

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

**KORONER ARTER BYPASS GREFT AMELİYATI GEÇİREN
HASTALARDA SERUM YKL-40, HMGB1 VE BDNF, NGF
DÜZEYLERİ İLE BİLİŞSEL FONKSİYONLAR ARASINDAKİ
İLİŞKİNİN İNCELENMESİ**

UZMANLIK TEZİ
Dr. BAŞAK KOÇAK

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. ERKAN İRİZ

TEZ YARDIMCI DANIŞMANI

Prof. Dr. SÜREYYA BARUN

ANKARA
OCAK 2022

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

**KORONER ARTER BYPASS GREFT AMELİYATI GEÇİREN
HASTALARDA SERUM YKL-40, HMGB1 VE BDNF, NGF
DÜZEYLERİ İLE BİLİŞSEL FONKSİYONLAR ARASINDAKİ
İLİŞKİNİN İNCELENMESİ**

UZMANLIK TEZİ
Dr. BAŞAK KOÇAK

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. ERKAN İRİZ

TEZ YARDIMCI DANIŞMANI
Prof. Dr. SÜREYYA BARUN

Bu tez Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından 01/2020-05_5856
proje numarası ile desteklenmiştir.

ANKARA
OCAK 2022

TEZ SINAV TUTANAĞI



Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tez Sınav Tutanağı

Adı ve Soyadı	BAŞAK KOÇAK
Baba Adı	
Doğum Yeri/Tarihi	
Diploma Tarihi / Diploma No	01.08.2014/191
Mezun Olduğu Fakülte	İSTANBUL BİLİM ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İhtisas Yaptığı Anabilim Dalı/Bilim Dalı	KALP VE DAMAR CERRAHİSİ ABD
İhtisas Süresi	Yıl: 5 Ay:11
Sınav Yapılmasını İsteyen Makam	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı

UZMANLIK TEZİNİN ADI: KORONER ARTER BYPASS GREFT AMELİYATI GEÇİREN HASTALARDA SERUM YKL-40,HMGB1,NGF,BDNF DÜZEYLERİ İLE BİLİŞSEL DİSFONKSİYONLAR ARASINDAKİ İLİŞKİNİN İNCELENMESİ

JÜRİ KARARI: Adı geçen Araştırma Görevlisi tarafından hazırlanan ve 06.01.2022 tarihinde teslim edilen tez, aşağıda adı yazılan tez değerlendirme jüri üyeleri tarafından incelenmiş olup daha önce tespit edilen eksik kısımlarının giderildiği görülmüştür, 'uzmanlık tezi' olarak kabul edilmiştir, başarılı bulunmuştur ve uzmanlık sınavına girmeye hak kazanmıştır.

JÜRİ ÜYELERİ

BAŞKAN
Prof.Dr.G.Levent OKTAR

ÜYE
Prof.Dr. Hikmet İRİZ

ÜYE
Prof.Dr.Murat Güvener

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

Tez Sınav Tutanağı	I
İçindekiler	II
Simgeler ve Kısaltmalar	III
Şekil, Tablo ve Grafikler	V
Önsöz	VII
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Koroner Arter Bypass Greft	3
2.2. Postoperatif Bilişsel Disfonksiyon	7
2.3. HMGB1	15
2.4. YKL-40	16
2.5. NGF	16
2.6. BDNF	18
3. GEREÇ VE YÖNTEM	19
4. BULGULAR	24
5. TARTIŞMA	37
6. SONUÇLAR	43
7. ÖZET	44
8. SUMMARY	45
9. KAYNAKLAR	47
10. EKLER	60
10.1. Etik Kurul Onayı	60
10.2. Özgeçmiş	67

SİMGELER VE KISALTMALAR

KABG: Koroner Arter Bypass Greft

POBD: Postoperatif Bilişsel Disfonksiyon

HMGB1: High Mobility Group Box 1

YKL-40: Chitinase 3 like protein

BDNF: Brain Derived Neurotrophic Factor

NGF: Nerve Growth Factor

MoCA: Montreal Bilişsel Değerlendirme

KPB: Kardiyopulmoner bypass

SSS: Santral Sinir Sistemi

CO₂: Karbondioksit

Mm Hg: Milimetre Civa

DM: Diabetes Mellitus

CRP: C reaktif protein

KBB: Kan beyin bariyeri

HIV: Human Immundeficiency Virus

TNF- α : Tümör Nekrozis Faktör Alfa

IL-1 β : İnterlökin 1 Beta

IL-1 α : İnterlökin 1 Alfa

DIC: Dissemine İntravasküler Koagülopati

HH: Hamburger-Hamilton

IL-6: İnterlökin 6

IL-1: İnterlökin 1

IL-10: İnterlökin 10

TGF- β : Transforming Growth Factor Beta

B -FGF: Basic Fibroblast Growth Factor

TrkA: Tropomiyozin reseptör kinaz A/ Tirozin reseptör kinaz A

TrkB: Tropomiyozin reseptör kinaz B/ Tirozin reseptör kinaz B

ERK: Extracellular Signal Regulated Kinase

CREB: cAMP-Responsive Element-Binding Protein

ŞEKİL, TABLO ve GRAFİKLER

Tablo 1: Çalışmaya Katılan Hastaların Demografik Verileri

Tablo 2: Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların Operasyon ve Hastanede Yatış Süreleri ile Transfüzyon Verileri

Tablo 3: Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların YKL-40, BDNF, HMGB1, NGF Verileri (Ortalama)

Tablo 4: Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların YKL-40, BDNF, HMGB1, NGF Verileri (Ortanca)

Tablo 5: Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların MoCA Verileri

Tablo 6: Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların Yürütücü İşlevlerde, İz Sürme Testi, Sözel Akıcılık Testi ve Soyut Düşünce Testi Verileri

Tablo7: Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların Görsel Yapılandırma İçin 3 Boyutlu Küp Çizimi ve 11:20 ‘yi Gösteren Saat Çizimi Testi Verileri

Tablo 8: Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların Lisan Becerisi İçin İsimlendirme ve Cümle Tekrarı Testi Verileri

Tablo 9: Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların Bellek Değerlendirmesi Kelime Tekrarı Testi Verileri

Tablo 10: Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların Konsantrasyon Değerlendirmesinde İleriye Doğru Sayma, Geriye Doğru Sayma, Uyanıklık, Seri Olarak Hesaplama Testleri Verileri

Tablo 11: Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların MoCA Alt Grup Verileri

Tablo12: Preoperatif MoCA Değeri İle Diğer Verilerin Korelasyonu

Tablo 13: Postoperatif MoCA Değeri İle Diğer Verilerin Korelasyonu

Tablo 14: Preoperatif ve Postoperatif YKL-40, BDNF, HMGB1 ve NGF Verilerinin Korelasyonu

Tablo 15: Preoperatif ve Postoperatif MoCA Değeri Korelasyonu

Resim 1: Ankara Şehir Hastanesi 1 No'lu Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Onay Formu, sayfa 1

Resim 2: Ankara Şehir Hastanesi 1 No'lu Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Onay Formu, sayfa 2

Resim 3: Ankara Şehir Hastanesi 1 No'lu Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Onay Formu, sayfa 3

Resim 4: Ankara Şehir Hastanesi 1 No'lu Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Onay Formu, sayfa 4

Resim 5: Ankara Şehir Hastanesi 1 No'lu Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Onay Formu, sayfa 5

Resim 6: Ankara Şehir Hastanesi 1 No'lu Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Onay Formu, sayfa 6

Resim 7: Ankara Şehir Hastanesi 1 No'lu Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Onay Formu, sayfa 7

ÖNSÖZ

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalında geçen asistanlığımın ilk gününden bugüne, bilgi ve deneyimleri ile desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, mesleki ve bilimsel becerilerimi kazanmamı sağlayan, Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. G. Levent OKTAR önderliğinde kliniğimizde görev alan tüm değerli öğretim üyelerimize ve uzmanlarımıza,

Tüm tez hazırlık sürecinde bilgisi, desteği, nezaketi, mesleki ilgi ve akademik duruşu ile yanımda olan ve bana örnek olan tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Erkan İRİZ' e,

Tez çalışması esnasında ihtiyaç duyduğumda yardımlarını esirgemeyen, yol gösteren, bilgi ve deneyimlerini benimle tereddütsüz paylaşan tez yardımcı danışmanım Sayın Prof. Dr. Süreyya BARUN' a,

Tez istatistik verilerimi büyük bir özveri, titizlik ve sıcakkanlılıkla değerlendiren, desteğini yakından hissettiğim Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Sayın Prof. Dr. Mustafa ARSLAN'a ve duayen hekimlik bilgisine, tecrübesine ve akademik yaklaşımına saygı duyduğum, eğitimimin her aşamasında çok büyük emekleri olan Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Sayın Prof. Dr. Yusuf ÜNAL'a,

Verilerin biyokimyasal incelenmesi esnasında büyük titizlikle çalışan Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Özlem GÜLBAHAR ZENGİN ve Araş.Gör. Dr. Tuba Saadet DEVECİ BULUT' a,

Uzmanlık eğitimime başladığım günden itibaren beraber çalışmaktan keyif aldığım tüm asistan arkadaşlarıma,

Nazik ve özverili çalışmaları ile kliniğimizin ayrılmaz bir parçası olan tüm hemşirelerimize, anestezi teknisyenlerimize, perfüzyonistlerimize ve hastane personelimize,

Beni bugünlere getiren, her daim yanımda olan ve desteklerini hep hissettiğim aileme;

Sonsuz teŖekkrlerimi sunarım.

Dr. BaŖak KOÇAK

Ankara, Ocak 2022



1. GİRİŞ

Kardiyovasküler hastalıklar, dünyadaki en sık ölüm sebepleri arasındaki yerini korumaktadır. Dünya Sağlık Örgütü 2019' da 17,9 milyon kişinin ölüm sebebinin kardiyovasküler hastalıklar olduğunu tahmin etmekte ve bu sayının dünyadaki tüm ölümlerin %32'sini oluşturduğunu belirtmektedir. Bu yüksek mortalite nedenine yönelik yapılan açık kalp cerrahisi operasyonları içinde, koroner arter bypass greft (KABG) ameliyatı, günümüzde en sık uygulanmakta olan operasyonlardandır (1,2).

Bin dokuz yüz altmışlı yıllara kadar deneysel çalışmalar ile ilerleyen KABG, 1960'larda greft kullanımı ile günümüzdeki haline yakın bir noktaya gelmiştir. 21. yüzyılda diğer pek çok cerrahi alanda kendisine yer edinen minimal invaziv teknikler, KABG operasyonu içerisinde de kullanılmaya başlanmıştır. KABG' in bu niteliksel gelişimi, niceliksel olarak da karşılık bulmuştur. Sadece Amerika Birleşik Devletleri'nde, her yıl 200.000'den fazla KABG ameliyatı yapıldığı tahmin edilmektedir (3). Şüphesiz bu gelişim, KABG sonrası oluşabilecek komplikasyonlara dair bilgimizi de arttırmıştır. Yapılan araştırmalara göre; KABG operasyonu geçiren hastalarda taburculuk sonrası hastaneye tekrar başvuru oranı yaklaşık %15 civarında olup, bu başvurularda sıklıkla görülen postoperatif enfeksiyonlar, kalp yetmezliği, disritmi, plevral effüzyon, anjina ve pnömoninin yanı sıra stroke, transient iskemik atak gibi nörolojik tanılar da yer almaktadır (4,5,6).

KABG sonrası komplikasyonlardan, nörolojik komplikasyonların görülme sıklığı, yapılan araştırmalarda %1-%5 olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu

komplifikasyonlar, kalıcı nörolojik defisitten sadece nöroradyolojik tanı alan serebral defektlere kadar geniş bir spektrumda görülebilir (7). Bu spektrumda incelenmesi gereken bir başlık da postoperatif bilişsel disfonksiyondur (POBD).

POBD, bellekte bozulma, dikkat eksikliği, planlama yapamama ve işlevler arası geçiş gerçekleştirememe gibi demans benzeri semptomlar ile karakterizedir (8). Bu tabloya pek çok cerrahi işlem sonrası rastlanabilmekle beraber, yapılan çalışmalar kardiyak cerrahi sonrası görülme sıklığına dikkat çekmektedir (9,10). Literatürde, kardiyak cerrahi sonrası 6 haftaya kadar POBD görülme oranı %25-%50; 3- 6 ay arası takiplere dair oranlar %10-%30 olarak vurgulanmaktadır (11). POBD'nin bağımsızlık kaybı, yaşam kalitesinde düşüklük, iş veriminde azalma gibi pek çok sonucu da beraberinde getirdiği düşünülmektedir (12).

POBD'ye dair yapılan araştırmalar, nöroinflamatuvar süreçlerin bu tabloda etkili olduğunu öne sürmektedir (13,14). Bilişsel fonksiyonlarda önemli role sahip nöroenezin, nöroinflamasyona bağlı inhibisyonu (15), bu bağlamda öne sürülen mekanizmalardandır. Nöroenezin sürdürülebilmesi için nörotrofik faktörlere ihtiyaç duyulmaktadır. Bu çalışmada nöroinflamasyonu değerlendirmek üzere HMGB1(High-Mobility Group Box 1) ile YKL-40(Chitinase 3-like 1); nöroenezini değerlendirmek üzere de nörotrofik faktörler olan BDNF (Brain-derived neurotrophic factor), NGF (Nerve Growth Factor) düzeylerinin serumdaki ölçümleri ile bilişsel beceri değerlendirmede kullanılan Montreal bilişsel değerlendirme testi (MoCA) arasındaki korelasyonun değerlendirilmesi amaçlanmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Koroner Arter Bypass Greft (KABG)

KABG, kardiyak operasyonlar içinde dünyada en çok uygulanan ameliyattır (2).

KABG'in zaman içindeki ilerleyişi incelendiğinde;1960'lara kadar hayvanlar üzerinde yapılmış koroner anastomozlar, miyokard kan akımını arttırarak anjinayı tedavi etmeyi amaçlayan kas flep kullanımları, sol internal mammarian arterin sol ventrikül ön duvarına implantı (Vineberg prosedürü) gibi deneysel çalışmalar görülmektedir. 1960'larda koroner anjiografinin dahil olması ile beraber, kullanılabilecek uygun greft materyalinin ve surveyin tartışıldığı yaklaşık 40 yıllık bir süreç sonrası KABG, gün geçtikçe ilerleyen minimal invaziv tekniklerin de dahil olmaya başladığı bir forma dönüşerek bugüne kadar gelmiştir (2).

KABG ile POBD ilişkisi literatürde ağırlıklı olarak kardiyopulmoner bypass (KPB) faktörü etrafında şekillenmektedir. KPB, tarihte yapılan ilk KABG 'da yer almamasına rağmen bugün hala açık kalp cerrahisinde önemini korumaktadır. Temel olarak, kalp ve akciğer işlevinin belirli bir süre vücut dışından gerçekleştirildiği ekstrakorporal dolaşım olarak tanımlanabilecek KPB; venöz ve arteriyel kanül, rezervuar, pompa, oksijenatör, arteriyel filtre birimlerinden oluşan bir sistemdir. Kalp ameliyatında hareketsiz ve kansız bir cerrahi alan yaratan KPB'nin, tüm bu faydalarına rağmen endotel hücreleri, böbrekler, gastrointestinal sistem, endokrin organlar, santral sinir sistemi (SSS) ve fonksiyonunu devraldığı kalp ile akciğerler üzerinde önemli etkileri mevcuttur.

Özellikle SSS üzerine etkileri oldukça ciddi olan KPB sonrası; görülebilecek nörobilişsel komplikasyonlar %1,5-%5,2 oranında strok, %10-30 oranında deliryum, kısa (%33-83) ve uzun dönem (%20-60) bilişsel bozukluklar olarak sayılabilir. Bu serebral hasarlarda mikroemboliler, hipoperfüzyon ve inflamasyon suçlanmıştır (10,16).

Bu çalışmanın da konusunu oluşturan bilişsel bozukluklar dahil olmak üzere, KPB sonrası görülebilecek bu nörolojik komplikasyonları azaltmanın bir yöntemi olarak; KPB kullanılmadan yapılan açık kalp cerrahisi yöntemi şeklinde tanımlayabileceğimiz off-pump cerrahi de araştırılmıştır. On-pump ve off-pump cerrahinin POBD etiyolojisindeki farkı henüz kesinleştirilmemiştir. Daha önce bahsedildiği üzere mikroembolilerin POBD'ye sebep olduğu görüşü çerçevesinde yapılan incelemeler; on-pump ve off-pump cerrahi arasında mikroemboli miktarı bakımından fark saptandığını, bu mikroembolilerin on-pump cerrahide miktarca daha fazla olmak üzere aortik kross klemp yerleştirilmesi ve KPB başlangıcında, off-pump cerrahide ise side-klemp kaldırılması esnasında görüldüğünü fakat bu durumun POBD açısından anlamlı değişiklik oluşturmadığını belirtmiştir (17,18).

Kardiyak outputun %15'ni alan beyin, yüksek metabolik hızı nedeni ile ihtiyaç duyduğu kan akımını, basınç değişikliklerinden etkilenmeden sabit tutabilmek amacıyla serebral otoregülasyondan faydalanır. Bu otoregülasyon nöronal, biyokimyasal, endotelyal ve myojenik regülasyon olmak üzere alt başlıklarda incelenebilir. Transmural basınç değişikliklerine vasküler düz kas hücreleri tarafından verilen dilatasyon ve konstriksiyon yanıtı myojenik regülasyon olarak tanımlanabilir. CO₂ ve pH gibi fokal alan değişiklikleri üzerinden serebral

otoregölasyona yardımcı olan metabolik regölasyon ve nitrik oksit gibi endotelyal faktörlerin etkili olduğu endotelyal regölasyonun yanında, serebral damarların sinirsel uyarısıyla oluşan değışiklikler ile seyreden nöronal regölasyon da mevcuttur (19,20). Beynin 60-160 mmHg ortalama arter basıncı arasında bu otoregölasyon sayesinde önemli bir farklılık olmadan serebral kan akımını sağlayabildiğı bilinmektedir. Fakat kranial travma, hipoksi, iskemi ve KPB bu otoregölasyonu bozabilir (19). KABG operasyonu uygulanan 92 hastada yapılan bir araştırma, KPB esnasında perfüzyon basıncı ile POBD arasındaki ilişkiyi incelemiş ve 80-90 mmHg arasındaki perfüzyon basıncının, 60-70 mmHg arasındaki perfüzyon basıncına göre daha az POBD yaptığını vurgulamıştır (21).

KPB sırasında kritik vücut dokularının korunması için vücut ısısı düşürölerek, bazal metabolizmanın yavaşlaması ve oksijen ihtiyacının azalması hedeflenir. Bu amaçla eksternal ve internal hipotermiden faydalanılır. Vücuda dışarıdan uygulanan soğuk aparatlar yardımı ile eksternal hipotermi yaratılırken, vücuda KPB hatlarından verilen kan ve kardiyopleji solüsyonlarının soğutulması ile internal hipotermi yapılmaktadır (22). Hipoterminin, kardiyak cerrahi sonrası nörolojik yan etkileri azalttığını gösteren çalışmalar mevcuttur (23, 24, 25). Fakat; hipoterminin miyokard ve beyin korunmasına yönelik bu temel işlevinin yanında kan viskozitesini arttırıcı yan etkisi, serebral kan akımında değışikliğe sebep olmaktadır. Bu nedenle hipotermide hematokrit, normal vücut ısısındaki değerinden daha da düşürölerek hemodilüsyon yapılmaktadır (19). Bunun yanında; KABG uygulanan yaşlı hastalarda derin hemodilüsyonun nörobilişsel disfonksiyonu arttığını gösteren yayınlar da mevcuttur (26).

KPB’a bağlı ciddi ve mortalite arttırıcı komplikasyonlardan birisi de akut tübüler nekrozdur. Hipotansiyon, perfüzyon akım düşüklüğü, yabancı yüzey ile kan teması sonucu salınan mediyatörler ile böbrek korteksine olan kan akımı azalabildiği gibi KPB esnasında renal fonksiyonlar üzerinde olumsuz etkiler oluşturabilecek hemodilüsyon, hemoliz, hipotermi, medikasyonlar gibi faktörler de söz konusudur (19, 27).

Gastrointestinal sistemde KPB ilişkili komplikasyon yaygın değildir. Pankreatit, mezenter iskemi, karaciğer yetmezliği saptanabilir. Yüksek mortalite ile seyreden gastrointestinal komplikasyonlar için risk faktörleri arasında, düşük kardiyak debiye bağlı sempatik vazokonstriksiyon ve buna bağlı perfüzyon bozukluğu, ileri ya , periferik arter hastalığı, yüksek doz inotropik destek ihtiya ı, uzamış KPB ve parenteral beslenme sayılabilir (19).

KPB akciğerlerde inflamatuvar yanıtı bağlı olarak kompleman aktivasyonu, sürfaktan sentezinde azalma, onkotik basınç d   mesine bağlı interstisyel  dem atelektazi ve perivasküler ödeme yol açabilir. Bu sorunlar postoperatif dönemde yapılan solunum egzersizleri ile genel olarak tolere edilebilmektedir fakat; preoperatif dönemde akciğer fonksiyonunu etkileyen geçirilmiş cerrahi, sigara, astım ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı gibi komorbid durumlar postoperatif dönemde komplikasyon gelişimini arttırabilmektedir (19, 27).

KPB esas olarak korumayı hedeflediği miyokard üzerinde de bazı olumsuz etkilere sebep olabilir. KPB sürecinde salgılanan mediyatörler ve serbest oksijen radikalleri ile ortaya çıkan inflamasyon, azalan plazma kolloid osmotik basıncı

kalpte miyokard ödemi ve hasarına sebep olur. Bu ödem ve ventrikül distansiyonu geçici bir kardiyak disfonksiyon yaratabilir (19, 27).

Hipotermiye bağlı glikoz kullanımında azalma ve stres hormon artışı sonucu, KPB’de hiperglisemi görülmesi sık karşılaşılan bir durumdur ve intraoperatif serebral korunma için bir engel oluşturabilir. Diğer taraftan DM’ nin postoperatif uzun dönem takiplerde bilişsel disfonksiyon için bir risk faktörü olduğu ve DM’ li kişilerde postoperatif nörobilişsel bozukluğunun arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur (12). KPB ’nin endokrin sistem üzerindeki diğer bir etkisi de vücut metabolizmasında önemli fonksiyonları olan tiroid üzerinedir. KPB sonucu azalan tiroid hormonları neticesinde miyokardiyal kontraktilite kaybı ve bradikardi oluşabilir (19, 27).

2.2 Postoperatif Bilişsel Disfonksiyon (POBD)

POBD; herhangi bir fokal nörolojik hasar kanıtı olmadan, dil becerisi, bellek ve psikomotor hız kaybı, konsantrasyon zayıflığı, hafıza ve sosyal entegrasyon bozukluğu ile seyreden; kısa süreli olabileceği gibi persistan hale de gelebilen bir santral sinir sistem disfonksiyonu tablosudur (16,17, 28, 29).

Bin dokuz yüz elli beş yılında; P. D. Bedford tarafından yayınlanan; anestezi uygulama eşliğinde, cerrahi operasyon geçmişi olan yaşlı hastalarda görülen serebral yan etkilerin anlatıldığı araştırma, POBD ile bağlantılı semptomları ortaya koyan ve tanımlayan ilk çalışmalardandır (29,30). Bu çalışmada; 4250 hasta retrospektif olarak incelenmiş ve operasyon öncesi herhangi bir nörolojik şika yeti olmayan kişilerde, geçirmiş oldukları ameliyatlardan sonrası; yakınlarını tanıyamama,

günlük hayatta herhangi bir fiziki aktivitede bulunamama, konfüzyon, unutkanlık, aile bireylerine olan ilginin kaybı gibi, demans benzeri semptomlar görüldüğünden bahsedilmiştir (30).

Bu semptomlar; ilk etapta cerrahi sonrası erken dönemde görülen deliryum olarak algılanabilir, fakat uzun dönem takipler, POBD ve yarattığı Alzheimer hastalığı benzeri nörodejeneratif tablonun, farklı bir nörobilişsel başlık olarak incelenmesinin önemini göstermektedir (16, 31, 32).

Abdominal, torakal ve ortopedik cerrahi operasyon geçiren 65 yaş üstü hastalarda yapılan bir çalışma; kısa dönemde görülen bu bilişsel fonksiyonların kaybının yanında, hastaların uzun dönem takipte kendilerini “eskisi gibi değil” şeklinde tanımladıklarından bahsetmiştir. Yine aynı çalışma; iş kaybı, sinirlilik ile özellikle yaşlı bireylerde bağımsızlık kaybı olarak da ortaya çıkan sonuçları vurgulamıştır (33).

Bazı araştırmalar, taburculuk sırasında yaşlı hastalarda %25-%40 oranında POBD görüldüğünden ve uzun dönem takiplerde, bu kişilerin mortalite oranlarının arttığından bahsetmektedir (34, 35). Yedi yüz hastalık bir incelemede de POBD tanılı hastaların; 3 aylık takibinde POBD saptanmayan hastalara göre daha fazla mortalite ve iş kaybı görüldüğü vurgulanmıştır (36).

POBD’nin etiyolojik faktörü olarak; kardiyak cerrahi ve kardiyopulmoner bypass tekniği düşünülmüşse de nonkardiyak cerrahi sonrası görülme yüzdesi nedeni ile bu görüşten zaman içinde uzaklaşmıştır (16, 29). Tüm cerrahi işlemlerden sonra görülebilmesine rağmen; kardiyak cerrahi sonrası görülme

sıklığı, nonkardiyak cerrahi sonrası görülme sıklığına göre daha fazla olan POBD için; kardiyak cerrahi geçiren bireylerde 3.ay sonunda yapılan kontrollerde %20-%50, nonkardiyak cerrahi öyküsü olan kişilerde, %5-%20 gibi farklı oranlar, literatürde yer almaktadır (17, 28, 33, 34, 35, 37, 38, 39).

İntraoperatif hipotansiyon ve multipl mikroembolilerin; kardiyak cerrahi sonrası bilişsel bozukluğa ve akabinde POBD'ye sebep olabileceği öne sürülse de inflamatuvar sürecin, daha baskın bir rolü olduğunu vurgulayan çalışmalar mevcuttur (16). Bu çalışmalar ışığında; POBD'de nöroinflamasyon, oksidatif stres ve cerrahi sonrası gerek sistemik dolaşımda gerek SSS'de artan proinflamatuvar sitokinlerin, anahtar rol oynadığı bir hipoteze doğru gidişat sürmüştür.

Günümüzde hala tam olarak kesinleştirilemeyen POBD mekanizması için nöroinflamasyon oldukça önemli olsa da düşük eğitim seviyesi, DM, intraoperatif hipotansiyon, hipoksi, medikasyon, postoperatif enfeksiyon, metabolik sendrom varlığı, geçirilmiş karotis cerrahisi ve ileri yaş gibi başka faktörlerin de POBD'nin görülme sıklığını arttırdığı bilinmektedir (12,16). Özellikle yaşlı bireylerde cerrahi operasyon sonrası POBD sıklığının artması ise, yaşlı ve genç beyin arasındaki büyüklük, nörotransmitter dağılım tipi, metabolik fonksiyon ve plastisite kapasitesi farkı ile ilişkilendirilmektedir (16).

POBD'nin olası mekanizmasına bakıldığında; operasyonun türünden bağımsız olarak uygulanan cerrahi işlemin, periferik doku üzerinde yarattığı travma ile beraber vücutta gösterdiği stres faktör etkisinin önemli bir yer oluşturduğu söylenebilir (16). Yapılan anestezi uygulamanın da etkisiyle ortaya çıkan periferik

inflamatuvar cevap aktivasyonunun proinflamatuvar mediatörlerin salınımını gerçekleştirdiği düşünülmektedir (29). Bu periferik inflamasyon ve mediatör salınımı sonucunda, kan beyin bariyeri permeabilite artışı ,periferik sitokinlerin kan beyin bariyerinden transferi ve periferik inflamasyonun santral sinir sisteminde nöroinflamasyon yaratarak devam etmesi muhtemeldir (12).Bu aşamada, mikrogliya ve astrositlerin aktivasyonu ile santral sinir sisteminden sitokin salınımı ile reaktif oksijen türevlerinin üretimi(16) ; plasitite kaybını da içeren nöronal fonksiyon zararına sebep olarak, bilişsel disfonksiyon tablosunu karşımıza çıkarttığı düşünülebilir.

POBD'nin bu olası mekanizmasının her bir aşamasında, farklı dinamiklerden bahsedilebilir. Herhangi bir cerrahi işlem sonucunda periferik dokuda oluşan travma; proinflamatuvar sitokinler ve ilişkili molekül salınımını tetikler. Cerrahi travmaya bağlı oluşan akut faz cevabı ile ilk aşamada; özellikle TNF- α ve IL-1 β olmak üzere yarılanma ömürleri kısa olan proinflamatuvar sitokinler salınır. İkinci aşamada ise, daha uzun süre etki gösteren ve CRP, fibrinojen gibi akut faz proteinlerin üretiminde primer rol oynayan IL-6 ile diğer sitokinlerin üretiminin, aktive edilmesi söz konusudur. Diğer taraftan yükselen IL-6 değerinin nötrofil elastaz artışı ve polimorf nüveli lökosit proliferasyonunda majör rolü de literatürde yer almaktadır. Cerrahi travmaya sekonder vücudun vermiş olduğu bu yanıt; sistemik dolaşımda kan nötrofil sayısı artışı şeklinde kendini gösterirken, mikrosirkülatuar düzeyde, lökositlerin endotel çevresi birikimi ile artan postkapiller ve venül permeabilitesine sebep olur (12).

Cerrahi travmaya bağlı periferik inflamasyon ve yanıtın, santral sinir sisteminde etki gösterme aşamasında ise kan beyin bariyeri (KBB) ve glial hücreler gibi daha farklı unsurlar da irdelenmelidir. KBB, beyinde moleküler geçişi düzenleyen 3 farklı anatomik bariyer sisteminden birisidir (12,40). Tight junction içeren kapiller endotel hücreleri, bazal lamina, astrositler ve perisitlerden oluşan KBB; beyin parankimini sistemik dolaşımdan ayırarak, optimum nöral fonksiyon için iyon ve polar bileşiklerin geçişinin kontrolünün sağlanması, metabolik atıkların uzaklaştırılması, beynin fluktuasyondan korunması bakımından önemlidir. Ayrıca nöron, glial hücreler ve kapillerden oluşan nörovasküler ünite ile beyin kan akımı ve beslenmesinden de sorumludur. Travma, enfektif-inflamatuvar süreçler, multiple skleroz, HIV, Parkinson hastalığı, epilepsi, beyin tümörleri ve ağrı gibi tight junction disfonksiyonu ve KBB'nin hasarı ile giden hastalıklarda, IL-6, IL-1 β ile serbest radikal varlığının görülmesi de söz konusudur. Nitekim IL-1 α , IL-1 β , IL-6 ve TNF- α ile serbest radikaller ve nitrik oksitin KBB'ni zayıflattığı bildirilmiştir (40).

SSS' de etki gösteren inflamasyonun bir başka komponenti de glial hücrelerdir. Bu hücrelerden biri olan mikroglialar ise, mezoderm orijinli olup (41), beyindeki hücre popülasyonun yaklaşık 10%'nu oluştururlar (42). Sağlıklı SSS' de, dinlenme halinde bulunan mikroglialar; enfeksiyon, travma, iskemi, nörodejenerasyon gibi durumlarda "mikroglial aktivasyon" olarak tabir edilen şekil, gen ekspresyonu ve fonksiyonel davranış değişikliğine uğrarlar. Bu morfolojik, moleküler ve fonksiyonel aktivasyonla beraber; nörotrofik faktör üretimi ve makrofaj benzeri yapı özelliği de kazanırlar (41).

Aktive olmuş mikroglialar için M1 ve M2 olmak üzere iki fenotipten bahsedilebilir. Patojenler, hasarlı nöronlar veya T lenfositlerce uyarılma sonucu bu iki fenotipten birisi haline gelen mikroglialar, M1 aktif formda; IL-6, IL-1, TNF- α ve reaktif oksijen ve nitrojen türevleri üreterek proinflamatuvar, sitotoksik ve fagositik özellik etki gösterirler. M2 aktif formu mikroglialar ise IL-10 ve TGF- β salınımı ile inflamasyon inhibisyonu, fagositoz, doku tamiri ve ekstraselüler matriksin remodellingine yardımcı olurlar (42).

Diğer bir hücre çeşidi olan astrositler; yapısına katıldıkları KBB regülasyonunda oldukça etkilidir. Anjiopoetin 1, TGF- β ve b-FGF salgılanmasında (40) önemli rolleri olduğu gibi, serebral kan akımını düzenlemek, nörotransmitter ve sıvı homeostazisinin yönetimi, sinapsların metabolik ve nörotrofik desteği ile sinaptik formasyonun indüklenmesi gibi işlevleri de mevcuttur (43). Nöroinflamatuvar süreçte karşımıza çıkan reaktif gliosisin, astrositler tarafından mekanik hasar, iskemi gibi patolojik etkenlere karşı verilen bir yanıt olarak kabul edildiği (43) göz önüne alındığında astrositlerin nöroinflamasyondaki önemleri daha iyi anlaşılmaktadır.

Yukarıda bahsedilen astrosit ve mikrogliaların aktive oluş süreci sonucunda ortaya, nörotrofik faktör salınımında azalma ve homeostatik fonksiyon kaybı çıkmaktadır. Daha da önemlisi; bu aktivasyona sebep olan patojenin ya da toksinin eliminasyonu için artan proinflamatuvar sitokin ve kemokin salgısı sebebiyle nöronal disfonksiyon ve hasar gerçekleşmesi söz konusudur (43). Cerrahi sonrası hem SSS hem de sistemik dolaşımda artan proinflamatuvar sitokin seviyesi

ile hafıza, öğrenme gibi bilişsel fonksiyonlar arasındaki ilişki üzerine de araştırmalar da mevcuttur (14, 44, 45, 46).

Kardiyak cerrahiler penceresinden bakıldığında ise tüm bu POBD tablosuna sebep olan mekanizma hala tartışmalıdır. Kardiyak cerrahi geçiren hastaların %40'nda takip eden 1-5 yıl boyunca POBD gelişebileceğini belirten çalışmalar (37) göz önüne alındığında, bir kardiyak cerrahi operasyonunda hangi etmenlerin POBD sıklığını arttırabileceği sorusu gündeme gelmektedir ki; KPB bu açıdan oldukça önemli bir faktördür.

Kardiyak cerrahinin, özellikle KPB kullanımı ile beraber sistemik inflamatuvar yanıt oluşturduğu bilinmektedir. İmmün sistemin direkt aktivasyonu, aortik kross klempe bağlı hücrel ve humoral aktivasyon ile kan kaybı, hipotermi, transfüzyon gibi nonspesifik aktivatörler üzerinden inflamutar cevabın tetiklendiği düşünülmektedir (16). KABG sıklıkla bu inflamatuvar cevap ve çoklu organ disfonksiyonunun görülebildiği bir operasyon çeşididir (28). Bunların yanında KPB'nin yarattığı bu sistemik inflamatuvar yanıt ile nörolojik hasar ilişkisine rağmen tek başına inflamatuvar yanıtın sorumlu olamayacağını vurgulayan ve KABG operasyonu geçiren hastalarda inflamasyon markerlarının, nörolojik defisitle anlamlı ilişkisi olmadığını belirten yayınlar da mevcuttur (38).

Diğer taraftan 2009 yılında Liu ve arkadaşları tarafından yayınlanmış 227 hasta popülasyonlu bir araştırmada KABG operasyonu sonrası, 1.hafta ve 3.ay kontrollerde; on-pump ve off-pump yöntemler arasında, POBD görülme sıklığı bakımından anlamlı bir fark olmadığı belirtilmiştir (17). Off-pump cerrahide de

aorta müdahale söz konusu olduğu için, mikroserebral infarktlar on-pump cerrahiye oranla düşük olsa da mevcuttur (28). Diğer taraftan, KPB'nin POBD semptomlarının gerilemesinde geçecek süre üzerine etkisine yönelik araştırmalarda da bir konsensusa varılamamıştır (17).

Kardiak cerrahi operasyon öncesinde, hastaların yaklaşık %35'nin bilişsel disfonksiyon ya da depresyon benzeri semptomlar gösterdiği, bu popülasyonun, semptom göstermeyen hastalara göre operasyon sonrası psikomotor hız ve hafıza gibi görevlerde daha farkedilebilir bir gerileme içinde oldukları görülmüştür (37).

Yapılan incelemelere göre, kardiyak cerrahi sonrası gelişen erken dönem POBD için; uygulanan cerrahi operasyon çeşidi ve süresi, hipoperfüzyon, hospitalizasyon süresi, serebral mikroemboli, kross klemp ile KPB süresi gibi intraoperatif faktörler etkili bulunmuşken; geç dönem POBD 'de artan yaş, düşük eğitim seviyesi, DM, aortun arterosklerotik hastalığı gibi preoperatif ve perioperatif faktörlerin rolü daha ön planda görülmektedir (17,37).

Cerrahi operasyon sırasında uygulanan anestezi ajan ve yöntemin, POBD üzerinde etkisi olup olmadığı da hala incelenen konulardandır. POBD'nin en sık birliktelik gösterdiği anestezi ajan, inhale sevofluran olarak belirtilmiştir (47). Anestezi uygulama esnasında seçilebilen bir diğer ajan olan izofluranın da mikrogial aktivasyona yol açtığı araştırmalarda gösterilmiştir (48).

Uygulanan cerrahi işlemde bağımsız olarak, bir operasyon esnasındaki genel anestezi uygulaması beyin fonksiyonlarını nöronal membran, reseptör, iyon kanalı, nörotransmitter, serebral kan akımı, metabolizma dahil olmak üzere her açıdan

etkilemektedir (16). İleri yaş nonkardiyak cerrahi operasyon geçiren hastalarda genel anestezi ile epidural anestezinin POBD sıklığı üzerindeki etkisini görmek amacıyla yapılmış bir çalışmada, her iki anestezi yönteminde de POBD saptanmış fakat; genel anestezi uygulanmış hastalar üzerinde operasyonun ertesi günü yapılan bilişsel testte, epidural anestezi uygulanan hastalara oranla anlamlı derecede düşük puan aldıkları görülmüştür (49). Yine başka bir yayında özellikle inhaler anesteziklerin B-amiloid birikimi, protein katlanması ve kolinerjik reseptör değişimi ile kısa ve uzun dönem bilişsel fonksiyonları etkileyebildiği vurgulanmıştır (38).

2.3 High-Mobility Group Box 1(HMGB1)

HMGB1(High-mobility group box 1), doku hasarı ilişkili alarmin ailesinin bir üyesidir. Travma veya enfeksiyon sonucu nekroze hücrelerden ya da stimule olan lökosit ve epitel hücrelerinden salınabilen alarminlerin; diğer üyeleri arasında ısı-şok proteini, anneksin, defensin, S100 sayılabilir (50,51). Alarminlerin immün sistem aktivasyonuna''patern tanıma reseptörleri'' sayesinde yol açtıkları düşünülmektedir (51).

Özellikle kanda geç dönemde yükselme gösteren ve bu yüksekliğin uzun süre devam etmesi şeklindeki salınım paterni ile diğer inflamatuvar mediatörlerden ayrılan (52) HMGB1'e dair araştırmalar; mikrovasküler tromboz (53), akut koroner sendrom ve serebrovasküler olay (54), DIC, kanser, sepsis (55) ile HMGB1 arasındaki ilişkiyi vurgulamaktadır.

Sıçanlarda yapılan araştırmalar, HMGB1'in postoperatif dönemde yüksekliğinin bilişsel disfonksiyona sebep olabileceğini telkin etmektedir (56,57).

2.4 YKL-40 (Chitinase 3-like 1)

Bir glikoprotein olan YKL-40, Chi3L1 geni (Chitinase 3 like protein) tarafından kodlanan (58) bir glial inflamasyon marker olarak kabul edilmektedir (59). İleri yaş ve Alzheimer hastalığında seviyesi yüksek bulunmuştur (60). Araştırmalar; YKL-40 ile korteks kalınlığı arasında negatif korelasyon olduğunu, YKL-40'ın beyinde tau protein benzeri etki gösterdiğini belirtmektedir (61). İnfiamasyondaki rolü nedeniyle kardiyovasküler hastalıklarda prognoza yönelik bir biyomarker olarak kabul edilebileceğine dair g¼ncel çalışmalar mevcuttur (62).

2.5 Sinir B¼y¼me Fakt¼r¼ (NGF)

İlk keşfedilen n¼rotrofik fakt¼r olan NGF; korteks, hipofiz, hipokamp¼ste yaygın olarak bulunur. NGF'nin, Rita-Levi Montalcini tarafından tanımlandığı ilk yıllarda sadece n¼ronal h¼creler ¼zerinde etkili olduğu d¼ř¼n¼lmekte iken, sonraki çalışmalarda mast h¼creleri, T ve B lenfositleri, gran¼osit, monosit, endotel h¼cre, Leydig h¼cre, Sertoli h¼cre, Theca h¼creleri gibi çok çeşitli h¼crelerle etkileşimi olduğu ve bu sayede sadece n¼ronal gelişim ve plastisite değil, imm¼nolojik ve endokrinolojik reg¼lasyonun da bir parçası olduğu g¼sterilmiřtir (63).

Yine 1950'lerde Viktor Hamburger ile Howard Hamilton tarafından, insan embriyogenezinin ilk evreleri ile tavuk embriyogenezinin benzerliği temel alınarak yaratılan Hamburger-Hamilton (HH) sınıflaması da g¼z ¼n¼ne alınarak yapılan alışmalar NGF mRNA'nın, bu sınıflamada 3. HH ve 5. HH aralığında olduğunu

göstermektedir (64). Bu evre; embriyo oluşumundan sonraki 12.-13. saat ile 19.-22. saat arasına denk gelmekte olup, bu kadar erken evrelerde gözlenen bir nörotrofin olan NGF 'nin nöronal plastisite için önemi daha iyi anlaşılmaktadır.

NGF bir prepro-protein olarak sentezlenir (64). Pro-NGF ve NGF, retrograd taşınabilir (63). Tropomyosin receptor kinase A/tyrosine receptor kinase A (TrkA) reseptörü ile yüksek affiniteli NGF bağlantısının, önce ERK 1,2 sinyal yolağını ve daha sonra CREB'i (cAMP-responsive element-binding protein) aktive ettiği ve bunun sonucunda; nöral prekürsor hücre proliferasyonu, nöral sağkalım ve hafızayı regüle eden yolları harekete geçirdiği düşünülmektedir. Yine NGF' ye ait çalışmalar, NGF'nin bağlandığı bir diğer reseptör olan P75 nörotrofin reseptörün de apoptotik kaskadı aktifleştirdiğini vurgulamaktadır (65).

Global iskemi yaratılan sıçanlarda yapılmış bir araştırmada, iskemi öncesi ve sonrası NGF uygulamasının, diğer gruplara oranla nöronal hasarı önlediği görülmüştür (66). Parkinson Hastalığı, Alzheimer başta olmak üzere nörodegeneratif hastalıklarla ilişkisi hala güncel olan NGF, periferik nöronlar üzerindeki etkisi ile diyabetik nöropati patogenezinde de yer almaktadır (63).

NGF, periferik duyu ve sempatik nöronların büyümesi, nöronların hayatta kalmasında rol oynamaktadır. Özellikle merkezi sinir sistemi içindeki başlıca NGF hedef hücreleri arasında sayılan bazal ön beyin kolinerjik nöronlar da dahil olmak üzere, bir dizi beyin nöronu üzerinde etkisini sürdürmektedir (63).

Kornea, iris, lens ve siliyer cisimde, NGF m-RNA'sının bulunması üzerine yapılan araştırmalar; retinitis pigmentosa, makula dejenerasyonu, glokom ve korneal

ülserde NGF uygulamasının olumlu sonuçları olduğunu göstermiştir. Reepitelizasyon, kolajen üretimi, fibroblast migrasyonu arttırıcı özelliği sayesinde bası yarasında topikal NGF uygulamasının fayda sağladığı belirtilmiştir. Keratinositler tarafından da üretilebilen NGF'nin aktif olarak epidermal trofizmanın bakımına katıldığı da bilinmektedir (63).

2.6 Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF)

BDNF, NGF'den sonra tanımlanan ilk nörotrofik faktör olup 1982'de Yves-Alain Barde, Hans Thoenen ve David Edgar tarafından domuz beyninden izole edilerek literatüre girmiştir (67). Bir nörotrofin olan BDNF, yüksek konsantrasyonlarda bulunduğu korteks, hipokampus, hipotalamus ve serebellumda, glial hücreler ile glutamaterjik nöronlardan salınmaktadır (68). Farklı reseptör aktivasyonu üzerinden farklı yolları etkinleştirerek etki gösteren Pro-BDNF ve plazmin aktivatör aracılığıyla dönüştüğü matür şekli m-BDNF olmak üzere iki formu mevcuttur (68,69).

M-BDNF, TrkB (Tropomiyosin receptor kinase B) reseptörüne yüksek afinite ile bağlanarak nöronal büyüme, long-term potensiyalizasyon (LTP) ve nöronal hayatta kalımı sağlar (69). BDNF'nin erken dönem etkilerinin sinapslardaki protein fosforilasyonu gibi modifikasyonlarla oluştuğu düşünülmekte, uzun dönem etkilerinin ise translasyon aktivitesi ve transkripsiyon değişiklikleri üzerinden gerçekleştiği düşünülmektedir. M-BDNF ve TrkB kompleksi, presinaptik bölgede sinaptik vezikül birikimini arttırarak, presinaptik hücre içi internalizasyonla retrograd transport sonucu gen ekspresyonu ve RNA translasyonunu değiştirebilir.

Postsinaptik bölgede ise TrkB-BDNF kompleksi, RNA granüllerinin ayrılmasına ve bu sayede RNA'nın translasyona uygun hale gelmesine yardımcı olur (70). Bugüne kadar yapılmış çalışmalar; BDNF'nin plastisiteyi etkileyen bu mekanizması sayesinde bilişsel fonksiyonlar, öğrenme ve hafızada olumlu rol oynayabileceğini göstermiştir.

Alzheimer, şizofreni, depresyon ve anksiyete başta olmak üzere bilişsel fonksiyon kaybı ile ilişkili hastalıklarda BDNF düzeyinin düşüklüğünü vurgulayan çok sayıda araştırma mevcuttur (71, 72, 73, 74, 75, 76). BDNF sekresyonunu etkileyen faktörlerden biri olan gen polimorfizimli akut koroner sendromlu hastalarda yapılan bir çalışma, bu hastaların depresyona yatkınlıklarını vurgulamaktadır(77). Bazı yayınlar periferik m-BDNF uygulaması sonrası depresyon benzeri bulguların azalıp, nöroenezin indüklenebildiğini öne sürmektedir (78).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Prospektif olarak tasarlanan çalışmamız kapsamında, Ankara Şehir Hastanesi 1 No' lu Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı'ndan 03.10.2019 tarih ve E1/067/2019 numaralı karar ile alınan etik kurul onayı sonrası kliniğimizde, Aralık 2019-Aralık 2020 tarihleri arasında elektif şartlarda KABG operasyonu uygulanmış olan 30-80 yaş arası 24 gönüllü hasta değerlendirmeye alınmıştır. Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri olarak; mevcut nörolojik hastalık, transiyel iskemik atak, kafa travması öyküsü, bilişsel fonksiyon bozukluğuna yol açtığı bilinen nöroinflamatuvar

hastalık tanısı (Alzheimer, demans vb.), aktif enfeksiyon ve ateş tablosu, okuma-yazma bilmemek, hasta ile yeterli kooperasyon kurulamaması belirlenmiştir.

Çalışmaya dahil edilen gönüllü hastalarda, nöroinflamasyon ile ilişkili olduğu düşünülen HMGB1 ile YKL-40; nöronal plastisiteyi değerlendirmek üzere de nörotrofik faktörler olan BDNF ve NGF düzeyleri preoperatif 2. gün ve postoperatif 5-7. gün alınan serumda ölçülmüş, numune alımı ile eşzamanlı uygulanan MoCA sonuçları ile her bir marker açısından korelasyon varlığı araştırılmıştır. Ek parametreler olarak hastanede yatış süresi, postoperatif yoğun bakım kalış süresi, ameliyat süresi, kardiyopulmoner bypass süresi, kross klemp süresi, intraoperatif ve perioperatif kan ürünü transfüzyonu, yaş, cinsiyet, ejeksiyon fraksiyonu, komorbidite, hastane yatışı sırasında reoperasyon, bypass yapılan damar sayısı incelenmiştir.

Alınan serum numuneleri standart sarı kapaklı tüpte 2 saat oda sıcaklığında bekletildikten sonra 3000 rpm' de 10 dakika boyunca santrifüj edilmiş ve numune analizine kadar -80 °C 'de muhafaza edilmiştir. NGF ölçümü için AFG Bioscience Human Nerve Growth Factor ELISA kit (EK:711226), BDNF ölçümü için AFG Bioscience Human Brain Derived Neurotrophic Factor ELISA kit (EK:700371), HMGB1 ölçümü için AFG Bioscience Human High Mobility Group Box 1 Protein ELISA kit (EK:716341) ve YKL-40 için AFG Bioscience Human Cartilage glycoprotein 39 ELISA kit (EK:700392) kullanılmıştır. Kitlere ait çalışma içi ve çalışmalar arası CV değerleri <%8 ve <%10 olarak verilmiştir. ELISA analizinde gerçekleştirilen yıkama işlemleri ELx50 Bioelisa Washer, Bio-Tec. Instruments,

Inc.; absorbans okumaları ise ELx800 UV Universal Microplate Reader, Bio-Tec. Instruments, Inc. ile yapılmıştır.

Gönüllülere uygulanan MoCA; bilişsel bozukluk için hızlı bir tarama testi olarak kullanılmakta, çeşitli alt testler ile değerlendirdiği parametreler bellek, lisan ve görsel yapılandırma becerileri, yürütücü işlevler, dikkat-konsantrasyon ve oryantasyon olarak sıralanmakta olup, alınabilecek azami puan 30 puandır.21 puan ve üzeri iyi bilişsel fonksiyon olarak kabul edilmektedir (79).

Çalışma esnasında yürütücü işlevleri ölçmek için MoCA test dahilinde iz sürme testi, sözel akıcılık testi ve soyut düşünce testi uygulanmıştır. İz sürme testinde, gönüllülere verilen yönerge doğrultusunda harf ve sıra takibi yapması istenerek,1 puan üzerinden değerlendirilmiştir. Sözel akıcılık testinde gönüllüye söylenmiş bir harf ile başlayan mümkün olduğunca fazla sayıda kelimeyi bir dakika içerisinde söylenmesi hedeflenmiş,1 puan üzerinden değerlendirilmiştir. Soyut düşünce testinde ise gönüllüden, kendisine söylenen kelime çiftleri arasındaki yaygın benzerliğin açıklanması istenerek, 2 puan üzerinden değerlendirme yapılmıştır.

Görsel yapılandırma için 3 boyutlu küp çizimi ve 11:20'yi gösteren saat çizimi testi uygulanmıştır. Her iki test de ayrı ayrı 1 puan üzerinden değerlendirilmiştir.

Bellek değerlendirmesi için gönüllülere 5 adet kelime söylenmiş ve bu kelimeleri tekrarlamaları istenmiştir. İlk tekrarlamada sonrasında kelimeler gönüllülere bir kez daha okunmuş ve ilk denemede söyledikleri kelimeleri de kapsayacak şekilde mümkün olduğunca fazla sayıda kelime hatırlayıp tekrar etmeleri istenmiştir. Bu ikinci deneme sonrası gönüllülere, tüm değerlendirmenin

sonunda bu kelimeleri tekrar hatırlaması gerektiği konusunda bilgi verilmiştir. Test bitiminde gönüllülerden kelimeleri bir kez daha tekrarlamaları istenmiş ve doğru hatırladıkları her kelime için bir puan verilmiştir.

Lisan becerisi için, cümle tekrarı ve isimlendirme testi yapılmıştır. İsimlendirme testinde, gönüllülerden, resmi verilmiş 3 adet hayvanın isimlerini söylemeleri istenerek, doğru isimlendirilen her hayvan resmi için 1 puan verilmiştir. Cümle tekrarı testinde, katılımcıya okunan 2 ayrı cümleyi birebir tekrarlaması söylenmiş, her bir doğru tekrarlanmış cümle için 1 puan verilmiştir.

Dikkat ve konsantrasyon değerlendirmesinde ise ileriye doğru sayma, geriye doğru sayma, uyanıklık ve seri olarak hesaplama testleri uygulanmıştır. İleriye doğru sayma testinde gönüllüye söylenmiş rakamların, söylendiği sıra ile tekrarlanması; geriye doğru sayma testinde ise söylenen farklı 3 tane rakamı, ters sırada tekrar etmeleri istenmiştir. Uyanıklık testinde, gönüllüye yüksek sesle okunan harflerden “A” harfini duyduğunda masaya vurması söylenmiştir. Bu testler, ayrı ayrı 1 puan üzerinden değerlendirmeye alınmıştır. Seri olarak hesaplama testinde ise gönüllüden 100’den başlayarak geriye doğru 7’şer 7’şer sayması istenerek, 3 puan üzerinden değerlendirilme yapılmıştır.

Oryantasyon değerlendirmesi için gönüllüye bulunduğu şehir, içinde olunan yıl, ay ve gün ile kliniğimizin adı sorularak ve 6 puan üzerinden hesaplama yapılmıştır.

İstatistiksel değerlendirme SPSS 20.0 bilgisayar programında aşağıda sıralanan testler kullanılarak gerçekleştirilmiştir. İstatistiksel analiz verileri

[Ortalama $\pm$ standart sapma, (en az-en çok), n (%)] olarak sunulmuştur. Yapılan tüm istatistiksel analizlerde anlamlılık sınırı olarak $p < 0.05$ değeri anlamlı kabul edilmiştir.

Ölçülebilen parametrelere Kolmogorov-Smirnov testi uygulanarak dağılımın normal ya da anormal olup olmadığı belirlenmiş, MoCA ve diğer veriler grup içi değerlendirmede paired t testi ile değerlendirilmiştir.

MoCA ile ölçülen parametreler arasında korelasyon Spearman veya Pearson Korelasyon ile değerlendirilmiştir. Spearman Korelasyon Katsayısı (r) < 0.20 ve sıfıra yakın değerler ilişkinin olmadığına ya da çok zayıf düzeyde ilişkinin olduğuna işaret etmektedir. Buna göre;

- 0,20-0,39 arasında ise zayıf düzeyde ilişki,
- 0,40-0,59 arasında ise orta düzeyde ilişki,
- 0,60-0,79 arasında ise yüksek düzeyde ilişki,
- 0,80-1,0 arasında ise çok yüksek düzeyde ilişki olduğu yönünde yorum

yapılmaktadır.

4. BULGULAR

Çalışmamıza dahil edilen 24 hastaya dair demografik özellikler Tablo 1’de sunuldu.

Tablo 1: Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik verileri [ortalama $\pm$ SS (en az-en çok), n (%)]

	n =24
Yaş	63,21 $\pm$ 7,30 (48-73)
Cinsiyet (E/K)	23/1
Ejeksiyon Fraksiyonu	55,38 $\pm$ 8,31 (40-65)
Ek hastalık (var/yok)	21(87,5) /3(12,5)
DM (var/yok)	14 (58,3) /10 (41,7)

Çalışmaya dahil edilen hastalara ait operasyon, hastanede ve yoğun bakımda yatış süreleri ile transfüzyon verileri Tablo 2’de sunuldu.

Tablo 2: Çalışmaya dahil edilen hastaların operasyon ve hastanede yatış süreleri ile transfüzyon verileri [ortalama $\pm$ SS (en az-en çok)]

	n =24
Operasyon süresi (dk)	383,75 $\pm$ 41,03 (300-480)
Kardiyopulmoner bypass süresi (dk)	117,04 $\pm$ 31,46 (51-177)
Kross klemp süresi (dk)	77,71 $\pm$ 25,06 (37-142)
Yoğun bakım yatış süresi (saat)	72,00 $\pm$ 30,03 (24-144)
Hastanede yatış süresi (gün)	12,54 $\pm$ 4,91 (5-30)
İntraoperatif transfüzyon	1,79 $\pm$ 1,25 (0-4)
Toplam transfüzyon	7,00 $\pm$ 3,40 (3-21)

Araştırmaya katılan hastaların YKL-40, BDNF, HMGB1 ve NGF değerleri tablo 3 ve 4'te sunuldu. Postoperatif NGF değeri preoperatif değeri ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak düşük bulundu ($p=0,006$). YKL-40, BDNF ve HMGB1 değerleri preoperatif ve postoperatif olarak kıyaslandığında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,918$, $p=0,336$, $p=0,472$, sırasıyla) (Tablo 3, Tablo 4).

Tablo 3: Çalışmaya dahil edilen hastaların YKL-40, BDNF, HMGB1 ve NGF verileri [ortalama $\pm$ SS (en az –en çok)]

	Preoperatif (n=24)	Postoperatif (n=24)	%95 Güven Aralığı	P
YKL-40(ng/mL)	71,32 $\pm$ 25,40 (36,9-159,4)	72,00 $\pm$ 29,07 (36-140,9)	-14,01-12,67	0,918
BDNF (pg/mL)	1459,42 $\pm$ 454,92 (664-2961)	1723,41 $\pm$ 1396,04 (754-6381)	-855,58-327,58	0,366
HMGB1 (pg/mL)	1445,79 $\pm$ 1176,90 (40-4589)	1691,25 $\pm$ 1580,90 (40-6066)	-940,50-449,58	0,472
NGF (pg/mL)	1049,33 $\pm$ 407,24 (418-1846)	781,75 $\pm$ 417,69* (343-2412)	85,49-449,67	0,006

*: $p<0,05$ (preoperatif değer ile karşılaştırıldığında)

Tablo 4: Çalışmaya dahil edilen hastaların YKL-40, BDNF, HMGB1 ve NGF verileri [ortanca (%25-%75)]

	Preoperatif (n=24)	Postoperatif (n=24)	P
YKL-40(ng/mL)	63,60 (55,63-85,63)	62,65 (54,73-79,50)	0,715
BDNF (pg/mL)	1434,50 (1279,50-1559,00)	1243,00 (1083,75-1814,00)	0,543
HMGB1 (pg/mL)	1186,00 (570,25-1911,75)	1305,00 (419,25-2613,25)	0,465
NGF (pg/mL)	1051,50 (674,25-1387,00)	743,00 (502,25-932,00)	0,010

*: $p < 0,05$ (preoperatif ölçüm değeri ile karşılaştırıldığında)

Çalışmaya dahil edilen hastaların preoperatif ve postoperatif MoCA değerleri Tablo 5’te sunuldu. Preoperatif ve postoperatif MoCA değerleri benzer bulundu ($p=0,140$), (Tablo 5).

Tablo 5: Çalışmaya dahil edilen hastaların MoCA verileri [ortalama $\pm$ SS, (en az-en çok)]

	Preoperatif (n=24)	Postoperatif (n=24)	%95 Güven Aralığı	P
MoCA	19,46 $\pm$ 4,52 (12-26)	20,25 $\pm$ 4,30 (13-30)	-1,86-0,28	0,140

Çalışmaya dahil edilen hastaların preoperatif ve postoperatif MoCA alt grup değerleri Tablo 6-11’de sunuldu.

Yürütücü işlevleri ölçmek için MoCA test dahilinde uygulanan; iz sürme testi, sözel akıcılık testi ve soyut düşünce testi verileri Tablo 6’da sunuldu. Preoperatif ve postoperatif iz sürme testi, sözel akıcılık testi ve soyut düşünce testi değerleri arasında fark bulunmadı ($p=0,664$, $p=1,000$, $p=0,664$, sırasıyla).

Tablo 6: Çalışmaya dahil edilen hastaların yürütücü işlevlerde, iz sürme testi, sözel akıcılık testi ve soyut düşünce testi verileri [ortalama $\pm$ SS]

Yürütücü işlevler	Preoperatif (n=24)	Postoperatif (n=24)	%95 Güven Aralığı	P
İz sürme testi	0,25 $\pm$ 0,44 (0-1)	0,29 $\pm$ 0,46 (0-1)	-0,24-0,15	0,664
Sözel akıcılık testi	0,42 $\pm$ 0,50 (0-1)	0,42 $\pm$ 0,50 (0-1)	-0,12-0,12	1,000
Soyut düşünce	0,75 $\pm$ 0,74 (0-2)	0,71 $\pm$ 0,86 (0-2)	-0,15-0,24	0,664

Tablo 7’de görsel yapılandırma için 3 boyutlu küp çizimi ve 11:20’yi gösteren saat çizimi testi verileri sunuldu. Preoperatif ve postoperatif 3 boyutlu küp çizimi ve 11:20’yi gösteren saat çizimi testi değerleri arasında fark bulunmadı ($p=1,000$, $p=0,417$ sırasıyla).

Tablo 7: Çalışmaya dahil edilen hastaların görsel yapılandırma için 3 boyutlu küp çizimi ve 11:20’yi gösteren saat çizimi testi verileri [ortalama $\pm$ SS, (en az-en çok)]

Görsel yapılandırma	Preoperatif (n=24)	Postoperatif (n=24)	%95 Güven Aralığı	P
3 boyutlu küp çizimi	0,79 $\pm$ 0,41 (0-1)	0,79 $\pm$ 0,41 (0-1)	-0,12-0,12	1,000
11:20’yi gösteren saat çizimi	2,54 $\pm$ 0,93 (0-3)	2,67 $\pm$ 0,70 (0-3)	-0,44-0,19	0,417

Tablo 8’de lisan becerisi için isimlendirme ve cümle tekrarı testi verileri sunuldu. Preoperatif ve postoperatif isimlendirme ve cümle tekrarı testi değerleri arasında fark bulunmadı ($p=0,539$, $p=0,575$ sırasıyla).

Tablo 8: Çalışmaya dahil edilen hastaların lisan becerisi için isimlendirme ve cümle tekrarı testi verileri [ortalama $\pm$ SS]

Lisan becerisi	Preoperatif (n=24)	Postoperatif (n=24)	%95 Güven Aralığı	P
İsimlendirme	2,58 $\pm$ 0,65 (1-3)	2,50 $\pm$ 0,68 (1-3)	-0,19-0,36	0,539
Cümle tekrarı	1,17 $\pm$ 0,76 (0-2)	1,08 $\pm$ 0,83 (0-2)	-0,22-0,39	0,575

Tablo 9’da bellek değerlendirmesi kelime tekrarı testi verileri sunuldu. Postoperatif kelime tekrarı testi ortalaması preoperatif test ortalamasından anlamlı olarak fazla bulundu ($p<0,0001$).

Tablo 9: Çalışmaya dahil edilen hastaların bellek değerlendirmesi kelime tekrarı testi verileri [ortalama $\pm$ SS]

Bellek	Preoperatif (n=24)	Postoperatif (n=24)	%95 Güven Aralığı	P
Kelime Tekrarı	0,79 $\pm$ 1,18 (0-3)	1,83 $\pm$ 1,79* (0-5)	-1,55-0,54	<0,0001

*: $p < 0.05$ (Preoperatif değeri ile karşılaştırıldığında)

Tablo 10’da dikkat ve konsantrasyon değerlendirmesinde ileriye doğru sayma, geriye doğru sayma, uyanıklık ve seri olarak hesaplama testleri verileri sunuldu. Postoperatif uyanıklık testi ortalaması preoperatif test ortalamasından anlamlı olarak düşük bulundu ($p=0,0022$). Preoperatif ve postoperatif ileri doğru sayma, geriye doğru sayma ve seri olarak hesaplama verileri arasında fark bulunmadı ($p=0,185$, $p=0,162$, $p=1,000$, sırasıyla).

Tablo 10: Çalışmaya dahil edilen hastaların konsantrasyon değerlendirmesinde ileriye doğru sayma, geriye doğru sayma, uyanıklık ve seri olarak hesaplama testleri (S6) verileri [ortalama $\pm$ SS]

Dikkat-konsantrasyon	Preoperatif (n=24)	Postoperatif (n=24)	%95 Güven Aralığı	P
İleri doğru sayma	0,50 $\pm$ 0,51 (0-1)	0,63 $\pm$ 0,49 (0-1)	-0,31-0,06	0,185
Geriye doğru sayma	0,63 $\pm$ 0,49 (0-1)	0,79 $\pm$ 0,41 (0-1)	-0,41-0,07	0,162
Uyanıklık	1,00 $\pm$ 1,00 (1-1)	0,79 $\pm$ 0,41* (0-1)	0,03-0,38	0,022
Seri olarak hesaplama	2,29 $\pm$ 0,86 (0-3)	2,29 $\pm$ 0,86 (0-3)	-0,25-0,25	1,000

*: p<0,05 (Preoperatif değeri ile karşılaştırıldığında)

Tablo 11’de oryantasyon değerlendirmesi için gönüllüye bulunduğu ehir, içinde olunan gün adı, tarih ile kliniğimizin adı testi verileri sunuldu. Postoperatif oryantasyon testi ortalaması, preoperatif test ortalamasından anlamlı olarak düşük bulundu ($p=0,0032$).

Tablo 11: Çalışmaya dahil edilen hastaların MOCA altgrup verileri [ortalama $\pm$ SS]

Oryantasyon	Preoperatif (n=24)	Postoperatif (n=24)	%95 Güven Aralığı	P
şehir, Tarih, Gün adı,	5,83 $\pm$ 0,38	5,54 $\pm$ 0,60	0,03-0,56*	0,032
Klinik adı	(5-6)	(4-6)		

*: $p<0.05$ (Preoperatif değeri ile karşılaştırıldığında)

Preoperatif MOCA ile bazı parametrelere ait korelasyon tablo 12’de sunuldu. Preoperatif MOCA değeri ile ölçülen parametreler arasında korelasyon saptanmadı (Tablo 12).

Tablo 12: Preoperatif MOCA değeri ile diğer verilerin korelasyonu

	r	P
YKL-40(ng/mL)	-0,129	0,548
BDNF(pg/mL)	-0,106	0,621
HMGB1 (pg/mL)	-0,261	0,218
NGF (pg/mL)	0,101	0,639
Yaş	-0,308	0,143
Ejeksiyon Fraksiyonu	0,156	0,466
Ek hastalık	-0,219	0,303
DM	-0,215	0,314

Postoperatif MOCA ile bazı parametrelere ait korelasyon tablo 13’de sunuldu. Postoperatif MOCA ile NGF arasında orta düzeyde pozitif korelasyon saptandı ($r=0,542$, $p=0,006$). Postoperatif MOCA ile yaş, operasyon süresi ve kardiyopulmoner bypas süresi arasında ise negatif korelasyon saptandı ($r=-0,447$, $p=0,029$; $r=-0,506$, $p=0,012$; $r=-0,403$, $p=0,039$, sırasıyla) (Tablo 13).

Tablo 13: Postoperatif MOCA değeri ile diğer verilerin korelasyonu

	r	P
YKL-40(ng/mL)	-0,238	0,262
BDNF (pg/mL)	0,347	0,096
HMGB1 (pg/mL)	0,223	0,294
NGF (pg/mL)	0,542	0,006*
Yaş	-0,447	0,029*
Ejeksiyon Fraksiyonu	0,071	0,741
Ek hastalık	-0,307	0,144
DM	-0,151	0,482
Operasyon süresi (dk)	-0,506	0,012*
Kardiyopulmoner bypass süresi (dk)	-0,403	0,039*
Kross klemp süresi (dk)	-0,262	0,216
Bypass uygulanan damar sayısı	-0,361	0,083
Yoğun bakım yatış süresi (saat)	0,328	0,118
Hastanede yatış süresi (gün)	-0,316	0,132
İntraoperatif transfüzyon	-0,322	0,125
Toplam transfüzyon	-0,084	0,697

Preoperatif ve postoperatif YKL-40, BDNF, HMGB1 ve NGF konsantrasyonlarına ait korelasyon tablo 14'te sunuldu. Araştırmaya katılan hastaların preoperatif HMGB1ve NGF konsantrasyonları ile postoperatif HMGB1ve NGF konsantrasyonları arasında orta düzeyde pozitif korelasyon saptandı ($r= 0,529$, $p=0,048$; $r=0,454$, $p=0,026$).

Tablo 14: Preoperatif ve postoperatif YKL-40, BDNF, HMG1 ve NGF verilerin korelasyonu

	r	P
YKL-40(ng/mL)	0,333	0,112
BDNF (pg/mL)	0,152	0,478
HMGB1 (pg/mL)	0,529	0,008*
NGF (pg/mL)	0,454	0,026*

Preoperatif ve postoperatif MoCA değerine ait korelasyon tablo 15'te sunuldu. Araştırmaya katılan hastaların preoperatif MoCA test skorları ile postoperatif MoCA test skorları arasında güçlü pozitif korelasyon saptandı ($r= 0,825$, $p<0,0001$) (Tablo 15).

Tablo 15: Preoperatif ve postoperatif MoCA değeri korelasyonu

	r	P
MoCA	0,825	<0,0001*

5. TARTIŞMA

Koroner arter bypass greft cerrahisi sonrası bilişsel disfonksiyonu temel alan araştırmamızı kurgularken; KABG, POBD ve nöroinflamatuvar süreç üçgeninde nörotrofik faktörler BDNF ve NGF’ nin postoperatif değerlerinde düşüklük, nöroinflamasyon parametreleri HMGB1 ve YKL-40 değerlerinde postoperatif yükseklik ve MoCA test skorunda postoperatif düşüklük gözleneceğini düşünmektaydık.

Araştırma sonucunda saptamış olduğumuz NGF değerindeki postoperatif anlamlı düşüklük; tarafımızca nöroinflamatuvar sürece dayalı nöronal hasar kaynaklı olarak değerlendirildi. Literatürde; sistemik ve serebral NGF düzeylerinin, stres maruziyeti sonrası düşüşü ve ekzojenöz NGF verilmesi ile nörodejeneratif hastalıklar arasındaki ilişki mevcuttur (63). Yaşa bağlı atrofi, iskemi, hipoksi, nöroimmünolojik hastalıklar, nöbet, hidrosefali gibi tablolarda NGF’nin kan ve serebrospinal sıvıda seviye değişikliği gösterdiği bilinmektedir (80). Saptamış olduğumuz kardiyak cerrahi sonrası NGF düşüklüğünü, açıklayacak kesin bir bilgi şu an için mevcut olmasa da KABG sonrası nöroinflamasyona bağlı olabilmesi muhtemeldir. İstatistiksel değerlendirme ile karşımıza çıkan bir diğer sonuç olan,

NGF düzeyi ile postoperatif MoCA testi arasında orta dereceli korelasyon da nöroinflamasyon- nörotrofik faktörler- nöroplastisite arasındaki ilişkiye bu anlamda ışık tutabilir. Diğer taraftan; araştırmamızda NGF'nin preoperatif ve postoperatif sonuçları arasında da pozitif korelasyon saptanmıştır. Tüm bu neticeler tarafımızca; NGF değerinin, operasyon sonrası süreçte bilişsel fonksiyonları değerlendirmede bir marker olarak kullanılabilmesi açısından değerli bir sonuç olarak görülmüştür. Konuyla ilgili yapılacak gelecek araştırmalar, bu anlamda önemlidir.

Operasyon sonrası hastalarımızın hiçbirinde majör bir nörolojik komplikasyon görülmedi. Daha önce değinildiği üzere POBD semptomları herhangi bir hasar kanıtı olmadan ortaya çıkabilmekte ve semptomları çok geniş bir spektrumda görülebilmektedir (16,17,28,29). Bu nedenle postoperatif MoCA skorlarında, preoperatif MoCA skorlarına göre istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş görmemiş olsak da alt gruplara yönelik istatistiklerden elde ettiğimiz korelasyonları ve sonuçları; ileride yapılacak diğer çalışmalara katkı sağlayabilmek adına yorumlamayı uygun gördük.

Test sırasında; dikkat başlığı altında uyanıklık ve oryantasyon ölçmeye yönelik sorularda, operasyon sonrası uygulamada görülen anlamlı düşüklüğü, NGF'nin REM uykusu ve uyanıklık ile ilişkisini gösteren literatür verileri (81) de göz önüne alındığında; hipotezimizle uyumlu bir sonuç olarak değerlendirdik. Görsel yapılandırma, lisan, yürütücü işlevler ya da dikkat başlığı altında yer alan ileri doğru sayma, geri doğru sayma ve hesaplama gibi diğer bilişsel fonksiyonlarda bu

düşüşün neden olmadığı konusunda, yeni araştırmalara ihtiyaç olduğuna inanıyoruz.

Çalışmamızda postoperatif MoCA test skorlarında anlamlı bir düşüş saptanmadı. Burada, araştırmamız esnasında, testin uygulanış zamanı bir etken olarak değerlendirilebilir. MoCA, gönüllülere aynı testör tarafından, ameliyattan 2 gün önce ve operasyondan 5-7 gün sonra uygulandı. Aradaki sürenin görece yakınlığı, preoperatif ve postoperatif skorların yakınlığını açıklayabilir.

MoCA bilişsel testinde bellek fonksiyonlarını değerlendiren kelime tekrarı sorusu, diğer sorulardan farklı olarak postoperatif dönemde anlamlı yükseklik gösterdi. Postoperatif dönemde kelime tekrarına yönelik elde edilen bilişsel fonksiyon test skorları, epilepsi cerrahisinden kardiyak cerrahiye kadar çeşitli disiplinlerde çalışılmıştır (82,83,84). Selnes ve arkadaşları tarafından yayınlanan bir çalışmada, KABG operasyonu uygulanan hastalar ve koroner arter hastalığı tanısı almış ama KABG uygulanmayan hastalar arasında yapılan bilişsel test içerikli kontrollerde; kısa süreli takipte sadece, kelime tekrarı ile ölçülen sözel hafızada anlamlı farklılık saptandığı belirtilmiş ve test uygulama alanını, koroner arter hastalığı ciddiyeti ve süresi gibi faktörlerin bununla ilgili olabileceği öne sürülmüştür(85). Bizim sonucumuz da tarafımızca benzer şekilde değerlendirilerek; artan kelime tekrarı puanı, gönüllülerin operasyon öncesi yaşadıkları stres ile ilişkilendirildi. Stres faktörü kaynaklı gen ekspresyon değişiklikleri ve buna bağlı ortaya çıkan davranışsal farklılıklar, literatürde belirtilse de mekanizması henüz kesinleştirilememiştir(86).Bu faktörün detaylı değerlendirilebilmesi için, araştırmamızda kurgulandığından farklı olarak, operasyondan daha uzun bir zaman

önce bilişsel test uygulanması ve sonuçların incelenmesi düşünülebilir fakat; kliniğimizde bir hasta KABG endikasyonu aldıktan sonra, lezyonları ne kadar elektif olarak değerlendirilse de; operasyon öncesi hastaları bu kadar uzun süreli bekletmeyi doğru bulmuyor ,bu nedenle hastalarımızın mevcut komorbiditelerini, perioperatif dönemde vital bulgularını etkilemeyecek şekilde stabilize ederek ivedilikle operasyonlarını gerçekleştiriyoruz.

MoCA testinin bilişsel rezervi saptamada yetkinliği konusunda araştırmalar mevcuttur (79). Bilişsel rezerv;” Kognitif yeteneklerin farklı yatkınlıklarını açıklamaya yardımcı bir uyarlanabilirlik “ olarak tanımlanmakta ve eğitim, IQ, yaşam şekli, boş zaman aktiviteleri, mesleğe bağlı yorgunluk ve süreç gibi faktörlerle ilişkilendirilmektedir; bu yönüyle, beynin yapısal tanımlamasına ait yaş, beyin volümü, gri madde yoğunluğu ile derecelendirilen beyin rezervi kavramından farklıdır (79,87). Çalışmamızda ortaya çıkan preoperatif MoCA skoru ile postoperatif MoCA skoru arasında güçlü korelasyon saptanması da bu kapsamda incelenebilir. Araştırmamızdaki hastaların ortalama yaş aralığının 63.2 ± 7.3 oluşunu da dikkate alarak; yaş, eğitim ve yaşam şekline bağlı olarak bu korelasyonu anlamlandırmak mümkün olabileceği gibi; sonuçlarımız arasında yer alan yaş ile postoperatif MoCA skoru arasındaki negatif korelasyon da bunu destekler niteliktedir.

Daha önce bahsedildiği üzere; erken dönem görülen POBD için cerrahi operasyon çeşidi ve süresi, hipoperfüzyon, hospitalizasyon süresi, serebral mikroemboliler, kross klemp ve kardiyopulmoner bypass süresinin etkili olduğu düşünülmektedir (17,37). Sonuçlarımız içinde olan; operasyon ve kardiyopulmoner

bypass süresi ile postoperatif MoCA değeri arasında saptanan negatif korelasyon, bu bağlamda hipotezimizle uyumlu bir sonuç olarak görülmektedir.

Tek merkezde yapılan ve gönüllü sayımızın fazla olmadığı çalışmamız doğrultusunda edindiğimiz bu bilgiler; kardiyak cerrahi ile bilişsel disfonksiyon arasındaki ilişkiye dair yeni çalışmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir. Özellikle kardiyak cerrahi sonrası görülen POBD araştırmalarının, KPB' dan farklı başlıklarla da çeşitlenmesi gerektiğini düşünüyoruz. Kapak replasmanı yapılan hastalarda kullanılan protez çeşidinin ilişkilendirilmesi, KABG operasyonu geçiren bireylerde; operasyonun aciliyeti, lezyon sayısı ve kullanılan greft materyaline yönelik farklılıklar gibi unsurların da gelecekteki incelemelerle detaylanacağına inanıyoruz.

Araştırmamızda; HMGB1 değerine dair, diğer parametrelerle herhangi bir korelasyona veya hipotezimizde kurguladığımız üzere postoperatif sonuçlarda anlamlı bir yükseklik saptamadık. HMGB1'e dair yapılmış bir meta-analiz çalışmasında, iskemik strok geçiren hastalarda; HMGB1'in iskemi derecesi ile ilişkili olduğunu vurgulamaktadır (88). Araştırmaya dahil ettiğimiz hastalarımızın hiçbirisinde nöroinflamatuvar hastalık mevcut değildi. HMGB1 ile herhangi bir MoCA parametresi arasında da korelasyon saptanmadı. HMGB1'in preoperatif ve postoperatif değerleri arasındaki saptadığımız pozitif korelasyona yönelik olası bir açıklama; HMGB1'in kardiyak bir marker olarak değerlendirilebileceği şeklinde olabilir. HMGB1'in koroner sendromda bir biyomarker olarak kullanımına yönelik mevcut çalışmalar vardır (89). HMGB1'in miyositler üzerindeki olası etkisini; erken dönemde proinflamatuvar bir etki göstermesi, ileriki süreçte doku iyileşmesi

ve rejenerasyona yardımcı bir faktör olarak yorumlayan yayınlar da mevcuttur (89). Çalışmamızda HMGB1 ölçümünü ELISA ile yaptık. Gönüllülerimizin 4 tanesinde eşlik eden romatizmal hastalık mevcut idi. Bu durum; ELISA yöntemi ile ölçtüğümüz HMGB1'in daha önce bahsedilen farklı salınım paterni ile de birliktelik göstermiş ve sonuçlarımızı etkilemiş olabilir. Bu nedenle; HMGB1'in preoperatif ve postoperatif değerleri arasındaki pozitif korelasyona dair diğer bir olası açıklama; mevcut bir inflamatuvar yatkınlıkla operasyona giren bireylerde, bu tablonun operasyondan sonraki dönemde de sebat etmesi şeklinde de yorumlanabilir.

Bu konuda ele alınması gereken bir başka noktanın da; bilişsel testlerin ülkemiz sağlık sisteminde rutin olarak kullanımının yaygınlaştırılması olduğunu düşünüyoruz. Nöroloji, psikiyatri gibi bilişsel fonksiyonların oldukça elzem olduğu ve büyük bir titizlikle gerçekleştirildiği birkaç disiplin dışında, bu testler sık kullanılmamaktadır, optimal uygulama şartları ve yorumlanmaları konusunda bir standart oluşturabilmek güçtür. Bizim araştırmamızda yer alan hastalarımızda herhangi bir nörolojik ve psikiyatrik komorbidite mevcut olmadığı gibi, hastalarımıza daha önce bu şekilde bir bilişsel test uygulanmamıştı. Bu durum, hastalarımızın test uygulamasına uyumunu güçleştirmiştir. Düşük dereceli nörobilişsel değişiklikleri değerlendirme konusundaki yeterlilikleri şüpheli olsa da tarafımızca bilişsel testler, uygulandıkları bireylerin bilişsel becerileri hakkında pratik bir bilgi kaynağı olarak değerlendirilmektedir. Günümüzde gerek sağlık alanındaki hukuki işlemlerde gerek etik anlayışın önemli bir parçası olarak aydınlatılmış onam çok önemli bir yer tutmaktadır. Yasal olarak, aydınlatılmış

onam verebilecek yeterlilikteki bireylere, büyük merkezlerde multidisipliner bir tutumla, preoperatif dönemde bilişsel testler uygulanarak, elde edinilen izlenimlere göre verilecek preoperatif eğitimin; hastaların postoperatif dönemde tedavi uyumlarını olumlu etkileyeceğini düşünmekteyiz. Bu şekilde bir eğitim ve preoperatif değerlendirmenin, her ne kadar günümüz mevcut sağlık sistemi içinde uygulanabilirliği zor gibi görülse de multidisipliner bir yaklaşımla ele alındığı takdirde önemli bir fark yaratacağını düşünüyoruz.

6. SONUÇLAR

Çalışmamız; KABG operasyonu geçiren hastalarda, aynı anda bilişsel testler ile biyokimyasal parametrelerin bir arada değerlendirildiği az sayıda araştırmadan birisidir. Tek merkezde yapılan ve gönüllü sayımızın fazla olmadığı çalışmamız doğrultusunda, nörotrofik faktörlerden NGF' nin, POBD değerlendirmesinde önemli bir parametre olabileceğine dair veri elde etmiş olduk. MoCA testi sonucunda elde ettiğimiz kelime tekrarı puanındaki postoperatif artış ile HMGB1'in preoperatif ve postoperatif değerleri arasındaki pozitif korelasyon; kardiyak cerrahi ile bilişsel disfonksiyon arasındaki ilişkiye dair yeni çalışmalara ihtiyaç olduğunu, bu yeni çalışmalarla; HMGB1'in kardiyak hastalıklarda bir marker olarak işlevselliğinin değerlendirilmesinin, MoCA ile ölçülen bilişsel fonksiyonların KABG ile ilişkisinin detaylandırılmasının önem arz ettiğini düşündürmektedir. Bilişsel testlerin uygulanabilirliği ve standardizasyonun geliştirilmesinin, belirgin bilişsel işlev kaybı olmayan bireylerde de POBD değerlendirmesinde faydalı olabileceğine dikkat edilmelidir. Gerek on-pump, gerek off-pump yöntem eşliğinde uygulanan her türlü kardiyak cerrahi sonrası POBD'ye

yönelik yapılacak araştırmaların; ileriki dönemde riskli hastaların tespiti ile alınabilececek önlemler ile tanı ve tedavi stratejilerinin geliştirilmesi için önemli birer kazanım olacağı şüphesizdir.

7. ÖZET

Koroner Arter Bypass Graft Ameliyatı Geçiren Hastalarda Serum YKL-40, HMGB1 ve BDNF, NGF Düzeyleri ile Bilişsel Fonksiyonlar Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

Postoperatif bilişsel disfonksiyon (POBD) bellekte bozulma, dikkat eksikliği, aktivite gerçekleştirememe gibi demans benzeri semptomlar ile karakterizedir. Her çeşit cerrahi işlem sonrası görülebilmekle beraber özellikle KABG dahil tüm kardiyak cerrahi operasyonlar sonrası görülme sıklığı, nonkardiyak cerrahi sonrası görülme sıklığına göre çok daha yüksektir. Özellikle KABG sonrası sekel bırakan yaygın bir komplikasyon olarak karşımıza çıkan POBD ile ilgili ileri sürülen mekanizmalardan birisi inflamatuvar süreçlerdir. Meydana gelen nöroinflamatuvar cevap ile nöroenezin inhibe edildiği, sitokin salınımının bellek fonksiyonlarını zayıflattığı gösterilmiştir. Prospektif çalışmamıza elektif KABG ameliyatına giren 24 hasta dahil edilmiştir. Dışlama kriteri olarak; mevcut nörolojik hastalık, transiyel iskemik atak, kafa travması öyküsü, bilişsel fonksiyon bozukluğuna yol açtığı bilinen nöroinflamatuvar hastalık tanısı (Alzheimer, demans vb.), aktif enfeksiyon ve ateş tablosu, okuma-yazma bilmemek, hasta ile yeterli kooperasyon kurulamaması belirlenmiştir. Hastalardan preoperatif 2.gün ve postoperatif 7.gün serum numunesi alınmıştır. Eş zamanlı olarak MoCA bilişsel testi

uygulanmıştır. YKL-40, BDNF, NGF ve HMGB1 değerleri ile MoCA skorları arasındaki korelasyonlar incelenmiştir. Çalışma sonucunda NGF değerinde postoperatif anlamlı düşüklük bulunmuştur. NGF ile postoperatif MoCA skoru arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Bellek puanı postoperatif artmış, oryantasyon ve uyanıklık puanları postoperatif azalmıştır. Preoperatif ve postoperatif MoCA skorları arasında korelasyon görülmüştür. Preoperatif ve postoperatif HMGB1 ve NGF puanları korele bulunmuştur. Araştırmamızın sonucunda NGF' nin, POBD değerlendirmesinde önemli bir parametre olabileceğine dair veri elde edilmiştir. MoCA ile ölçülen bilişsel fonksiyonların KABG ile ilişkisinin detaylandırılmasının önem arz ettiği görülmüştür. HMGB1' in kardiyak hastalıklarda bir marker olarak araştırılması gündeme gelmiştir. İleriki dönemde konu ile ilgili yapılacak çalışmalar, uygun tanı ve tedavi stratejileri için önem taşımaktadır.

Anahtar Kelimeler: Koroner Arter Bypass Graft, NGF, Postoperatif Bilişsel Disfonksiyon

8. SUMMARY

Evaluation The Relationship Between Serum YKL-40, HMGB1, BDNF, NGF Levels And Cognitive Functions In Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting

Postoperative cognitive dysfunction is characterized by symptoms like dementia, loss of memory, attention deficit disorders, deterioration of behavior which may affect planning. It can be seen in all manner of surgery but, its frequency is higher in all types of cardiac surgery, specially CABG than in noncardiac surgery. Existing

evidences show that neuroinflammation inhibits neurogenesis and releasing cytokine has a negative effect on memory functions. Twenty-four patients who underwent coronary artery bypass grafting were enrolled in this prospective study. Exclusion criteria were defined as an existing neurological disease, transient ischemic attack, history of head trauma, diagnosis of neuroinflammatory disease (Alzheimer, dementia, etc.) which is known to cause cognitive dysfunction, active infection and fever, not being illiterate, not being able to establish adequate cooperation with the patient. Preoperative 2nd day and postoperative 7th day blood samples were taken from the patients. Montreal Cognitive Assessment was performed in synchronous. Correlations between YKL-40, BDNF, NGF, HMGB1 and MoCA scores were examined. As a result of our study, we found a significant postoperative decrease in NGF value. There was a positive correlation between NGF and postoperative MoCA score. Postoperatively memory score was increased but orientation and wakefulness scores were decreased. Another correlation was between preoperative and postoperative MoCA scores. Preoperative and postoperative HMGB1 and NGF scores were also correlated. Data obtained from present study suggested that NGF can be an important parameter in POBD evaluation. It has been observed that it is important to detail the relationship between cognitive functions measured by MoCA with CABG. In the light of results, the investigation of HMGB1 as a marker in cardiac diseases has been more important. Future studies on the subject are necessary for appropriate diagnosis and treatment strategies.

Keywords: Coronary Artery Bypass Grafting, NGF, Postoperative Cognitive Dysfunction

9. KAYNAKÇA

1-Weidenmann V, Robinson N.B, Rong L.Q, Hameed I, Naik A, Morsi M, et al. Diagnostic dilemma of perioperative myocardial infarction after coronary artery bypass grafting: A review. *Int J Surg* 2020; 79:76-83.

2-Melly L, Torregrossa G, Lee T, Jansens J.L, Puskas J.D: Fifty years of coronary artery bypass grafting. *J Thorac Dis* 2018;10(3):1960-1967.

3-Montrief T, Koyfman A, Long B Coronary artery bypass graft surgery complications: A review for emergency clinicians. *The American Journal of Emergency Medicine* 2018; 36(12): 2289-2297.

4-Fox J.P, Suter L.G, Wang K, Wang Y, Krumholz H.M, Ross J.S. Hospital-based, acute care use among patients within 30-days of discharge after coronary artery bypass surgery. *Ann Thorac Surg* 2013; 96(1):96-104.

5-Hannan E.L, Zhong Y, Lahey S.J, Culliford A.T, Gold J.P, Smith C.R et al. 30-Day Readmissions After Coronary Artery Bypass Graft Surgery in New York State. *JACC: Cardiovascular Interventions* 2011;4(5):569-76.

6-Li Z, Amstrong E.J, Parker J.P, Danielsen B, Romano P.S. Hospital Variation in Readmission After Coronary Artery Bypass Surgery in California. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2012; 5(5):729-737.

7- Ramponi F, Seco M, Brereton R.J.L, Gaudino M.F.L, Puskas J.D, Calafiore A.M et al. Toward stroke-free coronary surgery: The role of the anaortic off-pump bypass technique. *J Card Surg* 2021; 36(4): 1499-1510.

8-Krenk L, Rasmussen L.S, Kehlet H. New insights into the pathophysiology of postoperative cognitive dysfunction. *Acta Anaesthesiol Scand* 2010; 54(8): 951-956.

9-Rasmussen L.S. Postoperative cognitive dysfunction: Incidence and prevention. *Best Practice&Research Clinical Anaesthesiology* 2006; 20(2): 315-330

10-Iriz E, Kolbakir F, Akar H, Adam B, Keceligil H.T. Comparison of Hydroxyethyl Starch and Ringer Lactate as a Prime Solution Regarding S-100 β Protein levels and informative cognitive tests in cerebral injury. *Ann Thorac Surg* 2005; 79(2): 666-71.

11- Silva FP, Schmidt AP, Valentin LS, Pinto KO, Zeferino SP, Oses JP et al. S100B protein and neuron-specific enolase as predictors of cognitive dysfunction after coronary artery bypass graft surgery. *Eur J Anaesthesiol* 2016; 33(9):681-689.

12-Özbay A. Açık Kalp Cerrahisi Geçiren Diabetik ve Non-Diabetik Hastalarda Bilişsel Fonksiyonlar ile Çözünür Fraktalkin, GFAP ve CD163 Düzeylerinin İncelenmesi. Ankara: Gazi Üniversitesi,2019.

13-Zhang J, Tan H, Jiang W, Zuo Z. Amantadine alleviates postoperative cognitive dysfunction possibly by increasing glial cell line-derived neurotrophic factor in rats. *Anaesthesiology* 2014; 121(4): 773-785.

14-Cibelli M, Fidalgo AR, Terrando N, Ma D, Monaco C, Feldmann M et al. Role of Interleukin-1 β in Postoperative Cognitive Dysfunction. *Ann Neurol* 2010; 68(3): 360-368.

- 15-Fan L.W, Pang Y. Dysregulation of neurogenesis by neuroinflammation: key differences in neurodevelopmental and neurological disorders. *Neural Regeneration Research* 2017;12(3):366
- 16-Gao L, Taha R, Gavin D, Othmen LB, Wang Y, Blaise G. Postoperative Cognitive Dysfunction After Cardiac Surgery. *Chest* 2005; 128(5): 3664-3670.
- 17-Liu Y.H, Wang D.X, Li L.H, Wu X.M, Shan G.J, Su Y et al. The effects of cardiopulmonary bypass on the number of cerebral microemboli and the incidence of cognitive dysfunction after coronary artery bypass graft surgery *Anesthesia & Analgesia*, 2009 ;109(4):1013-1022.
- 18-Shroyer A.L, Grover F.L, Hattler B, Collins J.F, McDonald G.O, Kozora E et al. On-pump versus off-pump coronary-artery bypass surgery. *The New England Journal of Medicine* 2009;361(19),1827-1837.
- 19-İriz E. Değişik Prime Solüsyonların Serebral Etkilerinin Serum S-100 β protein ve Bilişsel-Kognitif Testlerle Değerlendirilmesi. Samsun:19 Mayıs Üniversitesi, 2001.
- 20-Armstead WM. Cerebral Blood Flow Autoregulation and Dysautoregulation. *Anesthesiol Clin* 2016; 34(3):465-477.
- 21-Siepe M, Pfeiffer T, Gieringer A, Zemann S, Benk C, Schlensak C et al. Increased systemic perfusion pressure during cardiopulmonary bypass is associated with less early postoperative cognitive dysfunction and delirium. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* 2011;40(1): 200-207.

22-Atay, Y, Okur F.V, Ayık M. F. Kalp cerrahisinde miyokard korunması. Ed, Paç M, Akçevin A, Aka AS, Bülent S, Sarioğlu T, Kalp ve damar cerrahisi 1. Cilt, 2, 180-203.

23-Rashid A, Fabri B.M, Jackson M, Desmond M.J, Grech E.D, Battistessa S.A, et al. A prospective randomised study of continuous warm versus intermittent cold blood cardioplegia for coronary artery surgery: preliminary report. Eur J Cardiothorac Surg 1994; 8(5):265-269.

24-Singh AK, Bert AA, Feng WC, Rotenberg FA. Stroke During Coronary Artery Bypass Grafting Using Hypothermic Versus Normothermic Perfusion. Ann Thorac Surg 1995; 59(1):84-9.

25-Grigore AM, Mathew J, Grocott HP, Reves JG, Blumenthal JA, White WD et al. Prospective Randomized Trial of Normothermic versus Hypothermic Cardiopulmonary Bypass on Cognitive Function after Coronary Artery Bypass Graft Surgery. The Journal of the American Society of Anesthesiologists 2001; 95(5):1110-1119.

26-Mathew JP, Mackensen GB, Phillips-Bute B, Stafford-Smith M, Podgoreanu MV, Grocott HP. Effects of Extreme Hemodilution during Cardiac Surgery on Cognitive Function in the Elderly. The Journal of the American Society of Anesthesiologists 2007; 107(4):577-584.

27- Büket S, Engin Ç, Uç H, Ayık M.F. Kardiyopulmoner bypass Ed, Paç M, Akçevin A, Aka AS, Bülent S, Sarioğlu T, Kalp ve damar cerrahisi 1. Cilt, 2, 139-180.

- 28-Kok W.F, Van Harten E, Koene B.M.J.A, Mariani M.A, Koerts J, Tucha O et al. A pilot study of cerebral tissue oxygenation and postoperative cognitive dysfunction among patients undergoing coronary artery bypass grafting randomised to surgery with or without cardiopulmonary bypass. *Anaesthesia* 2014;69(6):613-622.
- 29-Skvarc D.R, Berk M, Byrne L.K, Dean O.M, Dood S, Lewis M, et al. Post-operative Cognitive Dysfunction: An exploration of the inflammatory hypothesis and novel therapies. *Neuroscience& Biobehavioral Reviews* 2018;84,116-133
- 30-Bedford P.D, Leeds M.D. Adverse Cerebral Effects Of Anaesthesia On Old People. *The Lancet* 1955;266(6884):259-264.
- 31-Tsai T.L, Sands L.P, Leung J.M. An Update on Postoperative Cognitive Dysfunction. *Adv Anesth* 2010; 28(1): 269-284.
- 32-Sparks D.L, Gross D.R, Hunsaker J.C. Neuropathology of mitral valve prolapse in man and cardiopulmonary bypass (CPB) surgery in adolescent Yorkshire pigs. *Neurobiology of Aging* 2000; 21(2):363-372.
- 33- Dijkstra J.B, Houx P.J, Jolles J. Cognition after major surgery in the elderly: test performance and complaints. *British Journal of Anaesthesia* 1999;82(6): 867-874.
- 34-Monk T.G, Weldon B.C, Garvan C.W, Dede D.E, Van Der Aa M.T, Heilman K.M, et al. Predictors of Cognitive Dysfunction after Major Noncardiac Surgery. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists* 2008; 108(1):18-30.

- 35-Moller J.T, Cluitmans P, Rasmussen L.S, Houx P, Rasmussen H, Canet J, et al. Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly: ISPOCD1 study. The Lancet 1998;351(9106):857-861.
- 36-Steinmetz J, Christensen K.B, Lund T, Lohse N, Rasmussen L.S, & ISPOCD Group. Long-term Consequences of Postoperative Cognitive Dysfunction. The Journal of the American Society of Anesthesiologists 2009; 110(3):548-55.
- 37-Patron E, Benvenuti S.M, Zanatta P, Polesel E, Palomba D. Preexisting depressive symptoms are associated with long-term cognitive decline in patients after cardiac surgery. General Hospital Psychiatry 2013;35(5): 472-479.
- 38-Newman M.F, Mathew J.P, Grocott H.P, Mackensen G.B, Monk T, Welsh-Bohmer K.A, et al. Central nervous system injury associated with cardiac surgery. The Lancet 2006; 368(9536): 694-703.
- 39-Evered L, Scott D.A, Silbert B, Maruff P. Postoperative Cognitive Dysfunction Is Independent of Type of Surgery and Anesthetic. Anesthesia & Analgesia 2011;112(5):1179-1185.
- 40-Abbott N.J, Rönnback L, Hansson E. Astrocyte-endothelial interactions at the blood-brain barrier. Nature reviews neuroscience 2006; 7(1): 41-53.
- 41-Kettenmann H, Hanisch U.K, Noda M, Verkhratsky A. Physiology of Microglia. Physiological reviews 2011; 91(2):461-553.
- 42-Benarroch E.E. Multiple roles in surveillance, circuit shaping, and response to injury. Neurology 2013;81(12):1079-1088

- 43-Leng F, Edison P. Neuroinflammation and microglial activation in Alzheimer disease: where do we go from here? *Nature Reviews Neurology* 2021;17(3): 157-172.
- 44-Terrando N, Monaco C, Ma D, Foxwell B.M.J, Feldmann M, Maze M. Tumor necrosis factor- α triggers a cytokine cascade yielding postoperative cognitive decline. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2010; 107(47): 20518-20522.
- 45- Terrando N, Eriksson L, Ryu J.K, Yang T, Monaco C, Feldmann M, et al. Resolving postoperative neuroinflammation and cognitive decline. *Ann Neurol* 2011;70(6):986-995.
- 46-Sparkman N.L, Johnson R.W. Neuroinflammation Associated with Aging Sensitizes the Brain to the Effects of Infection or Stress. *Neuroimmunomodulation* 2008;15(4-6):323-330.
- 47-Qiao Y, Feng H, Zhao T, Yan H, Zhang H, Zhao X. Postoperative cognitive dysfunction after inhalational anesthesia in elderly patients undergoing major surgery: the influence of anesthetic technique, cerebral injury and systemic inflammation. *BMC Anesthesiology* 2015; 15(1):1-7.
- 48-Wang W, Wang Y, Wu H, Lei L, Xu S, Shen X et al. Postoperative cognitive dysfunction: current developments in mechanism and prevention. *Med Sci Monit* 2014; 20:1908.

49-Shi H.J, Xue X.H, Wang Y.L, Zhang W.S, Wang Z.S, Yu A.L. Effects of different anesthesia methods on cognitive dysfunction after hip replacement operation in elder patients. *Int J Clin Exp Med* 2015;8(3):3883-3888.

50-Cohen M.J, Brohi K, Calfee C.S, Rahn P, Chesebro B.B, Christiaans S.C, et al. Early release of high mobility group box nuclear protein 1 after severe trauma in humans: role of injury severity and tissue hypoperfusion. *Critical Care* 2009;13(6): 1-10.

51-Chan J.K, Roth J, Oppenheim J.J, Tracey K.J, Vogl T, Feldmann M, et al. Alarmins: awaiting a clinical response. *The Journal of clinical investigation* 2012;122(8):2711-2719

52-Fink M.P. Bench-to-bedside review: High-mobility group box 1 and critical illness. *Critical Care* 2007; 11(5):1-8.

53-Ito T, Kawahara K, Nakamura T, Yamada S, Nakamura T, Abeyama K, et al. High-mobility group box 1 protein promotes development of microvascular thrombosis in rats. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2007; 5(1):109-116.

54-Goldstein R.S, Gallowitsch-Puerta M, Yang L, Rosas-Ballina M, Huston J.M, Czura C.J, et al. Elevated high-mobility group box 1 levels in patients with cerebral and myocardial ischemia. *Shock* 2006;25(6): 571-574.

55- Hatada T, Wada H, Nobori T, Okabayashi K, Maruyama K, Abe Y, et al. Plasma concentrations and importance of high mobility group box protein in the prognosis of organ failure in patients with disseminated intravascular coagulation. *Thrombosis and haemostasis* 2005; 94(11):975-979.

56- He H.J, Wang Y, Le Y, Duan K.M, Yan X.B, Liao Q, et al. Surgery Upregulates High Mobility Group Box-1 and Disrupts the Blood-Brain Barrier causing Cognitive Dysfunction in Aged Rats. *CNS neuroscience& therapeutics* 2012;18(12): 994-1002.

57-Degos V, Maze M, Vacas S, Hirsch J, Guo Y, Shen F, et al. Bone fracture exacerbates murine ischemic cerebral injury. *Anesthesiology* 2013 ; 118(6): 1362-1372.

58-Lananna B.V, McKee C.A, King M.W, Del-Aguila J.L, Dimitry J.M, Farias F.H.G, et al. Chi3I1/YKL-40 is controlled by the astrocyte circadian clock and regulates neuroinflammation and Alzheimer's disease pathogenesis. *Science translational medicine* 2020; 12(574).

59-Craig-Schapiro R, Perrin R.J, Roe C.M, Xiong C, Carter D, Cairns N.J, et al. YKL-40: a novel prognostic fluid biomarker for preclinical Alzheimer's disease. *Biological Psychiatry* 2010; 68(10): 903-912.

60-Melah K.E, Lu S.Y.F, Hoscheidt S.M, Alexander A.L, Adluru N, Destiche D.J, et al. CSF markers of Alzheimer's pathology and microglial activation are associated with altered white matter microstructure in asymptomatic adults at risk for Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's disease: JAD* 2016 ;50(3):873.

61-Alcolea D, Vilaplana E, Pegueroles J, Montal V, Sanchez-Juan P, Gonzalez-Suarez A, et al. Relationship between cortical thickness and cerebrospinal fluid YKL-40 in prodementia stages of Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging* 2015;36(6):2018-2023.

62-Deng Y, Li G, Chang D, Su X. YKL-40 as a novel biomarker in cardio-metabolic disorders and inflammatory diseases. *Clinica Chimica Acta* 2020; 511, 40-46.

63-Rocco ML, Soligo M, Manni L, Aloe L. Nerve growth factor: early studies and recent clinical trials. *Current neuropharmacology* 2018;16(10):1455-1465.

64-Manca A, Capsoni S, Di Luzio A, Vignone D, Malerba F, Paoletti F, et al. Nerve growth factor regulates axial rotation during early stages of chick embryo development. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2012; 109(6): 2009-2014.

65-Sang Q, Sun D, Chen Z, Zhao W. NGF and PI3K/Akt signaling participate in the ventral motor neuronal protection of curcumin in sciatic nerve injury rat models. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 2018;103, 1146-1153.

66-Shigeno T, Mima T, Takakura K, Graham D.I, Kato G, Hashimoto Y, et al. Amelioration of delayed neuronal death in the hippocampus by nerve growth factor. *Journal of Neuroscience* 1991; 11(9): 2914-2919.

67-Barde Y.A, Edgar D, Thoenen H. Purification of a new neurotrophic factor from mamalian brain. *The EMBO journal* 1982;1(5):549-553.

68-Di Carlo P, Punzi G, Ursini G. BDNF and Schizophrenia. *Psychiatric genetics* 2019; 29(5): 200.

69-Erickson, K.I, Miller D.L, Roecklein K. A. The aging hippocampus: interactions between exercise, depression, and BDNF. *The Neuroscientist* 2012;18(1): 82-97.

70-Leal G, Comprido D, Duarte C.B. BDNF-induced local protein synthesis and synaptic plasticity. *Neuropharmacology* 2014;76,639-656.

71- Zhang F, Zhu Z.Q, Liu D.X, Zhang C, Gong Q.H, Zhu Y.H. Emulsified isoflurane anesthesia decreases brain-derived neurotrophic factor expression and induces cognitive dysfunction in adult rats. *Experimental and therapeutic medicine* 2014; 8(2): 471-477.

72-Szuhany K.L, Otto M.W. Assessing BDNF as a mediator of the effects of exercise on depression. *Journal of psychiatric research* 2020; 123,114-118.

73-Maass A, Düzel S, Brigadski T, Goerke M, Becke A, Sobieray U, et al. Relationships of peripheral IGF-1, VEGF and BDNF levels to exercise-related changes in memory, hippocampal perfusion and volumes in older adults. *Neuroimage* 2016; No. 131,142-154.

74-Erickson K.I, Voss M.W, Prakash R.S, Basak C, Szabo A, Chaddock L, et al. Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. *Proceedings of the national academy of sciences* 2011;108(7): 3017-3022.

75- Penadés R, López-Vílchez I, Catalán R, Arias B, González-Rodríguez A, García-Rizo, C, et al. BDNF as a marker of response to cognitive remediation in patients with schizophrenia: a randomized and controlled trial. *Schizophrenia Research* 2018; 197, 458-464.

76-Brujniks S.J, van Grootheest G, Cuijpers P, de Kluiver H, Vinkers C.H, Peeters F, et al. Working memory moderates the relation between the brain-derived

neurotrophic factor (BDNF) and psychotherapy outcome for depression. *Journal of Psychiatric Research* 2020;130, 424-432.

77-Kang H.J, Bae K.Y, Kim S.W, Shin I.S, Hong Y.J, Ahn Y, et al. BDNF val66met polymorphism and depressive disorders in patients with acute coronary syndrome. *Journal of affective disorders* 2016;194, 1-8.

78-Schmidt H.D, Duman R.S. Peripheral BDNF produces antidepressant-like effects in cellular and behavioral models. *Neuropsychopharmacology* 2010; 35(12): 2378-2391.

79-Kang J.M, Cho Y.S, Park S, Lee B.H, Sohn B.K, Choi C.H, et al. Montreal cognitive assessment reflects cognitive reserve. *BMC geriatrics*, 2018; 18(1):1-8.

80-Erol F.S, Yakar H, Artas H, Kaplan M, Kaman D. Investigating a correlation between the results of transcranial doppler and the level of nerve growth factor in cerebrospinal fluid of hydrocephalic infants: clinical study. *Pediatric Neurosurgery* 2009; 45(3): 192-197.

81-Ramos O.V, Torterolo P, Lim V, Chase M.H, Sampogna S, Yamuy J. The role of mesopontine NGF in sleep and wakefulness. *Brain research* 2011;1413, 9-23.

82-Vingerhoets G, Jannes C, Soete G.D, Nooten G.V. Prospective evaluation of verbal memory performance after cardiopulmonary bypass surgery. *Journal of clinical and experimental neuropsychology* 1996; 18(2): 187-196.

83-Tanrıverdi T, Dudley R.W.R, Hasan A, Al Jishi A, Al Hinai Q, Poulin N, et al. Memory outcome after temporal lobe epilepsy surgery:

corticoamygdalohippocampectomy versus selective amygdalohippocampectomy.

Journal of neurosurgery 2010; 113(6): 1164-1175.

84-Bokeriia LA, Golukhova EZ, Polunina AG, Davydov DM, Begachev AV.

Neural correlates of cognitive dysfunction after cardiac surgery. Brain Research

Reviews 2005;50/2 pp. 266-274.

85-Selnes O. A, Grega M. A, Borowicz Jr, L.M, Royall R.M, McKhann G.M,

Baumgartner W.A. Cognitive changes with coronary artery disease: a prospective study of coronary artery bypass graft patients and nonsurgical controls. The Annals of thoracic surgery 2003; 75(5): 1377-1386.

86-Saunderson E.A, Spiers H, Mifsud K.R, Gutierrez-Mecinas M, Trollope A.F,

Shaikh A, et al. Stress-induced gene expression and behavior are controlled by DNA methylation and methyl donor availability in the dentate gyrus. Proceedings of the National Academy of Sciences 2016 ;113(17):4830-4835.

87-Pettigrew C, Soldan A. Defining cognitive reserve and implications for cognitive aging. Current neurology and neuroscience reports 2019; 19(1):1.

88-Le K, Mo S, Lu X, Idriss Ali A, Yu D, Guo Y. Association of circulating blood

HMGB1 levels with ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis. Neurological research 2018; 40(11):907-916.

89-Harris H.E, Andersson U, Pisetsky D.S. HMGB1: A multifunctional alarmin

driving autoimmune and inflammatory disease. Nature Reviews Rheumatology 2012;8(4): 195-202.

10. EKLER

10.1. Etik Kurul Onayı

 **T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
Ankara Şehir Hastanesi
1 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı**

Sayı : E.Kurul –E-19-067

067-no’lu çalışma

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahi Kliniği Kliniği’nden
“Koroner Arter Bypass Greft Ameliyatı Geçiren Hastalarda Serum Ykl 40,Hmgbl ve Bdnf,
Gdnf,Ngf Düzeyleri İle Bilişsel Fonksiyonlar Arasındaki İlişkinin İncelenmesi” konulu
çalışma incelenmiş olup, Etik açıdan oy birliğiyle uygun görülmüştür.

03/10/2019

Prof. Dr. Hürrem’ Bodur
Etik Kurul Başkanı

Etik Kurul Sekreterliği Üniversiteler Mah. Bilkent Cad. No:1 Çankaya/Ankara İrtibat; Etik Kurul EKadioğlu
Tel: 0 (312) 552 66 00

Resim 1: Ankara Şehir Hastanesi 1 No’lu Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Onay Formu, sayfa 1

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Koroner Arter Bypass Graft Ameliyatı Geçiren Hastalarda Serum Ykl 40,Hmgbl ve Bdnf, Gdnf,Ngf Düzeyleri İle Bilişsel Fonksiyonlar Arasındaki İlişkinin İncelenmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

ETİK KURULUN ADI	Ankara Şehir Hastanesi 1 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
AÇIK ADRESİ:	Etik Kurul Sekreterliği Üniversiteler Mah. Bilkent Cad. No:1 Çankaya/Ankara
TELEFON	0312 552 66 00
FAKS	0312 552 99 82
E-POSTA	ankarash.etikkurul@sağlık.gov.tr

ETİK KURUL BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Erkan Iriz			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Kalp ve Damar Cerrahi			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Ankara Şehir Hastanesi			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	-			
	DESTEKLEYİCİ	-			
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)	-			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	-			
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
		FAZ 4	☐		
		Gözlemsel ilaç çalışması	☐		
		Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐		
		İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐		
		İlaç dışı klinik araştırma	☐		
Diğer ise belirtiniz: Analitik Çalışma					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐	

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. H. İrem BODUR
İmza:

Resim 2: Ankara Şehir Hastanesi 1 No'lu Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Onay Formu, sayfa 2

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Koroner Arter Bypass Greft Ameliyatı Geçiren Hastalarda Serum Ykl 40,Hmgb1 ve Bdnf, Gdnf,Ngf Düzeyleri İle Bilişsel Fonksiyonlar Arasındaki İlişkinin İncelenmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama				
	SİGORTA					
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ					
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU					
	İLAN					
	YILLIK BİLDİRİM					
	SONUÇ RAPORU					
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ					
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: E1/067/2019	Tarih: 03.10.2019				
	Yukarıda bilgileri verilen Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahi Kliniği'nden Prof. Dr. Erkan Iriz sorumluluğunda yapılması planlanan ve Dr.Başak Koçak'ın tezi olan "Koroner Arter Bypass Greft Ameliyatı Geçiren Hastalarda Serum Ykl 40,Hmgb1 ve Bdnf, Gdnf,Ngf Düzeyleri İle Bilişsel Fonksiyonlar Arasındaki İlişkinin İncelenmesi" isimli klinik araştırma başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.					

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu

BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI: Prof. Dr. Hürrem BODUR

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişkisi	Katılım *	İmza
Prof. Dr. Hürrem BODUR	Enf. Hast.ve Kl.Mikrobiyoloji	Ankara Şehir Hastanesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Süreyya BARUN	Tıbbi Farmakoloji	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☐	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Doğan UNCU	Tıbbi Onkoloji	Ankara Şehir Hastanesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof.Dr.Mehmet Numan ALP	Göz Hastalıkları	Ankara Şehir Hastanesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç.Mehmet Salih KAYA	Fizyoloji	AnkaraYıldırım Beyazıt Üniversitesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç.Dr.Ertekin Utku ÜNAL	Kalp Damar Cerrahisi	Ankara Şehir Hastanesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Doç.Dr.Afşin Emre KAYIPMAZ	Acil Tıp	Ankara Şehir Hastanesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç.Dr.Hatice SELÇUK	Kardiyoloji	Ankara Şehir Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Doç.Dr.Seyhan YAĞAR	Anestezi ve Reanimasyon	Ankara Şehir Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç.Dr.Berrak Gümüşkaya ÖCAL	Patoloji	Ankara Şehir Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç.Dr.Birol KORUKLUOĞLU	Genel Cerrahi	Ankara Şehir Hastanesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Doç.Dr.Hesna BEKTAŞ	Nöroloji	Ankara Şehir Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Hürrem BODUR
İmza:

Resim 3: Ankara Şehir Hastanesi 1 No'lu Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Onay Formu, sayfa 3

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Koroner Arter Bypass Greft Ameliyatı Geçiren Hastalarda Serum Ykl 40,Hmgb1 ve Bdnf, Gdnf,Ngf Düzeyleri İle Bilişsel Fonksiyonlar Arasındaki İlişkinin İncelenmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

Uzm. Dr. Dilek KANYILMAZ	Halk Sağlığı	Ankara Şehir Hastanesi	E	☒	K	☒	E	☒	H	☒	E	☒	H	☒
Avukat İsmail BAŞDAŞ	Hukuk	Ankara Barosu	E	☒	K	☒	E	☒	H	☒	F	☒	H	☒
Selma KOBAL	İş İdaresi	Emekli	E	☒	K	☒	E	☒	H	☒	E	☒	H	☒

*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Mürrem BODUR
İmza:

Resim 4: Ankara Şehir Hastanesi 1 No'lu Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Onay Formu, sayfa 4

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Koroner Arter Bypass Greft Ameliyatı Geçiren Hastalarda Serum Ykl 40,Hmgbl ve Bdnf, Gdnf,Ngf Düzeyleri İle Bilişsel Fonksiyonlar Arasındaki İlişkinin İncelenmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

ETİK KURULUN ADI	Ankara Şehir Hastanesi 1 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
AÇIK ADRESİ:	Etik Kurul Sekreterliği Üniversiteler Mah. Bilkent Cad. No:1 Çankaya/Ankara
TELEFON	0312 552 66 00
FAKS	0312 552 99 82
E-POSTA	ankarash.etikkurul@sağlık.gov.tr

ETİK KURUL BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Erkan İriz			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Kalp ve Damar Cerrahi			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Ankara Şehir Hastanesi			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	-			
	DESTEKLEYİCİ	-			
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)	-			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	-			
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
		FAZ 4	☐		
		Gözlemsel ilaç çalışması	☐		
		Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐		
		In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐		
		İlaç dışı klinik araştırma	☐		
Diğer ise belirtiniz: Analitik Çalışma					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐	

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. H. Bodur
İmza:

Resim 5: Ankara Şehir Hastanesi 1 No'lu Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Onay Formu, sayfa 5

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Koroner Arter Bypass Greft Ameliyatı Geçiren Hastalarda Serum Ykl 40,Hmgbl ve Bdnf, Gdnf,Ngf Düzeyleri İle Bilişsel Fonksiyonlar Arasındaki İlişkinin İncelenmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı			Açıklama
	SİGORTA			
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ			
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU			
	ILAN			
	YILLIK BİLDİRİM			
	SONUÇ RAPORU			
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ			
	DİĞER:			

KARAR BİLGİLERİ	Karar No: E1/067/2019	Tarih: 03.10.2019
	Yukarıda bilgileri verilen Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahi Kliniği'nden Prof. Dr. Erkan İriz sorumluluğunda yapılması planlanan ve Dr.Başak Koçak'ın tezi olan "Koroner Arter Bypass Greft Ameliyatı Geçiren Hastalarda Serum Ykl 40,Hmgbl ve Bdnf, Gdnf,Ngf Düzeyleri İle Bilişsel Fonksiyonlar Arasındaki İlişkinin İncelenmesi" isimli klinik araştırma başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. Hürrem BODUR

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişki	Katılım *	İmza
Prof. Dr. Hürrem BODUR	Enf. Hast.ve Kl.Mikrobiyoloji	Ankara Şehir Hastanesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Süreyya BARUN	Tıbbi Farmakoloji	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☒ H ☐	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Doğan UNCU	Tıbbi Onkoloji	Ankara Şehir Hastanesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof.Dr.Mehmet Numan ALP	Göz Hastalıkları	Ankara Şehir Hastanesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç.Mehmet Salih KAYA	Fizyoloji	Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç.Dr.Ertekin Utku ÜNAL	Kalp Damar Cerrahisi	Ankara Şehir Hastanesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Doç.Dr.Afşin Emre KAYIPMAZ	Acil Tıp	Ankara Şehir Hastanesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç.Dr.Hatice SELÇUK	Kardiyoloji	Ankara Şehir Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Doç.Dr.Seyhan YAĞAR	Anestezi ve Reanimasyon	Ankara Şehir Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç.Dr.Berrak Gümüşkaya ÖCAL	Patoloji	Ankara Şehir Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç.Dr.Birol KORUKLUOĞLU	Genel Cerrahi	Ankara Şehir Hastanesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Doç.Dr.Hesna BEKTAŞ	Nöroloji	Ankara Şehir Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Hürrem BODUR
İmza:

Resim 6: Ankara Şehir Hastanesi 1 No'lu Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Onay Formu, sayfa 6

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Koroner Arter Bypass Greft Ameliyatı Geçiren Hastalarda Serum Ykl 40,Hmgb1 ve Bdnf, Gdnf,Ngf Düzeyleri İle Bilişsel Fonksiyonlar Arasındaki İlişkinin İncelenmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

Uzm. Dr. Dilek KANYILMAZ	Halk Sağlığı	Ankara Şehir Hastanesi	E	K	X	E	H	X	E	H	X
Avukat İsmail BAŞDAŞ	Hukuk	Ankara Barosu	E	X	K	E	H	X	E	H	X
Selma KOBAL	İş İdaresi	Emekli	E	X	K	E	H	X	E	H	X

*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Mürrem BODUR
İmza:

Resim 7: Ankara Şehir Hastanesi 1 No'lu Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Onay Formu, sayfa 7

10.2. Özgeçmiş

Adı: Başak

Soyadı: KOÇAK

Doğum Yeri ve Tarihi:

Eğitimi:

- Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi ABD Tıpta Uzmanlık Eğitimi:2016-2022
- İstanbul Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi Yüksek Lisans :2008-2014

Yabancı Dili: İngilizce

Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar: Ulusal Vasküler ve Endovasküler Cerrahi Derneği

Bilimsel Etkinlikleri (Aldığı burslar, ödüller, projeleri, yayınları)

- Ozer A, Zor MH, Mardin B, Koçak B, Kaptan Ai, Ünal Y. Aberan sağ subklavyen arterin greftsiz onarımı. Gazi Medical Journal 2018
- Ozer A, Mardin B, Koçak B, Özbay A, İriz E. Recurrent Popliteal Aneurysm Repair Using Homograft Iliac Artery GMJ 2020; 31: 729-730.
- Ozer A, Tatar T, Koçak B, Oktar GL. Angiosarcoma at femoral artery puncture site; a diagnostic dilemma. Turk Kardiyol Dern Ars. 2019; 47(8): 698-700.

- Ozer A, Arslan M, Çomu FM, Küçük A, Mardin B, Koçak B, Oktar GL. The Effect of Hydrogen-Rich Saline Solution on Erythrocyte Deformability in Lower Limb Ischemia Reperfusion Injury in Rats GMJ 2021; 32: 270-272.
- Koçak B, Mammadov S, Yaylı S, Yiğit D, Ozer A Rare Complication in Late Period of Heart Transplantation: Gastrointestinal System "Graft Versus Host Disease" GMJ 2021; 32: 244-245.
- Ozer A, Koçak B, Yaylı S, Şimşek E, Ozdemirkan A, Unal Y, Irız E, Zor MH, Oktar GL. Retrospective Research Of Clinical And Haematological Changes Occured By Del Nido Cardioplegia (DNC) In Perioperative Period Of Patients Underwent Coronary Artery Bypass Graft Surgery. 17th International Congress Of Update in Cardiology and Cardiovascular Surgery, Oral Presentation, Online Congress ,2021