

T.C.

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

**KARDİYOVASKÜLER OPERASYONU İZLEYEN
DÖNEMDE SERUM NSE, S-100B PROTEİN VE NİTRİK
OKSİD DÜZEYLERİ İLE BİLİŞSEL İŞLEVLER
ARASINDAKİ İLİŞKİ**

Dr. LEYLA ARGUN

111880

111880

BİYOKİMYA VE KLİNİK BİYOKİMYA

UZMANLIK TEZİ

PROF. DR. MERAL FADİLOĞLU

DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ

İZMİR

2002

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince manevi desteklerini ve gülyüzlerini esirgemeyen Biyokimya A.B.D. öğretim üyelerine ve tüm çalışanlarına teşekkür ederim.

Tez çalışmam süresinde benimle yakından ilgilenen, bilimsel ve manevi desteklerini hep yanımda hissettiğim, danışmanım Sayın Prof. Dr. Meral Fadıloğlu'na ve Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Banu Önvural'a teşekkür ederim.

Tezimin projesinin düzenlenmesi ve olguların toplanmasında katkılarından dolayı Göğüs Kalp-Damar Cerrahisi öğretim üyelerinden Sayın Prof. Dr. Öztekin Oto ve Psikiatri Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Doç. Dr. Can Cimilli, Yard. Doç. Dr. Berna Kıvrıkcık ve Dr. Arzu Kitiş'e teşekkür ederim. Ayrıca olguların toplanması ve örneklerin alınması sırasında gösterdikleri ilgi ve destekten dolayı tüm Göğüs Kalp-Damar Cerrahisi asistanlarına ve hemşirelerine teşekkür ederim.

Projemize kit temininde yardımcı olan Biyoteknik Firması ve temsilcisi olan Sn Hasan Demirci'ye teşekkür ederim.

Tez çalışmam sırasında NO yöntemini oturtmam ve örneklerimi çalışmam konusunda bana literatür katkısında bulunan ve bizzat yardımcı olan Sayın Doç. Dr. Filiz Kuralay, Sayın Prof. Dr. Güldal Kırkalı ve Dr. Başak Bingöl'e teşekkür ederim.

Eğitim sürem boyunca arkadaşlık ve dostluklarını esirgemeyen, ihtiyacım olduğunda hep yanımda hissettiğim tüm asistan arkadaşlarıma ve değerli uzmanlarıma teşekkür ederim.

Her zaman yanımda olan, maddi manevi desteklerini esirgemeyen sevgili ailem ve en zor zamanlarımda destek olan ve hayatı benim için kolaylaştıran değerli arkadaşım Dr. Tevfik Demir'e teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TABLO LİSTESİ	I
ŞEKİL LİSTESİ	II
KISALTMALAR	III
ÖZET	IV
SUMMARY	V

BİRİNCİ BÖLÜM

1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
-----------------	---

İKİNCİ BÖLÜM

2.GENEL BİLGİLER	4
2.1.KARDİYOYASKÜLER HASTALIKLAR	4
2.1.1.İSKEMİK KALP HASTALIKLARI	4
2.1.1.1.Anjina Pektoris	5
2.1.1.2.Miyokard İnfarktüsü	6
2.1.1.3.Kronik İskemik Kalp Hastalığı (KİKH)	9
2.1.1.4.Ani Kardiyak Ölüm (AKÖ)	10
2.1.2.KAPAK ANOMALİLERİ	10
2.1.2.1.Kalsifiye Aort Valvülü Stenozu	11

2.1.2.2.Mitral Valvül Prolapsusu	11
2.1.2.3.Romatizmal Ateş ve Romatizmal Kalp Hastalığı	11
2.2.KARDİYOVASKÜLER SİSTEM CERRAHİSİ	12
2.3.AÇIK KALP AMELİYATI VE NÖROLOJİK KOMPLİKASYONLAR	13
2.3.1.CABG SIRASINDA OLUŞAN BEYİN HASARININ ETİYOLOJİSİ	13
2.4.NSE, S-100B PROTEİN VE NO HAKKINDA GENEL BİLGİ	15
2.4.1.NSE	15
2.4.2.S-100 PROTEİN	16
2.4.3.NİTRİK OKSİD	17
2.4.3.1.NO'in Kardiyovasküler Sistemdeki Etkileri	18
2.4.3.2. NO'in Santral Sinir Sistemindeki Etkileri	20
2.5.NÖROPSİKOLOJİK TESTLER VE NÖROPSİKOLOJİK DEĞERLENDİRME	22
2.5.1.NÖROPSİKOLOJİNİN AMACI VE ALANI	23
2.5.2.ZİHİNSEL DURUM, BİLİŞSEL İŞLEVLER VE NÖROPSİKOLOJİK DEĞERLENDİRME	24
2.5.3.ZİHİNSEL DURUM DEĞERLENDİRMESİ VE NÖROPSİKOLOJİK TESTLER	25

ÜÇÜNCÜ BÖLÜM

3.MATERYAL METOD	27
3.1.ARAÇ GEREÇLER	27
3.1.1.KİMYASAL MADDELER	27
3.1.2.GEREÇLER	28
3.2.OLGULARIN SEÇİMİ	29
3.3.BİYOKİMYASAL ANALİZLER	30
3.3.1.S-100B PROTEİN ÖLÇÜM YÖNTEMİ	30
3.3.2.NİTRİT NİTRAT ÖLÇÜM YÖNTEMİ	32
3.3.3.NSE ÖLÇÜM YÖNTEMİ	34
3.4.NÖROPSİKOLOJİK TESTLER	35
3.4.1.REY İŞİTSEL-SÖZEL ÖĞRENME TESTİ (RAVLT)	35
3.4.2.SÖZEL AKICILIK TESTİ	35
3.4.3.SAYI DİZİSİ TESTİ (DİGİT SPAN)	36
3.4.4.TRAİL-MAKİNG	36
3.4.5.STANDARDİZE MİNİMENTAL TEST	37
3.5.İSTATİKSEL ANALİZLER	38

DÖRDÜNCÜ BÖLÜM

4.BULGULAR	39
4.1.OLGULARIN CİNSİYET VE OPERASYON TİPİNE GÖRE DAĞILIMI	39
4.2.OLGULARIN NÖROPSİKOLOJİK DEĞERLENDİRMEYE GÖRE DAĞILIMI	40
4.3.SERUM S-100 PROTEİN DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI	41
4.4.SERUM NSE DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI	43
4.5.SERUM NİTRİT+NİTRAT DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI	45

BEŞİNCİ BÖLÜM

5.TARTIŞMA VE SONUÇ	47
KAYNAKLAR	58

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Kullanılan kimyasal maddeler

Tablo 2. Kullanılan cihazlar

Tablo 3. Nöropsikolojik testlerin uygulama çizelgesi

Tablo 4. Olguların cinsiyetlerine göre dağılımı

Tablo 5. Olguların operasyon tipine göre dağılımı

Tablo 6. Nöropsikolojik değerlendirmelerin operasyon öncesi sonuçları

Tablo 7. Nöropsikolojik değerlendirmelerin operasyon sonrası sonuçları

Tablo 8. Bilişsel kayıp saptanan olgular

Tablo 9. Tüm olgularda serum S-100B proteinin saatler içinde değişimi

Tablo 10. Tüm olgularda serum NSE düzeylerinin saatler içinde değişimi

Tablo 11. Tüm olgularda serum nitrit +nitrat düzeylerinin saatler içinde değişimi.

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. NO sentezi

Şekil 2. S-100B proteinin zaman içindeki değişiminin saplı kutu grafiği ile gösterilmesi

Şekil 3. Bilişsel kayıp olan grupla olmayan grup arasında serum S-100B protein düzeylerinin karşılaştırılması

Şekil 4. NSE düzeylerinin zaman içindeki değişiminin saplı kutu grafiği ile gösterilmesi

Şekil 5. Bilişsel kayıp olan grupla olmayan grup arasında serum NSE düzeylerinin karşılaştırılması

Şekil 6. Serum nitrit + nitrat düzeylerinin zaman içinde değişimi

Şekil 7. Bilişsel kayıp olan grupla olmayan grup arasında serum nitrit +nitrat düzeylerinin karşılaştırılması

KISALTMALAR

AKÖ: Ani kardiyak ölüm

AP: Anjina pektoris

BOS: Beyin-omurilik sıvısı

BT: Bilgisayarlı tomografi

CABG: Koroner arter bypass grafting

CPB: Kardiyo-pulmoner bypass

CPK: Kreatin kinaz

EEG: Elektroensefalografi

KİKH: Kronik iskemik kalp hastalığı

KKH: Koroner kalp hastalığı

LDH: Laktik dehidrogenaz

LDL: Düşük dansiteli lipoprotein

MI: Miyokard infarktüsü

MR: Manyetik rezonans

NO: Nitrik oksit

NR: Nitrat redüktaz

NSE: Nöron spesifik enolaz

RA: Romatizmal ateş

RKH: Romatizmal kalp hastalığı

TCA: Translüminal koroner anjioplasti

ÖZET

Her yıl dünyada birçok insan kardiyovasküler cerrahi (CABG,VR) geçirmektedir. CABG operasyonunda cerrahi tekniklerdeki ilerleme sonucunda yüksek risk grubundaki hastalarda (hipertansiyon ve diyabet gibi) ameliyata alınabilmektedir. Yüksek risk grubundaki ve ileri yaş grubundaki hastalara CABG uygulanması beraberinde nörolojik komplikasyonları da getirmiştir. Ortaya çıkan nörolojik sorunlar strok, postoperatif delirium, bilişsel bozukluklar ve depresyondur. Bu nedenle ilgi son yıllarda kalbin postoperatif durumu yerine CABG'nin beyin üzerine olan etkilerine kaymıştır.

Çalışmamıza CABG ve VR geçiren 24 olgu alındı. Bu olgularda serebral etkilenmeyi göstermek amacı ile gliadan salınan S-100B protein, nöronlardan salınan nöron spesifik enolaz (NSE) ve birçok fonksiyonu olan nitrik oksid (NO) çalışıldı. Ayrıca hastaların bilişsel fonksiyonlarını ölçen nöropsikolojik testler uygulandı. Bu amaçla hastalardan ameliyattan önce ve ameliyat sonrası 1., 6. ve 24. saatler ve 3. ve 7. günlerde kan alınarak, S-100B, NSE ve NO çalışıldı. Ayrıca ameliyattan önce ve sonra nöropsikolojik testler uygulandı.

Nöropsikolojik testler sonucunda 8 olguda bilişsel fonksiyon kaybı saptandı. Bu olgularda ameliyat sonrası 1. ve 6. saatlerdeki S-100B protein düzeyleri, perfüzyon zamanı ve yaş ortalaması anlamlı yüksek bulundu. NSE, VR grubunda ameliyattan sonra 7. gün preop değerlere göre anlamlı yüksek bulundu, ancak bunun bilişsel fonksiyon kaybıyla bir bağlantısı saptanmadı. Ameliyat öncesi ve sonrası NO düzeylerinde ise anlamlı bir fark bulunmadı.

Özet olarak; CABG hastaları içinde yaş ortalaması ve perfüzyon zamanı uzun olanlarda bilişsel fonksiyon kaybı daha fazla görülmektedir. Ayrıca hastalarda artan serum S-100B protein düzeyleri serebral etkilenme ve buna bağlı bilişsel fonksiyon kaybıyla koreledir.

SUMMARY

Every year, many people undergo cardiovascular surgery in the world. Due to improvement in coronary artery bypass surgery (CABG) technique, patients in high risk group such as patients with hypertension or diabetes mellitus are admitted to operation easily. But it should be remember that CABG in the high risk group of patient and also in the advanced age groups causes many neurological complications like stroke, postoperative delirium, depression, cognitive decline etc. Because of these problems, the effect of CABG on the brain functions gain more importance with respect to effects on postoperative heart status last years.

In our study, 24 cases undergoing CABG and valve replacement (VR) were invastigated. Neuron-specific enolase (NSE) released from neurons, protein S-100B (S-100B) released from glial cells and nitric oxide (NO) having many functions were studied in these cases to show cerebral effects of these operations. Also neuropsychological test using for assesment of cognitive functions were performed. For this purpose, S-100B, NSE, NO levels were studied by collecting blood samples at 1., 6., 24. hours and 3., 7. days after surgery. In addition to this, neuropsychological tests were evaluated at pre- and postoperative time.

After performing of neuropsychological tests, cognitive decline was seen in 8 cases. S-100B levels at postoperative 1. and 6. hours and also mean of age and perfussion time were significantly higher in these cases. NSE levels were significantly higher in VR group at postoperative 7. days with respect to preoperative levels also. However there was no significant differance between preoperative and postoperative NO levels.

In summary, cognitive decline is seen in CABG patients with advanced age and with long perfussion time frequently. And increased S-100B levels in these patients are correlated with cerebral influence which cause distrubtion of cognitive functions.

BİRİNCİ BÖLÜM

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Günümüzde koroner kalp hastalığı (KKH) büyük bir sağlık sorunudur. Amerika'da 65 yaş üzerindeki popülasyonda en önemli ölüm nedenidir, buna rağmen son 30 yılda önlenabilir risk faktörlerinin (sigara, hiperkolesterolemi, hipertansiyon, fiziksel inaktivite, obezite vb.) kontrol altına alınması ile KKH'dan ölüm hızında gerçek bir azalma saptanmıştır. Erkeklerdeki KKH'da yaşam beklentisi kadınlara göre daha düşüktür, özellikle genç erkeklerde KKH insidansı çarpıcı şekilde yüksektir. KKH özellikle 75 yaş üzerindeki kadınlarda, ölüm nedeni olarak önemli bir yer tutmaktadır (8).

Koroner arter by-pass grafting (CABG) 25 yıldır uygulanan, hayat kurtaran ve yaşam kalitesini arttıran bir operasyondur. Günümüzde Amerika'da her 1000 kişiden birine uygulanmaktadır. CABG'in amacı:1) İskemiye ve anjina semptomlarını ortadan kaldırmak. 2) Hayatta kalma sürecini uzatmak. 3) Miyokard infarktüsünü önlemek. 4) Sol ventrikül fonksiyonunu sağlamak. 5) Egzersiz toleransını düzeltmektir. CABG'in hangi hastalara uygulanacağı belirlenmelidir, çünkü medikal olarak tedavi edilebilecek hastalara uygulanmaz. Bunun için bazı faktörler göz önüne alınır, bu faktörler; semptomların derecesi ve beraberinde görülen diğer hastalıklar, koroner hastalığın fizyolojik ayrımı (reversibl iskeminin kanıtları), koroner arter anomalilerinin anjiyografik olarak belirlenmesi ve sol ventrikül fonksiyonunun saptanmasıdır (10).

Serebral komplikasyonlar, kardiyak operasyonları takiben ortaya çıkan morbidite ve sakatlıkların büyük kısmından sorumludur. Gerçi ortaya çıkan serebral defisitlerin çoğu zamanla düzelir ama bir kısmı da kalıcıdır ve hayatı kötü yönde etkiler. Kalp cerrahisini takiben ortaya çıkan nörolojik bozukluklar %1 ile %6 arasında değişir; bu, hastanın yaşına, operasyonun tipine ve uygulanan testlerin sensitivitesine bağlıdır. Stephan A. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre; kalp cerrahisi sonrasında nörolojik komplikasyon gelişen hastalarda ölüm oranı %35.7 iken nörolojik sorun olmayan hastalarda bu oran % 4'tür (22).

Kalp cerrahisini takiben meydana gelen beyin hasarı, açık bir nörolojik komplikasyon veya normal şartlarda fark edilmeyecek düzeyde nöropsikolojik disfonksiyon olarak ortaya çıkar. Gerçi emboliden kaynaklanan strok, fizik muayene ve görüntüleme teknikleri ile ortaya konursa da beyinin %70'i entelektüel olarak kullanılmaz ve bilişsel disfonksiyon gibi subklinik problemlerle ortaya çıkan bozukluklar gözden kaçabilir. Deneysel çalışmalarla kardiyopulmoner bypass'ın (CPB) kan-beyin bariyerini etkilemediği gösterilmişse de, normal hastalar, CPB'dan sonra manyetik rezonans (MR) ile incelendiğinde serebral ödeme rastlanmıştır. Serebral ödem, kan-beyin bariyerini etkileyen sitotoksik veya vazojenik hastalıklar sonucu oluşur. Nöronal hasar için erken bir belirteç, serebral hasarın ne zaman meydana geldiğini ve derecesini saptamak ve prognozu belirlemek açısından çok yararlı olabilir. Bazı biyokimyasal belirteçler öne sürülmüştür, fakat büyük bir kısmı beyin omurilik sıvısında (BOS) bir kısm da bakılmaktadır (33).

Bilgisayarlı tomografi (BT), elektroensefalografi (EEG), MR gibi tanısal testlerin koroner yoğun bakım veya diğer yoğun bakım hastalarına uygulanması imkansızdır. Bunun dışında bu yöntemlerin nörolojik etkilerin erken dönemde belirlenmesindeki yararlılığı tartışmalıdır. Bu nedenle hasta başında uygulanabilen, kardiyak arrestten sonra nörolojik etkilenmeyi doğru bir şekilde ortaya koyabilen bir teste ihtiyaç vardır (7).

Son zamanlarda beyinden kaynaklanan spesifik proteinler olan ; S-100B Protein ve nöron spesifik enolaz (NSE) nörobiyokimyasal belirteç olarak oldukça dikkat çekmiştir. Bu belirteçlerin kandaki düzeyi strok, travmatik beyin hasarı, kardiyak arrest ve CPB sonrası gelişen beyin hasarında artış gösterir (14).

S-100 Protein kalp operasyonu sırasında gelişen serebral hasarı gösteren ümit verici bir markır olarak ileri sürülmüştür. Bu, küçük (21-kD), kalsiyum bağlayan ve farklı izoformları olan bir proteindir. S100- $\alpha\beta$ ve - $\beta\beta$ izoformları astroglial ve mikrogial hücrelerde ağırlıklı olarak sentezlenmektedir ve beyin için oldukça spesifiktir. S-100 Protein normalde serumda saptanmaz, fakat strok, subaraknoidal kanama, kafa travması ve ekstrakorporeal dolaşımdan sonra serumda ortaya çıkar (17).

Enolaz beyin dokusu çözünebilir proteinlerinin %1.5'unu oluşturan glikolitik bir enzimdir ve α , β , γ izoenzimleri şeklinde üç farklı dimerik yapıdadır. Enzimin α

izoenzimi astrositlerde bulunurken, γ formu özellikle nöronlar ve bazı nöroektodermal hücrelerde bulunup, nöron spesifik enolaz olarak bilinmektedir. NSE nöronal hücre metabolizmasında 2-fosfoglisaratın fosfoenolpirüvat'a çevrilmesinde rol oynamaktadır (15).

Nitrik oksit (NO), serebral kan akımının, trombogenezis ve nöronal aktivitenin kontrolünde rol oynayan inorganik bir gazdır. NO endotel hücresi, nöron, glia ve makrofajlarda, 3 farklı nitrik oksit sentaz (NOS) enzimi tarafından sentezlenir. Serebral iskemi sırasında nöronal NOS nöronlarda ve iNOS, makrofaj hücreleri ve diğer inflamatuvar hücrelerde yüksek konsantrasyonlarda NO sentezler; NO inflamasyon ve sitotoksositeye neden olarak nöronal ölüme neden olur (3).

Bu araştırmada açık kalp ameliyatı (CABG, VR) geçiren hastaların bilişsel fonksiyonlarının ne düzeyde etkilendiğini ve bu etkinin beyin hücrelerinde hangi düzeyde olduğunu belirlemek amacıyla nöronal hasar göstergesi olan nöron spesifik enolaz (NSE), glia hasarının göstergesi olarak S-100B protein ve nörotransmitter ve vasodilatatör fonksiyonları olan nitrik oksitin (NO) noninvaziv bir biyokimyasal araştırma yöntemi olarak ameliyat öncesi ve sonrasında serumdaki düzeylerini ölçmeyi, klinik durumlarını kanıtlamak için de hastalara ameliyat öncesi ve sonrasında hafıza, dikkat, konsantrasyo psikomotor özelliklere yönelik nöropsikolojik testler uygulamayı amaçladık.

İKİNCİ BÖLÜM

2.GENEL BİLGİLER

2.1. KARDİYOVASKÜLER HASTALIKLAR

2.1.1. İSKEMİK KALP HASTALIKLARI

İskemik kalp hastalığı (İKH) ya da koroner kalp hastalığı, kalbin oksijenlenmiş kan ihtiyacının karşılanamaması sonucu gelişen birbiriyle ilişkili sendromlar grubuna verilen genel isimdir. İskemi terimi, besleyici ürünlerin azlığı ve metabolik artıkların temizlenememesi kavramlarını gösterse de, oksijen yetmezliği temel kritik faktördür.

Daraltıcı plakların oluşumları ile giden, ciddi koroner ateroskleroz (AS), oksijen yetmezliğinin temel sebebidir ve arteriyel lümenin enine kesit alanının % 75'den fazlasını tıkar. Birçok durumda bu daraltıcı lezyona, rüptüre ya da fissüre olmuş plaklar üzerinde bulunan lümen içi trombüsler de eklenir. Bazı durumda ise, vazospazm ve trombosit agregasyonu iskemiye katkıda bulunabilir. Nadiren miyokardın oksijen ihtiyacının artması, kanın oksijen taşıma kapasitesinde azalma (örn. anemi), kan basıncında ani düşüş (örn. şok) veya koroner emboli veya arterit gibi nonaterosklerotik koroner hastalıklar da perfüzyon yetmezliğinde rol oynayabilir. Tüm bu olasılıklara karşın, tersi gösterilmedikçe İKH ile ilerlemiş daraltıcı koroner ateroskleroz kastedilmektedir.

İskeminin gelişme oranına ve sonuçtaki ciddiyetine bağlı olarak, şu dört sendromdan biri izlenebilir.

- 1) Angina pektoris (AP)
- 2) Miyokard infarktüsü
- 3) Kronik iskemik kalp hastalığı
- 4) Ani kardiyak ölüm

Bu hastalıklardan biri ortaya çıkmadan önce, yıllar süren sessiz ve yavaş ilerleyen koroner ateroskleroza ait prodrom safhası vardır.

2.1.1.1 Angina Pectoris

Önemli anatomik değişikliklere yol açmayıp temelde klinik bir sendrom oluşu nedeniyle AP'den kısaca bahsedeceğiz. İKH'nın bu formu, substernal veya prekordiyal göğüs ağrısı atakları ya da infarktüse yol açmayan miyokard iskemisinin neden olduğu rahatsızlıkla karakterizedir. İzlenen anatomik değişiklikler sadece, geçirilmiş olan infarktların yol açtığı miyokard harabiyeti, interstisyel fibrozis, miyozit atrofi ve uzun süreli marjinal iskemi sonucu gelişen nekroz ile miyokard iskemisine yol açan değişikliklerdir. Birbiri ile iç içe geçmiş üç AP tipi vardır.

- Tipik (stabil) anjina, genellikle egzersiz ve taşikardi sonucu gelişir.
- Prinzmetal (veya variant) anjina, tipik olarak dinlenme esnasında gelişir.
- Stabil olmayan (kreşendo) anjina, en ciddi formudur. Burada izlenen yoğun ve uzun ağrı MI'ne yol açacak ağır bir iskeminin habercisidir bu nedenle 'preinfarktüs anjina' da denir.

Bu üç formun hepsi de, daraltıcı lezyon, vazospazm, trombosit agregasyonu ve artmış oksijen ihtiyacı gibi nedenlerin çeşitli kombinasyonu sonucu görülür.

Tipik anjina genellikle, miyokardın oksijen ihtiyacı arttığı anda, perfüzyonu yetersiz kılan stenoza ve luminal daralmayı meydana getiren aterosklerotik daralmayı göstermektedir. Bu tür anjina egzersiz ve duygusal stres ile ortaya çıkar ve dinlenme ile geçer.

Prinzmetal anjina, her zaman olmasa da sıklıkla, varolan stenozlara eklenen vazospazma bağlanmaktadır. Bu anjina türü dinlenme sırasında bile gelişebilir ve birçok hastada nitrogliserin gibi vazodilatörlerle geçer.

Stabil olmayan anjinadaki perfüzyon yetmezliğinin sebebi her zaman açık değildir ve multifaktöryel olduğu düşünülmektedir (yani progressif luminal daralma ile giden koroner ateroskleroz, koroner dalların trombozu, vazospazm, trombosit aktivasyonu). İleride görüleceği gibi, bunlar MI'de görülen değişikliklerdir, fakat ana dallar yerine daha ince dallar daralmıştır. Altta yatan neden ne olursa olsun, stabil

ölmeyen anjina arkadan gelecek yakın bir akut MI tehlikesinin habercisidir. İskemik kalp sendromları içinde, satabil anjina bir uçta MI diğer uçta yer alır (27)

2.1.1.2 Miyokard İnfarktüsü

Akut Mİ (AMİ), ABD ve diğer gelişmiş ülkelerde tek başına en sık ölüm nedenidir. İKH'na bağlı ölümlerin çoğundan sorumludur. Ölümlerin yarısından çoğu hastalar hastaneye yetişmeden önce gerçekleşmekte ve genellikle neden, ölümcül bir aritmi türünün gelişmesidir.

İKH'dan ölüm oranı geçmiş yıllara göre büyük oranda düşmüştür. Bu umut verici gelişmenin önemli nedenleri: Mİ'nün tedavisinin gelişmesi ve aterojenik risk faktörlerinin- sigara, hipertansiyon, diabetes mellitus ve hiperkolesterolemi, daha iyi kontrol edilmesi.

Epidemiyoloji: AMİ gençlik çağından yaşlılığa kadar her çağda görülebilir; insidansı yaşla birlikte progressif olarak artar. 45-54 yaşları arasında erkeklerde kadınlara oranla 4-5 kat daha sıktır, 70-80 yaş arası bu fark 2:1'e düşer. Yalnızca 80 yaş ve sonrasında bu fark ortadan kalkar. Diabetes mellitus gibi bazı aterojenik predispozan durumları olanlar hariç kadınlar, üreme çağı boyunca Mİ'ne karşı korunmuşlardır. Oral kontraseptifler (özellikle geçmişteki formülleri) 35 yaş üstü ve sigara içen kadınlarda Mİ riskini arttırırken, daha az östrojen içeren yeni formüller bu riski taşımaz.

Kişilik yapısı, düzenli egzersiz ve alkol kullanımı gibi diğer faktörler de Mİ insidansını etkiler.

Patogenez: Çeşitli nedenleri ve klinik önemi farklı olan iki tip Mİ vardır. Daha sık rastlanılan ve daha ciddi olan transmural infarktüsde iskemik nekroz ventrikül duvarının hemen tüm kalınlığını tutmaktadır. Buna karşın, subendokardiyal infarktüs, duvar kalınlığının iç $\frac{1}{3}$ veya $\frac{1}{2}$ 'sinden fazlasını tutmaz.

Transmural infarktüslerin birçoğu şu faktörlerin dinamik ilişkisi sonucu ortaya çıkar;

- 1) Belirgin daraltıcı koroner ateroskleroz.
- 2) Plak fissürü, rüptürü veya plak içi hemorajiye eklenen trombüs.
- 3) Trombosit aktivasyonu ve agregasyonu.
- 4) Vazospazm.

Bireysel olarak yukarıdaki faktörlerden biri baskın olabilir, fakat sonucu belirleyen koroner daralma ve tıkanıklık ile kritik miyokardiyal iskemidir. Mİ vakalarının çoğunun sebepleri arasında, asıl problem yaratan durum koroner aterosklerozistir.

Mİ geçiren hastaların % 90'dan fazlasında, majör subepikardiyal arterlerin en az birisinde, lümenin % 75'den fazlasını tıkayan bir ya da daha çok tıkayıcı lezyonla birlikte ileri derecede koroner aterosklerozu vardır. Bu tıkanıklık miyokardın ihtiyacı olan orta derecede oksijen gereksinimini bile karşılamasını olanaksız kılar.

Tek bir ana koroner arter tutulabilirken, genellikle ikisi ya da üçü tutulur; sol anterior inen, sol sirkumfleks, sağ koroner veya bunların birinci derecede bir dalı gibi.

Ülsere olmuş, fissür içeren ya da plak içi kanama sonucu balonlaşmış, daraltıcı bir plağa eklenen trombüsün yol açtığı tam luminal tıkanıklık AMİ vakalarının % 90-95'de görülür. Trombosit agregasyonu ve vazospazm, sıklıkla olayda yardımcı olarak rol alırlar, ciddi aterosklerozun olmadığı durumlarda bile tek başlarına nadiren sorumludurlar.

Spontan olarak veya vazospazma, plak içi hemorajiye, ya da kalp hızında ani bir artışa bağlı olarak geniş bir aterom rüptüre olur ve plağa eklenen tıkayıcı trombüs oluşumunu başlatır. Trombosit tutunuşu ve aktivasyonu, trombüs yapımına katkıda bulunur ve aktive trombositlerden salınan tromboksan gibi vazoaktif ürünler vazospazmı daha da arttırabilir. Balıktan zengin diyetler, doymamış Ω -3 yağ asitleri içerdikleri için iskemik kalp hastalığı insidansını ve mortalitesini azaltırlar, bu etki büyük ölçüde azalmış trombosit agregasyonuna bağlanabilir. Birçok infarktüs, trombosit agregasyonunun en üst düzeyde olduğu sabah vakti gelişir, infarktüstten hemen sonra kanda salınmış trombosit ürünleri bulunabilir.

Aterosklerotik daralma olmadan da, anjiyografik olarak belgelenmiş olan vazospazmlara bağlı olarak AMİ'leri gelişmiştir. Daha sık olarak vazospazm, varolan stenozun yol açtığı luminal daralmayı arttırarak, plak rüptürüne yol açar veya akımı yavaşlatır ve böylece trombüs oluşumuna neden olur.

Diğer bazı durumlarda da perfüzyon dengesi bozulabilir, hipotansif krizde (spinal anestezi veya şokta olduğu gibi); orta derecede aterosklerozda meydana gelen taşikardi ile oksijen ihtiyacının artması; koroner arter embolisinde; koroner arterlerin trombozuna yol açan arteritte (örn. Kawasaki sendromu); koroner doluşu azaltan aort

stenozu veya aritmide; koroner arterlerin travmatik zedelenmesi sonucu oluşan trombozlarda.

Bir MI'nın nasıl sonuçlanacağı, dakikalar ile saatler arasında değişen bir zaman diliminde belli olur. Çeşitli iskemi derecelerine bağlı olarak bazı hücre toplulukları diğerlerinden önce ölürlür. Geriye dönüşsüz iskeminin oluşup oluşmaması reperfüzyon amacıyla kullanılan fibrinolitik ajanların etkisine bağlıdır. Hücreler bu yolla kurtarılabilir fakat kan akımının dönmesine karşın, miyozitlerdeki biyokimyasal harabiyet, bu hücreler yaşasa bile bir iki gün içinde onları disfonksiyonel kılabilir. Ayrıca reperfüzyonun kendisi de bu hücrelerde hasara neden olabilir. Reperfüzyon, hasara uğramış alanda hemorajiye neden olarak o alandaki küçük damarlara bası yapabilir, böylece reversibl olarak hasar görmüş bu hücrelerin ölümüne neden olur. Reperfüzyon hasarının açık nedeni belirsizdir; fakat olasılıkla hücre içine kalsiyum akımında artış, patlayıcı hücrel ödem gelişimi ve infarktüs sahasına tutunan nötrofillerden salınan serbest radikaller, aktive olmuş kompleman sistemi ve onun membran kompleksi sorumlu tutulmaktadır.

Hayvanlarda ve muhtemelen insanlarda, transmural infarktüslerin çoğu subendokardiyal olarak başlar. Subendokardiyal miyokard, sol ventrikül duvarının en az perfüzyonu olan alanıdır, çünkü sistol sırasında mikrodolaşımı ventrikül duvarının dış katlarının basıncına maruz kahr. Bu nedenle ilk önce bu bölgede harabiyet izlenir. İskemi yeterince ciddi ise, iskemik nekroz duvar boyunca dalga dalga yayılır.

İnfarktüsün sonuçta ulaşacağı büyüklük

- 1) İskeminin yaygınlığına, ciddiyetine ve süresine
- 2) Kollateral akımın çokluğuna
- 3) Riskli miyokardın metabolik ihtiyaçlarına
- 4) Reperfüzyon hasarının komplikasyonlarına bağlıdır.

Bu lezyonlarla birlikte hemen her zaman üç damar koroner aterosklerozisine bağlı belirgin stenoz mevcuttur, fakat vakaların sadece % 20'sinde majör arter trombozu mevcuttur. Geriye kalan % 80'inde ise dört olası mekanizma akut iskemik olaya neden olabilir:

- Birkaç saat içinde spontan fibrinolizis ile sonuçlanan büyük arter trombozu.
- Yalnızca sol ventrikül duvarının en duyarlı iç bölgelerinde hücre ölümüne yol açacak kadar ağır iskemiye sebep olan ana yan dallardaki tromboz.
- Hipotansif atak (şok, aritmi).
- Global kalp iskemisi bulunan kişide miyokardda oksijen ihtiyacının artması (taşikardi).

Mİ sonrası bu komplikasyonlar içinde en ölümcül olanlar kardiyak rüptür ve kardiyojenik şoktur. İlki hemen her zaman ölümle sonuçlanırken, ciddi kardiyojenik şok % 70 mortalite ile hastanedeki ölümlerin 2\3'üne yol açar. Hastaların yaklaşık % 10'u hastanede ölürlere, % 10' da ilk bir yıl içinde ölür.

Bu konuyu kapatmadan önce, ilerlemiş koroner arter hastalığı olan hastaların tedavisinde kullanılan iki tedavi yönteminden söz etmek gerekir; koroner arter bypass greftleme (CABG), ve transluminal koroner anjioplasti (TCA). CABG şüphesiz birçok ilk Mİ oluşumunu ve rekürrensi önlemiştir, fakat bypass damarı olarak venler kullanıldığında, 5 ile 10 yıl içinde intimal kalınlaşma ve daraltıcı plak oluşumu gibi komplikasyonlar ortaya çıkar. Bu komplikasyonlar internal mammarian arter kullanıldığında görülmez. TCA'da balon dilatasyonu ile stenozları açmak gibi daha basit bir metod olarak geliştirilmiştir. Bu prosedürün de olumsuz yanları ise vakaların % 15-20'sinde kullanılamıyor olması, stenozların gerildikçe lokal diseksiyona yol açması ve 2-3 yıl içinde vakaların % 30'da stenozun tekrarlamasıdır.

2.1.1.3 Kronik İskemik Kalp Hastalığı (KİKH):

KİKH, aynı zamanda iskemik kardiyomiyopati ve koroner kardiyomiyopati diye de adlandırılır ve uzun süreli, ilerleyici iskemik miyokard harabiyeti sonucu, yaşlılarda EKG değişikliği ve konjestif kalp yetmezliği ile kendini sinsi bir şekilde

gösteren kalp hastalığı formudur. Birçok vakada, bir anjina hikayesi veya kimi zaman yıllarca önce geçirilmiş Mİ epizodları hikayesi vardır. İsmi ne olursa olsun KİKH ile bazen araya giren infarktüsler ile ağırlaşan uzamış iskemi sonucu, miyokard rezervinin yavaşça yıpranması kastedilmektedir (27).

2.1.1.4 Ani Kardiak Ölüm (AKÖ):

AKÖ, akut semptomların başlangıcından itibaren 1 ile 24 saat içinde kardiyak sebeplere bağlı ani ölüm olarak tanımlanırken, birçok araştırmacı 1 saatlik zaman sınırlamasını vurgulamaktadır.

Hipertrofik kardiomiopati, mitral valvül prolapsusu, aort kapağı stenozu ve kardiyak iletim sisteminin herediter veya edinsel anomalileri gibi birçok kalp hastalığı ani ölüme yol açabilir, ama vakaların % 75-90'ında ani ölüm İKH'na bağlıdır. Bu hastaların büyük çoğunluğunda (yaklaşık % 80'i) en az bir ana koroner damarda ateroskleroza bağlı belirgin stenoz bulunmuştur. Yine bu hastaların % 10-35'inde taze trombus saptanmıştır.

Şişmanlık ve hipertansiyon iyi bilinen predispozan faktörlerdir. Ölüme yol açan nihai sebep, her zaman için öldürücü bir aritmidir; bununla birlikte tetiği çeken esas mekanizma belirsizdir, gittikçe kötüleşen bir iskemi epizodu olabilir.

2.1.2 KAPAK ANOMALİLERİ

Kapaklardan birinin kusurlu gelişmesi ile lümenin parsiyel ya da tam tıkanıklığı meydana gelir. Pulmoner ve aort kapakları daha sık olarak tutulurlar. Yaprakçık malformasyonları (örn. biküspit aort kapağı) daha az öneme sahiptir. Bu tip bozukluklar fonksiyonel önem taşımaz fakat infektif endokardite veya dejeneratif değişikliklere neden olabilir.

Bir takım edinsel hastalıklar, genellikle kapak tutulumu ile karakterlidir; kalsifiye aort kapak stenozu, mitral valvül prolapsusu, romatizmal kapak hastalığı (RKH), mitral anulus kalsifikasyonu, karsinoid kapak hastalığı ve vejetatif endokardit.

2.1.2.1 Kalsifiye Aort Valvülü Stenozu:

Aort valvülü stenozu, konjenital veya edinsel olabilir. Konjenital deformiteler stenoz şeklinde olup, yaprakların eksik gelişimi veya füzyonu sonucu ortaya çıkar.

Edinsel aort stenozu nadiren konjenital lezyonların bazıları kadar ciddi olur. Romatizmal kökenli ise hemen daima mitral stenozla birlikte görülür, daha sık olarak (% 90), ya konjenital biküspid olan ya da normal bir kapağın yaşa bağlı kalsifikasyonu sonucunda görülür.

2.1.2.2 Mitral Valvül Prolapsusu:

Bu anomalide, sistol esnasında genişlemiş, sarkık mitral yaprakçıklar sol atrium içine prolapsus gösterir. En sık görülen kapak bozukluğudur. Kadın-erkek oranı 6:4 dür ve sıklıkla 20-40 yaş arasında tanı konur. Kimi vakalarda hastalık ailevidir. Bu lezyonlar fizik muayenede tesadüfen bulunur, fakat ciddi sonuçları olabilir. Bazan bu valvüler anomali, Marfan veya Ehlers-Danlos sendromlarının bir bulgusu olabilir.

2.1.2.3 Romatizmal Ateş ve Romatizmal Kalp Hastalığı:

Romatizmal ateş (RA), sıklıkla çocuklarda görülen akut, nonsüpüratif, immunolojik, inflamatuvar bir hastalıktır. A grubu β -hemolitik streptokokların sebep olduğu genellikle farinksi tutan bir enfeksiyondan birkaç hafta sonra görülür. Başlıca virulans faktörü, bir M proteini, romatojenik streptokokların spesifik suşlarının yüzeyinde bulunur ve antikorların ortaya çıkmasına neden olur. Bu antikorlar insan kardiyak epitoplarına (bazıları miyokard miyozininde bulunur) karşı çapraz reaksiyon vermelerine rağmen, dokudaki lezyonlardan direkt sorumlu olmayabilirler. Muhtemelen bu antikorlar, diğer immun mekanizmalarla birlikte, genellikle poliartrit, deri lezyonları ve karditle karakterli akut sistemik bir hastalığa neden olur. Diğer semptomları kısa sürede geçmesine rağmen kardiyak tutulum bazen yıllar sonra, kalıcı valvüler fibrokalsik deformitelere yol açar (27).

2.2. KARDİYOYASKÜLER SİSTEM CERRAHİSİ

Hastalar intratrakeal genel anestezi ile uyutulur, median sternotomi yapılarak kalbe ulaşılır. Aort ve vena cava superiora kanüller konularak hasta kalp-akciğer makinasına bağlanır. Kalp ve akciğer fonksiyonlarının vücut dışında bir kalp- akciğer makinası tarafından geçici olarak sağlanmasına " ekstrakorporeal dolaşım" denir. Santral sistemik venlerden (vena cava superior ve inferior) kateterlerle toplanan toplanan venöz kan bir oksijenatörle oksijenlendikten sonra bir pompa ile arteriyel sistemin uygun bir yerine (çıkan aorta veya femoral arter) pompalanır. Kardiyo-pulmoner bypass sırasında (CPB), koroner arter bypass grafting (CABG) veya valf replasmanı (VR) cerrahisi uygulanır. CABG ateroskleroz nedeniyle tıkanan ve fonksiyonunu yitiren koroner damarları değiştirmek amacıyla uygulanan bir operasyondur. VR ise kalp kapağı anomalilerinde uygulanan kalp kapağının değiştirilmesini sağlayan bir operasyondur (10). Hastalarda membran oksijenatörü kullanılarak standart kardiyopulmoner bypass tekniği uygulanmıştır. Hastaların vücut ısı 28-32°C arasında korunmuş ve ortalama arteriyel basınçları kontrol altında tutulmuştur. Hastalar operasyondan sonra yoğun bakıma alınmış, bir komplikasyon gelişmediği takdirde 1 gün sonra servise çıkarılmışlardır.

2.3. AÇIK KALP AMELİYATI ve NÖROLOJİK KOMPLİKASYONLAR

Kardio-pulmoner bypass (CPB) sonrasında anlamlı sıklıkta strok ve diğer nörolojik problemlerle karşılaşılır. Strok insidansı % 1 ile 5 arasında değişmektedir; semptomatik karotid arter hastalığı ve asendan aortada aterosklerotik lezyonları bulunan yaşlı hastalarda bu risk daha yüksektir. Strokun büyük kısmı, CPB, cerrahi manipulasyonlar ve kanülasyon sırasında meydana gelen embolilerden kaynaklanmaktadır.

İtina ile yapılan nöropsikolojik çalışmalar hastaların % 50'sinde normalde fark edilemeyen düzeyde hasar saptanmıştır. Bazı hastalarda bu hasar geçicidir, fakat hastaların 1/3'den fazlasında nöropsikolojik bozukluk 1 sene sonra da devam etmektedir. Bu hasarın en olası sebebi, hastalarda gelişen mikroembolilerdir.

Sirkülatuar arrest ve derin hipotermi, postoperatif olarak oluşan nörolojik hasarların büyük kısmından sorumludur. Hasarın önemli nedenleri iskemi ve embolilerdir, fakat beyin ısısının 10°-12°C'nin altına düşmesi de postoperatif nörolojik disfonksiyonun nedeni olabilir (10).

2.3.1.CABG SIRASINDA OLUŞAN BEYİN HASARININ ETİYOLOJİSİ

Strok, CABG sonrası meydana gelen morbiditenin önemli bir nedenidir, fakat halen bu nörolojik sorunun kesin etiyojisi bilinmemektedir. Operasyon sırasında meydana gelen strokun olası mekanizmaları: 1) Ekstrakranial veya intrakranial bir damarın stenozu sonucu, serebral kan akımının azalması; 2) Aort veya karotisten kaynaklanan aterosklerotik plakların parçalanması sonucu, emboli meydana gelmesi; 3) Sol ventrikül veya aorttan kaynaklanan trombüsün emboliye neden olması; 4) CABG sırasında aort veya kalpten kaynaklanan hava embolisi de nörolojik hasar oluşturabilir.

CPB'in serebral arterlerdeki otoregülasyonu değiştirmesi de olasıdır, böylece arteriyel perfüzyon basıncındaki azalma beraberinde beyine giden kan akımında bir azalmaya neden olur.

Asendan aortada ağır ateroskleroz plağı bulunan hastaların diğerlerine oranla 2.4 kat daha fazla strok riski taşıdığı gösterilmiştir.

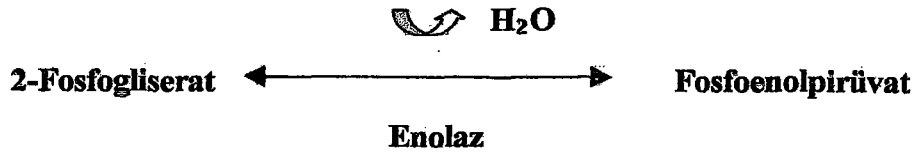
CABG sonrası stroke insidansını arttıran klasik risk faktörleri; hastanın yaşının yüksek olması, ağır sol ventrikül yetmezliği, uzun süreli Diabetes Mellitus (DM) hastası olması, operasyon süresinin uzaması, operasyon sırasında ağır hipotansiyon gelişmesi, daha önceden strok hikayesinin olması ve bilateral karotis hastalığının olmasıdır (10).



2.4 NSE, S-100B PROTEİN ve NO HAKKINDA GENEL BİLGİ

2.4.1. NSE

NSE glikolitik bir enzim olan enolazın (2-fosfo-D-gliserat hidrolaz) izoenzimidir, nöronlara spesifiktir. Nöronal hasar meydana geldiğinde NSE hücreler arası sıvıya oradan beyin omurilik sıvısına (BOS) ve bozulan kan beyin bariyerinden sistemik sirkülasyona salınır.



NSE 2 γ subünitinden oluşan dimerik bir enzimdir, nöron, nöroektodermal kökenli nöroendokrin bezler ve nöroendokrin hücrelere (APUD hücreler) özgüdür. Fizyolojik olarak NSE, eritrosit ve trombositlerin yapısında bulunduğu için çok düşük oranlarda periferik kanda bulunur. APUDoma, nöroblastoma ve akciğerin küçük hücreli karsinomu, NSE oluşturma yeteneğine sahiptir ve bu hastalıklarda serum NSE düzeyi yüksek saptanır. Bu nedenle NSE, yukarıda sayılan neoplazmların klinik takibinde tanusal ve prognostik bir serum markırı olarak kullanılır.

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda iskemik stroke, intraserebral hemoraji ve beyin hasarında, BOS ve serumda NSE düzeyinin yükselmesi, NSE'nin parenkimal beyin hasarında sensitif ve kantitatif bir markır olduğu hipotezini desteklemektedir. Kardiyak arrest, beyinde temporal global serebral iskeminin olduğu bir periyoda neden olur, beyindeki sitozolik enzimler BOS'a ve kana salınır. Santral sinir sistemindeki nöronlarda iskemiye bağlı sitoplazmik NSE kaybının BOS ve serumda anlamlı NSE yüksekliklerine neden olduğu daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir(30).

NSE biyolojik sıvılarda stabildir ve beyin dokusu çözünebilir proteinlerinin % 1.5'ünü oluşturur. Nöronal hasarda membran bütünlüğündeki bozulma NSE gibi proteinlerin sitozolden ekstrasellüler alana sızmasına neden olur. Gerçekten de BOS'taki artmış NSE düzeyi deneysel serebral iskemilerde beyin hasarının iyi bir

göstergesidir. BOS NSE düzeyi ile serebral doku hasarı, nörolojik durum ve mortalite arasında pozitif korelasyon vardır (6).

NSE eritrositler ve trombositlerde bulunur bu nedenle hemolizli serumlarda sonuçlar yüksek saptanır (30).

2.4.2. S-100 PROTEİN

S-100, moleküler ağırlığı 21.000 D olan, asidik, kalsiyum bağlayan bir proteindir. S-100 ailesi, her biri dokuya spesifik ekspresyon gösteren 17 monomerden meydana gelir. Bu monomerlerden ikisi, S -100A1 ve S-100B'dir ve sinir sisteminde yüksek konsantrasyonlarda bulunur. S-100B, esasen Schwann hücreleri ve astrositlerde bulunur, ancak melanositler, adipozit doku, kondrosit ve Langerhans hücrelerinde de saptanmıştır. Bazı çalışmalarda travmatik beyin hasarının sonucu ve ciddiyeti ile serum S-100B arasında korelasyon gösterilmiştir. Bununla birlikte bu çalışmalarda değişik örnek alma zamanları ve travmatik beyin hasarını belirlemede farklı sensitivitelere testler kullanılmıştır (29).

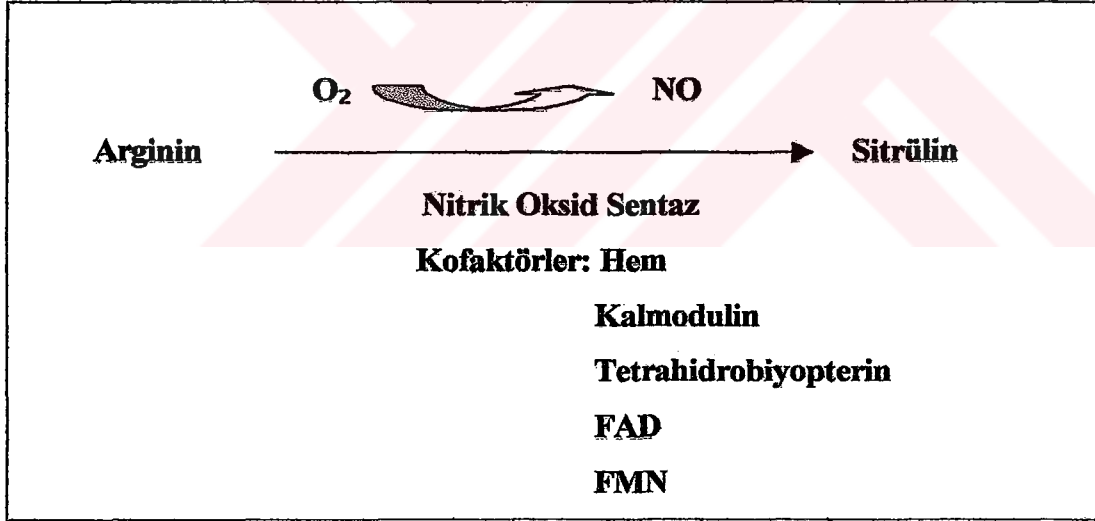
S-100B protein santral sinir sistemi lezyonları için oldukça spesifiktir, 2 saat gibi kısa bir eliminasyon yarı ömrü vardır. Serum ve BOS'da ölçülebilir. Minör kafa travmasında, stroke ve nörolojik komplikasyon gelişen veya arrest meydana gelen kardiyak cerrahi hastalarında, serum S-100B protein düzeylerinde artış gösterilmiştir (26).

Serumda S-100'ün saptanması nöronal hasar ve kan-beyin bariyeri geçirgenliğinde artışa işaret eder. Bu güne kadar yapılmış çalışmalarda, CPB sonrası nörolojik komplikasyon gelişmeyen hastalarda, CPB'dan 24 saat sonra BOS'da S-100 düzeyleri normal sınırlarda bulunmuştur (33).

S-100 proteinin kardiyak operasyon sırasında gelişen serebral hasarın izlenmesinde iyi bir belirteç olduğu ileri sürülmüştür. Bu proteinin eliminasyonu $\beta 2$ mikroglobülin gibi diğer küçük proteinlere benzemektedir (glomerüler filtrasyon, reabsorbsiyon, proksimal tübülde parçalanma). S-100 protein normal şartlarda serumda bulunmaz ancak stroke, subaraknoid kanama, kafa travması ve ekstrakorporeal sirkülasyon sonrası serumda saptanır (17).

2.4.3. NİTRİK OKSİD

Nitrik oksid (NO), gaz halinde bulunan bir serbest radikaldır ve vasküler tonüsün regülasyonu, trombosit agregasyonu, lökosit adhezyonu, nöronal sinyal iletimi, immün sistem defansı gibi birçok biyolojik işlevde görev alır. NO sentezindeki anormallikler birçok hastalığın patogenezinin sorumlu tutulmuştur. NO, NADPH varlığında NO sentaz (NOS) enzimi aracılığı ile L-argininden sentezlenir. NOS'm üç farklı izoformu; nöronal NOS (nNOS, tip I), indüklenen NOS (tip II) ve endotelial NOS (tip III) klonlanmıştır. Bu izoformlar farklı genlerden meydana gelmiştir, fakat yapı ve fonksiyon açısından benzer özellikler gösterirler. Bu üç izoform substrat olarak L-arginin, NADPH, oksijen; kofaktör olarak da FAD, FMN, kalmodulin ve tetrahidrobiopterin (BH4) kullanırlar. NOS 5 elektronu NADPH'dan hem yapısının terminal kısmına taşıırken, oksijen L-argininin yapısına katılır ve NO ile L-sitrülin meydana gelir (34).



Şekil 1: NO sentezi

Endotel tarafından NO sentezlenmesi kan basıncı regülasyonunda önemli rol oynayan vasodilatasyona yol açar. NO guanilat siklazı aktive ederek hedef hücrelerdeki cGMP düzeylerini artırır ve vasodilatasyona neden olur. Hücrelerden salınan NO hızla okside olarak, NO₂⁻ ve NO₃⁻ ye dönüşür. NO₂⁻ ve NO₃⁻ 'e birlikte

NO_x denir ve NO'ye göre daha stabildir, bu nedenle kandaki NO_x konsantrasyonları endojen NO sentezinin bir göstergesi olarak kullanılır (35).

NO renksiz, suda ılımlı çözünen gaz yapısında bir radikladır. NO solüsyonlarda hızlı bir oksidasyon sonucu nitrit ve nitrata dönüştür ve yarı ömrü 4 dakikanın altındadır. Biyolojik sistemlerde NO'nın yarı ömrü 3-30 saniye arasında ölçülmüştür. NO süperoksit anyonu tarafından inaktive edilir ve hem içeren proteinlere bağlanır. NO'nın oksihemoglobine bağlanması ile aktivitesi kaybolur.

NO'nın moleküler hedefleri çeşitlidir; hem proteinleri (guanilat siklaz), Fe-S proteinleri (TCA enzimi cis-akotiaz), enzimlerin aktif bölgelerindeki tiol grupları gibi.

NO ribonükleotid nükleotidazı (DNA sentezinde hız kısıtlayıcı enzim) inhibe ederek makrofajlardaki sitotoksik etkiyi oluşturur. Makrofajların immunolojik aktivasyonu sonucu peroksinitrit (ONOO-) meydana gelir ve stroke, ateroskleroz ve immün kompleks aracılı akciğer ödeminin patofizyolojisinden sorumlu tutulmaktadır.

NOS değişik dokularda bulunmaktadır; endotel hücreleri, vasküler düz kas hücreleri, hepatosit, Kupffer hücresi, trombosit, pankreatik β hücreleri ve bazı santral nöronlar gibi. NOS iki ana gruba ayrılır: 1) Constitutive izoform (cNOS) monomerik izoform olarak endotel, trombosit ve nöronlarda bulunur, kalsiyum ve kalmoduline bağımlıdır. cNOS indükleyici ajanlardan bağımsız olarak devamlı olarak eksprese olur ve pikomolar düzeylerde NO'nın bazal sentezinden sorumludur. 2) Inducible izoform (iNOS) makrofaj, hepatosit ve vasküler düz kas hücrelerinde, endotoksin ve sitokinlerin stimülasyonu sonucu eksprese olur. iNOS tetramer yapısındadır ve kalsiyumdan bağımsızdır (19).

2.4.3.1. NO'nın Kardiyovasküler Sistemdeki Etkileri

NO'nın EDRF'nin etkisini göstermesinde son aracı olduğunun bulunması üzerine, NO'nın kardiyovasküler homeostazis üzerine etkileri konusunda birçok çalışma yapılmıştır. NO'nın bazal damar tonüsü üzerinde önemli regülatuar rol aldığı gösterilmiştir. NO devamlı bir şekilde arteriyel sirkülasyona salınmaktadır. Asetilkolin ve bradikinin gibi vasodilatör ajanlar NO salınımını sağlayarak guanilat

siklazı stimüle ederler ve damar düz kasının protein kinaz aracılığı ile relaksasyonunu sağlarlar. Endotel yokluğunda bu stimulus, relaksasyon özelliğini yitirir. Bugüne kadar elde edilen veriler göstermiştir ki cNOS tarafından salınan NO vasküler homeostazda kritik önem taşır (19).

Aterojenik diyet uygulanan primatlarda, aterosklerotik damarlarda asetilkolinin NO aracılığı ile oluşturduğu vasodilatasyon cevabında bozulma görülür bununla birlikte vasokonstriktörlere yanıt artmıştır. Bu durum diyet düzeltildiği ve aterosklerotik lezyon gerilediği zaman düzelir. Vasküler cevaptaki buna benzer bozukluklar hipertansiyonda ve sigara içenlerin koroner arterlerinde de görülür. Bu çalışmaların ve diğer birçok çalışmanın sonucu göstermiştir ki; bu bozuklukların nedeni ya endotelden NO salınmasında bozukluk vardır ya da vasküler düz kasta sinyale cevap aşamasında sorun vardır. Endotelden NO salınmasında düzensizlik ateroskleroz gelişimi için predispozisyon yaratır (19).

Araştırmalardan elde edilen kanıtlar, NO'nin lipid peroksidasyonunu ve serbest radikaller tarafından membran hasarı meydana getirilmesini önleyerek aterosklerozdan koruyucu rol oynadığını göstermiştir. Düşük dansiteli lipoprotein (LDL) ile NO'nin direkt etkileşimi sonucu, NO'nin damarlar üzerindeki vasodilatasyon etkisi kaybolur. Sonuç olarak NO'nin süperoksidden koruyucu etkisi ortadan kalkar ve artan süperoksid düzeyleri LDL'nin oksidasyonuna neden olarak ateroskleroz gelişimini başlatırlar. Bununla birlikte endotel hücrelerinin okside LDL'ye kronik maruz kalmaları NO'e bağlı vasorelaksasyonu irreversibl inhibe eder. Hayashi ve arkadaşları premenapozal dönemdeki yüksek östradiol düzeyleri ile birlikte ateroskleroza dirençli dönemin endotel hücrelerinden artmış bazal NO sentezine bağlı olduğunu göstermiştir. Hipertansiyon ve ateroskleroz gibi endotel fonksiyonunu bozan patolojiler, dramatik olarak NO sentezini değiştirir, sonuç olarak NO'nin koruyucu etkisini azaltırlar (19).

NO'nin antitrombotik özellikleri trombosit adhezyon ve agregasyonunu inhibe etmesiyle meydana gelir. Endotelden sentezlenen bazal NO guanilat siklaz aracılığı ile trombositler içindeki Ca^{2+} düzeylerini baskılar. Trombosit aktivasyonu için intrasellüler kalsiyum düzeyinde ani yükselme ile birlikte protein kinaz C'nin stimülasyonu gereklidir (19).

Bir organ veya patolojik durumda sentezlenen NO miktarı, NO'nin faydalı veya toksik etki göstermesini belirler. NO'nin küçük miktarları homeostaz için gerekli olmakla birlikte, iNOS'un aktive olması sonucu salınan büyük miktarlarda NO toksik etkilidir. Büyük miktarlarda NO sentezleyebilme yeteneği hücrel saldırganlara ve tümör hücrelerine karşı bir defans sistemi oluşturur. Gerçekten de NOS inhibitörleri tümör hücrelerini makrofajların litik etkisinden korur (19).

2.4.3.2. NO'nin Santral Sinir Sistemindeki Etkileri

NO serebral arterlerin endotelinden salınır, damar düz kaslarından salınmaz, serebral damarların güçlü bir dilatatörüdür. Asetilkolin, serotonin, substans P ve oksitosin serebral damarları gevşetmek için NO'e gereksinim duyarlar. Serebral akımdaki NO'nin bir kısmı endotel kökenli değildir, ilginç olarak glia ve nöronlardan kaynaklandığı belirlenmiştir. Hipertansiyon, hiperkolesterolemi, subaraknoid kanama ve iskemide serebral arterlerde endotel bağımlı relaksasyonda bozulma bildirilmiştir. Subaraknoid kanamada, serbest hemoglobin NO'ı bağlar ve böylece damar düz kasının gevşemesini önler, bu nedenle subaraknoid kanama sonucu meydana gelen vasokonstriksiyondan sorumlu olduğu düşünülmektedir. Diğer olası bir etiyoloji ise hemoglobin aracılığı ile meydana gelen süperoksidin, NO'ı inaktive etmesi ve peroksinitrit oluşturması. Benzer bir şekilde artmış süperoksid düzeylerinin serebral arterlerdeki iskemi-reperfüzyon durumunu takiben, endotelial relaksasyon cevabını bozduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte NO'nin serebral otoregülasyondaki rolü henüz bilinmemektedir (19).

Nöronal NO, serebral vasküler tonüsün regülasyonuna yardım eder. Glutamat reseptörünün aktivasyonu, nöronal NO sentezi için büyük bir uyarandır. Ayrıca nöronlardan kaynaklanan NO, kortikal depresyona ve nöbetlere karşı cevap olarak lokal serebral kan akımını düzenler. NO hafıza oluşumunda da rol alır, bunu spesifik reseptörlerin uyarılması sonucu sinaptik iletimin uzun süreli güçlendirilmesi ile sağlar. NO görme ve koklamada da rol almaktadır (19).

Hiperkapni/hipoksi ve iskemi-reperfüzyondan sonra, NO'nin serebral kan akımına katkısı yeni yorumların getirilmesine yol açmıştır. Hipoksiyi takip eden artmış serebral kan akımı, NO ile ilişkili değildir, bazı çalışmalar NO'ya bağlı

vasodilatasyonun hiperkapniye eşlik ettiğini göstermiştir. Serebral iskemi durumunda NO konsantrasyonu dakikalar içinde yükselir, sonra bunu reperfüzyon sürecinde dereceli bir azalma takip eder. Bir başka çalışma da iskemiden sonra serebral endotelden kaynaklanan cNOS'un ekspresyonunda artış saptamıştır. Teorik olarak NO, serebral iskemi-reperfüzyon durumunda hem faydalı hem de zararlı etkiler göstermektedir. Serebral kan akımının devamını sağlamak, trombosit fonksiyonunun inhibisyonu, lökosit adhezyonunun inhibisyonu ve NMDA reseptörünün aşırı aktivitesinin sınırlandırılması, NO'nin potansiyel koruyucu etkileridir. NO'nin süproksidle etkileşimi ve sonucunda oksidatif hasarın meydana gelmesi dikkate alınmalıdır. Bazı in vivo çalışmalarda serebral iskeminin başlangıcından sonra NOS inhibitörlerinin uygulanmasının infarkt volümünü ve serebral ödemi azalttığı gösterilmiştir. Bu bilgi iskemik beyin hasarında, nöronal ölümün derecesinin NOS inhibitörleri ile azaltılabileceğini öne sürmektedir. Bununla beraber başka çalışmalarda NOS inhibitörlerinin iskemik serebral hasarda etkisi olmadığını veya kötü yönde etkilediğini göstermiştir. Bu konuda gerçek mekanizmanın aydınlatılması gerekmektedir. NO'nin serebral iskeminin başladığı süreçte faydalı olduğu, fakat birkaç saat veya gün sonra nörotoksik etki gösterdiği gösterilmiştir. Nörotoksik veya yararlı etkileri düşünülürken NO'nin redoks durumu ve iNOS ve cNOS'un katkıları göz önüne alınmalıdır. Bu konunun daha iyi aydınlatılması için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır (19).

2.5. NÖROPSİKOLOJİK TESTLER VE NÖROPSİKOLOJİK DEĞERLENDİRME

Nöropsikolojik ölçme ve değerlendirme teknikleri, tanıya ilişkin çözümlenmesi zor sorulara cevap getirmek amacı ile gelişmeye başlamıştır. Psikiyatristler hastanın davranış bozukluğunun “organik” bir temelden mi kaynaklandığını yoksa “fonksiyonel” mi olduğunu ayırt edebilecek teknikler arayarak klinik psikologlara başvuruyorlardı; nörologlar, önde gelen semptomları psikolojik işlevlerde bozulma olan hastalıklarda ayırt edici tanı için daha etkili yöntemler arıyorlardı; beyin cerrahları da özellikle lezyon lokalizasyonu konusunda, klinik muayeneyle ve o zamanki radyografik görüntüleme yöntemleri ile yanıt bulamadıkları soruları için yardım istiyorlardı. Bütün bu soruları karşılayabilmek üzere gelişmeye başlayan nöropsikoloji, **beyin-davranış ilişkisi temeline** dayanır. Bu nedenle de başta psikoloji olmak üzere, nöroloji, nöroanatomi, nörofizyoloji, nörokimya gibi çeşitli alanların ürünü olarak ortaya çıkmış disiplinler arası bir disiplindir.

Nöropsikolojinin yeni gelişmeye başladığı dönemlerde, psikiyatriden ve nörolojiden gelen tanıya ilişkin soruları yanıtlamak için psikologlar, öncelikle elde olan zeka testlerine yönelmişler ve kullanmışlardır. Daha sonra da yeni bataryalar ve farklı alanları değerlendirmek için yeni testler geliştirmişlerdir.

Nöropsikolojinin Amerika’da başlangıçtaki gelişmesi sırasında, hastaların esnek olmayan sabit test bataryaları ile değerlendirildiği, yoruma yer bırakmayan, beyin davranış ilişkisinde son sözü söylemede yalnızca testten alınan başarı puanı ile bunun istatistik yorumunun rol oynadığı, niceliksel değerlendirmeye dayanan bir görüş egemendi. Avrupada ise, özellikle Rusya’da Luria’nın öncülüğünde nöropsikoloji, olgunun bireysel özelliklerinin ön plana alınması, hastanın davranışlarının kısa “yatak başı” testlere verdiği yanıtların niteliksel yorumla değerlendirilmesi yönünde gelişti. Çoğu zaman olduğu gibi burada da bir orta yolda birleşildi. Niteliksel yorumlamaların niceliksel değerlendirmelerle birlikte tanıya ışık tuttuğu bir döneme geçildi. İngiltere’nin başı çektiği bu çizgide artık hastanın bütün özellikleri göz önünde tutuluyor, bilişsel işlevlerin hastalık öncesi düzeyi belirlenmeye çalışılıyor, kendisine uygun standart test bataryaları verilmekle birlikte,

gerektiğinde bu bataryalardaki testler hastanın durumuna uygun başka testlerle değiştiriliyordu. Fakat nöropsikoloji alanının özellikleri ve beyin-davranış ilişkisinin her zaman çok faktörlü oluşu nedeniyle, bu yöntem de yetersiz kalmaya başladı; çünkü hastanın davranışının standart testlerle “yanlış-doğru” diye puanlanması ile elde edilen puan, çok kere hasta hakkında doğru bir yorum yapmakta yetersiz kalıyor, bazen de yanlış yorumlara götürüyordu. Çünkü Lezak’ın deyişi ile nöropsikolojik değerlendirme yapılırken, test puanlarının “doğrudan gözlemler bağlamında yorumlanması” son derece önemlidir. Beyin hasarlı bir hastanın yalnızca test puanına bakmak, hastanın beyin fonksiyonu hakkında pek az bilgi verir. Bir testte başarısız olmanın birden çok nedeni bulunabileceği gibi, testin doğru olarak tamamlanmasının da fonksiyonel olarak eşdeğerde birden çok yolu vardır ve beyin hasarı bu yaklaşım yollarından birini bozup diğerini sağlam bırakabilir. Bu nedenle de, hastayı test sırasında gözlememişseniz, problemle nasıl ve ne yoldan baş etmeye çalıştığını görmemişseniz, elinizde yalnızca test sonucu varsa, hastanın testi başarmış ya da başaramamış oluşu size pek az bilgi verir (25).

2.5.1. Nöropsikolojinin Amacı ve Alanı

Nöropsikoloji, beyin ile zihinsel işlevler ve davranış arasındaki ilişkiyi inceleyen bir bilim dalıdır. Bunu klinik ve deneysel nöropsikoloji olarak ikiye ayırabiliriz. Klinik nöropsikolojiden beklenen, davranış değişikliğini ölçmesi ve değerlendirmesidir. Klinik nöropsikolojinin başlıca dayanağı da, belli beyin bölgelerinin hasarlanması ile nesnel psikolojik testlerde gösterilebilecek psikolojik işlev bozuklukları arasındaki korelasyonlardır.

Nöroradyolojik görüntüleme tekniklerindeki büyük ilerlemeler nedeniyle, artık nöropsikologlar lezyon lokalizasyonu sorunu ile çok seyrek karşılaşılıyorlar. Klinik nöropsikolojik değerlendirmede en ağırlıklı konu, tanıya yönelik sorulardır. Bunlar hastada demansla ilgili bir süreç var mı yok mu, hastanın yaygın bir beyin patolojisi mi var yoksa bu bir fokal olay mı, eğer bir demans varsa bu demansın tipi nedir, kortikal bir demans mıdır, subkortikal demans mıdır; hastanın yakınmalarının organik bir temeli var mı yoksa bunlar fonksiyonel yakınma mı, vb gibi tanıya yönelik sorulardır. Bunun ardından klinik

nöropsikologdan ikinci beklenen, hastalığın seyrinin izlenmesidir. Hastalık hızlı mı yavaş mı geliyor, iyiye mi kötüye mi gidiyor gibi. Bundan başka, hastada hangi uyum yeteneklerinin kaldığı ve bir rehabilitasyon çalışmasının ne derecede olumlu sonuç verebileceğinin değerlendirilmesi gerekebilir.

Deneysel nöropsikoloji adından da anlaşılabilir gibi, araştırmaya yöneliktir. Beynin sağ ve sol yarı kürelerinin, bunların ön ve arka bölgelerinin çeşitli yetenekler ve bilişsel işlevler açısından özelleşmeleri göz önünde tutularak yapılan araştırmalar, ayrı göz alanlarına uyarı verme, ikili dinleme gibi tekniklerle, Wada testi ya da elektrofizyolojik değişkenlerle çalışma gibi özel tekniklerle yapılan araştırmalar, deneysel nöropsikolojinin alanını oluşturlar (25).

2.5.2. Zihinsel Durum, Bilişsel İşlevler ve Nöropsikolojik Değerlendirme

Zihinsel durum değerlendirmeleri, genellikle her bir zihin işlevinin (dil becerisi, bellek, yapılandırma, vb. gibi) tek tek test edilmesi şeklinde düzenlenir. Bütün sistemin gözden geçirilmesi için bu çok pratik bir yöntemdir. Fakat öte yandan da bu zihin işlev kategorilerinin, pratikte olduğu gibi beynin örgütlenmesi açısından da ayrı ve bölünmez birimler oluşturmadığını unutmamak gerekir. Bölünmez bir bütün diye düşünebileceğimiz bir davranış ya da işlev, beyin hasarını izleyerek tamamen parçalı bir şekilde zedelenebilir. Zihinsel durum değerlendirmesi yapmak üzere hastaya test verirken, ya da verilen test yorumlanırken, zihinsel işlevlerin beyindeki nöral örgütlenmesini gözden kaçırmamak gerekir. Belli bir zihinsel işlevdeki bozulma, bir çok farklı beyin mekanizmasının herhangi birindeki bir zedelenmeye bağlı olabileceği gibi, tek bir sistemdeki zedelenme de birbirinden bağımsızmış gibi görünen bir çok bilişsel işlevin hepsinde birden bozulmaya yol açabilir.

Değerlendirmede kullanılacak testlerin seçiminin, her bir hastada, o hastanın özelliklerine göre ayrı yapılması gerekir; belli bir zihinsel işlevi ölçmede “en iyi” test, ya da bütün durumlara uygulanabilecek bir test bataryası yoktur. Testi seçmede esnek bir yaklaşım kullanılmalıdır. Herhangi bir hastanın değerlendirilmesinde başlangıç için, bütün bilişsel süreçleri gözden geçirmek uygun bir yöntemdir. Daha

sonra bozulmalarla karşılaştıkça nöropsikolojik muayene ve değerlendirmeyi o alanlara odaklamak ve bu alanları daha ayrıntılı araştırmak uygun olur (25).

2.5.3. Zihinsel Durum Değerlendirmesi ve Nöropsikolojik Testler

Başlangıç için hastada bütün bilişsel işlevlerin gözden geçirilmesinde, bazı nöropsikologlar hazır bataryaları kullanmayı, bazıları da çeşitli testlerden seçtikleri bir demetle kendi bataryalarını oluşturmayı tercih ederler. Sabit bataryaları tercih edenler arasında en yaygın olarak kullanılanlar 3 tanedir: WAIS ya da WAIS-R; Halstead-Reitan Battery ve Luria-Nebraska Neuropsychological Battery. Her üçü de çeşitli bilişsel alanları araştıran alt-testlerden oluşurlar. Çocuklarda ise WISC (Wechsler Çocuklar için Zeka ölçeği) ya da WISC-R, en yaygın olarak kullanılan bataryalardır. Bu bataryalarla ya da nöropsikoloğun seçtiği testlerden oluşan bataryalarla bir genel gözden geçirme yapıldıktan sonra, gerekli görülen zihinsel işlevler daha yakından değerlendirilir.

Öğrenme ve bellek konusunda, uzak geçmiş belleğe bakmak, yalnızca bir retrograd amnezi söz konusu olduğu zaman gereklidir. Buna gerek hastanın hayatına gerekse siyasi ve toplumsal hayatın önemli olaylarına ilişkin sorular sorularak bakılabilir.

Yeni şeylerin öğrenilmesi ve akılda tutulmasının bozulduğu bellek zedelenmeleri ile daha sık karşılaşılır. Burada yaygın bellek bozulmaları olabileceği gibi, yalnız sözel belleğin ya da yalnız görsel belleğin bozulması da söz konusu olabilir. Ya da bellek süreçlerinin tümünde birden bozulmalar bulunabileceği gibi, öncelikle uzun süreli depolamada, ya da geri çağırma ve kendiliğinden hatırlama (retrieval ve recall) sürecinde bozulma ile karşılaşılabilir. Bu nedenle bellek değerlendirmesini bütün bu boyutlar için yapmak gerekir.

Kelime listesi öğrenme testleri: Çağrışumlu kelime çiftlerinden ve hikayelerden oluşan WMS sözel bellek alt-testlerine kıyasla, bellek süreçlerinin (kısa süreli bellek, depolama, depoda koruma, geri çağırma, hatırlama, tanıma süreçlerinin) daha yakından incelenmesine olanak verir.

Rey AVL T (Auditory Verbal Learning Test): Bellek testi olmanın ötesinde, iki listedeki kelimelerin geriye doğru ve ileri doğru karışmasını da

(retroactive ve proactive interference) gösterdiği için, “frontal” denilen işlevlerin değerlendirilmesine de olanak verir.

Uyanıklık, dikkat ve konsantrasyonun değerlendirilmesi için yapılan **sayı dizisi testleri**, aslında kısa süreli bellek değerlendirmesi için de kullanılır, ama bunlara daha çok dikkati ölçen testler olarak bakmak uygun olur. WMS ve WAIS’te örnekleri bulunan **sayı dizisi** testinde, deneyci, saniyede 1 sayı hızında, sırası karışık sayılar söyler, hasta ya da denekten bunları aynı sırayla tekrarlaması istenir. Az sayıda **sayı dizileri** ile başlayıp, denek başardıkça bir sayı daha arttırarak devam edilir. İleri doğru **sayı dizisi** bakılırken denek verilen sayıları aynı sıra ile tekrarlayacak, geriye doğru **sayı dizisi** bakılırken ise, deneycinin son söylediği sayıdan başlayıp sırayla geriye doğru sayacaktır. Normal bir insanın geriye doğru sayı uzamı, ileri doğru sayı uzamından bir ya da iki birim daha az olur.

Perseverans’a hastanın davranışını uzun bir süre sürdürebilip sürdüremediği gözlenerek bakılabilir. En basiti, hastadan parmağı ile masaya vurmasını ve bunu sürdürmesi istemektir. Seriler halinde sayma testleri ve **Kelime Listesi Oluşturma Testleri** de davranışı sürdürmede perseveransa bakmak için kullanılır. Seriler halinde sayma testleri, aynı zaman da konsantrasyon becerisinin de bir ölçüsüdür. Kelime Listesi Oluşturma Testinde, kronometre ile 1 dakika zaman tutularak hastanın bu süre içinde alfabenin belli bir harfi ile başlayan kaç tane kelime sayabildiğine bakılır.

Trail-Making, hem enterferansa duyarlılığa hem de cevap eğilimini bastırabilmeye bakabilen bir testtir. İlk bölümünde hasta, sayfa üzerinde gelişigüzel dağılmış rakamları 1’den başlayarak rakam sırası ile birleştirecektir; ikinci bölümünde ise, kağıdın üzerinde hem rakamlar hem de alfabenin harfleri gelişigüzel dağılmıştır, burada yapılacak iş 1’den A’ya, A’dan 2’ye, 2’den B’ye, B’den 3’e, 3’ten C’ye doğru bir rakam-bir harf çizerek ilerlemektir. Bunu düzgün yapabilmek için cevap eğilimini başarıyla bastırabilmek, yani bir rakamdan bir sonraki rakama ya da bir harften bir sonraki harfe “geçmemek için kendini tutabilmek” gerekir (25).

ÜÇÜNCÜ BÖLÜM

3.MATERYAL VE METOD

3.1. ARAÇ-GEREÇLER

3.1.1. KİMYASAL MADDELER

Tablo1. Kullanılan kimyasal maddeler.

KİMYASALIN ADI	FORMÜLÜ	FİRMA ADI
Sulfonilamid		Sigma
Naftiletilendiamin-dihidro klorid		Sigma
Potasyum fosfat	$K_2HPO_4 \cdot 3H_2O$	Sigma
Dihidrojen potasyum	$KH_2 PO_4$	Sigma
Çinko sülfat	$ZnSO_4 \cdot 7H_2O$	Sigma
Sodyum hidroksit	NaOH	Sigma
FAD		Sigma
NADPH		Sigma
Nitrat redüktaz		Roche

3.1.2. GEREÇLER

- Enjektör
- Test tüpleri (heparinli, düz)
- Cam ölçüm silindirleri (10 mL, 25 mL, 50 mL, 100 mL)
- Balon joje
- Pipet uçları
- Cam pipetler (1 mL, 5mL, 10 mL)
- Otomatik pipetler (Eppendorf, Genex)
- Bidistile su

3.1.3. CİHAZLAR

Tablo 2. Kullanılan cihazlar.

CİHAZ	MODEL	ÜRETİCİ FİRMA
Hassas Terazı	EB 330h	Shimadzu
PH-metre	710 A	Orion
Vorteks	Thermolyne	Orion
Spektrofotometre	V.550 UV/VIS	Jasco
Derin dondurucu	Sepatech	Shimadzu
Gamma Sayacı	LB2111	Berthold

3.2. OLGULARIN SEÇİMİ

- Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp-Damar Cerrahisi Bölüm'ünde elektif kardiyak cerrahi (CABG, VR) geçiren 24 olgu çalışmaya alındı.
- Kafa travması, beyin tümörü ve nörolojik bozukluğu olan hastalar uygulanan testleri etkilememesi amacı ile çalışma dışında bırakıldı.
- CABG ve VR dışında başka operasyon geçiren (karotid endarterektomi gibi) hastalar alınmadı.
- Serum hemolizli olan hastalar NSE düzeylerinin etkilenmemesi amacı ile çalışmaya alınmadı.
- Hastalar çalışma için bilgilendirildi.
- Hastaların demografik bilgileri (yaş, cinsiyet, eğitim, meslek, hastalık, alışkanlıkları, kullandığı ilaçlar vb.) kaydedildi.
- Bu çalışmanın yapılabilmesi amacıyla DEÜTF Klinik ve Laboratuvar Araştırmaları Etik Kurulu'ndan onay alındı. (Tarih ve sayı: 09. 07. 2001/21)

Tüm hastalar cerrahiden bir gün veya daha önce kapsamlı nöropsikolojik testlere tabi tutuldu; bu testler cerrahiden sonra 3. ve 7. gün tekrar edildi.

Hastalardan cerrahi öncesinde venöz kan alındı. Ayrıca cerrahiden 1, 6, 24 saat sonra, 3. ve 7. gün oluşacak postop. Değişiklikleri izlemek amacıyla venöz kan alındı.

Hasta kanları bir heparinli ve bir düz tüpe alındı. Düz tüpteki kan pıhtılaştıktan sonra kanlar 2000g' de 5 dakika santrifüj edilerek serum ve plazma ayrıldı. Serum ve plazma 30 dakika içinde -70° C'de derin dondurucuda biyokimyasal testler çalışılana kadar saklandı.

Hastaların operasyondan önceki bilişsel durumu ve NSE, S-100 Protein ve NOx düzeyleri, bazal düzeyleri kendi kontrol gurubu olarak kabul edildi.

3.3. BİYOKİMYASAL ANALİZLER

3.3.1. S-100B PROTEİN ÖLÇÜM YÖNTEMİ

Sangtec 100 IRMA kiti kullanılarak çalışıldı. Bu yöntem ile serum ve BOS'da S-100B protein kantitatif olarak ölçülür.

Test Prensipleri:

Sangtec 100 IRMA, monoklonal immunoradiometrik (sandviç prensibi) bir testtir. Sangtec 100, S-100 proteinin A1 ile B-subüniti arasında ayırım yapabilmektedir. Sangtec 100, S-100 protein'in B-subünitini üç tane monoklonal antikor (SMST 12, SMSK 25, SMSK 28) ile tanır.

Serum monoklonal antikor ile kaplı plastik boncuklarla inkübe edilir. İlk inkübasyonda, monoklonal antikor kaplı boncuk örnekte, standartlar ve kontrolde bulunan S-100B ile reaksiyona girer. Bağlanmayan materyal ilk yıkama ile uzaklaştırılır.

İkinci inkübasyonda I^{125} ile işaretli monoklonal antikor, boncuk üzerinde immobilize olan S-100B'ye bağlanır. İkinci yıkama ile radyoaktif maddenin fazla gelen miktarı uzaklaştırılır. Boncuğa bağlanan I^{125} ile işaretli monoklonal antikorun radyoaktivitesi gamma sayacı kullanılarak okunur. Örneklerdeki S-100B miktarı, konsantrasyonu bilinen standartlar kullanılarak hesaplanır.

Reaktifler:

1.Sangtec 100 IRMA antikor kaplı boncuklar

Her kutuda 50'den fazla monoklonal anti-S-100B antikoru ile kaplanmış boncuk var.

2.Sangtec 100 IRMA radyoaktif izotop

Bir vial 11 mL I^{125} ile işaretli anti-S-100B antikoru içerir. Total radyoaktivite 200 kBq'den (5,4 μ Ci) daha azdır.

3.Sangtec 100 IRMA standartlar

Konsantrasyonları 0.5, 1, 5, 10, 20 ve 60 µg/L arasında değişen 6 adet liyofilize S-100B standartı.

4.Sangtec 100 IRMA dilüent

8 mL sığır serum albumini içeren bir vial (0 standart olarak kullanılır).

5. Sangtec 100 IRMA kontrol serumları

2 adet liyofilize vial, 1mL S-100B içerir.

Örnekler:

Bu test için örnek olarak serum kullanıldı. Daha önce -70° C'de saklanan serum örnekleri oda ısısında çözülür ve vorteks kullanılarak karışması sağlandı.

Test Tekniği:

1. 100 µL standart veya hasta serumu temiz bir tüpe konur.
2. Her tüpe 100 µL dilüent eklenir.
3. Her tüpe birer antikor kaplı boncuk eklenir.
4. Tüpler bir çalkalayıcı üzerinde (önerilen frekans: 160 rpm ve amplitüd: 20 mm) oda sıcaklığında 1 saat inkübe edilir.
5. Her boncuk 2 mL demineralize su ile yıkanır.
6. Her tüpe 200 µL radyoaktif madde eklenir. Total radyoaktiviteyi ölçmek için bir tüpe yalnızca radyoaktif madde konur ve diğer işlemler yapılmadan gamma sayacında okunur.
7. Tüpler oda sıcaklığında çalkalayıcı üzerinde 2 saat inkübe edilir.
8. Her boncuk 2 mL demineralize su ile 3 defa yıkanır.
9. Radyoaktivite gamma sayacında 60 saniyede okunur.

S-100B normalde serumda saptanamayacak düzeydedir.

Sensitivite:

S-100B düzeyinin ölçülebilen düşük düzeyi 0.2 µg/L dir.

Ölçüm aralığı:

60 µg/L ye kadar ölçüm yapılabilir, bunun üzerindeki değerler için Sangtec 100 IRMA dilüenti kullanılarak dilüsyon yapılır.

3.3.2. NİTRİT, NİTRAT ÖLÇÜM YÖNTEMİ

NO oldukça anstabil bir gazdır; oksidatif indirgenme sonucunda hızlı bir şekilde stabil ürünler olan nitrit ve nitrata çevrilir (2). Nitrit ve nitrat “NOx” diye adlandırılır. Nitrit ve nitrat dondurulmuş plazmada 1 yıl stabildir. Tam kandaki nitrit (1 saat içinde, > %95) hızlı bir şekilde nitrata okside olur; bu nedenle yalnızca plazma nitrit ölçümü yetersizdir. Plazma örnekleri deproteinize edildikten sonra çalışılır. Böylece ölçüm aşamasında proteinin artefakt etkisi yaratması önlenir (23).

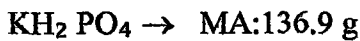
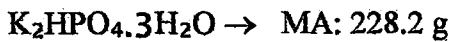
Nitrit ve nitrat Griess (11) reaksiyonu kullanılarak ölçüldü.

Test prensibi:

Plazma örnekleri %5 ZnSO₄ kullanılarak deproteinize edilir. Daha sonra 500 µl örnek, 500 µl Griess 1 ve Griess 2 reaktifi karışımı ile birleştirilir. 10 dakika oda sıcaklığında renk oluşumu beklenir ve 540 nm’de Jasco spektrofotometresinde okunur.

Reaktifler:

1. **Griess 1 Reaktifi:** 1 g Naftiletilediamine-dihidroklorid 500 mL distile su içinde çözülür.
2. **Griess 2 Reaktifi:** 2 g Sülfonilamid, 11.8 mL %85 ortofosforik asitle çözülerek 100 mL ye bidistile su ile tamamlanır.
3. **Nitrat Redüktaz (NR):** 500 U/L NR çalışma öncesinde taze olarak hazırlanır.
4. **Potasyum Fosfat Tamponu:** 100 mM, pH:7.5, K₂HPO₄ \ KH₂ PO₄



0.1 molar K₂HPO₄·3H₂O → 22.82 g , 1 L bidistile suda çözünür.

0.1 molar KH₂ PO₄ → 13.69 g, 1L bidistile suda çözünür.

Sonra bu çözeltiler pH-metre yardımıyla pH:7.5 olacak şekilde karıştırılır.

5. **Flavin Adenin Dinükleotid (FAD):** 0.2 mM FAD taze hazırlanır.

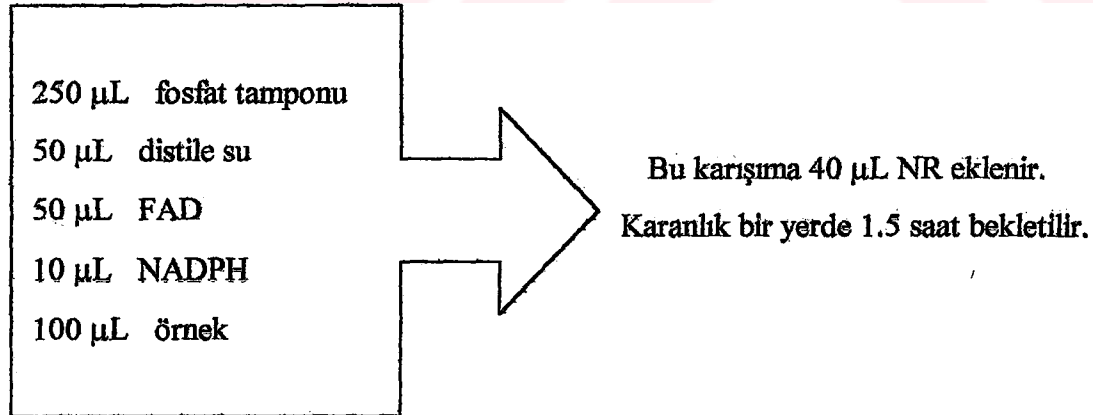
6. **NADPH:** 12 mM NADPH taze olarak hazırlanır.
7. **% 5 (W/V) ZnSO₄:** ZnSO₄.7H₂O → MA: 287g, 5 g 100 mL bidistile su içinde çözülür.
8. **0.3 M NaOH**
9. **Standart Çözeltisi:** MA: 69 olan NaNO₂' den çeşitli konsantrasyonlarda hazırlanır.

Örneklerin Hazırlanması:

Plazmadan 0.2 mL alınarak, 0.8 mL distile su ile karıştırılır. Bu karışıma 0.6 mL 0.3 M NaOH'tan ve 0.6 mL ZnSO₄ eklenerek deproteinizasyon başlatılır. 5 dakika oda sıcaklığında bekletilir. 2800 g'de 20 dakika santrifüj edilir. Süpernatanttan NO metabolitleri bakılır.

Test Tekniği:

Öncelikle plazmadaki nitrit ölçülür; sonra plazmadaki nitrat NR aracılığı ile nitrite çevrilir, tekrar nitrit ölçümü yapılır. Böylece plazmadaki total nitrit ve nitrat ölçülmüş olur. Nitrit + nitrat sonucundan, nitrit değeri çıkarılarak; nitrat değeri elde edilmiş olur.



Bu karışımın total hacmi kadar, yani 500 µL Griess1 ve 2 karışımı eklenir. Oda sıcaklığında 10 dakika bekletildikten sonra 540 nm' de okutulur.

3.3 3. NSE ÖLÇÜM YÖNTEMİ

Roche NSE kiti kullanılarak Elecsys 2010 cihazında ölçüm yapıldı. Bu yöntem ile serum NSE düzeyi immunolojik olarak ölçülür. Elecsys 2010 cihazında elektrokemilüminesans immunoassay yöntemi (ECLIA) kullanılmaktadır.

Test Prensipleri:

Bu test sandviç prensibine dayanır.

İlk inkübasyon: 20 µL serum, biyotin ile bağlı monoklonal, NSE'ye spesifik antikor ve rutenyum kompleksi ile işaretli NSE'ye spesifik monoklonal antikor sandviç yapısı oluşturur.

İkinci inkübasyon: Streptavidin kaplı mikropartiküllerin eklenmesi ile yukarıda bahsettiğimiz kompleks biyotin aracılığı ile streptavidine bağlanır.

Bu karşımlı ölçüm hücrelerine alınır, burada mikropartiküller manyetik olarak elektroda tutunur, bağlanmayan kısım ProCell ile uzaklaştırılır. Elektroda voltaj uygulanması sonucu kemilüminesans emisyon başlar ve photomultiplier tarafından ölçülür.

Sonuçlar kalibrasyon eğrisine göre hesaplanır.

Reaktifler:

Elecsys NSE kiti 100 test içermektedir.

1. Streptavidin kaplı mikropartiküller.
2. Anti-NSE Ab~biyotin: Biyotin ile bağlanmış NSE'ye spesifik antikor.
3. Anti-NSE Ab~ Ru(bpy): Rutenyum kompleksi ile işaretlenmiş monoklonal NSE'ye spesifik antikor.

Not: NSE ve Sangtec 100 İRMA kitleri Roche firması tarafından karşılanmıştır.

3.4. NÖROPSİKOLOJİK TESTLER

3.4.1. REY İŞİTSEL-SÖZEL ÖĞRENME TESTİ (RAVLT)

Bu testin amacı sözel öğrenme ve hafızayı sınamaktır. Bu test kağıt kalem yardımıyla, hasta başında kolayca uygulanabilen bir testtir. RAVLT ile yakın hafıza, yeni öğrenme kapasitesi, interferanslara olan hassasiyet ve tanıma hafızası ölçülür.

Testin Uygulanması:

Hastaya 15 kelimeden oluşan bir liste (A listesi), birer saniye arayla okunur ve hastadan hatırladığı kelimeleri (sırası önemli değil) söylemesi istenir. Aynı liste hastaya 5 defa okunur ve her seferinde hatırladığı kelimeler işaretlenir. Daha sonra farklı kelimelerden oluşan bir liste (B listesi), bir defa okunur ve hatırladığı kelimeleri söylemesi istenir. Burada amaç hastanın interferanslardan ne kadar etkilendiğini görmek. A listesinin okunmasından 20 dakika sonra, hastaya bu listeden hatırladığı kelimeler tekrar sorulur ve kaydedilir. Son olarak hastaya A ve B listesi ve başka kelimelerden oluşan 50 kelimelik bir liste verilir, hastanın A listesinden olan kelimeleri yuvarlak içine alması istenir. Bu bölümde de hastanın tanıma hafızası incelenir.

Yaygın hafıza bozukluğu olan bir kişi, bu testin iki bölümünde de başarısız olur (1).

3.4.2. SÖZEL AKICILIK TESTİ

Bir dakikalık süre içinde, hastanın belli bir harfle başlayan kelimeleri spontan bir şekilde söylemesi istenir. Kelime sayısı ve tekrarlanan kelime sayısı hesaplanır (12).

Bu test hastanın bir davranışı uzun süre sürdürebilip sürdüremediğine bakar. Frontal lobların ve bağlantılarının hasarında en çok etkilenen testtir (25).

Testin Uygulanması:

Hastadan, K, A, S harfleriyle başlayan özel isim ve türemiş kelimeler dışında olabildiğince çok kelimeyi söylemesi istenir. Her harf için bir dakikalık süre tanınır ve hastanın söylediği kelimeler kaydedilir. Son olarak hastanın kurallara uygun şekilde söylediği kelime sayısı ve tekrar ettiği kelime (perseverasyon) sayısı hesaplanır.

3.4.3. SAYI DİZİSİ TESTİ (DIGIT SPAN)

Uyanıklık, dikkat ve konsantrasyonun değerlendirilmesi için yapılan sayı dizisi testleri, aslında kısa süreli bellek değerlendirmesi için de kullanılır.

Testin Uygulanması:

Hastaya saniyede 1 sayı hızında karışık sayılar söylenir ve bu sayıları aynı sıra ile tekrar etmesi beklenir. (Digits Forward) Hasta doğru cevap verdikçe bir sayı daha arttırarak devam edilir, üst üste iki defa yanlış cevap verirse test sona erer.

İkinci bölümünde ise yine hastaya karışık sayılar okunur, bu sefer hasta en son duyduğu sayıdan geriye doğru sayacaktır (Digits Backward) (25).

3.4.4. TRAIL-MAKİNG

Bu test ile kişinin dikkat hızı, bir işi devam ettirme yeteneği, mental fleksibilitesi, gözle izleme yeteneği ve motor fonksiyonu değerlendirilir (1).

Testin Uygulanması:

Trail A: Bir sayfanın üzerinde 1'den 25'e kadar rakamlar gelişigüzel dağılmıştır, hastadan bu rakamları 1'den başlayıp olabildiğince hızlı birleştirmesi istenir.

Trail-B: Bu testte hem rakamlar hem de harfler karışık verilmiştir, bu sefer hastadan bir rakam-bir harf çizerek ilerlemesi istenmektedir. 1'den A'ya, A'dan 2'ye, 2'den B'ye şeklinde devam eder. Bunu düzgün yapabilmek için cevap eğilimini bastırmak, yani bir rakamdan diğer rakama değil, harfe geçmek gerekir.

3.4.5. STANDARDİZE MİNİ MENTAL TEST

Bu test ile hastanın oryantasyon yeteneği, kayıt hafızası, dikkat ve hesap yapma yeteneği, lisan yeteneği ve okuduğunu anlama yeteneği test edilir.

Testin Uygulanması:

Oryantasyon: Hastaya içinde bulunduğu yer ve zaman ile ilgili 10 tane sorulur. (Hangi yıldayız, hangi günde, binanın kaççı katıdasınız gibi.)

Kayıt hafızası: Hastaya 3 tane kelime verilir ve 20 saniye içinde tekrarlaması istenir.

Dikkat ve Hesap yapma: Hastanın 100'den geriye doğru 7 çıkarak sayması istenir, 65'e geldiğinde durdurulur.

Hatırlama: Yukarda hastaya söylediğimiz 3 kelimedden hatırladıkları sorulur.

Lisan: a) Hastaya belirli nesneler gösterilir ve ismi sorulur.

b) Hastaya bir cümle söylenir ve tekrar etmesi istenir.

c) Hastaya bir cümle okutulur ve yazıda söylenen şeyleri yapması istenir (Gözlerinizi kapatın gib).

d) Hastanın 30 saniyede anlamlı bir cümle yazması istenir.

e) Hastaya bir şekil gösterilir ve aynısını çizmesi istenir.

Tablo 3. Nöropsikolojik testlerin uygulama çizelgesi.

Psikometrik Testler	Preop.	Postop. 3. gün	Postop. 7. gün
RAVLT	+		+
Sözel Akıcılık Testi	+		+
Sayı Dizisi Testi	+		+
Trail-Making	+		+
Standardize MMS	+	+	+

3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZLER

İstatistiksel analizler için 'SPSS 10.0 for Windows' programı kullanıldı. Olguların cinsiyet ve operasyon tipine göre dağılımı marginal tablolar (frekans tablosu) ile yapıldı. Pearson korelasyon testi, S-100B protein, NSE, NO düzeyleri ile perfüzyon süresi, hasta yaşı gibi değişkenlerin korelasyonunu araştırmakta kullanıldı. Olgu sayısı 30'un altında olduğu için nonparametrik testler kullanıldı. Gruplar arasındaki karşılaştırmalar için 'Mann-Whitney U testi', S-100B protein, NSE, NO'nın zaman içindeki değişimini araştırmak için 'Friedman testi', nöropsikolojik testlerin ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası değerlerinin karşılaştırılması için 'Wilcoxon testi' kullanıldı.

DÖRDÜNCÜ BÖLÜM

4.BULGULAR

4.1. OLGULARIN CİNSİYET VE OPERASYON TİPİNE GÖRE DAĞILIMI

Göğüs Kalp Damar Cerrahi servisinde CABG ve VR cerrahisi geçiren belirlediğimiz kriterlere (bkz. Materyal ve metod) uyan hastalar çalışmaya alınmıştır. Bu olguların cinsiyet ve operasyon tipine göre dağılımı aşağıdaki tablolarda verilmiştir.

Tablo 4. Olguların cinsiyetlerine göre dağılımı.

	OLGU SAYISI	YÜZDE
ERKEK	16	66.7
KADIN	8	33.3
TOPLAM	24	100

Tablo 5. Olguların operasyon tipine göre dağılımı.

	OLGU SAYISI	YÜZDE
CABG	20	83,3
VR	4	16.7
TOPLAM	24	100

4.2. OLGULARIN NÖROPSİKOLOJİK DEĞERLENDİRMEYE GÖRE DAĞILIMI

Tablo 6. Nöropsikolojik değerlendirmelerin operasyon öncesi sonuçları.

PREOP. DEĞERLER	MMS*	RAVLT**	SAK***	SDT****	TM*****
Ortalama	25.71	36.92	29.63	9.83	160.46
Standart Sapma	2.66	7.47	9.57	2.50	43.17
Minimum	21	22	11	5	71
Maksimum	31	51	51	17	225

* Standardize Mini Mental Test.

** Rey İşitsel-Sözel Öğrenme Testi.

*** Sözel Akıcılık Testi.

**** Sayı Dizisi Testi.

***** Trail Making Testi.

Tablo 7. Nöropsikolojik değerlendirmelerin operasyon sonrası sonuçları.

POSTOP. DEĞERLER	MMS	RAVLT	SAK	SDT	TM
Ortalama	24.17	36.50	24.08	8.88	174.38
Standart Sapma	3.02	10.11	8.90	2.09	41.71
Minimum	19	15	9	4	95
Maksimum	30	56	49	14	250

Uygulanan nöropsikolojik testlerden 2 veya daha fazlasında %20'nin üzerinde kayıp, literatüre dayanarak bilişsel kayıp olarak kabul edildi (22). Bu kritere göre olguların 8 tanesinde bilişsel kayıp saptandı.

Tablo 8. Bilişsel kayıp saptanan olgular.

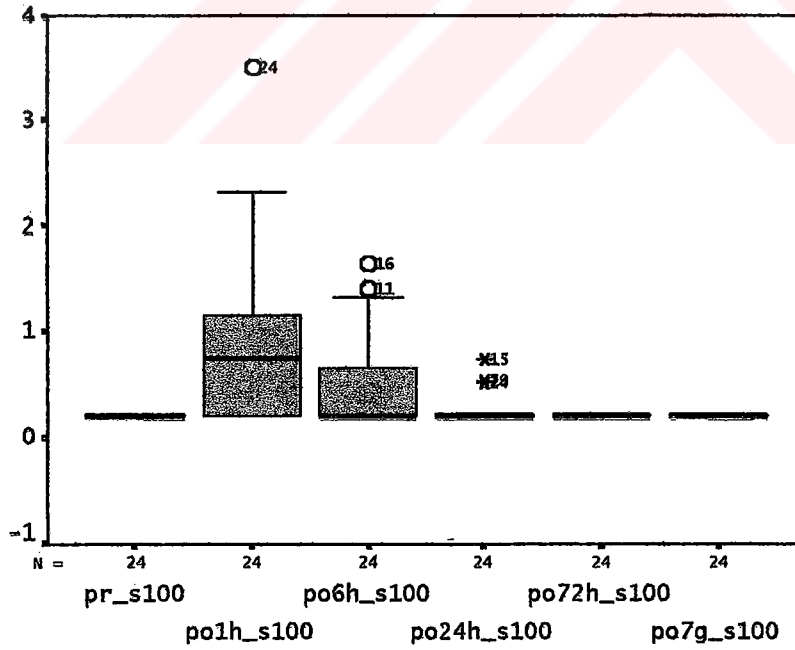
BİLİŞSEL KAYIP	OLGU SAYISI	YÜZDE
VAR	8	33.3
YOK	16	66.7
TOPLAM	24	100

4.3. SERUM S-100 PROTEİN DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Tablo 9. Tüm olgularda serum S-100B proteinin saatlere göre dağılımı.

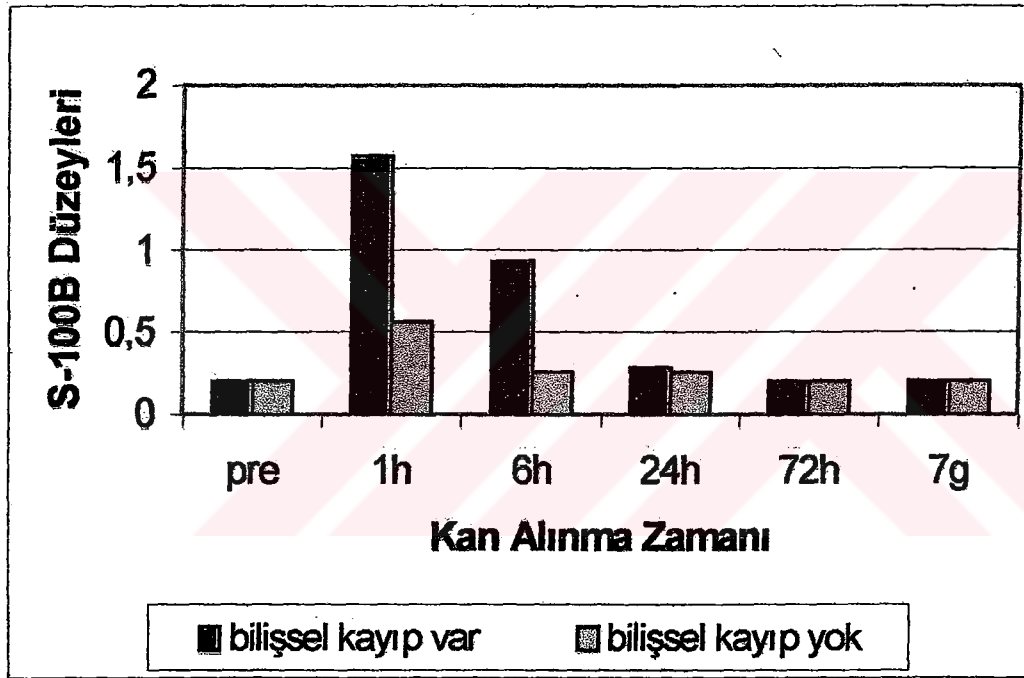
SERUM S-100B DEĞERLERİ	Ortalama (µg/L)	SD* (µg/L)	Minimum (µg/L)	Maksimum (µg/L)
Preop**	0.2000	0.0000	0.20	0.20
Postop***1. saat	0.8967	0.8135	0.20	3.50
Postop 6. saat	0.4788	0.4627	0.20	1.64
Postop 24. saat	0.2625	0.1476	0.20	0.73
Postop 72. saat	0.2000	0.0000	0.20	0.20
Postop 7. gün	0.2000	0.0000	0.20	0.20

* Standart Sapma.



Şekil 2. S-100B proteinin zaman içindeki değişiminin saplı kutu grafiği ile gösterilmesi.

Olgular bilişsel kayıp var ve yok diye iki gruba ayrıldığında S-100B protein düzeylerinde anlamlı fark saptanmıştır. Bilişsel kayıp saptanan grupta operasyondan sonraki 1.saatte (Mann-Whitney U, $p=0.007$) ve 6.saatte (Mann-Whitney U, $p=0.001$) serum S-100B protein düzeyleri anlamlı yüksek saptandı. Bilişsel kayıp ile operasyon tipi (CABG ve VR) arasında bağlantı bulunmadı (Fisher Exact Test, $p=0.262$).

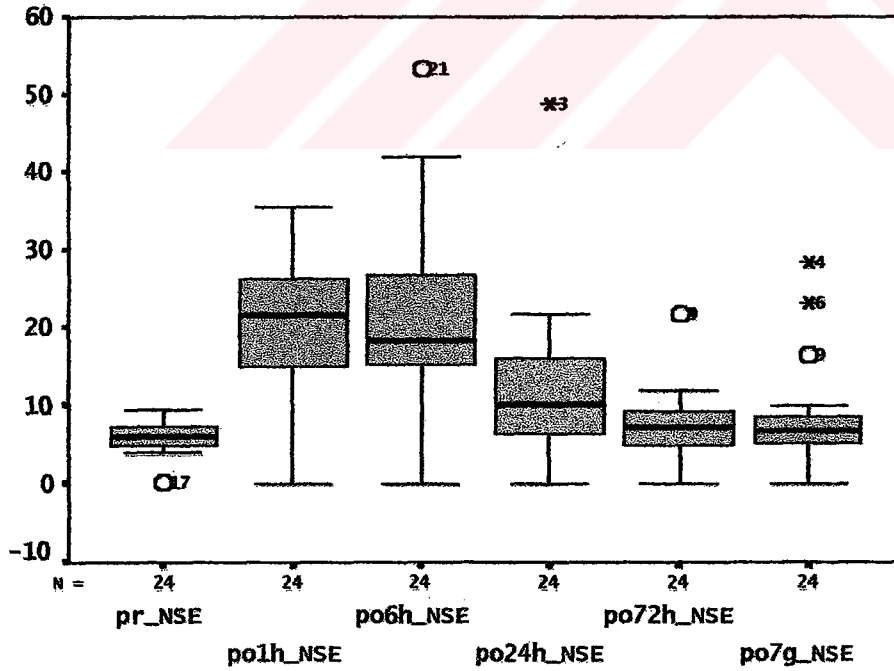


Şekil 3. Bilişsel kayıp olan grupla olmayan grup arasında serum S-100B protein düzeylerinin karşılaştırılması.

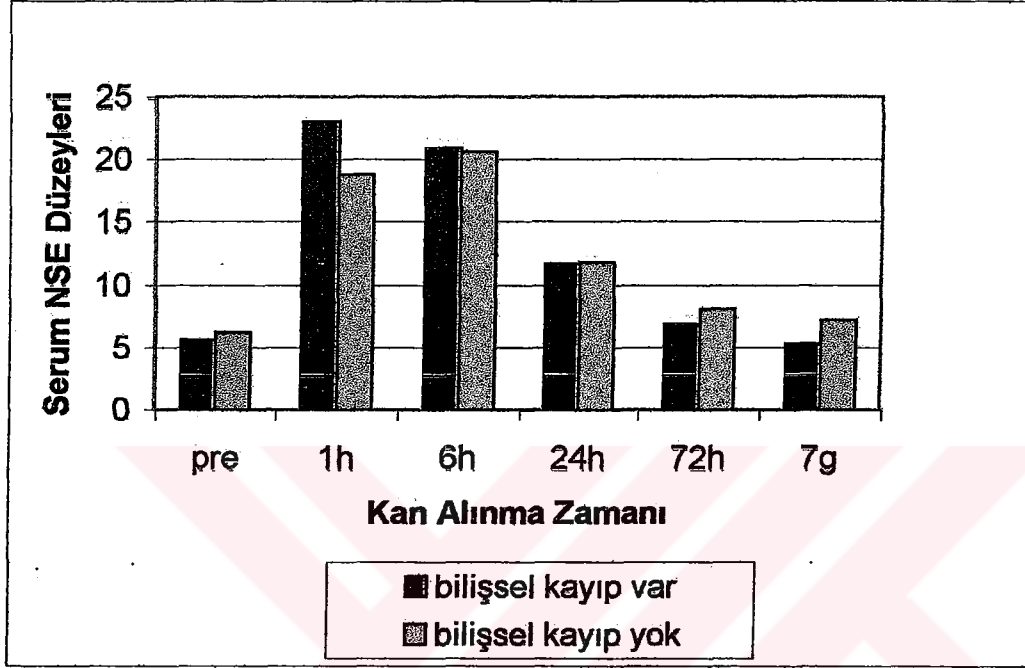
4.4. SERUM NSE DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Tablo 10. Tüm olgularda serum NSE düzeylerinin saatlere göre dağılımı.

SERUM NSE DÜZEYLERİ	Ortalama (ng/mL)	SD (ng/mL)	Minimum (ng/mL)	Maksimum (ng/mL)
Preop**	6.07	1.93	0.25	9.60
Postop***1. saat	20.20	9.83	4.04	35.50
Postop 6. saat	20.78	11.00	6.73	53.28
Postop 24. saat	11.84	9.99	2.85	48.70
Postop 72. saat	7.73	5.27	4.20	21.71
Postop 7. gün	8.18	6.25	3.15	28.40



Şekil 4. NSE düzeylerinin zaman içindeki değişiminin saplı kutu grafiği ile gösterilmesi.



Şekil 5. Bilişsel kayıp olan grup ile olmayan grup arasında serum NSE düzeylerinin karşılaştırılması.

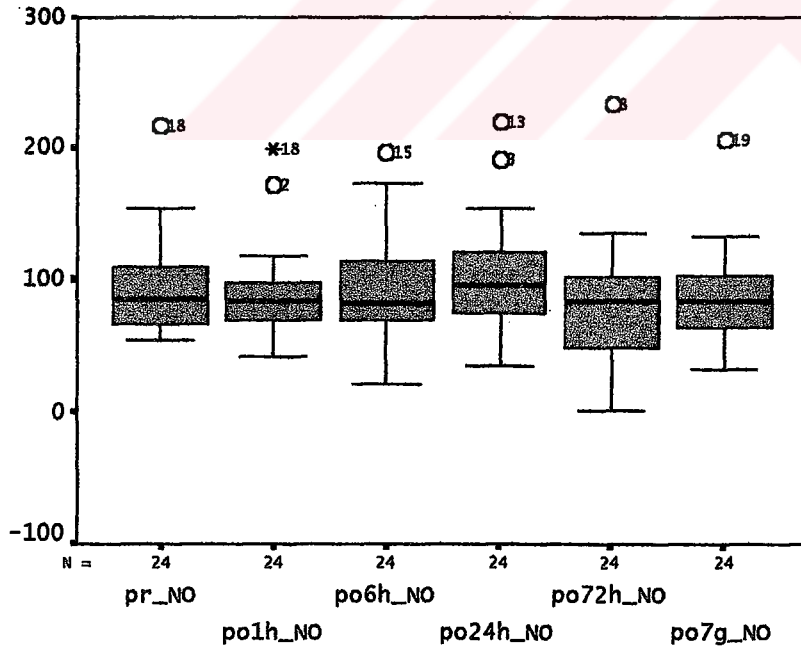
Ameliyattan sonra 7. gün CABG grubuna göre VR grubunda serum NSE düzeyleri anlamlı yüksek bulundu (Mann-Whitney U, $p=0.013$).

Bilişsel kayıp saptanan olgularda yaş ortalaması anlamlı yüksek bulunmuştur (Mann-Whitney U, $p=0.034$).

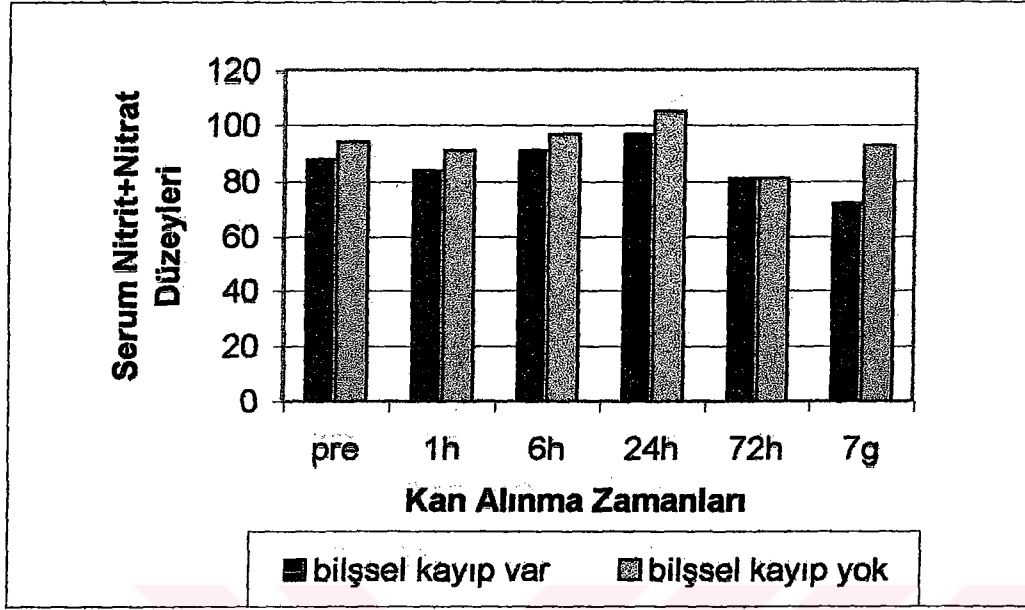
4.5. SERUM NİTRİT+NİTRAT DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Tablo 11. Tüm olgularda serum nitrit+nitrat düzeylerinin saatler içinde değişimi, ortalama ve standart sapmaları.

SERUM NİTRİT+NİTRAT DÜZEYLERİ	Ortalama ($\mu\text{mol/L}$)	SD ($\mu\text{mol/L}$)	Minimum ($\mu\text{mol/L}$)	Maksimum ($\mu\text{mol/L}$)
Preop	92.44	36.40	53.12	216.92
Postop 1. saat	89.32	35.09	41.69	198.94
Postop 6. saat	95.22	42.03	20.46	196.00
Postop 24. saat	102.93	42.18	34.43	220.39
Postop 72. saat	81.35	48.56	28.38	233.64
Postop 7. gün	86.28	36.67	32.23	205.87



Şekil 6. Serum nitrit+nitrat düzeylerinin zaman içinde değişimi (X eksenı kan alınma zamanlarını gösteriyor. Pr: ameliyat öncesi, po: ameliyattan sonra.Y eksenı serum nitrit+nitrat düzeyleri).



Şekil 7. Bilişsel kayıp olan grupla olmayan grup arasında serum nitrit + nitrat düzeylerinin karşılaştırılması.

Serum nitrit ve nitrat düzeyleri ameliyat sonrası anlamlı bir değişim göstermedi, sütun grafiğinde bilişsel kayıp olan grupta daha düşük görünüyorsa da bu durum istatistiksel olarak anlamlı değildir.

BEŞİNCİ BÖLÜM

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Her yıl dünyada 800 000 kişi CABG operasyonu geçirmektedir. Hastaların çoğunda bu cerrahi operasyon sonucunda anjina sorunu azalmakta ve ventriküler fonksiyonlar stabilize edilmektedir. CABG'nin etkinliği iskeminin derecesine, aterosklerotik damar sayısına ve sol ventrikül fonksiyonuna bağlıdır.

CABG operasyonunda cerrahi tekniklerde ve anesteziye ilişkin ilerlemeler sonucunda yüksek risk grubundaki hastalar da (hipertansiyon ve diyabet gibi) ameliyata alınabilmektedir. Yüksek risk grubundaki hastalara ve ileri yaştaki hastalara CABG uygulanması beraberinde nörolojik komplikasyonları da getirmiştir. Ortaya çıkan nörolojik sorunlar strok, postoperatif deliryum, bilişsel bozukluklar ve depresyondur. Bu nedenle ilgi, son zamanlarda kalbin postoperatif durumu yerine CABG'in beyin üzerine olan etkilerine kaymıştır.

CPB sonrasında görülen iki tip beyin hasarı vardır. Bunlardan biri serebral infarktüs sonucu ortaya çıkan stroktur. Strok CPB hastaları arasında yaygın değildir ve sporadik olarak ortaya çıkar. Diğer beyin hasarı tipi ise CPB hastaları arasında yaygındır, belli bir infarktüs veya fokal nörolojik belirti yoktur, nöropsikolojik testlerdeki performansın düşmesi ile karakterizedir (18).

Hipertansiyon, diyabet, periferik vasküler hastalığı olanlar ve ileri yaş grubu hastalarda, CABG sonrası strok gelişme riski daha fazladır. Strok CABG'nin çok iyi tanımlanmış bir komplikasyonudur. CABG'den sonra strok komplikasyonu diğer cerrahi prosedürlerle karşılaştırıldığında daha sık ortaya çıkmaktadır. CABG hastaları içinde strok komplikasyonu olanlarda ölüm oranı %20 iken, strok olmayanlarda bu oran %2-4'tür. Bunun dışında hastanın yaşamı oldukça kötü etkilenmekte, yoğun bakım ünitesinde kalma süresi uzamakta ve hastane giderleri de katlanmaktadır. Tüm bu risk faktörleri ameliyattan önce göz önüne alınmalı, buna göre hasta ve doktor ameliyat konusunda karara varmalıdır (31).

Anestezi ve cerrahi tekniklerdeki gelişmeler postoperatif bilişsel değişikliklerin daha sık görülmesine neden olmuştur. Teknolojik gelişmeler yararlı olmaları dışında, daha yaşlı ve sorunları daha fazla olan bir hasta grubunun da ameliyata alınmasına neden olmuştur.

Biz bu çalışmada 1) NSE, S-100B protein gibi nörobiyokimyasal belirteçlerin ve NO gibi bir çok fonksiyona sahip bir molekülün serum düzeyini belirlemeyi; 2) Bilişsel fonksiyonların ölçülmesini; 3) Nörobiyokimyasal testler ile serebral hasarın ve nörobiyokimyasal testler, bilişsel fonksiyonu ölçen testler ve serebral hasarın ilişkisini ortaya koymayı amaçladık.

CABG cerrahi prosedüründeki ilerlemeler (soğutma, pH ayarlanması, arteriyel filtreler) ameliyat sonrasında görülen nöropsikiyatrik ve nöropsikolojik komplikasyonların anlamlı bir şekilde azalmasına neden olmuştur. Bununla birlikte nöropsikolojik komplikasyonlar hala birçok hastada rapor edilmektedir ve bu hastaların ameliyat sonrası yaşam kalitelerini etkilemektedir. Bu nedenle son zamanlarda nöropsikolojik ve nöropsikiyatrik komplikasyonların etiyolojisi ve erken belirteçleri üzerinde çalışılmaktadır. S-100B protein ve NSE gibi beyinden salınan spesifik proteinler strok, travmatik beyin hasarı, kardiyak arrest veya CPB sonucu oluşan beyin hasarında yüksek bulunmuştur. Kilminster ve arkadaşları ameliyat sonrası S-100B salınımı ile ameliyattan 2 ay sonraki nöropsikolojik bozukluk arasında ilişki göstermiştir. Kardiyak operasyon sonrası çalışılan nörobiyokimyasal belirteçler genellikle ameliyat sonrası kısa dönemde çalışılmıştır (14). Nörolojik komplikasyon gösteren veya ölümle sonuçlanan durumlarda oldukça yüksek serum S-100B ve NSE düzeyleri saptanmıştır (33).

Kalp cerrahisi geçiren hastaların %0.8-%5.2'sinde nörolojik komplikasyon ve %26-%79'unda nöropsikolojik bozukluk saptanmaktadır. Mikroemboliler ve uygun olmayan serebral perfüzyon sonucunda gelişen serebral iskemi, nörolojik ve nöropsikolojik bozuklukların nedeni olabilmektedir. Elektroensefalogram (EEG), transkranyal doppler (TCD), juguler ven oksijen saturasyonu ve juguler ven laktat konsantrasyonu ile serebral iskeminin erken tanısı konur, tedavi ve takip edilebilir. Fakat bu yöntemler ile sadece global serebral iskemi veya ağır fokal iskemi saptanabilmektedir, oysa hafif serebral iskemi sonucu ortaya çıkan subklinik nörolojik disfonksiyonlar ve bilişsel fonksiyonlardaki değişiklikler saptanamamaktadır. NSE ve S-100 protein, nöronlar ve astroglial hücrelerde meydana gelen hasar sonucu sitozolden salınır ve kalp cerrahisi sırasında gelişen minör beyin hasarını göstermek için biyokimyasal belirteç olarak kullanılır. NSE ve

S-100 protein, hipotermik CPB sonucu serumda artar ve bu artış cerrahi sonrası gelişen serebral komplikasyonlarla ilgilidir (4).

Bu projede kalp cerrahisini takiben olgularda bilişsel kayıp olup olmadığını saptadık ve bilişsel kayıp ile invaziv bir yöntemle elde edilen BOS yerine serumda çalışılan S-100B protein, NSE ve NO düzeyi arasındaki ilişkiyi araştırdık. Bu amaçla 24 olgudan ameliyat öncesi ve ameliyattan 1,6,24 saat sonra 3. ve 7. gün venöz kan alındı. Serumda S-100 protein ve NSE, plazmada ise NO'nun metabolitleri olan nitrit ve nitrat çalışıldı. Ayrıca hastalara geniş kapsamlı nöropsikolojik testler uygulandı. S-100B protein, Sagntec 100 IRMA kiti kullanılarak immunuradiometrik yöntemle (sandviç prensibi) ölçülmüştür. Bu yöntemle S-100 proteinin β subüniti 3 tane monoklonal antikor aracılığı ile tanınır. Bu testin sensitivitesi $<0.2 \mu\text{g/L}$ 'dir. Normalde serumda S-100B proteini saptanmamaktadır. NSE, Roche NSE kiti aracılığı ile Elecsys 2010 cihazında çalışıldı. Bu testin temeli sandviç prensibine dayanır, sensitivitesi $<0.05 \text{ ng/mL}$ ' dir. Serum NSE düzeylerinin referans aralığı sağlıklı insanların % 95'inde $\leq 15.2 \text{ ng/mL}$ ' dir. NO serumda hızlı bir şekilde indirgenerek stabil ürünler olan nitrit ve nitrate dönüşür. Biz nitrit ve nitratı Griess reaksiyonu (11) aracılığı ile spektrofotometrik olarak 540 nm de ölçtük.

S-100B protein tüm olgularda ameliyattan önce dedeksiyon limiti olan $0.2 \mu\text{g/L}$ 'nin altında bulundu. Ameliyat sonrası özellikle 1. ve 6. saatte S-100B proteinde anlamlı artış saptandı. (Friedman test $p=0.000$) Daha sonra serum S-100B değerleri azalarak ameliyattan sonra 3. gün normal değerlerine döndü. Olgular bilişsel kayıp var ve yok diye iki gruba ayrıldığında; bilişsel kayıp olan grupta S-100B değeri 1. saatte (Mann-Whitney U $p=0.007$) ve 6. saatte (Mann-Whitney U $p=0.001$) anlamlı şekilde yüksek saptandı.

CPB sırasında ve sonrasında S-100B salınması perfüzyon süresi ve hastanın yaşı ile pozitif korelasyon gösterir. CPB'nin serebral etkileri üzerine yapılan tüm çalışmalarda perfüzyon süresinin ve hasta yaşının etkin olduğu gösterilmiştir, bu nedenle S-100B protein salınmasının beyin hasarını gösteren bir belirteç olarak kullanılabileceği hipotezi ileri sürülmüştür. Aynı çalışmada nöropsikolojik test performansındaki değişim ile serum S-100B protein düzeyleri arasında anlamlı korelasyon olması, S-100B salınması ile bilişsel bozukluk arasında bağlantı olduğunu göstermiştir (18).

Bizim çalışmamızda bilişsel kayıp olan 8 olguda, ameliyat sonrası 1. ve 6. saatte serum S-100B düzeylerinin anlamlı yüksek bulunması, perfüzyon süresinin ve olguların yaş ortalamasının anlamlı yüksek saptanması (Mann-Whitney U, $p=0.034$), literatürü destekler niteliktedir.

CABG sonrasında meydana gelen nörolojik sekeller iki mekanizma ile açıklanmaktadır, bunlardan biri operasyon sırasında meydana gelen hipotansiyon, diğeri ise multiple embolilerdir. CABG hastalarının çoğunda hipertansiyon hikayesi vardır, CPB sırasında ortalama arteriyel basınç 50 mm Hg veya altında olduğu için hastalarda geçici veya devamlı hipotansiyon görülür. Hipotansiyon ve hipoperfüzyonun yaşlı hastalarda genç hastalara göre daha önemlidir, genç hastalarda başka mekanizmalar da işin içine girmektedir. Moody ve arkadaşları CABG sonrası beyinde yaptıkları patolojik araştırmalarda, beynin mikro damarlarında binlerce emboli göstermişlerdir. Başka çalışmalarda aorttaki aterosklerozun derecesi ve transkranyal doppler ultrasonu ile saptanan emboli sayısı ile bilişsel fonksiyonlardaki değişikliklerin korelasyon gösterdiği görülmüştür (31).

Bu bilgilerin ışığında kendi sonuçlarımızı değerlendirdiğimizde bilişsel kayıp açısından, özellikle ameliyattan sonraki 1. ve 6. saatteki S-100B protein düzeylerinin yol gösterici olduğu görülmüştür. Bilişsel kayıp olan grupta perfüzyon süresi anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. (Mann-Whitney U, $p=0.012$) Ayrıca bilişsel kayıp olan grupta olguların yaşları anlamlı şekilde yüksektir (Mann-Whitney U $p=0.034$). Hastalarda perfüzyon zamanının uzun olması yukarıda anlattığımız gibi hipoperfüzyona neden olabilmekte ve serebral iskemi ortaya çıkmaktadır. Ayrıca hastaların yaşlarının ileri olması bu hastalarda daha fazla aterosklerozun bulunabileceğini gösterir. Operasyon sırasında yağ, hava, lökosit ve trombosit agregatlarından oluşan mikroemboliler veya aterosklerotik plağın parçalanması ile meydana gelen makroemboliler serebral iskemiye yol açabilmektedir. Bu mekanizmalar sonucunda oluşan serebral hasarda astroglial ve Schwann hücrelerinden S-100B protein salınmaktadır. S-100B ekstrasellüler sıvıdan beyin omurilik sıvısına, buradan da oluşan beyin hasarı sonucunda kan-beyin bariyerinin geçirgenliğinin artması nedeniyle seruma geçmektedir. S-100B proteinin serum değerlerinin kısa sürede düşmesinin nedeni biyolojik yarı ömrünün 2 saat gibi kısa olması ayrıca S-100B proteinin böbrekler tarafından elimine edilmesidir (33).

S-100B asidik, kalsiyum bağlayan bir proteindir, glia ve Schwann hücrelerinde yüksek konsantrasyonlarda bulunur. S-100B'nin serumda saptanması nöronal hasarın ve kan-beyin bariyerinin artmış geçirgenliğinin belirtisidir. Bu güne kadar yapılan çalışmalarda CPB geçiren hastalarda, eğer nörolojik bir komplikasyon saptanamamış ise BOS S-100B düzeyleri normal saptanmıştır. Beyin tümörü olan hastalarda S-100B düzeyleri serebral tutulumun derecesini verir ve değerli bir prognostik faktördür (33,29,17,18).

Manfred Herrmann ve arkadaşlarının yaptığı klinik bir çalışmada CABG ve VR hastalarında, NSE ve S-100B proteinin salınma şeklinde farklılık saptamışlar, bu iki belirtecin de ameliyattan sonra 1. saatte zirveye ulaştığını ve sonraki 30 saat içinde azaldığını belirlemişlerdir. VR hastalarında S-100B protein değerleri sayısal olarak yüksek bulmuşlar, fakat istatistiksel olarak anlamlı bulamamışlardır. Serum NSE düzeylerini ise VR hastalarında ameliyattan sonra oldukça yüksek bulmuşlardır. CABG hastalarında NSE, ameliyattan 20 saat sonra normal değerlerine dönerken, VR hastalarında 30.saatın sonunda normal değerlerin üzerinde seyretmeye devam etmiştir. Bu da CABG ve VR hastalarında farklı serebral hasar mekanizmalarının olabileceğini göstermektedir. NSE sağlam nöronlardan salınamaz, ancak hücresel hasar olan nöronların sitoplazmalarından salılabilmektedir. Aynı çalışmada VR cerrahisinde daha fazla nöronal hasar olduğu ve bunun sonucunda NSE'nin yüksek miktarda ve uzun süreli salındığı düşünülmüştür. Embolik sorunlar VR hastalarında daha sık görülmektedir (13).

Yapılan çalışmalarda VR hastalarında ameliyattan 1 hafta sonra CABG hastalarına göre daha fazla nöropsikolojik sorun gözlenmiştir ve bu sorunların düzelmesi daha geç olmuştur. Bu sorunların VR operasyonu sırasındaki serebrovasküler emboliler nedeniyle daha fazla oluşan serebral hasar sonucunda ortaya çıktığı düşünülmektedir (13).

Waltraud Schoerkuber ve arkadaşlarının yaptığı araştırmada kardiyak arrestten sonra 72 saat içinde yüksek bulunan NSE değerlerinin hipoksik beyin hasarı için bir gösterge olduğu gösterilmiştir. Kardiyak arrestten yaşama dönen hastalarda ilk 3 gün içindeki NSE değerleri prognozla ilgili görünmektedir. Eğer NSE düzeyleri 12-72 saat arasında 15µg/L'den yüksek ise prognoz kötü olmaktadır. Erken dönemde fizik muayene ile kalıcı nöronal hasar ile reversibl nöronal hasarı

ayırt etmek imkansızdır. Modern görüntüleme teknikleri (BT, MR gibi) iskemik olaylarda beyin durumu ile ilgili oldukça fazla bilgi vermektedir, fakat bu yöntemlerde kalıcı hasarı, beyin ödemi ve geçici beyin hasarını akut dönemde ayıramamaktadır. Bu nedenle kardiyak arrest geçiren hastalarda global iskemik beyin hasarını gösteren, güvenilir ve pratik bir yöntem ihtiyacı vardır. Yapılan çalışmalarda erken dönemdeki serum NSE düzeylerinin iyi veya kötü nörolojik prognoz açısından güvenilir bir gösterge olduğu gösterilmiştir (30).

NSE , glikolitik enzim olan enolazın bir izoenzimidir. Nöronlara oldukça spesifiktir ve nöronal hasar oluştuğunda beyin omurilik sıvısına, serebral ve sistemik dolaşıma salınır. NSE 2 γ subünitinden meydana gelen dimerik bir enzimdir, nöronlar ve nöroektodermal orijinli hücrelerde lokalize olmuştur. Eritrositler ve trombositler NSE içerdiğinden, fizyolojik olarak düşük miktarlarda serumda bulunur. APUDoma, nöroblastom ve akciğerin küçük hücreli kanserinde, tümör hücreleri NSE sentezleme yeteneğine sahiptir ve genellikle serum NSE düzeyleri yüksektir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda iskemik stroke, intraserebral hemoraji ve beyin hasarında, BOS ve serum NSE düzeylerindeki artış, NSE'nin parankimal beyin hasarında duyarlı ve kantitatif bir belirteç olma iddiasını desteklemektedir (30,6,15, 13).

Çalışmamızda serum NSE düzeylerinin operasyondan sonra 1. saatte oldukça artıp, 6. saatte zirveye ulaştığı, sonra yavaş bir şekilde azaldığı fakat 7. günde bile ameliyat öncesi değerlerin üzerinde seyrettiği görülmüştür.(Şekil.4) Ancak bilişsel kayıp olan grup ile olmayan grup karşılaştırıldığında, bu iki grup serum NSE düzeyleri açısından anlamlı fark bulunamamıştır. (Şekil.5) Tüm olgular ameliyat sonrasında serum NSE düzeylerinde artış göstermiştir. CABG ve VR hastaları karşılaştırıldığında Manfred Herrmann ve arkadaşları VR grubunda, S-100B protein ve NSE düzeylerini yüksek saptamışlar, fakat NSE düzeylerini anlamlı olarak daha yüksek bulmuşlar ve bunu VR hastalarında daha fazla nöronal hasar meydana geldiği ve nöronlardan salınan NSE'nin seruma salındığı şeklinde yorumlamışlardır. Bizde de bu literatürü destekler biçimde ameliyattan sonra 7.gündeki NSE düzeyleri VR grubunda anlamlı yüksektir. (Mann-Whitney U, $p=0.013$) Bu sonuç VR hastalarında daha fazla nöronal hasar olduğunu düşündürmektedir. Lieratürde yapılan bir deneysel çalışmada iske mi gibi bazı patolojik durumlarda proteinlerin kan beyin

bariyerini geçtiği gösterilmiştir. Aynı çalışmada kan beyin bariyeri geçirgenliğinin iskemi başlangıcından hemen sonra değiştiği, iskemi başlangıcında mikropininositoz aracılığı ile daha sonra ise nekroze olan damarlardan passif salınım ile proteinlerin seruma geçtiği gösterilmiştir, ayrıca global serebral iskemi ve reperfüzyondan 1 saat sonra serum NSE düzeylerinde anlamlı yükselme saptanmıştır (6). Literatür bilgilerine dayanarak çalışmamızda, VR grubunda daha fazla emboli meydana geldiğini bunun sonucunda oluşan iskemi aracılığı ile nöronal hasarın oluştuğunu ve bu nedenle serum NSE düzeylerinin yüksek bulunduğunu düşünmekteyiz.

Nöronal (NSE) ve glial (S-100B protein) hasarı gösteren nörobiyokimyasal belirteçler, CPB'dan sonra ortaya çıkan nöropsikolojik ve nöropsikiatrik sorunlar ile ilişkilidir. NSE ve S-100B'nin kalp cerrahisinden sonra ölçülmesi beyin hasarının patofizyolojisini anlamamıza yardımcı olur, böylece CPB ile birlikte kalp cerrahisinin gelişmesine ve ilerlemesine katkıda bulunur (14).

NO veya endotelden salınan relaksing faktör (EDRF) ilk kez Furcrott ve arkadaşları tarafından serebral sirkülasyonu da içeren tüm vasküler yatak tonüsünü etkileyen bir bileşik olarak bulunmuştur. Nitrik oksit sentaz (NOS) aracılığı ile bir aminoasit olan L-argininden, nöron, glia ve endotelde sentezlenir (9).

NO serebral kan akımında, trombogenezis ve nöronal aktivitenin düzenlenmesinde görev alan inorganik bir gazdır. NO endotel hücrelerinde, nöron, glia, ve makrofajlarda nitrik oksit sentaz (NOS) enziminin 3 değişik izoformu aracılığı ile sentezlenir. Serebral iskemi durumunda nöronal NOS (nNOS) ve makrofajlarda inducible NOS (iNOS) tarafından yüksek konsantrasyonlarda NO sentezlenir, inflamatuvar ve sitotoksik olaylarda rol alarak nöronal ölüme sebep olur. Endotelden salınan NO ise tam tersine koruyucu etki gösterir; trombositlerin agregasyonu, lökositlerin endotele adhezyonunu önler, vasküler dilatasyonu ve serebral kan akımını artırır (3).

L-arginin yokluğunda beyinde bulunan NOS, süperoksit ve hidrojenperoksitleri oluşturabilir. NOS'un bu özelliği nörotoksisite ve iskemi gibi patofizyolojik durumların oluşmasında potansiyel rol oynar. Hiperkolesterolemi durumunda baziller arterde endotel bağımlı relaksasyonun kaybolması, NO üretiminin azalmasına bağlanmıştır (28). İskemiye izleyen reperfüzyonda serebral

arteriyollerdeki endotele bağımlı yanıtlar kaybolur, bu durum antioksidanlar ile düzeltilebilmektedir (21,24).

NO çok düşük miktarlarda sentezlendiğinde vasküler düz kas, nöron, makrofaj, trombosit ve nötrofillerin fonksiyonunu düzenler. Nitrik oksit sentaz (NOS) ve NO düzeyi akut serebral iskemide oldukça artmıştır. Artmış NO düzeyleri sitotoksiktir; NO süperoksitle hızlı bir şekilde reaksiyona girerek, aşırı oksidan ve sitotoksik olan peroksinitrite dönüşmektedir. Yüksek konsantrasyonlardaki NO, başka mekanizmaları etkileyerek indirekt nörotoksik etki de göstermektedir. NO, demiri hücre depolarından ayırarak, demir aracılığı ile lipid peroksidasyonuna neden olur, ayrıca NO mitokondrial enzimleri ve nükleik asitleri etkileyerek hücrenin enerjisinin azalmasına neden olur. NO salınması nöronal apoptotik hücre ölümünü tetikler (5).

Serebral iskemi sırasında salınan NO'nın hem faydalı hem de zararlı etkileri vardır. Endotelial NOS (eNOS) aktivitesinin artması nöronlar açısından koruyucu bir etki gibi görünmektedir, çünkü eNOS aktivitesinin artması ile serebral vasodilatasyonla birlikte, trombosit agregasyonunun ve lökositlerin endotele adezyonunun inhibisyonu sağlanmaktadır. Nöronlardan salınan NO ise iskemik nörotoksik mekanizmada önemli rol almaktadır. Serebral iskemi sırasında yüksek konsantrasyonlarda glutamat salınması postsinaptik glutamat reseptörü-iyon kanalı kompleksini aktive ederek intrasellüler kalsiyum düzeyinin artmasına neden olur. İntrasellüler kalsiyum düzeyinin artması nNOS'un aktive olmasına ve yüksek konsantrasyonlarda NO salınmasına neden olur ve bu durum peroksinitritlerin oluşmasıyla serbest radikal hasarı ile sonuçlanır (5). Peroksinitritler hidroksil radikali ve azot dioksit gibi reaktif oksijen türlerini oluştururlar, bunlar lipid peroksidasyonuna neden olarak hücre membranlarında hasar oluştururlar. NO'dan süperoksit radikali aracılığı ile peroksinitrit oluşması, NO düzeyinin azalmasına neden olur (3).

Çalışmamızda NO düzeylerinde ameliyattan önceki değerler ile ameliyat sonrası değerler arasında anlamlı fark bulunmamıştır. (Şekil.6) Bilişsel kayıp olan grupta, olmayan gruba göre serum nitrit + nitrat düzeylerinde hafif bir düşüklük gözlenmektedir (Şekil 7.), fakat istatistiksel açıdan anlamlı değildir.

VR hastalarında daha fazla olmak üzere VR ve CABG hastalarında oluşan mikroemboliler nedeniyle serebral iskemi oluşmaktadır. (14) Literatürde belirtildiği gibi iskemi sırasında NOS aktivitesinin artması ile NO sentezi artar. Reperfüzyon sırasındaki oksijenlenme özellikle peri-infarkt bölgede gecikmiş NO üretimini kolaylaştırır, ayrıca NO'nun peroksinitritlere dönüşmesi NO düzeyini azaltır. (3) Peroksinitritlerin dopaminerjik nörotoksiteyi arttırdığı bulunmuştur (16).

Nöron ve glia hasarını gösteren NSE ve S-100B protein düzeylerinde saptadığımız artışa paralel olarak bu olgularda, NO metabolitleri olan nitrit ve nitratı ameliyat öncesi düzeylerinden farklı bulmamamızın nedeni; 1) NO'nun peroksinitritlere sonra da hidroksil radikali ve azot dioksite dönüşme nedeniyle azalmasına, 2) Beyin dışı endotel hücrelerinden de NO salındığından, NO düzeylerinin azalmayıp normal düzeylerde kalmasına bağlıyoruz.

Bilişsel disfonksiyonun belirlenmesi; ölçüm tekniklerine, testin uygulanma zamanına ve kullanılan istatistik yöntemlere bağlıdır. Önemli faktörlerden biri seçilen nöropsikolojik testlerdir, çünkü bilişsel değişiklikler birden fazla etiyolojik mekanizma ile meydana gelir, bu nedenle tüm önemli bilişsel alanları test eden bir yöntem seçilmelidir. Ancak hastaların ayırabileceği zaman kısıtlı olduğu için bu süre içinde önemli bilişsel alanları test edebilecek birkaç test seçilmelidir. Hastaların ameliyattan önceki bilişsel düzeyi ölçülmelidir çünkü her hastada yaşa ve eğitime bağlı olarak değişiklikler görülmektedir (31).

Bizim bu çalışma içinde uyguladığımız nöropsikolojik testler oldukça kapsamlıdır, ve uygulama süresi takriben 30 dakikadır. Uyguladığımız testler ve değerlendirdiği bilişsel fonksiyonlar aşağıda gösterilmiştir.

Rey İşitsel-Sözel Öğrenme Testi: Yakın hafıza ve öğrenme kapasitesini ölçer.

Sözel Akıcılık Testi: Bir davranışı uzun süre devam ettirme yeteneğine bakar ve frontal lob ve bağlantılarının hasarında en çok etkilenen testtir.

Sayı Dizisi Testi: Uyanıklık, dikkat ve konsantrasyon test edilir. Aynı zamanda kısa süreli bellek de test edilmiş olur.

Trail Making A-B: Dikkat hızı, bir işi devam ettirme yeteneği mental fleksibilite, gözle izleme yeteneği ve motor fonksiyon değerlendirilir.

Standardize Mini Mental Test: Oryantasyon, kayıt hafızası, dikkat, hesap yapma, hatırlama ve lisan değerlendirilir.

Bu testler hastalara ameliyattan önce uygulanarak bazal düzeyleri belirlenmiştir. Mini Mental Test ameliyattan sonra 3. ve 7. gün, diğer testlerin tümü 7.gün uygulanarak hastaların CABG ve VR operasyonlarından bilişsel fonksiyon açısından ne kadar etkilendiği araştırılmıştır.

Bilişsel kaybın belirlenmesi için literatürde değişik kriterler kullanılmıştır. En sık kullanılan yöntem 1 SD azalmanın bilişsel kayıp olarak kabul edilmesidir. Bu yöntemle tüm hastalarda sabit bir miktar azalma, bilişsel kayıp olarak kabul edilmektedir. Bu değer de tüm hastaların ortalamalarının ve standart sapmalarının (SD) belirlenmesi ile ortaya çıkar. Bu yöntemin önemli dezavantajları vardır, örneğin bir hastanın bazal değeri çok düşük ise 1 SD azalma bilişsel kaybı ortaya koymaz. Hastanın değerleri kendi içinde değerlendirilmez ve tüm grupla karşılaştırılır.

Bir başka kriter ise hastanın bazal değerine göre %20 azalmanın bilişsel kayıp olarak kabul edilmesidir. Bu yöntem etkilenen hastaların belirlenmesinde daha duyarlıdır. 1 SD azalmaya göre, %20 azalma kriteri bazal düzeyi düşük olan hastalardaki bilişsel kaybı da ortaya çıkarmaktadır (20).

Biz çalışmamızda yukarıda tartıştığımız nedenlerden dolayı %20 azalma kriterini kabul ettik. Uygulanan testlerden 2 veya daha fazlasında, bilişsel fonksiyonda %20'nin üzerinde azalma varsa bilişsel kayıp olarak kabul edildi. Bu kriter göz önüne alındığında 24 olgumuzdan 8'inde bilişsel kayıp saptanmıştır. Bu 8 olgu CABG hastasıdır.

Bilişsel disfonksiyonu ölçen testler postoperatif bilişsel fonksiyonu kantitatif değerlendirmede oldukça duyarlıdır ve nöronal hasar ile iyi korelasyon gösterir. CABG prosedüründe serebral hasarı tetikleyen iki neden vardır bunlar; uygun olmayan serebral perfüzyon ve CPB sırasında meydana gelen mikroembolilerdir. CPB sırasında embolilerin olduğu açık bir şekilde gösterilmiştir ve bu emboliler koroner arter operasyonları sonucunda ortaya çıkan bilişsel disfonksiyonun önemli bir nedenidir.(32) Bizim olgularımızda bilişsel kayıp olan grupta perfüzyon süresi anlamlı şekilde uzundur, bu sonuç CPB süresinin uzamasının serebral etkilenmeye neden olduğunu gösterir ve yukarıda bahsettiğimiz literatür bilgilerini desteklemektedir.

Olgularımız içinde bilişsel kayıp olan hastalarda aynı zamanda serum S-100B proteinin postoperatif 1.ve 6. saatte yüksek saptanması serebral hasarı desteklemektedir.

Sonuç olarak; S-100B protein subklinik nörolojik bozuklukları ortaya koymada yardımcı olabilir. Ayrıca yeni cerrahi tekniklerin geliştirilmesinde serebral etkilenmeyi göstermesi açısından serum S-100B protein düzeyi faydalı olabilir. Serum S-100B ölçümünün noninvaziv bir test olması ve yoğun bakım şartlarındaki hastalara uygulanabilmesi önemli bir avantajdır. Bunun için daha büyük hasta serilerinde, yaş, cinsiyet faktörü, ameliyat şekli ve ameliyat sonrası komplikasyonlar dikkate alınarak serum S-100B protein düzeyleri ve bu bulguları destekler nitelikteki diğer nörobiyokimyasal testler de çalışılarak bu test için karar eşiği belirlenmelidir.

Bilişsel kaybın belirlenmesinde S-100B proteinin NSE'ye göre daha etkin olduğu, NO düzeylerinin bu aşamada bize yol göstermediğini ve literatürde bu konuda çok farklı sonuçlar bulunduğunu görmekteyiz.

KAYNAKLAR:

1. A Compendium of Neuropsychological Tests; visual, visuomotor and auditory tests. S.533-547.
2. Bories PN, Bories C. Nitrate determination in biological fluids by an enzymatic one-step assay with nitrate reductase. *Clinical Chemistry* 1995;41(6):904-907.
3. Castillo J, Ramo R, Davalos A. Nitric oxide related brain damage in acute ischemic stroke. *Stroke* 2000;31:852-857.
4. Derkach DN, Okamoto H, Takahashi S. Neuronal and astroglial injuries in patients undergoing coronary artery bypass grafting and aortic arch replacement during hypothermic cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg* 2000;91:1066-1072.
5. Editorial. Nitric oxide in acute ischaemic stroke: a target for neuroprotection . *J Neurol Nuresurg Psychiatry* 1999;67:1-3
6. Fadiloğlu M, Gökmen N, Koçdor H. Serum Neuron Specific Enolase levels in experimental global serebral ischemia. *Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2000;14(4)
7. Fogel W, KriegerD, Veith M. Serum neuron-specific enolase as early predictor of outcome after cardiac arrest. *Crit Care Med* 1997;25(7):1113-1118.
8. Friesinger GC, Ryan TJ. Coronary heart disease. *Cardiology Clinics* 1999;17;Number1.
9. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory rol of endothelial cells in the relaxasyon of arteriel smooth muscle by acetylcoline. *Nature* 1980;288:373-6
10. Glenn's Thoracic and Cardiovasculer Surgery. Sixth edition, VolumeII:1645-46
11. Green LC, Wagner DA, Glogowski J. Analysis of nitrat and nitrit in biological fluids. *Anal Biochem* 1982;126:131-8

12. Hammon JW, Stump DA, Kon ND. Risk factors and solutions for the development of neurobehavioral changes after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 1997;63:1613-1618.
13. Herrmann M, Ebert AD, Tober D. A contrastive analysis of release patterns of biochemical markers of brain damage after coronary artery bypass grafting and valve replacement and their association with the neurobehavioral outcome after cardiac surgery. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*. 1999;16:513-518.
14. Herrmann M, Ebert AD, Galazky I. Neurobehavioral outcome prediction after cardiac surgery. *Stroke* 2000;31:645-650.
15. Hızlı T, Gülen H, Akan P. Çocuklarda epileptik nöbet sonrası serum nöron spesifik enolaz düzeyleri. *Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 1999;13(2).
16. Imam SZ, Islam F, Itzhak Y. Prevention of dopaminerjik neurotoxicity by targeting nitric oxide and implications for the prevention of methamphetamine-induced neurotoxic damage. *Ann NY Acad Sci* 2000;914:157-171
17. Jönsson H, Johnsson P, Alling C. Significance of serum S-100 release after coronary arter bypass grefting. *Ann Thorac Surg* 1998;65:1639-44.
18. Kilminster S, Treasure T, McMillon T. Neuropsychological change and S-100 protein release in 130 unselected patients undergoing cardiac surgery. *Stroke* 1999;30:1869-1874
19. Kuo PC, Schroeder RA. The emerging multifacet roles of nitric oxide . *Annals of Surgery* 1995;221(3):220-235.
20. Mahanno EP, Blumenthal JA, White WD. Defining neuropsychological dysfunction after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 1996;61:1342-1347.
21. Mayhan WG, Amundsen S, Faraci FM. Responses of cerebral arteries after ischaemia and reperfüzyon in cats. *Am J Phsiol* 1988;225: H 879-H 884.

22. Millis SA. Risk factors for cerebral injury and cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 1995;59:1296-1299.
23. Moshage H, Kok B, Huizenga JR. Nitrite and nitrate determinations in plasma: A critical evaluation. *Clinical Chemistry* 1995;41(6)
24. Nelson CW, Wei EP, Poulischock JT. Oxygen radicals in cerebral ischaemia. *Am J Physiol* 1992; 263: H1356-H1362
25. Öktem Ö. Nöropsikolojik testler ve nöropsikolojik değerlendirme. *Türk Psikoloji Dergisi* 1994;9(3):33-44.
26. Raabe A, Grolms C, Keller M. Correlation of computed tomography findings and serum brain damage markers following severe head injury. *Acta Neurochir* 1998;140:787-792.
27. Robbins KC. *Basic Pathology* 1992
28. Rossitch E, Alexander E, Black M. L-arginine normalizes endothelial function in cerebral vessels from hypercholesterolemic rabbits. *J Clin Invest* 1991;87:1295-9
29. Rothoerl RD, Brawanski A, Woertgen C. S-100B protein serum levels after controlled cortical impact injury in the rat. *Acta Neurochir* 2000;142:199-203.
30. Schoerhuber W, Kittler H, Sterz F. Time course of serum Neuron-specific Enolase. *Stroke* August 1999;1598-1603.
31. Selnes OA, Goldsborough MA, Borowicz LM. Neurobehavioral sequelae of cardiopulmonary bypass. *Lancet* 1999;353:1601-1606.
32. Venn GE, Patel RL, Chombers DJ. Cardiopulmonary bypass: Perioperative cerebral blood flow and postoperative cognitive deficit. *Ann Thorac Surg* 1995;59:1331-1335
33. Westaby S, Johnsson P, Parry AJ. Serum S-100 protein: A potential marker for cerebral events during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1996;61:88-92
34. Xia Y, Zweier JL. Direct measurement of nitric oxide generation from nitric oxide synthase. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1997;94:12705-12710.

35. Yoon Y, Song C, Hong SH. Plasma nitric oxide concentrations and nitric oxide synthase gene polymorphisms in coronary artery disease. *Clinical Chemistry* 2000;46(10):1626-1630.



**T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DURUMANTASYON MERKEZİ**