

## Endovasküler Tedavi Uygulanmış Subaraknoid Kanama Hastalığı ile Vitamin D Düzeyleri Arasındaki İlişkinin Araştırılması

### Investigation of the Relationship Between Endovascularly Treated Subarachnoid Hemorrhage Disease and Vitamin D Levels

Sedat YAŞIN<sup>1</sup> , Halil AY<sup>1</sup> 

<sup>1</sup>Gaziantep Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Gaziantep, TÜRKİYE

#### Öz.

**Amaç:** Beyin damar hastalıklarının nadir görülen grubunu oluşturan subaraknoid kanama, mortalite ve morbiditesi yüksek bir hastalıktır. Tedavi ve takip süreci oldukça zordur. Tedavisi multidisipliner yaklaşım gerektirir. Klinik gidişata etki eden parametreler bu hastalıkta hep bir merak konusu olmuştur. Bu yazıda bizim amacımız; Vitamin-D seviyelerinin nörolojik yoğun bakım ünitesinde takip edilen subaraknoid kanamalı hastaların klinik gidişatları üzerine etkisini araştırmak oldu.

**Materyal ve metod:** Ekim 2019-Ekim 2021 tarihleri arasında subaraknoid kanama ile hastanemiz acil servisine başvuran 45 hasta retrospektif olarak taranmıştır. Bu hastaların klinik, laboratuvar ve detaylı anjiyo raporları hasta dosyalarından elde edilmiştir.

**Bulgular:** Olgular D vitamini 20ng/ml den düşük olanlar ve bu değerden daha yüksek olanlar şeklinde iki gruba ayrıldı. Tüm olguların 23'ünde (% 51) Vit-D düzeyleri 20 ng/ml'den düşük saptanmış olup, 22'sinde ise (%49) Vit-D 20ng/ml'den daha yüksek olarak saptandı. Cinsiyet, Vasospazm, Hidrosefali, Epiletik nöbet, yoğun bakım yatış süresi, mekanik ventilasyon süresi, Glaskow koma skalası (GKS) ve exitus oranları bu iki grup arasında karşılaştırıldı. Birçoğunda istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı.

**Sonuç:** Subaraknoid kanama tanılı hastalarımızda Vit-D eksikliği ve/veya yetersizliği yüksek oranda mevcuttu. Daha ileri çalışmalara gerek duymakla birlikte Vit-D seviyesi ile subaraknoid kanamalı hastaların prognozu arasında ilişki bulunamamıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Subaraknoid kanama, Nörolojik yoğun bakım, Vit-D

#### Abstract

**Background:** Subarachnoid hemorrhage, which is a rare group of cerebrovascular diseases, is a disease with high mortality and morbidity. The treatment and follow-up process is quite difficult. Its treatment requires a multidisciplinary approach. The parameters affecting the clinical course have always been a matter of curiosity in this disease. Our aim in this article was to investigate the effect of vitamin-D levels on the clinical course of patients with subarachnoid hemorrhage followed in the neurological intensive care unit.

**Materials and Methods:** Forty five patients who applied to the emergency department of our hospital with subarachnoid hemorrhage between October 2019 and October 2021 were screened retrospectively. Clinical, laboratory and detailed angio reports of these patients were obtained from patient files.

**Results:** The cases were divided into two groups as those with vitamin D less than 20ng/ml and those with higher than this value. Vit-D levels were found to be lower than 20 ng/ml in 23 (51%) of all cases, and Vit-D was found to be higher than 20ng/ml in 22 (49%) cases. Gender, Vasospasm, Hydrocephalus, Epileptic seizure, length of stay in intensive care unit, duration of mechanical ventilation, Glasgow coma scale (GCS) and exitus rates were compared between these two groups, most of them were not statistically significant.

**Conclusions:** Our patients with a diagnosis of subarachnoid hemorrhage had a high rate of Vit-D deficiency and/or insufficiency. Although further studies are needed, no correlation was found between the Vit-D level and the prognosis of patients with subarachnoid hemorrhage.

**Keywords:** Subarachnoid hemorrhage, Neurological intensive care, Vit-D

#### Sorumlu Yazar / Corresponding Author

**Dr. Halil AY**  
Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Nöroloji Anabilim Dalı,  
Gaziantep, TÜRKİYE

E-mail: ayhalil27@hotmail.com

Geliş tarihi / Received: 27.02.2022

Kabul tarihi / Accepted: 18.04.2022

DOI: 10.35440/hutfd.1079834

## Giriş

Subaraknoid kanama (SAK); kanın ani olarak beyin omurilik sıvısına (BOS) geçmesi durumu olup, mortalite ve morbititesi oldukça yüksek bir hastalıktır. Çoğunlukla (% 85) anevrizma denilen anormal damar balonlaşmasının rüptürü sonrasında ortaya çıkar Tedavisi endovasküler ya da cerrahi tedavidir. Cerrahi tedavi anevrizmanın kliplenmesidir. Endovasküler tedavi ise anevrizmanın koillenmesi ve/veya intrakraniyal stent uygulanmasıdır. Anevrizmanın kliplenmesi anevrizma boynunun durumuna (koil uygulanmasına uygun olup olmaması), anevrizmanın lokalizasyonuna ve klinisyenin tecrübesiyle ilişkili olarak değişiklik göstermektedir.

21. yüzyıla kadar, D vitamini (Vit-D) öncelikle kalsiyum ve kemik sağlığını düzenleme ve raşitizmi önlemedeki rolüyle tanınırdı (1). Günümüzde D vitamini eksikliği ayrıca kalp-damar ve beyin-damar hastalıklarında artan risk ve olumsuz sonuçlarla ilişkilendirilmiştir (2). Vit-D eksikliğinin endotelial disfonksiyon, dislipidemi ve arteriyel hipertansiyonu indüklemesi, altta yatan mekanizma olduğu düşünülmektedir (3-4). Ayrıca rat modellerinde D vitamini, azalmış iskemi ve felçten sonra nöron iyileşmesi ile de ilişkilendirilmiştir (5). Anevrizmal subaraknoid kanama (aSAK) yüksek mortalite ve morbidite ile ilişkili bir hastalıktır (6). Bu çalışmada amacımız yoğun bakım ünitesinde Vit-D <20 ng/ml olan subaraknoid kanamalı hastalarda mortalite, vazospazm, hidrocefali ve hastane kaynaklı enfeksiyonlar dâhil birçok komplikasyonu Vit-D düzeyi >20 ng/ml olan hastalarla karşılaştırmak ve prognoza olan etkisini incelemektir.

## Materyal ve Metod

Ekim 2019-Ekim 2021 tarihleri arasında subaraknoid kanama ile hasanemiz acil servisine başvuran 45 hasta retrospektif olarak taranmıştır. SAK tanısı bilinç bozukluğu ve ani gelişen baş ağrısı yakınması olan hastalara çekilen Bigisyalı Beyin Tomografisi görüntüleri incelenerek konulmuş olup, 45 hastanın tamamı Dijital Subtraksiyon Anjiyografi ünitesine alınarak endovasküler işleme alınmıştır. Bu hastaların klinik, labaratuvar ve detaylı anjio raporları hasta dosyalarından elde edilmiştir. Başvuru öncesi >600 IU D vitamini takviyesi alan hastalar, anevrizmal olamayan subaraknoid kanamalar ve hamileler çalışma dışı bırakılmıştır. Hastalar 2 çalışma grubuna ayrılmıştır: D vitamini eksikliği  $\leq 20$  ng/mL (50 nmol/L) olanlar ve D vitamini düzeyi >20 ng/mL (50 nmol/L) olanlar. Birincil amaç, aSAK hastalarında D vitamini eksikliğinin hastane mortalitesi, hidrocefali, vazospazm ve enfeksiyonlar üzerindeki etkilerini belirlemektir. Çalışma için etik kurul onayı alınmıştır (Harran Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu, Tarih: 18/10/2021 No:HRU/21.18.33).

Tüm istatistiksel değerlendirmeler SPSS (Statistical Package for the Social Sciences Version 20.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA) yazılım programı kullanılarak yapılmıştır. Uygulanan analizde %95 güvenilirlik düzeyi esas alınmıştır. Verilerin normallik analizi yapılmıştır. Buna göre normal dağılımlı değişkenlerin iki grup arasındaki farkı analiz etmek için iki ba-

ğımsız değişken testi olan Independent Sample T-Testi kullanılmıştır. Normal dağılımlı olmayan değişkenlerin iki grup arasındaki farkı analiz etmek için de Mann Whitney U testi kullanılmıştır.

## Bulgular

Çalışmaya toplam 45 hasta alınmış olup, olguların yaş ortalaması  $48,93 \pm 12,90$  idi. 25'i (55,6) kadın, 20'si (%44,4) erkekti. Olgularda ki anevrizma lokalizasyonuna bakıldığında; 19'unda (%42,2) Anterior komminican arter (AKomA), 13'ünde (%28,9) orta serebral arter (OSA), 6'sında (%13,3) internal karotis arter (İKA), 1'inde (%2,2) Baziller arter, 3'ünde (%6,7) posterior komminican arter (PcomA) 1'inde (%2,2) posterior serebral arter (PSA), 1'inde (%2,2) anterior serebral arter (ASA) A2, 1'inde (%2,2) posterior inferior serebellar arter (PİSA) yerleşimi göze çarpmaktadır.

Olgular D vitamini 20ng/ml den düşük olanlar ve bu değerden daha yüksek olanlar şeklinde iki gruba ayrıldı. Olguların 23'ünde (% 51) Vit-D 20ng/ml'den düşüktü, 22'sinde (%49) Vit-D 20ng/ml'den daha yüksekti. Vit-D<20 ng/ml olan grupta 6 hastada vasospazm vardı, Vit-D>20ng/ml olan grupta ise 10 hastada vasospazm vardı. Bu iki grup karşılaştırıldığında Vit-D >20ng/ml olan grupta vasospazm sayısı daha yüksekti ancak istatistiksel anlamlı değildi ( $p=0,221$ ). Olguların sadece birinde hidrocefali saptanmış olup, bu hastada Vit-D >20ng/dl grubundaydı. Vit-D <20ng/dl olan grupta 6 hastada exitus saptanırken, Vit-D>20 ng/dl olan grupta ise 8 hastada exitus saptandı. Bu iki grup karşılaştırıldığında; Vit-D>20ng/dl grubunda mortalite sayısı daha fazlaydı ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0,530$ ). Vit-D <20 ng/dl olan grupta 6 hasta epileptik nöbet geçirmişti, Vit-D >20 ng/dl olan grupta ise 10 hasta epileptik nöbet geçirmişti. Bu iki grup karşılaştırıldığında Vit-D>20 ng/dl grubunda epileptik nöbet geçirme sayısı daha fazlaydı ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0,221$ ).

Vit-D <20 ng/dl olan grupta yoğun bakım yatış süresi ortalama  $8,08 \pm 4,87$  olup median değeri 7,00 (1,00-17,00) idi. Vit-D >20 ng/dl olan grupta ise yoğun bakım yatış süresi ortalama  $12,59 \pm 7,43$  olup median değeri 13,00 (3,00-33,00) idi. Bu iki grup karşılaştırıldığında Vit-D>20 ng/dl grubunda yoğun bakım yatış süresi daha fazlaydı ve istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0,022$ ). Vit-D<20 ng/dl olan grupta mekanik ventilasyon süresi ortalama  $4,17 \pm 5,70$  olup median değeri 0,00 (0,00-16,00) idi. Vit-D >20 ng/dl olan grupta ise mekanik ventilasyon süresi ortalama  $8,04 \pm 6,77$  olup median değeri 8,00 (0,00-22,00) idi. Bu iki grup karşılaştırıldığında Vit-D>20 ng/dl grubunda mekanik ventilasyon süresi daha fazlaydı ve istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0,045$ ). Vit-D<20 ng/dl olan grupta başlangıç Glaskow koma skalası (GKS) ortalaması  $11,08 \pm 3,59$  idi. Vit-D >20 ng/dl olan grupta ise GKS ortalaması  $10,09 \pm 3,63$  idi. Bu iki grup karşılaştırıldığında Vit-D <20 ng/dl grubunda GKS daha fazlaydı ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0,361$ ).

**Tablo 1.** Hastaların demografik özellikleri ve klinik özellikleri

	Vit-D <20 ng/dl	Vit-D >20 ng/dl	Anlamlılık (p)
Yaş	53,00±13,04	44,68±11,56	0,069
Cinsiyet (n)	16 K, 7E	9K, 13E	0,062
Vasospazm (n)	6 (%26,1)	10 (%45,5)	0,221
Epileptik Nöbet (n)	6 (%26,1)	10 (%45,5)	0,221
Exitus	6 (%26,1)	8 (%36,4)	0,530
Yoğun bakım yatış süresi (median)	7,00 (1,00-17,00)	13,00 (3,00-33,00)	<b>0,022</b>
Mekanik ventilasyon süresi (median)	0,00 (0,00-16,00)	8,00 (0,00-22,00)	<b>0,045</b>
GKS	11,08±3,59	13,00 (3,00-33,00)	0,361

## Tartışma

Günümüzde Vit-D düzeyinin <20 ng/ml seviyelerinin kemik sağlığını devam ettirmede yetersiz olduğu ve bu değerinin Vit-D eksikliği tanısında diagnostik olduğu belirtilmiştir (7). Buradan hareketle yaptığımız bu retrospektif çalışmada D vitamini eksikliği (20ng/ml'den düşük) saptanan subaraknoid kanamalı hastalarda Vit-D eksikliğinin sonuçlara etkisini araştırdık.

Vit-D eksikliği ile kalp-damar hastalıkları da dâhil birçok kronik hastalığın varlığı ve risk faktörleri arasında açık bir ilişki gösterilmiştir. Dikkat çeken örnekler arasında Ulusal Sağlık ve Beslenme Değerlendirmesine ek olarak, geniş kapsamlı, Avrupa merkezli kohort çalışmaları yer almaktadır. Kafa karıştırıcı tüm faktörlerin dikkatle uyarlanmasına rağmen, Vit-D seviyeleri ile hipertansiyon, insülin direnci, tip 2 diabetes mellitus ve dislipidemi arasında ters bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Ayrıca Vit-D eksikliğinin kalp-damar hastalıkları için bağımsız bir risk faktörü olduğuna ek olarak, bu eksikliğin mortalite ve morbiditede etkin bir rolü olduğu gösterilmiştir (8).

Vit-D eksikliğinin endotel disfonksiyonu ile ilişkili olduğu ve Vit-D reseptör aktivasyonunun, oksidatif hasarın azalması ve vasküler gevşeme ile sonuçlanabileceği bulunmuştur (9). Bu mekanizmanın subaraknoid kanamalı hastalarda gerçekleşebilen serebral vazospazmın olası bir sebebi olabileceği düşünülmektedir. Ancak bizim çalışmamızda Vit-D düzeyi 20 ng/ml'den yüksek olgularda her ne kadar istatistiksel olarak anlamlı olmasa da vazospazm oranlarının yüksek çıkması (Vit-D seviyesi düşük hastalara göre), vazospazm gelişiminde Vit-D seviyesinin doğrudan rolünün olmadığını düşündürmektedir. Vazospazmın nasıl oluştuğunun kesin mekanizması hala belirsizliğini korumaktadır. Şüphelenilen mekanizmalar; subaraknoid boşluğa salınan kan ürünleri ve hemoglobinin, nitrik oksidi temizleyerek endotelin düzeylerini artırır, sonrasında kalsiyum kanallarının doğrudan aktivasyonu yoluyla oksidatif stresi ve düz kas hücrelerinde serbest radikal hasarını tetikleyerek potansiyel olarak damar daralmasını başlatılır. Tüm bunlar olurken anjiyogenez, inflamasyon ve hücre dışı matriksin yeniden şekillenmesini içeren ilgili genlerin upregülasyonu sonucu olur (10-12). Vit-Deksikliği ile mekanik ventilasyon süresinde artış ilişkilendirilmiştir (13). Ancak bizim çalışmamızda mekanik ventilasyon süresini Vit-D düzeyi 20 ng/ml'den yüksek olgularda, 20 ng/ml'den düşük Vit-D düzeyi subaraknoid kanamalı hastalara göre daha uzun saptadık. Öte yandan

yoğun bakım yatış süreleri her iki grup için karşılaştırıldığında benzer olarak Vit-D düzeyi 20 ng/ml'den yüksek olgularda daha uzun olarak saptandı ve bu iki grup karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,022). Ayrıca çalışmamızda mekanik ventilasyon süresi ile korele bir şekilde yoğun bakım yatış süresini de Vit-D düzeyi 20 ng/ml'den yüksek olgularda, 20 ng/ml'den düşük Vit-D düzeyi olan subaraknoid kanama hastalarına göre daha uzun saptanmıştır. Anevrizmal subaraknoid kanamalı hastalarda gerek uzun mekanik ventilasyon süreleri gerekse de yoğun bakım yatış süreleri Vit-D yetersizliği yada uygun değer düzeyinden ziyade bağımsız risk faktörlerine bağlı olabilir.

Sonuç olarak; subaraknoid kanama tanılı hastalarımızda Vit-D eksikliği ve/veya yetersizliği her ne kadar çalışmaya alınan hastaların % 51'inde saptanmış olsa da, bu durumun hastalığın prognozuna ve de gelişebilecek komplikasyonlara bir etkisinin olmadığı görülmektedir. Bu konu ile ilgili daha ileri çalışmaların litereye katkı sağlayacağı şüphesizdir.

**Etik Onam:** Çalışma için etik kurul onayı alınmıştır (Harran Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu, Tarih: 18/10/2021 No:HRU/21.18.33).

### Yazar Katkıları:

**Konsept:** H.A.

**Literatür Tarama:** S.Y.

**Tasarım:** S.Y.

**Veri toplama:** S.Y.

**Analiz ve yorum:** H.A.

**Makale yazımı:** H.A., S.Y.

**Eleştirel incelenmesi:** H.A.

**Çıkar Çatışması:** Herhangi bir çıkar çatışmamız bulunmamaktadır.

**Finansal Destek:** Yok

## Kaynaklar

1. Chibuzor MT, Graham-Kalio D, Osaji JO, Meremikwu . Martin M .Vitamin D, calcium or a combination of vitamin D and calcium for the treatment of nutritional rickets in children. Cochrane Database Syst Rev 2020; 4: CD012581.
2. Judd SE, Tangpricha V. Vitamin D deficiency and risk for cardiovascular disease. Am J Med Sci 2009; 338: 40-44.
3. Marniemi J, AlanenE, ImpivaaraO, Seppänen R, Tapio P, , Tapani R at al . Dietary and serum vitamins and minerals as predictors of myocardial infarction and stroke in elderly subjects.NutrMetabCardiovasc Dis 2005;15:188-197.

4. Sun Q, Pan A, Hu FB, Manson J, Rexrode K. 25-Hydroxyvitamin D Levels and the Risk of Stroke: A Prospective Study and Meta-analysis. *Stroke* 2012; 43(6):1470-1477.
5. Balden R, Selvamani A, Sohrabji F. Vitamin D deficiency exacerbates experimental stroke injury and dysregulates ischemia-induced inflammation in adult rats. *Endocrinology* 2012;153:2420-2435.
6. Sander-Connolly E, Rabinstein AA, Carhuapoma JR, Deryn C, Dion J, Higashida R et al. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2012;43:1711-1737.
7. Al Mheid I, Quyyumi AA. Vitamin D and Cardiovascular Disease: Controversy Unresolved. *J Am Coll Cardiol* 2017;4;70(1):89-100.
8. Al Mheid I, Patel RS, Tangpricha, Quyyumi A. Vitamin D and cardiovascular disease: is the evidence solid? *Eur Heart J* 2013; 34(48):3691-3698
9. Dalan R, Liewa H, Alvin Tan WK, Chew DEK, Leow MKS. Vitamin D and the endothelium: basic, translational and clinical research updates. *IJC MetabEndocr* 2014;4.4-17.
10. Ostrowski RP, Colohan AR, Zhang JH. Molecular mechanisms of early brain injury after subarachnoid hemorrhage. *Neurol Res* 2006;28(4):399-414.
11. Pluta RM, Hansen-Schwartz J, Dreier J, Vajkoczy P, Macdonald R, Nishizawa S et al. Cerebral vasospasm following subarachnoid hemorrhage: time for a new world of thought. *Neurol Res* 2009;31(2):151-158.
12. Vikman P, Beg S, Khurana TS, Hansen-Schwartz J, Edvinsson L. Gene expression and molecular changes in cerebral arteries following subarachnoid hemorrhage in the rat. *J Neurosurg* 2006;105(3):438-444.
13. Quraishi SA, McCarthy C, Blum L, Cobb JP, Camargo Jr CA. Plasma 25-Hydroxyvitamin D Levels at Initiation of Care and Duration of Mechanical Ventilation in Critically Ill Surgical Patients. *J Parenter Enteral Nutr* 2016;40(2):273-278.