

# Kardiyovasküler Cerrahi Sonrasında Serum S-100B Protein, NSE Ve Nitrik Oksid Düzeyleri İle Bilişsel İşlevler Arasındaki İlişki

THE RELATIONSHIP BETWEEN SERUM PROTEIN S-100B, NSE AND NITRIC OXIDE LEVELS AND COGNITIVE FUNCTIONS OF PATIENTS FOLLOWING CARDIOVASCULAR SURGERY

Leyla DEMİR<sup>1</sup>, Nejat SARIOSMANOĞLU<sup>2</sup>, Berna BİNNUR AKDEDE<sup>3</sup>, Can CİMİLLİ<sup>3</sup>, Eyüp HAZAN<sup>2</sup>, Öztekin OTO<sup>2</sup>, Meral FADİLOĞLU<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Biyokimya Bölümü

<sup>2</sup> Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı

<sup>3</sup> Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı

<sup>4</sup> Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı

## ÖZET

**Amaç:** Her yıl dünyada birçok insan kardiyovasküler cerrahi geçirmektedir. Koroner arter by-pass grafting ameliyatında cerrahi tekniklerdeki ilerleme sonucunda yüksek risk grubundaki hastalar da (hipertansiyon ve diyabet gibi) ameliyata alınabilmektedir. Yüksek risk grubundaki ve ileri yaştaki hastalara CABG uygulanması beraberinde nörolojik komplikasyonları da getirmiştir. Ortaya çıkan nörolojik sorunlar inme, ameliyat sonrası deliryum, bilişsel bozukluklar ve depresyondur. Bu nedenle ilgi son yıllarda kalbin ameliyat sonrası durumu yerine CABG'nin beyin üzerine de olan etkilerine kaymıştır.

**Gereç ve yöntem:** Çalışmamıza CABG ve valf replasmanı geçiren 24 olgu alındı. Bu olgularda serebral hasarı göstermek amacı ile gliadan salınan S-100B protein, nöronlardan salınan nöron spesifik enolaz ve iskemi patofizyolojisinde birçok fonksiyonu olan nitrik oksid düzeyleri ölçüldü. Ayrıca hastaların bilişsel fonksiyonlarını ölçen nöropsikolojik testler uygulandı. Bu amaçla CABG ve VR ameliyatı geçiren 24 olgudan ameliyat öncesi ve ameliyattan sonra 1., 6. ve 24. saatler ve 3. ve 7. günlerde venöz kan alınarak S-100B protein, NSE ve NO düzeyleri ölçüldü. Nöropsikolojik testler ameliyattan önce ve ameliyat sonrası 3. ve 7. günlerde uygulandı.

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

**Sonuç:** CABG hastaları içinde yaş ortalaması yüksek ve perfüzyon zamanı uzun olanlarda bilişsel fonksiyon kaybı daha fazla görülmektedir. Artan serum S-100B protein düzeyleri serebral etkilenme ve buna bağlı bilişsel fonksiyon kaybı ile koreledir.

**Anahtar sözcükler:** S-100B Protein, nöron spesifik enolaz, nitrik oksit, kardiyovasküler cerrahi

## SUMMARY

**Objective:** Every year, many people undergo cardiovascular surgery in the world. Due to improvements in coronary artery bypass surgery (CABG) techniques, patients in high risk

## Leyla DEMİR

Dr. Suat Seren

Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi

Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Biyokimya Bölümü

Tel. (232) 4123744

group such as patients with hypertension or diabetes mellitus are admitted to operation frequently. But it should be kept in mind remember that in the high risk group of patients and

also in advanced age groups, CABG cause 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.

**Material and method:** In our study, 24 cases undergoing CABG and valve replacement were investigated. Neuron-specific enolase released from neurons, protein S-100B released from glial cells and nitric oxide that known to have many functions in ischemia were studied in these cases to show cerebral effects of these operations. Also neuropsychological test using for assesment of cognitive functions were performed. We analysed protein S-100B, NSE, NO concentrations in serial venous blood samples taken preoperatively and 1, 6, 24 h and 3, 7 days postoperatively in 24 patients undergoing VR or CABG surgery. Neuropsychological tests were performed preoperatively, and 3. and 7 days after surgery.

**Results:** After performing of neuropsychological tests, cognitive decline was seen in 8 cases. Protein S-100B levels at postoperative 1. and 6. hours and also the mean levels of age and perfusion times 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 difference between preoperative and postoperative NO levels.

**Conclusions:** Cognitive decline is seen in CABG patients with advanced age and with long perfusion time frequently. Increased protein S-100B levels in these patients are correlated with cerebral influence which cause distrubtion in cognitive functions.

**Key words:** S-100B protein, neuron-specific enolase, nitric oxide, cardiovascular surgery

Koroner arter by-pass grafting (CABG) 25 yıldır uygulanan, hayat kurtaran ve yaşam kalitesini arttıran bir ameliyattır. Serebral komplikasyonlar, kalp ameliyatlarını takiben ortaya çıkan morbidite ve defisitlerin büyük kısmından sorumludur (1). Kalp cerrahisini takiben ortaya çıkan nörolojik bozukluklar %1 ile %6 arasında değişir. Bu oran hastanın yaşına, ameliyatın tipine ve tanıda kullanılan testlerin duyarlılığına bağlıdır. Kalp cerrahisi sonrasında nörolojik komplikasyon gelişen hastalarda ölüm oranı % 35,7 iken nörolojik sorun olmayan hastalarda bu oran % 4'tür (2).

Kalp cerrahisini takiben meydana gelen beyin hasarı, açık bir nörolojik komplikasyon veya normal şartlarda fark edilmeyecek düzeyde nöropsikolojik disfonksiyon olarak ortaya çıkabilir (1). Deneysel çalışmalarla kardiyopulmoner bypass'ın (CPB) kan-beyin bariyerini etkilemediği gösterilmişse de, hastalar CPB'dan sonra Manyetik Rezonans (MR) ile incelendiğinde serebral ödeme rastlanmıştır. Bilgisayarlı Tomografi (BT), elektroensefalografi (EEG) ve MR gibi tanısal testlerin koroner yoğun bakım veya diğer yoğun bakım hastalarına uygulanması imkan-

sızdır (3). Ayrıca 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 (3,4). Nöronal hasar için erken bir belirteç, serebral hasarın ne zaman meydana geldiğini ve derecesini saptamak ve prognozu belirlemek açısından çok yararlı olabilir. Bu amaçla bazı biyokimyasal belirteçler öne sürülmüşse de, büyük bir kısmı beyin omurilik sıvı-sında (BOS) ölçüldüğünden klinik pratikte kullanımları zordur (5). Bu nedenle hasta başında uygulanabilen, kardiyak arrestten sonra nöronal etkilenmeyi doğru bir şekilde ortaya koyabilen bir teste ihtiyaç vardır (3).

Son zamanlarda beyinden kaynaklanan spesifik proteinler olan; S-100B protein ve nöron spesifik enolaz (NSE) nörobiyokimyasal belirteç olarak oldukça dikkat çekmiştir (6). Bu belirteçlerin kandaki düzeyi inme, travmatik beyin hasarı, kardiyak arrest ve CPB sonrası gelişen beyin hasarında artış gösterir (7,8). S-100B protein 21-kD ağırlığında, kalsiyum bağlayan ve farklı izoformları olan bir proteindir. S100- $\alpha\beta$  ve - $\beta\beta$  izoformları astroglial ve

mikroglial hücrelerde ağırlıklı olarak sentezlenmektedir ve beyin için oldukça spesifiktir. S-100 protein normalde serumda saptanmaz, fakat inme, subaraknoidal kanama, kafa travması ve ekstrakorporeal dolaşımdan sonra serumda saptanabilecek düzeylere ulaşır (5,9-11). Diğer bir nörobiyokimyasal belirteç olan NSE beyin dokusu çözünebilir proteinlerinin %1,5'ünü oluşturan glikolitik bir enzimdir ve  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  izoenzimleri şeklinde üç farklı dimerik yapıdadır. Enzimin  $\alpha$  izoenzimi astrositlerde bulunurken,  $\gamma$  formu özellikle nöronlar ve bazı nöroektodermal hücrelerde bulunur ve nöron spesifik enolaz olarak bilinmektedir (12). NSE nöronal hasar oluştuğunda beyin omurilik sıvısına, serebral ve sistemik dolaşıma salınır (13). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda iskemik inme, intraserebral kanama ve beyin hasarında, BOS ve serum NSE düzeylerindeki artış, NSE'nin parankimal beyin hasarında duyarlı ve kantitatif bir belirteç olma iddiasını desteklemektedir (12-15).

İskemide nörotoksik ve nöroprotektif etkisi bulunan Nitrik oksit (NO), serebral kan akımının, trombogenezis ve nöronal aktivitenin kontrolünde rol oynayan inorganik bir gazdır (3). NO endotel hücresi, nöron, glia ve makrofajlarda, 3 farklı nitrik oksit sentaz (NOS) enzimi tarafından sentezlenir. Serebral iskemisi sırasında nöronal NOS nöronlarda ve iNOS, makrofaj hücreleri ve diğer inflamatuvar hücrelerde yüksek konsantrasyonlarda NO sentezlenmesini sağlamak ve NO inflamasyon, sitotoksositeye neden olarak nöronal ölüme yol açmaktadır (16,17). Endotelten salınan NO ise koruyucu etki göstermekte; trombositlerin agregasyonu, lökositlerin endotele adhezyonunu önlemekte, vasküler dilatasyonu ve serebral kan akımını arttırmaktadır (16).

Bu çalışmada kalp ameliyatı, CABG ve valf replasmanı (VR) geçiren hastaların bilişsel fonksiyonlarının ne düzeyde etkilendiğini ve bu etkinin beyin hücrelerinde hangi düzeyde olduğunu belirlemek amacıyla nöronal hasar göstergesi olan NSE, glia hasarının göstergesi olarak S-100B protein ve nörotransmitter ve vasodilatör fonksiyonları olan NO'yu invaziv olmayan bir biyokimyasal gösterge olarak ameliyat öncesi ve sonrasında serumdaki düzeylerini ölçmeyi, klinik durumlarını

kanıtlamak için de hastalara ameliyat öncesi ve sonrasında hafıza, dikkat, konsantrasyon ve psikomotor özelliklere yönelik nöropsikolojik testler uygulamayı amaçladık.

### **GEREÇ VE YÖNTEM**

#### **Olguların Seçimi**

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp-Damar Cerrahisi Bölümü'nde elektif şartlarda kalp cerrahisi CABG, VR geçiren 24 olgu çalışmaya alındı. Kafa travması, beyin tümörü ve nörolojik bozukluğu olan hastalar uygulanan bilişsel testleri etkilememesi amacı ile çalışma dışında bırakıldı. Hastalar çalışma için bilgilendirildi. Hastaların demografik bilgileri kaydedildi. Bu çalışmanın yapılabilmesi amacıyla DEÜTF Klinik ve Laboratuvar Araştırmaları Etik Kurulu'ndan onay alındı.

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

Hastalardan cerrahi öncesinde ve cerrahiden 1, 6, 24 saat sonra, 3. ve 7. gün S-100B protein, NSE ve NO'da oluşan ameliyat sonrası değişiklikleri izlemek amacıyla venöz kan alındı. Alınan kan örnekleri 2000 g'de 10 dakika santrifüj edilerek serum ve plazma ayrıldı. Serum ve plazma  $-70^{\circ}\text{C}$ 'de derin dondurucuda biyokimyasal testler çalışılmak üzere saklandı.

Hastaların ameliyattan önceki bazal bilişsel durumu ve NSE, S-100 Protein ve NO düzeyleri, kendi kontrol gurubu olarak kabul edildi.

#### **Biyokimyasal Parametrelerin Ölçüm Yöntemleri**

S-100B protein Sangtec 100 IRMA (AB, Sangtec Medical, Bromma, Sweden) kiti kullanılarak serumda immünoradyometrik (sandviç yöntemi) yöntem ile çalışıldı. NO'nun metabolitleri olan nitrit ve nitrat Griess reaksiyonu kullanılarak plazmada spektrofotometrik yöntem ile ölçüldü (18). NSE, Roche NSE (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany) kiti kullanılarak serumda elektrokemilüminesans immunoassay yöntemi ile Elecsys 2010 cihazında ölçüldü.

### Nöropsikolojik Testler

1. Rey İşitsel-Sözel Öğrenme Testi (RAVLT): Bu testin amacı sözel öğrenme ve hafızayı sınamaktır. RAVLT ile yakın hafıza, yeni öğrenme kapasitesi, interferanslara olan hassasiyet ve tanıma hafızası değerlendirilir (19).
2. Sözel Akıcılık Testi: Bu test hastanın bir davranışı uzun süre sürdürme yeteneğini değerlendirir. Frontal lobların ve bağlantılarının hasarında en çok etkilenen testtir (19).
3. Sayı Dizisi Testi (Digit Span): Uyanıklık, dikkat ve konsantrasyonun değerlendirmesi için yapılan sayı dizisi testleri, aslında kısa süreli bellek değerlendirmesi için de kullanılır (19).
4. Trail-Making: Bu test ile kişinin dikkat hızı, bir işi devam ettirme yeteneği, mental fleksibilitesi, gözle izleme yeteneği ve motor fonksiyonu değerlendirilir (19,20).
5. Standardize Mini Mental Test: Bu test ile hastanın oryantasyon yeteneği, kayıt hafızası, dikkat ve hesap yapma yeteneği, lisan yeteneği ve okuduğunu anlama yeteneği test edilir (20).

Nöropsikolojik testlerin uygulama çizelgesi tablo halinde verilmiştir (Tablo I).

Uygulanan nöropsikolojik testlerden 2 veya daha fazlasında, ameliyat öncesi değerlere göre puan toplamında %

20'nin üzerinde azalma varsa bilişsel kayıp olarak kabul edildi.

### İstatistiksel Analizler

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

### BULGULAR

Çalışmaya 16 erkek (%66,7) ve 8 kadın (%33,3) olmak üzere toplam 24 olgu alınmıştır. Olguların 20'sinde CABG (%83,3) ameliyatı ve 4'ünde de VR (%16,7) uygulanmıştır. Olguların yaş ortalaması  $61,5 \pm 12$ 'dir. Olguların ortalama perfüzyon süresi  $91,29 \pm 25,37$  dakikadır. Uygulanan nöropsikolojik testlerin ameliyat öncesi ve sonrası değerleri tablo şeklinde sunulmuştur (Tablo II). Nöropsikolojik testlerin sonucuna göre olguların 8 tanesinde (%33,3) bilişsel kayıp saptanmıştır. Bu olguların hepsine CABG uygulandığı görülmüştür.

**Tablo I.** Nöropsikolojik testlerin uygulama çizelgesi

| Psikometrik Testler  | Ameliyat Öncesi | Ameliyat Sonrası 3. gün | Ameliyat Sonrası 7. gün |
|----------------------|-----------------|-------------------------|-------------------------|
| Standardize MMS      | +               | +                       | +                       |
| RAVLT*               | +               | -                       | +                       |
| Sözel Akıcılık Testi | +               | -                       | +                       |
| Sayı Dizisi Testi    | +               | -                       | +                       |
| Trail-Making Testi   | +               | -                       | +                       |

\*RAVLT: Rey işitsel-sözel öğrenme testi

**Tablo II.** Ameliyat öncesi ve sonrası nöropsikolojik değerlendirme sonuçları

|                      | Ameliyat Öncesi Değerler<br>(Ortalama ± SS) | Ameliyat Sonrası Değerler<br>(Ortalama ± SS) |
|----------------------|---|--|
| Standardize MMS      | 25,7 ± 2,7                                  | 24,2 ± 3,0                                   |
| RAVLT*               | 36,9 ± 7,5                                  | 36,5 ± 10,1                                  |
| Sözel Akıcılık Testi | 29,6 ± 9,6                                  | 24,1 ± 8,9                                   |
| Sayı Dizisi Testi    | 9,8 ± 2,5                                   | 8,9 ± 2,1                                    |
| Trail Making Testi   | 160,5 ± 43,2                                | 174,4 ± 41,7                                 |

\*RAVLT: Rey işitsel-sözel öğrenme testi; SS: Standart sapma

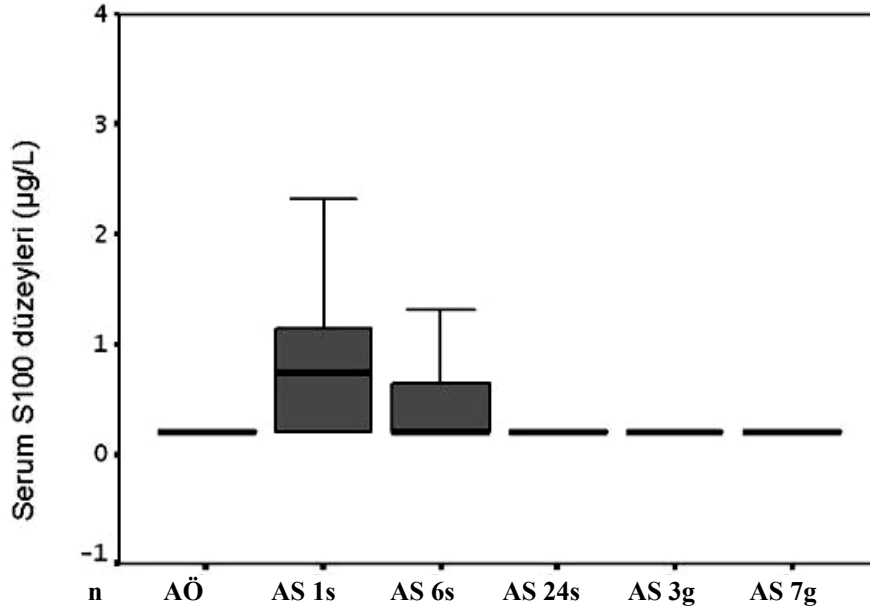
Bilişsel kayıp olan grupta perfüzyon süresi 110,5 ± 28,4 dakika, bilişsel kayıp olmayanlarda ise 81,6 ± 22,6 dakika olarak saptanmıştır ve iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,012). Bilişsel kayıp saptanan olgularda yaş ortalaması 67,37 ± 13,25 yıl, bilişsel kayıp saptanmayan hastalarda 58,5 ± 11,36 yıldır ve bu iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,034).

S-100B protein tüm olgularda ameliyattan önce alt saptama limiti olan 0,2 µg/L'nin altında bulundu. Ameliyat sonrası özellikle 1. ve 6. saatte S-100B proteinde anlamlı artış saptandı (Şekil 1). Daha sonra serum S-100B değerleri azalarak ameliyattan sonra 3. gün normal değerlerine döndü (Şekil 1). Bilişsel kayıp gözlenen olgularda ameliyata bağlı S-100B protein düzeylerindeki artış bilişsel kayıp gözlenmeyen olgulara göre istatistiksel olarak anlamlıydı (Şekil 2). Bilişsel kayıp saptanan grupta

ameliyattan sonraki 1. saatte (p=0,007) ve 6. saatte (p=0,001) serum S-100B protein düzeyleri anlamlı yüksek saptandı (Şekil 2). Bilişsel kayıp ile ameliyat tipi arasında bağlantı bulunmadı (p=0,262).

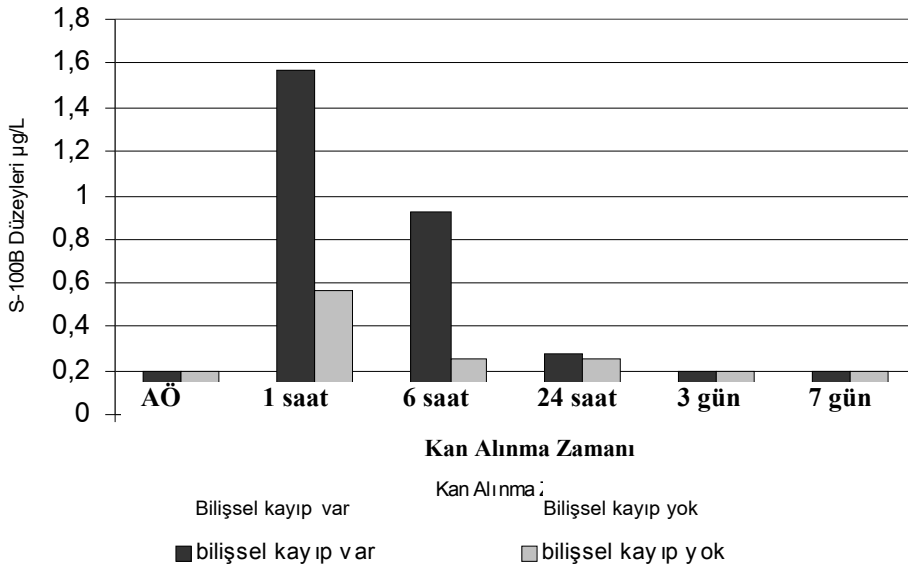
NSE düzeyleri ameliyat sonrası 1. ve 6. saatte en yüksek değerine ulaşırken, ilerleyen günlerde azalıp ameliyat sonrası 7. günde bile ameliyat öncesi değerlerin üzerinde seyretti (Şekil 3). Bilişsel kayıp olan grupta serum NSE düzeyinde anlamlı fark bulunmadı (Şekil 4). NSE, VR grubunda ameliyattan sonra 7.gün ameliyat öncesi değerlere göre anlamlı yüksek bulundu (p=0,013), ancak bunun bilişsel fonksiyon kaybıyla bir bağlantısı saptanmadı.

Plazma nitrit ve nitrat düzeyleri ameliyat öncesi ve sonrası anlamlı bir değişim göstermedi (Şekil 5). Nitrit ve nitrat düzeyleri sütun grafiğinde bilişsel kayıp olan grupta daha düşük görünüyorsa da bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Şekil 6).



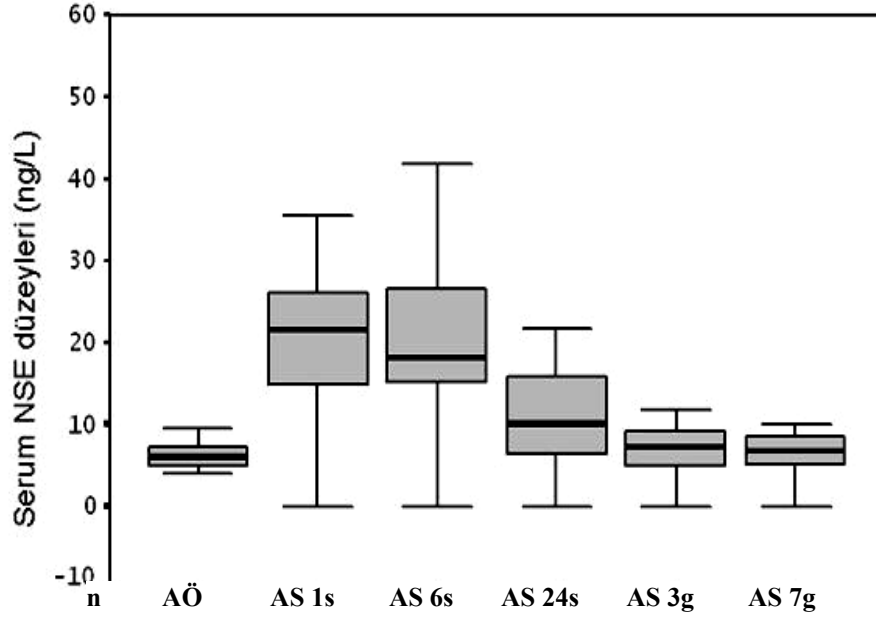
**Şekil 1.** Tüm olgularda serum S-100B proteinin zaman içindeki değişimi

AÖ: ameliyat öncesi; AS: ameliyattan sonra, s: saat, g: gün



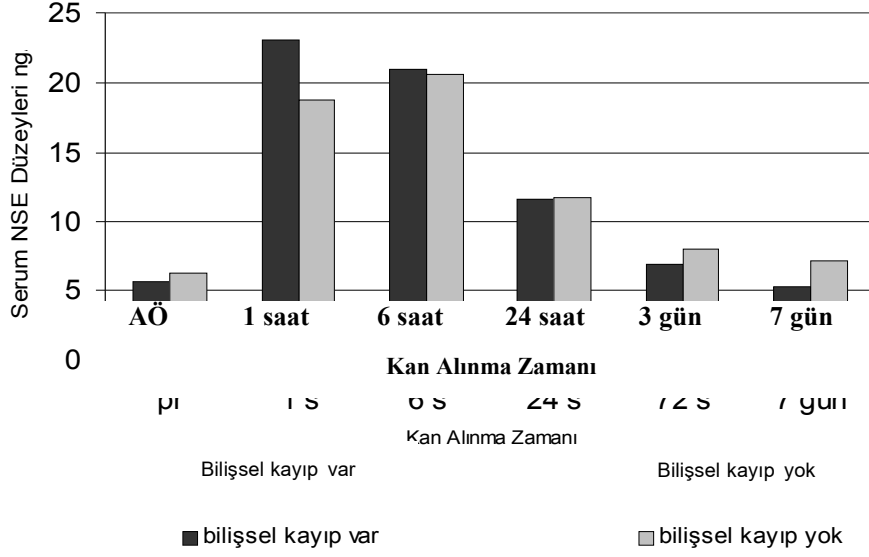
**Şekil 2.** Bilişsel kayıp olan grupla olmayan grup arasında serum S-100B protein düzeylerinin karşılaştırılması

AÖ: ameliyat öncesi



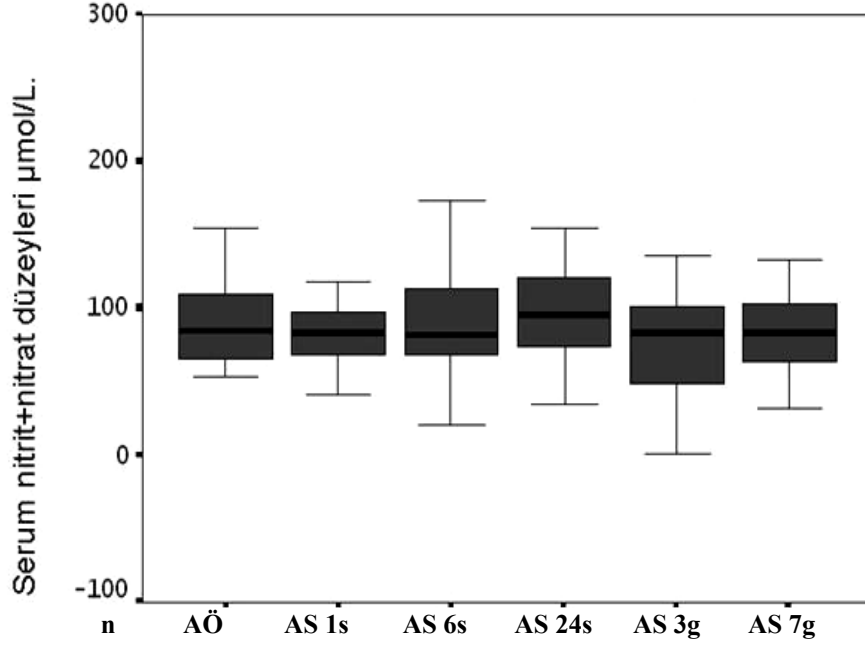
**Şekil 3.** Tüm olgularda serum NSE düzeylerinin zaman içindeki değişimi

AÖ: ameliyat öncesi; AS: ameliyattan sonra, s: saat, g: gün



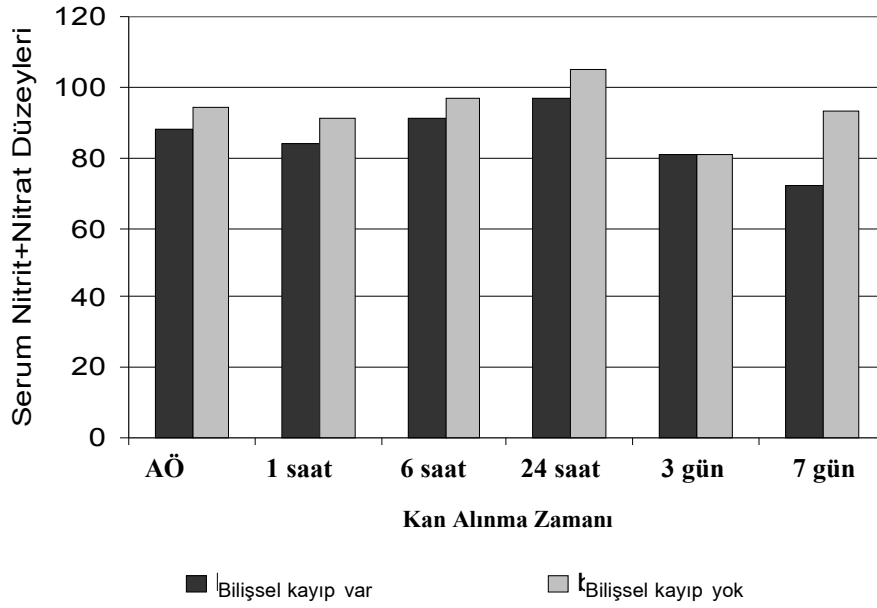
**Şekil 4.** Bilişsel kayıp olan grup ile olmayan grup arasında serum NSE düzeylerinin karşılaştırılması  
AÖ: ameliyat öncesi





**Şekil 5.** Tüm olgularda plazma nitrit + nitrat düzeylerinin zaman içinde değişimi

AÖ: ameliyat öncesi, AS: ameliyattan sonra, s: saat, g: gün



**Şekil 6.** Bilişsel kayıp olan grupla olmayan grup arasında serum nitrit + nitrat düzeylerinin karşılaştırılması  
AÖ: ameliyat öncesi

## TARTIŞMA

Çalışmamızda kalp cerrahisini takiben olgularda bilişsel kayıp olup olmadığı ve bilişsel kayıp ile serum S-100B protein, NSE ve NO düzeyleri arasındaki ilişki araştırıldı. Nöropsikolojik testlerin sonucunda 8 olguda bilişsel kayıp saptandı ve bu olgularda ameliyat sonrası serum S-100B protein düzeyleri anlamlı yüksek bulunurken, NSE ve NO'da anlamlı bir fark görülmedi.

Literatürde CABG cerrahi sonrasında nöropsikolojik komplikasyonlar birçok hastada rapor edilmekte ve bu durum hastaların ameliyat sonrası yaşam kalitelerini etkilemektedir. Kalp cerrahisini takiben meydana gelen beyin hasarı; açık bir nörolojik komplikasyon veya normal şartlarda fark edilmeyecek düzeyde nöropsikolojik disfonksiyon olarak ortaya çıkar. Son zamanlarda beyinden kaynaklanan spesifik proteinler olan; S-100B protein ve nöron spesifik enolaz (NSE) nörobiyokimyasal belirteç olarak oldukça dikkat çekmiştir (7).

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 kullanılabilirliği hipotezi ileri sürülmüştür. Nöropsikolojik test performansındaki değişme ile serum S-100B protein düzeyleri arasında anlamlı korelasyon olması, S-100B salınması ile bilişsel bozukluk arasında bağlantı olduğunu göstermiştir (11,21). Çalışmamızda bilişsel kayıp olan olgularda ameliyat sonrası 1. ve 6. saatte serum S-100B değerleri anlamlı yüksek bulunmuştur. Bu hasta grubunda perfüzyon süresi ve hastaların yaş ortalaması da anlamlı derecede yüksektir. CABG prosedüründe serebral hasara neden olan iki önemli etiyolojik faktör vardır; birincisi CPB sırasında uygun olmayan serebral perfüzyondur (22,23). CABG hastalarının çoğunda hipertansiyon hikayesi vardır,

CPB sırasında ortalama arteriyel basınç 50 mm Hg veya altında olduğu için hastalarda geçici veya devamlı hipotansiyon görülür. İkinci neden ise CPB sırasında meydana gelen mikroembolidir (22). Moody ve ark. CABG sonrası beyin mikro damarlarında emboli göstermişlerdir (24). Aorttaki aterosklerozun derecesi ve transkranial Doppler ultrasoun ile saptanan emboli sayısı ile bilişsel fonksiyonlardaki değişikliklerin korelasyon gösterdiği görülmüştür (25). Bilişsel kayıp saptanan grupta yaş ortalaması yüksek olduğu için bu olgularda ateroskleroz olasılığı daha yüksektir. Literatürde de belirtildiği gibi ameliyat sırasında aterosklerotik plaklar parçalanarak emboliye neden olabilmektedir (23). Ayrıca bu hasta grubunda perfüzyon süresinin de yüksek olması hastaların bu süre içinde uygun olmayan serebral perfüzyon nedeni ile serebral hasara uğrama olasılığını arttırmaktadır. Bu nedenlerle, serebral iskemiye bağlı, astroglial hücrelerdeki hasar sonucu S-100B proteinin sitozolden salındığını ve bu duruma eşlik eden membran hasarı ve artmış kan-beyin bariyeri geçirgenliği sonucunda serum düzeylerinin yükselmiş olabileceğini düşünmekteyiz. S-100B protein düzeyindeki artış özellikle ilk 6 saatte dikkat çekici olduğundan etkin bir şekilde kullanabilmek için ameliyat sonrası erken dönemde bu testin çalışılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda serum NSE düzeylerinin cerrahi sonrası 1. saatte hızla arttığı, 6. saatte zirveye ulaştığı, sonra yavaş bir şekilde azaldığı fakat 7. günde bile ameliyat öncesi değerlerin üzerinde seyrettiği görülmüştür. Ancak bilişsel kayıp olan grup ile olmayan grup karşılaştırıldığında, bu iki grup arasında serum NSE düzeyleri açısından anlamlı fark bulunamamıştır. Çalışmamızda ameliyattan sonra 7. gündeki NSE düzeyleri VR grubunda anlamlı yüksek olması bu hastalarında nöronal hasarın daha fazla olduğunu düşündürmektedir. CABG ve VR hastaları karşılaştırıldığında Herrmann ve ark. VR grubunda, S-100B protein ve NSE düzeylerini yüksek saptamışlar, ancak NSE dü-

zeylerini anlamlı olarak daha yüksek bulmuşlar ve bunu VR hastalarında daha fazla nöronal hasar meydana geldiği ve nöronlardan salınan NSE'nin seruma salındığı şeklinde yorumlamışlardır (14). Literatürde yapılan bir deneysel çalışmada iskemi gibi patolojik durumlarda proteinlerin kan beyin bariyerini geçtiği gösterilmiştir. Aynı çalışmada kan beyin bariyeri geçirgenliğinin iskemi başlangıcından hemen sonra değiştiği, iskemi başlangıcında mikropinositoz aracılığı ile daha sonra ise nekroze olan damarlardan passif salınım ile proteinlerin seruma geçtiği gösterilmiştir (15). Başka bir çalışmada ise VR hastalarında daha fazla olmak üzere VR ve CABG hastalarında oluşan mikroemboliler nedeniyle serebral iskemi olduğu bildirilmiştir (7). Bu bilgilerin ışığında çalışmamızda, VR grubunda daha fazla emboli meydana gelmiş olabileceğini ve iskemiyeye bağlı nöronal hasarın oluştuğunu ve bu nedenle serum NSE düzeylerinin yüksek bulunduğunu düşünmekteyiz. NSE'nin yüksek olmasına rağmen VR olan hastalar arasında bilişsel kayıp yoktur. Bu durumu da bu gruptaki hastaların yaş ortalamasının CABG grubuna göre daha düşük olması, bu nedenle hastalarda aterosklerozun, yaşa bağlı nöron kaybı ve demiyelinizasyonun muhtemelen daha az olması ile açıklanabilir.

Çalışmamızda NO düzeylerinde ameliyattan önceki değerler ile ameliyat sonrası değerler arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Literatürde belirtildiği gibi iskemi sırasında NOS aktivitesinin artması ile NO sentezi artar. Reperfüzyon sırasındaki oksijenlenme özellikle periinfarkt bölgede gecikmiş NO üretimini kolaylaştırır, ayrıca NO'nun peroksinitritlere dönüşmesi NO düzeyini azaltır (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 nedenini;

1) NO'nin iskemi ve reperfüzyondan sırasında peroksinitritlere sonra da hidroksil radikali ve azot dioksite dönüşme nedeniyle azalmasına bağlı olduğu,

2) Glia, nöron ve serebral endotele ek olarak beyin dışı endotel dokularında da NO sentezlendiğinden,

beyinden salınan NO düzeyleri azalsa bile, göreceli olarak serum düzeylerinin normal saptanması olarak düşünüyoruz.

Olgularımız içinde bilişsel kayıp olan hastalarda aynı zamanda serum S-100B proteinin ameliyat sonrası 1.ve 6. saatte yüksek saptanması erken serebral glial hasarı desteklemektedir. Sonuç olarak S-100B protein subklinik nörolojik bozuklukları ve BT ve MR gibi görüntüleme teknikleri ile belirlenemeyen minimal serebral hasarı saptamak için kullanılabilir. 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. Ayrıca bilişsel kaybın belirlenmesinde S-100B proteinin NSE'ye göre daha etkin olduğu, NO düzeylerinin ise bu aşamada bize yol göstermediği görülmüştür.

### KAYNAKLAR

1. Wimmer-Greinnecter G, Matheis G, Brieden M. Neuro-psychological changes after cardiopulmonary bypass for coronary bypass grafting. Thorac Cardiovasc Surg 1998; 46:207-212.
2. Mills SA. Risk factors for cerebral injury and cardiac surgery. Ann Thorac Surg 1995; 59:1296-1299.
3. Fogel W, Krieger D, Veith M, et al. Serum neuron-specific enolase as early predictor of outcome after cardiac arrest. Crit Care Med 1997; 25:1133-1138.
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. Westaby S, Johnsson P, Parry AJ, et al. Serum S100 protein: a potential marker for cerebral events during cardiopulmonary bypass. Ann Thorac Surg 1996; 61:88-92.

6. Kuniyama T, Shiiya N, Bin L, et al. Arterio-jugular differences in serum S-100 beta proteins in patients receiving selective cerebral perfusion. *Surg Today* 2006; 36:6-11.
7. Herrmann M, Ebert AD, Galazky I, et al. Neurobehavioral outcome prediction after cardiac surgery: role of neurobiochemical markers of damage to neuronal and glial brain tissue. *Stroke* 2000; 31:645-650.
8. Mielck F, Ziarkowski A, Hanekop G, et al. Cerebral inflammatory response during and after cardiac surgery. *Eur J Anaesthesiol* 2005; 22:347-352.
9. Jonsson H, Johnsson P, Alling C, et al. Significance of serum S100 release after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 1998; 65:1639-1644.
10. Rothoerl RD, Brawanski A, Woertgen C. S-100B protein serum levels after controlled cortical impact injury in the rat. *Acta Neurochir (Wien)* 2000; 142:199-203.
11. Kilminster S, Treasure T, McMillan T, et al. Neuropsychological change and S-100 protein release in 130 unselected patients undergoing cardiac surgery. *Stroke* 1999; 30:1869-1874.
12. Hizli T, Gülen H, Akan P. Çocuklarda epileptik nöbet sonrası serum nöron spesifik enolaz düzeyleri. *Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 1999; 2:13-16.
13. Schoerhuber W, Kittler H, Sterz F, et al. Time course of serum neuron-specific enolase. A predictor of neurological outcome in patients resuscitated from cardiac arrest. *Stroke* 1999; 30:1598-1603.
14. Herrmann M, Ebert AD, Tober D, et al. 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. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999; 16:513-518.
15. Fadiloglu M, Gökmen N, Koçdor H. Serum Neuron Specific Enolase levels in experimental global cerebral ischemia. *Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2000;14.
16. Castillo J, Rama R, Davalos A. Nitric oxide-related brain damage in acute ischemic stroke. *Stroke* 2000; 31:852-857.
17. O'Mahony D, Kendall MJ. Nitric oxide in acute ischaemic stroke: a target for neuroprotection. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 67:1-3.
18. Green LC, Wagner DA, Glogowski J, et al. Analysis of nitrate, nitrite, and [15N]nitrate in biological fluids. *Anal Biochem* 1982; 126:131-138.
19. Öktem Ö. Nöropsikolojik testler ve nöropsikolojik değerlendirme. *Türk Psikoloji Dergisi* 1994; 9:33-44.
20. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975; 12: 189-198.
21. Jonsson H, Johnsson P, Backstrom M, et al. Controversial significance of early S100B levels after cardiac surgery. *BMC Neurol* 2004; 4:24.
22. Murkin JM. Attenuation of neurologic injury during cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2001; 72:1838-1844.
23. Murkin JM. Pathophysiological basis of CNS injury in cardiac surgical patients: detection and prevention. *Perfusion* 2006; 21:203-208.
24. Moody DM, Bell MA, Jonston WE, et al. Brain microemboli during cardiac surgery or aortography. *Ann Neurol* 1990; 28:477-486.
25. Selnes OA, Goldsborough MA, Borowicz LM, et al. Neurobehavioural sequelae of cardiopulmonary bypass. *Lancet* 1999; 353:1601-1606.