



# Anevrizmatik Subaraknoid Kanamada Ultra-Erken ve Erken Tedavinin Etkileri: Tek Merkezli Retrospektif Çalışma

## Effects of Ultra-Early and Early Treatment in Aneurysmatic Subarachnoid Hemorrhage: Single Center Retrospective Study

Mehmet Selim GEL<sup>1</sup> , Emrah KESKİN<sup>2</sup> , İskender Samet DALTABAN<sup>1</sup> 

<sup>1</sup>Trabzon Kanuni Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği, Trabzon, Türkiye

<sup>2</sup>Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, Zonguldak, Türkiye

ORCID ID: Mehmet Selim Gel 0000-0002-3678-5538, Emrah Keskin 0000-0001-5326-741X, İskender Samet Daltaban 0000-0002-5786-2272

**Bu makaleye yapılacak atıf:** Gel MS ve ark. Anevrizmatik subaraknoid kanamada ultra-erken ve erken tedavinin etkileri: tek merkezli retrospektif çalışma. Med J West Black Sea. 2024;8(1):67-71.

### Sorumlu Yazar

Emrah Keskin

### E-posta

drkeskinemrah@gmail.com

### Geliş Tarihi

13.03.2024

### Revizyon Tarihi

08.04.2024/15.04.2024

### Kabul Tarihi

15.04.2024

### ÖZ

**Amaç:** Anevrizmal subaraknoid kanamaların (aSAK) cerrahi tedavisinin zamanlaması konusundaki fikir ayrılıkları günümüzde hâlen devam etmektedir. Bu tartışmaya hastalığa bağlı sınırlamaların sebep olduğu aşikâr olup; konuya yönelik çok sayıda araştırma mevcuttur. Bu çalışmalar özellikle erken ve ultra erken cerrahiye desteklemekle beraber; sonuçlar bu iki zamanlama içindeki tedavi seçeneklerinden hangisinin (endovasküler tedavi (EVT) veya cerrahi tedavi (CT)) üstün olduğu konusunda da henüz net değildir.

**Gereç ve Yöntemler:** Bu çalışma, Trabzon Kanuni Eğitim Araştırma Hastanesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniğinde Haziran 2021 ile Haziran 2022 tarihleri arasında, aSAK tanısı ile tedavi edilen 50 hasta üzerinde retrospektif olarak yapılmıştır. Hastalar çalışmamızda tedavi yöntemine bakılmaksızın (EVT veya CT) kanamanın ilk altı saat içinde tedavi edilenler ultra erken tedavi (Grup 1) ve altı saat-yirmi dört saat arasında tedavi edilenler erken tedavi (Grup 2) olmak üzere iki ayrı gruba ayrıldı.

**Bulgular:** aSAK tanısıyla EVT veya CT ile tedavi edilen 50 hastanın 31'i erkek (%62) ve 19'u kadın (%38) idi. Grup 1, 14'ü EVT ve 12'si CT ile olmak üzere toplam 26 hastadan; Grup 2 ise 13'ü EVT ve 11'i CT ile olmak üzere toplam 24 hastadan oluşmaktadır. Grup 1 ve Grup 2'deki hastalara gerek EVT gerekse CT ile tedavi uygulanması durumunda istatistiksel olarak tedavinin tipi ve zamanlaması açısından birbirine üstünlüğü olmadığı görülmüştür (Sırasıyla p=0,678, p=0,680).

**Sonuç:** Bu çalışma, aSAK tanılı hastaların klinik derecesine bakılmaksızın hem erken hem de ultra erken dönemde yapılan her iki müdahalenin (EVT veya CT) sonuçları açısından farklılık olmadığını göstermemiştir.

**Anahtar Sözcükler:** Subaraknoid kanama, erken cerrahi, ultra-erken cerrahi, endovasküler tedavi, serebral anevrizma cerrahisi

### ABSTRACT

**Aim:** There are on going disagreements about when to perform surgical treatment for aneurysmal subarachnoid hemorrhage (aSAH), it is evident that this discussion is caused by the limitations related to the disease, and there is a lot of research on this topic. However, it is still unclear which of the two treatment options (endovascular therapy (EVT) or surgical therapy (CT)) is superior, despite studies that suggest early and ultra-early surgery as effective options.



Bu eser "Creative Commons Atımlı-GayriTicari-4.0 Uluslararası Lisansı" ile lisanslanmıştır.

**Material and Methods:** This retrospective study was carried out on 50 patients diagnosed with aSAH and treated at Trabzon Kanuni Training and Research Hospital Brain and Nerve Surgery Clinic between June 2021 and June 2022. In this study, all patients, regardless of their treatment method (EVT or CT), were divided into two groups based on the timing of their surgery: ultra-early treatment (Group 1), where patients were treated with in the first six hours of bleeding, and early treatment (Group 2), where patients were treated between six and twenty-four hours.

**Results:** Of the 50 patients diagnosed with aSAH and treated with EVT or CT, 31 were male (62%) and 19 were female (38%). Group 1 consists of a total of 26 patients, 14 with EVT and 12 with CT; Group 2 consists of a total of 24 patients, 13 with EVT and 11 with CT. When patients in Group 1 and Group 2 were treated with either EVT or CT, it was observed that there was no statistical superiority to each other in terms of the type and timing of treatment ( $p=0.678$ ,  $p=0.680$ , respectively).

**Conclusion:** This study showed that there was no difference in the outcomes of both interventions (EVT or CT) performed both in the early and ultra-early period in patients diagnosed with aSAH, regardless of clinical grade.

**Keywords:** Subarachnoid hemorrhage, early surgery, ultra-early surgery, endovascular treatment, cerebral aneurysm surgery

## GİRİŞ

Anevrizmal subaraknoid kanamaların (aSAK) tedavisinin zamanlaması her zaman tartışmalı bir konu olmuştur (1). Bu tedavi zamanlaması ile ilgili çok sayıda çalışma yapılmış ve en önemli parametrelerinden birisi olan yeniden kanama üzerinde daha çok durulmuştur (1-3). Sonuç olarak erken müdahalenin, ilk birkaç gün içinde meydana gelen yeniden kanamayı önleyebileceği genel kabul görmüştür. Ancak erken müdahalenin de tam olarak hangi gün ya da saat içerisinde yapılacağı konusu netlik kazanmamıştır. Çünkü operasyon öncesi oluşabilecek erken yeniden kanama (başvurudan sonraki 24 saat içinde) aSAK'lı hastaların klinik sonuçlarını kötüleştirerek ciddi bir sorun olmaya devam etmektedir (2).

Anevrizmal subaraknoid kanamalarında tedavinin zamanlamasına ilişkin 20. yy sonlarına kadar yaygın görüş, cerrahi koşulları optimize etmek için kanama anından itibaren ameliyatı en az 1 hafta geciktirmektir (4,5). Bu gecikmenin amacı, aSAK'a bağlı beyin ödeminin azalmasına ve vazospazm için yüksek riskli dönemin geçişini sağlamaktır. Ancak hastalar bu süreyi beklerken ya exitus oldu ya da yeniden kanama veya vazospazm nedeniyle klinik sonuçları kötüleşti. Bu bağlamda anevrizma cerrahisinin süresi ile ilgili 1990 yılında yapılan Uluslararası İşbirliği Çalışması sonuçlarının yayınlanmasının ardından zamanlama yönetimi paradigmasında bir faz kayması yaşandı. Bu çalışma, cerrahi riskler açısından erken (0-3 gün) ve geç (>7 gün) cerrahi arasında anlamlı derecede farklı olmadığını göstermiştir (4,5).

Birçok merkezde erken cerrahi (24 saat içinde) bir hedef olarak benimsenmiş olsa da; geç cerrahiye kıyasla bu yaklaşımın daha fazla fayda sağlayıp sağlamadığını inceleyen çok fazla çalışma bulunmamaktadır (4). Ultra erken tedavinin (UET) en büyük potansiyel faydası, yeniden kanama riskinin en aza indirilmesidir. Bu süre içerisinde farklı tedavi yöntemleri de denenmiştir. Bu çalışmalardan biri olan ULTRA çalışmasının sonuçlarına göre; traneksamik asit ile ultra erken tedavinin kanama riskini azaltmadığı gibi klinik sonu-

cu iyileştirmediği de görülmüştür (5,6). Hangi tedavi seçeneği uygulanır ise uygulansın; tekrar kanamanın ne zaman olacağı öngörülemediği için, aSAK'dan sonraki olası en erken dönemde yapılacak olan müdahale uygun bir strateji gibi görünmektedir (7,8).

Bu çalışma, tek bir merkezde tedavi seçeneğine bakılmaksızın aSAK hastalarında UET (<6 saat) ve erken tedavi (6-24 saat) sonuçlarını karşılaştırarak sunmaktadır.

## GEREÇ ve YÖNTEMLER

Bu çalışma, Trabzon Kanuni Eğitim Araştırma Hastanesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği'nde 1 yıllık bir dönemde (2021 ve 2022) aSAK tanısıyla EVT ve CT ile tedavi edilen 50 hasta üzerinde uygulanan retrospektif bir çalışmadır. Çalışmaya, Trabzon Kanuni Eğitim Araştırma Hastanesi Etik Kurul Başkanlığı'nın onayı (07.11.2022 tarih, 23618724 sayı) alınarak başlanmıştır.

Hastalar çalışmamızda tedavi yöntemine bakılmaksızın (EVT veya CT) kanamanın ilk 6 saati içinde tedavi edilenler UET (Grup 1) ve 6-24 arasında tedavi edilenler erken tedavi (Grup 2) olmak üzere iki ayrı gruba ayrıldı. Her iki gruptaki olguların yaş, cinsiyet, anevrizma lokalizasyonları, hangi tip yöntemle tedavi edildiklerine (EVT veya CT), ilk başvuru anındaki Glaskow Koma Skorları (GKS), Fisher Skalaları (FS, Tablo 1) ile beraber tedavi sonrasında kür olup olmadıklarına bakıldı. Veriler istatistiksel olarak analiz edildi ve her iki gruptaki müdahalelerin sonuca etkisi değeri-

**Tablo 1.** Fisher skalası.

BT
0 Rüptüre olmamış
1 Kan tespit edilmemiş
2 Diffüz veya vertikal tabakada <1mm kalınlık
3 Lokalize pıhtı ve/veya vertikal tabakada >1mm kalınlık
4 İntraserebral ve intraventriküler kanama

BT: Bilgisayarlı Tomografi

lendirildi. Hastaların tedavi sonrası klinik durumlarına göre; exitus olanlar veya hemiparezi, afazi bilinç değişiklikleri gibi nörolojik bulgular olan hastalar non-kür, GKS'u 15 olan ve nörolojik defisiti olmayan hastalar kür olarak kabul edildi.

18 yaşından küçük hastalar, cerrahi sonrası diğer organ sistemlerine bağlı gelişen komplikasyonlar (pnömoni, multiple organ yetmezliği, serebral emboli, pulmoner emboli gibi) nedeniyle ölen hastalar, insidental olarak yakalanarak tedavi edilmiş anevrizma hastaları, EVT veya CT yöntemleri ile tedavi edilmemiş hastalar çalışma dışında bırakılmıştır.

### İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme SPSS 19.0 kullanılarak yapıldı. Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunlukları Shapiro-Wilk testi ile incelendi. Sayısal değişkenler için tanımlayıcı istatistikler aritmetik ortalama±standart sapma, sözel veriler için sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Sözel verilerdeki değişkenler bakımından gruplar arasındaki farklılıklar Ki-kare testi ile incelendi. Sayısal değişkenler bakımından iki grubun karşılaştırılmasında iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi kullanıldı ve tüm değerlendirmeler için  $p < 0.05$  değeri anlamlı kabul edildi.

### BULGULAR

Anevrizmal subaraknoid kanama tanısıyla tedavi edilen 50 hasta değerlendirilmiş olup; hastalar kanamanın ilk 6 saati içinde tedavi edilenler ultra erken cerrahi (Grup 1) ve 6-24 saat arasında tedavi edilenler erken cerrahi (Grup 2) olmak

**Tablo 2.** Anevrizmal subaraknoid kanama tanısıyla tedavi edilen hastaların demografik özellikleri, anevrizma lokalizasyonları, GKS, Fisher skalası.

Demografik ve Klinik Özellikler	Grup 1 (n=26)	Grup 2 (n=24)	*p
Yaş (Year±SD, min.-max.)	54±10,1 (38-76)	56,9±12,2 (33-89)	**0,051
Cinsiyet, n(%)			
Kadın	15 (57,7)	16 (66,7)	***0,514
Erkek	11 (42,3)	8 (33,3)	
Anevrizma lokalizasyonu, n(%)			
Anterior sistem	24 (92,3)	22 (91,7)	***1,000
Posterior sistem	2 (7,7)	2 (8,3)	
Cerrahi tipi, n(%)			
EVT	14 (53,8)	13 (54,2)	***0,982
CT	12 (46,2)	11 (45,8)	
GKS, Medyan (min.-mak.)	11 (5-15)	12 (4-15)	***0,862
FS, Medyan (min.-mak.)	2 (1-4)	2 (1-4)	**0,535

Grup 1: kanamanın ilk 6 saati içinde tedavi edilenler,

Grup 2: Kanamadan 6-24 saat sonra tedavi edilenler.

**EVT:** Endovasküler, **CT:** Cerrahi Tedavi, **GKS:** Glasgow Koma Skoru, **FS:** Fisher Skalası.

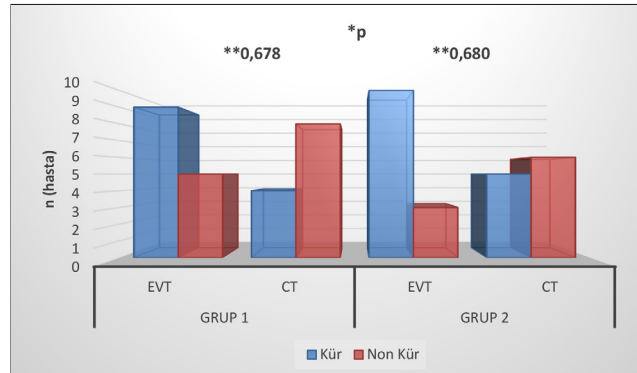
\* $p < 0,05$ , \*\*\*iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi, \*\*\*\*Ki-kare testi

üzere iki ayrı gruba ayrıldı. Hastaların yaş, cinsiyet, tedavi şekilleri, anevrizma lokalizasyonu, GKS ve FS sonuçları Tablo 2'de görülmektedir. Her iki grup arasında bu sonuçlar açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi (Sırasıyla,  $p=0,051$ ,  $p=0,514$ ,  $p=1$ ,  $p=0,982$ ,  $p=0,862$ ,  $p=0,535$ , Tablo 2). Gruplar arasındaki tedavi tiplerine göre sonuçlar Tablo 3'de gösterilmiştir. Grup 1'de EVT hastaların, 9'unda kür sağlanırken; CT ile tedavi edilenlerin ise 4'ünde kür sağlanmıştır. Grup 2'de EVT hastaların; 10'unda kür sağlanırken, CT ile tedavi edilenlerin ise 5'inde kür sağlanmıştır. Bu sonuçlar ile tedavi tiplerinin (EVT ve CT) klinik sonuçları açısından kıyaslama yapıldığında, gerek Grup 1'de gerek ise Grup 2'de uygulanan tedavi ile klinik sonuçlar arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır (Sırasıyla,  $p=0,678$ ,  $p=0,680$ , Tablo 3).

### TARTIŞMA

Anevrizmal subaraknoid kanama tanılı hastaların tedavilerinin zamanlaması ile ilgili çalışmalar 20.yy. sonlarında ilk 3 gün ile 7. günden sonrası olmak üzere iki ayrı zaman skolası arasında kalmıştır. Ohman ve Heiskanen yaptıkları randomize çalışmada, aSAK hastalarının 3 gün içinde tedavi edilenler ile 7 günden fazla sürede tedavi edilenlere kıyasla klinik sonuçlar açısından hiçbir fark olmadığını görmüşlerdir (9). Daha sonraki çalışmalar ise, rüptürden sonraki ilk 3 güne odaklanmış ve 24 saat içinde yapılan anevrizma tedavisinin, rüptürden 24-72 saat arasında anevrizma tedavisinden daha iyi sonuçlarla ilişkili olmadığı bulunmuştur (10-12). Ancak rüptürden sonraki ilk 72 saatte yapılan müdahalelerin daha uzun sürelerde (>72 saat) yapılan müdahalelere kıyasla daha iyi klinik sonuçları olduğu pek çok çalışmada görülmüştür. Bu bağlamda her ne kadar kanıta dayalı iyi bir veri olmamasına rağmen, iyi ve orta klinikli aSAK hastalarının erken aşamada tedavi edilmesi gerektiği konusunda

**Tablo 3.** Her iki grupta uygulanan tedavi tiplerinin kür sonuçları gösterilmektedir.



Grup 1: Kanamanın ilk 6 saati içinde tedavi edilenler,

Grup 2: Kanamadan 6-24 saat sonra tedavi edilenler.

**EVT:** Endovasküler Tedavi, **CT:** Cerrahi Tedavi.

\* $p < 0,05$ , \*\*Ki-kare Testi

genel bir fikir birliği oluşmuştur. Avrupa İnme Organizasyonu Kılavuzları ve Amerikan Kalp Birliği/Amerikan İnme Birliği Kılavuzları yeniden kanama riskini azaltmak için rüptüre anevrizmanın lojistik ve teknik açıdan mümkün olduğu kadar erken (ilk belirtilerin ortaya çıkmasından sonra en az 72 saat içinde) müdahale edilmesi hedeflenmesini önermektedir (13,14). Bugüne kadar elde edilen veriler erken anevrizma tedavisini güçlü bir şekilde desteklese de; tedavinin zamanlaması genellikle ileriye dönük olarak belirlenmemiş olup, bu çalışmalarda UET (<24 saat) ve erken tedavi (24-72 saat) gibi tanımlar kullanılmıştır (14,15). Biz çalışmamızda UET süresini ilk 6 saat olarak tanımladık (16). Sonuç olarak çalışmamızda hastaların başvuru anındaki klinik durumlarına bakılmaksızın, ilk 6 saat içindeki anevrizma tedavisinin, 6 ila 24 saat arasındaki tedaviye kıyasla tedavi seçeneğinden bağımsız olarak daha iyi klinik sonuçlarla ilişkili olmadığını gözlemledik.

Anevrizmal subaraknoid kanama tedavisi ile ilgili geçmişten günümüze tüm kılavuzlarda her ne kadar, mümkün olduğu kadar erken tedavi önerilse de, iyi klinik sonuçlar açısından tedavi zamanlaması belirsizliğini korumaktadır (8,17,18). Koester ve ark. kanamadan sonraki 24 saat içindeki tedaviyi UET olarak tanımlamışlardır (8). UET ile nörolojik sonuç, enfarktüs oluşumu veya hastanede kalış süresi arasında anlamlı bir sonuç bulamamışlardır. Başka bir geniş kapsamlı iki büyük bağımsız kohort çalışmasında, 24 saatten kısa anevrizma tedavisinin, 24-72 saat sonra yapılan tedaviden daha iyi klinik sonuçlara sahip olmadığını göstermiştir (10). İlk 24 saat içindeki klinik sonuçlar kafa içi basıncının artışı, trombosit agregasyonu, vazospazm ve reperfüzyon gibi faktörlere bağlı erken beyin hasarından kaynaklandığı sonucuna varmışlardır. 24 saat sonrasında tedavi edilen olgulardaki klinik sonuçların kötü olmasını yeniden kanamanın başvurudan hemen sonra meydana gelmesi ile açıklamışlardır. Wan ve ark. ise rüptürden sonraki 6 saat içinde tedavi edilenlerin daha sonraki sürelerde tedavi edilen hastalara göre daha kötü klinik sonuçları olduğunu gözlemlemişlerdir (19). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde Grup 1 ile Grup 2 arasında klinik sonuçlar açısından anlamlı farklılık gözlemlenmedi (Tablo 3).

Rüptüre intrakraniyal anevrizmaların tedavi zamanlaması hastanın başvuru anındaki klinik derecesine, yaş ve farklı tedavi seçenekleri gibi faktörlere göre de değerlendirilmiştir. Gu ve ark. aSAK'lı 50 yaşlı hastada ultra erken (subaraknoid kanamadan <24 saat sonra) EVT'nin, ≥24 saatte EVT'ye kıyasla daha iyi klinik sonuçlarla ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (20). Başka bir çalışmada aSAK nedeniyle 72 saat içinde EVT edilen olguların, özellikle başlangıçtan sonraki 24 saat içinde tedavi edilenlerin, 4 ila 10 gün arasında tedavi edilen hastalarla karşılaştırıldığında daha iyi klinik sonuçlar elde edildiği görülmüştür (12). Luo ve ark. ise kötü klinik dereceli olgularla ilgili yaptıkları çalışmalarında, rüptüre anevrizmaların ultra erken (SAK'dan<24 saat sonra) EVT'sinin, ≥24

saatte EVT'ye kıyasla daha iyi klinik sonuçlarla ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (21). Zhao ve ark. kötü klinik dereceli aSAK'lı olguların gerek CT gerek ise EVT arasında iyi nörolojik sonuç oranlarının benzer olduğunu görmüşlerdir (22). D'Andrea ve ark. klinik durumu kötü olmayan aSAK hastalarının mümkün olan en kısa sürede tedavi edilmesinin ikinci kanamayı önlediği ve intrakraniyal hipertansiyonun kontrol altına alınmasına olanak tanıdığını gözlemlemişlerdir (1). Bu bağlamda çalışmamızda yaş, anevrizma lokalizasyonu ve başvuru anındaki klinik durumları her iki grup arasında anlamlı fark olmayıp (Tablo 2); her iki grup arasında CT ve EVT arasında da anlamlı farklılık izlenmedi (Tablo 3).

Bu çalışma, aSAK hastalarında tedavi seçeneğinden bağımsız olarak, ultra erken veya erken müdahale yönelik artan eğilimin sonuçlarını kıyaslamayı amaçlamıştır. Hastanın klinik derecesine bakılmaksızın aSAK hastalarında hem ultra erken hem de erken dönemde yapılan her iki müdahalenin (EVT veya CT) sonuçları açısından farklılık olmadığını gösterdi. aSAK'a yönelik en uygun müdahale zamanlaması ile beraber etkin tedavi seçeneğini netleştirmek için daha homojen ve daha büyük örneklerle gelecek çalışmalar yapılmalıdır.

#### Teşekkür

Yok.

#### Yazar Katkı Beyanı

Verilerin toplanması, SPSS girişleri, istatistiksel tabloların oluşturulması: **Samet Daltaban**, Fikir, tasarım, verilerin ve incelenmesi, literatür incelenmesi, ana metnin yazılması ve son değerlendirme: **Mehmet Selim Gel**, Tasarım, verilerin incelenmesi, ana metnin yazılması ve son değerlendirmesi: **Emrah Keskin**.

#### Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemektedir.

#### Finansal Destek

Çalışmamızda herhangi bir finansal destek yoktur.

#### Etik Kurul Onayı

Çalışmaya, Trabzon Kanuni Eğitim Araştırma Hastanesi Etik Kurul Başkanlığı'nın onayı (07.11.2022 tarih, 23618724 sayı) alınarak başlanmıştır.

#### Hakemlik Süreci

Kör hakemlik süreci sonucunda yayınlanmaya uygun bulunmuş ve kabul edilmiştir.

#### KAYNAKLAR

1. D'Andrea G, Picotti V, Familiari P, Barbaranelli C, Frati A, Raco A. Impact of early surgery of ruptured cerebral aneurysms on vasospasm and hydrocephalus after SAH: Our preliminary results. Clin Neurol Neurosurg 2020;192:105714.

2. Fujii Y, Takeuchi S, Sasaki O, Minakawa T, Koike T, Tanaka R. Ultra-early rebleeding in spontaneous subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 1996;84(1):35-42.
3. Siddiq F, Chaudhry SA, Tummala RP, Suri MF, Qureshi AI. Factors and outcomes associated with early and delayed aneurysm treatment in subarachnoid hemorrhage patients in the United States. *Neurosurgery* 2012;71(3):670-677; discussion 677-678.
4. Kassell NF, Torner JC, Haley EC Jr, Jane JA, Adams HP, Kongable GL. The International Cooperative Study on the Timing of Aneurysm Surgery. Part 1: Overall management results. *J Neurosurg* 1990;73(1):18-36.
5. Post R, Germans MR, Tjerkstra MA, Vergouwen MDI, Jellema K, Koot RW, Kruyt ND, Willems PWA, Wolfs JFC, de Beer FC, Kieft H, Nanda D, van der Pol B, Roks G, de Beer F, Halkes PHA, Reichman LJA, Brouwers PJAM, van den Berg-Vos RM, Kwa VIH, van der Ree TC, Bronner I, van de Vlekkert J, Bienfait HP, Boogaarts HD, Klijn CJM, van den Berg R, Coert BA, Horn J, Majoie CBLM, Rinkel GJE, Roos YBWEM, Vandertop WP, Verbaan D; ULTRA Investigators. Ultra-early tranexamic acid after subarachnoid haemorrhage (ULTRA): a randomised controlled trial. *Lancet* 2021;397(10269):112-118.
6. Tjerkstra MA, Post R, Germans MR, Vergouwen MDI, Jellema K, Koot RW, Kruyt ND, Willems PWA, Wolfs JFC, de Beer FC, Kieft H, Nanda D, van der Pol B, Roks G, de Beer F, Halkes PHA, Reichman LJA, Brouwers PJAM, Van den Berg-Vos RM, Kwa VIH, van der Ree TC, Bronner I, Bienfait HP, Boogaarts H, Klijn CJM, van den Berg R, Coert BA, Horn J, Majoie CBLM, Rinkel GJE, Roos YBWM, Vandertop WP, Verbaan D; ULTRA investigators. Tranexamic Acid After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Post Hoc Analysis of the ULTRA Trial. *Neurology* 2022;99(23):e2605-e2614.
7. Vergouwen MD, Germans MR, Post R, Tjerkstra MA, Coert BA, Rinkel GJ, Peter Vandertop W, Verbaan D. Aneurysm treatment within 6h versus 6-24h after rupture in patients with subarachnoid hemorrhage. *Eur Stroke J* 2023;8(3):802-807.
8. Koester SW, Catapano JS, Rhodenhiser EG, Rudy RF, Winkler EA, Benner D, Cole TS, Baranoski JF, Srinivasan VM, Graffeo CS, Jha RM, Jadhav AP, Ducruet AF, Albuquerque FC, Lawton MT. Propensity-adjusted analysis of ultra-early aneurysmal subarachnoid hemorrhage treatment and patient outcomes. *Acta Neurochir (Wien)* 2023;165(4):993-1000.
9. Ohman J, Heiskanen O. Timing of operation for ruptured supratentorial aneurysms: a prospective randomized study. *J Neurosurg* 1989;70(1):55-60.
10. Oudshoorn SC, Rinkel GJ, Molyneux AJ, Kerr RS, Dorhout Mees SM, Backes D, Algra A, Vergouwen MD. Aneurysm treatment <24 versus 24-72 h after subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care* 2014;21(1):4-13.
11. 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):1936-1945.
12. Qian Z, Peng T, Liu A, Li Y, Jiang C, Yang H, Wu J, Kang H, Wu Z. Early timing of endovascular treatment for aneurysmal subarachnoid hemorrhage achieves improved outcomes. *Curr Neurovasc Res* 2014;11(1):16-22.
13. Debette S, Mazighi M, Bijlenga P, Pezzini A, Koga M, Bersano A, Kőrv J, Haemmerli J, Canavero I, Tekiela P, Miwa K, J Seiffge D, Schilling S, Lal A, Arnold M, Markus HS, Engelter ST, Majersik JJ. ESO guideline for the management of extracranial and intracranial artery dissection. *Eur Stroke J* 2021;6(3):XXXIX-LXXXVIII.
14. Hoh BL, Ko NU, Amin-Hanjani S, Chou SH-Y, Cruz-Flores S, Dangayach NS, Derdeyn CP, Du R, Hånggi D, Hettis SW, Ifejika NL, Johnson R, Keigher KM, Leslie-Mazwi TM, Lucke-Wold B, Rabinstein AA, Robicsek SA, Stapleton CJ, Suarez JI, Tjoumakaris SI, Welch BG. 2023 Guideline for the Management of Patients With Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2023;54(7):e314-e370.
15. Wong GK, Boet R, Ng SC, Chan M, Gin T, Zee B, Poon WS. Ultra-early (within 24 hours) aneurysm treatment after subarachnoid hemorrhage. *World Neurosurg* 2012;77(2):311-315.
16. Şimsek O, Akinci AT. The effects of ultra-early clipping on survival and neurological outcome in poor-grade aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Ideggyogy Sz* 2022;75(9-10):325-332.
17. Connolly ES Jr, Rabinstein AA, Carhuapoma JR, Derdeyn CP, Dion J, Higashida RT, Hoh BL, Kirkness CJ, Naidech AM, Ogilvy CS, Patel AB, Thompson BG, Vespa P; American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Clinical Cardiology. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a guideline for health-care professionals from the American Heart Association/american Stroke Association. *Stroke* 2012;43(6):1711-1737.
18. Steiner T, Juvela S, Unterberg A, Jung C, Forsting M, Rinkel G; European Stroke Organization. European Stroke Organization guidelines for the management of intracranial aneurysms and subarachnoid haemorrhage. *Cerebrovasc Dis* 2013;35(2):93-112.
19. Wan A, Jaja BN, Schweizer TA, Macdonald RL; , on behalf of the SAHIT collaboration. Clinical characteristics and outcome of aneurysmal subarachnoid hemorrhage with intracerebral hematoma. *J Neurosurg* 2016;125(6):1344-1351.
20. Gu DQ, Zhang X, Luo B, Long XA, Duan CZ. Impact of ultra-early coiling on clinical outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage in elderly patients. *Acad Radiol* 2012;19(1):3-7.
21. Luo YC, Shen CS, Mao JL, Liang CY, Zhang Q, He ZJ. Ultra-early versus delayed coil treatment for ruptured poor-grade aneurysm. *Neuroradiology* 2015;57(2):205-210.
22. Zhao B, Rabinstein A, Murad MH, Lanzino G, Panni P, Brinjikji W. Surgical and endovascular treatment of poor-grade aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *J Neurosurg Sci* 2017;61(4):403-415.