

T. C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
KALP VE DAMAR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

Prof. Dr. Ali SARIGÜL

Anabilim Dalı Başkanı

ATORVASTATİNİN
KORONER ARTER BYPAS CERRAHİSİNDE
BİLİŞSEL FONKSİYONLAR ÜZERİNDEKİ ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Mücahit DEMİRTAŞ

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Kadir DURGUT

KONYA

2011

| İÇİNDEKİLER | Sayfa No |
|--|-----------------|
| İÇİNDEKİLER | ii |
| KISALTMALAR | iv |
| TABLO DİZİNİ | vi |
| ŞEKİL DİZİNİ | vii |
| GİRİŞ VE AMAÇ | 1 |
| GENEL BİLGİLER | 3 |
| 1. KARDİYOPULMONER BAYPAS | 3 |
| 2. KARDİYOPULMONER BAYPASIN NÖROKOGNİTİF FONKSİYONLARA ETKİSİ | 16 |
| 3. MİYOKARD KORUNMASI | 18 |
| 4. STATİNLER | 20 |
| 5. NSE | 25 |
| 6. S-100BETA | 26 |
| 7. MİNİMENTAL DURUM MUAYENESİ VE STROOP TESTİ | 27 |
| GEREÇ VE YÖNTEM | 29 |
| BULGULAR | 32 |
| TARTIŞMA ve SONUÇ | 36 |
| ÖZET | 40 |
| ABSTRACT | 42 |
| KAYNAKLAR | 44 |
| TEŞEKKÜR | 59 |
| EKLER | 60 |

I. Standardize Mini Mental Test

II. Eğitimsizler için Standardize Mini Mental Test

KISALTMALAR

- . **ACT:** Activated clotting time (aktive edilmiş pıhtılaşma zamanı)
- **AF:** Atrial fibrilasyon
- . **AKS:** Aort klemp süresi
- . **ARDS:** Adult respiratuar distress sendromu
- . **AT-III:** Antitrombin-III
- . **BNP:** Tip B Natriüretik peptid
- **BOS:** Beyin omirilik sıvısı
- **ET-1:** Endotelin-1
- . **ED:** Ekstrakorporal Dolaşım
- . **EF:** Ejeksiyon fraksiyon
- . **HDL:** Yüksek dansiteli lipoprotein
- . **HMG-CoA:** Hidroksi metil glutaril koenzim A
- . **HSA:** Hipotermik sirkülatuar arrest
- . **IDL:** Orta dansiteli lipoprotein
- . **İRH:** İskemi reperfüzyon hasarı
- **KABGO:** Koroner arter baypas greft operasyonu
- **KAH:** Koroner arter hastalığı
- **C-3a:** Kompleman-3a
- **KPB:** Kardiyopulmoner baypas
- **LDL:** Düşük dansiteli lipoprotein
- **MI:** Miyokard enfarktüsü
- **MR:** Manyetik rezonans

- . **NO**: Nitrik oksit
- **NSE**: Nöron spesfik enolaz
- **S-100 β** : S-100 beta
- **SMMT**: Standardize mini mental test
- . **TPS**: Total pompa süresi
- . **VLDL**: Çok düşük dansiteli lipoprotein

TABLO DİZİNİ

Tablo-1: Stroop Testi TBAG Formunun içeriği

Tablo-2: Demografik veriler

Tablo-3: Eğitim düzeylerinin karşılaştırılması

Tablo-4: Baypas yapılan damar sayısının karşılaştırılması

Tablo-5: Nörobiyokimyasal belirteçler ve nöropsikolojik testlerin karşılaştırılması

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil-1: KPB uygulamasının Şematik g3r3n3m3

Şekil-2: Arteriel ve ven3z kan3lasyonun sematik g3r3n3m3

Şekil-3: Arteriel ve ven3z kan3lasyonun g3r3n3m3

Şekil-4: Kalp-akciğer makinası g3r3n3m3

Şekil-5: Stroop Testi TBAG formunun kartları

GİRİŞ VE AMAÇ

J. H. Gibbon tarafından 1953'de ilk kez uygulanan kardiyopulmoner baypas (KPB), tıpta her gün yenilenen ve ilerleyen değişikliklere rağmen günümüzde hala belirli sayıdaki hastalara uygulanabilen off-pomp tekniğine göre kalp cerrahisinde standart bir yöntem olarak önemini kaybetmemiştir. KPB teknolojisindeki ilerlemelere paralel olarak gelişen yoğun bakım tedavi prensipleri açık kalp cerrahisi sonrası yaşam süresini belirgin olarak artırmıştır. KPB kullanılarak yapılan açık kalp cerrahisinden sonra farklı sistemlere ait değişik oranlarda komplikasyonlar görülmektedir. İlerlemiş teknolojik gelişmelere rağmen sık olarak görülen serebral komplikasyonlar kalp ameliyatlarını takiben ortaya çıkan morbidite ve defisitlerin büyük kısmından sorumludur. Açık kalp cerrahisi sonrası ortaya çıkan nörolojik komplikasyonlar %1 ile %6 arasında değişir. Nörolojik komplikasyon gelişen hastalardaki ölüm oranı %35,7 iken nörolojik sorunu olmayan hastalarda bu oran %4'tür . KPB sonrası nörolojik defisit gelişiminde yaş spesifik bir risk faktörüdür ve insidans 75 yaş üzerinde 9 kat artış göstermektedir. Görülebilecek nörolojik komplikasyonlar kognitif değişikliklerden geçici iskemik atak, ensefalopati, nöbet ve inmeye kadar geniş spektrum gösterir. Postoperatif SSS hasarlarının en sık görülen nedenleri arasında serebral hipoperfüzyon, mikro ve makroemboliler gelmektedir. Yapılan deneysel çalışmalarda KPB'in her ne kadar kan-beyin bariyerini etkilemediği gösterilmişse de, postoperatif dönemde görüntüleme yöntemleriyle yapılan tanısal testlerde serebral ödeme rastlanmıştır. Ancak yoğun bakım ünitesinde yatan hastalara bu tanısal testlerin uygulanması teknik olarak zor hatta imkansız olabilmektedir. Hafif serebral iskemi sonucu ortaya çıkan subklinik nörolojik disfonksiyonlar ve bilişsel fonksiyonlardaki değişiklikler bu tanısal yöntemlerle saptanamamaktadır. Bu olumsuzluklardan dolayı daha kolay uygulanıp tespit edilen, rutinde kullanılmayan nörobiyokimyasal belirteçlerin kullanımı gündeme gelmiştir. Son zamanlarda beyinden kaynaklanan spesifik proteinler olan; S-100 β protein ve nöron spesifik enolaz (NSE) nörobiyokimyasal belirteç olarak oldukça dikkat çekmiştir. Yüksek kan kolesterol düzeyleri bilindiği gibi koroner arter hastalığı ve diğer aterosklerotik damar hastalıklarında ateroskleroz gelişiminde önemli bir risk faktörüdür. Statinler (HMG-CoA Redüktaz inhibitörleri), kolesterol biyosentezinde hız kısıtlayıcı basamak olan HMG-CoA'nın Mevolanat'a dönüşümünü katalizleyen HMG-CoA redüktaz enzimini

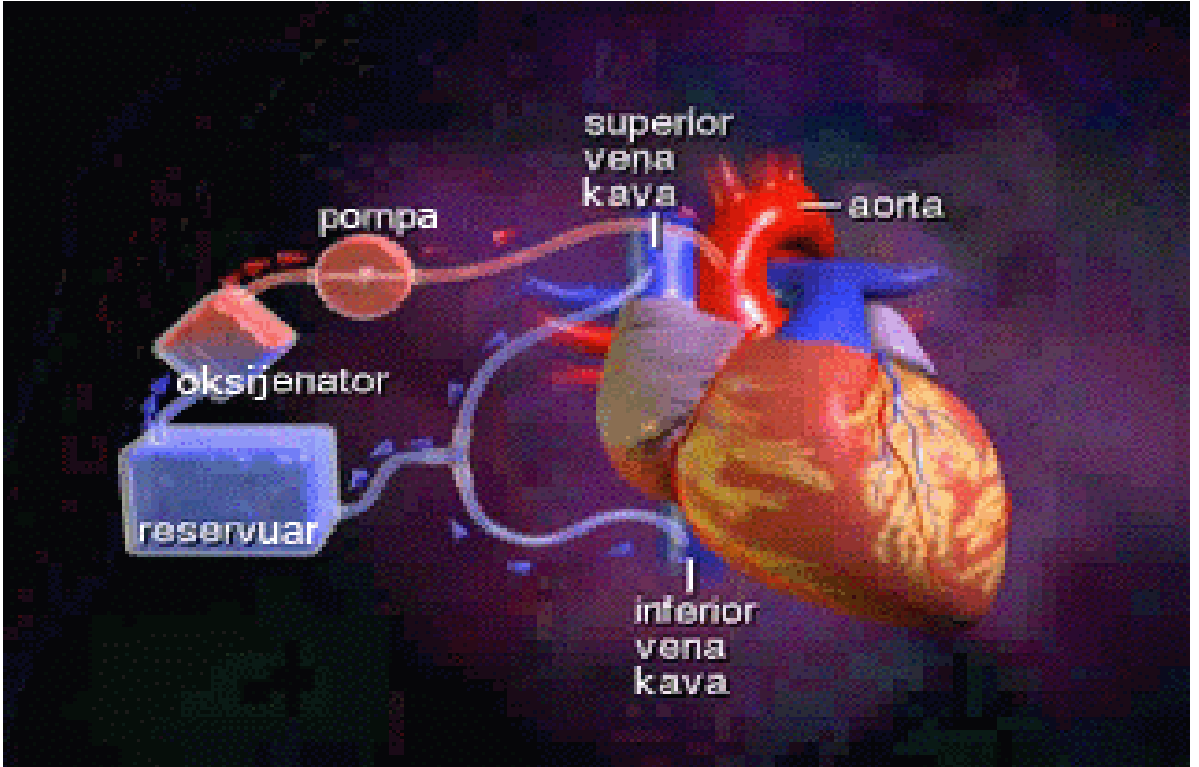
inhibe ederler. Yapılan son çalışmalarda statinler ile tedavinin ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalıkların görölme sıklığını, oluşumunu önemli ölçüde azalttığını ortaya koymuştur. Statinlerin pleiotropik etkileri adı verilen kardiyoprotektif etkileri; endotel fonksiyonu üzerine olan olumlu etkileri, nitrik oksitin (NO) biyoyararlanımını arttırması, aterosklerotik plakların stabilizasyonu ve vasküler inflamasyonu azaltması olarak sınıflanmaktadır. Bizde bu çalışmamızda çalışmaya uygun hasta kriterlerine uygun olarak koroner arter bypass greft operasyonu (KABGO) uygulanacak olan LDL-K değeri 100'ün altında herhangi bir antihiperlipidemik ilaç kullanmayan ve LDL-K değeri 100'ün üzerinde olup preoperatif en az 7 gün 40 mg/gün dozunda atorvastatin kullanmakta olan hastalarda perioperatif belirli dönemlerde bakılacak nörobiyokimyasal belirteçler (NSE-S-100β), stroop testi ve standardize mini mental test (SMMT) aracılığıyla statinlerin nörokognitif fonksiyonlar üzerindeki etkinliğini araştırmayı amaçladık.

GENEL BİLGİLER

1. KARDİYOPULMONER BAYPAS

Kalp cerrahisinde cerrahi tekniklerin uygulanmasında kansız ve hareketsiz bir ortamın sağlanabilmesi için, kalbin pompalama ve akciğerlerin solunum fonksiyonlarını geçici olarak üstlenen cihaza kalp-akciğer makinesi (pompa); kalp ve akciğerlerin devre dışı bırakıldığı ve dolaşımın kalp-akciğer makinesi ile sağlandığı bu duruma ekstrakorporal dolaşım; yapılan işleme KPB ve bu yöntem kullanılarak yapılan kalp ameliyatlarına da açık kalp ameliyatı denir. KPB'da ana prensip hastadan santral bir venden veya direk sağ atriumdan alınan kanın bir rezervuarda toplanması, oksijenize edilip bir filtreden geçirilerek asendan aorta veya santral bir arterden konulan kanül yardımıyla tekrar hastanın sistemik dolasımına verilmesidir.

(Sekil 1).



Sekil-1: KPB uygulamasının şematik görünümü

Ekstrakorporal dolaşım konusundaki büyük ilerlemeler asepsi-antisepsinin öğrenilmesi, kan transfüzyonu ve anestezi tekniklerinin geliştirilmesi ve en önemlisi

kalp-akciğer makinesinin temel gereksinimlerinden birisi olan antikoagülasyonun keşfedilmesinden sonra atılabılmıştır. Heparin 1915 yılında tıp öğrencisi olan Jay McLean tarafından bulunmuş ve 1916 yılında ilk sonuçları bildirilmiştir (1). Kalp-akciğer makinesini kullanarak ilk başarılı intrakardiyak operasyonu Dr. J. H. Gibbon 6 Mayıs 1953'de gerçekleştirmiştir (2).

1.1- Ekstrakorporal Dolaşımda kanülasyonlar

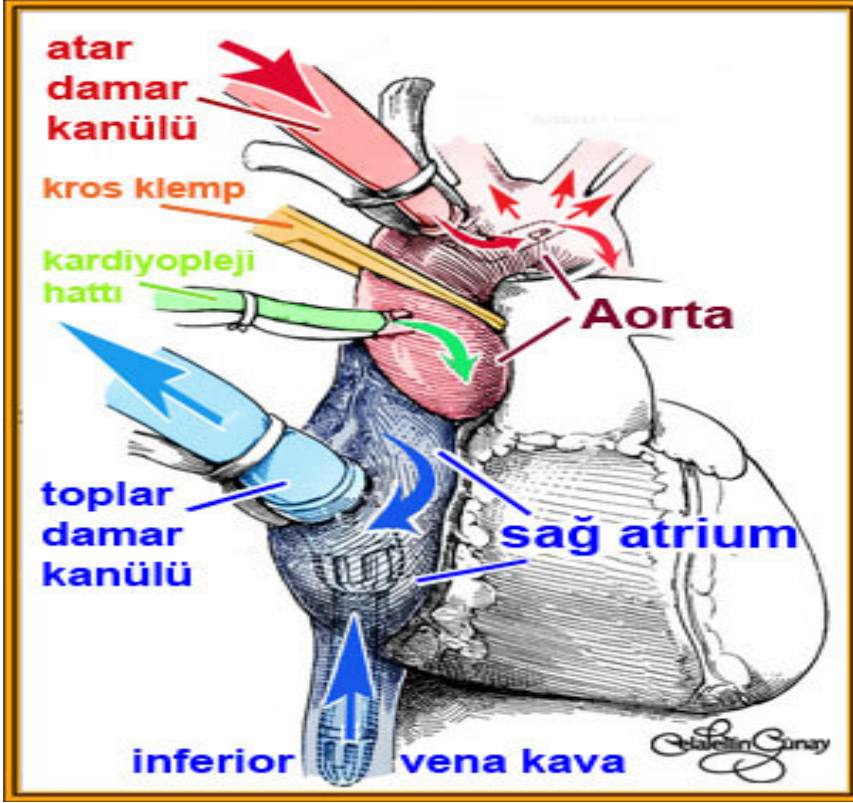
1.1.1- Arteriel kanülasyon

Kolay, komplikasyon oranının az olması, güvenli olması ve ek kesi gerektirmemesi nedenlerinden dolayı en sık kullanılan arteriyel kanülasyon asendan aorta kanülasyonudur (3,4). Kalsifikasyon açısından asendan aorta ameliyattan önce ve ameliyat esnasında değerlendirilmelidir. Ameliyat esnasında aort basıncı düşürülüp palpasyonla değerlendirilebilir (5). Bu amaçla intraoperatif transözofagiyal ekokardiyografi de kullanılabilir (6). Ancak intraoperatif epiaortik ultrasonografinin kalsifikasyonu saptamada en güvenilir tanı yöntemi olduğu bildirilmiştir (4). Yırtılma ve diseksiyona daha dayanıklı olduğu için kanülasyon yerinin aortun perikard içinde kalan bölümü planlanan ameliyata göre değişmekle beraber öncelikle tercih edilmelidir (4,5,7). Yuvarlak, keskin olmayan iğneli 2/0 veya 3/0 dikişlerle çembersel ya da elmas şeklinde iç içe iki adet kese ağzı dikiş konur. Dikişler tercihen adventisiyada sınırlı kalabilir (5), bazende bir miktar mediayı da içerebilir (3). Kese ağzı dikişin ortasındaki adventisya yanlara ayrılır (4). 11 no bistüri ile aort duvarına aort kanülünün ucu kadar tam kat kesi yapılarak kanül lümenine ilerletilir. Kesi uygun çapta olmazsa çap uyumsuzluğuna bağlı sorunlar çıkabilir. 2-3 denemeden sonra kanül yerleştirilemezse dilatatör kullanılabilir. Kanülasyon sırasında aort basıncı ortalama 100-120 mmHg sistolik basıncında olmalıdır (4). Kros klempin aortayı tam oklude etmesi için aortanın pulmoner arterden ve arka duvara komşu yapılardan serbestleştirilmesi gerekir. Kanülün yerleştirilmesi, çıkarılması ve damar duvarındaki etkilerine bağlı değişik komplikasyonlar görülebilir (4).

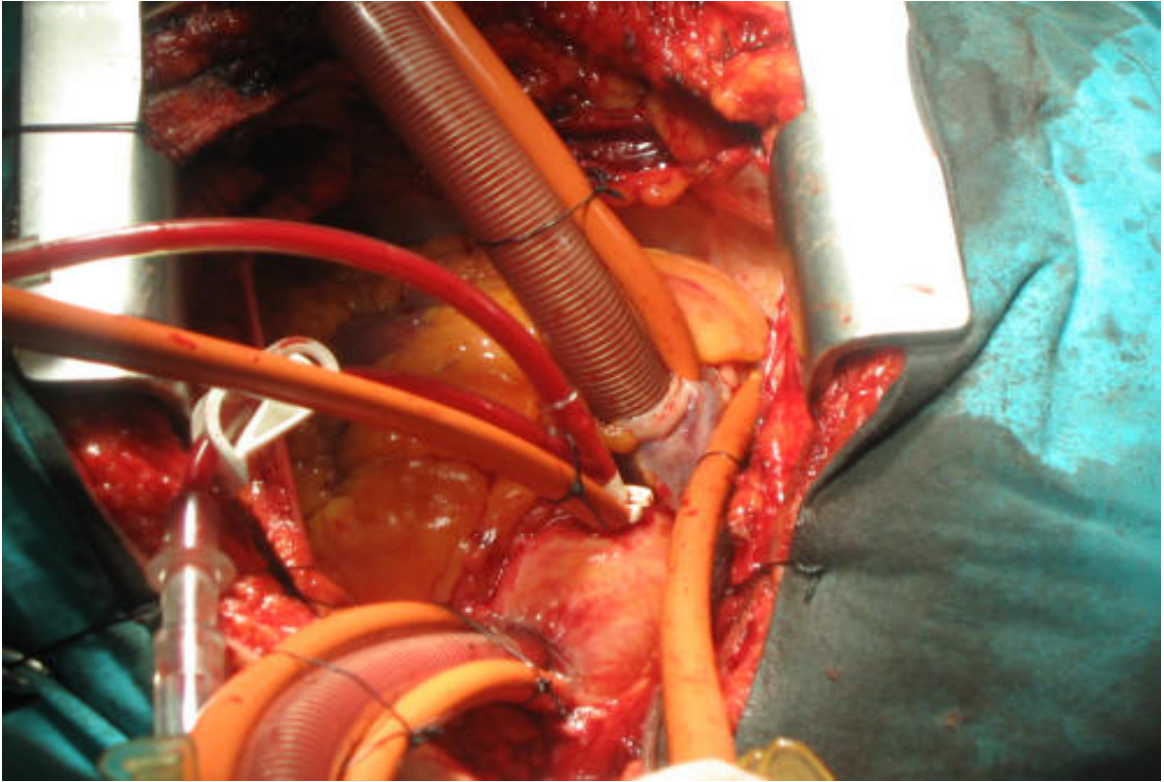
Asendan aorta kanülasyonunun yapılamadığı durumlarda alternatif kanülasyon yöntemlerine başvurulmuştur. Genellikle reoperasyonlarda, asendan aortanın kalsifik ve anevrizmatik olduğu durumlarda, asendan aortanın kanüle edilemediği komplikasyonlu durumlarda femoral arter kanülasyonu alternatif kanülasyon yeridir (4). Santral sinir sistemi hasarı asendan ve arkus aort cerrahisinin en önemli mortalite ve morbidite nedenidir. Bu sorunun nedeni ise; femoral arter

kanülasyonuna bağlı retrograd kan akımının neden olduğu ateroemboliler ve hipotermik sirkülatuar arreste (HSA) bağlı serebral iskemidir. Bu sorunu ortadan kaldıran ve günümüzde daha sık olarak uygulanan antegrad serebral perfüzyona imkan sağlayan aksiller arter kanülasyonu birçok merkezde rutin uygulanmaktadır (8,9). Asendan ve arcus aort cerrahisinde alternatif kanülasyon yöntemi olarak Dr. Oğuz Taşdemir ve arkadaşları tarafından 1996 yılından itibaren brakial arter kanülasyonunun yapıldığı bildirilmiştir (10).

1.1.2- Venöz kanülasyon: KPB'ta venöz kanülasyon genelde sağ atriyuma yerleştirilerek yapılır. Planlanan ameliyata göre two-stage kavatriyal kanül sağ atriyuma veya süperior ve inferior vena kavaya ayrı ayrı kanüller yerleştirilebilir. Özellikle pediyatrik hastalarda, kalp boşluklarının açılması gereken hastalarda ve sağ atriyum iç anatomisinin incelenmesi gereken durumlarda bikaval kanülasyon yapılmalıdır. Sağ atriyum duvarının ince ve frajil olduğu durumda side klemp ile kanülasyon yaparken sinoatriyal noda ve sağ koroner artere hasar vermemeye dikkat etmek gerekir. Sağ atriyum ve doğrudan kaval kanülasyon tekniklerinde kanül uçlarının uygun yerde olmaları olabilecek komplikasyonlar açısından çok önemlidir. Süperior vena kavadaki kanülün ucu yukarıda olursa nörolojik komplikasyonlar ve beyin ödemine yol açabilir. İnférieur vena kavadaki kanülün ucu daha aşağıda olursa operasyon sonrası karaciğer fonksiyon bozukluğu gelişebilir (3). Kardiyak reoperasyonlarda KPB femoral ven kanülasyonu yoluyla yapılabilir. Ancak venöz kanülün sağ atriyuma uzanacak boyutta ve venöz dönüşü sağlayacak yeterli çapta olması gerekir (11,12).



Şekil-2: Arteriyel ve venöz kanülasyonun sematik görünümü



Şekil-3: Arteriyel ve venöz kanülasyonun görünümü

1.2- Ekstrakorporal Dolaşım Patofizyolojisi: Teknik ve teknolojik gelişmelere rağmen hasta kanının yapay bir cihazla desteklendiği ED'da morbidite ve mortalite riski halen devam etmektedir. ED'da kanın non-endotelial yüzeylerle temas etmesi kanama, tromboemboli, sistemik inflamatuvar cevap gibi majör koruyucu sistemleri tetiklemesine bağlı olarak postoperatif dönemde organ fonksiyonlarında geçici veya kalıcı bozukluklara neden olduğu tespit edilmiştir (13,14). Endotel hücreleri ve/veya endotel hücreleri özelliklerine sahip materyallerle kaplanmış biyomateryallerin geliştirilmesi organ disfonksiyonu ve sistemik yanıtlara neden olmadan ED' ı daha güvenli ve etkin yapacaktır (15,16).

1.3- Ekstrakorporal Dolaşım Anestezisi: ED' a bağlı oluşan hipotermi, hipotansiyon, hemodilüsyon, mediyatörlerin salınması ve kan akım şeklindeki değişiklikler vücut hemostazında değişikliklere neden olmaktadır. Bunların sonucun da ilaçların metabolizması ve eliminasyonunda değişiklikler olmaktadır (17,18). Bu nedenle ED esnasında iyi bir anestezi derinliğinin sağlanıp ameliyat sonrası uygun zaman diliminde solunum desteğinden ayırmak için ilaçların farmakokinetik ve farmakodinamiğinin iyi bilinmesi gerekir.

1.4- Ekstrakorporal Dolaşımında kardiyopleji çeşitleri ve verme teknikleri: Kardiyopleji solusyonları kalbi diyastolde arrest ederek iskemi ve reperfüzyon hasarına karşı kalbi korurlar. Kan ve kristaloid kardiyoplejisi olmak üzere iki tiptir. İskemi döneminde miyokardın oksijen tüketimini azaltarak etki gösterirler. Miyozit ve koroner endotel fonksiyonlarının korunması kardiyoplejinin temel amaçlarıdır.

1.4.1- Soğuk kristaloid kardiyopleji: Sodyum ve kalsiyum oranları çok düşük olan intraselüler tip ve sodyum, kalsiyum ve magnezyum oranları daha yüksek olan ekstraselüler tip olmak üzere başlıca iki tiptir. Her iki tipte potasyum ve bikarbonat içerirler, eşit osmotik basınca sahiptirler. Kristaloid solusyonlara; tamponlar (histidin, bikarbonat), osmotik ajanlar (mannitol, dekstroz), metabolitler (glukoz, aminoasitler v. b.), Adenozindeaminaz trifosfat (ATP) sentez ve katabolizmasını kontrol eden enzimler (adenin, riboz), oksijen radikallerini yok eden maddeler ve antioksidanlar eklenebilir.

1.4.2- Hipotermik kan kardiyoplejisi: En sık kullanılan kardiyopleji tipidir. KPB esnasında dolaşımdan alınan kan ile bikarbonat ve potasyum klorid karışımından alınan kristaloid sıvı birleşiminden elde edilir. Solüsyon ısısı 4-12°C arasında hazırlanır. Daha az hemodilüsyon, yüksek tamponlama kapasitesi, elektrolit içeriğinin ve pH değerinin fizyolojik sınırlarda olması, antioksidan içeriğinden

dolayı da iskemi reperfüzyon hasarının önlenmesi ve hazırlamasının kolay olması gibi bir çok olumlu yanları vardır.

1.4.3- Normotermik kan kardiyoplejisi: Normotermik kan kardiyoplejisi normal vucüt ısı sıcaklığında (37°C) hazırlanır. Kros klemp kaldırılmadan önce verilen tek dozluk normotermik kan kardiyoplejisi ile daha hızlı miyokardiyal iyileşme olduğu gözlenmiş (19). Yapılan çalışmalarda sürekli normotermik kan kardiyoplejisinin verilmesinin de miyokard korumasında etkili olduğu gösterilmiş (20,21,22). Soğuk ile ilişkili otoimmün hastalıkların KPB'ı için normotermik kan kardiyoplejisi özel kullanım alanı teşkil eder (23,24).

1.4.4- Ilık kan kardiyoplejisi: Ilık kan kardiyoplejisi 28-32°C arasındaki sıcaklıktaki kardiyoplejidir. Kardiyak arrest sırasında anaerobik metabolizmayı azaltarak miyokardiyal koruma sağladığını gösteren çalışmalar mevcuttur (25).

1.4.5- Kardiyopleji verme yolları

Miyokardın bütün katlarına eşit oranda dağılacak bir solüsyonla iyi bir miyokard koruması sağlanabilir.

a. Antegrad yol: Genel olarak indüksiyon için ilk tercih edilen yoldur. Devamlı, aralıklı, baypas grefti yoluyla olmak üzere asendan aorta ve koroner ostiumlardan uygulanabilir. Verilmesini takiben bir kaç dakika içinde kardiyak arrest olması beklenir. Kardiyopleji akım hızı 500 ml/dk'dır.

b. Retrograd yol: Koroner sinüs kanülü ile kullanımı yaygınlaşmıştır. Kardiyopleji verilme hızı 250-300 ml/dk ve basıncı ise 30-35 mmHg düzeyinde olmalıdır. Aralıklı ve devamlı retrograd şeklinde koroner sinüs yolu ile verilir. Özellikle kapak cerrahisinde ve koroner kollateral dolaşımı yeterli olmayan hastalarda tercih edilir (26).

c. Kombine yol: Antegrad sonra retrograd ya da aynı anda ikisinin de verilmesi şeklinde uygulanabilir. Ancak aynı verilme tekniğinde sağ-sol ventrikülün ön kısımlarının daha iyi perfüze olduğu gösterilmiş (27).

1.5- Ekstrakorporal Dolaşımda Monitörizasyon: Anestezi ve cerrahi esnasında fizyolojik fonksiyonlardaki etkilenmelerin izlenmesi, ölçülmesi ve kaydedilmesi gerekir. Monitörizasyondaki yeni bir özellik istenilen zaman dilimlerinde ölçülen değerlerdeki değişkenliğin görülebilmesidir (28). Kardiyak, renal, pulmoner, serebral fonksiyonlar, ısı, kan ve kalp-akciğer makinesi monitörizasyonları yapılabilmektedir. Hastaya uygun monitörizasyon yapılmalı ve monitörizasyon yönteminin riskleri, sınırlamaları, üstünlükleri bilinmelidir (29). Başlangıç (prime)

volümü ile kalp-akciğer makinesindeki hatlar hava ve olası yabancı partiküllerden temizlenmelidir. KPB başlamadan önce arteriyel hattaki oklüzyon uygunluğu mutlaka kontrol edilmelidir. KPB'nin daha güvenli olması için (EKG, invaziv arter ve santral venöz basınçları) hastaya uygun monitörizasyon yapılmalıdır. Foley sonda ile idrar çıkışı, rektum ve/veya nazofarinkse konulan proplarla vücut ısısı izlenir.

1.6- Ekstrakorporal Dolaşımda Prime volüm: İlk zamanlarda ED devrelerini prime etmek için fazla miktarda taze kana ihtiyaç duyulmaktaydı ve bunun için de donör bulmakta zorluklarla karşılaşılınca asit-sitrat-dekstroz içeren antikoagülasyon solusyonları ile korunan kanların kullanımı zorunlu hale gelmiştir (30). Prime solüsyonlarına ve KPB'a bağlı asidozu önlemek için banka kanlarına trihidroksimetilaminomethane eklenmiştir (31). Long ve arkadaşları kanın bileşenlerinin yapışmasını önlemek ve mikrosirkülasyonun iyileşmesini sağlamak için tek başına düşük molekül ağırlıklı dekstran ya da albumin ve elektrolit ekleyerek alternatif kombinasyonlar kullanılmıştır (32). Hipotermiye bağlı kan viskozitesi artmasına bağlı olarak dolaşımda ve mikrovasküler alanda dolaşım bozulur (33). Prime solüsyon ile sağlanan hemodilüsyon KPB'da kan hücreleri ve proteinlere olan travmayı azaltır, sodyum ve potasyumun idrar miktarını artırarak atılımını artırır ve akut tubuler nekroz riskini azaltır, özellikle hipotermi esnasında kanın viskozitesini düzeltir (33). Bazı yazarlar sadece kristaloid solüsyonlarının prime olarak kullanılmasını önerirken (34) bazıları kristaloid-kolloid karışımını tavsiye etmişler (35,36). Prime volum erişkinde 2 lt kadardır. Hasta anemik veya pediyatrik olgu değilse, prime volüme kan eklenmez. İdrar çıkışını arttırmak için ısınma sırasında prime sıvısına 0.05gr/kg dozunda %20'lik mannitol eklenmesinin renal prognozu düzelttiği belirtilmektedir (37). Hipotermik KPB uygulanan erişkin hastalarda hematokritin 20–25 mg/dl arasında tutulması önerilmekte. 15mg/dl'nin altındaki hematokrit değerlerinde hemodilüsyonun zararlı etkileri ortaya çıkar. Hemodilüsyonun fazla olması KPB'dan çıkma sırasında subendokardiyal koroner dolaşımda bozulma ve dilüsyonel koagülopati insidansında artışa yol açmaktadır (38).

1.7- KPB'in uygulanması: Genel anestezi altında median sternotomi sonrası perikard açılır. KPB'da kan nonendotelial yüzeylerle temas edeceği için, pıhtılaşmayı önlemek üzere hastalara heparin verilerek antikoagülasyon sağlanır. Heparin trombinin aktivitesini inhibe eden antitrombin-III (AT-III)'ü aktive ederek antikoagülasyon sağlar. Heparinin etkinliği aktive edilmiş pıhtılaşma zamanı

(activated clotting time; ACT) ile izlenir. Sonra kanülasyona geçilir. ACT 400sn'nin üzerine çıktıktan sonra pompaya girilir. Hasta soğutulmaya başlanır. Kalp-akciğer makinesi ile vücut kan dolaşımı sağlanırken, ısı değiştirici ile kanın ısı azaltılarak vücut ısı düşürülür. Venöz kanül yol ile vücuttan alınan kan venöz rezervuarda toplanır. Daha sonra KPB devresi, oksijenatör ve ısı değiştiriciden geçirildikten sonra asendan aortaya yerleştirilen arteriyel kanülden, kalp ve akciğerler baypas edilerek yeniden sistemik dolaşıma verilir. Aortaya pompalanan kanın koroner dolaşıma geri dönmesi ve kalbin pompa esnasında çalışmasını önlemek için aortanın arteriyel kanül ile kalp arasındaki bölümüne kros klemp konulur. Aortanın, kros klemp ile kalp arasında kalan proksimal bölümüne yerleştirilen kardiyopleji kanülünden kardiyoplejik mayi verilir. Kardiyopleji koroner arterler vasıtasıyla kalbe ulaştırılarak kardiyak arrest sağlanır. Böylece, vücudun ihtiyacı olan kan dolaşımı ve miyokard korunması sağlanırken, hareketsiz ve kansız bir kalpte ameliyat gerçekleştirilir. Uygulanan kardiyak cerrahi işlem tamamlandıktan sonra kros klemp kaldırılır ve kalp çalışmaya başlar. Bu sırada ısı değiştirici ile kanın ısı artırılarak vücut sıcaklığı yeniden normale döndürülür. Kan basıncı ve hızı, vücut ısı, arteriyel kan gazında oksijenasyon ve elektrolit değerleri normal ise kalp-akciğer makinesi durdurularak KPB'a son verilir ve pompadan çıkılır. KPB sonrası pompadan çıkarken heparinin antikoagülan etkisi her 100 Ü heparin için 1–1.3mg protamin kullanılarak nötralize edilir ve hastadan kanüller alınır. Hastaların bir kısmında, kalbin kendi kasılma gücüyle normal kan basıncı sağlanamaz ve kalp-akciğer makinesi yeniden çalıştırılarak kalp bir süre daha desteklenir. Yine sağlanamıyorsa dopamin, dobutamin, noradrenalin ve adrenalin gibi inotropik ilaçlar başlanır; buna rağmen başarısız olunursa intraaortik balon pompası (IABP) desteğiyle pompadan çıkılır.



Şekil-4: Kalp-akciğer makinası görünümü

1.7- KPB'in olumsuz etkileri: KPB koagülasyonu başlatır, kemoreseptör kontrolünü bozar, kan hücrelerini aktive eder, vazoaaktif ve sitotoksik maddeleri üretir, mikroembolilere neden olarak geri dönüşlü ve geri dönüşsüz hücre hasarı meydana gelebilir. Plazma onkotik basıncı azalır, venöz basınç artar, interstisyel alanda hacim artışı olur ancak, hücre içi sıvı KPB'ta artmaz. KPB tekniklerinde zamanla ilerleme sağlanmış olmasına rağmen halen birçok organ ve sistem üzerinde değişik boyutlardaki fonksiyon bozuklukları ile mortalite ve morbiditenin en önemli nedenlerinden biri olmakla birlikte bu olumsuz tarafı cerrahi işlemin başarısını gölgelemektedir. KPB endotel içermeyen hatlar, gaz ve partikül embolileri ve shear stresi içeren akım değişiklikleri ile, gelişen teknoloji ve artan cerrahi tecrübeye rağmen tüm doku ve organlarda olumsuz etkilere yol açmaktadır.

1.7.1- Pompanın Kendisinden kaynaklanan olumsuz etkiler: KPB makinasına bağlı komplikasyon 1/1000-1500 oranında görülmektedir (39). Nadir olarak görülen ancak, çok ciddi komplikasyonlarından birisi masif hava embolisidir (40). Birçok

nedene bağılı olarak arteriyel sisteme hava girişı olabilmekte ve en sık neden oksijenatördeki kan seviyesinin çok düşmesidir. Kurusz ve Wheeldon'un yaptığı bir çalışmada hava embolisi gelişen olguların % 44'ünde embolinin arteriyel hat kaynaklı olduğunu ve bunların yarısından fazlasının perfüzyonistin dikkatsizliğı sonucu geliştiğini belirtmişlerdir (41). Masif hava emboli tedavisinde, retrograd serebral perfüzyon ve hiperbarik oksijenin faydalı olduğu gösterilmiştir (42). KPB esnasında oksijenatör arızasının gelişmesi durumunda belirli süre sirkülatuar arrestte kalınacağından kalıcı hasar ve ölüm gibi istenmeyen sonuçlar görülebilir. Mekanik kaynaklı arıza olmasının yanında en sık nedeni oksijenatörde anormal basınç gradiyentinin gelişmesidir (43,44).

1.7.2- Kanülasyonlara bağılı komplikasyonlar

Arter kanülasyonuna bağılı kanama, arter yaralanması, ateroemboli, uygunsuz kanül yerleşimi ve buna bağılı uygunsuz serebral perfüzyon, diseksiyon ve brakiyal pleksus yaralanması gibi komplikasyonlar görülebilir. İyatrojenik çıkan aort diseksiyonu %0.16 ile %0.35 arasında görülmektedir (45).

Venöz kanülasyona bağılı sinoatriyal nod, sağ koroner arter, vena kava yaralanmaları, koroner sinüs yaralanması ve trombozu, serebral ödem ve karaciğer fonksiyon bozukluğu gibi komplikasyonlar görülebilir. İnférieur kanülün aşırı ilerletilmesi sonucunda venöz dönüşün bozulmasına bağılı serebral ödem ve nörolojik problemler görülebilir (46). Retrograd kardiyopleji kanül balonunun fazla şişirilmesi ve yüksek basınçla solusyonun verilmesine bağılı olarak koroner sinüs yaralanması görülebilir (47).

1.7.3- KPB'in organ ve sistemler üzerindeki olumsuz etkileri

Kan ve kan ürünlerinin yabancı yüzeyle teması, sisteme giren hava ve partiküller, iskemi-reperfüzyon hasarına bağılı üç temel nedenden dolayı bunların sebep olduğu komplikasyonları en aza indirmek için çalışmalar yapılmıştır.

a. Santral Sinir Sistemi: KPB sonrasında görülen nörolojik komplikasyonlar; mortalite oranının artmasının yanında hastanın yaşam kalitesinde bozulma ve hastanede yatış süresinin uzamasına neden olmaktadır. Cerrahi sonrası % 1-5 oranında strok görülmektedir (48). Hipokampusta erken iskemik değişiklikler görülmüştür (49). Risk faktörlerine bağılı olarak değişik derecede geçici ya da kalıcı nörolojik hasarlar görülebilir. Bu nörolojik hasarlar iki alt gruba ayrılır (50). Tip-1 hasarda beyin parankiminde bölgesel hasar vardır ve stupor, koma, inme, geçici iskemik atakları içerir. Radyolojik ve klinik olarak tanı konabilir (50,51). Tip-2

nörolojik hasarda ise hafıza kaybı, entellektüel ve kognitif fonksiyonlarda bozulma, ajitasyon, konfüzyon, oryantasyon bozukluğu, nöbet görülebilir. Tip-2 hasar % 20-80 oranında görülür ve daha sıktır. Genelde geçici ve sekel bırakmadan tam iyileşir. Kanda çabuk erimeyen azota bağlı hava embolisi ve partikül embolisi sonucunda kalıcı nörolojik hasarlar görülebilir. Serebral kanama ve hızlı ısınma da nörolojik hasarın nedenleri arasında sayılır.

b. Kalp üzerine olan etkiler: Yenilenen cerrahi teknik ve teknolojik ilerlemelere rağmen cerrahi sonrası düşük kalp debisi sendromu (DKDS) % 9 oranında görülmekte ve hala önemli bir sorun teşkil etmektedir (52). Koroner vazokonstrüktör etkiye sahip endotelin-I (ET-I) ile negatif inotrop ve nötrofil kemotaktik etkiye sahip kompleman-3a (C3a) KPB esnasında salgılanır (53). Enflamatuvar ve pıhtılaşma sisteminin aktivasyonu, reperfüzyon hasarı, miyokard hasarı ve cerrahi işlemler kardiyak fonksiyonlardaki bozulmanın sebepleri arasındadır (52). DKDS'nun önemli nedenlerinden birisi de; hücre ölüm olmaksızın miyokardın depresyona uğraması olarak tanımlanan "stunning" dir. Yapılan çalışmalarda stunning patogenezinde apoptozisin de rol aldığını göstermiştir (54,55). Miyokard kontraktilesini ve damar tonusunu azaltıcı etkiye sahip olan TNF- α DKDS sebepleri arasında sayılmaktadır (56).

c. Hematolojik sistem: KPB'ta antikoagülasyon için kanülasyon işlemlerinden önce heparin yapılır. Heparinin etkinliğide Activated clotting time (ACT) ile ölçülür. Heparine bağlı trombositopeni görülür ve yapılan retrospektif çalışmalarda cerrahi sonrası %2 görülme oranına sahiptir (57). KPB hemolize neden olur. Lenfosit, sitokin ve immünoglobülinlerde oluşan değişiklik ve lökosit fagositozunun azalması ameliyat sonrası dönemde enfeksiyonlara yatkınlığın artmasına neden olur.

d. Akciğerler üzerine olan etkiler: KPB'ta; akciğerlerde mikroatelektaziden erişkin solunumsal sıkıntı sendromuna (ARDS) kadar değişik komplikasyonlar görülmektedir. Bunların da birçok sebepleri olmakla beraber en önemlisi kapiller geçirgenliği artırarak akciğer ödeme neden olan proinflamatuvar mediatörlerin salgılanmasıdır. KPB esnasında meydana gelen hemodilüzyon sonucunda plazma onkotik basıncı azalmakta ve akciğerde interstisyel alanda sıvı birikimine sebep olmaktadır (58). Sürfaktanın yapısının bozuk olduğu siyanotik akciğer hastalarında komplikasyonlar daha sık görülmektedir (59). KPB tip 2 alveol hücrelerinin sayısını ve sürfaktan yapısını azaltır (60). KPB sonrası ARDS görülme sıklığı %2'den az olmasına rağmen yaklaşık %80 mortalite oranına sahiptir (61).

e. Endokrin sistem üzerine olan etkiler: KPB esnasında hipotermi, kanın yabancı yüzeylerle teması, heparin, hemodilüsyon ve akciğerlerin söndürülmesi nörohormonal cevabın dengesini değiştirmektedir. İnternal torasik arterde vazokonstriktör etkisine bağlı vazospazm yapan, böbrekten su atılımını azaltan antidiüretik hormon seviyesi artar (62). Adrenal medulladan salınan katekolaminlerin de salınımı KPB başlangıcında azalsa da sonrasında artar (63). Adrenal bezin korteksinden salınan ve stres hormonu olan kortizolde artar (64). Anjiyotensinojeni anjiyotensin-I'e dönüştüren, elektrolit dengesi, kan basıncı üzerinde önemli görevlere sahip olan reninin de seviyesi artar (63). KPB sırasında İnsülin salınımının yetersiz olması, kontrinsüliner hormonların salınımının artmasına bağlı kan glukoz seviyesi artar (65). KPB süresince total ve serbest tiroid hormonu seviyeleri azalır, 24 saat sonra bazal seviyeye döner (66). Ekzojen T3 hormonu verilen sol ventrikül fonksiyonu bozuk hastalarda pozitif inotropik destek ihtiyacı daha az bulunmuştur (67). Kardiyak ventriküllerden salınan, kalbi iskemi reperfüzyon hasarından koruyan, diüretik ve vazodilatatör etkinliği olan Tip B Natriüretik peptid (BNP) düzeyi de reperfüzyon sırasında artar (68). BNP Sol ventrikül fonksiyon bozukluğu ve kalp yetmezliği belirteçlerindedir (69).

f. İnflamatuar sistem üzerine olan etkiler: KPB'in etkisiyle endotoksin salınımı, lökosit ve kompleman aktivasyonu, enflamatuar mediatörlerin salınımı sonucunda sistemik enflamatuar yanıt sendromu (SIRS) meydana gelmektedir.

- . Ateş veya hipotermi ($>38^{\circ}\text{C}$ veya $<36^{\circ}\text{C}$)
- . Taşikardi (Nabız $>90/\text{dk}$)
- . Taşipne (Solunum sayısı $>20/\text{dk}$) veya $\text{PaCO}_2 <32 \text{ mmHg}$)
- . Lökositoz ($>12000/\text{mm}^3$) veya lökopeni ($<4000/\text{ml}$) veya periferik yaymada %10 un üzerinde bant formunun saptanması.

Yukarıdaki maddelerden en az iki tanesinin bulunması SIRS için tanı kriteri olarak kabul edilmekte (70). KPB'a bağlı aktive olan kompleman sisteminin son ürünleri olan C5a ve C5b-9 kardiyak miyositler de dahil olmak üzere direkt olarak hücre ölümüne sebep olurlar (71). Proenflamatuar ve antienflamatuar sitokinlerin (TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10) oluşumuna monosit aktivasyonu neden olur (71). Lökosit filtreleri, kros klemp süresi uzun ve yüksek riskli hastalarda inflammatuar yanıtı azaltabilir (72).

g. Böbrekler üzerine olan etkiler: KPB sonrası en ciddi komplikasyonlardan bir tanesi de akut böbrek yetmezliği gelişmesidir ve bir çok faktörün rolü vardır.

Böbrek fonksiyonlarında bozulma oranı yapılan çalışmalar da yaklaşık %40 olarak tespit edilmiştir. %1-7 oranında hemodiyaliz ihtiyacı olan hastalarda mortalite oranı da %60-80'lere kadar çıkmaktadır (73,74). Kortikal iskemi ve böbrek kan akımında azalma sonucunda %8-10 hastada geçici ve birkaç gün süren oligüri görülebilir. Serum kreatinini özellikle 2,5 gr/dl'yi aştığında ameliyat sonrası böbrek yetmezliği görülür (75). Perfüzyon basıncının yüksek tutulması, hemodilüsyon, intraoperatif ultrafiltrasyon, furosemid, mannitol, yüksek riskli hastalarda lökosit filtrelerinin kullanılması böbrek fonksiyonlarını korumada faydalı olur.

h. Gastrointestinal sistem üzerine olan etkiler: KPB sonrası gastrointestinal sistem komplikasyonlarının mortalitesinin yüksek olmasının nedeni tanılarının konmasındaki zorluklardır. İntraoperatif kan transfüzyon miktarı ve kros klemp süresi ile komplikasyonların görülmesi arasında ilişki olduğu tespit edilmiştir (76). Strese bağlı olarak mide ve duodenum ülserleri görülür (77). Karaciğer fonksiyon testlerinde %25-35 oranında yükselme görülür (78). Amilaz yüksekliği hastaların 1/3'ünde görülebilir; %1'den az hastada nekrotizan pankreatit gelişir (79). Gastrointestinal kanama, ülser perforasyonu, kolesistit, mezenter iskemisi, ileus KPB sonrası görülebilen diğer komplikasyonlardır.

2. KARDİYOPULMONER BAYPASIN NÖROKOGNİTİF FONKSİYONLARA ETKİSİ

KPB'ta her türlü ilerleme ve yeniliklere rağmen nörolojik komplikasyonların görülme sıklığındaki yükseklik devam etmektedir. Ameliyata bağlı mortalitede azalma olmasına karşın nörolojik komplikasyonlara bağlı mortalite de %7.2'den %19.6'ya artma görülmüştür (80,81). KPB uygulanan hastalarda ameliyat sonrasında delirium, nöropsikolojik bozukluklar, nöbetler, kognitif ve entellektüel fonksiyon bozuklukları, intraserebral kanama gibi değişik derecelerde ve önemde komplikasyonlar %19-80 gibi geniş aralıkta görülebilir. İskemik strok ise ağır klinik tablo ve kötü gidişata sahiptir (82). Ameliyat öncesinde depresyon ve anksiyete şikayetleri olan hastalarda bu şikayetlerin ameliyat sonrası dönemde de devam etme riski yüksektir. Yapılan çalışmada KPB sonrası bu hastaların %15'nde ameliyattan 18 ay sonrada bu şikayetlerin görüldüğü, %16'nda ise ameliyattan hemen sonra görüldüğü gösterilmiştir (83). Oryantasyon bozukluğu, duygulanımdaki değişkenlikler, halüsinasyonlar, konfüzyon gibi bilişsel veya organik fonksiyonlardaki semptomların çoğu geçicidir. Willner ve Rabiner'in yaptıkları bir araştırmada; kalp kapak ameliyatı olan hastalarda bilişsel fonksiyon bozukluğu görülme oranı %41, KABGO geçiren hastalarda bu oran %16 olarak tespit edilmiştir. Takiplerinin 18 ve 60. aylarında semptomların her iki grupta da kaybolduğu gözlenmiştir. ED sonrası görülen nörolojik komplikasyonlar; partikül ve hava embolileri, hipoksi, hipotansiyon, uzamış klemp süresi, eşlik eden hastalıklar, ileri yaş gibi farklı etyolojik faktörlere bağlı olarak görülebilir. Hastaların nörolojik olarak değerlendirilmesi ise anestezi ve kas gevşeticilerin etkisini kaybettiği en kısa sürede yapılmalıdır. Hastalarda sıvı ve elektrolit dengesi de yakın takip edilmelidir. Nörolojik komplikasyonların görülme sıklığı yaşla birlikte artar. Emboliler nörolojik defisitlerin en sık nedeni olmakla beraber, ameliyat sonrasında %2 oranında strok görülmektedir (84). Asendan aortanın plaklı olması, semptomatik karotis arter darlığı gibi serebrovasküler hastalığının olması ve ileri yaşta olması strok riskinin görülme oranını artırmaktadır (85,86,87). KABGO sonrası görülen psikopatolojik bozukluklar ve dirençli bilişsel fonksiyon bozuklukları ameliyattan 5 yıl sonra mortaliteyi artıran önemli faktörlerdir. Hastaların kognitif fonksiyonlar da denilen hafıza, öğrenme, oryantasyon, problem çözme gibi fonksiyonları ameliyattan sonra erken dönemde değerlendirilmelidir. Bu komplikasyonlar KPB geçiren hastaların yaklaşık yarısına yakınında

görülmektedir (88). Nörokognitif bozukluklar; hastaların hastanede yatış süresini, rehabilitasyon süresini ve normal hayata dönüş süresini uzatır ve yaklaşık olarak %10 mortaliteye sahiptir (89). Ameliyattan sonra yoğun bakım ünitesinde 48 saatten fazla kalan hastalarda davranış değişiklikleri görülmekte ve çıktıktan 48 saat sonra bu değişikliklerin kaybolduğu gözlenmektedir.

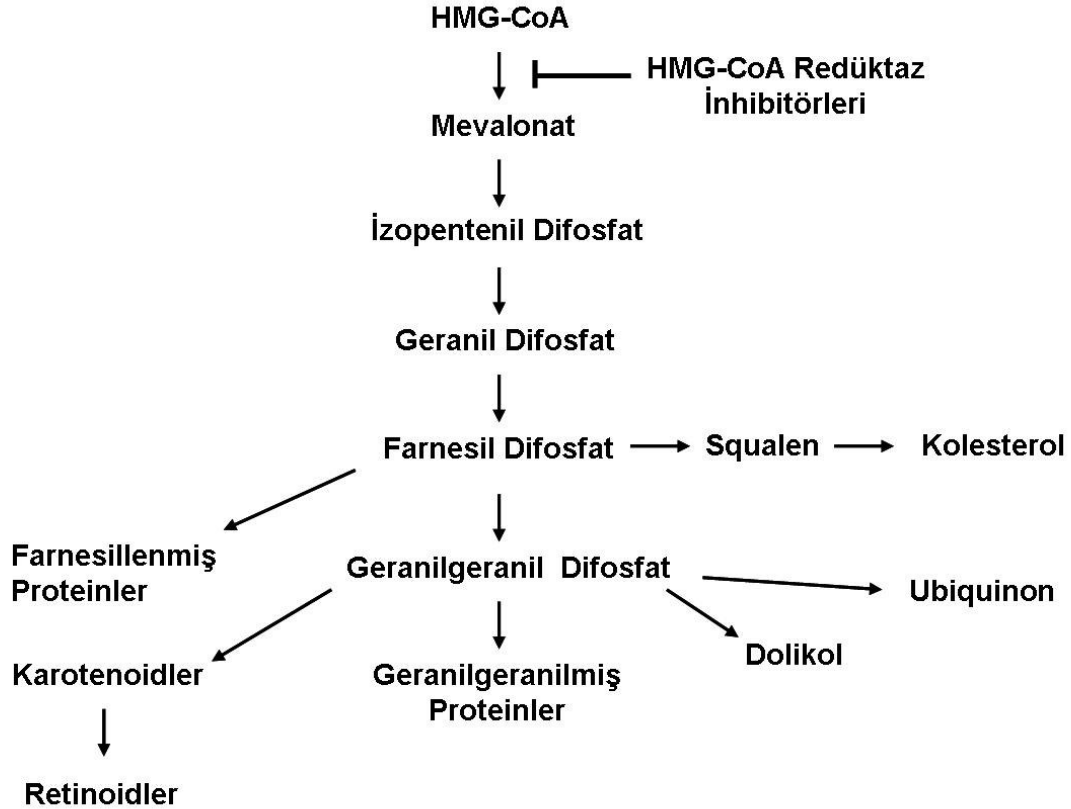
3. MİYOKARD KORUNMASI

KPB'a bağlı olduğu düşünölen miyokard fonksiyon bozukluğunun, önlenmesi ve azaltılmasına yönelik alınan tedbirler, uygulanan yöntemler, bazı ilaçlar ve cerrahi teknikler miyokard korumasının başlıklarını oluşturur. Miyokard korunması; Kros klemp sırasında oluşabilecek miyokard iskemisini önlemek / azaltmak, kros klemp kaldırıldıktan sonra gelişebilecek iskemi reperfüzyon hasarını (İRH) önlemek / azaltmak, cerraha güvenli ve yeterli zaman tanımak, hızlı diyastolik kardiyak arrest sağlamak, kansız cerrahi alan oluşturmak ve postoperatif dönemde kardiyak fonksiyonların sağlıklı ve çabuk şekilde geri dönmesini sağlamak ve diğer organlarda bir hasara neden olmamak esaslarını içerir (90). İRH kardiyak debinin azalması ve hipotansiyon şeklinde kendini gösterir. İRH iki grupta incelenir. Kalıcı hasar elektrokardiyografik değişiklikleri, kardiyak enzimlerde artışı, ekokardiyografik olarak duvar hareket bozukluklarının birlikteliğini içerir. Bu hasar sonucunda KABGO'dan sonra %10 hastada miyokard enfarktüsü, ventrikül disfonksiyonu, kalp yetmezliği ve ölüm görölebilir (91). Miyokard korunması ilk olarak 1950 yılında Bigelow tarafından düşünölmüştür (92). Miyokard enerjisini aerobik oksidatif fosforilasyondan karşılar. 100 gr miyokard dokusu 10-14ml oksijen tüketir. KPB esnasında; perfüzyon sıvısının içeriğindeki değişikliklere, ventrikül distansiyon, kollaps ve fibrilasyonuna, yetersiz miyokardiyal perfüzyona, koroner embolilere, İRH'na, aortik kros klempe ve pozitif inotropik destek tedavileri gibi nedenlere bağlı olarak miyokard hasarı görölebilir. KPB öncesinde görölen hipotansiyon, hipertansiyon, bradikardi, taşikardi, düşük kalp debisi gibi sorunlar miyokard fonksiyon bozukluğuna yol açar. Düşük kalp debisi olan hastalar için intra aortik balon pompası kullanımı yeterli miyokard fonksiyonunun sağlanması için gereklidir (93). Kardiyak arrest ve hipotermi miyokard hasarını azaltmada önemli ve etkili yöntemlerdir. Hipotermi oluşturmanın en iyi yolu kardiyoplejik solusyonun koroner arterlere perfüzyonu ile olur. Orta derecede hipoterminin önemli avantajlarıyla miyokardın güvenli şekilde iskemisi yapılır (94). Her 10°C'de metabolizma %50 yavaşlar ve buna bağlı olarak iskemik hasar da azalır (95). Caputo ve arkadaşları; soğuk kan kardiyoplejisinden sonra reperfüzyon öncesinde potasyumdan zengin sıcak kan kardiyoplejisinin miyokardı daha iyi koruduğunu tespit etmişler (96). Alınan tüm tedbir ve teknolojik ilerlemelerle miyokard korunması sağlanmış olmasına rağmen yeterli kardiyak performans oluşmuyorsa

miyokard hasarının olduğu düşünölmelidir. Miyokardın düzelmesine yardımcı olmak için pozitif inotropik ajanlar, İABP, ventriköl destek cihazları alternatif olarak tercih edilebilir.

4. STATİNLER

Sistemik komplikasyonlarına bağılı önemli sorunlara neden olan ateroskleroz gelişiminde hiperlipidemi ve hipertansiyon önemli rol oynar. Statinler, kolesterol sentezinde hız kısıtlayıcı enzim olan 3-hidroksi-3-metilglutaril koenzim-A (HMG-CoA) redüktaz enzimini geri dönüşümsüz inhibe ederek etki gösterirler (97-101).



Sekil-5: Statinlerin etki mekanizması

Yapılan çalışmalarda düşük dansiteli lipoprotein (LDL) değeri yüksek olan KAH'nda ve bu hastalarda görülen komplikasyonların görülme sıklığı statinlerin kullanılmasıyla önemli ölçüde azaldığı ispatlanmıştır. Güvenilirliği kanıtlanmış olan statinlerin, LDL kolesterol seviyesinde önemli düşmelere sebep olduğu gösterilmiştir (102). Statinler; total kolesterol, trigliserid ve LDL kolesterol seviyesini azaltırken, yüksek dansiteli lipoprotein seviyesini artırıcı etki gösterirler. Aterosklerozun enflamatuar bir süreç olduğunu 1976 yılında dile getiren Ross, ateroskleroz oluşumunda en çok kabul gören hasara yanıt hipotezini ortaya atmıştır (103,104). Yapılan büyük klinik çalışmalarda statinlerin kolesterol düşürücü etkilerinden başka etkilerinin de olduğu gösterilmiştir. CARE (Cholesterol

And Recurrent Events) ve WOSCOPS (West Of Scotland Coronary Prevention) çalışmalarında statin alan gruplarda KAH risklerinin daha az olduğu tespit edilmiştir (105,106). Birden fazla değişik etkiye sahip olmaya "pleiotropi" denilmektedir. Statinlerin kolesterol düşürme etkisinden bağımsız olarak gösterdikleri diğer etkileri pleiotropik etkilerine bağlıdır (107). Statinlerin; preserebral ateroskleroz ve endotelial NO sistemi üzerine olan etkileri, antienflamatuar etkileri ve demans üzerine olan, muhtemelen nöronal amiloid inhibisyonu ile ortaya çıkan olumlu etkileri pleiotropik etkilerinden kaynaklanmaktadır (108). Statinlerin; endotel disfonksiyonu, trombosit fonksiyonu, düz kas proliferasyonu, anjiyogenezis, aterosklerotik plak stabilizasyonu ve vasküler inflamasyon üzerindeki etkileri pleiotropik etkilerinden kaynaklanmaktadır (109,110).

4.1- Lipoproteinler: Plazmadaki temel lipidler; kolesterol, trigliserid ve fosfolipidlerdir. Kolesteroller plazmada proteinlere bağlanarak lipoprotein şeklinde taşınırlar. Şilomikronlar, çok düşük-orta-düşük ve yüksek dansiteli lipoproteinler olmak üzere 5'e ayrılırlar.

4.1.1- Şilomikronlar: En büyük molekülü lipoproteinlerdir. Yüksek oranda trigliserid, daha az oranda kolesterol, fosfolipid, apolipoprotein içerir. Tip-I Hiperlipoproteinemi'de (Hiperşilomikronemi) şilomikronlar kandan temizlenemez (111). Lipoprotein lipaz veya apolipoprotein CII'nin eksikliğine bağlı olarak nadir görülür. "Sütlü plazma" görünümü özellik arzeder.

4.1.2- Çok düşük dansiteli lipoproteinler (VLDL): Yapısının yaklaşık yarısını trigliseridler, %24'nü de lipoprotein oluşturur. Açlıkta trigliserid hidrolizi ile periferik dokulara serbest yağ asidi temin ederler.

4.1.3- Orta dansiteli lipoproteinler (IDL): Düşük dansiteli lipoproteinlerin öncülü olan kısa ömürlü lipoproteinlerdir. Bundan dolayı kanda kanda tespiti zordur.

4.1.4- Düşük dansiteli lipoproteinler (LDL, Beta-lipoprotein): %46 oranında kolesterol ve apolipoprotein olarak apo B100 ihtiva eder. Kandan karaciğer hücrelerinde metabolize edilmek üzere uzaklaştırılırlar. Karaciğer hücre stoplazma membranında bulunan reseptörler, LDL'nin hücrelere girmesini sağlar. Karaciğerde LDL reseptör eksikliğine bağlı Tip-II hiperlipoproteinemi (hiperkolesterolemi) görülür. Homozigot formunda karaciğerde hiç reseptör yoktur ve plazmada kolesterol seviyesi çok yüksektir (112). KAH riski yüksektir.

4.1.5- Yüksek dansiteli lipoproteinler (HDL, Alfa-lipoprotein): Yüksek oranda protein içerirler ve en küçük molekülü lipoproteinlerdir. Dokulardan kolesterolün karaciğere taşınmasında, metabolizmasında ve kandaki kolesterolün, trigliseridin temizlenmesinde önemli rol oynarlar. HDL1 alt tipi ateroskleroz gelişimini hızlandırıcı, HDL2 ve HDL3 ise antiaterojenik etkiye sahip alt tipleridir. HDL'nin artması KAH riskini azaltır (101).

4.2- Statinlerin pleiotropik etkileri

a. Antienflamatuar etki: Aterosklerozis oluşmasında enflamasyonun, özellikle de yüksek sensitif c-reaktif protein (hsCRP) gibi belirteçlerin kardiyovasküler hastalıklarla ilişkisi gösterildikten sonra statinin bu pleiotropik etkinliği gündeme gelmiştir. Yapılan klinik çalışmalarda statinlerin CRP seviyelerini azalttığı gösterilmiştir (113-115). Statinler, sitokin ve adhezyon moleküllerinin salınımını baskılar, sitokinlerin plazma seviyelerini azaltır (116,117) ve bunun sonucunda akut koroner sendromlu hastalarda çözünebilir p-selektin seviyesini düşürürler (118). CRP; hasar gören membran ve lipidlere bağlanıp, kompleman sistemini aktive ederek, makrofajların doku fakörü üretimini uyarma yoluyla aterosklerozun patogenezinde rol aldığı gösterilmiştir (119,120). CRP, antikor gibi davranıp antijene bağlandıktan sonra kompleman sistemini aktive ederek enflamasyonu başlatabilir (121). Statinlerin antienflamatuar etkilerinin plazma kolesterol seviyelerini düşürmelerinden bağımsız olduğu gösterilmiştir.

b. Endotel Fonksiyonu Üzerine Etki: Endotel, sadece bariyer görevi olmayan kompleks fonksiyonları olan organdır (122). NO ve prostasiklin (PGI₂) gibi vazodilatörler ile ET-I ve anjiyotensin-II (AT-II) gibi vazokonstrüktörler arasındaki dengenin bozulması sonucu endotel disfonksiyonu ortaya çıkar. Statinler vazodilatatör aktiviteyi artırıp, vazokonstrüktör aktiviteyi azaltarak endotel fonksiyonunu düzeltirler (123). Yapılan çalışmalar da kolesterol seviyesinin düşürülmesiyle koroner vazodilatasyonun olduğu gösterilmiştir (124). Yüksek serum HDL düzeyinin okside LDL'yi inhibe ederek vazodilatasyonu koruduğu tespit edilmiştir (125).

c. Koagülasyon ve Trombosit Agregasyonu Üzerine Etki: Statinler; kan vizkositesini azaltırlar ve trombosit fonksiyonunu düzeltirler. Çeşitli trombotik faktörlere etki ettikleri gösterilmiştir (126-128). Plazminojen aktivatör inhibitör-1 seviyesini (129), arterlerde ise trombosit agregasyonu ve adezyonunu azaltırlar (128,130,131).

d. Plak Stabilizasyonuna Etki: Asemptomatik KAH'da veya plak rüptürüne bağlı gelişen akut koroner sendromlu hastalarda yaşam süresinin kısalmasının nedeninin; plağın boyutuyla ilişkisinin olmadığı zayıflığı ile ilgili olduğu gösterilmiştir (132). İnce parçalı fibröz kapsül, az gelişmiş bağ dokusu iskeleti, lipid yoğunluğu, enflamatuvar hücre infiltrasyonu ve proteolitik enzim salınım yoğunluğu plağın zayıflığını belirleyen faktörler arasında sayılabilir. Bundan dolayı antihiperlipidemik tedavinin amacı; plağın zayıflığında rolü olan faktörlere engel olmak ve plak stabilizasyonunu sağlamaktır (127,133,134,135).

e. Miyokard Hipertrofisi, Fibrozis ve Kardiyomiyositlere Etki: Kazanılmış kardiyovasküler hastalıklarda miyokard hipertrofisi ve fibrozis mortalite ve morbiditenin erken belirteçlerindedir. Yapılan çalışmalarda statinlerin, AT-II'ye bağlı oluşan kardiyak hipertrofi ve fibrozisi önledikleri gösterilmiştir (136,137). Sol ventrikül hipertrofisini statinlerin engellediği gösterilmiştir (138).

f. Anjiyogenezis Üzerine Etki: Anjiyogenezis; lokal doku hipoksisine ilk cevaptır ve iskemik hastalıklarda kan akımının sağlanmasında önemli role sahiptir. Birçok molekülün etkileşimine bağlı karmaşık olaydır (139). Karmaşık anjiyogenik cevabın komponenti olan vasküler endotelial büyüme faktörü anjiyogeneziste temel faktörlerden biridir (140). Plazma vasküler endotelial büyüme faktörünün seviyesi hiperlipidemili hastalarda aterosklerozdan bağımsız olarak yükselmiştir.

g. Lipoprotein Oksidasyonu Üzerine Etki: Statinler, karaciğer hücre zarı üzerindeki LDL reseptörlerini aktive ederek LDL'nin karaciğere geri alınımını artırarak ve plazmaya geçiş süresini uzatarak sonuçta dolaşımdaki LDL seviyesini düşürürler (141). Dolaşımdaki lipoproteinlerin ömürlerini kısaltırlar ve bu etkiler sonucunda LDL oksidasyonunu azaltırlar.

h. Düz Kas Hücre Çoğalması Üzerine Etki: Statinlerin, damar düz kas hücre çoğalmasını direkt olarak engelledikleri gösterilmiştir. Ayrıca düz kas hücre migrasyonu, aterogenezis, anjiyoplasti sonrası restenoz, venöz greft tıkanması durumlarında olumlu etkileri olan öneme sahiptir (103,138).

i. Hücresel İmmünite Üzerine Etki: Cutts ve arkadaşlarının 1989 yılında yaptıkları bir çalışmada; sitolitik aktivite gösterebilmeleri için mevalonik asit'e ihtiyaç duyan natürel killer hücrelerinin statin kullananlarda bu etkiyi gösteremedikleri ve sonuçta hücresel immüntenin arttığı gösterilmiştir (142). Yine aynı çalışmada statinlerin farmakolojik dozlarının invitro olarak lenfosit proliferasyonunu ve sitolitik aktivitelerini inhibe ettiği gösterilmiştir (143). Bazı

çalışmalarda da transplant vaskülopatisini ve doku reddini azalttığı gösterilmiştir. Makrofajlar, plak içinde proteolitik enzimlerin üretimi ve sekresyonu ile ekstraselüler matriksi degrade etme yeteneğine sahiptirler. Böylece plak destabilizasyonunda anahtar rol oynarlar. Statinler makrofajlar içerisinde kolesterol toplanmasını inhibe ederek plak oluşumunu önlerler.

5. NÖRON SPESİFİK ENOLAZ (NSE)

Serebral iskemi ve hipoksiden sonra beyin hasarını göstermede nörokognitif testler ve görüntüleme yöntemleri bazen yeterli olmayabilir. Beyin hasarını göstermek için nöronlar, glialar, endotel, trombosit ve lökositlerden salınan bazı protein ve maddelerin kan düzeylerinin ölçülmesi de gerekir (80). Sonuçta daha hızlı ve erken tanı konularak tedavide erken başlama imkanı sağlar. Bu belirteçlerin tespiti hasarın ciddiyeti hakkında bilgi verebilirken hasarın anatomik lokalizasyonu ve kliniği hakkında bilgi verememektedir (144). Enolaz; hücre içi, eriyebilen 2-fosfogliseratı fosfoenol pruvata çeviren glikolitik enzim olan 2-fosfo-D-Gliserat Hidrolazın izoenzimidir (145). α , β , γ alt birimlerinden oluşan dimerik yapıda enzimdir. $\alpha\alpha$ subüniti glial hücrelere özgüdür. En fazla asidik form NSE, en az asidik formu ise nonnöronal enolaz formudur (146-148). NSE ısı, üre ve klorüre karşı dirençlidir. Yüksek üre konsantrasyonunda ve daha uzun süre de NSE inaktive olur (149,150). Kafa travması, status epileptikus, menenjit, ensefalit ve global hipoksik-iskemik ensefalopatide nöron hasarı ile birlikte serum NSE düzeylerinin yükseldiği gösterilmiştir (151,152). Yapılan klinik ve deneysel çalışmalarda, iskemik strok sonrasında, beyin omurilik sıvısında NSE düzeylerinin belirgin olarak yükseldiği ve bu yükselmenin enfarkt volümü ile doğru orantılı olduğu bildirilmiştir (153-155). NSE nöronların stoplazmasında ve periferik santral nöroendokrin hücrelerde bulunur (156). Enolazın $\gamma\gamma$ izoformu nörospesifiktir. NSE, serumda ELİSA ve immünoradyometrik yöntemlerle ölçülebilmektedir.

6. S-100 BETA PROTEİNİ

S-100 β proteininin geni 21q22.3 kromozomunda lokalizedir (157). 21 kDA moleküler ağırlığa sahip, 2 betaünitesinden oluşan, özellikle beyin gri cevherinde schwann ve astrosit hücrelerinde bulunan, kalsiyum bağlayan, homodimer stoplazmik asidik bir proteindir. Sinirsel gelişim ve beyin onarımında önemli faktördür. Beyin hasarından sonra kana ve beyin omirilik sıvısına kolaylıkla geçebilmektedir (157-159). S-100 $\beta\beta$ dimerinin dört bakır (Cu²) bağlayabileceği ve ayrıca çinkoya (Zn) afinitesi olduğu gösterilmiştir (160,161). Böbrekte metabolize edilip idrarla atılır. Son zamanlarda nörotropik sitokin etkisinden bahsedilmektedir. Salınımını; 5HT1a reseptör agonistleri, glutamat, adenzin ve lizofosfotidik asit artırmaktadır (162,163). Yapılan hayvan deney çalışmalarında S-100 proteininin hafıza ve öğrenmede etkili olabileceği gösterilmiştir (164). S100 proteinin α izoformu iskelet kası, böbrek ve kalpte bulunur. β alt birimi beyne spesifiktir. Miyelin kaybının fazla olması ve azalan BOS akımına bağlı yarı ömrünün artması, hücre değişim sayısının sabit kalması gibi nedenlerden dolayı S-100 proteini ileri yaşlarda artar. S-100 proteinin interlökin-6 salınımını da arttırdığı gösterilmiştir. S-100 β proteini, Fruktoz 1-6 bifosfataz, Aldolaz ve Fosfoglukomutaz enzim aktivitelerini stimüle ederek beyin hücrelerinin enerji metabolizma kontrolünde rol alır. Yapılan çalışmalarda KPB sonrasında (164-166), majör ve minör kafa tıravmasından sonra (167,168), kardiyak arrest sonrasında (169,170), intrakranial tümör, akut ensefalomyelit, miyokard enfarktüsü, multipl miyelom, majör depresyon, parkinson (171) gibi birçok hastalıklarda da S-100 proteinin yükseldiği tespit edilmiştir.

7. MİNİMENTAL DURUM MUAYENESİ VE STROOP TESTİ

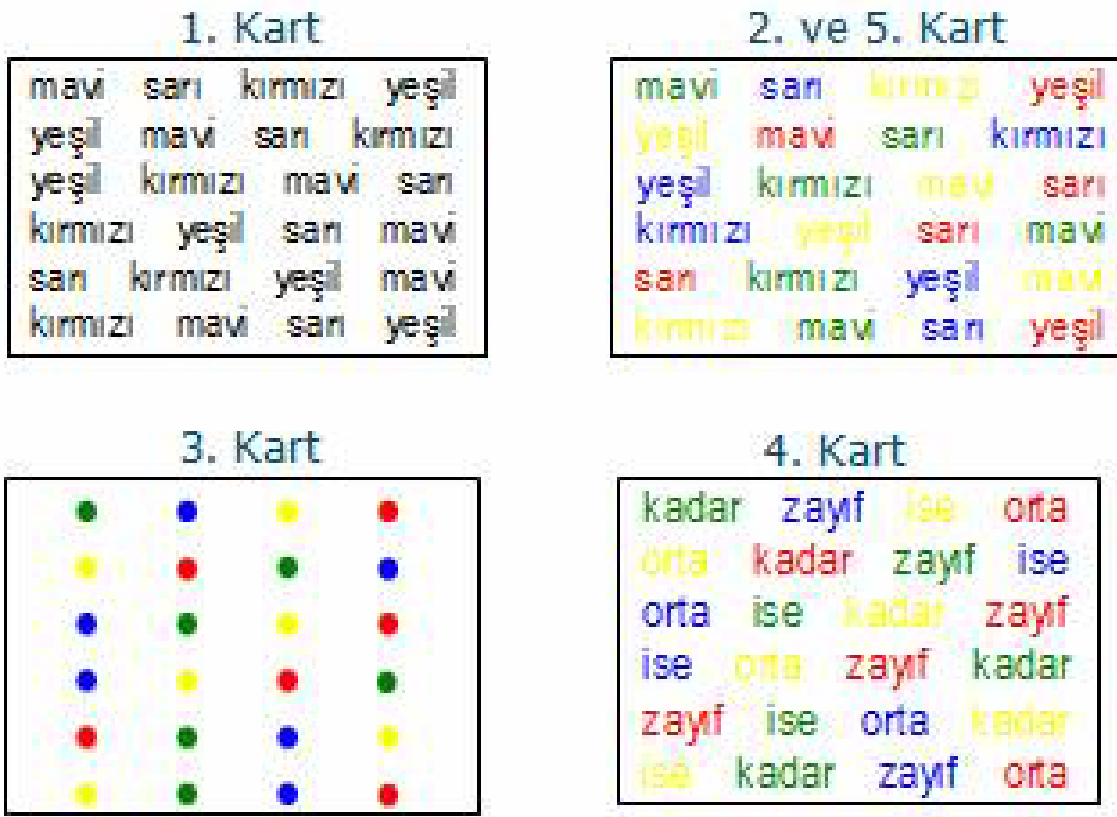
Folstein ve arkadaşları tarafından 1975 yılında hastaların kognitif durumlarını derecelendirmek amacıyla Mini-Mental test oluşturulmuştur (172). 1997 yılında Molloy ve Standish tarafından uygulayıcılar arasındaki farklılığı azaltmak amacıyla standardize edilmiştir (173). Bilişsel bozuklukların saptanması, demansiyel sendromların seyri ve tedaviye alınan yanıtların izlenmesinde önemli bir ölçüm aracı olarak kullanılmaktadır. SMMT, eğitilmiş kişiler tarafından kısa sürede ve kolay uygulanabilir. Uygulama esnasında hasta-hekim açısından rahatsız edici, utandırıcı ve zorlukla karşılaşılabilecek durum söz konusu değildir. Oryantasyon, kayıt hafızası, dikkat ve hesaplama, hatırlama ve lisan olmak üzere beş ana başlık altında toplanmış ve toplam puan olan 30 üzerinden değerlendirilmektedir. Her soru için bir puan verilir. En fazla 30 puan alınabilir. 0-12 puan arası şiddetli, 13-22 puan arası orta, 23-24 puan arası hafif bilişsel fonksiyon bozukluğu, 25-30 puan arası ise bilişsel fonksiyon bozukluk yok olarak değerlendirilir. Ertan ve arkadaşları tarafından (1999) eğitimsizler için Türkçe SMMT'in geçerlilik ve güvenilirlik çalışması testin orijinalinden faydalanılarak yapılmıştır (174). Bu test hiç eğitim almamış, birkaç yıl okula gidip diploması olmayan, 60 yaş ve üzerindeki kişilere uygulanan testtir. Testin puanlaması ve yorumu SMMT ile aynıdır.

7.1- Stroop Testi

Stroop tarafından 1935 yılında deneysel olarak geliştirilen bir testtir. Kelimenin yazılışında kullanılan renk ile kelimenin ifade ettiği renk farklı olduğunda arasında bir çelişki varsa, renk söyleme zamanı renk ve kelimenin aynı olduğu duruma göre uzar ve stroop bozucu etkisi bu gecikmeyle elde edilir. Olayın temelde renk-kelime bozucu etkisinden kaynaklandığı gösterilmiştir. Stroop Testi frontal bölge faaliyetini yansıtan nörolojik ve psikolojik rahatsızlıkların değerlendirilmesinde kullanılan testtir. Burke ve Light'ın 1981 yılında yaptığı çalışmaya göre Stroop etkisi rengi söylemeye odaklanan kişide aynı zamanda renk ismini okuma eğiliminin de bulunmasından kaynaklandığı tespit edilmiştir. Yine aynı tarihte Regard Stroop performansının; bireyin bilişsel katılık-esneklik derecesini gösterdiğini söylemiştir. 1989 yılında Glaser ve Glaser'e göre Stroop testinin seçici dikkat, renk söyleme ve okuma gibi üç temel süreci yansıttığını belirtmişlerdir. Stroop Testi TBAG Formu, 20 yaş ve üstünde olan, en az ilkokul mezunu, her iki cinsiyette ayırım göstermeksizin hastalarda kullanılmak üzere geliştirilmiştir.

Tablo-1: Stroop Testi TBAG Formunun içeriği

| Bölümler | Uyarıcılar | Uyarıcı kartın kapsamı | Görev |
|----------|------------|--------------------------------------|-----------------------|
| 1. Bölüm | 1. Kart | Siyah basılmış renk isimleri | Renk isimlerini okuma |
| 2. Bölüm | 2. Kart | Farklı renkte basılmış renk isimleri | Renk isimlerini okuma |
| 3. Bölüm | 3. Kart | Renkli basılmış daireler | Rengi söyleme |
| 4. Bölüm | 4. Kart | Renkli basılmış nötr kelimeler | Rengi söyleme |
| 5. Bölüm | 2. Kart | Farklı renkte basılmış renk isimleri | Rengi söyleme |



Şekil-5: Stroop Testi TBAG formunun kartları

GEREÇ VE YÖNTEM

1. Hasta Seçimi: Bu prospektif çalışma 27.12.2010 – 22.08.2011 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Kliniği'nde KPB ile elektif KABGO uygulanan 60 hasta üzerinde yapıldı. TC Sağlık Bakanlığı Ankara İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü etik kurulundan alınan 30.09.2010 tarih ve 066696 sayılı onay sonrası tüm hastalar çalışma hakkında bilgilendirildi ve yazılı gönüllü onamları alındı. Hastalar iki gruba ayrıldı. Grup I: Preoperatif en az 7 gün süreyle 40mg/gün atorvastatin tedavisi almakta olup LDL-K değeri ≥ 100 olan 30 hasta ve Grup II: Preoperatif herhangi bir antihiperlipidemik tedavi almayan LDL-K değeri < 100 olan 30 hasta (kontrol grup). KAH olup cerrahi kararı alınan hastalara primer olarak KABGO uygulandı. Gruplar arasındaki diyabetik hasta sayıları eşit tutuldu. Ejeksiyon-Fraksiyon , yaş, cinsiyet ayrımı yapılmadı. Acil vakalar, asendan aort anevrizması olan, kalp kapak hastalığı olan, aritmisi olan, geçirilmiş serebro vasküler hastalık hikayesi olan, geçirilmiş kardiyak cerrahi öyküsü olan ve off-pomp kardiyak cerrahi uygulanan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Atorvastatin alan ve almayan eşit sayıdaki her iki hasta gruplarında Serum NSE, S-100 β proteinlerine preoperatif (indüksiyonda), intraoperatif (pompa girilmesinin 10. dakikasında), postoperatif (48.saatte) bakıldı ve preoperatif dönemde, postoperatif ikinci günde, postoperatif üçüncü ayda Nöroloji kliniği tarafından bilişsel fonksiyonlar üzerine uygulanan testlerle bilişsel fonksiyonların değerlendirilmesi yapıldı. Tüm hastaların preoperatif dönemde beyin MR'ları çekildi ve Nöroloji tarafından değerlendirilmesi yapıldı. Çalışmaya dahil edilen iki hasta operasyondan bir gün önce ameliyat olmaktan vaz geçtiklerinden, bir hasta konseye çıkarılıp medikal tedavi kararı alındığından, bir hasta da ise operasyon esnasında aortasının kalsifik olmasına bağlı kros klemp konulamamasından, bir hastanın operasyon öncesi ve sonrası dönemde Nörolojik muayenelerinin yapılamamasından, iki hasta postoperatif dönemde eksitus olduklarından postoperatif ikinci ve üçüncü Nörolojik kontrol muayeneleri yapılamadığından çalışmadan çıkarıldılar.

2. Hastaların Hazırlanması ve Anestezi Protokolü: Tüm hastalara operasyondan 12-4 saat önce 0,5 mg xanax oral yoldan verildi. Antibiyotik profilaksisi için cerrahi insizyon öncesi 1 gr sefazolin sodyum intravenöz (IV) yoldan yapıldı. Hastalar operasyon odasına alındı, monitörize edildi. Periferik

arteriyel oksijen satürasyonu takibi için pulse oksimetre probu takıldı. Sistemik arteriyel basınç ve arteriyel kan gazı takibi için sağ yada sol radial artere 20 G branül yerleştirildi. 16–18 G branüllerle uygun periferik damar yolları açıldı. Anestezi indüksiyonunda etomidate 0,1 mg/kg, fentanil sitrat 2 mcg/kg, roküronyum bromid 0,6 mg/kg IV yoldan uygulandı. Hastalar entübe edildi. Rektal ve/veya nazofarengeal ısı problemleri, foley idrar sondası takıldı. Seldinger tekniği ile sağ internal juguler vene iki yollu ve tek yollu santral venöz kateterler takıldı. Anestezi idamesi için IV infüzyon yoluyla fentanil sitrat 5–10 mcg/kg/h ve aralıklarla kas gevsetici olarak roküronyum bromid 0,15 mg/kg IV yoldan uygulandı. İnhaler anestezik olarak sevofluran kullanıldı.

3. Cerrahi Prosedür: Tüm hastalar elektif olarak operasyona alındı. Midsternal insizyon ve median sternotomi yapıldı. Perikard açıldı. LİMA, safen ve uygun vakalarda (nondominant koldan) sol radial arter greftleri hazırlandı. Sonra 300 Ü/kg heparin (heparin sülfat, Liquemin) yapıldı. Asendan aortadan arteriyel ve sağ atriyal aurikuladan sağ atriya ikiye aşamalı kanül yerleştirilerek kanülasyon yapıldı. Aort köküne ve bazı vakalarda koroner sinüse antegrad ve retrograd kardiyopleji kanülleri konuldu. Pompaya girildi. Prime volüm; 1000 ml Isolayt-S, 2,5 ml/kg mannitol, 20 mEq/L sodyum bikarbonat, 5000 Ü heparin ile hazırlandı. Pompa non-pulsatil akımla, debi 1,8–2,4 L/dak/m² olacak şekilde ayarlandı. Modere hipotermi (28–32 °C) uygulandı. KPB’da hematokrit % 20–25, ortalama arter basıncı 50–70 mmHg arasında tutuldu. 20 dakikada bir bakılan aktive edilmiş pıhtılaşma zamanı (ACT) değerine göre ilave heparin yapılarak ACT 480 saniyenin üzerinde tutuldu. Miyokard korunması, kros klemp sonrası aort kökünden antegrad ve/veya retrograd olarak verilen 15–20 ml/kg ve daha sonra her 20 dk’da bir 10–15 ml/kg 500 cc serum fizyolojik içerisinde 40 mEq potasyum, %10’luk 5 cc kalsiyum, 10 cc magnezyum ve 10mEq sodyum bikarbonatlı kristaloidli solusyon ile kan arasında 1/4 oran olacak şekilde elde edilen soguk kan kardiyoplejisi ile sağlandı. Greft olarak LİMA, safen ven ve Allen testi ile değerlendirildikten sonra uygun vakalarda nondominant koldan alınan radial arter kullanıldı. Distal anastomozlar tamamlandıktan sonra hastalar ısıtıldı ve kalp çalıştırıldıktan sonra proksimal anastomozlar side klemp eşliğinde yapıldı. Sonra pompa desteği azaltılarak çıkıldı. Heparin her 100 Ü için 1 mg protamin sülfat (Protamin 1000; Roche, İstanbul,

Türkiye) ile nötralize edildi. Kanülasyonlar sonlandırıldı. Ameliyat bittikten sonra hastalar yoğun bakım ünitesine alındı.

4. Kan Örneklerinin Alınması ve Laboratuvar Analizi: Tüm hastalardan radial artere konulan kanüller vasıtasıyla anestezi indüksiyonu esnasında, pompanın 10. dakikasında ve postoperatif 48. saatlerde kan örnekleri alındı. Jelli düz biyokimya tüpünde gelen kan numuneleri zaman kaybetmeden 4000 devirde 5 dakika santrifüj edildi. Santrifüj sonrası serumlar eppendorf tüplerine konulup -70 derecede saklandı. Çalışmalar numuneler tamamlandıktan sonra yapıldı.

5. Parametrelerin Çalışılma Yöntemleri:

Parametreler Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Laboratuvarında şu esaslara göre çalışıldı;

. NSE: DRG ticari marka kiti kullanılarak ELİSA metodu ile çalışıldı. Birimi mikrogram/L

. S-100 β : Biovendor ticari marka kiti kullanılarak ELİSA metodu ile çalışıldı. Birimi pikogram/ml

ELİSA çalışmasında vortex, 25 ve 100 mikrolitrelik pipetler, BİO-TEK marka ELİSA yıkayıcısı ve BİO-TEK marka 450 nm'deki ELİSA okuyucusu kullanıldı.

6. İstatistiksel Analiz: İstatistiksel verilerin analizinde SPSS for Windows v20.0 yazılımı kullanıldı. Kategorik veriler ki kare testi ile karşılaştırıldı. Gruplardaki sayıların az olması (<30) sebebiyle nümerik verilerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testinden faydalanıldı.

BULGULAR

1. Demografik Veriler: Çalışmaya dahil edilen hastalar iki gruba ayrıldı. Hastalara ait preoperatif demografik veriler tablo 2’de özetlenmiştir. Tabloya göre gruplar arasında cinsiyet, yaş, vücut ağırlığı (VA), diyabet (DM) varlığı, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF), aort klemp süresi (AKS), total pompa süresi (TPS), eşlik eden hastalık, eğitim düzeyi, kaçlı baypas yapıldığı, kardiyopleji verme teknikleri, preoperatif çekilen kranial MR sonuç parametreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı ($p>0.05$) ve hastaların gruplara dağılımının dengeli olduğu gözlemlendi.

Tablo-2: Demografik veriler

| Veriler | Grup I | Grup II | P değeri |
|---------------------------|------------|------------|----------|
| Yaş | 61,58 | 62,11 | 0,922 |
| Vücut ağırlığı | 77,96 | 79,56 | 0,557 |
| Erkek cinsiyet | 17 (%65,4) | 22 (%81,5) | |
| DM varlığı | 14 (%53,8) | 12 (%44,4) | |
| Ek hastalık varlığı | 5 (%19,2) | 5 (%18,5) | |
| EF | 52,67 | 50,9 | 0,517 |
| AKS | 64,5 | 68,26 | 0,255 |
| TPS | 119,5 | 120,07 | 0,796 |
| Kranial MR lezyon varlığı | 14 (%53,8) | 17 (%63,0) | |
| Antegrad kardiyopleji | 17 (%65,4) | 24 (%88,9) | |

Tablo-3: Eğitim düzeylerinin karşılaştırılması

| EĞİTİM DÜZEYİ | Grup 1 | | Grup 2 | | Toplam | |
|-------------------|-----------|---------------|-----------|---------------|-----------|---------------|
| | Sayı | % | Sayı | % | Sayı | % |
| Okur -Yazar Değil | 8 | 30,80 | 6 | 22,20 | 14 | 26,40 |
| İlkokul Mezunu | 12 | 46,20 | 16 | 59,30 | 28 | 52,80 |
| Ortaokul Mezunu | 4 | 15,40 | 4 | 14,80 | 8 | 15,10 |
| Lise Mezunu | 2 | 7,70 | 1 | 3,70 | 3 | 5,70 |
| Toplam | 26 | 100,00 | 27 | 100,00 | 53 | 100,00 |

Tablo-4: Baypas yapılan damar sayısının karşılaştırılması

| BAYPAS YAPILAN DAMAR SAYISI | Grup 1 | | Grup 2 | | Toplam | |
|-----------------------------|-----------|---------------|-----------|---------------|-----------|---------------|
| | Sayı | % | Sayı | % | Sayı | % |
| 2 | 1 | 3,80 | 2 | 7,40 | 3 | 5,70 |
| 3 | 10 | 38,50 | 13 | 48,10 | 23 | 43,40 |
| 4 | 13 | 50,00 | 10 | 37,00 | 23 | 43,40 |
| 5 | 2 | 7,70 | 2 | 7,40 | 4 | 7,50 |
| Toplam | 26 | 100,00 | 27 | 100,00 | 53 | 100,00 |

2. Biyokimyasal ve nörolojik değerlendirme: Hastaların peroperatif dönemde yapılan Stroop testinin III. ve IV. bölümlerinin preoperatif, postoperatif 2. gün muayeneleriyle III. bölümün postoperatif 3. ay muayenesinde istatistiksel açıdan anlamlılık gözlenmiştir ($p<0,05$). Atorvastatin almayan kontrol grubunun Stroop testinin III. bölümünün preoperatif, postoperatif 48.saat ve 3.ay muayenelerinde, atorvastatin alan gruba göre 5 saniye, yine kontrol grubunda IV. bölümün

preoperatif (8 saniye), postoperatif 48.saat (7 saniye) muayenelerinde Atorvastatin almayan kontrol grubunda Stroop testinin bu bölümlerinde testi cevaplama hızının daha hızlı olduğu gözlemlendi. S-100 β proteininin atorvastatin alan grupta anestezi indüksiyonunda (22 birimlik düşme) ve postoperatif 48. saatteki (30 birimlik düşme) değerleri atorvastatin almayan kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı olacak şekilde düşük çıkmıştır ($p<0,05$).

Tablo-5: Nörobiyokimyasal belirteçler ve nöropsikolojik testlerin karşılaştırılması

| | | | | | | | P değeri |
|-----------------|--------|----------------|--------|----------------|--------|----------------|--------------|
| | Grup 1 | | Grup 2 | | Total | | |
| | Mean | Std. Deviation | Mean | Std. Deviation | Mean | Std. Deviation | |
| NSEI | 50,776 | 29,663 | 63,33 | 43,904 | 57,172 | 37,775 | 0,247 |
| NSEII | 56,832 | 41,885 | 66,788 | 34,84 | 61,904 | 38,413 | 0,064 |
| NSEIII | 25,621 | 30,034 | 38,863 | 29,537 | 32,367 | 30,242 | 0,057 |
| S100BI | 77,629 | 39,302 | 55,994 | 40,824 | 66,607 | 41,172 | 0,032 |
| S100BII | 98,984 | 45,144 | 122,29 | 110,02 | 110,86 | 84,676 | 0,866 |
| S100BIII | 98,986 | 22,441 | 68,919 | 40,775 | 83,669 | 36,106 | 0,006 |
| IPRE | 14,096 | 3,5415 | 14,826 | 3,9533 | 14,481 | 3,7293 | 0,601 |
| IPO1 | 14,286 | 3,8485 | 15,369 | 4,1106 | 14,858 | 3,97 | 0,428 |
| IPO2 | 13,064 | 2,8315 | 13,327 | 2,5956 | 13,203 | 2,6735 | 0,646 |
| IIPRE | 16,122 | 5,2906 | 16,752 | 5,3658 | 16,454 | 5,2635 | 0,579 |
| IIPO1 | 17,201 | 4,4144 | 19,199 | 7,8665 | 18,255 | 6,4619 | 0,623 |
| IIPO2 | 15,227 | 3,5404 | 16,315 | 6,5666 | 15,801 | 5,3113 | 0,912 |
| IIIPRE | 17,854 | 4,1216 | 22,159 | 6,0479 | 20,126 | 5,5973 | 0,032 |
| IIIPO1 | 18,41 | 4,5008 | 23,206 | 6,7181 | 20,941 | 6,1941 | 0,044 |
| IIIPO2 | 15,869 | 3,7102 | 21,177 | 6,5368 | 18,67 | 5,9574 | 0,018 |
| IVPRE | 26,361 | 7,6939 | 34,027 | 10,294 | 30,407 | 9,8295 | 0,019 |
| IVPO1 | 26,066 | 7,3064 | 33,216 | 9,8572 | 29,839 | 9,353 | 0,021 |
| IVPO2 | 23,842 | 7,0502 | 30,787 | 11,953 | 27,507 | 10,419 | 0,096 |
| VPRE | 34,026 | 6,946 | 42,096 | 16,136 | 38,285 | 13,14 | 0,068 |
| VPO1 | 38,072 | 10,735 | 42,666 | 15,224 | 40,497 | 13,315 | 0,419 |
| VPO2 | 39,591 | 20,902 | 41,101 | 15,446 | 40,388 | 17,973 | 0,547 |
| MMTI | 27,73 | 1,991 | 27,52 | 2,155 | 27,62 | 2,059 | 0,772 |
| MMTII | 27,19 | 2,384 | 27,19 | 3,52 | 27,19 | 2,988 | 0,552 |
| MMTIII | 28,12 | 2,389 | 27,89 | 3,154 | 28 | 2,78 | 0,883 |

TARTIŞMA ve SONUÇ

Açık kalp cerrahisinin mortalitesi düşük, ancak tüm cerrahi-teknolojik ilerleme ve yeniliklere rağmen bütün sistemler üzerinde olumsuz etkilere bağlı komplikasyonlar sonucunda morbiditesi hala yüksektir (175). Majör cerrahi sonrası bilişsel disfonksiyon görülme oranı yüksektir. Bilişsel disfonksiyon deliryum, ensefalopati veya bilinç değişikliği ile eş anlamlı değildir, postoperatif dönemde hastada görülen hafıza ve entellektüel yeteneklerin kaybı olarak tanımlanabilir. Postoperatif kognitif disfonksiyon gelişmesinde hastaya ve cerrahi tekniğe ait faktörler belirleyicidir. Kognitif fonksiyon değişiklikleri hafıza, öğrenme, konsantrasyon ve dikkat kayıpları gibi semptomatik olabilir. Kognitif fonksiyonlarda iyileşme kısa sürede olabileceği gibi aylar hatta yıllarca da devam edebilir. Newman ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmaya göre koroner arter baypas cerrahisi sonrası kognitif fonksiyonlardaki azalma insidansı; hasta taburcu edildiği sırada %53, altı haftalık kontrolde %36, altı aylık kontrolde %24, beş yıllık kontrolde %42 olarak tespit edilmiştir (176). Amerikan Kardiyoloji Koleji ve Amerikan Heart Association'a göre KABGO; yaşam süresinin uzaması ile birlikte hayat standartları ve yaşam kalitesinin iyileşmesini de sağlamaktadır (177). Amerikan Kardiyoloji Koleji ve Amerikan Heart Association'nin önerilerinde KABGO sonrasında gelişen nörolojik hasarlar iki kategoriye ayrılır (178). Tip-I hasarlar; majör nörolojik olaylar, stupor ve komayı içermektedir. Tip-I hasarlar genellikle operasyon esnasındaki hipoperfüzyon yada embolik olaylara bağlı serebral hipoksiden kaynaklanmaktadır. Tip-II hasarlar ise kavrama yeteneğinin kötüleşmesi, hatırlama problemleri gibi daha genel kognitif (bilişsel) fonksiyon bozukluklarını içerir. Tip-II hasarların nedeni belirsiz olmakla beraber genellikle birçok nedene (hipoksi, yaş, cerrahi prosedürün tipi, KPB zamanı, preoperatif kreatinin yüksekliği inflamatuvar yanıtlar gibi) bağlı olarak gelişir (179). Kardiyak cerrahi sonrası nörolojik komplikasyon gelişen hastalarda NSE ve S-100 protein seviyeleri yükselir (180). Rasmussen ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir çalışma da KABGO'dan 24 saat sonra bilişsel disfonksiyon derecesi ile NSE arasında bir korelasyon olduğunu göstermişlerdir. Çalışmamız da atorvastatin alan grupta S-100 β proteininin postoperatif 48. saatte anlamlı düştüğünü gördük. Gao F ve arkadaşlarının yapmış oldukları başka bir çalışma da ise NSE ve S-100 β protein konsantrasyonlarının operasyondan sonra ikinci günde baypas öncesi

değere düştükleri görülmüştür (181). Bizde çalışmamızda benzer sonuçlar elde ettik. Thiopental, propofol ve diğer farmakolojik ajanlarla serebral koruma ile ilgili çalışmalar yapılmıştır. Domuzlardaki deneysel çalışma da KPB süresince arteriyel pCO₂'nin izlenmesi serebral embolizasyonun önemli bir belirteci olarak gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda açık kalp cerrahisi sonrası kognitif fonksiyonları değerlendirmede nörobiyokimyasal belirteçler haricinde nörolojik tarama testleri de kullanılmıştır. SMMT ve E-SMMT bu amaçla kullanılan kantitatif tarama testidir. Çalışmamız da eğitim seviyelerinde sınırlama yapmadık ve gruplar arasında farklılık görülmemiştir. Genel anestezi sonrası SMMT, yaşlı hastalarda kognitif fonksiyonları değerlendirmek için kullanılmıştır (182). SMMT kullanılan bir çalışmada da bu testin geçerliliği, güvenilirliği, testin kısa olması, preoperatif ve postoperatif dönemde uygulanabilmesi ve uygulanmasının kolay olmasından dolayı seçildiği bildirilmiştir (183). Açık kalp cerrahisi sonrası SMMT'in kognitif bozukluğu değerlendirmede %52 sensitivite ve %87 spesiviteye sahip olduğu bulunmuştur (184). Kardiyak operasyonlarla ilgili serebral hasarı tespit etmede farklı metodlar kullanılabilir. Bunlar; komprehensiv nörolojik ve nöropsikolojik inceleme, transkranyal ultrasonografi, kantitatif elektroensefalografi, P300 auditory evoke potansiyeli, near infrared spektroskopi ve magnetik rezonans incelemeleridir. Bizde kliniğimizde mevcut imkanlar, kullanım kolaylığı ve uygulanabilir olması açısından bütün hastalarımıza preoperatif dönemde beyin MR çekildi. NSE, S-100 β proteinlerine perioperatif dönemde bakıldı, SMMT ve stroop testini (uygun hastalarda) perioperatif dönemde tüm hastalarımıza uyguladık. Okur-yazar olmayanlara E-SMMT testi uygulandı, ancak Stroop testi uygulanamadı. Minimal test açısından gruplar arasında farklılık gözlenmedi. Stroop testinin III. ve IV. bölümlerinde atorvastatin almayan kontrol grubunda testi cevaplama hızlarının daha iyi olduğu tespit edildi. Bu farklılığın eğitim düzeylerinden bağımsız olduğu düşünüldü. Kognitif fonksiyonlardaki değişikliğin multifaktöriyel olduğu görüşünün ön planda tutulması gerekir. Gruplar arasında preoperatif serebral lezyonlar açısından istatistiksel açıdan anlamlı farklılık gözlenmedi.

Vingerhoets ve arkadaşları kardiyak cerrahi sonrası kognitif disfonksiyonda hipoperfüzyon veya mikroembolik olayların etkili olduğunu, çünkü mikroembolik olayların baypas süresi boyunca sabit olmadığını, özellikle kardiyopulmoner

baypasın başlangıcı veya aortik klempin kaldırılması gibi belirli cerrahi prosedürler sırasında olabileceği ile ilgili veriler olduğunu bildirmişlerdir (185).

Endres ve arkadaşları 14 günlük statin tedavisi alan normokolesterolemik farelerde 2 saat serebral mediyal arter oklüzyonu uygulandıktan sonra serebral enfarkt alanının %46 azalmış ve serebral kan akımının ise %31 arttığını göstermişlerdir. Hayvanlara sadece 3 günlük statin tedavisinin verilmesin de dahi enfarkt alanının küçüldüğünü tespit etmişlerdir. İnfarkt alanındaki azalmanın serum kolesterol değişikliklerinden bağımsız olduğunu endotelyal NO sentaz upregülasyonu ile ilgili olduğu bulunmuştur (186). Biz çalışmamızda LDL-K >100 olan ve en 7 gün 40mg atorvastatin alan, LDL-K<100 olan ve atorvastatin almayan KABGO uygulanan hasta gruplarında nörokognitif fonksiyonları araştırdık. Florens ve arkadaşlarının elektif KABGO uygulanan hastalar üzerindeki yaptıkları çalışmada preoperatif 24 saat öncesinde atorvastatin vererek randomizasyon sağlamışlar, cerrahi sonrası sistemik inflamatuvar cevap veya klinik sonuçlar açısından bir yarar sağlanamadığını belirtmişlerdir (187). Biz de atorvastatinin KPB sonrası bilişsel fonksiyonlardaki etkinliğini gözlemlemek için planlanan operasyon zamanından uzun süre önce başlanması gerektiğini savunuyoruz. Ancak sürenin ne kadar olacağı ile ilgili daha geniş çapta, daha spesifik ve homojen hasta grupları üzerinde çalışmalar yapmak gerektiğini düşünüyoruz. Statinler NO sentaz aktivasyonunu inhibe eden kaveolin-1'i inhibe ederek NO sentaz aktivasyonunu artırmaktadır (188). Son yıllarda yapılan çalışmalarda KAH ve aterosklerotik damar hastalıkları ile LDL-K arasında ilişki olduğu ortaya konulmuştur. LDL'nin oksitlenip okside-LDL haline dönüşerek damar endotel fonksiyonunu bozduğu ve ateroskleroz gelişimine yol açtığı düşünülmektedir (189-191). ASTEROID çalışmasında yapılan IVUS takiplerinde statinlerin aterosklerotik plakların büyümelerini engelleyici etkilerine ilaveten yüksek dozlarda plak regresyonu etkilerinin olabileceği de gösterilmiştir (192). CARE çalışmasında KABGO uygulanan hastalar özellikle incelenmiş ve tekrarlayan koroner olayların (iskemi, MI ve ölüm gibi) belirgin olarak (%33 oranında) azaldığı gösterilmiştir (193). Statinler, lipit düşürücü etkilerinden bağımsız olarak oksidatif stresi, proliferasyon ve migrasyonu azaltarak antiinflamatuvar etki gösterir. Kardiyopulmoner baypas ile elektif koroner arter baypas cerrahisi uygulanan hastalarda preoperatif atorvastatin tedavisinin enflamasyon parametrelerinin

seviyesini azalttığı ve sistemik enflamatuar yanıt sendromunu önlemede etkili olduğu gösterilmiştir (194). Kalp, akciğer, beyin, böbrek ve bağırsağı içeren birçok iskemi reperfüzyon modelinde, statinlerin doku hasarına karşı koruyucu bir ajan olduğu gösterilmiştir. Amerikan Kardiyoloji Koleji / Amerikan Kalp Cemiyeti (ACC/AHA)'nın KABGO'lu hastalar için 2004 yılında güncellemiş olduğu klavuzda statin tedavisine kontrendikasyonu olmayan (kılavuz kanıt değeri A, sınıf I olmak üzere) tüm baypaslı hastaların statin tedavisi alması önerilmektedir (195). Ulusal Kolesterol Eğitim Programı (NCEP), Yetişkin Tedavi Paneli (ATP III); KABGO'lu hastalarda LDL kolesterolün düşürülmesinin faydasını gösteren randomize kontrollü çalışmaların olmasına dayanarak baypaslı hastalarda LDL kolesterolün 100 mg/dl'nin altında olmasını önermektedir (196). ATP III güncellemesinin de ise çok yüksek riskli KAH'da LDL kolesterolün 70mg/dl'nin altında tutulması önerilmiştir. Yapılan birçok çalışmaların sonucunda statin tedavisine KABGO öncesi başlanması görüşü giderek daha geniş çevrelerce kabul görmektedir. Datani ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, preoperatif başlanan statin tedavisinin, KABGO sonrası kardiyovasküler komplikasyon insidansını azaltmada etkili olduğunu göstermişlerdir (197). Statin tedavisinin işlemde ne kadar önce verileceği konusunda kesin süre bilinmemektedir.

Sonuç olarak preoperatif atorvastatin tedavisi KABGO'da S-100 β proteininin ameliyat öncesi ve iki gün sonraki değerlerinde anlamlı düşüş sağlamıştır. Ancak nörokognitif fonksiyonları değerlendirmede uygulanan stroop testinin 3. ve 4. bölümlerinde atorvastatin almayan gruptaki hastalarda testi cevaplama hızlarının daha iyi olduğu gözlenmiştir. Nörokognitif fonksiyonlardaki etkilenmenin multifaktöriyel olduğu görüşünden hareketle daha izole hasta gruplarında, daha fazla hasta üzerinde ve preoperatif dönemde ne kadar süre önce, hangi dozda atorvastatin başlanması gerektiği konusunda yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

ÖZET

"Atorvastatin'in Koroner Arter Baypas Cerrahisinde Bilişsel Fonksiyonlar Üzerindeki Etkinliğinin Araştırılması"

Amaç: KPB teknolojisindeki ilerlemelere paralel olarak gelişen yoğun bakım tedavi prensipleri açık kalp cerrahisi sonrası yaşam süresini belirgin olarak arttırmıştır. Ancak ilerlemiş teknolojik gelişmelere rağmen sık olarak görülen serebral komplikasyonlar kalp ameliyatlarını takiben ortaya çıkan morbidite ve defisitlerin büyük kısmından sorumludur. Görülebilecek nörolojik komplikasyonlar kognitif değişikliklerden geçici iskemik atak, ensefalopati, nöbet ve inmeye kadar geniş spektrum gösterir. Son zamanlarda beyinden kaynaklanan spesifik proteinler olan; S-100 β protein ve nöron spesifik enolaz (NSE) nörobiyokimyasal belirteç olarak oldukça dikkat çekmiştir. Statinlerin kanıtlanmış pleiotropik etkilerinin koroner arter baypas cerrahisinde bilişsel fonksiyonlara etkinliğini araştırdık.

Gereç ve Yöntem: Elektif KABGO uygulanacak 60 hasta iki gruba ayrıldı. Grup I: Preoperatif en az 7 gün süreyle 40mg/gün atorvastatin tedavisi almakta olup LDL-K değeri ≥ 100 olan 30 hasta ve Grup II: Preoperatif herhangi bir antihiperlipidemik tedavi almayan LDL-K değeri < 100 olan 30 hasta (kontrol grup). Preoperatif dönemde, postoperatif ikinci günde, postoperatif üçüncü ayda Nöroloji kliniği tarafından bilişsel fonksiyonlar üzerine uygulanan testlerle bilişsel fonksiyonların değerlendirilmesi yapıldı. Serum NSE, S-100 β proteinlerine preoperatif (indüksiyonda), intraoperatif (pompaya girilmesinin 10. dakikasında), postoperatif (48.saatte) bakmak için kan örnekleri alındı. Tüm hastalar KPB eşliğinde ameliyat edildi.

Bulgular: Her iki grupta da preoperatif demografik veriler açısından farklılık yoktu. Hastaların peroperatif dönemde yapılan Stroop testinin III. ve IV. bölümlerinin preoperatif, postoperatif 2. gün muayeneleriyle III. bölümün postoperatif 3. ay muaynesinde istatistiksel açıdan anlamlılık gözlenmiştir ($p < 0,05$). Atorvastatin almayan kontrol grubunun Stroop testinin III. bölümünün preoperatif, postoperatif 48.saat ve 3.ay muayenelerinde, atorvastatin alan gruba göre 5saniye, yine kontrol grubunda IV. bölümün preoperatif (8saniye), postoperatif 48.saat (7saniye) muayenelerinde atorvastatin almayan kontrol grubunda Stroop testinin bu

bölümlerinde testi cevaplama hızının daha hızlı olduğu gözlemlendi. S-100β proteininin atorvastatin alan grupta anestezi indüksiyonunda (22 birimlik düşme) ve postoperatif 48. saatteki (30 birimlik düşme) değerleri atorvastatin almayan kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı olacak şekilde düşük çıktı ($p<0,05$).

Sonuç: Sonuç olarak preoperatif atorvastatin tedavisi KABGO'da S-100β proteininin ameliyat öncesi ve iki gün sonraki değerlerinde anlamlı düşüş sağlamıştır. Ancak nörokognitif fonksiyonları değerlendirme de uygulanan stroop testinin 3. ve 4. bölümlerinde atorvastatin almayan gruptaki hastalarda testi cevaplama hızlarının daha iyi olduğu gözlemlenmiştir. Nörokognitif fonksiyonlardaki etkilenmenin multifaktöriyel olduğu görüşünden hareketle daha izole hasta gruplarında, daha fazla hasta üzerinde ve preoperatif dönemde ne kadar süre önce, hangi dozda atorvastatin başlanması gerektiği konusunda yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Atorvastatin, Koroner arter baypas cerrahisi, bilişsel fonksiyonlar

ABSTRACT

“Investigation of Effects of atorvastatin on cognitive functions in patients undergoing coronary artery bypass surgery”

Objective ; Principals of intensive care unit together with improvements in cardiopulmonary bypass techniques increased life expectancy following open heart surgery. However, cerebral complications still constitute the majority of morbidity and deficits following heart surgery. These neurological complications include cognitive dysfunction, transient ischemic attack, encephalopathy, seizures and even stroke. Recently, there has been much interest on specific proteins secreted from brain such as S-100B protein and neuron specific enolase (NSE). We investigated the pleiotropic effects of statins on cognitive functions on patients undergoing coronary artery bypass surgery.

Material and Methods; 60 patients scheduled for CABGO are separated into two groups. Group I; 30 patients received atorvastatin 40mg daily at least 7 days preoperatively and LDL-C ≥ 100 mg/dl and Group II : 30 patients taking no antihyperlipidemic therapy and LDL-C < 100 mg/dL (control group). Evaluation of cognitive functions with tests was performed on preoperatively, postoperative second day and third month. Blood samples were taken for serum NSE, S-100beta proteins at induction preoperatively, intraoperatively (on the tenth minute after pump) and postoperative 48th hour. All patients were operated under CPB.

Results; Both groups had similar demographic properties. There was a significant difference on the II. And IV. Part of the stroop test performed preoperatively and postoperative 2. Day and III. part for the postoperative 3th month ($p < 0, 05$). Control group III. Part of the stroop test preoperative, postoperative 48. Hour and 3rd month

Conclusion ; Preoperative atorvastatin therapy resulted in significant decrease in S-100 β protein preoperatively and after 48 hour. However, 3rd and 4th parts of the stroop test used for neurocognitive functions, showed better results in patients who did not take atorvastatin preoperatively. As alterations in neurocognitive functions are altered by multiple mechanisms, we need larger trials involving more patients and evaluating how long and in which dose atorvastatin proves effective.

Key words; atorvastatin, coronary artery bypass surgery, cognitive functions.

KAYNAKLAR

1. Melrose DG. A history of cardiopulmonary bypass. In: Taylor KM editor. Cardiopulmonary bypass. London: Chapman and Hall Ltd 1986;p.1-7.
2. Gibbon JH JR. Application of a mechanical heart and lung apparatus to cardiac surgery. Minn Med 1954;37:171.
3. Khonsari S, Sintek CF, Cardiac Surgery: Safeguards and pitfalls in Operative Technigue.3th edition. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2003.
4. Hassel II EA, Hill AG. Circuitry and cannulation techniques. In: Gravlee PE, Davis RF, Kurusz M, Utley JR. Cardiopulmonary bypas: principles and technigues. 2nd edition, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2000;p.69-97.
5. Mills NL, Everson CT. Atherosclerosis of the ascending aorta and coronary artery bypas. Pathology, clinical correlates, and operatif management. J Thorac Cardiovasc Surg 1991;102 (4):546-53.
6. N. Trehan, M. Mishra, S. Dhole, A. Mishra, A. Karlekar and V. M. Kohli. Significantly reduced indicende of stroke during coronary artery bypas grafting using transesophageal echocardiography. Eur J Cardiothorac Surg 1997;11(2):234-42.
7. Kouchoukos NT, Blackstone EH, Doty DB, Hanley FL, Karp RB. Cardiac Surgery. 3th edition, Churchill Livingstone, Philadelphia, 2003.
8. Gulbins H, Pritisanac A, Ennker J. Axillary versus femoral cannulation for aortic surgery: enough evidence for a general recommendation? Ann Thorac Surg 2007;83(3):1219-24.
9. Strauch JT, Spielvogel D, Lauten A et al. Axillary artery cannulation:routine use in ascending aorta and aortic arch replacement. Ann Thorac Surg 2004;78(1):103-8.
10. Küçük ŞA, Yurdakök O, Taşdemir O. Asendan ve arcus aort cerrahisinde brakial arter yoluyla perfüzyon. Kalp Damar Cerrahisi Dergisi, Aort Cerrahisi Özel sayısı 2005;1(2):24-8.
11. Kuralay E, Bolcal C, Cingöz F et al. Cardiac reoperation by Carpentier bicaval femoral venous cannula: GATA experience. Ann Thorac Surg 2004;77(3):977-81.

12. Tatar H, Günay C, Tatar T. Torasik ve torakoabdominal aort anevrizmalarının tedavisinde kardiopulmoner bypas ve sirkülatuar arrestin yeri. *Kalp Damar Cerrahisi Dergisi, Aort Cerrahisi Özel sayısı* 2005;1(2):48-60.
13. Ziats NP, Pankowsky DA, Tierney BP, et al. Adsorption of hageman factor (factor XII) and other plasma proteins to biomedical polymers. *J Lab Clin Med* 1990;116:687.
14. Hennein HA, Ebba H, Rodriguez IL, et al. Relationship of the proinflammatory cytokines to myocardial ischemia and dysfunction after uncomplicated coronary revascularization. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;108:626-35.
15. Edmunds LH Jr. Blood surface interactions during cardiopulmonary bypas. *J Card Surg* 1993;8:404-10.
16. Levy M, Hartman AR. Heparin-coated bypas circuits in cardiopulmonary bypas: improved biocompatibility or not? *Int Cardiol J* 1996;53:81-7.
17. Mets B. The pharmacokinetics of anesthetic durgs and adjuvants during cardiopulmonary bypas. *Acta Anaesthesiol Scand* 2000;44:261-73.
18. Gedney JA, Ghosh S. Pharmacokinetics of analgesics, sedatives and anaesthetic agents during cardiopulmonary bypas. *Br J Anaesth* 1995;75:344-51.
19. Teoh KH, Christakis GT, Weisel RD, et al: Accelerated myocardial metabolic recovery with terminal warm blood cardioplejia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1986;91:888.
20. Velez DA, Morris CD, Budde JM, et al: All-blood (miniplejia) versus dilute cardioplejia in experimental surgical revascularizationof evolving infarction. *Circulation* 2001;104:I-296.
21. Martin TD, Craver JM, Gott JP, et al. Prospective, randomized trial of retrograde warm blood cardioplejia: Myocardial benefit and neurolojic threat. *Ann Thorac Surg* Feb1994;57(2):298-302.
22. Naylor CD, Lichtenstein SV, Fremes SE et al. Randomized trial of normothermic versus hypothermic coronary bypas surgery. The warm heart investigators. *Lancet* Mar1994;343(8897):559-63.
23. Muehreke DD, Torchianna DF. Warm heart surgery in patients with cold autoimmune disorders. *Ann Thorac Surg* Feb1993;55(2):532-3.

24. Hearnberger J, Ziomek S, Tobler G et al. Management of cold agglutininemia with warm heart surgical intervention: a case report. *J Thorac Cardiovasc Surg* Oct1993;106(4):756-7.
25. Hayashida N, Ikonomides JS, Weisel RD, et al: The optimal cardioplegic temperature. *Ann Thorac Surg* 1994;58:961.
26. Ye J, Sun J, Shen J et al. Does retrograde warm blood cardioplegia provide equal protection to both ventricles? A magnetic resonance spectroscopy study in pigs. *Circ (Suppl II)* 1997;96(9): II210-5.
27. Cohen G, Borger MA, Weisel RD, et al: Intraoperative myocardial protection: Current trends and future perspectives. *Ann Thorac Surg* 1999;68:1995.
28. Esener Z. *Klinik Anestezi*. Samsun: Logos Yayıncılık, 1991;s.27-8.
29. Dinardo JA. *Kalp Cerrahisinde Anestezi*, Çev.ed.Dönmez A, İstanbul: Güneş Kitapevi, 2002;s.37-8.
30. Zuhdi, N., McMollough, B., Carey, J.and Greer, A. The use of citrated banked blood for open heart surgery. *Anesthesiology* 1960;21:496-501.
31. Malm, J.R., Sullivan, S.F., Patterson, R W. et al. The use of ACD blood titrated with THAM in extracorporeal circulation. *Transactions of the American Society for Art Int Organs* 1963;9:216-9.
32. Hepps, S.A., Roe, B.R., Wright, R.R. and Gardner, R, E. Amelioration of the pulmonary postperfusion syndrome with hemodilution and low molecular weight dextran. *Surgery* 1963;54:32-43.
33. Debois WJ, Lee LY, Krieger KH. Safety of low hematocrits during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 2002;74:296-7.
34. Sade, R, M., Straud, M, R., Crawford, F.A. et al. A prospective randomized study of hydroxyethyl starch, albumin and lactated Ringer's solution as priming fluid for cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovas Surg* 1985;89:713-22.
35. McGrath, L, B., Gonzales-Lavin, and Neary, M.J. Comparison of dextran 40 with albumin and Ringer's lactate components of perfusion prime for cardiopulmonary bypass in patients undergoing myocardial revascularization. *Perfusion* 1989;4:41-9.
36. Amiji, M., Park, H., Park, K.: Study on the prevention of surface-induced platelet activation by albumin coating. *J Biomater Sci Polym Ed* 1992;3(5):375-88.

37. Fisher AR, Jones P, Barlow P, Kennington S, Saville S, Farrimond J, et al. The influence of mannitol on renal function during and after open-heart surgery. *Perfusion* 1998;13(3):181–6.
38. Jonas RA. Optimal hematocrit for adult cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2001;15(5):672.
39. Polanzo DA. Perfusion safety: past, present, and future. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1997;11(3):383–90.
40. Huber S, Rigler B, Machler HE, Metzler H, Smolle-Jüttner FM. Successful treatment of massive arterial air embolism during open heart surgery. *Ann Thorac Surg* 2000;69:931-3.
41. Kurusz M, Wheeldon DR. Risk containment during cardiopulmonary bypass. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 1990;2(4):400–9.
42. Tiryakioğlu O, Ata Y, Yavuz Ş. Kardiyopulmoner bypas sırasında oluşan masif hava embolisi. *Türk Göğüs Kalp Damar Cer Derg* 2007;15:64-5.
43. Wahba A, Philipp A, Behr R, Birnbaum DE. Heparin-coated equipment reduces the risk of oxygenator failure. *Ann Thorac Surg* 1998;65:1310-2.
44. Fisher AR, Baker M, Buffin M, Campbell P, Hansbro S, Kennington S, et al. Normal and abnormal trans-oxygenator pressure gradients during cardiopulmonary bypass. *Perfusion* 2003;18:25-30.
45. Türköz R, Gülcan O, Oğuzkurt L, Çalışkan E, Türköz A. Successful repair of iatrogenic acute aortic dissection with cerebral malperfusion. *Ann Thorac Surg* 2006;81:345-7.
46. Khonsari S. Preparation for cardiopulmonary bypass. In: *Cardiac surgery: Safeguards and pitfalls in operative technique*. Khonsari S, editor. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997;p17-31.
47. Economopoulos GC, Michalis A, Palatianos GM, Sarris GE. Management of catheter-related injuries to the coronary sinus. *Ann Thorac Surg* 2003;76:112-6.
48. Tuman KJ, McCarthy RJ, Najafi H, Ivankovich Ad. Differential effects of advanced age on neurologic and cardiac risk of coronary artery operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992;104:1510.
49. Murkin JM. The role of CPB management in neurobehavioral outcomes after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 1995;59:1308.
50. Scarborough JE, White W, Derilus FE, Mathew JP, Newman MF, Landolfo KP. Neurologic outcomes after coronary artery bypass grafting with or without cardiopulmonary bypass. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2003;15:52-62.
51. Ahlgren E, Aren C. Cerebral complications after coronary bypass and heart valve surgery: risk factors and onset of symptoms. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1998;12:270-3.

52. Rao V, Ivanov J, Weisel RD, Ikonomidis JS, Christakis GT, David TE. Predictors of low cardiac output syndrome after coronary artery bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;112:38-51.
53. Del Balzo UH, Levi R, Polley MJ. Cardiac dysfunction caused by purified human C3a anaphylatoxin. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985;82:886.
54. Anselmi A, Abbate A, Girola F, Nasso G, Biondi-Zoccai GG, Possati G, et al. Myocardial ischemia, stunning, inflammation, and apoptosis during cardiac surgery: a review of evidence. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004;25:304-11.
55. Schmitt JP, Schröder J, Schunkert H, Birnbaum DE, Aebert H. Role of apoptosis in myocardial stunning after open heart surgery. *Ann Thorac Surg* 2002;73:1229-35.
56. te Velthuis H, Jansen PG, Oudemans-van Straaten HM, Sturk A, Eijssman L, Wildevuur CR. Myocardial performance in elderly patients after cardiopulmonary bypass is suppressed by tumor necrosis factor. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;110:1663-9.
57. Kuitunen A, Suojaranta-Ylinen R, Raivio P, Kukkonen S, Lassila R. Heparin-induced thrombocytopenia following cardiac surgery is associated with poor outcome. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2007;21:18-22.
58. Gasparovic H, Plestina S, Sutlic Z, Husedzinovic I, Coric V, Ivancan V, et al. Pulmonary lactate release following cardiopulmonary bypass. *Eu J Cardiothorac Surg* 2007;32:882-7.
59. McGowan jr FX, Ikegami M, Del Nido PJ, et al. Cardiopulmonary bypass significantly reduces surfactant activity in children. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993;106:968-77.
60. Macnaughton PD, Evans TW. The effect of exogenous surfactant therapy on lung function following cardiopulmonary bypass. *Chest* 1994;105:421-5.
61. Weissman C. Pulmonary complications after cardiac surgery. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 2004;8:185-211.
62. Novella S, Martinez AC, Pagan RM, Hernandez M, Garcia-Sacristan A, Gonzalez-Pinto A, et al. Plasma levels and vascular effects of vasopressin in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007;32:69-76.
63. Kennedy DJ, Butterworth JF 4th. Clinical review 57: Endocrine function during and after cardiopulmonary bypass: recent observations. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:997-1002.
64. Dönmez A, Kaya H, Haberal A, Kutsal A, Arslan G. The effect of etomidate induction on plasma cortisol levels in children undergoing cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1998;12:182-5.

65. Rassias AJ. Intraoperative management of hyperglycemia in the cardiac surgical patient. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2006;18:330-8.
66. Salter DR, Dyke CM, Wechsler AS. Triiodothyronine (T3) and cardiovascular therapeutics: a review. *J Card Surg* 1992;7:363–74.
67. Novitzky D, Cooper DK, Barton CI et al. Triiodothyronine as an inotropic agent after open heart surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989;98:972–7.
68. Avidan MS, Meehan N, Ponte J, El-Gamel A, Sherwood RA. Changes in brain natriuretic peptide concentrations following open cardiac surgery with cardioplegic cardiac arrest. *Clin Chim Acta* 2001;303:127-32.
69. Georges A, Forestier F, Valli N, Plogin A, Janvier G, Bordenave L. Changes in type B natriuretic peptide (BNP) concentrations during cardiac valve replacement. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004;25:941-5.
70. Darwille T, Grioir B, Jacobs R: The systemic inflammatory response syndrome (SIRS): Immunology and potential immuno therapy. *Infection* 1993;21:279-90.
71. Day JR, Taylor KM. The systemic inflammatory response syndrome and cardiopulmonary bypas. *Int J Surg* 2005;3:129-40.
72. Lim HK, Anderson J, Leong JY, Pepe S, Salamonsen RF, Rosenfeldt FL. What is the role of leukocyte depletion in cardiac surgery? *Heart Lung Circ* 2007;16:243-53.
73. Tuttle KR, Worrall NK, Dahlstrom LR, Nandagopal R, Kausz AT, Davis CL. Predictors of ARF after cardiac surgical procedures. *Am J Kidney Dis* 2003;41:76-83.
74. Bove T, Calabro MG, Landoni G, Marino G, Crescenzi G, Rosica C, et al. The incidence and risk of acute renal failure after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2004;18:442-5.
75. Durmaz I, Buket S, Atay Y, et al. Cardiac surgery with cardiopulmonary bypass in patients with chronic renal failure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999;118:306–15.
76. Ghosh S, Roberts N, Firmin RK, Jameson J, Spyt TJ. Risk factors for intestinal ischemia in cardiac surgical patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002;21:411-6.
77. Rosen HR, Vlahakes GJ, Rattner DV. Fulminant peptic ulcer disease in cardiac surgical patients: pathogenesis, prevention and management. *Crit Care Med* 1992;20:354–9.
78. Wang MJ, Chao A, Huang CH, Tsai CH, Lin FY, Wang SS, et al. Hyperbilirubinemia after cardiac operation. Incidence, risk factors, and clinical significance. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;108:429-36.
79. Fernandez-del Castillo C, Harringer W, Warshaw AL et al. Risk factors for pancreatic cellular injury after cardiopulmonary bypass. *N Engl J Med* 1991;325-82.
80. Arrowsmith JE, Grocott HP, Reves JG, Newman MF. Central nervous system complications of cardiac surgery. *Br J Anaesth* 2000;84:378-93.

81. Gill R, Murkin JM. Neuropsychologic dysfunction after cardiac surgery: what is the problem ? J Cardiothorac Vas Anesth 1996;19:91-8.
82. Bokesch PM. Brain injury and brain protection. In Estafanous Fg, Barash PG, Reves JG. Cardiac Anesthesia: Principles and Clinical Practice, 2 th edition, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001:465-75.
83. Morse R.M., Litw E.M.: Postoperative delirium a study of etiologic factors. Am J Psychiat 1969;126(3):388-95.
84. Tuman KJ, McCarthy RJ, Najafi H, Ivankovich AD. Differential effects of advanced age on neurologic and cardiac risks of coronary artery operations. J Thorac Cardiovasc Surg 104:1510-17.
85. Clark Re, Brillman J, Davis DA. Microemboli during coronary artery bypass grafting . J Thorac Cardiovasc Surg 1995;109:249.
86. Blauth Cl. Macroemboli and microemboli during cardiopulmonary bypass. Ann Thorac Surg 1995;59:1300.
87. Wareing TH, Davila-Roman VG, Barzilai B. Management of the severely atherosclerotic ascending aorta during cardiac operations: A strategy for detection and treatment. J Thorac Cardiovasc Surg 1992;103:453.
88. Kirklin JW., Barrott-Bayes BG. Cardiac Surgery, Second edition, New York : Churchill Livingstone, 1993.
89. Roach GW, Kanchuger M, Mangano. Adverse cerebral outcome after coronary bypass surgery. Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group and the Ischemia Research and Education Foundation Investigators. N Engl J Med 1996;335:1855-63.
90. Ganon WF, Energy, Balance, Metabolism and Nutrition, Carbohydrate metabolism. Ganon W, ed. In; Review of Medical Physiology New York: Mc Graw Hill, 2001:278–84.
91. Eagle KA, Guyton RA, et al: ACC/AHA 2004 guideline update for coronary artery bypas graft surgery. J Am Coll Cardiol 2004;44:e213.
92. Bigelow WG, Lindsay WK, Greenwood WF: Hypothermia: Its possible role in cardiac surgery-An investigation of factors governing survival in dogs at low body temperatures. Ann Surg 1950;132:849.
93. Christenson J, Badel P, Simonet F et al. Preoperative intraaortic balloon pump enhances cardiac performance and improves the outcome e of CABG. Ann Thorac Surg 1997;64:1237-44.
94. McCullough JN, Zhang N, Reich D, et al. Cerebral metabolic suppression during hypothermic circulatory arrest in humans. Ann Thorac Surg 1999;67:1985–99.
95. Davies LK. Hypothermia: Physiology and cilinical use. In Gravlee GP, Davis RF, Utley JR (ed): Cardiopulmonary Bypass. Baltimore: Williams&Wilins, 1993:140–54.

96. Caputo M, Dihmis WC, Bryan AJ, Suleiman MS, Angelini GD. Warm blood hyperkalaemic reperfusion (hot shot) prevents myocardial substrate derangement in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 1998;13:59–64.
97. Blumenthal R Statins: Effective antiatherosclerotic therapy. *Am Heart J* 139;4:577–83.
98. Andrew P. Lea, Donna McTavish. Atorvastatin: A review of its pharmacology and therapeutic potential in the management of hyperlipidemias. *Drugs* 1997;53(5):828-47.
99. D. Roger Illingworth, Jonathan A, Tobert. A review of clinical trial comparing HMG-CoA reductase inhibitors. *Clinical Therapeutics* 1994;Vol16(3):366-85.
100. Mohammed H. Moghadasian. Clinical pharmacology of 3-Hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors. *Life Sciences* 1999;Vol65(13):1329-37.
101. Parke-Davis. Lipitor (Atorvastatin calcium tablets). Product information 1997;2103-5.
102. Lefer A, Scalia R, Lefer D. Vascular effects of HMG-CoA reductase inhibitors (statins) unrelated to cholesterol lowering: new concepts for cardiovascular disease. *Cardiovasc Res* 2001;49:281–7.
103. Ross R, Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115-26.
104. Ross R, The pathogenesis of atherosclerosis. A perspective for the 1990s, *Nature* 1993;362:801-9.
105. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels: Cholesterol Reduction and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med* 1996;335:1001–9.
106. Packard CJ. Influence of pravastatin and plasma lipids on clinical events in the West of Scotland Coronary prevention Study (WOSCOPS). *Circulation* 1998;97:1440–5.
107. LaRosa JC. Pleiotropic effects of statins and their clinical significance. *Am Heart J* 2001;88:291–3.
108. Vaughan CJ. Prevention of stroke and dementia with statins: effects beyond lipid lowering. *Am J Cardiol* 2003;91(suppl):23B-9B.
109. TakametoM, Liao J. Pleiotropic effects of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors. *Atheroscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:1712–19.
110. Park HJ, Kng D, Irulea-Arispe L, et al. 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors interfere with angiogenesis by inhibiting the geranylgeranylation of RhoA. *Circ Res* 2002;91:143–50.
111. Mary J. Mycek, Richard A. Harvey, Pamela C. Champe. *Lippincott's Illustrated Review: Pharmacology*, 2. ed. 1998;207-15.
112. Joel G. Hardman, Lee E. Limbird, Perry B. Molinof, Raymon W. Ruddon, Alfred Goodman Gilman. *Goodman & Gilman's Pharmacological Basis Of Therapeutics*, 9. ed. 1996;875-97.

113. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA et al. Long-term effects of pravastatin on plasma concentration of C-reactive protein. *Circulation* 1999;100:230–5.
114. Ridker PM, Miles JS, Downs JR et al. Lovastatin 20–40 mg/day lowers high sensitivity C-reactive protein levels in AFCAPS/TexCAPS. *Circulation* 2000;102(Sup):11833.
115. Nissen SE et REVERSAL investigators. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2004;291(9):1071–80.
116. Aviram M, Dankner G, Hochgraf E, Brook JG. Lovastatin inhibits low-density lipoprotein oxidation and alters its fluidity and uptake by macrophages: in vitro and in vivo studies. *Metabolism* 1992;41:229–35.
117. Wagner AH, Kohler T, Ruckschloss U, Just I, Hecker M. Improvement of nitric oxide-dependent vasodilation by HMG-coA reductase inhibitors through attenuation of endothelial superoxide anion formation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:61–69.
118. Ando H, Takamura T, Ota T, Nagai Y, Kobayashi K. Cerivastatin improves survival of mice with lipopolysaccharide sepsis. *J Pharmacol Exp Ther* 2000;294:1043–6.
119. Toschi V, Gallo R, Lettino M, Fallon JT, Gertz SD, Fernandez-Ortiz A, et al. Tissue factor modulates the thrombogenicity of human atherosclerotic plaques. *Circulation* 1997;95:594–9.
120. Zwaka TP, Hombach V, Torzefski J. CRP-Mediated low density protein uptake by macrophages: Implications for atherosclerosis. *Circulation* 2001;103:1194–7.
121. Behrman RE. Nelson textbook of Pediatrics. W.B.Saunders Company; 1992:557–9.
122. Brown BG, Zhao XQ, Sacco DE, Albert JJ. Lipid lowering and plaque regression. New insights into prevention of plaque disruption and clinical events in coronary diseases. *Circulation* 1993;87:1781–91.
123. James R. Sowers. Effects of Statins on the Vasculature: Implications for aggressive lipid management in the cardiovascular metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 2003;91(sup):14B–22B.
124. Leung WH, Lau CP, Wong CK. Beneficial effect of cholesterol-lowering therapy on coronary endothelium-dependent relaxation in hypercholesterolemia patients, *Lancet* 1993;341:1496–500.
125. Zeiher AM, Schachinger V, Hohnloser SH, Saubier B, Just H. Coronary atherosclerotic wall thickening and vascular reactivity in humans. Elevated HDL ameliorates abnormal vasoconstriction in early atherosclerosis, *Circulation* 1994;89:2525–32.
126. Rosenson RS, Tangney CC. Antiatherothrombotic properties of statins: implications for cardiovascular event reduction. *JAMA* 1998;279:1643–50.

127. Colli S, Eligini S, Lalli M, Camera M, Paoletti R, Tremoli E. Vastatins inhibit tissue factor in cultured human macrophages. A novel mechanism of protection against atherothrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:265–72.
128. Mayer J, Eller T, Brauer P, Solleder EM, Schafer RM, Keller F, et al. Effects of long-term treatment with lovastatin on the clotting system and blood platelets. *Ann Hematol* 1992;64:196–201.
129. McFarlane SI, Muniyappa R, Francisco R, Sowers JR. Clinical review 145: pleiotropic effects of statins: lipid reduction and beyond. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1451–8.
130. Beigel Y, Fuchs J, Snir M, Green P, Lurie Y, Djaldetti M. Lovastatin therapy in hypercholesterolemia: effect on fibrinogen, hemorrheologic parameters, platelet activity, and red blood cell morphology. *J Clin Pharmacol* 1991;31:512–7.
131. Standley PR, Ali S, Bapna C, Sowers JR. Increased platelet cytosolic calcium responses to low density lipoprotein in type II diabetes with and without hypertension. *Am J Hypertens* 1993;6:938–43.
132. Davies MJ, Richardson PD, Woolf N, Katz DR, Mann J. Risk of thrombosis in human atherosclerotic plaques; role of extracellular lipid, macrophage and smooth muscle content. *Br Heart J* 1993;69:377–81.
133. Libby P. Molecular basis of acute coronary syndromes. *Circulation* 1995;92:2844–50.
134. Corsini A, Pazzucconi F, Pfister P, Paoletti R, Sirtori CR. Inhibition of proliferation of arterial smooth muscle cells by fluvastatin. *Lancet* 1996;348:1584.
135. Corsini A, Raiteri M, Soma MR, Bernini F, Fuinagalli R, Paoletti R. Pathogenesis of atherosclerosis and the role of HMG CoA reductase inhibitors. *Am J Cardiol* 1995;76:21A–8A.
136. Oi S, Haneda T, Osaki J et al. Lovastatin prevents angiotensin-II induced cardiac hypertrophy in cultured neonatal rat heart cells. *Eur J Pharmacol* 1999;376:139–48.
137. Dechend R, Fiebeler A, Park JK et al. Amelioration of angiotensin-II induced cardiac injury by a 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor. *Circulation* 2001;104:576–81.
138. Braun-Dullaeus RC, Mann MJ, Dzau VJ. Cell cycle progression: new therapeutic target for vascular proliferative disease. *Circulation* 1998;98:82–9.
139. Yancopoulos GD, Davis S, Gale NW et al. Vascular-specific growth factors and blood vessel formation. *Nature* 2000;407:242–8.
140. Semenza GL. Regulation of hypoxia-induced angiogenesis: a chaperone escorts VEGF to the dance. *J Clin Invest* 2001;108:39–40.
141. Gaw A, Packard CJ, Murray EF et al. Effects of simvastatin on apoB metabolism and LDL subfraction distribution. *Arterioscler Thromb* 1993;13:170–89.

142. Cutts JL, Scallen TJ, Watson J, Bankhurst AD. The role of mevalonic acid in regulation of natural killer cell cytotoxicity, *J Cell Physiol* 1989;139:550-7.
143. Cutts JL, Bankhurst AD, Suppression of lymphoid cell function in vitro by inhibition of HMG CoA reductase by lovastatin, *Int J Immunopharmacol* 1989;11:863-9.
144. Güler T. Kardiak cerrahi sonrası santral sinir sistemi komplikasyonları. *GKD Anest yoğ.bak.dern.dergisi* 2000(7.ek);120-46.
145. Geoffrey Zubay (Ed). *Biochemistry, USA, third Edition* pp.1975;323-45.
146. Cicero T J, Cowan W M, Moore B W. et al. The cellular localization of the two brain specific proteins, S-100 and 14-3-2. *Brain Res*, 1970;18:25-34.
147. Donald S, Marangos P J, Athanasios P Z, Brightman M, Goodwin F K. Brain enolases as specific markers of neuronal and glial cells. *Science*, 1978;199:313-4.
148. Murty Ven M R, Viallard J L, Dastugue B. Rapid electrophoretic determination of NSE isoenzymes. *Clin Chem*, 1986;32:593-6.
149. Kasier E, Pregant P, Kumits R and et al. Clinical biochemistry of neuron specific enolase. *Clin Chim Acta*, 1989;183:13-31.
150. Marangos PJ, Schmechel D E. The neurobiology of the brain enolase in: *neurochemistry and neuropharmacology. Ann Rev Neurosci*, 1980;4:211-47.
151. Cunningham RT, Morrow JI, Johnston CF, Buchanan KD. Neuron-specific enolase concentrations in patients with neurological disorders. *Clin Chim Acta* 1994;230:117-24.
152. Nara T, Nozaki H, Nakae Y, Arai, T, Ohashi T. Neuronspecific enolase in comatose children. *AJDJ* 1988;142:173-4.
153. Steinberg R, Gueniau C, Scarna H, Keller A, Worcel M, Pujol JF. Experimental brain ischemia: Neuron-specific enolase level in cerebrospinal fluid as an index of neuronal damage. *J Neurochem* 1984;43:19-24.
154. Hardemark HG, Ericsson N, Kotwica Z. S-100 and neuron specific enolase in CSF after experimental traumatic or focal ischemic brain damage. *J Neurosurg* 1989;71:727-31.
155. Hatfield RH, Mckernan RM. CSF neuron specific enolase as a quantitative marker of neuronal damage in rat stroke model. *Brain Res* 1992;577:249-52.
156. Hassan M H, Touitou Y, Foubert L, Young W F, Brucker E. Serum neuron-specific enolase in patient with pituitary adenomas. *Clin Chem* 1997;43:540-1.
157. Rothermundt M, Peters M, Preehn JH, Arolt O, S100B in Brain Damage and neurodegeneration *Microsc Res. Tech* 2003;60(6):614-32.
158. Rosaria Donato. Intracellular and Extracellular Roles of S100 proteins *Microscopy Research and Technique* 2003;60:540-51.

159. Heinzmann WC, Fritt G, Schoter WB S100 Proteins: Structure, Functions and Pathology. *Frontiers in bioscience Zurich* 2002;7:1356-68.
160. Beat W S, Fritschy J M, Murmann P, Troxler H. Brain S-100 A5 Is a novel Ca, Zn, Cu ion-bonding protein of the EF-Hand superfamily. *J Bio Chem.* 2000;275:30623-30.
161. Groves P, Finn B E, Kuznicki J E, Forsen S. A model for target protein binding to calcium-activated S100 dimers. *FEBS Lett.* 1998;421:175-9.
162. Ciccarelli R, Di Torio P, Bruna U, Battaglia G, D'Alimonte I, D'Onafrio M, et al. Activation of A₁Adenosine or mGlu3 metabotropic glutamate receptors enhances the release of Nerve Growth Factor and S100B protein from cultured astrocytes *Glia* .1999;27:275-81.
163. Pinto SS, Gottfried C, Mendez A, Goncalves D, Karl J. Goncalves CA. Wofchuk S, et al. Immuno content and secretion of S100B in astrocyte cultures from different brain regions in relation to morphology *FEBS Lett* 2000;486:203-7.
164. Shabaan A M, Harmer M, Vaughan R. Serum S100 protein as a marker of cerebral damage during cardiac surgery. *Br J Anaesth*, 2000;85:287-98.
165. Jönsson H, Per J, Christer A, Westaby S. Significance of serum S-100 release after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg*, 1998;65:1645-50.
166. Manfred H, Ebert A D, Galzky I, Wunderlich M T, Kunz W S, Huth C. Neurobehavioral outcome prediction after cardiac surgery. *Stroke*, 2000;31:645-50.
167. Büttner T, Weyers S, Postert T. S-100 Protein: Serum marker of focal brain damage after ischemic territorial MCA infarction. *Stroke*, 1997;28:1961-5.
168. Tor Ingebrigtsen; Bertil R (Case report). Serial S-100 protein serum measurements related to early magnetic resonance imaging after minor head injury. *J Neurosurg*, 1996;85:945-8.
169. Böttiger B W, Möbes S, Glätzer R, Beuer H, Gries A, Bartsch P, et al. Astroglial Protein S-100 Is an Early and Sensitive Marker of Hypoxic Brain Damage and Outcome After Cardiac Arrest in humans. *Circulation*, 2001;103:2694-98.
170. Rosen H, Rosengren J, Herlitz J, Blomstrand C. Increased serum levels of the S100 protein are associated with hypoxic brain damage after cardiac arrest. *Stroke*, 1998;29:473.
171. Oystein Nygaard, Langbakk B, Romner B. Age and Sex-Related Changes of S-100 Protein Concentrations Cerebrospinal Fluid and Serum in Patients with No Previous History of Neurological Disorder. *Clin Chem*, 1997;43:541-3.

172. Folstein MF, Folstein S, McHugh PR. 'Mini Mental State' A Practical method for grading the cognitive state of patient for the clinician. *J of Psychiatric Research*. 1975;12:189-98.
173. Molloy DW, Standish TIM. A guide to the standardized mini mental state examination. *International Psychogeriatrics* 1997;Vol 9:Suppl(1):87-94.
174. Ertan T, Eker E, Güngen C, Engin F, Yaşar R, Kılıç G, et al. The Standardized Mini Mental State Examination for illiterate Turkish elderly population. 2th International Symposium on Neurophysiological and Neuropsychological Assessment of Mental and Behavioral Disorders, Kirazlıyayla, Bursa, 1999;28-30.
175. Stedman's medical dictionary. In: Spraycar M (ed). 26th ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1995:869.
176. Newman mF, Crockott H, Mathew J, White W. Report of substudy assessing the impact of neurocognitive function on quality of life 5 years after cardiac surgery. *Stroke*, 2001;32(12):2874-81.
177. Eagle KA, Guyton RA, Davidoff R et al. ACC/AHA Guidelines for Coronary Artery bypass Surgery: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Assosiation Task Force on Practise Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:1262-347.
178. Eagle KA, Guyton RA, Davidoff R, et al. ACC/AHA guidelines for coronary artery bypass graft surgery: executive summary and recommendations: A report of the American College of Cardiology/American Heart Assosiation Task Force on Practise Guidelines (Committee to revise the 1991 guidelines for coronary artery bypass graft surgery). *Circulation*. 1999;100:1464-80.
179. Murkin JM. Etiology and incidence of brain dysfunction after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 1999;3(4 suppl 1):12-17;discussion 36-37.
180. Johnsson P, Lundquist C, Lindgren A, Ferencz I, Alling C, Stahl E. Cerebral complications after cardiac surgery assessed by S-100 and NSE levels in blood. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1995;9:694-9.
181. Gao F, D. N. F. Harris and S. Sapsed-Byrne. Time course of neurone-specific enolase and S-100 protein release during and after coronary artery bypass grafting. *Br J Anaesth* 1999;82(2):266-7.
182. Xiaoguang C., Manxu Z., Paul F.W. The recovery of cognitive function after general anesthesia in elderly patients: A comparison of desflurane and sevoflurane. *Anesthe Analg* 2001;93:pp1489-94.
183. Fun-Sun F., Chia-Chia A., Chee-Yueh A. Cerebral oxygen desaturation is associated with early postoperative neuropsychological dysfunction in patients undergoing cardiac surgery. *Ann Thorac. Surg*. August 2004;Pages 513-8.

184. Burker EJ., Blumenthal JA., Feldman M. The Mini Mental State examination as a predictor of neuropsychological functioning after cardiac surgery. *Int J Psychiatry Med* 1995;25:pp.263-76.
185. Vingerhoets G., Van Nooten G., Vermassen F. Short-term and longterm neuropsychological consequences of cardiac surgery with extracorporeal circulation. *Eur J. Cardiothorac. Surg.* 1997;11:pp424-31.
186. Endres M, Laufs V, Huang Z, Nakamura T, Huang P, Moskowitz MA, et al. Stroke protection by 3-hydroxy-3-methylglutaryl (HMG)-CoA reductase inhibitors mediated by endothelial nitric oxide synthase. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1998;95:8880-5.
187. Florens E, Salvi S, Peynet J et al. Can statins reduce the inflammatory response to cardiopulmonary bypass? A clinical study. *J Card Surg* 2001;16:232–9.
188. Feron O, Dessy C, Desager JP, Belligard JI. HMG-CoA reductase inhibition promotes endothelial nitric oxide synthase activation through a decrease in caveolin abundance. *Circulation.* 2000;103:113-8.
189. Francis R. Heller, Olivier Descamps, Jean-Claude Hondekjijn. LDL oxidation: Therapeutic perspectives. *Atherosclerosis* 1998;137(suppl):25-21.
190. Paul Holvet, Desire Collen. Oxidation of low density lipoproteins in the pathogenesis of atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1998;137(suppl):33-38.
191. Wing-Hung Leung, Chu-Pak Lau, Cheuk-Kit Woung. Beneficial effects of cholesterol-lowering therapy on coronary endothelium dependent relaxation in hypercholesterolemic patients. *Lancet* 1993;341(June 12):1496-500.
192. Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, Libby P, Raichlen JS, Ballantyne CM, et al. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA* 2006;295:1556–65.
193. Plehn JF, Davis BR, Sacks FM, Rouleau JL, Pfeffer MA, Bernstein V, et al. Reduction of stroke incidence after myocardial infarction with pravastatin: the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) study. The Care Investigators. *Circulation* 1999;99:216–23.
194. Ege E, Dereli Y, Kurban S, Sarigül A. Atorvastatin pretreatment diminishes the levels of myocardial ischemia markers early after CABG operation: an observational study. *J Cardiothorac Surg.* 2010 Aug 13;5:60.
195. Eagle KA, Guyton RA, Davidoff R, Edwards FH, Ewy GA, Gardner TJ, et al. American College of Cardiology; American Heart Association. ACC/AHA 2004 guideline update for coronary artery bypass graft surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1999 Guidelines for Coronary Artery Bypass Graft Surgery). *Circulation* 2004;110:340–437.

196. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 2001;285:2486–97.
197. Datani MI, Elnicki M, Jain AC et al. Effect of preoperative statin therapy and cardiac outcome after coronary artery bypass grafting. Am J Cardiol 2000;86:1128–30.

7. TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca yetişmemde ve meslek sahibi olmamda büyük emekleri geçen sayın Prof. Dr. Hasan SOLAK, Prof. Dr. Tahir YÜKSEK, Prof. Dr. Cevat ÖZPINAR, Prof. Dr. Mehmet YENİTERZİ, Prof. Dr. Ali SARIGÜL, Prof. Dr. Kadir DURGUT, Prof. Dr. Erdal EGE, Prof. Dr. Niyazi GÖRMÜŞ, Doç. Dr. Ahmet ÖZKARA ve Doç. Dr. Cüneyt NARİN'e, asistanlığım sırasında bilgi ve birikimlerini aktararak cerrahi gelişimimde katkı sağlayan kıdemlilerime, tez bulma çalışmalarında katkısından dolayı Op. Dr. Yüksel DERELİ'ye bir ekip ruhu içerisinde özveri ile beraber çalıştığımız asistan arkadaşlarıma ve diğer tüm klinik çalışanlarına teşekkür ederim.

Tezimin gerçekleşmesi sırasında yardımlarından dolayı tez danışmanım Prof. Dr. Kadir DURGUT'a, Nörolojik değerlendirmeler için Nöroloji AD öğretim üyesi Doç. Dr. Figen GÜNEY'e, biyokimyasal değerlendirmeler için Dr. Erkan TAŞYÜREK'e, istatistik aşamasındaki katkılarından dolayı Prof. Dr. Said BODUR'a, kan örneklerinin alınması ve toplanmasındaki katkılarından dolayı ameliyathane, yoğun bakım ve servis hemşirelerine, perfüzyonistlere, personellere, sekreterlere, sağlık memuru ve hastaların nörolojik muayenesinin yapılması için hastalara eşlik eden tüm hasta bakıcı ve temizlik personellerine sonsuz teşekkür ederim. Hayata atılma dönemlerimde büyük özverilerle desteklerini esirgemeyen isimsiz kahramanlara da çok teşekkür ederim. Çalışmaya katılan hastalarıma da anlayış ve sabırlarından dolayı teşekkürü bir borç bilirim. Ayrıca yaşantımın belirli dönemlerinde sabrı öğrenmemde emeği geçenleri de hatırlamadan geçemeyeceğim.

Hayatımın her aşamasında çok büyük emekleri olan, iyi insan olmam için maddi-manevi desteklerini esirgemeyen canım anne ve babama, kardeşlerime, benimle birlikte asistanlığın zorluklarına katlanmak zorunda kalan, hayat arkadaşım, değerli eşim Ayşe Ayda DEMİRTAŞ'a sonsuz teşekkürler ederim...

Dr. Mücahit DEMİRTAŞ

EKLER

I- STANDARDİZE MİNİ-MENTAL TEST (SMMT)

(Lütfen uygulama kılavuzuna göre kullanınız)

Adı-Soyadı:

Tarih :

Yaş:

Eğitim (yıl) :

Meslek:

Aktif el :

Toplam Puan:

Oryantasyon (Toplam puan 10)

Hangi yıl içindeyiz ----- ()

Hangi mevsimdeyiz----- ()

Hangi aydayız----- ()

Bu gün ayın kaçı ----- ()

Hangi gündeyiz----- ()

Hangi ülkede yaşıyoruz----- ()

Şu an hangi şehirde bulunmaktasınız----- ()

Şu an bulunduğunuz semt neresidir----- ()

Şu an bulunduğunuz bina neresidir----- ()

Şu an bu binada kaçınıcı kattasınız----- ()

(Her bir madde için 1 puan verilir)

Kayıt Hafızası (Toplam puan 3)

Size birazdan söyleyeceğim üç ismi dikkatlice dinleyip ben bitirdikten sonra tekrarlayın (masa, bayrak, elbise). (20 sn süre tanınır, her doğru isim için 1 puan verilir)----- ()

Dikkat ve Hesap Yapma (Toplam puan 5)

100'den geriye doğru 7 çıkartarak gidin.Dur deyinceye kadar devam edin. (Her doğru işlem için 1 puan verilir) (100,93,86,79,72.65,...)

----- ()

Hatırlama (Toplam puan 3)

Yukarıda tekrar ettiğiniz kelimeleri hatırlıyor musunuz' Hatırladıklarınızı söyleyin
(masa, bayrak, elbise) (Her doğru isim için 1 puan verilir)

----- ()

Lisan (Toplam puan 9)

a) Bu gördüğünüz nesnelerin isimleri nedir? (saat, kalem) (20 sn süre tanınır her
doğru isim için 1 puan verilir) (Toplam puan 2)

----- ()

b) Şimdi size söyleyeceğim cümleyi dikkatle dinleyin ve hen hitirdikten sonra tekrar
edin. "Eğer ve fakat istemiyorum" (10 sn süre tanınır, doğru ve tam cümle için
puan verilir)

----- ()

c) Şimdi sizden bir şey yapmanızı isteyeceğim, beni dikkatle dinleyin ve
söylediğimi yapın. "Masada duran kağıdı sağ/sol elinizle alın, iki elinizle ikiye
katlayın ve yere bırakın lütfen" (30 sn süre tanınır, her doğru işlem için 1 puan
verilir, toplam puan 3) ()

d) Şimdi size bir cümle vereceğim- Okuyun ve yazıda söylenen şeyi yapın (Doğru
işlem için 1 puan verilir). ()

e) Şimdi vereceğim kağıda aklınıza gelen anlamlı bir cümleyi yazın (30 sn süre
tanınır, anlamlı bir cümle için 1 puan verilir) ()

f) Size göstereceğim şeklin aynısını çizin,- (1 dk. süre tanınır, kenar sayısı tam
şekil için 1 puan verilir)

Lütfen aşağıdaki cümle ve şekli gösteriniz.

GÖZLERİNİZİ KAPATIN

NOTLAR: - - - -

TOPLAM PUAN:-----

II- EĞİTİMSİZLER İÇİN STANDARDİZE MİNİ-MENTAL TEST (SMMT-E)

(Lütfen uygulama kılavuzuna göre kullanınız)

Adı-Soyadı:

Tarih :

Yaş:

Eğitim (yıl) :

Meslek:

Aktif el :

Toplam Puan:

Oryantasyon (Toplam puan 10)

Hangi yıl içindeyiz ----- ()

Hangi mevsimdeyiz----- ()

Hangi aydayız----- ()

Bu gün ayın kaçı ----- ()

Hangi gündeyiz----- ()

Hangi ülkede yaşıyoruz----- ()

Şu an hangi şehirde bulunmaktasınız----- ()

Şu an bulunduğunuz semt neresidir----- ()

Şu an bulunduğunuz bina neresidir----- ()

Şu an bu binada kaçınıcı kattasınız----- ()

(Her bir madde için 1 puan verilir)

Kayıt Hafızası (Toplam puan 3)

Size birazdan söyleyeceğim üç ismi dikkatlice dinleyip ben bitirdikten sonra tekrarlayın (masa, bayrak, elbise). (20 sn süre tanınır, her doğru isim için 1 puan verilir)----- ()

Dikkat ve Hesap Yapma (Toplam puan 5)

Haftanın günlerini geriye doğru sayar mısınız? Örneğin PAZAR'dan önce CUMARTESİ gelir, ondan önce ne gelir? Devam edin. (Deneğin toplam 5 günü doğru sayması gerekir, her doğru gün için 1 puan verilir) ----- ()

Hatırlama (Toplam puan 3)

Yukarıda tekrar ettiğiniz kelimeleri hatırlıyor musunuz? Hatırladıklarınızı söyleyin (masa, bayrak, elbise) (Her doğru isim için 1 puan verilir)

----- ()

Lisan (Toplam puan 9)

a) Bu gördüğünüz nesnelerin isimleri nedir? (saat, kalem) (20 sn süre tanınır her doğru isim için 1 puan verilir) (Toplam puan 2)

----- ()

b) Şimdi size söyleyeceğim cümleyi dikkatle dinleyin ve ben bitirdikten sonra tekrar edin. "Eğer ve fakat istemiyorum" (10 sn süre tanınır, doğru ve tam cümle için puan verilir)

----- ()

c) Şimdi sizden bir şey yapmanızı isteyeceğim, beni dikkatle dinleyin ve söylediğimi yapın. "Masada duran kağıdı sağ/sol elinizle alın, iki elinizle ikiye katlayın ve yere bırakın lütfen" (30 sn süre tanınır, her doğru işlem için 1 puan verilir, toplam puan 3) ----- ()

d) Şimdi yüzüme bakın ve yaptığının aynısını yapın (Gözlerinizi kapatın) (Doğru işlem için 1 puan verilir)----- ()

e) Şimdi evinizle ilgili bir şey söyleyin (30 sn süre tanınır, anlamlı bir cümle için 1 puan verilir)----- ()

f) Size göstereceğim şeklin aynısını çizin,- (1 dk. süre tanınır, kenar sayısı tam şekil için 1 puan verilir)

Lütfen aşağıdaki şekli gösteriniz.

NOTLAR:-----

TOPLAM PUAN:-----

Konya - 2011

