2011 yılında yayımlanan çalışmalarında 907 spontan SAK hastası ile ilgili veriler toplandı. Hastalar, GKS; WFNS Derecelendirme Skalası; Hunt-Hess Derecelendirme Skalası ve Fisher derecelendirme sistemleri gibi klinik ve radyolojik skorlara göre değerlendirildi (149).

Filho ve arkadaşları 2018 yılındaki 51 SAK hastasından oluşan çalışmalarında Fisher radyolojik derecelendirme ölçeğini , Hunt–Hess Derecelendirme Skalasını ve fokal defisitlerin varlığı veya yokluğuyla birlikte Glasgow Koma Skalasını içeren WFNS Derecelendirme Skalalarını SAK hastalarını değerlendirmede altın standart oldukları belirtmiştir. Bu skorlamalara ek olarak Filho ve arkadaşları Basitleştirilmiş Akut Fizyoloji Skoru (SAPS 3), Ardışık Organ Yetmezliği Değerlendirme Skoru (SOFA) ve GKS'yi dahil ederek anevrizmal SAK'lı hastaların sonuçlarındaki öngörü değerlendirdi. M. Fischer Derece 3 ve 4 olan hastalarda %85,7 , WFNS Derecelendirme Skalası derece 4 ve 5 olan hastalarda %50 ve Hunt-Hess Derecelendirme Skalası derece 4 ve 5 olan hastalarda %50 oranının mortalite geliştiği öngörüldü (150).

Tewari ve arkadaşlarının 2015 yılında yayımlanan 100 anevrizmal SAK hastasının dahil edildiği çalışmalarında hastalar preoperatif dönemde klinik olarak GKS, Hunt-Hess Derecelendirme Skalası, WFNS Derecelendirme Skalası ile radyolojik olarak Fisher skorlaması ile değerlendirildi. Postoperatif dönemde ise hastalar GOS ile değerlendirildi (151).

Non-travmatik SAK hastalarının kliğini, prognozunu tahmin etmede birçok sınıflandırma ve derecelendirme bulunmaktadır., M. Fisher Skalası, GKS, Hunt-Hess Derecelendirme Skalası, WFNS Derecelendirme Skalası, GOS literatürde de en çok

kullanılan derecelendirmelerdir. Bizim çalışmamızda da literatürde olduğu gibi radyolojik açıdan değerlendirmede M. Fisher skoru, nörolojik kliniği değerlendirmede GKS, Hunt-Hess Derecelendirme Skalası, WFNS Derecelendirme Skalası, GOS skorları kullanılmıştır. Bizim çalışmamızda tüm günler ve hastalar için M. Fisher Skalası grade 1 (%50), GKS 15 (%41,67), Hunt-Hess Derecelendirme Skalası evre 1 (%33,33), WFNS Derecelendirme Skalası grade 1 (%41,67), GOS skoru 5 (%50) en sık görülen değerlerdir. Semptomatik vazospazm non-travmatik SAK'ın en ciddi komplikasyonlarında biridir. Bu çalışmada kullandığımız derecelendirmeler ve skorlamalar esas olarak hastaların kliniği ve semptomatik vazospazm açısından takip edilmesi amaçlandı. Semptomatik vazospazm tablosu non-travmatik SAK sonrası 3-4. günlerde başlar, 6-8. günlerde pik yapar, 2-3 hafta kadar sürebilir. Bizim çalışmamızda birinci, beşinci, onuncu günlerdeki derecelendirme ve skorlamalar ile serum MBP, BOS MBP, serum IMA, BOS IMA düzeylerine bakarak hastalar klinik, semptomatik vazospazm ve taburculuk gidişatı açısından değerlendirildi. Çalışmamızda birinci, beşinci ve onuncu günlerin hepsi dikkate alındığında BOS IMA değerindeki artışın %5 anlamlılık derecesinde Hunt- Hess Derecelendirme Skalası skorunu pozitif etkilediği, diğer bir ifadeyle hasta durumunun kötüleştiği görüldü. Bu sonuç Hunt-Hess Derecelendirme Skalası ve BOS IMA düzeyleri arasındaki ilişki hastaların kliniğinin takibinde, gidişatının tahmininde ve semptomatik vazospazmın takibinde kullanılabileceğini gösterdi. Non-travmatik SAK hastalarında birinci, beşinci, onuncu günlerin hepsi dikkate alındığında BOS IMA düzeyinin Hunt-Hess Derecelendirme Skalası ile birlikte değerlendirilmesi semptomatik vazospazm takibinde ve tahminde aday biyokimyasal belirteç olabileceğini gösterdi.

6.KISITLILIKLAR

Hastanemize bir ayda ortalama 4-6 non-travmatik SAK hastası başvurması bizim çalışmamızdaki hasta sayımızın kısıtlı olmasına neden olmuştur. Daha fazla sayıda non-travmatik SAK hastasından alınan serum ve BOS örneklerinde çalışılan biyokimyasal belirteçler ile istatistiksel açıdan farklı sonuçlar ortaya çıkabilirdi. Aynı zamanda hastanemiz Doğu Karadeniz Bölgesi'nde non-travmatik SAK açısından referans merkez olup çalışmamız tek bir merkezde yapılmıştır. Çok merkezli bir çalışmada daha fazla non-travmatik SAK hastasından daha fazla istatistiksel veri elde edilebilir.

Şikayetlerinin ve semptomlarının ne zaman başladığı bilinmeyen veya başka merkezden hastanemize sevk edilen non-travmatik SAK hastalarının hastanemize başvurduğu veya sevk edildiği gün çalışmamızda non-travmatik SAK'ın birinci günü olarak kabul edilmiştir. Şikayetlerinin ve semptomlarının başlama zamanı bilinmeyen veya başka bir merkezden sevk edilen hastaların hastanemize başvurduğu dönem arasında geçen zaman farkını bilemiyor olmamız çalışmamızdaki kısıtlılıklardan biridir.

Çalışmamızda hastaların hastaneye başvurdukları veya sevk edildikleri günden itibaren birinci, beşinci ve onuncu günlerde serum ve BOS örnekleri alınmıştır. Bu günlerde radyolojik ve klinik derecelendirme ve skorlama yapılmıştır. Hastalar hastanemizden taburcu oldukları veya vefat ettikleri güne kadar takip edilmiştir. Semptomatik vazospazm non-travmatik SAK sonrası 3-4. gün başlar ve 2-3 haftaya kadar sürebilen biri durumdur. Onuncu günden sonra hastaların kliniğinde gelişen kötüleşme veya iyileşme, hastaları onuncu günde değerlendirdiğimiz klinik derecelendirme ve skorlamalar ile hastaların taburculuk sırasındaki veya vefat ettiği GOS skoru arasında farklılık olması bir çalışmamızdaki diğer bir kısıtlılıktır.

7.SONUÇ

Vazospazm non-travmatik SAK'ın çok ciddi bir komplikasyonudur. Non-travmatik SAK hastalarının takibinde ve SAK sonrası vazospazm tablosunun takibinde kullanılan spesifik bir biyokimyasal belirteç bulunmamaktadır. Bizim çalışmamızda non-travmatik SAK tanısı alan hastalarda Modifiye Fisher Derecelendirme Skalası'na Glasgow Koma Skalası(GKS)'na, WFNS Derecelendirme Skalası'na, Hunt-Hess Derecelendirme Skalası'na bakıldı. Bununla birlikte hastaların serum ve BOS'tan alınan örneklerinde Myelin Basic Protein (MBP) ve İskemi Modifiye Albümin (IMA) biyokimyasal belirteçleri ELİSA yöntemiyle çalışıldı. Bütün bu radyolojik ve klinik skorlamalar hastadan alınan serum ve BOS örneklerindeki MBP ve IMA değerlerinin hastanın klinik gidişatı, vazospazm ve taburculuk sırasındaki Glasgow Outcome Skalası (GOS) ile istatistiksel olarak ilişkisine bakıldı.

Çalışmamıza non-travmatik SAK tanısı alan 20 hasta dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması 53.55'tir. Hasta grubunun 7'si kadın, 13'ü erkek hastadan oluşmuştu. Ayrıca 13 hastada hipertansiyon mevcuttu. Hipertansiyon öyküsü olan non-travmatik SAK hastalarında serum IMA ve BOS IMA değerlerindeki artış $p<0,05$ anlamlılık derecesinde hastanın M. Fisher Skalası derecesi ile istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Çalışmamızda serum MBP, BOS MBP ile M. Fisher Skalası, GKS, Hunt-Hess Derecelendirme Skalası, WFNS Derecelendirme Skalası, GOS skorları arasında anlamlı ilişki görülmedi. Birinci, beşinci ve onuncu günlerin hepsi dikkate alındığında BOS IMA değerindeki artışın %5 anlamlılık derecesinde Hunt- Hess Derecelendirme Skalası skorunu pozitif etkilediği, diğer bir ifadeyle hasta durumunun kötüleştiğini işaret ettiği görüldü. Bu durum non-travmatik SAK hastalarında birinci, beşinci ve onuncu günlerin hepsi dikkate alındığında BOS IMA düzeylerinin Hunt-Hess Derecelendirme Skalası ile birlikte değerlendirilmesi hastanın kliniği, gidişatı ve semptomatik vazospazm takibi açısından önemli olabileceğini gösterdi.

Çalışmamızda hastalardan 10. günde ölçülen BOS IMA düzeylerindeki yükselmenin Glasgow Outcome Skalası skoru ile istatistiki olarak anlamlı ($p<0,05$) olduğu gözlemlendi. Bu bağlamda BOS IMA değerleri takip edilerek hastanın taburculuk gidişatını tahmin edilmesinde doğru olacağı değerlendirilmektedir. Non -travmatik

SAK hastalarında 10. gün ölçülen BOS IMA düzeylerinin hastaların vazospazm, taburculuk gidişatı tahmini ile ilgili aday biyokimyasal belirteç olabileceği gösterildi.

Bizim çalışmamızda BOS IMA düzeylerinin non-travmatik SAK hastalarının klinik ve vazospazm durumunun takibinde, taburculuk gidişatı tahmininde aday biyokimyasal belirteç olabileceği gösterildi. Non- travmatik SAK hastalarının takibine ve vazospazm tahminine yardımcı kesin bir biyokimyasal belirteç henüz saptanmamıştır. Non-travmatik SAK hastalığı üzerinde yeni çalışmaların yapılması gereken ve klinisyenlerin hastaların takibi konusunda geniş bilgilere gerek duyduğu bir hastalıktır.



8.KAYNAKLAR

1. Özdemir M, Kahiloğulları G, Cömert A, Çağlar YŞ, Elhan A, Sılav G, vd. Processus clinoideus anterior ve posterior arası köprüleşme ve foramen caroticoclinoidale: anatomik çalışma. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası. 2006;59(4):175-8.
2. Yasargil MG, Fox JL. The microsurgical approach to intracranial aneurysms. Surg Neurol. 1975;3(1):7-14.
3. Petridis AK, Kamp MA, Cornelius JF, Beez T, Beseoglu K, Turowski B, vd. Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. Dtsch Arztebl Int. 2017; DOI: 10.3238/arztebl.2017.0226
4. Vurallı D, Bolay H. Subaraknoid Kanamanın Klinik Özellikleri, Sentinel Başağrısı ve Ayırıcı Tanı. Türk Nöroşir Der. 2018; 28(3):380-385.
5. Ziu E, Khan Suheb MZ, Mesfin FB. Subarachnoid Hemorrhage [Internet]. StatPearls 2023 [a.yer. Geliş tarihi: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17470467>
6. Waşık N, Sokół B, Hołysz M, Mańko W, Juszkat R, Jagodziński PP, vd. Serum myelin basic protein as a marker of brain injury in aneurysmal subarachnoid haemorrhage. Acta Neurochir (Wien). Springer; 2020;162(3):545-52. DOI: 10.1007/s00701-019-04185-9
7. Borg K, Bonomo J, Jauch EC, Kupchak P, Stanton EB, Sawadsky B. Serum Levels of Biochemical Markers of Traumatic Brain Injury. ISRN Emergency Medicine. 2012;2012:1-7. DOI: 10.5402/2012/417313
8. de Vries J. Intraoperative values of S-100 protein, myelin basic protein, lactate, and albumin in the CSF and serum of neurosurgical patients. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2001;71(5):671-4. DOI: 10.1136/jnnp.71.5.671
9. Lamers KJB, Van Engelen BGM, Gabreëls FJM, Hommes OR, Borm GF, Wevers RA. Cerebrospinal neuron-specific enolase, S-100 and myelin basic protein in neurological disorders. Acta Neurol Scand. 2009;92(3):247-51. DOI: 10.1111/j.1600-0404.1995.tb01696.x
10. Nakagawa H, Yamada M, Kanayama T, Tsuruzono K, Miyawaki Y, Tokiyoshi K, vd. Myelin Basic Protein in the Cerebrospinal Fluid of Patients with Brain Tumors. Neurosurgery. 1994;34(5):825-33. DOI: 10.1227/00006123-199405000-00006
11. Can S, Akdur O, Yildirim A, Adam G, Cakir DU, Karaman HIO. Myelin basic protein and ischemia modified albumin levels in acute ischemic stroke cases.

- Pak J Med Sci. Professional Medical Publications; 2015;31(5). DOI: 10.12669/pjms.315.7702
12. Marx G, Chevion M. Site-specific modification of albumin by free radicals. Reaction with copper(II) and ascorbate. *Biochemical Journal*. 1986;236(2):397-400. DOI: 10.1042/bj2360397
 13. Talwalkar SS, Bon Homme M, Miller JJ, Elin RJ. Ischemia modified albumin, a marker of acute ischemic events: a pilot study. *Ann Clin Lab Sci*. 2008;38(2):132-7.
 14. Lin C-L, Dumont AS, Zhang JH, Zuccarello M, Muroi C. Cerebral Vasospasm after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Mechanism and Therapies. *Biomed Res Int*. 2014;2014:1-3. DOI: 10.1155/2014/679014
 15. Macdonald RL. Pathophysiology and Molecular Genetics of Vasospasm. *Içinde*: 2001. DOI: 10.1007/978-3-7091-6232-3_2
 16. Dorsch NWC. Cerebral arterial spasm—a clinical review. *Br J Neurosurg*. 1995;9(3):403-12. DOI: 10.1080/02688699550041403
 17. Østergaard JR. Headache as a Warning Symptom of Impending Aneurysmal Subarachnoid Haemorrhage. *Cephalalgia*. 1991;11(1):53-5. DOI: 10.1046/j.1468-2982.1991.1101053.x
 18. Milinis K, Thapar A, O'Neill K, Davies AH. History of Aneurysmal Spontaneous Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke*. 2017;48(10):e280-3. DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.017282
 19. Hallmann-Mikołajczak A. [Ebers Papyrus. The book of medical knowledge of the 16th century B.C. Egyptians]. *Arch Hist Filoz Med*. 2004;67(1):5-14.
 20. ZABLUDOVSKII PE. [2 centuries of pathological anatomy. (200th anniversary of J. Baptista MORGAGNI's book, "De Sedibus et Causis Morborum per Anatomen Indagatis". 1761-1961]. *Klin Med (Mosk)*. 1962;40:152-5.
 21. Yasargil MG, Kasdaglis K, Jain KK, Weber HP. Anatomical observations of the subarachnoid cisterns of the brain during surgery. *J Neurosurg*. 1976;44(3):298-302. DOI: 10.3171/jns.1976.44.3.0298
 22. Doby T. Cerebral angiography and Egas Moniz. *AJR Am J Roentgenol*. 1992;159(2):364. DOI: 10.2214/ajr.159.2.1632357
 23. Dott NM. Intracranial Aneurysms: Cerebral Arterio-Radiography: Surgical Treatment. *Edinb Med J*. 1933;40(12):T219-40.
 24. Radaelli AG, Augsburger L, Cebra JR, Ohta M, Rüfenacht DA, Balossino R, vd. Reproducibility of haemodynamical simulations in a subject-specific stented aneurysm model—A report on the Virtual Intracranial Stenting

- Challenge 2007. *J Biomech.* 2008;41(10):2069-81. DOI: 10.1016/j.jbiomech.2008.04.035
25. Evliyaoğlu Ç. İntrakraniyal Anevrizma Patofizyolojisi ve Genetiği. *Türk Nöroşirürji Dergisi.* 2012; 22(3): 189-196
 26. Greenberg MS. *Handbook of Neurosurgery. Ninth Edition.* Edited by Mark S. Greenberg. New York: Thime; 2020.
 27. Altay O, Alagöz F. Anevrizma Nasıl Gelişir? *Türk Nöroşirürji Dergisi.* 2018; 29(1): 1-5.
 28. Zhang B, Fugleholm K, Day LB, Ye S, Weller RO, Day INM. Molecular pathogenesis of subarachnoid haemorrhage. *Int J Biochem Cell Biol.* 2003;35(9):1341-60. DOI: 10.1016/S1357-2725(03)00043-8
 29. Kanematsu Y, Kanematsu M, Kurihara C, Tada Y, Tsou T-L, van Rooijen N, vd. Critical Roles of Macrophages in the Formation of Intracranial Aneurysm. *Stroke.* 2011;42(1):173-8. DOI: 10.1161/STROKEAHA.110.590976
 30. Fujimoto K. 'Medial Defects' in the Prenatal Human Cerebral Arteries. *Stroke.* 1996;27(4):706-8. DOI: 10.1161/01.STR.27.4.706
 31. Chin LS, Raffel C, Gonzalez-Gomez I, Giannotta SL, McComb JG. Diffuse arteriovenous malformations: a clinical, radiological, and pathological description. *Neurosurgery.* 1992;31(5):863-8; discussion 868-9.
 32. Isoda K, Fukuda H, Takamura N, Hamamoto Y. ARTERIOVENOUS MALFORMATION OF THE BRAIN: Histological Study and Micrometric Measurement of Abnormal Vessels. *Pathol Int.* 2008;31(5):883-93. DOI: 10.1111/j.1440-1827.1981.tb02813.x
 33. Kwon BJ, Han MH, Kang H-S, Chang K-H. MR imaging findings of intracranial dural arteriovenous fistulas: relations with venous drainage patterns. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2005;26(10):2500-7.
 34. Chung SJ, Kim JS, Kim JC, Lee SK, Kwon SU, Lee MC, vd. Intracranial Dural Arteriovenous Fistulas: Analysis of 60 Patients. *Cerebrovascular Diseases.* 2002;13(2):79-88. DOI: 10.1159/000047755
 35. Mensing LA, Vergouwen MDI, Laban KG, Ruigrok YM, Velthuis BK, Algra A, vd. Perimesencephalic Hemorrhage. *Stroke.* 2018;49(6):1363-70. DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.019843
 36. Claassen J, Park S. Spontaneous subarachnoid haemorrhage. *The Lancet.* 2022;400(10355):846-62. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)00938-2
 37. Rouanet C, Silva GS. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage: current concepts and updates. *Arq Neuropsiquiatr.* 2019;77(11):806-14. DOI: 10.1590/0004-282x20190112

38. Fikret ŞAHINTÜRK ES. Anevrizmal Subaraknoid Kanamalarda Cerrahi Tedavinin Zamanlanması. *Türk Nöroşirürji Dergisi*. 2019;24-6.
39. Fujii Y, Takeuchi S, Sasaki O, Minakawa T, Koike T, Tanaka R. Ultra-early rebleeding in spontaneous subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 1996;84(1):35-42. DOI: 10.3171/jns.1996.84.1.0035
40. Ibrahim Ali AM, Ashmawy GAHO, Eassa AYE, Mansour OY. Hyperacute versus Subacute Coiling of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage a Short-term Outcome and Single-Center Experience, Pilot Study. *Front Neurol*. 2016;7. DOI: 10.3389/fneur.2016.00079
41. Roux PD, Winn HR. Intracranial Aneurysms and Subarachnoid Hemorrhage Management of the Poor Grade Patient. İçinde: *Neurosurgical Management of Aneurysmal Subarachnoid Haemorrhage*. Vienna: Springer Vienna; 1999. DOI: 10.1007/978-3-7091-6377-1_2
42. Paré L, Delfino R, Leblanc R. The relationship of ventricular drainage to aneurysmal rebleeding. *J Neurosurg*. 1992;76(3):422-7. DOI: 10.3171/jns.1992.76.3.0422
43. Av C, Voinescu D, Da N. Subarachnoid hemorrhage and cerebral vasospasm- Literature review. C. 6, *Journal of Medicine and Life* .
44. Chen S, Luo J, Reis C, Manaenko A, Zhang J. Hydrocephalus after Subarachnoid Hemorrhage: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *Biomed Res Int*. 2017;2017:1-8. DOI: 10.1155/2017/8584753
45. Nieuwkamp DJ, Setz LE, Algra A, Linn FH, de Rooij NK, Rinkel GJ. Changes in case fatality of aneurysmal subarachnoid haemorrhage over time, according to age, sex, and region: a meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2009;8(7):635-42. DOI: 10.1016/S1474-4422(09)70126-7
46. Qureshi AI, Suri MFK, Nasar A, Kirmani JF, Divani AA, He W, vd. Trends in Hospitalization and Mortality for Subarachnoid Hemorrhage and Unruptured Aneurysms in the United States. *Neurosurgery*. 2005;57(1):1-8. DOI: 10.1227/01.NEU.0000163081.55025.CD
47. Perry JJ, Sivilotti MLA, Sutherland J, Hohl CM, Émond M, Calder LA, vd. Validation of the Ottawa Subarachnoid Hemorrhage Rule in patients with acute headache. *Can Med Assoc J*. 2017;189(45):E1379-85. DOI: 10.1503/cmaj.170072
48. Maher M, Schweizer TA, Macdonald RL. Treatment of Spontaneous Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke*. 2020;51(4):1326-32. DOI: 10.1161/STROKEAHA.119.025997
49. Dubosh NM, Bellolio MF, Rabinstein AA, Edlow JA. Sensitivity of Early Brain Computed Tomography to Exclude Aneurysmal Subarachnoid

- Hemorrhage. *Stroke*. 2016;47(3):750-5. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.011386
50. Perry JJ, Alyahya B, Sivilotti MLA, Bullard MJ, Emond M, Sutherland J, vd. Differentiation between traumatic tap and aneurysmal subarachnoid hemorrhage: prospective cohort study. *BMJ*. 2015;350(feb18 8):h568-h568. DOI: 10.1136/bmj.h568
 51. Carpenter CR, Hussain AM, Ward MJ, Zipfel GJ, Fowler S, Pines JM, vd. Zehtabchi S, editor. Spontaneous Subarachnoid Hemorrhage: A Systematic Review and Meta-analysis Describing the Diagnostic Accuracy of History, Physical Examination, Imaging, and Lumbar Puncture With an Exploration of Test Thresholds. *Academic Emergency Medicine*. 2016;23(9):963-1003. DOI: 10.1111/acem.12984
 52. Perry JJ, Stiell IG, Sivilotti MLA, Bullard MJ, Emond M, Symington C, vd. Sensitivity of computed tomography performed within six hours of onset of headache for diagnosis of subarachnoid haemorrhage: prospective cohort study. *BMJ*. 2011;343(jul18 1):d4277-d4277. DOI: 10.1136/bmj.d4277
 53. Verma RK, Kottke R, Andereggen L, Weisstanner C, Zubler C, Gralla J, vd. Detecting subarachnoid hemorrhage: Comparison of combined FLAIR/SWI versus CT. *Eur J Radiol*. 2013;82(9):1539-45. DOI: 10.1016/j.ejrad.2013.03.021
 54. Nelson SE, Sair HI, Stevens RD. Magnetic Resonance Imaging in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Current Evidence and Future Directions. *Neurocrit Care*. 2018;29(2):241-52. DOI: 10.1007/s12028-018-0534-8
 55. Alons IME, Goudsmit BFJ, Jellema K, van Walderveen MAA, Wermer MJH, Algra A. Yield of Computed Tomography (CT) Angiography in Patients with Acute Headache, Normal Neurological Examination, and Normal Non Contrast CT: A Meta-Analysis. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2018;27(4):1077-84. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.11.016
 56. Marcolini E, Hine J. Approach to the Diagnosis and Management of Subarachnoid Hemorrhage. *Western Journal of Emergency Medicine*. 2019;20(2):203-11. DOI: 10.5811/westjem.2019.1.37352
 57. Sailer AMH, Wagemans BAJM, Nelemans PJ, de Graaf R, van Zwam WH. Diagnosing Intracranial Aneurysms With MR Angiography. *Stroke*. 2014;45(1):119-26. DOI: 10.1161/STROKEAHA.113.003133
 58. Kokkinis C, Vlychou M, Zavras GM, Hadjigeorgiou GM, Papadimitriou A, Fezoulidis I V. The role of 3D-computed tomography angiography (3D-CTA) in investigation of spontaneous subarachnoid haemorrhage: comparison with digital subtraction angiography (DSA) and surgical findings. *Br J Neurosurg*. 2008;22(1):71-8. DOI: 10.1080/02688690701713862

59. Kokkinis C, Vlychou M, Zavras GM, Hadjigeorgiou GM, Papadimitriou A, Fezoulidis I V. The role of 3D-computed tomography angiography (3D-CTA) in investigation of spontaneous subarachnoid haemorrhage: comparison with digital subtraction angiography (DSA) and surgical findings. *Br J Neurosurg.* 2008;22(1):71-8. DOI: 10.1080/02688690701713862
60. Eryigit U, Altunayoglu Cakmak V, Sahin A, Tatli O, Pasli S, Gazioglu G, vd. The diagnostic value of the neutrophil-lymphocyte ratio in distinguishing between subarachnoid hemorrhage and migraine. *Am J Emerg Med.* 2017;35(9):1276-80. DOI: 10.1016/j.ajem.2017.03.063
61. Bae I-S, Chun H-J, Choi K-S, Yi H-J. Modified Glasgow coma scale for predicting outcome after subarachnoid hemorrhage surgery. *Medicine.* 2021;100(19):e25815. DOI: 10.1097/MD.00000000000025815
62. Jain S, Iverson LM. *Glasgow Coma Scale.* 2023.
63. Yamal J-M, Hannay HJ, Gopinath S, Aisiku IP, Benoit JS, Robertson CS. Glasgow Outcome Scale Measures and Impact on Analysis and Results of a Randomized Clinical Trial of Severe Traumatic Brain Injury. *J Neurotrauma.* 2019;36(17):2484-92. DOI: 10.1089/neu.2018.5939
64. Seung-Hyun Choi, Sung-Kyun Hwang, Youn-Woong Lim, Do-Sang Cho, Dong-Been Park, Sung-Hak Kim. Outcome of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage Patients with Hunt-Hess Grade III. *KOR J CEREBROVASCULAR SURGERY.* 2006;8(3):184-9.
65. Hu P, Li Y, Zhang H, Su Z, Xu S, Li X, vd. Development and external validation of a dynamic nomogram for delayed cerebral ischaemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a study protocol for a multicentre retrospective cohort study. *BMJ Open.* 2021;11(12):e051956. DOI: 10.1136/bmjopen-2021-051956
66. Zhao Z, Liang JJ, Wang Z, Winans NJ, Morris M, Doyle S, vd. Cardiac arrest after severe traumatic brain injury can be survivable with good outcomes. *Trauma Surg Acute Care Open.* 2021;6(1):e000638. DOI: 10.1136/tsaco-2020-000638
67. Gaillard F, Bhattarai D. Modified Fisher scale. İçinde: *Radiopaedia.org.* Radiopaedia.org; 2015. DOI: 10.53347/rID-41101
68. Anderson IA, Kailaya-Vasan A, Nelson RJ, Tolia CM. Clipping aneurysms improves outcomes for patients undergoing coiling. *J Neurosurg.* 2019;130(5):1491-7. DOI: 10.3171/2017.12.JNS172759
69. Chung DY, Abdalkader M, Nguyen TN. Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. C. 39, *Neurologic Clinics W.B. Saunders;* 2021. s. 419-42.

70. Lawton MT, Vates GE, Solomon CG, editör. Subarachnoid Hemorrhage. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(3):257-66. DOI: 10.1056/NEJMcp1605827
71. Sharma D. Perioperative Management of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Anesthesiology*. 2020;133(6):1283-305. DOI: 10.1097/ALN.0000000000003558
72. Gökhan Evcili, Uygur Utku. Subaraknoid Kanama: Tanı, Tedavi ve Yönetimi. *Kocaeli Medical J*. 2016;5(2):58-62.
73. Naidech AM, Kreiter KT, Janjua N, Ostapkovich N, Parra A, Commichau C, vd. Phenytoin Exposure Is Associated With Functional and Cognitive Disability After Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke*. 2005;36(3):583-7. DOI: 10.1161/01.STR.0000141936.36596.1e
74. Öhman J, Heiskanen O. Effect of nimodipine on the outcome of patients after aneurysmal subarachnoid hemorrhage and surgery. *J Neurosurg*. 1988;69(5):683-6. DOI: 10.3171/jns.1988.69.5.0683
75. Barker FG, Ogilvy CS. Efficacy of prophylactic nimodipine for delayed ischemic deficit after subarachnoid hemorrhage: a metaanalysis. *J Neurosurg*. 1996;84(3):405-14. DOI: 10.3171/jns.1996.84.3.0405
76. Dorhout Mees S, Rinkel GJ, Feigin VL, Algra A, van den Bergh WM, Vermeulen M, vd. Calcium antagonists for aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2007; DOI: 10.1002/14651858.CD000277.pub3
77. Connolly ES, Rabinstein AA, Carhuapoma JR, Derdeyn CP, Dion J, Higashida RT, vd. Guidelines for the Management of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke*. 2012;43(6):1711-37. DOI: 10.1161/STR.0b013e3182587839
78. Détraz L, Orlov K, Berestov V, Borodetsky V, Rouchaud A, de Abreu Mattos LG, vd. Posterior Fossa Dural Arteriovenous Fistulas with Subarachnoid Venous Drainage: Outcomes of Endovascular Treatment. *American Journal of Neuroradiology*. 2019;40(8):1363-8. DOI: 10.3174/ajnr.A6140
79. Mundhe VM, Singh RS, Singh N, Karapurkar A, Deshmukh N, Reddy J. Our Experience of Eight Patients with Dural Arteriovenous Fistula's at Foramen Magnum with Respect to Presentation, Angioarchitecture, and Endovascular Treatment Outcomes. *Asian J Neurosurg*. 2023;18(01):017-24. DOI: 10.1055/s-0042-1751004
80. Ohkuma H, Tsurutani H, Suzuki S. Incidence and Significance of Early Aneurysmal Rebleeding Before Neurosurgical or Neurological Management. *Stroke*. 2001;32(5):1176-80. DOI: 10.1161/01.STR.32.5.1176

81. Naidech AM, Janjua N, Kreiter KT, Ostapkovich ND, Fitzsimmons B-F, Parra A, vd. Predictors and Impact of Aneurysm Rebleeding After Subarachnoid Hemorrhage. *Arch Neurol*. 2005;62(3):410. DOI: 10.1001/archneur.62.3.410
82. Kassell NF, Torner JC. Aneurysmal Rebleeding: A Preliminary Report from the Cooperative Aneurysm Study. *Neurosurgery*. 1983;13(5):479-81. DOI: 10.1227/00006123-198311000-00001
83. Matsuda M, Watanabe K, Saito A, Matsumura K, Ichikawa M. Circumstances, Activities, and Events Precipitating Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2007;16(1):25-9. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2006.09.001
84. Wijdicks EFM, Vermeulen M, Murray GD, Hijdra A, van Gijn J. The effects of treating hypertension following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Clin Neurol Neurosurg*. 1990;92(2):111-7. DOI: 10.1016/0303-8467(90)90085-J
85. de Oliveira Manoel AL, Turkel-Parrella D, Duggal A, Murphy A, McCredie V, Marotta TR. Managing aneurysmal subarachnoid hemorrhage: It takes a team. *Cleve Clin J Med*. 2015;82(3):177-92. DOI: 10.3949/ccjm.82a.14021
86. Bhattacharjee S, Rakesh D, Ramnatha R, Manas P. Subarachnoid Hemorrhage and Hydrocephalus. *Neurol India*. 2021;69(8):429. DOI: 10.4103/0028-3886.332266
87. Wardlaw JM, White PM. The detection and management of unruptured intracranial aneurysms. *Brain*. 2000;123(2):205-21. DOI: 10.1093/brain/123.2.205
88. YAN J, CHEN C, LEI J, YANG L, WANG K, LIU J, vd. 2-methoxyestradiol reduces cerebral vasospasm after 48 hours of experimental subarachnoid hemorrhage in rats. *Exp Neurol*. 2006;202(2):348-56. DOI: 10.1016/j.expneurol.2006.06.009
89. Daou BJ, Koduri S, Thompson BG, Chaudhary N, Pandey AS. Clinical and experimental aspects of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *CNS Neurosci Ther*. 2019;25(10):1096-112. DOI: 10.1111/cns.13222
90. Diringer MN, Bleck TP, Claude Hemphill J, Menon D, Shutter L, Vespa P, vd. Critical Care Management of Patients Following Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Recommendations from the Neurocritical Care Society's Multidisciplinary Consensus Conference. *Neurocrit Care*. 2011;15(2):211. DOI: 10.1007/s12028-011-9605-9
91. de Oliveira Manoel AL, Goffi A, Marotta TR, Schweizer TA, Abrahamson S, Macdonald RL. The critical care management of poor-grade subarachnoid haemorrhage. *Crit Care*. 2016;20(1):21. DOI: 10.1186/s13054-016-1193-9

92. Martinsen V, Kursula P. Multiple sclerosis and myelin basic protein: insights into protein disorder and disease. *C. 54, Amino Acids Springer*; 2022. s. 99-109.
93. Boggs JM. Myelin basic protein: a multifunctional protein. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2006;63(17):1945-61. DOI: 10.1007/s00018-006-6094-7
94. Grima B, Zelenika D, Pessac B. A Novel Transcript Overlapping the Myelin Basic Protein Gene. *J Neurochem*. 2006;59(6):2318-23. DOI: 10.1111/j.1471-4159.1992.tb10126.x
95. Givogri MI, Bongarzone ER, Schonmann V, Campagnoni AT. Expression and regulation of golli products of myelin basic protein gene during in vitro development of oligodendrocytes. *J Neurosci Res*. 2001;66(4):679-90. DOI: 10.1002/jnr.10031
96. Voskuhl RR, McFarlin DE, Stone R, McFarland HF. T-lymphocyte recognition of a portion of myelin basic protein encoded by an exon expressed during myelination. *J Neuroimmunol*. 1993;42(2):187-91. DOI: 10.1016/0165-5728(93)90009-N
97. Yamazaki Y, Ohtaka H, Morii S, Kitahara T, Ohwada T, Yada K. Diagnostic Significance of Serum Neuron-Specific Enolase and Myelin Basic Protein Assay in Patients with Acute Head Injury. *Çinde: Recent Advances in Neurotraumatology*. Tokyo: Springer Japan; 1993. DOI: 10.1007/978-4-431-68231-8_86
98. Ahn S-M, Simpson RJ. Body fluid proteomics: Prospects for biomarker discovery. *Proteomics Clin Appl*. 2007;1(9):1004-15. DOI: 10.1002/prca.200700217
99. Nahon JL, Tratner I, Poliard A, Presse F, Poiret M, Gal A, vd. Albumin and alpha-fetoprotein gene expression in various nonhepatic rat tissues. *J Biol Chem*. 1988;263(23):11436-42.
100. Shamay A, Homans R, Fuerman Y, Levin I, Barash H, Silanikove N, vd. Expression of Albumin in Nonhepatic Tissues and its Synthesis by the Bovine Mammary Gland. *J Dairy Sci*. 2005;88(2):569-76. DOI: 10.3168/jds.S0022-0302(05)72719-3
101. Ahn S-M, Byun K, Cho K, Kim JY, Yoo JS, Kim D, vd. Human Microglial Cells Synthesize Albumin in Brain. *PLoS One*. 2008;3(7):e2829. DOI: 10.1371/journal.pone.0002829
102. Roy D. Role of reactive oxygen species on the formation of the novel diagnostic marker ischaemia modified albumin. *Heart*. 2006;92(1):113-4. DOI: 10.1136/hrt.2004.049643

103. Levine RL. Ischemia: from acidosis to oxidation. *The FASEB Journal*. 1993;7(13):1242-6. DOI: 10.1096/fasebj.7.13.8405809
104. Lee P, Wu X. Review: Modifications of Human Serum Albumin and their Binding Effect. *Curr Pharm Des*. 2015;21(14):1862-5. DOI: 10.2174/1381612821666150302115025
105. Shevtsova A, Gordiienko I, Tkachenko V, Ushakova G. Ischemia-Modified Albumin: Origins and Clinical Implications. *Dis Markers*. 2021;2021:1-18. DOI: 10.1155/2021/9945424
106. Watanabe H, Imafuku T, Otagiri M, Maruyama T. Clinical Implications Associated With the Posttranslational Modification–Induced Functional Impairment of Albumin in Oxidative Stress–Related Diseases. *J Pharm Sci*. 2017;106(9):2195-203. DOI: 10.1016/j.xphs.2017.03.002
107. Bal W, Sokołowska M, Kurowska E, Faller P. Binding of transition metal ions to albumin: Sites, affinities and rates. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects*. 2013;1830(12):5444-55. DOI: 10.1016/j.bbagen.2013.06.018
108. Bar–Or D, Lau E, Winkler J V. A novel assay for cobalt-albumin binding and its potential as a marker for myocardial ischemia—a preliminary report. *J Emerg Med*. 2000;19(4):311-5. DOI: 10.1016/S0736-4679(00)00255-9
109. Kim H, Andrezza A, Yeung P, Isaacs-Trepanier C, Young LT. Oxidation and nitration in dopaminergic areas of the prefrontal cortex from patients with bipolar disorder and schizophrenia. *Journal of Psychiatry & Neuroscience*. 2014;39(4):276-85. DOI: 10.1503/jpn.130155
110. Nedic Erjavec G, Konjevod M, Nikolac Perkovic M, Svob Strac D, Tudor L, Barbas C, vd. Short overview on metabolomic approach and redox changes in psychiatric disorders. *Redox Biol*. 2018;14:178-86. DOI: 10.1016/j.redox.2017.09.002
111. Chawla R. Ischemia Modified Albumin (IMA) - A Marker of Glycaemic Control and Vascular Complications in Type 2 Diabetes Mellitus. *JOURNAL OF CLINICAL AND DIAGNOSTIC RESEARCH*. 2016; DOI: 10.7860/JCDR/2016/15282.7432
112. Shi Y, Vanhoutte PM. Macro- and microvascular endothelial dysfunction in diabetes. *J Diabetes*. 2017;9(5):434-49. DOI: 10.1111/1753-0407.12521
113. Kundaktepe BP, Sozer V, Durmus S, Kocael PC, Kundaktepe FO, Papila C, vd. The evaluation of oxidative stress parameters in breast and colon cancer. *Medicine*. 2021;100(11):e25104. DOI: 10.1097/MD.00000000000025104
114. Bahinipati J. Ischemia Modified Albumin as a Marker of Oxidative Stress in Normal Pregnancy. *JOURNAL OF CLINICAL AND DIAGNOSTIC RESEARCH*. 2016; DOI: 10.7860/JCDR/2016/21609.8454

115. Sahu S, Nag DS, Swain A, Samaddar DP. Biochemical changes in the injured brain. *World J Biol Chem.* 2017;8(1):21. DOI: 10.4331/wjbc.v8.i1.21
116. Gunduz A, Turedi S, Mentese A, Altunayoglu V, Turan I, Karahan SC, vd. Ischemia-modified albumin levels in cerebrovascular accidents. *Am J Emerg Med.* 2008;26(8):874-8. DOI: 10.1016/j.ajem.2007.11.023
117. Aggarwal A, Salunke P, Singh H, Singh H, Gupta SK, Chhabra R, vd. Vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: Thrombocytopenia a marker. *J Neurosci Rural Pract.* 2013;04(03):257-61. DOI: 10.4103/0976-3147.118762
118. Thomas DG, Hoyle NR, Seeldrayers P. Myelin basic protein immunoreactivity in serum of neurosurgical patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1984;47(2):173-5. DOI: 10.1136/jnnp.47.2.173
119. Cohen SR, Herndon RM, McKhann GM. Radioimmunoassay of Myelin Basic Protein in Spinal Fluid. *New England Journal of Medicine.* 1976;295(26):1455-7. DOI: 10.1056/NEJM197612232952604
120. Whitaker JN, Lisak RP, Bashir RM, Fitch OH, Seyer JM, Krance R, vd. Immunoreactive myelin basic protein in the cerebrospinal fluid in neurological disorders. *Ann Neurol.* 1980;7(1):58-64. DOI: 10.1002/ana.410070111
121. Hirashima Y, Endo S, Nakamura S, Kurimoto M, Takaku A. Cerebrospinal fluid membrane-bound tissue factor and myelin basic protein in the course of vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Neurol Res.* 2001;23(7):715-20. DOI: 10.1179/016164101101199225
122. Hoyle NR, Seeldrayers PA, Moussa AH, Paul EA, Thomas DGT. Pre- and postoperative changes in serum myelin basic protein immunoreactivity in neurosurgical patients. *J Neurosurg.* 1984;61(1):49-52. DOI: 10.3171/jns.1984.61.1.0049
123. de Vries J. Intraoperative values of S-100 protein, myelin basic protein, lactate, and albumin in the CSF and serum of neurosurgical patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2001;71(5):671-4. DOI: 10.1136/jnnp.71.5.671
124. Zheng Y-K, Dong X-Q, Du Q, Wang H, Yang D-B, Zhu Q, vd. Comparison of plasma copeptin and multiple biomarkers for assessing prognosis of patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Clinica Chimica Acta.* 2017;475:64-9. DOI: 10.1016/j.cca.2017.10.009
125. Sbarouni E, Georgiadou P, Voudris V. Ischemia modified albumin changes – review and clinical implications. *cclm.* 2011;49(2):177-84. DOI: 10.1515/CCLM.2011.037
126. Worster A. Capability of ischemia-modified albumin to predict serious cardiac outcomes in the short term among patients with potential acute coronary

- syndrome. *Can Med Assoc J.* 2005;172(13):1685-90. DOI: 10.1503/cmaj.045194
127. Erdem SS, Yerlikaya FH, Çiçekler H, Gül M. Association between ischemia-modified albumin, homocysteine, vitamin B12 and folic acid in patients with severe sepsis. *Clin Chem Lab Med.* 2012;50(8). DOI: 10.1515/cclm-2011-0794
 128. Żurawska-Płaksej E, Grzebyk E, Marciniak D, Szymańska-Chabowska A, Piwowar A. Oxidatively modified forms of albumin in patients with risk factors of metabolic syndrome. *J Endocrinol Invest.* 2014;37(9):819-27. DOI: 10.1007/s40618-014-0111-8
 129. Piwowar A, Knapik-Kordecka M, Warwas M. Ischemia-Modified albumin level in type 2 diabetes mellitus—Preliminary report. *Dis Markers.* 2008;24(6):311-7. DOI: 10.1155/2008/784313
 130. Can Ü, Yosunkaya Ş. A New Marker for Ischemia: Ischemia-modified Albumin. *Kosuyolu Heart Journal.* 2017;20(2):148-52. DOI: 10.5578/khj.10257
 131. Han K. Correlation between ischemia-modified albumin and lipid levels in patients with acute cerebrovascular disease. *Mol Med Rep.* 2012; DOI: 10.3892/mmr.2012.961
 132. Açıkgoz Ş, Edebalı N, Barut F, Can M, Tekin İÖ, Büyükuysal Ç, vd. Ischemia modified albumin increase indicating cardiac damage after experimental subarachnoid hemorrhage. *BMC Neurosci.* 2014;15(1):33. DOI: 10.1186/1471-2202-15-33
 133. Elshony HS, Okda MA, El-Kabany RA. Ischemia-modified albumin and fibulin-5 as diagnostic and prognostic markers for acute cerebrovascular disease. *Egypt J Neurol Psychiatr Neurosurg.* 2021;57(1):12. DOI: 10.1186/s41983-020-00264-2
 134. Bederson JB, Connolly ES, Batjer HH, Dacey RG, Dion JE, Diringer MN, vd. Guidelines for the Management of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke.* 2009;40(3):994-1025. DOI: 10.1161/STROKEAHA.108.191395
 135. Broderick JP, Viscoli CM, Brott T, Kernan WN, Brass LM, Feldmann E, vd. Major Risk Factors for Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage in the Young Are Modifiable. *Stroke.* 2003;34(6):1375-81. DOI: 10.1161/01.STR.0000074572.91827.F4
 136. Feigin VL, Rinkel GJE, Lawes CMM, Algra A, Bennett DA, van Gijn J, vd. Risk Factors for Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke.* 2005;36(12):2773-80. DOI: 10.1161/01.STR.0000190838.02954.e8
 137. Rahmanian A, Derakhshan N, Mohsenian Sisakht A, Karamzade Ziarati N, Raeisi Shahraki H, Motamed S. Risk Factors for Unfavorable Outcome in

- Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage Revisited; Odds and Ends. *Bull Emerg Trauma*. 2018;6(2):133-40. DOI: 10.29252/beat-060215
138. Liu J, Song J, Zhao D, Li H, Lu Y, Wu G, vd. Risk factors responsible for the volume of hemorrhage in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurol India*. 2016;64(4):686. DOI: 10.4103/0028-3886.185398
 139. An H, Park J, Kang D-H, Son W, Lee Y-S, Kwak Y, vd. Should Cerebral Angiography Be Avoided within Three Hours after Subarachnoid Hemorrhage? *J Korean Neurosurg Soc*. 2019;62(5):526-35. DOI: 10.3340/jkns.2018.0238
 140. Sirataranon P, Duangthongphon P, Limwattananon P. Preoperative predictors of poor outcomes in Thai patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *PLoS One*. 2022;17(3):e0264844. DOI: 10.1371/journal.pone.0264844
 141. Ciurea A V, Palade C, Voinescu D, Nica DA. Subarachnoid hemorrhage and cerebral vasospasm - literature review. *J Med Life*. 2013;6(2):120-5.
 142. Zacharia BE, Hickman ZL, Grobelny BT, DeRosa P, Kotchetkov I, Ducruet AF, vd. Epidemiology of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Neurosurg Clin N Am*. 2010;21(2):221-33. DOI: 10.1016/j.nec.2009.10.002
 143. Rumalla K, Smith KA, Arnold PM, Mittal MK. Subarachnoid Hemorrhage and Readmissions: National Rates, Causes, Risk Factors, and Outcomes in 16,001 Hospitalized Patients. *World Neurosurg*. 2018;110:e100-11. DOI: 10.1016/j.wneu.2017.10.089
 144. Macdonald RL. Delayed neurological deterioration after subarachnoid haemorrhage. *Nat Rev Neurol*. 2014;10(1):44-58. DOI: 10.1038/nrneurol.2013.246
 145. Zhang Z, Zhao Y, Liu Y, Wang X, Xu H, Fang Y, vd. Effect of stress-induced hyperglycemia after non-traumatic non-aneurysmal subarachnoid hemorrhage on clinical complications and functional outcomes. *CNS Neurosci Ther*. 2022;28(6):942-52. DOI: 10.1111/cns.13826
 146. Aggarwal A, Salunke P, Singh H, Singh H, Gupta SK, Chhabra R, vd. Vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: Thrombocytopenia a marker. *J Neurosci Rural Pract*. 2013;04(03):257-61. DOI: 10.4103/0976-3147.118762
 147. Zhang Q, Zhang G, Wang L, Zhang W, Hou F, Zheng Z, vd. Clinical Value and Prognosis of C Reactive Protein to Lymphocyte Ratio in Severe Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Front Neurol*. 2022;13. DOI: 10.3389/fneur.2022.868764
 148. UZUNKAYA F, İDİL SOYLU A. Predictors of full functional recovery in endovascularly treated patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Turk J Med Sci*. 2021;51(4):2000-6. DOI: 10.3906/sag-2103-3

149. Bhat A, AfzalWani M, Kirmani A. Subarachnoid hemorrhage in Kashmir: Causes, risk factors, and outcome. *Asian J Neurosurg.* 2011;6(02):57-71. DOI: 10.4103/1793-5482.92159
150. Basile-Filho A, Lago AF, Meneguetti MG, Nicolini EA, Nunes RS, Lima SL de, vd. The use of SAPS 3, SOFA, and Glasgow Coma Scale to predict mortality in patients with subarachnoid hemorrhage. *Medicine.* 2018;97(41):e12769. DOI: 10.1097/MD.00000000000012769
151. Tewari M, Aggarwal A, Mathuriya S, Gupta V. The outcome after aneurysmal sub arachnoid hemorrhage: a study of various factors. *Ann Neurosci.* 2015;22(2). DOI: 10.5214/ans.0972.7531.220205

