

## Kalp cerrahisinden sonra nörokognitif fonksiyon bozukluğu ve biyokimyasal belirteçler

*Neurocognitive dysfunction after cardiac surgery and biochemical markers*

Selen Öztürk,<sup>1</sup> İbrahim Öztürk<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği, Ankara, Türkiye

<sup>2</sup>Beyazıt Devlet Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Ankara, Türkiye

Ameliyat sonrası kognitif fonksiyon bozukluğu, kalp ameliyatından sonra sık görülen bir nörolojik komplikasyondur. En sık görülen nörolojik komplikasyon olmasına karşın, patofizyolojisi halen tam olarak anlaşılamamıştır. Tanıda standartlaşmış klinik değerlendirme testlerinin olmaması ve uygulanan testlerin zaman alıcı olması, genellikle bu sorunun göz ardı edilmesine yol açmaktadır. Ayrıca tedavi maliyetinin de artışına neden olmaktadır. Bu nedenle, kognitif fonksiyon bozukluğunun kan örneklerinin analizi ile belirlenmesi, zaman kaybını azaltabilecektir. Bu makalede, S100β ve nöron spesifik enolaz başta olmak üzere, ameliyat sonrası kognitif fonksiyon bozukluğunun belirlenmesinde kullanılan biyobelirteçler incelendi.

**Anahtar sözcükler:** Kalp cerrahisi; nöron spesifik enolaz; ameliyat sonrası kognitif fonksiyon bozukluğu; S100β.

Kalp cerrahisinden sonra vücudumuzdaki birçok organda farklı düzeylerde işlev kaybı meydana gelmektedir. Etkilenen bu organlardan -özellikle tüm vücudun aktivitesini denetleyen- beyindeki, tespit edilmesi dahi zor en küçük bir nörolojik hasar bile fiziksel ve sosyal işlevlerde kabul edilemez derecede azalmaya yol açmaktadır.

Rejyonel hipoperfüzyon, ödem, mikroemboliler, sitokinler, kalsiyum ve kan glikoz düzeyindeki değişiklikler tespiti zor olandan belirgin olana kadar değişen kognitif işlev bozukluğu ile sonuçlanabilir.<sup>[1]</sup> Yaklaşık 0.5 cm'den daha büyük lezyonlar katastrofik inmeye neden olmaktadır. Bu nedenle, kalp cerrahisinde hasara duyarlı olan kalp kadar, beynin korunması da önemlidir.

The postoperative cognitive dysfunction is typically neurologic complication after cardiac surgery. Although it is the most frequent neurologic complication, its pathophysiology is still poorly understood. The lack of standardized clinical evaluation tests in diagnosis and the fact that the applied tests are time-consuming usually makes it overlooked. It also increases treatment expenditures. Therefore, the determination of the cognitive dysfunction with the analysis of the blood samples may reduce the waste of time. In this article, we examine biomarkers, notably S100β and neuron-specific enolase, which are used for the determination of the postoperative cognitive dysfunction.

**Key words:** Cardiac surgery; neuron-specific enolase; postoperative cognitive dysfunction; S100β.

Bu derleme ile kalp cerrahisinden sonra ameliyat sonrası kognitif fonksiyon bozukluğunu saptamada kullanılan, özellikle S100β ve nöron spesifik enolaz (NSE) olmak üzere, biyobelirteçleri incelemeyi amaçladık.

### NÖROKOGNİTİF FONKSİYON BOZUKLUĞU

Kognitif işlev, bireysel bilgi edinmeyi, sorunları çözmeyi ve geleceği planlamayı sağlayan bellek ve algının mental sürecidir.<sup>[2]</sup> Kognitif fonksiyon bozukluğu ise bu süreçlerde azalma olarak adlandırılır.<sup>[2]</sup>

Ameliyat sonrası kognitif fonksiyon bozukluğu, deliryum gibi diğer ameliyat sonrası nörolojik sorunlara



Available online at  
www.tgkdc.dergisi.org  
doi: 10.5606/tgkdc.dergisi.2013.7615  
QR (Quick Response) Code

Geliş tarihi: 26 Ağustos 2012 Kabul tarihi: 21 Ekim 2012

Yazışma adresi: Dr. Selen Öztürk, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği, 06110 Dışkapı, Ankara, Türkiye.

Tel: 312 - 596 20 00 e-posta: drselen1980@gmail.com

**Tablo 1. Kardiyak cerrahi sonrası nörolojik komplikasyonlar**

	%
Ölümcül beyin hasarı	0.3
Deprese bilinç düzeyi	3
Davranış değişikliği	1
Ameliyat sonrası kognitif fonksiyon bozukluğu	30-79
Nöbet	0.3
Görme alanı defekti	25
Paralizi	2-5
Primitif refleks	39
Spinal kord hasarı	0.01
Periferik sinir hasarı	6-7

nispeten, tanımlanması zor olan klinik durumdur. Kesin bir tanım olmamasına karşın, kısaca cerrahiyle ilişkili bilişsel işlevlerde oluşan geçici bozulma şeklinde tanımlanır.<sup>[3]</sup>

Kardiyopulmoner baypas (KPB) santral ve periferik sinir sisteminde hasar oluşturarak kişilik değişikliğinden 'serebral katastrofi'ye kadar, Tablo 1'de özetlenen çeşitli sonuçlara neden olmaktadır.<sup>[4]</sup> Ameliyat sonrası gelişen komplikasyonlar arasında en sık gözlenen kognitif fonksiyon bozukluğudur. Fakat sıklığı, kesin bir tanımının olmaması ve araştırmaların heterojen olması nedeniyle (prospektif ya da retrospektif araştırmalar, eş zamanlı hastalıklar ya da nörolojik hasarlar), %30 ile %79 gibi geniş bir aralıkta bildirilmiştir. Ameliyat sonrası kognitif fonksiyon bozukluğu, tedavi maliyetlerini artıran önemli bir sorundur.<sup>[5]</sup>

## NÖROKOGNİTİF FONKSİYON BOZUKLUĞUNUN BELİRLENMESİ

Ameliyat sonrası kognitif fonksiyon bozukluğu tanısı, temel değer olarak alınacak ve ameliyat öncesi

**Tablo 2. Biyobelirteçler**

S100β
Nöron spesifik enolaz
Tau proteini
Metalloproteinaz
Ubikuitin C terminal hidroksilaz-L1
İnterlökin-18
Kreatin kinaz BB (beyin tipi) izoenzimi
Glial fibriler asidik protein
Yağ asidi bağlayan protein
N-metil-D-aspartat reseptör antikorları
Nitrik oksit ürünleri
Aktivin A
Parvalbumin
Trombomodülin

dönemde yapılan, nörofizyolojik testlere gereksinim duymaktadır.<sup>[3]</sup> Bu testlerin belirli ameliyat sonrası dönemlerde tekrarlanıp ameliyat öncesi değerler ile karşılaştırıldığında, skorlardaki azalmalar ameliyat sonrası fonksiyon bozukluğunu işaret etmektedir. Testlerin ameliyat sonrası dönemde uygulama zamanları dört gün ile sekiz yıl arasında değişmektedir.<sup>[6]</sup> Ameliyat sonrası kognitif fonksiyon bozukluğu için 'altın standart' olarak tanımlanabilecek bir test henüz geliştirilememiştir.<sup>[4]</sup> Mevcut testler için, hangi test ya da test gruplarının kullanılacağına ya da en doğru uygulama zamanına dair bir uzlaşma bulunmamaktadır.<sup>[7]</sup>

Ameliyat sonrası kognitif fonksiyon bozukluğu sıklığını tespit etmeye yönelik araştırmalarda, farklı nörofizyolojik defisit ölçümü bulunmaktadır: en az bir testte 1 standart sapma (SS), en az iki testte 1 SS ya da en az üç testte 1 SS azalma, en az iki testte %20, en az bir testte %25 ya da en az iki testte %25 azalma, en az iki testte 2'den büyük Z-skoru.<sup>[6]</sup> En yaygın kullanılan ölçü, iki ya da daha fazla testte (ya da testlerin %20'sinde) bir standart sapma azalmadır.<sup>[8]</sup>

Ameliyat sonrası nörolojik sonuçları belirlemek için birçok klinik test ve biyobelirteçler kullanılmaktadır (Tablo 2). Bunların dışında kalan ve görüntüleme yöntemlerini içeren teknikler de uygulanmaktadır (Tablo 3). Ramlawi ve ark.<sup>[9]</sup> ameliyat sonrası kognitif fonksiyon bozukluğu için kullanılan testlerin genellikle klinik amaçlı değil, araştırma amaçlı olarak uygulandığını, ayrıca uzun sürdüğünü ve pratik olmadığını belirtmişlerdir. Yazarlar diğer taraftan beyin dışındaki organlara ait belirteçlerin güvenilir olmadığını, bunun nedeninin ameliyat sonrası kognitif fonksiyon bozukluğu patofizyolojisinin kesin olarak bilinmemesinin olduğunu savunmuşlardır.

Klinikte nörolojik muayene ve nörofizyolojik testlerden mini mental durum testi (MMDT) uygulama kolaylığı açısından sıklıkla tercih edilmektedir. Ancak Hanning'e göre<sup>[2]</sup> esasen demanslı hastaları tarama aracı olarak geliştirilen MMDT'nin bu alanda kullanılması

**Tablo 3. Diğer teknikler**

Ultrason
Transkraniyal Doppler
Epiaortik ultrason
Transözofageal ultrason
Nörolojik görüntüleme
Bilgisayarlı tomografi
Manyetik rezonans görüntüleme
Pozitron emisyon tomografisi
Elektrofizyoloji
Elektroensefalografi
Somatosensöriyal uyarılmış potansiyeller

yanlıştır. Çünkü tavan etkisi nedeni ile minör kognitif fonksiyon bozukluğu belirlenmemektedir. Aynı zamanda paralel versiyonları olmayan testte aynı sorular tekrarlanmaktadır. Diğer yandan MMDT'nin çalışmalarda en uygun kullanımı, mevcut kognitif fonksiyon bozukluğu bulunan bireylerin dışlanması için kriter olarak seçilmesidir.<sup>[12]</sup>

Klinik testlere ilave olarak, biyokimyasal analizler, ameliyat sonrası kognitif fonksiyon bozukluğu varlığını tespit etmede sıklıkla kullanılmaktadır. Bu amaçla birçok biyobelirteç araştırılmaktadır ve kalp cerrahisinde ameliyat sonrası kognitif fonksiyon bozukluğu için en sık analiz edilen biyobelirteç, serum S100β ve NSE'dir. Son zamanlarda tau proteini, metaloproteinazlar ve ubikuitin C terminal hidroksilaz-L1 de önem kazanmıştır.<sup>[10]</sup>

### **KALP CERRAHİSİ İŞLEMLERİNİN AMELİYAT SONRASI KOGNİTİF FONKSİYON BOZUKLUĞUNA ETKİSİ**

Martin ve ark.<sup>[5]</sup> kalp cerrahisinde ameliyat sonrası kognitif fonksiyon bozukluğunun olası risk etkenlerini, ameliyat öncesi (yaş, eğitim düzeyi ve geçirilmiş hastalıklar), ameliyat sırası (emboli, enflamasyon, hiperglisemi, işlemin süresi, KPB kullanımı, ortalama arteriyel basınç ve hipertermi) ve ameliyat sonrası (hipoksi ve vücut ısısı) etkenler olmak üzere üç gruba ayırmışlardır.

Koroner arter baypas greftleme (KABG) cerrahisi için aday olan hastaların yaklaşık %30'a varan bölümünde, cerrahi öncesi kognitif fonksiyon bozukluğu bulunduğu bildirilmiştir.<sup>[11]</sup> İlk kez KABG uygulanan hastalarda koroner kollateral varlığı, 3-12 ay ve beş yıllık dönemde ameliyat sonrası kognitif fonksiyon bozukluğu riskini azaltmaktadır.<sup>[12]</sup>

Selnes ve ark.<sup>[13]</sup> KABG cerrahisi geçiren hastaları, koroner arter hastalığı (KAH) olan ancak cerrahi geçirmeyen hastalarla karşılaştırmış ve 12 aylık takip döneminde anlamlı bir fark bulamamışlardır. Erken dönemde ise sadece verbal bellek skorlarında KABG uygulananlar anlamlı gelişme göstermiştir.

Kardiyopulmoner baypas ameliyat sonrası kognitif fonksiyon bozukluğu için risk etkeni olarak görülmesine karşın, Takagi ve ark.<sup>[14]</sup> yaptıkları meta-analizde, çok az araştırmanın atan kalpte KABG cerrahisinin KPB ile KABG cerrahisinden daha az ameliyat sonrası kognitif fonksiyon bozukluğuna neden olduğunu belirtmişlerdir. Diğer yandan, Jensen ve ark.<sup>[11]</sup> araştırmasında KPB altında KABG ile atan kalpte KABG arasında ameliyat sonrası kognitif fonksiyon bozukluğu açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Marasco ve ark.<sup>[15]</sup> yaptıkları meta-analiz çalışması bu araştırma sonucunu destek-

lemektedir. Hudetz ve ark.<sup>[16]</sup> prospektif bir çalışmada, KABG cerrahisi geçiren hastalar ile kapak cerrahisi uygulanan (kapak+KABG ya da sadece kapak cerrahisi) hastaları ameliyat sonrası deliryum ve ameliyat sonrası kognitif fonksiyon bozukluğu açısından karşılaştırmışlar, sonuçta deliryum ve ameliyat sonrası kognitif fonksiyon bozukluğunun kapak cerrahisi geçirenlerde erken ameliyat sonrası dönemde daha fazla görüldüğünü saptamışlardır.

Kalp cerrahisi genellikle ameliyat sonrası kognitif fonksiyon bozukluğu için risk faktörü olarak gösterilmektedir. Ancak ameliyat sonrası kognitif fonksiyon bozukluğunu değerlendirmede, sekiz nörofizyolojik testin uygulandığı güncel bir çalışmada, ameliyat sonrası kognitif fonksiyon bozukluğunun KABG cerrahisinden sonra erken dönemde (7 gün) total kalça protez cerrahisine oranla daha fazla gözlemlendiği, bununla beraber geç dönemde (3 ay) anestezi ve cerrahi türüne bağlı anlamlı bir farkın olmadığı sonucuna ulaşılmıştır.<sup>[17]</sup> Yine aynı çalışmada, kardiyovasküler risk etkenlerinin ameliyat sonrası kognitif fonksiyon bozukluğu için belirleyici bir etkisinin bulunmadığı görülmüştür. Benzer karşılaştırmanın cerrahi olmayan gönüllülerle KABG cerrahisi geçiren hastalar arasında yapıldığı araştırma sonucunda, KABG geçirenlerin çoğunluğunda beklenenin aksine ameliyat sonrası kognitif fonksiyon bozukluğu gelişmediği gözlemlenmiştir.<sup>[18]</sup>

Koroner arter baypas greftleme cerrahisi uygulanan 61 yaşlı hastada, ameliyat sonrası kognitif fonksiyon bozukluğu oluşumunda serebral rejyonal oksijen saturasyonunun belirleyici değerini inceleyen, de Tournay-Jetté ve ark.<sup>[19]</sup> ameliyat sırası serebral oksijen desaturasyonunun erken ve geç ameliyat sonrası kognitif fonksiyon bozukluğu ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır. Buna karşın Parra ve ark.<sup>[20]</sup> ameliyat sonrası kognitif azalma ile serebral desaturasyon ve anestezi derinliği arasında anlamlı bir bağlantı bulamamışlardır.

### **BİYOBELİRTEÇLER**

Nörofizyolojik testlerin uygulanmasının zaman alması ve sonuçlarının istatistiksel olarak yorumlanmasında kesin kriterlerin olmaması, ameliyat sonrası kognitif fonksiyon bozukluğunun diğer analizlerle desteklenmesi zorunluluğunu ortaya koymuştur. Bu bağlamda, özellikle biyobelirteçler önemli bir araştırma alanını oluşturmaktadır. Biyobelirteçler duyarlılık, etki ve maruz kalma (exposure) biyobelirteçleri olarak üçe ayrılır.<sup>[10]</sup> Duyarlılık biyobelirteçleri spesifik bir duruma genetik olarak yatkın olan bireyleri belirlemek; etki biyobelirteçleri doku ya da hücredeki yapısal ya da işlevsel etkileri ölçmek; maruz kalma biyobelirteçleri

kişinin maruz kaldığı kimyasalı ya da metabolitlerini ölçmek için kullanılır.<sup>[10]</sup>

Gu ve ark.<sup>[21]</sup> hem serum S100β hem de serum NSE düzeylerinin, KPB'den sonra beyin hasarının erken tanısında duyarlı olduğunu bildirmişlerdir. Johnsson ve ark.<sup>[22]</sup> da her iki biyobelirtecin nörolojik komplikasyonlarla ilişkili olduğu sonucuna varmışlardır. Fakat Ishida ve ark.<sup>[23]</sup> kardiyovasküler cerrahide, KPB sırasında S100β ve NSE düzeylerindeki artışın büyük bir bölümünün cerrahi alandan kontaminasyona bağlı olduğunu ve nöronal hasara bağlanamayacağını ileri sürmüşlerdir.

### S100 beta

S100 proteinleri, ilk kez 1965 yılında sığır beyninden izole edilmiş ve nötral pH'de %100 satüre amonyum sülfatta çözüldüğü için 'S100' diye adlandırılmıştır.<sup>[24]</sup> Kalsiyum bağlayan asidik bir protein olan S100, (molekül ağırlığı 21 kDa) alfa ya da beta biriminin konfigürasyonuna bağlı farklı şekillerde bulunur ve beta altbirimi beyne özgüdür.<sup>[10]</sup> S100 protein ailesinde, benzer yapısal özelliğe sahip yaklaşık 16 protein bulunmaktadır.<sup>[25]</sup> Bu protein 21. kromozomun (21q22.3) uzun kolunda kodlanmaktadır.<sup>[10]</sup>

Beta-beta (S100ββ) glial ve Schwann hücrelerinde, alfa-beta (S100αβ) sadece glial hücrelerde ve alfa-alfa (S100αα) ise çizgili kaslar, kalp ve böbrekte bulunur.<sup>[26-28]</sup> S100 proteini böbrekte metabolize olup idrarla atılmaktadır.<sup>[29]</sup> Yarılanma ömrü 25 dakika olan S100 proteininin eliminasyonu orta derecede renal yetmezlikten etkilenmemektedir.<sup>[30]</sup>

Birçok işlevinin (nöronal ve glial büyüme, proliferasyon ve aktivasyon) olduğu düşünülen S100 proteinlerinin esas işlevi henüz tam olarak bilinmemektedir.<sup>[24,31]</sup> Ekstraselüler etkisi, konsantrasyona bağlı olup, nanomolar konsantrasyonda nörotropik, mikromolar konsantrasyonda apopitotiktir.<sup>[32]</sup> Deneysel araştırmalar, ekstraselüler S100 proteininin öğrenme ve hafızada rol oynayabileceğini göstermiştir.<sup>[33,34]</sup>

Biyokimyasal analizinde, ölçüm tekniğine bağlı olarak, alt sınır 0.02 ile 0.2 µg.L<sup>-1</sup> arasında değişmektedir.<sup>[35,36]</sup> Biyokimyasal analiz sonucunda 0.5 µg.L<sup>-1</sup>'yi geçen değerler ise patolojik kabul edilmektedir.<sup>[36]</sup> Normalde serumda tespit edilmeyen S100 proteini, birçok medikal durumda artış göstermektedir (Tablo 4).

### Nöron spesifik enolaz

Nörokognitif fonksiyon bozukluğunun belirlenmesinde ikinci sıklıkta çalışılan biyobelirteç olan nöron spesifik enolaz, enolazın gama (γ)-alt biri-

mi olup esas olarak nöronların sitoplazmalarında bulunur.<sup>[37]</sup> Glikolitik yolda 2-fosfo-D-gliseratın fosfo-enolpirüvata dönüşümünü katalizleyen dimerik enzimdir.<sup>[10]</sup> Yarılanma ömrü 24 saat olan NSE'nin molekül ağırlığı 78 kDa'dır.<sup>[38,39]</sup>

Nöron spesifik enolazın serum düzeyleri 2-20 mg.L<sup>-1</sup> arasında normal, >30 mg.L<sup>-1</sup>'de patolojik ve >115 mg.L<sup>-1</sup>'de kötü prognoz göstergesi olarak kabul edilmektedir.<sup>[40]</sup>

### S100β ve NSE düzeylerini etkileyen etkenler

Eritrositlerde, S100β değil fakat NSE bulunur. Bu nedenle, KPB sırasında oluşan hemoliz S100β'yi etkilemez ancak NSE düzeyinde artışa yol açar.<sup>[41]</sup> Bu durum NSE'nin yorumlanmasında yanlışlıklara yol açabilmektedir. Diğer yandan kardiyotomi suction S100β değerinde artışa yol açarken NSE değerini etkilememektedir.<sup>[9]</sup> Herrmann ve ark.na<sup>[42]</sup> göre hem KABG hem de kapak replasman cerrahisi her iki biyobelirteçler düzeyinde artışa yol açmakta ancak kapak cerrahisi NSE'yi daha çok yükseltmektedir.

Ancak diğer yandan S100β kan düzeylerini 10 mg.kg<sup>-1</sup>'lık magnezyum sülfat (MgSO<sub>4</sub>) infüzyonu azaltmakta, klinik uygulamada sıkça kullanılan dopamin infüzyonu ise artırmaktadır.<sup>[43]</sup> S100β ölçümü heparin, protamin ve propofolden etkilenmemektedir.<sup>[44]</sup> Aynı zamanda perioperatif uygulanan aprotinin de ne S100β'yi ne de NSE'yi etkilememektedir.<sup>[9]</sup> Bundan dolayı, bu dört ilaçtan etkilenmeksizin ameliyat süresince örnekler alınıp analiz edilebilir. Fakat ameliyat öncesi dönemde uygulanan 1 g metilprednizolon, KABG uygulanan hastalarda ameliyat sonrası dönemde 24 saatte NSE'yi anlamlı şekilde azaltmaktadır.<sup>[45]</sup> Bununla birlikte, araştırmacılar NSE düzeylerindeki artış ile KPB süresi arasında ilişki bulamamıştır.<sup>[45]</sup>

Bayram ve ark.<sup>[46]</sup> ameliyat sonrası S100β proteini düzeyinin atan kalpte KABG'de, KPB ile CABG'ye oranla (pulsatil ya da non-pulsatil akım uygulanan) daha düşük olduğu ve perfüzyon türünden etkilenmediğini bildirmişlerdir. Bonacchi ve ark.,<sup>[47]</sup> KPB ile

**Tablo 4. S100 proteini artışına neden olan durumlar**

Paralizi
Subaraknoid kanama
Toksik hasar
Kafa travması
Kardiyopulmoner baypas
Kardiyak arrest sonrası koma
Alzheimer hastalığı
Kazanılmış bağışıklık yetmezliği sendromu (AIDS)
Down sendromuna bağlı demans

KABG cerrahisinin atan kalpte cerrahiye oranla, NSE ve S100 $\beta$  düzeyinde daha fazla artışa yol açmış ve KPB süresi ile ilişkili olduğu sonucuna varmışlardır. Civelek ve ark.na<sup>[48]</sup> göre pulsatil perfüzyonun KPB ve sonrasında S100 $\beta$  salınımına anlamlı bir etkisi bulunmamaktadır. Fakat bu araştırmaların aksine, Kusch ve ark.<sup>[49]</sup> pulsatil ve nonpulsatil perfüzyonun karşılaştırılması sonucunda, ortalama S100 $\beta$  düzeyinin pulsatil akım uygulananlarda daha az yükseldiği sonucuna varmışlardır.

Civelek ve ark.<sup>[48]</sup> ameliyat sonrası S100 $\beta$  değerlerinin yaş, cinsiyet, toplam perfüzyon süresi, aort kros-klemp zamanı ve yoğun bakım ünitesinde yatış süresi ile ilişkili olmadığını göstermişlerdir. Basile ve ark.<sup>[50]</sup> hem S100 $\beta$  hem de NSE değerlerinin cerrahi süresi, perfüzyon ve kros-klemp süresinden bağımsız olduğunu bildirmişlerdir. Rasmussen ve ark.na<sup>[51]</sup> göre serum S100 $\beta$  düzeyindeki artış, KPB süresi ile ilişkilidir. Gu ve ark.<sup>[21]</sup> KPB süresine ilaveten, yaş ve kros-klemp zamanının da ameliyat sonrası 24. saatteki her iki biyobelirteç düzeyleri ile pozitif ilişki gösterdiğini bildirmişlerdir.

Kanbak ve ark.<sup>[52]</sup> propofol ve isofluranın nöroprotektif etkisini karşılaştırdıkları çalışmada, KPB sırasın-

da S100 $\beta$  düzeyinin isofluran uygulanan grupta anlamlı artış göstermemesine rağmen propofol infüzyonu kullanılan grupta belirgin olarak arttığı gözlenmiştir. Fakat ameliyat sonrası birinci günde iki gruptaki düzeyler benzer gerçekleşmiştir.

Anderson ve ark.<sup>[53]</sup> KPB'den sonra S100 $\beta$  artışının, ekstraserebral kaynaklı olabileceğini ileri sürmüşler ve cell saver kullanılan KPB ile atan kalpte yapılan cerrahilerin, benzer S100 $\beta$  düzeylerine yol açtığını bildirmişlerdir. Snyder-Ramos ve ark.<sup>[54]</sup> ameliyat sonrası erken dönemdeki troponin I ile pozitif ilişki gösterdiğinden, S100 $\beta$  artışının kalp dokusu kaynaklı olabileceğini savunmuşlardır.

Kardiyopulmoner baypastan sonra S100 $\beta$  salınımı erken ve geç dönem olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Erken dönemde (KPB'den sonra ilk 5 saat) yaş, dolaşım arresti ve KPB süresi, aort kros-klemp zamanı, ameliyat öncesi serebrovasküler hastalıklar, aort kanülasyonu sırasında oluşan emboli sayısı, ameliyat sonrası serebral komplikasyonlar ve ameliyat öncesi renal hasar; geç dönemde (KPB'den sonra 15-48 saat arası) perioperatif serebral komplikasyonlar, dolaşım arresti ve serebral perfüzyon yokluğunun süresi, çıkan aort aterosklerozu ve yenidoğanlar gibi etkenlerin etkili olduğu

**Tablo 5. S100 $\beta$  ve nöron spesifik enolaz düzeylerini etkileyen faktörler**

Faktör(ler)	Bulgular (kaynaklar)
Hemoliz	Nöron spesifik enolaz artar, S100 $\beta$ etkilenmez <sup>[41]</sup>
Kardiyotomi aspirasyon	S100 $\beta$ artar, nöron spesifik enolaz etkilenmez <sup>[9]</sup>
Koroner arter baypas greftleme, kapak replasman cerrahisi	Nöron spesifik enolaz ve S100 $\beta$ artar <sup>[40]</sup>
Kardiyopulmoner baypas	Nöron spesifik enolaz ve S100 $\beta$ artar <sup>[45]</sup>
Aprotinin	Nöron spesifik enolaz ve S100 $\beta$ etkilenmez <sup>[9]</sup>
MgSO <sub>4</sub> infüzyonu	S100 $\beta$ azalır, nöron spesifik enolaz bilinmiyor <sup>[43]</sup>
Dopamin infüzyonu	S100 $\beta$ artar, nöron spesifik enolaz bilinmiyor <sup>[43]</sup>
Heparin, protamin, propofol	S100 $\beta$ etkilenmez, nöron spesifik enolaz bilinmiyor <sup>[44]</sup>
Metilprednizolon	Nöron spesifik enolaz azalır, S100 $\beta$ bilinmiyor <sup>[45]</sup>
Kardiyopulmoner baypas süresi	Nöron spesifik enolaz ve S100 $\beta$ artar <sup>[21,47]</sup> Nöron spesifik enolaz etkilenmez <sup>[45]</sup> S100 $\beta$ artar <sup>[51]</sup>
Off-pump koroner arter baypas greftleme	S100 $\beta$ azalır, nöron spesifik enolaz bilinmiyor <sup>[47]</sup>
Pulsatil akıma karşı nonpulsatil akım	S100 $\beta$ etkilenmez, nöron spesifik enolaz bilinmiyor <sup>[46]</sup> S100 $\beta$ azalır, nöron spesifik enolaz bilinmiyor <sup>[49]</sup>
Yaş	S100 $\beta$ etkilenmez <sup>[48]</sup>
Perfüzyon süresi	Nöron spesifik enolaz ve S100 $\beta$ artar <sup>[21]</sup> S100 $\beta$ artar <sup>[34]</sup>
Aort kros-klemp zamanı	S100 $\beta$ etkilenmez <sup>[48]</sup> S100 $\beta$ etkilenmez <sup>[48]</sup> Nöron spesifik enolaz ve S100 $\beta$ etkilenmez <sup>[50]</sup> Nöron spesifik enolaz ve S100 $\beta$ artar <sup>[21]</sup>
Yoğun bakımda yatış süresi, cinsiyet	S100 $\beta$ etkilenmez, nöron spesifik enolaz bilinmiyor <sup>[48]</sup>
Cerrahi süresi	Nöron spesifik enolaz ve S100 $\beta$ etkilenmez <sup>[50]</sup>
Apo $\epsilon$ 4 alleli	Nöron spesifik enolaz ve S100 $\beta$ artar <sup>[54]</sup>

düşünülmektedir.<sup>[24]</sup> Özatik ve ark.<sup>[55]</sup> S100β'daki artışların serum enflamatuvar mediatörler ve sistemik enflamatuvar yanıt artışıyla ilişkili olduğunu belirtmişlerdir.

Diğer yandan Westaby ve ark.<sup>[36]</sup> S100β değerlerinin sternotomiden önce belirlenemediğini, ameliyat sonrası düzeylerin perfüzyon süresi ile pozitif ilişki gösterdiğini ve eş zamanlı olarak karotis darlığı olanlarda S100β'nın daha fazla salındığını saptamışlardır. Bu çalışmada, KPB sırasında S100 proteini salınmasının hem beyin hasarına hem de kan-beyin bariyerinin artmış geçirgenliğine bağlı olabileceği sonucuna varılmıştır.

Kofke ve ark.<sup>[56]</sup> göre kalp cerrahisinde S100β ve NSE düzeyleri, anestezi induksiyonundan sonra 8. ve 24. saatlerde, ApoE4 alleli olanlarda belirgin artmaktadır. Kardiyak işlemlerde, S100β ve NSE düzeylerini etkileyen etkenler Tablo 5'te verilmiştir.

### **S100β ve NSE'nin karşılaştırılması**

Gao ve ark.<sup>[37]</sup> nörofizyometrik hasar ile biyobelirteçler arasındaki ilişkiyi incelemeksizin yaptıkları çalışmada, elektif KABG cerrahisi geçiren hastaların perioperatif S100β ve NSE değerlerinin seyrini analiz etmişlerdir. Sonuçta her iki biyobelirteç, yeniden ısınmadan önce anlamlı olarak artmış ve yeniden ısınmanın sonunda en üst düzeylere ulaşmıştır. Kardiyopulmoner baypastan sonra S100β düzeylerinin azalması ani olurken NSE'deki azalma kademeli gerçekleşmiştir.

Basile ve ark.<sup>[50]</sup> ise en üst serum S100β düzeyinin KPB başlangıcında, en üst serum NSE düzeyinin ise cilt kapatılırken gerçekleştiğini belirlemiştir. Ancak her iki çalışma da S100β ve NSE düzeylerindeki azalmanın (S100β'da ani azalma, NSE'de kademeli azalma) benzer olduğu sonucunda birleşmektedir.<sup>[37,50]</sup>

S100β ve NSE'nin karşılaştırıldığı çalışmada, Rasmussen ve ark.<sup>[57]</sup> kalp dışı cerrahide ameliyat sonrası kognitif fonksiyon bozukluğu ile bu iki biyobelirteç arasında ilişki olmadığını göstermişlerdir. Fakat aynı araştırmacılar, kalp cerrahisi geçiren hastalarda farklı sonuçlar elde etmişlerdir.<sup>[51,58]</sup> İlk çalışmada koroner baypastan 24 saat sonra ölçülen NSE ile ameliyat sonrası kognitif fonksiyon bozukluğu arasında ilişki bulunduğunu bulmuşlardır.<sup>[51]</sup> İkinci çalışmada ise Rasmussen ve ark.<sup>[58]</sup> kalp cerrahisinden sonraki erken dönemdeki kognitif bozukluk ile birinci çalışmada olduğu gibi, S100β proteininin değil, NSE'nin ilişki gösterdiğini, fakat üç ay sonra NSE ve S100β'nın klinik ile anlamlı bir ilişki göstermediğini gözlemlemişlerdir. Sonuçta her iki çalışma da NSE'nin erken dönemde ameliyat sonrası kognitif fonksiyon bozukluğu ile ilişkili olduğunu ancak geç dönemde ne NSE'nin ne de S100β'nın ameliyat

sonrası kognitif fonksiyon bozukluğu ile ilişkili olmadığını göstermiştir. Herrmann ve ark.<sup>[42]</sup> da kalp cerrahisi (KABG ya da kapak replasman cerrahisi) geçirenlerde, erken nörofizyolojik sonucu belirlemede, ameliyat sonrası serum S100β ve NSE değerlerinin üstün belirleyici özelliği olduğu sonucuna varmışlardır.

Bu araştırmaların aksine Basile ve ark.<sup>[50]</sup> hem S100β hem de NSE'nin geç dönem (6 ay) ameliyat sonrası kognitif fonksiyon bozukluğu ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir. Fakat bu çalışmada hastalar yaşa göre (69 yaş üstü ve 69 yaş altı) sınıflandırıldığında, S100β ile ameliyat sonrası kognitif fonksiyon bozukluğu arasındaki bu anlamlı ilişki kaybolmuştur.

Stolz ve ark.<sup>[59]</sup> aort kapak replasman cerrahisi geçiren 37 hastanın sadece üçünde fokal nörolojik defisit görüldüğünü ve yeni difüzyon ağırlıklı görüntüleme de lezyonun oluşumu ile yaş ve ameliyat sonrası 2. ve 4. gündeki serum S100β konsantrasyonu arasında ilişki olduğunun tespit edildiğini bildirmişlerdir. Nöron spesifik enolaz düzeyleri ile herhangi bir ilişki bildirilmemiştir. Georgiadis ve ark.<sup>[60]</sup> da kalp cerrahisinden sonra olumsuz nörolojik sonuçları değerlendirmede NSE'nin değil fakat S100β düzeylerinin güvenilir bir belirteç olduğunu belirtmişlerdir.

Ramlawi ve ark.<sup>[9]</sup> KABG veya kapak cerrahisi geçiren hastalarda erken nörokognitif fonksiyon bozukluğu sıklığının %40 olarak gerçekleştiğini ve ameliyat sonrası kognitif fonksiyon bozukluğu ile NSE ve tau proteininin daha çok ilişkili olduğunu göstermiş ve S100β ile ameliyat sonrası kognitif fonksiyon bozukluğu arasında ilişki bulamamışlardır.

Pulsatil perfüzyon ile kalp cerrahisi uygulanan toplam 200 hastada yapılan bir çalışmada; şiddetli nörolojik defisiti olan hastalarda KPB sonrası erken dönem serum NSE düzeylerinin, serebral hasarı belirlemede uygun bir biyokimyasal belirteç olduğu görülmüştür. Ameliyat sonrası serum NSE düzeyindeki artış, MMDT'deki puan kaybı ile ilişki göstermiştir.<sup>[61]</sup> Grocott ve ark.<sup>[62]</sup> ise yaptıkları çalışmada, mikroemboli sayısının S100β proteini (dolayısıyla beyin hasarı) arasında pozitif ilişki meydana geldiğini ve S100β'daki artışın beyin hasarının en fazla olduğu düşünülen kanülasyon sırasında olduğunu göstermişlerdir.

Beaudeau ve ark.<sup>[63]</sup> hemolizin, NSE'yi etkileyip S100β'yı etkilememesinden dolayı ameliyat sonrası kognitif fonksiyon bozukluğunu değerlendirmede S100β'nın daha uygun ve değerli olduğu görüşündedir. Gao ve ark.<sup>[41]</sup> ise NSE'yi değerlendirmede bir doğrulama formülü uygulanmasının gerekli olduğunu belirtmişlerdir.

Kalp cerrahisinde analiz edilen S100β ve NSE'nin, nörolojik hasarın şiddeti hakkında bilgi vermesine

karşın, hasarın anatomik dağılımı ve klinik etkileri için bilgi sağlamadığı ileri sürülmüştür.<sup>[4]</sup> Isgro ve ark.<sup>[61]</sup> ise NSE'nin, klinik sonuçları, tedaviyi ve prognozu değerlendirmede önemli bir yeri olduğunu savunmaktadır.

Biyobelirteçler (NSE ve S100 $\beta$ ) için örnek alma zamanıyla ilgili bir uzlaşma yoktur. Literatürde farklılıklar vardır ve birinci saatten dördüncü güne kadar değişiklik göstermektedir.<sup>[9,42,51,58,63]</sup> Rasmussen ve ark.<sup>[51]</sup> NSE için örnek alım zamanını ameliyat sonrası 24. saat olarak önermişlerdir ancak bu süre diğer araştırmalarından<sup>[58]</sup> (ameliyat sonrası 36. saat) farklı idi. Hermann ve ark.<sup>[42]</sup> her iki biyobelirteç için en iyi zamanın cerrahide 6 ile 36 saat sonra olduğunu savunmaktadır.

### **Diğer biyobelirteçler**

Kalp cerrahisinde ameliyat sonrası kognitif fonksiyon bozukluğunu inceleyen çalışmalarda, S100 $\beta$  ve NSE'nin dışında birçok biyobelirteçler (tau proteini, IL-18, metalloproteinaz, ubiquitin C terminal hidroksilaz-L1, kolin) araştırılmaktadır.

Icol ve ark.<sup>[64]</sup> KABG cerrahisinin serum serbest ve fosfolipide bağlı kolin konsantrasyonunda azalmaya yol açtığı ve bu azalmanın serebral hasar biyobelirteçleri ile (S100 $\beta$  ve NSE) negatif ilişki gösterdiğini, bu nedenle ameliyat sonrası kognitif fonksiyon bozukluğunun kolindeki azalma ile ilişkili olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Kumar ve ark.<sup>[65]</sup> IL-18'in ameliyat sonrası kognitif fonksiyon bozukluğu için muhtemel yararlı bir biyobelirteç olduğunu bildirmişlerdir.

Deneysel araştırmalarda, KPB sırasında progresif olarak arttığı gösterilen tau proteininin, klinik olarak ameliyat sonrası kognitif fonksiyon bozukluğu oluşarlarda daha yüksek olduğu kanıtlanmıştır.<sup>[9,66]</sup>

Tau proteininin dışında iki biyobelirtecin üzerinde durulmaktadır. Bunlardan birincisi; jelatinaz içeren metalloproteinazların alt grubuna ait MMP-9'dur ve bu belirtecin kognitif fonksiyon bozukluğu olanlarda ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası plazma düzeylerinin yüksek olduğu görülmüştür.<sup>[67]</sup> İkincisi ise nöronal olmayan kaynaklarda çok az bulunan, ubiquitin C terminal hidroksilaz-L1'dir. Nöronal olmayan kaynaklarda da bulunan S100 $\beta$  ve NSE'nin aksine diğer dokulardan çok az salınmasından dolayı daha yararlı olabileceği savunulmaktadır.<sup>[68]</sup> Ancak perioperatif sürecin ve anestezi ilaçlarının etkisi olup olmadığına dair bir araştırma bulunmamaktadır.<sup>[100]</sup> Ayrıca her iki biyobelirtece ait kalp cerrahisi hastalarını kapsayan bir araştırma yapılmamıştır.

Sonuç olarak, ameliyat sonrası kognitif fonksiyon bozukluğunun tanımlanmasında uzlaşmış tanısal kriterlerin olmaması, bu alandaki araştırmaların standarde edilerek yorumlanmasını zorlaştırmaktadır.<sup>[69]</sup> Bu

nedenle, ameliyat sonrası kognitif fonksiyon bozukluğu tanısındaki varılacak bir uzlaşma, doğru klinik testlerin kullanılmasını ve paralelinde biyobelirteçlerin daha doğru yorumlanmasını sağlayacaktır. Özellikle yeni biyobelirteçler için, KABG cerrahisi geçiren hastalarda, serum düzeylerinin değişimini ve aynı zamanda KPB ve anesteziklerden nasıl etkilendiğini kesin olarak belirlemek için büyük araştırmalara ihtiyaç vardır. Böylece, S100 $\beta$  ve NSE'nin ya da diğer biyobelirteçlerin rutin ameliyat sonrası değerlendirmeye dahil edilip edilemeyeceğini saptamak mümkün olabilecektir.

### **Çıkar çakışması beyanı**

Yazarlar bu yazının hazırlanması ve yayınlanması aşamasında herhangi bir çıkar çakışması olmadığını beyan etmişlerdir.

### **Finansman**

Yazarlar bu yazının araştırma ve yazarlık sürecinde herhangi bir finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

### **KAYNAKLAR**

1. Hammon JW, Stump DA. Neurocognitive decline following cardiac surgery: Incidence, risk factors, prevention, and outcomes. In: Bonser RS, Pagano D, Haverich A, editors. Brain protection in cardiac surgery. 1st ed. London: Springer; 2011. p. 29-37.
2. Hanning CD. Postoperative cognitive dysfunction. Br J Anaesth 2005;95:82-7.
3. Deiner S, Silverstein JH. Postoperative delirium and cognitive dysfunction. Br J Anaesth 2009;103 Suppl 1:i41-46. doi: 10.1093/bja/aep291.
4. Arrowsmith JE, Grocott HP, Reves JG, Newman MF. Central nervous system complications of cardiac surgery. Br J Anaesth 2000;84:378-93.
5. Martin JF, Melo RO, Sousa LP. Postoperative cognitive dysfunction after cardiac surgery. Rev Bras Cir Cardiovasc 2008;23:245-55.
6. Rasmussen LS, Larsen K, Houx P, Skovgaard LT, Hanning CD, Moller JT, et al. The assessment of postoperative cognitive function. Acta Anaesthesiol Scand 2001;45:275-89.
7. Stump DA. Selection and clinical significance of neuropsychologic tests. Ann Thorac Surg 1995;59:1340-4.
8. Yasir AO, Taggart DP. Pitfalls of neuropsychometric assessment and alternative investigative approaches. In: Bonser RS, Pagano D, Haverich A editors. Brain protection in cardiac surgery. 1st ed. London: Springer; 2011. p. 57-65.
9. Ramlawi B, Rudolph JL, Mieno S, Khabbaz K, Sodha NR, Boodhwani M, et al. Serologic markers of brain injury and cognitive function after cardiopulmonary bypass. Ann Surg 2006;244:593-601.
10. Cata JP, Abdelmalak B, Farag E. Neurological biomarkers in the perioperative period. Br J Anaesth 2011;107:844-58. doi: 10.1093/bja/aer338.
11. Jensen BØ, Rasmussen LS, Steinbrüchel DA. Cognitive

- outcomes in elderly high-risk patients 1 year after off-pump versus on-pump coronary artery bypass grafting. A randomized trial. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008;34:1016-21. doi: 10.1016/j.ejcts.2008.07.053.
12. Dieleman J, Sauër AM, Klijn C, Nathoe H, Moons K, Kalkman C, et al. Presence of coronary collaterals is associated with a decreased incidence of cognitive decline after coronary artery bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009;35:48-53. doi: 10.1016/j.ejcts.2008.10.004.
  13. Selnes OA, Grega MA, Borowicz LM Jr, Royall RM, McKhann GM, Baumgartner WA. Cognitive changes with coronary artery disease: a prospective study of coronary artery bypass graft patients and nonsurgical controls. *Ann Thorac Surg* 2003;75:1377-84.
  14. Takagi H, Tanabashi T, Kawai N, Umemoto T. A meta-analysis of minimally invasive coronary artery bypass versus percutaneous coronary intervention with stenting for isolated left anterior descending artery disease is indispensable. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;134:548; author reply 548-9.
  15. Marasco SF, Sharwood LN, Abramson MJ. No improvement in neurocognitive outcomes after off-pump versus on-pump coronary revascularisation: a meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008;33:961-70. doi: 10.1016/j.ejcts.2008.03.022.
  16. Hudetz JA, Iqbal Z, Gandhi SD, Patterson KM, Byrne AJ, Pagel PS. Postoperative delirium and short-term cognitive dysfunction occur more frequently in patients undergoing valve surgery with or without coronary artery bypass graft surgery compared with coronary artery bypass graft surgery alone: results of a pilot study. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2011;25:811-6. doi: 10.1053/j.jvca.2010.05.003.
  17. Evered L, Scott DA, Silbert B, Maruff P. Postoperative cognitive dysfunction is independent of type of surgery and anesthetic. *Anesth Analg* 2011;112:1179-85. doi: 10.1213/ANE.0b013e318215217e.
  18. Sweet JJ, Finnin E, Wolfe PL, Beaumont JL, Hahn E, Marymont J, et al. Absence of cognitive decline one year after coronary bypass surgery: comparison to nonsurgical and healthy controls. *Ann Thorac Surg* 2008;85:1571-8. doi: 10.1016/j.athoracsur.2008.01.090.
  19. de Tournay-Jetté E, Dupuis G, Bherer L, Deschamps A, Cartier R, Denault A. The relationship between cerebral oxygen saturation changes and postoperative cognitive dysfunction in elderly patients after coronary artery bypass graft surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2011;25:95-104. doi: 10.1053/j.jvca.2010.03.019.
  20. Parra VM, Sadurní M, Doñate M, Rovira I, Roux C, Ríos J, et al. Neuropsychological dysfunction after cardiac surgery: Cerebral saturation and bispectral index: A longitudinal study. *Rev Med Chil* 2011;139:1553-61. doi: /S0034-98872011001200004. Epub 2012. [Abstract]
  21. Gu XH, Zhang G, Zhang XQ, Song Y, Wang T, Li SX. Clinical values of detection of serum levels of S100B and NSE in diagnosis of brain injuries at early period after cardiopulmonary bypass. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2007;87:975-7. [Abstract]
  22. Johnsson P, Lundqvist C, Lindgren A, Ferencz I, Alling C, Ståhl E. Cerebral complications after cardiac surgery assessed by S-100 and NSE levels in blood. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1995;9:694-9.
  23. Ishida K, Gohara T, Kawata R, Ohtake K, Morimoto Y, Sakabe T. Are serum S100beta proteins and neuron-specific enolase predictors of cerebral damage in cardiovascular surgery? *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2003;17:4-9.
  24. Ali MS, Harmer M, Vaughan R. Serum S100 protein as a marker of cerebral damage during cardiac surgery. *Br J Anaesth* 2000;85:287-98.
  25. Zimmer DB, Cornwall EH, Landar A, Song W. The S100 protein family: history, function, and expression. *Brain Res Bull* 1995;37:417-29.
  26. Aurell A, Rosengren LE, Karlsson B, Olsson JE, Zbornikova V, Haglid KG. Determination of S-100 and glial fibrillary acidic protein concentrations in cerebrospinal fluid after brain infarction. *Stroke* 1991;22:1254-8.
  27. Isobe T, Takahashi K, Okuyama T. S100a0 (alpha alpha) protein is present in neurons of the central and peripheral nervous system. *J Neurochem* 1984;43:1494-6.
  28. Kato K, Kimura S. S100ao (alpha alpha) protein is mainly located in the heart and striated muscles. *Biochim Biophys Acta* 1985;842:146-50.
  29. Usui A, Kato K, Abe T, Murase M, Tanaka M, Takeuchi E. S-100ao protein in blood and urine during open-heart surgery. *Clin Chem* 1989;35:1942-4.
  30. Jönsson H, Johnsson P, Höglund P, Alling C, Blomqvist S. Elimination of S100B and renal function after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2000;14:698-701.
  31. Lam AG, Koppal T, Akama KT, Guo L, Craft JM, Samy B, et al. Mechanism of glial activation by S100B: involvement of the transcription factor NFkappaB. *Neurobiol Aging* 2001;22:765-72.
  32. Donato R. S100: a multigenic family of calcium-modulated proteins of the EF-hand type with intracellular and extracellular functional roles. *Int J Biochem Cell Biol* 2001;33:637-68.
  33. Fazeli MS, Errington ML, Dolphin AC, Bliss TV. Extracellular proteases and S100 protein in long-term potentiation in the dentate gyrus of the anaesthetized rat. *Adv Exp Med Biol* 1990;268:369-75.
  34. Karpiak SE, Serokosz M, Rapport MM. Effects of antisera to S-100 protein and to synaptic membrane fraction on maze performance and EEG. *Brain Res* 1976;102:313-21.
  35. Ashraf S, Bhattacharya K, Zacharias S, Kaul P, Kay PH, Watterson KG. Serum S100beta release after coronary artery bypass grafting: roller versus centrifugal pump. *Ann Thorac Surg* 1998;66:1958-62.
  36. Westaby S, Johnsson P, Parry AJ, Blomqvist S, Solem JO, Alling C, et al. Serum S100 protein: a potential marker for cerebral events during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1996;61:88-92.
  37. Gao F, Harris DN, Sapsed-Byrne S. Time course of neurone-specific enolase and S-100 protein release during and after coronary artery bypass grafting. *Br J Anaesth* 1999;82:266-7.
  38. Schmechel D, Marangos PJ, Brightman M. Neurone-specific enolase is a molecular marker for peripheral and central neuroendocrine cells. *Nature* 1978;276:834-6.



39. Pählman S, Esscher T, Bergvall P, Odelstad L. Purification and characterization of human neuron-specific enolase: radioimmunoassay development. *Tumour Biol* 1984;5:127-39.
40. Schaarschmidt H, Prange HW, Reiber H. Neuron-specific enolase concentrations in blood as a prognostic parameter in cerebrovascular diseases. *Stroke* 1994;25:558-65.
41. Gao F, Harris DN, Sapsed-Byrne S, Sharp S. Neurone-specific enolase and Sangtec 100 assays during cardiac surgery: Part III--Dose haemolysis affect their accuracy? *Perfusion* 1997;12:171-7.
42. Herrmann M, Ebert AD, Galazky I, Wunderlich MT, Kunz WS, Huth C. Neurobehavioral outcome prediction after cardiac surgery: role of neurobiochemical markers of damage to neuronal and glial brain tissue. *Stroke* 2000;31:645-50.
43. Dabrowski W. Magnesium supplementation significantly reduces serum S100beta concentrations in patients who have undergone coronary artery bypass surgery. *Magnes Res* 2009;22:21-31.
44. Gao F, Harris DN, Sapsed-Byrne S, Sharp S. Neurone-specific enolase and Sangtec 100 assays during cardiac surgery: Part I--The effects of heparin, protamine and propofol. *Perfusion* 1997;12:163-5.
45. Demir T, Demir H, Tansel T, Kalko Y, Tireli E, Dayioglu E, et al. Influence of methylprednisolone on levels of neuron-specific enolase in cardiac surgery: a corticosteroid derivative to decrease possible neuronal damage. *J Card Surg* 2009;24:397-403. doi: 10.1111/j.1540-8191.2009.00842.x.
46. Bayram H, Erer D, Iriz E, Zor MH, Gulbahar O, Ozdogan ME. Comparison of the effects of pulsatile cardiopulmonary bypass, non-pulsatile cardiopulmonary bypass and off-pump coronary artery bypass grafting on the inflammatory response and S-100beta protein. *Perfusion* 2012;27:56-64. doi: 10.1177/0267659111424639.
47. Bonacchi M, Prifti E, Maiani M, Bartolozzi F, Di Eusanio M, Leacche M. Does off-pump coronary revascularization reduce the release of the cerebral markers, S-100beta and NSE? *Heart Lung Circ* 2006;15:314-9.
48. Civelek A, Akgün S, Roth M, Tekeli A, Aksoy N, İşbir S ve ark. Pulsatil akım kardiopulmoner bypas sonrası S100B protein salınımı azaltmıyor. *Türk Gogus Kalp Dama* 2003;11:211-5.
49. Kusch B, Vogt S, Sirat AS, Helwig-Rohlig A, Kasseckert S, Moosdorf R. Serum S-100beta protein release in coronary artery bypass grafting: laminar versus pulsatile flow. *Thorac Cardiovasc Surg* 2001;49:179-83.
50. Basile AM, Fusi C, Conti AA, Paniccia R, Trefoloni G, Pracucci G, et al. S-100 protein and neuron-specific enolase as markers of subclinical cerebral damage after cardiac surgery: preliminary observation of a 6-month follow-up study. *Eur Neurol* 2001;45:151-9.
51. Rasmussen LS, Christiansen M, Hansen PB, Moller JT. Do blood levels of neuron-specific enolase and S-100 protein reflect cognitive dysfunction after coronary artery bypass? *Acta Anaesthesiol Scand* 1999;43:495-500.
52. Kanbak M, Saricaoglu F, Avcı A, Ocal T, Koray Z, Aypar U. Propofol offers no advantage over isoflurane anesthesia for cerebral protection during cardiopulmonary bypass: a preliminary study of S-100beta protein levels. *Can J Anaesth* 2004;51:712-7.
53. Anderson RE, Hansson LO, Liska J, Settergren G, Vaage J. The effect of cardiotomy suction on the brain injury marker S100beta after cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 2000;69:847-50.
54. Snyder-Ramos SA, Gruhlke T, Bauer H, Bauer M, Luntz AP, Motsch J, et al. Cerebral and extracerebral release of protein S100B in cardiac surgical patients. *Anaesthesia* 2004;59:1149-50.
55. Ozatik MA, Tarcan O, Kale A, Aşkin GA, Balci M, Undar A, et al. Do S100beta protein level increases due to inflammation during cardiopulmonary bypass occur without any neurological deficit? *Perfusion* 2002;17:335-8.
56. Kofke WA, Konitzer P, Meng QC, Guo J, Cheung A. The effect of apolipoprotein E genotype on neuron specific enolase and S-100beta levels after cardiac surgery. *Anesth Analg* 2004;99:1323-5.
57. Rasmussen LS, Christiansen M, Rasmussen H, Kristensen PA, Moller JT. Do blood concentrations of neuron specific enolase and S-100 beta protein reflect cognitive dysfunction after abdominal surgery? ISPOCD Group. *Br J Anaesth* 2000;84:242-4.
58. Rasmussen LS, Christiansen M, Eliassen K, Sander-Jensen K, Moller JT. Biochemical markers for brain damage after cardiac surgery--time profile and correlation with cognitive dysfunction. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002;46:547-51.
59. Stolz E, Gerriets T, Kluge A, Klövekorn WP, Kaps M, Bachmann G. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging and neurobiochemical markers after aortic valve replacement: implications for future neuroprotective trials? *Stroke* 2004;35:888-92.
60. Georgiadis D, Berger A, Kowatschew E, Lautenschläger C, Börner A, Lindner A, et al. Predictive value of S-100beta and neuron-specific enolase serum levels for adverse neurologic outcome after cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000;119:138-47.
61. Isgro F, Schmidt C, Pohl P, Saggau W. A predictive parameter in patients with brain related complications after cardiac surgery? *Eur J Cardiothorac Surg* 1997;11:640-4.
62. Grocott HP, Croughwell ND, Amory DW, White WD, Kirchner JL, Newman MF. Cerebral emboli and serum S100beta during cardiac operations. *Ann Thorac Surg* 1998;65:1645-9.
63. Beaudeau JL, Léger P, Dequen L, Gandjbakhch I, Coriat P, Foglietti MJ. Influence of hemolysis on the measurement of S-100beta protein and neuron-specific enolase plasma concentrations during coronary artery bypass grafting. *Clin Chem* 2000;46:989-90.
64. Icol YO, Basagan-Mogol E, Cengiz M, Ulus IH. Elevation of serum cerebral injury markers correlates with serum choline decline after coronary artery bypass grafting surgery. *Clin Chem Lab Med* 2006;44:471-8.
65. Kumar RA, Cann C, Hall JE, Sudheer PS, Wilkes AR. Predictive value of IL-18 and SC5b-9 for neurocognitive dysfunction after cardiopulmonary bypass. *Br J Anaesth* 2007;98:317-22.

66. Goetzl EJ, Banda MJ, Leppert D. Matrix metalloproteinases in immunity. *J Immunol* 1996;156:1-4.
67. Castrén M, Silfvast T, Rubertsson S, Niskanen M, Valsson F, Wanscher M, et al. Scandinavian clinical practice guidelines for therapeutic hypothermia and post-resuscitation care after cardiac arrest. *Acta Anaesthesiol Scand* 2009;53:280-8. doi: 10.1111/j.1399-6576.2008.01881.x.
68. Gong B, Leznik E. The role of ubiquitin C-terminal hydrolase L1 in neurodegenerative disorders. *Drug News Perspect* 2007;20:365-70.
69. Hillis LD, Smith PK, Anderson JL, Bittl JA, Bridges CR, Byrne JG, et al. 2011 ACCF/AHA Guideline for Coronary Artery Bypass Graft Surgery: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2011;124:e652-735. doi: 10.1161/CIR.0b013e31823c074e.