

**T.C.
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi**

**AÇIK KALP CERRAHİSİ TEKNİĞİ İLE KORONER
REVASKÜLARİZASYON YAPILAN HASTALARDA
KARDİYOPULMONER BY-PASS POMPASININ
PULSATİL VE NON-PULSATİL KULLANIMININ
SEREBRAL PERFÜZYON ÜZERİNE ETKİLERİ**

**KALP VE DAMAR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ**

DR. EMRAH EREREN

**TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. HALİM SONCUL**

ANKARA - 2009

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamızın tamamlanmasındaki hoşgörü ve katkılarından dolayı G.Ü.T.F. Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalında görev yapan tüm öğretim üyelerimize teşekkür ederiz. Yine çalışmanın her aşamasında ihtiyaç duyduğumuz desteği sağlayan araştırma görevlisi hekimlerimize, ameliyathane, anestezi, perfüzyon ve yoğun bakım ünitemizin tüm çalışanlarına teşekkür ederiz.

Bu tez çalışmasının yapılmasında bölümümüz dışında hiçbir karşılık beklemeden Niroxcope 401 cihazını kullanmamıza izin veren ve NIRS kayıtlarının analizi için yoğun emek harcayan Boğaziçi Üniversitesi Biyomedikal Mühendisliği Enstitüsüne ve Öğretim Üyeleri Doç. Dr. Ata Akın ve Yüksek lisans öğrencisi Deniz Nevşehirli'ye teşekkür ederiz.

Çalışmamızın anestezi bölümünde bize olan desteklerinden dolayı Anestezi ve Reanimasyon Anabilim Dalı Öğretim Görevlileri Prof. Dr. Ömer Kurtipek ve Uzm. Dr. Yusuf Ünal'a teşekkür ederiz.

Biyokimyasal testlerimizin çok kısa sürede tamamlanmasını sağlayan Gazi Üniversitesi Biyokimya Anabilim Dalına ve Uzm. Dr. Özlem Gülbahar'a ve G.Ü.T.F. Merkez Biyokimya Laboratuvarı teknisyenlerine teşekkür ederiz.

İÇİNDEKİLER

	SAYFA
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iii
ŞEKİLLER LİSTESİ	iv
TABLolar LİSTESİ	v
GRAFİKLER LİSTESİ	vii
ÖZET	vii
I - GİRİŞ VE AMAÇ	1
II - GENEL BİLGİLER	3
1.1 KORONER ARTER BYPASS CERRAHİSİ	3
1.2 KARDİYOPULMONER BYPASS	4
1.3 PULSATİL PERFÜZYON	5
1.3.1 – Tarihçe	5
1.3.2 - Pulsatil Akım Prensipleri	6
1.3.3 - Pulsatil Akımın Fizyolojik Etkileri	9
1.3.4 - Pulsatil Akımın Organ sistemleri Üzerine Etkileri	11
1.3.5 - Pulsatil Kan Akımı Sağlayan Sistemler	13
2.1 SEREBRAL KAN AKIMI VE OTOREGÜLASYON	14
2.2 KABG SONRASI NÖROLOJİK KOMPLİKASYONLAR	16
3.1 JUGULER BULB OKSİJEN SATURASYONU	22
3.2 S100β HAKKINDA GENEL BİLGİLER	24
3.3 NSE HAKKINDA GENEL BİLGİLER	26
3.4 ADRENOMEDULLİN HAKKINDA GENEL BİLGİLER	28
3.5 NIRS HAKKINDA GENEL BİLGİLER	31
3.6 STANDARDİZE MİNİ MENTAL TEST (SMMT)	37
III - GEREÇ VE YÖNTEM	38
IV - BULGULAR	50
V - SONUÇLAR	66
VI - TARTIŞMA	69
KAYNAKLAR	88

KISALTMALAR

ACC-AHA	American College of Cardiology and American Heart Assosiation
ACT	Activated Coagulating Time
ADM	Adrenomedullin
BIS	Bispektral-İndex
BSA	Vücut Yüzey Alanı
BOS	Beyin Omurilik Sıvısı
CGRP	Calcitonin Gene Related Peptide
Ctox	Oksidize Sitokrom Oksidaz
CtO ₂	Sitokrom Oksidaz Aa ₃ Saturasyonu
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
EEG	Elektroensefalografi
EKD	Ekstrakorporeal Dolaşım
FNIRS	Functional Near-Infrared Spectroscopy
Hb(H)	Deoksijenize Hemoglobin
Hbo ₂	Oksijenize Hemoglobin
IABP	İntraaortik Balon Pompası
KABG	Koroner Arter Bypass Greftleme
KPB	Kardiyopulmoner Bypass
LCOS	Düşük Kalp Debisi Sendromu
LED	Light Emitting Diodes
MRI	Magnetik Rezonans Görüntüleme
NIRS	Near Infrared Spectroscopy
NSE	Nöron Spesifik Enolaz
RSO ₂	Rejyonel Serebral Oksijen Saturasyonu
SKA	Serebral Kan Akımını
SPB	Serebral Perfüzyon Basıncı
SVO	Serebrovasküler Olay
SjVO ₂	Juguler Venöz Oksijen Saturasyon
TIA	Geçici İskemik Atak
TKD	Transkranyal Doppler Ultrasonografi
TOI	Doku Oksijenasyon İndeksi

ŞEKİLLER LİSTESİ

- Şekil 2.1: Pulse Dalgası
- Şekil 2.2: Adrenomedullin geninin moleküler yapısı ve sentezi
- Şekil 2.3: Adrenomedullinin sistemik etkileri
- Şekil 2.4: Işığın deri penetrasyonuna göre dalga boyu ile ilişkisi
- Şekil 2.5: Bazı dokuların ışık emilim katsayıları
- Şekil 2.6: Işığın dokulardaki muz şeklindeki hareketi
- Şekil 2.7 – 2.8: Lambert-Beer Kanunu
- Şekil 2.9: LEDlerin ve dedektörlerin beyinde ölçüm aldığı hipotetik alan.
- Şekil 2.10: Beyin probu üzerindeki kaynak – dedektör konfigürasyonları ve fotodedektör terminolojisi
- Şekil 2.11: Köpük benzeri madde üzerine yerleştirilmiş LED ler, baskılı devre kartı (PCB), fotodedektörler ve fNIRS cihazı ile prob arası bağlantıyı sağlayan 16 pin kablolar
- Şekil 2.12: 10 Fotodedektör - 4 LED (ışık kaynağı) içeren beyin probu
- Şekil 3.1: Hastanemizde kullanılan minimal test örneği
- Şekil 3.2: Monitördeki non-pulsatil akım paterni
- Şekil 3.3: Monitördeki pulsatil akım paterni
- Şekil 3.4: Stöckert SIII Pulsatil Kontrol Modülü
- Şekil 3.5: Alına yerleştirilen fNIRS probu
- Şekil 3.6: Elastik bandaj ile probun sarılması
- Şekil 3.7: Bilgisayarda farklı dalga boylarının dörtlüler (kuadrant) üzerindeki kaydının görünümü
- Şekil 3.8: NIRS cihaz kaydı için operasyon sırasında kurulan sistem
- Şekil 3.9: 2 numaralı hastanın örnek HbO₂ NIRS kaydı

TABLÖLER LİSTESİ

- Tablo 2.1: Serebral Risk Faktörleri
- Tablo 2.2: Mikroemboli kaynakları
- Tablo 2.3: Kalp cerrahisi sonrası görülen nörolojik komplikasyonlar
- Tablo 4.1: Preoperatif eşlik eden hastalıklar
- Tablo 4.2: Preoperatif hasta bilgileri
- Tablo 4.3: Operasyonlar Sırasındaki Perfüzyon Bilgileri
- Tablo 4.4: Perfüzyonlar Sırasındaki Ortalama Kan Basıncıları
- Tablo 4.5: Postoperatif Gelişen Komplikasyonlar
- Tablo 4.6: Operasyonlar sırasındaki ortalama hematokrit (Htc) değişiklikleri
- Tablo 4.7: Operasyonlar sırasındaki ortalama hemoglobin (Hb) değişiklikleri
- Tablo 4.8: Hastaların preoperatif ve postoperatif dönem minimal ortalamları
- Tablo 4.9: Preoperatif minimal skorunu etkileyen faktörler
- Tablo 4.10: Postoperatif minimal Skorunu Etkileyen Faktörler
- Tablo 4.11: Juguler bulb venöz oksijen saturasyon ortalamları
- Tablo 4.12: SjVO₂ % 50'nin altında olan hastaların yüzdesi
- Tablo 4.13: Diyabetik ve diyabetik olmayan hastalarda SjVO₂ ortalamları
- Tablo 4.14: Serebral komplikasyon gelişen ve gelişmeyen hastalarda SjVO₂ değerleri
- Tablo 4.15: Ölçüm zamanlarındaki s100 β ortalamları
- Tablo 4.16: Zamanlar arası S100 β ortalamlarının ikili karşılaştırmaları
- Tablo 4.17: S100 β değerleri ile perfüzyon süresi arasındaki korelasyon katsayıları
- Tablo 4.18: NSE ortalama değerleri
- Tablo 4.19: ADM ortalama değerleri
- Tablo 4.20: Nonpulsatil Pompa ile Pulsatil pompa ve pompa çıkış ADM ortalamları arasındaki fark
- Tablo 4.21: Operasyon sırasında zamanlara göre HbO₂ değişim ortalamları
- Tablo 4.22: HbO₂ değişiklikleri arasında fark saptanan zamanlar
- Tablo 4.23: Operasyon sırasında zamanlara göre Hb(H) değişim ortalamları
- Tablo 4.24: Hb(H) değişiklikleri arasında fark saptanan zamanlar

GRAFİKLER LİSTESİ

- Grafik 4.1: Hastaların Yaş Dağılımı
- Grafik 4.2: Uygulanan bypass cerrahi tipi
- Grafik 4.3: Nörolojik komplikasyonlar
- Grafik 4.4: Operasyon sırasındaki hemoglobin (Hb) değişimleri
- Grafik 4.5: SjVO₂ ölçümlerinde minimum, maksimum ve ortalama değerler ile hastaların %50'sinin bulunduğu aralıklar
- Grafik 4.6: S100 β ölçümlerinde minimum, maksimum ve ortalama değerler ile hastaların %50'sinin bulunduğu aralıklar
- Grafik 4.7: Pulsatil pompa 10.dakika S100 β değerleri ile aort klemp süresi arasındaki korelasyon
- Grafik 4.8: Pompa çıkış 10. dakika S100 β değerleri ile aort klemp süresi arasındaki korelasyon
- Grafik 4.9: Non-pulsatil 10. dakika S100 β değerleri ile aort klemp süresi arasındaki korelasyon
- Grafik 4.10: Pulsatil 10. dakika S100 β değerleri ile aort klemp süresi arasındaki korelasyon
- Grafik 4.11: Pompa çıkış 10. dakika S100 β değerleri ile aort klemp süresi arasındaki korelasyon
- Grafik 4.12: NSE değerleri için minimum, maksimum ve ortalama değerler ile hastaların %50'sinin bulunduğu aralıklar
- Grafik 4.13: ADM değerleri için minimum, maksimum ve ortalama değerler ile hastaların %50'sinin bulunduğu aralıklar
- Grafik 4.14: Operayon sırasındaki fNIRS HbO₂ değişiklikleri
- Grafik 4.15: Operayon sırasındaki fNIRS Hb(H) değişiklikleri

ÖZET

Kardiyopulmoner bypass (KPB) sırasında pulsatil perfüzyon kullanımı ile non-pulsatil dolaşımın sebep olduğu komplikasyonların azalacağı düşünülmeye rağmen serebral sistem üzerine olumlu etkileri ile ilgili yayınlar sınırlı sayıdadır. Biz bu çalışmamızda KPB pompasının pulsatil veya non-pulsatil çalışmasının serebral dolaşım üzerinde fark yaratıp yaratmadığını, near-infrared spektroskopi (NIRS) ölçümlerine ek olarak serumdaki biyokimyasal belirteçler ve juguler bulb oksijen saturasyonu (SjVO₂) ölçümleri ile araştırmayı hedefledik.

Ocak - Haziran 2009 tarihleri arasında KPB ile koroner revaskülarizasyon yapılacak 18 hasta imzalı onamı alındıktan sonra çalışmaya alındı. Aort klemp konulduktan sonra 10ar dakikalık dönemlerde non-pulsatil ve pulsatil perfüzyon uygulandı. Anestezi öncesi, non-pulsatil ve pulsatil pompa sırasında ve pompa çıkışı S100β, adrenomedullin (ADM), NSE ve SjVO₂ ölçümleri yapıldı. NIRS ölçümleri için Niroxcope 401 cihazı kullanıldı.

Hastalarının % 77.8'i erkek, % 22.2'si kadın idi. Ortalama yaş 59.06±10.40 ve EF % 50.67±13.39 idi. Non-pulsatil ve pulsatil perfüzyon sırasında ortalama arter kan basınçları (6726±7.01/68.71±527 mmHg) ve serum hemoglobin değerleri (8.64±1.32/8.51±1.29 mg/dl) arasında istatistiksel fark yoktu. Postoperatif nörokognitif disfonksiyon % 27.8, SVO ise % 11.1 olarak gözlendi. Nonpulsatil dönemde artan s100β, pulsatil dönemde istatistiksel olarak anlamlı düşüş gösterdi. S100β ile aort klemp ve KPB süreleri arasında güçlü korelasyon saptandı. Pompa çıkış NSE değerleri ile pulsatil dönem ve pompa çıkışı ADM düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı artışlar gözlendi. NSE, SjVO₂ ve NIRS değerleri açısından perfüzyon tipleri arasında fark gözlenmedi.

Biz bu çalışmamızda non-pulsatil döneme oranla pulsatil dönemde gözlenen s100β değerlerindeki düşüşün önemli olduğunu düşünüyoruz. KPB sonrası gelişebilen nörolojik komplikasyonların pulsatil perfüzyon ile azaltılabileğini göstermek için daha geniş hasta serilerinde yapılacak çalışmalara ihtiyaç olduğu kanaatindeyiz.

ABSTRACT

Although it has been thought that the complications due to non-pulsatile blood flow should be lessened with the utilization of pulsatile perfusion during cardiopulmonary bypass (CPB), there is not enough literature about the probable beneficial effects on cerebral perfusion. In this study we aimed to determine whether the utilization of pulsatile or nonpulsatile CPB differs on the cerebral circulation by the measurements of biochemical serum markers and the jugular bulb oxygen saturation (SjVO₂) in addition to near-infrared spectroscopy (NIRS).

After obtaining informed consent, 18 patients scheduled for coronary revascularization on CPB were included to the study. After aortic clamping non-pulsatile and pulsatile perfusion were both performed for each 10 minute periods. S100 β , adrenomedullin (ADM), NSE and SjVO₂ measurements were performed 10 minutes before anesthesia, during nonpulsatile perfusion, during pulsatile perfusion and 10 minutes after CPB. Niroxope 401 was used for NIRS measurements.

14 patients were male (77.8 %) and four patients were female (22.2 %). The mean age was 59.06 $\pm$ 10.40 and the mean ejection fraction was 50.67 $\pm$ 13.39 %. There were not statistically differences between both perfusion regimes as the mean arterial blood pressures (67.26 $\pm$ 7.01/68.71 $\pm$ 5.27 mmHg) and the serum hemoglobin levels (8.64 $\pm$ 1.32/8.51 $\pm$ 1.29 mg/dl). The postoperative neuro-cognitive dysfunction rate was 27.8 % and the cerebro-vascular event rate was 11.1 %. The increasing values of s100 β during non-pulsatile perfusion were decreased significant statistically with pulsatile perfusion. There was significant correlation between the cross clamping, CPB times and S100 β levels. Off-pump NSE levels and ADM levels during pulsatile perfusion and after CPB were statistically higher. There were not statistically differences between the perfusion types for NSE, SjVO₂ and NIRS measurements.

We think that the decrease of s100 β levels during pulsatile perfusion is the striking point of this study. We also think that there is need for more studies with extended patient series to prove that the neurologic complications due to CPB should be lessened with pulsatile perfusion.

I - GİRİŞ VE AMAÇ

Açık kalp cerrahisinin temeli olan kardiyopulmoner bypass (KPB) ve ekstrakorporeal dolaşım (EKD) sırasında doku düzeylerinde gelişen non-fizyolojik olaylar sonucu çeşitli komplikasyonlar gelişebilmektedir. KPB sırasında miyokardiyal korumaya ek olarak periferik dokuların hipoperfüzyon ve mikroembolilerden korunması amaçlanmaktadır. Periferik dokular arasında beyin, KPB sırasında gelişen iskemiye en hassas olan ve koruma gerektiren en önemli organdır (1).

Normal dolaşım fizyolojisi pulsatil karakterde olmasına karşın standart kardiyopulmoner bypass non-pulsatil özelliktedir. Birçok kalp akciğer pompasının pulsatil olarak kullanılması mümkündür ancak bu sistemlerle de tam olarak fizyolojik pulsatilitate sağlanamaz (2,3). Pulsatil perfüzyon ile doku oksijenasyonunun ve dokuların oksijen kullanımının arttığı; normale yakın refleks vazomotor kontrol sağlanarak sistemik vasküler direnç artışının engellediği bildirilmiştir (4). Ancak pulsatil perfüzyonun hemoliz miktarını arttırabileceği fikri ve belirgin fizyolojik faydalarının olmadığına dair yayınlar bu tekniğin yaygınlaşmasını engellemiştir (2,5,6). Pulsatil perfüzyonun serebral, renal ve gastrointestinal sistemler üzerindeki etkilerini gösteren yayınlar sınırlı sayıda ve farklı sonuçlar içermesine rağmen genel kanı, pulsatil KPB ile beyin fonksiyonlarının, serebral metabolizma ve kan akımı dağılımının daha iyi olduğu yönündedir (7).

Kalp cerrahisi sonrası gelişebilecek nörolojik komplikasyonlar özellikle embolizasyon ve hipoperfüzyon sebebiyle olur (2). KPB sırasında serebral kan akımında meydana gelen değişiklikler sonucu, serebral otonöregülatuar sisteme rağmen, pompa sonrası nörokognitif fonksiyonlarda 6 aya kadar devam edebilen azalma olduğu saptanmıştır (8). Kalp cerrahisi sonrası gelişebilecek nörolojik komplikasyonlar, ACC-AHA (American College of Cardiology and American Heart Association) kılavuzlarında ve klasik kitaplarda iki grupta sınıflanır (1,7,9). SVO benzeri olaylar tip - 1 olarak adlandırılırken, tip - 2 olarak belirtilen nörokognitif komplikasyonların saptanmasında tanısal yöntemler sınırlıdır. Nörolojik komplikasyonların saptanması için S100 β , Nöron Spesifik Enolaz (NSE) ve adrenomedullin (ADM) gibi enzimlerin serebral serum belirteci olarak kullanılmıştır.

Ancak bu çalışmalarda serum belirteçlerinin her zaman nörolojik komplikasyonlarla korele olmadığı belirtilmiş ve kontaminasyon ve hemoliz gibi nedenlerle de serebral hasara bağlı olmaksızın bu belirteçlerin serum seviyelerinde yükselme gözlemlenebileceği belirtilmiştir (10-23).

KPB ve anestezi sırasında gelişen hipotansiyondan korunmak için beynin kendi otoregülasyon sistemi vardır. KPB sırasında serebral kan akımını (SKA) etkileyen başlıca faktörler hemodinamik instabilite, pH takip rejimi, sıcaklık ve hiperglisemidir (24). Normotermide 60mmHg ortalama arteriyel kan basıncı sınırına kadar SKA değişmez (25).

Invaziv bir yöntem olan juguler venöz oksijen saturasyon ($SjVO_2$) ölçümünün yanı sıra near-infrared spektroskopi (NIRS) ve transkranyal dopler (TKD) gibi non-invaziv, yatak-başı yöntemlerle de SKA gösterilebilir (24,25). 1977 yılında, Jöbsis'in yakın kızılaltı radyasyon ölçümleri ile dokuların oksijenlenme derecelerinin monitorize edilebileceğini göstermesinden sonra (26) tanısal amaçla kullanılmaya başlanan NIRS esasında bir rejyonel serebral oksimetre tekniğidir. Birçok kalp cerrahisi merkezinde rutin kullanıma giren bu optik yöntemle oksijenize hemoglobin (HbO_2), deoksijenize hemoglobin (Hb) ve oksidize sitokrom oksidaz (CtOx) gibi bazı ışık-emici bileşiklerin serebral dokudaki konsantrasyonları ölçülerek serebral oksijenasyon saturasyonu (RSO_2) ve SKA hakkında bilgi sağlanır (27,28-43).

BT, MRI, bispektral-index (BIS), TKD, NIRS, EEG ve $SjVO_2$ gibi testler postoperatif nörolojik komplikasyonların araştırılması sırasında kullanılmaktadır. Bu testler arasında karşılaştırmalı çalışmalar yapılmış ve bu yöntemlerin nörolojik komplikasyonlar ile ilişkileri araştırılmıştır (10,39-43). Özellikle NIRS gibi anlık sonuç veren cihazlarda normalin altında gözlenecek düşüşler hem cerrahı hem de anesteziisti uyaracaktır (44).

Biz bu çalışmamızda KPB pompasının pulsatil veya non-pulsatil çalışmasının, serebral dolaşım üzerine etkilerini, nörolojik disfonksiyonlarla ilgili serum belirteçleri ve invaziv $SjVO_2$ ile non-invaziv RSO_2 gibi SKA ölçüm metotları kullanarak araştırmayı amaçladık. Bu ölçümlerinin yanı sıra preoperatif ve postoperatif minimal test skorlarını karşılaştırıp, operasyon sırasında aldığımız kayıtlarda normale göre düşüklük gözlenen hastalarda, postoperatif temel nörokognitif fonksiyonlarda bir bozulma olup olmadığını gözlemlemeyi hedefledik.

II - GENEL BİLGİLER

Bu bölümde ilk olarak cerrahi ve perfüzyon biçimleri üzerinde durulacak ikinci bölümde serebral kan akımı, otoregülasyon ve koroner bypass cerrahisinin serebral komplikasyonlarından bahsedilecek, son bölümde ise çalışmada kullanılan testler ve NIRS ölçümü hakkında ana başlıklar halinde bilgiler verilecektir.

1.1 KORONER ARTER BYPASS CERRAHİSİ

Tüm dünyada ölüm sebepleri arasında en önemli yeri tutan ve ülkemizde de 2 milyonun üzerinde kişiyi etkileyen koroner arter hastalıklarının tedavi seçeneklerinden birisi de koroner arter bypass greftleme (KABG) operasyonudur (45).

Koroner arterler için cerrahi tedavi, 1935 yılında Beck'in pediküllü pektoral adale flebini miyokarda dikmesi ile başlamıştır. 1951'de Vineberg internal torasik arteri (ITA) myokarda doğrudan implante ederek iskemik kalp hastalığını tedavi etmeye çalışmıştır. 1950'li yılların ortalarında ise Murray koroner arterlere internal torasik arter anastomozu üzerinde ilk çalışmaları yayınlamıştır. Bailey'nin koroner endarterektomiye tarif etmesini takiben Senning stenotik koroner artere "patch-anjioplasti tekniğini yayınlamıştır (46).

Sones ve Shirey tarafından 1962'da koroner arterlerin anjiyografik olarak görüntülenmesi sonrası aterosklerotik koroner arterlerle ilgili çalışmalar hız kazanmıştır. 1958'de Longmire, koroner artere endarterektomi sırasında arterin damar yapısının bozulması sebebiyle, ITA'ı koroner artere anastomoz etmek zorunda kalmıştır. 1962'de de Sabiston, koroner artere ilk elektif anastomozu yapmıştır. İlk başarılı operasyon ise Garret ve DeBakey tarafından 1964 yılında gerçekleştirilmiş; ancak bu olgular 1973'de bildirilmiştir. Kolessov ise 1964'de sol ön inen koroner artere, ITA'ı anastomoz etmiştir. 1968'de Favolaro, koroner bypass cerrahisinde ilk büyük hasta serisini bildirmiştir. (46)

KABG arrest altında ve çalışan kalpte pompa desteğinde yapılabildiği gibi, 'beating heart', minimal invaziv ve robotik cerrahi teknikler kullanılarak da yapılabilmektedir.

KABG için otojen damar greftleri kullanılır. KABG sonrası mortalite oranları % 3 - 4 olarak gözlenmektedir. Ölümmler arasında en önemli yeri postoperatif atrial fibrilasyon ve düşük kalp debisi sendromu (LCOS) tutarken ikinci sırayı nörolojik komplikasyonlar alır. KABG sonrası tip - 1 için % 1 - 9, tip - 2 ise % 30 - 80 oranları arasında nörolojik komplikasyon gözlenmektedir (24).

1.2 - KARDİYOPULMONER BYPASS

1931 yılında John Gibbon tarafından masif pulmoner embolili bir hastanın tedavisi amacıyla geliştirilen ve 1953 yılında rutin kullanıma giren kalp-akciğer makinesi sayesinde günümüzde birçok edinsel ve konjenital kalp hastalığı güvenli bir zaman dilimin içerisinde yapılabilir olmuştur. KPB kalp ve akciğerin geçici bir süre devre dışı bırakılması amacıyla, sağ atriüma drene olan venöz kanın, kanüller vasıtasıyla alınarak bir rezervuarda toplandıktan sonra, oksijenlendirilmesi ve filtre edilip bir pompa ve kanüller vasıtasıyla tekrar arteriyel sisteme geri verilmesi esasına dayanır (47).

Normal fizyolojiden farklılıklar içeren EKD, açık kalp cerrahisinin yanı sıra, dolaşımın durdurulması ve hipotermi gereken bazı nöroşirurjik ve onkolojik operasyonlarda, karaciğer, akciğer ve böbrek gibi organ transplantasyonları sırasında, vena kava inferior rezeksiyonu gereken olgularda, pulmoner embolektomi sırasında, donma vakalarında ve eritroblastozis fetalis hastalarındaki kan değişimi sırasında da kullanılabilir (47).

KPB sırasında gerek myokardın gerek diğer perifer organların hipoperfüzyondan korunması amaçlanmaktadır, perifer organlar arasında ise serebral korunma öncelikli olarak ele alınmaktadır. Kardiyopulmoner bypass ortalama arteriyel kan basıncı 55-60 mmHg olacak şekilde uygun pompa akım hızı ve ısı değişimi ile yeterli hemodilüsyon ve antikoagülasyon seviyeleri sağlanarak en kısa sürede tamamlandığında gelişmesi muhtemel komplikasyon oranları da azalacaktır. Normal pulsatil basıncı sağlayan sistemler pahalı, komplike olmaları ve daha geniş çaplı aortik kanüller gerektirmeleri ve yüksek velositeler sonucu kan elemanlarında ve mikromembran oksijenatörlerde hasarlanma olabileceği düşünüldüğünden non-pulsatil perfüzyon daha sık kullanılmaktadır (5).

1.3 - PULSATİL PERFÜZYON

1.3.1 - Tarihçe:

Kan akımının pulsatil olduğu ve bunun fizyolojik önemi çok uzun yıllardır bilinmektedir. Eski çağlardan beri hekimler nabız ve kanın pulsatilitesi ile ilgili yorumlar yapmışlardır. Aristo (M.Ö. 384 – 322) kanın damar içinde, kalbin atımı ile uyumlu olarak, pulsatil şekilde hareket ettiğini yazmıştır.

1889 yılında Hamel tarafından, izole organ preparatlarında pulsatil perfüzyonun böbrek üzerindeki önemi gösterilmiştir (48). Carl Jacobi ise 1890 yılında, bir devrenin arteryel ucuna eklediği kauçuk bir balon ile aralıklı kompresyon yaparak, pulsatil perfüzyonun deneysel olarak ilk uygulamasını yapmıştır (49). 1910 Yılında ise Hooker tarafından bu konu ile ilgili ilk hayvan deneyi gerçekleştirilmiştir (50). Bu deneyde böbreklere izole pulsatil ve non-pulsatil perfüzyon uygulanarak böbrek kan akımı ve idrar miktarı ölçümleri yapılmıştır. Bu deney sırasında kurulan sistemde pulsasyonların amplitütleri ayarlanabilmiş ve pulsatil akım ile idrar çıkımın arttığı ve puls amplitüt artışları ile bu etkinin daha da belirginleştiği gösterilmiştir. Aynı deney invivo olarak 1913 yılında Gessell tarafından yapılmıştır. Gessell, pulsatil perfüzyon ile kapiller yatakta gaz değişiminin korunması sonucu ve serbest lenf akımının devamı ile olduğunu düşündüğü benzer faydalı etkileri göstermiştir (51).

Kohlstaedth ve Page ise, izole böbrek preparatları üzerinde, özellikle renin salınımının pulsatiliteden etkilendiğini göstermiştir (2). McMaster ve Parson ise nonpulsatil akımla lenf drenajının önemli oranda azaldığını göstererek pulsatil akımın diğer organlar için de önemli olduğunu göstermiştir (53). Buna karşın 1955 yılında Wesolowski, yaptığı hayvan deneyleri sonucunda 6 saat süren pulsatil perfüzyon ile bir fayda gözlemlenmediğini bildirmiştir (54).

Kardiyopulmoner by-pass sırasında pulsatil akım kullanılmasının ekstra faydalar sağlayabileceği fikri, pulsatilitenin şekilli kan elemanlarına daha fazla zarar verebileceği fikri ile çeliştiği için 1970li yılların sonunda Stöckert pulsatil perfüzyon pompalarının geliştirilip pulsatil perfüzyonla hemolizin artmadığı bildirilene kadar pulsatil perfüzyon tekniği rutin kullanıma girememiştir (55,56).

1.3.2 - Pulsatil Akım Prensipleri:

Pulsatil ve non-pulsatil akımlar arasındaki iki temel fark: akım – basınç eğrisinin şekli ve kan akımının enerji miktarıdır. Pulsatil kan akımının nabzını tanımlayan grafiksel şekil, kan akımını sağlayan mekanizma ve bu mekanizmanın içinde bulunup etkileştiği ortam tarafından belirlenir. Bu grafikte tanımlanan nabız basıncı eğrisinin dikey düzlenmek için basınç gradiyenti (dp) amplitüdü, düşey düzlemdeki zaman farkı (dt) ise süreyi belirler. Detaylı ölçüm olanağı olmasa bile, arter kan basıncının grafik üzerindeki dalga şekli, klinik kullanımda perfüzyonun ne kadar pulsatil olduğu hakkında bilgi verir. Nabız basıncının varlığı, pulsatilitenin en önemli belirteci olarak kabul edilebilir. Roller pompalardaki fizyolojik pulsatil akıma benzer etkili akım şekline ‘tepecikli akım’ (ripple flow) adı verilir (57). Tam anlamıyla fizyolojik olmamasına rağmen pulsatil akımın hemodinamik parametreler, morbidite ve mortalite üzerindeki olumlu etkileri bir çok yayında bildirilmiştir (58-62).

Perfüzyonu sağlayan pompanın ya da fizyolojik dolaşımda kalbin, sirküle olan kana sağladığı mekanik enerjinin verilme hızı ‘hidrolik güç’ olarak tanımlanır (63). Bu enerji kan akımını ve intravasküler basıncı sağlar. Ventriküler tipteki pahalı ve kompleks pulsatil sistemler tarafından sağlanan hidrolik güç, standart roller pompalarla sağlanan sınırlı pulsatil akımdaki güce oranla daha fazladır. Gerçek pulsasyon sağlayan ventriküler sistemlerle, aynı perfüzyon basınçlarında nonpulsatil sistemlerle oranla, daha iyi organ perfüzyonu sağlandığı gösterilmiştir (64).

Pulsatil akımın ana mekanizmaları üç başlık altında toplanabilir:

1. Biyofiziksel temeller: Konunun, biyofizik ve matematik yönü ile ilgilidir.
2. Kritik Kapanma Basıncı: Mikrosirkülasyon üzerine etkileridir. Puls dalgasının direkt etki ile kapiller yatağın açık kalmasını sağladığı ve doku perfüzyonunun normale yakın devamını sağladığıdır.
3. Nöroendokrin Refleksler: Karotid sinüs baroreseptörleri, vazomotor tonus ve renin sistemi ile ilgilidir.

Biyofiziksel Temeller:

Biyofiziksel temellerin ilki akışkanların mekaniği ile ilgilidir. Sabit çaplı bir borudan akan homojen bir sıvının akım hızı Poiseuille Denklemi aracılığıyla hesaplanmaktadır. Bu denklemin hesaplanması için gerekli olan parametreler damarın uzunluğu, yarıçapı, boru uzunluğu boyunca ortaya çıkan basınç gradiyenti ve sıvıya ait viskozite katsayısıdır (65).

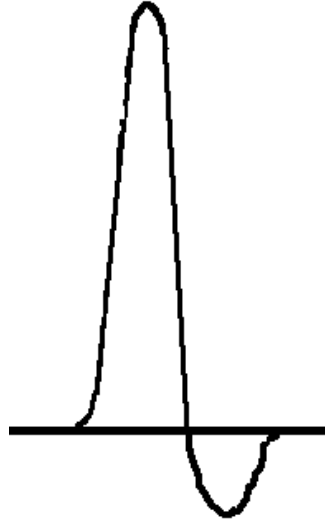
Bu denklemi kan akımına uygulamak için yapılan, kandaki sürtünme ile ilgili modifikasyonların yeterli olmamasının sebepleri şu şekilde sıralanabilir (65):

1. Kanın Newtonian bir sıvı olmayışı: Newtonian sıvılarda viskozite, sürtünme katsayısından bağımsızdır; kanda ise viskozite sürtünme ile ilgili olarak sürekli değişir.
2. Denklemden yeralan yarıçap, insan organizması söz konusu olduğunda sürekli değişmektedir (vasküler ağaçtaki dallanma arttıkça, toplam kesit alanı da artmaktadır; aynı zamanda damar duvarındaki düz kaslar da çapı sürekli olarak değiştirirler).
3. Damar duvarının elastisitesi sabit değildir; bu değer çap ve kalbe olan uzaklığa göre değişmektedir.
4. Kan akımı laminar değildir.

İkinci biyokimyasal temel ise kardiyovasküler sistemi bir elektrik devresi modeline benzetmektir. Buradaki pompayı (kalp ya da kalp akciğer makinesi) bir güç kaynağı, vasküler yatağı da dirençleri ve reaktif özellikleri olan bir devre olarak kabul edebiliriz. Böylece bu sistemin performansını, benzer matematik kuralları ile açıklamak mümkün olur.

Osilasyonlu bir karakter taşıyan kan akımını daha iyi açıklayabilmek için vasküler empedans kavramı ortaya atılmıştır. Bu, pulsatil basıncın pulsatil akıma olan oranıdır. Elektrikteki ve dolaşım fizyolojisindeki direnç kavramının benzeri olarak tanımlanabilir. Fakat vücuttaki periferik vasküler direnç damarların çapları ile ilişkili iken, empedans ile çap ve elastisite birlikte etki eder. Ven greftleri ile ilgili olarak yapılan bir çalışmada, akım pulsatil hale geçirilince greftlerin empedansının düştüğü gözlenmiştir (66).

Vücuttaki pulsatil akımı analiz edebilmek amacıyla bilgisayar destekli birçok simülasyon çalışması yapılmıştır (67-70). Bu çalışmalarda temel alınan nokta pulsatil akım ve dalga formlarını, matematiksel olarak harmonik analizler aracılığı ile Fourier serilerine indirgemek ve en verimli olabilecek akım biçimini hesaplamaktır. Bu şekilde yapılan bilgisayar destekli simülasyon çalışmalarından birinde, kanı simgeleyen sıvının akım hızı, basıncı ve atım frekansı sabit tutarak optimal dalga biçimini saptamaya çalışılmıştır (71). En iyi akımsal dalga biçiminin sert bir akım yükselmesi ile başlayan, tepe noktası yüksek olan, hızlı bir deselerasyona sahip ve diyastol sırasında akım yönünün tersine döndüğü bir forma sahip olduğu ortaya konmuştur. (Şekil 2.1)



Şekil 2.1: Pulse Dalgası

En düşük empedansa sahip olduğu hesaplanan bu akımsal dalga biçiminin en verimli akımı sağladığı bilinmektedir ve femoral arterden invaziv olarak alınan akımsal dalga paternine çok benzemektedir (71). Yapay olarak yaratılan pulsatil akım, her ne kadar bu paterne tıpatıp benzemese de, non-pulsatil doğrusal akıma nazaran daha iyi koşullar sağlamaktadır.

1.3.3 - Pulsatil akımın fizyolojik etkileri:

Metabolik etkiler: Yapılan çalışmalarda pulsatil perfüzyon sayesinde artmış oksijen kullanımı, daha fizyolojik pH ve daha düşük laktat değerleri saptanmıştır (2). Bu durum pulsatil perfüzyon ile mikrosirkülasyonun daha iyi olmasına bağlanmıştır. Yine birçok çalışmada non-pulsatil perfüzyon ile metabolik asidoz oluştuğu ve doku oksijen tüketiminin azaldığı gösterilmiştir (72-78).

Hemodinamik etkiler: Hornick ve Taylor tarafından yapılan çalışmalarda, KPB sırasında gelişen vazokonstüksiyonun non-pulsatil dolaşımın bir sonucu olduğu söylenmiştir (79). Vazokonstüksiyon sonucunda ise organ perfüzyon bozuklukları ve KPB'dan ayrılma sırasında artyük (afterload) artışı meydana gelir. Taylor ve arkadaşları non-pulsatil perfüzyon sırasında gelişen vazokonstüksiyonun pulsatil perfüzyon ile daha az gözlendiğini göstermişlerdir (80). LCOS ve visseral organ hasarı sebepleri arasında sistemik vazokonstüksiyonun önemi büyüktür. Hemodinamik açıdan pulsatil ve non-pulsatil perfüzyonun etkileri arasında anlamlı bir fark olmadığını bildiren az sayıdaki yayınlar dışında (81,82), çoğu çalışmada ise pulsatil perfüzyon lehine sonuçlar alınmıştır (4,56,58,59,72,73,82,83).

Pulsatil perfüzyon sonrası LCOS, intaraortik balon pompası (IABP) kullanımı, inotrop destek gereksinimi ve toplam mortalitenin daha az olduğunu gösteren yayınlar da vardır (58,59,84,85). Bu farklar özellikle yaşlılarda daha belirgin hale gelmektedir. Non-pulsatil akım biçimi kullanıldığında, aynı doku perfüzyonunu sağlayabilmek için en azından %20 kadar daha yüksek miktarda akım gerekmektedir (86). James ve Daly'nin 1971'de yaptıkları bir çalışmada pulsatil akımın baroreseptörleri stimüle ederek normale yakın refleks vazomotor kontrolü sağladığı gösterilmiştir (87). Minami ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada non-pulsatil perfüzyon sırasında sistemik vasküler direnci artmasının nedenleri olarak sistemik venlerdeki adrenerjik uyarıyı, venöz konstrüksiyonu ve ardından gelişen venöz kapasitansın azalışını göstermişlerdir (88). Ven duvarındaki adrenerjik reseptörlere sahip düz kasların uyarımı ise karotid sinüsteki baroreseptörler aracılığı ile gerçekleşmektedir. Başka çalışmada ise non-pulsatil perfüzyonun plazma katekolamin düzeylerini arttırdığı, bunun prekapiller konstrüktif etkisiyle kapiller dolaşımı devre dışı bıraktığı bildirilmektedir (89,90).

Kapiller dolaşımın devre dışı kalmasıyla ilgili aktif bir mekanizmayı açıklayan bu çalışmadan çok önce Mandelbaum ve Burns'ün 1965'de yaptığı diğer bir çalışmada ise pulsatil akımın kapiller yatağı açık tutmaya yaradığı, non-pulsatil akım sırasında ise kapillerlerin kollapsa uğradığı gösterilmiştir (84). Kapiller damarın arteriyel ucundaki basıncın venöz uçtaki basıncı geçemediği durumda, çevre dokuların etkisiyle kollaps meydana gelir, bunun sonucunda ise prekapiller şantlar açılır (91). Arteriolar akım non-pulsatil akım sırasında açılan şantlara yöneldiğinden, ortalama 20 dakika sonra kapiller dolaşım devre dışı kalmaktadır (86). Non-pulsatil perfüzyonda ayrıca renin düzeyinin arttığı bildirilmiştir ancak bunun böbreğe olan direkt etki ile mi yoksa nöroendokrin yol ile mi olduğu bilinmemektedir (92). Her üç durumda da periferik vasküler direnç artmaktadır. Non-pulsatil dolaşımda sistemik vasküler direncin arttığı, oksijen kullanımının azaldığı ve laktat düzeyinin yükseldiği saptanmıştır (89). Ayrıca non-pulsatil akım ile lenfatik dolaşım azalmakta ve dokular arasında kalan ödem sıvısı artmaktadır (3,91,93).

Hematolojik Etkiler: Pulsatil perfüzyonun belki de en tartışılan noktası hemoliz ile ilgilidir. Bazı çalışmalarda pulsatil perfüzyon uygulanan grupta plazma serbest hemoglobin düzeylerinin belirgin olarak yüksek çıktığı ve hemolizin arttığı belirtilmektedir (55). Diğer yandan pulsatil perfüzyonla hemolizin artmadığı, eritrosit ve trombositlerin azalmadığını belirten yayınlar daha çoktur (56,89,94,95,96).

Hormonal Etkiler: Pulsatil perfüzyonun katekolamin, renin, anjiyotensin II, ADH ve aldosteron düzeylerini daha az yükselttiği ve daha fizyolojik sınırlar içine tuttuğu saptanmıştır (52,89,92,97). TSH salgısının artması, travmaya karşı endokrin yanıtlardan biridir. Yapılan bir çalışmada non-pulsatil perfüzyon sırasında bu yanıtın gözlenmediği, pulsatil perfüzyon sırasında ise hipofizin bu yanıtının normale yakın olduğu, ayrıca hipofizer – adrenal aksın da travmaya olan normal yanıtını koruduğu belirtilmiştir (98,99). Metabolik yönden T4'ün T3'e dönüşüm mekanizmasının pulsatil KPB sırasında korunduğu ve daha fizyolojik T3 ve FT3 düzeylerinin sağlanabildiği ileri sürülmüştür (98,99). Adrenokortikal fonksiyon pulsatil perfüzyon sırasında daha iyi korunduğundan travmaya yönelik kortizol yanıtı daha belirgindir. Yine pulsatil perfüzyon sırasında pankreastaki beta hücre işlevinin korunması nedeniyle insülin sekresyonunun daha yüksek olduğu öne sürülmektedir (100,101).

1.3.4 - Pulsatil Akımın Organ sistemleri Üzerine Etkileri:

Santral Sinir Sistemi Üzerine Etkileri: Pulsatil perfüzyonun santral sinir sistemi üzerine etkileri bu tezin ana konusunu oluşturmaktadır. KPB sırasında gelişebilecek komplikasyonlardan korunmak için beyin otoregülasyon ile kontrol edilmektedir. Otoregülasyon vücut ısısından, kan akım şeklinden, viskositeden, kandaki parsiyel O₂ ve CO₂ basınçlarından (perfüzyon sırasında uygulanan pH takip rejiminin alfa stat veya ph stat olmasından) ve farmakolojik ajanlardan etkilenir (7). 1958’de Halley, Reemtsma ve Creech’in yaptığı bir çalışmada pulsatil akım ile beyin oksijen kullanımının arttığı saptanmıştır (102). 1971’de Matsumoto köpeklerde pulsatil akım ile serebral akımda artış olduğunu belirlemiştir (103). Hayvan çalışmalarında, antegrad selektif serebral perfüzyon ve derin hipotermik sirkulator arrest sırasında, nörolojik hasarın belirleyicileri olarak kabul edilen CK-BB ve s100 β enzim düzeylerinin, serumda fark göstermezken, beyin omurilik sıvısında pulsatil perfüzyon uygulanan vakalarda, non-pulsatil perfüzyon uygulananlara oranla daha düşük olduğu saptanmıştır (104).

Pulsatil ve nonpulsatil perfüzyon arasındaki serebral oksijen tüketimini karşılaştırmak için yapılan bir çalışmada, KPB sırasında pulsatil perfüzyon ile serebral mikrosirkülasyondaki şantların azaldığı ve bunun sonucunda serebral vasküler rezistansın nonpulsatil akıma oranla %25 azaldığı gösterilmiştir (61). Yine bu çalışmada, non-pulsatil akım sırasında serebral laktat üretiminin daha fazla olduğu saptanmıştır (61). Yine Taylor tarafından yapılan çalışmalarda non-pulsatil akımla oluşan pitüiter bez fonksiyon bozukluklarının pulsatil akımla düzeltilebileceği bildirilmiştir (98,105). Başka bir yayında ise s100 β değerlerinin pulsatil akım sonrası daha düşük olduğu yazılmıştır (106). Buna karşın sadece NIRS ile yapılan bir çalışmada ise rejyonel SKA’nın pulsatile ile değişmediği iddaa edilmiştir (107). Ancak genel kanıyı oluşturan, pulsatil akımın beyin perfüzyonuna daha olumlu etkileri olduğu yönünde birçok yayın vardır (108-111). Özellikle konjenital kalp cerrahisi vakalarında kullanım alanı bulan pulsatil perfüzyon ile hem serebral hem renal kan akımı üzerinde ciddi faydalar olduğunu gösteren bir hayvan çalışmasında enerji-eküvalan formül (EEP) kullanılarak daha iyi pulsatil hemodinami sağlandığı iddaa edilmiştir (112).

Renal Sistem Üzerine Etkileri: Non-pulsatil KPB ile renal hipoksi ve asidoz daha erken gözlenmektedir (113). Pulsatil dolaşımın renal kortikal perfüzyonu daha iyi sağladığı ve daha az renin, anjiotensin ve aldosteron salınımına neden olduğu gösterilmiştir (108). Her iki akım tarzının etkileri karşılaştırıldığında böbrekteki toplam kan akımı değişmemekte, fakat non-pulsatil perfüzyonda korteksten jukstaglomerüler alana doğru bir kayma gözlenmektedir (94,114). Açık kalp cerrahisi sırasında derin hipotermi uygulanan bebeklerde idrar çıkışı pulsatil perfüzyon ile 2 kat daha fazla olmaktadır (67). Matsuda ve arkadaşları tarafından özellikle preoperatif renal disfonksiyonu olan hastalarda pulsatil dolaşım ile böbrek fonksiyonlarının daha iyi korunduğunun gösterilmesi ile özellikle kritik hastalarda pulsatil perfüzyon kullanılması yönünde görüşlerin oluşmasına sebep olmuştur (115).

Solunum Sistemi Üzerine Etkileri: Non-pulsatil akımla birlikte pulmoner vasküler direnç artmaktadır (116). Akciğerlerdeki şantlar ise yalnızca perfüzyon tipine göre değerlendirilmemelidir, çünkü cerrahi sırasındaki genel anestezi nedeniyle bir miktar alveoler kollaps ve şant olumu söz konusudur. Genel olarak pulsatil perfüzyon venöz dönüşü de arttırdığından, pulmoner venöz basınç daha düşük olmakta ve akciğerde interstisyel ödem de daha az oluşmaktadır. Diğer yandan eğer pulsatil akım hızı yüksek olursa türbülans ve künt hız profili yüzünden pulmoner vasküler direnç non-pulsatil akıma göre daha yüksek olacağı bir hayvan deneyi ile gösterilmiştir (117).

Gastrointestinal Sistem Üzerine Etkileri: Yapılan çalışmalarda pulsatil perfüzyon uygulanan hastalarda immünoreaktif insülin, C-peptid ve insülin/glukagon molar oranları artmaktadır (100,101). KPB sırasında gelişen hiperglisemi tablosu non-pulsatil perfüzyon sırasında, insülin salgısının baskılanması ile daha fazla görülmektedir. Oysaki bu durum özellikle orta derecede hipotermide, pulsatil akım ile daha az olmaktadır (100,75). Yapılan bir çalışmada karaciğerin arteriyel akımının ve oksijen kullanımının non-pulsatil perfüzyon sırasında normalin %50'sine düştüğü, pulsatil perfüzyon sırasında ise kontrol düzeylerinde kaldığı saptanmıştır (81). Pappas ise non-pulsatil perfüzyon ile hepatik sistemde vazokonstriksiyon ve O₂ tüketiminde azalma olduğunu belirtmiş ve IABP kullanarak pulsatile sağlandığında bu etkilerin azaldığını söylemiştir (119). Yine pulsatil akım ile bağırsak mukozasının daha iyi korunduğu düşünülmektedir (7)

1.3.5 - Pulsatil Kan Akımı Sağlayan Sistemler:

Pulsatil dalga şeklini birçok faktör belirler. Bu faktörlerden bazıları: pompa ve hatların ilişkisi, hastanın hemodinamisi ve vücut ısısı olarak sayılabilir. Ancak en önemli faktör, pulsatileyi sağlayan sistemin kendisidir. Bu mekanizma ne kadar ventriküllere benzer şekilde çalışabilirse o kadar fizyolojiktir (7).

Roller Kan Pompaları: Basit ve güvenilir sistemler olan bu pompalardaki prensip birbirine zıt yönde dönen en az 2 makara (roller) arasında sıkışan kanın sağılarak hareket etmesinin sağlanmasıdır. Bu pompalara pulsatileyi sağlayan başlıklar takılabilir. Roller pompalar ile oluşturulan pulsatile, insan kalbinin sağladığı hidrolik gücü sağlamaktan yoksun tepecikli akım şeklinde olduğundan, yeterli derecede etkin değildir (120). Roller pompalarda, pulsatil akım modu ile kan - gaz gradiyentine bağlı olarak çalışan mikroporöz yapıdaki membran oksijenatörlerin etkileşimi sonucu, gaz mikroembolileri oluşabilir (87).

Kompresyon Plakalı Pompalar: Daha basit olan bu sistemler yalnız pulsatil akım sağlarlar. Sirkülasyon hattı iki tabaka arasında sıkıştırılarak atım volumu sağlanır. Kanın tek yönde hareketini sağlamak için iki adet tek yönlü kapak mevcuttur (7).

Santrifugal Kan Pompaları: Magnetik alan kullanılarak sterilitenin korunduğu bu pompalardaki itici güç oratadaki mili çeviren elektrik motoru ile sağlanır. Akım probu ile ölçülen output, pompa hızı ve basınç gradyentine bağlıdır. Artyük bağımlı bu sistemlerin, uzun süreli pefüzyonlarda roller pompalardan üstün olduğu gösterilmiştir. Bu sistemlerde hava embolisi riski çok düşüktür. Pulsatile sağlamak için impelleri hızlandırıp yavaşlatmak gerekir, ancak sağlanabilecek nabız farkı en fazla 10mmHg olarak kalır (7).

Ventriküler Kan Pompaları: Diğer 3 sistemin aksine yalnızca pulsatil akım sağlayan en fizyolojik mekanizmalardır. Basit olarak, komprese olabilen bir kese ve kanın tek yöne hareketini sağlayan keseye giriş ve çıkış valvinden oluşur. Hidrolik ya da pnömotik olarak çalışan bu sistemlerde görülen nabız mimarisi ideal pulsatil akım şeklindedir. Bu sistemlerin daha pahalı ve kompleks olmasının yanında kanın şekilli elemanları üzerine olan hasar riski de kullanımında ortaya çıkan sorunlardır (7).

2.1 SEREBRAL KAN AKIMI VE OTOREGÜLASYON

Serebrovasküler yatak bilateral internal karotis arterlerin ve vertebral arterlerin oluşturduğu Willis poligonu üzerinden beslenir. Serebral korteksin anterior, medyal ve posterior serebral arterler tarafından oluşturulan sınır zonu iskekiye ve hipoperfüzyona en hassas bölgelerdir. Serebral venler, ince duvarlı ve kapaksız yapıları nedeniyle, intrakranyal basınçtan etkilenirler. Bu sebepten intravasküler basınç, intrakranyal basınçtan yüksek olduğu sürece venöz drenaj devam edebilir. Normal bir erişkin vücut ağırlığının %2'sini oluşturan beyin, istirahat halindeki metabolizmada oksijen gereksiniminin % 20'sini kullanmaktadır (3.3ml O₂/dk 100 gr doku). Beynin oksijen gereksinimi ve tüketimi, glikoz tüketimi ile de yakın ilişkilidir (25).

1945 'de Kety ve Schmidt, SKA'nı ölçmek için arteryel kan ile juguler bulb venöz kan arasındaki nitroz oksit (N₂O) saturasyon farklarını kullanmıştır. Daha sonraki yıllarda ise internal juguler ven kateterizasyonu yerine non-invaziv ölçüm yapmak için Xenon¹³³ ve Kripton⁸⁵ radyoaktif maddeler tercih edilmiştir. Kety-Schmidt tekniği dışında global olarak SKA ölçümü, 1960'lı yıllarda Wollman ve arkadaşları tarafından kullanılmaya başlanan arteryel ve juguler bulb venöz oksijen saturasyon farkından da hesaplanabilir. Non-invaziv yöntemlerle SKA rejyonel olarak da gösterilebilir. Bu yöntemlerden yatakbaşında yapılabilen NIRS ve TKD dışında Single-Photon Emission BT (SPECT), Dual-Photon Emmison Tomografi (PET), perfüzyon MRI ve perfüzyon BT de bu amaçla kullanılabilir (25).

KPB sırasında SKA'nı etkileyen başlıca faktörler hemodinamik instabilite, pH takip rejimi, sıcaklık ve hiperglisemidir. Kalp cerrahisi sonrası mortalite, yoğun bakım yatış süresi, inme ve ensefelopati gibi durumlar için bağımsız bir risk faktörü olan diabetes mellitus ile koroner arter hastalığı arasında %30 - 40 birliktelik gözlenir. Özellikle insülin bağımlı diabet hastalarında gözlenen serebral hipoperfüzyon sırasında ortalama arter basıncının artırılmasına rağmen yeterli SKA artışı sağlanamaz ve juguler oksimetrede en düşük saturasyonlar gözlenir. Kalp cerrahisi sonrası dönemde diabetik olsun olmasın kan şekerinin normoglisemik sınırlarda tutulmasının nörolojik ve sistemik komplikasyonları önlemedeki önemi büyüktür (24).

SKA'nın Otoregölasyonu:

Serebral dolaşımın, perfüzyon basıncındaki büyük değişikliklere rağmen, total SKA'nı sabit tutabilme yeteneği 'serebral otheregölasyon' olarak bilinir (122). Fizyolojik koşullarda, otheregölasyon beyindeki rezistans damar kalibrelerinin aktif değişimi ile sağlanır. İntrakraniyal basıncın normal olduğu durumlarda, ortalama arter kan basıncı 60-150mmHg arasında iken SKA yaklaşık 50ml/dk-100gr olarak sabit kalır. Otheregölasyonun alt limitinde serebral vazodilatasyon maksimum seviyededir ve bu limit aşıldığı zaman SKA da serebral perfüzyon basıncı ile beraber pasif olarak düşer (25). Vazokonstüksiyonun maksimum olduğu üst limit aşıldığı zaman ise intraluminal basınçtaki ve SKA'daki artış kan-beyin bariyerinde hasara neden olabilir.

Serebral tonusun vazodilatör (nitrik oksit) ve vazokonstüktör (endotelin) mekanizmalardan başka kimyasal uyarılardan da etkilendiği bilinmektedir. Bu uyarılar arteryel kan gazları ve nörotransmitterlerdir (25).

Parsiyel karbondioksit basıncı (PaCO_2) SKA üzerinde kuvvetli vazodilatatör etkiye sahiptir. Normotansiyonda PaCO_2 'deki her mmHg artış için SKA % 2 - 4 oranında artar (25). PaCO_2 'nin kan akımı üzerine etkisi hipotansiyon ile bozulur. Mekanik ventilasyonda PaCO_2 arttırılarak SKA, serebral kan hacmi ve intrakraniyal basınç azaltılabilir. SKA, parsiyel oksijen basıncı (PaO_2) 50mmHg'nın altına düşmedikçe PaO_2 'den etkilenmez. Bu sınır aşıldığında ise oksijen sunumunu sabit tutabilmek için kan akımı artar (25).

KPB sırasında alfa-stat pH rejimi ile serebral otheregölasyonun korunduğu gösterilmiş ve bunun serebral vazokonstüksiyon sebebiyle gerçekleştiği üzerinde durulmuştur (1,24,61,123). Deneysel çalışmalarda gözlenen sıcaklık artışına bağlı SKA artışı sebebiyle, hipotermi uygulanmayan vakalarda mikroembolilere bağlı lezyon genişlikleri de artacaktır. Bu sebeple hipotermi nöral hücre nekrozundan koruyucu en önemli mekanizmalardan biridir (1,2). Yine derin hipotermik sirkulatuar arrest uygulanan vakalarda gelişebilecek nörolojik komplikasyonlar üzerinde özellikle soğuma ve ısınma dönemlerindeki kan pH ve PaCO_2 seviyelerinin SKA üzerinden önemli etkileri olabilir (6).

2.2 KABG SONRASI NÖROLOJİK KOMPLİKASYONLAR

Açık kalp cerrahisi sonrası en korkutucu durumlardan birisi de santral sinir sistemi komplikasyonlarıdır. Çok kısa süre içerisinde gelişebilecek çok küçük bir iskemik durum ciddi sonuçlara sebep olabilir. Kardiyak cerrahi sonrası ilk hafta içerisinde olguların yarısından çoğunda nörolojik veya nöropsikolojik değişiklikler ortaya çıkmaktadır. Son 30 içerisinde açık kalp cerrahisi, pompa ve anestezi tekniklerindeki yeniliklere rağmen santral sinir sistemi, özellikle de beyin hasarı önemli bir sorun olarak görülmeye devam etmektedir. Yetişkin hastalarda yapılan kalp ameliyatları sonrası mortalite oranı halen % 3'ün üzerindedir. Mortalite sebepleri içerisinde postoperatif atrial fibrilasyon (AF) ve LCOS'dan sonra, en üst sırada nörolojik komplikasyonlar yer alır (124,125). AF ve LCOS da postoperatif inme için ek risk oluşturmaktadır. LCOS ile iki kat daha fazla inme tehlikesi oluşmaktadır. Açık kalp ameliyatlarından sonra gelişen nörolojik ve nöropsikolojik komplikasyonların etyolojisi multifaktöriyeldir. Bu faktörler, emboli ve anormal serebral perfüzyon kaynaklı bozulmuş SKA, enflamatuvar ve nörohumoral mekanizmalar ve durumlara yatkınlık yaratan premorbid hastalıklar ve yaşlılıktır. Sebep ne olursa olsun meydana çıkan nihai sonuç nöronal hipoksi ve iskemidir (126).

Kalp cerrahisi sonrası gelişen nörolojik ve nöropsikiyatrik komplikasyonlar çoğunlukla embolizasyon ve hipoperfüzyon sebebiyle olmaktadır (127). SKA'da meydana gelen değişiklikler sonucu, nörokognitif fonksiyonlarda postoperatif 6. aya kadar devam edebilen azalmalar olduğu gösterilmiştir (124). Bu komplikasyonlar postoperatif süreçte değişik şekillerde ve sıklıkta gözlenebilir. Ekstrakorporeal dolaşım kullanılan operasyonlardan sonra nöropsikolojik bozukluklar, kognitif ve entelektüel fonksiyon bozuklukları, deliryum, nöbetler, ensefelopati, intraserebral kanama gibi çeşitli komplikasyonlar görülmekle beraber içlerinde en ağır klinik tablo ve kötü gidişe sebep olan iskemik inmedir (126).

Klasik kitaplarda, ACC-AHA kılavuzlarında ve birçok referans yayında kalp cerrahisi sonrasında rastlanan nörolojik komplikasyonlar genellikle 2 grupta incelenmektedir (9,127,128,129). Postoperatif serebrovasküler olay (SVO) ve geçici iskemik atak (TIA) gibi ciddi durumlar tip - 1 olarak incelenirken, nörokognitif bozukluk yaratan durumlar ve nöbetler tip - 2 olarak adlandırılmaktadır.

Nörolojik Risk Faktörleri :

KPB uygulanan hastalarda genel kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin giderek azaldığı gözlenmektedir.(130). Fakat günümüzde daha yaşlı hastalar da kalp cerrahisi için başvurmaktadır. Arteriyel filtrelerin geliştirilmesi, monitorizasyondaki ilerlemeler ve KPB teknolojisindeki düzelmelere rağmen nörolojik komplikasyonlara bağlı ölüm oranı %7.2'den %19.6'ya kadar yükselmiştir (129-131). Bu yenilikler sayesinde, daha yaşlı hastalara ve daha önceki yıllarda inoperable kabul edilen olgulara da cerrahi yapılabilmesi nörolojik komplikasyonların daha sık görülmesinin bir başka sebebidir (130,132).

Ameliyat sonrası özellikle 75 yaşın üzerindeki hastalarda 65 yaşın altındakilere oranla 9 kat daha fazla nörolojik komplikasyon gözlenmektedir (124). 1974 ve 1990 yılları arsında kalp cerrahisi geçiren hastaların oranı 60 yaş için 2 kat, 70 yaş için 7 kat artmıştır. Bunun sonucunda ise yaş ile bilişsel fonksiyonlar arasında özellikle 60 yaş üzerinde daha çok korelasyon görülmesine bağlı olarak, diğer serebral risk faktörlerinin belirlenmesi daha da önem kazanmıştır. Kalp cerrahisi hastalarında hipertansiyon, diabet ve klinik olarak anlamlı (>% 50) karotis stenozu eşlik eden önemli hastalıklardır (1). Giderek sayısı ve ortalama yaş grubu artan kalp cerrahisi için kabul edilen serebral risk faktörleri Tablo 2.1'de özetlenmiştir (2).

Tablo 2.1: Serebral Risk Faktörleri

Tip 1 Risk Faktörleri	Tip 2 Risk Faktörleri
Proksimal Aortada Ateroskleroz OR:4,52	Sistolik Kan Basıncı > 180mmHg OR:3,47
Nörolojik Hastalık Öyküsü OR:3,19	Aşırı Alkol Tüketim öyküsü OR:2,64
İntroaortik Balon Pompası Kullanım OR:2,60	Pulmoner Hastalık öyküsü OR:2,37
Diabetes Mellitus OR:2,59	İleri Yaş(Her dekad için) OR:2,20
Hipertansiyon öyküsü OR:2,31	CABG öyküsü OR:2,18
Pulmoner Hastalık öyküsü OR:2,09	Cerrahi gününde disritmi OR:1,97
Unstable Angina Pektoris öyküsü OR:1,83	Antihipertansif Tedavi OR:1,78
İleri Yaş(Her dekad için) OR:1,75	Perioperatif Hipotansiyon
Perioperatif Hipotansiyon	Cerrahi Gününde Konjestif Kalp Yet.
Ventrikülün Vent Edilmesi	Periferik Damar Hastalığı öyküsü
	Genetik Faktörler

OR= Odds Ratio

Shaw'ın çalışmasında 50 preoperatif, intraoperatif ve postoperatif faktörün KABG sonrası gelişen nörolojik hasar üzerine predispozan etkisi araştırılmıştır. Cerrahi öncesi dönemdeki kalp hastalığının süresi ve şiddeti, ekstrakoronar vasküler hastalık varlığı, kalp yetmezliği öyküsü, diabetes mellitus, KPB'tan çıkışta zorluk, intraoperatif ortalama arteriyel kan basıncının 40 mmHg'nın altında olması, cerrahi sırasında ciddi hemoglobin düşüşü, ameliyat sonrası uzun yoğun bakım yatış süresi ve postoperatif süreçte kontrolsüz hipertansiyon gibi faktörlerin nörolojik morbidite üzerine belirgin etkili olduğunu söylemişlerdir (133).

Çoğu nörolojik komplikasyon KPB sırasında meydana gelen hipoksi, hipotansiyon, emboliler ve salınımı artmış çeşitli sitotoksinler sebebiyle gelişen, iskemik infarkt, ödem ya da kanama sonucunda ortaya çıkar (2). Düşük perfüzyon basıncına sebep olan aortik kanülasyon sırasında gelişen makroemboliler veya aortik diseksiyon gibi komplikasyonlar ve aortik veya venöz kanülün yanlış yönlendirilmesi gibi teknik hatalar da nadir nörolojik komplikasyon sebeplerindendir (47). Tüm etyolojik faktörler içerisinde en önemli yeri emboliler alır. Emboliler arasında 500µm'den küçük olanlarına mikroemboliler adı verilir. Her ne kadar filtreler kullanılsa da KPB sırasında periferik dokular çok sayıda mikroemboliye maruz kalır. Mikroemboli kaynakları tablo 2.2'de gösterilmiştir.(1)

Tablo 2.2: Mikroemboli kaynakları

Kan Kaynaklı	Gaz Kaynaklı	Yabancı Madde Kaynaklı
Fibrin	Bubble oksijenatörler	Aterosklerotik debris
Serbest Yağ	Sisteme hava girmesi	Yağ dokusu
Agrege olmuş Şilomikronlar	Kalpde rezidüel hava kalması	Kolesterol kristalleri
Denatüre olmuş proteinler	Gevşek kese-ağzı dikişleri	Kalsiyum partikülleri
Platelet Agregatları	Kardiyotomi rezervuarı	Kas parçacıkları
Platelet-lökosit agregatları	Hızlı ısınma	Tüp kaynaklı debrisler, toz
Hemoliz olmuş eritrositler	Kavitasyon	Kemik mumu, pudra
Transfüze kan		Surgicel-doku yapıştırıcısı
		Silikon-Gazlı bez dokusu

5 yaş altındaki kalp cerrahisi hastalarında ciddi aortik plak insidansı % 1 iken 75 yaş üzeri hastalarda bu oran % 20'nin üzerindedir. Brakiyosefalik damarlardaki toplam aterosklerotik stenozların sayısı ve epiaortik tarama ile saptanan asendan aortadaki aterosklerozun ciddiyeti, inme ve bilişsel disfonksiyon risklerinde ek artış yapar (24).

Postoperatif yaklaşık % 1-9 hastada gözlenen SVO, beyin ölümü, sekelsiz veya sekelli ölümcül olmayan inme ve TIA gibi ciddi serebrovasküler hadiseler tip - 1 olarak incelenirken, daha çok entellektüel ya da kognitif fonksiyonlar, hafıza üzerinde bozukluk yaratan durumlar ve nöbetler tip – 2 olarak adlandırılmaktadır (1,9,24). (Tablo 2.3) Postoperatif süreçte % 30-80 hastada gözlenen tip -2 nörolojik komplikasyonların daha çok multifaktöriyel sebepli olduğu düşünülmektedir (24,128,129).

Tablo 2.3: Kalp cerrahisi sonrası görülen nörolojik komplikasyonlar

Tip 1 Serebral Komplikasyonlar (% 1-9)	Tip 2 Serebral Komplikasyonlar (% 19-80)
SVO • TİA • Geçici disfonksiyon yapan inme %3 • Ölüm ve sekel bırakan inme %2 • Beyin ölümü % 0,03	Diffüz nöropsikolojik alt dizge bozuklukları (Zeka geriliği, öğrenme, konsantrasyon, hafıza, problem çözme fonksiyon bozuklukları) • Kognitif Disfonksiyon Ciddi %5 • Kognitif Disfonksiyon Geçici %20
	Mood durum altdizge bozuklukları (% 30) • Deliryum, Halüsinasyon-kabuslar (% 2-10) • Geçici postoperatif konfüzyon (% 7) • Anksiyete- Depresyon-Öfori – Ajitasyon • Uzamış uyku hali veya geçici parkinsonizm
	Lokalize nöropsikolojik altdizge bozuklukları Oksipital lob infarktüsü Nöro-oftalmik komplikasyonlar (0,9- 9) Ant. İskemik nöropati Epileptik Nöbetler (% 1'den az)

Tip 1 komplikasyonlar içerisinde en önemli durum iskemik infarkta bağlı inmedir. Bu infarktlar konvansiyonel görüntüleme yöntemleriyle saptanabilir ve genellikle embolik olaylarla ilgilidir. Genellikle beyin korumasından bağımsız olarak gelişir. İleri yaş, altta yatan serebrovasküler hastalık (özellikle semptomatik karotis hastalığı) ve asendan aortada aterosklerotik plakların varlığında serebral inme daha yüksek oranda görülür (1,134,135).

Hemipleji ve hemiparezi gibi nörolojik defektler, daha seyrek görülmelerine rağmen daha ciddi sonuçlar doğururlar. (134). Az sayıda hastada görme alanı defekti meydana gelebilir ve bu durum da genellikle iki hafta içerisinde düzelir. Ayrıca oksipital lob infarktüsü ve iskemik anterior optik nöropati gözlenebilir. Bu komplikasyonların görülme sıklığı 65 yaş altında % 0,9 iken 75 yaş üzerindeki hastalarda ise % 8 civarındadır (134).

Ölüm ve sekel bırakan inme hastaların %2'sinde ve serebral infarkta bağlı geçici fonksiyon bozukluk hastaların %3'ünde gözlenmektedir (134). Shaw ve arkadaşlarının yaptığı 312 hastalık bir çalışmada inme insidansını % 4,8 olarak gözlerken detaylı değerlendirme sonucu % 61 oranında nörolojik morbidite gözlemişlerdir ancak nörolojik mortalite sadece 1 hastada (% 0,3) gözlenmiştir (136). Breuer ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise inme oranı % 5,2 olarak saptanmıştır (137). 1980'lerde yapılan bu iki çalışmadan sonra 2001'de Borger 6682 hastalık bir yayında kalp cerrahisi sonrası inme insidansını % 1,5 olarak yayınlamış ve aortadan kaynaklanan makroembolileri en önemli etyolojik faktör olduğunu belirtmiştir (138).

Tip – 2 serebral komplikasyonlar daha çok multifaktöriyeldir (138,139). Genellikle radyolojik yöntemler ile saptanamaz ve nörofizyolojik testlerle saptanan geçici fonksiyonel sekillere neden olur. Geçici nörolojik disfonksiyon yetersiz serebral koruma sonucu gelişir (24,140). Serebral hasar daha çok beyine giden kan akımındaki kesilme ve uygunsuzluğa bağlı global iskemi ile ortaya çıkar. Lokalize nörolojik bulgu olmaksızın postoperatif konfüzyon, ajitasyon, deliryum, uzamış uyku hali veya geçici parkinsonizm ile karakterize geçici nörolojik disfonksiyonlar gözlenir.

Beynin çeşitli bölümlerinin enerji gereksinimleri birbirinden farklıdır. Gri cevher, beyaz cevherden daha fazla enerjiye ihtiyaç duyar; aynı şekilde aktive nöronlar sessiz olanlardan daha fazla enerjiye ihtiyaç duyar. Beynin özellikle yüksek metabolik hıza sahip bazı bölümleri iskemiye ve anoksiye daha hassastır. İskemik zedelenmenin histopatolojik olarak en erken hipokampüste meydana geldiği belirtilmektedir (141). Bu bölge yeni bilgilerin edinilme merkezidir. Hafıza fonksiyonlarındaki bozukluklar derin hipotermik sirkulatuar arrestten sonra meydana gelebilmektedir. Düşük arteriyel pCO_2 ve uzun süreli çok yüksek pO_2 serebral vazokonstrüksiyona ve hasara yol açabilir.

Dikkatli ve ayrıntılı bir şekilde nörofizyolojik testler uygulandığında, geçici nörolojik defisitlerin hastaların % 50'sinde gözleendiği saptanmıştır. Birçok olguda bu defisitler geçicidir ve ameliyat sonrası 6 ay ile 5 yıl arasında olguların % 80'i normale döner (134,140). Uzayan nörolojik defisitlerin daha çok mikroembolilere bağlı olduğu düşünülmektedir. Oksijenatörlerden veya hatlardan kaynaklanan trombosit kümeleri, mikrohava kabarcıkları, fibrin birikinti embolileri ya da çıkan aortadan kaynaklanan aterosklerotik plaklar emboli kaynağı olabilir (1,24,135).

Açık kalp cerrahisi sonrasında hastaların % 30'unda mental durumda ensefalopati veya deliryum benzeri değişiklikler gözlenebilmektedir. Bu durum daha çok serebral hasarı gösterse de ateş, hipoksi, ilaç etkisi, sepsis, böbrek yetmezliği, hepatik koma ve hiperozmolar durumlar da ekarte edilmelidir. Hafif konfüzyon ve dezoryantasyondan başlayıp somnolans, ajitasyon ve halüsinasyona kadar değişik klinik şekillerde ortaya çıkabilen ensefalopati ameliyat sonrası herhangi bir günde gelişebilir. Hafıza bozuklukları da genellikle geçici olaylardır (140).

Nörolojik ve nörokognitif komplikasyonların saptanması için S100 β , NSE ve ADM gibi enzimlerin serebral serum belirteci olarak kullanıldığı çalışmalar bulunmaktadır. Ancak bu çalışmalarda serum belirteçlerinin her zaman nörolojik komplikasyonlarla korele olmadığı gösterilmiş ve kontaminasyon ve hemoliz gibi nedenlerle serebral hasara bağlı olmaksızın da yükselebileceği belirtilmiştir (1,10-23).

3.1 JUGULER BULB OKSİJEN SATURASYONU

Jugular bulb oksimetri 1994 yılında Cook ve arkadaşları tarafından KPB sırasında sıcak ve soğuk kardiyopleji arasındaki farkı araştırmak amacıyla kullanılmış ve hipotermiye oranla normotermide oksijen tüketiminin daha fazla olduğunu göstermişlerdir (142). Okano ve arkadaşları tarafından benzer sonuçların elde edildiği bir çalışmada ise sıcak (35°C) KPB'nin ile 40 dakikası $SjVO_2$ %50'nin altında gözlenirken, hipotermik (32°C) hastalarda bu değişiklik gözlenmemiştir (143). KPB esnasında perfüzyonun düşmesiyle beraber serebral arteriyel hemoglobindeki oksijenin kullanım miktarı artmaktadır. Bu durum, $SjVO_2$ değerindeki azalmayı yansıtmaktadır. $SjVO_2$ 'daki bu düşüş, serebral oksijen arzı ve talebi arasındaki dengesizliğin bir göstergesidir.

Serebral perfüzyon basıncı (SPB) ortalama arteriyel basınç ile juguler venöz basınç farkına eşittir. KPBs esnasında $SjVO_2$ 'daki azalma ile SPB da azalır ve postoperatif serebral disfonksiyon ile birliktelik gözlenir (144-147). Bu sebepten, KPB ile ilişkili olan serebral hasar serebral hipoperfüzyona bağlı olabilir. SPB'nin 50-150 mmHg arasında bulunduğu geniş bir aralıkta, serebral perfüzyon otoregülasyon ile düzenlenmektedir (148). Kardiyopulmoner perfüzyon çoğunlukla orta derecedeki hipotermi ile yapılmaktadır. Fakat KPB'nin başlangıç ve bitiminde normotermik perfüzyon söz konusudur. Bu periyotlarda serebral oksijen imbalansına bağlı olarak SKA ve oksijen tüketimi değişebilir (149,150).

Fick prensibine göre, $SjVO_2$ 'nun en önemli belirleyicileri serebral metabolik oksijen tüketimi ve SKA'dır. Serebral metabolik oksijen oranı, verilen anestezinin derinliğinden ve serebral ısıdan etkilenmektedir. Ancak anestezi derinliği operasyonlar sırasında sabit tutulabilirken serebral ısı, hipotermik KPB esnasında rutin olarak güvenilir bir şekilde ölçülememektedir (147,151).

$SjVO_2$ 'nun ikinci önemli belirleyicisi ise SKA'dır. KPB esnasında ortalama kan basıncı 50-90 mmHg arasında olacak şekilde iken SKA'da önemli bir değişiklik olmamaktadır (150,152,153). Ayrıca, SKA üzerinde $PaCO_2$ 'nin da etkisi vardır. Hiperkapni SKA'nı artırırken, hipokapni azaltmaktadır. Keza, serebral metabolik gereksinimlerin karşılanması için $PaCO_2$ 'nin yaklaşık olarak 30-40 mmHg olması gerekmektedir (122,147,154)

SjVO₂ değerinin tayini ile serebral balans hakkında değerli bilgiler elde edilir. Bu işlem için juguler vene fiberoptik oksimetri kateteri yerleştirilerek devamlı SjVO₂ takibi oldukça değerlidir (144). Ekstrakranyal kontaminasyonu önlemek için venöz kan kateterin ucundan juguler bulbustan C1'in alt sınırı hizasından alınır (25). Daha ideali, bu işlemin noninvaziv olarak yapılmasıdır (145,149,150). Grubhofer ve arkadaşları serebral perfüzyon basıncında 47 mmHg'dan 93 mmHg'ya kadar olan değişikliklerin SjVO₂'de % 4.9'luk SKA'da ise % 19.9'luk artış meydana getirdiğini, bu durumun serebral othereğülasyonun bozulmasının bir işareti olduğunu ileri sürmüşlerdir (147).

Özellikle normotermik bypassın erken dönemlerinde, hipotermik bypassdan ısınma periyoduna oranla daha sık gözlenen SjVO₂ düzeylerindeki düşüşlerin hemodilüzyon, ortalama kan basıncındaki düşüş, vücut sıcaklığının bypass öncesi yeterli düşmeyişi ve aortik manüplasyonlarla gelişen mikroemboli yüküne bağlı olabileceği söylenmektedir (155,156). Shaaban Ali ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda ise hipotermik bypass sonrası serebral desaturasyonlar daha sık görölmüştür (156,157). Croughwell ve arkadaşları ise SjVO₂ ile ortalama arter kan basıncı arasındaki ilişkinin önemini bildirmiştir (144). Aynı alışmada SjVO₂'daki düşüşle kendini belli eden ve KPB sonrası gelişen nörofizyolojik disfonksiyonun inme kliniği vermeyen serebral mikroemboliler sonucu olabileceğinden bahsedilmiştir.

Juguler bulb üzerinden yapılan serebral ısı ölçümlerinin direkt serebral korteks ısı ölçümlerinden sonraki en doğru yer olduğu söylenmektedir. (159) Serebral oksijen gereksinimi yeterince karşılanınca serebral akım ile metabolizma arasındaki denge sağlanır, bu sebeple SjVO₂ desaturasyonlarını ve serebral komplikasyonları önlemek için bypass sonunda yeniden ısınma hızının daha hızlı ve sabit hızda yapılması, ısı farkının ve ortalama kan basıncının optimal düzeylerde tutulması gerekmektedir (158,159).

3.2 S100 β HAKKINDA GENEL BİLGİLER

S100 proteinleri omurgalılarda bulunan kalsiyum-modüle proteinlerden, EF-el tipi (helix-loop-helix), multijenik bir ailedir. İntraselüler ve ekstraselüler birçok düzenleyici aktivitesi vardır (160). Bu ailenin S100 diye isimlendirilmesinin sebebi, %100 doymuş Amonyum Sülfat solusyonunda eritilebilir olmasıdır (161). Bu protein ailesine ait olan üyeler birçok efektör proteinle etkileşime girerek enzim aktivitelerini düzenler, hücre iskeletin yapısal dinamiklerini etkiler, hücre büyümesini, farklılaşmasını düzenler ve kalsiyum hemostazını sağlar. S100 proteinleri ekstraselüler olarak da birçok aktiviteye sahiptir. Ekstraselüler S100 proteinleri inflamatuvar hücrelerde, nöronlarda, astrositlerde, mikroglia, endotelyal ve epitelyal hücrelerde regülatuar etkilidir. Bir hücre yüzey reseptörü olan RAGE (Receptor for Advanced Glycation End Products), S100 β ve S100A12 proteinlerinin inflamatuvar hücrelerde ve nöronlardaki etkisini artırıcı potansiyel bir reseptör olarak tanımlanmıştır. S100 proteinleri ile etkileşebilen başka hücre yüzey molekülleri de bulunmuştur. Bu da tek bir S100 proteininin birden fazla reseptör ile etkileşebileceğini düşündürmüştür (161).

S100 β , S100 ailesinin bir üyesidir. S100 β , 21 kDA moleküler ağırlığa sahip, 2 beta ünitesinden oluşan homodimer bir asidik proteindir. Her iki monomer rotasyonun çift ekseninde yerleşmiş ve çift sülfid bağıyla birbirine tutunmuştur (161). S100 β 'nin çift sülfid bağı formunun tam fonksiyonel nörotropik aksiyonda gerekli olduğu düşünülmektedir (162). Çünkü sistin birimi içermeyen mutant S100B proteinleri glia destek hücrelerinde aktivasyona sebep olmuş, fakat nöronlarda etkisiz kalmıştır (163).

S100 β 4 tane Ca^{+2} bağlama bölgesi bulunan asidik bir proteindir. Aynı zamanda 4 bölgesinde bakır, 6 ya da 8 bölgesinde de çinko bağlayarak Ca^{+2} bağlama kapasitesi değişebilmektedir (164-167). İnsanlarda S100 β 'yi kodlayan gen, 21q22.3 gen noktasında yerleşmiştir (161). S100 β primer olarak astrositler tarafından üretilir. Glial hücreler (nöroepitelyal destek hücreleri), nöronlar ve mikroglialar üzerinde otokrin ve parakrin etkilere sahiptir (168). Salınımı serotonin (5HT1a) reseptör agonistleri, glutamat, adenosin ve lizofosfatidik asit tarafından artırılmaktadır (169,170).

S100 β içeren diğer hücrelerin salınım mekanizması bilinmemektedir. Glial hücrelerden silier nörotropik faktör, IL1 α ve 1 β , İnsan Endotelial Büyüme Faktörü gibi faktörlerin sekresyonuna benzer bir mekanizmayla salındığı düşünülmektedir (171).

S100 β beyin hücresinde enerji metabolizmasının düzenlenmesinde görevlidir. Nöronların ve glianın çoğalmasını ve farklılaşmasını düzenler. Beynin birçok immünolojik fonksiyonunda yer alır. S100 β hücrede fizyolojik seviyelerdeyken koruyucu bir etki yaratır. Fakat hücreden salındıktan sonraki lokal konsantrasyonu faydalı veya zararlı etki bırakacağını belirler. S100 β sağlıklı kadın ve erkeklerin %95'inin serumunda 0,15 $\mu\text{g/L}$ ' den düşük bulunmuştur. Nanomolar konsantrasyonları sinir koruyucu, mikromolar konsantrasyonları apoptotik ya da sinir dejenerasyonuna sebep olan etkiler bırakmaktadır (161).

S100 β MARCKS, MARCKS-benzeri retinal fosfoprotein p80, Anneksin 2, Nöromodülin, Nörogranin, Caldesmon, GFAP, Actin Capping Protein CapZ α , Vimentin ve p53 gibi proteinlerin fosforilasyonunu engellemektedir.. Fakat bu proteinlerin birbirleriyle olan fonksiyonel ilişkileri hala bilinmemektedir.

S100 β 'nin sinyal iletimindeki rolünün, hedef proteinlerin fosforilasyonu sırasında intraselüler Ca^{+2} miktarını arttırmasına bağlı olabileceği tahmin edilmektedir. Bu da sinyal iletim yollarında spesifik basamakların düzenlenmesi için ayrı ayrı hedef proteinler içerdiklerini gösterir (161,172).

S100 β fruktoz 1-6 bifosfataz, aldolaz ve fosfoglukomutaz enzim aktivitelerini stimüle ederek beyin hücrelerinin enerji metabolizma regülasyonunda rol almaktadır. Yine S100 β ile stimüle olan Ndr, hücre siklusunun regülasyonunda görev alırken membrana bağlı guanilat siklaz ise, fotoreseptörlerin karanlığa adaptasyonunda etkindir. Twichin kinaz aktivitesinin stimülasyonunun ne işe yaradığı ise bilinmemektedir.

Son yıllarda çeşitli santral sinir sistemi hastalıklarında beyin hasarına bağlı nörobiyokimyasal belirteçlerin serum analizi ile tespiti için çalışmalar yapılmaktadır. Yapılan çalışmalarla S100 β proteininin akut iskemik ya da hemorajik inme ya da akut spontan intraserebral kanama sonrası durumlarında serum konsantrasyonlarında belirgin artışlar gözlenmiştir (173,174,175).

KPB sonrası sonrası nörolojik komplikasyonlarla serum S100 β seviyelerinin ilişkisini araştıran birçok yayın bulunmaktadır (10,11,14-17,19). KPB sırasında pompa aspiratöründen sisteme karışan bazı maddeler sebebiyle S100 β serum seviyelerinde nörolojik komplikasyondan bağımsız olarak yalancı bir artış olabileceği de belirtilmektedir (21).

2.3 NSE HAKKINDA GENEL BİLGİLER

NSE (Nöron Spesifik Enolaz) intraselüler glikolitik bir enzim olan enolazın 5 izoenziminden nöron spesifik olanıdır. Nöronik enolaz, enolaz 2 ve 14-3-3 proteini olarak da adlandırılır. Enolaz glikolitik yolda 2-fosfoglisaratın fosfo-enolpiruvata dönüşümünü katalize eder. NSE özellikle gri cevherdeki nöron sitoplazmalarında, nöroendokrin orijinli hücrelerde, trombositlerde ve eritrositlerde bulunur. NSE beyin için özgül proteinlerden biridir ve nöron hasarı olması durumunda serebrospinal sıvıya salınır. Klinik ve deneysel çalışmalarda serum ve serebrospinal sıvı NSE seviyelerinin fokal ve global serebral veya spinal kord iskemisinin belirteçlerinden biri olduğunu göstermiştir. Nöral veya nöroendokrin doku kaynaklı neoplazmalar da kana NSE salınımı yaparlar ve NSE salınımı ile tümör kitle yükü arasında ilişki vardır (176,177,178). Serum NSE seviyeleri nöroblastom ve diğer çocukluk çağı tümörlerinde de artmaktadır (179,180). Metastaz takiplerinde ve rezidüel tümör indeksini hesaplamak için kullanılabilir (176,180). NSE serum seviyeleri seminomu olan hastalarda ve hemodiyalize giren üremik hastalarda da artabilir (181,182).

NSE nöronlar ve nöroendokrin hücrelerde yüksek oranlarda mevcut olup beynin total çözülebilir proteininin %0.4-4'ünü oluşturur (8,9). İskemik inme hastalarda serebral nöronal hasarın ilk haftalarında serum NSE düzeylerinde artış olduğu gösterilmiş ve iskemik serebrovasküler hastalıklarda iskemik hasarın kantitatif bir belirleyicisi olarak kullanılabilirliği iddia edilmiştir (185-190). NSE intrasellüler eriyebilir glikolitik bir enzim olup, gamma-gamma izoenzimi sadece nöronlarda bulunmaktadır (191). Kafa travması, status epileptikus, menenjit, ensefalit ve global hipoksik hipoksik-iskemik ensefalopatide serum NSE düzeylerinin yükseldiği gösterilmiştir (192-195).

İnme sonrası serum NSE düzeylerindeki artış, kan beyin bariyerinin NSE sızıntısına sebep olacak derecede hasarlandığının bir göstergesidir. Ancak geniş infarkt volümüne rağmen serum NSE düzeyinin anlamlı olarak yükselmediğini vakalar da literatürde bildirilmiştir (186,196). Bu durum parankimal hasara rağmen kan beyin bariyerinin sağlam kalabilmesi ile açıklanabilir. Yapılan deneysel ve klinik çalışmalarda, iskemik inme sonrasında BOS NSE düzeylerinin belirgin olarak yükseldiği ve bu yükselmenin infarkt volümü ile pozitif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (191,197,198).

İmmunohistokimyasal çalışmalarla NSE'nin infarkta uğramış nöronlardan ekstrasellüler sıvıya ve kana, ilk 1-2 gün içinde geçmeye başladığı ve iskemiden 7-8 gün sonra bile serumda yüksek değerlerde kaldığı bildirilmiştir. İnmeyi takiben BOS örneklemeleri pratik ve uygulanabilir olmayacağından erken dönemde prognozu belirlemek için serum NSE seviyelerinin belirlenmesi daha pratik bir yaklaşım olarak kabul edilmiştir (186). Garcia ve arkadaşları ise 12. ve 72. saatlerde serum NSE değerlerinin özgüllüğünü %90 - 97 duyarlılığını ise %86 - 57 olarak bulmuşlardır (194). Bulut ve arkadaşları ise akut inmede 48. saatteki serum NSE düzeylerinin prognoz tayinindeki özgüllüğünü %94, duyarlılığının ise %80 olarak elde etmiştir (196). Fogel ve arkadaşları ise NSE'nin akut inmeli hastalarda prognoz tayinindeki özgüllüğünün %100, beyin hasarının tanısındaki duyarlılığının ise %80 olduğunu bildirmişlerdir (199).

Kalp cerrahisi sonrası kognitif disfonksiyon ile NSE serum düzeyleri arasında ilişki olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (14, 15). NSE düzeyleri KPB sonrası artmakta bu artış özellikle nörokognitif disfonksiyon geçiren hastalarda daha belirgin olmaktadır. (16,17) Özkısacık ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ise kalp operasyonlarından hemen sonra ve postoperatif 1. günlerde bakılan serum NSE düzeyleri, preoperatif dönemdeki NSE düzeylerine göre daha düşük bulunmuş, ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (18).

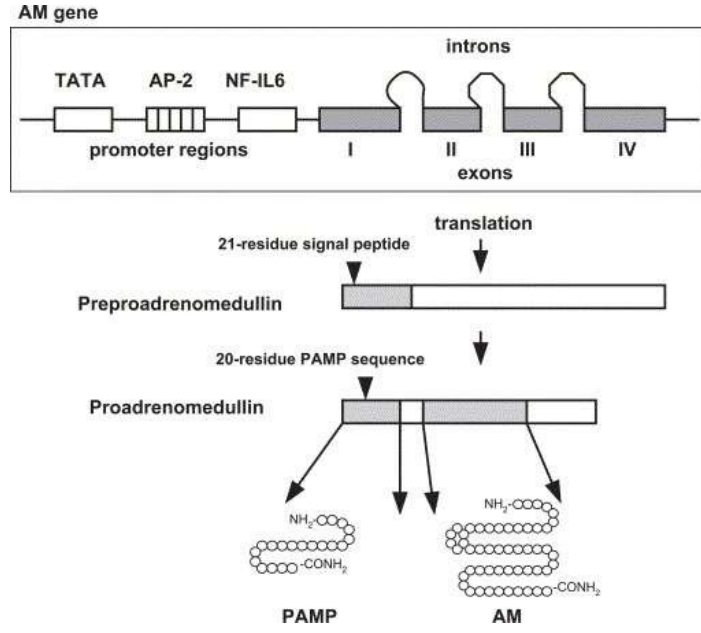
Serum NSE seviyeleri KPB sırasında özellikle ısınma periyodunun sonuna doğru pik yaptıktan sonra operasyon sonrası 2. gün normal seviyelere inmektedir (19). KPB sırasında artan NSE seviyeleri sadece serebral hasara bağlı değildir. NSE aynı zamanda plateletlerde ve eritrositlerde de bulunduğu için pompa sırasında gelişen hemoliz sonucunda da serum NSE seviyeleri artabilmektedir (20).

3.3 ADRENOMEDULLİN HAKKINDA GENEL BİLGİLER

Japonya’da bir grup bilim adamı feokromasitomadan izole ettikleri peptidleri incelerken, trombositlerde cAMP düzeyini artıran düzenleyici yeni bir peptid buldular. Adrenal medulladan izole edildiği için bu maddeye “adrenomedullin” ismi verildi.1993 yılında yapılan bu ilk çalışmalarda adrenomedullin’in kan basıncının kontrolünde rol oynadığı ve kan dolaşımındaki miktarının ölçülebilecek düzeyde olduğundan bahsediliyordu (200,201).

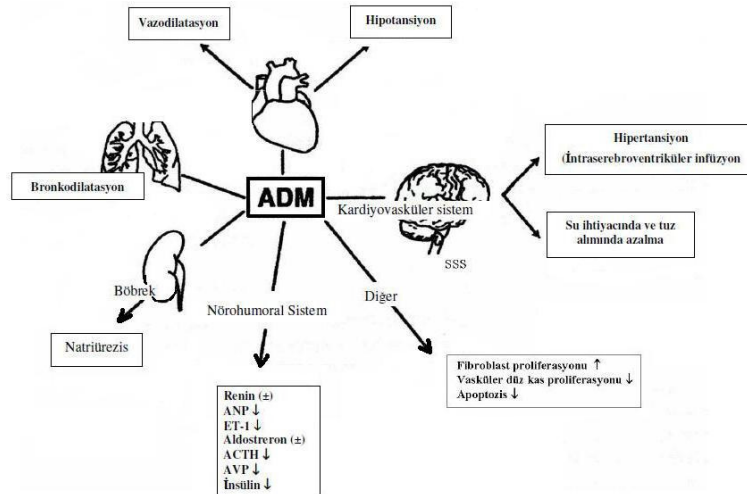
İnsan adrenomedullini 52 aminoasit içerir, 16. ve 21. aminoasitler arasında bir disulfid bağı ve tirozine bağlı karboksi terminaline sahiptir. Önce 185 aminoasitten oluşmuş, büyük bir prekürsor molekül olan “preproadrenomedullin” sentezlenir. Kalan 21 N-terminal sinyal peptidi ayrılır ve 164 aminoasit içeren “proadrenomedullin” (proADM) peptidi oluşur (202). ProADM’den immatur ve inaktif ADM (ADM-Gly) oluşurken eş zamanlı olarak da plazmada ADM-Gly’in enzimatik amidasyon ile ADM meydana gelir. ProADM’nin N terminal bölgesinde ise, amidasyon sinyalinin bulunduğu, proadrenomedullin N-terminal 20 peptid (PAMP) oluşur. PAMP biyolojik aktif bir peptid olmasına rağmen ADM’den daha az potentir.

Adrenomedullin (ADM) geni 11.kromozomda yerleşmiştir 4 exon ve 3 intron bölgesi içerir (Şekil 2). ADM’i 4. exon ve PAMP’ı ise 2. ve 3. exonlar kodlar (202-205). Gendeki iki ardışık alan nükleer faktör-interlokin 6 (NF-IL6) ve aktivatör protein-2 (AP-2) nükleotidlerini içerir (Şekil 2.2). NF-IL6 bölgesi akut faz proteinlerinin bağlandığı bölgedir. Böylece inflamasyon ve infeksiyöz bölgelerde kan akımı artışı sağlar (201, 206). ADM geninde hipoksi ve oksidatif stresle aktive olan alanlar (AP-1 transkripsiyon faktör) vardır. Bu sebeple iskemi ve hipokside genin yapımı ve ADM sekresyonu artar (207,208). ADM biyolojik etkisini, CGRP1 üzerinden ve spesifik reseptörleri aracılığı ile gösterir. Reseptörlerinde meydana gelen konformasyonel değişiklikler sonucunda intraselüler cAMP seviyesi artar. ADM, cAMP den bağımsız olarak NO artışına da yol açar. Aynı zamanda, akciğerlerde olduğu gibi, hipoksik ortamda prostaglandinler aracılığı ile vazodilatasyona neden olurken, başka dokularda EDHF (endotelium-derived hyperpolarizing factor) üzerinden vazodilatasyona neden olur.



Şekil 2.2. Adrenomodullin geninin moleküler yapısı ve sentezi

Yapılan çalışmalar ile ADM'nin normal adrenal medulladan daha fazla miktarda salgılandığı dokular (kalp, böbrek, akciğer, endotel) olduğu gösterilmiştir (200,201). Muhtemelen farklı dokularda spesifik mekanizmalarla, ADM üretiminin lokal kontrolleri bulunur. Adrenomedullinin birçok doku üzerindeki etkileri şekil 2.3'de gösterilmiştir.



Şekil 2.3: Adrenomedullinin sistemik etkileri

ADM'nin hemen her dokuda bulunması multipl biyolojik aktiviteye sahip olduğunu göstermektedir (209). Metabolizma ve klirensi halen tam olarak bilinmemektedir (210). Büyük kısmının akciğerlerden ve böbreklerden atılır (210,211). Plazmaya ek olarak idrar, süt, BOS, tükürük, amnion sıvısı, ter ve umbilikal vende de pikomolar düzeyde ölçülebilir. BOS'daki ADM konsantrasyonu plazmaya göre düşüktür. Gebelerde yapılan bir çalışma, plazma ADM düzeyi yükselirken BOS düzeyinde değişiklik olmaması ile bu iki kompartmandaki adrenomedullin regülasyonunun birbirinden bağımsız olduğunu göstermektedir (212).

ADM ve reseptörleri; SSS ve hücrelerinde özellikle serebral korteks, pons, medulla oblongata, koroid pleksus, talamus, hipotalamus ve hipofizde gösterilmiştir (213,214,215). ADM serebral korteks ve diğer alanlardaki geniş dağılımıyla hem nörotransmitter hem nöromodulator hem de nörohormon rolündedir. ADM serebral endotelial hücrelerden ve serebral damarların diğer elementlerinden örneğin vasküler düz kas hücreleri, perisitler veya astrositler ve nöronlardan orijin alır. Tüm bu hücreler serebral sirkülasyonu etkileyen ADM kaynaklarıdır.

Adrenomedullin serebral damarlarda vazodilatator etkiyle SKA'nı artırır. Damar çapının büyüklüğüyle ADM reseptörlerine bağlı oluşan cevabın farklı olabileceği düşünülmektedir (216). Buna göre büyük serebral damarlarda kan akımının regülasyonu için adrenomedullinin efektör hücresi vasküler düz kas hücresidir. Adrenomedullin vasküler düz kas hücrelerinde iki mekanizma ile vazodilatasyona neden olur; birincisi cAMP'nin doğrudan artışı, ikincisi ise NO sentaz aktivitesiyle indirekt NO üretiminin artışı (217,218).

Serebral mikrosirkülasyonun düzenlenmesinde ADM'nin hedef hücresi α -düz kas aktine sahip perisitlerdir (219). Perisitler α -düz kas aktin sayesinde kapiller yatakta vazokonstriksiyon ve vazodilatasyona yol açma yeteneğine sahiptir. Adrenomedullinin serebral endotelial hücrelerde ki üretimi diğer endotelial hücrelere göre daha fazladır ve serebral sirkülasyondaki konsantrasyonu istirahat sırasındaki dolaşıma göre daha yüksektir (220).

Postoperatif AM seviyeleri ile ilgili yapılan bir çalışmada konjenital kalp hastalığı sebebiyle opere edilen hastalarda gelişen nörolojik komplikasyonlarla plazma adrenomedullin seviyeleri arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (13). Yapılan başka bir çalışmada ise SjVO₂ ile ADM arasındaki korelasyon araştırılmıştır (22).

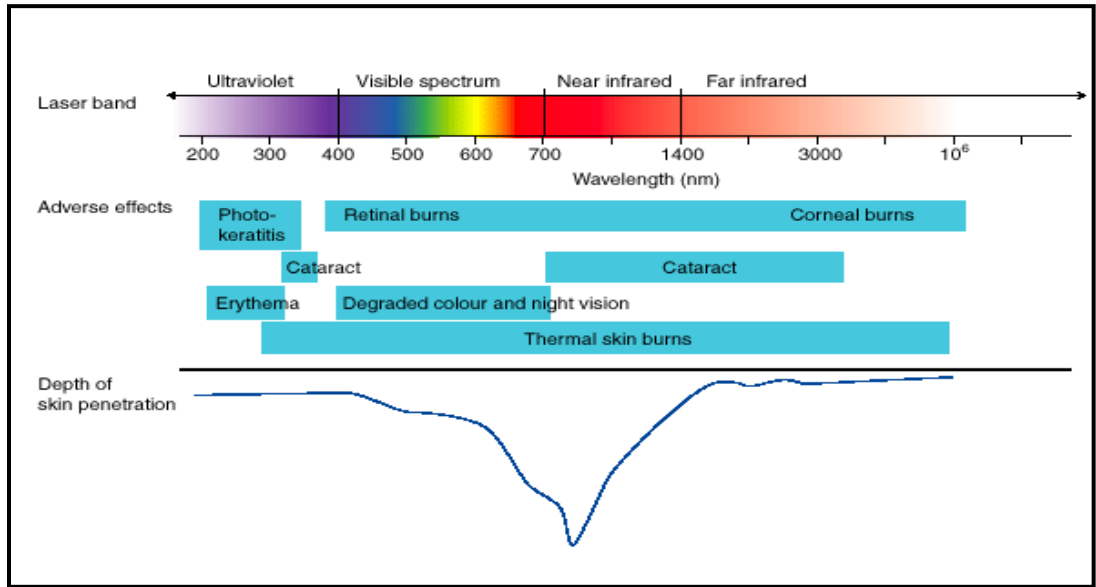
3.5 NIRS HAKKINDA GENEL BİLGİLER

İşlevsel near-infrared spektroskopi (functional near-infrared spectroscopy, fNIRS), bilişsel uyaranların beyindeki oksijenize hemoglobin (HbO_2) ve deoksijenize hemoglobin (Hb) düzeylerinde yarattığı değişimleri ölçen, invaziv olmayan ve taşınabilir bir yöntemdir. Nöronal aktivasyon ile beyinde HbO_2 düzeyi artarken Hb(H) düzeyi azalır. fNIRS yöntemi ışığın emilim özellikleri ile ilişkilidir ve yöntem esas olarak pulse oksimetre ile aynıdır (27). NIRS tekniğinin gelişimi ışığın dokular üzerindeki bu penetran özelliğinin yaygın olarak ve giderek artan bir oranda klinik kullanımını sağlamıştır. NIRS ile hasta başında, radyoizotoplar veya başka kontrast ajanlar kullanılmadan, güvenli ve non-invaziv ve kolay bir şekilde serebral fonksiyonların ölçümü mümkün olmuştur. Bu teknik göreceli olarak ucuz olmasının yanı sıra belirli kas dokularında egzersiz fizyolojisi gibi metabolik durum değişiklikleri de gözlemlemeyi mümkün kılar.

NIRS – Teori:

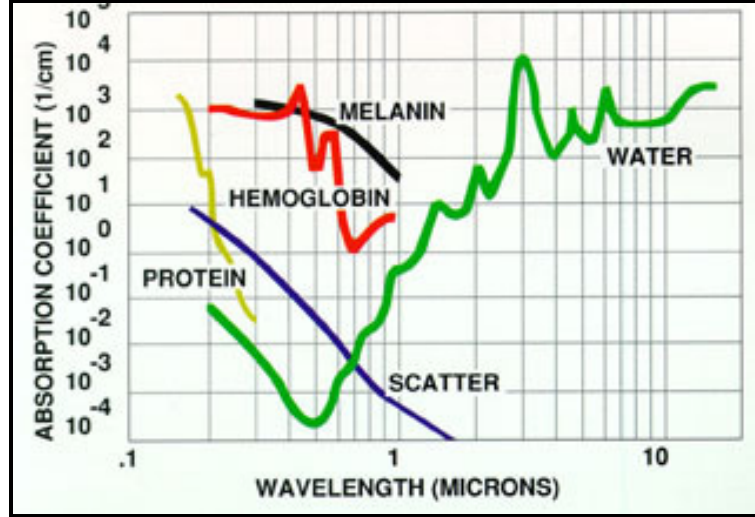
1977 yılında, Jöbsis'in yakın-kızılaltı (NIR) radyasyon ölçümlerinin çeşitli metabolitlerin oksijenlenme derecesini monitorize etmek için kullanılabileceğini gösterilmesinden beri optik yöntemlerin tanınal potansiyeli geniş ölçüde bilinmektedir (26). Bilinen bir spektral bölgedeki ışığı absorbe eden bileşiğe kromofor denir. Her kromoforun her dalga boyunda emilim düzeyini belirleyen spesifik absorpsiyon spektrumu vardır. İnsan dokularında bulunan birçok maddenin emilim spektumları NIR dalga boylarındadır. Su, melanin ve bilirubin gibi bazı kromofor konsantrasyonları, zaman içinde sanal olarak sabit kalırken HbO_2 , Hb ve oksidize sitokrom oksidaz (CtOx) gibi kromoforların dokudaki konsantrasyonları ise doku oksijenasyonu ve metabolizması ile önemli ölçüde değişiklik gösterir. Su yüksek dalga boylarında giderek daha baskın olarak emilir. Bu sebepten yaklaşık olarak 1000 nm. üzerindeki spektroskopik çalışmalar sınırlanır. Dalga boyunun en alt limiti ise, Hb emiliminin çok kuvvetli etkisi sonucu yaklaşık 650 nm olarak belirlenmiştir. 650 - 1000 nm dalga boyu aralığında, duyarlı bir enstrümantasyon ile 8 cm lik doku derinliğine kadar ulaşan ışığı tespit etmek mümkündür (25,221).

Sürekli dalga NIRS ($NIRS_{cws}$) teknolojisi ise ‘650-950 nm dalga boyları aralığındaki ışık dokular tarafından zayıf bir şekilde emilir’ esasına dayanır. Şekil 2.4’de görüldüğü gibi, ‘optik pencere’ adı verilen bu aralıktaki ışık iyi bir penetrasyon derinliğine sahiptir. NIR aralığındaki en az 2 dalga boyunda ışığın yayılımı ve emilimi ile, dokulardaki HbO_2 ve $Hb(H)$ konsantrasyon değişikliklerini tespit etmek mümkün olmuştur. Böylece, O_2 sunumu ve tüketimi arasındaki dinamik denge ile ilgili bilgi sağlanır. Bu teknik özellikle beyin ve kas gibi dokulardaki, aerobik metabolizma ve hemodinami araştırmaları için yaygın olarak kullanılan bir teknoloji haline gelmiştir (222).



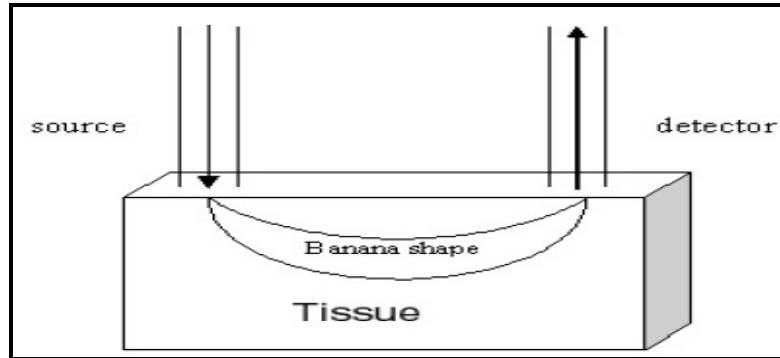
Şekil 2.4:- Işığın deri penetrasyonuna göre dalga boyu ile ilişkisi

Kan, kırmızı-NIR sisteminde güçlü bir emici olmasına rağmen, kanın ışık transportunu etkileyen ortalama emilim katsayısı orta derecededir. Bunun sebebi kanın sıvı fraksiyonu dokuların çok az bir yüzdesini oluşturmasıdır. Oysaki fotonlar bir kan damarına akın ettiği zaman, kanın tam ve güçlü emilimi ile karşılaşırlar. Bu sebepten, lokal emilim özellikleri yumuşak doku etkileşimlerini yönetirken, ortalama emilim özellikleri de ışık transportunu yönetir. Şekil 2.5’de görüldüğü gibi, optik pencere, tüm biyolojik dokulardaki yüksek su içeriğine bağlı olarak, suyun minimal emiliminin yer aldığı aralık ile yakın ilişki içindedir.



Şekil 2.5: Bazı dokuların ışık emilim katsayıları

Doku içerisinde emilen ve saçılan ışık, şekil 2.6’da gösterildiği gibi kaynaktan 1.5 - 4 cm uzaktaki dedektörüne ulaşır. Bu uzaklığa “optot uzaklığı” adı verilir. NIR aralıkta ışık emilimi açısından baskın kromoforlar, Hb ve HbO₂, deoksijenize ve oksijenize miyoglobin (Mb - MbO₂) ve CtOx’dır. Genellikle canlı dokudaki sitokrom oksidaz konsantrasyonu hemoglobin konsantrasyonunun en az bir birim altındadır. CtOx’ın NIRS atenuasyonu üzerindeki etkisi yaklaşık % 2-5 olarak bulunmuştur (223).



Şekil 2.6: Işığın dokulardaki muz şeklindeki hareketi

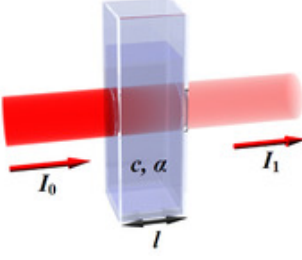
NIRS sinyali esasen hemoglobin bağımlıdır ancak hemoglobinin ile miyoglobinin arasındaki benzer emilim karakteristikleri sebebiyle optik sinyalin miyoglobin desaturasyonu üzerinde bir çakışma meydana gelebilir. Bu etki Chance'in yaptığı çalışmalarının %25'inde (224-225), Mancini'nin çalışmalarının ise % 20'sinde gözlenmiştir (226,227). Büyük damarlardan geçen ışığın tama yakını emildiği için, küçük damarlardan (arterioller, kapillerler ve venüller) geçerek dedektöre ulaşan ışık ekstremite ölçümleri için daha iyi bir ortam sağlar (222,227).

NIRS - Veri Toplama ve Analiz:

NIRS bir bilgisayar programı ile birleştirilerek Hb(H) ve HbO₂ üzerinden doku oksijenasyon indeksi (TOI) hesaplanabilir. Tüm bu parametreler sayesinde o bölgenin venöz (%75) ve arteriyel (%25) oksijenlenmesi hakkında bilgi sağlanır. Serebral dokudaki akım ölçümleri arasında yaygın olarak kullanılan bu teknik ile serebral hemoglobin sunum hızı hesaplanabilir (25).

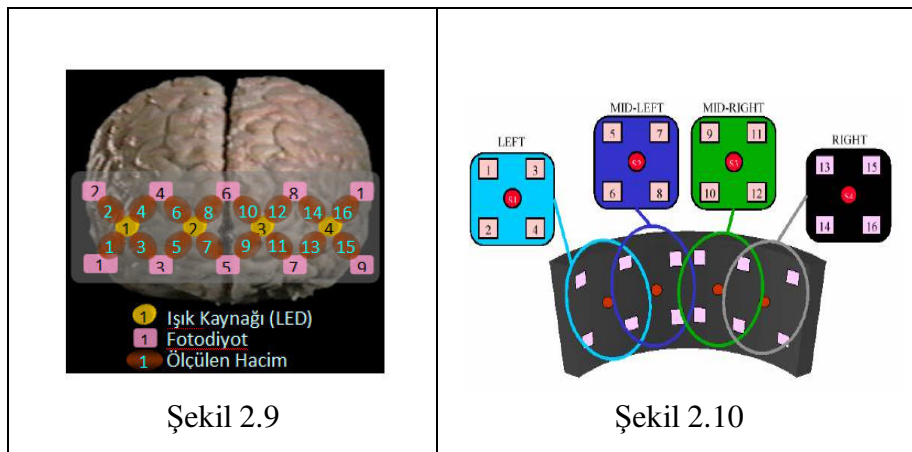
Birçok kalp cerrahisi merkezinde rutin kullanıma giren NIRS cihazının erişkin ve konjenital kalp cerrahisinde KPB veya çalışan kalpteki kullanımı ile ilgili birçok yayın mevcuttur; derin hipotermi ve total sirkulatuar arrest, modifiye ultrafiltrasyon, antegrad ve retrograd serebral perfüzyon, KPB sırasında kullanılan pH takip rejimleri, KPB sıcaklığı, pulsatile, hemodilüzyon, prime solusyonları, ilaç etkileri NIRS ile takip edilmiş bazı parametrelerdir (28-43,228-245). Yine KPB sırasında NIRS ölçümleri sırasında önem taşıyan optik yol uzunluğunun değiştiğini gösteren bir çalışmada yayınlanmıştır (246).

NIROSCOPE 401 cihazı, fNIRS tekniği kullanılarak yapılan deneyler sonucunda, Boğaziçi Üniversitesi Biyomedikal Mühendislik Fakültesi Biofotonik laboratuvarında geliştirilmiştir. Cihaz, ışık kaynağı olarak infrared spektrumda çalışan 4 adet LED (light emitting diodes = ışık yayan diyot) ve NIR spektrumda duyarlı 10 adet fotodetektörden meydana gelmektedir. Işık kaynakları, Hb(H) için 730nm ve HbO₂ için 850nm olan dalga boylarını da kapsayan birçok dalga boylarını içerir. Sistemde kullanılan örnekleme oranı 8.33 Hz dir. Kandaki HbO₂ ve Hb(H) konsantrasyon değişikliklerinin hesaplanması, Beer-Lambert kanununun modifiye bir versiyonu temelinde yapılır (Şekil 2.8 – 2.9) (27,247,248,249,250).

 Beer-Lambert Kanunu Şekil 2.7	Transmittans (T)= I/I_0 %Transmittans (%T)=100 T Absorbans (optik dansite, O.D.)= $-\log_{10} T$ Absorbans (A)=$\epsilon \cdot c \cdot l$ c→çözelti konsantrasyonu (mol/L) l→ışığın çözelti içinde kattettiği yol (cm) ϵ→molar absorpsiyon katsayısı (L/mol/cm) Şekil 2.8
---	--

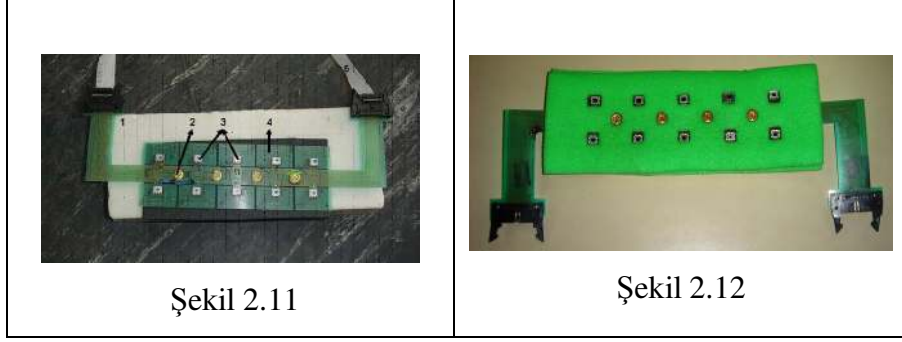
Şekil 2.7 - 2.8: Lambert-Beer Kanunu: Bir çözeltiden geçen ışık miktarı, ışığın çözelti içinde katettiği yol ve çözelti konsantrasyonu ile logaritmik olarak ters orantılı, emilen ışık miktarı ise doğru orantılıdır. Emilen fotonların sayısı, ortamdaki emilim yapan türlerin sayısı ile orantılıdır. Monokromatik ve I_0 şiddetinde ışımaya, ortamı daha küçük olan I şiddetinde terk eder.

Zaman ve dalgaboyları çoklandığında, üstüste gelmeyecek şekilde 4 fotodedektör dörtlüsü elde edilir. 4 LED ve 10 fotodedektör kullanılarak aynı anda beyindeki 16 farklı alandan ölçüm alınabilmektedir (Şekil 2.9 - 2.10). Serebral aktivasyon alanlarını 3 boyutlu skalp modeli kullanılarak karşılaştırmak için yapılan çalışmada Niroxcope - T1-MR aktivasyon alanlarının aynı noktalarda yoğunlaştığı gösterilmiştir (250).



Şekil 2.9: LEDlerin ve dedektörlerin beyinde ölçüm aldığı hipotetik alan.

Şekil 2.10: Beyin probu üzerindeki kaynak, dedektör konfigürasyonları ve fotodedektör terminolojisi



Şekil 2.11: Köpük benzeri madde (1) üzerine yerleştirilmiş LED ler (2), baskılı devre kartı (PCB) (3), fotodedektörler (4) ve fNIRS cihazı ile prob arası bağlantıyı sağlayan 16 pin kablolar (5)

Şekil 2.12: 10 Fotodedektör - 4 LED (ışık kaynağı) içeren beyin probu

Dedektörler, her dörtlü içerisinde merkezdeki ışık kaynağından, kaynak dedektör arası mesafe 2.5 cm olacak şekilde, eşit uzaklıkta yerleştirilir. Bu şekilde, prob derinliğinin skalptan yaklaşık olarak 2 cm. uzaklıkta olması sağlanır ki bu ayrışma miktarının kortikal aktiviteyi araştırmak için en güvenli mesafe olduğu gösterilmiştir (247,248,251,252).

Niroxcope ışık şiddeti ölçümlerinde ışık kaynaklarından çıkan ışın miktarı $100 \mu\text{W}/\text{cm}^2$ FDA'nın Class I kategorisindeki göze gelmesinde sakınca olmayan ışık kaynaklarının yaydığı seviyenin altındadır. Kullanılan nominal 50 mW LED ışık kaynakları, yarı güçte çalıştırılmaktadır; optik metrelerle yapılan ölçümlerde ise 20mW luk ölçümler elde edilmektedir. Bu miktar, bulutlu bir günde gözümüze gelen güneş ışığı miktarından daha azdır.

Sistem probu cilde temas ettiğinde, sistemin elektriksel olarak da güvenilir olması için iki katlı bir güvenlik sistemi tasarlanmıştır. İlki akım sınırlayıcılar sayesinde hiçbir zaman belirli bir şiddetin üzerinde elektrik akımının proba gönderilmemesi, diğeri ise bu ilk sistemin çökmesi sonucu atacak bir sigortanın bulunmasıdır.

3.6 STANDARDİZE MİNİ MENTAL TEST (SMMT)

Postoperatif nörokognitif fonksiyonları değerlendirmede kullanılan bazı testler: Standartize Mini-mental Test (Test-SMMT), Hamilton Anksiyete Ölçeği, Yaşam Kalitesi Ölçeği (SF-36, Health Related Quality of Life Short Form), Pitsburg Uyu Kalite İndeksi, Epworth Uykululuk Testidir. Bu testlerin operasyon öncesi ve sonrası değerlendirilmelerinin düzenli yapılmaması durumunda sonuçları yorumlamak kısıtlı olmaktadır (253). Bu testlerden 2 ya da daha fazlasında % 20 ve daha fazla azalma olması bir nöropsikolojik defisit geliştiğini ve takip edilmesi gerekliliğini doğurur.

Mini-Mental Test 1975 yılında Folstein ve arkadaşları tarafından hastaların kognitif durumlarının derecelendirilmesi amacıyla oluşturulmuştur (254). Tüm dünyada yaygın olarak kullanılan bu test 1997 yılında Molloy ve Standish tarafından uygulayıcılar arasındaki farklılığı azaltmak amacıyla standartize uygulama klavuzu eşliğinde kullanılmıştır (255).

Bu test kesin bir tanı tesisi olmayıp, klinisyenler tarafından hastaların kognitif yıkım derecelerinin ölçülmesi açısından, gerek tanı aşamasında gerek tedavi sürecinin izlenmesinde yardımcı bir parametre olarak kullanılmaktadır. Test uygun olarak kullanıldığında test maddeleri dil becerileri, uyanıklık, bellek alanlarında mental kapasite hakkında bilgi verir. 15 dakika içerisinde uygulanan test 0-30 puan aralığında değerlendirilir. 30'a yakın puanlar oryantasyonun iyi olduğunu gösterir (256). Bunun yanı sıra bazı araştırmacılar tarafından epidemiyolojik araştırmalarda birinci basamak tarama testi olarak kullanılan bu test klinik araştırmalarda hastaların kognitif yıkım şiddeti ölçüm aracı olarak tüm dünyada yaygın bir kullanım alanına sahiptir.

Türkçe Standartize Mini-Mental Test, Folstein ve arkadaşlarının orijinal versiyonuna sadık kalınarak Molloy ve arkadaşlarının uygulama kılavuzunu Türkçeleştirilerek oluşturulmuştur. Testin 60 yaş üstü Türk toplumundaki geçerlilik ve güvenilirlik araştırması, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Geropsikiyatri Bilim Dalı tarafından yapılmış ve az ilkokul mezunu olanlara test uygulanmıştır. Demans tansında 23/24 eşik değerlerinde sensitivitenin % 92, spesivitenin % 95 olduğu görülmüştür; uluslararası alanda en çok kabul gören 23/24 eşik değerinin Türk toplumu için de geçerli olduğu gözlenmiştir (257).

III - GEREÇ VE YÖNTEM

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalında, Ocak 2009 - Haziran 2009 tarihleri arasında, hastanemiz etik kurul onayı alındıktan sonra, açık kalp cerrahisi tekniği ile elektif koroner revaskülarizasyon ameliyatı uygulanacak 18 hastalık bir çalışma planlandı. Bilgilendirilmiş gönüllü onam formunu imzalayan, sol ventrikul ejeksiyon fraksiyonu %30 ve üzerinde olan 18–70 yaş arası koroner arter hastaları çalışmaya dahil edildi. Aşağıdaki özellikleri taşıyan hastalar çalışmaya alınmadı:

- 70 yaşın üzerinde ve 18 yaşın altında olan hastalar,
- primer karaciğer hastalığı (KCFT > 3 kat), ileri derece böbrek fonksiyon bozukluğu (kreatinin>2,0 mg/dl) veya ciddi anemisi (hemoglobin<10 mg/dl) olan hastalar,
- re-do kalp cerrahisi uygulanacak hastalar,
- acil cerrahi gereken hastalar,
- cerrahi öncesi kardiyopulmoner resüsitasyon gereken veya arrest hikayesi olan hastalar
- psikiyatrik hastalık tanısı olanlar,
- dökümente karotis arter hastalığı olanlar,
- SVO hikayesi olanlar,
- epilepsi, parkinson ve alzheimer gibi primer serebral hastalığı olanlar,
- organik beyin sendromu olan hastalar,
- cerrahiye engel sistemik enfeksiyonu olanlar.

Gönüllülerin araştırma başladıktan sonra araştırmadan çıkarılma kriterleri ise şunlar olarak belirlendi: KPB süresi 20 dakikadan az olan ve 120 dakikanın üzerinde olan hastalar, operasyon sırasında mortal komplikasyon gelişen hastalar, örneklerin toplanması veya NIRS verilerinin kaydedilmesi sırasında eksiklik olan hastalar. Ayrıca çalışmaya alınan her hastaya talep ettiği an, herhangi bir aşamada çalışmadan çıkabileceği bildirildi.

Minimental Test:

Yazılı onam formu alınan ve cerrahiye engel durumu olmayan hastalara preoperatif 2 gün önce 15 dakika süre verilerek standartize minimental test yapıldı. Minimental test ameliyattan 6 gün sonra aynı hekim tarafından tekrarlandı.

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**
PSİKIYATRİ A.D.
KISA AKIL MUAYENESİ (KAM)

K - Q
TSE-ISO-EN
9000

GAZİ HASTANESİ

Hasta Adı Soyadı : _____ Tarih : _____
Yaşı ve Cinsiyeti : _____
Değerlendiren : _____

1. Yönelim:

Puan		Puan	
☐ Yıl?		☐ Ülkü?	
☐ Mevsim?		☐ İ.?	
☐ Ay?		☐ İlçe?	
☐ Ayın kaç?		☐ Hastane?	
☐ Günden ne?		☐ Köy?	

2. Kayıt
Hastaya 3 ilgisiz nesne söyleyecek, sonra yinelemesi istenecek. (Her doğru yanıt 1 puan)
Nesneler: _____ Yanıtlar: _____ Puan: _____
1. _____ 1. _____ 1. _____
2. _____ 2. _____ 2. _____
3. _____ 3. _____ 3. _____
Deneme Sayısı : _____

3. Dikkat ve Hesap (Aşağıdaki ilk işlemlerde hasta uyum sağlayamıyorsa, ikincisi denenecek)
1. 100'den başlayarak geride doğru 7'şer eksilterek sayınız.
Puan: 100 93 86 79 72 65
1. ☐ 1. ☐ 1. ☐ 1. ☐ 1. ☐ 1. ☐
2. **DÜNYA** sözcüğünün harflerini tersten söyleyiniz.
Puan: A Y N Ü D
1. ☐ 1. ☐ 1. ☐ 1. ☐ 1. ☐

4. Çıdırma (Habrılama)
Kayıt bölümündeki üç nesne ismi yeniden sorulacak. Her nesne için 1 puan
Yanıtlar: _____ Puan: _____
1. _____ 1. ☐
2. _____ 2. ☐
3. _____ 3. ☐

5. Dil
1. **İsimlendirme:** a) Kol saati gösterilecek sorulacak, bu ne? 1 ☐
Her doğru cevap 1 puan b) Kalemi gösterilecek sorulacak, bu ne? 1 ☐
2. **Yineleme:** Hastaya şu cümleyle yinelemesi söyleyiniz.
"Dün gece yanı sıra uykum kaçtı için yataktan kalkarak sigara içtim."
Yanıt : _____
Doğru cevap 1 puan ☐
3. **Üç durum emri:** Üç emri uygulamasını hastadan isteyiniz.
"Sağ elinize bir kağıt alın, kıyafetinizi, yere koyun."
1 ☐ 1 ☐ 1 ☐
4. **Okuma:** Hastaya aşağıdaki yazıyı okuyup, orada söylenen hareketi yapmasını isteyiniz.
GÖZLERİNİ KAPAT. Doğru cevap 1 puan ☐
5. **Yazma:** Hastaya bir cümle yazmasını isteyiniz.

Doğru cevap 1 puan ☐
6. **Çizim:** Aşağıdaki çizimi kopye etmesini isteyiniz.


1 puan için 10 açının hepsi de bulunmalı. Titreme ve kaymalar, eğrilişler gözönüne alınmalıdır. ☐
Bilinç Düzeyi: Uyanık Uyuklu Stupor Koma
Toplam Puan: _____

Gazi.Form.009.00

1765/00

Şekil 3.1: Hastanemizde kullanılan minimental test örneği

Anestezi Ve Premedikasyon:

Premedikasyon amacıyla hastalara ameliyattan önceki gece diazepam 10 mg per oral verildi ve ameliyat sabahı morfin 5 mg subkutan yoldan uygulandı.

Operasyon sabahı ameliyathanede EKG monitorizasyonunu takiben, periferik venöz kanülasyon ve sağ koldan invaziv radial arter monitorizasyon yapıldı (B-Cat 2 22G, Bıçakçılar Tıbbi Cihazlar San. Ve Tic. A.Ş.). Sağ subkavyen venden santral venöz kanülasyon yapıldı (Arrow® 16G central venous catheterisation set; Arrow, Reading, Pennsylvania, USA) .

Anestezi rejimi olarak indüksiyon öncesi 3 ml/kg/st'den i.v. ringer laktat (RL) veya % 0.9 serum fizyolojik (SF) infüzyonuna başlandı. 1 dk süre ile 1 µg/kg'dan remifentanil infüzyonu yapıldı ve indüksiyon ile beraber doz 0.2 µg/kg/dk'ya inildi. %100 O₂ solutularak 2 dakika preoksijenizasyon yapıldıktan sonra sempatik yanıtı ve entübasyon yanıtını azaltmak ve de enjeksiyon ağrısını engellemek amacıyla 1 mg/kg %1'lik lidokain i.v. uygulandı, daha sonra anestezi indüksiyonu için etomidat 0.3mg/kg i.v. 1 dakika içinde verildi. Kirpik refleksinin kaybolmasının ardından kas gevşetici olarak 0.1 mg/kg pankuronyum verilerek yeterli kas gevşekliği sağlandı ve endotrakeal entübasyon gerçekleştirildi. Entubasyonu takiben % 2 sevofluran başlanarak anestezi idame ettirildi. Remifentanil infüzyonları, infüzyon pompası ile uygulandı (Ivac 780, San Diego, CA) ve hastalara 1 saat arayla 0.01mg/kg dozunda pankuronyum verildi.

Tüm hastalara nazofaringeal ısı probu konarak monitorize edildi. Anestezi ile birlikte NIRS aletinden kayıt alınmaya başlandı. Kan serum ölçümleri için sağ internal juguler venden retograd olarak kateter ucu juguler bulbda olacak şekilde 18G kateter (Secalon T®, , BD Medical, Singapore) yerleştirildi ve operasyon sonrası kateter ucunun yeri direkt radyografiler ile komfirme edildi. Hastaların ventilasyonu 6 ml/kg tidal volüm , % 40 O₂ hava içersinde total 4 l/dk olacak ve EtCO₂ yi 30–35 mmHg aralığında tutacak şekilde ayarlandı. Hemodinamik değişkenlere göre remifentanil dozları ve sevofluran konsantrasyonu düzenlendi. Arteriyel kan gazında SO₂ değerleri % 95'in üzerinde olacak şekilde tutuldu; KPB sırasında ise bu değer % 99'un üzerinde tutuldu.

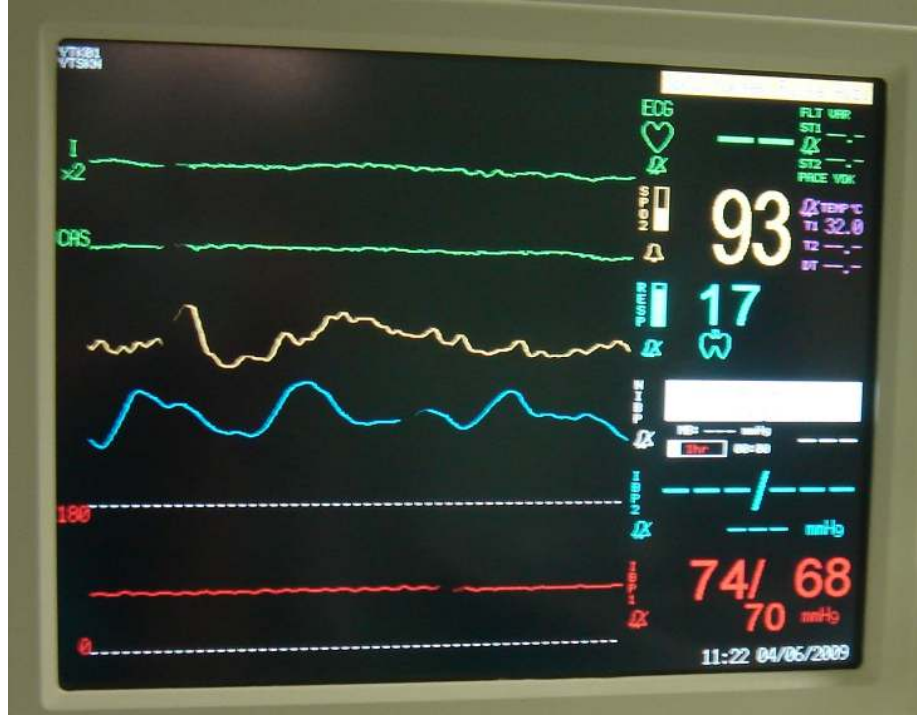
Cerrahi, KPB Ve Postoperatif Takip:

Tüm hastalara uygun saha temizliği ve örtünmeyi takiben cilt ve ciltaltı insizyonlar yapıldı ve median sternotomiye takiben perikard açıldı. Kullanılacak damar greftlerinin hazırlanmasını takiben KPB'a girmek üzere 4 mg / kg (1cc=50mg) heparin yapılarak antikoagülasyon sağlandı. 1500 cc RL içerisine 1 gr. cefazolin ve 50 mg heparin eklenerek prime sıvısı hazırlandı. Uygun antikoagülasyon için aktive edilmiş pıhtılaşma zamanı (ACT) değerlerinin 410 saniye üzerine çıkması sağlandı ve standart aorto-atrial kanülasyon yapılarak pompaya girildi. Aortik kanülasyon için 24F, atrial kanülasyon için ise 36/51 F(two-stage) polivinil klorid kanüller kullanıldı (Maquet GmbH & Co. KG. Rostatt, Germany). KPB devresi olarak roller pompa (Stöckert SIII, Sorin Group Deutschland GMBH, München), 25 µm arteriyel filtre (Jostra, Anaheim, CA), erişkin membran oksijenatörü (Jostra, Anaheim, CA) ve hard-shell venöz kardiyotomi rezervuarı (Jostra, Anaheim, CA) kullanıldı.

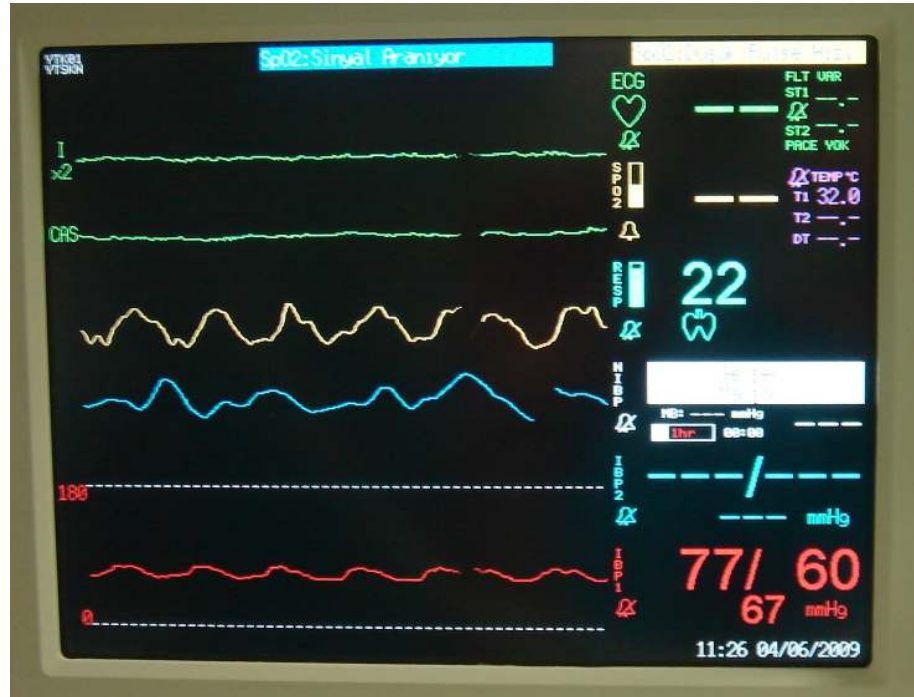
Hastaların total pompa akımları 2,4lt/m²/dk olacak şekilde ayarlandı ve hematokrit % 26'ya düşürülerek hemodilüsyon sağlandı. KPB sırasında 60-70 mmHg arasında tutulacak şekilde pompa akımı ayarlandı. KPB'a son verilip kanüller çekilinceye kadar, 30 dakika aralıklı periyodik ölçümlerle ACT (Hemochron® Jr Signature Plus Whole Blood Microcoagulation System, Tx, USA) kontrol edildi, gerektiğinde ek heparin dozları yapıldı.

Pompaya girildikten sonra miyokard korumasını sağlamak ve kardiyak arrest sağlamak için aortik kros klempini takiben aort köküne yerleştirilen kanülden antegrad hipotermik (+8°C) kan kardiyoplejisi verildi. Kardiyopleji, 500 ml izotonik SF içine 40 mEq KCl, 20 mEq NaHCO₃ ve 0,5 ml Ca Glukonat (% 0.9) eklenerek hazırlandı ve pompa rezervuarından alınan kana 1:4 oranında karıştırılarak +8°C de 100 mmHg basınç ile 15 ml/kg antegrad uygulamayı takiben (250–300 ml/dk) her 20 dakikada bir 5 ml/ kg dozunda tekrarlandı. Tüm hastalara alfa stat ph takip rejimi uygulandı ve nazofaringeal vücut sıcaklığı minimum 30°C'ye düşürüldü.

Kardiyopleji ve kros klemp uygulamasını takiben kalp arrest altında iken gerekli koronerlere bypass greftleme yapıldı. Kros klemp konulmasını takiben ilk 10 dakika non-pulsatil perfüzyon uygulandı (şekil 3.2) takiben 10 dakika süre ile pompa pulsatil olarak kullanıldı (şekil 3.3).

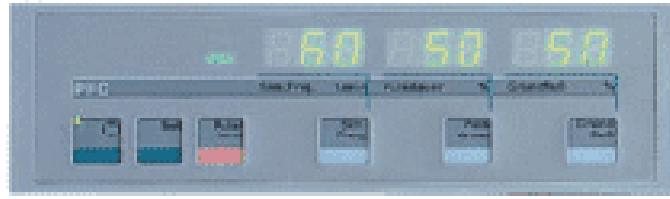


Şekil 3.2: Monitördeki non-pulsatil akım paterni



Şekil 3.3: Monitördeki pulsatil akım paterni

Kullandığımız roller pompada bulunan bir modül (şekil 3.4) ile total bypass sırasında bir internal EKG simulatörü kullanarak pulsatil pompa akım kontrolü çalıştırıldı. EKG frekansı ve akım oranı birbirlerinden bağımsız olarak ayarlandı. Her EKG siklusu için pompa kullanım yüzdesi ve sürekli bazal akımı seçerek akım karakteristiklerini belirlendi. Pulsatil mod için kalp hızı 60 rpm olarak ayarlandı, nabız genişliği % 40 -50 olacak şekilde ve bazal akım miktarı % 35 – 50 arasında olacak şekilde ayarlandı. Pulsatil and sürekli akım arasındaki değişimler modül üzerindeki tek bir tuşa basarak yapıldı.



Şekil 3.4: Stöckert SIII Pulsatil Kontrol Modülü

Distal anastomozları takiben kros klemp kaldırdı ve kalp spontan çalışmaz ise defibrile edilerek çalıştırıldı. Gereken hastalara aorta kısmi klemp konulduktan sonra proksimal anastomozlar yapıldı ve koroner revaskülarizasyonu tamamlanan ve uygun kan basıncı ve kalp ritmi gözlenen hastalar KPB'dan çıkarıldı. Komplikasyon gelişmeyen hastalarda, dekanülasyon ve kanama kontrolünü takiben, gerekli görülen toraks ve mediasten tüpleri yerleştirildikten sonra sternum tellenerek ve diğer insizyonlar usulüne uygun olarak kapatıldı. Postoperatif yoğun bakım ünitesine alınacak hastaların ilk 6 saatte içindeki kan basınçları, kalp ritimleri, drenaj miktarları ve laboratuvar parametreleri takip edildi.

Ekstübe edilen hastalar en az 1 gece süre ile yoğun bakım takibinin ardından servise çıkarıldı, öncelikle arteriyel ve üriner kateterleri daha sonra drenajı ve hava çıkışı olmayan torakal ve mediastinal drenleri çıkarıldı. Santral ven kanülleri ve bazı hastalarda mevcut olan epikardiyal pace telleri de çıkarıldıktan sonra hemodinamik olarak stabil, yeterince mobil ve bilinç durumu düzgün olan hastalar, ortalama 6-7 gün içerisinde taburcu edildi.

Juguler Venöz Saturasyonu Ve Serum Örneklerinin Toplanması:

Anestezi sonrası 10. dakikada retrograd juguler ven kateterinden $SjVO_2$, $s100\beta$, NSE ve ADM bazal değerleri için toplam 5 ml kan alındı. Kan gazı ölçümleri ameliyathanemizde bölümüze ait OMNI S 6 (Cobas B221, Roche Diagnostics, NA) cihazı ile yapıldı.

Aort klemp konulduktan 10 dakika sonra tekrar juguler ven kateterinden kan gazı analizi ile $s100\beta$, NSE ve ADM ölçümleri için toplam 5 ml kan alındı ve pulsatil pompaya geçildi. Pulsatil pompaya geçildikten sonra 10. dakikada kan tetkikleri tekrarlandı ve bu süre içerisinde NIRS ölçüm kayıtları alınmaya devam etti. Pompa çıkışı 10 dakika süre ile NIRS verileri kaydedilmeye devam edildi ve 10. dakikada kan testleri tekrarlandı.

NIRS Kaydı Ve Analizi:

Hastalar operasyon masasına yatırıldıktan sonra Niroxcope aletine ait prob parietofrontal bölgeye noninvaziv olarak yerleştirildi. Işık alarak parazit oluşmasını önlemek amacıyla probun etrafı elastik bandaj ile sarıldı (Şekil 3.5-3.6). fNIRS cihazı ile prob arasındaki fiberoptik kablolar ile iletilen veri bir usb kablosu ile taşınabilir bilgisayardaki ilgili programa aktarıldı. (Şekil 3.7-3.8). Anestezi öncesi başlanarak 10msn aralıklarla sürekli olarak kayıt alındı. Anestezi, entübasyon, kanülasyon, pompa giriş, aort klemp konuş, non-pulsatil perfüzyon 10.dk, pulsatil perfüzyon 10. dk, aort klemp konuş, pompa çıkış ve dekanülasyon zamanlarına belirteçler kondu.

Kaydedilen sonuçlar Boğaziçi Üniversitesi Biyomedikal Mühendisliği bölümüne gönderildi. biyofotonik laboratuvarında daha önce hazırlanmış bir yazılım paketi kullanılarak MATLAB programında analiz edildi. Belirteçler arası zaman aralıklarında oksihemoglobin ve deokihemoglobin ortalama değişimi hesaplandı.



Şekil 3.5



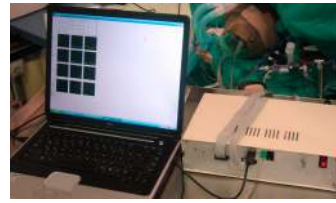
Şekil 3.6

Şekil 4.5: Alına yerleştirilen fNIRS probu

Şekil 4.6: Elastik bandaj ile probun sarılması



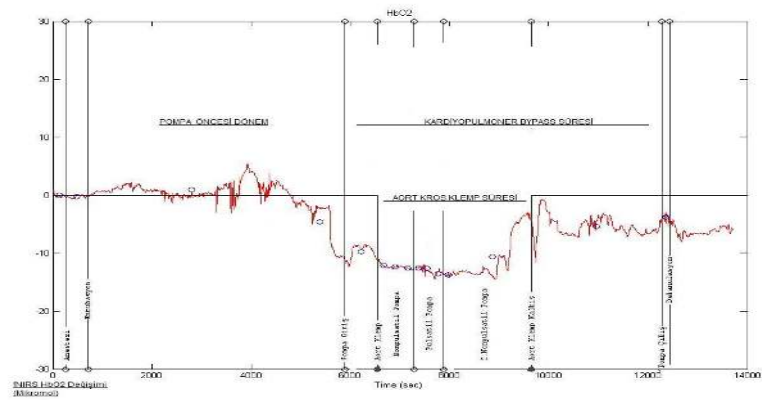
Şekil 3.7



Şekil 3.8

Şekil 4.7: Bilgisayarda farklı dalga boylarının dörtlüler (kuadrant) üzerindeki kaydının görünümü

Şekil 4.8: NIRS cihaz kaydı için operasyon sırasında kurulan sistem



Şekil 3.9: 2 numaralı hastanın örnek HbO₂ NIRS kaydı

Biyokimyasal Testler:

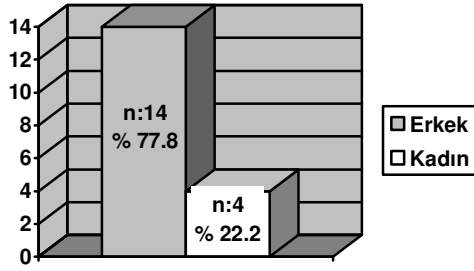
Biyobelirteç ölçümleri için alınan kan örnekleri Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Merkez Biyokimya laboratuvarına hemoliz gelişmeden ulaştırıldı 20-30 dk. pıhtılaşmaya bırakıldıktan sonra 800-1000 RPM'de 10 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Elde edilen serumlar her hasta için iki ayrı eppendorf tüpe konulduktan sonra çalışma gününe kadar -70 °C'de muhafaza edildi. Tüm örnekler toplandıktan sonra ölçümler aynı gün içerisinde yapıldı. Lipemik örnekler kullanılmadı. Analizin yapılacağı gün dondurulmuş serum örneklerinin oda ısısında çözünmesi sağlandı. Tekrarlanan dondurma ve çözme işleminden kaçınıldı. Serum S100B düzeyleri Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) yöntemi ile hazır kitler (BioVendor, Evropska, Czech Republic) kullanılarak analiz edildi. Testin sensitivitesi 5 pg/mL idi. İntra-assay ve inter-assay % CV'leri sırasıyla %4.04 ve %4 idi. Serum NSE düzeyleri Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) yöntemi ile hazır kitler (Epitope Diagnostics, Inc., San Diego, USA) kullanılarak analiz edildi. Testin sensitivitesi 1.2 ng/mL idi. İntra-assay ve inter-assay % CV'leri sırasıyla %4 ve %4.85 idi. Serum Adrenomedullin düzeyleri Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) yöntemi ile hazır kitler (USCNLIFE SCIENCE, CHINA) kullanılarak analiz edildi. Testin sensitivitesi 3.9 pg/mL idi.

İstatiksel Analizler:

İstatiksel analizler, SPSS (Version 15.0, SPSS Inc., Chicago, IL) bilgisayar programında gerçekleştirildi. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0.05$ olarak kabul edildi. Hemoglobin, NIRS, S100 β , NSE, ADM ve S JO_2 ortalamaları arasındaki farkları araştırmak için tekrarlı ölçümlerde varyans analizi yapıldı. İstatiksel fark içeren ölçüm zamanlarının saptanması için Friedman çoklu karşılaştırma testi kullanıldı. Preoperatif ve postoperatif minimal değerlerinin analizi için Willcoxon testi kullanıldı. Minimal, NIRS, S100 β , NSE, ADM ve S JVO_2 ortalamaları üzerine etkili faktörleri saptamak için Spearman ve Pearson korelasyon katsayıları kullanıldı.

IV - BULGULAR

Hastalarının % 77.8'i erkek, % 22.2'si kadın idi. Preoperaif olarak eşlik eden hastalıklar arasında en sık hipertansiyon (% 89.9) ve diabetes (% 50) gözlemlendi. Hastaların % 72.2'sinde 10 paket-yılın üzerinde sigara kullanımı mevcut idi.



Grafik 4.1: Hastaların Yaş Dağılımı

Tablo 4.1: Preoperatif eşlik eden hastalıklar

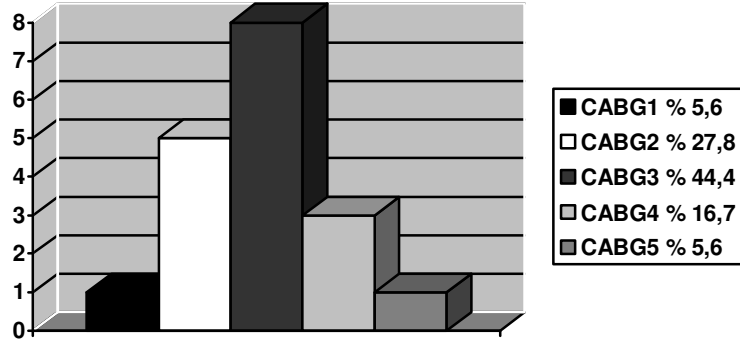
Preoperatif Hastalıklar	Frekans	%
HT	16	88,9
Sigara	13	72,2
DM	9	50,0
KOAH	4	22,2
PDH	2	11,1
Hipotiroidi	2	11,1

Hastaların ortalama yaşı 59.06 ± 10.40 (23-70) olarak hesaplandı. Preoperatif ortalama vücut ağırlığı 81 ± 11.87 kg. iken ortalama vücut yüzeyi 1.91 ± 0.15 m² olarak hesaplandı. Preoperatif ortalama ejeksiyon fraksiyonu $\% 50.67 \pm 13.39$ idi.

Tablo 4.2: Preoperatif hasta bilgileri

	Yaş	EF %	BSA (m ²)	Vücut Ağırlığı (Kg.)
Ortalama	59.06	50.67	1.91	81.00
Std. Sapma	10.40	13.39	0.15	11.87

Uygulanan operasyon tipleri %5.6 (n=1) tek damar bypass, %27.8 (n=5) 2 damar bypass, %44.4 (n=8) 3 damar bypass, %16.7 (n=3) 4 damar bypass ve %5.6 (n=1) 5 damar bypass idi.



Grafik 4.2: Uygulanan bypass cerrahi tipi

Ortalama perfüzyon akımı 4617.50 ± 366.25 ml/kg-dk, ortalama perfüzyon süresi 108.00 ± 29.97 dakika, ortalama aort klemp süresi $59,78 \pm 23,88$ dakika olarak hesaplandı. Maksimal soğuma sıcaklığı ise $30.06 \pm 0.94^{\circ}\text{C}$ idi.

Tablo 4.3 Operasyonlar Sırasındaki Perfüzyon Bilgileri

PERFÜZYON BİLGİLERİ	Ortalama Perfüzyon Akımı (ml/kg-dk)	Perfüzyon Süresi (dk)	Aort Klemp Süresi (dk)	Maksimal Soğuma ($^{\circ}\text{C}$)
Ortalama	4617.50	108.00	59.78	30.06
Std. Sapma	366.5	29.97	23.88	0.94

Hastaların ortalama kan basınçları pulsatil perfüzyon sırasında 67.26 ± 7.01 mmHg iken nonpulsatil perfüzyon sırasında 68.71 ± 5.27 mmHg olarak ölçüldü.

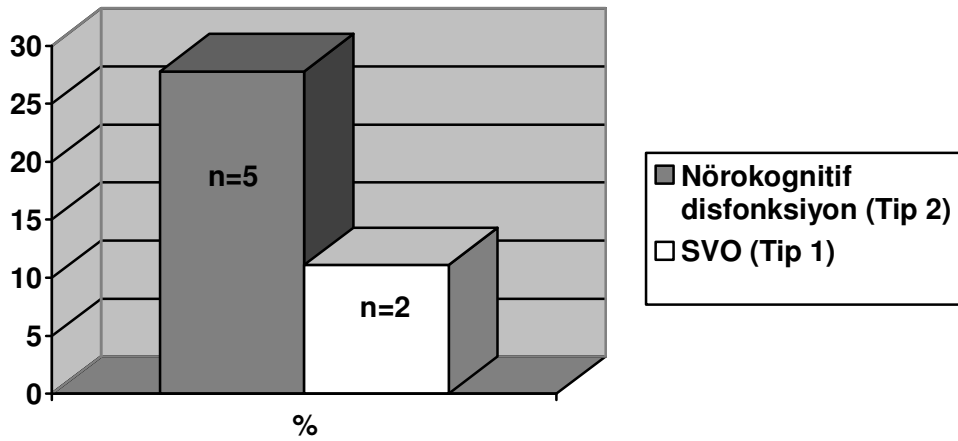
Tablo 4.4: Perfüzyonlar Sırasındaki Ortalama Kan Basınçları

Ortalama Kan Basıncı (mmHg)		Ortalama	Std. Sapma
Minimum	Nonpulsatil	52.50	7.61
	Pulsatil	64.22	7.50
Maksimum	Nonpulsatil	83.94	5.27
	Pulsatil	70.78	7.63
Ortalama	Nonpulsatil	68.71	5.27
	Pulsatil	67.26	7.01

Postoperatif komplikasyonlar arasında en sık (% 38.9) atriyal fibrilasyon gözlemlendi (Tablo 4.5). Serebral komplikasyonlar arasında 2. grupta yer alan nörokognitif disfonksiyon oranı % 27.8 olarak gözlemlenirken, 1. grupta yer alan serebrovasküler olay oranı ise % 11.1 olarak gözlemlendi. (Grafik 3)

Tablo 4.5: Postoperatif Komplikasyonlar

Postoperatif Komplikasyon	Frekans	%
AF	7	38,9
AC Komplikasyonu	5	27,8
Enfeksiyon	4	22,2
KBH	3	16,7
Kalp Yetmezliği	3	16,7
İABP	1	5,6
Cilt Reaksiyonu	1	5,6
Uzamış Tüp Drenajı	1	5,6
Sternal Dehissens	1	5,6
Kolestatik Sarılık	1	5,6



Grafik 4.3: Nörolojik komplikasyonlar

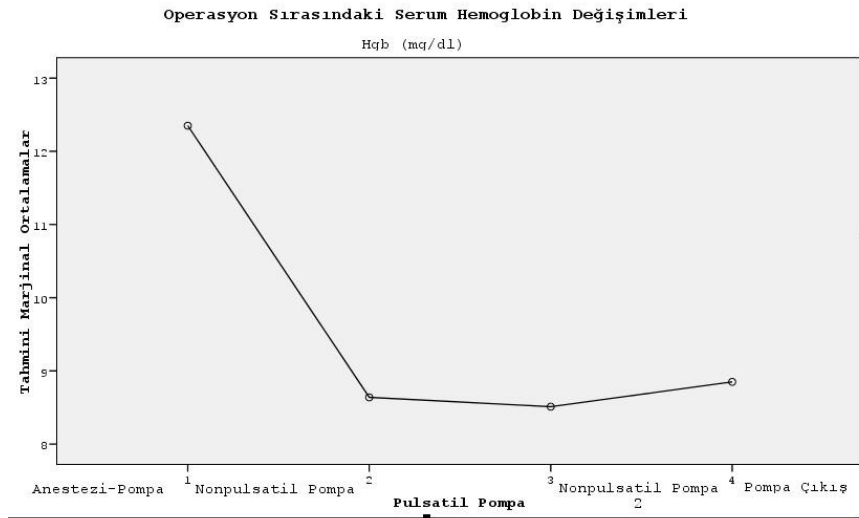
Hemoglobin - Hematokrit Ölçümleri:

Tablo 4.6: Ortalama hematokrit (Hct) değışiklikleri

	Hct 1	Hct 2	Hct 3	Hct 4
Ortalama	39.41	25.34	25.22	25.84
Std. Sapma	5.545	3.81	3.73	2.88

Tablo 4.7: Ortalama hemoglobin (Hb) değışiklikleri

	Hgb 1	Hgb 2	Hgb 3	Hgb 4
Ortalama	12.35	8.64	8.51	8.85
Std. Sapma	1.86	1.32	1.29	1.10



Grafik 4.4: Operasyon sırasındaki hemoglobin (Hb) değışimleri

- Anestezinin 10.dakikasında ölçülen hemoglobin konsantrasyonu ile diğer zamanlarda ölçülen hemoglobin değerleri arasında fark bulundu ($p<0.05$).
- Non-pulsatil pompadaki, pulsatil pompadaki ve pompa çıkıştaki hemoglobin değerleri arasında fark bulunmadı.

Minimental Ölçümleri:

Tablo 4.8: Hastaların preoperatif ve postoperatif dönem minimal ortalamları

	Minimental1 (preoperatif 1 gün önce)	Minimental2 (postoperatif 5.gün)
Ortalama	26.00	24.83
Ortanca	28.00	27.00
Std. Sapma	3.90	5.26
Minimum	18	12
Maksimum	30	30

- 10 hastada postoperatif minimal skoru preoperatif minimal skorundan düşüktü; 5 hastada postoperatif skoru preoperatif minimal skorundan büyüktü; 3 hastada ise değişiklik yoktu.
- Preoperatif ve postoperatif ortalama minimal skorları arasında istatistiksel olarak fark gözlenmedi.
- Preoperatif ve postoperatif minimal skorları ile yaş arasında (-) korelasyon bulundu ($p < 0.05$).
- Preoperatif ve postoperatif minimal skorları ile ejeksiyon fraksiyonu arasında güçlü korelasyon bulundu ($p < 0.01$).

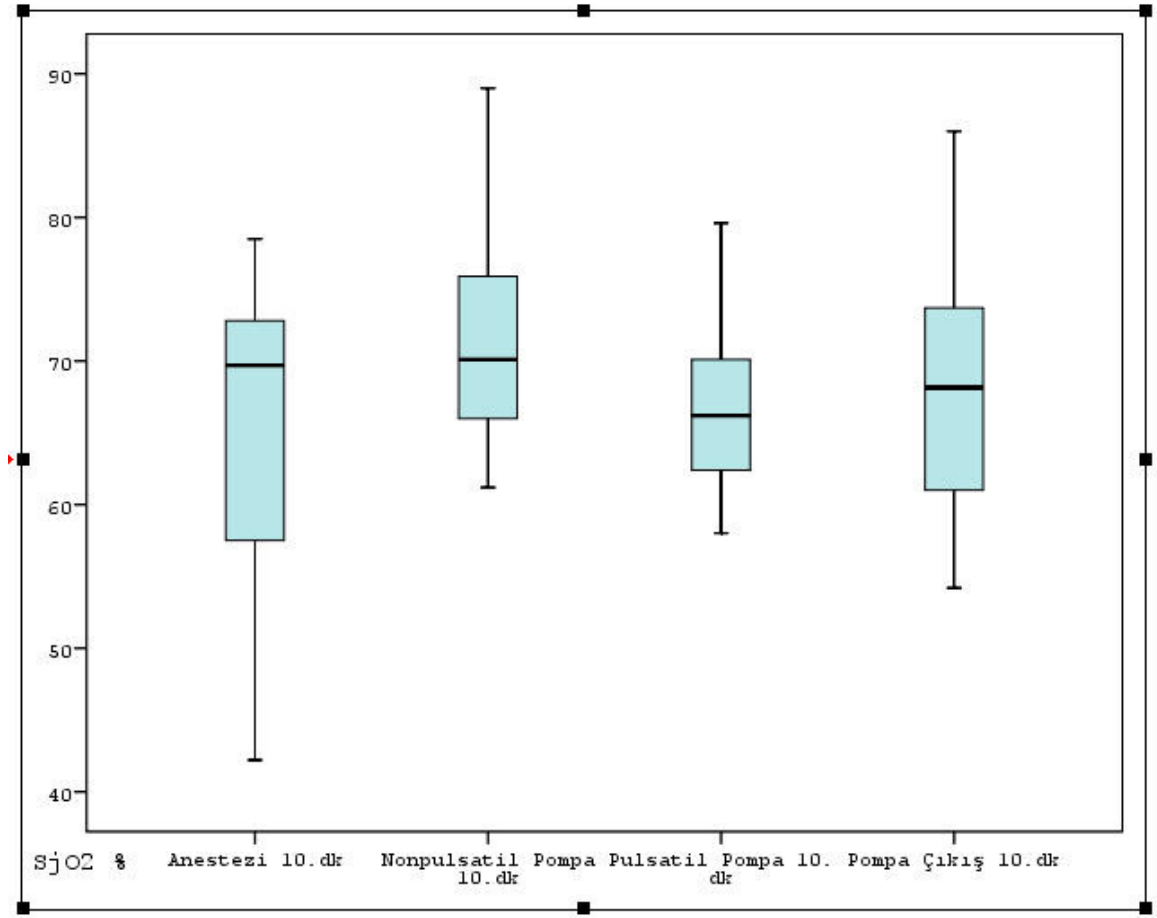
Tablo 4.9: Preoperatif minimal skorunu etkileyen faktörler

	p	r
Yaş	0.03	-0.51
EF %	0.001	0.70

Tablo 4.10: Postoperatif minimal Skorunu Etkileyen Faktörler

	p	r
Yaş	0.03	-0.52
EF %	0.001	0.73

Juguler Bulb Venöz Oksijen Saturasyon (SjO₂) Ölçümleri:



Grafik 4.5: SjVO₂ ölçümlerinde minimum, maksimum ve ortalama değerler ile hastaların %50'sinin bulunduğu aralıklar

Tablo 4.11: Juguler bulb venöz oksijen saturasyon ortalamaları

SjO ₂ %	Anestezi 10.dk	Nonpulsatil Pompa 10.dk	Pulsatil Pompa 10.dk	Pompa Çıkış 10.dk
Ortalama	64.48	71.52	66.77	68.28
Std. Sapma	11.90	7.07	6.04	8.88
Ortanca	69.70	70.10	66.20	68.15
Minimum	42.20	61.20	58.00	54.20
Maksimum	78.50	89.00	79.60	86.00

- Juguler venöz oksijen saturasyonları arasında istatistiksel fark bulunamadı.

Tablo 4.12: SjVO₂ % 50'nin altında olan hastaların yüzdesi

SjO ₂ %	n	%
<=50	3	16.70
>50	15	83.30

- Juguler venöz oksijen saturasyonu sadece 3 hastada ve anesteziyi takip eden 10. dakika ölçümlerinde % 50'nin altında kaydedildi.

Tablo 4.13: Diyabetik ve diyabetik olmayan hastalarda SjVO₂ ortalamaları

SjO ₂ %		Anestezi 10.dk	Nonpulsatil Pompa 10.dk	Pulsatil Pompa 10.dk	Pompa Çıkış 10.dk
Non-Diyabetik	Ortalama	63.82	71.44	67.02	67.02
	N	9	9	9	9
	Std. Sapma	12.29	6.01	6.67	8.413
	Ortanca	68.40	73.40	65.20	68.00
	Minimum	42.20	61.20	58.00	54.70
	Maksimum	72.80	78.00	79.60	79.00
Diyabetik	Ortalama	65.14	71.60	66.52	69.54
	N	9	9	9	9
	Std. Sapma	12.19	8.38	5.74	9.65
	Ortanca	71.00	68.50	67.20	70.50
	Minimum	45.10	63.90	58.60	54.20
	Maksimum	78.50	89.00	77.00	86.00

- Diyabetik ve nondiyabetik hastalar arasında tüm zamanlar içerisinde juguler bulb venöz oksijen saturasyonları açısından farklılık saptanmadı.
- Perfüzyon süresi ile SjVO₂ değerleri arasında korelasyon saptanmadı.
- Aort klemp süresi ile aort klemp konulmasını takip eden non-pulsatil pompa 10. dakika juguler bulb venöz oksijen saturasyon değerleri arasında korelasyon saptandı (p=0.045 / r=0.477) (p<0.05).

Tablo 4.14: Serebral komplikasyon gelişen ve gelişmeyen hastalarda SjVO₂

SjO ₂ %		Anestezi 10.dk	Nonpulsatil Pompa 10.dk	Pulsatil Pompa10.dk	Pompa Çıkış 10.dk
Serebral Komplikasyon Olmayanlar	Ortalama	65.92	71.79	67.26	68.58
	N	16	16	16	16
	Std. Sapma	11.50	7.48	6.05	9.40
	Ortanca	71.00	70.45	66.30	69.40
	Minimum	42.20	61.20	58.00	54.20
	Maksimum	78.50	89.00	79.60	86.00
Serebral Komplikasyon Olanlar	Ortalama	53.00	69.35	62.90	65.90
	N	2	2	2	2
	Std. Sapma	11.17	1.20	6.081	0.84
	Ortanca	53.00	69.35	62.90	65.90
	Minimum	45.10	68.50	58.60	65.30
	Maksimum	60.90	70.20	67.20	66.50

- Serebral komplikasyon gelişen hastaların tüm zamanlardaki juguler bulb venöz oksijen saturasyon ortalamaları. komplikasyon gelişmeyenlere oranla daha düşük olmasına rağmen komplikasyon gelişen hasta sayısının 2 olması sebebiyle istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmedi.

S100β Ölçümleri:

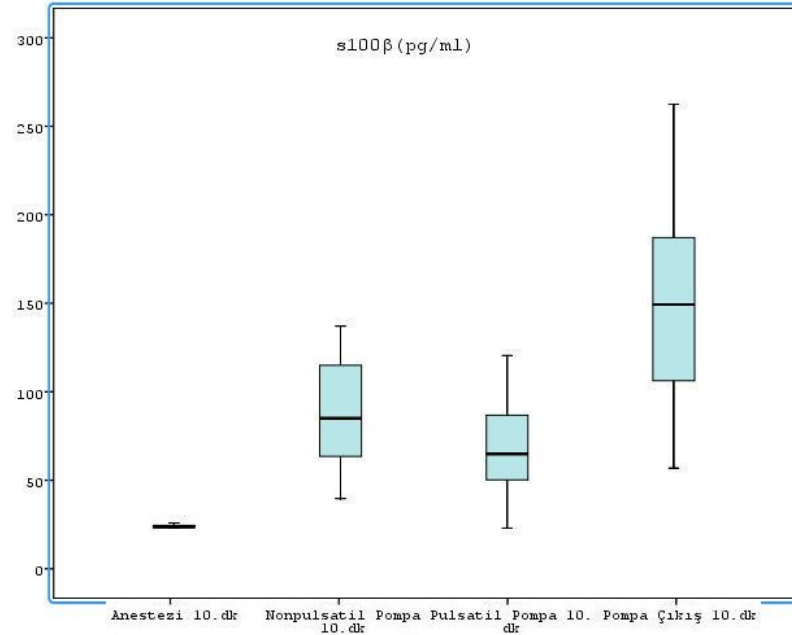
Tablo 4.15: Ölçüm zamanlarındaki s100β ortalamaları

S100β (pg/ml)	Ortalama	Std. Sapma
S100β1 – Anestezi 10.dk	23.99	0.84
S100β2 – Nonpulsatil Pompa 10.dk	90.22	32.59
S100β3 – Pulsatil Pompa 10.Dk	67.97	29.59
S100β4 – Pompa Çıkış 10.dk	150.49	66.10

Tablo 4.16: Zamanlar arası S100β ortalamalarının ikili karşılaştırmaları

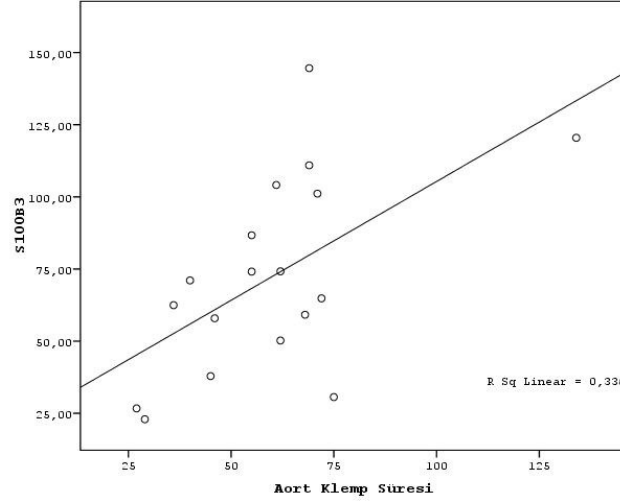
S100β (pg/ml)		Ortalama Fark	Std. Sapma	P
Anestezi 10.dk	Nonpulsatil Pompa 10.dk	-66.227	7.928	0.000
	Pulsatil Pompa 10.Dk	-43.980	7.158	0.000
	Pompa Çıkış 10.dk	-126.499	15.944	0.000
Nonpulsatil Pompa 10.dk	Anestezi 10.dk	66.227	7.928	0.000
	Pulsatil Pompa 10.Dk	22.247	3.918	0.000
	Pompa Çıkış 10.dk	-60.272	14.494	0.004
Pulsatil Pompa 10.Dk	Anestezi 10.dk	43.980	7.158	0.000
	Nonpulsatil Pompa 10.dk	-22.247	3.918	0.000
	Pompa Çıkış 10.dk	-82.519	13.400	0.000
Pompa Çıkış 10.dk	Anestezi 10.dk	126.499	15.944	0.000
	Nonpulsatil Pompa 10.dk	60.272	14.494	0.004
	Pulsatil Pompa 10.Dk	82.519	13.400	0.000

- Tüm zamanlardaki s100β ortalamaları birbirleri arasında istatistiksel olarak farklı bulundu ($p<0.05$).



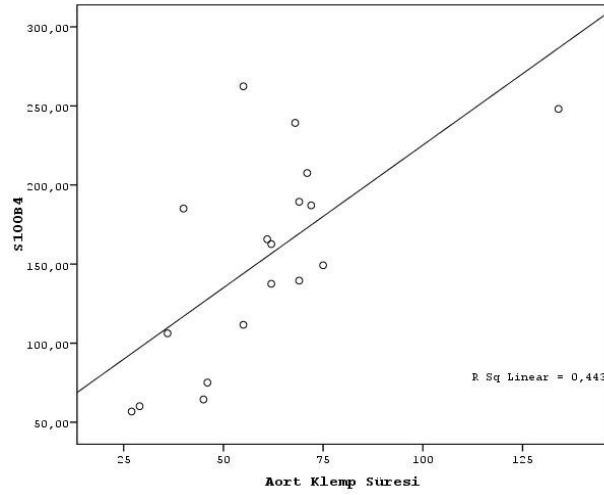
Grafik 4.6: S100β ölçümlerinde minimum, maksimum ve ortalama değerler ile hastaların %50'sinin bulunduğu aralıklar

- Pulsatil pompa 10. dakika S100 β ortalamaları ile aort klemp süresi arasında korelasyon bulundu ($p=0.03/ r=0.511$) ($p<0.05$). (Grafik 7)



Grafik 4.7: Pulsatil pompa 10.dakika S100 β değerleri ile aort klemp süresi arasındaki korelasyon

- Pompa çıkış 10. dakika S100 β ortalamaları ile aort klemp süresi arasında güçlü korelasyon bulundu ($p=0.003/ r=0664$) ($p<0.01$). (Grafik 8)

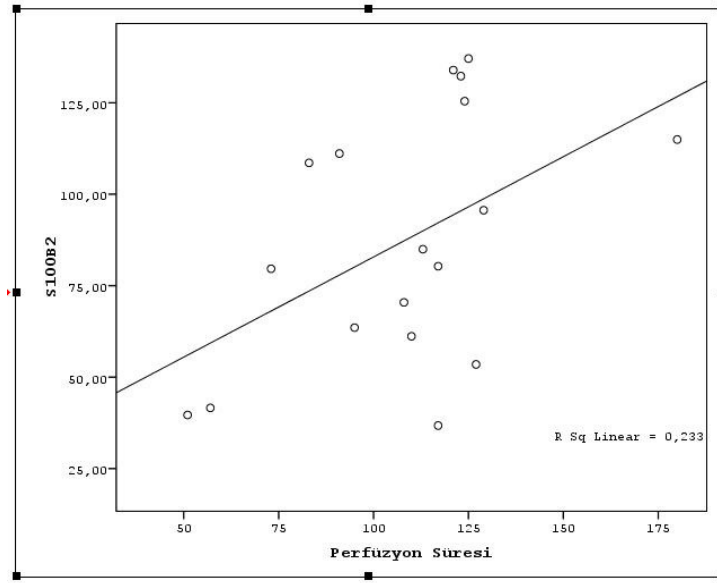


Grafik 4.8: Pompa çıkış 10. dakika S100 β değerleri ile aort klemp süresi arasındaki korelasyon

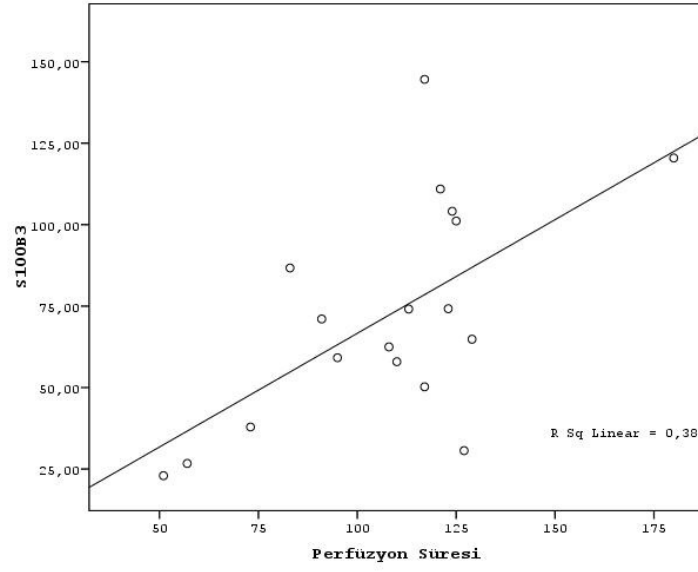
- Non-pulsatil pompa 10.dakika ve pulsatil pompa 10.dakika S100 β ortalamaları ile perfüzyon süresi arasında korelasyon saptandı ($p<0.05$).

Tablo 4.17: S100 β değerleri ile perfüzyon süresi arasındaki korelasyon katsayıları

S100 β	Perfüzyon Süresi
Anestezi 10.dk	r:0.07
	P:0.78
Nonpulsatil Pompa 10.dk	r:0.486
	p:0.041
Pulsatil Pompa 10.Dk	r:0.529
	p:0.024
Pompa Çıkış 10.dk	r:0.592
	p:0.01

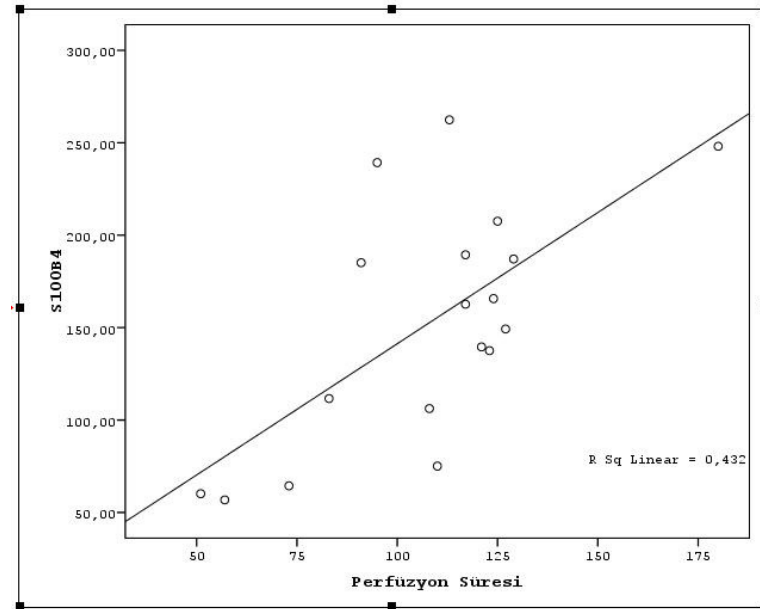


Grafik 4.9: Non-pulsatil 10. dakika S100 β değerleri ile aort klemp süresi arasındaki korelasyon



Grafik 4.10: Pulsatil 10. dakika S100 β değerleri ile aort klemp süresi arasındaki korelasyon

- Pompa Çıkış 10.dakika S100 β ortalamaları ile perfüzyon süresi arasında güçlü korelasyon saptandı ($p < 0.01$). (Tablo 20) (Grafik 11)

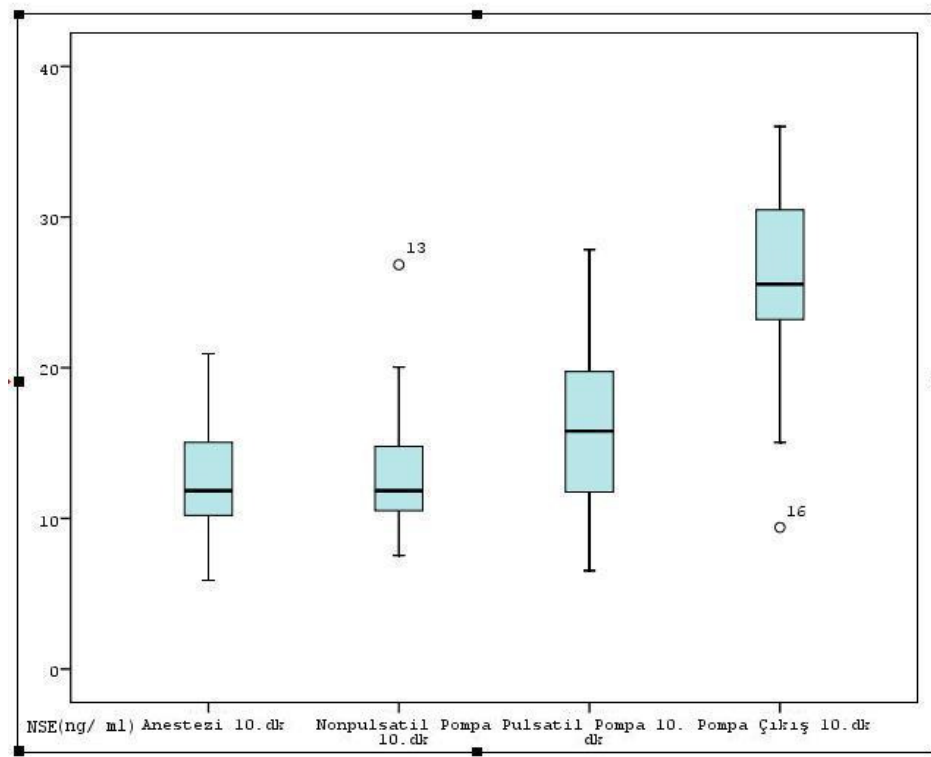


Grafik 4.11: Pompa çıkış 10. dakika S100 β değerleri ile aort klemp süresi arasındaki korelasyon

NSE ÖLÇÜMLERİ:

Tablo 4.18: NSE ortalama değerleri

NSE (ng/ ml)	Ortalama	Std. Sapma
Anestezi 10.dk	12.48	3.95
Nonpulsatil Pompa 10.dk	13.15	4.91
Pulsatil Pompa 10.dk	15.75	5.82
Pompa Çıkış 10.dk	25.71	6.94



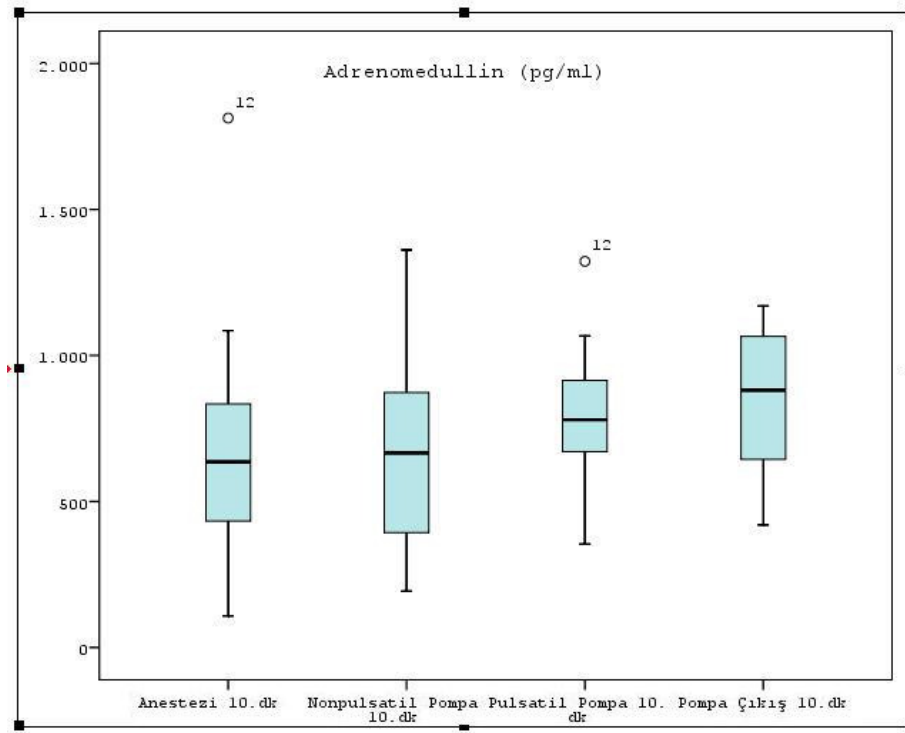
Grafik 4.12: NSE değerleri için minimum, maksimum ve ortalama değerler ile hastaların %50'sinin bulunduğu aralıklar

- Pompa çıkış 10. dakika NSE değerleri ile anestezi sonrası 10.dakika ($p<0.001$), non-pulsatil pompa 10.dakika ($p<0.001$) ve pulsatil pompa 10.dakika ortalamaları arasında ($p<0.05$) istatistiksel fark bulundu.

ADRENOMEDULLİN ÖLÇÜMLERİ:

Tablo 4.19: ADM ortalama değerleri

Adrenomedullin (pg/ml)	Ortalama	Std. Sapma
Anestezi 10.dk	665.99	395.46
Nonpulsatil Pompa 10.dk	652.06	298.81
Pulsatil Pompa 10.dk	778.78	239.35
Pompa Çıkış 10.dk	844.44	257.93



Grafik 4.13: ADM değerleri için minimum, maksimum ve ortalama değerler ile hastaların %50'sinin bulunduğu aralıklar

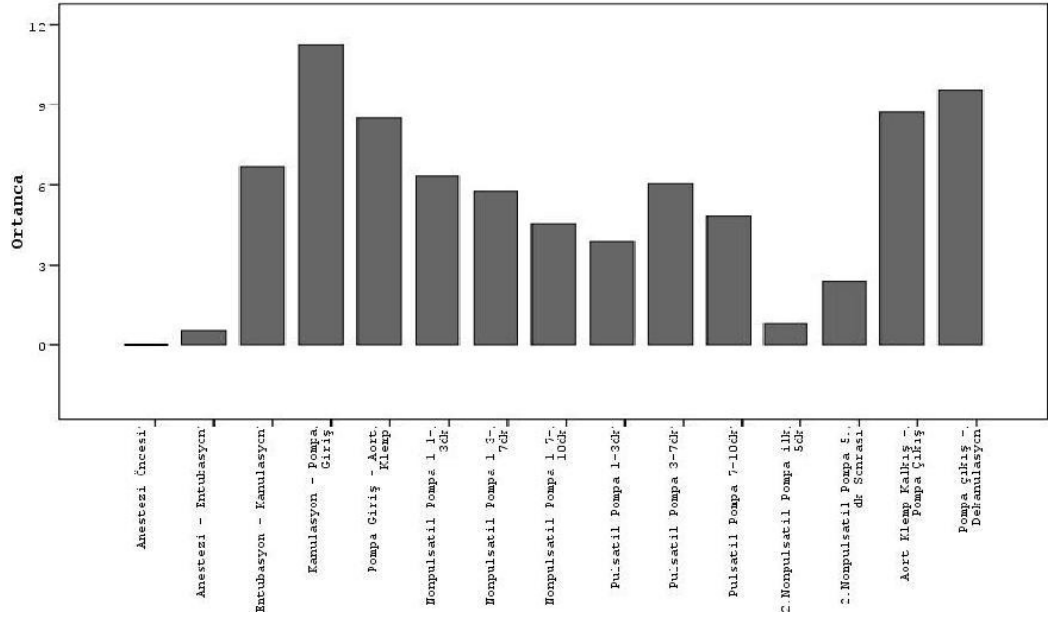
- Non-pulsatil pompa 10.dakika ADM ortalamaları ile pulsatil pompa ADM ortalamaları arasında istatistiksel belirgin fark bulundu ($p<0.01$).
- Non-pulsatil pompa 10.dakika ADM ortalamaları ile pompa çıkış 10. dakika ADM ortalamaları arasında istatistiksel fark bulundu ($p<0.05$).

Tablo 4.20: Nonpulsatil Pompa ile Pulsatil pompa ve pompa çıkış ADM ortalamaları arasındaki fark

Adrenomedullin (pg/ml)		Ortalama Fark	Std. Sapma	p
Nonpulsatil Pompa 10.dk	Anestezi 10.dk	-13.932	40.903	1.00
	Pulsatil Pompa 10.dk	-126.723	31.533	0.005
	Pompa Çıkış 10.dk	-192.386	56.436	0.02

- Adrenomedullin düzeyleri ile perfüzyon süreleri arasında korelasyon saptanmadı.
- Adrenomedullin düzeyleri ile aort klemp süreleri arasında korelasyon saptanmadı.
- Adrenomedullin düzeyleri ile yaş arasında korelasyon saptanmadı.

NIRS OKSİHEMOGLOBİN ÖLÇÜMLERİ:



Grafik 4.14: Operasyon sırasındaki fNIRS HbO₂ değişiklikleri

Tablo 4.21: Operasyon sırasında zamanlara göre oksihemogloblin değişim ortalamaları

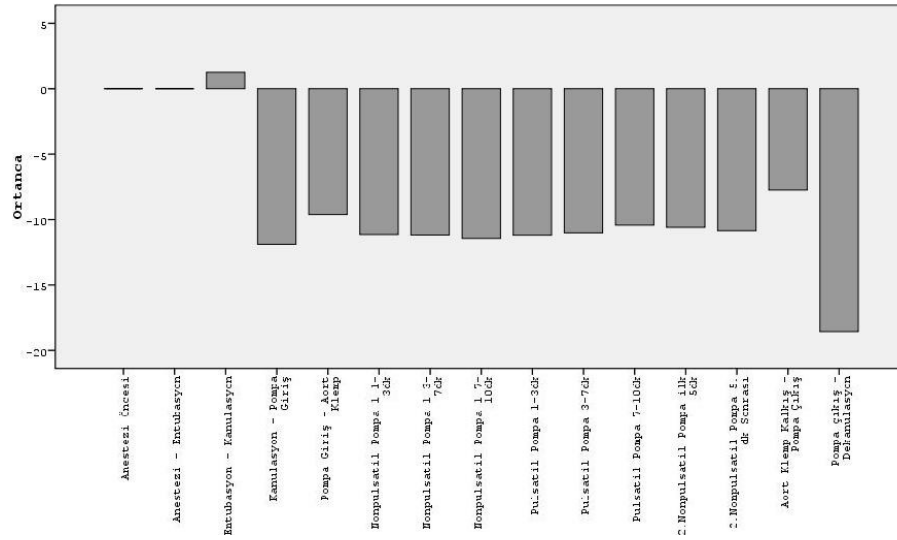
HbO ₂ Değişimi (mmol/l)	Ortalama	Std. Sapma	Min	Max
Baslangıç – Anestezi	-0.03	0.49	-0.59	1.29
Anestezi – Entübasyon	1.22	2.54	-2.16	6.12
Entübasyon – Kanulasyon	6.51	8.20	-8.59	16.93
Pompa – Aort Klempaj	4.55	8.78	-9.74	17.17
Nonpulsatil Pompa 1	1.34	7.50	-12.37	8.07
Pulsatil Pompa	0.94	7.65	-12.93	8.01
Nonpulsatil Pompa 2	0.36	7.42	-12.18	9.58
Aort Klemp Kalkış – Pompa Çıkış	5.72	8.59	-6.32	23.25
Pompa Çıkış – Dekanulasyon	8.29	10.87	-9.61	32.20

- Anestezi öncesi fNIRS-HbO₂ ortalama değişimi ile entübasyon – kanülasyon arası ve pompa çıkış – dekanülasyon arası fNIRS-HbO₂ ortalama değişimi arasında istatistiksel farklar bulundu (p<0.05).
- Entübasyon – kanülasyon fNIRS-HbO₂ ortalama değişimi ile anestezi öncesi dönem, pulsatil dönem ve sonrasındaki 2. non-pulsatil dönem fNIRS-HbO₂ ortalama değişimi arasında istatistiksel farklar bulundu (p<0.05).
- Pulsatil dönem fNIRS-HbO₂ ortalama değişimi ile entübasyon – kanülasyon arası ve pompa çıkış – dekanülasyon arası fNIRS-HbO₂ ortalama değişimi arasında istatistiksel farklar bulundu (p<0.05).
- 2. non-pulsatil dönem fNIRS-HbO₂ ortalama değişimi ile entübasyon – kanülasyon arası ve pompa çıkış – dekanülasyon arası fNIRS-HbO₂ ortalama değişimi arasında istatistiksel farklar bulundu (p<0.05).
- Pompa çıkış – dekanülasyon fNIRS-HbO₂ ortalama değişimi ile anestezi öncesi dönem, pulsatil dönem ve sonrasındaki 2. non-pulsatil dönem fNIRS-HbO₂ ortalama değişimi arasında istatistiksel farklar bulundu (p<0.05).

Tablo 4.22: HbO₂ değişiklikleri arasında fark saptanan zamanlar

Anestezi Öncesi FNIRS-HbO ₂	Entübasyon – Kanülasyon FNIRS-HbO ₂	p<0.05
Anestezi Öncesi FNIRS-HbO ₂	Pompa Çıkış - Dekanülasyon FNIRS-HbO ₂	p<0.05
Entübasyon – Kanülasyon FNIRS-HbO ₂	Pulsatil Ortalama FNIRS-HbO ₂	p<0.05
Entübasyon – Kanülasyon fNIRS-HbO ₂	Non-pulsatil ₂ Ortalama FNIRS-HbO ₂	p<0.05
Pompa Çıkış – Dekanülasyon FNIRS-HbO ₂	Non-pulsatil ₂ Ortalama FNIRS-HbO ₂	p<0.05
Pompa Çıkış – Dekanülasyon FNIRS-HbO ₂	Pulsatil Ortalama FNIRS-HbO ₂	p<0.05

NIRS DEOKSİHEMOGLOBİN ÖLÇÜMLERİ:



Grafik 4.15: Operasyon sırasındaki fNIRS deoksihemoglobin (Hb) değişiklikleri (mMol/Lt)

Tablo 4.23: Operasyon sırasında zamanlara göre Hb(H) değişim ortalamaları

Deoksihemoglobin (Hb) Değişimi (mmol/Lt)	Ortalama	Std. Sapma	Min	Max
Baslangıç – Anestezi	0.17	0.62	-0.64	1.84
Anestezi – Entübasyon	-1.35	4.46	-13.78	3.71
Entübasyon – Kanulasyon	-9.01	13.63	-45.82	9.77
Pompa – Aort Klempaj	-14.07	15.57	-51.38	-0.21
Nonpulsatil Pompa 1	-16.58	14.96	-52.45	-1.89
Pulsatil Pompa	-16.67	17.28	-53.03	-1.16
Nonpulsatil Pompa 2	-16.33	19.08	-55.57	7.43
Aort Klemp Kalkış – Pompa Çıkış	-13.24	18.70	-54.13	9.95
Pompa Çıkış – Dekanulasyon	-17.38	18.42	-54.86	10.43

- Anestezi öncesi fNIRS-Hb ortalama değışimi ile non-pulsatil dönem, pulsatil dönem, 2. nonpulsatil dönem fNIRS-Hb ortalama değışimi arasında istatıksel farklar bulundu ($p<0.001$).
- Anestezi öncesi fNIRS-Hb ortalama değışimi ile pompa çıkış-dekanülyasyon fNIRS-Hb ortalama değışimi arasında istatıksel fark bulundu ($p<0.01$).
- Non-pulsatil dönem fNIRS-Hb ortalama değışimi ile anestezi öncesi fNIRS-Hb ortalama değışimi arasında istatıksel farklar bulundu ($p<0.001$).
- Pulsatil dönem fNIRS-Hb ortalama değışimi ile anestezi öncesi fNIRS-Hb ortalama değışimi arasında istatıksel fark bulundu ($p<0.001$).
- 2. non-pulsatil dönem fNIRS-Hb ortalama değışimi ile anestezi öncesi fNIRS-Hb ortalama değışimi arasında istatıksel fark bulundu ($p<0.001$).
- Pompa çıkış – dekanülyasyon fNIRS-Hb ortalama değışimi ile anestezi öncesi dönem dönem fNIRS-Hb ortalama değışimi arasında istatıksel fark bulundu ($p<0.01$).

Tablo 4.24: Deoksihemoglobin değışiklikleri arasında fark saptanan zamanlar

Anestezi Öncesi fNIRS-Hb	Non-pulsatil1 Ortalama fNIRS-Hb	$p<0.001$
Anestezi Öncesi fNIRS-Hb	Pulsatil Ortalama fNIRS-Hb	$p<0.001$
Anestezi Öncesi fNIRS-Hb	Non-pulsatil2 Ortalama fNIRS-Hb	$p<0.001$
Anestezi Öncesi fNIRS-Hb	Pompa Çıkış - Dekanülyasyon fNIRS-Hb	$p<0.01$

- Non-pulsatil pompa sırasında, ortalama serum hemoglobini ile fNIRS serebral oksihemoglobin değışimi arasında korelasyon saptanmadı.
- Pulsatil pompa sırasında, ortalama serum hemoglobini ile fNIRS serebral oksihemoglobin değışimi arasında korelasyon saptandı ($p: 0.048 / r: 0.558$).

V - SONUÇLAR

1. Anestezinin 10.dakikasında ölçülen hemoglobin konsantrasyonu ile diğer zamanlarda ölçülen hemoglobin değerleri arasında fark bulundu ($p<0.05$).
2. Non-pulsatil pompadaki, pulsatil pompadaki ve pompa çıkıştaki hemoglobin değerleri arasında fark bulunmadı.
3. Preoperatif ve postoperatif ortalama minimal skorları arasında istatistiksel olarak fark gözlenmedi.
4. Preoperatif ve postoperatif minimal skorları ile yaş arasında (-) korelasyon saptandı ($p<0.05$).
5. Preoperatif ve postoperatif minimal skorları ile ejeksiyon fraksiyonu arasında güçlü korelasyon saptandı ($p<0.01$).
6. Juguler venöz oksijen saturasyonları arasında istatistiksel fark bulunamadı.
7. Juguler venöz oksijen saturasyonu sadece 3 hastada ve anesteziyi takip eden 10. dakika ölçümlerinde % 50'nin altında kaydedildi.
8. Diabetik ve nondiabetik hastalar arasında tüm zamanlar içerisinde juguler bulb venöz oksijen saturasyonları açısından farklılık saptanmadı.
9. Perfüzyon süresi ile juguler venöz oksijen saturasyon değerleri arasında korelasyon saptanmadı.
10. Aort klemp süresi ile aort klemp konulmasını takip eden non-pulsatil pompa 10. dakika juguler bulb venöz oksijen saturasyon değerleri arasında korelasyon saptandı ($p<0.05$).
11. Tüm zamanlardaki $S_{100\beta}$ ortalamaları birbirleri arasında istatistiksel olarak farklı bulundu ($p<0.05$).
12. Pulsatil pompa 10. dakika $S_{100\beta}$ ortalamaları ile aort klemp süresi arasında korelasyon saptandı ($p<0.05$).
13. Pompa çıkış 10. dakika $S_{100\beta}$ ortalamaları ile aort klemp süresi arasında güçlü korelasyon saptandı ($p<0.01$).
14. Non-pulsatil pompa 10.dakika ve pulsatil pompa 10.dakika $S_{100\beta}$ ortalamaları ile perfüzyon süresi arasında korelasyon saptandı ($p<0.05$).
15. Pompa Çıkış 10.dakika $S_{100\beta}$ ortalamaları ile perfüzyon süresi arasında güçlü korelasyon saptandı ($p<0.01$).

16. Pompa çıkış 10. dakika NSE değerleri ile anestezi sonrası 10.dakika ortalamaları arasında istatistiksel belirgin fark bulundu ($p<0.001$).
17. Pompa çıkış 10. dakika NSE değerleri ile non-pulsatil pompa 10.dakika ortalamaları arasında istatistiksel belirgin fark bulundu ($p<0.001$).
18. Pompa çıkış 10. dakika NSE değerleri ile pulsatil pompa 10.dakika ortalamaları arasında istatistiksel fark bulundu ($p<0.05$).
19. Non-pulsatil pompa 10.dakika ADM ortalamaları ile pulsatil pompa ADM ortalamaları arasında istatistiksel belirgin fark bulundu ($p<0.01$).
20. Non-pulsatil pompa 10.dakika ADM ortalamaları ile pompa çıkış 10. dakika ADM ortalamaları arasında istatistiksel fark bulundu ($p<0.05$).
21. Anestezi öncesi fNIRS-HbO₂ ortalama değişimi ile entübasyon – kanülasyon arası ve pompa çıkış – dekanülasyon arası fNIRS-HbO₂ ortalama değişimi arasında istatistiksel farklar bulundu ($p<0.05$).
22. Entübasyon – kanülasyon fNIRS-HbO₂ ortalama değişimi ile anestezi öncesi dönem, pulsatil dönem ve sonrasındaki 2. non-pulsatil dönem fNIRS-HbO₂ ortalama değişimi arasında istatistiksel farklar bulundu ($p<0.05$).
23. Pulsatil dönem fNIRS-HbO₂ ortalama değişimi ile entübasyon – kanülasyon arası ve pompa çıkış – dekanülasyon arası fNIRS-HbO₂ ortalama değişimi arasında istatistiksel farklar bulundu ($p<0.05$).
24. 2. non-pulsatil dönem fNIRS-HbO₂ ortalama değişimi ile entübasyon – kanülasyon arası ve pompa çıkış – dekanülasyon arası fNIRS-HbO₂ ortalama değişimi arasında istatistiksel farklar bulundu ($p<0.05$).
25. Pompa çıkış – dekanülasyon fNIRS-HbO₂ ortalama değişimi ile anestezi öncesi dönem, pulsatil dönem ve sonrasındaki 2. non-pulsatil dönem fNIRS-HbO₂ ortalama değişimi arasında istatistiksel farklar bulundu ($p<0.05$).
26. Anestezi öncesi fNIRS-Hb ortalama değişimi ile non-pulsatil dönem, pulsatil dönem, 2. nonpulsatil dönem fNIRS-Hb ortalama değişimi arasında istatistiksel farklar bulundu ($p<0.001$).
27. Anestezi öncesi fNIRS-Hb ortalama değişimi ile pompa çıkış-dekanülasyon fNIRS-Hb ortalama değişimi arasında istatistiksel fark bulundu ($p<0.01$).
28. Non-pulsatil dönem fNIRS-Hb ortalama değişimi ile anestezi öncesi fNIRS-Hb ortalama değişimi arasında istatistiksel farklar bulundu ($p<0.001$).

- 29.** Pulsatil dönem fNIRS-Hb ortalama değişimi ile anestezi öncesi fNIRS-Hb ortalama değişimi arasında istatiksel fark bulundu ($p<0.001$).
- 30.** 2. non-pulsatil dönem fNIRS-Hb ortalama değişimi ile anestezi öncesi fNIRS-Hb ortalama değişimi arasında istatiksel fark bulundu ($p<0.001$).
- 31.** Pompa çıkış – dekanölasyon fNIRS-Hb ortalama değişimi ile anestezi öncesi dönem dönem fNIRS-Hb ortalama değişimi arasında istatiksel fark bulundu ($p<0.01$).
- 32.** Non-pulsatil pompa sırasında, ortalama serum hemoglobini ile fNIRS serebral oksihemoglobin değişimi arasında korelasyon saptanmadı.
- 33.** Pulsatil pompa sırasında, ortalama serum hemoglobini ile fNIRS serebral oksihemoglobin değişimi arasında korelasyon saptandı ($p<0.05$).

VI - TARTIŞMA

Açık kalp cerrahisi tekniği her ne kadar koroner revaskülarizasyon sırasında güvenli bir anastomoz yapılmasını sağlasa da işlem sırasında kullanılan KPB pompası ve EKD sebebiyle postoperatif ek komplikasyon risklerini de beraberinde getirmektedir. Uzun yıllar boyu KPB'nin zararlı etkilerinden korunmak için çeşitli yöntemler geliştirilmiştir. Anestezi, cerrahi ve perfüzyon ekip ve ekipmanlarındaki bu gelişmeler sonucunda daha yaşlı ve komplike hastaların ameliyatları yapılabilir olmuştur ancak nörolojik komplikasyonların görülme sıklığı ise halen yüksektir (1,2,24,129-132).

KPB sırasında vücuttaki tüm sistemlerde bir takım değişiklikler olur. Beyin, iskemi ve hipoksiye hassas doğası sebebiyle, komplikasyonlardan en çabuk ve en ciddi şekilde etkilenebilecek olan organdır. Çok kısa süreler içerisinde gelişecek çok küçük bir hasar ciddi sonuçlar doğurabilir. Kalp cerrahisi sonrası mortalite oran % 3'ün üzerindedir. Mortalite sebeplerinden en önemlileri LCOS ve nörolojik komplikasyonlardır (1,2,24).

Serebral dolaşımın, perfüzyon basıncındaki büyük değişikliklere rağmen, total SKA'nı sabit tutabilme yeteneği sayesinde, ortalama arter kan basıncı 60 – 150 mmHg arasında iken SKA sabit kalır. Otoregülasyonun alt ve üst limitleri aşıldığı zaman SKA'da meydana gelen değişiklikler nörolojik komplikasyonlara sebep olur (24,25).

KPB sırasında kullanılan yeni roller pompaların çoğunda bulunan pulsatil sistemler ile normal fizyolojiye benzerlik gösteren akım paterni elde edilebilir. KPB sırasında pulsatil akımın kullanılması, özellikle 1980'li yıllarda popülerite kazandı ancak ilerleyen yıllarda bu popülerliği kaybetti. Bunun başlıca üç nedene bağlı idi. Birincisi Wesolowski'nin yaptığı çalışmalarda olduğu gibi, pulsatil dolaşımın ek bir avantajı olmadığına bildirilmesiydi. Bu çalışmalarda akım hızları 130-200ml/kg-dk'nın arasında tutulmuştu. Ancak pulsatil ve non-pulsatil akım paternleri arasındaki fark esasında 100ml/kg-dk altındaki akım hızlarında önem kazanmaktadır. (258,259) Yine Hickey ve arkadaşları tarafından vurgulanan bir nokta da özellikle akım hızının yüksek ve atım amplitütünün düşük tutulduğu yayınlarda, her iki perfüzyon yöntemi arasında fark olmadığına gösterilmiştir (260).

1978 yılında Mavroudis tarafından yazılan bir derlemede ise, pulsatil akım sağladığını iddia eden birçok araştırmacının aslında gerçek pulsatiliteye yakın olmayan bir nabız mimarisi oluşturabildikleri belirtilmiştir.(3,7).

Pulsatil akımın popülerliğini kaybetmesindeki bir diğer neden ise, özellikle hemoliz yapacağı konusundaki çekincelerdir. Kan üzerindeki mekanik travma sadece akım tarzına bağlı değil özellikle oksijenatör ve pompa başlığının tipi ile de ilişkilidir. Pompa aspiratörünün kanın şekilli elemanları üzerindeki yıkıcı etkisi ise çok daha önemli bir faktördür.(98)

Pulsatil akımın daha az tercih edilmesindeki en son neden ise teknik nedenlerdir. Suni pulsatil basınç dalgaları, kompleyansı sınırlı pompa hatlarından ve oksijenatörlerden geçerken bir miktar kayba uğrar, bu sebepten daha geniş aortik kanüller tercih edilmelidir (1,2). Ayrıca pulsatil pompaların hatların içinde oluşturduğu yüksek basınç değişiklikleri sonucu mikromembran oksijenatörlerde hasar oluşabilir (1,7).

Daha sonraki yıllarda yapılan çalışmalarda ise pulsatil akım ile non-pulsatil akıma oranla daha az mortalite ve daha az medikal ve mekanik destek gerektiren düşük kardiyak debi sendromu gelişimi gözlenmiş, buna karşın hemolizde artış veya şekilli kan hücre sayısında bir azalma gözlenmemiştir (59).

KPB'a bağlı komplikasyonlardan korunmak için geliştirilen bir perfüzyon yöntemi olan pulsatil perfüzyon hakkında birçok çalışma yapılmış ancak rutin kullanılmasını gerektiren bir üstünlüğü olmadığı fikri ile klasik kitaplara girmiştir (1,5,6). Ancak bazı özel durumlarda endokrin ve otonomik durumu non-pulsatil perfüzyona göre daha iyi koruduğu ve doku perfüzyonunu arttırdığı belirtilmektedir (2). Hornick ve Taylor'ın yayınladığı bir makalede özellikle 4 grup yüksek riskli hastada pulsatil perfüzyon kullanımının daha faydalı olabileceğini bildirilmiştir. 1. grupta altta yatan koroner arter hastalığı sebebiyle kalbin iş yükünün ve kardiyak outputun arttığı durumlarda miyokardiyal iskemi ve enfarktüs riski yüksek olan hastalar, 2. grupta karotis arterler gibi vital organlara kan taşıyan damarlarda ciddi arter stenozu olan hastalar, 3. grupta ise kronik böbrek ve karaciğer yetmezliği olan hastalar ve son grupta ise özellikle SKA otoregülasyonunun sağa kayma gösterdiği ve daha yüksek perfüzyon basınçlarına gereksinim duyulan ciddi arter kaynaklı hipertansiyon hastaları yer alır (79).

Kalp cerrahisi sonrası gelişen nörolojik ve nöropsikiyatrik komplikasyonlar çoğunlukla embolizasyon ve hipoperfüzyon sebebiyle olmaktadır (127). KPB sonrası nöropsikolojik bozukluklar, kognitif ve entelektüel fonksiyon bozuklukları, deliryum, nöbetler, ensefelopati gibi çoğu geçici çeşitli komplikasyonlar görülmekle beraber içlerinde en korkulanı tip-1 komplikasyonlardır (126).

Bizim çalışmamızda KPB ile KABG yapılan 18 hasta nörolojik komplikasyon açısından takip edildi. KPB sırasında 10'ar dakikalık sürelerle pulsatil ve nonpulsatil perfüzyon kullanıldı. Amacımız iddia edildiği gibi, non-pulsatil perfüzyon ile olduğu düşünülen serebral vazokonstriksiyon pulsatil perfüzyonla düzeliyor ise bu durumun SKA ve serum belirteçleri üzerinde bir değişiklik yapıp yapmadığını gözlemlemektir.

Pulsatil ve nonpulsatil perfüzyonun çalışmamızda baktığımız faktörlere etkisini net olarak değerlendirebilmek için tüm parametrelerin aynı olması gerektiğini düşündük. Bunun için aynı hastalar üzerinde tekrarlı ölçümler yapıldı. NSE, S100 β ve ADM serum ölçümleri yanında SjVO₂ kan gazı ölçümleri için anestezi sonrası 10. dakika bazal değer kabul edilerek toplam 4 kez kan alındı. 2. kan ölçümleri aorta klamp konulduktan ve 10 dakika non-pulsatil perfüzyon uygulandıktan sonra yapıldı. 3. ölçümler non-pulsatil perfüzyondan pulsatile geçilmesini takiben 10 dakika sonra yapıldı. Son ölçüm ise pompadan çıkıldıktan sonra 10. dakikada yapıldı. Tüm bu ölçümler sırasında NIRS ile 10 ms aralıklarla sürekli kayıt alındı. Bu ölçümlerinin yanı sıra hastaların temel bilişsel fonksiyonlarını değerlendirmek için preoperatif ve postoperatif minimal test uygulandı.

Kalp cerrahisi sonrasında görülen ve tip-2 komplikasyonlar olarak bilinen nöropsikolojik durumların tanımlanmasında, etyolojilerinin belirlenmesinde ve sınıflandırılmasında bazı zorluklar vardır. Hastanın konsantrasyon, zeka, hafıza, problem çözme ve öğrenme gibi fonksiyonları erken postoperatif dönemde değerlendirilir. Bunlara bir bütün olarak kognitif fonksiyonlar adı da verilmektedir. Kalp cerrahisi geçiren hastaların yaklaşık yarısında bu fonksiyonlarda bozukluk gözlenir (134).Ameliyat sonrası dönemde hastalarda alışılmadık anksiyete, depresyon,konfüzyon, öfori veya deliryum hali ve koma görülebilir (134,140). Bunların %20'sinde belirtiler çok hafif gözlenirken sadece % 5'inde ise daha ciddidir.

Hastaların preoperatif emosyonel özellikleri postoperatif duygu durumunu etkileyen en önemli faktördür (134). Ciddi deliryum % 2 – 10 oranında, halüsinasyonlar ve karabasanlar % 10 – 20 oranında görülür (134). Geçici deliryum ve konfüzyon atakları daha çok anestezi ve medikasyonlara bağlı olarak ortaya çıkabilir. Shaw tarafından yapılan bir çalışmada KPB sorası nörolojik defisitler içinde en çok konsantrasyon, hafıza, öğrenme ve görsel-motor cevap hızlarında bozulma olduğu bildirilmiştir (261). Ameliyattan 6 ay ile 5 yıl geçmesini takiben, hastaların % 80'inden fazlası, normal nörokognitif fonksiyonlarını geri kazanırlar (134).

Postoperatif nörokognitif disfonksiyonun değerlendirilmesinde kullanılan testlerden biri olan ve 30 puan üzerinden yapılan standartize minimal test sırasında 3 puan ve üzerinde düşüş olması anlamlı kabul edilir (262). Bu test sırasında normal toplum için kabul edilen eşik değer 23/24'dür (257). Hastalarımıza yapılan preoperatif ve postoperatif minimal test skorları arasında istatistiksel bir fark çıkmadı. Ancak nörokognitif disfonksiyon gösteren 5 hastanın 4'ünde preoperatif minimal skorları 23'ün altında idi ve tamamında postoperatif değer preopartif değere göre daha düşük saptandı. Yapılan istatistiksel analiz ile hem preoperatif hem postoperatif dönemdeki minimal skorlarının yaş ve ejeksiyon fraksiyonu ile korelasyon gösterdiği saptandı.

KPB sonrası ileri yaş, uzamış KPB süresi, mikroembolizasyon, bubble oksijenatör kullanımı ve arteriyel kan filtresi kullanılmayışı, akut nörolojik disfonksiyon için risk faktörleri olarak kabul edilir (134). Shaw tarafından yapılan bir yayında cerrahi öncesi kalp hastalığının süresi ve şiddeti, ekstrakoronar vasküler hastalık varlığı, kalp yetmezliği hikayesi, diabetes mellitus, KPBtan çıkışta zorluk, intraoperatif ortalama arteriyel kan basıncının 40 mmHg'nin altında olması, cerrahi sırasında ciddi hemoglobin düşüşü, ameliyat sonrası uzun yoğun bakım yatış süresi ve postoperatif süreçte kontrolsüz hipertansiyon gibi faktörlerin postoperatif nörolojik morbidite üzerine belirgin etkili olduğunu belirtilmiştir (133).

Bizim hastalarımızın da % 72 hipertansiyon, % 50 diyabet mevcut idi ancak nörolojik ve nörokognitif komplikasyonlarla korelasyon gözlenmedi. KPB sırasında hastaların ortalama kan basınçları pulsatil ve non-pulsatil perfüzyon sırasında (67,26 /68,71 mmHg) istatistiksel fark gözlenmedi.

Nörokognitif disfonksiyon gözlenen hastaların %80'i (n=4) 60 yaşın üzerinde idi ve tamamının EF değeri % 50'nin altında idi. Hastalarımızdan 2 tanesinde (%11,1) geçici hemiparezi ve fasial paralizi kliniği şeklinde tip-1 nörolojik komplikasyon görüldü. Bu 2 hastanın da içinde bulunduğu 5 hastada (%27,8) ise yer ve zaman oryantasyon bozukluğu ve konfüzyon şeklinde nörokognitif disfonksiyon gözlemlendi.

Nörolojik komplikasyon gelişen hastalarda aort klemp süresi ve perfüzyon süresini arasında hasta sayısı yeterli olmadığı için korelasyon gözlenmedi. Nörolojik komplikasyon gelişen 2 hasta dışındaki hastaların tamamı ilk 2 gün içerisinde yoğun bakımdan çıkarıldı. Oryantasyon bozukluğu olan hastalardan birinde yoğun bakım ünitesinde ajitasyon ve geçici deliryum tablosu gözlemlendi. Yoğun bakımdan 5 ve 7 gün sonra çıkabilen 2 hasta da diabetikti ve bu hastalarda geçici renal yetmezlik ve pulmoner komplikasyonlar gelişti. Tüm bu faktörlere bağlı gelişen akciğer enfeksiyonları sebebiyle uzun süre antibiyotik tedavisi uygulandı ve hastane yatışları uzadı.

Nörolojik problemler, genellikle hastaların anestezik ve kas gevşeticilerin etkisinden kurtulduğu dönem olan ilk 24 – 48 saat içerisinde saptanır. Eğer hasta ameliyat sonrası dönemde tam uyanma göstermiyor ise mutlaka anestezik ajanların vücuttan elimine olduğuna emin olunmalıdır. Ameliyat sonrası dönemde komatöz durumda olan hastaların prognozu daha kötüdür. Nörokognitif bozukluklar mortaliteyi yaklaşık % 10 artırır ve bunun sonucunda hastanede kalış ve rehabilitasyon süresi uzar (263).

Nörokognitif bozuklukların taburcu olan hastaların yaklaşık % 80'inde görüldüğü ve cerrahi sonrası 5 yılda da hastaların % 42'sini etkilediği bildirilmiştir (264,265). Bazı yazarlar postoperatif 5. günden sonra gelişen ensefalopatiyi postkardiyotomi deliryumu olarak kabul etmemektedir. Bu durum genellikle daha yaşlı hastalar ile KPB süresi uzun, uyku problemi gelişen ve yoğun bakımda kalış süresi uzun olan hastalarda gözlenmektedir. Mevcut tablonun gerilemesi açısından faydası olabileceği düşünüldüğü için bu hastaların yakınları ile görüştürülmesi önerilmektedir (266).

Ameliyat sonrası fokal nöbet geçiren olgularda en muhtemel sebep embolidir. Ancak vücutta gelişen sıvı fazlalığı, elektrolit dengesizliği ve hipoksi ile de nöbetler tetiklenebilir. Ameliyat öncesinde var olan serebral hasar odakları (iyileşmiş skarlar) da fokal nöbet odağı oluşturabilir; ancak bu durum erişkinlerden daha çok çocuklarda görülür. Bazen de fokal nöbet sebebi anoksik veya embolik major beyin hasarıdır.

Nöbet tespit edildiğinde serum elektrolitleri, kan şekeri, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri ile arteriyel kan gazları en kısa sürede bakılmalıdır. Erken dönemde yapılan elektroensefalografi (EEG) metabolik, hipoksik ve fokal lezyonların tespitinde yardımcı olabilir. Lomber ponksiyon sadece ateşi olan ve koma nedeninin bulunamadığı durumlarda endikedir.

Nörolojik defisit olduğu düşünülen bilinci bulanık olguda, detaylı nörolojik değerlendirme ve gerekirse görüntüleme yapılmalıdır. Bilgisayarlı beyin tomografisi (BBT), difüzyon ağırlıklı magnetik rezonans (MR) görüntüleme, MR spektroskopi veya MR anjiyografi gibi görüntüleme teknikleri kullanılabilir. Tüm seri muayeneler tek bir nörolog tarafından standart bir protokol ile yapılmalıdır. Temel muayene protokolü mental durum muayenesi, kraniyal sinir, motor, duysal ve serebellar muayeneleri içermeli ve derin tendon ve ilkel refleksler de kontrol edilmelidir. İyi bir nöroloji uzmanı tarafından yapılan detaylı nörolojik muayeneye ek olarak nörokognitif testlerin yapılması da gerekebilir. Operasyon sırasında gelişecek komplikasyonların önlenmesi için ise öncelikle tanı konması gerekmektedir. KPB sonrası gelişebilecek nörolojik komplikasyonların erken tanısı amacıyla NSE, S100 β ve ADM gibi serum belirteçlerinin ve SjVO2 ya da NIRS gibi SKA görüntüleme yöntemlerinin kullanıldığı birçok çalışma yapılmıştır (10-22, 28,43).

Çeşitli çalışmalar sonucu beyin hasarı ile ilgili olduğu düşünülen glial ve nöron kaynaklı potansiyel biyomarkerlar S100 β , miyelin bazik protein (MBP), glial fibriller protein, NSE, adenilat kinaz (AK), beyin spesifik kreatinin fosfokinaz (CPK-BB), guanin nükleotid bağlayıcı protein G0, calbidin-D, laktat dehidrojenaz (LDH) ve glutamat olarak sayılabilir (10). KPB sonrası NSE, S100 β ve ADM gibi belirteçlerin serum seviyelerindeki artış ile nörokognitif fonksiyon bozuklukları arasındaki bağlantıyı araştıran birçok çalışma bulunmaktadır (13-23).

NSE, S100 β gibi testlerin eritrosit ve trombosit yıkımı sebebiyle veya pompa aspiratörü sebebiyle kontamine olarak serebral hasar olmayan hastalarda da postoperatif dönemde yükselerek yanlış sonuç verebileceği söylenmektedir.(1,135).

NSE intraselüler glikolitik bir enzim olan enolazın 5 izoenziminden nöron spesifik olanıdır. NSE nöronlarda, normal nöroendokrin hücrelerde, trombositlerde ve eritrositlerde bulunur. Bu enzimin birçok serebrovasküler patoloji sonrasında, nöron ölümü sebebiyle özellikle BOS'ta ve sistemik dolaşımda arttığı bilinmektedir. Yapılan deneysel ve klinik çalışmalarda, iskemik inme sonrasında BOS NSE düzeylerinin belirgin olarak yükseldiği ve bu yükselmenin infarkt volümü ile pozitif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (191,197,198). İmmunohistokimyasal çalışmalarla NSE'nin infarkta uğramış nöronlardan ekstrasellüler sıvıya ve kana, ilk 1-2 gün içinde geçmeye başladığı ve iskemiden 7-8 gün sonra bile serumda yüksek değerlerde kaldığı bildirilmiştir. İnmeyi takiben prognozu belirlemek için serum NSE seviyelerinin belirlenmesi pratik bir yaklaşım olarak kabul edilmiştir (186).

Kalp cerrahisi sonrası kognitif disfonksiyon ile NSE serum düzeyleri arasında ilişki olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (14, 15). NSE düzeyleri KPB sonrası artmakta bu artış özellikle nörokognitif disfonksiyon geçiren hastalarda daha belirgin olmaktadır. (16,17). Ramlawi ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada serum NSE ve tau protein düzeylerinin postoperatif nörokognitif disfonksiyon ile belirgin ilişkisi olduğundan bahsedilmiştir. Bu çalışmanın yorum kısmında ise KPB sonrası neden her hastada nörokognitif disfonksiyon gelişmediği sorgulanmıştır. Bu durumun bazı hastalarda daha fragil kan beyin bariyeri gelişimine sebep olan genetik predispozisyona bağlı olabileceğinden bahsedilmiştir (17).

Gao ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada KPB ile yükselmeye başlayan serum NSE seviyeleri özellikle ısınma periyodunun sonuna doğru pik yaptıktan sonra düşüşe geçerek nörolojik olarak sağlam kişilerde operasyon sonrası 2. gün normal seviyelere inmektedir (19). Yine yapılan bir çalışmada NSE değerlerinin KPB sonrası düşme klirensinin 20 saat olduğu gösterilmiştir. Bu değer S100 için 2 saat olarak bildirilmiştir (264). KPB sırasında artan NSE seviyelerinin sadece serebral hasara bağlı olmadığı pompa sırasında gelişen hemoliz sonucunda da serum NSE seviyeleri artabileceği de belirtilmiştir (20).

Bizim hastalarımızdaki ortalama NSE değerleri anestezi sonrası 12.48ng/ml, non-pulsatil pompa somnunda 13.15ng/ml, pulsatil pompa sonunda 15.75ng/ml ve pompa çıkışında ise 25.71ng/ml olarak ölçüldü. Pompa çıkışındaki NSE değeri ile önceki ölçümler arasında istatistiksel olarak fark gözlemlendi. Pompa çıkışında gözlenen NSE serum seviyelerindeki bu yükseklik daha önce yapılmış çalışmalardaki ısınma dönemi yükseklikleri ile benzerlik gösterdi. Postoperatif süreçte NSE ölçümü yapmadığımız için bu yüksekliklerin ne zaman normale döndüğünü ve ne kadar yüksek kaldığını gözleyemedik.

Nöronun trofik ve metabolik desteğinden sorumlu hücreler astrositlerdir. Astrosit disfonksiyonu, iskemi sonrası nöronal iyileşme ile uyumludur ki bu hücrelerin salgıladıkları nöroprotektif maddeler ile antioksidan defans ve metabolik destek sağlanır (267,268). Astrositlerin normal şartlar altında ya da beyin hasarına cevap olarak salgıladıkları büyüme faktörleri ise deneysel serebral iskemiyeye karşı koruyucu rol oynamıştır (269). Glial hücreler nörondaki dejeneratif değişikliklere nöronlardan daha sensitiftir. Çünkü serebral iskemi cevabında nöronal ölümden önce glial hücre kaybı meydana gelir (270).

S100, kalsiyum bağlayıcı asidik yapıda astro-glial bir proteindir. S100 proteinin β dimeri ise glial ve schwan hücrelerde bulunur (134). S100 β proteini dejenere olmuş astrositler tarafından salınır. Kan-beyin bariyerinin bozulduğu durumlarda periferik dolaşımdaki konsantrasyonu artar (21). S100 β , santral sinir sistemi dışında beyaz ve kahverengi yağ dokusunda, deride, iskelet kas dokusunda, ve bazı tümör dokularında da bulunmuştur. Fakat akut santral sinir sistemi hasarlarından sonra S100 β aktivitesi, diğer durumlarda bulunduğu değerlerden, belirgin olarak daha yüksek olarak ölçülür (271,272).

S100 β 'nin komplike nöroglial etkileşimleri modüle ettiği düşünülmektedir. Nöronal hücre ölümünün indüksiyonunda ve reaktif sinaptogenez ve plastisite oluşumunda etkisi gösterilmiştir. S100 β sinir sistemi dışında da birçok dokuda hem fizyolojik hem de patolojik durumlarda bulunabilmektedir (166,167,273,274).

İnme ve travma sonrası beyin hasarında, KPB eşliğindeki kardiyak ameliyatlarda ve kardiyak arrestten sonra S100 β proteininde gözlenen artışlar bu olaylara spesifik olarak bulunmuştur (275).

Akut inmeden sonra S100 β salınımı ile ilgili yapılan çalışmalarda bu proteinin beyindeki enfarkt alanı boyutu, klinik durum ve fonksiyonel sonuç ile ilişkisi gösterilmiştir (275,276). İnmeli hastalarda kanda S100 proteininin arttığını gösteren ilk araştırma Perrson ve arkadaşları tarafından yapılmıştır.(277). Kim ve arkadaşları 24.saat, 3. ve 7.günde seri serum ve BOS S100 proteini ölçümünü yaptıkları çalışmada, geniş enfarktı veya intraserebral kanaması olan hastalarda S100 proteinini yüksek tespit etmişlerdir. Enfarktı olan hastalarda 3. günde, intraserebral kanaması olan hastalarda ise 24.saatten sonra S 100 protein için tavan değerler gözlenmiştir (278).

Abraha ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada S100 protein konsantrasyonları, iskemik veya hemorajik inmeli hastalarda kontrol grubuna oranla yüksek bulunmuştur. (173). Weglewski ve arkadaşları, yaptıkları çalışmada iskemik inme hastalarında en yüksek protein S100 β değerlerine SVO sonrası 3. gün, hemorajik inme hastalarında ise SVO sonrası 1. gün ulaşıldığını tespit etmişlerdir (174).

Delgado ve arkadaşları, 78 akut spontan intraserebral kanama hastasının ilk yatışta alınan plazma örneklerindeki ortalama S100 β seviyelerinin sağlıklı kontrol grubuna oranla yüksek olduğunu tespit etmişlerdir (175).

KPB sonrası nörolojik komplikasyonlarla serum S100 β seviyeleri arasındaki ilişkiyi araştıran birçok yayın bulunmaktadır (11,14,17,19). Westaby ve arkadaşları S100 β konsantrasyonları ile yaş, aort klemp süreleri ve KPB süreleri arasında korelasyon olduğunu göstermiştir (279). Grocott ve arkadaşları ise S100 β piki ile KPB sonrası TKD ile saptanan intraoperatif mikroemboliler arasındaki korelasyonu göstermiştir (280). Taggart ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada arter hattında filtre kullanıldığında anormal S100 β yükselişi olan hasta sayısında azalma olduğu gözlenmiştir (281). Ishida ve arkadaşlarının kan koruma sistemleri kullanarak yaptığı çalışmada ise S100 β değerlerinin nörolojik olaylarla ilişkisini göstermek için kontaminasyonların en aza indirilmesi gerekliliğinden bahsedilmiştir (14). İriz ve arkadaşlarının HES solusyonu ile kristalloid prime solusyonlarının nörokognitif fonksiyonlar üzerine etkisini araştırdıkları çalışmada, postoperatif kooperasyon - oryantasyon bozukluğu, konfüzyon ve ajitasyon gözlenen hastalarda postoperatif 24. saat S100 β değerlerinin belirgin olarak yüksek olduğu bulunmuştur. (282).

Herrmann ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada S100 β ve NSE değerlerinin ve serum kinetiklerinin postoperatif nöropsikolojik ve nöropsikiyatrik komplikasyonların erken tanısında yüksek hassas değere sahip olduğunu bildirilmiştir. Bu çalışmada deliryum gözlenen hastalarda posoperatif 3. günde S100 β değerlerinin hala yüksek olduğu gözlenmiştir. Aynı zamanda bu testler sayesinde altta yatan nörolojik bozukluğun tipi hakkında da bilgi sahibi olunabileceğinden bahsedilmiştir. Yine bu çalışmada kapak hastalarındaki NSE değerlerinde koroner hastalarındaki NSE değerlerine oranla, S100 β değerlerinde görülmeyen, anlamlı bir yükseklik bulunmuştur (16).

Bizim çalışmamızda pulsatil ve non-pulsatil perfüzyon arasındaki istatistiksel olarak en önemli fark S100 β değerlerinde gözlendi. Anestezi sonrası ortalama olarak 23.99 pg/ml hesaplanan S100 β değerleri non-pulsatil pompanın 10. dakikasında istatistiksel olarak artış göstererek 90.22 pg/ml ortalamaya yükseldi. Pulsatil pompanın sonunda ise pompa süresi ve aort klemp süresi daha uzamış olmasına rağmen S100 β değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş gözlendi ve ortalamalar 67.97 pg/ml olarak hesaplandı.. Pompa çıkışından sonra ise yine istatistiksel olarak anlamlı bir yükseliş gözlendi ve ortalama 150.49 pg/ml olarak hesaplandı.

Özellikle pompa çıkış S100 β değerleri ile aort klemp süresi ve perfüzyon süresi arsında güçlü korelasyon saptandı. Hasta sayısının yetersiz olması sebebiyle nörolojik komplikasyonlar ile S100 β değerleri arasında korelasyon araştırılamadı.

Bizim çalışmamızda non-pulsatil ve pulsatil pompa sırasındaki ortalama arter kan basınçları ve serum hemoglobin konsantrasyonları arasında bir fark olmamasına rağmen, S100 β ortalamalarının pulsatil perfüzyon sırasında istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük gözlenmesinin önemli olduğunu düşünüyoruz. Daha önceki bazı çalışmalarda S100 β değerlerinin, pompa aspiratörü ve ekstrakranial proteinler sebebiyle yüksek çıktığı iddaa edilmiştir (21). Oysaki bizim çalışmamızda pulsatil pompa sırasında gözlenen bu düşüşün kontaminasyon ile açıklanması zordur. Çünkü bizim hastalarımızdan alınan kanlar kontaminasyonun en az olduğu juguler venöz bulb kateterinden alınmıştır ve çalışma hastalarında pompa aspiratörü çok az kullanılmıştır.

Adrenomedullin, sistemik kan basıncını etkilemeden serebral sistemdeki arteriollerde vazodilatasyon yaparak, otonöregülasyon sistemi üzerinde etki gösteren 6000 dalton büyüklüğünde bir peptittir (200,209,210). ADM'nin serebral endotel hücrelerdeki üretimi diğer endotel hücrelere göre daha fazladır ve serebral sirkülasyondaki konsantrasyonu istirahat sırasında sistemik dolaşımda olan konsantrasyonuna oranla daha yüksektir (220). Kis ve arkadaşlarına göre ADM serebral transendotel elektriksel rezistansı artırır, endotel permeabilitesini azaltır ve endotel hücrelerde cAMP artışına yol açarak kan-beyin-bariyerinin regülasyonunda rol oynar (283).

Doğan ve arkadaşları ise spontan hipertansif ratlarda MCA oklüzyonu sonrası ADM infüzyonu (1µg/kg/dk) ile bölgesel kan akımı artışını göstererek ADM'nin kollateral sirkülasyonun artırarak iskemik beyin hasarından koruyucu rol oynadığı yorumunu yapmışlardır (284). Wang ve arkadaşları tarafından ratlarda yapılan bir çalışmada MCA oklüzyonundan 3 saat sonra ADM düzeylerinin arttığı ve 15 gün yüksek seviyede kaldığı gösterilmiştir. (269).

Serrano ve arkadaşlarına göre dışarıdan direkt verilmesiyle kan damarlarındaki reseptörlerine bağlanır, vazodilatasyon oluşur, perfüzyon artar ve sonuçta hasar artar. Buna karşın internal üretimi kesin bilinmeyen mekanizma ile apoptoz inhibisyonuna yol açar ve iyi bir prognoza sahiptir (270).

Konjenital kalp hastalığı olan 50 bebekte, KPB sonrası 2 yıllık bir süre ile nörolojik komplikasyonların gözlemlendiği bir çalışmada, by-pass bitiminde ve cerrahi sonrası daha düşük ADM seviyesi ve daha yüksek orta serebral arter doppler pulsatilite indeksi olan hastalarda nörolojik sekellerin daha çok olduğu gözlenmiştir (13). KPB sırasında ADM ölçümünün serebral dolaşımda meydana gelebilecek sıkıntıların gözlenmesi için faydalı olduğu düşünülmektedir (13).

Bizim çalışmamızdaki ADM serum ortalama değerleri anestezi sonrası 665.99 pg/ml hesaplanırken, non-pulsatil pompanın 10. dakikasında istatistiksel olarak fark oluşturmayacak şekilde 652.06 pg/ml ortalama değerlerine düştü. ADM ortalamaları non-pulsatil pompadan sonra pulsatil pompa sırasında ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterecek şekilde 778.78 pg/ml ortalama değerlerine yükseldi. Bu yükseliş pompa çıkışında da istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde devam etti ve ortalama ADM değerleri 844.44 pg/ml olarak hesaplandı.

Bizim çalışmamızda ADM ortalamaları ile aort klemp ve perfüzyon süreleri arasında korelasyon gözlenmedi. Non-pulsatil pompaya oranla pulsatil pompa sırasında istatistiksel olarak anlamlı bu yükseliş pulsatil pompanın nörolojik komplikasyonlar üzerindeki olumlu etkilerinden biri olarak yorumlanabilir.

KPB sonrası postoperatif nörolojik disfonksiyonda, SKA ve serebral otoregülasyon değişikliklerinin öneminden birçok kitapta bahsedilmektedir (1,24). Serebral otoregülasyonun normotermideki alt sınırının, ortalama arter basıncı 55-60 mmHg değerinin altına düştüğünde aşıldığı söylenmektedir (24,25). KPB sırasında ortalama arter basıncı bu sınıra çok yakın olmasına rağmen çoğu yayında ve klasik kitaplarda bahsedildiği gibi hipotermi beyin üzerinde koruyucu etki göstermektedir (24). Hipoterminin KPB'deki koruyucu etkileri iki faktöre bağlanmıştır. Bunlardan birincisi metabolizma hızının sıcaklık ile olan direkt ilişkisidir. Hipotermi ile metabolizma hızındaki düşüş uygunsuz oksijen verimine karşı serebral tolerans oluşmasını sağlar. İkinci, faktör ise iskemik nöronal hücrelerden glutamat ve diğer eksitator madde salınımlarının hipotermi ile artmasıdır (156).

Shaaban Ali ve arkadaşlarının yazdığı bir derlemede KPB sıcaklığının beyin fonksiyonlarına etkisinden bahsedilmiştir. Beynin en iyi perfüze olan organlardan biri olduğu için KPB'deki ısınma ve soğuma dönemlerinden diğer organlara göre daha çabuk etkilendiğini için bypass sıcaklığındaki hafif artışların dahi belirgin beyin hasarı yapabileceği yorumunu yapmışlardır (156).

Kety-Schmidt tekniği dışında invaziv SKA ölçümü, arteriyel ve juguler bulb venöz oksijen saturasyon farkından global olarak yapılabilir. Non-invaziv ve rejyonel olarak SKA ölçümü ise NIRS ile yapılabilir. NIRS ve TKD, SKA ölçümü için yatak başında yapılabilen tetkiklerdir.

Hipotermik ve normotermik KPB arasında beyin oksijenasyon farkları araştıran bir çalışmada SKA ölçüm metodlarından sürekli juguler venöz bulb oksimetre ölçümü ile NIRS kullanılmıştır. Araştırmacılar SjVO₂ için % 50'nin altındaki düşüşler olarak kabul edilen serebral desaturasyon sürelerinin uzunluğunun nörolojik komplikasyonlar üzerindeki öneminden bahsetmişlerdir. NIRS ölçümleri ile SjVO₂ değerleri arasında hipotermik grupta belirgin korelasyon saptamışlardır. Araştırmacılar bu çalışmanın sonucu olarak NIRS ile serebral RO₂ ölçümlerinde yeterince sensitif sonuçlar elde edilebildiğini belirtmişlerdir (229).

Jugular bulb oksimetrisi 1994 yılında Cook ve arkadaşları tarafından KPB sırasında sıcak ve soğuk kardiyopleji arasındaki farkı araştırmak amacıyla kullanılmış invaziv bir SKA ölçme yöntemidir (142). Juguler ven oksijen saturasyonu için normal değerler alt limit % 45, üst limit ise % 70 olarak bildirilmiştir (285,286).

Bizim çalışmamızda SjVO₂ ortalamaları anestezi sonrası %64.48, non-pulsatil pompa sırasında % 71.52, pulsatil pompa sırasında %66.77 ve pompa çıkışında % 68.28 olarak hesaplandı. Zamanlar arasında SjVO₂ ortalamaları açısından istatistiksel bir fark gözlenmedi. 3 hastada anesteziyi takip eden 10. dakika ölçümlerinde SjVO₂ % 50'nin altında kaydedildi. Serebral desaturasyon gösteren bu hastalardan ikisinde postoperatif nörokognitif disfonksiyon gözlendi ancak bu ilişki istatistiksel olarak gösterilemedi. Diabetik ve nondiabetik hastalar arasında tüm zamanlar içerisinde SjVO₂ açısından farklılık saptanmadı.

Bu çalışmamızda kullandığımız NIRS cihazı (Niroxcope 401, Biophotonics Lab,İstanbul) ile 2 dalga boyu kullanarak parietofrontal bölgedeki HbO₂ ve Hb(H) konsantrasyon değişikliklerini kaydettik. Bazal değerler 0 kabul edildi ve bazal değere göre mikromolar düzeydeki değişiklikler 10 msn aralıklarla sürekli olarak kaydedildi. Non-pulsatil pompa ve pulsatil pompa içindeki ortalamalar da öncelikle başlangıç, orta ve bitiş olarak 3'e ayrıldı. Non-pulsatil pompa ve pulsatil pompa arasındaki farklar bu değerlerin ortalamaları üzerinden hesaplandı. Kayıt almamız sırasında elektrokoterizasyonun yaydığı yüksek ışık sebebiyle zaman zaman kesintiler oluştu ancak pompa sırasındaki ölçümlerde koter kullanılmadığı için kesinti gözlenmedi. Teknik olarak mümkün olmadığı için sitokrom oksidaz aa₃ (CtO₂) ve doku oksijenasyon indekslerini (TOI) ise hesaplayamadık.

Anestezi öncesi fNIRS-HbO₂ ortalamaları, anestezi sonrasında istatistiksel olmayan hafif bir yükselme gösterdi ancak entübasyon sonrası fNIRS-HbO₂ değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı artış gözlendi. Pompaya girdikten sonra düşmeye başlayan fNIRS-HbO₂ ortalamalarındaki bu düşüş pulsatil pompanın ilk 3 dakikasına kadar devam etti, pulsatil pompa döneminin ortasında hafif bir yükselme gösterdi ve sonuna doğru tekrar düşüşe geçti. 2. nonpulsatil pompanın ilk 5 dakikası fNIRS-HbO₂ değerlerinin entübasyon öncesi dönemdeki değerlere en yakın olduğu zaman aralığı oldu.

İstatiksel olarak bakıldığında entübasyondan sonraki ortalama yaklaşık 10µm/lt olan fNIRS-HbO₂ değişiminden sonra ilk istatiksel fark entübasyon-kanülasyon arası dönemle pulsatil dönem arasında görüldü. 2. non-pulsatil dönemdeki fNIRS -HbO₂ değişimi ile entübasyon – kanülasyon arası ve pompa çıkış – dekanülasyon arası fNIRS-HbO₂ değişimleri arasında istatiksel farklar bulundu. Yine pompa çıkış – dekanülasyon fNIRS-HbO₂ değişimleri ile anestezi öncesi dönem, pulsatil dönem ve sonrasındaki 2. non-pulsatil dönem fNIRS-HbO₂ değişimleri arasında da istatiksel farklar bulundu. Non-pulsatil pompa sırasında ve pompa sırasında ise istatiksel bir fark gözlenmedi. Bu değişiklikler pre-bypass ve post-by-pass dönemler ile KPB arasındaki RSO₂ değerleri arasındaki belirgin farka işaret etmektedir.

Bizim çalışmamızda en önemli değişikliklerin hastanın entübe edilmesinden sonra mekanik ventilasyona geçilmesi ve aort klemp kalkması ve pompadan çıkılması ile olduğu saptandı. Entübasyon sonrası hastaya % 100 oksijen solutulması ile maske ile solutma dönemine göre ciddi bir fNIRS-HbO₂ artışı gözlenmesi beklenen bir sonuçtur. Pompa ile birlikte bu değerlerde başlayan düşüş pompa sonuna kadar devam etmektedir ve pulsatil pompadan sonraki 2. non-pulsatil dönemde neredeyse bazale inmektedir.

Pulsatil dönemden sonra bu düşüşün gözlenmesi pulsatil perfüzyonun aort klemp süresinin artmasına rağmen biraz yavaşlattığı fikrini düşündürebilir. Pompada başlayan bu düşüşün pompa sonrası değerlere yansımaması ve pompa çıkışında gözlenen fNIRS-HbO₂ düzeylerindeki yeniden yükseliş pompanın rejyonel serebral perfüzyon üzerindeki olumsuz etkisini göstermektedir.

Çalışmamızdaki fNIRS-Hb(H) ölçümlerinde ise anestezi öncesi döneme göre, non-pulsatil ve pulsatil pompa sırasındaki değerlerde istatiksel fark gözlemlendi. Anestezi öncesi dönemden kanülasyona kadar belirgin bir değişiklik göstermeyen fNIRS-Hb(H) değerleri, bu süreden sonra istatiksel olarak değişim göstererek pompa çıkışına kadar benzer seviyede seyretti. Pompa çıkışından sonra ise tekrar istatiksel bir değişim gösterdi. Perfüzyon şekilleri açısından ise istatiksel bir fark gözlenmedi. Sadece NIRS kullanılarak yapılan bizim çalışmamıza benzer bir çalışmada pulsatilitenin serebral oksijenasyonu değiştirmedığı iddia edilmiştir (107). Bu çalışmada bizim çalışmamızdan farklı olarak CtO₂ düzeylerine de bakılmıştır.

Bu çalışmada yine bizim çalışmamızla aynı model roller pompa ve aynı pH takip rejimlerine ek olarak benzer hipotermi uygulanmıştır. Hemodilüsyon için hazırlanan prime miktarı bu çalışmada bizimkinden 500ml daha fazladır. Pulsatilité hızı 60 bpm ve 15 mmHg amplitüt oluşturacak şekilde bazal akım % 40 olarak ayarlanmıştır ve ortalama kan basıncı KPB sırasında 67-71 mmHg aralığında tutulmuştur. Bu çalışmadaki ortalama perfüzyon süresini 109 ± 33 dakika, aort klemp süresini 65 ± 33 dakika olarak hesaplanmıştır. Bu çalışmada bizim çalışmamızdan farklı olarak ilk 14 dakika pulsatil akım uygulandıktan sonra non-pulsatil akıma geçilmiş ve 10 dakika non-pulsatil akım uygulandıktan sonra tekrar pulsatil perfüzyon yapılmıştır. Yine bu çalışmada NIRS sistemi olarak 775, 825, 850 ve 904 nm dalga boylarında 4 lazer ışık kaynağı olan NIRO 500 kullanılmış ve optik patika uzunluğuna bağlı değişiklikleri düzeltmek için KPB'den 10 dakika önce alete sıfır ayarı yapılmıştır.

Bu çalışmanın sonucunda pompanın 14. dakikasında bakılan CtO_2 , HbO_2 ve $Hb(H)$ değerleri ile bypass öncesi değerler arasında istatistiksel olarak farklar bulunmuştur. Pulsatil ve non-pulsatil dönemler arasında ise bu değerlerden hiçbirinde istatistiksel fark gözlenmemiştir. $Hb(H)$ düzeylerinde pompa başlangıcından sonuna kadar istatistiksel olmayan bir yükseliş gözlenmiştir (107).

Hang ve arkadaşları tarafından yapılan 103 hastalık bir çalışmada elektif kapak cerrahisi sonrası görülen nörokognitif disfonksiyonlar operasyon sırasında yapılan NIRS ölçümleri ile karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada NIRS ölçümü için INVOS 5100 (Somanetics, Troy, MI) kullanılmış ve bazal RSO_2 değerleri arasında istatistiksel fark bulunmuştur. Postoperatif komplikasyon gözlenmeyen 77 hastada ortalama RSO_2 % 67 ± 8 , nörokognitif disfonksiyon gösteren 23 hastada ise % 61 ± 10 olarak bildirilmiştir. Yine bu çalışmada postoperatif nörokognitif disfonksiyon gözlenen hastalarda postoperatif hemoglobin konsantrasyonlarının daha düşük olduğu gözlenmiştir. Bu çalışmada nörokognitif disfonksiyon ile KPB sırasında ölçülen NIRS değerleri arasında korelasyon olmamasını serebral koruma çok iyi yapıldığı için diğer çalışmalara oranla daha az (%23) nörokognitif disfonksiyon gelişmesine bağlamışlardır. Serebral desaturasyonun uzun yoğun bakım yatış süreleri ile ilişkili olduğunu ve NIRS ölçümlerinin operasyonların yanı sıra postoperatif yoğun bakım takibinde de kullanılmasının gerektiğini söylemişlerdir (38).

SjVO₂ ile NIRS arasında karşılaştırmanın yapıldığı bir çalışmada bu iki metodun aslında birbiriyle yer değiştirilebilir nitelikte olmadığı ve farklı sonuçlar çıktığında hangisinin doğru kabul edilebileceğinin tartışmalı olduğundan bahsedilmiştir (40).

Lassnigg ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada serebral intravasküler oksijenasyon durumunu gösteren HbO₂ ve Hb(H) değişim değerleri dışında mitokondriyal oksijenasyonu gösteren CtO₂ değişimlerinin de ölçülebildiği bir NIRS aleti (NIRO 500, Hamamatsu Photonics Corp, Osaka, Japan) kullanılmıştır. Bu çalışmada KPB'daki soğuma dönemini takiben istatistiksel bir HbO₂ değişimi gözlenmiş ancak CtO₂ seviyelerinde ise anlamlı bir değişiklik olmamıştır. Bu değişikliğin arteriyel serum hemoglobin seviyesi ile korele olduğu ve hemodilüsyona bağlı olabileceği söylenmiştir. Yine HbO₂ değerlerinde gözlenen belirgin düşüşe rağmen CtO₂ seviyelerde gözlenen sabit değerlerin serebral enerji dengesindeki korumayı yansıttığı iddaa edilmiştir. Yine bu çalışmada HbO₂ değerleri üzerindeki değişikliğin non-pulsatil akım ve hipotermi sebebiyle serebral dokularda meydana gelen vazokonstüksiyon veya ekstrakranial dokulardaki vazokonstüksiyondan da etkilenmiş olabileceği üzerinde durulmuştur (34).

Alfa stat PH takibinin serebral komplikasyonlardan korunmada önemli olduğu birçok klasik kitapta anlatılmaktadır (1). Alfa stat ve ph stat arasında serebral oksijenasyon farkının araştırıldığı bir hayvan deneyinde serebral kortikal kan akımı ölçümü yapan bir lazer doppler akımölçer (ALF-21F, Advance Company Ltd, Tokyo, Japan) ile NIRS (NIR 6500) kullanılmıştır. Orta derecede hipotermi sırasında alfa stat ile gözlenen daha yüksek serebral oksijen saturasyonları, çok derin hipotermide ise daha iyi oksijenlenme ve daha iyi SKA gözlenen pH-stat lehine sonuçlanmıştır (230).

NIRS ile modifiye ultrafiltrasyonun serebral oksijenasyon üzerine etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada ise sırasıyla pCO₂, ultrafiltrasyon akım hızı, ortalama arteriyel kan basıncı ve hematokritin serebral oksijenasyon üzerindeki bağımsız etkenler olduğu saptanmıştır. Bu çalışmanın sonuçlarının uygun modifiye ultrafiltrasyon akım hızının belirlenmesinde faydası olabileceği belirtilmiştir (233).

Selektif serebral perfüzyonun beyin oksijenasyonu üzerindeki etkinliğini gösteren ve Hb(H)'nin siyanotik hastalarda non-siyanotik kalp hastalarına oranla KPB sırasında daha çok arttığını gösteren NIRS çalışmaları da yapılmıştır (31,238). Yine somatik doku perfüzyonunu gösteren ve transözofagial yoldan kullanılan Visible-light spektroskopi (VLS) ile eş zamanlı olarak RSO₂ ölçümlerinin yapıldığı bir çalışma da yayınlanmıştır (236).

Konjenital kalp cerrahisi sırasında NIRS ile yapılan bir çalışmada kan veya kristalloidle hazırlanan prime solusyonları arasındaki RSO₂ farkı araştırılmıştır. Bu çalışmanın sonucunda kristalloid prime kullanılan grupta kan kullanılan gruba oranla daha fazla saturasyon düşüşü gözlenmiştir. Yine bu çalışmada NIRS tekniğinin çocuklarda daha küçük kafa büyüklüğü ve daha ince kafatası kalınlığı sebebiyle erişkinlere oranla daha duyarlı sonuçlar verebileceğinden bahsedilmiştir (228).

McQuillen ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada NIRO 300 (Hamamatsu Photonics KK, Hamamatsu City, Japan) ve MRI ile kullanılmıştır. Bu çalışmada toplam 62 konjenital kalp hastası yenidoğandan 12'sine, peroperatif ve postoperatif MRI'a ek olarak, NIRS ile TOI hesaplaması yapılmıştır. Bu çalışmada postoperatif nörolojik komplikasyon gelişen hastalarda TOI aortik kros klemp sırasında düşüş göstermiş ve bu düşüklük klemp katlıktan ve pompadan çıkıldıktan sonra da devam etmiştir (238). Yine derin hipotermik sirkulatuar arrest sırasında serebral NIRS ile serebral oksijenasyon değişikliklerini araştırarak gerek insan gerek hayvan çalışmaları yapılmıştır (240,241).

Yoshitani ve arkadaşları tarafından NIRO 100 (Hamamatsu Photonics KK, Hamamatsu City, Japan) ile yapılan bir çalışmada NIRS algoritmasında kullanılan optik patika uzunluğunu sabit olması gerekliliğine rağmen, bu uzunluğun KPB sırasında özellikle akut hemodilüsyona bağlı olarak değişiminden bahsedilmiştir. Bu çalışmada pompaya girildikten sonra 10. dakikada istatistiksel olarak belirgin düşüş gösteren hemoglobin değerleri ile optik patika uzunluğu arasında korelasyon olduğu gösterilmiş ve sonuç olarak optik patika uzunluğunun NIRS-HbO₂ değişimlerinin belirleyicilerinden olduğu söylenmiştir. Bu durumun sebebi olarak prime solüsyonu verildikten sonra kandaki HbO₂ konsantrasyonunun azalması ve ışığın daha fazla yol kat edebilir olması gösterilmiştir (223).

NIRO 500 (Hamamatsu Photonics KK, Hamamatsu City, Japan) ile araştırıldığı bir çalışmada 10 konjenital kalp operasyonu sırasında NIRS ölçümleri alınmış ve beynin optik olarak homojen yapısında olduğundan ancak optik patika uzunluğunun 2 yaşından küçük çocuklarda demiyelinizasyondaki değişiklikler bağlı olarak farklı olduğu için erişkin değerleri kullanılmaması gerekliliğinden bahsedilmiştir (232). Bizim hastalarımızda da KPB başlangıcındaki fNIRS-HbO₂ düzeylerinde gözlenen düşüşler hemodilüsyona bağlı olarak gerçekleşmiş olabilir.

Serebral komplikasyonlar ile NIRS ölçümleri arasında tüm çalışmalarda korelasyon bulunamamasının sebeplerinden biri de, NIRS ile özellikle anterior ve orta serebral arter tarafından beslenen beyin alanlarında ve % 75'i venöz olacak şekilde bölgesel bir ölçüm alınması olabilir (38). Oysaki beyinde gelişen komplikasyonlar özellikle perfüzyonun daha az olduğu ve iskemiye daha hassas olan alanlarda gelişmektedir. Serebral korteksin anterior, medyal ve posterior serebral arterler tarafından oluşturulan sınır bölgesi iskemiye ve hipoperfüzyona en hassas bölgelerdir (24,25).

Polito ve arkadaşlarının yayınladığı bir derlemede pediatrik kalp cerrahisi hastalarında orta serebral artere yapılan transkraniyal dopler ultrasonografi ile uygunsuz kanülasyon ve aortik kros klemp konulmasına bağlı gelişebilecek embolilerin saptanmasında NIRS ve EEG gibi tekniklerle beraber uygulandığında sağlanacak faydalardan bahsedilmektedir (42). Bu derlemede özellikle öğrenme sürecinde operatör bağımlı bir teknik olan TKD sinyallerdeki değişikliklerin komplikasyonları azaltabileceğinden bahsedilmiştir. KPB sırasında TKD ile saptanan velositede pik olmasının hiperemiye bağlı olabileceği ve pompa akımının kontrol edilmesi gerektiği veya gaz embolisine bağlı olabileceği ve sistemin kontrol edilmesi ve havanın çıkarılması gerektiği söylenmiştir. Yine operasyon sırasında herhangi bir zaman aralığında velositede (-) pik görülmesi ise otoregülasyonun kaybolduğunu düşündürür. Bu durum KPB sırasında gelişirse pompa akımı ile metabolizma uyumsuzluğu veya düşük serebral akım olabileceği ve pompa akımı ve aortik kanülün durumunun kontrol edilmesi gerektiğinden bahsedilmiştir. Yine post-KPB dönemde diastolik velositenin serebral ödem sebebiyle olabileceği ve ultrafiltrasyon veya osmotik diürez yapılmasının gerekliliğini gösterebileceğinden bahsedilmiştir (42).

Yine konjenital kalp cerrahisi sonrası yapılan bir çalışmada intravenöz sildenafil infüzyonu ile HbO₂ arttığı Hb(H) değerlerinin ise azaldığı gösterilmiştir (231). Yapılan 4 hastalık bir vaka sunusunda ise, Fallot Tetralojisi olan hastalarda siyanotik nöbetlerin erken tanısında NIRS ile puls oksimetreden daha önce düşüş gözlemlendiği belirtilmiştir (243).

SKA ve RSO₂ ölçümleri için ideal ve non-invaziv bir yöntem olan NIRS teknolojisini kullanan birçok cihaz bulunmaktadır. Bu cihazlarda çoğunlukla uzaysal analiz yapan (spatially resolved) bir metod ile sürekli dalga (CW), zaman ağırlıklı (TD) veya frekans ağırlıklı (FD) modlardan birini kullanan sistemler mevcuttur (37). Bu aletler arasında en bilinenleri INVOS ve NIRO modelleridir. Son yıllarda kullanıma giren ve mutlak oksijen saturasyonu ölçümü yapabilen Fore-sight™ (Absolute Serebral Oksimeter, CAS Medical Systems, Inc.Branford, CT, USA) ile bazal ölçüm gerekmemektedir. Bu cihazda 690, 780, 805 ve 850 nm dalga boylarındaki lazerler ışık kaynağı olarak kullanılmaktadır. Bu cihazla yapılan ölçümlerde kullanılan parametre mutlak serebral doku oksijen saturasyonudur (SctO₂ %) ve güvenli alt limiti yaklaşık % 55 olarak belirlenmiştir (37).

Sonuç olarak KPB pompasının tüm sistemler üzerinde bilinmeyen mekanizmalarla patolojik durumlar oluşturduğu bilinmektedir. Gerek hücre düzeyindeki gerekse fizyolojik düzeydeki ilişkilerin ortaya çıkarılmasıyla bu patolojilerin anlaşılması ve dolayısıyla engellenmesine yönelik yeni teknolojilerin geliştirilmesi mümkün olmuştur. Açık kalp cerrahisi sonrası gözlenen nörolojik hadiseler, hastalık tedavisini ve cerrah başarısını etkilemeye halen devam etmektedir. Son 20 yılda geliştirilen teknolojik gelişmelerle bu oran düşürülmüş gibi gösterilse de halen kabul edilebilir ölçülerde değildir.

Biz bu çalışmamızda güncel teknolojiyi kullanarak KPB'nin dinamikleri arasında değişiklik sağlayan iki alternatif yöntem olan pulsatil ve non-pulsatil perfüzyonu, cihaza ve laboratuara dayalı parametrelerle, nörolojik komplikasyonlar açısından değerlendirmeyi amaçladık. Elde ettiğimiz bulgular pulsatil perfüzyon ile nörolojik komplikasyonlar üzerinde olumlu faydalar sağlanabileceğini göstermiştir. Ancak bu olayın aydınlatılabilmesi için daha geniş perspektifli çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Hammon JW Jr, Edmunds LH Jr. Extracorporeal Circulation: Organ Damage. Cohn LH, Edmunds LH Jr, eds. Cardiac Surgery in the Adult. New York: McGraw-Hill, 2003.p.361-368.
2. Mangano CM, Chow JL, Kanevsky M. Cardiopulmonary bypass and the anesthesiologist. Kaplan JA, ed. Kaplan's Cardiac Anesthesia 5th ed. Philadelphia: Saunders-Elsevier. 2006: p.897.
3. Mavroudis C. To pulse or not to pulse. Ann Thorac Surg 1978; 25:259-271.
4. Taylor KM, Bain WH, Russel M, Brannan JJ, Morton IJ. Peripheral vascular resistance and angiotensin II levels during pulsatile and no-pulsatile cardiopulmonary bypass. Thorax. 1979;34:594-598.
5. Hessel II EA, Edmunds LH Jr. Extracorporeal Circulation: Perfusion Systems. Cohn LH, Edmunds LH Jr, eds. Cardiac Surgery in the Adult. New York: McGraw-Hill, 2003.p.330-331.
6. Hypothermia, circulatory arrest, and cardiopulmonary bypass. In: Kirklin/Barratt-Boyes Cardiac Surgery: morphology, diagnostic criteria, natural history, techniques, results and indications 3rd ed. Kouchoukos et al, Philadelphia, Pa: Elsevier Science, 2003;p.66-130.
7. Küçüker Ş. Pulsatil Perfüzyon. Demirkılıç U,ed. Ekstrakorporeal Dolaşım. Ankara: Eflatun Yayınevi, 2008:s342-349.
8. McKhann GM, Grega MA, Borowicz LM Jr, Baumgartner WA, Selnes OA. Stroke and encephalopathy after cardiac surgery: an update. Stroke 2006;37: 562-71.
9. Eagle KA, Guyton RA, Davidoff R, et al. ACC/AHA guidelines for coronary artery bypass graft surgery: executive summary and recommendations: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to revise the 1991 guidelines for coronary artery bypass graft surgery). Circulation. 1999;100:1464 –1480.
10. Arrowsmith JE, Grocott HP, Reves JG, Newman MF. Central nervous system complications of cardiac surgery. Br J Anaesth. 2000; 84(3): 378 –393.
11. Herrmann M, Ebert AD, Galazky I, Wunderlich MT, Kunz WS, Huth C. Neurobehavioral outcome prediction after cardiac surgery: role of neurobiochemical markers of damage to neuronal and glial brain tissue. Stroke. 2000 Mar;31(3): 645-50.
12. Ramlawi B, Rudolph JL, Mieno S, Khabbaz K, Sodha NR, Boodhwani M, Levkoff SE, Marcantonio ER, Sellke FW. Serologic markers of brain injury and cognitive function after cardiopulmonary bypass. Ann Surg. 2006 Oct;244(4):593-601.
13. Florio P, Abella R, Marinoni E, Di Iorio R, Letizia C, Meli M, de la Torre T, Petraglia F, Cazzaniga A, Giamberti A, Frigiola A, Gazzolo D. Adrenomedullin blood concentrations in infants subjected to cardiopulmonary bypass: correlation with monitoring parameters and prediction of poor neurological outcome. Clin Chem. 2008 Jan;54(1):202-6. Epub 2007 Nov 16.

14. Ishida K, Gohara T, Kawata R, Ohtake K, Morimoto Y, Sakabe T. Are serum S-100 beta proteins and neuron-specific enolase predictors of cerebral damage in cardiovascular surgery? *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2003; 17: 4-9.
15. Rasmussen LS, Christiansen M, Eliassen K, Sander-Jensen K, Moller JT. Biochemical markers for brain damage after cardiac surgery - time profile and correlation with cognitive dysfunction. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002; 46: 547-51.
16. Herrmann M, Ebert AD, Galazky I, Wunderlich MT, Kunz WS, Huth C. Neurobehavioral outcome prediction after cardiac surgery: role of neurobiochemical markers of damage to neuronal and glial brain tissue. *Stroke* 2000; 31: 645-50.
17. Ramlawi B, Rudolph JL, Mieno S, Khabbaz K, Sodha NR, Boodhwani M, et al. Serologic markers of brain injury and cognitive function after cardiopulmonary bypass. *Ann Surg* 2006;244: 593-601.
18. Ozkisacik EA, Altun C, Discigil B, Gürcün U, Boga M, Badak I, Karul A. Does cardiopulmonary bypass change serum neuron-specific enolase levels? *Anadolu Kardiyol Derg* 2007; 7: 411-4.
19. Gao F, Harris DN, Sapsed-Byrne S. Time course of neuron-specific enolase and S-100 protein release during and after coronary artery bypass grafting. *Br J Anaesth* 1999; 82: 266-7.
20. Ramont L, Thoannes H, Volondat A, Chastang F, Millet MC, Maquart FX. Effects of hemolysis and storage condition on neuronspecific enolase (NSE) in cerebrospinal fluid and serum: implications in clinical practice. *Clin Chem Lab Med* 2005; 43: 1215-7.
21. Fazio V, Bhudia SK, Marchi N, Aumayr B, Janigro D. Peripheral detection of S100beta during cardiothoracic surgery: what are we really measuring? *Ann Thorac Surg.* 2004 Jul;78(1):46-52; discussion 52-3.
22. Fujioka S, Sasaki T, Hirata K, Okada K, Takazawa A, Sakahashi H, Toyama A. The relationship between plasma concentration of mature adrenomedullin and jugular venous oxygen saturation during and after cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg.* 2001 Apr;92(4):837-41.
23. Inoue S, Hayashi Y, Ohnishi Y, Kikumoto K, Minamino N, Kangawa K, Matsuo H, Furuya H, Kuro M. Cerebral production of adrenomedullin after hypothermic cardiopulmonary bypass in adult cardiac surgical patients. *Anesth Analg.* 1999 May;88(5):1030-5.
24. Iglesias I, Murkin JM. Central nervous system disfunction after cardiopulmonary bypass. Kaplan JA, ed. *Kaplan's Cardiac Anesthesia* 5th ed. Philadelphia: Saunders-Elsevier. 2006;p.1103-28.
25. Fontanella M, Mascia L. Intracranial pressure and cerebral blood flow autoregulation. *Clinical critical care medicine.* Albert RK, Slutsky A, Ranieri M, Torres A, Takala J. Philadelphia, Pa: Mosby, Inc; 2006;p.383-393.
26. Jöbsis, FF. *Science.* 1977;198:1264-1267.
27. Akin A, Bilensoy D, Emir UE, Gulsoy M, Candansayar S, Bolay H. Cerebrovascular Dynamics in Patients with Migraine: near-infrared spectroscopy study. *Neurosci Lett.* 2006; 400: 86-91.
28. Nollert G, Shin'oka T, Jonas RA. Near-infrared spectrophotometry of the brain in cardiovascular surgery. *Thorac Cardiovasc Surg.* 1998 Jun;46(3): 167-75.

29. Nollert G, Jonas RA, Reichart B. Optimizing cerebral oxygenation during cardiac surgery: a review of experimental and clinical investigations with near infrared spectrophotometry. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2000 Aug;48(4):247-53.
30. Teng Y, Ding H, Gong Q. Non-invasive monitoring of human cerebral oxygen saturation by near infrared spectroscopy: instrumentation, calibration and application in cardiopulmonary bypass. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2005;1:670-3.
31. Murayama H, Tamaki S, Usui A, Ueda Y. Measurement of cerebral-oxygenation status when commencing cardiopulmonary bypass in pediatric open-heart surgery. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2006 Apr;12(2):105-12.
32. Teng Y, Ding H, Gong Q, Jia Z, Huang L. Monitoring cerebral oxygen saturation during cardiopulmonary bypass using near-infrared spectroscopy: the relationships with body temperature and perfusion rate. *J Biomed Opt.* 2006 Mar-Apr;11(2):024016.
33. Abdul-Khaliq H, Schubert S, Troitzsch D, Huebler M, Boettcher W, Baur MO, Lange PE. Dynamic changes in cerebral oxygenation related to deep hypothermia and circulatory arrest evaluated by near-infrared spectroscopy. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2001 Jul;45(6):696-701.
34. Lassnigg A, Hiesmayr M, Keznickl P, Müllner T, Ehrlich M, Grubhofer G. Cerebral oxygenation during cardiopulmonary bypass measured by near-infrared spectroscopy: effects of hemodilution, temperature, and flow. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 1999 Oct;13(5):544-8.
35. Nollert G, Möhnle P, Tassani-Prell P, Uttner I, Borasio GD, Schmoeckel M, Reichart B. Postoperative neuropsychological dysfunction and cerebral oxygenation during cardiac surgery. *Thorac Cardiovasc Surg.* 1995 Oct;43(5):260-4
36. Yoshitani K, Kawaguchi M, Tatsumi K, Kitaguchi K, Furuya H. A comparison of the INVOS 4100 and the NIRO 300 Near-Infrared Spectrophotometers. *Anaesth Analg.* 2002; 94: 586-90.
37. Fischer G. Recent advances in application of cerebral oximetry in adult cardiovascular surgery. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth.* 2008 Mar;12(1):60-9. Epub 2008 Apr
38. Hong SW, Shim JK, Choi YS, Kim DH, Chang BC, Kwak YL. Prediction of cognitive dysfunction and patients' outcome following valvular heart surgery and the role of cerebral oximetry. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2008 Apr;33(4):560-5. Epub 2008 Feb 12.
39. Hayashida M, Kin N, Tomioka T, Orii R, Sekiyama H, Usui H, Chinzei M, Hanaoka K. Cerebral ischaemia during cardiac surgery in children detected by combined monitoring of BIS and near-infrared spectroscopy. *Br J Anaesth.* 2004 May;92(5): 662-9
40. Shaaban Ali M, Harmer M, Vaughan RS, Dunne JA, Latto IP. Spatially resolved spectroscopy (NIRO-300) does not agree with jugular bulb oxygen saturation in patients undergoing warm bypass surgery. *Can J Anaesth.* 2001 May; 48(5): 497-501.

41. Fassiadis N, Zayed H, Rashid H, Gren DW. Invos Cerebral Oximeter compared with the transcranial doppler for monitoring adequacy of cerebral perfusion in patients undergoing carotid endarterectomy. *Int Angiol* 2006;25(4): 401-6.
42. Polito A, Ricci Z, Di Chiara L, Giorni C, Iacoella C, Sanders SP, Picardo S. Cerebral blood flow during cardiopulmonary bypass in pediatric cardiac surgery: the role of transcranial Doppler--a systematic review of the literature. *Cardiovasc Ultrasound*. 2006 Dec 13;4:47. Review.
43. Oki A, Ohtake H, Okada Y, Kawada T, Takaba T. Simultaneous monitoring of somatosensory evoked potentials and regional cerebral oxygen saturation combined with serial measurement of plasma levels of cerebral specific proteins for the early diagnosis of postoperative brain damage in cardiovascular surgery. *J Artif Organs*. 2004; 7: 13–18.
44. Sakamoto T, Duebener LF, Laussen PC, Jonas RA. Cerebral ischemia caused by obstructed superior vena cava cannula is detected by near-infrared spectroscopy. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2004 Jun;18(3):293-303.
45. Türkiye Kalp Raporu 2000, Türk Kardiyoloji Derneği, Yenilik Basımevi, İstanbul 2000,s11-25.
46. Sönmez B ve arkadaşları Koroner arter hastalığının cerrahi tedavisi. Kalp ve Damar Cerrahisi. Duran E, ed. Kalp ve Damar Cerrahisi. Çapa Tıp Kitabevi ve Yay. Hiz. İstanbul, 2004:s1343-1400.
47. Sarıbulbül O. Açık kalp makinası ve ekstrakorporeal dolaşım. Kalp ve Damar Cerrahisi. Duran E, ed. Kalp ve Damar Cerrahisi. Çapa Tıp Kitabevi ve Yay. Hiz. İstanbul, 2004:s1047-1074.
48. Hamel G. Dei Bedeutung des pulses fur den blustrom. *Z Biol NSF* 1889;474-497.
49. Jacobi C. Apparat zur Durchblutung isolirter überlebender organe. *Arch Exptl Pathol Pharmakol*. 1890;26:388-400.
50. A study of the isolated kidney.—the influence of pulse pressure upon renal function. Hooker. *Am J Physiol* 1910; 27: 24-44.
51. Gesell RA. On relation of pulse pressure to renal function. *Am J Physiol* 1913; 32:70.
52. Kohlstaedt LA, Page IH. The liberation of renin by perfusion of kidney following reduction of pulse pressure. *J Exp Med* 1940; 72:201-211.
53. McMaster PD, Parsons RJ. The effect of the pulce on the spread of substances through tissues. *J Exp Med* 1938; 68:377-400.
54. Wesolowski SA, Sauvage LR, Pinc RD. Extracorporeal circulation: the role of the pulse in maintenance of the systemic circulation during heart-lung by-pass. *Surgery*. 1955 Apr;37(4):663-82.
55. Goto M, Kudoh K, Minami S, Nukariya M, Sasaguri S, Watanabe M, Hosoda Y. The Renin-Angiotensin-Aldosterone system and hematologic changes during pulsatile and nonpulsatile cardiopulmonary bypass. *Artif Organs* 1993;17(5):318-322.
56. Taylor KM, Bain WH, Maxted KJ, Hutton MM, McNab WY, Caves PK. Comparative studies of pulsatile and nonpulsatile flow during cardiopulmonary bypass. I. Pulsatile system employed and its hematologic effects. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1978 Apr;75(4):569-73.

57. Wright G, Funnell A. What is pulsatile flow ? *Ann Thorac Surg* 1985; 39: 401-402.
58. Gourlay T, Taylor KM, Russell M, et al. Comparative retrospective study of pulsatile and non-pulsatile flow in 380 consecutive cardiac patients. *Proceeding of the World Congress on Extracorporeal Circulation*, Brighton, England, 1983.
59. Taylor KM, Bain WH, Davidson KG, Turner MA. Comparative clinical study of pulsatile and non-pulsatile perfusion in 350 consecutive patients. *Thorax* 1982; 37:324.
60. Landymore RW, Murphy DA, Kinley CE, et al. Does pulsatile flow influence the incidence of postoperative hypertension? *Ann Thorac Surg* 1979; 28:261-268.
61. Kono M, Orita H, Shimanuki T, et al. A clinical study of cerebral perfusion during pulsatile and non-pulsatile cardiopulmonary bypass. *Nippon Geka Gakkai Zasshi* 1990; 91:1016-1022.
62. Murkin JM, Martzke JS, Buchan AM, et al. A randomized study of the influence of perfusion technique and pH management in 316 patients undergoing coronary artery bypass surgery, I: mortality and cardiovascular morbidity. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 110:340.
63. Wright G. The hydraulic power outputs of the pulsatile and non-pulsatile cardiopulmonary bypass pumps. *Perfusion* 1988; 3:251-262.
64. Shepard RB, Simpson DS, Sharp JF. Energy equivalent pressure. *Arch Surg* 1966; 93:730-740.
65. Kay PH. *Techniques in Extracorporeal Circulation*. Butterworth-Heinemann Ltd. Oxford, 1992.
66. Schwartz LB, Purut CM, O'Donohue MK, et al. Quantitation of vascular outflow by measurement of impedance. *J Vasc Surg* 1991;14:353-363.
67. He X, Ku DN, Moore JE. Simple calculation of the velocity profiles for pulsatile flow in a blood vessel using mathematica. *Ann Biomed Eng* 1993;21:45-9.
68. Wong PKC, Johnston KW, Ethier CR, et al. Computer simulation of blood flow patterns in arteries of various geometries. *J Vasc Surg* 1991;14:658-667.
69. Lou Z, Yang WJ, Stein PD. Errors in the estimation of arterial wall shear rates that result from curve fitting of velocity profiles. *J Biomechanics*. 1993;Vol26,No.4/5:383-390.
70. Shehada REN, Cobbald RSC, Johnson KW, Aarnink R. Three-dimensional display of calculated velocity profiles for physiological flow waveforms. *J Vasc Surg* 1993;17:656-660.
71. Schwartz LB, Purut CM, Craig DM, et al. Computer-assisted modeling of blood-flow: Theoretical evidence for the existence of optimal flow wave patterns. *Comput Biol Med* 1993;Vol.23,No.2:83-93.
72. Jacobs LA, Klopp EH, Seamone W, et al. Improved organ function during cardiac bypass with a roller pump modified to deliver pulsatile flow. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1969;58:703-712.
73. Dunn J, Kirsch MM, Harness J, et al. Hemodynamic, metabolic and hematologic effect of pulsatile cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1974;68:138-147.

74. Steed D, Follette D, Foglia R. Effects of pulsatile and non-pulsatile flow on subendocardial perfusion during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1978;26:133-141.
75. Shepard RB, Kirklin JW. Relation of pulsatile flow to oxygen consumption and other variables during cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1969; 58:694-702.
76. Ogata T, Ida Y, Takeda J, et al. A comparative study of the effectiveness of pulsatile and nonpulsatile blood flow in extracorporeal circulation. *Arch JPN Chir* 1960;29:59-65.
77. Prior FGR, Moorcroft V, Gourlay T, et al. Further testing of pulse reverse osmosis. A new theory of the maintenance and control of blood pressure. *Int J Artif Organs* 1995; 18:469-473.
78. Prior FGR, Moorcroft V, Gourlay T, et al. The therapeutic significance of pulse reverse osmosis. *Int J Artif Organs* 1996;19:487-492.
79. Hornick P, Taylor K. Pulsatile and nonpulsatile perfusion: the continuing controversy. *Cardiothorac Vasc Anesth*. 1997 May;11(3):310-5.
80. Frater RW, Wakayama S, Oka Y, Becker RM, Desai P, Oyama T, Blaufox MD. Pulsatile cardiopulmonary bypass: failure to influence hemodynamics or hormones. *Circulation*. 1980 Aug;62(2 Pt 2):119-25
81. Louagie YA, Gonzalez M, Collard E, et al. Does flow character of cardiopulmonary bypass make a difference? *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992;104:1628-1638.
82. Taylor KM, Bain WH, Morton JJ. The role of angiotensin II in the development of peripheral vasoconstriction during open heart surgery. *Am Heart J* 1980; 100:935-937.
83. Shepard RB, Kirklin JW. Relation of pulsatile flow to oxygen consumption and other variables during cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1969 Nov;58(5):694-702
84. Mandelbaum I, Burns WH. Pulsatile and nonpulsatile blood flow. *JAMA*. 1965; 191(8): 121-124.
85. Matsuda H, Sasako Y, Nakano S, Shirakura R, Ohtani M, Kaneko M, Ohtake S, Kawashima Y. Determination of optimal perfusion flow rate for deep hypothermic cardiopulmonary bypass in the adult based on distributions of blood flow and oxygen consumption. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 103: 541-548.
86. Nose Y. Nonpulsatile mode of blood flow required for cardiopulmonary bypass and total body perfusion. *Artif Organs* 1993;17(2):92-102.
87. Angell James JE, Daly Mde B. Effects of graded pulsatile pressure on the reflex vasomotor responses elicited by changes of mean pressure in the perfused carotid sinus-aortic arch regions of the dog. *J Physiol*. 1971 Apr;214(1):51-64.
88. Minami K, Vyska K, Körfer R. Role of carotid sinus in response of integrated venous system to pulsatile and nonpulsatile perfusion. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992;104:1639-46.
89. Minami K, Körfer R Vyska K, Kleesiek K, Knobi H, Korfer R. Effects of pulsatile perfusion on plasma catecholamine levels and hemodynamics during and after cardiac operations with cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990; 99:82-91.

90. Minami K (Reply to the editor) *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;107:646.
91. Alston RP, Murray L, McLaren AD. Changes in hemodynamic variables during hypothermic cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990; 100:134-144.
92. Taylor KM. Pulsatile Perfusion. In: Taylor KM, ed. *Cardiopulmonary bypass-principles and management*. London: Chapman & Hall Medical, 1986:85-114.
93. Wrigt G. Hemodynamic analysis could resolve the pulsatile blood flow controversy. *Ann Thorac Surg* 1994;58(4):1199-204.
94. Boucher JK, Rudy LW, Edmunds LH. Organ blood flow during cardiopulmonary bypass. *J Appl Physiol* 1974;36(1):86-90.
95. Watanabe T, Miura M, Orita H, Kobayasi M, Washio M. Brain tissue pH, oxygen tension, and carbon dioxide tension in profoundly hypothermic cardiopulmonary bypass. Pulsatile assistance for circulatory arrest, low-flow perfusion, and moderate-flow perfusion. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1990 Aug;100(2):274-80.
96. Waaben J, Andersen K, Husum B. Pulsatile flow during cardiopulmonary bypass. Evaluation of a new pulsatile pump. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg*. 1985;19(2):149-53.
97. Levine FH, Philbin DM, Kono K, Coggins CH, Emerson CW, Austen WG, Buckley MJ. Plasma vasopressin levels and urinary sodium excretion during cardiopulmonary bypass with and without pulsatile flow. *Ann Thorac Surg*. 1981 Jul;32(1):63-7.
98. Taylor KM, Wright GS, Bain WH, Caves PK, Beastall GS. Comparative studies of pulsatile and nonpulsatile flow during cardiopulmonary bypass. III. Response of anterior pituitary gland to thyrotropin-releasing hormone. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1978 Apr;75(4):579-84.
99. Buket S, Alayunt A, Ozbaran M, Hamulu A, Discigil B, Cetindag B, Ozkilic H, Balkan Z, Bilkay O, Durmaz I. Effect of pulsatile flow during cardiopulmonary bypass on thyroid hormone metabolism. *Ann Thorac Surg*. 1994 Jul;58(1):93-6.
100. N Nagaoka H, Innami R, Watanabe M, Satoh M, Murayama F, Funakoshi N. Preservation of pancreatic beta cell function with pulsatile cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg*. 1989 Dec;48(6):798-802.
101. del Castillo CF, Harringer W, Warshaw AL, et al. Risk factors of pancreatic cellular injury after cardiopulmonary bypass. *N Eng J Med* 1991; 325: 382-7.
102. Halley Mm, Reemtsma K, Creech O Jr. Cerebral blood flow, metabolism, and brain volume in extracorporeal circulation. *J Thorac Surg*. 1958 Oct;36(4):506-518.
103. Matsumoto T, Wolferth CC, Jr, Perlman MH. Effects of pulsatile and non-pulsatile perfusion upon cerebral and conjunctival microcirculation in dogs. *Am Surg*. 1971 Feb;37(2):61-64.
104. Soeda M. Antegrade selective cerebral perfusion combined with deep hypothermic circulatory arrest on cerebral circulation: comparison between pulsatile and nonpulsatile blood flows. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2007 Apr;13(2):93-101

105. Taylor KM, Wright GS, Bremner WF, Bain WH, Caves PK, Beastall GH. Anterior pituitary response to thyrotrophin-releasing hormone during open-heart surgery. *Cardiovasc Res.* 1978 Feb;12(2):114-9
106. Kusch B, Vogt S, Sirat AS, Helwig-Rohlig A, Kasseckert S, Moosdorf R. Serum S-100beta protein release in coronary artery bypass grafting: laminar versus pulsatile flow. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2001 Jun;49(3):179-83.
107. Grubhofer G, Mares P, Rajek A, Müllner T, Haisjackl M, Dworschak M, Lassnigg A. Pulsatility does not change cerebral oxygenation during cardiopulmonary bypass. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2000 May; 44(5):586-91.
108. Watanabe T, Washio M. Pulsatile low-flow perfusion for enhanced cerebral protection. *Ann Thorac Surg.* 1993 Dec;56(6):1478-81.
109. Mori A. Retrograde cerebral perfusion using pulsatile flow under conditions of profound hypothermia. *Ann Thorac Surg.* 1993 Dec;56(6):1497-8.
110. Onoe M, Mori A, Watarida S, Sugita T, Shiraishi S, Nojima T, Nakajima Y, Tabata R, Matsuno S. The effect of pulsatile perfusion on cerebral blood flow during profound hypothermia with total circulatory arrest. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1994 Jul;108(1):119-25.
111. Sadahiro M, Haneda K, Mohri H. Experimental study of cerebral autoregulation during cardiopulmonary bypass with or without pulsatile perfusion. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1994 Sep;108(3):446-54.
112. Undar A, Masai T, Beyer EA, Goddard-Finegold J, McGarry MC, Fraser CD Jr. Pulsatile Pediatric Physiologic Pulsatile Pump Enhances Cerebral And Renal Blood Flow During and After Cardiopulmonary Bypass. *Artif Organs* 2002; 26 (11): 919-923.
113. German JC, Chalmers GS, Hirai J, Mukherjee ND, Wakabayashi A, Connolly JE. Comparison of nonpulsatile and pulsatile extracorporeal circulation on renal tissue perfusion. *Chest.* 1972 Jan;61(1):65-9.
114. Many M, Soroff HS, Birtwell WC, Wise HM, Deterling RA Jr. The physiologic role of pulsatile and nonpulsatile blood flow. 3. Effects of unilateral renal artery depulsation. *Arch Surg.* 1968 Dec;97(6):917-23.
115. Matsuda H, Hirose H, Nakano S, Shirakura R, Ohtani M, Kaneko M, Koh Y, Nomura F, Kawashima Y. Results of open heart surgery in patients with impaired renal function as creatinine clearance below 30 ml/min. The effects of pulsatile perfusion. *J Cardiovasc Surg (Torino).* 1986 Sep-Oct;27(5):595-9.
116. Sakaki M, Taenaka Y, Tatsumi E, Nakatani T, Takano H. Influences of nonpulsatile pulmonary flow on pulmonary function. Evaluation in a chronic animal model. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1994 Sep;108(3):495-502.
117. Saito O, Lamm WJ, Hildebrandt J, Albert RK. Pulsatile and nonpulsatile pressure-flow relationships in zone 3 excised rabbit lungs. *J Appl Physiol.* 1994 Jan;76(1):370-9.
118. Huddy SP, Joyce WP, Pepper JR. Gastrointestinal complications in 4473 patients who underwent cardiopulmonary bypass surgery. *Br J Surg.* 1991 Mar;78(3):293-6.
119. Pappas G, Winter SD, Kopriva CJ, Steele PP. Improvement of myocardial and other vital organ functions and metabolism with a simple method of pulsatile flow (IABP) during clinical cardiopulmonary bypass. *Surgery.* 1975 Jan;77(1):34-44.

120. Wright G. The hydraulic power outputs of the pulsatile and non-pulsatile cardiopulmonary bypass pumps. *Perfusion* 1988;3:251-262.
121. Karichev ZR, Muler AL, Vishnevsky ME. Spontaneous gas bubbling in microporous oxygenators. *Artif Organs*. 1999 Oct;23(10):904-9.
122. Murkin JM, Farrar JK, Tweed WA, McKenzie FN, Guiraudon G Cerebral autoregulation and flow/metabolism coupling during cardiopulmonary bypass: the influence of PaCO₂.. *Anesth Analg*. 1987 Sep;66(9):825-32.
123. Fontanella M, Mascia L. Intracranial pressure and cerebral blood flow autoregulation. *Clinical critical care medicine*. Albert RK, Slutsky A, Ranieri M, Torres A, Takala J. Philadelphia, Pa: Mosby, Inc; 2006:p.383-393.
124. Tuman KJ, McCarthy RJ, Najafi H, Ivankovich AD. Differential effects of advanced age on neurologic and cardiac risks of coronary artery operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 104: 1510-1517.
125. Stamou SC, Hill PC, Dangas G, Pfister AJ. Stroke after coronary artery bypass: incidence, predictors and clinical outcome. *Stroke* 2001;30:1508-1513
126. Bokesch PM. Brain injury and brain protection. In Estafanous Fg, Barash PG, Reves JG. *Cardiac Anesthesia: Principles and Clinical Practice*, 2 th edition, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001:p465-475.
127. Cook DJ. Neurologic effects. In: Gravlee GP, Davis RF, Kurusz M, Utley JR, editors. *Cardiopulmonary bypass - principles and practice*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000: 403-31.
128. McKhann GM, Grega MA, Borowicz LM Jr, Baumgartner WA, Selnes OA. Stroke and encephalopathy after cardiac surgery: an update. *Stroke* 2006;37: 562-71.
129. Arrowsmith JE, Grocott HP, Reves JG, et al. Central nervous system complications of cardiac surgery. *Br J Anaesth*. 2000; 84: 378 –393.
130. Gardner TJ, Horneffer PJ, Manolio TA, et al. Stroke following coronary artery bypass grafting: a ten-year study. *Ann Thorac Surg* 1985;40(6):574-581.
131. Gill R, Murkin JM. Neuropsychologic dysfunction after cardiac surgery: what is the problem ? *J Cardiothorac Vas Anesth* 1996;19: 91-98.
132. Acinapura AJ, Rose DM, Cunningham JN, Jacobowitz IJ, Kramer MD, Zisbrod Z. Coronary artery bypass in septuagenarians. Analysis of mortality and morbidity. *Circulation*. 1988 Sep;78(3 Pt 2):I179-84.
133. Shaw PJ, Bates D, Cartlidge NE, French JM, Heaviside D, Julian DG, Shaw DA. An analysis of factors predisposing to neurological injury in patients undergoing coronary bypass operations. *Q J Med*. 1989 Jul;72(267):633-46.
134. Keçelgil HT. Erişkin Kalp Cerrahisi Sonrası Yoğun Bakım. In: Duran E, ed. *Kalp ve Damar Cerrahisi. Çapa Tıp Kitabevi ve Yay. Hiz. İstanbul*, 2004:1133-1149.
135. Doğanç S. Organ Hasarı. Demirkılıç U,ed. *Ekstrakorporeal Dolaşım*. Ankara: Eflatun Yayınevi, 2008:s133-145.
136. Shaw PJ, Bates D, Cartlidge NE, Heaviside D, Julian DG, Shaw DA. Early neurological complications of coronary artery bypass surgery. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1985 Nov 16;291(6506):1384-7.

137. Breuer AC, Furlan AJ, Hanson MR, Lederman RJ, Loop FD, Cosgrove DM, Ghattas MA, Estafanous FG. Neurologic complications of open heart surgery. Computer-assisted analysis of 531 patients. *Cleve Clin Q*. 1981 Spring;48(1):205-6.
138. Murkin JM. Etiology and incidence of brain dysfunction after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 1999;3(4 suppl 1):12-17; discussion 36-37.
139. Ahonen J, Salmenperä M. Brain injury after adult cardiac surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004;48: 4-19.
140. Postoperative Care. In: Kirklin/Barratt-Boyes Cardiac Surgery: morphology, diagnostic criteria, natural history, techniques, results and indications 3rd ed. Kouchoukos et al, Philadelphia, Pa: Elsevier Science, 2003:p.195-253.
141. Roach GW, Kanchuger M, Mangano . Adverse cerebral outcome after coronary bypass surgery. Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group and the Ischemia Research and Education Foundation Investigators. *N Engl J Med* 1996 ; 335: 1855-63.
142. Cook DJ, Oliver WC Jr, Orszulak TA, Daly RC. A prospective, randomized comparison of cerebral venous oxygen saturation during normothermic and hypothermic cardiopulmonary bypass. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 1994; 107: 1020-9.
143. Okano N, Owada R, Fujita N, Kadoi Y, Saito S, Goto F. Cerebral oxygenation is better during mild hypothermic than normothermic cardiopulmonary bypass. *Canadian Journal of Anesthesia* 2000; 47: 131-6.
144. Croughwell ND, Newman MF, Blumenthal JA, et al. Jugular bulb saturation and cognitive dysfunction after cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1994;58:1702-8.
145. Amory D, Benni MS, Chen MS, et al. Reduction of cerebral oxygen saturation during rewarming from hypothermic cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg* 1995;80:SCA 1-SCA141.
146. Andrews PJD, Colquhoun AD. Detection of cerebral hypoperfusion during cardiopulmonary bypass. *Anaesthesia* 1994;49:949-53.
147. Grubhofer G, Lassnigg AM, Schneider B, et al. Jugular venous bulb oxygen saturation depends on blood pressure during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1998;65:653-8.
148. Strangaard S, Paulson OB. Cerebral autoregulation. *Stroke* 1984;15:413-6.
149. Nakajima T, Kuro M, Hayashi Y, et al. Clinical evaluation of cerebral oxygen balance during cardiopulmonary bypass: On-line continuous monitoring of jugular venous oxyhemoglobin saturation. *Anesth Analg* 1992;74:630-5.
150. Ceviz M, Kürşat H, Cerrahoğlu M, Doğan N, Ünlü Y, Koçak H. Hipotermik KPBsda juguler venöz oksihemoglobin saturasyonu takibinin önemi. *AÜTD* 1996;28:251-4.
151. Stone JG, Young WL, Smith CR, et al. Do Standard monitoring sites reflect true brain temperature when profound hypothermia is rapidly induced and reversed? *Anesthesiology* 1995;82:344-51.
152. Brusino FG, Reves JG, Smith LR, et al. The effect of age on cerebral blood flow during hypothermic cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989;97:541-2.

153. Mutch WAC, Sutton IR, Teskey JM, Cheang MS, Thomson IR. Cerebral pressure-flow relationship during cardiopulmonary bypass in the dog at normothermia and moderate hypothermia. *J Cereb Blood Flow Metab* 1994;14:510-8.
154. Kern FH, Greeley WJ, Ungerleider RM, et al. Cerebral blood flow response to changes in PaCO₂ during hypothermic cardiopulmonary bypass in children. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991;101:618-20.
155. Kadoi Y, Kawahara F, Saito S, Morita T, Kunitomo F, Goto F, Fujita N. Effects of hypothermic and normothermic cardiopulmonary bypass on brain oxygenation. *Annals of Thoracic Surgery* 1999; 68: 34–9.
156. Shaaban Ali M, Harmer M, Kirkham F. Cardiopulmonary bypass temperature and brain function. *Anaesth.* 2005 Apr; 60(4): 365-72.
157. Shaaban Ali M, Harmer M, Vaughan RS, et al. Changes in cerebral oxygenation during cold (28_°C) and warm (34_°C) cardiopulmonary bypass using different blood gas strategies (alpha-stat and pH-stat) in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 2004; 48: 837–44.
158. Grigore AM, Grocott HP, Mathew JP, et al. The rewarming rate and increased peak temperature alter neurocognitive outcome after cardiac surgery. *Anesthesia and Analgesia* 2002; 94: 4–10.
159. Kawahara F, Kadoi Y, Saito S, Goto F, Fujita N. Slow rewarming improves jugular venous oxygen saturation during rewarming. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 2003; 47: 419–24.
160. Rosaria Donato. Intracellular and Extracellular Roles of s100 proteins *Microscopy Research and Technique* 2003; 60: 540-551.
161. Rothermundt M, Peters M, Preehn JH, Arolt O, S100B in Brain Damage and neurodegeneration *Microsc Res. Tech* 2003; 60 (6): 614-32.
162. Winningham-Major F, Staecker JL. Barge SW, Coat S, Van Eldik LJ Neurite expansion and neuronal survival activities of recombinant S100B protein that differ in the content and position of cysteine residues *J Cell Biol* 1989 ; 109: 3063-3071
163. Koppal T, Lam AGM, Guo L, Van Eldik LJ. S100B proteins that lack one or bot cysteine residues can induce inflammatory responses in astrocytes and micnogleia. *Neurochem Int.* 2001; 39: 401-407.
164. Heinzmann CW. Ca⁺²-binding S100 Proteins in the central neruous system *Neurochem Res* 1999; 24: 1097-110.
165. Nishikawa T, Lee ISM, Shiraishi N, Ishikawa T, Ohta Y, Nishikimi M. Identification of, S100B protein as copper binding protein and its suppression of copper-induced cell damage *J. Biol Chem* 1997; 272: 23037-23041
166. Shafer BW, Heinzmann CW, The S100 Family of EF-hand calcium-binding proteins, functions and pathology. *Trends Biochen Sci* 1996; 21: 134-140
167. Zimmer DM, Cornwall EH, Landar A, Song W. The S100 protein family; history, function on and expression, *Brain Res. Bull* 1995; 37: 417-429
168. Adami C, Sorci G, Blasi E, Agneletti AL, Bistoni F, Donato R. S100B Expression in and effects on microjlia. *Glia* 2001; 33: 131-142.

169. Ciccarelli R, Di Torio P, Bruna U, Battaglia G, D'Alimonte I, D'Onofrio M, Nicoletti F, Caciagli F. Activation of A₁Adenosine or mGlu₃ metabotropic glutamate receptors enhances the release of Nerve Growth Factor and S100B protein from cultured astrocytes *Glia* .1999; 27: 275-281.
170. Pinto SS, Gottfried C, Mendez A, Goncalves D, Karl J. Goncalves CA. Wofchuk S, Rodnight R. Immuno content and secretion of S100B in astrocyte cultures from different brain regions in relation to morphology 2000 *FEBS Lett* 486:203-207.
171. Berger SW, Van Eldik LJ. S100B Stimulated calcium fluxes in glial and neuronal cell. *J Biol Chem*. 1992; 267: 9689-9694.
172. Donato R. S100: a multigenic family of calcium-modulated proteins of EF-hand type with intracellular and extracellular functional roles. *Int J Biochem Cell Biol* 2001;33: 637-668.
173. Abrahams HD, Butterworth J. Both PMW, Wassif WS, Garthwaite J, Sherwood RA, Serum S100 protein, relationship to clinical outcome in acute stroke. *Ann Clin Biochem* 1997; 34: 546-550.
174. Weglewski A, Ryglewicz D, Mular A., Jugneczyk J. Changes of protein S100B serum concentration during ischemic and hemorrhagic stroke in relation to the volume of stroke lesion. *Neurol Neurochir Pol* 2005; 39 (4): 310-7.
175. Delgado P, Alvarez Sabin J, Santamarina E, Molina CA, Quintana M, Rosell A, Montaner J. Plasma S100B level after acute spontaneous intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2006; 37 (11): 2837-9.
176. Johnson DH, Marangos PJ, Forbes JT, et al, "Potential Utility of Serum Neuron-Specific Enolase Levels in Small Cell Carcinoma of the Lung," *Cancer Res*, 1984, 44(11):5409-14.
177. Anastasiades KD, Mullins RE, and Conn RB, "Neuron-Specific Enolase: Assessment by ELISA in Patients With Small Cell Carcinoma of the Lung," *Am J Clin Pathol*, 1987, 87(2):245-9.
178. Akoun GM, Scarna HM, Milleron BJ, et al, "Serum Neuron-Specific Enolase. A Marker for Disease Extent and Response to Therapy for Small Cell Lung Cancer," *Chest*, 1985, 87(1):39-43.
179. Ishiguro Y, Kato K, Ito T, et al, "Nervous System-Specific Enolase in Serum as a Marker for Neuroblastoma," *Pediatrics*, 1983, 72(5):696-700.
180. Cooper EH, Pritchard J, Bailey CC, et al, "Serum Neuron-Specific Enolase in Children's Cancer," *Br J Cancer*, 1987, 56(1):65-7.
181. Kuzmits R, Schernthaner G, and Krisch K, "Serum Neuron-Specific Enolase: A Marker for Response to Therapy in Seminoma," *Cancer*, 1987, 60(5):1017-21.
182. DeSanto NG, Veneroso S, Capodicasa G, et al, "Tumor Markers in Uremia: Carcinoembryonic Antigen, Neuron-Specific Enolase, Carbohydrate Antigen CA-50, and Alpha-Fetoprotein," *Am J Nephrol*, 1986, 6(6):458-63.
183. Day INM, Thopson RJ. Levels of immunoreactive aldolase C, creatine kinase-BB, neuronal and nonneuronal enolase and 14-3-2 protein in circulating human blood cells. *Clin Chem Acta* 1984; 136: 219-228.
184. Marangos PJ, Champbell IC, Godvin FK. Structural and functional properties of neuron specific protein (NSP) from rat, cat and human brain. *J Neurochem* 1977; 28: 1097-1107.

185. Cunningham RT, Watt M, Winder J. Serum neuron-specific enolase as an indicator of stroke volume. *Eur J Clin Invest* 1996; 26: 298-303.
186. Cunningham RT, Young IS, Winder J. Serum neuron-specific enolase (NSE) levels as an indicator of neuronal damage in patients with cerebral infarction. *Eur J Clin Invest* 1991; 21: 497-500.
187. Martens P, Raabe A, Johnsson P. Serum S-100 and neuron-specific enolase for prediction of regaining consciousness after global cerebral ischemia. *Stroke* 1998; 29: 2363-2366.
188. Missler U, Wiesmann M, Friedrich C, Kaps M. S-100 Protein and neuron-specific enolase concentrations in blood as indicators of infarction volume and prognosis in acute ischemic stroke. *Stroke* 1997; 28: 1956-1960.
189. Stevens H, Jakobs C, de Jager AE, Cunningham RT, Korf J. Neuron-specific enolase and N-acetyl-aspartate as potential peripheral markers of ischemic stroke. *Eur J Clin Invest* 1999; 29: 16-11.
190. Wunderlich MD, Ebert AD, Kratz T, Goertler M, Jost S, Herrmann M. Early neurobehavioral outcome after stroke is related to release of neurobiochemical markers of brain damage. *Stroke* 1999; 30: 1190-1195.
191. Steinberg R, Gueniau C, Scarna H, Keller A, Worcel M, Pujol JF. Experimental brain ischemia: Neuron-specific enolase level in cerebrospinal fluid as an index of neuronal damage. *J Neurochem* 1984; 43: 19-24.
192. Cunningham RT, Morrow JJ, Johnston CF, Buchanan KD. Neuron-specific enolase concentrations in patients with neurological disorders. *Clin Chim Acta* 1994; 230: 117-124.
193. De Giorgio CM, Correale JD, Gott PS. Serum neuron-specific enolase in human status epilepticus. *Neurology* 1995; 45: 1134-1137.
194. Garcia-Alix A, Cabanas F, Pellicer A, Hernenz A, Stiris TA, Quero J. Neuron-specific enolase and myelin basic protein: Relationship of cerebrospinal fluid to the neurologic condition of asphyxiated full-term infants. *Pediatrics* 1994; 93: 234-240.
195. Nara T, Nozaki H, Nakae Y, Arai T, Ohashi T. Neuron-specific enolase in comatose children. *AJDC* 1988; 142:173-174.
196. Bulut S, Berilgen MS, Dolu Y, Müngen B. Akut iskemik strokta serum nöron-spesifik enolaz'ın prognostik değeri. *Cerrahpaşa Tıp Dergisi* 2003;34 (2): 81-85.
197. Hardemark HG, Ericsson N, Kotwica Z. S-100 and neuron-specific enolase in CSF after experimental traumatic or focal ischemic brain damage. *J Neurosurg* 1989; 71: 727-731.
198. Hatfield RH, McKernan RM. CSF neuron-specific enolase as a quantitative marker of neuronal damage in rat stroke model. *Brain Res* 1992; 577: 249-252.
199. Fogel W, Krieger D, Veith M, Adams HP, Hund E. Serum neuron-specific enolase early predictor of outcome after cardiac arrest. *Crit Care Med* 1997; 25: 1133-1138.
200. Kitamura K, Kangawa K, Kawamoto M, Ichiki Y, Nakamura S, Matsuo H, Eto T. Adrenomedullin: a novel hypotensive peptide isolated from human pheochromocytoma. *Biochem Biophys Res Commun* 1993;192:553-560.

201. Sugo S, Minamino N, Shoji H, Kangawa K, Kitamura K, Eto T, Matsuo H. Production and secretion of adrenomedullin from vascular smooth muscle cell: augmented production by tumor necrosis factor- α . *Biochem Biophys Res Commun* 1994;203:719-726.
202. Jougasaki M, Wei CM, Aarhus LL, Heublein DM, Sangberg SM, Burnett Jr JC. Renal localization and actions of adrenomedullin: a natriuretic peptide. *Am J Physiol* 1995;268:657-663.
203. Ishiara T, Kato J, Kitamura K, Katoh F, Fujimoto S, Kangawa K, Eto T. Production of adrenomedullin in human vascular endothelial cells. *Life Sci* 1997;60:1763-1769.
204. Kapas S, Catt KJ, Clark AJ. Cloning and expression of cDNA encoding a rat adrenomedullin receptor. *J Biol Chem* 1995;270:25344-25347.
205. Ishimitsu T, Kojima M, Kangawa K, Hino J, Matsuoka H, Kitamura K, Eto T, Matsuo H. Genomic structure of human adrenomedullin gene. *Biochem Biophys Res Commun* 1994;203:631-639.
206. Shoji H, Minamino N, Kangawa K, Matsuo H. Endotoxin markedly elevates plasma concentration and gene transcription of adrenomedullin in rat. *Biochem Biophys Res Commun* 1995;215:531-537.
207. Wang X, Yue TL, Barone FC, White RF, Clark RK, Willette RN, Sulpizio AC, Aiyar NV, Ruffolo Jr, RR, Feurstein GZ. Discovery of adrenomedullin in rat ischemic cortex and evidence for its role in exacerbating focal brain ischemic damage. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92:11480-11484.
208. Ogita T, Hashimoto E, Yamasaki M, Nakaoka T, Matsuoka R, Kira Y, Fujita T. Hypoxic induction of adrenomedullin in cultured human umbilical vein endothelial cells. *J Hypertens* 2001;3:603-608.
209. Hinson JP, Kapas S, Smith DM. Adrenomedullin, a Multifunctional Regulatory Peptide. *Endocrine Reviews* 2000;21(2):138-167.
210. Beltowski J, Jamroz A. Adrenomedullin-what do we know 10 years since its discovery? *Pol J Pharmacol* 2004;56:5-27.
211. Asakawa H, Nishikimi T, Suzuki T, Hara S, Tsubokou Y, Yagi H, Yabe A, Tsuchiya N, Horinaka S, Kangawa K, Matsuoka H. Elevation of two molecular forms of adrenomedullin in plasma and urine in patients with acute myocardial infarction treated with early coronary angioplasty. *Clin Sci (Lond)*. 2001 Jan;100(1):117-26.
212. Nagata N, Kato J, Kitamura K, Kawamoto M, Tanaka N, Eto T, Tanasaki M. Dissociation of adrenomedullin concentrations in plasma and cerebrospinal fluid in pregnant and non-pregnant women. *Eur J Endocrinol* 1998;139:611-614.
213. Takahashi H, Watanabe TX, Nishimura M, Nakanishi T, Sakamoto M, Yoshimura M, Komiyama Y, Masuda M, Murakami T. Centrally induced vasopressor and sympathetic responses to a novel endogenous peptide, adrenomedullin, in anesthetized rats. *Am J Hypertens* 1994;7:578-482.
214. Serrano J, Alonso D, Encinas JM, Lopez JC, Fernandez AP, Castro-Blanco S, Fernandez-Vizarra P, Richart A, Bentura ML, Santacana M, Uttenthal LO, Cuttitta F, Rodrigo J and Martinez A. Adrenomedullin expression is up-regulated by ischemia-reperfusion in the cerebral cortex of the adult rat. *Neuroscience* 2002;109:717-731.

215. Sone M, Takahashi K, Satoh F, Murakami O, Totsune K, Ohneda M, Sasano H, Ito H, Mouri T. Specific adrenomedullin binding sites in the human brain. *Peptides* 1997;18:1125-1129.
216. Kobayashi H, Minami S, Yamamoto R, Masumoto K, Yanagita T, Uezono Y, Tsuchiya K, Mohri M, Kitamura K, Eto T, Wada A. Adrenomedullin receptors in rat cerebral microvessels *Molecular Brain Research* 2000;81:1-6.
217. Ishizaka Y, Ishizaka Y, Tanaka M, Kitamura K, Kangawa K, Minamino N, Matsuo H, Eto T. Adrenomedullin stimulates cyclic AMP formation in rat vascular smooth muscle cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1994;200:642-646.
218. Hirata Y, Hayakawa H, Suzuki Y, Ikenouchi H, Kohmoto O, Kimura K, Kitamura K, Eto T, Kangawa K, Matsuo H, Omata M. Mechanism of adrenomedullin-induced vasodilation in the rat kidney. *Hypertension* 1995;25:790-795.
219. Boado RJ, Pardridge WM. Differential expression of α -actin mRNA and immunoreactive protein in brain microvascular pericytes and smooth muscle cells. *J Neurosci Res* 1994;39:430-435.
220. Kis B, Kaiya H, Nishi R, Deli MA, Abraham CS, Yanagita T, Isse T, Gotoh S, Kobayashi H, Wada A, Niwa M, Kangawa K, Greenwood J, Yamashita H, Ueta Y. Cerebral endothelial cells are a major source of adrenomedullin. *J Neuroendocrinol.* 2002;14(4):283-193.
221. Cope M, Delpy DT. *Med Biol Eng Comput.* 1988;26: 289-294.
222. De Blasi RA, Ferrari M, Natali A, Conti G, Mega A, Gasparetto A. Noninvasive measurement of forearm blood flow and oxygen consumption by near infrared spectroscopy. *J Appl Physiol.* 1994;76: 1388-1393.
223. Duncan A, Meek JH, Clemence M, Elwell CE, Tyszczuk L, Cope M, Delpy DT. Optical pathlength measurements on adult head, calf and forearm and the head of the newborn infant using phase resolved optical spectroscopy. *Phys Med Biol.* 1995;40:295–304.
224. Chance B, Villringer A, Dirnagl V, Einh upl KM. Optical imaging of brain function and metabolism. Garmisch-Partenkirchen, 21-22 October 1991. *J Neurol.* 1992 Aug;239(7):359-360.
225. Chance B, Wang NG, Maris M, Nioka S, Sevick E. Quantitation of tissue optical characteristics and hemoglobin desaturation by time- and frequency-resolved multi-wavelength spectrophotometry. *Adv Exp Med Biol.* 1992;317:297-304.
226. Mancini DM, Wilson JR, Bolinger L, Li H, Kendrick K, Chance B, Leigh JS. In vivo magnetic resonance spectroscopy measurement of deoxy-myoglobin during exercise in patients with heart failure. Demonstration of abnormal muscle metabolism despite adequate oxygenation. *Circulation.* 1994 Jul;90(1):500-508.
227. Mancini DM, Bolinger L, Li H, Kendrick K, Chance B, Wilson JR. Validation of near-infrared spectroscopy in humans. *J Appl Physiol.* 1994 Dec;77(6):2740-2747.
228. Han SH, Kim CS, Kim SD, Bahk JH, Park YS. The effect of bloodless prime on cerebral oxygenation in paediatric patients. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2004 May;48(5):648-52.

229. Kadoi Y, Kawahara F, Saito S, Morita T, Kunimoto F, Goto F, Fujita N. Effects of hypothermic and normothermic cardiopulmonary bypass on brain oxygenation. *Ann Thorac Surg.* 1999 Jul;68(1):34-9.
230. Li ZJ, Yin XM, Ye J. Effects of pH management during deep hypothermic bypass on cerebral oxygenation: alpha-stat versus pH-stat. *J Zhejiang Univ Sci.* 2004 Oct;5(10):1290-7.
231. Nagdyman N, Fleck T, Bitterling B, Ewert P, Abdul-Khaliq H, Stiller B, Hübler M, Lange PE, Berger F, Schulze-Neick I. Influence of intravenous sildenafil on cerebral oxygenation measured by near-infrared spectroscopy in infants after cardiac surgery. *Pediatr Res.* 2006 Mar;59(3):462-5.
232. Fallon P, Roberts IG, Kirkham FJ, Edwards AD, Lloyd-Thomas A, Elliott MJ. Cerebral blood volume response to changes in carbon dioxide tension before and during cardiopulmonary bypass in children, investigated by near infrared spectroscopy. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1994;8(3):130-4.
233. Medlin WM, Sistino JJ. Cerebral oxygen saturation changes during modified ultrafiltration. *Perfusion.* 2006 Nov;21(6):325-8.
234. Ging AL, St Onge JR, Fitzgerald DC, Collazo LR, Bower LS, Shen I. Bloodless cardiac surgery and the pediatric patient: a case study. *Perfusion.* 2008 Mar;23(2):131-4.
235. Katoh T, Esato K, Gohra H, Hamano K, Fujimura Y, Zempo N, Nakashima K, Maekawa T. Evaluation of brain oxygenation during selective cerebral perfusion by near-infrared spectroscopy. *Ann Thorac Surg.* 1997 Aug;64(2):432-6.
236. Heninger C, Ramamoorthy C, Amir G, Kamra K, Reddy VM, Hanley FL, Brock-Utne JG. Esophageal saturation during antegrade cerebral perfusion: a preliminary report using visible light spectroscopy. *Paediatr Anaesth.* 2006 Nov;16(11):1133-7.
237. Piquette D, Deschamps A, Bélisle S, Pellerin M, Levesque S, Tardif JC, Denault AY. Effect of intravenous nitroglycerin on cerebral saturation in high-risk cardiac surgery. *Can J Anaesth.* 2007 Sep;54(9):718-27.
238. McQuillen PS, Barkovich AJ, Hamrick SE, Perez M, Ward P, Glidden DV, Azakie A, Karl T, Miller SP. Temporal and anatomic risk profile of brain injury with neonatal repair of congenital heart defects. *Stroke.* 2007 Feb;38(2 Suppl):736-41.
239. Murkin JM. NIRS: a Standard of care for CPB vs. an evolving Standard for selective perfusion? *J Extra Corpor Technol.* 2009; 41(1):11-14.
240. Kurth CD, Steven JM, Nicolson SC. Cerebral oxygenation during pediatric cardiac surgery using deep hypothermic circulatory arrest. *Anesthesiology.* 1995 Jan;82(1):74-82.
241. Nomura F, Naruse H, duPlessis A, Hiramatsu T, Forbess J, Holtzman D, Volpe JJ, Jonas R, Tsuji M. Cerebral oxygenation measured by near infrared spectroscopy during cardiopulmonary bypass and deep hypothermic circulatory arrest in piglets *Pediatr Res.* 1996 Dec;40(6):790-6.
242. BhaskerBao B, VanHimbergen D, Edmonds HL Jr, Haber S, Ali AT, Pagni S, Koenig S, Spence PA. Evidence for improved cerebral function after minimally invasive bypass surgery. *J Card Sug.* 1998 Jan; 13:27-31.

243. Tobias JD. Cerebral oximetry monitoring provides early warning of hypercyanotic spells in an infant with tetralogy of Fallot. *J Intensive Care Med*. 2007 Mar-Apr;22(2):118-20
244. Toet MC, Flinterman A, Laar I, Vries JW, Bennink GB, Uiterwaal CS, Bel F. Cerebral oxygen saturation and electrical brain activity before, during, and up to 36 hours after arterial switch procedure in neonates without pre-existing brain damage: its relationship to neurodevelopmental outcome. *Exp Brain Res*. 2005 Sep;165(3):343-50. Epub 2005 Jun 7.
245. Sugawara Y, Sueda T, Orihashi K, Okada K. Surgical treatment of atypical aortic coarctation associated with occlusion of all arch vessels in Takayasu's disease. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2002 Nov;22(5):836-8.
246. Yoshitani K, Kawaguchi M, Okuno T, Kanoda T, Ohnishi Y, Kuro M, Nishizawa M. Measurements of optical pathlength using phase-resolved spectroscopy in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg*. 2007 Feb;104(2):341-6.
247. Akgul CB, Akin A, Sankur B. Extraction of cognitive activity-related waveforms from functional near-infrared spectroscopy signals. *Med Biol Eng Comput*. 2006;44:945-958.
248. Akgul CB, Sankur B, Akin A. Spectral analysis of event-related hemodynamic responses in functional near infrared spectroscopy. *J Comput Neurosci*. 2005;18:67-83.
249. Akin A, Bilensoy D. Cerebrovascular reactivity to hypercapnia in migraine patients measured with near-infrared spectroscopy. *Brain Res*. 2006 Aug 30; 1107(1): 206-14. Epub 2006 Jul 5.
250. Emir UE, Duru AD, Ademoglu A, Akin A. Coregistration of fNIRS Data on to the Realistic Head Model. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 2005;3: 3184-7.
251. Boas DA, Chen K, Grebert D, Franceschini MA. Improving the diffuse optical imaging spatial resolution of the cerebral hemodynamic response to brain activation in humans. *Opt Lett*. 2004; 29:1506-1508.
252. Fabbri F, Sassaroli A, Henry ME, Fantini S. Optical measurements of absorption changes in two-layered diffusive media. *Phys Med Biol*. 2004;49:1183-1201.
253. Eagle KA, Guyton RA, Davidoff R et al. ACC/AHA Guidelines for Coronary Artery bypass Surgery: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34:1262-1347.
254. Folstein MF, Folstein S, McHugh PR. 'Mini Mental State' A Practical method for grading the cognitive state of patient for the clinician. *J of Psychiatric Research*. 1975;12: 189-98.
255. Molloy DW, Standish TIM. A guide to the standardized mini mental state examination. *International Psychogeriatrics* 1997; 9(1):87-94.
256. Masur H, Papke K, Althoff S, Obberwiltler C. Nörolojide Ölçme ve Değerlendirme (Scales and Scores in Neurology). Oğuz Y, Palabıyıkoglu R, Önal MZ, Çeviri ed. Palme Yayıncılık, Ankara, 2008:s114-116.
257. Güngen C, Ertan T, Eker E, Yasar R, Engin F. The Standardized Mini Mental State Examination in Turkish. *Türk Psikiyatri Dergisi*: 2002;13(4): 273-81.

258. Wright G. Hemodynamic analysis could resolve the pulsatile blood flow controversy. *Ann Thorac Surg* 1994; 58: 1199-1204.
259. Yada I. Is nonpulsatile blood flow detrimental to patients? *Artif Organs*. 1993; 17(5): 291-292.
260. Hickey RF, Hoar PF. Whole-body oxygen consumption during low-flow hypothermic cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1983 Dec;86(6):903-6.
261. Shaw PJ, Bates D, Cartlidge NE, French JM, Heaviside D, Julian DG, Shaw DA. Neurologic and neuropsychological morbidity following major surgery: comparison between coronary artery bypass and peripheral vascular surgery. *Stroke*. 1987;18:700-707.
262. Murkin JM, Newman SP, Stump DA, Blumenthal JA. Statement on consensus on assessment of neurobehavioral outcomes after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 1995;59:1289-1295.
263. Roach GW, Kanchuger M, Mangano . Adverse cerebral outcome after coronary bypass surgery. Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group and the Ischemia Research and Education Foundation Investigators. *N Engl J Med* 1996 ; 335: 1855-1863.
264. Newman MF, Kirschner JL, Phillips B. Longitudinal assessment of neurocognitive function after coronary artery bypass surgery. *N Eng J Med*. 2001;344:395-402.
265. Johnson P, Lundqvist C, Lindgren A, Ferencz I, Alling C, Stahl E. Cerebral complications after cardiac surgery assessed by S-100 and NSE levels in blood. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 1995;9:664-669.
266. Gökgöz L, Günaydın S, Sinci V. Psychiatric complications of cardiac surgery postoperative delirium syndrome. *Scand Cardiovasc J*. 1997; 79:440-445.
267. Bambrick L, Kristian T and Fiskum G. Astrocyte mitochondrial mechanisms of ischemic brain injury and neuroprotection. *Neurochem. Res* 2004;29:601-608.
268. Kirchhoff F, Dringen R and Giaume C. Pathways of neuron-astrocyte interactions and their possible role in neuroprotection. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2001;251: 159-169.
269. Wang Y, Lin SZ, Chiou AL, Williams LR and Hoffer BJ. Glial cell line-derived neurotrophic factor protects against ischemia-induced injury in the cerebral cortex. *J Neurosci* 1997;17:4341-4348.
270. Serrano J, Uttenthal LO, Martinez A, Fernandez AP, Martinez de Velasco J, Alonso D, Bentura ML, Santacana M, Galardo JR, Martinez-Murillo R, Cuttitta F and Rodrigo J. Distribution of adrenomedullin-like immunoreactivity in the rat central nervous system by light and electron microscopy. *Brain Res* 2000;853:245-268.
271. Ilg EC, Shafer BW, Heizmann CW. Expression pattern of S100 calcium-binding protein in human tumors. *Int J Cancer* 1996; 68: 325-332.
272. Kahn HJ, Baural R, Van Eldik LJ, Dunn RJ, Marks A. Immunoreactivity of S100B in heart, skeletal muscle and kidney in chronic lung disease: possible induction by cAMP. *Mod Pathol*. 1991; 4: 698-701.
273. Hu J, Ferreiro A, Van Eldik LJ. S100 beta induces neuronal death through nitric oxide release from astrocytes. *J Neurochem* 1997; 69: 2294-2301.

274. Mc Adory BS, Van Eldik LJ, Norden JJ. S100B a neurotrophic protein that modulates neuronal protein phosphorylation is upregulated during lesion-induced collateral sprouting and reactive synaptogenesis. *Brain Res* 1998; 813: 211-217.
275. Hermann M, Vos P, Wunderlich MT, de Bruijn DHMM, Lamers KJB. Release of glial tissue – specific proteins after acute stroke. A comparative analysis of serum concentrations of protein S-100B and glial fibrillary acidic protein. *Stroke*. 2000;31(11): 2670-2677.
276. Bertsch T, Cassarin W, Kretechmar M, Zimmer W, Walter S, Sommer C, Muehlhuser F, Ragoschke A, Kuehl S, Schmidt R, Pohlmann-Eden B, Nassabi C, Nichterlein T, Faßbender K. Protein S100B: a serum marker for ischemic and infectious injury of cerebral tissue. *Clin Chem Lab. 2001 Med*; 39: 319-323.
277. Perrson L, Hardemark HG, Gustaffasson J, Rundstrom G, Mendel – Hartuig I, Esscher T, Pahlmonn J. S100 Protein and NSE in cerebrospinal fluid and serum markers of cell damage in human central nervous system. *Stroke*, 1997; 18: 911-918.
278. Kim JS, Yoon SS, Kim YH, Ryu JS. Serial measurement of Interleukin-6, Transforming Growth Factor- β and S100 Protein in patients with acute stroke. *Stroke* 1996; 27: 1553-57.
279. Westaby S, Johnsson P, Parry AJ, et al. Serum S100 protein: a potential marker for cerebral events during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg*. 1996;61:88-92.
280. Grocott HP, Croughwell ND, Amory DW, Newman MF. Cerebral emboli and serum s100b during cardiac surgery. *Thorac Surg*. 1998;65:1645-1649.
281. Taggart DP, Bhattacharya K, Meston N, et al. Serum S-100 protein concentration after cardiac surgery: a randomized trial of arterial line filtration. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1997;11:645-649.
282. İriz E, Kolbakir F, Akar H, Adam B, Keceligil HT. Comparison of hydroxyethyl starch and ringer lactate as a prime solution regarding S-100 β protein levels and informative cognitive tests in cerebral injury. *Ann Thorac Surg*. 2005; 79:666-671.
283. Kis B, Abraham S, Deli M, Kobayashi H, Wada A, Niwa M, Yamashita H, Ueta Y. Adrenomedullin in the cerebral circulation. *Peptides* 2001;22:1825-1834.
284. Doğan A, Suzuki Y, Koketsu N, Osuka K, Saito K, Takayasu M, Shibuya M and Yoshida J. Intravenous infusion of adrenomedullin and increase in regional cerebral blood flow and prevention of ischemic brain injury after middle cerebral artery occlusion in rats. *J Cereb Blood Flow Metab* 1997;17:19-25.
285. Macmillan CSA, Andrews PJD. Cerebrovenous oxygen saturation monitoring: practical considerations and clinical relevance. *Intensive Care Med*. 2000; 26:1028-1036.
286. Chieeregato A, Calzolari F, Transforini G, Targa L, Latronico N. Normal jugular bulb oxygen saturation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003; 74:784-786.