

## Derleme

# Subaraknoid Kanamada Risk Faktörleri ve Yaş Analizi

## Risk Factors and Age Analysis in Subarachnoid Hemorrhage

Ünal ÖZÜM

Cumhuriyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, Sivas, Türkiye

## ÖZ

Subaraknoid kanama (SAK)'nın risk faktörleri ile kafa içi anevrizmaların risk faktörleri büyük oranda benzerdir. Risk faktörlerinin analizi yapılırken bu risk faktörlerinin değiştirilebilir ve değiştirilemez olmasının dikkate alınması önleyici yaklaşımların ortaya konulması açısından daha yararlı olacaktır. Bu risk faktörleri; genetik belirteçler, biyobelirteçler ve epidemiyolojik faktörler olarak sınıflandırılabilir. Epidemiyolojik faktörler arasında SAK riski için yaş, kadın cinsiyeti, hipertansiyon ve hali hazırda sigara kullanımı bağımsız dört etken olarak karşımıza çıkmaktadır. Yaş ve cinsiyet değiştirilemez olduğundan, önlenemez risk faktörü olarak hipertansiyon ve hali hazırda sigara kullanımının önüne geçilmesi ile SAK riskinin aşağı çekilebileceği gerçektir.

**ANAHTAR SÖZCÜKLER:** Subaraknoid kanama, Risk faktörü, Yaş

## ABSTRACT

Risk factors for subarachnoid hemorrhage (SAH) and risk factors for intracranial aneurysms are largely similar. When analyzing risk factors, taking into consideration whether these risk factors can be changed or not will be useful in terms of determining preventive approaches. These risk factors include genetic markers, biomarkers, and epidemiological factors. Among the epidemiologic factors; age, gender, hypertension and current smoking are the four independent risk factors for SAH. Since age and gender cannot be changed, it is essential for SAH to be prevented by avoiding hypertension and current smoking as preventable risk factors.

**KEYWORDS:** Subarachnoid hemorrhage, Risk factor, Age

## ■ GİRİŞ

Subaraknoid kanamaya (SAK) ait risk faktörlerinin analizi ile travmatik SAK dışında en sık SAK nedeni olan kafa içi anevrizmaların varlığı açısından risk analizi geniş anlamda benzerdir. Kafa içi anevrizma varlığı doğal olarak SAK için de risk meydana getirmektedir. Bununla beraber kafa içi anevrizmaların varlığı için risk analizi yapılmasının yanında bu anevrizmaların çoğunun kanamadığı bilindiğinden, anevrizmaların kanamasına neden olan risk faktörlerinin (anevrizmanın kendisine ve/veya hastaya ait) analizi de ayrıca yapılmalıdır.

Risk faktörlerinin analizi yapılırken bu risk faktörlerinin değiştirilebilir ve değiştirilemez olmasının dikkate alınması önleyici

yaklaşımların ortaya konulması açısından daha yararlı olacaktır.

- Genetik belirteçler
- Biyobelirteçler
- Epidemiyolojik faktörler
  - Yaş
  - Cinsiyet
  - Sigara kullanımı
  - Hipertansiyon ve diğer kardiyovasküler hastalıklar
  - Alkol kullanımı



Yazışma adresi: Ünal ÖZÜM

E-posta: sofamor@gmail.com

## ■ GENETİK BELİRTEÇLER

Şu ana kadar yapılan tüm genom çalışmalarında 6 kesin, bir muhtemel kafa içi anevrizma varlığı ile ilişkilendirilebilecek varyant tespit edilmiştir (9). Bununla beraber kafa içi arter mimarisini oluşturan yapı taşlarını ve bunların ilişkilerini kodlayan gen bölgeleri ve arterlerin işlevini belirleyen enzimleri ve kimyasalları kodlayan gen bölgelerine ait kusurlar araştırılmıştır. Ailede SAK öyküsü olan bireylerde SAK riski yüksek olarak tespit edilmiştir. Birinci derece yakınlarında SAK olanların normal popülasyona göre SAK riski 3-7 kat daha yüksektir. SAK riski Ehler Danlos gibi konnektif doku hastalıkları ya da otozomal dominant polikistik böbrek hastalığında yüksektir (3,17,19).

Kafa içi arter mimarisindeki kusurlar sonucu anevrizmaların meydana gelmiş olabileceği savı ile arter duvarını oluşturan proteinleri kodlayan gen bölgelerindeki delesyonlar, varyasyonlar ve polimorfizmler araştırılmıştır. Thrombospondin type-1 domain-containing protein 1 geni, Lysyl Oxidase geni, elastin geni, apolipoprotein E geni ve Proteoglycan Versican geni bunlara örnektir (6). Kafa içi kan akımının ayarlanmasında çok önemli rolü olduğu bilinen nitrik oksit'i sentezleyen enzimlere ait polimorfizmler ile SAK varlığı arasındaki ilişkiye dair önemli kanıtlar tespit edilmiştir (18).

İrksal özellikler ile SAK arasındaki ilişkinin varlığına dair bilgiler literatürde bulunmaktadır. Farklı ülkelerden çıkan SAK çalışmalarında oldukça farklı SAK insidansı ve prevalansı bildirilmektedir. Kabaca Japonlarda ve Finlilerde, beyaz ırka göre siyah ırkta SAK riski yüksek olarak rapor edilmektedir (5,8,10,11,22).

Genetik belirteçler SAK için değiştirilemez risk faktörü olarak görürse de (örneğin irksal özellikler, pozitif SAK aile öyküsü) günümüzde genetik alandaki gelinen nokta bu genetik kusurların düzeltilebileceği öngörüsünü kuvvetlendirmektedir. Ayrıca anevrizmaları kanamadan tespit etmenin SAK için önleyici bir yaklaşım olacağı açıktır.

## ■ BİYOBELİRTEÇLER

Kanda, beyin anevrizma duvarında veya beyin-omurilik sıvısında (BOS) tespit edilen biyobelirteçler ile kanamamış kafa içi anevrizma varlığına dair ipuçlarının yakalanması amaçlanmıştır. Bu amaçla elastase ve alpha-1-antitripsin, lipoprotein A, vascular endothelial growth factor, interleukin 1 beta (IL-1 $\beta$ ), monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1), tumor necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ ), gibi biyobelirteçlerin serum düzeyleri, complement C3c, C9, immünooglobulin (IgG, IgM), VCAM-1, M1/M2 macrophages, monocytes (CD68<sup>+</sup>cells), T lymphocytes (CD3), B lymphocytes (CD20), M1 macrophages anevrizma duvar dokusundaki düzeyleri ve intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1), vascular cell adhesion molecule (VCAM-1), and E-selectin BOS düzeyleri kafa içi anevrizması olanlarda kontrol gruplarına göre anlamlı yüksek olarak tespit edilmiştir (6).

## ■ EPİDEMİYOLOJİK FAKTÖRLER

### Yaş

39 günlük bir bebekte bile anevrizmal SAK bildirilmiş olsa da, 5. ve 6. dekatlarda her iki cinsiyet için en sık SAK görülme dönemleridir. İleri yaş SAK için değiştirilemez bağımsız risk faktörüdür (11,21,22).

### Cinsiyet

Kadın cinsiyeti SAK için değiştirilemez risk faktörüdür. Kadınlarda SAK görülme oranı erkeklere göre yüksektir ve %68,5'lara varan kadın hakimiyeti bildirilmiştir. Ancak kadınlardaki yüksek SAK görülme oranının 50 yaş üstünde anlamlı olduğu, 50 yaş altında erkek kadın arasında anlamlı fark olmadığı da tespit edilmiştir (5). 50 yaş üstünde hem anevrizma varlığı hem de SAK prevalansının yüksek tespit edilmesi kadınların kafa içi anevrizmaya erkeklere oranla daha çok sahip olmalarına rağmen 50 yaş altında anevrizma kanamalarının nedenlerinin irdelenmesine neden olmuştur. Sigara, alkol kullanımı, hipertansiyon erkeklerde daha yaygındır. Bu epidemiyolojik faktörler aynı zamanda yüksek SAK ihtimali ile ilişkilendirilmiştir. Erkeklerde daha yaygın olan ve SAK varlığı ile pozitif ilişkisi bulunan bu epidemiyolojik faktörlere rağmen kadınlarda 50 yaş üstünde SAK anlamlı şekilde yüksek tespit edilmesi, 50 yaş öncesinde kadınları SAK'dan önemli şekilde koruyan durumların varlığına dikkat çekilmesine ayrıca neden olmuştur. Bu nedenlerle kadınların hormonal (oral kontraseptif kullanımı, hormon replasman tedavisi) ve reproduktif (menarş, menapoz, menstrüel siklus, gebelik sayısı ve memeden besleme) durumlarının SAK üzerine etkisi araştırılmıştır (13,14).

Kombine oral kontraseptif kullananlarda yüksek SAK riski tespit edilmiştir. Bu yüksek riskin hangi yol ya da yollar üzerinden meydana geldiği henüz tam net değildir. Aynı yaşta postmenapozlu kadınların premenapozlu kadınlara göre daha yüksek SAK riskine sahip oldukları, östrojen replasman tedavisinin SAK riskini düşürdüğü tespit edilmiştir. Gebelik, preperium ve memeden beslemenin SAK üzerine etkisi tespit edilememiştir (7,15,16).

### Sigara Kullanımı

SAK ile ilgili yapılan tüm çalışmalarda epidemiyolojik analizlerde sigara kullanımının değiştirilebilir bağımsız etken olarak SAK riskini artırdığı tespit edilmiştir. Sigara kullanımı kafa içi anevrizmaların hem rüptüre olmalarına yatkınlığı artırdığı hem de endotel hasarı yaparak anevrizma oluşumuna neden olduğuna dair kanıtlar elde edilmiştir. Hali hazırda sigara kullanımı, sigara içme süresi ve yoğunluğu ile kafa içi anevrizma rüptürü arasında pozitif ilişkinin olduğuna dair kanıtlar elde edilmiş olsa da hemen hemen bütün çalışmalarda sigara içimi SAK için bağımsız etken olarak tespit edilmiştir. Halihazırda sigara içen kadınlarda sigara içen erkeklere göre SAK görülme oranının anlamlı şekilde yüksek olduğuna dair kanıtlar mevcuttur (1,2,4).

### Hipertansiyon ve Diğer Kardiyovasküler Hastalıklar

Kan basıncı yüksekliği tüm çalışmalarda her iki cinsiyette SAK için en önemli bağımsız değiştirilebilir risk faktörlerinden

biri olarak kabul edilmektedir. Yüksek kan basıncı hem kafa içi anevrizma formasyonuna neden olarak hem de kafa içi anevrizma rüptürü riskini artırarak SAK görülme oranını anlamlı şekilde yükseltmektedir. Yüksek kan basıncının endotel hasarı, vazovazorum oklüzyonu ve damar duvarındaki düz kaslarda elastin ve kollajen sentezini bozması nedenleri ile hem kafa içi anevrizma oluşumuna hem de bunların rüptürüne neden olmaktadır. Miyokard enfarktüsü gibi diğer kardiyovasküler hastalık varlığı ile SAK arasında anlamlı ilişki olduğuna dair kanıtlar elde edilmiştir (1,2,5).

### Alkol Kullanımı

Son yıllarda alkol kullanımı ile SAK arasında bir ilişkinin olup olmadığına dair araştırmaları artmıştır. Alınan alkol miktarı ile SAK riski arasında bir korelasyon olduğuna dair yayınlar mevcuttur. Haftalık 100 gramdan fazla alkol tüketiminin SAK için yüksek risk oluşturduğu tespit edilmiştir (19). Bir başka çalışmada haftalık 87 gram ve üzeri alkol alanlarda daha az alanlara göre daha yüksek SAK riski tespit edilmiştir. Bu çalışmada haftada 87 gram ve üzeri alkol alan kadınlar aynı miktar alkol alan erkeklere göre daha yüksek SAK riskine sahip olarak bulunmuştur. Yüksek alkol alımı hem endotel üzerine oksidatif baskı, endotel enflamasyonu yolu ile hem de yüksek alkol ile hipertansiyon arasında anlamlı ilişkinin olduğu bilindiğinden bu şekilde hemodinamik baskı yolu ile SAK riskini artırmaktadır (8).

Bu majör risk faktörlerinin yanında literatürde kokain gibi uyarıcı kullanımı, düşük sosyoekonomik durum, kan transfüzyon öyküsü, yüksek tuz kullanımı, düşük vücut kitle endeksi, kan lipit düzeyi, diyabet gibi değişkenlerle ile SAK arasında rölatif bir ilişkinin olduğuna dair bilgiler mevcuttur (12,13,16,20,22).

Bu epidemiyolojik faktörler arasında SAK riski için yaş, kadın cinsiyeti, hipertansiyon ve hali hazırda sigara kullanımı bağımsız dört etken olarak karşımıza çıkmaktadır. Yaş ve cinsiyet değiştirilemez olduğundan, önlenbilir risk faktörü olarak hipertansiyon ve hali hazırda sigara kullanımının önüne geçilmesi ile SAK riskinin aşağı çekilebileceği gerçektir. Ayrıca kadınlarda hormon replasman tedavisinin SAK riski için bir önlem olabileceğine dair bir yaklaşım meydana gelmeye başlamıştır.

### ■ KAYNAKLAR

- Andreasen TH, Bartek J, Andresen M, Springborg JB, Romner B: Modifiable risk factors for aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 44:3607-3612, 2013
- Bonita R: Cigarette smoking, hypertension and the risk of subarachnoid hemorrhage: A population-based case-control study. *Stroke* 17: 831-835, 1986
- Bromberg JE, Rinkel GJ, Algra A, Greebe P, van Duyn CM, Hasan D, Limburg M, ter Berg HW, Wijdicks EF, van Gijn J: Subarachnoid haemorrhage in first and second degree relatives of patients with subarachnoid haemorrhage. *BMJ* 311:288-289, 1995
- Can A, Castro VM, Ozdemir YH, Dagen S, Yu S, Dligach D, Finan S, Gainer V, Shadick NA, Murphy S, Cai T, Savova G, Dammers R, Weiss ST, Du R: Association of intracranial aneurysm rupture with smoking duration, intensity, and cessation. *Neurology* 89: 1408-1415, 2017
- Grasso G, Alafaci C, Macdonald RL: Management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: State of the art and future perspectives. *Surg Neurol Int* 8: 1-10, 2017
- Hussain S, Barbarite E, Chaudhry NS, Gupta K, Dellarole A, Peterson EC, Elhammady MS: Search for biomarkers of intracranial aneurysms: A systematic review. *World Neurosurg* 84: 1473-1483, 2015
- Jhonston SC, Colford JM, Gress DR: Oral contraceptive and the risk of subarachnoid hemorrhage: A meta-analysis. *Neurology* 51: 411-418, 1998
- Korja M, Silventoinen K, Laatikainen T, Jousilahti P, Salomaa V, Hernesniemi J, Kaprio J: Risk factors and their combined effects on the incidence rate of subarachnoid hemorrhage—a population-based cohort study. *PLoS One* 8: e73760, 2013
- Kurki MI, Gaál EI, Kettunen J, Lappalainen T, Menelaou A, Anttila V, van 't Hof FN, von Und Zu Fraunberg M, Helisalmi S, Hiltunen M, Lehto H, Laakso A, Kivisaari R, Koivisto T, Ronkainen A, Rinne J, Kiemeny LA, Vermeulen SH, Kaunisto MA, Eriksson JG, Aromaa A, Perola M, Lehtimäki T, Raitakari OT, Salomaa V, Gunel M, Dermitzakis ET, Ruigrok YM, Rinkel GJ, Niemelä M, Hernesniemi J, Ripatti S, de Bakker PI, Palotie A, Jääskeläinen JE: High risk population isolate reveals low frequency variants predisposing to intracranial aneurysms. *PLoS Genet* 10: e1004134, 2014
- Larrew T, Pryor W 3rd, Weinberg J, Webb S, Battenhouse H, Turk AS, Chaudry I, Spiotta A, Turner R: Aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A statewide assessment of outcome based on risk factors, aneurysm characteristics, and geo-demography. *J Neurointerv Surg* 7: 855-860, 2015
- Lawton MT, Vates GE: Subarachnoid hemorrhage. *N Engl J Med* 377: 257-266, 2017
- Lindbohm JV, Kaprio J, Korja M: Cholesterol as a risk factor for subarachnoid hemorrhage: Systemic review. *PLoS One* 11: e0152568, 2016
- Lindekleiv H, Sandvei MS, Njølstad I, Løchen ML, Romundstad PR, Vatten L, Ingebrigtsen T, Vik A, Mathiesen EB: Sex differences in risk factors for aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A cohort study. *Neurology* 76: 637-643, 2011
- Longstreth WT, Nelson LM, Koepsell TD, VanBelle G: Subarachnoid hemorrhage and hormonal factors in women: A population-based case-control study. *Ann Intern Med* 121: 168-173, 1994
- Mhurchu CN, Anderson C, Jamrozik K, Hankey G, Dunbabin D: Hormonal factors and risk of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: An international population-based, case-control study. *Stroke* 32: 606-612, 2001
- Nichols LJ, Gall S, Stirling C: Determining rural risk for aneurysmal subarachnoid hemorrhages: A structural equation modeling approach. *J Neurosci Rural Pract* 2016, 7:559-565, 2016

17. Nurmonen HJ, Huttunen T, Huttunen J, Kurki MI, Helin K, Koivisto T, von Und Zu Fraunberg M, Jääskeläinen JE, Lindgren AE: Polycystic kidney disease among 4,436 intracranial aneurysm patients from a defined population. *Neurology* 89(18): 1852-1859, 2017
18. Ozum U, Bolat N, Gul E, Ozdemir O: Endothelial nitric oxide synthase gene [G894T] polymorphism as a possible risk factor in aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Acta Neurochir (Wien)* 150: 57-61, 2008
19. Ruigrok YM, Buskens E, Rinkel GJ: Attributable risk of common and rare determinants of subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 32: 1173-1175, 2001
20. Yamada S, Koizumi A, Iso H, Wada Y, Watanabe Y, Date C, Yamamoto A, Kikuci S, Inaba Y, Toyoshima H, Kando T, Tamakoshi A: Risk factors for fetal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 34: 2781-2787, 2003
21. Young WF, PAttisapu JV: Ruptured cerebral aneurysm in a 39-day-old infant. *Clin Neurol Neursurg* 102: 140-143, 2000
22. Zhang J, Liu G, Arima H, Li Y, Cheng G, Shiue I, Lv L, Wang H, Zhang C, Zhao J, Anderson CS; CHERISH Investigators: Incidence and risks of subarachnoid hemorrhage in China. *Stroke* 44: 2891-2893, 2013