

## Derleme

# Subaraknoid Kanamada Prognozu Etkileyen Faktörler

## Factors Affecting the Prognosis of Subarachnoid Hemorrhage

Boran URFALI, Yurdal SERARSLAN

Mustafa Kemal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, Hatay, Türkiye

## ÖZ

Subaraknoid kanama (SAK) yıllık 9/100000 insidans ile gözlenen ve bireylerin yaşının artması ile bu insidansın daha da arttığı klinik bir tablodur. 1980'li yıllara oranla günümüzdeki mortalite oranları daha az olmakla beraber hâlâ yüksektir. SAK ile başvuran hastalarda prognozu etkileyen faktörlerle ilgili uzun süreden beri moleküler düzeyde, özellikle nöroinflamasyon mekanizmaları üzerinden, çalışmalar yapılmaktadır. SAK prognozunu etkileyebilecek faktörlerle ilgili moleküler çalışmalarda bu yoğunluğa rağmen literatürde bu hastalığın prognozunu etkileyen faktörlerle ve fonksiyonel sonuçları ile ilgili popülasyon temelli çalışma sayısı oldukça azdır. SAK'lardaki prognostik faktörlerin belirlenebilmesi bu klinikle başvuran olguların takip ve tedavi modalitelerinin daha özgün olarak düzenlenebilmesine, sağlıklımları ile ilgili olarak daha gerçekçi değerlendirmeler yapılabilmesine yardımcı olacaktır. Yazıda güncel literatür eşliğinde moleküler ve klinik anlamda prognozu etkileyen faktörler incelenmiştir.

**ANAHTAR SÖZCÜKLER:** Subaraknoid, Kanama, Prognoz, Nöroinflamasyon

## ABSTRACT

Subarachnoid hemorrhage (SAH) is a clinical condition that is observed at an annual incidence of 9/100000, and this incidence increases with age. Compared to the 1980s, current mortality rates are lower but still high. In patients presenting with SAH, studies related to the factors affecting the prognosis have been performed at the molecular level, especially regarding neuroinflammation mechanisms, for a long time. Despite this intensity of molecular studies related to factors that may affect the prognosis of SAH, there are only a few population-based studies on the factors affecting the prognosis and functional outcomes of this disease in the literature. Determination of the prognostic factors in SAH will help plan more distinctive treatment modalities and assess the survival outcomes of the patients presenting with this clinical condition more realistically. This article evaluates the factors affecting the prognosis in molecular and clinical terms, accompanied by the current literature.

**KEYWORDS:** Subarachnoid, Hemorrhage, Prognosis, Neuroinflammation

## ■ GİRİŞ

Subaraknoid alanda kan ve şekilli elemanlarının gözlenmesi şeklinde tanımlanabilen bir patoloji olan subaraknoid kanama (SAK)'nın literatürde en sık gözlenen nedenleri kafa travmaları olmakla beraber spontan SAK'nın en sık nedeni %85 oranında anevrizmalardır (18). SAK'nın oransal dağılımları incelenmeye devam edildiğinde yaklaşık %10'unun non-anevrizmal perimezensefalik SAK ve geri kalanların da

diğer nedenlere bağlı olduğu gözlenmektedir. Spontan SAK'lar inme (stroke) olgularının %5'ini oluşturmaktadır (3).

SAK insidansının yıllık 9/100000 olduğu, insidansın bireylerin yaşının artması ile arttığı ve tepe insidansının 50-60 yaşlar arasında olduğu bilinmektedir (2). Anevrizmal SAK'lar beşinci dekadadan sonra kadınlarda daha sık gözlenmektedir (2). İnme tablosunun aksine, geçen 45 yıllık sürede istatistikler incelendiğinde SAK insidansındaki azalmanın neredeyse yok



Yazışma adresi: Boran URFALI

E-posta: boranurfali@gmail.com

denilecek kadar az olduğu söylenebilir (2). Olguların ölümlerle sonlanma oranı 1980 ile 2005 arasında yıllık yaklaşık %0,9 azalarak %50'den %35'e kadar gerilemiştir (9,12). Mortalitede gözlenen bu azalmanın özellikle anevrizmal SAK'larda rüptüre anevrizmanın daha doğru ve hızlı onarılması, doğru ve erken tanı, takip ve tedavilerdeki gelişmelerden kaynaklandığı düşünülmektedir.

SAK'ların bilindiği üzere modifiye edilebilen ve modifiye edilemeyen risk faktörleri bulunmaktadır. Modifiye edilebilen başlıca risk faktörleri arasında düşük serum kolesterol seviyeleri, sigara kullanımı, yoğun alkol tüketimi sayılabilir (4). Modifiye edilemeyen risk faktörleri ise kadın cinsiyet, yaş, SAK aile öyküsü ve otozomal dominant polikistik böbrek hastalığıdır (2,4).

SAK ile başvuran hastalarda prognozun belirlenmesi uzun bir süreden beri birçok farklı klinik ve bilim adamının üzerinde araştırmalar yaptıkları bir konudur. Prognostik faktörlerin belirlenebilmesinin bu klinikle başvuran hastaların takip ve tedavi modalitelerinin daha özgün olarak düzenlenmesinde ve sağkalımları ile ilgili olarak daha gerçekçi değerlendirmeler yapılabilmesine yardımcı olacağı düşünülmektedir.

SAK'nın seyri ve prognozu ile ilgili olarak literatürde moleküler düzeyde ve özellikle nöroinflamasyon mekanizmaları üzerinden inceleme yapan araştırma sayısı gittikçe artmaktadır.

#### ■ PROGNOZU ETKİLEYEN FAKTÖRLER VE MOLEKÜLER ÇALIŞMALAR

Rodriguez-Rodriguez ve ark. SAK ile başvuran hastaların prognozunun direkt olarak başvuru anındaki nörolojik durumlarına, başlangıçtaki kanamanın büyüklüğüne ve de serebral vazospazm gelişimine bağlı olduğunu, ancak gelecekte yapılması planlanan çalışmaların serebral vazospazm gelişiminden sorumlu patofizyolojik döngülerin aydınlatılması üzerine yoğunlaştırılması gerektiğini belirtmişlerdir (14).

Kiiski ve ark. anevrizmal SAK'larda plazma ubiquitin carboxy-terminal hidrolase L1 (UCH-L1) seviyelerindeki artışı analiz ettikleri çalışmalarında bu artışın anevrizmal SAK hastalarında ilk başvuru anından itibaren birkaç gün boyunca devam etmesinin kötü nörolojik sonuçlanımla bağlantılı olan sekonder hasarla ilgili olduğunu düşündüklerini belirtmişlerdir (7).

Spitzer ve ark. anevrizmal SAK sonrasında beyin-omurilik sıvısında (BOS) artmış aktive CD16bright CD56dim sitotoksik NK (natural killer) hücre sayısının artışının artmış serebral vazospazm ve gecikmiş serebral iskemide ile ilgili olabileceğini ve BOS belirteci olarak kullanılabilirliğini ileri sürmüşlerdir (17).

Jiang ve ark. SAK'sı olan hastaların prognozu ve periferik kan immün hücre alt grupları ile ilgili olarak yaptıkları ön çalışmada immün hücre subgruplarının hastaların klinik prognozları ile doğrudan bağlantılı olduğunu, aralarında çeşitli korelasyonlar gözlemlendiğini ve bunlardan bazılarının belki de hastaların prognozunu tahmin etmek için indeks olarak kullanılabilirliğini belirtmişlerdir (6).

Kikkawa ve ark. anevrizmal SAK'lardan sonra BOS ve plazmadaki microRNA-15a (miR-15a) ve Kruppel-like factor 4'ün (KLF4) değişen ekspresyonlarını inceledikleri çalışmalarında KLF4 değerlerinin erken ve kalıcı azalmasını miR-15a'da artışın izlediğini ve bu durumun SAK sonrasında prognozu en fazla etkileyen faktörlerden birisi olduğunu, düşünülen serebral vazospazm ile sonuçlanan değişmiş vasküler fenotipe katkıda bulunabileceğini belirtmişlerdir (8).

#### ■ PROGNOZU ETKİLEYEN FAKTÖRLER VE KLİNİK ÇALIŞMALAR

Phan ve ark. anevrizmal SAK sonrası serebral vazospazma bağlı gecikmiş serebral iskeminin önemli majör prognostik faktörlerden birisi olduğunu belirterek ultra-erken anjiyografik vazospazmı (UEAV, anevrizma rüptürü sonrasında ilk 48 saat içerisinde gözlenen serebral arterial spazm) incelemişler ve UEAV'ın semptomatik serebral vazospazm, gecikmiş serebral iskemide/infarkt, takiplerde olumsuz sonuçlar ve yüksek mortalite ile belirgin şekilde ilişkili olduğunu vurgulamışlardır (13). Phan ve ark. aynı çalışmalarında intraserebral hematomda, intraventriküler hemorajide (Fisher Grade IV), 12 mm'den büyük rüptüre anevrizmalarda ve orta serebral arter (MCA) yerleşiminde UEAV olma olasılığının daha yüksek olduğunu belirtmişlerdir (13).

Yeşilaras ve ark. 2010 ile 2014 yılları arasında acil servise spontan SAK ile başvuran 18 yaş ve üzeri toplam 122 hastada (61 spontan SAK hastası grubu, 61 kontrol grubu) "optik sinir kılıfı çapını" kontrastsız beyin bilgisayarlı tomografi (BT) ile ölçmüşler ve optik sinir kılıfı çapının spontan SAK hasta grubunda kontrol grubu hastalarından daha büyük olduğunu, ancak bunun radyolojik bulgusu olmayan olgularda tanıyı destekleyebilecek pre-diyagnostik önemi olduğunu, prognostik bir değeri olmadığını belirtmişlerdir (20).

Mutoh ve ark. çalışmalarında seri üç boyutlu stereotaktik yüzey projeksiyonlu (3D-SSP) SPECT görüntüleme analizleri ile BOS emiliminde saptanan azalmanın SAK nedeniyle opere edilen hastalarda kötü prognozu gösteren potansiyel bir tahmin edici faktör olabileceğini belirtmişlerdir (11).

SAK prognozu ile hastanın yaşı arasında bağlantı bulunduğu ile ilgili literatürde birçok yayın bulunmaktadır. Brawanski ve ark. ileri yaşlardaki SAK'ı inceledikleri çalışmalarında 70-79 yaş arası ile 80 yaş ve üstü hastaları karşılaştırmışlar, her iki grubun mortalite oranlarında belirgin bir fark olmadığını, ancak 80 yaş üstü hastalar yönünde daha yüksek oranlar gözlediklerini ve 80 yaş üstü anevrizmal SAK'lı hastalarda da olumlu klinik sonuçlar alınabileceğini belirtmişlerdir (1).

Wartenberg ve ark.ın 1996 ile 2002 yılları arasında Columbia University Medical Center'da spontan SAK'lı 576 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada SAK sonrası sonucu etkileyen tıbbi komplikasyonlar arasında en sık ateş, anemi, hiperglisemi, hipertansiyon, pnömoni, hipotansiyon, delirium, hipernatremi ve pulmoner ödem raporlanmıştır (19).

Literatürde SAK'ların mortalitesi ile ilgili birçok meta-analiz çalışması bulunmakla beraber fonksiyonel sonuçlarla (functional outcome) ilgili popülasyon temelli çalışmalar oldukça azdır.

Beyin hasarlanmaları ile ilgili mini-mental durum muayenesi, modifiye Rankin Skalası, Barthel indeksi ve Glasgow sonuç skalası (GOS) gibi birçok sonuç skalası dizayn edilmiş olmasına rağmen bu değerlendirme yöntemlerinden hiç birisi SAK'a özgül olarak geliştirilmemiştir (10). Bu skalalar ve değerlendirme sistemlerinde "iyi sonuçlar aldı" şeklinde (good outcome) değerlendirilen hastaların (modifiye Rankin Skalası skoru <3 veya GOS >4 olan hastalarda gözleendiği gibi) bilişsel (kognitif) alanlarda birçok defisiti bulunduğu raporlanmıştır (15,16).

Literatürdeki çalışmalarda yapılan sistemik gözden geçirmelerle hastaneye başvuru anında GOS skoru veya modifiye Rankin Skalası skoruna göre sonuçlarla ilgili olabilecek faktörler tanımlanmıştır. Bu faktörler başvuru anındaki nörolojik durum, yaş, anevrizmanın yerleşim yeri ve büyüklüğü, anevrizmanın onarım metodu, başvuru anındaki beyin BT görüntülemesinde SAK miktarı, premorbid hipertansiyon öyküsüdür (5). Tüm bu handikapların ve literatürdeki çalışmaların yönlendirmesi eşliğinde 10936 hastayı içeren, 10 prospektif gözlemsel ve randomize klinik deneme çalışması yapılmış ve prognostik model geliştirilmiştir.

En güçlü prognostik değere sahip olan öngörü faktörü olarak nörolojik durum bulunmuş olup, ardından yaş, anevrizmanın onarım modalitesi, BT'deki pıhtı yükünün Fisher grade'i, premorbid hipertansiyon öyküsü, anevrizmanın büyüklüğü ve son olarak da anevrizmanın yerleşimi gelmektedir.

## ■ SONUÇ

SAK'nın belirgin ve mutlak prognostik faktörleri halen net olarak tanımlanamamış olup bu konuda hem deneysel hem de popülasyon temelli daha geniş çalışmalar yapılması gerekmektedir.

## ■ KAYNAKLAR

1. Brawanski N, Kunze F, Bruder M, Tritt S, Senft C, Berkefeld J, Seifert V, Konczalla J: Subarachnoid hemorrhage in advanced age: Comparison of patients aged 70-79 years and 80 years and older. *World Neurosurg* 106: 139-144, 2017
2. 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. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 78: 1365-1372, 2007
3. Feigin VL, Lawes CM, Bennett DA, Barker-Collo SL, Parag V: Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: A systematic review. *Lancet Neurol* 8: 355-369, 2009
4. Feigin VL, Rinkel GJ, Lawes CM, Algra A, Bennett DA, van Gijn J, Anderson CS: Risk factors for subarachnoid hemorrhage: An updated systematic review of epidemiological studies. *Stroke* 36: 2773-2780, 2005
5. Jaja BN, Cusimano MD, Etminan N, Hanggi D, Hasan D, Ilodigwe D, Lantigua H, Le Roux P, Lo B, Louffat-Olivares A, Mayer S, Molyneux A, Quinn A, Schweizer TA, Schenk T, Spears J, Todd M, Torner J, Vergouwen MD, Wong GK, Singh J, Macdonald RL: Clinical prediction models for aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A systematic review. *Neurocrit Care* 18: 143-153, 2013
6. Zhou Y, Jiang Y, Peng Y, Zhang M: The quantitative and functional changes of post-operative PB immune cell subsets

relate to SAH patients' prognosis: A preliminary study. *World Neurosurg* 108:206-215, 2017

7. Kiiski H, Tenhunen J, Ala-Peajari M, Huhtala H, Hamalainen M, Langsjo J, Moilanen E, Narkilahti S, Ohman J, Peltola J: Increased plasma UCH-L1 after aneurysmal subarachnoid hemorrhage is associated with unfavorable neurological outcome. *J Neurol Sci* 361: 144-149, 2016
8. Kikkawa Y, Ogura T, Nakajima H, Ikeda T, Takeda R, Neki H, Kohyama S, Yamane F, Kurogi R, Amano T, Nakamizo A, Mizoguchi M, Kurita H: Altered expression of microRNA-15a and Kruppel-like factor 4 in cerebrospinal fluid and plasma after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *World Neurosurg* 108:909-916.e3,2017
9. Lovelock CE, Rinkel GJ, Rothwell PM: Time trends in outcome of subarachnoid hemorrhage: Population-based study and systematic review. *Neurology* 74: 1494-1501, 2010
10. Macdonald RL, Jaja B, Cusimano MD, Etminan N, Hanggi D, Hasan D, Ilodigwe D, Lantigua H, Le Roux P, Lo B, Louffat-Olivares A, Mayer S, Molyneux A, Quinn A, Schweizer TA, Schenk T, Spears J, Todd M, Torner J, Vergouwen MD, Wong GK, Singh J, Collaboration S: SAHIT Investigators-on the outcome of some subarachnoid hemorrhage clinical trials. *Transl Stroke Res* 4: 286-296, 2013
11. Mutoh T, Totsune T, Takenaka S, Tatewaki Y, Nakagawa M, Suarez JI, Taki Y, Ishikawa T: Reduced CBF recovery detected by longitudinal 3D-SSP SPECT analyses predicts outcome of postoperative patients after subarachnoid hemorrhage. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2017 Oct 5. [Epub ahead of print]
12. Nieuwkamp DJ, Setz LE, Algra A, Linn FH, de Rooij NK, Rinkel GJ: Changes in case fatality of aneurysmal subarachnoid haemorrhage over time, according to age, sex, and region: A meta-analysis. *Lancet Neurol* 8: 635-642, 2009
13. Phan K, Moore JM, Griessenauer CJ, Xu J, Teng I, Dmytriw AA, Chiu AH, Ogilvy CS, Thomas A: Ultra-early angiographic vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A systematic review and meta-analysis. *World Neurosurg* 102: 632-638.e1, 2017
14. Rodriguez-Rodriguez A, Egea-Guerrero JJ, Ruiz de Azua-Lopez Z, Murillo-Cabezas F: Biomarkers of vasospasm development and outcome in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurol Sci* 341: 119-127, 2014
15. Sheldon S, Macdonald RL, Cusimano M, Spears J, Schweizer TA: Long-term consequences of subarachnoid hemorrhage: Examining working memory. *J Neurol Sci* 332: 145-147, 2013
16. Sheldon S, Macdonald RL, Schweizer TA: Free recall memory performance after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Int Neuropsychol Soc* 18: 334-342, 2012
17. Spitzer D, Spitzer NJ, Deininger M, Wirtz CR, König R, Burster T, Kapapa T: Activation of cytotoxic natural killer cells after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *World Neurosurg* 101: 666-676.e1, 2017
18. van Gijn J, Kerr RS, Rinkel GJ: Subarachnoid haemorrhage. *Lancet* 369: 306-318, 2007
19. Wartenberg KE, Schmidt JM, Claassen J, Temes RE, Frontera JA, Ostapovich N, Parra A, Connolly ES, Mayer SA: Impact of medical complications on outcome after subarachnoid hemorrhage. *Crit Care Med* 34: 617-623; quiz 624, 2006
20. Yesilaras M, Kilic TY, Yesilaras S, Atila OD, Oncel D, Camlar M: The diagnostic and prognostic value of the optic nerve sheath diameter on CT for diagnosis spontaneous subarachnoid hemorrhage. *Am J Emerg Med* 35: 1408-1413, 2017