

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

**SUBARAKNOİD KANAMA ŞÜPHESİ OLAN HASTALARDA GLİAL
FİBRİLLARY ACİDİC PROTEİN (GFAP) DÜZEYİNİN TANI VE
PROGNOZDAKİ YERİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. Metin YADİGAROĞLU

Trabzon - 2018

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

**SUBARAKNOİD KANAMA ŞÜPHESİ OLAN HASTALARDA GLİAL
FİBRİLLARY ACİDİC PROTEİN (GFAP) DÜZEYİNİN TANI VE
PROGNOZDAKİ YERİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. Metin YADİGAROĞLU

Tez Danışmanı

Yrd. Doç. Dr. Özgür TATLI

Trabzon - 2018

TEŞEKKÜRLER

Uzmanlık eğitimim boyunca her konuda desteklerini esirgemeyen, kendilerinden bilimsel ve insani anlamda çok şey öğrendiğim ve tezimin hazırlanmasında çok değerli katkıları bulunan tez danışmanım Yrd. Doç. Dr. Özgür TATLI'ya,

"Hastayı taburcu etmeden önce gözünün içine bakın!" diyen, tecrübeleriyle bana ışık tutan hocam Prof. Dr. Abdülkadir Gündüz'e, bilimin nasıl yapıldığını fikirleriyle önüme seren hocam Prof. Dr. Süleyman TÜREDİ'ye, bana her koşulda sakin kalmanın ve planlı olmanın kazançlarını aşıl原因an hocam Doç. Dr. Süha TÜRKMEN'e, bana insanlığın ve pozitif düşünmenin en az hastayı hayatta tutmak kadar önemli olduğunu öğreten hocam Yrd. Doç. Dr. Yunus KARACA'ya, toksikolojinin ayrıntılarını kendisinden öğrenme fırsatı bulduğum hocam Yrd. Doç. Dr. Aynur ŞAHİN'e ve gerek kıdemlim olarak gerekse de hocam olarak tüm iyi niyetiyle yardımlarını gördüğüm Yrd. Doç. Dr. Umut Eryiğit'e

Eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım Uzm. Dr. Erkan ERDEM, Uzm. Dr. Ömer FAZLI, Uzm. Dr. Melih İMAMOĞLU, Uzm. Dr. Ömer BEKAR, Uzm. Dr. Olgun AŞIK, Uzm., Dr. Yasin EROL ve tüm kıdemlilerime,

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalıştığım, acil servisteki yol arkadaşlarım Dr. Mustafa ÇİÇEK ve Dr. Sinan Paslı'ya ve aramıza sonradan katılan Dr. M. Fatih BEŞER'e,

Tezimin hazırlanmasında ve uygulanmasında katkıları olan tüm asistan arkadaşlarıma,

Acilin canına can katan tüm acil servis personeline TEŞEKKÜR EDERİM.

Beni bu günlere getiren, en güzel şekilde yetişmem için her türlü fedakarlıkta bulunan ve dualarının sıcaklığını her daim sırtımda hissettiğim canım annem ve babama,

Bana abi olmanın getirdiği güzellikleri en içten şekilde yaşatan kız kardeşlerime,

Tıp fakültesinin henüz başında, çocuk denecek yaşta hayatıma giren, sevgisiyle, bakışlarıyla, sadakatıyla ve her türlü desteğiyle her daim yanımda olan, eğitim ve sosyal hayatımın en vazgeçilmezi olan biricik eşim Nurçinim'e...

ÖZET

SUBARAKNOİD KANAMA ŞÜPHESİ OLAN HASTALARDA GLİAL FİBRİLER ASİDİK PROTEİN (GFAP) DÜZEYİNİN TANI VE PROGNOZDAKİ YERİ

Amaç: Subaraknoid kanama şüphesi olan hastalarda glial fibriler asidik protein (GFAP) düzeyinin tanı ve prognozdaki yerinin belirlenmesi.

Gereç ve yöntem: Prospektif olarak planlanan bu çalışmada, acil servise subaraknoid kanama (SAK) şüphesi ile başvuran 111 hasta çalışmaya alındı. Klinik değerlendirmeler sonucu SAK (+) olan hastalar çalışma grubunu, SAK (-) olan hastalar kontrol grubunu oluşturdu. Bu iki grubun kan ve/veya beyin omurilik sıvısı (BOS) GFAP düzeyleri karşılaştırıldı. Ayrıca, SAK (+) olan hastaların klinik sonlanım ölçütü olarak altı aylık Glasgow Outcome Skoru (GOS) düzeyleri belirlendi.

Bulgular: SAK (+) olan 73 hastanın ölçülen kan GFAP ortanca değeri 0.952 (0.876-1.07) iken, SAK (-) olan 38 hastanın 0.951 (0.899-0.977) olarak belirlendi ve iki grup arasında kan GFAP düzeyleri açısından anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p=0.804$).

SAK (+) olan hastaların ölçülen BOS GFAP ortanca değeri 11.62 (2.64-68.04) iken, SAK (-) olanların 2.26 (1.5-4.83) olarak belirlendi ve iki grup arasında BOS GFAP düzeyleri açısından anlamlı bir fark tespit edildi ($p<0.001$).

Kötü klinik sonlanım (GOS 1,2) gösteren SAK hastalarının kan GFAP ortanca değeri 1 (0.89-4.89) iken, iyi klinik sonlanım (GOS 3,4,5) gösteren SAK hastalarının kan GFAP ortanca değeri 0.91 (0.86-0.97) olarak belirlendi ve iki grup arasında anlamlı bir fark tespit edildi ($p=0.003$).

Kötü klinik sonlanımlı SAK hastalarının BOS GFAP ortanca değeri 8.17 (2.19-28.35) iken, iyi klinik sonlanımlı SAK hastalarının BOS GFAP ortanca değeri 31.5 (2.83-68.63) olarak belirlendi ve iki grup arasında anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p=0,379$).

Sonuç: Çalışmamızın sonuçlarına göre, kan GFAP düzeylerinin SAK tanısı koymak için kullanışlı olmadığı ancak hastalığın prognozunu tayininde kullanılabileceği, BOS GFAP düzeylerinin ise SAK tanısını koymak için değerli bir parametre olabileceği sonucuna ulaşıldı.

Anahtar kelimeler: Subaraknoid kanama, Glial Fibriler Asidik Protein, Tanı, Prognoz

SUMMARY

PATIENTS WITH SUSPECTED SUBARACHNOID HEMORRHAGE VIEWED GLIAL FIBRILLARY ACIDIC PROTEIN (GFAP) LEVELS IN THE DIAGNOSIS AND PROGNOSIS

Objective: To determine the patients with suspected subarachnoid hemorrhage viewed GFAP (Glial Fibrillary Acidic Protein) levels in the diagnosis and prognosis.

Materials and Methods: In this prospective study, 111 patients with suspected subarachnoid hemorrhage (SAH) applying to emergency department were included in the study. The study group consisted of patients with SAH (+) and the control group with SAH (-) patients as a result of clinical evaluations. The blood and/or cerebrospinal fluid (CSF) GFAP levels of these two groups were compared. In addition, the six-month Glasgow Outcome Score (GOS) levels were determined as the clinical outcome measure for patients with SAH (+).

Results: Whereas the median blood GFAP levels of 73 patients with SAH (+) was 0.952 (0.876-1.07), that of 38 patients with SAH (-) 0.951 (0.899-0.977) and there was no significant difference between two groups in terms of blood GFAP levels ($p=0.804$).

Whereas the median CSF GFAP levels of SAH (+) patients was 11.62 (2.64-68.04), that of patients with SAH (-) was 2.26 (1.5-4.83) and there was a significant difference between the two groups in terms of CSF GFAP levels ($p<0.001$).

While the blood GFAP median levels of SAH patients with poor clinical outcome (GOS 1,2) was 1 (0.89-4.89), blood GFAP median levels of SAH patients with good clinical outcome (GOS 3,4,5) was determined as 0.91 (0.86-0.97) and there was a significant difference between two groups ($p=0.003$).

While the CSF GFAP median levels of SAH patients with poor clinical outcome was 8.17 (2.19-28.35), CSF GFAP median levels of SAH patients with good clinical outcome was determined as 31.5 (2.83-68.63) and there was no significant difference between two groups ($p=0.379$).

Conclusion: According to the results of our study, it was concluded that blood GFAP levels are not useful for diagnosing SAH but could be used to determine the prognosis of the disease, and CSF GFAP levels may be a valuable parameter for diagnosing SAH.

Key words: Subarachnoid Hemorrhage, Glial Fibrillary Acidic Protein, Diagnosis, Prognosis

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜRLER	ii
ÖZET	iii
SUMMARY	iv
İÇİNDEKİLER.....	v
KISALTMALAR	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vii
RESİMLER DİZİNİ	viii
TABLOLAR DİZİNİ	ix
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. SAK' ın Tanımı ve Tarihçesi	3
2.2. SAK Etiyolojisi ve Risk Faktörleri.....	4
2.3. SAK Epidemiyolojisi	5
2.4. İntraserebral Vasküler Anatomi ve SAK Patogenezi.....	6
2.5. SAK Klinik Özellikleri	10
2.6. SAK Klinik Seyri ve Prognozu	12
2.7. SAK İnceleme Yöntemleri	13
2.8. SAK Klinik ve Radyolojik Derecelendirmesi	16
2.9. SAK Tedavisi.....	18
2.10. SAK Komplikasyonları	20
2.11. Glial Fibriler Asidik Protein (GFAP)	21
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	23
3.1. Çalışma grubunun oluşturulması.....	23
3.2. Çalışma grubunun kayıt altına alınması.....	23
3.3. Biyolojik örneklerin elde edilmesi	24
3.4. Kontrol Grubunun oluşturulması.....	24
3.5. GFAP düzeylerinin belirlenmesi.....	24
3.6. Verilerin analizi.....	26
4. BULGULAR.....	27
5. TARTIŞMA	42
6. SONUÇ	48
7. KAYNAKLAR	49

KISALTMALAR

GFAP	: Glial Fibrillary Acidic Protein
SAK	: Subaraknoidal Kanama
BBT	: Beyin Bilgisayarlı Tomografi
MRG	: Magnetik Rezonans Görüntüleme
DSA	: Dijital Substraksiyon Anjiografi
GKS	: Glasgow Koma Skoru
WFNS	: World Federation of Neurological Surgeons
GOS	: Glasgow Outcome Skoru
MRS	: Modifiye Rankin Skalası
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
LP	: Lomber Ponksiyon
WHO	: World Health Organization
AVM	: Arterio Venöz Malformasyon
SSS	: Santral Sinir Sistemi
DVT	: Derin Ven Trombozu
ICA	: İnternal Karotis Arter
VA	: Vertebral Arter
ACA	: Anterior Serebral Arter
PcomA	: Posterior Kominikan Arter
MCA	: Orta Serebral Arter
BA	: Baziller Arter
PCA	: Posterior Serebral Arter
KİBAS	: Kafa İçi Basınç Artışı Sendromu
EKG	: Elektrokardiyografi
MPV	: Ortalama Trombosit Volümü
NLR	: Nötrofil Lenfosit Oranı
RDW	: Eritrosit Dağılım Genişliği

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. SAK tanı algoritması.....	15
Şekil 2. GFAP ölçümünde kullanılan standart grafiği	25
Şekil 3. Hasta Akış Şeması	31



RESİMLER DİZİNİ

Resim 1. Serebrovasküler arteryel anatomi (sagittal kesit).....	8
Resim 2. Willis Poligonunu	9
Resim 3. Arteryal duvar tabakaları	10
Resim 4. BBT' deki SAK görüntüsü	14



TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Glasgow Koma Skalası (GKS) (115).....	17
Tablo 2. Hunt-Hess evreleme sistemi (115).....	17
Tablo 3. World Federation of Neurological Surgeons (WFNS) skoru (115).....	17
Tablo 4. Fisher evreleme sistemi (115).....	17
Tablo 5. Ogilvy ve Carter skorlama sistemi (115).....	18
Tablo 6. Glasgow Outcome Score (GOS).....	18
Tablo 7. Çalışma dahilindeki hastaların genel karakteristik özellikleri.....	32
Tablo 8. Çalışmadaki Hastaların GKS, GOS ve MRS skorları dağılımı.....	33
Tablo 9. SAK Hastalarının Klinik ve Radyolojik Skorlama Ölçütleri.....	34
Tablo 10. SAK hastalarının anevrizma lokalizasyonları.....	35
Tablo 11. Kan GFAP Düzeylerinin Gruplara Göre Dağılımı ve Karşılaştırılması.....	36
Tablo 12. BOS GFAP Düzeylerinin Gruplara Göre Dağılımı ve Karşılaştırılması.....	36
Tablo 13. Kontrol Grubundaki Hastaların Son Tanıları.....	36
Tablo 14. Üç Hasta Grubunun Kan GFAP Düzeyinin Karşılaştırılması.....	37
Tablo 15. Üç Hasta Grubunun BOS GFAP düzeyinin Karşılaştırılması.....	37
Tablo 16. SAK Tanı Grubunun Kan GFAP Düzeylerinin Mortalite İle Kıyaslanması.....	37
Tablo 17. SAK Tanı Grubunun BOS GFAP Düzeylerinin Mortalite İle Kıyaslanması.....	37
Tablo 18. SAK hastalarının kan GFAP seviyelerinin GOS skoru ile ilişkisi.....	38
Tablo 19. SAK hastalarının BOS GFAP seviyelerinin GOS skoru ile ilişkisi.....	38
Tablo 20. Kan GFAP Düzeylerinin Fisher Skalasına Göre Kıyaslanması.....	38
Tablo 21. BOS GFAP Düzeylerinin Fisher Skalasına Göre Kıyaslanması.....	39
Tablo 22. Kan GFAP Düzeylerinin WFNS Skoruna Göre Kıyaslanması.....	39
Tablo 23. BOS GFAP Düzeylerinin WFNS Skoruna Göre Kıyaslanması.....	39
Tablo 24. SAK hastalarına uygulanan tedaviler ve hastaların ölüm oranları.....	39
Tablo 25. SAK hastalarına uygulanan tedaviler ile GKS puanlarının karşılaştırılması.....	40
Tablo 26. SAK hastalarında gelişen komplikasyonlar ve mortalite oranları.....	40
Tablo 27. SAK hastalarında komplikasyon gelişen ve gelişmeyen grubun mortalitelerinin karşılaştırılması.....	40
Tablo 28. Kan ve BOS GFAP Düzeylerinin Skorlama Sistemlerine Göre Kıyaslanması.....	41

1. GİRİŞ

İnme, dünya genelinde insanların ölümüne neden olan olaylar arasında ilk üç sırada kendine yer bulmuştur, ayrıca kalıcı özürlülük yapan olaylar arasında da ilk sırayı alan durumdur (1-4). Dünya Sağlık Örgütü (WHO) inmeyi; ani gelişen, 24 saat veya daha uzun süren, ölüme yol açabilen, damarsal kökenli, fokal veya global serebral fonksiyon bozukluğu ile oluşan klinik bulgular olarak tanımlamıştır (4). İnmelerin çoğu iskemik inme tipinde olup, %20 kadarı hemorajik tiptedir. Subaraknoidal kanamalar (SAK) da hemorajik vasıftaki inmelerden olup 10-15/100.000'lik insidansı ile tüm inme vakalarının %6-8 ini oluşturur (5).

Spontan ya da travmatik olarak iki şekilde meydana gelebilen SAK durumunda kan, beyin zarlarından pia ve arachnoid arasına (subaraknoid aralığa) dolmaktadır. Bu kan daha çok arteriyel kaynaklı olmasına rağmen az miktarda venöz kaynaklı da olabilmektedir (6).

SAK en sık travma neticesinde oluşmaktadır ve çoğunlukla kendisine kortikal bir kontüzyon eşlik eder (7). Spontan SAK ise en sık %75-80 oranı ile mevcut olan anevrizma/anevrizmaların rüptüre olması ile oluşmaktadır (8). Spontan oluşan anevrizmatik SAK' larda prognoz spontan oluşan non-anevrizmatik olanlara göre daha kötü seyirlidir (9).

Bütün inme nedenleri arasında düşük bir yüzdeye sahip olsa da mortalite ve morbiditesinin yüksek olmasından dolayı SAK, önemli bir klinik acildir. Anevrizmatik SAK hastalarının yaklaşık olarak %10'unun hastaneye gelemeden, %25'inin SAK başlangıcından sonraki ilk 24 saat içinde ve %45'inin ise 30 gün içinde öldüğü bildirilmektedir ve hayatta kalan hastaların da neredeyse yarısının kalıcı özürlülük hali oluşmaktadır (10).

Hastaların %97'sinin primer semptomu "hayatımdaki en şiddetli baş ağrısı" diye tabir ettikleri, ani başlayan, şiddetli baş ağrısıdır. Baş ağrısı semptomlarına kısa süreli olan bilinç kaybı, nöbet geçirme, ani kafa içi basınç artışı nedeniyle olan bulantı-kusma, beyin omurilik sıvısı (BOS)'nın kanla olan teması sonrası gelişen aseptik menenjit nedenli ense sertliği, lateralize nörolojik defisitler de eşlik edebilir (11-13).

Bütün klinik semptom ve bulgular varlığında SAK şüphesi duyulan hastaya yapılması gereken ilk görüntüleme yöntemi kontrastsız beyin bilgisayarlı tomografi (BBT)'dir. BBT sonucu normal gelir ve klinik şüphe halen devam ederse ve herhangi bir kontrendikasyon yoksa tanı için hastaya lomber ponksiyon (LP) yapılmalıdır. Çünkü minör kanamalı SAK hastalarının %55'inde BT'de SAK görülmezken, yapılan LP her zaman SAK tanısı koydurmuştur (14). Yine BBT anjiyografi ve beyin magnetik rezonans görüntüleme (MRG) anjiyografi tetkiki olası anevrizmaların tespiti için non-invaziv olarak yapılan görüntüleme yöntemleridir. Ama yine de daha küçük boyuttaki anevrizmaları saptayabilmesi açısından

dijital substraksiyon anjiografi (DSA) bu alandaki altın standart görüntüleme yöntemidir ve bu nedenle beyin BT anjiografide anevrizma saptanamazsa DSA yapılmalıdır (15).

SAK hastalarında birtakım biyokimyasal parametrelerin hem serumda hem de BOS' da olan değişimine dair çeşitli çalışmalar yapılmış ve hastalığın tanısının koyulması ve prognozunun tayini için halen güncel çalışmalar yapılmaya devam etmektedir (16-18). Bunlardan bir tanesi de sadece hasarlı beyin dokusundaki astrositlerden salınarak periferik kan dolaşımına geçen Glial Fibrillary Acidic Protein (GFAP)'dir. Yapılan son çalışmalar GFAP tespitinin ve düzeylerinin beyin hasarını gösteren spesifik bir gösterge olduğu lehinedir (19, 20).

Bu tez çalışmasında acil servise başvuran SAK şüphesi/tanısı olan hastaların serum ve/veya BOS örneklerindeki GFAP düzeylerinin belirlenmesi ve bu düzeylerin kontrol gruplarıyla karşılaştırılması ile bu biyokimyasal biyobelirtecini spontan SAK'ı olan hastalara yaklaşımda oluşturulacak tanı protokollerinde ve prognoz tayininde kullanılabilirliği amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. SAK' ın Tanımı ve Tarihçesi

İnsan beyni içerdiği milyarlarca hücre ve bu hücreleri besleyen zengin bir damarsal ağ yapısına sahip önemli bir organımızdır. İşte bu yoğun damarsal yapı içinde dolaşan kanın travmaya, spontan arteriyel anevrizma rüptürüne ya da venöz yırtıklara bağlı olarak BOS'un dolaştığı subaraknoidal alana çıkışı SAK olarak tanımlanır.

Tarihte ilk kez Hipokrat tarafından SAK ile ilgili kayıtlar tutulmuştur (21). Walon bu konuda yaptığı ayrıntılı bir çalışmada Fransa kralı II. Henry ile İsveç Prensi Charles'in SAK nedeniyle öldüğünü belirtmektedir (5). Serebral anevrizma ilk defa 1761 yılında Morgagni tarafından tanımlanmıştır. Bu konudaki ilk yayın ise 1778 yılında Biumi tarafından yapılmıştır yani serebral anevrizmaların rüptürü sonrasında SAK 'ın meydana geldiği Morgagni ve Biumi tarafından 18. yüzyılda tanımlanmıştır (22). Yine 1872 yılında Bortholew ve 1877 yılında Osler anevrizma ile SAK arasındaki ilişki üzerinde durmuşlardır. Quincke 19. Yüzyılın sonlarında yaşayan SAK 'lı hastalara spinal ponksiyon yaparak BOS' taki değişiklikleri incelemiş ve bu konuda literatüre çok önemli katkılarda bulunmuştur (23).

Serebral anjiyografi Egas Monis tarafından 1927 yılında uygulamaya konulmuş ve SAK etyolojisi üzerindeki bilgiler geliştirilmiştir. Servikal karotid arterin iki yönlü bağlanması şeklinde müdahale edilen ilk vaka 1885 yılında Sir Victor Horsley tarafından yapılmıştır (21). Dott 1931 yılında serebral bir anevrizmaya ilk müdahale eden kişi iken Walker Dandy 1938 yılında bir anevrizma boynunu ilk kez klipsleyen kişi olmuştur (24).

Ecker ve Riemenschneider 1951 yılında anjiyografi ile SAK sonrasında erken dönemde gelişen vazospasm durumunu tanımlamışlardır (25). Sasaki ve arkadaşları çeşitli mekanizmalarla ortaya çıkan serbest radikallerin kronik süreçte vazospasma neden olduğu konusundaki çalışmaları mevcuttur (26). Fisher ve arkadaşları BBT 'deki kanama miktarıyla vazospasm arasındaki ilişkileri incelemiştir (27). Alexander ve arkadaşlarının 1985 yılında yaptıkları deneysel SAK modellerinde erken dönemde subaraknoidal aralıktaki kanın temizlenmesinin vazospasm gelişim olasılığını azalttığı gösterilmiştir (28).

Yaşargil'in 1960 ve 1970 'li yıllarda intraserebral sisternal anatomiyi tanımlaması ve mikrocerrahi tekniğini geliştirerek uygulamasıyla özellikle anterior sirkülasyona ait anevrizma cerrahisinin modern temelleri atılmıştır (29). Posterior sirkülasyon anevrizma cerrahisinde ise Drake' in önemli katkıları olmuştur (5).

2.2. SAK Etiyolojisi ve Risk Faktörleri

Travma, SAK etiolojisinden en çok sorumlu olan mekanizmadır. Kafa travması sonrası intrakraniyal vasküler yapıların yırtılmasıyla ya da kortikal kontüzyonlardan difüzyon yoluyla SAK olabilir (30).

Avrupa'da yapılan çok merkezli bir çalışmada orta ve şiddetli kafa travmalı hastalarda %33 oranıyla SAK, en sık görülen ikinci BBT bulgusu olarak tespit edilmiştir. İlk sırada %60 oranıyla serebral kontüzyon bulunmaktadır (31). Travmatik SAK sonrası ilk 6 aylık mortalite %42 gibi yüksek bir değer şeklinde tespit edilmiş ve bunların da yaklaşık 2/3'ünün ilk 3 haftalık zaman dilimi içerisinde olduğu bildirilmiştir (32).

Travmatik SAK, sonrasında gelişen gecikmiş vazospazm ve iskemik beyin hasarı ile olayın zeminindeki mekanik hasarın şiddetine de bağlı olarak mortalite üzerinde kafa travmalı hastalarda önemli bir prognostik gösterge olarak kabul edilmiştir (33, 34).

Non-travmatik yani spontan SAK primer bir kanamadır ve subaraknoidal aralığa olan sekonder kanama nedenlerinden ayrı değerlendirilmelidir. Sekonder subaraknoidal kanamalar 3 değişik mekanizmayla oluşabilir; derin bir intraserebral kanama ventriküllere açılarak subaraknoidal alana geçebilir, subdural aralıktaki efüzyon araknoid zarı delerek subaraknoidal alana açılabilir ya da yüzeysel hemisferik bölümlerdeki kanama pia materi delerek subaraknoidal alana açılabilir (5, 35).

Spontan SAK olgularının en sık nedeni %75-80 oranı ile mevcut olan intrakraniyal anevrizma/anevrizmaların rüptüre olmasıdır. Anevrizma, arterin bir noktasından dışarıya doğru (sakküler) veya arterin bir segmenti boyunca olan (fusiform) balonlaşması şeklinde oluşur. Spontan SAK olgularına en sık olarak sakküler bir anevrizmanın rüptürü (%95-98) sebep olarak gösterilir (36, 37). Birden fazla anevrizma olasılığı ise %20-30 'dur (38).

Etiyolojik olarak anevrizmalar;

- Sakküler anevrizmalar
- Fusiform (arteriosklerotik) anevrizmalar
- Neoplastik anevrizmalar
- Dissekan anevrizmalar
- Enflamatuar anevrizmalar
- Mikoanevrizmalar

- Travmatik anevrizmalar
- Diğer (otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı, fibromusküler displazi, bağ dokusu hastalıkları, aort koarktasyonu, bakteriyel endokardit, OslerWeber-Rendü Sendromu) şeklinde sınıflandırılabilir (39-41).

Büyüklüğüne göre anevrizmalar;

- Baby (<3 mm)
- Küçük (3-6 mm)
- Orta (7-10 mm)
- Büyük (11-25)
- Dev (>25 mm) şeklindedir (42).

Anevrizma rüptürü dışında sıklıkla vasküler malformasyonlar, hipertansiyon ve aterosklerozis de SAK etyolojisinde rol almaktadır. Daha nadir olarak da kan diskrazileri, enfeksiyöz hastalıklar, endojen ve kortikal venöz trombozis ve gebelik gibi bir dizi neden subaraknoid kanamaya yol açabilmektedir (40, 42, 43).

SAK için önlenebilir risk faktörleri arasında en önemlisi sigara kullanımınıdır ve sigarayı bırakmanın zamanla bu riski azalttığı gösterilmiştir (44, 45). Bununla birlikte hipertansiyon da major bir risk faktörü özelliğindedir (46, 47). Anevrizmal SAK'ların büyük çoğunluğu genetik köken taşımamasına rağmen genetik kökenli hastalıklardan otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı ve Ehler Danlos sendromu gibi hastalıklarda SAK açısından artmış risk bulunmaktadır (48). Aile öyküsü de SAK için bir başka risk faktörüdür. Birinci derece akrabalarında SAK olan kişilerin kendilerinin de SAK olma ihtimalleri normal popülasyona oranla 3 ile 5 kat artmıştır (49). Ciddi alkol alımı, semptomimetik ilaçlar ve kokain alımı SAK riskini arttırmaktadır (50, 51). Menopoz dönemindeki kadınlarda genç kadınlara oranla östrojen eksikliğine bağlanan artmış SAK riski tespit edilmiştir (52). Aslında spontan SAK'ın en sık sebebinin anevrizma rüptürü olmasından dolayı SAK risk faktörleri anevrizmaya sebep olan risk faktörleri ile çoğu zaman benzerdir.

2.3. SAK Epidemiyolojisi

Yaşamın ilk 10 yılı içerisinde SAK nedeni olarak arteriovenöz malformasyon (AVM) lar ön planda iken ilerleyen yaşlarda AVM lerin yerini anevrizmalar almaktadır. 20-70 yaş aralığında SAK olgularının anevrizma rüptürüne sekonder geliştiği ve 40-50 yaş

aralığında bu durumun en yüksek seviyeye çıktığı bilinmektedir. 70 yaş üzerindeki en sık neden ise arteriosklerozdur. Kadınlarda 20 yaşın altında, erkeklerde ise 70 yaşın üzerinde kanama sıklığı daha fazladır. Birçok çalışmada kadın/erkek oranı arasında anlamlı derecede farklılık olmamasına rağmen bazı kaynaklarda bu oran 3/2' dir ve bu kadınların hormonal durumuna bağlanmıştır (53-55).

Anevrimal SAK insidansı coğrafik alanlara göre dünya üzerinde farklılıklar göstermektedir. Yapılan çalışmalarda 19-23/100.000 değeri ile dünyada en yüksek oranda SAK görülen ülkeler Finlandiya ve Japonya iken bu oranın en düşük olduğu ülke 2/100.000 oranı ile Çin, Orta ve Güney Amerikadır (56, 57). Amerika Birleşik Devletleri'nde ise bu oran 10-15/100.000 değerlerindedir (58, 59). Spontan SAK'lı hastaların yaklaşık %10-12 lik bölümünün hiç hastaneye başvurmadan kaybedilmesi göz önünde bulundurulduğunda bu oranların daha da yüksek olma ihtimali söz konusu olacaktır (10).

SAK sıklığının mevsimlerle ilişkisi eskiden bu yana merak ve araştırma konusu olmuştur. Ani ısı değişiklikleri, barometrik basıncın düşmesi ve nem oranları ile SAK sıklığı ayrıntılı olarak incelenmiştir. Ani ısı değişiklikleri erkeklerde etkili olmaktadır. Erkeklerin sonbahar sonu, kadınların ise ilkbahar sonunda daha çok anevrizmal SAK geçirdikleri saptanmıştır (60). Bir başka çalışmada ise anevrizmal SAK sıklığı kış aylarında yüksek bulunmuştur. Aynı çalışmada gece yarısından sabaha kadar SAK geçirme sıklığının az olduğu, sabah 08 ile 10.00 arasında ise sıklığın arttığı belirtilmiştir (61).

2.4. İntraserebral Vasküler Anatomi ve SAK Patogenezi

Spontan SAK'lar hemen daima sakküler bir anevrizmanın rüptüre olması neticesinde meydana geldiğinden olayın patogenezi anlamak için intraserebral vasküler anatomi ve anevrizma oluşum mekanizmasını iyi bilmek gerekir.

Geniş bir vasküler ağa sahip beyin anterior bölgesinin kanlanması İnternal Karotis Arter (ICA) den sağlanırken temporal lob arka kesiminden itibaren olan kafa kaidesi, posterior fossa oluşumları ve oksipital lob kanlanması Vertebral Arterler (VA)'den sağlanır. Anterior ve posterior dolaşımı sağlayan bu arteryal oluşumlar ortada bulunan Willis Poligonu aracılığı ile bağlantılıdır.

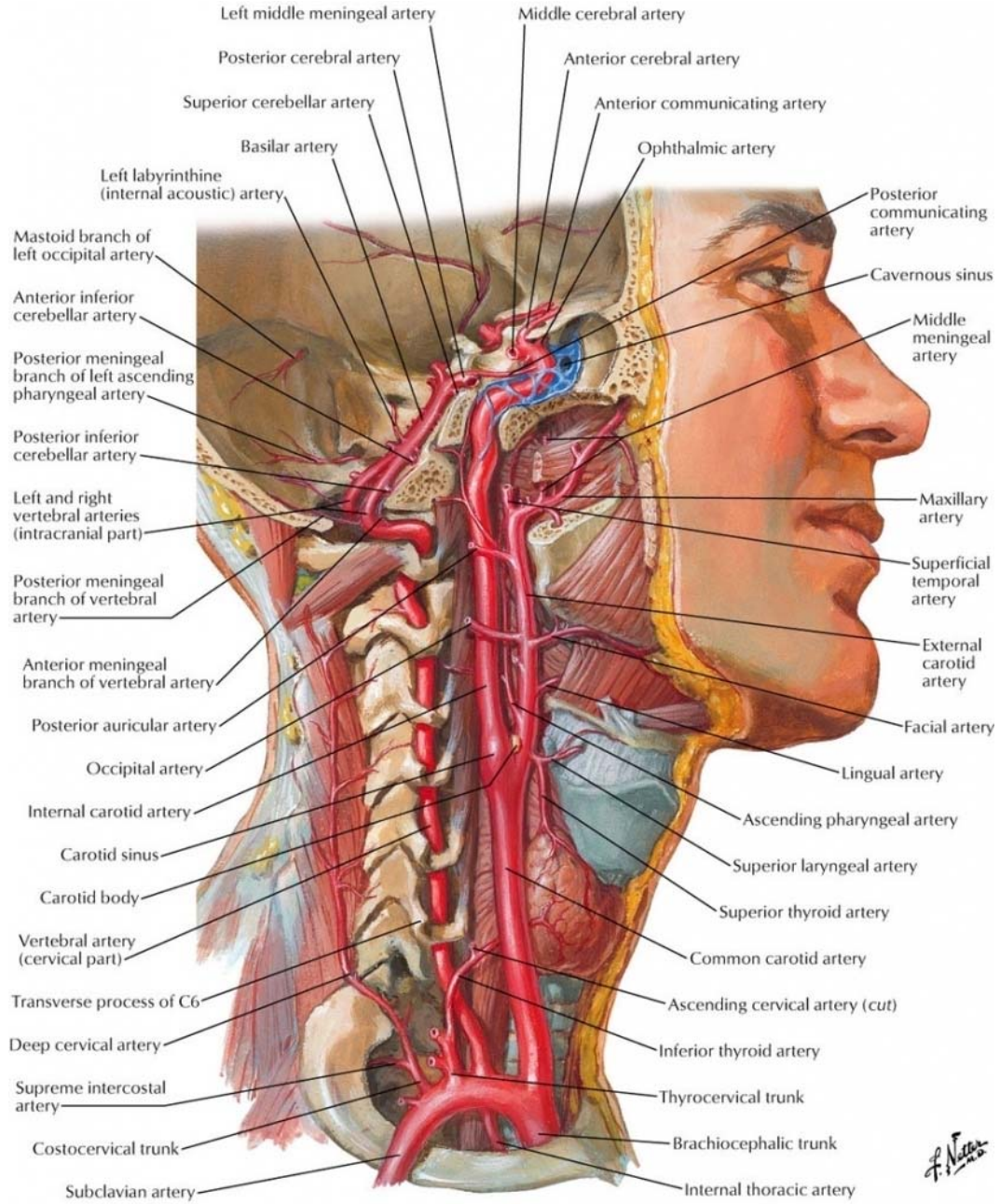
Sağda direkt Arcus Aorta'dan çıkan Trunkus Brakiosefalikus'un bir dalı olan Karotis Kommunis'in internal, solda direkt Arcus Aorta'dan çıkan Karotis Kommunis' in internal dalları olan ICA'lar bilateral Kanalis Karotikus'ta seyredip Foramen Laserum'dan geçerek kafa içerisine girerler. Kanal boyunca iki kez dik açıyla seyrini değiştirir ve sonrasında Sinüs

Kavernozus içerisine girer. Yoluna bilateral sfenoid kemik üstünden geçip karotis sulkusunda seyrederek devam eder ve en sonunda dura materi delerek oftalmik arter, posterior komminikan arter (PcomA), anterior korotidal arter, anterior serebral arter (ACA) ve median serebral arter (MCA) olmak üzere toplamda 5 ana dal verir (Resim 1) (62).

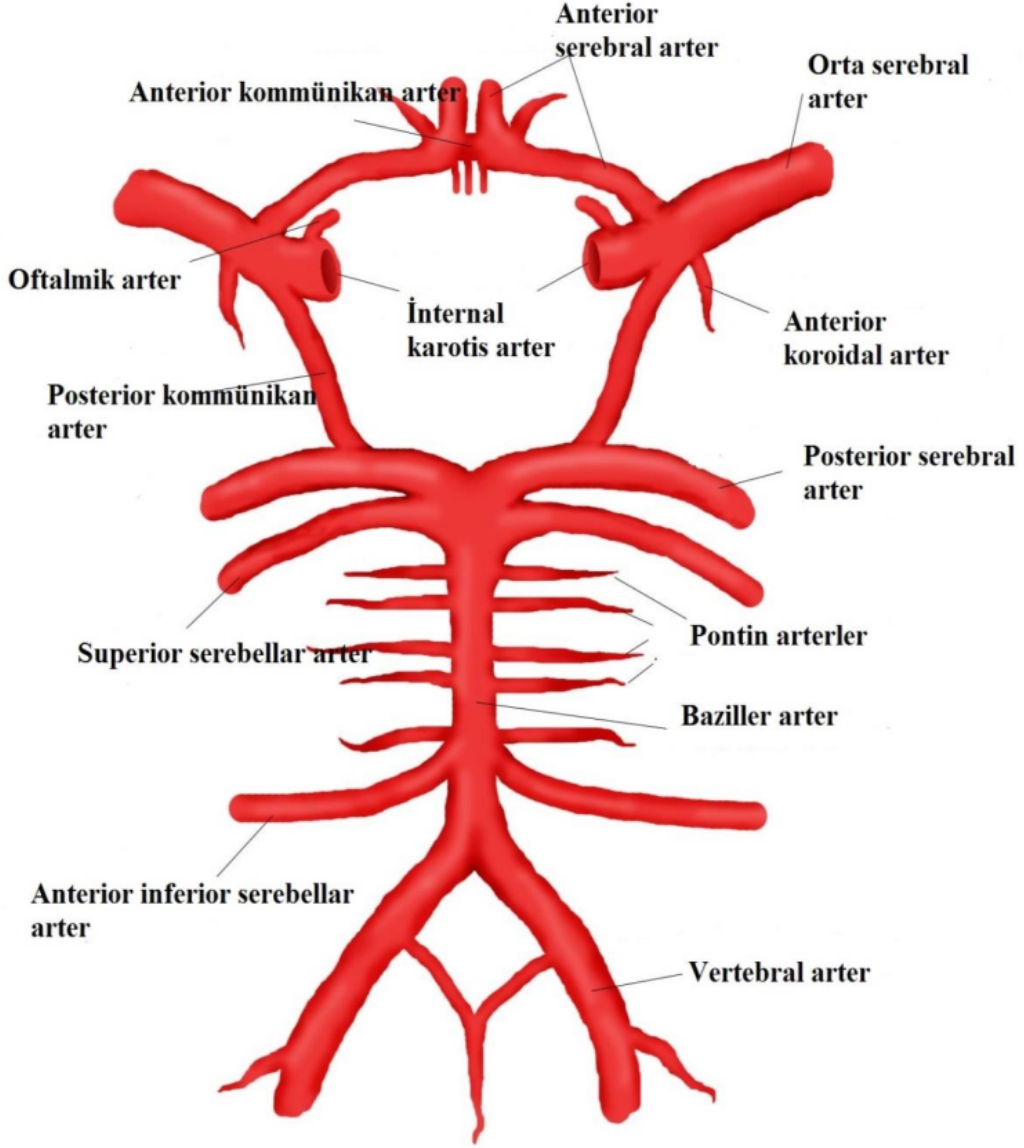
Bilateral subklaviyan arterlerden çıkan VA'ler ise foramen transversium ve foramen magnumdan geçerek kafa içerisine girerler. Arkadan gelen VA'ler önce posterior inferior serebellar arteri sonra da anterior spinal arteri verip daha sonra birleşerek baziller arteri (BA) oluştururlar. BA en tepe noktada iki yana ayrılmak suretiyle posterior serebral arterleri (PCA) verir.

ICA'dan gelen ACA'nın A1 segmentleri ortada anterior komminikan arter (AcomA) aracılığı ile birleşir. Bilateral PCA'lar ICA'nın anterior dolaşımdaki dalları olan PcomA 'ler ile birleşip Willis Poligonunu oluştururlar (Resim 2)(63).

Beyin arterlerinin diğer arterlerden farkı, kuvvetli internal elastik ve eksternal elastik tabakalarının olmamasıdır. Elastik lifleri olmayan zayıf bir adventisya tabakaları vardır ve media tabakaları incedir. Media tabakasındaki defekt çoğunlukla, büyük serebral arterlerin bifürkasyon ya da yan dal çıkış bölgelerinde olduğu için, anevrizmalar genellikle bu bölgelerde gelişir (Resim 3) (57, 64, 65).

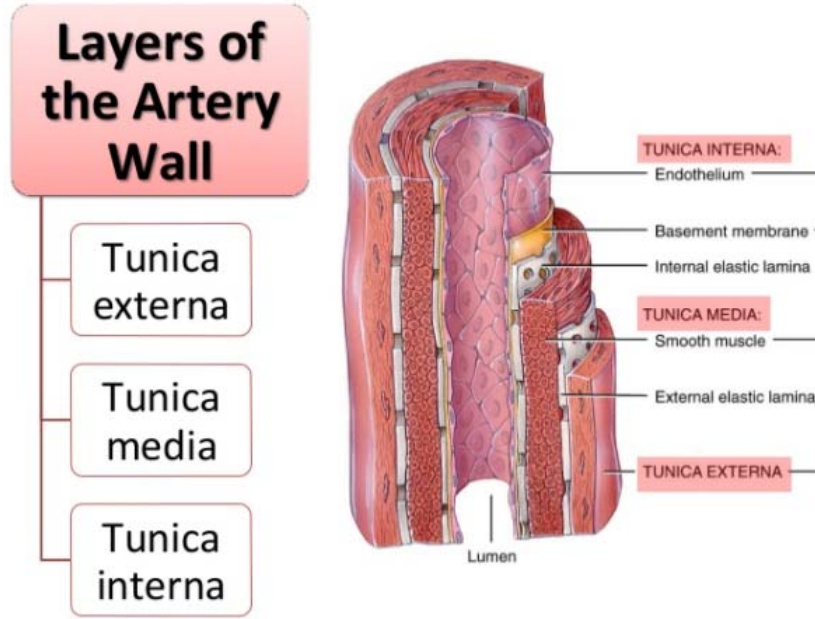


Resim 1. Serebrovasküler arteriyel anatomi (sagittal kesit)



Resim 2. Willis Poligonunu

Arter duvarında media tabakasındaki defekt bölgesinde, kan basıncının ve türbülansının artışı ile zamanla internal elastik laminada dejenerasyon başlar. İntima tabakası damar duvarı içine doğru herniye olur ve lezyon giderek büyür. Büyüme devam ederken damar içi basıncın ve rejenerasyon olayının etkisi ile anevrizma duvarında kalın ve ince sahalar gelişir. Kan basıncındaki bir artışla ya da yıllar süren damar içi basıncın sürekli etkisi ile anevrizma duvarındaki bu ince sahalar basınca dayanamaz ve yırtılır (37).



Resim 3. Arteryal duvar tabakaları

2.5. SAK Klinik Özellikleri

Spontan SAK olgularının büyük bir çoğunluğu bir anevrizmanın rüptüre olması nedeniyle gerçekleştiği için ve varolan anevrizmaların da %90 oranında asemptomatik olmasından dolayı anevrizmalar rüptüre olana kadar nadiren klinik bulgu verirler. Yine de bazı anevrizmalar boyutlarına da bağlı olarak baş ağrısı, pitozis, diplopi, pupil dilatasyonu ile karakterize 3. Kraniyal sinir paralizisi, görme keskinliğinde azalma, yüz bölgesinde ağrı gibi semptom ve bulgularla karşımıza çıkabilir (66, 67).

Anevrizmal SAK kliniğinde uyarıcı sızmalar (warning leaks) adı verilen, mevcut anevrizmanın az miktarda sızdırmasına bağlı olarak gelişen özel bir durum söz konusudur. Ani başlangıçlı şiddetli baş ağrısı, anksiyete, irritablite gibi semptomlarla başlar, migren ve vasküler baş ağrılarıyla karıştırılır ancak takip eden günler içerisinde bunu klasik SAK izler (68, 69).

Anevrizma rüptürü sonucu gelişen SAK'lı hastaların neredeyse tamamı (%97) ani başlangıçlı, daha önce hiç hissetmedikleri kadar şiddetli baş ağrısı şikayetleri ile acil servislere başvururlar (11). Hastalar ağrıyı ayrıca 'şimşek çakar şekilde' diye de tanımlayabilirler ki böyle hastaların %11-25' inde SAK tespit edilmektedir (70, 71). Bu baş ağrılarına şiddetli bulantı ve kusma semptomları da eşlik edebilir. Baş ağrısı genellikle başın belli bir bölgesinden başlar ve kanamanın şiddetine de bağlı olarak başladığı bölgede kalabilir

ya da yayılabilir. Başın hareket etmesi ile, sesli ve görsel uyaranlarla baş ağrısı şiddetlenir. Henüz ventriküler sisteme açılmamış subaraknoidal aralıkta sınırlı kalmış kanama durumlarında hastaların tek semptomu olan baş ağrısı saatler içerisinde şiddetlenir, hastaların bilinçleri değişir, Glasgow koma skorları (GKS) düşer, derin koma gelişir ve hasta kaybedilebilir. Anevrizmal SAK ani ölümlerin ayırıcı tanısında kendine yer bulurken bu hastaların %10 kadarının hastaneye dahi ulaşamadığı bilinmektedir (10, 72).

Hastaların bilinç düzeyleri SAK seyrine bağlı olarak değişkendir. Düşük GKS ile getirilen bir hasta verilen tedavi sonrasında düzelmiş bir bilinç düzeyi ile takip edilebileceği gibi ani gelişen yeniden kanama, vazospazm ya da beyin ödemi nedeniyle hasta, derin komaya kadar gidebilir. Bütün bu bilinç değişikliklerine bir de nöbet geçirme eklenebilir ki hastaların %10'undan azında ilk 24 saat içinde nöbet görülür ve bu kötü prognoz göstergesidir (73).

Meningeal irritasyon göstergeleri (*ense sertliği, Kernig ve Brudzinski belirtileri*) kandaki eritrositlerin yıkılmasıyla açığa çıkan oksihemoglobinin bilirubine dönüşmesiyle oluşur ve hastaların %90'ında vardır. Ortaya çıkması 24 saati bulabilmekte ve 2 saatten önce gelişmesi beklenmemektedir. 3-4 günden 15-20 güne kadar devam edebilir (13, 73). Subaraknoid aralıkta dolaşan bilirubin ayrıca BOS'a ksantokromik bir görünüm verir.

Kanama neticesinde meningeal irritasyon sebebiyle hastalarda ateş yüksekliği, hipotalamik kontrol mekanizmasının aksaması sonucu terleme, kusma, kalp hızı değişiklikleri, gastrointestinal kanama, idrar retansiyonu gibi klinik semptomlar gelişebilir (74). Şiddetli baş ağrısının da etkisiyle SAK'lı hastalarda taşikardi görülebileceği gibi kafa içi basınç artışı durumunda da bradikardi gelişebilir.

Papil ödemi özellikle kafa içi basınç artışı sendromu (KİBAS) durumunda görülen klinik bir bulgudur. Yine oftalmoskop ile yapılan muayenede şayet preretinal (subhyoloid) kanama görülürse ki buna Terson Sendromu denir, venöz dönüşün subaraknoid aralıkta bloke olmasına bağlıdır, SAK için spesifiktir ve kötü prognoz göstergesidir (75, 76).

SAK'a eşlik edebilecek diğer intrakraniyal kanamaların da etkisiyle hastalarda lateralize bulgular gelişebilir.

Fiziksel aktivite ve duygusal stres faktörlerinin SAK gelişimini etkilediği söylenece de hastaların neredeyse yarısında herhangi bir stres faktörü olmaksızın istirahatte ya da uykuda SAK olur (77).

2.6. SAK Klinik Seyri ve Prognuzu

Yırtılan anevrizmadan akan kan intrakraniyal bölgede subaraknoidal aralığa, subdural aralığa, beyin parankimine ya da ventiküllere yayılabilir. Mevcut kanamanın şiddetine göre hastanın klinik tablosu da stabil durumdan ani olarak kötüleşen ve mortalite ile sonuçlanan durumlara kadar ilerleyebilir.

Rüptüre olan anevrizma sonucu oluşan kanamaların çoğu kısa zaman içinde o bölgede oluşan fibrin tıkaçları ve lokal vazospazm etkisiyle kendi kendini sınırlar. Klinik seyir esas olarak bu andan itibaren çeşitlilik gösterir (78). Bu konuda olasılıklar şöyle sıralanabilir;

Anevrizmanın rüptüre olan duvarı fibrozis ile iyileşir ve kanama da zamanla BOS 'tan emilir ve hasta iyileşir.

Başlangıç aşamasında kanamayı durduran fibrin tıkaçları fibrinolizis ile yıkılır ve vazospazm çözülür, kanama yeniden başlar ve klinik seyir kötüye gider.

Yeniden kanama durumuna cevap olarak vazospazm daha şiddetli olarak gelişir ve ciddi serebral enfarktler ve fokal nörolojik bulgular gelişir.

Ventriküllerin içinde bulunan BOS ve kan sisternaların duvarında gelişen yapışıklıklar neticesinde emilemez ve hastalarda buna bağlı olarak hidrosefali tablosu gelişir ve klinik tablo iyice ağırlaşır.

Prognoz; kanamanın yeri, etyolojideki anevrizmanın varlığı, kanamanın şiddetinin yanında yukarıda saydığımız olası klinik komplikasyonlar çerçevesinde değişkenlik arz etmektedir.

Olguların %10 'unda kanama anında; geniş intrakraniyal hematoma gelişmesi, ani kafa içi basınç artışı, beyin dokusunun hızlı bir şekilde hasarlanması, solunum merkezinin baskılanması, miyokard iskemisi ve kardiyak aritmiler neticesinde ani olarak ölüm gelişmektedir (79, 80).

Klinik çalışmalar bütün SAK hastaları için mortalitenin %51 olduğunu, ilk 24 saat içerisindeki ölümlerin %25, ilk 1 ay içerisindeki ölümlerin ise %45 olduğunu göstermiştir (10, 81).

Kanamadan sonraki ilk 3 aylık dönemde de olguların yaklaşık yarısı kaybedilmekte, yaşayan hastaların da yarısı yüksek morbidite seviyeleri ile hayatlarını sürdürebilmektedirler (82).

Kanamadan sonra yapılmış olan beyin görüntülemeleri de hastaların prognozu için fikir verebilmektedir. Tomografilerde görülen yaygın SAK tablosu, hidrosefali durumu, intraserebral hematoma oluşumu kliniğin kötü gideceğinin göstergeleridir. Yine ileri yaş (>65 yaş) da kötü prognostik kriterlerden biridir (83).

Hastaların 10 yıllık süredeki yeniden kanama oranları %1,5-3,5 arasında değişmekle birlikte bundan sonra kanama ihtimali azalmaktadır. Nedeni belli olmayan SAK durumlarında yeniden kanama ihtimali düşüktür ve bu hastaların prognozu anevrizmatik SAK olgularına göre oldukça iyidir (84, 85).

2.7. SAK İnceleme Yöntemleri

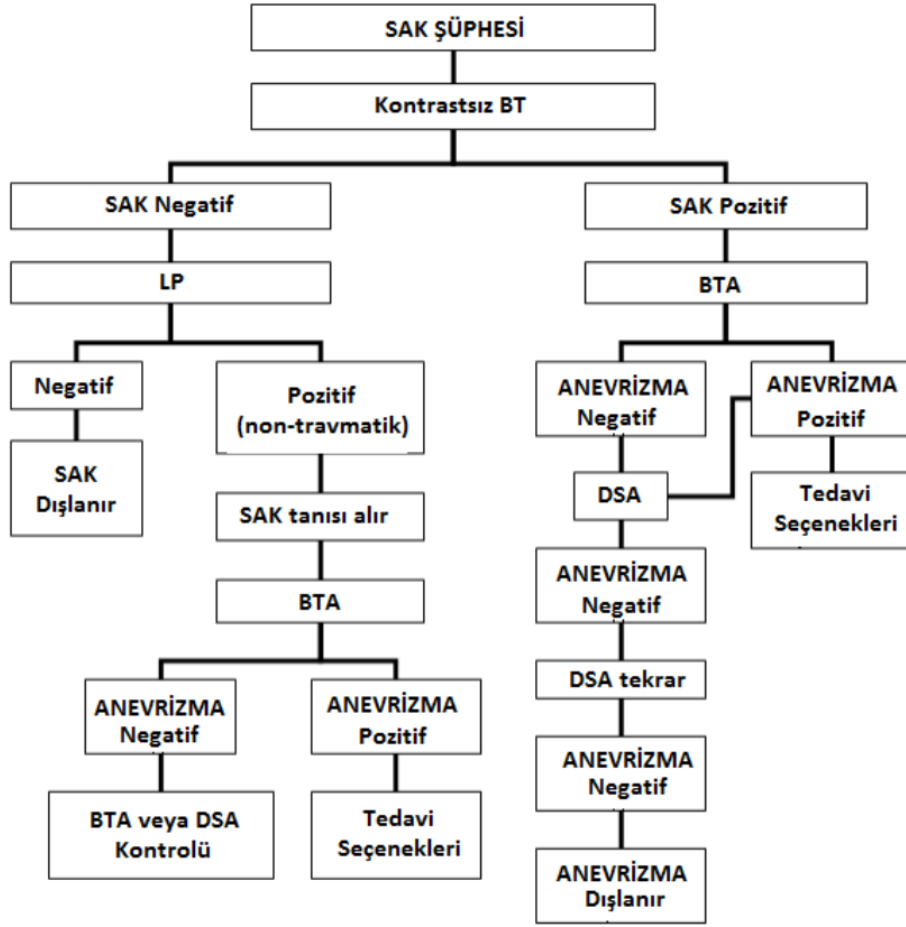
Klinik değerlendirmede SAK şüphesi taşıyan hastalarda tanıyı doğrulamak için görüntüleme yöntemleri ve yardımcı laboratuvar testleri yapılmalıdır.

Görüntüleme yöntemlerinden ilk olarak yapılması gereken kontrastsız BBT' dir (86). BBT ayrıca yeniden kanama, vazospazm ve hidrosefali gibi oluşabilecek komplikasyonların takibini sağlayabilmesi yönünden oldukça kullanışlı non invaziv bir yöntemdir (86, 87) (Resim 4). Kanama başlangıcından sonraki ilk 24 saatte yapılmış olan kontrastsız BBT'de mevcut SAK %92 oranında görülür (68, 88). İlk 6-12 saatte çekilmiş olan BBT'nin SAK için olan sensitivitesi neredeyse %100 iken takibeden zaman diliminde bu oran progressif olarak azalır (89, 90). Bu nedenle klinik olarak şüphe duyulan ve ilk çekilen BBT 'de SAK tespit edilemeyen hastalar için SAK mortalitesi ve morbiditesinin getirdiği klinik yükün ağırlığı da göz önünde bulundurularak hastalara herhangi bir kontrendike durum olmaması halinde tanıyı doğrulamak ya da ekarte etmek için LP yapılmalıdır (15, 91, 92). Yapılan LP sonucunda artmış intrakraniyal basınç olması, BOS'un hemorajik vasıflı olup renginin giderek açılmaması (travmatik LP'den ayırım) ya da ksantokromik yapıda olması etyolojiden bağımsız olarak SAK tanısı koydurur. Makroskobik kan yeniden kanama olmaksızın takip edilen SAK hastalarında yapılan LP 'de iki hafta, ksantokromik görünüm ise 4 hafta kadar görülebilir (93).



Resim 4. BBT' deki SAK görüntüsü

Kontrastsız BBT'nin yanında etiyolojinin de aydınlatılıp ayrıca tedavi planının da yapılabilmesine olanak sağlaması açısından BBT anjiografi ve MRG anjiografi 3-5 mm boyutlarındaki anevrizmaları tespit etmesi ve yüksek sensitivite oranına sahip olması açısından kullanılan non invaziv yöntemlerdir (94). Ancak vazospazm anında ve küçük boyuttaki anevrizmaları tespit edememesi nedeniyle bu non invaziv görüntülemelere alternatif olan altın standart görüntüleme yöntemi DSA'dır (15). DSA; birden fazla olan anevrizmaları, anevrizmaların boyutlarını, şekillerini, lokalizasyonlarını, AVM, tümör gibi ek oluşumların ayrımını yapmada klinisyene oldukça yardımcı olup tedavinin de yönetilmesi açısından SAK olgularında özel bir yere sahiptir (51). SAK tanı algoritması Şekil 1'de gösterilmiştir (40).



Şekil 1. SAK tanı algoritması

Görüntüleme ve BOS örneklemesinin yanında tanı ve tedavide yardımcı olması açısından SAK hastalarının tam kan sayımı, serum biyokimyasal tetkikleri (üre-kreatinin, glukoz, karaciğer fonksiyon testleri, elektrolitler), kan gazı, kardiyak markerlar, koagülasyon testleri, elektrokardiyografi (EKG) leri elde edilmelidir (95, 96).

Ortalama trombosit hacmi (MPV), trombosit fonksiyonlarının değerlendirilmesi için kullanılacak parametlerden biridir. MPV değerinin akut miyokard infarktüsü, diyabetes mellitus, ateroskleroz ve hipertansiyon gibi hastalıklarla olan ilişkisi net olarak bilinmektedir (97, 98). Hemorajik inme hastalarında MPV düzeylerinin nörolojik sonlanım hakkında fikir verebileceği yapılmış olan çalışmalarda belirtilmektedir (99). Hemorajik, enflamatuvar ve trombotik değişimlerle karakterize olan SAK hastaları için MPV değeri yol gösterici olabilir (100-103).

Eritrosit dağılım hacmi (RDW), tıpkı SAK gibi inflamatuvar ve trombotik gidişatla karakterize hastalıklarda mortalite ve kötü prognozun bir göstergesi olarak belirtilmiş ve SAK ile arasındaki ilişkiyi gösteren kısıtlı çalışmalar yapılmıştır (104-106).

SAK hastalarından bakılan nötrofil/lenfosit oranı (NLR)'nın da migren hastalarıyla karşılaştırmasının yapıldığı bir çalışmada da NLR 'nin SAK hastalarında anlamlı şekilde yüksek bulunduğu tespit edilmiştir (16).

Hastalardaki hipotalamik hasarlanmaya bağlı gelişen uygunsuz antidiüretik hormon salınımı sendromuna ya da serebal tuz kaybı durumuna da bağlı olarak gelişebilecek hiponatremi gibi elektrolit bozuklukları da olabilmektedir.

SAK sonrası hastalarda EKG ve kardiyak marker değişiklikleri kliniğin ciddiyetine de bağlı olarak görülebilmektedir (107, 108). ST segment depreyonu, QT intervalinde uzama, derin simetrik T dalga inversiyonları ve belirgin U dalgası en sık görülen EKG değişiklikleridir. ST segment değişikliğine eşlik eden bradikardi ve rölatif taşikardi artmış mortalite ile ilişkili bulunmuştur (109). Subendokardiyal dokunun iskemisini gösteren bu EKG bulgularına eşlik eden kardiyak marker yüksekliği de hastaların yaklaşık %20 sinde görülebilir (110).

2.8. SAK Klinik ve Radyolojik Derecelendirmesi

Hastalığın başvuru anındaki muayene ve/veya radyolojik bulguları göz önüne alınarak yapılmış olan, tedavinin planlanması ve prognozunun tayini için kullanılan bir dizi skorlama sistemi mevcuttur. SAK hastalarında öncelikle GKS tayini yapılmalıdır (tablo 1). Hunt-Hess (tablo 2) SAK için en yaygın kullanılan klinik skormalama sistemlerinden biridir (111, 112). World Federation of Neurological Surgeons (WFNS) (tablo 3) içeriğindeki GKS ve motor defisitinin şiddeti ile kullanışlı olan bir diğer klinik skorlama sistemidir (113). Fisher skorlaması (tablo 4) ise BBT'deki kanamaya göre vazospasm riskinin bir göstergesi olarak kabul edilmektedir (27). Ogilvy ve Carter evreleme sistemi (tablo 5) ise yaş, Hunt-Hess evresi, Fisher evresi ve anevrizmanın boyutu temeline dayanan bir sistem olup daha çok tedavinin şekillenmesinde kullanılır (114). Bunların haricinde Yaşargil, Botterel klinik skorlama sistemleri ile Claassen BT derecelendirme sistemi de kullanılabilmektedir.

Tablo 1. Glasgow Koma Skalası (GKS) (115)

GÖZLERİN AÇILMASI		SÖZEL YANIT		MOTOR YANIT	
Spontan	1	Oryante	1	Komutlara uyuyor	1
Sözel uyaran ile	2	Konfüze konuşma	2	Ağrıyı lokalize ediyor	2
Ağrılı uyaran ile	3	Uygunsuz kelimeler	3	Ağrıdan kaçmıyor	3
Hiçbiri	4	Anlamsız kelimeler	4	Anormal fleksiyon	4
		Hiçbiri	5	Anormal ekstansiyon	5
				Hiçbiri	6

Tablo 2. Hunt-Hess evreleme sistemi (115)

EVRE	NÖROLOJİK DURUM
1	Aseptomatik veya hafif baş ağrısı ve hafif ense sertliği
2	Şiddetli baş ağrısı, ense sertliği, kraniyal sinir paralizisi harici nörolojik defisit yok
3	Uykuya eğilimli, hafif derecede fokal nörolojik defisit var
4	Stupor, orta veya ağır hemiparezi
5	Koma, deserebre postür

Tablo 3. World Federation of Neurological Surgeons (WFNS) skoru (115)

EVRE	GKS SKORU	MOTOR DEFİSİT
1	15	YOK
2	13-14	YOK
3	13-14	VAR
4	7-12	VAR veya YOK
5	3-6	VAR veya YOK

Tablo 4. Fisher evreleme sistemi (115)

GRUP	BBT 'deki kanama görünümü
1	Kanama yok
2	<1 mm ince tabakalı, diffüz kanama
3	>1 mm kalın tabakalı, lokalize kanama
4	İntraserebral veya intraventriküler diffüz kanama

Tablo 5. Ogilvy ve Carter skorlama sistemi (115)

KRİTER	PUAN
≤ 50 yaş	0
< 50 yaş	1
Hunt-Hess evre 0-3 arasında olmak (koma olmaksızın)	0
Hunt-Hess evre 4-5 arasında olmak (koma ile birlikte)	1
Fisher evre 0-2 arasında olmak	0
Fisher evre 3-4 arasında olmak	1
≤ 10 mm anevrizma boyutu olması	0
< 10 mm anevrizma boyutu olması	1
≤ 25 mm dev posterior sirkülasyon anevrizması	1
Puan aralığı 0-5 arasında olup maksimum 5 puan alınır.	

Hastaların uzun dönem prognoz tayini için ise tüm nörolojik hastalıklarda kullanılabilen Glasgow Outcome Scale (GOS) (tablo 6) kullanılabilir (116).

Tablo 6. Glasgow Outcome Score (GOS)

Skor	Tanımlama
1	Ölüm
2	Persistent vejetatif durum
3	Ciddi sakatlık
4	İlımlı sakatlık
5	Tam iyilik hali

2.9. SAK Tedavisi

Yapılan klinik değerlendirme sonucunda SAK tanısı koyulan hasta için hemen hava yolu açıklığından, solunumun ve kan dolaşımının güvenliğinden emin olunmalıdır (117). Hastalar duyuşal ve duygusal uyaran faktörlerin az olduğu içerisinde tecrübeli sağlık personellerinin (nörovasküler cerrah, endovasküler uzman) hizmet verdiği hastanelerin yoğun bakım ünitelerinde ya da kendilerine ait özel odalarda hemodinamik ve nörolojik açıdan yakın olarak takip edilmelidirler (118). Bilinç değerlendirmesi için GKS kullanılır ve GKS ≤ 8 olan, kafa içi basıncı artmış, ağır sedasyon veya paralizasyon ihtiyacı olan, solunumsal ve dolaşımşal yetmezliği olan hastalar entübe edilmelidirler (15).

Sürekli medikal tedavi, cerrahi tedavi ve endovasküler tedavi anevrizmal SAK hastaları için uygulanan tedavideki ana başlıklardır.

SAK hastaları için mutlak suretle sürekli yatak istirahati önerilir. Bu nedenle hastalar için derin ven trombozu (DVT) açısından profilaksi için anevrizma tedavisinin öncesinde varis çorapları kullanılmalı, anevrizma tedavisinin sonrasında ise unfraksiyone heparin subkutan olarak 3x5000 ünite dozunda yapılmalıdır (119). Yatağın baş bölümü 30 derece eğimde tutulmalı ve hasta ihtiyaçlarını yatağında gidermelidir. Bilinç düzeyi kötü olan hastalar için üriner sistem foley katateri kullanılabilir. Oral olarak beslenebilen hastaların gıdalarının kabızlık yapmamasına önem verilmelidir. Stres ülserleri profilaksisi için hastalara proton pompa inhibitörleri verilmelidir. Olası yatak yaraları açısından ayrıca dikkatli olunmalıdır.

Hastaların kan basıncı kontrolü oldukça önemlidir. Kan basıncının ani şekilde düşürülmesi yeniden kanama ihtimalini azaltmasının yanında serebral perfüzyonu bozabileceğinden intrakraniyal enfarkt riskini de arttırmaktadır (120). Tansiyon sınırı hakkında optimal bir değer söz konusu olmamakla birlikte oralama arter basıncının 70-130 mmHg arasında, sistolik kan basıncının da <160 mmHg olması önerilmektedir (15). Kan basıncı kontrolü için vazodilatasyon yapıp serbral kan akımını arttıran nitroprussid ve nitrogliserin kullanılmamalı, labetalol, nikardipin, enalapril tercih edilmelidir. Hemodinamik dalgalanmaların önüne geçebilmesi açısından da analjezik tedavi olarak morfin kullanılabilir.

Hastaların intravenöz hidrasyonu izotonik solüsyonlarla yapılmalı, hastalar övolemik tutulmalı ve elektrolit imbalansı açısından değerlendirilmelidirler. SAK hastalarının takibinde karşılaşılan hiperglisemi, ateş, renal yetmezlik, anemi gibi durumlar kötü sonlanım ölçütü olarak görülmektedir (121, 122).

Anevrizmal SAK'ın ciddi komplikasyonlarından biri olan vazospazmın ve gecikmiş serebral iskeminin önüne geçebilmek için hastalara ilk 4 gün içerisinde oral ya da nazogastrik tüpten 6X60 mg dozunda nimodipin (dihidropiridin türevi kalsiyum kanal blokörü) verilmelidir (123, 124).

Antikoagülan kullanan ve SAK kliniği ile karşımıza gelen hastalarda bu antikoagülan etkiler vitamin K, taze donmuş plazma ve faktör konsantreleri verilerek geri çevrilebilir (125, 126).

SAK'a bağlı izlenen beyin ödemi çoğunlukla iskemiye bağlı olmakla birlikte, kan beyin bariyerindeki geçirgenlik değişkenliğinin de vazojenik ödem oluşumunu artırarak intrakraniyal basınç artışına katkıda bulunduğu düşünülmektedir (127). İntrakraniyal basıncın arttığı durumlarda hastalara hipertonik sıvılar ve diüretik tedavisi verilebilir. Uygun hastalara

ventrikülostomi ya da dekompressif kraniyektomi yapılabilir (128, 129). Beyin ödemi gelişmiş hastalarda da proton pompa inhibitörü ile kombine olarak intravenöz deksametazon tedavisi verilir.

SAK hastalarında proflaktik olarak antiepileptik ilaç kullanımı hala tartışılan bir konudur (130). Fenitoinin antiepileptik olarak en sık kullanılan ilaç olmasının yanında yapılan geniş çaplı vaka serilerinde nörolojik ve kognitif açıdan SAK hastalarında kötü sonlanıma neden olduğu da görülmüştür (131).

Antifibrinolitik ajanların (traneksamik asit, aminokaproik asit) SAK hastalarında kesinleşmiş bir kullanımı olmamasına rağmen anevrizmanın cerrahi ya da endovasküler tedavisinin ertelenmesi halinde verilebileceği söylenmiştir (15). Hemostatik ajanlardan biri olan trombin inhibitörü Argatroban'ın SAK hastalarında kullanılabilirliği için halen çalışmalar yapılmaktadır (132).

Yapılan sürekli medikal tedavinin yanında anevrizmal SAK'ın asıl tedavisi anevrizmanın cerrahi klipslenmesi ya da son dönemlerde giderek artan şekilde yapılan endovasküler coil embolizasyonudur (133). Tedavi yöntemi hastanın yaşına, eşlik eden hastalıklarına, anevrizmanın yapısına, sayısına ve çevre anatomik yapılarla olan ilişkisine göre değişmektedir (134). Anevrizmaya yönelik tedavinin zamanlaması halen tartışma konusu iken hangi yöntem seçilirse seçilsin (cerrahi/endovasküler) WFNS skoru düşük (grade 1-3) olan olgular yeniden kanama ve vazospazm komplikasyonlarının önüne geçilebilmesi amacıyla mümkün olan en erken dönemde tedavi edilmelidirler (134). WFNS skoru 4-5 olan olgularda ise girişim, yoğun destek tedavisi sonrası hastanın durumu düzeline dek ertelenebilir (135).

2.10. SAK Komplikasyonları

Yeniden kanama; SAK hastaları için %70'lik bir mortalite oranıyla en önemli komplikasyonlardan ve kötü sonlanım kriterlerinden biridir (136). Anevrizmal SAK hastasında yeniden kanama %8-23 oranında beklenirken bu durum en sık SAK sonrasındaki ilk 24 saat içindedir ki ilk 6 saat bu hastalar için oldukça kritiktir (137-139). Yeniden kanamanın önüne geçebilmenin temel şartı anevrizmanın gerek cerrahi gerekse de endovasküler yolla kapatılmasıdır.

Vazospazm ve gecikmiş serebral iskemi; SAK hastalarının bilinç değişikliğini ve yeni gelişen lateralize nörolojik bulgularının olması ile düşünülmelidir. Ancak yine de başvurudaki

kliniği kötü olan hastalarda bu durum farkedilemeyebilir (140). Gecikmiş serebral iskeminin en sık nedeni vazospazm olarak gösterilmektedir ve anevrizmal SAK hastalarının neredeyse %20-30 'unda meydana gelmektedir (141, 142). Vazospazm genellikle SAK'dan sonraki 3. günden önce olmaz ve en yüksek ihtimalle de 7-8. Günlerde meydana gelir (143). Kanamanın ciddiyeti, kanamanın büyük intraserebral damarlara yakınlığı, <50 yaş olmak, hiperglisemi, statin ve serotonin geri alım inhibitörü kullanımı vazospazm için risk faktörü olarak gösterilmektedir (144-147). Nimodipin bu komplikasyon için SAK hastalarında kullanılan profiltik bir ajandır.

Hidrosefali; SAK hastalarının %15'inde BBT taramalarında görülmekle birlikte semptomatik olan hastaların ise neredeyse %40'ında gözlemlenmektedir (148). Başvuru anındaki GKS düşüklüğü, intraventriküler kanama, posterior sirkülasyon anevrizmasından kanama, ileri yaş, hiponatremi ve antifibrinolitik ajanlarla tedavi hidrosefali olasılığını arttırmaktadır. Akut hidrosefali durumlarının yarısında ilk 24 saat içerisinde spontan iyileşme olurken bir çoğu da şant bağımlı halde kronik hidrosefali tablosuna ilerler (15, 149).

İntrakraniyal basınç artışı; kanama miktarına, iskemiyeye ve akut hidrosefali gelişimine bağılı olarak ortaya çıkan ve SAK hastalarının yarısından fazlasında görülen bir klinik komplikasyondur (150, 151).

Nöbet; SAK sonrası akut dönemde %6-18 oranında görülürken, bu durum kötü prognostik bir gösterge olup, takibeden dönemde de epilepsi gelişimi için bağımsız bir risk faktörüdür (15, 73, 151).

Kardiyak anomaliler; SAK hastalarında kanamanın şiddetine de bağılı olarak EKG değişiklikleri, kalp kası duvar hareket kusurları ve troponin yükselmesi şeklinde kendini gösterebilmektedir (108).

2.11. Glial Fibriler Asidik Protein (GFAP)

SAK hastalarının 30 günlük mortalite oranları %45 tir ve sağ kalanların da neredeyse yarısında kalıcı beyin hasarı oluşur (152). Bu nedenle son dönemlerde SAK tanı ve prognoz tayini için yeni biyomarkırların olduğu çeşitli çalışmalara verilen önem artmaktadır.

Son güncel çalışmalarda GFAP ve onun yıkım ürünleri (GFAP breakdown products) GFAP-BDP akut travmatik beyin hasarında çalışılmıştır. Rutin olarak periferik kan dolaşımında bulunmayan GFAP, neredeyse sadece astrositler tarafından serbestlenen, nöronal bir yaralanma ile astrosit iskeletinin parçalanması üzerine açığa çıkan bir ara filament

proteinidir. Travmatik beyin hasarında sağlıklı kontrol gruplarına kıyasla GFAP seviyesinin BOS ve kanda arttığı saptanmıştır (18).

Bu bağlamda GFAP seviyelerinin beyin hasarında spesifik bir gösterge olduğuna dair kanıtlar elde edilmiştir (2). Kandaki GFAP düzeylerinin beyin hasarı sonrasındaki bir saat içinde arttığı ve uzun süre yüksek kalabildiğini bildiren bir çalışma yapılmıştır (19, 20).



3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Araştırma prospektif, zaman sınırlamalı bir klinik vaka kontrol çalışması olarak planlandı. Çalışmaya Karadeniz Teknik Üniversitesi (KTÜ) Tıp Fakültesi Hastanesi Etik Kurul Başkanlıklarından etik kurul onayı alındıktan sonraki 12 aylık (Haziran 2016-Haziran 2017) dönemde KTÜ Tıp Fakültesi Acil Servisine gelen, şikâyeti ve belirtileri ile SAK şüphesi olan hastaların alınması planlandı.

Çalışmanın hedefine ulaşması için 50 hastanın kabulü hedeflendi. SAK şüphesi olan tüm hastalar çalışmaya dahil edilmeye aday hasta grubunu oluşturdu. Aynı şekilde 50 kontrol grubu katılımcısının çalışmaya dahil edilmesi planlandı. Çalışmaya alınacak hastalardan ve/veya yakınlarından alınan aydınlatılmış onamları alındıktan sonra bu vakaların acil servis doktorları tarafından doldurulacak çalışma formu ile kayıt altına alınması planlandı.

Kliniğe uygun olarak yapılan değerlendirme sonunda kontrastsız BBT, LP gibi tetkiklerle SAK tanısı konulmuş hastalardan çalışma amacıyla alınan serum ve BOS örneklerinden bakılacak GFAP seviyelerinin kontrol grubuyla karşılaştırılarak, doğru tanıya götürmedeki ve prognoz tayinindeki rollerinin belirlenip tanısal değerlerinin karşılaştırılması hedeflendi.

Çalışmada izlenecek yol aşağıda anlatılmıştır.

3.1. Çalışma grubunun oluşturulması

18 yaş ve üzeri, acil servise başvuran, SAK şüphesi bulunan ve onamı alınan tüm hastaların çalışmaya dahil edilmesi planlandı. 18 yaşından küçük olan, travma maruziyeti olan, bilinen intrakraniyal yer kaplayıcı lezyonu olan, tomografi çekiminin kontrendike olduğu hastalar ayrıca çalışma süresi sonunda takipten çıkmış veya verilerinde eksiklikler saptanan hastaların da çalışma dışında tutulması hedeflendi.

3.2. Çalışma grubunun kayıt altına alınması

Çalışmaya dahil edilecek hastaların demografik özellikleri, iletişim bilgileri, semptom, özgeçmiş, fizik muayene, EKG bulguları, GKS, Hunt-Hess skorlaması, GKS ile kombine edilmiş World Federation of Neurological Surgeons (WFNS) subaraknoid hemoraji skorlaması, BBT bulguları ve buna göre karar verilmiş Fisher Evreleme Skoru, modifiye

Rankın skalası ve daha çok tedavinin şekillenmesinde planlanan Ogilvy-Carter skorlama sistemi, LP kontrendike değil ve yapılabilirse alınan BOS'un basıncı ve vasfı, BBT Anjiyografi, yapılmışsa beyin MRG anjiyografi ve DSA kayıtları gibi klinik ve demografik özellikleri oluşturulan çalışma formu ile kayıt altına alınması planlandı. Hastaların klinik sonlanım ölçütlerinin 6 aylık zaman içinde bakılan Glasgow Outcome Skoru (GOS)'na göre belirlenmesi öngörüldü.

3.3. Biyolojik örneklerin elde edilmesi

Hasta ve kontrol grubunu oluşturan bireylerden onam formu eşliğinde seperatör jelli biyokimya tüplerine kan ve BOS örnekleri alındı. Alınan kan örnekleri, oda sıcaklığında 20 dakika bekletilerek pıhtılaşmaları sağlandı. Sonrasında tüpler 1800×g'de 10 dakika santrifüjlendi. Santrifüj sonrası seperatör jelin üst tarafındaki serum ve BOS kısımları dikkatlice kapaklı küçük tüplere aktarıldı ve çalışılincaya kadar -80°C'de saklandı.

3.4. Kontrol Grubunun oluşturulması

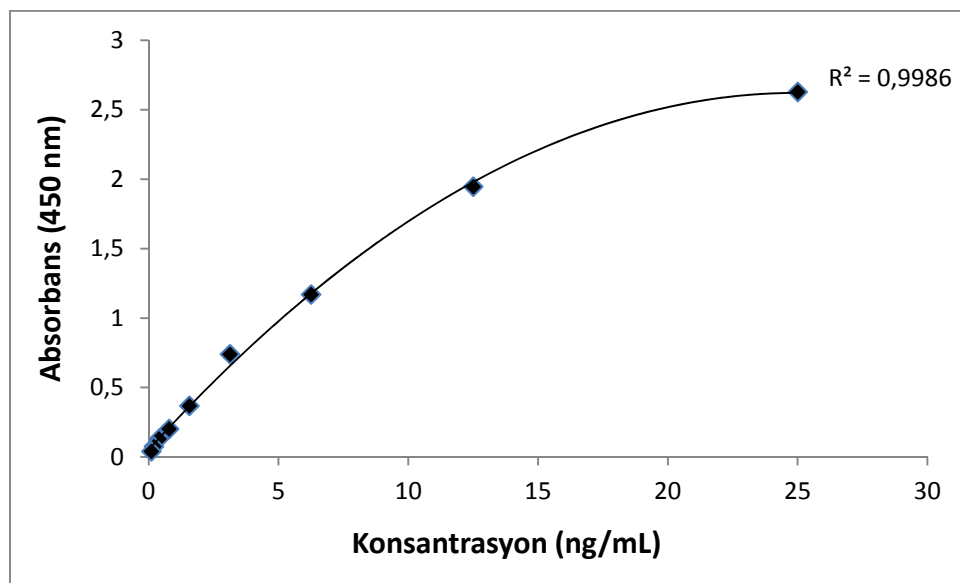
Klinik olarak SAK şüphesi olup BBT'si normal olan ve onamı alındıktan sonra LP yapılan ve SAK tanısı dışlanan serum ve BOS örnekleri alınmış hastaların kontrol grubunu oluşturması planlandı.

3.5. GFAP düzeylerinin belirlenmesi

Serum ve BOS örneklerindeki GFAP seviyeleri, üretici firmanın tavsiyeleri doğrultusunda enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kit (Biovendor, Katalog No: RD192072200R, Brno, Çekya) kullanılarak belirlendi. Bunun için sırasıyla aşağıdaki işlemler gerçekleştirildi:

- -80°C'de muhafaza edilen numuneler oda sıcaklığına getirildi. Çözülen örnekler vorteksenerek homojen hale getirildi.
- GFAP standartları kit prosedürlerine uygun şekilde hazırlandı ve hem örneklerden hem de standartlardan her bir kuyucuğa 100'er µL olacak şekilde ilaveler yapıldı.
- Sonrasında pleyt, folyo ile kapatılarak 25°C'de çalkalayıcıda 120 dakika inkübasyona bırakıldı.
- Süre sonunda pleyt yıkama tamponu ile pleyt yıkayıcısı kullanılarak 3 kez yıkandı. Kuyucuklarda kalan artık yıkama tamponu iyice uzaklaştırıldı.
- Her bir kuyucuğa 100'er µL biotin ile işaretli antikor çözeltisi ilave edildi.

- Sonrasında pleyt, folyo ile kapatılarak 25°C’de çalkalayıcıda 60 dakika inkübasyona bırakıldı.
- Süre sonunda pleyt yıkama tamponu ile pleyt yıkayıcısı kullanılarak 3 kez yıkandı. Kuyucuklarda kalan artık yıkama tamponu iyice uzaklaştırıldı.
- Her bir kuyucuğa 100’er µL konjugat çözeltisi ilave edildi.
- Pleyt, tekrar folyo ile kapatılarak 25°C’de çalkalayıcıda 60 dakika inkübasyona bırakıldı.
- İnkübasyon sonrasında pleyt, yıkama tamponu ile pleyt yıkayıcısı kullanılarak 3 kez yıkandı. Kuyucuklarda kalan artık yıkama tamponu iyice uzaklaştırıldı.
- Her bir kuyucuğa renklendirme için substrat çözeltisinden 100’er µL eklendi ve 25°C’de çalkalayıcıda, karanlıkta 15 dakika inkübasyona bırakıldı.
- Referans dalga boyu olan 620 nm’deki ölçüm sonucunda, en yüksek standardın optik yoğunluğunun 0.95’e ulaşmasıyla birlikte her bir kuyucuğa 100’er µL renklenmeyi durdurma çözeltisi eklendi.
- Örnek ve standart absorbanları mikropleyt okuyucu spektrofotometrede (Versamax, Molecular Devices, California, USA) 450 nm dalga boyunda okundu.
- Standart konsantrasyonlarına karşı elde edilen absorban değerleri kullanılarak standart eğri oluşturuldu (Şekil 1). Örneklerdeki GFAP seviyeleri bu standart eğri kullanılarak hesaplandı ve sonuçlar ng/mL cinsinden verildi.
- Serum ve BOS örnekleri için gün içi varyasyon katsayısı (% CV) değerleri sırasıyla 6.02 ve 6.95 olarak bulundu.



Şekil 2. GFAP ölçümünde kullanılan standart grafiği

3.6. Verilerin analizi

Çalışmanın sonucunda elde edilen verilerin Exel programına kaydı ve istatistiksel hesaplamaların SPSS 23.0 ve MedCalc programları ile yapılması planlandı. İstatistiksel değerlendirme yapılırken verilerin normal dağılıma uygunluğunun Kolmogorow smirnow testi ile değerlendirilmesi planlandı. Normal dağılım gösteren numerik verilerin mean, %95CI; normal dağılım göstermeyen numerik değişkenlerin ise median, %95CI şeklinde sunulması; kategorik değişkenlerin ise n ve % ile ifade edilmesi planlandı. İstatistiksel analizler yapılırken kanamanın ciddiyetini gösteren skorlar WFNS, Fisher skorunun (WFNS 1-2 ve Fisher 1-2 hafifi-orta; WFNS 3-5 ve Fisher 3-4, şiddetli olarak) dikotomize edilemesi; sağ kalım ve nörolojik durumun göstergesi olan GOS skorunun dikotomize edilmesi (GOS skoru 4-5 iyi prognozlu; GOS 1 -3 kötü prognozlu olarak) planlandı. İkili grup karşılaştırmalarında normal dağılıma uyan numerik verilerin karşılaştırılmasında student t testi, normal dağılıma uymayan numerik verilerin karşılaştırılmasında MannWhitney U testi, kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında KiKare testi kullanılması planlandı. P değerinin 0.05 altında olması anlamlı olarak değerlendirilecektir. GFAP düzeyleri monitörize edilerek iyi ve kötü prognozlu hastaların tespitindeki değeri ROC analizi ile değerlendirilecektir.

4. BULGULAR

Çalışma için belirlenen tarihler arasında klinik semptom ve bulgular varlığında toplam 126 SAK şüpheli hasta değerlendirildi ve hastalara BBT görüntülemesi yapıldı. Bu görüntüleme sonucunda 79 hastaya SAK tanısı konuldu, 47 hastada ise SAK saptanmadı.

SAK tanılı hastaların 6 tanesi çeşitli nedenlerle çalışma dışı bırakıldı. Kalan 73 SAK hastası çalışma grubunu oluşturdu. Bu hastalardan da onamları alınan 41 kişiye LP yapıldı.

BBT ile SAK tanısı konulamayan 47 hastanın 9 tanesi de çeşitli nedenlerle çalışma dışı bırakıldı ve böylece BBT tarafından SAK tespit edilemeyen 38 hasta çalışmanın kontrol grubunu oluşturdu.

BBT sonuçlarına göre SAK tanısı almayan 38 hastanın hepsine LP yapıldı ve hiçbir hastaya LP sonucu ile SAK tanısı konulmadı. Çalışma akışı **Şekil 3**'de gösterildi.

Çalışmaya dahil edilen ve SAK (+) olarak değerlendirilen çalışma grubu ve SAK (-) olarak değerlendirilen kontrol gruplarına ait genel karakteristik özellikler **Tablo 7**'de gösterildi.

Başvuru anında bakılan GKS düzeyleri açısından SAK (+) ve SAK (-) hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiş olsa da, SAK grubunda başvuru anında daha düşük GKS puanına sahip olan hasta sayısı fazlaydı (**Tablo 8**).

Hastaların sağ kalım ve taburculuktan sonraki nörolojik durumu yansıtması açısından GOS ve modifiye Rankin skalası (MRS) skorları değerlendirildi. SAK hastalarının klinik sonlanımlarının SAK olmayanlara göre anlamlı derecede daha kötü olduğu görüldü. (**Tablo 8**).

SAK hastalarının klinik ve tomografik bulgularına göre yapılan ciddiye skorlamalarına ait bilgiler **Tablo 9**'da sunuldu.

Beyin BT ile SAK tanısı konulmuş hastaların varsa mevcut anevrizmalarının lokalizasyonları hastalara yapılan BBT anjiyografi ve/veya MRG anjiyografi ve/veya DSA görüntüleme yöntemleriyle belirlendi. 73 SAK hastasının 70 tanesine bu üç görüntüleme yönteminden en az biri yapıldı. Bu görüntüleme yöntemlerinden hiçbirisinin yapılamadığı ve

anevrizmanın olup olmadığı ile varsa anevrizma lokalizasyonunun belirlenemediği 3 hasta vardı. SAK hastalarının anevrizma lokalizasyonları **Tablo 10** 'da sunulmuştur.

Çalışma gruplarına ait başvuru anında bakılan kan GFAP düzeyleri ve gruplara göre karşılaştırması **Tablo 11**; LP yapılan hastalarda BOS'da ölçülen GFAP düzeyleri ve gruplara göre karşılaştırması **Tablo 12**'de sunuldu.

Bu sonuçlara göre, başvuru anında bakılan kan GFAP düzeylerinin SAK hastalarını ayırt etmedeki değeri yetersiz iken, BOS'da bakılan GFAP düzeyleri SAK şüpheli hastalarda SAK tanısı koyulmasında yararlı olabilir.

Çalışmamızın kontrol grubundaki 38 SAK olmayan hasta yapılan LP ve diğer değerlendirmeler sonucunda farklı tanılar aldılar. Bu tanılar **Tablo 13**'de gösterildi.

Kontrol grubunu oluşturulan 38 hasta daha ileri inceleme için "SSS enfeksiyonu" (n=16) ve "diğer hastalıklar" olarak (n=22) iki subgruba ayrıldı. Ek olarak SAK hastaları da analiz edilerek bu 3 grubun kan ve BOS GFAP düzeyleri karşılaştırıldı (**Tablo 14 ve 15**).

Bu sonuçlara göre SAK tanılı hastaların, diğer nedenlerle SAK şüphesi olan hastalara göre anlamlı derecede yüksek BOS GFAP düzeylerine sahip olduğu tespit edildi. Yine SSS enfeksiyonu grubu hastalarının diğer nedenlerle SAK şüphesi olan hasta grubundakilere göre anlamlı derecede yüksek BOS GFAP düzeylerine sahip olduğu tespit edildi. SAK hastaları ve SSS enfeksiyonu grubundaki hastalar ise BOS GFAP düzeyleri açısından birbirinden farklıydı. Kan GFAP düzeyleri ise her üç grupta da birbirinden farklıydı.

Çalışmamızda ek olarak SAK hastaları sağ kalım ve taburculuktaki nörolojik durumları açısından GOS ile değerlendirildi. SAK tanılı 73 hastanın 37'sinin hayatını kaybettiği, 36'sının yaşadığı tespit edildi ve mortalite oranı da %50.7 olarak saptandı. Mortalite ile kan ve BOS GFAP düzeyleri arasındaki ilişki incelendi ve sonuçlar **Tablo 16** ve **Tablo 17**'de sunuldu.

Bu sonuçlar ile çalışmada incelenen SAK tanılı hastaların kan GFAP değerlerinin mortalite ile ilişkili olduğu görüldü. BOS GFAP değerlerinin ise mortalite ile ilişkili olmadığı tespit edildi.

Klinik seyirlerine göre çalışma grubundaki hastalar incelenirken SAK hastaları GOS düzeylerine göre GOS değeri 1 ve 2 olanlar 'Kötü Klinik Seyirli', GOS değeri 3,4 ve 5 düzeyinde olanlar ise 'İyi Klinik Seyirli' olarak subgruplara ayrıldı. Kan ve BOS GFAP

düzeylerinin klinik seyri öngörmedeki değeri incelendi ve sonuçlar **Tablo 18**'de ve **Tablo 19**'de sunuldu.

Bu sonuçlar ile SAK hastalarının kan GFAP seviyelerinin kötü klinik sonlanımı olan hastalarda anlamlı seviyede daha yüksek olduğu tespit edildi. BOS GFAP seviyelerinin ise klinik sonlanımla ilişkisiz olduğu tespit edildi.

Çalışmamızdaki SAK hastaları ayrıca ileri inceleme açısından Fisher Skalasına göre iki subgruba ayrılarak kan ve BOS GFAP düzeylerinin tomografik SAK ciddiyeti ile ilişkisi incelendi. BBT görüntülerine göre Fisher skoru 1 ve 2 olanlar "yaygın olmayan SAK"; Fisher skoru 3 ve 4 olanlar " yaygın SAK" olarak gruplandırıldı ve karşılaştırmalar **Tablo 20** ve **Tablo 21**'de sunuldu.

Bu sonuçlar ile SAK hastalarında radyolojik olarak kanamanın yaygınlığını göstermesi açısından kan GFAP seviyelerinin anlamlı olarak yüksek olduğu tespit edildi. BOS GFAP seviyeleri ise kanamanın yaygınlığını gösteren bir parametre olarak görülmedi.

Çalışmamızda ayrıca SAK hasta grubu klinik ciddiyet ve morbidite açısından önem arz eden skorlarından biri olan WFNS evrelerine göre de subgruplara ayrıldı. WFNS Grade 1 ve 2 kliniğindeki hastalar; 'Motor Defisit Olmayan Grup' olarak belirlenirken WFNS Grade 3,4 ve 5 kliniğindeki hastalar ise 'Motor Defisit Olan Grup' olarak belirlendi ve kan ve BOS GFAP düzeyleri **Tablo 22**'de ve **Tablo 23**'de gösterildi.

Bu sonuçlar ile SAK hastalarının kan GFAP seviyelerinin yüksekliği klinik ciddiyet skoru olan WFNS skoru ile ilişkili bulundu. BOS GFAP seviyeleri ise WFNS skoru için klinik ciddiyeti gösteren bir parametre olarak görülmedi.

Çalışmamızda ayrıca SAK hastalarına yapılan tedavi modaliteleri incelendi. Buna göre hastalara cerrahi, endovasküler ve herhangi bir girişimsel işlemin yapılmadığı konservatif tedavi rejimlerinden herhangi biri yapıldı. Bütün SAK hastalarına bu tedavilerden en az biri uygulandı. Bu tedavilere göre hayatını kaybeden hastaların sayıları **Tablo 24**'de sunuldu.

Buna göre konservatif tedavi alan SAK hastaların mortalite oranlarının hem endovasküler tedavi hem de cerrahi tedavi alan SAK hastalarına göre anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü. Endovasküler ve cerrahi tedavi alan SAK hastalarının ise mortalite oranları birbirine benzerdi.

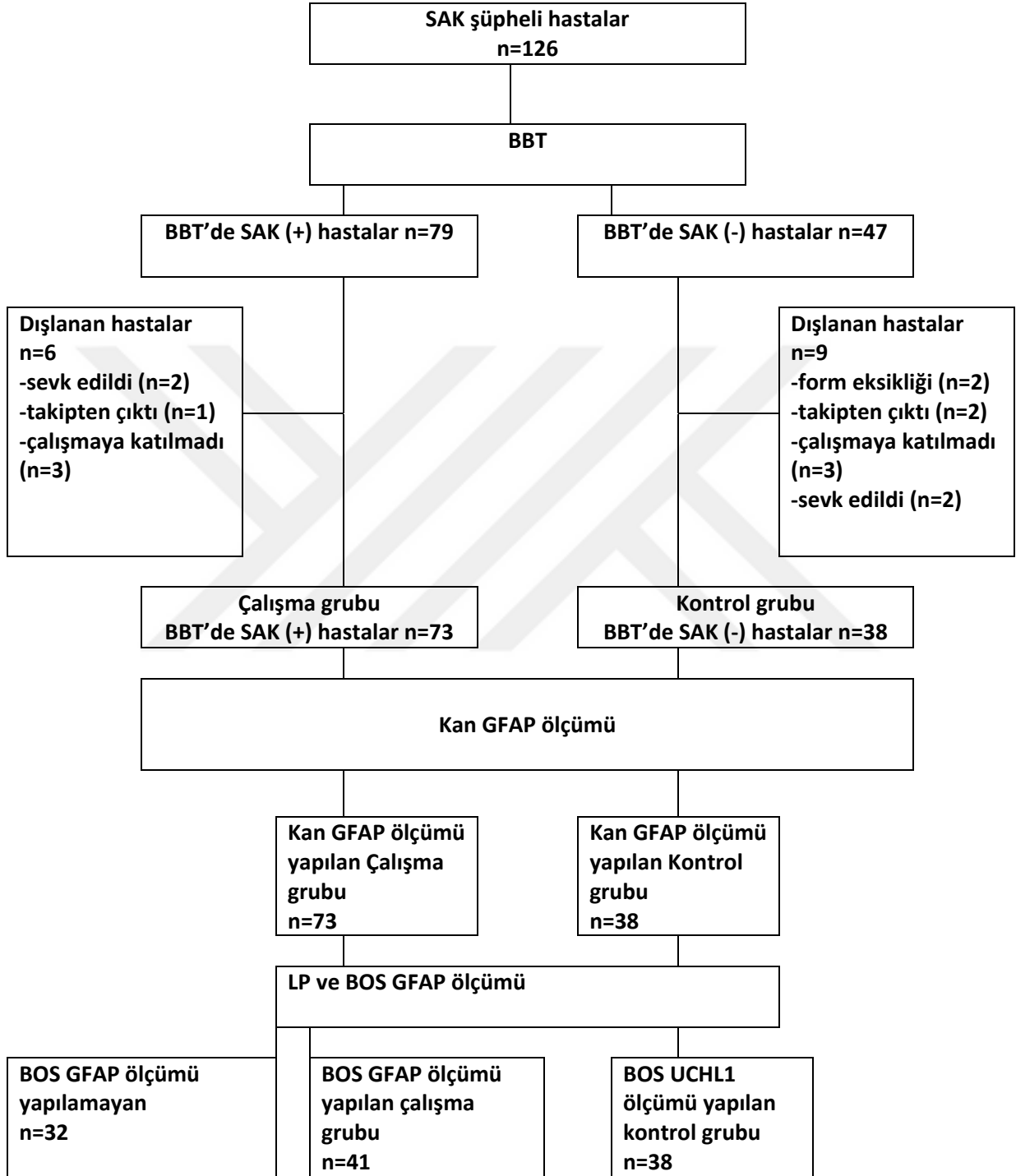
SAK hastalarının aldıkları tedaviler ile GKS skorları karşılaştırıldı. Elde edilen veriler **Tablo 25'**de sunuldu.

Bu sonuçlar ile konservatif tedavi alan SAK hastalarının GKS ortalamalarının hem endovasküler tedavi hem de cerrahi tedavi alan SAK hastalarına göre anlamlı derecede düşük olduğu tespit edildi. Endovasküler ve cerrahi tedavi alan SAK hastalarının ise GKS ortalamaları yüksekti ve birbirlerine benzerdi.

Çalışmamızda SAK hastalarında klinik takip sürecinde gelişen komplikasyonları **Tablo 26'**da ve bu komplikasyonların geliştiği hastaların ölüm ve yaşam oranlarının karşılaştırılması da **Tablo 27'**de sunuldu. Bu sonuçlara göre komplikasyon gelişen SAK hastaların ölüm oranları herhangi bir komplikasyon gelişmeyen hastalara göre anlamlı derecede yüksekti.

Çalışma grubunda yer alan SAK tanılı hastaların Kan ve BOS GFAP düzeyleri ile hastaların klinik ve radyolojik skorlamalar arasındaki korelasyon sonuçları **Tablo 28'**de verildi. Buna göre kan GFAP parametresinin GKS ile zayıf olarak negatif korelasyon gösterdiği, WFNS, Hunt-Hess ve Ogilvy-Carter skorlama sistemleriyle de zayıf olarak korelasyon gösterdiği tespit edildi.

Şekil 3. Hasta Akış Şeması



Tablo 7. Çalışma dahilindeki hastaların genel karakteristik özellikleri

	Çalışma grubu SAK (+) hastalar n=73	Kontrol grubu SAK (-) hastalar n=38	p
Yaş; median (%25-75)	56 (49-63,5)	66 (42,5-80,5)	0,189
Cinsiyet			
Erkek n (%)	44 (60,3)	19 (50)	
Kadın n (%)	29 (39,7)	19 (50)	0,404
Vital bulgular			
SKB, median (%25-75)	150	130	0,001
DKB, median (%25-75)	90	84	0,067
Nabız, median (%25-75)	80	88,5	0,009
Sol.Sayı, median (%25-75)	18	20	0,051
Ateş, median (%25-75)	36,7	36,9	0,128
GKP, median (%25-75)	14 (6.0-15.0)	14 (13.0-15.0)	0,598
Semptom ve bulgular (n,%)			
Baş ağrısı	62 (84,9)	25 (65,8)	0,037
Baş Dönmesi	12 (16,4)	2 (%5,3)	0,133
Bulantı-Kusma	42 (57,5)	18 (%47,4)	0,413
Orbital Ağrı	3 (4,1)	1 (%2,6)	1
Çift Görme	1 (1,4)	4 (%10,5)	0,046
Görme Kaybı	1 (1,4)	1 (%2,6)	1
Bilinç Değişikliği	33 (45,2)	27 (%73,7)	0,008
Nöbet	5 (6,8)	2 (%5,3)	1
Senkop	33 (45,2)	0 (%0)	<0,001
Fokal Nörolojik Defisit	8 (11)	4 (%10,5)	1
Özgeçmiş (n,%)			
Hipertansiyon	44 (60,3)	21 (%55,3)	0,760
Koronar Arter Hastalığı	4 (5,5)	3 (%7,9)	0,689
Hiperlipidemi	5 (6,8)	0 (%0)	0,163
Diyabetes Mellitus	8 (11)	9 (%23,7)	0,137
Sigara	18 (24,7)	6 (%15,8)	0,404
Alkol	2 (2,7)	0 (%0)	0,546
Menopoz	23 (31,5)	14 (%36,8)	0,672
Geçirilmiş SVO	6 (8,2)	3 (%7,9)	1

Tablo 8. Çalışmadaki Hastaların GKS, GOS ve MRS skorları dağılımı

	Çalışma grubu SAK (+) hastalar n=73	Kontrol grubu SAK (-) hastalar n=38	p
GKS, median (%25-75)	14 (6.0-15.0)	14 (13.0-15.0)	0.598
3 Puan n, (%)	12 (16.4)	-	
4 Puan n, (%)	5 (6.8)	1 (2.6)	
5 Puan n, (%)	1 (1.4)	-	
6 Puan n, (%)	-	-	
7 Puan n, (%)	1 (1.4)	-	
8 Puan n, (%)	2 (2.7)	1 (2.6)	
9 Puan n, (%)	2 (2.7)	-	
10 Puan n, (%)	1 (1.4)	1 (2.6)	
11 Puan n, (%)	1 (1.4)	-	
12 Puan n, (%)	3 (4.1)	4 (10.5)	
13 Puan n, (%)	3 (4.1)	8 (21.9)	
14 Puan n, (%)	9 (12.3)	11 (28.9)	
15 Puan n, (%)	33 (45.2)	12 (31.6)	
GOS, median (%25-75)	1 (1-5)	5 (4-5)	0.001
1 puan n, (%)	37 (50.7)	7 (18.4)	
2 puan n, (%)	-	-	
3 puan n, (%)	1 (1.4)	-	
4 puan n, (%)	7 (9.6)	4 (10.5)	
5 puan n, (%)	28 (38.4)	27 (71,1)	
MRS, median (%25-75)	6 (1-6)	1 (0.0-2.25)	0.006
0 puan n, (%)	12 (16.4)	10 (26.3)	
1 puan n, (%)	17 (23.3)	13 (34.2)	
2 puan n, (%)	5 (6.8)	6 (15.8)	
3 puan n, (%)	2 (2.7)	2 (5.3)	
4 puan n, (%)	-	-	
5 puan n, (%)	-	-	
6 puan n, (%)	37 (50.7)	7 (18.4)	

Tablo 9. SAK Hastalarının Klinik ve Radyolojik Skorum Ölçütleri

		n	%
WFNS Evrelemesi			
	Evre 1	32	43.8
	Evre 2	13	17.8
	Evre 3	2	2.7
	Evre 4	8	11.0
	Evre 5	18	24.7
Hunt Hess Derecesi			
	Grade 0	-	-
	Grade 1	26	35.6
	Grade 2	18	24.7
	Grade 3	5	6.8
	Grade 4	7	9.6
	Grade 5	17	23.3
Fisher Skoru			
	Grup 1	1	1.4
	Grup 2	19	26.0
	Grup 3	13	17.8
	Grup 4	40	54.8
Ogilvy ve Carter Skoru			
	0 Puan	7	9.6
	1 Puan	21	28.8
	2 Puan	20	27.4
	3 Puan	18	24.7
	4 Puan	7	9.6

Tablo 10. SAK hastalarının anevrizma lokalizasyonları

Anevrizma Sayısı	n,(%)
0	10 (14,2)
1	49 (70)
2	10 (14.2)
3	1 (1.42)
Anevrizma Lokalizasyonu	
ICA	18 (25.7)
MCA	18 (25.7)
AComA	17 (24.3)
ACA	6 (8.6)
PCoMA	4 (5.7)
Basiler Arter	4 (5.7)
PICA	2 (2.9)
Vertebral Arter	2 (2.9)
PCA	1 (1.4)
Perimezensefalik	2 (2.9)

Tablo 11. Kan GFAP Düzeylerinin Gruplara Göre Dağılımı ve Karşılaştırılması

GFAP Düzeyleri	Çalışma grubu	Kontrol grubu	p
	SAK (+) hastalar n=73	SAK (-) hastalar n=38	
Kan GFAP Düzeyleri (ng/mL); Median (%25-75)	0.952 (0.876-1.07)	0.951 (0.899-0.977)	0.804

Tablo 12. BOS GFAP Düzeylerinin Gruplara Göre Dağılımı ve Karşılaştırılması

GFAP Düzeyleri	Çalışma grubu	Kontrol grubu	p
	SAK (+) hastalar n=41	SAK (-) hastalar n=38	
BOS GFAP Düzeyleri (ng/mL); Median (%25-75)	11.62 (2.64-68.04)	2.26 (1.5-4.83)	<0,001

Tablo 13. Kontrol Grubundaki Hastaların Son Tanıları

Son tanılar	n	%
SSS enfeksiyonu (Menejit & Ensefalit)	16	42.1
Ürosepsis	5	13.1
Hidrocefali	3	7.9
Migren	3	7.9
Hipertansif ensefalopati	2	5.2
Multiple skleroz	2	5.2
KOAH	1	2.6
Epilepsi	1	2.6
Hepatik ensefalopati	1	2.6
Diyabetik ketoz	1	2.6
Subdural effüzyon	1	2.6
DIC	1	2.6
Rüptüre olmamış anevrizma	1	2.6

Tablo 14. Üç Hasta Grubunun Kan GFAP Düzeyinin Karşılaştırılması

	SAK + (n=73)	SSS ENFEKSİYONU (n=16)	DİĞER HASTALIKLAR (n=22)
Kan GFAP Düzeyleri (ng/mL); median (%25-75)	0.952 (0.876-1.07)	0.987 (0.929-1)	0.936 (0.886-0.99)
Tüm karşılaştırmalar için $p>0.05$ (Kruskal Wallis Varyans analizine göre)			

Tablo 15. Üç Hasta Grubunun BOS GFAP düzeyinin Karşılaştırılması

	SAK + (n=41)	SSS ENFEKSİYONU (n=16)	NORMAL (n=22)
BOS GFAP Düzeyleri (ng/mL); median (%25-75)	11.62 ^{a,b} (2.64-68.04)	3.89 ^{b,c} (2.761-5.871)	1.622 ^{a,c} (1.187-2.578)
a, $p<0.001$; b, $p=0.047$; c, $p<0.001$ (Bonferroni düzeltmeli Kruskal Wallis Varyans analizine göre)			

Tablo 16. SAK Tanı Grubunun Kan GFAP Düzeylerinin Mortalite İle Kıyaslanması

	Ölen hastalar (n=37) (%50.7)	Yaşayan hastalar (n=36) (%49.3)	p
Kan GFAP Düzeyleri (ng/mL); median (%25-75)	1 (0.9-4.9)	0.91 (0.87-0.97)	0.003

Tablo 17. SAK Tanı Grubunun BOS GFAP Düzeylerinin Mortalite İle Kıyaslanması

	Ölen hastalar (n=37) (%50.7)	Yaşayan hastalar (n=36) (%49.3)	p
BOS GFAP Düzeyleri (ng/mL); median (%25-75)	8.18 (2.2-28.4)	31.6 (2.8-68.6)	0.391

Tablo 18. SAK hastalarının kan GFAP seviyelerinin GOS skoru ile ilişkisi

	GOS = 1,2	GOS = 3,4,5	p
	Kötü Klinik	İyi Klinik	
	n=37	n=34	
Kan GFAP Düzeyleri (ng/mL); median (%25-75)	1 (0.89-4.89)	0.91 (0.86-0.97)	0.003

Tablo 19. SAK hastalarının BOS GFAP seviyelerinin GOS skoru ile ilişkisi

	GOS = 1,2	GOS = 3,4,5	p
	Kötü Klinik	İyi Klinik	
	n=37	n=34	
BOS GFAP Düzeyleri (ng/mL); median (%25-75)	8.17 (2.19-28.35)	31.5 (2.83-68.63)	0.379

Tablo 20. Kan GFAP Düzeylerinin Fisher Skalasına Göre Kıyaslanması

	Fisher Skalası Grup 1,2	Fisher Skalası Grup	p
	Yaygın Olmayan SAK	3,4 Yaygın SAK	
Kan GFAP Düzeyleri (ng/mL); median (%25-75)	0.893 (0.865-0.952)	0.983 (0.880-1.756)	0.003

Tablo 21. BOS GFAP Düzeylerinin Fisher Skalasına Göre Kıyaslanması

	Fisher Skalası Grup 1,2 Yaygın Olmayan SAK	Fisher Skalası Grup 3,4 Yaygın SAK	p
BOS GFAP Düzeyleri (ng/mL); median (%25-75)	2.84 (1.47-62.65)	12.33 (4.79-70.13)	0.151

Tablo 22. Kan GFAP Düzeylerinin WFNS Skoruna Göre Kıyaslanması

	Motor Defisit Olmayan Grup (WFNS 1,2)	Motor Defisit Olan Grup (WFNS 3,4,5)	p
Kan GFAP Düzeyleri (ng/mL); median (%25-75)	0.93 (0.866-0.969)	1.32 (0.919-6.509)	<0.001

Tablo 23. BOS GFAP Düzeylerinin WFNS Skoruna Göre Kıyaslanması

	Motor Defisit Olmayan Grup (WFNS 1,2)	Motor Defisit Olan Grup (WFNS 3,4,5)	p
BOS GFAP Düzeyleri (ng/mL); median (%25-75)	10.836 (2.424-61.06)	12.974 (8.478-75.0)	0.274

Tablo 24. SAK hastalarına uygulanan tedaviler ve hastaların ölüm oranları

TEDAVİ ŞEKLİ	KONSERVATİF (n=37)	ENDOVASKÜLER (n=21)	CERRAHİ (n=15)
Ölen hastalar (n, %)	28 ^{a,b} (%75.7)	4 ^{b,c} (%19)	5 ^{a,c} (%33.3)

a, p=0.011; b, p<0.001; c, p=0.443 (Bonferroni düzeltilmeli Kruskal Wallis Varyans analizine göre)

Tablo 25. SAK hastalarına uygulanan tedaviler ile GKS puanlarının karşılaştırılması

TEDAVİ ŞEKLİ	KONSERVATİF (n=37)	ENDOVASKÜLER (n=21)	CERRAHİ (n=15)
GKS puanları	9 ^{a,b}	15 ^{b,c}	15 ^{a,c}
(median, %25-75)	(3-15)	(14-15)	(13-15)

a, p=0.005; b, p<0.001; c, p=0.549 (Bonferroni düzeltilmeli Kruskal Wallis Varyans analizine göre)

Tablo 26. SAK hastalarında gelişen komplikasyonlar ve mortalite oranları

	n,%	Ölen (n,%)	Yaşayan (n,%)
Yeniden kanama	9 (12.3)	9 (100)	-
Vazospazm	10 (13.7)	7 (70)	3 (30)
Hidrocefali	2 (2.7)	1 (50)	1 (50)
Yeniden kanama + Vazospazm	3 (4.1)	3 (100)	-

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

	n,%	Ölen (n,%)	Yaşayan (n,%)	p
Komplikasyon yok	49 (67.1)	17 (34.7)	32 (65.3)	<0.001
Komplikasyon var	24 (32.9)	20 (83.3)	4 (16.7)	

Tablo 28. Kan ve BOS GFAP Düzeylerinin Skorlama Sistemlerine Göre Kıyaslanması

	GKS		WFNS		Hunt Hess		Fisher		Ogilvy Carter		GOS		MR Skoru	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
Kan GFAP	-0.462	0.000	0.420	0.000	0.434	0.000	0.226	0.059	0.414	0.000	-0.280	0.018	0.278	0.019
BOS GFAP	-0.294	0.062	0.258	0.103	0.177	0.466	0.211	0.186	0.069	0.668	0.178	0.264	-0.177	0.267

5. TARTIŞMA

SAK tüm inmeler içerisinde düşük bir yüzdeye sahip olmasına rağmen, yüksek oranda mortalite ve morbiditeye yol açtığı için klinik pratikte oldukça önemli bir hastalıktır (5, 153). Klinik olarak SAK'tan şüphelenilen hastalara tanı koymak için kontrastsız BBT görüntülemesi ve gerekirse LP yapılmalıdır (15, 68, 86). Tanı için kullanılan BBT'nin pahalı olması ve iyonizan radyasyon içermesi, LP'nin de invaziv bir yöntem olması hastalar için riskli durumlar ortaya çıkarabilmektedir. Bununla birlikte henüz SAK prognozunun değerlendirmek için kullanılan bir biyokimyasal marker yoktur. Prognostik değerlendirme için radyolojik ve klinik bulguların bir arada değerlendirildiği skorlama sistemleri kullanılmaktadır. Bu nedenle SAK tanısının ve prognozunun tayininde kullanılmak üzere spesifik ve sensitif biyomarkere ihtiyaç vardır. Bu amaçla çalışmamızda, acil servise başvuran ve klinik değerlendirme sonrasında spontan SAK'tan şüphelenilen hastalardan alınan kan ve BOS örneklerinde, spesifik bir biyomarker olan GFAP düzeyleri belirlenerek bu düzeyler kontrol gruplarıyla karşılaştırıldı. Elde edilen verilerin analizi ile kan GFAP düzeylerinin SAK tanısı koymak için kullanışlı olmadığı ancak hastalığın prognozunun tayininde kullanılabileceği, BOS GFAP düzeylerinin ise SAK tanısını koymak için değerli bir parametre olabileceği sonucuna ulaşıldı.

Beyinde bulunan astroglial hücre iskeletinin bir parçası olan GFAP'ın akut gelişen beyin hasarı sonrası kan beyin bariyerinin bozulması sonucu kanda ölçülebilir seviyeye geldiği bilinmektedir (154). Ayrıca mevcut hasar sonrası bu proteinin interstisyel boşluklara salınımı sonrasında BOS akımıyla taşınıp kan dolaşımına geçmesi bu proteinin kanda ölçülebilmesi için bir diğer olası mekanizma olarak görülmüştür (153, 154). Çalışmamızda SAK olan ve olmayan grupların kan GFAP düzeyleri karşılaştırılmıştır. Kan GFAP düzeyleri her iki grupta da benzer seviyelerde olmakla birlikte, SAK olan grupta kan GFAP düzeylerinin nispeten daha yüksek ortalamaya sahip olduğu tespit edilmiştir. Her iki grubun kan GFAP düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdı. Bu durumun, GFAP biyobelirtecinin kanda SAK başlangıcının ilerleyen saatlerinde yükselmesi nedeniyle olduğu düşünüldü. Nitekim Herrmann ve arkadaşları GFAP düzeylerinin iskemik inme hastalarında hasarlanan beyin dokusunun genişliğine de bağlı olarak dört gün boyunca kanda arttığını tespit etmişlerdir (155). GFAP seviyesini iskemik inme ve intraserebral kanama hastalarında karşılaştıran Dvorak ve arkadaşları, ilk 24 saat içerisinde iskemik inme hastalarında GFAP düzeylerinin tespit edilemediğini ancak intraserebral kanaması olan hastalarda GFAP düzeylerinin olayın başlangıcından sonraki ikinci saatten itibaren anlamlı derecede arttığını

göstermiş ve bunun kanama miktarıyla da ilişkili olduğunu belirtmişlerdir (156). Papa ve arkadaşları, travmatik beyin hasarı olan hastalarda serum GFAP seviyelerini 7 gün boyunca belirli aralıklarla hastalardan kan almak suretiyle ölçmüşler ve GFAP'ın hasarlanmadan sonraki bir saat içerisinde kanda ölçülebilecek seviyeye geldiğini, 20. saate kadar da giderek artarak en yüksek seviyeye ulaştığını ve kanda yedinci güne kadar hala ölçülebilir düzeyde olduğunu göstermişlerdir (20). Bizim çalışmamızda, hastalardan yalnızca başvuru anında kan örnekleri alınmıştır. Acil servis koşullarına çok da uygun olmadığı için diğer çalışmalarda yapıldığı gibi GFAP düzeyinin seyrini gösterecek şekilde seri kan örnekleme yapılamamıştır. Bu nedenle hastalardan başvuru anında alınan kanlardan çalışılan GFAP düzeyleri SAK hastalarında anlamlı derecede yüksek çıkmamış olabilir.

Beems ve arkadaşları, yaptıkları bir çalışmada GFAP'ın kanda olduğu gibi BOS'ta da seviyesinin ölçülebildiğini belirtmişlerdir (157). Çalışmamızda kan GFAP ölçümlerine ek olarak BOS GFAP düzeyleri de ölçülmüş ve SAK olan ve olmayan gruplarda karşılaştırılmıştır. Kan GFAP düzeylerinin aksine BOS GFAP düzeyleri, SAK hastalarında daha yüksek olarak tespit edilmiş ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bilindiği üzere; LP, BBT sonucu normal ise SAK şüphesinin devam ettiği durumlarda zorunludur ve SAK hastalığını LP yapmadan dışlamak pek mümkün görülmemektedir (158). Böyle bir durumda LP ile elde edilen materyalin vasfı hemorajik olsa bile, ilgili materyalin BOS olduğundan emin olunamadığı veya travmatik LP durumlarında, BOS GFAP düzeylerinin belirlenmesi SAK tanısına gitmede yardımcı olabilir. Bu sayede gereksiz LP tekrarlarından kaçınılmış olunacaktır. Daha önceden yapılmış klinik çalışmalarda BOS'tan analiz edilen bazı proteinler olsa da, çalışmamız SAK hastalarında BOS GFAP düzeylerinin belirlendiği ilk çalışma olması bakımından özgün bir niteliktedir (159, 160).

Çalışmamızda baş ağrısı ile başvuran hastalarda en ciddi sonuçları olan SAK, SSS enfeksiyonları ve daha az ciddi sonuçları olan diğer nedenler olmak üzere oluşturulan subgruplardaki hastaların kan GFAP düzeylerinin karşılaştırılması neticesinde, kan GFAP düzeylerinin bu üç grupta da benzer seviyelerde olduğu tespit edilmiştir. Hatta SSS enfeksiyonu sub grubundaki hastaların kan GFAP düzeyleri ortalamasının, SAK grubundakilerden daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Bu duruma SSS enfeksiyonu tablosunun hastalarda SAK'a göre daha uzun bir süreç içerisinde gerçekleşmesi sebep olmuş olabilir. Bizim çalışmamızın aksine, Katsanos ve arkadaşları intraserebral hemorajilerde, iskemik stroke ve diğer akut nörolojik hadiselerle oranla kan GFAP yüksekliğinin daha spesifik ve sensitif olduğunu tespit etmişlerdir (161).

İncelenen BOS GFAP düzeyleri bize bu subgruplar arasında ayırım yapmada daha fazla katkı sağlayıcı bilgi verdi. BOS GFAP düzeylerinin SAK hastalarında ‘SSS enfeksiyonu’ subgrubundan daha yüksek ortalamalara sahip olduğu tespit edilmiş, ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur. Bu açıdan BOS GFAP düzeylerinin SAK ve SSS enfeksiyonlarını birbirinden ayırt etmesi olası görülmemektedir. Ancak hem SAK hastalarında hem de SSS enfeksiyonu olan hastalarda, BOS GFAP düzeylerinin daha az ciddi klinik sonuçları olan hastalıkların oluşturduğu ‘diğer hastalıklar’ sub grubuna göre anlamlı seviyede yüksek olduğu belirlenmiştir. Bu durum SAK’ta beyin hücrelerinin akut hasarlanması neticesinde açığa çıkan GFAP düzeylerine ve SSS enfeksiyonu durumunda oluşan hücre yıkımı nedeniyle olabilir. Nitekim bununla ilgili yapılmış olan deneysel bir çalışmada, nekrotizan meningoensefalit tablosundaki buldok cinsi köpeklerin BOS örneklerinde GFAP yüksekliği tespit edilmiştir (162). Ayrıca tüberküloz menenjitli çocukların BOS’larında tespit edilen GFAP yüksekliğinin, hastalığın prognozu için bir gösterge olabileceğini belirten çalışmalar da mevcuttur (163). Buradan yola çıkarak; BOS GFAP düzeylerinin sadece SAK olan hastaları ayırt etmede değil, aynı zamanda SAK veya SSS enfeksiyonları gibi erken ve doğru tanı koyulup, hızlı ve doğru tedavi edilmezse ciddi ve olumsuz klinik sonuçlar yaratabilecek durumları, nispeten daha az ciddi klinik sonuçları olabilecek diğer nedenlerden ayırt etmede yardımcı olabileceği yorumunu yapabiliriz.

Spontan SAK hastalarının %50’ler seviyesinde mortalite oranları mevcuttur (153). Ayrıca Sandvei ve arkadaşları anevrizmatik SAK’ın mortalitesinin nonanevrizmatik SAK’a göre daha yüksek olduğunu göstermiştir (9). Bizim çalışmamızda literatürle uyumlu olarak %50.7’lik mortalite oranı saptanmıştır.

Çalışmamızda SAK hastalarından baktığımız kan GFAP düzeylerindeki yüksekliğin mortalite ve kötü klinik sonuçları ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Bu durum bize SAK hastalarının klinik gidişatını öngörmeye yardımcı olabilir. Travmatik beyin hasarlı hastalarda yapılan çalışmalarda, BBT’de intrakraniyal lezyonu olan hastaların kan GFAP seviyelerinin olmayanlara göre daha yüksek düzeyde olduğu gösterilmiştir (164, 165). Hatta cerrahi girişim gerekliliği olan travmatik beyin hasarlı hastalarda kan GFAP düzeylerinin, olmayanlara göre anlamlı derecede yüksek olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (166). Çalışmamızda da buna benzer şekilde yüksek kan GFAP düzeylerinin SAK tespit edilen hastalarda prognozu tayin edebileceği için, tedavi modalitelerinin şekillenmesinde ve erken önlemler alınmasında klinisyenlere yardımcı olabileceği söylenebilir. Bununla birlikte, SAK hastalarında mortalite ve kötü klinik sonuçları ile BOS GFAP düzeylerinin bir ilişkisi olmadığı tespit edilmiştir.

Fisher evreleme sistemi SAK hastalarının başvuru anındaki radyolojik bulgularını göstermektedir ve Fisher skoru yüksek olan hastalarda daha yaygın ve daha ciddi SAK tablosu söz konusudur (27). Çalışmamızdaki SAK hastalarının kan GFAP düzeylerinin, Fisher evreleme sistemine göre ‘yaygın SAK’ olarak isimlendirdiğimiz subgrupta anlamlı derecede daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bu durum bize hastalardaki kan GFAP yüksekliğinin kanamanın ciddiyetini öngörmeye yardımcı olabileceğini göstermektedir. Nitekim Vos ve arkadaşlarının SAK hastalarında yaptığı bir çalışmada, kan GFAP yüksekliğinin yüksek Fisher skoru ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (18). Çalışmamız yapılacak olan yeni çalışmalarla da desteklenirse, kan GFAP seviyesi belki de Fisher evreleme sistemine dahil edilebilecek bir parametre olarak ileride kullanılabilir. Çalışmamızdaki SAK hastalarının BOS GFAP düzeylerinin, kanamanın yaygınlığını öngörmesi açısından istatistiksel olarak kullanışlı olmamasına rağmen, yine de yaygın SAK sub grubunda daha yüksek seviyelerde olduğu tespit edilmiştir.

Hastaların başvuru anındaki klinik bulgularını gösteren skorlama sistemlerinden biri de WFNS skorudur. WFNS skoru yükseldikçe klinik kötüleşmektedir. Bu skorlama sisteminin yansıttığı klinik ciddiyet düzeylerinin, SAK prognozunu öngörmeye klinisyenlere yardımcı olabileceğine dair çalışmalar yapılmıştır (113, 167, 168). Çalışmamızdaki SAK hastalarının kan GFAP düzeylerinin, motor defisit olduğu WFNS sub grubunda anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edilmiştir. Çalışmamızla benzer olarak, Vos ve arkadaşları da SAK hastalarındaki kan GFAP yüksekliğinin yüksek WFNS değerleri ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir (18). Daha geniş ve kapsamlı bir çalışmada Nylén ve arkadaşları benzer klinik sonuçlar bulmuşlardır (153). Çalışmamız bu bağlamda literatürle uyum göstermektedir. Benzer klinik çalışmalarla desteklenirse ileride WFNS skoruna kan GFAP düzeyleri de entegre edilebilir. Çalışmamızdaki hastaların BOS GFAP düzeylerinin ise WFNS skoru ile ilişkili olmadığı tespit edilmiştir.

Çalışmamızda SAK hastalarına verilen tedavi modalitelerinin mortalite ile olan ilişkisi incelendiğinde; konservatif tedavi verilen hastaların endovasküler ya da cerrahi tedavi yapılan hastalara göre mortalite oranlarının anlamlı seviyede yüksek olduğu tespit edilmiştir. Konservatif tedavi alan hastaların başvurudaki GKS ortalamaları diğerlerine göre daha düşüktür ve mortalitede ki bu fark genel durumu başvuru anında kötü olan ve GKS düşük olan hastaların konservatif tedavi ile izlenmelerinden kaynaklanıyor olabilir. Literatürde anevrizmaya yönelik erken endovasküler veya erken cerrahi tedavi, ilk 24-72 saatte klinik olarak iyi dereceli SAK (Hunt-Hess evre 1-3) hastalarına önerilmektedir. Böylece hastaların

neredeyse %90'nın iyi klinik sonlanım ile yaşamını devam ettirebileceği belirtilmiştir (169). Hatta bazı çalışmalarda anevrizmaya yönelik erken tedavinin klinik komplikasyonları azalttığı gösterilmiş ve daha iyi bir klinik sonlanım için erken anevrizma tedavisi önerilmiştir (170-172). Klinik olarak kötü seviyeli SAK (Hunt-Hess evre 4-5) hastalarında ise tedavi hastalara göre bireyselleştirilir. Özellikle ek kronik hastalıkları olanlarda yapılacak olan cerrahi işlemin hastanın kliniğini düzeltme olasılığının düşük olduğu bilinmektedir (173, 174). Klinik durumu kötü olan SAK hastaları için önerilen, anevrizmaya yönelik erken cerrahi tedavinin yerine gecikmiş (10-14 gün sonra) cerrahi tedavi rejimidir. Ancak gecikmiş cerrahi tedavinin klinik kötü sonlanımı arttırdığı 2106 hastayı içeren retrospektif bir çalışma ile gösterilmiştir (175, 176). Bizim çalışmamızda da başvuru anında klinik durumu kötü olan hastalar konservatif tedavi ile izlenmiş ve anevrizmaya yönelik herhangi bir işleme alınmamışlardır. Ve bu yaklaşımın sonucu olarak bu hasta grubunda mortalite yüksek çıkmıştır. Gonzales ve arkadaşları endovasküler tedaviyi daha az invaziv bir yöntem olması sebebiyle klinik durumu kötü olan SAK hastalarında önermektedir (177). Çalışmamızda endovasküler tedavi yapılan hastaların mortalite oranlarındaki düşüklük bu öneriyi destekler niteliktedir. Yine de daha düşük mortalite oranlarına ulaşmak için merkezimizde uygulanan konservatif tedavi modalitesini yeniden gözden geçirmek gerekebilir. Bizim çalışmamızda, hastanemizde uygulanan cerrahi ve endovasküler tedavi rejimlerinin mortalite açısından birbirinden farksız olduğu belirlenmiştir. Ancak Molyneux ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada endovasküler tedavi alan hastaların 5 yıllık mortalite oranlarının cerrahi tedavi alanlara göre daha düşük olduğu gösterilmiştir (178).

Çalışmamızdaki SAK hastalarının klinik takibinde gelişen komplikasyonlarını incelediğimizde, yeniden kanamanın ve vazospazmın ağırlıklı olduğu görülmüştür. Yeniden kanamanın Larsen ve arkadaşlarının yaptığı bir derleme çalışmasında %8-23 arasında meydana geldiği bildirilmiştir (139). Bizim çalışmamızda da bunu destekler nitelikte sonuçlar elde edilmiştir. Ayrıca yeniden kanama diğer birçok komplikasyonun öncüsü olarak kötü klinik sonlanıma yol açmaktadır (136). Çalışmamızda yeniden kanama gelişen bütün hastalar hayatını kaybetmiştir. Bir diğer komplikasyon olan vazospazm, SAK hastalarındaki gecikmiş serebral iskeminin en sık nedenidir ve anevrizmal SAK hastalarının neredeyse %20-30 unda görülmektedir (141, 142, 179). Çalışmamızda vazospazm görülme oranı literatüre göre daha düşük seviyede bulunmuştur. Vazospazm da tıpkı yeniden kanama gibi kötü klinik sonlanımın habercisidir (180). Bununla uyumlu olarak çalışmamızda tespit ettiğimiz vazospazm gelişen hastaların çoğu hayatını kaybetmiştir. Çalışmamız komplikasyon gelişmesi durumunda

mortalite oranlarının da yükseleceğini göstererek litaratürle uyumlu sonuçlar elde etmemizi sağlamıştır.



6. SONUÇ

Çalışmamızda SAK şüpheli hastaların başvuru anındaki kan GFAP düzeylerinin SAK tanısı koymak için yetersiz bulunmasına rağmen hastalığın klinik ciddiyetini yansıtmaması ve prognozunu öngörmesi açısından değerli bir parametre olduğu tespit edilmiştir.

BOS GFAP düzeylerinin ise SAK tanısı koymak için değerli bir parametre olmasının yanında emin olunamayan durumlarda lüzumsuz LP tekrarlarının da önüne geçebilmesi açısından kullanışlı olduğu görülmüştür.

Başvuru anında SAK şüpheli hastalardan elde edilen BOS GFAP düzeylerinin sadece SAK olan hastaları ayırt etmede değil, aynı zamanda SAK veya SSS enfeksiyonları gibi erken ve doğru tanı koyulup, hızlı ve doğru tedavi edilmezse ciddi ve olumsuz klinik sonuçlar yaratabilecek durumları, nispeten daha az ciddi klinik sonuçları olabilecek diğer nedenlerden ayırt etmede yardımcı olabileceği görülmüştür.

7. KAYNAKLAR

1. Bonita R. Epidemiology of stroke. *The Lancet*. 1992;339(8789):342-4.
2. Hankey GJ. Stroke: how large a public health problem, and how can the neurologist help? *Archives of neurology*. 1999;56(6):748-54.
3. Murray CJ, Lopez AD. Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. *The lancet*. 1997;349(9063):1436-42.
4. Wolf PA, D'Agostino RB. Secular trends in stroke in the Framingham Study. *Annals of epidemiology*. 1993;3(5):471-5.
5. Biller J, Godersky JC, Adams HP. Management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 1988;19(10):1300-5.
6. Özdemir M, Bozkurt M, KAHİLOĞLU G, Uğur HÇ. Subaraknoid Kanama ve Komplikasyonlarının Tedavisi. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası*. 2011;64(01):052-5.
7. Kakarieka A. Review on traumatic subarachnoid hemorrhage. *Neurological research*. 1997;19(3):230-2.
8. Helgason CM, Wolf PA. American Heart Association Prevention Conference IV: prevention and rehabilitation of stroke. *Circulation*. 1997;96(2):701-7.
9. Sandvei M, Mathiesen E, Vatten L, Müller T, Lindekleiv H, Ingebrigtsen T, et al. Incidence and mortality of aneurysmal subarachnoid hemorrhage in two Norwegian cohorts, 1984–2007. *Neurology*. 2011;77(20):1833-9.
10. Broderick JP, Brott TG, Duldner JE, Tomsick T, Leach A. Initial and recurrent bleeding are the major causes of death following subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 1994;25(7):1342-7.
11. Gorelick PB, Hier DB, Caplan LR, Langenberg P. Headache in acute cerebrovascular disease. *Neurology*. 1986;36(11):1445-.
12. Fontanarosa PB. Recognition of subarachnoid hemorrhage. *Annals of emergency medicine*. 1989;18(11):1199-205.
13. Schievink WI. Intracranial aneurysms. *New England Journal of Medicine*. 1997;336(1):28-40.
14. Kowalski RG, Claassen J, Kreiter KT, Bates JE, Ostapkovich ND, Connolly ES, et al. Initial misdiagnosis and outcome after subarachnoid hemorrhage. *Jama*. 2004;291(7):866-9.
15. Connolly ES, Rabinstein AA, Carhuapoma JR, Derdeyn CP, Dion J, Higashida RT, et al. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2012;STR. 0b013e3182587839.
16. Eryigit U, Cakmak VA, Sahin A, Tatli O, Pasli S, Gazioglu G, et al. The diagnostic value of the neutrophil-lymphocyte ratio in distinguishing between subarachnoid hemorrhage and migraine. *The American Journal of Emergency Medicine*. 2017.
17. Serum SKSAD. Analysis of the serum components in acute period after subarachnoid hemorrhage. *Turk Neurosurg*. 2014;24(5):672-8.
18. Vos P, Van Gils M, Beems T, Zimmerman C, Verbeek M. Increased GFAP and s100 β but not NSE serum levels after subarachnoid haemorrhage are associated with clinical severity. *European journal of neurology*. 2006;13(6):632-8.
19. Lei J, Gao G, Feng J, Jin Y, Wang C, Mao Q, et al. Glial fibrillary acidic protein as a biomarker in severe traumatic brain injury patients: a prospective cohort study. *Critical Care*. 2015;19(1):362.
20. Papa L, Brophy GM, Welch RD, Lewis LM, Braga CF, Tan CN, et al. Time course and diagnostic accuracy of glial and neuronal blood biomarkers GFAP and UCH-L1 in a large cohort of trauma patients with and without mild traumatic brain injury. *JAMA neurology*. 2016;73(5):551-60.
21. Sacco RL, Benjamin EJ, Broderick JP, Dyken M, Easton JD, Feinberg WM, et al. Risk factors. *Stroke*. 1997;28(7):1507-17.
22. Vallée B. Subarachnoid hemorrhage syndrome and its aneurysmal etiology. From Morgagni to Moniz, Dott and Dandy. A historical overview. 1998.
23. Quincke H. Lumbar puncture. *Diseases of the nervous system*, Church A(Ed), Appleton, New York. 1909:223.

24. Todd N, Howie J, Miller J. Norman Dott's contribution to aneurysm surgery. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1990;53(6):455-8.
25. Ecker A, Riemenschneider PA. Arteriographic demonstration of spasm of the intracranial arteries with special reference to saccular arterial aneurisms. *Journal of neurosurgery*. 1951;8(6):660-7.
26. SASAKI T, ASANO T, SANO K. Cerebral vasospasm and free radical reactions. *Neurologia medico-chirurgica*. 1980;20(2):145-53.
27. Fisher C, Kistler J, Davis J. Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computerized tomographic scanning. *Neurosurgery*. 1980;6(1):1-9.
28. Alexander III E, Black PM, Liszczak TM, Zervas NT. Delayed CSF lavage for arteriographic and morphological vasospasm after experimental SAH. *Journal of neurosurgery*. 1985;63(6):949-58.
29. Gazi Yaşargil M, Kasdaglis K, Jain KK, Weber H-P. Anatomical observations of the subarachnoid cisterns of the brain during surgery. *Journal of neurosurgery*. 1976;44(3):298-302.
30. Pillai S, Kolluri V, Mohanty A, Chandramouli B. Evaluation of nimodipine in the treatment of severe diffuse head injury: a double-blind placebo-controlled trial. *Neurology India*. 2003;51(3):361.
31. Kakarieka A, Braakman R, Schakel E. Clinical significance of the finding of subarachnoid blood on CT scan after head injury. *Acta neurochirurgica*. 1994;129(1):1-5.
32. Greene KA, Marciano FF, Johnson BA, Jacobowitz R, Spetzler RF, Harrington TR. Impact of traumatic subarachnoid hemorrhage on outcome in nonpenetrating head injury: Part I: a proposed computerized tomography grading scale. *Journal of neurosurgery*. 1995;83(3):445-52.
33. Ökten Aİ, Gezercan Y, Ergün R. Travmatik subaraknoid kanamalar: 58 olguluk prospektif çalışma. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*. 2006;12(2):107-14.
34. Taneda M, Kataoka K, Akai F, Asai T, Sakata I. Traumatic subarachnoid hemorrhage as a predictable indicator of delayed ischemic symptoms. *Journal of neurosurgery*. 1996;84(5):762-8.
35. Seveland H, Sonesson B, Ljunggren B, Brandt L, Uski T, Zygmunt S, et al. Outcome evaluation following subarachnoid haemorrhage. *J Neurosurg*. 1986;64:191-6.
36. Canbaz B, Akar Z, Özçınar G, Kuday C, Sayın E, Sarıoğlu A. 251 opere intrakranial anevrizma olgusu. *Türk Nöroşirürji Dergisi*. 1992;3:161-4.
37. Anderson CS, Jamrozik KD, Broadhurst RJ, Stewart-Wynne EG. Predicting survival for 1 year among different subtypes of stroke. Results from the Perth Community Stroke Study. *Stroke*. 1994;25(10):1935-44.
38. Teunissen LL, Rinkel GJ, Algra A, Van Gijn J. Risk factors for subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 1996;27(3):544-9.
39. O. K. Anevrizmal Subaraknoid Kanama Sonrası Görülen Serebral Vazospazmın Saptanması ve Takibinde Transkraniyal Doppler Ultrasonografinin Yeri [tez]. İstanbul: Sağlık Bakanlığı Şişli Etfal Hastanesi; 2006.
40. Saygı HM. Anevrizmal subaraknoid kanamalı olgularda uzun dönem sağ kalım ve yaşam kalitesini belirleyen etkenler. 2016.
41. Tao C, Wang J, Hu X, Ma J, Li H, You C. Clinical value of neutrophil to lymphocyte and platelet to lymphocyte ratio after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurocritical care*. 2017;26(3):393-401.
42. Yılmaz D. Spontan Subaraknoid Kanama ve Sonrası Gelişen Vazospazm ve Geç İskemik Defisitte Serum ve Beyin Omurilik Sıvısında Sitokin Düzeylerinin Araştırılması. Uzmanlık tezi Adana. 2005.
43. Qureshi AI, Suri MFK, Yahia AM, Suarez JI, Guterman LR, Hopkins LN, et al. Risk factors for subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*. 2001;49(3):607-13.
44. Vlak MH, Rinkel GJ, Greebe P, Greving JP, Algra A. Lifetime risks for aneurysmal subarachnoid haemorrhage: multivariable risk stratification. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013;84(6):619-23.
45. Kim CK, Kim BJ, Ryu W-S, Lee S-H, Yoon B-W. Impact of smoking cessation on the risk of subarachnoid haemorrhage: a nationwide multicentre case control study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012;83(11):1100-3.

46. Feigin V, Parag V, Lawes CM, Rodgers A, Suh I, Woodward M, et al. Smoking and elevated blood pressure are the most important risk factors for subarachnoid hemorrhage in the Asia-pacific region. *Stroke*. 2005;36(7):1360-5.
47. Sandvei MS, Romundstad PR, Müller TB, Vatten L, Vik A. Risk Factors for Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage in a Prospective Population Study. *Stroke*. 2009;40(6):1958-62.
48. Korja M, Silventoinen K, McCarron P, Zdravkovic S, Skyttthe A, Haapanen A, et al. Genetic Epidemiology of Spontaneous Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke*. 2010;41(11):2458-62.
49. Van der Jagt M, Hasan D, Bijvoet H, Pieterman H, Dippel D, Vermeij F, et al. Validity of prediction of the site of ruptured intracranial aneurysms with CT. *Neurology*. 1999;52(1):34-.
50. Feigin VL, Rinkel GJ, Lawes CM, Algra A, Bennett DA, van Gijn J, et al. Risk factors for subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2005;36(12):2773-80.
51. Bederson JB, Connolly ES, Batjer HH, Dacey RG, Dion JE, Diringer MN, et al. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2009;40(3):994-1025.
52. Algra AM, Klijn CJ, Helmerhorst FM, Algra A, Rinkel GJ. Female risk factors for subarachnoid hemorrhage A systematic review. *Neurology*. 2012;79(12):1230-6.
53. Hurtig H, Reiwich M. Clinical aspect of cerebrovascular disease. *Neurology Philadelphia: Lea & Febiger*. 1977:769-811.
54. Rinkel GJ, Djibuti M, Algra A, Van Gijn J. Prevalence and risk of rupture of intracranial aneurysms. *Stroke*. 1998;29(1):251-6.
55. Sarti C, Tuomilehto J, Salomaa V, Sivenius J, Kaarsalo E, Narva EV, et al. Epidemiology of subarachnoid hemorrhage in Finland from 1983 to 1985. *Stroke*. 1991;22(7):848-53.
56. Ingall T, Asplund K, Mähönen M, Bonita R. A multinational comparison of subarachnoid hemorrhage epidemiology in the WHO MONICA stroke study. *Stroke*. 2000;31(5):1054-61.
57. de Rooij NK, Linn FH, van der Plas JA, Algra A, Rinkel GJ. Incidence of subarachnoid haemorrhage: a systematic review with emphasis on region, age, gender and time trends. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2007.
58. Labovitz D, Halim A, Brent B, Boden-Albala B, Hauser W, Sacco R. Subarachnoid hemorrhage incidence among whites, blacks and Caribbean Hispanics: the northern Manhattan study. *Neuroepidemiology*. 2006;26(3):147-50.
59. Shea AM, Reed SD, Curtis LH, Alexander MJ, Villani JJ, Schulman KA. Characteristics of nontraumatic subarachnoid hemorrhage in the United States in 2003. *Neurosurgery*. 2007;61(6):1131-8.
60. Chyatte D, Chen TL, Bronstein K, Brass LM. Seasonal fluctuation in the incidence of intracranial aneurysm rupture and its relationship to changing climatic conditions. *Journal of neurosurgery*. 1994;81(4):525-30.
61. Inagawa T. What are the actual incidence and mortality rates of subarachnoid hemorrhage? *Surgical neurology*. 1997;47(1):47-52.
62. F. N. Atlas of Neuroanatomy and Neurophysiology. John T. Hansen e, editor 2002.
63. A. T. Subaraknoid Kanamalı Hastalarda Willis Poligonu ve Baziller Arter Varyasyonlarının Retrospektif İncelenmesi [tez]. Samsun: Ondokuz Mayıs Üniversitesi; 2015.
64. Atlas of neuroanatomy and neurophysiology. Hansen JT KB, editor. New Jersey 2002.
65. TG. C. Subaraknoid kanama geçiren hastalarda uzun dönemde nörokognitif fonksiyonlar araştırılması: prospektif gözlemsel çalışma [tez]. İstanbul 2016.
66. Raps E, Rogers J, Galetta S, Solomon R, Lennihan L, Klebanoff L, et al. The clinical spectrum of unruptured intracranial aneurysms. *Archives of neurology*. 1993;50(3):265-8.
67. Friedman J, Piegras D, Pichelmann M, Hansen K, Brown R, Wiebers D. Small cerebral aneurysms presenting with symptoms other than rupture. *Neurology*. 2001;57(7):1212-6.
68. Kassell NF, Torner JC, Haley Jr EC, Jane JA, Adams HP, Kongable GL, et al. The International Cooperative Study on the Timing of Aneurysm Surgery: Part 1: Overall management results. *Journal of neurosurgery*. 1990;73(1):18-36.
69. K. K. İntrakranial kanamalarda klinik bulgular. . N Ö, editor. İzmir: Ege Üniversitesi Matbaası; 1985. 5-25 p.

70. Linn F, Rinkel G, Algra A, Van Gijn J. Incidence of subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 1996;27(4):625-9.
71. Landtblom A-M, Fridriksson S, Boivie J, Hillman J, Johansson G, Johansson I. Sudden onset headache: a prospective study of features, incidence and causes. *Cephalalgia*. 2002;22(5):354-60.
72. Kumar C. Robbins Temel Patoloji. 720 p.
73. Butzkueven H, Evans A, Pitman A, Leopold C, Jolley D, Kaye A, et al. Onset seizures independently predict poor outcome after subarachnoid hemorrhage. *Neurology*. 2000;55(9):1315-20.
74. Milikon CH MF, Easton JD. Rehabilitation from Stroke. Millikan CH MF, Easton (Eds.), editor. Philadelphia 1987.
75. McCarron M, Alberts M, McCarron P. A systematic review of Terson's syndrome: frequency and prognosis after subarachnoid haemorrhage. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2004;75(3):491-3.
76. Tunçbay E. Nöroşirurji ders kitabı. Duyal Matbaası İzmir. 1985:174-221.
77. Schievink WI, Karemaker JM, Hageman LM, van der Werf DJ. Circumstances surrounding aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Surgical neurology*. 1989;32(4):266-72.
78. Linn F, Rinkel G, Algra A, Van Gijn J. Headache characteristics in subarachnoid haemorrhage and benign thunderclap headache. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1998;65(5):791-3.
79. Hizdra A, Vermeulen M, Van Gijn M, Van Crevel H. Respiratory arrest in Subarachnoid hemorrhage. *Neurology*. 1984;34:1501-3.
80. Grote E, Hassler W. The critical first minutes after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*. 1988;22(4):654-61.
81. Hop JW, Rinkel GJ, Algra A, van Gijn J. Case-fatality rates and functional outcome after subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 1997;28(3):660-4.
82. Drake CG. Progress in cerebrovascular disease. Management of cerebral aneurysm. *Stroke*. 1981;12(3):273-83.
83. Inagawa T, Yamamoto M, Kamiya K, Ogasawara H. Management of elderly patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Journal of neurosurgery*. 1988;69(3):332-9.
84. Nishioka H, Torner JC, Graf CJ, Kassell NF, Sahs AL, Goettler LC. Cooperative Study of Intracranial Aneurysms and Subarachnoid Hemorrhage: A long-term prognostic study: III. Subarachnoid hemorrhage of undetermined etiology. *Archives of neurology*. 1984;41(11):1147-51.
85. West HH, Mani RL, Eisenberg RL, Tuerk K, Stucker TB. Normal cerebral arteriography in patients with spontaneous subarachnoid hemorrhage. *Neurology*. 1977;27(6):592-.
86. Vermeulen M, Van Gijn J. The diagnosis of subarachnoid haemorrhage. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 1990;53(5):365.
87. Bilge T, Kaya U, Özden B, Tolun R, Ünal F. Subaraknoid kanamanın teşhis ve değerlendirilmesinde bilgisayarlı tomografinin değeri. *Nöroloji, Nöroşirurji. Psikiyatri Dergisi*. 1986;1:173-7.
88. Perry JJ, Stiell IG, Sivilotti ML, Bullard MJ, Émond M, Symington C, et al. Sensitivity of computed tomography performed within six hours of onset of headache for diagnosis of subarachnoid haemorrhage: prospective cohort study. *Bmj*. 2011;343:d4277.
89. Van der Wee N, Rinkel G, Hasan D, Van Gijn J. Detection of subarachnoid haemorrhage on early CT: is lumbar puncture still needed after a negative scan? *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1995;58(3):357-9.
90. Sames TA, Storrow AB, Finkelstein JA, Magoon MR. Sensitivity of New-generation Computed Tomography in Subarachnoid Hemorrhage. *Academic Emergency Medicine*. 1996;3(1):16-20.
91. Leblanc R. The minor leak preceding subarachnoid hemorrhage. *Journal of neurosurgery*. 1987;66(1):35-9.
92. Perry JJ, Spacek A, Forbes M, Wells GA, Mortensen M, Symington C, et al. Is the combination of negative computed tomography result and negative lumbar puncture result sufficient to rule out subarachnoid hemorrhage? *Annals of emergency medicine*. 2008;51(6):707-13.

93. Group UNEQASfiW. National guidelines for analysis of cerebrospinal fluid for bilirubin in suspected subarachnoid haemorrhage. *Annals of Clinical Biochemistry*. 2003;40(5):481-8.
94. Li M-H, Cheng Y-S, Li Y-D, Fang C, Chen S-W, Wang W, et al. Large-cohort comparison between three-dimensional time-of-flight magnetic resonance and rotational digital subtraction angiographies in intracranial aneurysm detection. *Stroke*. 2009;40(9):3127-9.
95. Fogelholm R. Subarachnoid hemorrhage in middle-Finland: incidence, early prognosis and indications for neurosurgical treatment. *Stroke*. 1981;12(3):296-301.
96. Whisnant JP, Basford JR, Bernstein EF, Cooper ES, Dyken ML, Easton JD, et al. Classification of cerebrovascular diseases III. *Stroke*. 1990;21(4):637-76.
97. Bath P, Butterworth R, editors. Platelet size: measurement, physiology and vascular disease. *Blood coagulation & fibrinolysis*; 1996: LWW.
98. KARIO K, MATSUO T, NAKAO K. Cigarette smoking increases the mean platelet volume in elderly patients with risk factors for atherosclerosis. *International Journal of Laboratory Hematology*. 1992;14(4):281-7.
99. Greisenegger S, Endler G, Hsieh K, Tentschert S, Mannhalter C, Labuschek W. Is elevated mean platelet volume associated with a worse outcome in patients with acute ischemic cerebrovascular events? *Stroke*. 2004;35(7):1688-91.
100. McMahon CJ, Hopkins S, Vail A, King AT, Smith D, Illingworth KJ, et al. Inflammation as a predictor for delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Journal of neurointerventional surgery*. 2012;neurintsurg-2012-010386.
101. Kasius K, Frijns C, Algra A, Rinkel G. Association of platelet and leukocyte counts with delayed cerebral ischemia in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Cerebrovascular Diseases*. 2010;29(6):576-83.
102. Juvela S, Siironen J. D-dimer as an independent predictor for poor outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2006;37(6):1451-6.
103. Ilveskero S, Juvela S, Siironen J, Lassila R. D-dimer predicts outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: no effect of thromboprophylaxis on coagulation activity. *Neurosurgery*. 2005;57(1):16-24.
104. Zalawadiya SK, Veeranna V, Niraj A, Pradhan J, Afonso L. Red cell distribution width and risk of coronary heart disease events. *The American journal of cardiology*. 2010;106(7):988-93.
105. Zöller B, Melander O, Svensson P, Engström G. Red cell distribution width and risk for venous thromboembolism: a population-based cohort study. *Thrombosis research*. 2014;133(3):334-9.
106. Siegler JE, Marcaccio C, Nawalinski K, Quattrone F, Sandsmark DK, Maloney-Wilensky E, et al. Elevated red cell distribution width is associated with cerebral infarction in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurocritical care*. 2017;26(1):26-33.
107. Van der Bilt I, Hasan D, Vandertop W, Wilde A, Algra A, Visser F, et al. Impact of cardiac complications on outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage A meta-analysis. *Neurology*. 2009;72(7):635-42.
108. Hravnak M, Frangiskakis JM, Crago EA, Chang Y, Tanabe M, Gorcsan J, et al. Elevated cardiac troponin I and relationship to persistence of electrocardiographic and echocardiographic abnormalities after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2009;40(11):3478-84.
109. Junttila E, Vaara M, Koskenkari J, Ohtonen P, Karttunen A, Raatikainen P, et al. Repolarization abnormalities in patients with subarachnoid and intracerebral hemorrhage: predisposing factors and association with outcome. *Anesthesia & Analgesia*. 2013;116(1):190-7.
110. Parekh N, Venkatesh B, Cross D, Leditschke A, Atherton J, Miles W, et al. Cardiac troponin I predicts myocardial dysfunction in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Journal of the American College of Cardiology*. 2000;36(4):1328-35.
111. Van Gijn J, Bromberg J, Lindsay K, Hasan D, Vermeulen M. Definition of initial grading, specific events, and overall outcome in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. A survey. *Stroke*. 1994;25(8):1623-7.
112. Hunt WE, Hess RM. Surgical risk as related to time of intervention in the repair of intracranial aneurysms. *Journal of neurosurgery*. 1968;28(1):14-20.

113. Drake CG. Report of World Federation of Neurological Surgeons Committee on a universal subarachnoid hemorrhage grading scale. *J neurosurg.* 1988;68:985-6.
114. Ogilvy CS, Carter BS. A proposed comprehensive grading system to predict outcome for surgical management of intracranial aneurysms. *Neurosurgery.* 1998;42(5):959-68.
115. JC H. Management of acute severe traumatic brain injury [internet] [updated [şubat 2015; 11 aralık 2017 tarihinde erişildi]. Erişim adresi: <https://www.uptodate.com/contents/management-of-acute-severe-t>].
116. Jennett B, Bond M. Assessment of outcome after severe brain damage: a practical scale. *The Lancet.* 1975;305(7905):480-4.
117. Bhardwaj A, Mirski MA. *Handbook of neurocritical care: Springer Science & Business Media;* 2010.
118. Winn HR. *Youmans neurological surgery: Elsevier/Saunders;* 2011.
119. Suarez JI, Tarr RW, Selman WR. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *New England Journal of Medicine.* 2006;354(4):387-96.
120. Schmidt JM, Ko S-B, Helbok R, Kurtz P, Stuart RM, Presciutti M, et al. Cerebral perfusion pressure thresholds for brain tissue hypoxia and metabolic crisis after poor-grade subarachnoid hemorrhage. *Stroke.* 2011;42(5):1351-6.
121. Zacharia BE, Ducruet AF, Hickman ZL, Grobelny BT, Fernandez L, Schmidt JM, et al. Renal dysfunction as an independent predictor of outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke.* 2009;40(7):2375-81.
122. Wartenberg KE, Mayer SA. Medical complications after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery Clinics of North America.* 2010;21(2):325-38.
123. Pickard J, Murray G, Illingworth R, Shaw M, Teasdale G, Foy P, et al. Effect of oral nimodipine on cerebral infarction and outcome after subarachnoid haemorrhage: British aneurysm nimodipine trial. *Bmj.* 1989;298(6674):636-42.
124. Barker FG, Ogilvy CS. Efficacy of prophylactic nimodipine for delayed ischemic deficit after subarachnoid hemorrhage: a metaanalysis. *Journal of neurosurgery.* 1996;84(3):405-14.
125. Bernardini GL, DeShaies EM. Critical care of intracerebral and subarachnoid hemorrhage. *Current neurology and neuroscience reports.* 2001;1(6):568-76.
126. Furie KL, Kasner SE, Adams RJ, Albers GW, Bush RL, Fagan SC, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack. A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2010.
127. Origitano TC, Wascher TM, Reichman HO, Anderson DE. Sustained increased cerebral blood flow with prophylactic hypertensive hypervolemic hemodilution ("triple-H" therapy) after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery.* 1990;27(5):729-40.
128. Hellingman CA, van den Bergh WM, Beijer IS, van Dijk GW, Algra A, van Gijn J, et al. Risk of rebleeding after treatment of acute hydrocephalus in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke.* 2007;38(1):96-9.
129. Al-Rawi PG, Tseng M-Y, Richards HK, Nortje J, Timofeev I, Matta BF, et al. Hypertonic saline in patients with poor-grade subarachnoid hemorrhage improves cerebral blood flow, brain tissue oxygen, and pH. *Stroke.* 2010;41(1):122-8.
130. Panczykowski D, Pease M, Zhao Y, Weiner G, Ares W, Crago E, et al. Prophylactic Antiepileptics and Seizure Incidence Following Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke.* 2016;47(7):1754-60.
131. Naidech AM, Kreiter KT, Janjua N, Ostapkovich N, Parra A, Commichau C, et al. Phenytoin exposure is associated with functional and cognitive disability after subarachnoid hemorrhage. *Stroke.* 2005;36(3):583-7.
132. Sugawara T, Jadhav V, Ayer R, Chen W, Suzuki H, Zhang JH. Thrombin inhibition by argatroban ameliorates early brain injury and improves neurological outcomes after experimental subarachnoid hemorrhage in rats. *Stroke.* 2009;40(4):1530-2.
133. Bilal S. *Opere subaraknoid kanamalı hastalarda prognozu etkileyen faktörler.* 2012.

134. de Gans K, Nieuwkamp DJ, Rinkel GJ, Algra A. Timing of aneurysm surgery in subarachnoid hemorrhage: a systematic review of the literature. *Neurosurgery*. 2002;50(2):336-42.
135. Laidlaw JD, Siu KH. Ultra-early surgery for aneurysmal subarachnoid hemorrhage: outcomes for a consecutive series of 391 patients not selected by grade or age. *Journal of neurosurgery*. 2002;97(2):250-8.
136. Lord A, Fernandez L, Schmidt J, Mayer S, Claassen J, Lee K, et al. Effect of rebleeding on the course and incidence of vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Neurology*. 2012;78(1):31-7.
137. Inagawa T, Kamiya K, Ogasawara H, Yano T. Rebleeding of ruptured intracranial aneurysms in the acute stage. *Surgical neurology*. 1987;28(2):93-9.
138. Naidech AM, Janjua N, Kreiter KT, Ostapkovich ND, Fitzsimmons B-F, Parra A, et al. Predictors and impact of aneurysm rebleeding after subarachnoid hemorrhage. *Archives of neurology*. 2005;62(3):410-6.
139. Larsen CC, Astrup J. Rebleeding after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a literature review. *World neurosurgery*. 2013;79(2):307-12.
140. Schmidt JM, Wartenberg KE, Fernandez A, Claassen J, Rincon F, Ostapkovich ND, et al. Frequency and clinical impact of asymptomatic cerebral infarction due to vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Journal of neurosurgery*. 2008;109(6):1052-9.
141. Rabinstein AA, Friedman JA, Weigand SD, McClelland RL, Fulgham JR, Manno EM, et al. Predictors of cerebral infarction in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2004;35(8):1862-6.
142. Kreiter KT, Mayer SA, Howard G, Knappertz V, Ildigwe D, Sloan MA, et al. Sample size estimates for clinical trials of vasospasm in subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2009;40(7):2362-7.
143. Baldwin ME, Macdonald RL, Huo D, Novakovic RL, Goldenberg FD, Frank JI, et al. Early vasospasm on admission angiography in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage is a predictor for in-hospital complications and poor outcome. *Stroke*. 2004;35(11):2506-11.
144. Ko S-B, Choi HA, Carpenter AM, Helbok R, Schmidt JM, Badjatia N, et al. Quantitative analysis of hemorrhage volume for predicting delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2011:STROKEAHA. 110.600775.
145. Charpentier C, Audibert G, Guillemin F, Civit T, Ducrocq X, Bracard S, et al. Multivariate analysis of predictors of cerebral vasospasm occurrence after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 1999;30(7):1402-8.
146. Badjatia N, Topcuoglu MA, Buonanno FS, Smith EE, Nogueira RG, Rordorf GA, et al. Relationship between hyperglycemia and symptomatic vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Critical care medicine*. 2005;33(7):1603-9.
147. Singhal A, Topcuoglu M, Dorer D, Ogilvy C, Carter B, Koroshetz W. SSRI and statin use increases the risk for vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Neurology*. 2005;64(6):1008-13.
148. Gijn Jv, Hijdra A, Wijdicks EF, Vermeulen M, Crevel Hv. Acute hydrocephalus after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Journal of neurosurgery*. 1985;63(3):355-62.
149. Hasan D, Vermeulen M, Wijdicks EF, Hijdra A, van Gijn J. Management problems in acute hydrocephalus after subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 1989;20(6):747-53.
150. Heinsoo M, Eelmäe J, Kuklane M, Tomberg T, Tikk A, Asser T. The possible role of CSF hydrodynamic parameters following in management of SAH patients. *ACTA NEUROCHIRURGICA SUPPLEMENTUM-WIEN-*. 1998;71:13-5.
151. Heuer GG, Smith MJ, Elliott JP, Winn HR, Leroux PD. Relationship between intracranial pressure and other clinical variables in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Journal of Neurosurgery Publishing Group*; 2004.
152. Quintard H, Leduc S, Ferrari P, Petit I, Ichai C. Early and persistent high level of PS 100 β is associated with increased poor neurological outcome in patients with SAH: is there a PS 100 β threshold for SAH prognosis? *Critical Care*. 2015;20(1):33.
153. Nylén K, Csajbok LZ, Öst M, Rashid A, Blennow K, Nellgård B, et al. Serum glial fibrillary acidic protein is related to focal brain injury and outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2007;38(5):1489-94.

154. Eng LF, Vanderhaeghen J, Bignami A, Gerstl B. An acidic protein isolated from fibrous astrocytes. *Brain research*. 1971;28(2):351-4.
155. Herrmann M, Vos P, Wunderlich MT, de Bruijn CH, Lamers KJ. Release of glial tissue-specific proteins after acute stroke. *Stroke*. 2000;31(11):2670-7.
156. Dvorak F, Haberer I, Sitzer M, Foerch C. Characterisation of the diagnostic window of serum glial fibrillary acidic protein for the differentiation of intracerebral haemorrhage and ischaemic stroke. *Cerebrovascular Diseases*. 2009;27(1):37-41.
157. Beems T, Simons K, Van Geel W, De Reus H, Vos P, Verbeek M. Serum-and CSF-concentrations of brain specific proteins in hydrocephalus. *Acta neurochirurgica*. 2003;145(1):37-43.
158. Mark DG, Hung Y-Y, Offerman SR, Rauchwerger AS, Reed ME, Chettipally U, et al. Nontraumatic subarachnoid hemorrhage in the setting of negative cranial computed tomography results: external validation of a clinical and imaging prediction rule. *Annals of emergency medicine*. 2013;62(1):1-10. e1.
159. Berger RP, Pierce MC, Wisniewski SR, Adelson PD, Clark RS, Ruppel RA, et al. Neuron-specific enolase and S100B in cerebrospinal fluid after severe traumatic brain injury in infants and children. *Pediatrics*. 2002;109(2):e31-e.
160. Kruse A, Cesarini K, Bach F, Persson L. Increases of neuron-specific enolase, S-100 protein, creatine kinase and creatine kinase BB isoenzyme in CSF following intraventricular catheter implantation. *Acta neurochirurgica*. 1991;110(3):106-9.
161. Katsanos AH, Makris K, Stefani D, Koniari K, Gialouri E, Lelekis M, et al. Plasma glial fibrillary acidic protein in the differential diagnosis of intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2017;48(9):2586-8.
162. Miyake H, Inoue A, Tanaka M, Matsuki N. Serum glial fibrillary acidic protein as a specific marker for necrotizing meningoencephalitis in Pug dogs. *Journal of Veterinary Medical Science*. 2013;75(11):1543-5.
163. Rohlwink UK, Mauff K, Wilkinson KA, Enslin N, Wegoye E, Wilkinson RJ, et al. Biomarkers of cerebral injury and inflammation in pediatric tuberculous meningitis. *Clinical Infectious Diseases*. 2017.
164. Papa L, Silvestri S, Brophy GM, Giordano P, Falk JL, Braga CF, et al. GFAP out-performs S100 β in detecting traumatic intracranial lesions on computed tomography in trauma patients with mild traumatic brain injury and those with extracranial lesions. *Journal of neurotrauma*. 2014;31(22):1815-22.
165. Papa L, Mittal MK, Ramirez J, Ramia M, Kirby S, Silvestri S, et al. In children and youth with mild and moderate traumatic brain injury, glial fibrillary acidic protein out-performs S100 β in detecting traumatic intracranial lesions on computed tomography. *Journal of neurotrauma*. 2016;33(1):58-64.
166. Papa L, Lewis LM, Falk JL, Zhang Z, Silvestri S, Giordano P, et al. Elevated levels of serum glial fibrillary acidic protein breakdown products in mild and moderate traumatic brain injury are associated with intracranial lesions and neurosurgical intervention. *Annals of emergency medicine*. 2012;59(6):471-83.
167. Rosen DS, Macdonald RL. Grading of subarachnoid hemorrhage: modification of the World Federation of Neurosurgical Societies scale on the basis of data for a large series of patients. *Neurosurgery*. 2004;54(3):566-76.
168. Oshiro EM, Walter KA, Piantadosi S, Witham TF, Tamargo RJ. A new subarachnoid hemorrhage grading system based on the Glasgow Coma Scale: a comparison with the Hunt and Hess and World Federation of Neurological Surgeons Scales in a clinical series. *Neurosurgery*. 1997;41(1):140-8.
169. Le Roux PD, Elliott JP, Downey L, Newell DW, Grady MS, Mayberg MR, et al. Improved outcome after rupture of anterior circulation aneurysms: a retrospective 10-year review of 224 good-grade patients. *Journal of neurosurgery*. 1995;83(3):394-402.
170. Whitfield PC, Kirkpatrick P. Timing of surgery for aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *The Cochrane Library*. 2001.

171. Öhman J, Heiskanen O. Timing of operation for ruptured supratentorial aneurysms: a prospective randomized study. *Journal of neurosurgery*. 1989;70(1):55-60.
172. Phillips TJ, Dowling RJ, Yan B, Laidlaw JD, Mitchell PJ. Does treatment of ruptured intracranial aneurysms within 24 hours improve clinical outcome? *Stroke*. 2011;42(7):1936-45.
173. van den Berg R, Foumani M, Schröder RD, Peerdeman SM, Horn J, Bipat S, et al. Predictors of outcome in World Federation of Neurologic Surgeons grade V aneurysmal subarachnoid hemorrhage patients. *Critical care medicine*. 2011;39(12):2722-7.
174. Koffijberg H, Rinkel GJ, Buskens E. Aneurysm occlusion in elderly patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a cost-utility analysis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2009:jnnp. 2009.185660.
175. Brilstra EH, Rinkel GJ, Algra A, van Gijn J. Rebleeding, secondary ischemia, and timing of operation in patients with subarachnoid hemorrhage. *Neurology*. 2000;55(11):1656-60.
176. Mees SMD, Molyneux AJ, Kerr RS, Algra A, Rinkel GJ. Timing of Aneurysm Treatment After Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke*. 2012;43(8):2126-9.
177. Gonzalez NR, Dusick JR, Duckwiler G, Tateshima S, Jahan R, Martin NA, et al. Endovascular coiling of intracranial aneurysms in elderly patients: report of 205 treated aneurysms. *Neurosurgery*. 2010;66(4):714-21.
178. Molyneux AJ, Kerr RS, Birks J, Ramzi N, Yarnold J, Sneade M, et al. Risk of recurrent subarachnoid haemorrhage, death, or dependence and standardised mortality ratios after clipping or coiling of an intracranial aneurysm in the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT): long-term follow-up. *The Lancet Neurology*. 2009;8(5):427-33.
179. Kassell N, Sasaki T, Colohan A, Nazar G. Cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 1985;16(4):562-72.
180. Crobeddu E, Mittal MK, Dupont S, Wijdicks EF, Lanzino G, Rabinstein AA. Predicting the lack of development of delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2012;43(3):697-701.