

Ginkgo Biloba Ekstresinin Kardio Pulmoner Bypass Sonrası Gelişen Nöropsikolojik Değişikliklere Etkisi

M. Şah TOPÇUOĞLU*, Hafize YALINIZ*, Ali FEDAKAR*, Alaaddin PEKEDİS*, Ali ÖZEREN**,
Bülent KISACIKOĞLU*, Acar TOKCAN*

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, ADANA

* Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı

** Nöroloji Anabilim Dalı

Kardiopulmoner bypass (KPB) sonrasında ortaya çıkan nörolojik ve nöropsikolojik değişiklikler üzerine "Ginkgo Biloba" ekstresinin etkisinin olup olmadığının araştırılmasıdır.

Elektif koroner bypass uygulanacak 20 olgu rastgele iki gruba ayrıldı. Preoperatif ve postoperatif nörolojik, nöropsikolojik muayene ve serebral kan akımını ölçmek için Transkraniyal doppler yapıldı ve skorlandı, Grup 1(Çalışma grubu): On hastaya preoperatif 5 gün, postoperatif 7 gün süre ile ginkgo Biloba ekstresi 120 mg/gün olarak verildi. Grup 2 (Kontrol grubu): On hastaya ise ilaç verilmedi.

Her iki grupta preoperatif ve postoperatif nörolojik muayenede herhangi bir defisit saptanmamıştır.

Grup 1'de Kısa Kognitif Muayenede preoperatif ve postoperatif skorlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmazken, Grup 2'de bulunmuştur.

KPB'nin beyinde fokal veya multifokal bir hasardan çok global bir fonksiyon bozukluğuna yol açtığı, bunun sonucu olarak; kognitif bozuklukların ortaya çıktığı ve Ginkgo Biloba ekstresinin bu bozukluğun önlenmesinde alternatif bir ajan olabileceği görülmüştür.

GKDC Dergisi 1998; 6:110-116

Giriş

Açık kalp ameliyatlarından sonra hastaların % 3-7'sinde nörolojik ve ayrıntılı testler uygula-

The Effect of Ginkgo Biloba Extract on the Neuropsychological Changes Following Cardiopulmonary Bypass

The effect of "Ginkgo Biloba extract on the neurologic and neurophysiologic changes following cardiopulmonary bypass was investigated.

20 cases which would go under elective coronary bypass were separated into two groups randomly. Preoperative, postoperative examination and transcranial doppler randomly. Preoperative, postoperative examination and transcranial doppler ultrasound to assess the cerebral blood flow were done and scored.

In group one (working group) ten patients were given Ginkgo Biloba extract for 5 days preoperatively and 7 days postoperatively 120 mgs/day. in group two (control group) ten patients did not receive any medication.

In the preoperative and postoperative neurologic examination of both groups there was no neurologic deficit.

In working group short cognitive examination scores preoperatively did not show a statistically significant difference, where as in control group it did.

Cardiopulmonary bypass causes a global rather than a focal effect on the brain which in return causes cognitive disfunctions, Ginkgo Biloba extracts may be an alternative agent in protection from general cognitive impairment.

nırsa % 33-83 arasında nöropsikolojik disfonksiyonlar görülebilmektedir (1-5). Entelektüel alanda görülen bu nöropsikolojik "kognitif"

bozukluklar daha geniş anlamda "postperfüzyon sendromu" olarak ta bilinmekte ve vakaların % 35'inde 12 ay devam edebilmektedir (1-5, 6).

Bu klinik tablonun ortaya çıkmasında Kardio-pulmoner Bypass (KPB) sırasında uygulanan hemodilüsyon, nonpulsatil akım, hipotermi, total dolaşım arrestisi gibi fizyolojik zorlayıcı etkenler ile hipoperfüzyon, hiperperfüzyon, hızlı ısınma ve mikroembolizasyon gibi nedenler sorumlu tutulmaktadır (1,6,9). Emboli oluşumunu önleyecek ve serebral iskemiyi engel olacak önlemler bu disfonksiyonları azaltmaktadır. Mikroembolizasyon sorunu membran oksijenatör ve arter filtresi kullanımı ile pratik olarak çözülmüştür. Serebral iskemiyi önleyici olarak GM1 gangliozid, kalsiyum kanal blokörlerinden nimodipine ve barbitürantların etkileri bilinmektedir (8,10-16).

Ginkgo Biloba ekstresinin* yaşlı hastalarda görülen serebral fonksiyon bozukluklarının tedavisindeki olumlu sonuçları bilinmektedir (17-19). Bu etkisini arterioler, kapiller ve post kapiller seviyedeki vasomotor tonusu düzenleyerek hücre sel hipoksiyi önleme (20, 21), toksik serbest oksijen radikallerinin inaktivasyonu ve iskemik bölgedeki ödemi azaltarak gösterir (21-23). Ayrıca trombosit agregasyonunu da sağladığı gösterilmiştir (21, 24, 25).

Amacımız kardiopulmoner bypass sonrasında ortaya çıkan nörolojik ve nöropsikolojik değişiklikler üzerine Ginkgo Biloba ekstresinin etkisinin olup olmadığının araştırılmasıdır.

Materyal ve Metod

Bu çalışma Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalında 1997 yılı içerisinde semptomatik koroner arter hastalığı nedeniyle elektif koroner bypass girişimi uygulanan ve rastgele iki gruba

ayrılan 20 olguda prospektif olarak gerçekleştirildi.

Seçilen olguların tümü en az ilkokul mezunu, klinik olarak belirgin nörolojik ve nöropsikolojik sorunu olmayan, yakın döneme kadar psikotik madde ya da ilaç kullanmayan olgulardı. Bu olgulara karotis renkli Doppler ultrasonografi (sonochrome 630-L, General electrics medical system/France) ve Elektro ensefalografi (EEG) (14 kanallı, EEE s214, NIHON KOHDEN Corporation, Tokyo/Japane) yapıldı. Bu inceleme sonucunda karotis arterlerde lezyonu ve patolojik EEG bulguları olan olgular çalışmaya alınmadı. Çalışmaya alınan tüm olgularda preoperatif dönemde sağ ve sol arteria serebri mediada "akım hızları" ve "pulsatil indeksleri (PI)" ölçmek için Transkraniyal Doppler (TKD) (Rimed-flolink 500/T, Rimed. ltd/Taiwan) yapıldı.

Hastalar preoperatif devrede nörolojik ve nöropsikolojik olarak değerlendirildi. Tüm olgulara preoperatif devrede standart nörolojik muayene yapıldı. Nöropsikolojik muayeneler: Kısa kognitif muayene çizelgesi (KKM), sol hemisfer fonksiyon testleri (afazi ve praksis testleri) ve sağ hemisfer fonksiyon testlerinden oluşmaktadır.

Kısa Kognitif Muayene (KKM): Yönelim, dikkat ani ve yakın bellek, genel bilgi, isimlendirme, hesaplama, tekrarlama, okuma-yazma, sağ ve sol yönelim fonksiyonları ayrı kategoriler yönünden test edilmektedir. Mental durumun değerlendirilmesi amacı ile kullanılan ve "mini mental state examination" (MMS) olarak bilinen bu testte normal toplam skor 64 olarak kabul edilmektedir (26,27).

Sol Hemisfer Fonksiyon Testleri

• **Afazi testleri:** Çalışmamızda kullanılan afazi testi ilk kez "Tanrıdağı" tarafından geliştirilen Gülhane Afazi testinin küçük modifikasyonunun versiyonudur. Konuşma akıcılığı, otomatik konuşma, duyarak ve okuyarak anlama, tekrarlama ve isimlendirme modaliteleri ayrı

* Tebokan Fort Tab. Abdi İbrahim İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş. - İstanbul

ayrı ve nümerik olarak da değerlendirilmektedir (28).

- **Praksis testi:** Gülhane praksis testi uygulanmıştır. Bu testte hipotetik olarak sol hemisfer tarafından yönlendirildiği düşünülen gövde, buccofascial, ekstremite (ideasyonel ideomotor) motor beceri testleri değerlendirilmiştir. Maksimum skor 16 olarak kabul edilmiştir (29).

Sağ Hemisfer Fonksiyon Testleri: Motor kalıcılık, duyuusal ve görsel uyarılara dikkat, vizual-spacial yetenek, konstriksiyonel yetenek, farklı emisyonların ortaya konması ve vücut bölümlerini belirlenmesi modaliteleri yanında işaretleme (consellation) ve çizginin ortasını bulma (Line bisection) testleri ile ihmal (neglect) fenomeni araştırılmaktadır. Maksimum skor 20 olarak kabul edilmektedir (29,30).

Tüm olgular aynı anestezi metoduyla uyutuldu. Kardiyopulmoner bypass orta derecede sistemik hipotermi, soğuk kan kardiyoplejisi ve membran oksijenatör kullanılarak uygulandı. Postoperatif nörolojik ve nöropsikolojik fonksiyonlar değerlendirmesi preoperatif değerlendirmeyi yapan hekim tarafından tekrar yapıldı.

Grup 1(Çalışma Grubu): Yaşları 52 ile 72 (62.3±8.61) arasında değişen sekiz erkek, iki bayan toplam 10 olguya nörolojik ve nöropsikolojik testlerin bitiminden sonra preoperatif beş gün, postoperatif birinci günden itibaren yedi gün süre ile Ginkgo biloba ekstresi (Tebokan fort tablet Abdi İbrahim/İstanbul) 120 mg/gün olarak verildi.

Grup 2 (Kontrol Grubu): Yaşları 48 ile 73 (61.9±5.34) arasında değişen yedisi erkek üçü kadın toplam 10 olguya ilaç verilmedi.

İstatistiksel değerlendirme; Grup içi ve gruplar arasında yapıldı. Grup içi değişkenlik için nonparametrik wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek testi, gruplar arasındaki anlamlılık için nonparametrik Mann Whitney-u testi uygulandı. P değerinin 0.05 ten küçük olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışma grubu (Grup 1); yaş ortalamaları 62.3±8.61 olan sekiz erkek, iki kadın toplam 10 hastadan, kontrol grubu (Grup 2) yaş ortalamaları 61.9±5.34 olan yedi erkek üç kadın toplam 10 hastadan oluşmaktadır. Gruplar arasında bu yönden istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p > 0.05$).

Her İki Gruba Ait Ameliyat Bulguları: Aort kross klemp süresi; grup 1 de 58.2±10.9 dk., grup 2 de 58.2±12.9 dk., total perfüzyon süreleri; grup 1 de 86.3±16.2 dk., grup 2 de 89±27.3 dk., ameliyat süreleri; grup 1 de 136±16.3 dk., grup 2 de 124±21.1 dk. olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p > 0.05$).

Nörolojik Muayene Bulguları: Her iki grupta preoperatif ve postoperatif nörolojik muayenede herhangi bir defisit saptanmamıştır.

Nöropsikolojik Test Sonuçları:

- **Kısa Kognitif Muayene (KKM) test sonuçları:** Grup 1 de preoperatif test skoru ortalama 55.4±8.00, postoperatif skoru 52.6±8.51 olarak tespit edilmiştir. Aradaki fark 2.7±0.7 olup istatistiksel yönden anlamsızdır ($p > 0.05$). Grup 2 de preoperatif test skoru 54.8±9.14, postoperatif 46.5±10.0 dir. Aradaki fark 8.±1.0 olup istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0.01$) (Tablo 1). Değerlendirme gruplar arasında yapıldığında Grup 1ve Grup 2 arasında preoperatif ortalama değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yok iken ($p > 0.05$), postoperatif test skorları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($P < 0.01$).

- **Sol hemisfer fonksiyonları** afazi ve praksis testleri ile araştırılmıştır.

Afazi testi: Grup 1de preoperatif test skor ortalaması 74.6±2.46, postoperatif 74.5±2.46 olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamsızdır ($p > 0.05$). Grup 2 de test skor ortalaması preoperatif 74±1.08, postoperatif 73.4±2.40 olarak bulunmuştur ($p > 0.05$). Gruplar arasında preoperatif ve postoperatif test skor değerleri

arasındaki istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p > 0.05$) (Tablo 1).

Tablo 1. Grup 1 ve Grup 2 de preoperatif ve postoperatif nöropsikolojik test skor ortalamalarının grup içinde ve gruplar arasında karşılaştırılması.

		Grup 1 (n : 10)	Grup 2 (n : 10)	(p)
KKM Skor ort.	Preoperatif	55.4±8.00	54.8±9.14	>0.05
	Postoperatif	52.6±8.51	46.5±10.0	<0.01
	Fark (p)	2.7±0.7	8.3±1.0	<0.01
Afazi testi Skor ort.	Preoperatif	74.6±2.25	74 ±1.08	>0.05
	Postoperatif	74.5±2.46	73.4±2.40	>0.05
	(p)	>0.05	>0.05	
Praksis testi Skor ort.	Preoperatif	16.2±0.87	16.1±1.19	>0.05
	Postoperatif	15.5±1.08	15.8±1.23	>0.05
	(p)	>0.05	>0.05	
SHFT Skor ort.	Preoperatif	20	20	>0.05
	Postoperatif	20	20	>0.05
	(p)	>0.05	>0.05	

SHFT: Sağ hemisfer fonksiyon testi

Praksis testi: Grup 1de preoperatif test skor ortalaması 16.1±1.19, postoperatif 15.8±1.23 olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamsızdır ($p > 0.05$). Grup 2 de test skor ortalaması preoperatif 74±1.08, postoperatif 73.4±2.40 olarak bulunmuş olup sonuç anlamsızdır ($p > 0.05$). Gruplar arasında preoperatif ve postoperatif test skor değerleri arasındaki istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p > 0.05$).

• **Sağ hemisfer fonksiyonlarını** değerlendiren testin uygulanmasında her iki gruba ait hastalar preoperatif ve postoperatif değerlendirmede toplam skor olan 20 ye ulaşmış dolayısıyla da grup içi ve gruplar arası karşılaştırmalarda bir farklılık söz konusu olmamıştır.

Transkraniyal Doppler Ölçüm Bulguları: Transkraniyal Doppler ile her iki a. serebri media preoperatif ve postoperatif ortalama akım hızı ve pulsatil indeks ölçümleri yapılmıştır.

Ortalama akım hızı: Grup 1de sağ a. serebri mediada preoperatif 46.4±10.2 Cm/Sn, postoperatif 48.6±22.0 Cm/Sn, olarak ölçülmüştür. Fark anlamsızdır ($p > 0.05$), Sol A. serebri mediada preoperatif 50.3±13.1 Cm/Sn. Postoperatif 51.9±13.5 Cm/Sn, olup bu fark anlamsızdır

($p > 0.05$) (Tablo 2). Grup 2 de sağ a. serebri mediada preoperatif 57.1±19.2 Cm/Sn, postoperatif 57.1±21.5 Cm/Sn, olup aradaki fark anlamsızdır ($p > 0.05$). Sol a. serebri mediada preoperatif 50.5±13.1 Cm/Sn, postoperatif 51.1±13.5 Cm/Sn., olup fark anlamsızdır ($p > 0.05$).

Tablo 2. Grup 1 ve Grup 2 de ortalama akım hızlarının (OAH) preoperatif ve postoperatif değerlendirilmesi

		Grup 1 (n : 10)	Grup 2 (n : 10)
Sağ a. serebri media OAH (cm /sn)	Preoperatif	46.4±10.2	52.1±19.2
	Postoperatif (P)	48±22.0	57.3±21.5
		>0.05	>0.05
Sol a. serebri media PI OAH (cm /sn)	Preoperatif	50.5±13.1	64.2±18.9
	Postoperatif (P)	51.9±13.5	58.2±11.7
		>0.05	>0.05

• **Pulsatil İndeks (PI):** Grup 1de sağ A. serebri mediada PI değeri preoperatif 0.94±2.2, postoperatif 0.91±1.53 ölçülmüş olup fark anlamsızdır ($p > 0.05$). Sol a. serebri mediada PI değeri preoperatif 0.99±2.2 postoperatif 0.92±2.1 olup fark anlamsızdır ($p > 0.05$) (Tablo 3). Grup 2 de sağ a. serebri mediada PI değeri preoperatif 0.94±2.22 postoperatif 0.91 ±1.53 aradaki fark anlamsızdır ($p > 0.05$). Sol A. serebri mediada PI değeri 0.99±2.2, postoperatif 0.92±2.1 olup, fark anlamsızdır ($p > 0.05$) (Tablo 3).

Tablo 3. Grup 1 ve Grup 2 de pulsatil indeksin (PI) preoperatif ve postoperatif değerlendirilmesi

		Grup 1 (n : 10)	Grup 2 (n : 10)
Sağ a. serebri media PI	Preoperatif	0.94±2.22	1.3±U
	Postoperatif (P)	0.91±0.53	1.0±0.5
		>0.05	>0.05
Sol a. serebri media PI	Preoperatif	0.99±2.2	0.97±2.2
	Postoperatif (P)	0.92±2.1	0.94±2.5
		>0.05	>0.05

Tartışma

KPB sonrasında ortaya çıkan nörolojik ve nöropsikolojik kognitif bozuklukların barbitürat, GM1 gangliozid, Kalsiyum kanal blokörü "nimodipine" gibi farmakolojik ajanlarla giderilebileceği konusunda çalışmalar olduğu bilinmektedir (8,12-16,24).

Yaşlılığa bağlı hafıza algılama ve konsantrasyon yetersizliği gibi entelektüel bozuklukların iyileştirilmesinde etkili olduğu bilinen Ginkgo Biloba ekstresinin KPB sonrasında gelişen nörolojik ve nöropsikolojik bozukluklarında etkisi daha önce araştırılmamıştır (17-19). Ginkgo Biloba ekstresinin böyle bir etkisinin olup olmadığını ortaya koymak amacıyla yapılan bu çalışmada; KPB uygulanan hastalara preoperatif ve postoperatif dönemlerde bir dizi nöropsikolojik testler uygulandı. Testlerin, beyinin diffüz sol veya sağ hemisferi ilgilendiren fokal veya multifokal lezyonlarını ortaya koymasına amaçlandı. Mental durumun global değerlendirilmesi (genel kognitif değerlendirme) için geçerli olan ve yaygın olarak kullanılan "kısa kognitif muayene çizelgesi" uygulandı (26,27).

Grup 1 ile Grup 2 arasında preoperatif KKM testi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur.

Grup 1de preoperatif ve postoperatif KKM skor ortalamaları arasında anlamlı farklılık bulunmamış iken Grup 2 de preoperatif ve postoperatif KKM değerlendirmesi açısından anlamlı farklılık bulunmuştur (Tablo 1).

Bu bulgular KPB uygulanan hastalarda erken postoperatif devrede beyin fonksiyonlarında diffüz (global) değişiklikler olduğunu ortaya koymaktadır. Nitekim KPB sonrası; dikkat, bellek konsantrasyon, mental yanıtların hızında bozulma şeklinde ortaya çıkan kognitif yetersizliğin olduğu başkaları tarafından da bildirilmiştir (1-3,27,31).

Her iki grubun postoperatif KKM değerlendirmeleri ve iki grup arasında preoperatif ve postoperatif skor farkları arasında da (sırasıyla 2.7 ± 0.7 ve 8.3 ± 1.0) anlamlı farklılık bulunmuştur ($p < 0.01$) (Tablo 1), Bu bulgular Ginkgo Biloba ekstresinin KPB sonucu ortaya çıkan diffüz mental defisite bağlı nöropsikolojik bozuklukların azalmasında faydalı olacağını göstermektedir.

Fokal serebral yetmezlik sol veya sağ hemisfer hasarının değerlendirilmesi ile yapılmıştır. Sol

hemisfer tarafından yürütüldüğü bilinen lisan fonksiyonu "afazi testi" ile (28) motor beceri fonksiyonları ise "praksis testi" ile (29,30) değerlendirildi.

Afazi testinde her iki grubun preoperatif postoperatif bulgularda test skoru açısından anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (Tablo 1). Bununla beraber hastalar tek tek gözde geçirildiğinde Grup 1de postoperatif testlerde; iki hastada anlama ve tekrarlama modalitelerinde rölatif düşüş tespit edilirken bu bulgu Grup deki 8 hastada görülmüştür. İstatistiği yönden anlamsız olmakla birlikte bu sonuçlar Ginkgo Biloba ekstresinin KPB gelişebilen lisan bozuklukları için faydalı olabileceği izlenimini yaratmaktadır.

"Praksis" testinde ve sağ hemisfer fonksiyon testlerinde her iki grup arasında preoperatif ve postoperatif skor ortalamalarında anlamlı farklılık bulunmamıştır (Tablo 1).

Ginkgo Biloba ekstresinin serebral kan akımı üzerine etkisi olup olmadığını araştırmak amacı ile her iki grupta sol ve sağ A. serebri media akımları TKD ile preoperatif ve postoperatif ölçülmüştür. TKD yolu ile elde edilen "kan akım hızı" ve "pulsatil indeks" (PI) serebral dolaşım hakkında güvenilir bilgi vermektedir (32).

TKD ile her iki grupta preoperatif ve postoperatif bilateral a. serebri media kan akımlarında anlamlı değişiklikler olmamaktadır (Tablo 2, 3). Bu bulgu Ginkgo biloba ekstresinin a. serebri media seviyesinde kan akımlarında bir artışa sebep olmadığını göstermektedir,

Sonuç

KPB'in beyinde fokal veya multifokal bir hasardan çok global bir fonksiyon bozukluğuna yol açtığı bunun sonucu olarak ayrıntılı nöropsikolojik testlerle ortaya konulabilen ılımlı kognitif bozuklukların ortaya çıktığı ve Ginkgo biloba ekstresinin bu bozukluğun önlenmesinde alternatif bir ajan olabileceği görülmüştür.

Kaynaklar

1. Cosgrove S, Newman S. The incidence and nature of neuropsychological morbidity following cardiac surgery. *Perfusion* 1989; 4: 93-100.
2. Hammeke TA, Hastings JE. Neuropsychologic alterations after cardiac operation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988; 96: 326-31.
3. Mills SA, Prough DS. Neuropsychiations following cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 3: 39-46.
4. Shaw PJ, Bates D, Cartlidge NEF, et al. Early neurological complications of coronary artery bypass surgery. *Br Med J* 1985; 291:1384-72.
5. Shaw PJ, Bates D, Cartlidge NEF, et al. Early intellectual dysfunction of following coronary artery bypass surgery. *Q J Med* 1986; 58: 559-68.
6. Ravi gill, FRC (UK), Murkin JM. Neuro-psycho-logic dysfunction after cardiac surgery: What is the problem? *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 1996; 10: 91-98.
7. Berntman L, Welsh FA, Harp JR, et al. Cerebral protective effect of low grade hypothermia. *Anesthesiology* 1981; 55: 495-502.
8. Murkin JM. Anesthesia, the brain and cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1993; 56: 1461-68.
9. Newman MF, Kramer D, Croughwell ND, et al. Differential age effects of mean arterial pressure and rewarming on cognitive dysfunction after cardiac surgery. *Anesth Analg* 1995; 81: 236-42.
10. Fischer M, Jonas S, Sacco RI. Prophylactic neuroprotection for cerebral ischemia. *Stroke* 1994; 25: 1075-80.
11. Blauth PI, Smith PL, Arnold JV, et al. Influence of oxygenator on the prevalence and extent of microembolic retinal ischemia during cardiopulmonary bypass: sassessment by digital image analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990; 99: 6-69.
12. Nussmeier NA, Arlund C, Slogoff S. Neuro-psychiatric complication after cardiopulmonary bypass: cerebral protection by a barbiturate. *Anesthesiology* 1986; 64:165-70.
13. Forsman M, Olsnes BT, Semb G, et al. Effects of nimodipine on cerebral blood flow and neuropsychological outcome after cardiac surgery. *Br J Anaesth* 1990; 65: 514-20.
14. Grieco G, D'Hollisy M, Culliford TA, Jonas S. Evaluating neuroprotective agents for clinical anti-ischemic benefit using neurological and neuropsychological changes after cardiac surgery under cardiopulmonary bypass: Methodological strategies and result of a double-blind, placebo-controlled trial of GM1 ganglioside. *1996; 27: 858-74.*
15. Redmond JM, Gillinov AM, Blue ME, et al. The monosialoganglioside, GM1 reduces neurologic injury associated with hypothermic circulatory arrest. *Surgery* 1993; 114: 324-33.
16. Nugent M, Artru AA, Michenfelder JD. Cerebral metabolic vascular and protective effects of midazolam maleate. *Anesthesiology* 1982; 56:172-76.
17. Taillander J, Ammar A, Rabourdin JP, et al. Treatment of cerebral disorders due to aging with Ginkgo biloba extract. longitudinal, multicenter, double-blind study versus placebo. *Presse Medicale* 1986; 15:1583-87.
18. Weitbrecht WU, Jansen W, Primary degenerative dementia: Therapy with Ginkgo biloba extract. A placebo-controlled double-blind and comparative study. *Fortschritte der medizin* 1986; 104: 199-202.
19. Özeren A, Sarıca Y, Yıldız M ve ark. İskemik strokta Ginkgo biloba'nın strok skoru ve günlük yaşam aktivitesi üzerine etkisi. XXX. Ulusal Nöroloji Kongresi Bildiri Özetleri 1994; s. 186.
20. Reuse-Blom S, Drieu Effect of Ginkgo biloba extract on arteriolar spasm in rabbits. in Fünfgeld EW (Ed) *Rokan (gingko biloba). Recent results in Pharmacology and clinic.* 1988: pp. 162-168, Springer-Verlag, Berlin, heidelberg, New York.
21. Braquet P, Spinnewyn B, Braquet M, et al. BN 52021 and related compounds: a new series of highly specific PAF-acether receptor antagonists isolated from Ginkgo biloba. *Blood and Vessel* 1985; 16: 559-72.
22. Pincemail J, Dupuis M, Nasr C et al. Superoxide anion scavenging effect and superoxide dismutase activity of Ginkgo Biloba extract. *Experientia*, 1989; 45: 8, 708-12.
23. Gardes-Albert M, Sekkaki A, Ferradini C, et al. EGB 761 scavenger effect against O₂ and O₂ free

- radicals. A radiolysis study. Free rad biol Med 1990; 9: (supp 1) 190 abst.
24. Borel JP, Garnotel R, Monboisse JC. A Ginkgo Biloba extract inhibits superoxide anion production by human neutrophils. International symposium on free radical and EGB 761,19 Juin Budapest, Abstract book p. 23.
25. Braquet P. The Ginkgolides: potent platelet-activating factor antagonists isolated from Ginkgo biloba extract. Drugs Future 1987; 12: 643-99.
26. Kayatekin MS, Öztürk O, Savaşır I ve ark. Organik mental bozukluklar ve bunların tanısında kullanılan kısa mental muayene metodları. XXI. Ulusal psikiyatri ve nörolojik bilimler kongresi bilimsel çalışma kitabı. 1985; 150-54.
27. Folstein MF, Folstein SE, Mchugh RR, et al. Mini mental state examination a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. J Psychiatry Res 1975; 12: 189-98.
28. Tanrıdağı O. Afazi. Ankara, GATA Basımevi, 1991.
29. Özeren A, Efe R, Mavi H, Sarıca Y. Aprakside Hemisferik Lateralizasyon ve lezyon lokalizasyonu. Nöroloji Bülteni 1994; 1:3: 67-70.
30. Özeren A, Sarıca Y, Efe R. Thalamic Aphasia syndrome. Acta Neurol belg 1994; 94: 208-08.
31. Savageau JA, Stanton B A, Jenkins CD, Klein MD. Neuropsychological dysfunction following elective cardiac operation. J Thorac Cardiovasc Sur 1980; 79: 173-80.
32. Kapur V, Doblar DD. A research tool for transcranial Doppler studies: APC -based data acquisition and archival system. J Clin Moitoring 1995;11:26.

Yazışma Adresi: M. Şah TOPÇUOĞLU
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs
Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı
01330 Balcalı - ADANA
e-mail: Sahtopcu@pamuk.cu.edu.tr.
Fax: 0 332 323 2641
