

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KALP DAMAR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

AÇIK KALP CERRAHİSİ GEÇİREN ERİŞKİN HASTALARDA
İNTRAOPERATİF GELİŞEBİLECEK MİKROSEREBRAL HASARIN
BELİRLENMESİNDE PREOPERATİF ADROPİN, NÖRON SPESİFİK
ENOLAZ (NSE) VE NÖROFİLAMENT HAFİF ZİNCİR (NFL)
DÜZEYLERİNİN POSTOPERATİF NSE VE NFL DÜZEYLERİ İLE
İLİŞKİSİ

Dr. İlkin GULİYEV

UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

ANKARA
2021 Ekim

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KALP DAMAR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

AÇIK KALP CERRAHİSİ GEÇİREN ERİŞKİN HASTALARDA
İNTRAOPERATİF GELİŞEBİLECEK MİKROSEREBRAL HASARIN
BELİRLENMESİNDE PREOPERATİF ADROPİN, NÖRON SPESİFİK
ENOLAZ (NSE) VE NÖROFİLAMENT HAFİF ZİNCİR (NFL)
DÜZEYLERİNİN POSTOPERATİF NSE VE NFL DÜZEYLERİ İLE
İLİŞKİSİ

Dr. İlkin GULİYEV

UZMANLIK TEZİ

Olarak Hazırlanmıştır

Danışman Öğretim Üyesi

Prof. Dr. Sadi Kaplan

ANKARA

2021 Ekim

ETİK KURUL ONAY SAYFASI

'Açık Kalp Cerrahisi Geçiren Erişkin Hastalarda İntraoperatif Gelişebilecek Mikroserebral Hasarın Belirlenmesinde Preoperatif Adropin, Nöron Spesifik Enolaz (NSE) ve Nörofilament Hafif Zincir (NFL) Düzeylerinin, Postoperatif NSE ve NFL Düzeyleri ile İlişkisi' başlıklı proje önerisi, T.C. Hacettepe Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nca 12 Ocak 2021 tarihli toplantıda değerlendirilmiş ve 2021/01-15 karar numarası ile etik onayı alınmıştır.

ONAY

Açık Kalp Cerrahisi Geçiren Erişkin Hastalarda İntraoperatif Gelişebilecek Mikroserebral Hasarın Belirlenmesinde Preoperatif Adropin, Nöron Spesifik Enolaz (NSE) ve Nörofilament Hafif Zincir (NFL) Düzeylerinin Postoperatif NSE ve NFL Düzeyleri ile ilişkisi.

Araş. Gör. Dr. İlkin Guliyev

Bu çalışma, 19 Şubat 2021 tarihinde Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı akademik kurul toplantısında, E-1458496 sayılı karar ile, Araş. Gör. Dr. İlkin Guliyev 'in uzmanlık tezi olarak kabul edilmiş ve Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı onayına sunulmuştur.

Prof. Dr. Sadi Kaplan
Tez Danışmanı

Hacettepe Üniversitesi
Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı
Öğretim Üyesi

Prof. Dr. Mustafa Yılmaz

Hacettepe Üniversitesi
Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı
Başkanı

Prof. Dr. Rıza Doğan

Hacettepe Üniversitesi
Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı
Öğretim Üyesi

Prof. Dr. Murat Güvener

Hacettepe Üniversitesi
Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı
Öğretim Üyesi

Prof. Dr. Mustafa Kerem Vural

Hacettepe Üniversitesi
Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı
Öğretim Üyesi

Prof. Dr. Recep Oktay Peker

Hacettepe Üniversitesi
Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı
Öğretim Üyesi

Dr. Öğr. Üyesi Ahmet Aydın

Hacettepe Üniversitesi
Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı
Öğretim Üyesi

ONAY

Bu çalışma, 8 Mart 2021 tarihinde Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı 'nın 65420943-900 sayılı kararı ile Araş. Gör. Dr. İlkin GULİYEV' in uzmanlık tezi olarak onaylanmıştır.

Prof. Dr. Bülent ALTUN

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanı

TEŞEKKÜR

Türkiye 'nin en teşekkürlü ve seçkin üniversite hastanelerinden biri olan Hacettepe Üniversitesi Hastanesi 'nin Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği 'nde uzmanlık eğitimi almış olmanın mutluluğu ve gururunu taşımaktayım.

Eğitim aldığım sürede bilgi ve yardımlarını esirgemeyen, hoşgörü ile değerli tavsiyelerini vermekten kaçınmayan tez danışmanım, değerli hocam Sayın Prof. Dr. Sadi Kaplan 'a,

Engin bilgi ve tecrübelerini hiçbir zaman esirgemeyen, cerrahin ameliyat 'dan korkmaması gerektiğini, sayesinde kulaklarım küpe ettiğim kıymetli hocam, Sayın Prof. Dr. Metin Demircin 'e,

Azimli ve titiz çalışma sayesinde kazanılan başarının örneği olan, bilgileri ile ufku aydınlatan, yaptığı ameliyatlara ile kalp cerrahisindeki püf noktaları erken tecrübe etmemde büyük rolü olan saygıdeğer hocam, Sayın Prof. Dr. Rıza Doğan 'a,

Çalışmaya başladığım günden beri desteklerini esirgemeyen, kalp cerrahisi olmamda hem büyüğüm hem de hocam olarak tavsiyelerinden faydalandığım Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı başkanı Sayın Prof. Dr. Mustafa Yılmaz 'a,

Eğitimim boyunca üzerimdeki emeklerini asla unutmayacağım sevgili hocalarım Sayın Prof. Dr. Murat Güvener 'e, Sayın Prof. Dr. Recep Oktay Peker 'e ve Sayın Prof. Dr. Mustafa Kerem Vural 'a,

Cerrahideki sabrı ve özeni ile bana örnek olan, hatırı sayılır, çok değerli abim Dr. Öğr. Üyesi Ahmet Aydın 'a,

Eğitimim boyunca bilgi ve becerilerinden faydalandığım, varlıkları ile bana ve asistan arkadaşlarıma güven veren sevgili abilerim Uzm. Dr. Timuçin Sabuncu 'ya, Uzm. Dr. Onur Saydam 'a ve Dr. Öğr. Üyesi Şafak Alpat 'a,

Tez çalışmamın yapılmasında katkılarından dolayı Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı 'ndan Sayın Prof. Dr. Aslı Pınar 'a,

Bu maratonda birlikte, omuz omuza çalıştığım abim Dr. Oğuz Arslantürk 'e, kardeş ve dost olarak kazandığım Dr. Can Kerestecioğlu 'na, Dr. Burak Ateşsaçan 'a, Dr. Furkan Gül 'e, Dr. Nazlı Melis Coşkun 'a, Dr. Büşra Mısırlı 'a, Dr. Ragsana Mahmudova 'ya ve Dr. Melih Alma 'ya,

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan onur ve mutluluk duyduğum, eğitimime sonsuz katkıda bulunan Gögüs cerrahisi bölümünün değerli öğretim üyelerine, asistan ve uzmanlarına,

Tezime olan destekleri için Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi 'ne ve asistanlığım boyunca tanıdığım ve bundan sonraki hayatımda da her zaman hatırlayacağım, başta Ayşegül Karakaya Durdu, Emine Kehya ve Sibel Serdaryonca olmakla tüm hemşire, sekreter ve sağlık personeline,

Hayatımın her aşamasında yanımda olan, neden olmadan da ömrüm boyunca minnettar kalacağım, ilk cerrahi öğretmenim olan babam Dr. Elşen Guliyev 'e, canım annem Şelale Guliyeva 'ya ve dünya tatlısı kardeşlerim Leyla Guliyeva ile Nuray Guliyeva' ya,

Varlıklarıyla hayattaki duruşumu daha ciddi kılan sevgili oğullarım Elşen İsağlı ve İsağ Guliyev 'e,

Ve son olarak beni hiçbir zaman yalnız bırakmayan sevgili eşim, hayat arkadaşım Dr. Nigar Guliyeva 'ya,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım...

İyi ki varsınız...

ÖZET

İLKİN GULİYEV, Açık Kalp Cerrahisi Geçiren Erişkin Hastalarda İntraoperatif Gelişebilecek Mikroserebral Hasarın Belirlenmesinde Preoperatif Adropin, Nöron Spesifik Enolaz (NSE) ve Nörofilament Hafif Zincir (NFL) Düzeylerinin Postoperatif NSE ve NFL Düzeyleri ile ilişkisi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Uzmanlık Tezi, Ankara, 2021. Aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar dünyadaki bulaşıcı olmayan en sık ölüm nedenidir. Aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar içerisinde ise en sık görüleni aterosklerotik koroner arter hastalığı ve aterosklerotik serebrovasküler hastalıktır. İnvaziv girişimlerin gelişmesine rağmen çoğu kardiyovasküler hastalıkların tedavisi açık kalp cerrahisi ile yapılmaktadır. Açık kalp cerrahisinin yapılabilmesi için kalp akciğer makinasına ihtiyaç duyulmaktadır. Kalp akciğer makinesi ile vücut ısısı düşürülerek düşük basınçta dokuların korunarak dolaşımının devam etmesi sağlanır. Kardiyopulmoner bypass sırasında ve sonrasında en ciddi komplikasyonlardan birisi santral sinir sistemi hasarıdır. Majör komplikasyon olan serebral hasarın en sık nedenleri arasında mikro ve makro emboliler olsa da hipoperfüzyona bağlı ameliyat sonrası konfüzyon, stupor ve koma gibi nörolojik komplikasyonlar da görülebilmektedir. Bu durumun prediktif parametrelerle ameliyat öncesi belirlenebilmesi, risk analizi yapılması ve tedavi seçeneklerinin belirlenmesi ve planlanmasında oldukça önemlidir. Aterosklerotik vasküler hastalığın yaygınlığı ile korelasyonu, çalışmalarla ispatlanmış bir biyomarker olan Adropin 'in preoperatif ve postoperatif 1.saat düzeyleri adropin düzey seyri açısından karşılaştırılarak sinir hasarını gösteren nöron spesifik enolaz (NSE) ve nörofilament hafif zincir (NFL) düzeylerinin postoperatif 1., 24, ve 72. saatlerdeki düzeyleri ile korelasyonu incelendi. Böylece adropin 'in CPB ile yapılan kalp ameliyatlarına bağlı yaşanabilecek muhtemel serebrovasküler olaylar açısından prediktif bir biyomarker olarak kullanılmasının yaygın olup olmadığını hedefledik. Açık kalp cerrahisi ile tedavi kararı olan 42 hastanın katıldığı bu çalışmada, yapılan fizik muayene ve görüntüleme sonuçlarına göre karotis arterler ve baş-boyunu ilgilendiren diğer vasküler yapılarda anlamlı darlık lehine bulgulara rastlanmadı.

Ameliyat sonrası hiçbir hastada majör nörolojik komplikasyon ve ölüm görülmedi. 1 hastada könfüzyon, 1 letarji gelişti. Hastalar taburcu olana kadar takip edildikleri için kognitif bozukluk açısından değerlendirilmeleri mümkün olmadı. Hastaların hepsi KAH tanısı alan hastalar oldu ve bu nedenle tüm hastalara KABG operasyonu uygulandı. Preoperatif ve postoperatif 1.saat bakılan adropin düzeyleri arasında anlamlı ilişkilerin olmadığı görüldü. Bu nedenle parametrelerin karşılaştırmaları preoperatif adropin düzeyi ile yapıldı. Preoperatif median adropin düzeylerine göre hastalar düşük (<4,7 pg/dl) ve yüksek olarak iki grupta incelendi. Düşük adropin düzeyi olanların postoperatif NSE düzeyleri diğer gruba göre daha yüksek saptandı ($P>0,05$). NFL düzeyleri ile adropin düzeyleri arasında ise korelasyonun olmadığı görüldü. Hastalar ameliyat boyunca NIRS monitörizasyonu ile takip edildiler. NIRS düzeyleri CPB' tan önce, aort kleplendiği zaman, aort klempini kaldırıldığında ve CPB' tan çıkıştaki zamanlarda kaydedildi. NIRS düzeylerinde intraoperatif emboli lehine değerlendirilecek akut düşüş saptanmadı. CPB çıkışındaki NIRS değerlerinin preoperatif adropin düzeyleri ile ilişkilerine bakıldığında düşük adropin düzeyi olanların NIRS düzeyleri diğer gruba göre düşük saptandı ancak ilişkiler istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bu durum adropinin serebral vasküler tutulumun prediktif parametresi olamayacağı anlamına gelmiyor. Bu konuda iskemik kardiyovasküler hastalıklarda serebrovasküler tutulumla ilgili CPB' sonrası nörolojik hasar insidansını yakalamak adına uzun süreli, geniş popülasyonlu kontrollü çalışmaların yapılması faydalı olabilir. Kalp akciğer makinası ile açık kalp cerrahisi sonrası serebral hasara bağlı nörolojik komplikasyonların gelişmesi her zaman büyük sorun olmaya devam edecektir. Bu nedenle özellikle aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklarda daha çok olmak üzere ameliyat öncesi spesifik prediktif belirteçlerin bulunmasının kalp cerrahisine bağlı nörolojik komplikasyon insidansını azaltabileceğini düşünerekten örneklem sayısının büyük tutularak daha kontrollü randomize desendeki çalışmalara ihtiyacın olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Açık kalp cerrahisi, kardiyopulmoner bypass (KPB), Adropin,
Nöron Spesifik Enolaz (NSE), Nörofilament Hafif Zincir (NFL).

Destekleyen Kuruluş: T.C. Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri
Koordinasyon Birimi (HÜBAP), Tez Projesi, Proje No: TTU-2021-19357

ABSTRACT

ILKIN GULIYEV, The Relationship of Preoperative Adropin, Neuron-Specific Enolase (NSE) and Neurofilament Light Chain (NFL) Levels with Postoperative NSE and NFL Levels in Determining Microcerebral Damage that May Develop Intraoperatively in Adult Patients Undergoing Open Heart Surgery, Hacettepe University Faculty Of Medicine, Cardiovascular Surgery, Proficiency Thesis, Ankara 2021. Atherosclerotic cardiovascular disease is the most common non-communicable cause of death in the world. Coronary artery and cerebrovascular diseases are the most common forms of atherosclerosis. Despite the advances in the management of those diseases, open heart surgery still stays as the primary treatment modality, in which, cardiopulmonary bypass (CPB) is usually utilized. One of the most CPB-related devastating complications is central nervous system injury. Although, major complications such as cerebral injury-which might be caused by micro-and macro-emboli are commonly seen; minor complications like confusion, stupor, and coma can also be seen as a result of low-pressure in CPB. Thus, it is crucial to predict the risk of neurological injury preoperatively to intervene promptly when these complications occur. Adropin is a biomarker that is negatively correlated with the prevalence of atherosclerotic vascular diseases. Preoperative and postoperative 1st-hour levels of Adropin, a biomarker whose correlation with the extent of atherosclerotic vascular disease has been proven by studies, were compared in terms of adropin level course. Then, the correlation of neuron-specific enolase and neurofilament light chain levels, which indicate nerve damage, with their levels at the postoperative 1st, 24th, and 72nd hours were examined. Forty-two patients who were undergone open heart surgery were included in the study. No findings in favor of significant stenosis were found in the carotid arteries and other vascular structures related to the head and neck, according to the physical examination and imaging techniques. No postoperative major neurologic complications nor death were observed. Confusion in 1 patient and lethargy in 1 patient were observed. Since the patients were followed up until discharge, it was not possible to evaluate them in terms of cognitive impairment. All of the patients were diagnosed with CAD and therefore all patients underwent

CABG operation. It was observed that there was no significant relationship and correlation between the preoperative and postoperative 1st-hour adropin levels. Therefore, comparisons of parameters were made with the preoperative adropin level. The patients were divided into two groups as low (<4.7 pg/dl) and high preoperative adropin levels. Postoperative NSE levels of those with low adropin levels were found to be higher than the other group ($P>0.05$). There was no correlation between NFL levels and adropin levels. The patients were followed up with NIRS monitoring throughout the surgery. NIRS levels were recorded at pre-CPB, during CPB when the aorta was clamped and declamped, and at post-CPB. No significant decrease in NIRS levels was observed. When the relationship between NIRS values at post-CPB and preoperative adropin levels were examined, the NIRS levels of those with low adropin levels were found to be lower than the other group, but the relationships were not statistically significant. The insignificance of our results does not mean that adropin cannot be a predictive parameter of atherosclerotic involvement of cerebral vascular structures. CPB-related neurological complications will always remain as a major problem. For this reason, we think that controlled, randomized trials with larger sample sizes are needed to determine the presence of specific predictive markers preoperatively in patients with atherosclerotic cardiovascular diseases. As a result, these markers may reduce the incidence of neurological complications.

Keywords: Open Heart Surgery, Cardiopulmonary ByPass (CPB), Adropin, Neuron Specific Enolase (NSE), Neurofilament Light Chain (NFL).

Supported by Hacettepe University Scientific Research Projects Coordination Unit, Project Number: TTU-2021-19357

İÇİNDEKİLER

ETİK KURUL ONAY SAYFASI.....	İ
ONAY	İİ
ONAY	İİİ
TEŞEKKÜR.....	İV
ÖZET	VI
ABSTRACT.....	İX
KISALTMALAR	Xİİ
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	XIV
TABLolar DİZİNİ	XV
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. KARDİYOPULMONER BYPASS CİHAZININ NEDEN OLDUĞU PATOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER VE KOMPLİKASYONLAR	4
2.1.1. <i>KPB zamanı organ hasarı</i>	5
2.2. ADROPİN.....	8
2.2.1. <i>Adropin' in Endotel Fonksiyonu üzerine etkisi</i>	12
2.3. NÖRON SPESİFİK ENOLAZ (NSE)	14
2.4. NÖROFİLAMENT HAFİF ZİNCİR (NFL).....	15
3. BİREYLER VE YÖNTEM.....	17
3.1. ETİK KURUL ONAYI.....	17
3.2. OLGULARIN SEÇİMİ	17
3.3. VERİLERİN TOPLANMASI.....	18
3.4. SERUM ÖRNEKLERİNİN TOPLANMASI	19
3.5. ADROPİN, NÖRON SPESİFİK ENOLAZ (NSE) VE NÖROFİLAMENT HAFİF ZİNCİR (NFL) SEVİYELERİNİN ELİSA YÖNTEMİ İLE ÖLÇÜLMESİ.....	19
3.5.1. <i>Adropin Çalışma Protokolü</i>	19
3.5.2. <i>Nöron Spesifik Enolaz Çalışma Protokolü</i>	20

3.5.3. <i>Nörofilament Hafif Zincir Çalışma Protokolü</i>	20
3.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	21
4. BULGULAR	22
5. TARTIŞMA	38
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	44
7. KAYNAKLAR.....	47
8. EKLER.....	54

KISALTMALAR

KPB	Kardiyopulmoner bypass
SVO	Serebrovasküler Olay
SIRS	Systemic İnflammatory Response Syndrome
KABG	Koroner Arter Bypass cerrahisi
KOAH	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
VEGF	Vasküler Endotelyal Growth Faktör
PI3K	Fosfotidil İnositol 3 Kinaz
PPAR- γ	Peroksizom Proliferatör Aktive Edici Reseptör- γ
ERK	Ekstraselüler sinyal düzenleyen kinaz
VSMC	Vascular Smooth Muscle Cell
SVG	Safen Ven Grefti
NSE	Nöron Spesifik Enolaz
NFL	Neurofilament Light Chain
ESC	Avrupa Kardiyoloji Derneği
SVO	Serebro Vasküler Olay
EGFR	Endotelial Büyüme Faktörü Reseptörü
NLR	Nötrofil Lenfosit Oranı
GKS	Glaskow Koma Skorlaması
HDL	Yüksek Dansiteli Lipoprotein
LDL	Düşük Dansiteli Lipoprotein
İHSS	İdiopatik Hipertrofik Subaortik Stenoz
AVR	Aort Kapak Replasmanı
MVR	Mitral Kapak Replasmanı
PVR	Pulmoner Kapak Replasmanı
TVR	Triküspit Kapak Replasmanı
PE	Pulmoner Emboli
EPACS	Enzim Pozitif Akut Koroner Sendrom
AMI	Akut Miyokard İnfarktüsü
UAP	Unstable Angina Pectoris
SAP	Stable Angina Pectoris
KAH	Koroner Arter Hastalığı
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
SKB	Sistolik Kan Basıncı
DKB	Diastolik Kan Basıncı
ET1	Endotelin 1
NSTEMI	ST-Elevasyonsuz Miyokard İnfarktüsü
POCD	Postoperatif Kognitif Bozukluk
BOS	Beyin Omurilik Sıvısı
HL	Hiperlipidemi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil		Sayfa
2.1.	Adropin Biyosentezi	8
2.2.	Dokularda ve Vücut Sıvılarında Adropin	9
2.3.	Makrofajların adipoz dokuda kronik inflamasyona neden olan infiltrasyonu	11
2.4.	Apoe ^{-/-} farelerinde Adropin 'in aterosklerotik lezyon gelişimi üzerindeki etkileri	13
2.5.	Sinir Nörofilamentleri ve alt grupları	16
4.1.	Peroperatif ortalama NIRS değerleri	25
4.2.	Preoperatif ve Postoperatif 1.saat adropin düzeyleri	26
4.3.	NSE düzeylerinin zamana göre değişim eğrisi	27
4.4.	NFL düzeylerinin zamana göre değişim eğrisi	27
4.5.	Ortanca Adropin değerlerine göre postoperatif NSE düzeylerinin seyri	28
4.6.	Ortanca Adropin değerlerine göre postoperatif NFL düzeylerinin seyri	29
4.7.	Peroperatif CPB sonrası NIRS değerleri ile preoperatif adropin düzeyleri arasında ilişki	30
4.8.	Preoperatif ortalama adropin düzeylerinin cinsiyetler arasındaki düzeyleri	31
4.9.	Preoperatif ortanca adropin düzeylerinin komorbiditelerle ilişkisi	32
4.10.	Lökosit, Nötrofil, Lenfosit ve NLR düzeylerinin grafiksel seyri	33
4.11.	Median değere göre adropin gruplarının postoperatif lökosit düzeyleri ile ilişkisi	34
4.12.	Median değere göre adropin gruplarının postoperatif nötrofil düzeyleri ile ilişkisi	34
4.13.	NSE düzey seyrinin cinsiyetler arasındaki farkı	35
4.14.	NFL düzey seyrinin cinsiyetler arasındaki farkı	35

TABLolar DİZİNİ

Tablo		Sayfa
4.1.	Olguların Genel Özellikleri	22
4.2.	Preoperatif Laboratuvar Sonuçları	23
4.3.	Olgulara ait peroperatif parametreler	24
4.4.	Total CPB ve Aort klemp süreleri ile NSE ve NFL düzeylerinin karşılaştırılması	36
4.5.	BMI ile NSE ve NFL düzeyleri arasındaki ilişki	36
4.6.	Yaş ile NSE ve NFL düzeylerinin karşılaştırılması	37

1. GİRİŞ

Birleşik krallığa mahsus “*Global Change Data Lab’ın*” proejsi olan “*Our World in Data*” verilerine göre, 1990 ile 2017 seneleri arasında dünyadaki ölüm nedenleri incelendiğinde, bulaşıcı olmayan hastalıklar; kardiyovasküler hastalıklar (inme dahil), kanser, kronik akciğer hastalıkları (Tüberküloz ve Grip hariç) ve diyabet, dünyadaki en sık ölüm nedenleri arasındayken, bulaşıcı hastalıklar ikinci ve travmaya (Kaza ve Cinayetler) bağlı ölümler üçüncü sırayı almaktadır (1).

ESC (*European Society of Cardiology*) 2019 istatistik bilgilerine göre kardiyovasküler hastalıklar içerisinde en sık rastlanan iskemik kardiyovasküler hastalıklar olarak bildirilmiştir ve bunun en sık görülen formu koroner arter hastalığı ve serebrovasküler hastalıktır (2). İskemik kalp hastalığına neden olan ana neden aterosklerozdur. Ateroskleroz, lipit damlalarının çeşitli nedenlerden dolayı hasarlanmış damar endoteline inflamatuvar reaksiyonla birikmesidir (3).

İnvaziv girişimlerin gelişmesine rağmen halen pek çok kardiyovasküler hastalığın tedavisi açık kalp cerrahisi ile yapıla bilmektedir. Açık kalp cerrahisinin yapılabilmesi için stabil ve kansız cerrahi sahaya ihtiyaç duyulmaktadır. Bunun için kardiyoplejik solüsyonlarla kardiyak arrest oluşturularak stabilite sağlanırken, kardiyopulmoner bypass (CPB) cihazı ile de hem kansız ortam oluşturuluyor hem de organ perfüzyonu sürdürülmüş oluyor.

Kardiyak arrest oluşturulduktan sonra kan dolaşımı, ilk kez 1953 ‘de Gibbon ve arkadaşları tarafından dizayn edilen CPB cihazı ile sağlanıyor (4). Kardiyopulmoner bypass, kalp ve akciğer ‘in görevini yapan bir ekstrakorporeal dolaşım metodudur. Bu zaman, kanın yabancı yüzeyler ile teması sonucu inflamatuvar yanıt mekanizmaları devreye giriyor (5).

Kardiyopulmoner bypass ile cerrahi zamanı kalp, beyin, böbrek gibi organların metabolik ihtiyacını azaltmak amacıyla ısı değiştiricileri kullanılarak hipotermik ortam (26-32⁰ C) ve kansız cerrahi alan için düşük arteriyel basınç oluşturuluyor. Hipotermi zamanı kan viskozitesindeki artış kan akışının yavaşlamasına bağlı dolaşımı olumsuz etkileyebiliyor (4). Bu durum aterosklerotik kardiyovasküler hastalığı olan bireylerde daha çok olmakla

birlikte, etkilenen organın dolaşım bozukluğuna bağlı çeşitli klinik bulgular ile sonuçlanabiliyor.

Kardiyopulmoner bypass zamanı serebral hasar görülmesi günümüzde de majör komplikasyon olmaya devam ediyor. Bunun en sık nedeni kanülasyon zamanı oluşan mikro ve makro embolilere bağlı iskemik serebrovasküler olay gelişmesi (SVO), kan-beyin bariyerinin bozulması, reperfüzyon hasarına bağlı sinir hasarlanmasıdır (6).

Kardiyovasküler hastalıkların erken tanısı tedaviyi daha etkin kılmasına rağmen halen erken tanı ve prognozu belirlemede daha fazla çalışmalara ihtiyacın olduğunu gösteren çalışmalar mevcut (6). Kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili olduğu gösterilen biyomarkerlerden bir tanesi de Adropin 'dir (7).

Adropin, insüline dirençli obez farelerin deneysel çalışmasında enerji homeostazını ve insülin cevabını sürdüren gen (Enho) tarafından karaciğer, böbrek, insan umbilikal veni, arter endoteli gibi organlardan kodlanan bir protein olarak yakın zamanda tanımlanmıştır (8).

43 amino asit 'ten oluşan Adropin 'in NO sentaz aktivitesini, endotelial büyüme faktörü reseptörü 2 (EGFR 2) 'yoluyla artırarak endotel koruyucu etkisinin olduğu, in vitro fare deneylerinde hasarlanmış endotelde hücre proliferasyonu, transmigrasyon, tüp benzeri oluşumun artması ve TNF-2 α ile indüklenen apoptozdaki artış ile çalışmalarda gösterilmiştir (9).

Apolipoprotein-E 'den arındırılmış farelerin (*Apoe -/-*) Adropin ile uzun süreli tedavisinden sonra aortadaki aterosklerotik plak formasyonunun, plak içi monosit/makrofaj infiltrasyonunun ve düz kas hücre proliferasyonunun azaldığı görülmüştür (10).

Koroner arter hastalığı olan 392 hastanın katıldığı çalışmada hastalar, diyabetik ve diyabetik olmayan iki guruba ayrılmışlar. Bu çalışmada, Adropin düzeyleri, diyabetik olanlarda, diyabetik olmayanlara göre istatistiksel olarak da anlamlı daha düşük saptanmıştır. Koroner arterlerdeki lezyonların ciddiyeti Friesinger, Gensini ve SYNTAX skorlamaları ile çalışmaya kör iki kardiyolog tarafında değerlendirilmiş ve Adropin düzeyleri koroner arterdeki lezyonların ciddiyeti ile negatif korele, anlamlı düşük saptanmıştır (11).

Adropin dūřüklüğüne NO-sentaz aktivitesindeki azalmaya baęlı vasküler oklüzyona neden olduęunu savunan bir çalıřmada opere KABG hastalarında geç dönem greft oklüzyonu ile Adropin dūzeyleri arasındaki iliřkiye bakılmıřtır ve Adropin dūzeyleri safen ven greft (SVG) oklüzyonu olanlarda patent SVG olanlara göre daha dūřük saptanmıřtır (12).

Literatür incelendiğinde, Adropin ile serebral arterlerdeki tutulumun önceden tahmin edilebilmesine yönelik daha önce yapılan çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle, alışmamızda, Adropin 'in yukarıda bahsedilen kardiyovasküler hastalıklarla ilişkisi göz önünde bulundurularak, daha önce serebrovasküler hastalık tanısı almamış koroner arter hastalarında Adropin dūzeylerinin, sinir hasarını gösteren Nöron Spesifik Enolaz (NSE) ve Nörofilament Hafif Zincir (NFL) dūzeyleri ile ilişkisini karşılaştırarak CPB 'ile kalp cerrahisi sonrası serebrovasküler olayların tahmin edilebilirliğinin ilişkisinin olup olmadığını belirlemeyi hedefledik.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kardiyopulmoner Bypass Cihazının Neden Olduğu Patolojik Değişiklikler ve Komplikasyonlar

Kardiyopulmoner bypass cihazının *Mekanik* ve *Sistemik* komplikasyonları mevcuttur.

Mekanik komplikasyonlar; genellikle kanülasyon aşamasında görülen ancak kanülasyon işleminden bağımsız KPB cihazının kendisi ile ilişkili olabilen komplikasyonlardır. Özellikle arteriyel kanülasyon sırasında Kanama (Hem arteriyel hem de venöz kanülasyon sırasında görülebilen ortak komplikasyondur), kanül malpozisyonuna bağlı selektif serebral perfüzyonun neden olduğu beyin hasarı, plak rüptürüne bağlı mikroemboliler ve basınç artışına bağlı aort diseksiyonu görülen komplikasyonlar arasındadır. Aort diseksiyonu; düşük arteriyel basınç, arteriyel kanülde basıncın >300 mmHg olması, venöz dönüşün azalması ve kanüle edilen arterin duvarında oluşan mavimsi renk değişikliği ile prezente olur (13).

Venöz kanülasyonda kanama, kanül malpozisyonuna bağlı venöz kanüle hava girmesiyle oluşan venöz dönüş azalması ve buna bağlı oluşan serebral ve splanknik konjesyon ile ilişkili olabiliyor. Görülen diğer komplikasyonlar; Pompa arızası, oksijenatörden kaynaklanan arızalar, hatlarda ayrışma, manuel döndürme ihtiyacı olan elektriksel kesintilerdir.

Sistemik komplikasyonlar; organ ve doku üzerine olan komplikasyonları kapsar. Bunun başlıca nedeni KPB' la ilişkili proteaz kaskadı, lökosit ve trombosit aktivasyonunun akut faz reaksiyonudur. Böylece aşırı inflamatuvar yanıt geliştiren hastalarda subklinik / klinik olarak kardiyovasküler instabilite, akut böbrek yetmezliği, nörokognitif bozukluklar, karaciğer yetmezliği gibi organ yetmezliği tabloları karşımıza çıkar (14, 15).

2.1.1. KPB zamanı organ hasarı

Sistemik İnflamatuvar yanıt sendromu (SIRS)'na ek olarak; koagülasyon kaskadı, kan hücrelerinin parçalanması, cerrahi yara ve, yağ, trombosit, KPB – fibrin agregatları ve trombosit-lökosit agregatları, eritrosit kalıntıları, gaz ve kanül duvarlarından kaynaklanan spallasyon embolileri gibi çeşitli emboli nedenleridir (15).

40 μm ' den küçük embolilerin filtrelerce tutulmasına rağmen hasta vücudu bu ölçülerin altındaki embolilere maruz kalabiliyor. Bu mikro emboliler 8-10 μm ' lik diametri olan kapillerleri ve ilişkili kapiller ağları tıkayarak bu alanın beslenmesini bozar ve nekroza (patolojik hücre ölümüne) neden olur. SIRS ve hücre ölümü birlikteliği kapiller permeabilitede (geçirgenlikte) artışa neden olarak ödem ve organ fonksiyon bozukluğuna neden oluyor (16).

Kardiyopulmoner bypass ile ve KPB kullanılmadan yapılan Koroner Arter Bypass Cerrahisi (KABG) ameliyatlarındaki uç organ hasarı açısından karşılaştırma yapılan birçok çalışmada, KPB ile yapılanlarda daha çok organ hasarının olduğu gösterilmiştir. Etkilenen en başlıca organlar arasında ise kalp, böbrekler, akciğerler ve beyin bulunur (17-19).

Reinsfelt Björn ve arkadaşları, aort kapak replasmanı (AVR) yapılan 10 hastanın intraoperatif sağ medial serebral arterini, transkraniyel doppler ile ameliyat boyunca görüntülemişler. Görüntüler aort kanülasyon öncesinden kaydedilmeye başlamış ve aort klemp konulurken, klemp kaldırılırken, KPB bitiminde ve dekanülasyon zamanına kadar geçen sürelerde kaydedilmiştir. Alınan görüntüler iki radyolog tarafından ayrı-ayrı gerçek emboli sinyali veren artefaksız görüntüler olarak değerlendirilmiş ve tüm zaman noktalarındaki toplam mikro embolilerin ortalama sayısını 354 ± 79 olarak saymışlar. Bunların en çok görüldüğü zaman noktası olarak ta aort klempinin kaldırılarak KPB çıkışındaki zaman olduğunu bildirmişler (6).

Madhavan S. ve arkadaşları KPB ile KABG operasyonu geçiren 1960 hastanın KPB 'a bağlı postoperatif komplikasyonlarını incelediği çalışmada, aort klemp süresinden ziyade ameliyat sonrası görülen akciğer, böbrek ve serebral hasarın görülmesinin daha çok KPB süresi ile ilişkili olduğunu belirtmişler (20).

Kalp Cerrahisi Sonrası Serebral Hasar

Kardiyopulmoner bypass (KPB)'la açık kalp cerrahisi zamanı vücut ısısının ve ortalama arteriyel basıncın düşmesine bağlı beyin dokusu oto-regülasyonla metabolik ihtiyacı dengelemeye çalışır. Ono M. ve arkadaşları, KPB' la açık kalp cerrahisi geçirecek 234 hastanın prospektif çalışmasında, KPB zamanı düşük flow 'un ve düşük MAP 'ın beyin oto-regülasyonunu olumsuz etkilediği göstermiştir. Onlar, aynı zamanda KPB ile açık kalp cerrahisi geçiren hastaların %20'de bu durumun olabileceğini ve bu durumun ameliyat sonrası inme geçiren hastalarda daha yaygın olduğunu belirtmiş, diyabet, hipertansiyon, yaş, cinsiyet, preoperatif aspirin kullanımı gibi durumların anlamlı korelasyon göstermese de serebral oto-regülasyonu etkileyen bağımsız faktörler olduğunu söylemişler (21).

Kardiyopulmoner bypass 'la açık kalp cerrahisi sonrası serebral hasar görülmesi günümüzde de majör komplikasyon olmaya devam etmektedir. Serebral mikro / makro emboliler, inflamasyon, kan-beyin bariyerinin bozulması ve oksijenasyonun azalması serebral hasarın etiyolojileri arasındadır. Bahsi geçen etiyolojilerin yanında KPB' la açık kalp cerrahisi zamanı biyokimyasal nöron hasarı belirtileri olmadan beyin inflamasyonu, kan-beyin bariyerinin bozulması ve glial hücre hasarı oluşabiliyor. Önceki çalışmalarda mikro embolilerin nöron hasarından ziyade daha çok glial hücre hasarına neden olduğu gösterilmiş ve bununla ilişkili olarak glial hücre hasarını gösteren biyokimyasal belirteç (S-100 β) düzeylerinin nöron hasarını gösteren belirteçlerden (NSE, NFL, Tau Protein) daha çok yükseldiği bildirilmiştir (6). Embolilere bağlı oluşan serebral hasarın kalp boşluklarının açılması ile uygulanan cerrahilerde ve uzun süreli KPB gerektirecek durumlarda görülme sıklığı daha fazla olarak belirtilmiştir (22).

Koroner arter bypass operasyonu yapılan 16.528 hastanın katılımı ile yapılan bir çalışmada; ileri yaş (>75 yıl), diyabet, hipertansiyon, böbrek yetmezliği (serum kreatinin >2), düşük ejeksiyon fraksiyonu (EF < %34), karotid arter hastalığı, geçirilmiş miyokard enfarktüsü, acil KABG operasyonu

gibi bazı preoperatif parametrelerin postoperatif inme insidansını artıran risk faktörleri olduğu bildirilmiştir (23).

Serebral hasar hafif nörokognitif değişikliklerden ölümcül inmeye kadar çeşitli yelpazede olabilir. Bu durum kendini: *İnme* (en ciddi, görülme sıklığı %1,5 - %5,2), *postoperatif deliryum* (%10 - %30), *kısa* (%33 - %83) ve *uzun dönem* (%20 - %60) *kognitif değişiklikler* şeklinde gösterebiliyor (24).

Basel Ramlawi ve arkadaşları KPB kullanılarak KABG, kapak replasmanı ve KABG + kapak replasmanı 'nın kombine yapıldığı 40 hastanın prospektif çalışmasında KPB 'ın nörokognitif etkiler üzerine olan etkilerini araştırmışlar. Sinir sistemi hasarını gösteren NSE, S-100β ve Tau protein için hastalardan anestezi indüksiyonundan hemen sonra, cilt insizyonundan önce, ameliyat sonrası 6. saat 'de ve ameliyat sonrası 4. günün sabahı kan örnekleri alınmış, hastaların nörokognitif durumları Kalp Cerrahisi Sonrası Nörodavranışsal Sonuçlara İlişkin Uzlaşma beyanına göre (25), hafıza, motor, dikkat, dil ve genel bilgiyi kapsayan 8 doğrulanmış değerlendirme ile ameliyattan önceki 1-10 gün arasında ve postoperatif 4., 5. günler ve 3. ayda değerlendirilerek kaydedilmiştir. Nörokognitif bozukluğu (NCD grubu) olan 16 ve normal olan 24 (NORM) hasta iki grupta incelenerek NSE, S-100β ve Tau protein düzeyleri ile ilişkiler araştırılmıştır. Sonuç olarak NSE ve Tau protein seviyelerinin postoperatif 6.saat' teki düzeyleri NCD grubunda anlamlı yüksek saptanmışken S-100β proteini ile NCD arasında ilişkili saptanmamıştır (26).

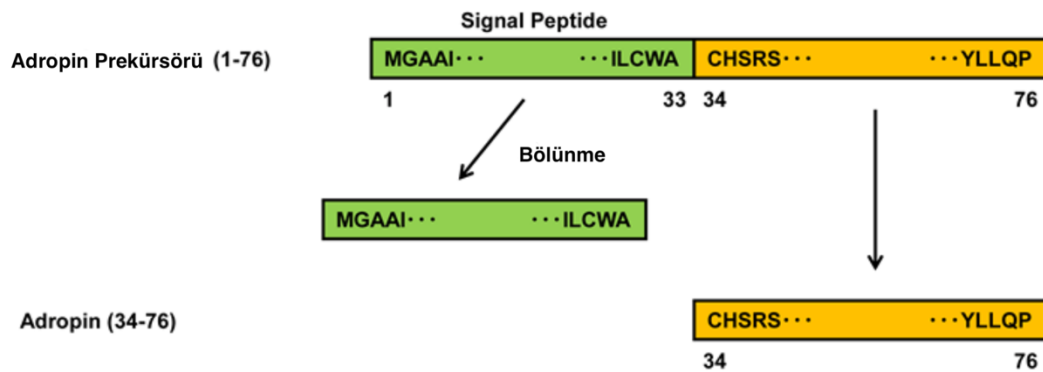
Soenarto F.R. ve arkadaşlarının KPB'ın neden olduğu postoperatif nörokognitif bozukluğu (POCD) araştırdığı çalışmada KPB 'ın tek başına POCD'a neden olmadığını, ileri yaşın (>65 yıl) kognitif fonksiyonda azalma ile anlamlı ilişki gösterdiği belirtilmiştir (27).

Aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklarda serebrovasküler hastalık insidansı yüksek bildirilmiştir (28). Açık kalp cerrahisi gerektirecek kardiyak patolojilerde endotel disfonksiyonunun neden olduğu aterosklerotik zemin başta olmakla intraserebral damar tutulumunun eşlik etmesine bağlı KPB sonrası serebral hasar insidansı artmaktadır. Bu nedenle açık kalp cerrahisi öncesi prediktif parametreler ile oluşabilecek sinir hasarının belirlenmesine yönelik yapılan çalışmalar bu durumun önlenmesine katkı sağlayabilir.

2.2. Adropin

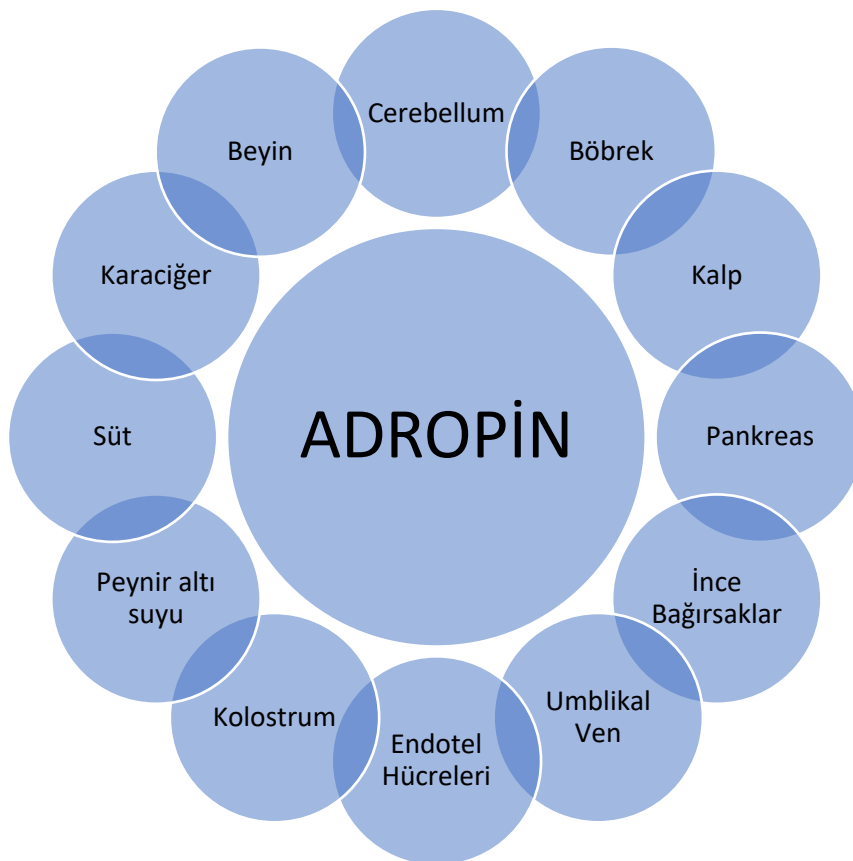
Adropin, enerji homeostazının sürdürülmesinde, insülin rezistansının azaltılmasında, *Endotel* fonksiyonunun sağlanmasında, lipit ve glukoz metabolizmasında görev yapan, karaciğer, beyin, böbrek, *umbilikal ven* ve *Koroner arter* endoteli gibi organlarda 9p13.3 kromosomda *Enho* (Energy Homeostasis Associated) geni tarafından kodlanan protein olarak ilk kez Kumar tarafından 2008 yılında belirlenmiştir (8-10, 29). Adını Latince “ateş etmek” anlamına gelen *adura* ve “katı yağlar” anlamına gelen *pinguis* kelimelerinin ilk harflerinden almıştır. Yarılanma ömrü hakkında net bilgi olmamakla birlikte diğer peptid hormonlar gibi 3 ila 30 dakikalık kısa yarılanma ömrünün olduğu düşünülmektedir. Adropin konsantrasyonları sütte 9 - 14,5 ng/mL, serumdaki normal konsantrasyonu 3.4 - 4.5 ng/mL ve 10 ng/mL arasında değişirken idrarda kan değerlerinin 4 katı yüksek olduğu bulunmuştur (29).

76 amino asit’ ten oluşan *Adropin Prekürsörü*, sinyal görevi taşıyan 33 amino asit’ in bölünmesiyle 43 amino asit’ lik 4,5 kDa molekül ağırlığına sahip Adropine dönüşür (Şekil 2.25.) (10, 30).



Şekil 2.1. Adropin Biyosentezi (10). (Sato, K., et al., *Adropin contributes to anti-atherosclerosis by suppressing monocyte-endothelial cell adhesion and smooth muscle cell proliferation. International journal of molecular sciences*, 2018. **19**(5): p. 1293.)

Adropin 'in yukarıda bahsedilen doku ve sıvılardan başka görülebileceği yerler şekil 2.2.'te özetlenmiştir.

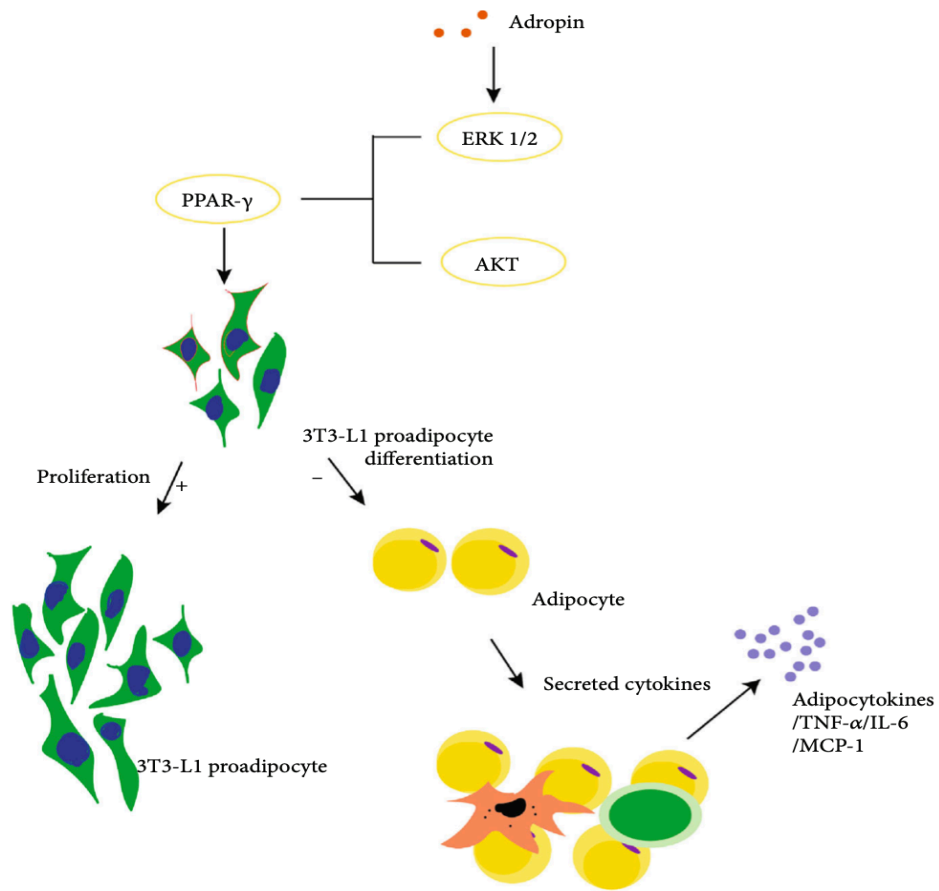


Şekil 2.2. Dokularda ve vücut sıvılarında Adropin (8, 9, 31-34).

İnsan, fare ve sıçan Adropin amino asit dizilerinin %100' aynı olduğu bulunmuştur. Adropin' in biyolojik etkilerinin öksüz reseptör olan (Orphan Receptor) G-protein kenetli reseptör 19 (GPR 19) ile yapıldığı bilinmektedir (35).

Adipoz doku, enerji homeostazının, proinflamatuvar sitokin üretimine bağlı inflamasyonun ve lipit damlalarının inflamatuvar reaksiyonla damar endoteline çökmesi nedeniyle aterosklerozun “kavşak noktası” sayılır (36). “Adipoz doku kapasitesinin taşması” ile sonuçlanan dolaşımdaki yağ asit miktarındaki artış sonucu iskelet kası, pankreas, karaciğer gibi dokularda yağ asidi birikimi oluyor. Serbest yağ asidi miktarlarındaki artışın enflamatuvar yanıtı uyarması neticesinde hücre hasarı oluşabilmektedir. Bundan dolayı insülin direnci ve tip 2 DM gibi metabolik hastalıklar ortaya çıkabiliyor (37). Yapılan çalışmalarda, visseral yağ dokusunun, adipositlerin kenarındaki kronik inflamatuvar reaksiyonlarda, pro-inflamatuvar makrofajlarla ilişkili olduğu ve bunun hem adipoz doku inflamasyonunu, hem sistemik inflamasyonu hem de insülin direncini artırması ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (38). Adropin, peroksizom proliferatör-aktive edici reseptör- γ (PPAR- γ) ve lipojenik gen ekspresyonu ile karaciğer ve adipoz dokularda yağ metabolizmasını düzenleyebiliyor. Yapılan çalışmalarda Adropin 'in ERK 1/2 (ekstraselüler sinyal düzenleyici kinaz) ve AKT (Protein Kinaz) aracılığı ile pre-adipositlerin matür adipositlere dönüşümünü engellediği, böylece makrofaj infiltrasyonunu ve akümüasyonunu azaltarak enflamatuvar yanıtı bastırıldığı gösterilmiştir (Şekil 2.3.) (39). Yağlı diyetle beslenen fare deneklerinde karaciğerde *Enho* gen ekspresyonunun aç bırakılan farelere göre daha fazla eksprese edildiği gözlenmiştir. Buna rağmen metabolik hastalığa bağlı obezite geliştirilen farelerde *Enho* ekspresyonunun baskılandığı ve adropin ile tedavi edildiklerinde insülin rezistansının ve hepatosteatozun azaldığı görülmüştür (8).

Adropin 'in hücre membranı ile ilişkili protein olduğu ve beyin dokusu hücre zarında, karaciğerdekenden 6 kat fazla olduğu bilinmektedir (40). Kumar ve arkadaşları, Adropin eksikliğinde artan insülin rezistansını gösterdiği bir çalışmada, Adropin 'in periferik dokularda otokrin / parakrin etkilerinin olabileceğini göstermişler. Bu proteinin santral sinir sisteminde sentezlenmesi onun nöropeptid olabileceği tartışmasını doğursa da bu hipotezle yapılan çalışma yoktur (41).



Şekil 2.3. Makrofajların adipoz dokuda kronik inflamasyona neden olan infiltrasyonu. **MCP:** Monosit Kemoatraktan Protein, **Treg hücreler:** inflamasyonun baskılanmasında, otoimmün hastalık, alerji, kanser ve metabolik hastalıkların engellenmesinde görev yapan lenfositlerdir (39)

Wong C. ve arkadaşlarının in vivo fare deneylerinde yaptıkları çalışmada, Adropin 'in beyinde yüksek miktarda bulunmasının, hücrelerarası iletişimi sağlayan *Notch1* transmembran protein ailesine ait olan ve santral sinir sistemine özgü *NB2-Contactin 6* ligandı ile etkileşime girerek cerebellum gelişiminde, motor koordinasyon, fiziksel aktivitenin düzenlenmesinde ve oksidatif hasarın azaltılmasında rolü olduğu belirtilmiştir (42, 43).

Azalmış Adropin düzeyleri; obezite ile ilişkili insülin rezistansı (8, 44, 45), gestasyonel diyabetes mellitus (46), non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (45), akut miyokard enfarktüsü (47) ve endotelial fonksiyon bozukluğu (11, 48, 49) gibi durumlarda görülür.

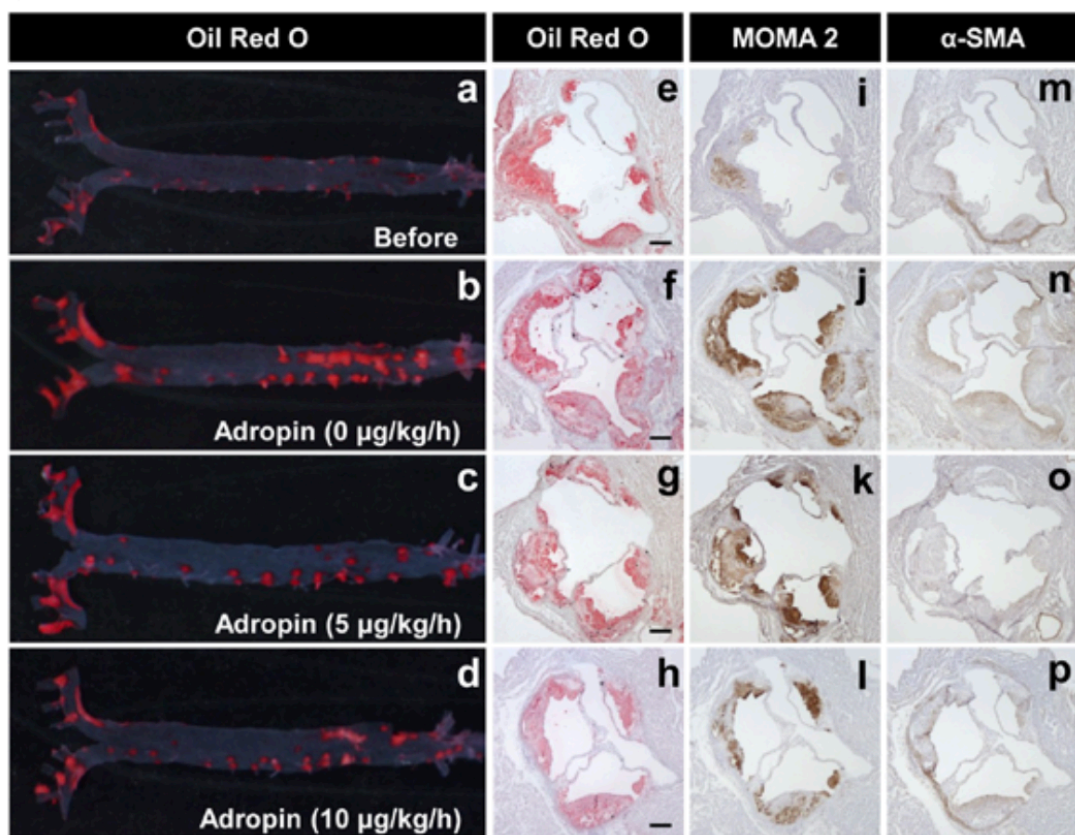
2.2.1. Adropin' in Endotel Fonksiyonu üzerine etkisi

Endotel' in tüm kan damarlarının lümenini kapladığı ve tek katlı endotel hücreleri tarafından oluşturulduğu bilinmektedir. Endotelin stratejik konumu, hemodinamik değişiklikleri algılamaya ve kanla taşınan sinyallerin algılanarak otokrin ve parakrin etkilere neden olmasıdır. Bu özelliğin dengeli hali vasküler homeostazın sürdürülmesini sağlarken, bozulması durumunda da lökosit adhezyonu, trombosit aktivasyonu, vazokonstrüksiyon, koagülasyonun etkilenmesi, vasküler inflamasyon ve ateroskleroz ortaya çıkmaktadır (50).

Ateroskleroz gelişimi ve neden olduğu klinik tablolar göz önüne alındığında, endotel fonksiyonunu belirleyen biyomarkerlerin ölçülmesi yararlı olabilir. Bu biyomarkerler den bir tanesi olan Nitrik oksit (NO), endoteldeki NO sentaz yardımıyla L-argininin L-sitrülin 'e dönüşmesi ile sentezlenir ve vasküler reaktivitenin ve tonusun korunmasında, postnatal anjiogenez ve onarıcı vaskülogenezin sürdürülmesinde rol alan anahtar gevşetici faktördür. Bu özelliğinin yanı sıra NO' nun vazokonstriksiyona neden olan Angiotensin II ve Endotelin-1 gibi maddelerin inhibisyonunda, trombosit ve lökosit aktivasyonunun engellenerek vasküler düz kas hücrelerinin non-proliferatif olarak korunmasında rolü olduğu bilinmektedir (9, 50).

Fare deneyleri üzerinde in vivo yapılan bir çalışmada Adropinle tedavi zamanı endotelin daha fazla proliferasyon, migrasyon ve kapiller benzeri tüp oluşumu, daha az geçirgenlik ve daha az TNF- α ilişkili apoptoz gösterdiği bulunmuştur. Aynı zamanda adropinin Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü reseptör 2-fosfotidil inositol 3 kinaz (VEGFR 2-PI3K) veya sadece VEGFR-2 ile düzenlenen hücre dışı sinyal yoluyla NO-sentazı artırarak endoteli potansiyel olarak koruyabileceği de bilinmektedir (51). VEGF-kinaz ve ligand / reseptör ilişkili sinyalizasyon sisteminin bir parçası olan VEGFR2, endotel hücrelerinde eksprese ediliyor ve PI3K ve ERK 1 / 2 (Ekstraselüler sinyal düzenleyici kinaz)' nin aktivasyonu ile endotel fonksiyonu ve anjiogenezi düzenler (9).

Sato ve ark. in vivo yaptıkları bir çalışmada, fare deneylerine 5 µg/kg/saat dozundan Adropin infüzyonu zamanı aortadaki aterosklerozda ve ateromatöz plak formasyonunda belirgin azalma olmaksızın, 10 µg/kg/h dozundan Adropinin uzun süreli (dört hafta) infüzyon uygulaması ile bahsi geçen lezyonların çapında ve plak içi monosit / makrofaj ve VSMC (Vasküler Düz Kas Hücreleri) miktarlarında önemli azalmalar tespit edilmiştir. Bu durumunun ateroskleroz gelişiminde rol oynayan THP1 (T helper) monositlerinin TNF- α ile indüklenmesinin baskılanması sonucu olduğunu belirtilmiştir (Şekil 2.4.) (10).



Şekil 2.4. Apoe^{-/-} farelerinde Adropin' in aterosklerotik lezyon gelişimi üzerindeki etkileri;

(a – d) aort iç yüzündeki aterosklerotik lezyonların Oil Red boyası ile boyanması, (e – h) aortanın enine kesitindeki lezyonların Oil Red ile boyanması,

(i – l) monosit-makrofaj ve (m – p) düz kas hücrelerinin immün boyanması.

Kesitler 200 µm kalınlığında elde edilmiştir. (Sato, K., et al., Adropin contributes to anti-atherosclerosis by suppressing monocyte-endothelial cell adhesion and smooth muscle cell proliferation. *International journal of molecular sciences*, 2018. 19(5): p. 1293.)

2.3. Nöron Spesifik Enolaz (NSE)

Enolaz enzimler, 2-fosfogliseratı fosfoenolpiruvata dönüştüren glikolitik enzimlerdir ve immünolojik olarak üç subgrupun (alfa, beta ve gamma) dimerik dizilimi ile oluşurlar.

Beyin dokusunun diğer dokularda bulunan enolaz enzimlerden yapısal, immünolojik ve fonksiyon açısından farklı enolaz içerdiği gösterilmiştir. Farklılaşmış sinir hücrelerinde ve nöroendokrin tümörlerde de eksprese edilen bu enzim Nöron Spesifik Enolaz (NSE) olarak bilinmektedir. NSE, molekül ağırlığı 78 kDa (kilo Dalton) olan homodimer gamma-gamma ve heterodimer olan alfa-gamma alt gruplarından oluşuyor (52-54).

Kafa travması, intraserebral ve subaraknoid kanamalar, geçici iskemik serebrovasküler olaylar gibi sinir hasarının görüldüğü durumlarda serebrospinal mayi ve kan düzeylerinin arttığı bilinmektedir (55, 56). Serum NSE düzeylerinin kafa travması alan 88 hastanın prospektif çalışmasında Glaskow koma skorları ile anlamlı negatif korelasyon gösterdiği belirtilmiştir (54). Aynı zamanda kafa travması geçiren 42 hasta ile yapılan bir başka çalışmada, travmanın şiddeti beyin tomografisi ve klinik değerlendirmeler ile belirlendiğinde, travmanın şiddeti ile korele olarak NSE ve S-100β düzeylerinin yükseldiği gösterilmiştir (57).

Açık kalp cerrahisi yapılan hastalarda ameliyat süresi, KPB süresi ve yapılan ameliyatın kompleksliği ile korele NSE düzeylerinin de arttığı belirtilmiştir. Georgidas D. ve arkadaşlarının 190 hastanın katılımı ile yaptığı bu çalışmada hastalar KABG, kapak replasmanı ve KABG + kapak replasmanı olarak gruplara ayrılmıştır. Bakılan NSE düzeylerinin KABG + kapak replasmanı yapılan hastalarda, sadece KABG uygulanan gruba göre anlamlı yüksek olduğu bildirilmiştir. Kardiyopulmoner bypass (KPB) süreleri ile NSE düzeyleri arasındaki karşılaştırmada ise NSE düzeylerinin KPB süresi ile anlamlı korele olduğu ve bu korelasyonun postoperatif 1. gündeki NSE değerleri ile de ilişkili olduğu gösterilmiştir (58).

2.4. Nörofilament Hafif Zincir (NFL)

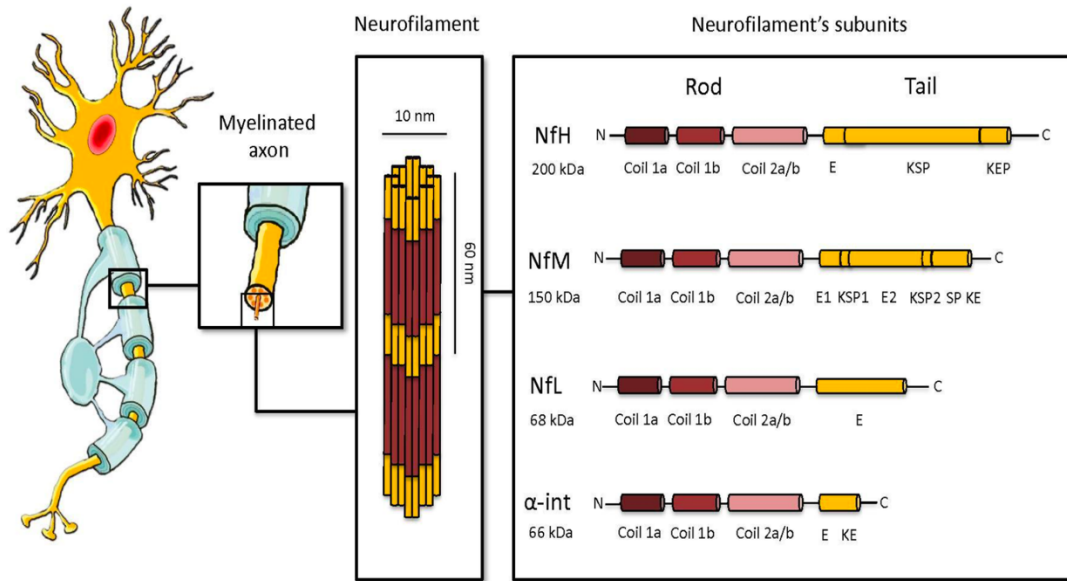
Nörofilamentler (10nm) aktin (6nm) ve miyozin (15nm) arasında ara çapa sahip filamentler olarak sınıflandırılırlar. NFL nörofilamentlerin alt birimidir ve silindirik proteinlerden oluşarak miyelinli sinir aksonlarının sitoplazmasında bulunurlar. Santral sinir sistemindeki nörofilamentler, nörofilament hafif zincir (NfL), nörofilament orta zincir (NfM), nörofilament ağır zincir (NfH) ve α -interneksinden (α -int) oluşurlar. Bu zincirlerin hepsi amino- ve karboksi- uçlara sahip alfa-sarmal çubuk alanına sahiptirler.

Alfa-sarmal çubuğun uzunluğu alt birimlerin molekül ağırlığını belirleyen ana unsurdur (Şekil 2.5.) (59). Nöronlara stabilite kazandırmalarının yanı sıra dendrit ve nöronal somada yüksek miktarda eksprese edilirler. Bundan dolayı sinir hasarına neden olan nörodejeneratif hastalıklar, sinir sisteminin travmatik ve vasküler hasarlanması, inflamasyon gibi durumlarda serebrospinal mayi (CSF) ve kandaki miktarları artıyor.

Aksonların radyal büyümesinden sorumlu olduklarından daha büyük ve daha miyelinli aksonlarda bol miktarda eksprese edilir (59).

Normal koşullarda genç yaşlardan itibaren salınarak sinir büyümesini sağladıkları için daha yaşlı bireylerde miktarlarının daha fazla olduğu bilinmektedir (60).

Aksonal sinir hasarıyla sonuçlanan santral sinir sistemi hastalıklarında sinir hasarının şiddetinin belirlenmesinin yanı sıra bu hastalıkların tedaviye yanıtının değerlendirilmesinde de serum ve beyin omurilik sıvısında (BOS) NFL düzey ölçümü yapıldığı bildirilmiştir (61).



Şekil 2.5. Sinir Nörofilamentleri ve alt grupları (Gaetani, L., et al., *Neurofilament light chain as a biomarker in neurological disorders. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 2019. 90(8): p. 870-881.*)

NfH – en ağır moleküle sahip alt birimdir kuyruk kısmında glutamik asitten zengin **E segmenti**, fosforile **lizin-serin-prolin** dizilimin’ den oluşan **KSP** segmenti ve **lizin-glutamik asit-prolin**’ diziliminden oluşan **KEP** segmenti buludurur.

NfM – glutamik asit bakımından zengin **E1** ve **E2** segmenti, tekrarlayan iki **lizin-serin-prolin** (**KSP**) dizilimi, **serin-prolin** (**SP**) ve **lizin-glutamik asit** (**KE**) segmentleri ile daha kısa kuyruğa sahiptir.

NfL – glutamik asitten zengin **E segmenti** içeren kuyruğa sahiptir.

α-İnterneksin (α-int) – Bir **E segmenti** ve bir **KE segmenti** içerir.

3. BİREYLER VE YÖNTEM

3.1. Etik Kurul Onayı

KA-21008 protokol numaralı, 'Açık Kalp Cerrahisi Geçiren Erişkin Hastalarda İntraoperatif Gelişebilecek Mikroserebral Hasarın Belirlenmesinde Preoperatif Adropin, Nöron Spesifik Enolaz (NSE) ve Nörofilament Hafif Zincir (NFL) Düzeylerinin, Postoperatif NSE ve NFL Düzeyleri İle İlişkisi' başlıklı, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalında görev yapmakta olan Dr. İlkin Guliyev 'in uzmanlık tezi olmak üzere hazırlanmış olan prospektif araştırma projesi, T.C. Hacettepe Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nca 12 Ocak 2021 tarihli toplantıda değerlendirilmiş ve 2021/01-15 karar numarası ile etik olarak uygun bulunmuştur.

3.2. Olguların Seçimi

Çalışmaya Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı'nda Ocak 2021 tarihinden itibaren, Kalp ve Damar Cerrahisi – Kardiyoloji ortak konseyinde ameliyat kararı alınan 42 hasta dahil edildi. Kliniğe yatışları sırasında hastalara çalışma ile ilgili bilgi verilerek onamları alındı ve onam formları imzalatıldı. Çalışmaya katılmayı reddeden, onamı imzalamayan, geçirilmiş SVO' ya bağlı nörolojik sekeli olan, tanı almış nöroendokrin tümörü olan ve 18 yaşından küçük hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

3.3. Verilerin Toplanması

Çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan hastaların aşağıdaki bilgileri veri toplama formu kullanılarak toplanmıştır:

Ameliyat öncesi toplanan veriler

- Hastaların yaşı
- Hastaların cinsiyeti
- Sigara kullanım öyküsü
- Komorbiditelerin varlığı (Diyabet, Hipertansiyon, Hiperlipidemi)
- Preoperatif Adropin, NSE ve NFL düzeyleri
- Preoperatif kan sayımı (Lökosit, Lenfosit, Nötrofil)
- Preoperatif Nötrofil Lenfosit Oranı (NLR)
- Preoperatif albümin değerleri
- Preoperatif kan üre azotu (BUN) ve kreatinin değerleri

Ameliyat sırasında toplanan veriler

- Toplam CPB süresi
- Aort klemp süresi
- CPB sırasındaki vücut ısısı
- Peroperatif NIRS değerleri

Ameliyat sonrasında toplanan veriler

- Postoperatif 1.saat Adropin düzeyi
- Postoperatif 1., 24. ve 72. Saatlerdeki NSE ve NFL düzeyleri
- Postoperatif 1., 24. ve 72. Saatlerdeki Lökosit, Nötrofil ve Lenfosit sayıları
- Postoperatif 1., 24. ve 72. Saatlerdeki Albümin, BUN ve kreatinin değerleri
- Postoperatif 1., 24. ve 72. Saatlerdeki NLR değerleri
- Postoperatif Glaskow Koma Skorlaması değerleri

3.4. Serum Örneklerinin Toplanması

Hastalardan preoperatif (hastaneye yatışları esnasında), postoperatif 1. Saat, 24. Saat ve 72. Saat' de NSE ve NFL düzeyleri için kan örnekleri alındı. Adropin düzeyi için ise ameliyattan önce ve sonraki 1.saatde kan örnekleri alındı. Alınan örnekler hastaların alınacak rutin kanları ile birlikte alındığı için ek invaziv girişim yapılmadı.

Alınan kan örnekleri 4000 devirde 15°C' de 10 dakika süre ile santrifüj edildi ve elde edilen serum örnekleri Hacettepe Üniversitesi Merkez Biyokimya Laboratuvarı'nda -80°C'de çalışmaya kadar muhafaza edildi.

3.5. Adropin, Nöron Spesifik Enolaz (NSE) ve Nörofilament Hafif Zincir (NFL) seviyelerinin ELİSA Yöntemi ile Ölçülmesi.

Çalışmamızda Adropin, NSE ve NFL düzeyleri, serum örneklerinden enzim bağlı immünsorbent (sandwich) yöntemi (Enzyme-linked Immunsorbent Assay=ELISA) kullanılarak ölçüldü. İnsan Adropin (*FineTest*, EH2290, Biontech, China), insan NSE (*BT LAB*, E0937Hu Bioassay Technology Laboratory, China) ve insan NFL (*FineTest*, EH1205 Biontech, China) ELISA kitleri kullanıldı.

3.5.1. Adropin Çalışma Protokolü

Minimum saptama sınırı 9,375 pg/ml ve saptama aralığı 15,625-1000 pg/ml arasında olan, Human ENHO (Energy Homeostasis-Associated Protein) ELISA (*FineTest*, EH2290, Biontech, China) kiti kullanıldı. Kullanmadan önce tüm kit bileşenlerini ve örnekleri oda sıcaklığına gelinceye kadar bekletildi. Serum örnekleri -80°C'den oda sıcaklığına alınarak, çözümleri sağlandı. Çözülen serum örneklerinden 100 µL alınarak kuyucuklara konuldu. Serum örnekleri, insan ENHO ELISA kitleri kullanılarak üretici önerilerine uygun şekilde aynı gün içerisinde çalışıldı. Çalışma prosedürü tamamlandıktan sonra, 96-kuyucuklu mikro plak ELISA okuyucusunda 450nm dalga boyunda okutulmuş konsantrasyonlar standart grafikten elde edilen standart doğruya göre hesaplandı.

3.5.2. Nöron Spesifik Enolaz Çalışma Protokolü

Minimum saptama sınırı 0,05 ng/ml ve saptama aralığı 1,5-24 ng/ml arasında olan, İnsan *Neuron-Specific Enolase* ELISA (*BT LAB*, E0937Hu Bioassay Technology Laboratory, China) kiti kullanıldı. Kullanmadan önce tüm kit bileşenlerini ve örnekleri oda sıcaklığına gelinceye kadar bekletildi. Serum örnekleri -80°C'den oda sıcaklığına alınarak, çözümleri sağlandı. Çözülen serum örneklerinden KİT içeriğindeki örnek dilüenti ile x6 dilüsyon yapıldı, bu dilüsyondan 100 µL alınarak kuyucuklara konuldu. Serum örnekleri, human *Neuron-specific enolase* ELISA kitleri kullanılarak üretici önerilerine uygun şekilde aynı gün içerisinde çalışıldı. Çalışma prosedürü tamamlandıktan sonra, 96-kuyucuklu mikro plak ELISA okuyucusunda 450nm dalga boyunda okutularak konsantrasyonlar standart grafikten elde edilen standart doğruya göre hesaplandı.

3.5.3. Nörofilament Hafif Zincir Çalışma Protokolü

Minimum saptama sınırı 9,375 pg/ml ve saptama aralığı 15,625-1000 pg/ml arasında olan, İnsan *Neurofilament Light Polypeptid* ELISA kiti kullanıldı. Kullanmadan önce tüm kit bileşenlerini ve örnekleri oda sıcaklığına gelinceye kadar bekletildi. Serum örnekleri -80°C'den oda sıcaklığına alınarak, çözümleri sağlandı. Çözülen serum örneklerinden KİT içeriğindeki örnek dilüenti ile x5 dilüsyon yapıldı, bu dilüsyondan 100 µL alınarak kuyucuklara konuldu. Serum örnekleri, insan *Neurofilament Light Polypeptid* ELISA (*FineTest*, EH1205 Biontech, China) kitleri kullanılarak üretici önerilerine uygun şekilde aynı gün içerisinde çalışıldı. Çalışma prosedürü tamamlandıktan sonra, 96-kuyucuklu mikropalak ELISA okuyucusunda 450nm dalga boyunda okutularak konsantrasyonlar standart grafikten elde edilen standart doğruya göre hesaplandı.

3.6. İstatistiksel Analiz

Adropin ile NSE ve NFL parametreleri arasında 0.45'lik bir ilişki olacağı öngörülerek (Cohen's Effect Sizes=0.45) alınması gereken toplam kişi sayısı 36 olarak hesaplanmıştır. Ancak çalışmadan ayrılma ihtimali olan kişiler de göz önüne alınarak Dropout oranı %10 olarak belirlendiğinde örneklem büyüklüğü en az 37 olarak elde edilmiştir.

Adropin ile NSE ve NFL arasındaki ilişkinin incelenmesinde testin gücü $(1 - \beta) = 0.80$ ve $\alpha = 0,05$ olarak alınıp G*Power programı yardımıyla örneklem büyüklüğü elde edilmiştir.

Çalışma verileri 42 katılımcıdan oluşmaktadır. Analizler, IBM SPSS 26 paket programı kullanılarak yapılmıştır. Çalışma verileri değerlendirilirken kategorik değişkenler için sıklıklar (sayı, yüzde), sayısal değişkenler için ise tanımlayıcı istatistikler (ortalama, standart sapma) verilmiştir. Sayısal değişkenlerin normallik varsayımları Shapiro-Wilk normallik testi ile incelenmiş ve değişkenlerin normal dağılmadıkları görülmüştür. Bu nedenle çalışmada parametrik olmayan istatistiksel yöntemlerden yararlanılmıştır. Bağımsız iki sayısal değişken arasındaki ilişkiler Spearman's Rho Korelasyon Katsayısı ile yorumlanmıştır. İki bağımsız grup arasındaki farklılıklara ise Mann Whitney U Analizi ile bakılmıştır. Analizlerde istatistiksel anlamlılık 0,05 düzeyinden yorumlanmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmamıza, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı'na, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi-Kardiyoloji ortak konseyinde ameliyat kararı alınan ve operasyon planı ile yatırılmış olan 42 katılımcı dahil edilmiştir. Hastalara ait demografik parametreler Tablo 4.1.' de verilmiştir. Hastalardan 20 tanesi bilinen hiperlipidemi (HL) tanısı almışken 3 tanesi yatışı sırasında alınan kan tetkiklerine göre yeni tanı alan HL (LDL>130 mg/dl, Trigliserit>150 mg/dl, Total Kolesterol>200mg/dl) hastası oldu. Diyabeti olanlardan 6 (%14,2) tanesi oral antidiyabetik, 4 tanesi (%9,5) insülin, 4 tanesi (%9,5) ise insülin+OAD kulanan hastalardı. Preoperatif alınan anamnez, yapılan muayene ve karotis doppler US sonucuna göre hastaların hiçbirinde anlamlı karotis stenoz ve diğer baş boyunu ilgilendiren vaskülopati görülmedi.

Olguların Genel Özellikleri		N (%)
Olgu		42
Cinsiyet "Kadın"		14 (33,3)
Sigara		14 (33,3)
Diyabet		14 (33,3)
Hipertansiyon		22 (52,4)
Hiperlipidemi		23 (54,7)
Preoperatif ilaç kullanımı:		
ASA		22 (52,4)
Klopidogrel		5 (12)
β-Blokör		25 (59,5)
Ca-kanal blokörü		5 (12)
Atorvastatin		22 (52,4)
Pitavastatin		1 (2,3)
Anjiotensin II inhibitörü		3 (7,1)
ACE inhibitörü		12 (28,5)

Tablo 4.1. Olguların Genel Özellikleri

Hipertansiyon hastalarından 8 tanesi (%19) ACE inhibitörü, 3 tanesi (%7,1) Angiotensin II inhibitörü, 3 tanesi (%7,1) Ca kanal blokörü, 2 tanesi (%4,7) ACEI+Tiazid, 2 tanesi izosorbit mononitrat+trimetazidin hidroklorid, 2 tanesi ise losartan kullanıyordu. 2 hasta yeni tanı alan HT (SKB>140 mmHg, DKB>90 mmHg) hastası oldu.

Preoperatif Yaş, BMI ve laboratuvar sonuçları ortalama değerleri Tablo 4.2.'de verilmiştir.

	Ortalama \pm SS
YAŞ K (E)	50,31 \pm 17,54 (54,52 \pm 17,547)
BMI (kg/m ²) Kadın (E)	27,85 \pm 5,6 (27,66 \pm 4,3)
Adropin (pg/ml)	52,44 \pm 180,70
HDL (mg/dl)	43,16 \pm 12,56
LDL (mg/dl)	120,19 \pm 37,62
Trigliserit (mg/dl)	156,33 \pm 104,99
Lökosit (x10 ³ / μ L)	7,71 \pm 1,9
Nötrofil (x10 ³ / μ L)	4,85 \pm 1,72
Lenfosit (x10 ³ / μ L)	2,05 \pm 0,65
Nötrofil Lenfosit Oranı (NLR)	2,94 \pm 2,45
Kan Üre Azotu (BUN mg/dl)	16,55 \pm 6,04
Kreatinin (mg/dl)	0,84 \pm 0,22
Nöron Spesifik Enolaz (NSE ng/ml)	73,99 \pm 26,63
Nörofilament Hafif Zincir (NFL pg/ml)	516,1 \pm 152,72
Albümin (g/dl)	4,13 \pm 0,32

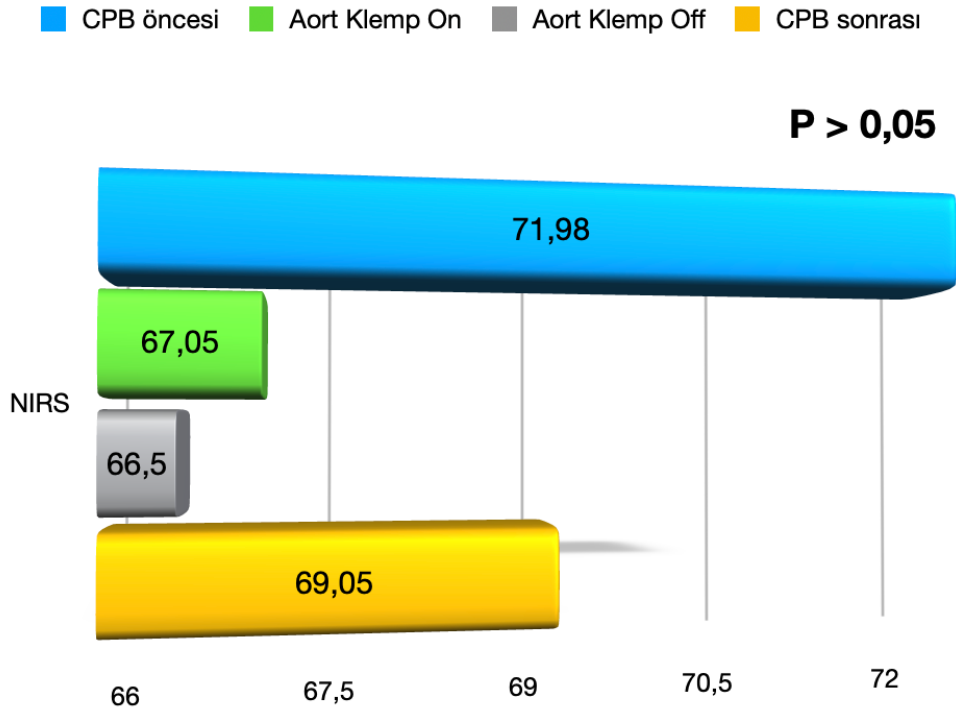
Tablo 4.2. Hastaların preoperatif değerleri

Peroperatif toplam KPB, aort klemp süresi ve KPB'ta ulaşılan vücut ısısı değerlerinin ortalamaları tablo 4.3.' te verilmiştir. Hastaların hepsine KAH nedeniyle, KPB kullanılarak KABG operasyonu uygulandı. Toplam KPB süresi en az 45 dakika iken en fazla 276 dakika oldu. Aort klemp süresi en az 0 dakika iken (beating heart-on pump) en fazla 156 dakika olmuştur. Hastaların hepsine hafif hipotermi uygulandı ve vücut ısısı en az 26°C, en fazla 33°C oldu.

	Ortalama \pm SS	Ortanca (min-max)
CPB (dakika)	124,24 \pm 47,12	120 (45-276)
Aort klemp (dakika)	79,79 \pm 32,14	80 (0-156)
Vücut Isısı (°C)	27,05 \pm 1,53	28 (26-33)

Tablo 4.3. Olgulara ait peroperatif parametreler.

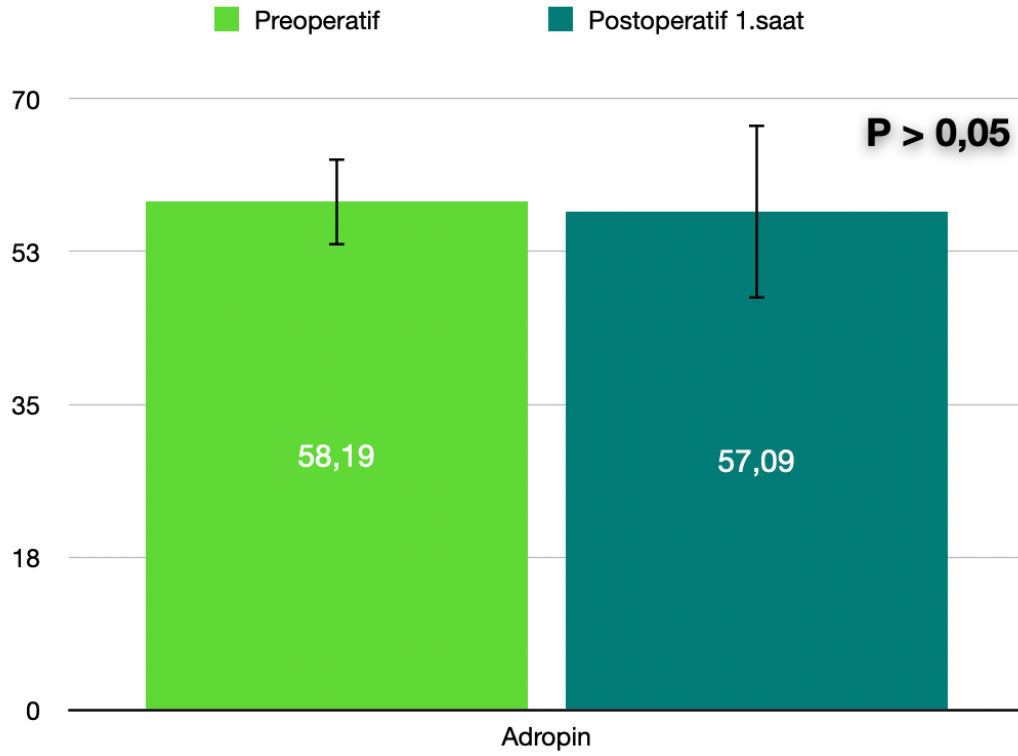
Tüm hastalara entübe edildikten hemen sonra NIRS (near infrared spectroscopy) paleti yapıştırıldı ve tüm ameliyat süresince monitorize edildi. Kayıtlar KPB öncesi, aort klemp konulunca, aort klemp kaldırıldıktan hemen sonra ve KPB'tan çıkıştaki zamanlarda kaydedildi. Peroperatif dönemde hiçbir hastanın NIRS değerlerinde intraoperatif emboli lehine olabilecek akut düşüş saptanmadı (Şekil 4.1.).



Şekil 4.1. Peroperatif ortalama NIRS değerleri

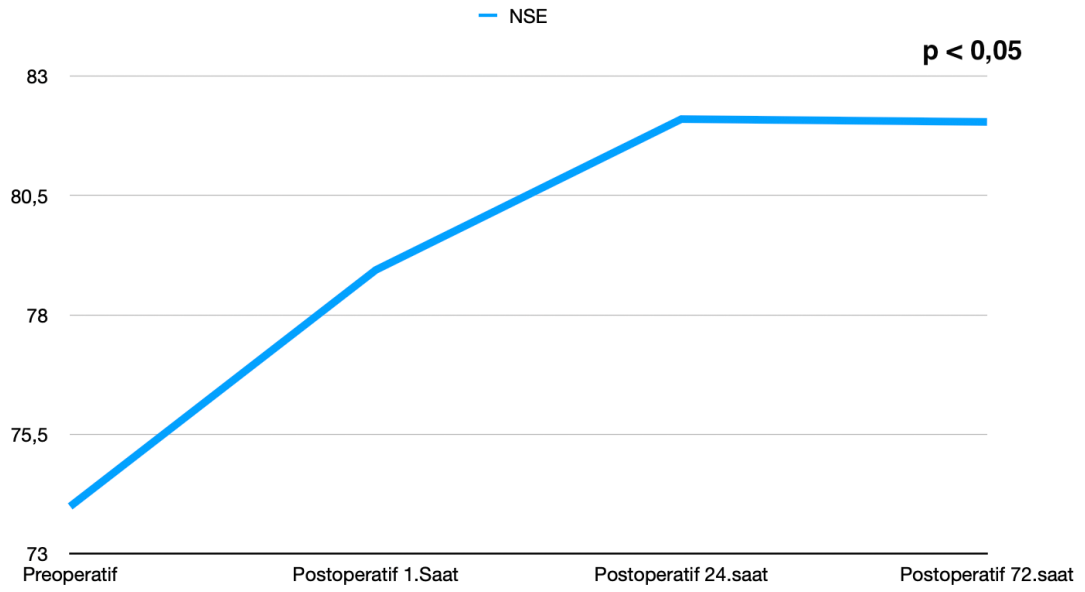
Hastaların postoperatif mortalite oranı %0 oldu ve hiçbir hastada postoperatif inme görülmedi. Hastalar postoperatif Glaskow Koma Skorlaması ile klinik olarak değerlendirildiğinde: postoperatif dönemde 1 hastada konfüzyon, 1 hastada ise hemodinamik instabilite nedeniyle uzamış entübasyona bağlı (15saat) letarji gelişti. Hastalar taburcu olana kadar takip edildikleri için uzun dönem nörokognitif bozukluk açısından değerlendirilmeleri mümkün olmadı.

Hastaların postoperatif 1.saatteki adropin düzeylerinin ortalama değerleri ile preoperatif adropin ortalama değerleri karşılaştırıldığında anlamlı farklılığın olmadığı görüldü (Şekil 4.2.).

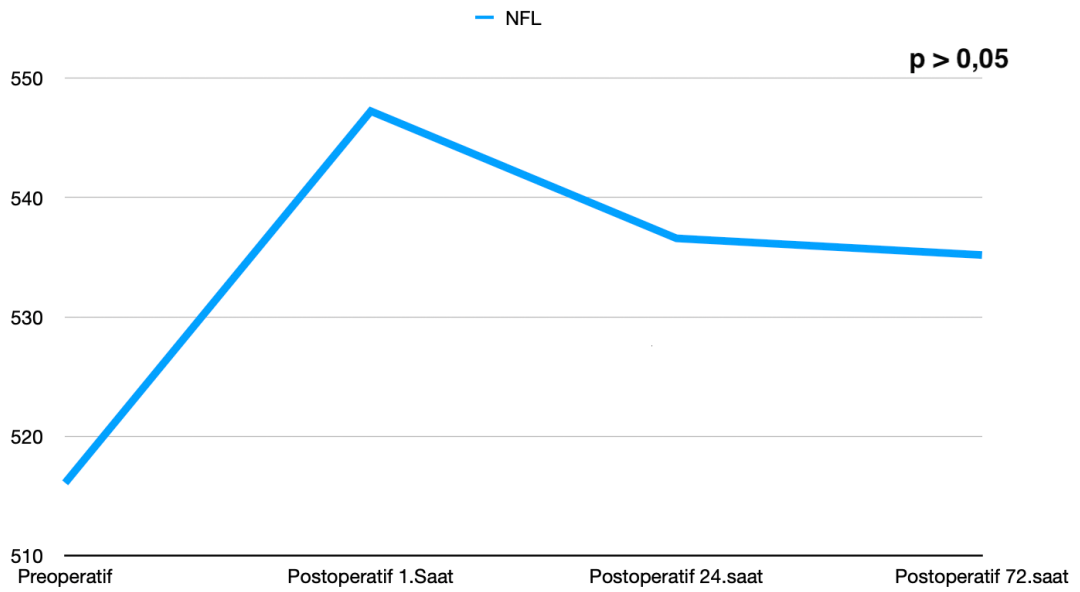


Şekil 4.2. Preoperatif ve postoperatif 1.saat adropin düzeyleri

Hastaların postoperatif NSE ve NFL düzeylerinin seyri şekil 4.3. ve 4.4.'de grafik olarak verilmiştir. Buna göre NSE 'ın preoperatif düzeyleri ile postoperatif düzeyleri karşılaştırıldığında en düşük NSE düzeylerinin preoperatif dönemde olduğu ($p < 0,05$) ve NSE düzeylerinin 72. saate kadar artış gösterdiği görüldü. NFL düzeylerinin preoperatif ve postoperatif değerleri arasında ise ilişkilerin olmadığı görüldü ($p > 0,05$).

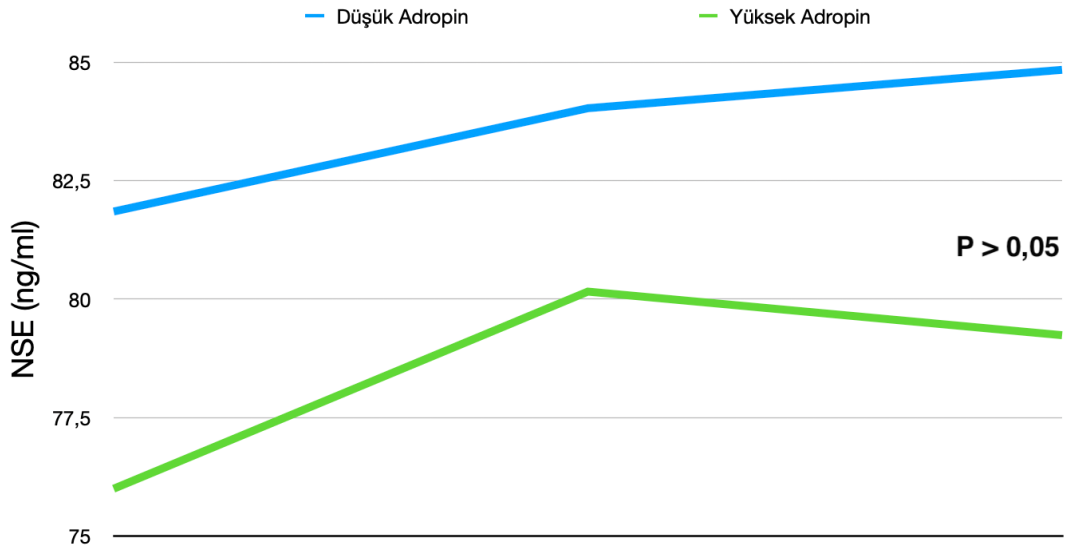


Şekil 4.3. Nöron spesifik enolaz düzeylerinin zamana göre değişim eğrisi.



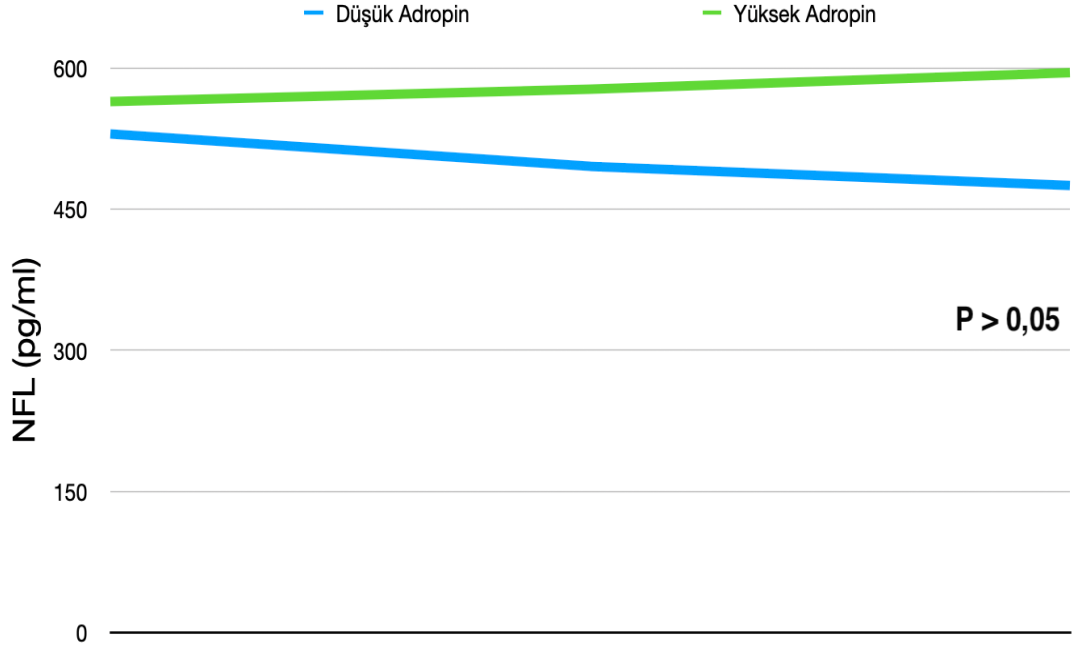
Şekil 4.4. Nörofilament hafif zincir düzeylerinin zamana göre değişim eğrisi.

Adropinin median değerlerine ($<4,7\text{pg/ml}$) göre adropin seviyeleri düşük olanlarla, adropin seviyeleri yüksek olanların postoperatif NSE ve NFL düzeyleri ile ilişkileri değerlendirildiğinde; düşük adropin düzeyleri olanların postoperatif tüm zaman noktalarındaki NSE düzeyleri diğer gruba göre negatif korelasyon göstererek daha yüksekti ancak ilişkiler istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$) (şekil 4.5).



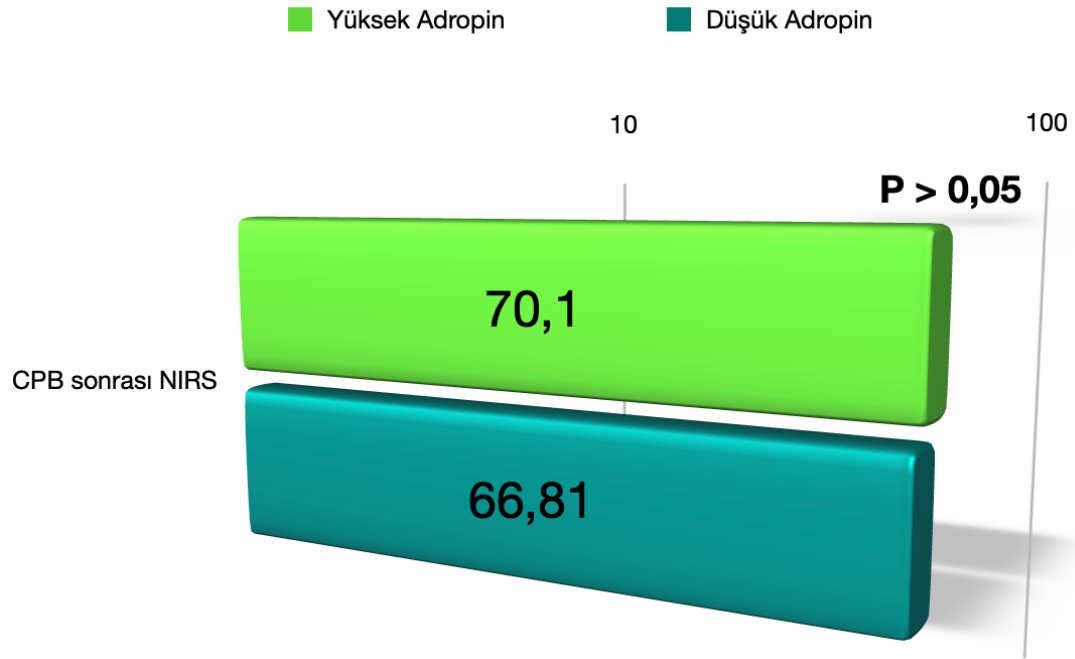
şekil 4.5. Ortanca Adropin değerlerine göre postoperatif NSE düzeylerinin seyri.

Median değerlere göre yüksek ve düşük adropin düzeyleri ile postoperatif NFL düzeyleri arasında ilişki incelendiğinde; NFL düzeylerinin adropin düzeyleri ile korelasyon gösterdiği görülse de istatistiksel anlamlı bulunmadı ($p > 0,05$) (şekil 4.6.).



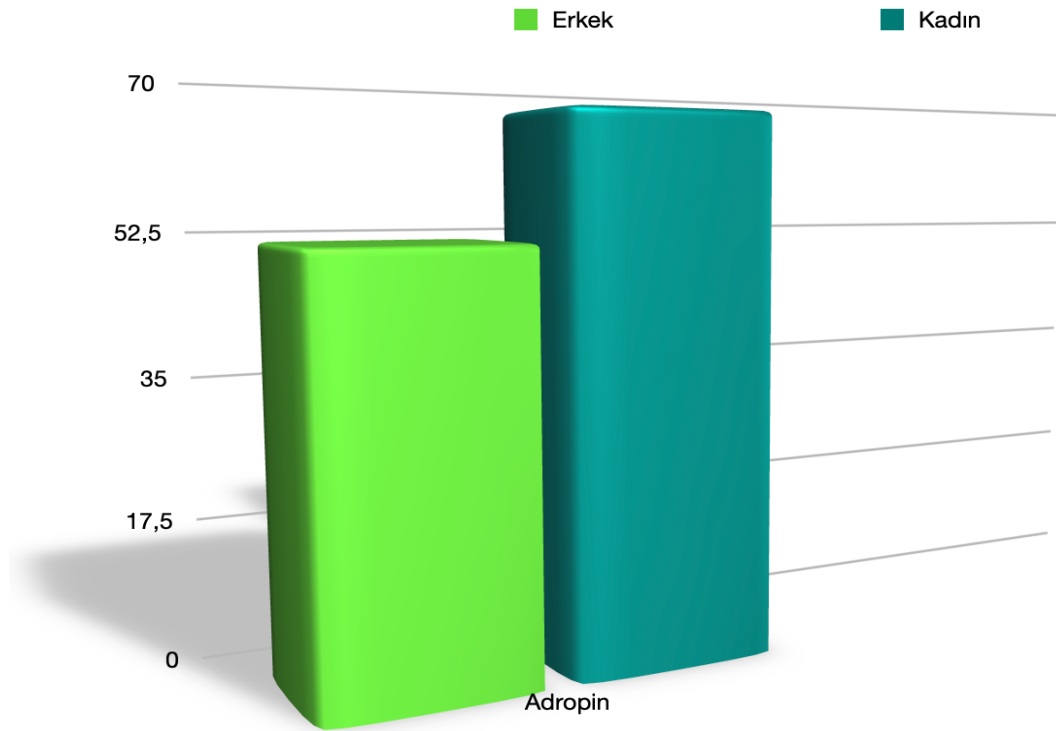
şekil 4.6. Ortanca adropin değerlerine göre postoperatif NFL düzeylerinin seyri.

Peroperatif dönemde CPB' tan çıkış sonrası kaydedilen NIRS değerleri ile adropin grupları arasındaki ilişkiler incelendiğinde düşük adropin düzeyi olanların bu dönemdeki NIRS değerleri de korele olarak daha düşük saptandı (Şekil 4.7.), ancak ilişkiler anlamlı değildi ($p>0,05$).



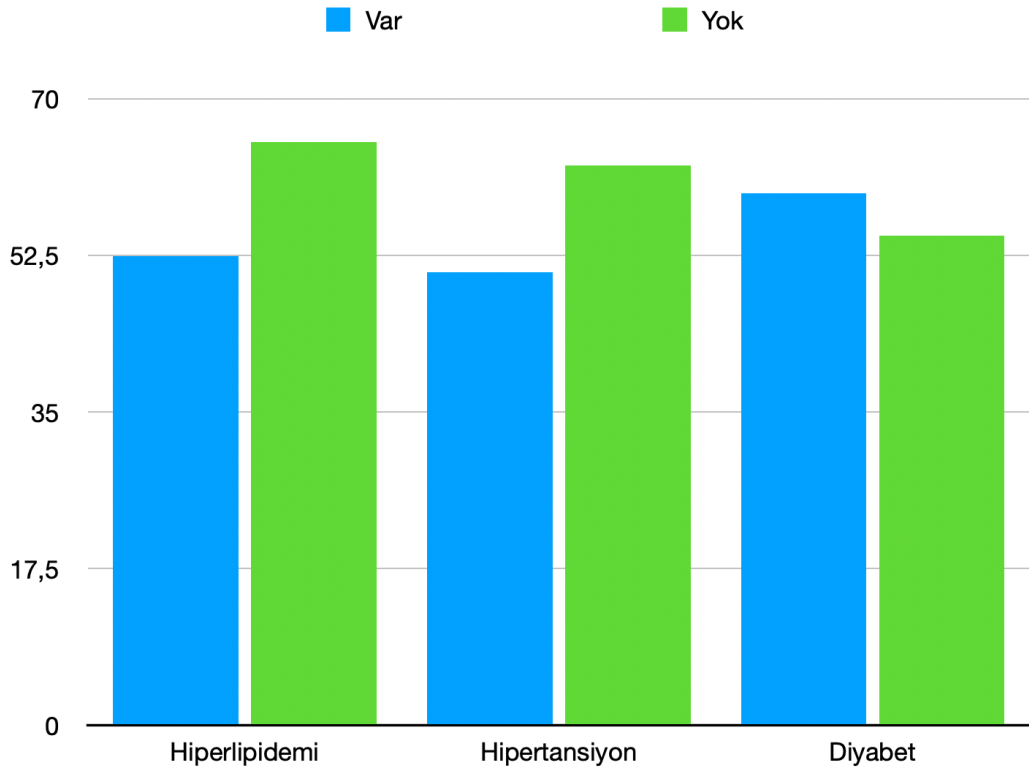
Şekil 4.7. Peroperatif CPB sonrası NIRS değerleri ile preoperatif Adropin düzeyleri arasında ilişki.

Ortalama adropin düzeylerinin cinsiyetle ilişkileri incelendiğinde kadınların ortalama adropin düzeylerinin erkeklerin ortalama adropin düzeylerinden daha yüksek olduğu görüldü (Şekil 4.8.).



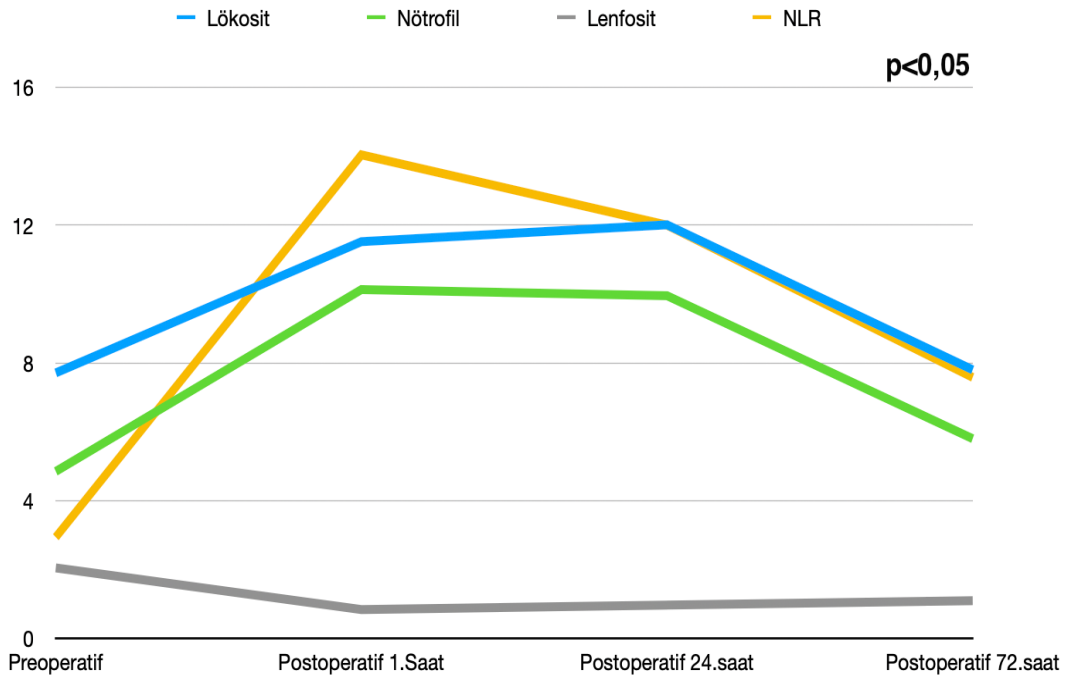
Şekil 4.8. Preoperatif ortalama adropin düzeylerinin cinsiyetler arasındaki düzeyleri.

Preoperatif ortalama adropin düzeylerinin komorbiditelerle ilişkileri incelendiğinde: Hiperlipidemisi (HL) ve Hipertansiyonu olanların ortalama adropin düzeyleri daha düşükken, diyabeti olanların adropin düzeyleri daha yüksek saptandı (Şekil 4.9.).



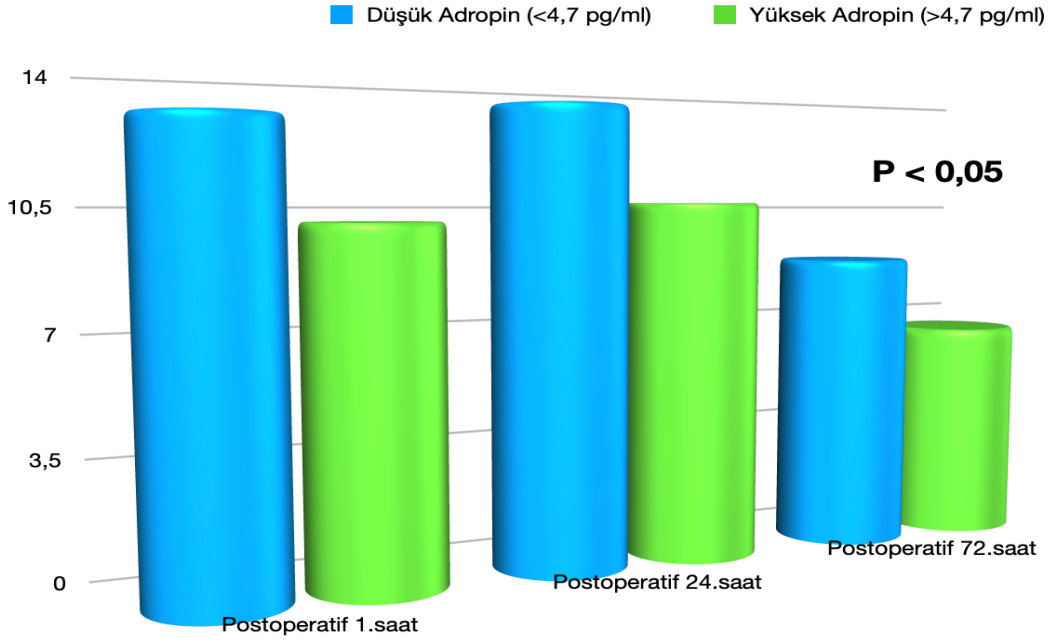
Şekil 4.9. Preoperatif adropin düzeylerinin komorbiditelerle ilişkisi.

Lökosit, nötrofil, lenfosit ve NLR düzeylerinin preoperatif ve postoperatif seyri şekil 4.10.'de grafiksel olarak verilmiştir. Buna göre *Lökosit* ve *Nötrofil* düzeylerinin preoperatif ve postoperatif 72. Saatteki düzeyleri, postoperatif 1 ve 24.saatlerdeki düzeylerinden anlamlı düşük saptanmışken, lenfosit düzeylerinin preoperatif değerleri postoperatif tüm zamanlardan anlamlı daha yüksekti ($p<0,05$).

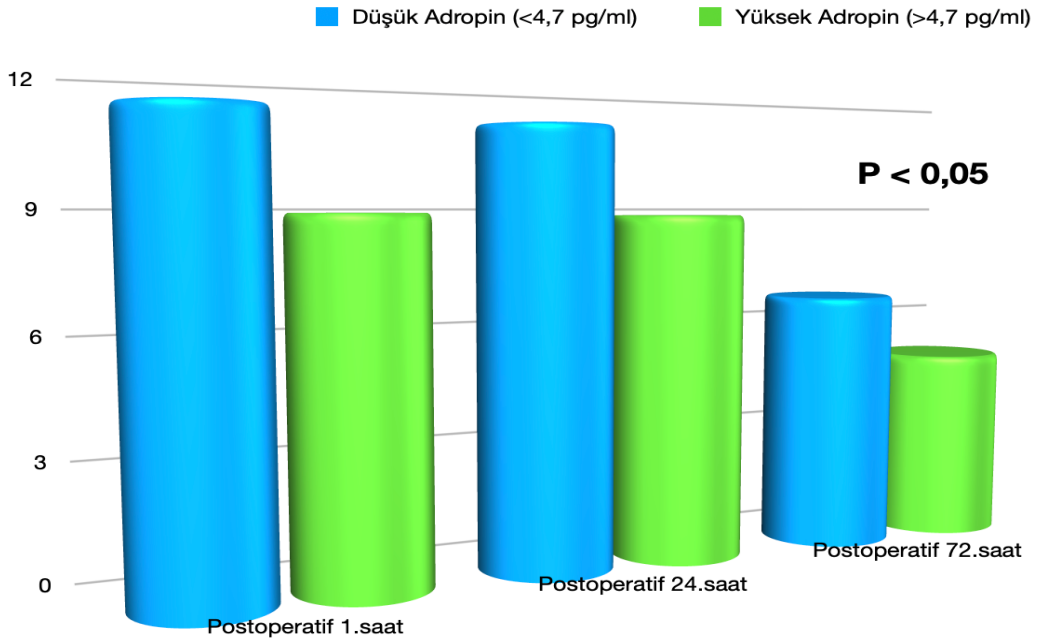


Şekil 4.10. Lökosit, Nötrofil Lenfosit ve NLR düzeylerinin grafiksel seyri.

Median değerlerine göre düşük adropin düzeyi olanların postoperatif lökosit ve nötril düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek olduğu görüldü (Şekil 4.11. ve 4.12.).

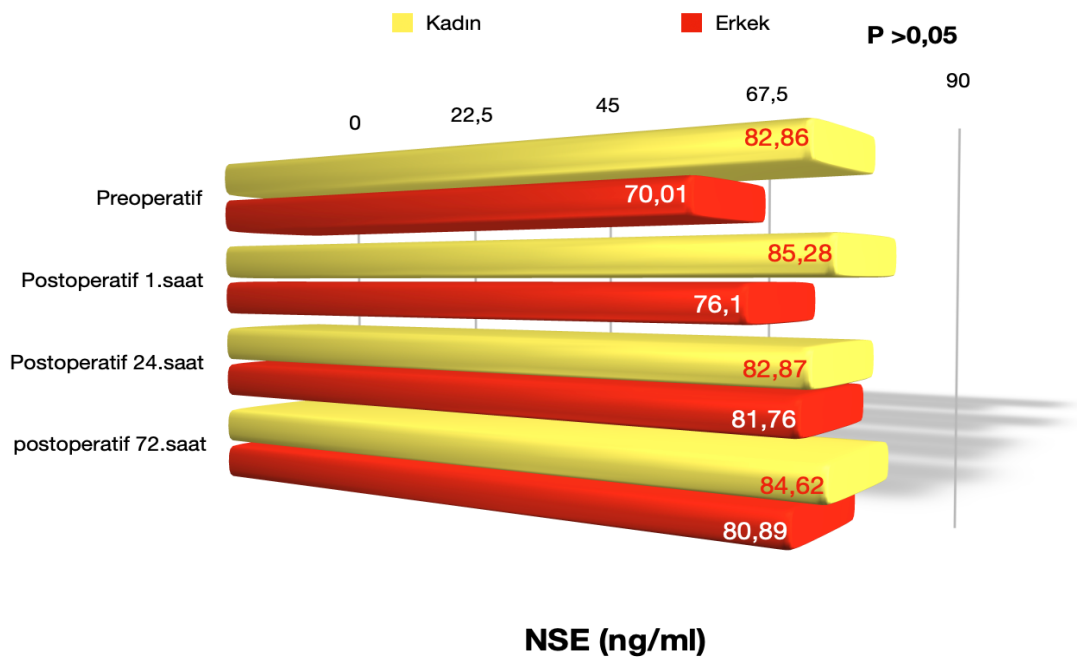


Şekil 4.11. Median değere göre adropin gruplarının postoperatif lökosit düzeyleri ile ilişkisi.

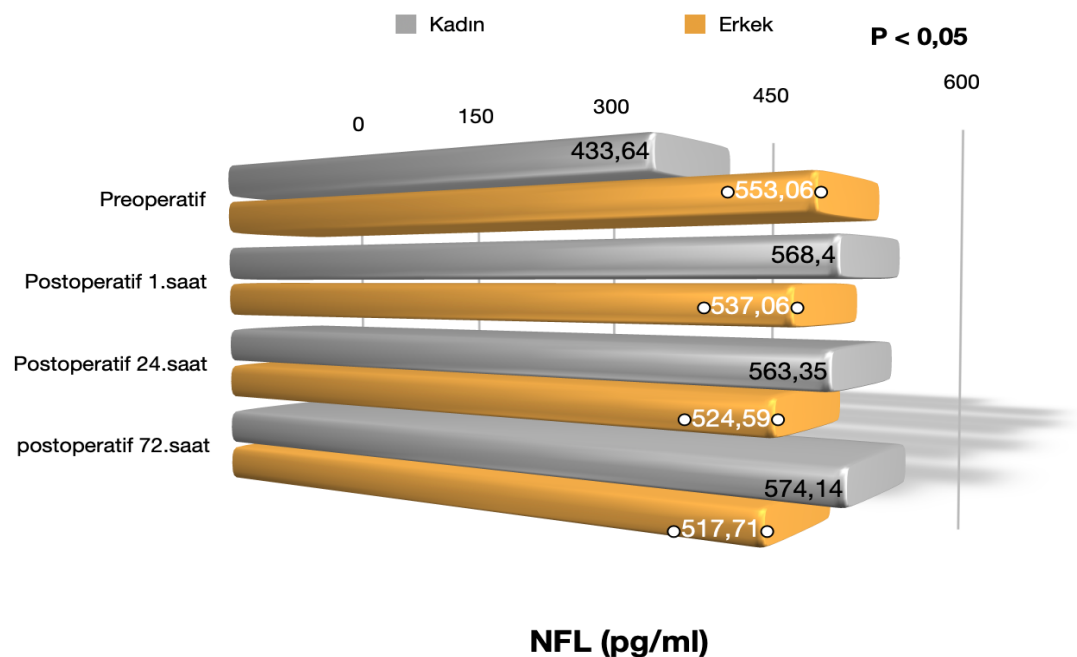


Şekil 4.12. Median değere göre adropin gruplarının postoperatif nötrofil düzeyleri ile ilişkisi.

Preoperatif ve postoperatif NSE ve NFL düzeylerinin cinsiyetler arasındaki farkları şekil 4.13. ve 4.14.'de grafiksel olarak verilmiştir: NSE düzeylerinin tüm zaman noktalarında kadınlarda daha yüksek olduğu ancak istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüşken, NFL'nin preoperatif dönemde erkeklerde anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü ($p < 0,05$).



Şekil 4.13. NSE düzey seyriinin cinsiyetler arasındaki farkı.



Şekil 4.14. NFL düzey seyriinin cinsiyetler arasındaki farkı.

Total CPB ve aort süreleri ile postoperatif NSE ve NFL düzeyleri karşılaştırıldığında anlamlı ilişkilerin olmadığı görüldü (Tablo 4.4.).

		Postoperatif 1.saat	Postoperatif 24.saat	Postoperatif 72.saat	P
CPB süresi (dakika)	NSE	-0,007 0,963	-0,118 0,457	-0,012 0,938	>0,05
	NFL	0,252 0,108	0,218 0,165	0,146 0,355	
Aort klemp süresi (dakika)	NSE	0,068 0,671	-0,131 0,407	-0,032 0,84	>0,05
	NFL	0,124 0,435	0,178 0,258	0,135 0,394	

Tablo 4.4. Total CPB ve Aort süreleri ile NSE ve NFL düzeylerinin karşılaştırılması (Spearman's Rho ($p>0,05$)).

NSE ve NFL ile BMI arasındaki ilişkiler incelendiğinde, preoperatif ve postoperatif tüm zaman noktalarında BMI ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki görülmedi ($p>0,05$) (Tablo 4.5.).

	Ameliyat öncesi	Ameliyat sonrası 1.saat	Ameliyat sonrası 24.saat	Ameliyat sonrası 72.saat	P
NSE	-0,050 0,752	0,01 0,950	0,110 0,486	0,104 0,513	>0,05
NFL	0,283 0,069	0,063 0,691	0,056 0,726	0,064 0,687	

Tablo 4.5. BMI ile NSE ve NFL düzeyleri arasındaki ilişki.

Olguların yaşı ile NSE ve NFL' nin preoperatif ve postoperatif düzeyleri karşılaştırıldığında tüm zaman noktalarındaki NSE ve NFL düzeylerinin yaşla istatistiksel olarak anlamlı ilişkisinin olmadığı görüldü (Tablo 4.6.).

	Ameliyat Öncesi	Ameliyat Sonrası 1.saat	Ameliyat Sonrası 24.saat	Ameliyat Sonrası 72.saat	P
NSE	-0,015 0,924	0,005 0,974	-0,098 0,536	-0,229 0,144	>0,05
NFL	-0,121 0,446	-0,076 0,635	0,058 0,714	0,005 0,975	>0,05

Tablo 4.6. Yaş ile NSE ve NFL düzeylerinin istatistiksel ilişkisi ($p>0,05$).

5. TARTIŞMA

Bütün dünyada meydana gelen doğal ölümlerin en sık nedeni bulaşıcı olmayan hastalıklar grubundan kardiyovasküler hastalıklardır. Kardiyovasküler hastalıklar içerisinde ise en sık rastlanana iskemik kardiyovasküler hastalıklardır ki, bunun da en sık görülen formu aterosklerotik koroner arter hastalığı ve serebrovasküler hastalıklardır (1, 2).

Günümüzde invaziv girişimlerin etkinliğine rağmen halen bazı kardiyovasküler hastalıklar için açık kalp cerrahisi tek tedavi seçeneği olmaya devam ediyor. Bu zaman kan dolaşımının ameliyat boyunca da sürdürülmesi ve organ korunması için KPB cihazına ihtiyaç duyulmaktadır. Kardiyopulmoner bypass kullanımı sırasında serbest oksijen radikalleri, inflamasyonun artması, böbrek, kalp, beyin ve s. gibi organların fonksiyon bozukluğu gibi istenmeyen durumlar ortaya çıkabilmektedir (62).

Kardiyopulmoner bypass ile açık kalp cerrahisi sonrası serebral hasar görülmesi günümüzde de majör komplikasyon olmaya devam ediyor. Bu durumun mortaliteyi, morbiditeyi, hastanede ve yoğun bakımda kalış sürelerini önemli ölçüde artırdığına dair fikir birliği mevcuttur (63).

Kardiyopulmoner bypass sonrası serebral hasar görülmesi aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklarda daha çok olmakla birlikte, diyabet, hipertansiyon, böbrek yetmezliği, ileri yaş, geçirilmiş miyokard infarktüsü, geçirilmiş serebrovasküler hastalığa bağlı sekelin olması, karotid arterin aterosklerotik hastalığı, sol ventrikül disfonksiyonu, uzun KPB ve aort klemp süreleri gibi durumların ameliyat sonrası serebral hasarın gelişmesinin bağımsız prediktörleri olduğu bilinmektedir (23).

Çalışmamızın esas amacı, kardiyovasküler hastalıklar ve enerji homeostazından sorumlu olduğu çalışmalarla kanıtlanmış olan Adropin'in, sinir hasarını gösteren NSE ve NFL düzeyleri ile ilişkilerine bakarak, ameliyat ile tedavi edilecek olan kardiyovasküler hastalık tanısı olanlarda, ameliyat öncesi serebral damar tutulumunun prediktif biyomarkeri olup olmayacağına belirlenmesidir. Literatürde Adropinin, lipit metabolizması (8), endotel fonksiyonu üzerine etkilerinden dolayı anti aterosklerotik etkisi (9), koroner arter hastalığına bağlı

enzim pozitif akut koroner sendromun belirteci (64), kalp yetmezliğinin şiddeti hakkında prediktif belirteç (65) olmasına dair bilgiler olsa da serebral damarların aterosklerotik tutulumunu tahmin etmeye yönelik çalışma bulunmamaktadır. Bundan dolayı açık kalp cerrahisi yapılacak olan hastalardan ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası 1.saat'de Adropin düzeyleri için kan örnekleri alındı. Aynı zamanda ameliyat sonrası sinir hasarını belirlemek amacıyla, postoperatif 1., 24. ve 72. saatlerde NSE ve NFL düzeyleri için de kan örnekleri alındı. Hastaların nörolojik durum değerlendirmeleri için hem peroperatif NIRS monitörizasyonu, hem de postoperatif Glaskow Koma Skoru (GKS) kullanılarak klinik puanlama yapıldı. Preoperatif yapılan fizik muayene ve görüntüleme sonucunda hiçbir hastada anlamlı karotis stenozu ve baş boyunu ilgilendiren diğer vasküler patoloji lehine klinik sonuca rastlanmadı. Hastalar taburcu olana kadar takip edildi. Tüm hastaların ortalama GKS skoru $14,79 \pm 0,61$ olarak belirlendi. Hiçbir hastamızda postoperatif inme ve ölüm görülmedi. Ortanca Adropin değerlerine göre ($<4,7$ pg/ml) hastalar düşük ve yüksek adropin grupları şeklinde incelendiğinde: düşük adropin düzeyi olanların postoperatif NSE değerlerinin diğer gruba göre daha yüksek olduğu ancak istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü. KPB cihazının hem inflamasyona bağlı hem de mikro-embolilere bağlı sinir hasarına neden olduğu bilinmektedir (6). Özellikle düşük adropin düzeyi olanların postoperatif dönemdeki NSE düzeylerinin daha yüksek olması ve peroperatif NIRS değerlerinde ameliyat süresi boyunca embolik olayla uyumlu olabilecek ciddi düşüşün olmaması aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklarda, adropinin serebral vasküler tutulumun da prediktif biyomarkerı olabileceğini destekliyor olabilir. Daha detaylı sonuçların elde edilebilmesi için, nörolojik hasar insidansını (%1,5-2) yakalamak adına uzun süreli, geniş popülasyonlu, kontrolü çalışmaların yapılması literatüre katkı sağlayabilir.

Ameliyat sonrası ekstübe edildikten sonra bir hastada konfüzyon, bir hastada hemodinamik instabilite nedeniyle uzamış entübasyona bağlı (15 saat) letarji gelişti.

Olgular, toplam CPB süresi ve toplam aort klemp süresi ile NSE ve NFL düzeyleri arasındaki ilişki açısından değerlendirildiğinde de anlamlı istatistiksel ilişkilerin olmadığı görüldü. Adropin'in enerji homeostazından ve lipit metabolizmasından sorumlu protein olarak Kumar G.K. ve arkadaşları tarafından yakın tarihte (2008) bulunması ve prediktif değerinin belirlenmesine yönelik sınırlı sayıda çalışmanın olması nedeniyle çalışmamızın alt gruplarından çıkan sonuçların ileride yapılacak araştırmalara katkı sağlayacağını düşünüyoruz.

Çalışmamızda adropin düzeylerinin cinsiyetle olan ilişkisine de bakılmıştır; ortalama Adropin düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı olmasa da kadınlarda daha yüksek olduğu görüldü. Ayrancı M.K. ve arkadaşlarının pulmoner emboli (PE) ile Adropin arasındaki ilişkiyi karşılaştırmak için yaptıkları çalışmada hastalar PE 'si olan (n=49) hasta grubu ve PE olmayan (n=49) kontrol grubu olarak iki grupta incelendiğinde; Adropin seviyelerinin her iki grupta da cinsiyete göre farklılık göstermediği görülmüştür (66). Andrew A. ve arkadaşlarının, obezite cerrahisi yapılacak bireylerle sağlıklı grup arasında karşılaştırma yaptığı bir çalışmada ise Adropinin erkeklerde kadınlara göre daha yüksek konsantrasyonlarda olduğu ve seviyelerinin yaşla birlikte azaldığı belirtilmiştir (44). Adropin düzeylerinin yaşla ilişkisini değerlendiren başka bir deney çalışmasında; adropin sentezinden sorumlu *Enho* genindeki m-RNA azalmasına bağlı, ileri yaşlarda adropin düzeylerinin azalması ile sonuçlanan yaş-ilişkili serebrovasküler hastalık insidansında artışın olduğu gösterilmiştir (43). Çalışmamızda BMI 'nin cinsiyetler arasında farklı olmamasına rağmen, adropin düzeylerinin kadınlarda daha yüksek saptanmasının nedeni, kadınların yağ oranının erkeklere göre daha fazla olması olabilir. Adropin düzeylerinin cinsiyet ve yaşla ilişkisini çalışan daha geniş popülasyonlu çalışmalarla bu durumun açıklığa kavuşturulması faydalı olacaktır.

Adropinin, enerji homeostazından ve lipit metabolizmasından sorumlu protein olduğu bilinmektedir (7). Çalışmamızda adropin ortanca değerine göre gruplara bölüldüğünde, hiperlipidemisi olanların adropin seviyelerinin düşük olduğu ancak anlamlı ilişkinin olmadığı görüldü. Aydın S. ve arkadaşlarının enzim pozitif akut koroner sendrom (EPACS)'lu hastalarda miyokard infarktüsü zamanı adropin düzeylerindeki değişikliği göstermek için yaptığı bir çalışmada, serum

adropin düzeylerinin troponin I, CK-MB ile uyumlu olarak EPAC'sonrası yüksek bulunduğunu, ancak bu düzeylerin hastaneye kabul sırasında alınan lipit profili ve glukoz seviyeleri ile ilişkisinin olmadığını göstermişler (64). Yu H. ve arkadaşları, akut miyokard infarküsü (AMI) geçiren hastalarda AMI ile adropin arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amacıyla yaptıkları çalışmada hastalar, AMI geçiren (n=108), stabil anjina pektoris (SAP) olan (n=114) ve kontrol grubu (n=75) olarak üç grupta incelenmiştir. Hastaneye kabul sırasında hastalardan alınan lipit profili AMI grubunda diğer gruplara göre anlamlı yüksek bulunsa da, serum adropin düzeyleri ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkisine rastlanmadığı belirtilmiştir (47). Adropin düzeylerinin hiperlipidemisi olanlarda daha düşük olması, adropinin adipoz doku diferensiasyonu üzerindeki etkilerini destekleyebilir (39).

Olgularımızdan 14 tanesi diyabet, 22 tanesi hipertansiyon hastasıyken, 12 tanesinin hem diyabet hem de tansiyon tanıları mevcuttu. Komorbiditeler ile adropin düzeyleri karşılaştırıldığında; diyabeti olanların adropin düzeyleri, diyabeti olmayanların adropin düzeylerinden daha yüksek olsa da bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Dabrowski F.A. ve arkadaşlarının 58 olgunun olduğu gestasyonel diyabet ve adropin arasındaki ilişkiyi karşılaştırdıkları bir vaka-kontrol çalışmasında, serum adropin düzeylerinin kontrol grubuna göre gestasyonel diyabeti olanlarda anlamlı yüksek bulunduğunu göstermişler. Onlar aynı zamanda yüksek adropin düzeylerinin glikolize hemoglobinin ile de (HbA1C) korele yüksek bulunduğunu belirtmişler (67). Bizim çalışmamızda diyabeti olanlarda ortalama adropin seviyelerinin daha yüksek saptanması Dabrowski ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmayı desteklese de istatistiksel olarak anlamlı sonuçların alınmaması çalışma popülasyonunun az olmasından kaynaklı olabilir. Adropinin bu ilişkisi insülin rezistansı üzerindeki kompensatuvar anti enflamatuvar etkisinin olduğunu desteklemektedir (37). Li S. ve arkadaşlarının tip 2 diyabeti olan 165 hastalık hasta grubu ve 68 kişiden oluşan kontrol grubu ile adropin ve diyabetik retinopati arasındaki ilişkiyi değerlendirdiği bir çalışmada; Hastalar, diyabetik retinopatiye göre; 52 kişilik retinopatisi olmayan, 69 kişilik non-proliferatif retinopatisi olan ve 44 kişilik diyabetik proliferatif retinopatileri olan üç grupta incelenmiştir. 68 kişilik

kontrol grubu retina dekolmanı nedeniyle vitrektomi uygulanan diyabeti olmayan hastalar olmuştur. Adropin düzeyleri ile karşılaştırıldığında kontrol grubundaki hastaların serum adropin düzeyleri diyabeti olanlara göre anlamlı yüksek saptanmıştır. Aynı zamanda diyabetik proliferatif retinopatisi olanların adropin düzeyleri, diyabetik non-proliferatif retinopatisi olan ve kontrol grubundaki hastalara göre anlamlı düşük saptanmıştır (68). Çalışmamızda olgularımızın hepsinin KAH olması ve adropinin aterosklerozda seviyelerinin düşük olduğu bilgisine dayanarak, hem aterosklerotik koroner arter hastalığı olan hem de diyabeti olanlarda düzeylerinin yüksek saptanmasının adropinin diyabetteki kompensatuvar artışı ile ilişkili olabileceğini düşünüyoruz.

Hastalar Hipertansiyon açısından değerlendirildiğinde; hipertansiyonu olanların ortalama adropin düzeyleri, hipertansiyonu olmayan hastaların ortalama adropin düzeylerinden düşük olsa da istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar alınamamıştır. Gülen B. ve arkadaşlarının 119 hipertansiyon hastasının (acil servise kabulden 15 dakikalık dinlenme sonrası ölçülen kan basıncı 180/110 üzerinde olan hastalar) katılımı ile yaptıkları, adropin seviyeleri ile hipertansiyona sekonder organ hasarı (inme, kalp yetmezliği, evre 3-4 retinopati ve s.) arasındaki ilişkiyi araştırdıkları çalışmada, hastalardan kabul sırasında hem organ hasarını değerlendirmek için hem de adropin düzeylerinin ölçümü için serum örnekleri alınmıştır. Kontrol grubunu hastaların sağlıklı yakınlarından oluşan 60 katılımcı oluşturmuştur. Değerlendirme sonrası olguların %42 (n=50)' de hipertansiyona sekonder organ hasarının olduğu tespit edilmiştir. Ölçüm sonrası adropin düzeyleri organ hasarı olan hastalar ile organ hasarı gelişmeyen hipertansif hastalar arasında anlamlı farklılık göstermese de, hipertansiyonu olan grubun adropin düzeylerinin normotansif hastalara kıyasla anlamlı düşük saptandığı belirlenmiştir (69). Gu X. ve arkadaşlarının dünya sağlık örgütü (DSÖ) kriterlerine göre esansiyel hipertansiyon tanısı alan (sistolik kan basıncı (SKB) ≥ 140 mmHg, diyastolik kan basıncı (DKB) ≥ 90 mmHg) 123 hipertansiyon hastası ve 58 normotensif katılımcı ile yaptıkları çalışmada adropin ve ET1 (Endotelin 1) ile hipertansiyon arasındaki ilişkiler karşılaştırılmış ve adropin düzeylerinin hipertansiyonu olanlarda normotensiflere göre anlamlı düşük, ET1'in ise hipertansiyon grubunda kontrol

grubuna göre anlamlı yüksek olduğu saptanmıştır (70). Her iki çalışmada adropin düzeylerinin tansiyon hastalarında düşük bulunması bizim çalışmamızı desteklemektedir. Bu sonuçlar adropinin hipertansiyon zamanı vasküler rezistansı azaltmak için NO sentaz 'ı uyarması hipotezini desteklemektedir (9)

KPB cihazının inflamasyona neden olarak postoperatif lökosit, nötrofil gibi proinflamatuvar sitokinlerle tetiklenen kan hücrelerinin düzeylerini artırdığı bilinmektedir (15). Buna rağmen çalışmamızın alt sonuçlarından olan, düşük adropin düzeyi olanların tüm zaman noktalarındaki lökosit ve nötrofil düzeylerinin daha yüksek olması adropinin PPAR- γ üzerinden proinflamatuvar etkisini de destekleyebilir (38).

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

KPB' ile açık kalp cerrahisi sonrası beyin hasarı riski hala yaygın ve ciddi komplikasyon olmaya devam etmektedir. Amerikan kardiyoloji koleji ve Amerikan kalp derneğinin de belirlediği gibi, KABG cerrahisi sonrası aterosklerotik kardiyovasküler hastalığa bağlı gelişen nörolojik komplikasyonlar; genellikle intraoperatif hipoperfüzyon, hipoksi ve embolinin neden olduğu majör fokal nörolojik defisite bağlı gelişen stupor ve koma gibi klinik sonuçlardan, fokal nörolojik defisitinin olmadığı konfüzyon, hafıza ve entelektüel işlevde bozulmaya kadar çeşitli yelpazede görülebilmektedir. Çalışmamızda enerji homestazi, lipit metabolizması ve endotel koruyucu etkisi olduğu bilinen Adropinin, aterosklerotik kardiyovasküler hastalık zamanı serebral damar tutulumunun prediktif belirteci olup olmadığı araştırılmıştır.

- Bu prospektif gözlemsel çalışmaya 28 erkek (%66,7) ve 14 kadın (%33,3) olmak üzere toplam 42 hasta dahil edilmiştir.
- Preoperatif ve postoperatif adropin düzeyleri arasında anlamlı farklılık olmadığı görüldü.
- Preoperatif adropin düzeylerinin kadınlarda daha yüksek olduğu görüldü.
- Peroperatif NIRS parametrelerinde intraoperatif emboli lehine olabilecek akut düşüş saptanmadı.
- Adropin 'in median değerine göre hastalar düşük (<4,7 pg/ml) ve yüksek adropin düzeyi olanlar olarak alt gruplarda incelendiğinde; düşük adropin düzeyi olanların postoperatif NSE düzeyleri daha yüksek saptansa da istatistiksel anlamlı değildi ($p>0,05$).
- Peroperatif CPB sonrası bakılan NIRS ortalama değerlerinin preoperatif düşük adropin düzeyleri olanlarda daha düşük olduğu görüldü ($p>0,05$).
- NSE düzeyleri en düşük preoperatif dönemde görüldü ($p<0,05$) ve postoperatif 72.saate kadar yükselme eğiliminde olduğu görüldü.
- NFL düzeylerinin seyirleri arasında anlamlı ilişkilerin olmadığı görüldü ($p>0,05$).

- Komorbiditelerle ilişkiler incelendiğinde hiperlipidemi ve hipertansiyonu olanların adropin düzeyleri düşükken, diyabeti olanların adropin düzeyleri diyabeti olmayanlara göre yüksek saptandı ($p>0,05$).
- NFL düzeylerinin cinsiyetler arasındaki farklılıkları değerlendirildiğinde ameliyat öncesi NFL değerlerinin erkeklerde istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunduğu gözlemlendi ($p=0,012$).
- NSE düzeylerinin cinsiyetler arasındaki düzeylerine bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulunmadı ($p>0,05$).
- BMI ile preoperatif ve postoperatif NFL ve NSE düzeyleri arasındaki ilişkiye bakıldığında anlamlı sonuçların olmadığı görüldü ($p>0,05$).
- Düşük Adropin düzeyleri olan hastaların ameliyat sonrası tüm zaman noktalarındaki lökosit ve nötrofil düzeyleri, diğer grubun postoperatif tüm zaman noktalarındaki lökosit ve nötrofil düzeylerinden anlamlı yüksek saptanmıştır ($p<0,05$).
- NSE ve NFL düzeylerinin toplam CPB ve aort süreleri ile ilişkilerinin olmadığı görüldü ($p>0,05$).

Çalışmamızda, aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklarda belirteç olabileceği daha önceki çalışmalarda gösterilmiş Adropin'in serebral vasküler tutulumun da prediktif belirteci olabileceği düşünülmüştür. Bu nedenle sinir hasarını gösteren NSE ve NFL düzeyleri ile ilişkileri karşılaştırılmıştır. Sonuçlarımızın istatistiksel olarak anlamlı çıkmamasının nedeni olarak; olgularımızın hiçbirinde ameliyat sonrası majör serebrovasküler olay gelişmemesi, nörokognitif bozukluk açısından uzun süre takip edilmemesi ve hasta popülasyonumuzun az olması olabilir. Bu durum adropinin serebral vasküler tutulumun prediktif parametresi olamayacağı anlamına gelmiyor. Bu konuda iskemik kardiyovasküler hastalıklarda serebrovasküler tutulumla bağlı CPB' sonrası nörolojik hasar insidansını yakalamak adına uzun süreli, geniş popülasyonlu kontrollü çalışmaların yapılması faydalı olabilir.

Düşük Adropin düzeyleri olan hastaların ameliyat sonrası tüm zaman noktalarındaki lökosit ve nötrofil düzeylerinin, yüksek adropin düzeyi olanların

ameliyat sonrası tüm zaman noktalarındaki lökosit ve nötrofil düzeylerinden anlamlı yüksek olması bu grubun daha fazla doku hasarına maruz kaldığını gösterebilir.

Hiperlipidemisi ve hipertansiyonu olanların adropin seviyelerinin daha düşük olması, adropinin lipit metabolizması ve hipertansiyonda vasküler rezistansın azaltılmasındaki NO sentaz üzerine etkilerini desteklemektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Roth GA, Abate D, Abate KH, Abay SM, Abbafati C, Abbasi N, et al. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet*. 2018;392(10159):1736-88.
2. Timmis A, Townsend N, Gale CP, Torbica A, Lettino M, Petersen SE, et al. European Society of Cardiology: Cardiovascular Disease Statistics 2019. *Eur Heart J*. 2019;41(1):12-85.
3. Hansson GK, Hermansson A. The immune system in atherosclerosis. *Nature immunology*. 2011;12(3):204-12.
4. Gibbon Jr JH, Hill JD. Part I. The development of the first successful heart-lung machine. *The Annals of thoracic surgery*. 1982;34(3):337-41.
5. Paparella D, Yau T, Young E. Cardiopulmonary bypass induced inflammation: pathophysiology and treatment. An update. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2002;21(2):232-44.
6. Reinsfelt B, Ricksten S-E, Zetterberg H, Blennow K, Fredén-Lindqvist J, Westerlind A. Cerebrospinal fluid markers of brain injury, inflammation, and blood-brain barrier dysfunction in cardiac surgery. *The Annals of thoracic surgery*. 2012;94(2):549-55.
7. Yosae S, Soltani S, Sekhavati E, Jazayeri S. Adropin- A Novel Biomarker of Heart Disease: A Systematic Review Article. *Iran J Public Health*. 2016;45(12):1568-76.
8. Kumar KG, Trevaskis JL, Lam DD, Sutton GM, Koza RA, Chouljenko VN, et al. Identification of adropin as a secreted factor linking dietary macronutrient intake with energy homeostasis and lipid metabolism. *Cell metabolism*. 2008;8(6):468-81.
9. Lovren F, Pan Y, Quan A, Singh KK, Shukla PC, Gupta M, et al. Adropin is a novel regulator of endothelial function. *Circulation*. 2010;122(11_suppl_1):S185-S92.
10. Sato K, Yamashita T, Shirai R, Shibata K, Okano T, Yamaguchi M, et al. Adropin contributes to anti-atherosclerosis by suppressing monocyte-endothelial cell adhesion and smooth muscle cell proliferation. *International journal of molecular sciences*. 2018;19(5):1293.
11. Wu L, Fang J, Chen L, Zhao Z, Luo Y, Lin C, et al. Low serum adropin is associated with coronary atherosclerosis in type 2 diabetic and non-diabetic patients. *Clinical chemistry and laboratory medicine*. 2014;52(5):751-8.

12. Demircelik B, Cakmak M, Nazli Y, Gurel OM, Akkaya N, Cetin M, et al. Adropin: a new marker for predicting late saphenous vein graft disease after coronary artery bypass grafting. *Clinical and Investigative Medicine*. 2014:E338-E44.
13. Sarkar M, Prabhu V. Basics of cardiopulmonary bypass. *Indian J Anaesth*. 2017;61(9):760-7.
14. Nolan SP, Zacour R, Dammann JF. Reflections on the Evolution of Cardiopulmonary Bypass. *The Annals of Thoracic Surgery*. 1997;64(5):1540-3.
15. Murphy G, Angelini G. Side effects of cardiopulmonary bypass: what is the reality? *Journal of cardiac surgery*. 2004;19(6):481-8.
16. Edmunds Jr LH. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *The Annals of thoracic surgery*. 1998;66(5):S12-S6.
17. van Dijk D, Nierich AP, Jansen EW, Nathoe HM, Suyker WJ, Diephuis JC, et al. Early outcome after off-pump versus on-pump coronary bypass surgery: results from a randomized study. *Circulation*. 2001;104(15):1761-6.
18. Angelini GD, Taylor FC, Reeves BC, Ascione R. Early and midterm outcome after off-pump and on-pump surgery in Beating Heart Against Cardioplegic Arrest Studies (BHACAS 1 and 2): a pooled analysis of two randomised controlled trials. *The Lancet*. 2002;359(9313):1194-9.
19. Puskas JD, Williams W, Duke P, Staples J, Glas K, Marshall J, et al. Off-pump coronary artery bypass grafting provides complete revascularization with reduced myocardial injury, transfusion requirements, and length of stay: a prospective randomized comparison of two hundred unselected patients undergoing off-pump versus conventional coronary artery bypass grafting. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2003;125(4):797-808.
20. Madhavan S, Chan S-P, Tan W-C, Eng J, Li B, Luo H-D, et al. Cardiopulmonary bypass time: every minute counts. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2018;59(2):274-81.
21. Ono M, Joshi B, Brady K, Easley RB, Zheng Y, Brown C, et al. Risks for impaired cerebral autoregulation during cardiopulmonary bypass and postoperative stroke. *BJA: British Journal of Anaesthesia*. 2012;109(3):391-8.
22. Brown WR, Moody DM, Challa VR, Stump DA, Hammon JW. Longer duration of cardiopulmonary bypass is associated with greater numbers of cerebral microemboli. *Stroke*. 2000;31(3):707-13.

23. Stamou SC, Hill PC, Dangas G, Pfister AJ, Boyce SW, Dullum MK, et al. Stroke after coronary artery bypass: incidence, predictors, and clinical outcome. *Stroke*. 2001;32(7):1508-13.
24. Gao L, Taha R, Gauvin D, Othmen LB, Wang Y, Blaise G. Postoperative cognitive dysfunction after cardiac surgery. *Chest*. 2005;128(5):3664-70.
25. Murkin JM, Newman SP, Stump DA, Blumenthal JA. Statement of consensus on assessment of neurobehavioral outcomes after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*. 1995;59(5):1289-95.
26. Ramlawi B, Rudolph JL, Mieno S, Khabbaz K, Sodha NR, Boodhwani M, et al. Serologic markers of brain injury and cognitive function after cardiopulmonary bypass. *Annals of surgery*. 2006;244(4):593.
27. Soenarto RF, Mansjoer A, Amir N, Aprianti M, Perdana A. Cardiopulmonary Bypass Alone Does Not Cause Postoperative Cognitive Dysfunction Following Open Heart Surgery. *Anesth Pain Med*. 2018;8(6):e83610-e.
28. Sukhija R, Aronow WS, Yalamanchili K, Sinha N, Babu S. Prevalence of coronary artery disease, lower extremity peripheral arterial disease, and cerebrovascular disease in 110 men with an abdominal aortic aneurysm. *The American Journal of Cardiology*. 2004;94(10):1358-9.
29. Aydin S. Three new players in energy regulation: preptin, adropin and irisin. *Peptides*. 2014;56:94-110.
30. Li L, Xie W, Zheng XL, Yin WD, Tang CK. A novel peptide adropin in cardiovascular diseases. *Clin Chim Acta*. 2016;453:107-13.
31. Aydin S. Presence of adropin, nesfatin-1, apelin-12, ghrelins and salusins peptides in the milk, cheese whey and plasma of dairy cows. *Peptides*. 2013;43:83-7.
32. Aydin S, Kuloglu T, Aydin S. Copeptin, adropin and irisin concentrations in breast milk and plasma of healthy women and those with gestational diabetes mellitus. *Peptides*. 2013;47:66-70.
33. Aydin S, Kuloglu T, Aydin S, Eren MN, Yilmaz M, Kalayci M, et al. Expression of adropin in rat brain, cerebellum, kidneys, heart, liver, and pancreas in streptozotocin-induced diabetes. *Molecular and cellular biochemistry*. 2013;380(1):73-81.
34. Aydin S, Kuloglu T, Aydin S, Kalayci M, Yilmaz M, Çakmak T, et al. Elevated adropin: a candidate diagnostic marker for myocardial infarction in conjunction with troponin-I. *Peptides*. 2014;58:91-7.

35. Stein LM, Yosten GL, Samson WK. Adropin acts in brain to inhibit water drinking: potential interaction with the orphan G protein-coupled receptor, GPR19. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2016;310(6):R476-R80.
36. Zhang S, Chen Q, Lin X, Chen M, Liu Q. A review of adropin as the medium of dialogue between energy regulation and immune regulation. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2020;2020.
37. Krahmer N, Farese Jr RV, Walther TC. Balancing the fat: lipid droplets and human disease. *EMBO molecular medicine*. 2013;5(7):973-83.
38. Cipolletta D, Feuerer M, Li A, Kamei N, Lee J, Shoelson SE, et al. PPAR- γ is a major driver of the accumulation and phenotype of adipose tissue T reg cells. *Nature*. 2012;486(7404):549-53.
39. Jasaszwili M, Wojciechowicz T, Billert M, Strowski MZ, Nowak KW, Skrzypski M. Effects of adropin on proliferation and differentiation of 3T3-L1 cells and rat primary preadipocytes. *Molecular and cellular endocrinology*. 2019;496:110532.
40. Marczuk N, Cecerska-Heryć E, Jesionowska A, Dolegowska B. Adropin ? physiological and pathophysiological role. *Post?py Higieny i Medycyny Do?wiadczalnej*. 2016;70:981-8.
41. Ganesh-Kumar K, Zhang J, Gao S, Rossi J, McGuinness OP, Halem HH, et al. Adropin deficiency is associated with increased adiposity and insulin resistance. *Obesity*. 2012;20(7):1394-402.
42. Wong C-M, Wang Y, Lee JTH, Huang Z, Wu D, Xu A, et al. Adropin is a brain membrane-bound protein regulating physical activity via the NB-3/Notch signaling pathway in mice. *Journal of Biological Chemistry*. 2014;289(37):25976-86.
43. Yang C, DeMars KM, Candelario-Jalil E. Age-Dependent Decrease in Adropin is Associated with Reduced Levels of Endothelial Nitric Oxide Synthase and Increased Oxidative Stress in the Rat Brain. *Aging Dis*. 2018;9(2):322-30.
44. Butler AA, Tam CS, Stanhope KL, Wolfe BM, Ali MR, O'Keeffe M, et al. Low circulating adropin concentrations with obesity and aging correlate with risk factors for metabolic disease and increase after gastric bypass surgery in humans. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2012;97(10):3783-91.
45. Sayın O, Tokgöz Y, Arslan N. Investigation of adropin and leptin levels in pediatric obesity-related nonalcoholic fatty liver disease. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2014;27(5-6):479-84.

46. Celik E, Yilmaz E, Celik O, Ulas M, Turkcuoglu I, Karaer A, et al. Maternal and fetal adropin levels in gestational diabetes mellitus. *Journal of perinatal medicine*. 2013;41(4):375-80.
47. Yu H-y, Zhao P, Wu M-c, Liu J, Yin W. Serum adropin levels are decreased in patients with acute myocardial infarction. *Regulatory peptides*. 2014;190:46-9.
48. Celik A, Balin M, Kobat MA, Erdem K, Baydas A, Bulut M, et al. Deficiency of a new protein associated with cardiac syndrome X; called adropin. *Cardiovascular therapeutics*. 2013;31(3):174-8.
49. Gozal D, Kheirandish-Gozal L, Bhattacharjee R, Molero-Ramirez H, Tan H-L, Bandla HP. Circulating adropin concentrations in pediatric obstructive sleep apnea: potential relevance to endothelial function. *The Journal of pediatrics*. 2013;163(4):1122-6.
50. Verma S, Buchanan MR, Anderson TJ. Endothelial function testing as a biomarker of vascular disease. *Circulation*. 2003;108(17):2054-9.
51. Lovren F, Pan Y, Quan A, Singh KK, Shukla PC, Gupta M, et al. Adropin Is a Novel Regulator of Endothelial Function. *Circulation*. 2010;122(11):S185-S92.
52. Cooper E. Neuron-specific enolase. *The International journal of biological markers*. 1994;9(4):205-10.
53. Schaarschmidt H, Prange HW, Reiber H. Neuron-specific enolase concentrations in blood as a prognostic parameter in cerebrovascular diseases. *stroke*. 1994;25(3):558-65.
54. Ergün R, Bostanci U, Akdemir G, Beşkonakli E, Kaptanoğlu E, Gürsoy F, et al. Prognostic value of serum neuron-specific enolase levels after head injury. *Neurological research*. 1998;20(5):418-20.
55. Bakay R, Sweeney KM, Wood JH. Pathophysiology of cerebrospinal fluid in head injury: Part 2. Biochemical markers for central nervous system trauma. *Neurosurgery*. 1986;18(3):376-82.
56. Persson L, Hårdemark H-G, Gustafsson J, Rundström G, Mendel-Hartvig I, Esscher T, et al. S-100 protein and neuron-specific enolase in cerebrospinal fluid and serum: markers of cell damage in human central nervous system. *Stroke*. 1987;18(5):911-8.
57. Naeimi ZS, Weinhofer A, Sarahrudi K, Heinz T, Vécsei V. Predictive value of S-100B protein and neuron specific-enolase as markers of traumatic brain damage in clinical use. *Brain Injury*. 2006;20(5):463-8.

58. Georgiadis D, Bergera A, Kowatscheva E, Lautenschläger C, Börner A, Lindner A, et al. Predictive value of S-100 β and neuron-specific enolase serum levels for adverse neurologic outcome after cardiac surgery. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2000;119(1):138-47.
59. Gaetani L, Blennow K, Calabresi P, Di Filippo M, Parnetti L, Zetterberg H. Neurofilament light chain as a biomarker in neurological disorders. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2019;90(8):870-81.
60. Disanto G, Barro C, Benkert P, Naegelin Y, Schädelin S, Giardiello A, et al. Serum neurofilament light: a biomarker of neuronal damage in multiple sclerosis. *Annals of neurology*. 2017;81(6):857-70.
61. Gunnarsson M, Malmeström C, Axelsson M, Sundström P, Dahle C, Vrethem M, et al. Axonal damage in relapsing multiple sclerosis is markedly reduced by natalizumab. *Annals of neurology*. 2011;69(1):83-9.
62. Esper SA, Subramaniam K, Tanaka KA, editors. Pathophysiology of cardiopulmonary bypass: current strategies for the prevention and treatment of anemia, coagulopathy, and organ dysfunction. *Seminars in cardiothoracic and vascular anesthesia*; 2014: SAGE Publications Sage CA: Los Angeles, CA.
63. Selnes OA, Goldsborough MA, Borowicz LM, McKhann GM. Neurobehavioural sequelae of cardiopulmonary bypass. *The Lancet*. 1999;353(9164):1601-6.
64. Aydin S, Yardim M, Nesimi M, Yilmaz M, Kalayci M, Kobalt MA, et al. Adropin as a potential marker of enzyme-positive acute coronary syndrome. *Cardiovascular journal of Africa*. 2017;28(1):40-7.
65. Lian W, Gu X, Qin Y, Zheng X. Elevated plasma levels of adropin in heart failure patients. *Internal Med*. 2011;50(15):1523-7.
66. Ayrancı MK, Gül M, Sönmez LÖ, Aydemir FHY, Medni MR. Diagnostic Value of Adropin Levels in Acute Pulmonary Embolism Patients. *Eurasian Journal of Emergency Medicine*. 2020;19(3):159.
67. Dąbrowski F, Jarmużek P, Gondek A, Cudnoch-Jędrzejewska A, Bomba-Opoń D, Wielgoś M. First and third trimester serum concentrations of adropin and copeptin in gestational diabetes mellitus and normal pregnancy. *Ginekologia Polska*. 2016;87(9):629-34.
68. Li S, Sun J, Hu W, Liu Y, Lin D, Duan H, et al. The association of serum and vitreous adropin concentrations with diabetic retinopathy. *Annals of Clinical Biochemistry*. 2019;56(2):253-8.

69. Gulen B, Eken C, Kucukdagli OT, Serinken M, Kocyigit A, Kılıc E, et al. Adropin levels and target organ damage secondary to high blood pressure in the ED. *The American Journal of Emergency Medicine*. 2016;34(11):2061-4.
70. Gu X, Li H, Zhu X, Gu H, Chen J, Wang L, et al. Inverse correlation between plasma adropin and ET-1 levels in essential hypertension: A cross-sectional study. *Medicine*. 2015;94(40).