



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON
ANABİLİM DALI**

**D VİTAMİNİ YETERSİZLİĞİ VE EKSİKLİĞİNİN
KORONER BYPASS CERRAHİSİ GEÇİREN
HASTALARDA POSTOPERATİF KOGNİTİF
FONKSİYONLARA ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Beste MUTLU

Antalya, 2022



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON
ANABİLİM DALI**

**D VİTAMİNİ YETERSİZLİĞİ VE EKSİKLİĞİNİN
KORONER BYPASS CERRAHİSİ GEÇİREN
HASTALARDA POSTOPERATİF KOGNİTİF
FONKSİYONLARA ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Beste MUTLU

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Zeki ERTUĞ

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya, 2022

Bu araştırma Akdeniz Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir (Proje No: TTU-2022-5873)

TEŞEKKÜR

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nda eğitim aldığım süreçte bilgi ve tecrübelerini aktaran tez danışmanım Prof. Dr. Zeki ERTUĞ'a, tezimin her aşamasında bilimsel desteğinin yanında manevi desteğini esirgemeyen çok değerli hocam Prof. Dr. Tülin Aydoğdu TİTİZ ve Dr. Öğretim Üyesi Emel GÜNDÜZ'e,

Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Ayşe Gülbin ARICI başta olmak üzere ihtisasım süresince sabır ve hoşgörüsüyle bilgi ve becerisini paylaşan tüm anabilim dalı öğretim üyesi hocalarımıza ve uzmanlarımıza,

Eğitimim boyunca beraber çalıştığım araştırma görevlisi arkadaşlarıma, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Yoğun Bakım Ünitesi ve Algoloji Kliniğinde desteklerini esirgemeyen yan dal uzmanlarımıza,

Uzmanlık tezimin hazırlanması sürecinde yardım ve desteğini esirgemeyen Dr. Ercan ALBAYRAK ve Dr. Kübra DOĞAN'a,

Bize her zaman güler yüz ve sabırla yaklaşan anabilim dalı sekreterlerimiz Saime ÖZCAN ve Ayşegül AYCAN'a, desteği ile her zaman yanımda olan Elif ONAT DİKMEN'e,

Tezimin hazırlanması sürecinde hoşgörüsüyle destek ve yardımcı olan kardiyovasküler cerrahi odasında anestezi teknikeri olarak görev yapan Uğurcan KAHRAMAN ve Burak OLUĞ'a, kardiyovasküler cerrahi araştırma görevlisi arkadaşlarıma, perfüzyonist olarak görev yapan arkadaşlarıma,

Birlikte zevkle çalıştığım tüm anestezi teknikerlerine, hemşirelere, ameliyathane ve yoğun bakım çalışanlarına,

Büyük emek ve fedakârlık göstererek bugünlere gelmemi sağlayan, sevgileriyle, sabırlarıyla ve destekleriyle maddi manevi her zaman yanımda olan canımdan çok sevdiğim aileme

En içten saygı, sevgi ve teşekkürlerimle...

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	v
Tablolar Dizini	vii
Şekiller Dizini	viii
Resim ve Grafikler Dizini	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Kardiyopulmoner Bypass ve Tarihçesi	3
2.2. Kardiyopulmoner Bypass Bileşenleri, Özellikleri ve Çalışma Prensibi	3
2.2.1. Kanüller ve Hatlar (Tubing)	4
2.2.2. Oksijenatör ve Venöz Rezervuar	4
2.2.3. Isı Değiştirici ve Pompa	5
2.2.4. Filtreler ve Bubble Tuzakları	5
2.2.5. Konnektörler ve Devre Sistemi	6
2.2.6. Kardiyopleji Setleri ve Sistemi	6
2.2.7. Hemofiltrasyon	7
2.3. Kardiyopulmoner Bypass ve Hipotermi	8
2.4. Kardiyopulmoner Bypass ve Yeniden Isınma	8
2.5. Kardiyopulmoner Bypass ve Sistemik Etkileri	9
2.5.1. Kardiyopulmoner Bypass İlişkili Sistemik İnflamatuar Yanıt	9
2.5.2. Kardiyopulmoner Bypass'ın Organlar Üzerine Etkileri	10
2.6. KABG Cerrahisinde Anestezik Yaklaşım	13
2.6.1. Preoperatif Değerlendirme	13
2.6.2. Koroner Arter Bypass Cerrahisinde Anestezik Yönetim	17
2.6.3. İntraoperatif Dönemde Monitörizasyon	17
2.7. Koroner Arter Bypass Graft Cerrahisinde Postoperatif Kognitif Disfonksiyon	19
2.7.1. Postoperatif Kognitif Disfonksiyon Etiyopatogenezi	20
2.7.2. Postoperatif Kognitif Disfonksiyon Risk Faktörleri	22
2.7.3. Kognitif Fonksiyonların Değerlendirilmesi	22

2.8. Postoperatif Kognitif Bozukluğun Belirlenmesinde Kullanılan	
Biyokimyasal Belirteçler	25
2.8.1. S100 Beta Protein	25
2.8.2. Nöron Spesifik Enolaz (NSE)	27
2.8.3. CXCL10 Ligant / IP10 (Induced Protein 10)	28
2.9. D Vitamini	30
2.9.1. D Vitamini Hakkında Genel Bilgiler	30
2.9.2. D Vitamini ve Kognisyon	32
3. GEREÇ VE YÖNTEM	34
3.1. Dışlama Kriterleri	34
3.2. Anestezi Uygulaması	35
3.3. NIRS Monitörizasyonu	36
3.4. Montreal Bilişsel Değerlendirme (MOCA) Ölçeği	37
3.5. Serebral Biyomarkerlar	40
3.6. Veri Analizi	41
4. BULGULAR	43
5. TARTIŞMA	60
6. SONUÇLAR	73
7. ÖZET	74
8. ABSTRACT	77
9. KAYNAKLAR	80
10. EKLER	108
Ek 1. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Onayı	108

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AKI	Akut Böbrek Hasarı
AmSECT	American Society of Extra Corporeal Technology
APACHE	Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation)
APO-A1	Apolipoprotein A1
ARDS	Akut Respiratuar Distress Sendromu
ASA	Amerikan Anestezistler Derneği
BIS	Bispektral İndeks
BUN	Kan Üre Azotu (Blood Urea Nitrogen)
CASUS	Cardiac Surgical Score
CRP	C-Reaktif Protein
DKB	Diastolik Kan Basıncı
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
EEG	Elektroensefalografi
EKG	Elektrokardiyogram
ELISA	Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay
ELR	Enzyme-Linked Receptor
EP	Uyarılmış Potansiyel
GFR	Glomerüler Filtrasyon
Hb	Hemoglobin
Hct	Hematokrit
IFN	Interferon
IP10	Induced Protein 10
KABG	Koroner Arter Bypass Grefti
KAH	Kalp Atım Hızı
KPB	Kardiyopulmoner Bypass
LIDCO	Lithium Dilution Cardiac Output

MAAS	Motor Aktivite Değerlendirme Skalası
MMDT	Mini Mental Durum Testi
MOCA	Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği
NICO	Non-Invasive Cardiac Output
NIRS	Near Infrared Spectroscopy
NO	Nitrik Oksit
NSE	Nöron Spesifik Enolaz
NYHA	New York Heart Association Functional Classification
OAB	Ortalama Arteriyal Basınç
PICCO	Pulse Contour Cardiac Output
POKD	Postoperatif Kognitif Disfonksiyon
RASS	Richmond Ajitasyon ve Sedasyon Skalası
ROC	Receiver Operating Characteristic
SAS	Riker Sedasyon Ajitasyon Skalası
SCA	Society of Cardiovascular Anesthesiologists
SKB	Sistolik Kan Basıncı
SpO₂	Nabız Oksimetre
STS	Society of Thoracic Surgeons
TCD	Transkraniyal Doppler
TNF-α	Tümör Nekroz Faktörü-Alfa
VCI	Vena Kava Inferior
VCS	Vena Kava Superior
YBÜ	Yoğun Bakım Ünitesi

TABLOLAR DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
4.1. Demografik özellikler	44
4.2. Klinik özellikler	45
4.3. Perioperatif özellikler	46
4.4. Preoperatif ve postoperatif MOCA skorları	47
4.5. Kadın hastalarda POKD gelişimine göre D vitamini düzeyi	48
4.6. Ek hastalığı olan hastalarda POKD gelişimine göre D vitamini düzeyi	49
4.7. MV ve YB ve hastanede kalış sürelerinin POKD'yi gösteren performansı	52
4.8. Preoperatif ve intraoperatif hemodinamik monitörizasyon	53
4.9. NIRS değerlendirmesi	53
4.10. OAB 60'ın altına düşen hastalarda POKD gelişimine göre NIRS değerleri ve D vitamini düzeyi	55
4.11. Preoperatif D vitamini düzeyi ve POKD varlığı ile S100B ve CXCL 10 değerlerinin ilişkisi	56
4.12. POKD gelişen hastalarda preoperatif D vitamini düzeyi ile S100B ve CXCL 10 değerlerinin ilişkisi	58
4.13. Postoperatif MOCA ile S100B ve CXCL 10 değerlerinin korelasyon analizi	58

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Kardiyopulmoner bypassın çalışma prensibi	7
2.2. KPB’da kullanılan hipotermi sınıflaması	8
2.3. Kardiyopulmoner bypass sırasında enflamatuvar yanıtın ortaya çıkmasına neden olan sebepler ve buna bağlı doku-organ hasarının gelişimi	10
2.4. Kardiyak cerrahide kullanılan risk sınıflamaları	14
2.5. CASUS (Cardiac Surgical Score) hesaplama tablosu	15
2.6. EuroSCORE 2 risk faktörleri ve hesaplanması	16
2.7. S100 B ölçüm yöntemleri	26
2.8. Deliryumun inflamatuvar mekanizması	30
3.1. NIRS tedavi algoritması	37
3.2. Montreal Bilişsel Değerlendirme (MOCA) Ölçeği	38

RESİM VE GRAFİKLER DİZİNİ

<u>Resim</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. NIRS cihazı	19

<u>Grafik</u>	<u>Sayfa</u>
3.1. CXC-CL10 konsantrasyon absorbands grafiği	40
3.2. Protein S100-B konsantrasyon absorbands grafiği	41
4.1. POKD varlığına göre ortalama MV'e bağlı kalma süresi	50
4.2. POKD varlığına göre yoğun bakım ünitesinde kalış süresi	50
4.3. POKD varlığına göre hastanede kalış süresi	51
4.4. MV ve YB ve hastanede kalış sürelerinin POKD'yi gösteren performansı	52
4.5. İntraoperatif dönemde periyodlara göre OAB ve NIRS değerlerinin değişimi	56
4.6. POKD varlığı ile S100B ve CXCL 10 değerlerinin ilişkisi	57
4.7. Postoperatif MOCA ile CXCL 10 değerlerinin korelasyonu	59

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Çoklu damar ve kompleks koroner lezyonlarda ilk tedavi seçeneği koroner arter bypass grefti (KABG)'dir. Gelişen tüm cerrahi yöntem ve artan klinik tecrübeye rağmen; kardiyopulmoner bypass, kros klemp uygulaması, aort manipülasyonu gibi operasyona ait teknik özellikler önlenemeyen komplikasyonları beraberinde getirmektedir. Nörolojik ve nörokognitif fonksiyonlarda bozulma; gelişen komplikasyonlar içinde önemli bir yer tutmaktadır.

KABG sonrası %1-3 arasında saptanan iskemik inme; mortalite, uzamış hastane yatışı, yüksek sağlık hizmeti giderleri ve iş gücü kaybına neden olmaktadır. KABG sonrası, parezi, pleji ve görme kaybı, anlama ve afazi gibi vital beyin fonksiyonlarının bozulması; ayrıca konfüzyon, delirium, koma gibi durumları da içeren nörokognitif gerileme başlıca nörolojik komplikasyonlar olarak gözlenebilmektedir. Ayrıca geçici deliryum ve konfüzyon atakları, anestezi ajanlarının da etkisiyle yoğun bakım sürecinde gözden kaçabilmektedir.

Kardiyopulmoner bypass sonrası nörolojik hasarda üç temel mekanizmanın; mikroemboli, yetersiz doku perfüzyonu ve generalize sistemik inflamatuvar yanıtın sorumlu olduğu düşünülmektedir. Kalp cerrahisi sürecinde iskemik inmeler en sık asendan aort ve brakiosefalik damarlardaki aterosklerotik materyalin embolizasyonu nedeniyle oluşmaktadır. Kalp ve büyük damarların manipülasyonu ve bunun sonucunda aterom plaklarının mobilizasyonu bu patolojiye yol açmaktadır. Manipülasyon, aortik kros klemp uygulaması ve KPB başlangıcında aortik kanül jet akımı ile oluşan distal mikroembolizasyonun etkisiyle asendan aorttaki ateromatöz debrisin hareket etmesi, perioperatif inmenin ve aort diseksiyonunun majör nedenidir [1-4].

Postoperatif nörolojik problemler genellikle hastaların anestezi ajanlarının etkisinden kurtulduğu dönemde ilk 24-48 saatte görülür. Bu süreçte hasta tam uyanma gösteremiyorsa anestezi ajanlarının vücuttan tamamen elimine olup olmadığından emin olunduktan sonra nörokognitif bozuklukları belirlemek amacıyla hastalara Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği (MOCA), Deliryum Değerlendirme Skalası, Konfüzyon Değerlendirme Ölçeği, Mini Mental Durum

Testi (MMDT), Richmond Ajitasyon ve Sedasyon Skalası (RASS), Ramsay Sedasyon Skalası (RSS), Motor Aktivite Değerlendirme Skalası (MAAS), Riker Sedasyon Ajitasyon Skalası (SAS) gibi testler kullanılmaktadır [5].

KPB sonrası görülen nörolojik ve kognitif fonksiyon bozukluklarına cerrahinin yanı sıra hastaya ait preoperatif özellikler ve bazı yandaş hastalıkların varlığı da katkıda bulunur.

Vitamin D'nin kalsiyum homeostazı dışındaki görevleri arasında, inflamasyon ve immünite mekanizmalarındaki anti-inflamatuvar ve immünmodülatör etkileri; hücre büyümesi, farklılaşması ve apoptoz kontrolü; tümörögenез karsısında konak defansı sağlaması yer almaktadır. Vitamin D ise Apolipoprotein A1 (APO A1) ve proinflamatuvar bir sitokin olan Tümör Nekroz Faktörü-Alfa (TNF- α) üzerinden antiinflamatuvar etki göstermektedir. Ayrıca nitrik oksit (NO) sentaz ve glutamil transpeptidaz üzerinden antioksidan etkisi ile reaktif oksijen radikallerinin oluşumunu azaltarak beyni oksidatif stresten de korumaktadır.

Vitamin D reseptörü hipokampus başta olmak üzere prefrontal korteks, singulat girus, kaudat-putamen, talamus, substantia nigra, hipotalamus, lateral genikulat gangliyon, serebellum gibi kognisyonda anahtar rol alan beyin bölgelerinde eksprese edilmektedir.

Vitamin D reseptör gen polimorfizmlerinde; Alzheimer, Parkinson hastalığı, multiple skleroz ve kognitif bozuklukla ilişki bulunmuştur [6–8].

Çalışmamızın amacı; KABG cerrahisi geçirecek hastaların preoperatif vitamin-D düzeylerinin postoperatif nörokognitif fonksiyonlar üzerinde etkisinin olup olmadığını değerlendirmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kardiyopulmoner Bypass ve Tarihçesi

Açık kalp cerrahisi sırasında akciğer ve kalbin işlevlerini geçici olarak üstlenebilen pompalama cihazına ihtiyaç duyulmaktadır ki bu cihaza Kalp-Akciğer pompası denmektedir. Kalp ile akciğerlerin devre dışı bırakılıp, dolaşımın kalp akciğer pompası ile sürdürüldüğü bu olaya *ekstrakorporeal dolaşım*; yapılan bu işleme ise *kardiyopulmoner bypass* (KPB) denilmektedir [9].

KPB yaklaşık olarak 70 yıldır kullanılan özel bir perfüzyon sistemidir. Temel olarak KPB sırasında endotelize olmayan yüzeylerle sürekli olarak temas eden kan, sistemik enflamatuvar bir reaksiyonunun oluşmasına sebep olmaktadır. Enflamatuvar yanıt güçlü bir trombotik uyarı meydana getirerek, bazı vazoaktif ve sitotoksik maddelerin üretilmesine sebep olur. KPB sırasında enflamasyona bağlı gelişen organ yetersizliği, hastalarda görülen peroperatif morbidite ve mortaliteye yol açmaktadır.

KPB temel olarak kanüller ve hatlar (tubing), rezervuar, oksijenatör, ısı değiştirici, pompa, filtreler ve Bubble tuzakları, ara bağlantılar, kardiyopleji setleri ve sistemi ile hemofiltrasyon cihazından oluşmaktadır [9–11].

2.2. Kardiyopulmoner Bypass Bileşenleri, Özellikleri ve Çalışma Prensibi

KPB sistemi temel olarak;

- Kanüller ve hatlar (tubing)
- Rezervuar
- Oksijenatör
- Isı değiştirici, pompa
- Filtreler
- Bubble tuzakları
- Ara bağlantılar (konnektörler ve devre sistemi)
- Kardiyopleji setleri ve sistemi
- Hemofiltrasyon cihazından oluşmaktadır [10].

2.2.1. Kanüller ve Hatlar (Tubing)

Venöz kanül hastanın venöz kanının ekstrakorporeal sistemde yer alan venöz rezervuarın bulunduğu kompakt bir oksijenatöre taşınmasını sağlar. Venöz drenaj, kanın yer çekimi etkisiyle direne edilmesidir. Venöz kanülasyon, santral olarak sağ atrium veya vena cava superior ve inferiorlardan ve periferik olmak üzere iki şekilde yapılabilir. Kanülasyon için iki aşamalı tek venöz kanül ile (*atriyokaval kanülasyon*) ya da selektif olarak tek aşamalı venöz kanüllerle her iki vena cava'dan (*bikaval kanülasyon*) yapılabilir. Atriokaval kanülasyon genellikle koroner arter bypass cerrahisi ve aort kapak replasmanı gibi operasyonlarda tercih edilirken pediatrik kalp cerrahisinde, kapak cerrahisinde ve diğer intrakardiyak girişimlerde genellikle selektif venöz kanülasyon tercih edilmektedir. Periferik venöz kanülasyon ise genellikle minimal invazif uygulamalarda ve reoperasyonlarda tercih edilmekte ve en sık femoral ve internal juguler venler kullanılmaktadır.

Arteriyel kanülasyon santral olarak çıkan arkus aortadan ya da femoral, aksiller veya karotis arter gibi periferik arterlerden yapılabilir. Kullanılacak aort kanülünün çapı, hastanın vücut yüzey alanına ve KPB sırasında hedeflenen akıma göre belirlenmelidir. Aort kanülünün en dar olan bölümü uç kısmı olup bu bölgede oluşan yüksek hızdaki jet akımlar ateroemboli, diseksiyon, kavitasyon ve hemolize sebep olabilir [10].

Tüp set hasta ile kalp akciğer makinesi arasında bağlantıyı sağlayan silikon ya da PVC'den üretilen hastanın vücut yüzey alanına göre seçilen steril hatlardır. Tüp setler içlerinde arter hatları, venöz hat, aspirasyon hatları konnektörler oksijen bağlantı hatları, pompa kafası, çift katlı steril ameliyathane masasına bağlantı hatları birlikte açılır [12].

2.2.2. Oksijenatör ve Venöz Rezervuar

Oksijenatör KPB'nin gaz alışverişini sağlayan bölümü olup bir nevi akciğerlerin görevini yerine getirir. Amacı kanı geniş bir yüzeye yayarak oksijen ile temasını oluşturmaktır. Bu işlem esnasında en önemli görev kanın pıhtılaşmasını engellemek ve şekilli elemanların hasar görmesini azaltmaktır [12].

Rezervuar ise bir veya birkaç kanül aracılığı ile sağ atrium ya da vena cava superior (VCS) ve vena cava inferior'daki (VCI) kanın toplandığı oksijenatörde

hidrostatik basınç gradiyentine bağı olarak drenajın gerçekleştiği sistemdir. Bu yüzden KPB makinesinin seviyesi ameliyat masası seviyesinden aşağıda olmalıdır. Ayrıca rezervuar ile sisteme sıvı, kan ve ilaç da verilebilir. Rezervuarın belirli bir seviyenin altına düşmemesi gerekir yoksa ana pompaya hava girebilir ki yakından takip edilmelidir [12].

2.2.3. Isı Değiştirici ve Pompa

Isı değiştiriciler KPB sistemi içerisinde dolaşan kanın ısıtılması veya soğutulmasını sağlar. KPB’da soğutmayla hem oksijen tüketimi hem de organ hasarının azaltılması hedeflenir [10].

Pompa ise ekstrakorporeal dolaşımda kalp görevi grrleri. Hastanın venöz sisteminden alınan deoksijenize kan, oksijenatöre ve oradan da basınçla oksijenlenmiş kan hastanın arteriyel sistemine pompa aracılığıyla gönderilir. Pompalar devamlı akım (non pulsatil) ya da kesintili akımlı (pulsatil) şekilde olup ameliyat sahasındaki kanı aspire etmek, kalbi dekomprese etmek ve kardiyoplejik solüsyonu vermek için de ilave pompa başlıklarıyla birlikte kullanılmaktadır. İdeal bir pompada bulunması gereken özellikler; kanın şekilli ve şekilsiz komponentleri üzerine travmatize edici etkisinin olmaması, hayati organların perfüzyonunu yeterli sağlayabilmesi, hava ve partikül emboli riskinin olmaması, kullanımının kolay ve kullanılabilme süresinin uzun olmasıdır [13-15].

2.2.4. Filtreler ve Bubble Tuzakları

Filtre sistemleri KPB sistemi içerisindeki mikroembolilerin engellenmesi için tasarlanmıştır ve gaz mikroembolileri ile birlikte yağ, fibrin gibi partiküllü mikroembolileri yüksek dirence sebep olmadan yakalamak için kullanılır. Filtreler arteriyel hat, venöz rezervuar ve gaz hattı gibi birçok yerde olabilir [13]. Gaz emboli kaynakları intravenöz yollarda kullanılan üç-yollu musluk, mayi hatları içerisindeki hava, pompada soğuk kanın hızlı ısıtılması, pompa sisteminde oluşan kavitasyon, venöz rezervuar seviyesinin düşük olması ve oksijenatör olarak sıralanabilir.

Partikül embolisinin sebepleri ise KPB’de trombüs oluşumu, vasküler yatağı tutan aterotrombotik yapılar, hemoliz, denatüre proteinler ve yağ partikülleridir. Ayrıca, operasyon sırasında kullanılan yapıştırıcı materyaller, dikişler,

kardiyovasküler yapıların manipölasyonu da diğer mikroemboli oluşturabilecek etkenlerdir [10].

Bubble tuzakları ise arteriyel hattaki havaları algılayıp pompayı durdurmakla görevlidir [13].

2.2.5. Konnektörler ve Devre Sistemi

KPB devreleri toksik olmayan, kan ile uyumlu, esnek, transparan, sterilize edilebilen, katlanma ve ezilmeye karşı dirençli olan materyallerden yapılmalıdır. Bu amaçla, KPB devrelerinde en yaygın olarak kullanılan madde polivinilklorid iken konnektörlerde polikarbonat tercih edilir. Kullanılan *prime* solüsyonunun miktarının azaltmak için devrelerin uzunluğu mümkün olduğunca kısa olmalı ve kanın akış yolunda daralma ve genişlemeler olmamalıdır.

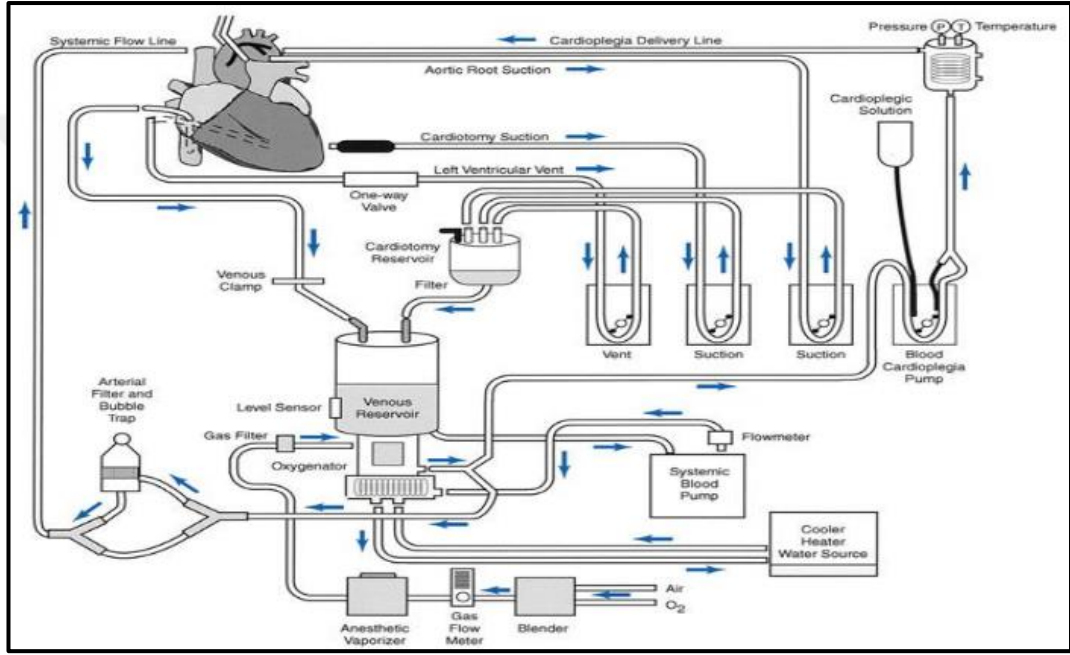
Heparin kaplı devreler son yıllarda sık olarak kullanılsa da KPB’de artan ve trombotik-enflamatuvar komplikasyonların önemli nedeni olan kompleman faktörlerinin (C3a ve C5b) konsantrasyonunu azaltmasına rağmen çeşitli çalışmalarda KPB’nin sebep olduğu enflamatuvar yanıt üzerinde herhangi bir koruyucu etkisi gösterilememiştir [16, 17].

2.2.6. Kardiyopleji Setleri ve Sistemi

Kardiyopleji solüsyonları yüksek potasyum içeriklidir ve diyastolik arrest sağlamak amacıyla kullanılıp potasyum konsantrasyonu genellikle 8-20 mEq/L arasında olmakla birlikte klinikten kliniğe farklılık gösterebilir. Kardiyopleji solüsyonu aort kros klemp sonrasında aort kökünden antegrad ya da koroner sinüsten *retrograd* olarak verilebilir. Kardiyoplejik solüsyonlar içeriklerine göre ise kan ve kristalloid olmak üzere iki gruba ayrılır. Ayrıca soğuk (4°C), izotermik (hasta sıcaklığı ile aynı sıcaklıkta) ve normotermik (35-37°C) olabilir [18]. Kalp cerrahisi sırasında miyokard koruması amacıyla kardiyoplejik yöntemin seçilmesi standart olması yerine her hastada hastaya özel olarak yapılmalıdır [10].

2.2.7. Hemofiltrasyon

Hemokonsantratör sistemleri yarı geçirgen membranlardan oluşup suyun ve elektrolitlerin KPB sisteminden uzaklaştırılmasını sağlar. Kardiyopulmoner dolaşımda hemokonsantratör; serum potasyum konsantrasyonunun kontrolü, plazma proteinlerinin korunması ve KPB'ye bağlı enflamasyonun azaltılması amacıyla kullanılır. Yetişkin hastalarda hemofiltrasyon ya tüm KPB süresince ya da ısınma döneminde (28°C'in üzerinde) yapılmaktadır [10].



Şekil 2.1. Kardiyopulmoner bypassın çalışma prensibi [19]

Şekil 2.1’de gösterildiği gibi KPB; kalbin sağ atriyum veya superior vena kava ve inferior vena kava’lardan deoksijenize kanı venöz kanülasyonla alıp rezervuara toplayıp rezervuardan deoksijenize kanı pompa yardımıyla oksijenatöre göndererek oksijenlendirilip aortaya veya arter sistemine verilme işlemine denir [19].

2.3. Kardiyopulmoner Bypass ve Hipotermi

KPB sırasında organ iskemisinden korunmak için yapılan hipotermiyle; hücresel düzeyde reaksiyonları önleyerek ATP kullanımının azaltılması ve hücresel pH'nın korunması amaçlanmaktadır [12].

Hafif hipotermi (mild hypothermia)	35 – 32°C
Orta hipotermi (moderate hypothermia)	31 – 26°C
Derin hipotermi (severe hypothermia)	25 – 20°C
Çok derin hipotermi (deep hypothermia)	19 – 14°C

Şekil 2.2. KPB’da kullanılan hipotermi sınıflaması (Dinardo J 2002) [20]

Hastaların soğutulmasında yüzeysel ve merkezi olarak iki yöntem kullanılır. Yüzeysel soğutma hastaların altına serilen blanketler ile; merkezi soğutma ise kan ve pompaya bağlı olan ısı değiştirici makinesi ile uygulanır.

Hipotermi ile metabolizma yavaşlar, oksijen tüketimi azalarak serebral korunma sağlanmış olur. Perfüzyon sırasında akım oranları azaltılarak kanın şekilli elemanlarının hasarlanması en aza indirgenir. Reperfüzyon hasarı riskini azalır, ATP depoları korunur ve apoptozis riski azalır. Hücre yüzey membran kararlılığı sağlanarak hücresel bütünlük korunur.

Hipoterminin avantajlarının yanında zararları da mevcuttur. Hipotermi aynı zamanda kan viskozitesini artırarak kanın akışını azaltır. PCO₂ düşerek alkaloz meydana gelir ve oksihemoglobin eğrisinde sola kayar. Bu nedenle de dokulara verilen oksijen verimi azalmış olur. CO₂’in çözünürlüğünü artırır, hiperglisemi oluşturur. Pulmoner komplikasyon oranı ile birlikte hemoraji ve yaygın intravasküler pıhtılaşma riski artar [21].

2.4. Kardiyopulmoner Bypass ve Yeniden Isınma

Society of Thoracic Surgeons (STS), Society of Cardiovascular Anesthesiologists (SCA) ve American Society of ExtraCorporeal Technology (AmSECT) [22, 23] tarafından önerildiği gibi, 30°C üzerindeki sıcaklıklarda kademeli yeniden ısıtma oranı $\leq 0,5^{\circ}\text{C}/\text{dakika}$ ile sınırlıdır ve venöz giriş ile

arteriyel çıkış arasındaki sıcaklık gradyanı oksijenatörde $\leq 4^{\circ}\text{C}$ 'de tutulur. Bu yavaş yeniden ısıtma, orta veya derin hipotermik bir hastada 60 ila 90 dakika veya daha uzun süre gerektirebilir.

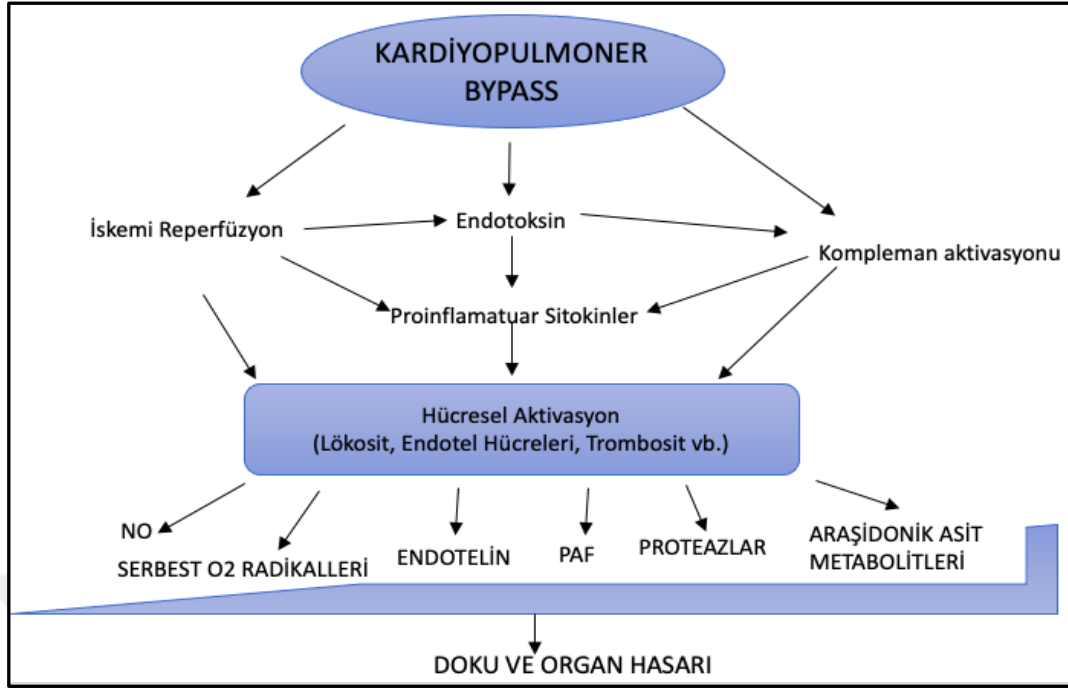
KPB için ayırma için nihai hedef sıcaklık nazofaringeal bölgede 37°C olmasına rağmen, hipertermiden kaçınılmalıdır. Nazofarinks, merkezi ısıyı gösterir ve aort kanülünün büyük damarlara ve başa yakınlığı nedeniyle tipik olarak diğer bölgelerden daha yüksektir. Kötüleşen nörolojik ve nörobilişsel sonuçlar [24] akut böbrek hasarı (AKI) [25] ve mediastinit [26] ile ilişkili serebral ve sistemik hipertermi riskini en aza indirmek için ısı 37°C 'yi geçmemelidir.

Oksijenatörün venöz kan sıcaklığı tipik olarak arteriyel çıkış ve nazofaringeal sıcaklıkların gerisindedir. Yeniden ısınma boyunca sistemik kan akışının çoğunu alan yüksek oranda perfüze olan bölgelerde (örneğin nazofaringeal doku) hedef sıcaklığa daha hızlı ulaşılacaktır. Çevresel ("çekirdek" veya "kabuk") bölgelerin dengelenmesi için oldukça uzun bir süre gerekmektedir. Örneğin, mesane sıcaklığı bölgesi (çoğu durumda "core sıcaklık" tahmin etmek için kullanılır), nazofaringeal sıcaklık 37°C 'de sabit olduğunda yalnızca yaklaşık $35,5^{\circ}\text{C}$ olacaktır.

2.5. Kardiyopulmoner Bypass ve Sistemik Etkileri

2.5.1. Kardiyopulmoner Bypass İlişkili Sistemik İnflamatuvar Yanıt

Ekstrakorporeal sirkülasyon esnasında kan elemanlarının yabancı yüzey ile karşılaşması platelet, makrofaj, nötrofil ve monosit gibi hücrelerin aktivasyonuna neden olarak sistemik yanıtın oluşmasına yol açar. Sistemik inflamatuvar yanıtı neden olan mekanizmalar kompleman aktivasyonu, sitokin sentezi, oksijen radikallerinin üretimi ve nötrofil aktivasyonu olarak sayılabilir. Açık kalp cerrahisi uygulanan hastalarda patolojik tablo olarak adlandırılan sistemik inflamatuvar yanıt ise operasyon sonrasında miyokardiyal, renal, respiratuvar, gastrointestinal, nörolojik ve hematolojik bozukluklara yol açarak [27] postoperatif morbidite ve mortalitenin en önemli nedenidir. KPB sırasında ve sonrasında gelişen enflamatuvar yanıtın şiddeti ekstrakorporeal sistemlerin biyolojik uyumluluğunun artırılması, filtrasyon teknikleri, anti-enflamatuvar ve antioksidan ajanların kullanılması ve termoregülasyon teknikleri ile azaltılabilir [28].



Şekil 2.3. Kardiyopulmoner bypass sırasında enflamatuvar yanıtın ortaya çıkmasına neden olan sebepler ve buna bağlı doku-organ hasarının gelişimi [10]

KPB'ye bağlı artan interlökin IL-1, IL-6, IL-8, tümör nekroz faktörü (TNF)-alfa ve beta ve interferon (IF-N)-gama gibi sitokinler enflamatuvar yanıt oluşturur. Her bir sitokinin organlar üzerindeki etkileri farklı olup postoperatif dönemde meydana gelen organ yetmezliğinin en önemli sebebi salıverilen serbest oksijen radikalleriyle beraber sitokinlerin artmasıdır. Sitokinler hedef hücrede kendi reseptörlerine bağlanarak etkili olur. Yarı ömürleri kısa olduğundan etkileri sınırlı bir zaman dilimindedir [10, 29, 30].

2.5.2. Kardiyopulmoner Bypass'ın Organlar Üzerine Etkileri

KPB süresince vücudun oksijen dağılımı her zaman tüm organların ihtiyacını karşılayacak düzeyde sağlanamamaktadır (Bradley ve John 1993) [31]. Beyin ve böbrek gibi organlarda iskemiye gidiş gözlemlendiğinde böbrekler iskemiye 37°C'de 60 dakika tolere edebilirken beyin daha da duyarlı olup normotermik iskemiye hasarsız olarak 2-4 dakikadan daha fazla tolere edemez (Christina 1995) [32].

2.5.2.1. Miyokardiyal etki

KPB başlangıcından kros klemp kaldırılması ve KPB'dan ayrılmayı takip eden süreler boyunca; mikroemboli, enflamasyona bağlı gelişen ürünler, hipoperfüzyon ve iskemi - reperfüzyondan kaynaklanan hasarlar postoperatif dönemde kardiyak fonksiyonları etkilemektedir. Bütün bu nedenlerle postoperatif dönemde kardiyak fonksiyonların etkilenmesi söz konusu olmaktadır [33]. Ayrıca oluşan inflamatuvar yanıt ve nötrofillerin aktive olması eş zamanlı miyokardiyal ödemi artırarak miyokard hasarına katkıda bulunur [34-36].

2.5.2.2. Santral sinir sistemi üzerine etkileri

KPB sırasında serebral hasar oluşmasında herhangi bir nedene bağlı olarak kan-beyin bariyerinin bozulması ve sistemik inflamatuvar reaksiyonun aktive olması serebral iske miyle yol açmaktadır [37]. İntraoperatif dönemde oluşan hipotansiyon diffüz nöronal dejenerasyona sebep olup fokal serebral nekrozlar ise genellikle emboliye bağlı gelişir. KPB sırasında serebral kan akımının nazofaringeal ve arterial karbondioksit basıncından etkilendiği bilinmektedir [38].

Kardiyak cerrahiden sonra oluşan nörolojik ve nöropsikolojik komplikasyonların etyolojisi multifaktöriyeldir. İnflamatuvar ve serebral kan akımı, nörohormonal etkenler ile komplikasyonlara zemin hazırlayan premorbid hastalıklar ve yaşlılık bu faktörlerdendir. Ancak nöronal hipoksi ve iskemi asıl patofizyolojidir. Serebral kan akımındaki değişikliklere bağlı olarak, nörokognitif fonksiyonlarda postoperatif 6. aya kadar devam edebilen bozulmalar olup bunlar farklı şekillerde ve farklı sıklıkta karşımıza çıkabilir. KPB uygulanan operasyonlar sonrasında kognitif fonksiyon bozuklukları, deliryum, ensefalopati, intraserebral kanama gibi çeşitli komplikasyonlar görülebilmektedir.

Çoğu nörolojik komplikasyon KPB sırasında oluşan hipoksi, hipotansiyon, emboliler ve salınımı artmış çeşitli sitotoksinlere bağlı iskemi, infarkt, ödem ya da kanama gelişir. Ayrıca düşük perfüzyon basıncıyla aortik kanülasyon sırasında gelişen makroemboliler veya aortik diseksiyon ve aortik veya venöz kanülün yanlış yöne takılması gibi mekanik hatalar da nadir nörolojik komplikasyon nedenlerindendir. Düşük arteriyel pCO₂ ve yüksek pO₂; serebral vazokonstriksiyon yaparak serebral hasara yol açmaktadır. Birçok olguda bu defisitler geçicidir ve

%80'i postoperatif 6 ay-5 yıl arası normale döner [39]. Geriye kalan kısımda (%20) nörolojik defisitlerin sebebi mikroembolilere yol açan; oksijenatör, arteriyel filtrelerden veya hatlardan kaynaklanan trombosit kümeleri, mikro hava kabarcıkları ya da çıkan aortadan kaynaklanan aterosklerotik plaklar olabilir. Açık kalp cerrahisi sonrası görülen ensefalopati için tanı da ateş, hipoksi, ilaç etkisi, sepsis, böbrek yetmezliği, hepatik koma ve hiperozmolar durumlar da unutulmamalıdır [40].

2.5.2.3. Akciğerlerin üzerine etkileri

KPB sırasında oluşan sistemik inflamatuvar yanıt akciğerleri de etkileyerek, kompleman aktivasyonu ile C3a ve C5a gibi anafilatoksinlerin salınmasıyla hasar meydana gelebilir [41]. Ayrıca pulmoner dolaşımda aktive nötrofillerin birikimine bağlı nötrofiller elastaz ve myeloperoksidaz gibi çeşitli enzimler salgılayarak değişen derecelerde akciğer hasarı oluşturabilir. Alveolar surfaktan yapımında ve etkinliğinde azalma gelişebilir [42]. Pulmoner interstisyel ödem gelişimini izleyen dönemde KPB sonrasında alveolar-arteryel oksijen gradiyentlerinde artmalar, statik akciğer kompliyansında azalma ve havayolları rezistansında yükselme görülür [43]. Genellikle bu hasarlar hastalarda postoperatif süreçte tolere edilebilirse de az da olsa akut respiratuvar distress sendromu (ARDS) gelişen hastalar da bildirilmiştir [41]. Mikroembolik olaylar da pulmoner dolaşım için büyük bir risk faktörü olarak bilinmektedir. KPB ile intrapulmoner şant ve alveoler kollaps insidansı artmaktadır [44].

2.5.2.4. Renal sistem üzerine etkileri

Ekstrakorporeal dolaşım ile total renal kan akımını değişmezken renal kortekse gelen akım azalır. Böylece idrar ozmolarite, sodyum, kreatinin ve serbest su klirensi azalmış olur. Ayrıca KPB ile gelişen hemolizle birlikte renal tübüllerde hemoglobin presipitatları birikir ve bu da renal fonksiyonları bozabilmektedir [42, 45, 46].

2.5.2.5. Endokrin sistem üzerine etkileri

KPB sırasında hipotermi, hemodilüsyon ve non-pulsatil akımın insülin, prostaglandin ve renin salınımının arttığı gösterilmiştir. KPB'ya bağlı stres yanıtla vazoaaktif maddelere bağlı artar [47]. Kortizol seviyesi de artarak KPB'dan sonraki ilk gün seviyesi pik düzeylere ulaşır [48]. Vasopressin düzeyi ise preoperatif değerinin 20 katına kadar çıkmaktadır [49]. Ayrıca KPB sırasında sık gelişen hiperglisemiye neden olarak katekolaminlerin salınımına sekonder olarak yükselen glikojenoliz, hipotermiye cevap olarak gelişen insülin seviyeleri, glikoz transportunun azalması, ekstrakorporeal dolasımda insülin bağlanması gösterilmiştir [49].

2.5.2.6. Karaciğer ve gastrointestinal sistem üzerine etkileri

Ekstrakorporeal dolaşım sırasında 2.2 lt/m²/dk pompa akımı karaciğerde oksijen tüketiminin devam ettiği gösterilmiştir. Postoperatif dönemde karaciğer enzimleri ve bilirubin değerlerinin yükselmesiyle sarılık gelişebilir [50]. Ayrıca GİS kanaması, pankreatit, mezenterik iskemi ve karaciğer yetmezliği ortaya çıkabilmektedir [40].

2.6. KABG Cerrahisinde Anestezik Yaklaşım

2.6.1. Preoperatif Değerlendirme

Kalp cerrahisinde hastaların risk değerlendirilmesinin yapılması hastalara uygulanacak anestezi yaklaşımında yol gösterici olacak ve oluşabilecek mortalite, morbidite, hastane yatış süresi ve maliyet açısından fikir verecektir. Hastaların kalp damar hastalıkları için risk faktörleri operasyon öncesinde yandaş hastalıklarla birlikte belirlenmeli; hipertansiyon, sigara kullanımı, hiperlipidemi, böbrek ve karaciğer hastalıkları, diyabet, obezite, hastanın aldığı ilaçlar, sol ventrikül fonksiyonları, organ fonksiyonları bu değerlendirmeler arasındadır. Hastanın yaşı, geçirdiği ameliyatlar, anestezi stratejisi morbidite ve mortalite için önemlidir. Hastalara ait risk faktörleri aynı zamanda; uygulanacak anestezi indüksiyon yöntemini, kullanılacak ilaçları ve dozunu ve hastaların yanıtını belirler [51-56].

2.6.1.1. Kardiyak cerrahide risk belirleme modelleri

Yetişkin kalp cerrahisinde mortalite ve morbidite ile ilgili objektif kriterlere dayanarak önceden risk belirleyebilmek hem hasta ve hasta yakınlarını bilgilendirmek hem de preoperasyon sırasında cerrahi ekibin süreci planlaması açısından önemlidir [57]. Bu sebeple geçmişten günümüze bazı risk modelleri geliştirilmiştir.

Skorlama	Veri Kaynağı	Sınıflama Şekli	Ölçülen Sonuç
APACHE III	17 fizyolojik parametre ve diğer bilgiler	Yoğun bakıma girişten 24 saate kadar 0-299 arası skor	Hastane ölümü
Pennsylvania	Hastanın ilk gelişinde bulgular	Hastanede ölüm olasılığının 0-1 arasındaki değerlerde ölçümü	Hastane ölümü ve prosedür maliyeti
New York	Taburcu sonrası klinik değişiklikler	Hastanede ölüm olasılığının 0-1 arasındaki değerlerde ölçümü	Hastane ölümü
Society for Thoracic Surgeons (STS)	Taburcu sonrası klinik değişiklikler	Bayesian algoritmi kullanılarak hasta risk skorlaması	Hastane ölümü ve morbidite
EuroSCORE	Preoperatif klinik demografik ve laboratuvar veriler	Önemli risk faktörlerinin varlığı veya yokluğu ile regresyon analizi	30 gün içinde Hastane ölümü
Personnet	Preoperatif klinik demografik ve laboratuvar veriler	Önemli risk faktörlerinin varlığı veya yokluğu	30 gün içinde Hastane ölümü
Cleveland Clinic	Preoperatif klinik demografik ve laboratuvar veriler	13 risk faktörü, 0-33 arası skor	30 gün içinde Hastane ölümü
Nothern New England Lojistik Regresyon Modeli	Klinik değişiklikler ve komorbidite indeksi	Klinik değişkenler, komorbidite indeksi kullanılarak skorlama	Hastane ölümü
Canadian	Kardiyak cerrahi öncesi klinik muayene	6 risk faktörünün 0-16 arasındaki skorlama	Hastane ölümü, yoğun bakım süresi ve hastanede kalma süresi
CASUS	Postoperatif klinik ve laboratuvar veriler	10 değişkenli skorlama	Postoperatif mortalite

Şekil 2.4. Kardiyak cerrahide kullanılan risk sınıflamaları [58]

2.6.1.1.1. CASUS skoru

Postoperatif yoğun bakım ünitesinde kullanılan kullanımı kolay, objektif bir skortlama sistemidir. CASUS skortlamasında 10 değişkenli risk indeksi kolay uygulanması ve ayırt edebilme yeteneğinin daha fazla olması nedeniyle, kardiyak cerrahi yoğun bakım hastalarında mortalite tahmini için skortlama olarak değerlendirilmektedir. Diğer bazı skortlardaki parametreler (Örneğin APACHE II'deki Na, K, Glukoz) ya kendiliğinden düzelir ya da klinisyen tarafından düzeltilir. CASUS ise objektif bir skortlama sistemidir [59].

TANIMLAMA	0 Puan	1 Puan	2 Puan	3 Puan	4 Puan
PO₂ / FiO₂	Ekstübe	> 250	151-250	75-150	< 75
Serum kreatinin mg/dl	< 1.2	1.2-2.2	2.3-4.0	4.1-5.5	> 5.5
Serum bilirubin mg/dl	< 1.2	1.2-3.5	3.6-7.0	7.1-14.0	> 14.0
Basınca göre düzeltilmiş kalp hızı = Kalp hızı x Santral Venöz Basıncı / Ortalama Arter Basıncı	< 10.1	10.1-15.0	15.1-20.0	20.1-30	> 30.0
Laktik Asit (mmol/L)	< 2.1	2.1-4.0	4.1-8.0	8.1-12.0	> 12.0
Trombosit (ml x 1000)	> 120	81-120	51-80	21-50	< 21
Nörolojik durum	Normal durum	-	Konfü konuşma	Sedatize	Diffüz nöropati
İntraaortik Balon Pompası	Hayır	-	-	-	Evet
Ventrüküler yardımcı Cihaz	Hayır	-	-	-	Evet
Devamlı venövenöz hemofiltrasyon	Hayır	-	-	-	Evet

Şekil 2.5. CASUS (Cardiac Surgical Score) hesaplama tablosu [59]

2.6.1.1.2. Euroscore 2 skortlaması

2003'te güncellenen EuroSCORE, 15 yıllık uzun süre sonrasında kalp cerrahisinde edinilen tecrübe ile birlikte EuroScore'un mortaliteyi, gözlemlenenenden daha fazla öngördüğü düşünülmektedir. Aker ve arkadaşlarının 2011 yılında yayınladığı geniş ölçekli çalışmada EuroSCORE'un tüm risk gruplarında mortaliteyi yüksek tahmin ettiği kanaatine varmışlardır. 2011 yılında Nashef ve arkadaşları tarafından güncellenmiş ve EuroSCORE II duyurulmuştur. Yine logaritmik tabanlı olan bu skortlama sisteminde bazı parametrelerde ve risk katsayılarında bazı değişiklikler olmuştur [60].

HASTA İLE İLGİLİ FAKTÖRLER		PUAN
Yaş	60-65	1
	66-70	2
	>71	3
Cinsiyet	Females	1
Kronik akciğer hastalığı	FI / FVC < %70 FVC < %80+FI/FVC > %70	1
Ekstra Kardiyak Arter Hastalığı	12'nin üzerinde korotis darlığı periferik damar abdominal aort ya da karotis için geliştirilmiş ya da planlanan girişim	2
Geçirilmiş Kalp Ameliyatı	Perikardın açıldığı operasyon hikayesinin olması	3
Renal Disfonksiyon	Serum kreatinin >2,26mg/dk veya GFR <60ml/dk	2
Akut Böbrek Yetmezliği + Dializ gören hastalar	A-V hemodiyaliz fistülü veya lugo Dializ kateteriyle dializ alıyor olması	5
Aktif Endokardit	EKO ve/veya pozitif kan kültürü ile tanı almış olmak ve antibiyotik tedavisi devam eden endokardit varlığı	3
Kritik preoperatif Durum	Preoperatif (Ventriküler taşikardi , fibrilasyon, kardiyak arrest, kalp masajı, mekanik ventilasyon, inotrop uygulaması, IABP kullanımı, böbrek yetmezliği	3
Diabetes Mellitus	İnsüline bağımlı DM varlığı	2
KARDİYAK FAKTÖRLER		
Sol Ventrikül Disfonksiyonu	EKO veya sol ventrikül EF %30-%50	1
	EKO veya sol ventrikül EF <%30	3
Pulmoner Hipertansiyon	PAP >55mmHg yüksek PAP = 31-55mmHg orta	2
NHYA		
OPERASYONLA İLGİLİ FAKTÖRLER		
Toraksik Aorta Cerrahisi	Assendan arkus veya dessendan torasik aortaya	4
Aciliyet	Elektif, öncelikli, acil veya kurtarıcı operasyon	-
Kalp Krizi Sonrası VSD	EKO ve/veya kateterizasyon yapılırken tanı olması	5

Şekil 2.6. EuroSCORE 2 risk faktörleri ve hesaplanması [60]

2.6.2. Koroner Arter Bypass Cerrahisinde Anestezik Yönetim

2.6.2.1. Anestezi indüksiyonu

Kardiyak operasyonlar genellikle genel anestezi, endotrakeal entübasyon ile kontrollü ventilasyon gerektirmektedir. Genel anestezinin indüksiyonu sakin, kontrollü şekilde olup kardiyak indüksiyon şeklinde ifade edilir. Anestezik doz gereksinimleri değişkenlik göstermektedir. Hastanın inhalasyon anesteziklerine toleransı genellikle ventriküler fonksiyonun düşmesi ile azalır. Kalp hızı ve kan basıncındaki ani artış yüzeyel anesteziyi gösterir [61].

2.6.2.2. Anestezik ajanların seçilmesi

Kardiyak cerrahi için anestezik yöntemler volatil inhalasyon ajanları, total intravenöz anestezi ile orta-yüksek doz opioid rejimlerini içerir [61].

2.6.3. İntraoperatif Dönemde Monitorizasyon

2.6.3.1. Temel monitörizasyon yöntemleri

Koroner bypass greft cerrahisi operasyonlarında temel monitörizasyon yöntemleri elektrokardiyografi, pulse oksimetre, invaziv arter monitörizasyonu, santral venöz basınç ve end-tidal CO₂ analizidir [62].

2.6.3.2. İleri monitörizasyon yöntemleri

Kullanılabilecek ileri monitörizasyon yöntemleri ise [62, 63];

- Ekokardiyografi,
- Pulmoner arter termodilüsyon tekniği,
- Sürekli kalp debisi ölçüm kateteri,
- Kalibrasyon gerektirmeyen arteriyel nabız dalgası analizi ile kalp debisi ölçümü,
- PICCO (Pulse Contour Cardiac Output),
- LIDCO (Lithium Dilution Cardiac Output),
- NICO (Non-Invasive Cardiac Output),
- Biyoimpedansometri,
- Santral venöz oksimetri.

2.6.3.3. Serebral monitörizasyon

Serebral monitörizasyon, nörolojik komplikasyonları en aza indirmek ve erken tanısı amacıyla kullanılmakta olup non-invaziv, sürekli ve güvenilir yöntemlerle yapılmaktadır [63-65];

- NIRS (Near Infrared Spectroscopy),
- BIS (Bispektral Indeks),
- EEG (Elektroensefalografi),
- TCD (Transkraniyal Doppler),
- EP (Uyarılmış Potansiyeller),
- Serebral Biyokimyasal Göstergeler.

2.6.3.3.1. NIRS

NIRS non-invaziv bir monitörizasyon yöntemi olup bölgesel serebral oksijenasyonu ölçer. Oksihemoglobin ile deoksihemoglobin sinyallerini yorumlar. Hemoglobin sinyali %75 venöz, %20 ise arteriyel olarak alınır. Bu yüzden normal rSO_2 değeri %60'ın üzerinde olmaktadır. NIRS biyolojik dokunun 700-1000 nm dalga boyu spektrumundaki kızıl ötesi ışığa karşı geçirgenliği ve hemoglobin, miyoglobin, sitokrom a3 gibi kromoforların farklı ışık absorpsiyonu özelliğiyle çalışma prensibine dayanır [66, 67]. Sitokrom a3 redoks durumu ile alfa-stat pH stratejisinde, hipotermi ve hemodilüsyon ile birlikte serebral doku oksijenizasyonunu daha iyi değerlendirdiği gösterilmiştir. Normal rSO_2 değeri beyinde %60 veya daha yüksek olmaktadır. Başlangıç değeri, düşük FiO_2 , normal PCO_2 ve başlangıç hemodinamisi ile birlikte kaydedilmelidir. İdeal olarak anestezi indüksiyonu öncesi hasta uyanık olduğunda kayıt alınmalıdır [64].



Resim 2.1. NIRS cihazı (Somanetics Troy, MI 48083-4208 USA)

2.7. Koroner Arter Bypass Greft Cerrahisinde Postoperatif Kognitif Disfonksiyon

Kognitif işlev, bireysel bilgi edinmeyi, sorunları çözmeyi ve geleceği planlamayı sağlayan bellek ve algının mental sürecidir. Kognitif fonksiyon bozukluğu ise bu süreçlerde azalma olarak adlandırılır [68].

Postoperatif kognitif disfonksiyon (POKD); anestezi ve cerrahi sonrası, dikkat, konsantrasyon ve hafızada bozulma ile karakterize uzun vadeli etkileri olabilen bir serebral bilişsel değişiklik durumu olarak tanımlanmaktadır [69].

Koroner arter bypass cerrahisi sonrası, parezi, pleji ve görme kaybı, anlamanın bozulması ve afazi gibi vital beyin fonksiyonlarının bozulması yanı sıra konfüzyon, deliryum, koma gibi durumları da içeren nörokognitif gerileme başlıca nörolojik komplikasyonlar olarak gözlenebilmektedir. Bazen kısa süreli geçici deliryum ve konfüzyon atakları, anestezi ajanlarının da etkisiyle yoğun bakım sürecinde gözden kaçabilmektedir.

Avrupa’da non kardiyak cerrahi geçiren hastalarda postoperatif 1. haftada nörokognitif fonksiyonda azalma oranı %26 iken, 3.ayda %10 olarak bulunmuştur.

Kardiyak cerrahide ise, non kardiyak cerrahiye oranla 1 haftalık nörokognitif gerileme insidansı iki kat artmaktadır. KABG cerrahisi sonrası postoperatif üçüncü ayda halen var olan nörokognitif azalma büyük oranda kalıcı seyretmektedir [58, 70-74].

Postoperatif kognitif fonksiyonlarda hafif nörokognitif bozukluk ve deliryum gelişimi birbirinden farklı olup karıştırılmamalı ve iyi değerlendirilmelidir [75].

Postoperatif deliryum, bilinç ve bilişsel fonksiyonlarda akut bozukluklar ile karakterizedir. Belirgin bir dezoryantasyon ve bazen psikomotor aktivite artışı olabilir. Akut başlangıçlıdır, semptomları genellikle 3-5 gün arasında sürer, ancak oldukça fazla değişiklik gösterir [76].

POKD tam bir psikiyatrik tanı olmayıp, hafif düzeyde nörokognitif bozukluk olarak değerlendirilmektedir. DSM (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders)-V'e göre nörokognitif bozukluk tanısı için hastada deliryum, demans ve amnestik bozukluk olmaması gerekmektedir.

Postoperatif kognitif fonksiyon bozuklukları tanı kriterleri [75]:

1. Öğrenme yeteneği veya anımsamanın azalması ile oluşan bellek zayıflaması,
2. Yönetiş işlevlerinde bozukluk (planlama, organizasyon, sıralama, soyut düşünme),
3. Dikkat veya bilgi işlem hızında bozukluk, psikomotor yetilerde zayıflama,
4. Anlama, kelime bulma gibi dil fonksiyonlarında zayıflama.

2.7.1. POKD Etiyopatogenezi

POKD tablosunun etiyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Yapılan çalışmalar etiyolojinin multifaktöriyel nedenlere bağlı olduğunu göstermiştir. POKD gelişmesinde suçlanan faktörler [77-80];

- Perioperatif stres yanıtı,
- Cerrahi ve anestezinin ortak etkisi ile tetiklenen sistemik inflamatuvar cevap,
- Nörotransmitter dengesinde ortaya çıkan bozukluk,
- Anestezik ajanların santral sinir sistemi üzerine olan direk etkileri,
- Genetik yatkınlık.

Kardiyopulmoner bypass sonrası gelişen serebral hasarın 3 temel mekanizması olduğu düşünülmektedir. Bunlar; mikroemboli, doku perfüzyonunun yetersiz olması ve generalize sistemik inflamatuvar yanıttır.

Kalp cerrahisi sürecinde iskemik inmeleler en sık asendan aort ve brakiosefalik damarlardaki aterosklerotik materyalin embolizasyonu ve kalp ve büyük damarların manipölasyonu ve bunun sonucunda aterom plaklarının mobilizasyonu ile oluşmaktadır [58]. Ayrıca aortik kros klemp uygulaması ve KPB başlangıcında aortik kanül jet akımı ile oluşan distal mikroembolizasyonun etkisiyle asendan aorttaki ateromatöz debrisin hareket etmesi, perioperatif inmenin ve aort diseksiyonunun majör nedenidir [81].

Doku perfüzyonunun azalmasındaki en önemli mekanizma kan akımının normal fizyolojisinden sapmasıdır. KPB sırasında, dolaşım pulsatil olmayan hale gelir ve böylece normal refleksler ve kemoreseptörlerin kontrollü salınımı önlenmiş olur. Kan hücreleri aktive olur, dolaşımdaki sinyal proteinleri salgılanır. Vazoaktif ve sitotoksik maddeleri üretilmiş olur ve böylece çeşitli mikroemboliler oluşur. Mikroemboliler 500 mikron çapından daha küçük partiküller olarak tanımlanır. KPB sırasında gaz, yabancı cisim ve kandan oluşan mikroemboli kaynaklarından dolaşıma emboliler girebilir. Yaygın mikroemboli perfüzyon bozukluğuna neden olur. Bu durum geçici veya kalıcı olarak oluşabilir. İskemi - reperfüzyon ise dolaşımdaki vazoaktif maddelerin neden olduğu inflamatuvar yanıt bu hasarı artırabilir. Yine intraoperatif oluşan hipotermi ile ısı farklılıkları organlarda bölgesel ısı - perfüzyon uyumsuzluğuna neden olur. Yetersiz oksijen sunumu; bölgesel hipoperfüzyon ve asidoza neden olur. Antiinflamatuvar yanıt, kompleman aktivasyonu, anaflatoksinler, sitotoksik proteazlar, kollajenazlar, reaktif oksidanlar, serbest radikaller, endotoksin, inflamatuvar sitokinler, aktive nötrofiller ve monositlerin oluşmasına neden olur ki bunların hücre hasarına neden olduğu bilinmektedir [40, 82–84].

Hipotermi uygulandığında yeniden ısınma sırasında oluşabilecek hipertermi de hasara neden olabilmektedir. Genel olarak cerrahi süreçte gelişen nörolojik komplikasyonların yetersiz hipotermi ya da ameliyatın herhangi bir aşamasında gelişen hipertermik periyotlarla ilişkisi olduğu düşünülmektedir. Özellikle hipoterminin yeniden ısınma dönemi bu açıdan en riskli dönemdir. Hızlı ve agresif

bir ısınmanın yanı sıra bu dönemde artan anestezi ihtiyacının dikkate alınmaması beyin dokusu oksijen sunum - tüketim dengesini olumsuz etkilemekte ve hasar oluşumuna zemin teşkil etmektedir [85, 86].

2.7.2. POKD Risk Faktörleri

Koroner arter bypass cerrahisi sonrası nörolojik ve nörokognitif disfonksiyon için öne sürülen hastaya ait risk faktörleri bulunmaktadır [53-55, 87, 88];

- Yaş,
- Kadın Cinsiyet,
- Sigara,
- Diyabetes Mellitus,
- Hipertansiyon,
- Atrial fibrilasyon,
- Birden fazla kros klemp uygulaması,
- Aort aterosklerotik plak ve kalsifikasyon,
- Renal yetmezlik,
- Kardiyopulmoner bypass süresi,
- Geçirilmiş serebrovasküler olay,
- Karotis arter hastalığı,
- Periferik vasküler hastalık,
- Düşük kardiyak debi sendromu,
- Uzamış yoğun bakım kalış süresi,
- Enfeksiyon,
- Kan ürünleri transfüzyonu,
- Uyku bozukluğu, apne.

2.7.3. Kognitif Fonksiyonların Değerlendirilmesi

Genel olarak, POKD zamansal olarak cerrahi ile ilişkili bilişsel bozulma olarak tanımlanmaktadır. Deliryum tanısı semptomlar ile konurken, POKD tanısı için preoperatif nöropsikolojik testler (bazal) ve ne kadar bir düşüşün kognitif disfonksiyon olarak değerlendirileceğinin tanımlanması gerekir. Kognitif belirtilerin kişinin kendisinin tanımlaması ile objektif test arasında zayıf korelasyon

gösterilmiştir, böylece ameliyat öncesi ve sonrası nöropsikolojik test POKD tanısı için esastır [89].

Uygulanacak testler; kolay uygulanabilir, etkilenen kognitif fonksiyona duyarlı - özgün, testin yapıldığı kültüre uygun olmalıdır. Ayrıca test koşulları kişiden kişiye değişmemeli ve testler her seferinde günün aynı zamanında, aynı odada, aynı kişi tarafından uygulanmalıdır [90].

2.7.3.1. Montreal Bilişsel Değerlendirme (MOCA) Ölçeği

MOCA bilişsel bozukluğun özellikle erken evrelerini değerlendirmek üzere geliştirilen bir tarama ölçeğidir. Uygulama süresi yaklaşık 10 dakika olan MOCA, bir sayfadan oluşan kısa ve uygulaması kolay bir ölçektir. Ölçekte dikkat ve konsantrasyon, yönetici işlevler, bellek, dil, görsel ve mekânsal beceriler, soyut düşünme ve hesaplama boyutlarını değerlendiren maddeler bulunmaktadır.

MOCA'nın maddeleri şu şekildedir;

- Bellek görevleri; kısa süreli bellekten geri çağırma, beş kelimeyi öğrenme denemeleri (2 kez) ve beş dakika sonra gecikmeli hatırlama (5 puan)
- Görsel - mekânsal beceri gerektiren görevler; Saat Çizme Testi (3 puan) ve üç boyutlu küp kopyalama (1 puan)
- Yürütücü işlevlere ilişkin görevler; İz Sürme Testi-B formundan uyarlanmış ardışık rakam ve harf örüntülerini (1-A, 2-B, 3-C gibi) birleştirme (1 puan), sözel akıcılık (1 puan) ve iki maddeli soyut düşünme görevi (2 puan);
- Dikkat, konsantrasyon ve çalışma belleği görevleri; art arda çıkarma işlemi (3 puan) ve ileriye ve geriye doğru sayı uzamı (1'er puan)
- Dile ilişkin görevler; görece daha az tanınan üç hayvan (aslan, gergedan, deve) resmini adlandırma (3 puan), karmaşık iki cümleyi söz dizilimsel olarak tekrar etme (2 puan)
- Son olarak zaman ve yer oryantasyonudur (6 puan).

Ölçekten alınabilecek en düşük puan 0, en yüksek puan 30'dur [91].

2.7.3.2. Mini Mental Durum Testi (MMDT)

Mini Mental Durum Testi (MMDT) yaşı hastalarda gelişen bilişsel değişiklikleri izlemek amacı ile 1975 yılında Folstein ve arkadaşları tarafından geliştirilip, demans taramasında kullanılır. 11 sorudan oluşur ve 30 puan üzerinden değerlendirilir. 24-30 puan arası normal, 18-23 puan arası hafif demans, 17 puan ve altı ciddi demansla uyumludur. Oryantasyon, hafıza, dikkat, hesaplama, hatırlama, lisan, motor fonksiyon ve algılama yetenekleri test eder. MMDT'nin test tekrar test geçerliliği 0.56- 0,98 olarak bildirilmiştir. Türkiye'deki geçerlilik ve güvenilirliği Güngen ve arkadaşları tarafından 2002 yılında yapılmıştır. Testin eşik değerler için 23/24 değerinin 0.91 duyarlık, 0.95 özgüllük gösterdiği saptanmıştır [92, 93].

2.7.3.3. Konfüzyon Değerlendirme Metodu (CAM, CAM-ICU)

CAM, deliryum tanısı için geliştirilmiş olup deliryumun 9 özelliği, şiddeti ve dalgalanmasını değerlendirir: akut başlangıç, dikkatsizlik, dağınık düşünme, değişen bilinç seviyesi, yönelim bozukluğu, hafıza bozukluğu, algısal bozukluklar, psikomotor ajitasyon veya gerilik ve uyku-uyanıklık döngüsüdür [92]. Ülkemizde Türkçe versiyonu bulunmasına rağmen, geçerlik-güvenilirlik çalışmasına rastlanmamıştır. Araştırma ortamında ise CAM-ICU'nun daha sık kullanıldığı görülmektedir. CAM-ICU, Ely ve ark. tarafından yoğun bakım ünitesinde mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda kullanılmak üzere geliştirilmiştir. Bu tanı testi DSM (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders)-IV kriterlerini hedef olarak oluşturulmuş bir değerlendirme testidir [94]. En çok kullanılan deliryum değerlendirme araçlarından biridir. Hastalar CAM-ICU ile değerlendirilirken; akut mental durum değişikliği, dikkat eksikliği, bozulmuş düşünce içeriği, bilinç düzeyi değişiklikleri sorgulanmaktadır. Dikkat eksikliğinin ve mental durum değişikliğinin olması halinde, bozulmuş düşünce içeriği veya bilinç düzeyi değişikliğinden birisi varlığında hasta deliryumda kabul edilmektedir [95, 96].

2.8. Postoperatif Kognitif Bozukluğun Belirlenmesinde Kullanılan Biyokimyasal Belirteçler

Nörofizyolojik testlerin uygulanması zaman almakta ve sonuçların istatistiksel olarak yorumlanması kesin kriterlere bağlı olmadığı için ameliyat sonrası kognitif fonksiyon bozukluğunun diğer analizlerle de desteklenmesi gerekmektedir. Bu bağlamda, biyobelirteçler önemli bir araştırma alanını oluşturmaktadır. Biyobelirteçler duyarlılık, etki ve maruz kalma (exposure) biyobelirteçleri olarak üçe ayrılır [97]. Duyarlılık biyobelirteçleri spesifik bir duruma genetik olarak yatkın olan bireyleri belirlemek için kullanılır. Etki biyobelirteçleri doku ya da hücredeki yapısal ya da işlevsel etkileri ölçer. Maruz kalma biyobelirteçleri ise kişinin maruz kaldığı kimyasalı ya da metabolitlerini ölçmek için kullanılmaktadır. Klinikte kullanılan spesifik biyokimyasal parametreler; kalp, pankreas, karaciğer, böbrek, tiroid bezi gibi organların fonksiyon bozukluğu için, o organlara spesifik olarak tanıya yardımcı ve tanı koydurucu fonksiyonlara sahiptir. Bu nedenle çalışılan biyokimyasal parametrelerin normal, düşük ya da yüksek seviyede olmaları var olan hastalığın tanısının doğrulanması bakımından anlamlıdır [98].

2.8.1. S100 Beta Protein

S100 beta protein; kalsiyum bağlayan S100 protein ailesinin üyesidir. İlk kez Moore ve arkadaşları tarafından sığır beyninden izole edilmiştir. Santral sinir sisteminde bulunan olgun astrositlerin subtipinden ve periferik sinir sisteminde Schwann hücrelerinden eksprese edilir [99].

İnsanlarda S100 Beta'yı farklı yöntemlerle ölçmek mümkündür (Şekil 2.7).

Yöntem	Protein	Tespit edilen en düşük düzey	Doğruluk (ortalama,%)
İmmünofluorometrik sandwich assay	S100β	15 ng/L	İntraassay CV:3.7 İntraassay CV:8.7
IRMA	S100β	200 ng/L	İntraassay CV:7.1 İntraassay CV:4.3
İmmunoluminometrik assay LIA-mat	S100β	20 ng/L	İntraassay CV:4.4 İntraassay CV:6.1
Otomasyon luminometrik immünoassay LIAISON	S100β	20ng/L	İntraassay CV:3.7 İntraassay CV:5.7
ELISA	S100β	10 ng/L	İntraassay CV:3.5 İntraassay CV:3.5
Enzim immünoassay	S100β	100ng/L	

Şekil 2.7. S100 B ölçüm yöntemleri [100]

1980 yılında Michetti ve ark. tarafından nörolojik S100β protein ile nörolojik hasar arasındaki ilişki araştırılmıştır [101]. S100β protein astrositlerden ve Schwann hücrelerden salınır. Ayrıca bazı nöronal olmayan hücrelerden de (kondrositler, hemopoietik hücreler, melanom hücreleri ve yağ dokusu) S100 β proteini salınmaktadır. Yarılanma ömrü ise 30 dakika- 2 saat olup renal yolla atılır. Serum, idrar ve beyin omurilik sıvısında ölçülebilmektedir. Sağlıklı insanlarda fizyolojik olarak düşük miktarda gözlenebilmektedir. Serebral hasar durumunda beyin dokusundan BOS'a ve daha sonra da kana geçişi olmaktadır [72]. S100β'nın kan seviyelerindeki yükseklik ile beyin BT görüntülemesindeki patolojiler arasında önemli korelasyon birçok çalışmada gösterilmiştir [102-104].

Son yıllarda radyolojik görüntüleme yöntemlerine ek olarak kalp damar cerrahisi kliniklerinde serum S100 β protein düzeyinin kullanımı artmaktadır. Açık kalp cerrahisinde S100 β proteinin erken dönemde yükselmesi serebral komplikasyonlarla ilişkili değilken geç dönemde (KPB sonlandıktan 5-48 saat sonra) yükselmesi perioperatif serebral hasarlanmayı göstermektedir [105].

Normal fizyolojik koşullarda S 100 β yarılanma ömrü yaklaşık 2 saattir. S100 β düzeyi hipoperfüzyon ortaya çıktıktan 10 dakika sonra yükselip bunu takiben 6 saat sonra düşmeye başlar. Serebral hasar olmaması durumunda postoperatif 24 saat sonra normal düzeyine geri dönmektedir. Nörolojik komplikasyon gelişen hastalarda ise S 100 β salınımı postoperatif 24-48 saat sonra devam etmektedir [106].

S 100 β protein düzeyi; böbrekte metabolize olup idrarla atıldığından eliminasyonu orta derecede renal yetmezlikten etkilenmektedir.

S 100 β 'nın klinik kullanım alanları ise serebrovasküler olay, kardiyak arreste ya da serebral hasara bağlı serebral komplikasyonların belirlenmesidir [107].

2.8.2. Nöron Spesifik Enolaz (NSE)

NSE; kognitif fonksiyon bozukluğunun tespitinde sıklıkta kullanılmaktadır. Nöronların sitoplazmasında bulunur ve enolazın gama (γ) alt birimidir. Glikolitik yolda 2-fosfo-D-gliseratın fosfoenolpirüvata dönüşümünü katalizleyen dimerik bir enzimdir olup molekül ağırlığı 78 kDa, yarılanma ömrü 24 saattir [107,108].

NSE, ELISA (Enzim ilintili immün test) ve ECLIA yöntemleriyle serum veya BOS'da gösterilebilir [98].

Fizyolojik olarak nöron spesifik enolazın periferik kandaki serum konsantrasyonu $8,7 \pm 3,9$ ng/ml (erkeklerde $8,9 \pm 3,9$, kadınlarda $8,3 \pm 4,0$)'dir ve ihmal edilebilir düzeyde olduğu kabul edilmektedir [109].

NSE, merkezi ve periferik sinir sisteminde nöronal ve nöroendokrin hücrelerinde fazla miktarda mevcuttur. Beyinde total çözülebilir proteininin %0,4-4'ünü oluşturan enzim sitoplazmik olup nöronlar tarafından ekstraselüler sıvıya salıverilmemektedir. Sadece hücre hasar gördüğünde ortaya çıkar. Bu nedenle NSE'nin serebral hasarlara spesifik olduğu düşünülmektedir [110-112].

NSE düzeyini etkileyen faktörler; hipoksi, hipovolemi, intraoperatif kanama, hemoliz, CABG, kapak cerrahisi, preoperatif steroid uygulanması, bazı kafa travmaları, kortikal beyin hasarı, temporal lob epilepsisidir [107].

NSE enziminin nöronal hasarla ilişkisi olduğu yapılan çalışmalarda da gösterilmiştir [106, 110, 113]. NSE, nöron hasarı meydana geldiğinde beyin

omurilik sıvısı, serebral ve sistemik dolaşıma salınarak pik seviyesine postoperatif yaklaşık 6 saat sonra ulaşır [106].

Son yıllarda NSE'nin kardiyak arrest sonrasında görülen serebral fonksiyon bozukluğunun tanısında prognostik marker olarak anlamlı olduğu seri BOS analizleri ile gösterilmiştir. Kardiyopulmoner resüsitasyon sonrası 24. ve 48. saat NSE seviyeleri yüksek olan hastaların prognozlarının ciddi olduğu da çalışmalarda gösterilmiştir [114, 115].

2.8.3. CXCL10 Ligant / IP10 (Induced Protein 10)

CXC kemokinleri, kemokinlerin ikinci en büyük alt ailesi olup proteinin N-terminalinde ilk iki ve bitişik sistein rezidüsü arasında bir amino asit içerir. İnsanlarda, CXC kemokin alt ailesi içinde, çoğu insanlarda kromozom 4 ve farelerde kromozom 5 olan belirli bir kromozomal lokasyonda kümelenmiş olarak bulunan 16 üye vardır. Bu kemokinlerin kromozom içinde kümelenmesi, birçok CXC kemokinin aynı anda evrimleştiğini ve kromozom içindeki proksimal konumlarının evrim sırasında gelişen fonksiyonel uzmanlaşmayı yansıttığını gösterir [116, 117].

CXCL9, CXCL10 ve CXCL11'i içeren CXCL kümesi, ana CXC kemokin kümesine yakın bir yerde ayrı bir kümede bulunmaktadır. Önemli olarak, CXCL9, CXCL10 ve CXCL11, diğer CXC kemokinlerinin çoğunda bulunan ELR (Enzyme-Linked Receptor) motifinden yoksundur ve bunun yerine güçlü anjiyogenez inhibitörleridir. Kromozom içindeki CXCL9, CXCL10 ve CXCL11'in yakınlığı, bu kemokinlerin birlikte evrimleştiğini gösterir ve büyük olasılıkla neden aynı reseptörü yani CXCR3 reseptörünü paylaştıklarını açıklar. CXCL10 ve CXCL11, CXCL9 ile karşılaştırıldığında daha fazla yapısal benzerlik paylaşır. Ayrıca ortak bir özellikleri de interferon (IFN) ile indüklenebilir proteinler olarak orijinal tanımlamalarını kolaylaştıran bir özellik olan IFN'a yanıt olarak yüksek oranda up-regüle edilebilir yetenekleridir [118-120].

İnterferon (IFN)- γ -indüklenebilir protein 10 (IP-10) olarak da bilinen CXCL10, 8.7 kDa ağırlığında küçük bir proteindir ve ilk olarak 1985 yılında Luster ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır [121, 122]. Rekombinant IFN- γ , 30 dakika içinde CXCL10 ekspresyonunu tetiklemekte, maksimum düzeyine ise tedaviden 5

saat sonra ulaşmaktadır. Bu durum, bir IFN ile uyarılan yanıt elemanının ve promotöründe bir nükleer faktör kappa B1 elemanının varlığının bir sonucudur [123, 124]. Yalnızca IFN- γ tarafından indüklenen CXCL9 ile karşılaştırıldığında, CXCL10 hem IFN- γ hem de tip I IFN'ler (IFN- α ve IFN- β) tarafından da indüklenebilir [125]. IFN- γ ekspresyonu, CD4+ T yardımcı (Th)1 lenfositler, CD8+ sitotoksik T hücreleri ve doğal öldürücü hücrelerin alt kümeleriyle sınırlıdır. Buna karşılık, tip I IFN'ler, Toll-like reseptörler ve retinoik asit ile indüklenebilir gen 1 ve transkripsiyon faktörü interferon düzenleyici proteinin aktivasyonuna yol açan melanom farklılaşması ile ilişkili protein 5 dahil olmak üzere RNA helikazları gibi doğuştan gelen sensörler aracılığıyla patojenlerin tanınmasının ardından çoğu hücre tarafından eksprese edilebilir [126].

Kemokin alıcı çifti CXCL10/CXCR3, merkezi sinir sistemi (CNS) boyunca yaygın olarak eksprese edilir ve farklı hücre tiplerinde ekspresyonuna bağlı olarak CNS patolojisinde farklı tepkiler üretir [127-130]. Duyarlı hücrelerin kemotaksisindeki "klasik" rolüne ek olarak, ağrı algısının uyarılması sırasında glial etkileşimlerin modüle edilmesi üzerinde yeni bulunan etkileri vurgulamaktadır [129, 130].

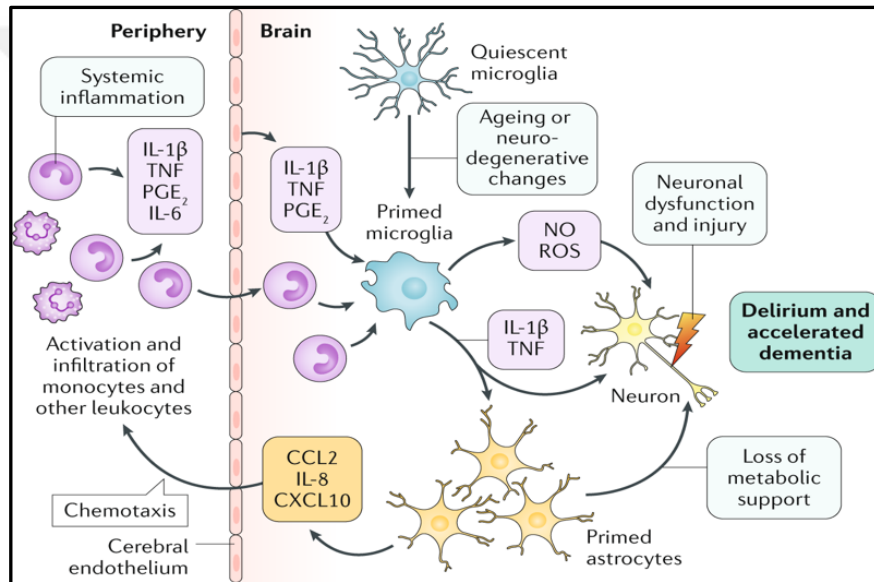
2.8.3.1. Postoperatif kognitif disfonksiyonda CXCL10/IP-10

POKD'nin nöroinflamatuvar hipotezleri geniş çapta tartışılrsa da çoğu klinik deliryum verisi, spesifik bir nöro-inflamatuar hipotezden çok net olmamakla birlikte bir inflamatuvar hipoteze yöneliktir [131-133]. Dolaşımdaki sitokinler (IL-6, TNF ve MCP1 gibi) veya akut faz proteinleri (CRP gibi) ile ölçülen şiddetli sistemik inflamasyon, büyük cerrahi geçiren veya kritik hastalığı olan erişkinlerde artan deliryum riski ile ilişkilidir [134-136]. Bununla birlikte, bu araçlar, yalnızca deliryum gelişenlerde değil, sepsis, travma veya cerrahi geçiren tüm hastalarda güçlü bir şekilde indüklenir. Bu nedenle, önceki beyin güvenlik açıkları, bu tür inflamasyonun gerçekten deliryumu tetikleyip tetiklemediğinin temel belirleyicileri olmaya devam etmektedir.

Mikroglial aktivasyon, şok ve solunum yetmezliğinden ölen hastaları içeren küçük bir ölüm sonrası çalışmada deliryum ile ilişkilendirilmiştir [137, 138]. Ayrıca, farelerde yapılan çalışmalarda POKD'a aracılık etmek için mikroglialın

gerekli olduğu ve akut sistemik inflamasyona yanıt olarak abartılı IL-1 senteziyle nörodejenerasyona hazır hale geldikleri gösterilmiştir [139].

IL-1, birden fazla beyin hücre tipine doğrudan etki eder [140]. IL-1 β ve TNF'nin akut uygulaması, astrositleri kemokinler (CCL2, CXCL1 ve CXCL10 gibi) üretmek için aktive eder ve bu aynı zamanda nörodejenerasyonda [141, 142] abartılarak aktive edilmiş lökositlerin beyne yönlendirilmesini kolaylaştırır. Artan monosit ve nötrofil alımı, sepsis, viral ensefalit ve postoperatif bilişsel işlevin fare modellerinde bilişsel işlev bozukluğuna ve/veya beyin hasarına katkıda bulunur, ancak mekanizmalar yeterince anlaşılmamıştır [143-145].



Şekil 2.8. Deliryumun inflamatuvar mekanizması [146]

2.9. D Vitamini

2.9.1. D Vitamini Hakkında Genel Bilgiler

D vitamini yağda çözünen, çok az gıdada doğal olarak bulunan, beslenme yoluyla bitkisel ve hayvansal gıdalardan alınan veya deride endojen olarak sentezlenen vitamindir. Ergosterol (D2 vitamini) ve kolekalsiferol (D3 vitamini) olmak üzere 2 tür D vitamini olup yapı ve oluşumları yönünden birbirine benzerler. Ergokalsiferol, bitkisel; kolekalsiferol ise hayvan kaynaklı diyet ile alınır. D vitamini endojen olarak ciltte ultraviyole ışınlarına maruz kalarak sentezlenir. Kolesterol sentezinde ara metabolit olan 7-dehidrokolesterolden ergokalsiferol'e

dönüşür. Karaciğer ve böbreklerde ergokalsiferol hidroksillenip etkin hormon şekli olan 1,25(OH)₂D vitaminine dönüşür. Kolekalsiferol; gerçekte bir vitamin değildir. Bir hormon analogunun prekürsörü olarak kabul edilir. Karaciğer ve böbreklerde biyotransformasyona uğrar ve etkin şekli olan, 1,25-dihidroksikolekalsiferol (1,25-(OH)₂D vitamini)’ne dönüşür [147]. Kolekalsiferol yağ dokusu, kas dokusu ve karaciğerde depolanmaktadır. Kolekalsiferol ve ergokalsiferolün emilim yeri ince barsaklardır. D vitamini yağda eriyen bir vitamin olduğu için safra emilimini artırmaktadır. D vitamini ince barsaklardan emilip karaciğerde metabolize ve katabolize edilir. D vitaminin bir kısmı, karaciğerde bulunan hepatosit mikrozomlarında; 25-hidroksikolekalsiferol (25(OH)D-3)’e veya 25-hidroksiergokalsiferol (25(OH)D- 2)’ye çevrilir. D Vitaminin depolanmayan kısmının bir miktarı 25(OH)D-3’e dönüştürülür ve kana salınır. Bir kısmı ise hepatositlerde glukuronize olarak safra aracılığıyla barsaklara taşınır ve ileumdan tekrar emilir (enterohepatik dolaşım). Plazmada bulunan 25(OH)D-3 veya 25(OH)D-2, böbrekte bulunan proksimal tübül hücrelerine gelir. Burada mitokondride hidroksilaz enzimi yardımıyla 1.25(OH)₂D₃ veya 1.25(OH)₂D₂’ye dönüşerek aktif D vitamini metabolitini oluşturur. D Vitamini barsaktan kalsiyum ve fosfor emilimini kolaylaştırır ve böbreklerden fosfor geri emilimini de artırır. D vitamini kemik mineral metabolizmasına doğrudan etkilidir. Kalsitonin ve parathormon ile beraber vücut sıvıları ve dokularında kalsiyum-fosfor dengesini sağlar [147].

VDR beyin, hipofiz, tiroid, prostat bezi, osteoblastlar, mononükleer hücreler, lenfositler, kolon, kalp kası, meme, karaciğer, böbrek, deri, gonadlar ve pankreas adacık hücreleri gibi birçok dokuda bulunmaktadır. Tüm vücutta VDR’nin aktivasyonunda ve inhibisyonunda anahtar rol oynayan enzimlerin yaygın olarak bulunması, D vitaminin birçok hücre fonksiyonunda rol aldığını göstermektedir [148].

Serum 25(OH)D₃ düzeyi <20 ng/ml D vitamini eksikliği, 21-29 ng/ml arasında ise D vitamini yetersizliği olarak tanımlanmaktadır [149, 150]. D Vitamini eksikliği olanlarda halsizlik, yorgunluk, depresyon eğilimi, vücutta kramp hissi gibi belirtiler görülebilir. D vitamini eksikliği genel popülasyonda oldukça yaygın olup erişkinlerin %10-60’ında D vitamini eksikliği mevcuttur.

2.9.2. D Vitamini ve Kognisyon

Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa’da toplum içinde yaşayan yaşlı yetişkinlerin %40 ila %100’ünün D vitamini eksikliği olduğu tahmin edilmektedir [151]. D vitamini eksikliği kırıklar, çeşitli kronik durumlar ve mortalite ile ilişkilidir [152, 153, 154]. Bilişsel gerileme ve demans ile yaşlı erişkinlerde yaygındır, ancak nedenleri belirsizliğini korumaktadır [155, 156]. D vitamini, nörotrofik faktörlerin düzenlenmesinde, nöroenezde, kalsiyum homeostazında, detoksifikasyonda ve β -amiloid klirensinde önemli bir rol oynadığı için nörodejenerasyonu önlemeye yardımcı olabilir [157-159].

Bununla birlikte D vitamininin aktif formu olan kalsitriol’ün (1,25-dihidroksi D vitamini) merkezi sinir sistemindeki oksidatif stresi azalttığı ve yüksek D vitamini düzeylerinin bilişsel işlevler ve ayrıca deliryum için koruyucu olduğu ileri sürülmektedir [160].

VDR intranükleer yerleşimlidir ve beyin ve spinal kord dahil birçok dokuda bulunmaktadır [158, 161]. Ayrıca 25-hidroksi D vitaminini aktif forma dönüştüren 1α hidroksilaz ve terminal kalsitriol aktive edici enzimin fetal ve yetişkin beyin dokusunda özellikle korteks ve hipokampüste yaygın olarak bulunduğu gösterilmiştir [158, 161, 162]. Bu nedenle son zamanlarda nörolojik ve psikiyatrik hastalıkların D vitamini ile ilişkisini araştıran birçok çalışma yapılmaktadır. Bazı çalışmalarda düşük serum D vitamini konsantrasyonlarının kognitif fonksiyon bozukluklarıyla ilişkilendirilebileceği ileri sürülmektedir. Fakat henüz kesin bir sonuca ulaşamamıştır [162, 163].

Ayrıca D vitamini reseptörleri beynin korteksinde ve hipokampüste (sağlam biliş için kritik alanlar) yer aldığından, bu vitaminin bilişsel işlevlerdeki rolüne ilişkin araştırmalar son zamanlarda yürütülmüştür, bu da D vitamini seviyesinin bilişsel bozulma ile ters orantılı olduğunu göstermektedir [164-166]. Yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) D vitamini eksikliği prevalansı %44,2 ile %82,6 arasındadır [167]. Yazarların bildirdiği kadarıyla, D vitamini eksikliği ile postoperatif deliryum arasındaki ilişki henüz değerlendirilmemiştir. Bununla birlikte iki çalışma yapılmıştır. Birinci çalışmada [168] yoğun bakım hastalarında serum vitamin D düzeyleri ile deliryum arasındaki ilişkiye bakılmış ve anlamlı bir fark bulunamamıştır. İkinci çalışmada [169] ise kliniklerde takip edilen hastalarda

serum D vitamini düzeyi ile deliryum gelişme prevalansı değerlendirilmiş ve KABG cerrahisinden sonra görülen deliryum insidansının ve yoğun bakım hastalarındaki deliryum oranının arttığı saptanmış bu nedenle kardiyak cerrahi öncesi düşük D vitamini düzeyinin postoperatif deliryum ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir.

D vitamini ile kognitif performans arasında ilişki tespit eden çalışmalarda mevcuttur. Przybelski ve Binkley 32 olgu ile Standartize MMDT kullanarak yaptıkları çalışmada serum D vitamin konsantrasyonları ile kognitif durum arasında anlamlı ilişki tespit etmişlerdir. Oudshoorn ve ark. 225 hastada Standartize MMDT kullanarak yapmış oldukları çalışmada da benzer ilişki bulmuşlardır [170, 171].



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun onayı (29.09.2021 tarih. 693 no'lu karar) (Ek-1) alındıktan sonra Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği'nde Mayıs 2021-Kasım 2022 tarihleri arasında yürütüldü. Çalışmamızın mali giderleri için ise Akdeniz Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Proje Birimi'nin desteği alındı (Proje No: TTU-2022-5873).

Bu çalışma prospektif klinik gözlemsel çalışmadır. Çalışmaya kalp ve damar cerrahisi servisinde elektif açık kalp cerrahisi planlanan Amerikan Anestezistler Derneği (ASA) skoru 1-3 olan 18-70 yaş aralığında 100 hasta dahil edilmiştir. G Power programı kullanılarak yapılan örneklem büyüklüğü analizi sonucunda etki büyüklüğü 0.43, testin gücü %95 ve Tip I hata 0.05 olduğunda gereken minimum örneklem büyüklüğü 71 hasta olarak hesaplanmıştır. Veri kaybı olabileceği göz önüne alınarak çalışmaya toplam 100 hasta dahil edildi. Çalışmaya dahil olan hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır (Ek-2).

3.1. Dışlama Kriterleri

- Psikiyatrik hastalık öyküsü olan hastalar,
- Preoperatif demans öyküsü olan hastalar,
- Serebrovasküler hastalık öyküsü olan hastalar,
- KABG dışındaki operasyonlar,
- Elektif olmayan operasyonlar,
- Ağır karaciğer ve böbrek yetmezliği olan hastalar,
- 24 saat içinde yoğun bakım ünitesindeki ölümler,
- Preoperatif dönemde ölçülen D vitamini düzeyi 30 ng/ml üzerinde gelenler,
- KOAH hastaları için GOLD sınıflamasına göre 2 ve daha üstü değerler.

Operasyondan iki gün önce, preoperatif vizit sırasında tüm olgulara yapılacak testlerle ilgili bilgi verilip, sözlü ve yazılı onayları alındıktan sonra hastalara MOCA (Montreal bilişsel değerlendirme ölçeği) testi uygulanmıştır. Bu ölçüm

preoperatif MOCA olarak kaydedilmiştir. Ayrıca hastaların yaşı, cinsiyeti, eğitim durumu, komorbiditeleri ve kullandığı ilaçları, alkol tüketimi, ASA sınıflaması, preoperatif sol ventrikül ejeksiyon fraksiyon değeri, preoperatif 25 OH D vitamini düzeyi, NYHA (New York Heart Association Functional Classification) sınıflandırması, EuroSCORE 2 değerleri de kaydedildi.

3.2. Anestezi Uygulaması

Operasyon odasına alınan hastaların elektrokardiyogram (EKG), nabız oksimetre (SpO₂) ve lokal anestezi sonrasında radial arter kanülasyonu yapılarak invaziv arter monitörizasyonu yapılmıştır. Near infrared spektroskopi (NIRS) (Somanetics Invos Oximeter, Covidien, 15 Hampshire Street Mansfeld, MA 2048 USA) monitörizasyonu, hastanın frontal bölgesinde cilde noninvaziv olarak sağ ve sol olmak üzere 2 adet prob yerleştirilerek (RSO₂/LSO₂) serebral oksijenasyon monitörize edilmiştir. Bazal değerler hasta oda havası solurken kaydedilmiştir.

Kalp atım hızı (KAH), sistolik (SKB), diyastolik (DKB) ve ortalama arteriyel basınç (OAB), SpO₂, preoperatif dönemdeki hemoglobin (Hb), hematokrit (Hct), BUN, kreatinin, GFR, lökosit/lenfosit oranı, albumin, CRP değerleri kaydedilmiştir. İndüksiyon öncesi 3 ml/kg/sa'den Isolyte-S infüzyonuna başlanmıştır. Hastalara %80 O₂ solutularak 2 dakika preoksijenasyon yapıldıktan sonra entübasyona sempatik yanıtı azaltmak ve enjeksiyon ağrısını azaltmak amacıyla 0,5 mg/kg %2'lik Lidokain (Aritmal® %2,2 ml ampul, Biosel, İstanbul) iv uygulanmıştır, daha sonra anestezi indüksiyonu için midazolam 0,05 mg/kg (Sedever 5 mg/5 ml ampul) ve fentanil 2-4 µg/kg (Talinat 0.5 mg/10 ml ampul) iv ve kas gevşetici olarak rokuronyum bromide 0,6 mg/kg (esmeron 50 mg/5 ml ampul) iv olarak uygulanmıştır. Yeterli kas gevşekliği sağlandıktan sonra endotrakeal entübasyon gerçekleştirilmiş ve entübasyonu takiben üriner sonda takıldı ve internal juguler ven kullanılarak santral venöz kateterizasyon yapılmıştır. Anestezi idamesi için sevofluran inhalasyon anesteziği 1-2 MAC, remifentanyl 2 µg/kg/saat iv infüzyonları uygulanmıştır.

Hastaların ventilasyonu 6-8 mL/kg tidal volüm, %40 O₂ ve %60 hava içerisinde 2-3 L/dakika olacak ve frekans EtCO₂'yi 30-35 mmHg'da tutacak şekilde ayarlanmıştır. Operasyon sırasında KAH, SKB, DKB, OKB, SpO₂, NIRS

(RSO₂/LSO₂), SVB, kan gazı parametreleri (pH, PaCO₂, PaO₂, HCO₃, BE, SpO₂, laktat, glukoz, sodyum, potasyum, klor, hemoglobin) değerleri indüksiyon öncesinde, indüksiyon sonrası, sternotomi sonrası, kardiyopulmoner bypass başlangıcı, aort klemplenmesi, bypass süresince, kardiyopulmoner bypass sonrası 10. dk cilt kapanması sırasında kaydedilmiştir.

Tüm hastalarda uygun saha temizliği ve örtünmeyi takiben cilt ve cilt altı insizyonları takiben, median sternotomi ve heparinizasyonun ardından asendan aort arteriyel ve sağ atriyal apendiks venöz kanülasyonu ile kardiyopulmoner bypass'a girilmiştir. Operasyonların tümü KPB ve aortik kros klemp altında, kan kardiyoplejisi ile kardiyak arrest sağlandıktan sonra yapıldı. Hastaların tamamı orta derece hipotermide (28-32°C) opere edildi. Kros klemp konulmasını takiben non-pulsatil pompa akımı 2- 2,5 L/dak/m² olarak uygulanarak ortalama kan basıncı yaklaşık 50-80 mmHg arasında tutuldu. İntraoperatif dönemde KPB'da en düşük hipotermi değeri, hipotermi süresi, KPB ve cross klemp süresi, intraoperatif verilen kristaloid-kolloid-kan ve kan ürünleri ile beraber yaklaşık kanama miktarı, toplam idrar çıkışı ve intraoperatif verilen vazopressör dozları kaydedildi.

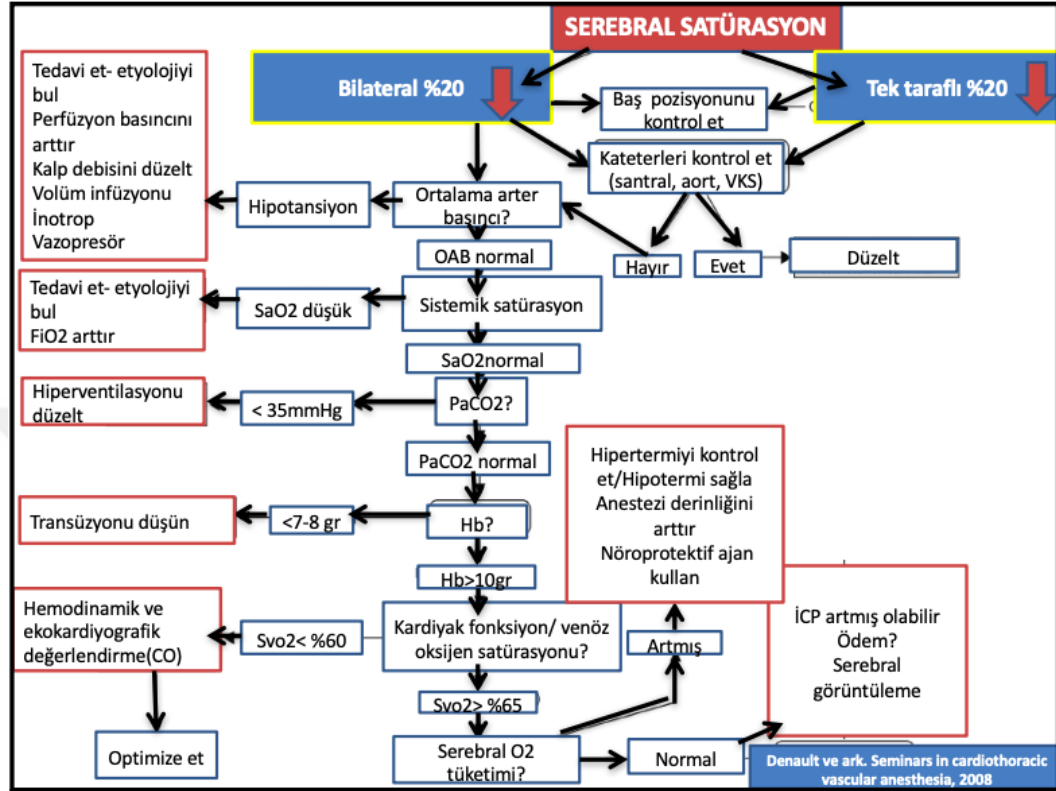
Postoperatif yoğun bakım ünitesine alınan hastaların ilk 6 saatte kan basınçları, kalp ritimleri, drenaj miktarları ve laboratuvar parametreleri uygun ise ekstübe edildi. Ekstübe edilen hastalar en az bir gece yoğun bakım takibinin ardından servise çıkarıldı. Hastalara postoperatif 5-7. günde yeniden MOCA uygulandı.

Hastaların yoğun bakım ünitesinde kalış süresi, hastanede kalış süresi, 30 günlük mortalite, postoperatif böbrek fonksiyonları, postoperatif ilk 24 saat APACHE2 skoru ve CASUS Skoru da hesaplanarak kayıtlara geçirildi.

3.3. NIRS Monitörizasyonu

NIRS monitörizasyonu sırasında sağ ve sol değerler RSO₂ ve LSO₂ olarak bazal değerler anestezi indüksiyonu öncesi, hasta oda havası solurken kaydedildi. Bazal değerlerin %20 altı serebral desatürasyon olarak kabul edilip, tek taraflı %20 düşüşü olan hastalar, bilateral %20 düşüşü olan hastalar ve hiç düşüş olmayan hastalar kaydedildi. Murkin ve arkadaşlarının önerdiği NIRS tedavi protokolü (Şekil 3.1) uygulandı. Bu verilere ek olarak operasyon, anestezi, kros klemp, KPB,

ekstübasyon süreleri ile operasyon sırasında kullanılan kan ürünleri kaydedildi. Hastalara Hb<7 g/dl olduğunda eritrosit transfüzyonu yapıldı.



Şekil 3.1. NIRS tedavi algoritması [172]

3.4. Montreal Bilişsel Değerlendirme (MOCA) Ölçeği

MOCA bilişsel bozukluğun özellikle erken evrelerini değerlendirmek üzere geliştirilen bir tarama ölçeğidir. Uygulama süresi yaklaşık 10 dakika olan MOCA, bir sayfadan oluşan kısa ve uygulaması kolay bir ölçektir. Ölçekte dikkat ve konsantrasyon, yönetici işlevler, bellek, dil, görsel ve mekânsal beceriler, soyut düşünme ve hesaplama boyutlarını değerlendirilen maddeler bulunmaktadır. Test 2 sayfadan oluşmaktadır (Şekil 3.2).

MOCA testinde 21 üzerinde puan alınması normal olarak kabul edilmektedir.

Hastalara MOCA testleri preoperatif 2 gün önce ve postoperatif 5-7. günde uygulanmıştır.

Montreal Bilişsel Değerlendirme

Montreal Cognitive Assessment (MoCA)

Hastanın Adı Soyadı: _____

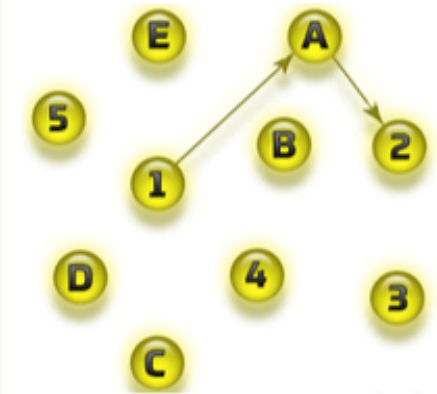
Tarih: ____/____/____

Montreal Bilişsel Değerlendirme (MoCA), hafif bilişsel bozukluk için hızlı bir tarama testi olarak geliştirilmiştir. Bu test ile dikkat ve konsantrasyon, yürütücü işlevler, bellek, lisan, görsel yapılandırma becerileri, soyut düşünce, hesaplama ve yönelim olmak üzere 8 farklı bilişsel işlev değerlendirilmektedir. MoCA'nın uygulaması yaklaşık 10 dakika sürer. Testten alınabilecek en yüksek toplam puan 30'dur. Buna göre 21 puan ve üstünde alınan puan normal olarak değerlendirilir.

Lütfen '1'den başlayarak bir sayı bir harf sırası ile birbirini izleyen sayı ve harfleri bir çizgi ile birleştirin.

1

☐



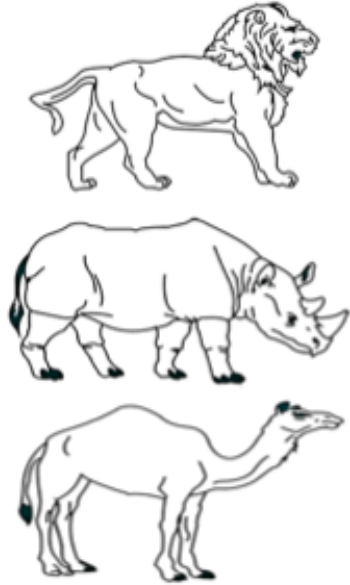
Soldan başlayarak bu hayvanların ismini söyleyin (doğru bilinen her hayvan ismi için 1 puan).

4

☐

☐

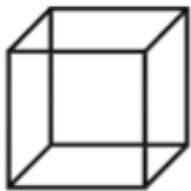
☐



Bu şekli olabildiğince hızlı bir şekilde yandaki boşluğa çizin (Çizim üç boyutlu olmalı, Tüm çizgiler çizilmiş (tamam) olmalı, fazladan çizgi eklenmemiş olmalı, çizgiler görece paralel ve benzer uzunlukta olmalı; dikdörtgenler prizması kabul edilir.)

2

☐



Bu bir bellek (hafıza) testidir. Size bir kelime listesi okuyacağım ve bu listedeki kelimeleri şimdi ve daha sonra hatırlamanızı isteyeceğim. Dikkatle dinleyin. Okumayı bitirdiğinizde hatırlayabildiğiniz kadar çok kelimeyi bana söyleyin. Kelimeleri hangi sırada söylediğiniz önemli değildir. (Katılımcının söylediği her bir kelime için ilgili kutuya bir işaret (x) koyun.) Size aynı listeyi ikinci kez okuyacağım. Hatırlamaya çalışın ve ilk denemede söylediğiniz kelimeleri de kapsayacak şekilde, bana hatırlayabildiğiniz kadar çok kelime söyleyin. (Katılımcının söylediği her bir kelime için ilgili kutuya ilave bir işaret (x) koyun.)

5

Testin sonunda sizden bu kelimeleri hatırlamanızı isteyeceğim' deyin.

Burun ☐	Kadife ☐	Cami ☐
Papatya ☐	Mor ☐	

Bir saat çizin. Saatin tüm rakamlarını yazın ve saat 11'i 10 geçeyi göstereyin (çerçeve 1 puan, rakamlar 1 puan, akrep ve yelkovan 1 puan).

3

☐

☐

☐

Şekil 3.2. Montreal Bilişsel Değerlendirme (MOCA) Ölçeği (1. sayfa)

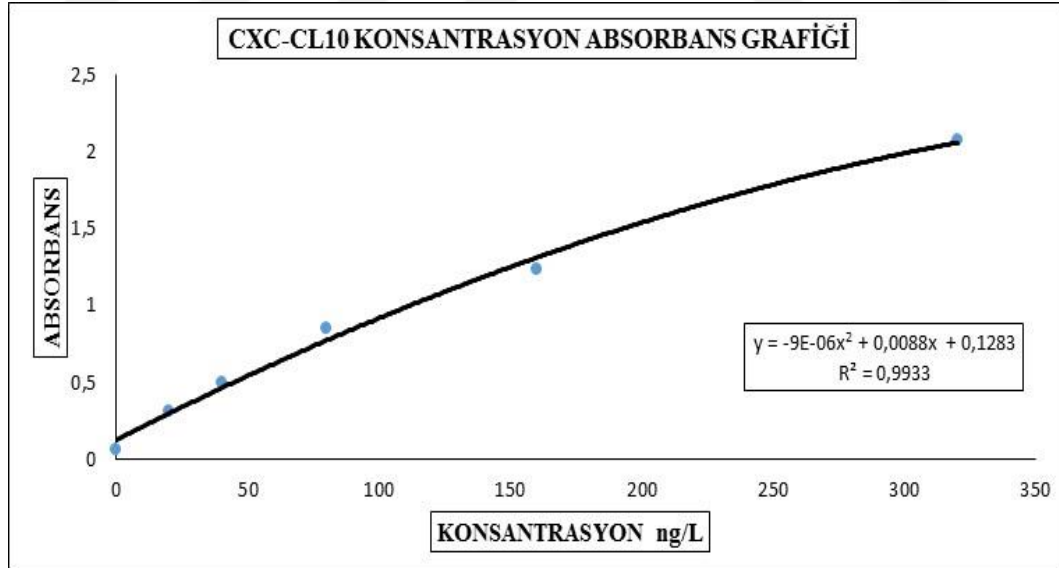
Montreal Bilişsel Değerlendirme Sayfa-2

6	Size bazı rakamlar söyleyeceğim, ben bitirdikten sonra, söylemiş olduğum rakamları sıra ile tekrar edin	
☐ ₁	2	1
☐ ₂	8	5
☐ ₃	4	2
☐ ₄	7	4
☐ ₅	2	
☐ ₆	7	4
☐ ₇	2	
☐ ₈	7	4
☐ ₉	2	
☐ ₁₀	7	4
☐ ₁₁	2	
☐ ₁₂	7	4
☐ ₁₃	2	
☐ ₁₄	7	4
☐ ₁₅	2	
☐ ₁₆	7	4
☐ ₁₇	2	
☐ ₁₈	7	4
☐ ₁₉	2	
☐ ₂₀	7	4
☐ ₂₁	2	
☐ ₂₂	7	4
☐ ₂₃	2	
☐ ₂₄	7	4
☐ ₂₅	2	
☐ ₂₆	7	4
☐ ₂₇	2	
☐ ₂₈	7	4
☐ ₂₉	2	
☐ ₃₀	7	4
☐ ₃₁	2	
☐ ₃₂	7	4
☐ ₃₃	2	
☐ ₃₄	7	4
☐ ₃₅	2	
☐ ₃₆	7	4
☐ ₃₇	2	
☐ ₃₈	7	4
☐ ₃₉	2	
☐ ₄₀	7	4
☐ ₄₁	2	
☐ ₄₂	7	4
☐ ₄₃	2	
☐ ₄₄	7	4
☐ ₄₅	2	
☐ ₄₆	7	4
☐ ₄₇	2	
☐ ₄₈	7	4
☐ ₄₉	2	
☐ ₅₀	7	4
☐ ₅₁	2	
☐ ₅₂	7	4
☐ ₅₃	2	
☐ ₅₄	7	4
☐ ₅₅	2	
☐ ₅₆	7	4
☐ ₅₇	2	
☐ ₅₈	7	4
☐ ₅₉	2	
☐ ₆₀	7	4
☐ ₆₁	2	
☐ ₆₂	7	4
☐ ₆₃	2	
☐ ₆₄	7	4
☐ ₆₅	2	
☐ ₆₆	7	4
☐ ₆₇	2	
☐ ₆₈	7	4
☐ ₆₉	2	
☐ ₇₀	7	4
☐ ₇₁	2	
☐ ₇₂	7	4
☐ ₇₃	2	
☐ ₇₄	7	4
☐ ₇₅	2	
☐ ₇₆	7	4
☐ ₇₇	2	
☐ ₇₈	7	4
☐ ₇₉	2	
☐ ₈₀	7	4
☐ ₈₁	2	
☐ ₈₂	7	4
☐ ₈₃	2	
☐ ₈₄	7	4
☐ ₈₅	2	
☐ ₈₆	7	4
☐ ₈₇	2	
☐ ₈₈	7	4
☐ ₈₉	2	
☐ ₉₀	7	4
☐ ₉₁	2	
☐ ₉₂	7	4
☐ ₉₃	2	
☐ ₉₄	7	4
☐ ₉₅	2	
☐ ₉₆	7	4
☐ ₉₇	2	
☐ ₉₈	7	4
☐ ₉₉	2	
☐ ₁₀₀	7	4
☐ ₁₀₁	2	
☐ ₁₀₂	7	4
☐ ₁₀₃	2	
☐ ₁₀₄	7	4
☐ ₁₀₅	2	
☐ ₁₀₆	7	4
☐ ₁₀₇	2	
☐ ₁₀₈	7	4
☐ ₁₀₉	2	
☐ ₁₁₀	7	4
☐ ₁₁₁	2	
☐ ₁₁₂	7	4
☐ ₁₁₃	2	
☐ ₁₁₄	7	4
☐ ₁₁₅	2	
☐ ₁₁₆	7	4
☐ ₁₁₇	2	
☐ ₁₁₈	7	4
☐ ₁₁₉	2	
☐ ₁₂₀	7	4
☐ ₁₂₁	2	
☐ ₁₂₂	7	4
☐ ₁₂₃	2	
☐ ₁₂₄	7	4
☐ ₁₂₅	2	
☐ ₁₂₆	7	4
☐ ₁₂₇	2	
☐ ₁₂₈	7	4
☐ ₁₂₉	2	
☐ ₁₃₀	7	4
☐ ₁₃₁	2	
☐ ₁₃₂	7	4
☐ ₁₃₃	2	
☐ ₁₃₄	7	4
☐ ₁₃₅	2	
☐ ₁₃₆	7	4
☐ ₁₃₇	2	
☐ ₁₃₈	7	4
☐ ₁₃₉	2	
☐ ₁₄₀	7	4
☐ ₁₄₁	2	
☐ ₁₄₂	7	4
☐ ₁₄₃	2	
☐ ₁₄₄	7	4
☐ ₁₄₅	2	
☐ ₁₄₆	7	4
☐ ₁₄₇	2	
☐ ₁₄₈	7	4
☐ ₁₄₉	2	
☐ ₁₅₀	7	4
☐ ₁₅₁	2	
☐ ₁₅₂	7	4
☐ ₁₅₃	2	
☐ ₁₅₄	7	4
☐ ₁₅₅	2	
☐ ₁₅₆	7	4
☐ ₁₅₇	2	
☐ ₁₅₈	7	4
☐ ₁₅₉	2	
☐ ₁₆₀	7	4
☐ ₁₆₁	2	
☐ ₁₆₂	7	4
☐ ₁₆₃	2	
☐ ₁₆₄	7	4
☐ ₁₆₅	2	
☐ ₁₆₆	7	4
☐ ₁₆₇	2	
☐ ₁₆₈	7	4
☐ ₁₆₉	2	
☐ ₁₇₀	7	4
☐ ₁₇₁	2	
☐ ₁₇₂	7	4
☐ ₁₇₃	2	
☐ ₁₇₄	7	4
☐ ₁₇₅	2	
☐ ₁₇₆	7	4
☐ ₁₇₇	2	
☐ ₁₇₈	7	4
☐ ₁₇₉	2	
☐ ₁₈₀	7	4
☐ ₁₈₁	2	
☐ ₁₈₂	7	4
☐ ₁₈₃	2	
☐ ₁₈₄	7	4
☐ ₁₈₅	2	
☐ ₁₈₆	7	4
☐ ₁₈₇	2	
☐ ₁₈₈	7	4
☐ ₁₈₉	2	
☐ ₁₉₀	7	4
☐ ₁₉₁	2	
☐ ₁₉₂	7	4
☐ ₁₉₃	2	
☐ ₁₉₄	7	4
☐ ₁₉₅	2	
☐ ₁₉₆	7	4
☐ ₁₉₇	2	
☐ ₁₉₈	7	4
☐ ₁₉₉	2	
☐ ₂₀₀	7	4
☐ ₂₀₁	2	
☐ ₂₀₂	7	4
☐ ₂₀₃	2	
☐ ₂₀₄	7	4
☐ ₂₀₅	2	
☐ ₂₀₆	7	4
☐ ₂₀₇	2	
☐ ₂₀₈	7	4
☐ ₂₀₉	2	
☐ ₂₁₀	7	4
☐ ₂₁₁	2	
☐ ₂₁₂	7	4
☐ ₂₁₃	2	
☐ ₂₁₄	7	4
☐ ₂₁₅	2	
☐ ₂₁₆	7	4
☐ ₂₁₇	2	
☐ ₂₁₈	7	4
☐ ₂₁₉	2	
☐ ₂₂₀	7	

3.5. Serebral Biyomarkerlar

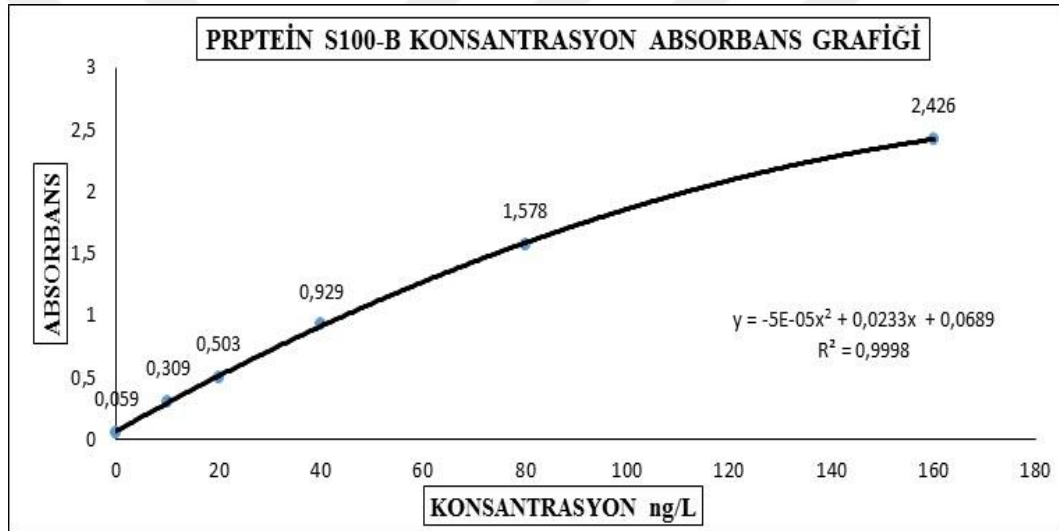
Serumda çalışılacak olan CXC-CL10 ve Protein S100-B parametreleri için, hastalarda ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası 10 mL'lik jel separatörlü tüplere alınan kan örnekleri 4000 devirde 10 dakika santrifüj edilmiş ve çalışmalar yapılana kadar serum kısmı ayrılarak -80°C'de saklanmıştır.

CXC-CL10 Düzeyleri Ölçümü (ng/L): Serum örneklerinde, BT LAB (Bioassay Technology Laboratory, China) marka kit kullanarak ELISA yöntemi ile çalışılmıştır (Cat. No.: E3800 Hu). Kit kullanılına kadar 2-8°C'de saklanmıştır. Kit içerisinde bulunan standart ve çalışma grubundaki serum örneklerinde analiz işlemleri, ilgili kitin prospektüsünde belirtilen işlem basamaklarına göre gerçekleştirilmiştir. Çalışma sonucunda, CA-2000 Micro-plate Reader (CIOM Medical Co. Ltd, China) marka Elisa Reader cihazında, 450 dalga boyunda absorbans değerleri ölçülmüştür. Standartlardan elde edilen absorbans değerleri ve standartlara ait konsantrasyon değerleri kullanılarak elde edilen Konsantrasyon Absorbans Grafiğine göre serum CXC-CL10 düzeyleri hesaplanmıştır.



Grafik 3.1. CXC-CL10 konsantrasyon absorbans grafiği

Protein S100-B Düzeyleri Ölçümü (ng/L): Serum örneklerinde, BT LAB (Bioassay Technology Laboratory, China) marka kit kullanarak ELISA yöntemi ile çalışılmıştır (Cat. No: E3669 Hu). Kit kullanılabildiği kadar 2-8°C’de saklanmıştır. Kit içerisinde bulunan standart ve çalışma grubundaki serum örneklerinde analiz işlemleri, ilgili kitin prospektüsünde belirtilen işlem basamaklarına göre gerçekleştirilmiştir. Çalışma sonucunda, CA-2000 Micro-plate Reader (CIOM Medical Co. Ltd, China) marka Elisa Reader cihazında, 450 dalga boyunda absorbans değerleri ölçülmüştür. Standartlardan elde edilen absorbans değerleri ve standartlara ait konsantrasyon değerleri kullanılarak elde edilen Konsantrasyon Absorbans Grafiğine göre serum Protein S100-B düzeyleri hesaplanmıştır.



Grafik 3.2. Protein S100-B konsantrasyon absorbans grafiği

3.6. Veri Analizi

Veriler IBM SPSS Statistics 18© Copyright SPSS Inc. 1989, 2010 yazılımı kullanılarak analiz edilmiştir. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnov testi ile incelenmiştir.

Çalışmada yer alan kategorik değişkenler frekans (n) ve yüzde (%) ile sürekli değişkenler ortalama±standart sapma (SS), medyan (IQR: 25-75. persentil) değerleri ile sunulmuştur. Kategorik değişkenlerin analizinde Pearson Ki-kare, Yates düzeltmesi ve Fisher-Exact Test ve Bonferroni düzeltmeleri kullanılmıştır.

Bağımsız iki grup ortalama karşılaştırmalarında parametrik test varsayımlarının sağlandığı durumlarda Independent Samples T testi, sağlanmadığı durumlarda ise Mann Whitney U testi kullanılmıştır.

Hastalarda bağımsız değişkenlerin POKD gelişimini tahmininde ayırt edici performansın belirlenmesi amacıyla ROC (Receiver Operating Characteristic) analizi yapılmış ve analiz sonuçları eğri altında kalan alan (AUC), kesim (cut-off) noktaları, duyarlılık ve özgüllük değerleri ve %95 güven aralıkları ile sunulmuştur. Parametrelerin optimal kesim noktaları Youden indeks ile hesaplanmıştır.

Çalışmada istatistiksel anlamlılık düzeyi 0,05 olarak kabul edilmiştir.



4. BULGULAR

KABG cerrahisi geçiren preoperatif D vitamini düzeyleri ölçülen 100 olgunun; 30'u D vitamini yetersiz (21-29 ng/ml arasında), 70'i ise eksik (20 ng/ml ve altı) olarak sınıflandırılmıştır.

Bu olguların demografik verileri değerlendirildiğinde tüm hastaların ortalama yaş değerleri 63 yıl olup preoperatif D vitamini düzeyi yetersiz olan hastalarda bu değer 65,5 yıl, eksik olan 70 hastada 61 yıl olarak saptanmış ancak bu fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır ($p=0,651$).

Çalışmaya katılan hastaların cinsiyet dağılımı incelendiğinde; 15 hasta kadın, 85 hasta ise erkektir. 15 kadın hastanın 3 tanesi D vitamini yetersiz 12 tanesi ise D vitamini eksik grubundadır. Erkek hastaların ise 27 tanesinin D vitamini düzeyleri yetersiz 58 tanesinin eksik saptanmış olup çalışmada cinsiyet açısından preoperatif D vitamini düzeylerine göre farklılık mevcut değildir ($p=0,541$).

Eğitim durumu ile preoperatif D vitamini düzeyleri analiz edildiğinde; eğitim düzeyi yüksek olan hastalarda preoperatif D vitamini düzeyi anlamlı olarak daha yüksek tespit edilmiştir ($p=0,022$). Farkın kaynaklandığı grupları belirleyebilmek için Bonferroni düzeltmesi yapılmış fark yaratan grubun üniversite mezunu olan hastalar olduğu belirlenmiştir.

Preoperatif D vitamini yetersiz olan 30 olgunun %23,3'ü, eksik olan 70 olgunun ise %2,9'u üniversite mezunudur ve bu oranlar istatistiksel açıdan farklı bulunmuştur.

Tüm hastaların preoperatif ortalama VKİ değerleri $28,34 \text{ kg/m}^2$, alkol kullanım oranları ise %21 olarak hesaplanmıştır. Hastaların VKİ değerleri ve alkol kullanım oranları preoperatif D vitamini düzeylerine göre değişmemektedir ($p>0,05$) (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Demografik özellikler

Değişkenler	Preoperatif D vitamini düzeyi			p	POKD		p
	Tüm hastalar (n=100)	Yetersizlik (n=30)	Eksiklik (n=70)		Yok (n=70)	Var (n=27)	
Yaş (yıl), Medyan (IQR)	63 (56-67)	65,5 (57-67)	61 (56-68)	0,651	60 (56-66)	66 (60-69)	0,010
Cinsiyet, n (%)							
Kadın	15 (15)	3 (10)	12 (17,1)	0,541	7 (10)	8 (29,6)	0,037
Erkek	85 (85)	27 (90)	58 (82,9)		63 (90)	19 (70,4)	
Eğitim durumu, n (%)							
Okur yazar değil	2 (2)	0 (0) ^a	2 (2,9) ^a	0,022	2 (2,9)	0 (0)	0,085
İlkokul mezunu	52 (52)	15 (50) ^a	37 (52,9) ^a		32 (45,7)	19 (70,4)	
Ortaokul mezunu	11 (11)	3 (10) ^a	8 (11,4) ^a		7 (10)	4 (14,8)	
Lise mezunu	26 (26)	5 (16,7) ^a	21 (30) ^a		22 (31,4)	4 (14,8)	
Üniversite mezunu	9 (9)	7 (23,3) ^a	2 (2,9) ^b		7 (10)	0(0)	
VKİ (kg/m²), Medyan (IQR)	28,34 (25,45-31,25)	29,5 (25,7-31,25)	28,13 (25,3-31,25)	0,758	27,85 (25-31,25)	29,02 (25,7-31,2)	0,220
Alkol kullanımı, n (%)	21 (21)	6 (20)	15(21,4)	0,999	16 (22,9)	4 (14,8)	0,550

Mann Whitney U test, Pearson Ki kare test, Yates düzeltmesi, Fisher's exact test, Bonferroni düzeltmesi.

Gruplar arasındaki farklar küçük harflerle gösterilmiştir.

Hastaların ASA sınıflaması, komorbid hastalıkları, preoperatif MOCA ve Euroscore 2 skoru ile koroner arter anastomoz sayısı gibi klinik özellikleri; preoperatif D vitamini düzeylerine göre yapılan analiz sonuçları Tablo 4.2 ile sunulmuştur.

Preoperatif komorbid hastalıklardan HT; preoperatif D vitamini eksikliği olan hastalarda (%67,1) yetersizliği olan hastalara (%43,3) göre anlamlı olarak yüksekti (p=0,045). Bununla birlikte HT haricindeki yandaş hastalıklar ile preoperatif D vitamini düzeyleri analiz edildiğinde DM (p=0,581), KOAH (p=0,999), KBH (p=0,668), HPL (p=0,999) varlığında herhangi bir anlamlılık bulunamamıştır.

Yine hastaların klinik özellikler grubunda preoperatif D vitamini düzeyleri ile ASA sınıflaması (p=0,700), preoperatif MOCA skoru (p=0,634), Euroscore 2 sınıflaması (p=0,202), koroner arter anastomoz sayısı (p=0,384) arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

İntraoperatif dönemdeki hipotermi-KPB-Cross klemp süresi, yaklaşık kanama miktarı; postoperatif dönemde mekanik ventilatöre bağlı kalma-yoğun bakım ünitesinde kalış-hastanede kalış süresi ve postoperatif APACHE 2 – CASUS skorları gibi perioperatif özellikler ayrı ayrı değerlendirilmiş olup preoperatif D vitamini düzeyleri ile analiz edildiğinde aralarında anlamlı bir ilişkiye rastlanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Klinik özellikler

Değişkenler	Tüm hastalar (n=100)	Preoperatif D vitamini düzeyi		p	POKD		p
		Yetersizlik (n=30)	Eksiklik (n=70)		Yok (n=70)	Var (n=27)	
ASA sınıflaması, n (%)							
1	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0,700	0 (0)	0 (0)	0,032
2	29 (29)	10 (33,3)	19 (27,1)		25 (35,7) ^a	3 (11,1) ^b	
3	71 (71)	20 (66,7)	51 (72,9)		45 (64,3) ^a	24 (88,9) ^b	
4	0 (0)	0 (0)	0 (0)		0 (0)	0 (0)	
Komorbid hastalıklar, n (%)							
HT	56 (56)	13 (43,3)	47 (67,1)	0,045	36 (51,4)	20 (74,1)	0,073
DM	60 (60)	2 (6,7)	2 (2,9)	0,581	40 (57,1)	19 (70,4)	0,335
KOAH	4 (4)	1 (3,3)	3 (4,3)	0,999	2 (2,9)	1 (3,7)	0,999
KBH	4 (4)	5 (16,7)	16 (22,9)	0,668	1 (1,4)	3 (11,1)	0,064
HPL	21 (21)	12 (40)	27 (38,6)	0,999	16 (22,9)	5 (18,5)	0,849
Diğer komorbiditeler	39 (39)	17 (56,7)	39 (55,7)	0,999	28 (40)	11 (40,7)	0,999
Preoperatif MOCA skoru, Medyan (IQR)	24 (23-26)	24,5 (23-26)	24 (23-26)	0,634	24,5 (24-26)	23 (22-25)	0,006
Euroscore 2 sınıflaması, n (%)							
2 ve altı	75 (75)	26 (86,7)	49 (70)	0,202	55 (78,6)	17 (63)	0,175
3-5 arası	23 (23)	4 (13,3)	19 (27,1)		13 (18,6)	10 (37)	
6 ve üzeri	2 (2)	0 (0)	2 (2,9)		2 (2,9)	0 (0)	
Preop D vit							
Yetersizlik (21-29 ng/ml)	30 (30)	-	-	-	23 (32,9)	6 (22,2)	0,437
Eksiklik (<20 ng/dl)	70 (70)	-	-	-	47 (67,1)	21 (77,8)	
Koroner arter anastomoz sayısı (tam), Medyan (IQR)	3 (3-4)	3(3-4)	3(3-3)	0,384	3 (3-4)	3 (3-4)	0,993

Mann Whitney U test, Pearson Ki kare test, Yates düzeltmesi, Fisher's exact test, Bonferroni düzeltmesi.

Gruplar arasındaki farklar küçük harflerle gösterilmiştir.

Tablo 4.3. Perioperatif özellikler

Değişkenler, <i>Medyan (IQR)</i>	Tüm hastalar (n=100)	Preoperatif D vitamini düzeyi		p	POKD		p
		Yetersizlik (n=30)	Eksiklik (n=70)		Yok (n=70)	Var (n=27)	
Hipotermi süresi (dk)	65 (50-82,5)	67,5 (55-75)	65 (50-90)	0,913	60 (50-80)	70 (55-85)	0,232
Kardiyopulmoner bypass süresi (dk)	124 (100-150)	132,5 (100-145)	120 (100-150)	0,715	120 (100-150)	130 (115-150)	0,161
Cross klemp süresi (dk)	75 (62,5-95)	75 (65-85)	75 (60-100)	0,973	70 (60-91)	85 (65-95)	0,215
Yaklaşık kanama miktarı (ml)	700 (600-1000)	725 (600-1000)	700 (600-1000)	0,794	700 (500-1000)	800 (600-1200)	0,110
Ort. MV bağlı kalma süresi (saat)	4 (3-5)	4 (3-5)	4 (3-6)	0,232	4 (3-5)	5 (4-6)	0,027
YB ünitesinde kalış süresi (gün)	2,5 (2-4)	3 (2-4)	2 (2-4)	0,872	2 (2-4)	4 (2-6)	0,015
Hastanede kalış süresi (gün)	7 (7-9)	7 (7-9)	7 (7-8)	0,709	7 (7-8)	8 (7-15)	<0,001
APACHE 2	7 (5-9)	8 (6-10)	7 (5-8)	0,078	6 (5-8)	9 (8-10)	<0,001
CASUS 1. gün	1 (1-2)	1,5 (1-2)	1 (1-2)	0,683	1 (1-2)	3 (1-4)	<0,001
CASUS 2. gün	1 (0-1)	1 (0-2)	0,5 (0-1)	0,350	0 (0-1)	2 (1-3)	<0,001
CASUS 3. gün	0 (0-1)	0 (0-1)	0 (0-0)	0,184	0 (0-0)	1 (0-1)	<0,001
CASUS 4. gün	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0,213	0 (0-0)	0 (0-1)	0,004
CASUS 5. gün	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0,314	0 (0-0)	0 (0-1)	0,009

Mann Whitney U test

Olgularımızda POKD gelişimi; postoperatif 7. günde hastalara MOCA testi tekrarlanarak değerlendirilmiştir. Postoperatif dönemde uygulanan MOCA skorunun 21 ve üzerinde olması normal olarak değerlendirilirken; 21'in altında olması POKD olarak belirtilmiştir.

Çalışmaya alınan 100 olgunun 97'sinin postoperatif MOCA skorları ölçülebilmüş olup; 2 hastanın ilk 7 gün içinde exitus olması ve 1 hastada ise DSM 5 kriterlerine göre postoperatif deliryum gelişmesi üzerine 3 olguya MOCa testi uygulanamamıştır. 97 olgunun 27'sinde POKD saptanmıştır (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Preoperatif ve postoperatif MOCA skorları

Değişkenler (n=100)	n (%)
Preoperatif MOCA skoru, Ort±SS	24,48±2,02
Normal (≥21)	99 (99)
Kognitif disfonksiyon (<21)	1 (1)
Postoperatif MOCA skoru, Ort±SS (n=97)	22,43±3,49
Normal (≥21)	70 (72,2)
Kognitif disfonksiyon (<21)	27 (27,8)

POKD gelişen 27 olgunun; 6'sında D vitamini yetersizliği, geri kalan 21'inde ise D vitamini eksikliği tespit edilmiştir. POKD gelişmeyen 70 olgunun ise 23'ü D vitamini yetersiz; 47'si eksik olarak gözlenmiştir.

D vitamin düzeylerinin POKD gelişimine etkisi analiz edildiğinde; POKD gelişen ve gelişmeyen hasta grubunda daha yüksek sayıda D vitamini eksikliği gözlenirse de bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0,437) (Tablo 4.2).

POKD ile demografik veriler ayrı ayrı analiz edildiğinde POKD gelişen 27 hastanın yaşları (66); POKD gelişmeyen 70 hastaya göre (60) anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (p=0,010) (Tablo 4.1).

Cinsiyet dağılımına bakıldığında POKD gelişmeyen hastaların %10'u, POKD gelişen hastaların ise %29,6'sı kadın olup, POKD gelişimi için kadın cinsiyet istatistiksel açıdan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (p=0,037) (Tablo 4.1).

POKD gelişen 8 kadın hastanın ise 7'sinde D vitamini eksikliği gözlenmiştir. Veriler analiz edildiğinde D vitamininin kadın hastalarda POKD gelişimi üzerine etkisi istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır (p=0,569)

Tablo 4.5. Kadın hastalarda POKD gelişimine göre D vitamini düzeyi

Değişkenler, n (%)	Tüm hastalar	POKD, n (%)		p
		Yok	Var	
Kadın hastalarda preop D vit	(n=15)	(n=7)	(n=8)	
Yetersizlik (21-29 ng/ml)	3 (20)	2 (28,6)	1 (12,5)	0,569
Eksiklik (<20 ng/dl)	12 (80)	5 (71,4)	7 (87,5)	

Pearson Ki kare, Fisher's Exact test.

Olguların eğitim düzeyleri, preoperatif VKİ değerleri ve alkol kullanım oranları ile POKD gelişimi analiz edildiğinde anlamlı bir fark yoktur ($p>0,05$) (Tablo 4.1).

Tablo 4.2'de gösterildiği gibi POKD gelişimi ile hastaların klinik özelliklerine bakıldığında; POKD varlığı ile HT ($p=0,073$), DM ($p=0,335$), KOAH ($p=0,999$), KBH ($p=0,064$), HPL ($p=0,849$), diğer komorbiditeler ($p=0,999$) varlığı arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Ek hastalığı olan hastalarda POKD gelişen olgulardaki D vitamini düzeyleri incelendiğinde (Tablo 4.6);

- 100 olgunun 56'sında HT yandaş hastalık olarak mevcut olup bu hastaların 20'sinde POKD gelişmiştir. Bu olguların %25'inde D vitamini yetersizliği %75'inde ise D vitamini eksikliği mevcuttur. POKD gelişmeyen hastalarda ise %66,7 oranında D vitamini eksikliği olup POKD gelişen ve gelişmeyenler karşılaştırıldığında D vitamini düzeyleri açısından bu oranlar istatistiksel açıdan benzerdir ($p=0,729$).
- Çalışmaya katılan 59 DM tanılı hastanın 19'unda POKD gelişmiş olup bu olguların; D vitamini eksikliği oranı %78,9'dur. POKD gelişmeyen olgularla bu oran istatistiksel açıdan benzer bulunmuştur ($p=0,999$).
- HPL tanısı olan toplam 21 hastanın 5'inde POKD tespit edilmiştir. POKD gelişen 5 hastanın 1'inde D vitamini yetersiz, 4'ünde eksiktir. HPL'si olan bu olgularda D vitamini eksikliği oranları karşılaştırıldığında POKD olan hastalarda %80 ve POKD olmayan hastalarda %75'tir ve bu oranlar da istatistiksel açıdan benzer bulunmuştur ($p=0,999$).

Tablo 4.6. Ek hastalığı olan hastalarda POKD gelişimine göre D vitamini düzeyi

Değişkenler, n (%)	Tüm hastalar	POKD, n (%)		p
		Yok	Var	
HT olan hastalarda preop D vit	(n=56)	(n=36)	(n=20)	
Yetersizlik (21-29 ng/ml)	17 (30,4)	12 (33,3)	5 (25)	0,729
Eksiklik (<20 ng/dl)	39 (69,6)	24 (66,7)	15 (75)	
DM olan hastalarda preop D vit	(n=59)	(n=40)	(n=19)	
Yetersizlik (21-29 ng/ml)	13 (22)	9 (22,5)	4 (21,1)	0,999
Eksiklik (<20 ng/dl)	46 (78)	31 (77,5)	15 (78,9)	
HPL olan hastalarda preop D vit	(n=21)	(n=16)	(n=5)	
Yetersizlik (21-29 ng/ml)	5 (23,8)	4 (25)	1 (20)	0,999
Eksiklik (<20 ng/dl)	16 (76,2)	12 (75)	4 (80)	

Pearson Ki kare, Fisher's Exact test.

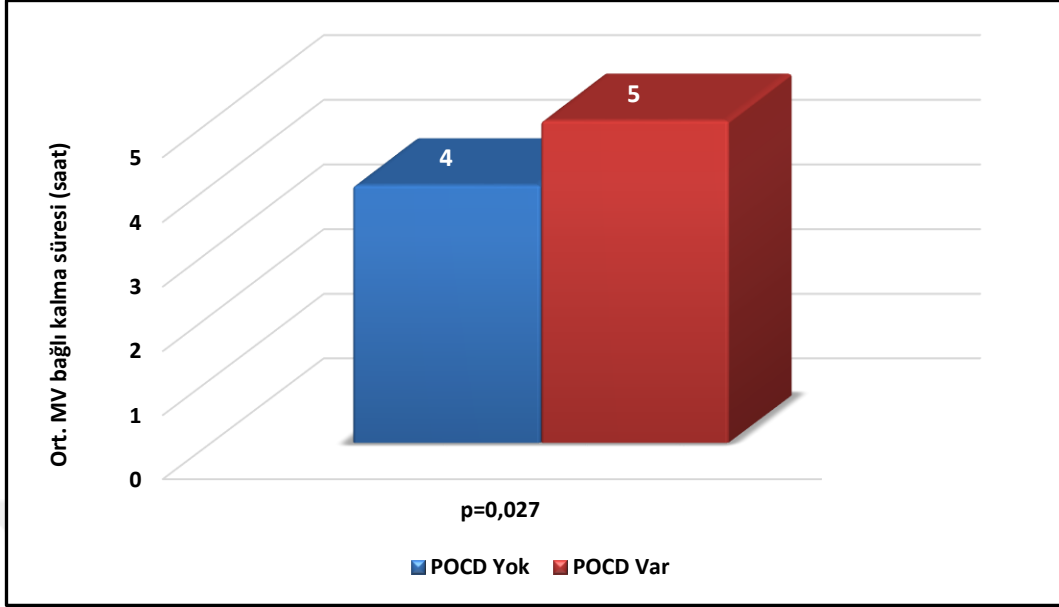
POKD gelişimi ile ASA sınıflaması arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir ($p=0,032$). POKD gelişmeyen hastalarda ASA 2, POKD gelişen hastalarda ise ASA 3 oranı anlamlı olarak daha yüksektir.

Bununla birlikte POKD gelişimi ile EuroSCORE 2 sınıflaması ($p=0,175$), preoperatif D vitamini düzeyi ($p=0,437$), koroner arter anastomoz sayısı ($p=0,993$) arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (Tablo 4.2).

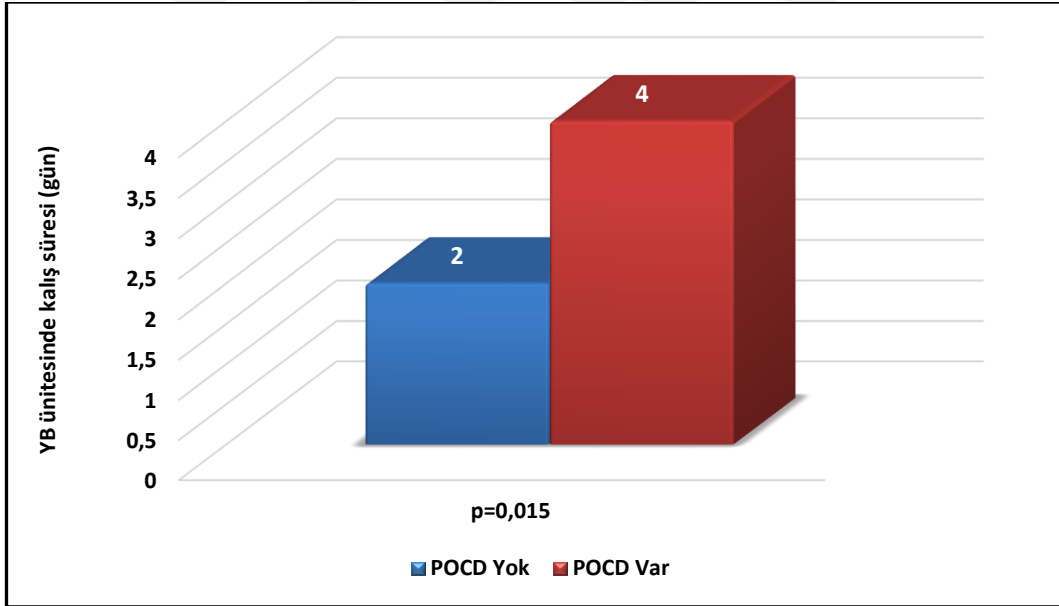
Perioperatif özellikler ile POKD gelişimi ile birçok parametrenin ilişkili olduğu tespit edilmiştir ($p<0,05$).

POKD olan toplam 27 olguda; ortalama MV'ye bağlı kalma süresi [$p=0,027$] (Grafik 4.1), yoğun bakım ünitesinde kalış süresi [$p=0,015$] (Grafik 4.2), hastanede kalış süresi [$p<0,001$] (Grafik 4.3) anlamlı olarak daha uzun bulunmuştur. Hipotermi süresi ($p=0,232$), cross klemp süresi ($p=0,215$) ve kanama miktarı ($p=0,110$) da POKD olan hastalarda daha yüksek olmakla birlikte bu farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Tablo 4.3).

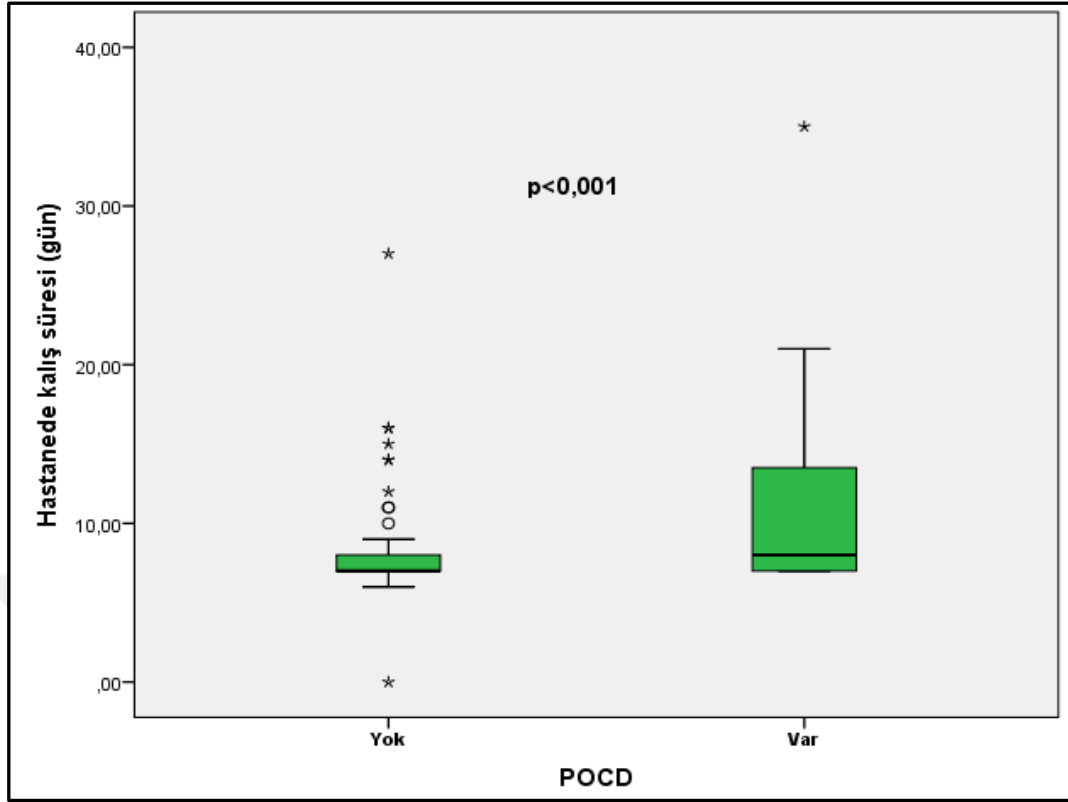
APACHE 2 ve CASUS skorlarına bakıldığında POKD gelişenlerde bu skorlar anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p<0,05$) (Tablo 4.3).



Grafik 4.1. POKD varlığına göre ortalama MV'e bağı kalma süresi



Grafik 4.2. POKD varlığına göre yoğun bakım ünitesinde kalış süresi

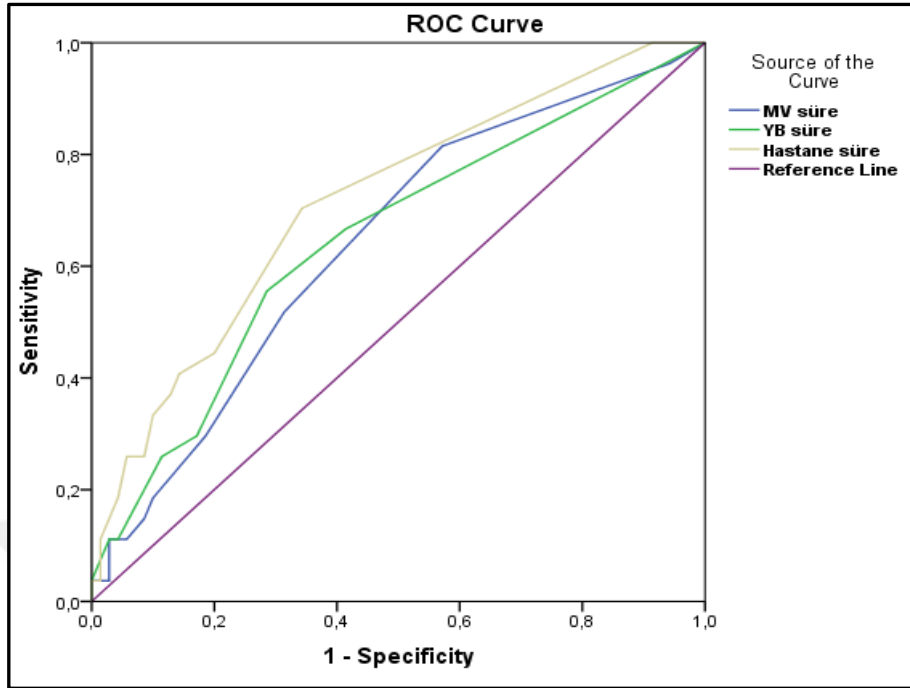


Grafik 4.3. POKD varlığına göre hastanede kalış süresi

Hastalarda ortalama MV'ye bağlı kalma süresi, yoğun bakım ünitesinde ve hastanede kalış süresinin POKD gelişimini ayırt edici performansının belirlenmesi amacıyla ROC analizi yapılmış ve elde edilen bulgular tablo 7 ile verilmiştir.

Ortalama MV'ye bağlı kalma süresi (AUC=0,641 [%95 GA: 0,520-0,762]; $p=0,032$), yoğun bakım ünitesinde kalış süresi (AUC=0,648 [%95 GA: 0,523-0,773]; $p=0,024$), hastanede kalış süresi (AUC=0,714 [%95 GA: 0,600-0,828]; $p=0,001$) arttıkça daha yüksek oranda POKD gelişimi gözlenmiştir.

Ortalama MV'ye bağlı kalma süresi için Youden indeks ile belirlenen optimal cut-off değeri >3,5 (Duyarlılık: %81,5 ve Seçicilik: %42,9), yoğun bakım ünitesinde kalış süresi için Youden indeks ile belirlenen optimal cut-off değeri >2,5 (Duyarlılık: %66,7 ve Seçicilik: %58,6), hastanede kalış süresi için Youden indeks ile belirlenen optimal cut-off değeri >7,5 (Duyarlılık: %70,4 ve Seçicilik: %65,7) olarak hesaplanmıştır (Tablo 4.7, Grafik 4.4).



Grafik 4.4. MV ve YB ve hastanede kalış sürelerinin POKD'yi gösteren performansı

Tablo 4.7. MV ve YB ve hastanede kalış sürelerinin POKD'yi gösteren performansı

Değişkenler	AUC (%95 GA)	p	Cut-off value	Sensitivite (%)	Spesifite (%)
Ort. MV bağlı kalma süresi (saat)	0,641 (0,520-0,762)	0,032	>3,5	81,5	42,9
YB ünitesinde kalış süresi (gün)	0,648 (0,523-0,773)	0,024	>2,5	66,7	58,6
Hastanede kalış süresi (gün)	0,714 (0,600-0,828)	0,001	>7,5	70,4	65,7

AUC; area under curve, GA; güven aralığı

Tablo 4.8. Preoperatif ve intraoperatif hemodinamik monitörizasyon

Değişkenler Medyan (IQR)	Nabız	SpO ₂	SKB	DKB	OAB	CVP
Preop	76 (67,5-83,5)	100 (99-100)	143,5 (126,5-162,5)	69 (64-78)	95,5 (87-106)	-
İndüksiyon sonrası	75,5 (66,5-84)	100 (98-100)	112,5 (98-134,5)	61 (53,5-68)	77 (69-90,5)	-
Sternotomi sonrası	73 (61,5-84)	100 (99-100)	126,5 (113,5-141)	68 (59-74,5)	84 (76-96)	5 (3-7)
KPB girişi	74 (61,5-84,5)	100 (100-100)	82,5 (68-97,5)	54,5 (47-65)	64 (56-73)	5 (3-7)
KPB hipotermik dönem	-	100 (100-100)	71 (60-81)	61 (51-71,5)	65,5 (55-76)	5 (3-8)
Cross klemp kaldırılması	70 (0-88)	100 (99-100)	78,5 (71-91,5)	58 (51-67)	67 (57,5-73,5)	5 (3-8)
KPB çıkışı	84,5 (73-95)	100 (99-100)	106,5 (94,5-124,5)	55 (47-64)	70 (63-80,5)	7 (4-8)
Cerrahi bitişi	81,5 (72-91)	100 (99-100)	111 (101-122)	58 (51-63,5)	74 (68-79,5)	7 (5-9)

Tablo 4.9. NIRS değerlendirmesi

Değişkenler Ort±SS-Medyan (IQR)	Sol	Sağ
Baseline	64,98±7,48	65,02±6,09
Trakeal entübasyon sonrası	72,53±9,89	72,46±7,9
Sternotomi sonrası	64 (57-70)	64 (58-69)
KPB girişi	58,96±9,73	58,52±8,4
Aort klemlenmesi	57,43±9,58	56,72±8,74
Cross klemp kaldırılması	54,35±10,07	53,33±8,98
KPB çıkışı	60 (54,5-65)	59 (54-62,5)
Cerrahi bitişi	59 (53,5-63,5)	57 (52,5-62,5)
NIRS en düşük değeri	44,57±8,87	45,11±8,06
NIRS en düşük değerin görülme süresi (dk)	2 (2-3,5)	2 (2-3,5)

Çalışmaya katılan hastaların preoperatif ve intraoperatif dönemdeki hemodinamik monitörizasyonu ve NIRS değerleri Tablo 4.8 ve Tablo 4.9 ile Grafik 4.5'te gösterilmiştir.

Hastaların intraoperatif dönemde orta arter basınç (OAB) değerleri izlenmiş ve bu değer 60 mmHg'nin altına düşmesi hipotansiyon olarak değerlendirilmiştir. Hastaların preoperatif anestezi indüksiyonundan önceki bazal NIRS değerleri ve intraoperatif dönemde NIRS değerlerinin bazalinin %20'sinin altına düşmesi ve süresi kaydedilmiştir. %20'nin altına düşen olgular NIRS değerlerinde bozulma olarak tanımlanmıştır (Grafik 4.5).

Tablo 4.9'da ise hastaların intraoperatif dönemdeki hemodinamik izlemlerinde OAB 60'ın altına düşen hastalarda POKD gelişimine göre NIRS değerleri ve D vitamini düzeyi gösterilmiştir.

Hemodinamik izlemde OAB'nin 60 mmHg'nin altına düştüğü iki dönem olan KPB girişi ve Kross klemp kaldırılması dönemi ayrı ayrı olarak değerlendirilmiştir (Tablo 4.8, Tablo 4.9 ve Tablo 4.10).

KPB girişi döneminde OAB'ı 60'ın altında olan 35 hastanın 9'unda POKD gelişmiştir. KPB girişi döneminde OAB 60'ın altında olan 35 hastanın %31,4'ünde D vitamini yetersiz, %68,6'sında eksiktir. D vitamini eksikliği oranı POKD gelişen hastalarda %88,9, gelişmeyen hastalarda %61,5 olarak hesaplanmıştır ve bu fark istatistiksel olarak farklı bulunmamıştır ($p=0,217$).

KPB girişi döneminde OAB 60'ın altında olan hastalarda bazal NIRS değerlerinin %20'sinin altına inmesi ve en düşük NIRS değerinin görülme süresi de analiz edilmiş ve POKD gelişimi ile ilişkili bulunmamıştır ($p>0,05$).

Cross klemp kaldırılması döneminde OAB'ı 60'ın altında olan 30 hastanın 9'unda POKD gelişmiş olup; bu hastaların %23,3'ünde D vitamini yetersiz, %76,7'sinde eksiktir. D vitamini eksikliği oranı POKD gelişen hastalarda %88,9, gelişmeyen hastalarda %61,5 olup, bu fark istatistiksel olarak farklı bulunmamıştır ($p=0,393$).

Kross klemp kaldırılması döneminde OAB 60'ın altında olan hastalarda NIRS değerleri ve en düşük NIRS değerinin görülme süresi de POKD gelişimi ile ilişkili bulunmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 4.10. OAB 60'ın altına düşen hastalarda POKD gelişimine göre NIRS değerleri ve D vitamini düzeyi

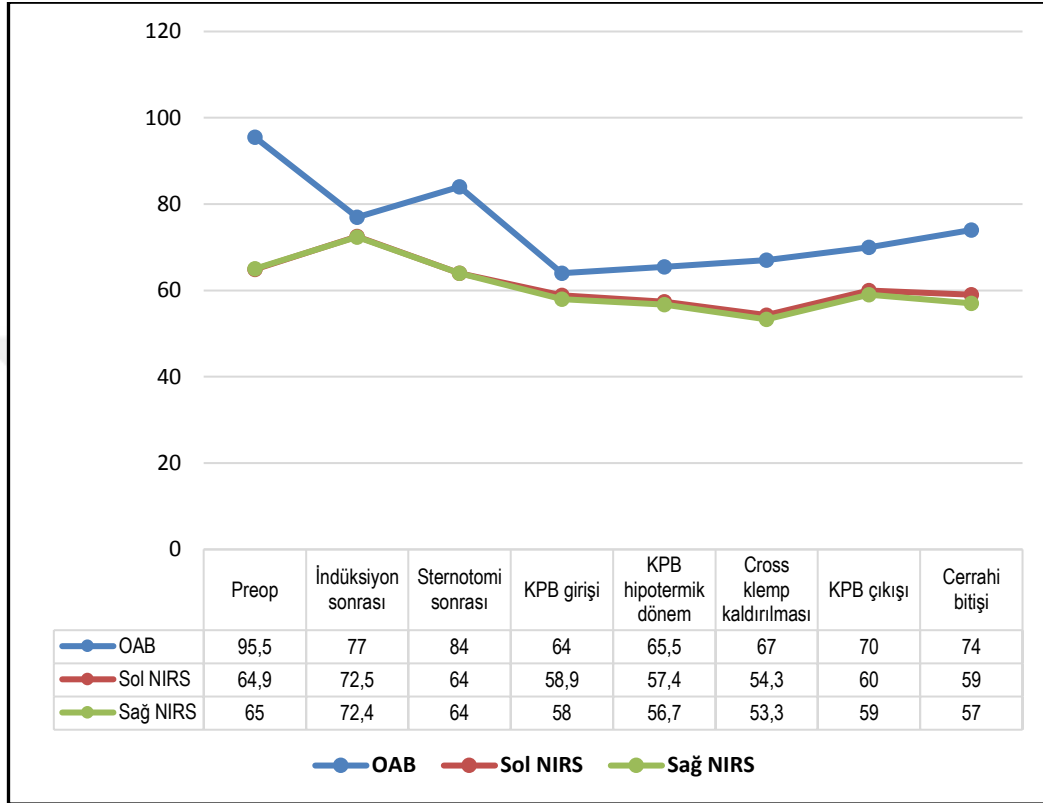
Değişkenler, <i>n</i> (%)	Tüm hastalar	POKD		p
		Yok	Var	
KPB girişi dönemindeki OAB<60 olan hastalar				
Preop D vit	(n=35)	(n=26)	(n=9)	0,217
Yetersizlik (21-29 ng/ml)	11 (31,4)	10 (38,5)	1 (11,1)	
Eksiklik (<20 ng/dl)	24 (68,6)	16 (61,5)	8 (88,9)	
NIRS en düşük değeri, sol, <i>Medyan (IQR)</i>	65 (61-72)	65 (61-72)	63 (59-68)	
NIRS en düşük değeri, sağ, <i>Medyan (IQR)</i>	64 (60-68)	64 (60-68)	63 (56-67)	0,590
NIRS en düşük değerin görülme süresi (dk), <i>Medyan (IQR)</i>	2 (1-3)	2 (1-3)	3 (1-5)	0,210
Cross klemp kaldırılması döneminde OAB<60 olan hastalar				
Preop D vit	(n=30)	(n=21)	(n=9)	0393
Yetersizlik (21-29 ng/ml)	7 (23,3)	6 (28,6)	1 (11,1)	
Eksiklik (<20 ng/dl)	23 (76,7)	15 (71,4)	8 (88,9)	
NIRS en düşük değeri, sol, <i>Medyan (IQR)</i>	63,5 (57-70)	64 (57-70)	59 (53-70)	
NIRS en düşük değeri, sağ, <i>Medyan (IQR)</i>	65 (59-67)	65 (59-67)	66 (60-67)	0,859
NIRS en düşük değerin görülme süresi (dk), <i>Medyan (IQR)</i>	2 (2-4)	2 (2-2)	4 (2-5)	0,086

Mann Whitney U test, Pearson Ki kare, Fisher's Exact test

Çalışmaya dahil edilen 100 hastadan 85 hastada preoperatif ve postoperatif dönemde biyokimyasal belirteçler çalışılmıştır.

Tüm hastaların ortanca preop S100B değerleri 34,51 (26,79-46,34), postop S100B değerleri 48,37 (35,52-64,34), preop CXCL 10 değerleri 71,32 (62,05-83,67) ve postop CXCL 10 değerleri 89,33 (70,02-120,95) olarak hesaplanmıştır. Preoperatif D vitamini yetersizliği ve eksikliği olan hastalardaki bu değerler Tablo 4.11 ile gösterilmiştir. Tüm hastalarda preoperatif döneme göre postoperatif dönemde hem S100B hem de CXCL 10 değerleri yükselmesine rağmen D vitamini eksikliği olanlarda yetersizliğine göre istatistiksel olarak anlamlı bir yükselme olmamıştır ($p>0,05$). POKD varlığına göre yapılan analizlerde ise preop CXCL 10 ortanca değerinin POKD olmayanlarda 71,32 (62,05-83,06) iken, olanlarda 70,08

(58,4-83,67) olduğu ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmektedir ($p=0,035$). Postop S100B değerleri ve postop CXCL 10 değerleri ise POKD gelişenlerde anlamlı olarak daha yüksek bulunmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 4.11).

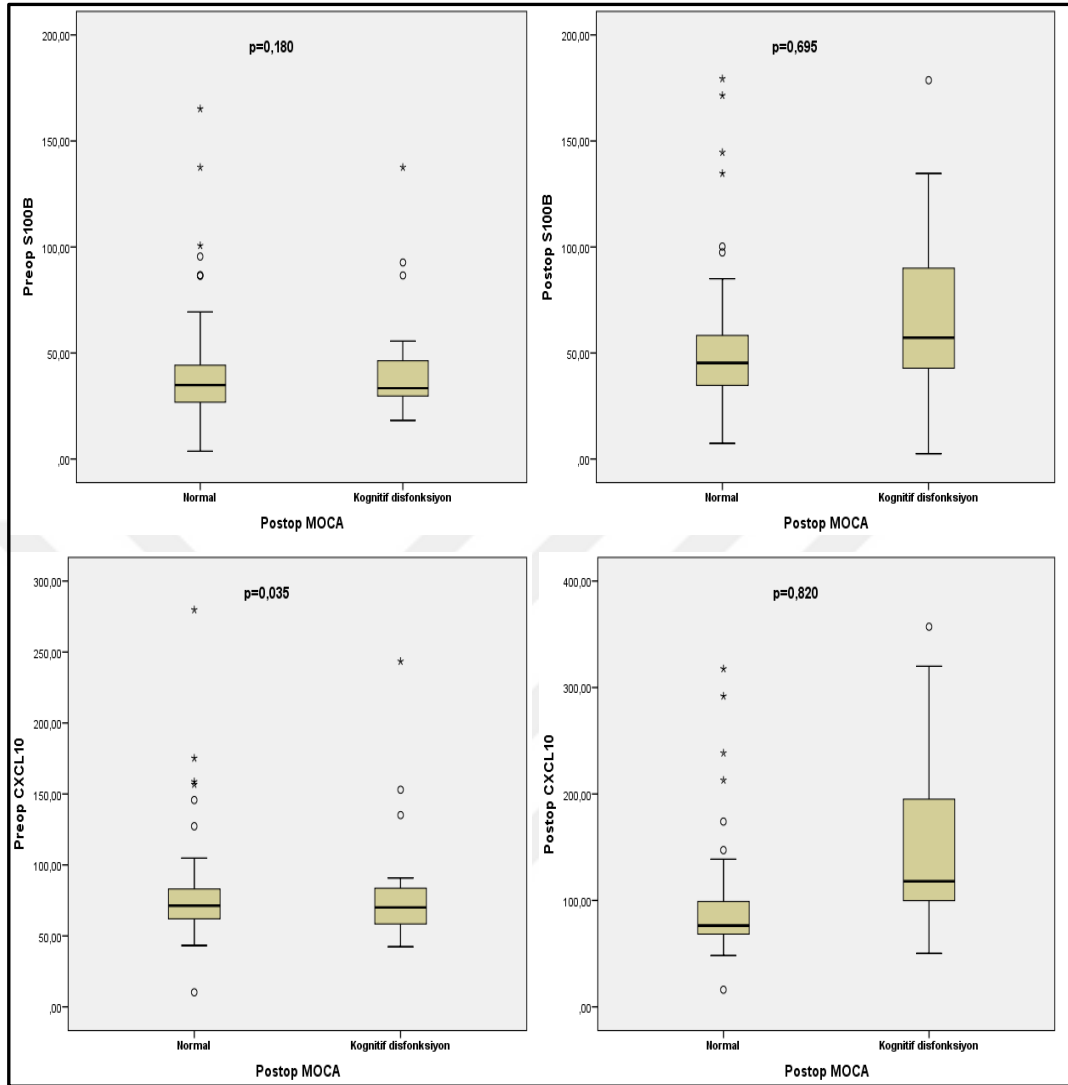


Grafik 4.5. İntraoperatif dönemde periyodlara göre OAB ve NIRS değerlerinin değişimi

Tablo 4.11. Preoperatif D vitamini düzeyi ve POKD varlığı ile S100B ve CXCL 10 değerlerinin ilişkisi

Değişkenler, Medyan (IQR)	Tüm hastalar (n=85)	Preoperatif D vitamini düzeyi		p	POKD		p
		Yetersizlik (n=25)	Eksiklik (n=60)		Yok (n=61)	Var (n=22)	
Preop S100B	34,51 (26,79-46,34)	36 (30,72-47,43)	31,63 (26,04-45,92)	0,787	34,9 (26,79-44,21)	33,42 (29,73-46,34)	0,180
Postop S100B	48,37 (35,52-64,34)	48,37 (38,67-71,88)	48,98 (33,92-62,85)	0,272	45,29 (34,76-58,32)	57,2 (42,84-90,02)	0,695
Preop CXCL10	71,32 (62,05-83,67)	69,52 (59,21-87,67)	72,44 (62,13-83,37)	0,809	71,32 (62,05-83,06)	70,08 (58,4-83,67)	0,035
Postop CXCL10	89,33 (70,02-120,95)	83,58 (68,36-103,55)	90,37 (70,47-132,58)	0,881	76,41 (68,36-98,98)	117,93 (99,77-195,17)	0,820

Mann Whitney U test.



Grafik 4.6. POKD varlığı ile S100B ve CXCL 10 değerlerinin ilişkisi

Biyokimyasal belirteç çalışılan ve POKD gelişen 22 hastanın 5'inde preop D vitamini yetersiz, 17'sinde ise eksiktir. Bu hastalar preop D vitamini düzeylerine göre S100B ve CXCL10 değerleri açısından karşılaştırmalı analize alınmış ve sonuçlar Tablo 4.12 ile gösterilmiştir.

Yapılan analizlere göre S100B ve CXCL10 değerleri preop D vitamini düzeyine göre anlamlı olarak değişmemektedir ($p < 0,05$) (Tablo 4.12).

Tablo 4.12. POKD gelişen hastalarda preoperatif D vitamini düzeyi ile S100B ve CXCL 10 değerlerinin ilişkisi

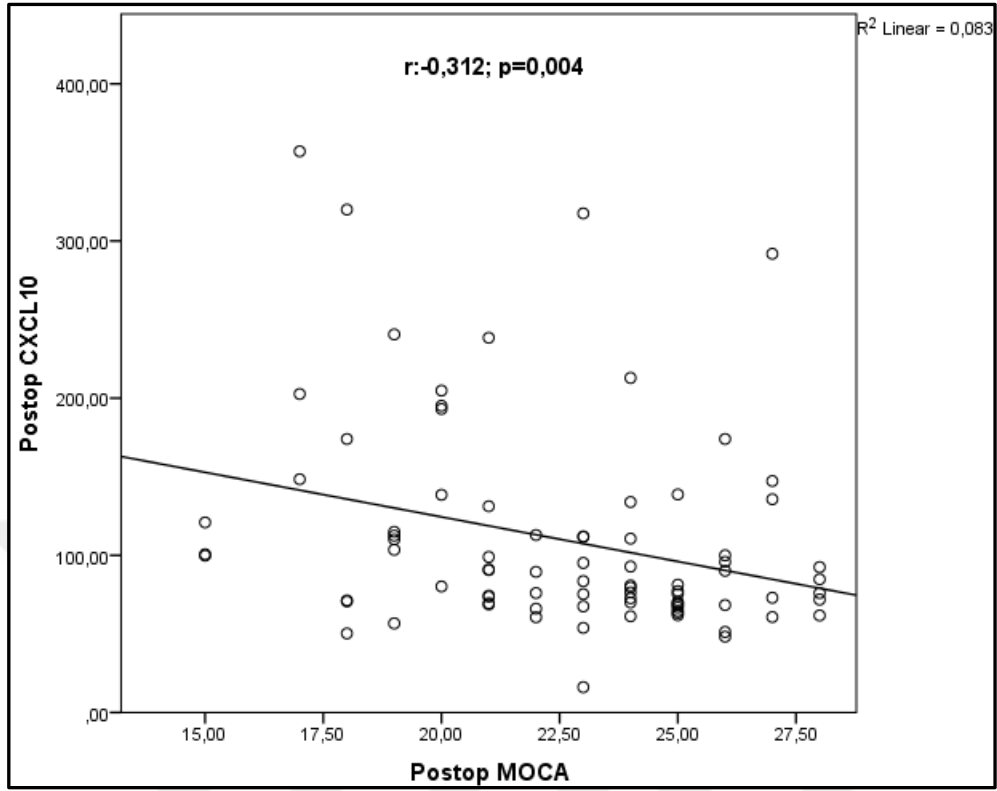
Değişkenler, Medyan (IQR)	Tüm hastalar (n=22)	POKD gelişen hastalarda preoperatif D vitamini düzeyi		p
		Yetersizlik (n=5)	Eksiklik (n=17)	
Preop S100B	33,42 (29,73-46,34)	36,06 (30,72-41,13)	32,32 (29,73-46,34)	0,940
Postop S100B	57,2 (42,84-90,02)	65,79 (39,28-75,1)	54,85 (50,69-91,93)	0,820
Preop CXCL10	70,08 (58,4-83,67)	68,97 (57,22-76,8)	71,19 (62,96-90,66)	0,446
Postop CXCL10	117,93 (99,77-195,17)	99,77 (71,32-103,55)	138,52 (110,13-195,17)	0,140

Mann Whitney U test

Postoperatif MOCA değerleri ile preop ve postop S100B ve CXCL 10 değerlerinin korelasyon analizi Tablo 4.9 ile sunulmuştur. Yapılan analizlere göre olgularda postoperatif MOCA değerleri düştükçe postop CXCL 10 değerinin anlamlı şekilde daha yüksek olduğu tespit edilmiştir ($r=-0,312$; $p=0,004$) (Grafik 4.7). Diğer değişkenler ile postoperatif MOCA değeri arasında anlamlı bir ilişki yoktur ($p<0,05$) (Tablo 4.13 ve Grafik 4.6).

Tablo 4.13. Postoperatif MOCA ile S100B ve CXCL 10 değerlerinin korelasyon analizi

Değişkenler	Postoperatif MOCA	
	r	p
Preop S100B	0,059	0,598
Postop S100B	-0,183	0,098
Preop CXCL10	0,120	0,279
Postop CXCL10	-0,312	0,004



Grafik 4.7. Postoperatif MOCA ile CXCL 10 değerlerinin korelasyonu

5. TARTIŞMA

Vitamin D'nin santral sinir sisteminde hücre proliferasyonu, diferansiyasyonu, nörotransmisyonu ve nöroplastisitede farklı değişken rollere sahip olduğu ve nörotrofik, nöroprotektif etki gösterdiği belirtilmiştir. Hatta, son on yılda D vitaminin bir nörosteroid olarak sınıflandırılması savunularak, beyinde farklı işlevleri çalışılmaya başlanmıştır [173-176].

Santral sinir sisteminde birçok bölgede (serebellum, talamus, hipotalamus gibi) D vitamini reseptörlerine rastlanmıştır [177]. Parkinson, Alzheimer, Multipl skleroz (MS), Amiyotrofik lateral skleroz (ALS) gibi çeşitli nörodejeneratif hastalıkların yani kognitif fonksiyonların bozukluğu ile giden durumların oluşumunda, vitamin D ve VDR seviyelerinin çevresel ve genetik olarak etkileyen faktörler olabileceği üzerinde durulmaktadır [178, 179].

Dikkat, konsantrasyon ve hafızada bozulma ile karakterize edilen ve olası uzun vadeli etkileri olan postoperatif kognitif disfonksiyon (POKD), kalp cerrahisini takiben sık görülen bir nörolojik sekeldir. POKD insidansı kardiyak cerrahi geçiren hastalarda kardiyak dışı cerrahi geçirenlerle göre daha belirgindir [70, 180-184]. Retrospektif bir çalışma, KABG'nin kardiyak cerrahi sonrası 7 günde %37,6 ve postoperatif 3. ayda %20,8 insidans ile POKD'nin en sık nedeni olduğunu göstermiştir [185].

POKD'nin prediktif risk faktörleri arasında yaşlılık, önceden var olan serebral, kalp ve damar hastalıkları, alkol kötüye kullanımı, düşük eğitim düzeyi, D vitamini eksikliği ve intraoperatif ve postoperatif komplikasyonlar yer alabilir. Habib ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışma ileri yaş, kadın cinsiyet, daha yüksek kanama epizotları ve postoperatif kreatinin düzeylerinin yükselmesinin POKD gelişiminde önemli rol oynadığını ortaya koydu [185-187].

Çalışmamıza POKD gelişimi için risk faktörlerini en aza indirmek amacıyla; 70 yaş üstü hastalar, psikiyatrik hastalık ve geçirilmiş serebrovasküler olay öyküsü olanlar ve ağır renal ve karaciğer yetmezliği olan hastalar dahil edilmedi. Ayrıca POKD için risk faktörlerinden olan cerrahi çeşitliliği ortadan kaldırmak amacıyla izole KABG cerrahisi geçiren hastalar çalışmaya alındı.

Çalışmaya alınan hastaların yaş, cinsiyet, yandaş hastalıklar, alkol tüketimi, VKİ, eğitim durumu, ASA sınıflaması, preoperatif MOCA test, EuroSCORE 2 skoru iki grup arasında karşılaştırıldı ve aralarında istatistiksel açıdan fark yoktu. Hastaların preoperatif kognitif düzeylerinin belirlenmesi amacıyla operasyondan 1-2 gün önce MOCA testi skorları kaydedildi.

Çalışmamızda izole KABG cerrahisi geçiren bir grup hastada preoperatif D vitamini düzeylerinin, POKD gelişimi üzerine etkisinin araştırılması amaçlanmıştır. Hastalara ameliyattan 1-2 gün önce preoperatif vizitte ve ameliyattan sonraki 5-7. günlerde bilişsel değerlendirme yapılmıştır.

POKD gelişimini tespit etmek için; MMDT, AMT4 (Abbreviated Mental Test- 4), MOCA Testi, Addenbrooke Kognitif Değerlendirme Testi (ACE-III) ve Hızlı Hafif Kognitif Bozukluk Testi (Qmci), İşitsel Sözel Öğrenme Testi, Sayı Dizisi Testi (Digit Span) gibi birçok değerlendirme testi kullanılmaktadır [184, 186, 188-191]. MMDT dünyadan en çok kullanılan test [186, 192, 193] olmasına rağmen son çalışmalar MOCA testinin kognitif fonksiyonları değerlendirmede MMDT'den daha sensitif olduğunu göstermiştir [190, 191, 194]. Bu nedenle çalışmamızda hastalara bilişsel değerlendirme amacıyla MMDT testi yerine MOCA testini uyguladık.

MOCA testinin POKD değerlendirilmesinde tam olarak hangi günlerde yapılması gerektiği konusunda net bir bilgi yoktur. Ancak POKD gelişim zamanı tam olarak bilinmemekle birlikte genelde operasyondan 7 gün sonra testlerle değerlendirilmektedir. Bilişsel değerlerdeki bozulmanın ameliyattan sonraki ilk 7 gündeki değerlendirilmesinin test edilebilir olmadığına ve test edilse bile POKD gelişimin göstermediği düşünülmektedir [186, 195, 196]. Bu nedenle biz de çalışmamızda literatürde MOCA testinin POKD gelişimini gösterdiği diğer çalışmalara benzer şekilde MOCA testini postoperatif dönemde 5-7. günde uyguladık [191, 195, 197-199].

Bilişsel bozukluğun MOCA skoruna göre sınıflandırılması net değildir ve çalışmadan çalışmaya farklılık göstermektedir. MOCA testinin hafif bilişsel bozukluğun ayırt edilmesinde öneminin Türk hastalar üzerinde incelendiği çalışmada orijinal formda 26 olmasına rağmen Türk hastalarda MOCA puanının cut-off değeri 21 olarak gösterilmiştir. Bu nedenle çalışmamızda bilişsel

değerlendirme gruplarını; MOCA testi skoru 21 ve üstünde olanlar “POKD yok”, 21’in altında olanlar ise “POKD var” şeklinde oluşturduk [200].

POKD, postoperatif deliryum ve vasküler demans gibi ilgili kavramlarla ayırt edilmelidir. Ameliyat sonrası deliryum, cerrahi hastaların %36,86’sında meydana gelen, cerrahinin sık görülen bir komplikasyonu olarak bilinç, dikkat, kognitif ve algıda geçici dalgalanmalarla karakterize akut bir mental sendromdur [185].

Çalışmamızda bu nedenle MOCA testi; klinik olarak postoperatif kognitif disfonksiyon ile karışabilen postoperatif deliryum (POD) gelişen tek hastaya uygulanmadı ve POD tanısı DSM-5 kriterlerine göre koyuldu.

Preoperatif D vitamini düzeyinin POKD gelişimi üzerine etkilerinin incelendiği çalışmamızda; POKD gelişen hasta grubunda D vitamini eksikliği olanlar, yetmezliği olanlardan sayı olarak fazla olmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$).

Gao ve ark. yaptığı 65 yaş üzeri total kalça artroplastisi geçiren 257 hastanın dahil edildiği çalışmada preoperatif D vitamini düzeylerinin POKD gelişimine etkisi incelenmiştir. Bu hastalar psikiyatrist tarafından operasyondan 1 gün önce ve 7 gün sonra bilişsel olarak MMDT, sayı dizisi testi (digit span), sözel akıcılık testi dahil olmak üzere geniş kapsamlı olarak değerlendirilerek POKD var-yok şeklinde gruplara ayrılmıştır. Yapılan analizlere göre POKD gelişenlerde D 25-OH D vitamini düzeyi ortalama 12,2 ng/ml; gelişmeyenlerde ise 15,4 ng/ml olup D vitamini düzeyi düşük olanlarda anlamlı olarak daha yüksek POKD gelişimi tespit edilmiştir ($p=0,001$). Ancak çalışmamıza benzer şekilde hastaları D vitamini yeterli (>30 ng/ml), yetersiz (20-30 ng/ml) ve eksik (<20 ng/ml) olarak gruplara ayırdıklarında gruplar arasında POKD gelişimi açısından anlamlı fark saptamamışlardır [201].

Zhang ve arkadaşları gastrointestinal tümör cerrahisi geçiren 65-85 yaş aralığındaki 117 hastanın dahil edildiği çalışmada D vitamini düzeyleri ile POKD arasındaki korelasyonu incelemişlerdir [202]. 25-OH D vitamini düzeyleri 20 ng/ml üzerinde olanları yeterli, 12-20 ng/ml arasında olanları yetersiz ve 12 ng/ml altında olanları ise eksik olarak gruplandırılmış. Hastaların bilişsel fonksiyonları MMDT ile preoperatif ve postoperatif 7., 15., 30. ve 90. günlerde değerlendirilmiş. Sonuçta D vitamini eksikliği olan ve olmayan olgular POKD gelişimi açısından

karşılaştırdıklarında D vitamini eksikliği olanlarda POKD gelişimi yüksek ve anlamlı bulunmuştur. Bu çalışmada D vitamini eksikliği düzeyi <12 ng/ml olarak tercih edilmiştir. Yapılan çalışmalarda vitamin D'nin optimal düzeyi hakkında fikir birliğine varılmamıştır. Bazı araştırmacılar 25(OH)D düzeyinin 12 ng/ml, bazıları ise 20 ng/ml'nin altında olmasını D vitamini eksikliği olarak kabul etmişlerdir [203-205]. Biz çalışmamızda The Endocrine Society'nin kılavuzuna uygun olarak 20 ng/ml altını D vitamini eksikliği, 21-29 ng/ml arasını D vitamini yetersizliği olarak kabul ettik [206, 207].

Literatürde bu iki çalışma dışında D vitamini eksikliği ile POKD'nin karşılaştırıldığı çalışmaların yok denecek kadar az olduğunu gördük.

Velayeti ve arkadaşlarının [208] KABG cerrahisi geçirenlerde D vitamini düzeyinin postoperatif delirium (POD) gelişimine etkisini araştırdığı çalışmada; 398 olgu D vitamini düzeylerine şiddetli eksik (<10 ng/ml), orta derecede eksik (10-20 ng/ml), yetersiz (20-30 ng/ml) ve normal (>30 ng/ml) olarak gruplandırılmıştır. Hastalara bilişsel fonksiyonlarını değerlendirmek amacıyla postoperatif dönemde yoğun bakım ünitesinde günde 2 kez RASS ile CAM-ICU testi uygulanmış ve delirium tablosu olan olgular kaydedilmiştir. Gruplar arasında POD gelişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmasa da yalnızca şiddetli D vitamini eksikliğinin (<10 ng/ml) KABG cerrahisi sonrası delirium oluşumu için risk faktörü olabileceğini vurgulamışlardır. Biz POD yerine POKD'yi araştırdık.

Sistemik incelemeler, meta-analizler ve çok merkezli çalışmaların çoğunda yaşın POKD için bir risk faktörü olduğunu gösterilmiştir [209-212]. Monk ve arkadaşlarının majör kardiyak dışı elektif cerrahi sonrasında POKD gelişiminin prediktörlerini incelediği çalışmada 65 yaş üstü olguların %33'ünde POKD gelişmiştir [213].

Çalışmamızda ileri yaş olgularımızda D vitamini düzeyi bakılmaksızın POKD gelişimi anlamlı yüksek saptandı. D vitamini düzeyinin POKD gelişimine katkısını araştıran Gao ve ark yaptığı çalışmada POKD gelişen hastaların yaş ortalaması 73.2 gelişmeyen hastaların ise 71.5 olup ileri yaş hastalarda daha yüksek oranda POKD gelişimi saptamışlardır (p=0.014) [201]. Zhang ve arkadaşlarının çalışmasında POKD gelişen 30 hastanın yaş ortalaması 74,6 yıl POKD gelişmeyen

93 hastanın ise 72,4 yıl olup istatistiksel olarak aralarında anlamlı fark bulamamış ve gerek Gao ve arkadaşları, gerekse bizim çalışmamızın aksine yaştan POKD gelişiminde rol oynamadığını belirtmişlerdir [202].

Yaş ile POKD ilişkisini araştıran Sun ve arkadaşlarının KABG geçiren 88 hastanın olduğu çalışmada 65 yaş ve üzeri ile altındaki hastalarda POKD gelişimi karşılaştırılmış ve istatistiksel olarak anlamlı şekilde 65 yaş ve üzerindeki hastalarda daha yüksek oranda POKD saptanmıştır ($p=0,029$) [214].

Kadoi ve arkadaşları, açık kalp cerrahisi geçiren 88 hastada POKD gelişen hastaların yaş ortalamasını 66, gelişmeyenlerin ise 61 olarak bulmuş olup ileri yaş ile POKD gelişimini birbirleriyle ilişkili göstermişlerdir ($p=0,04$) [211]. Holmgaard ve arkadaşlarının 153 hastanın dahil edildiği kardiyak cerrahi geçirenlerde NIRS ve POKD gelişimini araştırdıkları çalışmada POKD gelişen hastaların yaş ortalaması 69; gelişmeyenlerinkini ise 64 olarak bulunmuş ve POKD gelişimi açısından ileri yaş risk faktörü olarak kabul edilmiştir [215]. Blokzijl ve arkadaşlarının 131 hastanın dahil edildiği KABG cerrahisi geçiren hastaların 43'ünde POKD gelişmiş olup hastaların yaş ortalamaları analiz edildiğinde ileri yaşta daha fazla POKD gelişimi gözlemlenmiştir [216].

Literatürdeki ileri yaştan POKD gelişiminde risk faktörü olduğunu gösteren çalışmalarla bizim sonuçlarımız uyumludur.

Relander ve arkadaşları ile Soenarto ve arkadaşlarının yaptığı iki farklı çalışmada; yaş ile POKD arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır [217, 218].

POKD gelişiminde kadın cinsiyetin risk faktörleri arasında olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur [185, 212].

Risk faktörlerinden cinsiyete baktığımızda çalışmamıza dahil edilen hastaların 15'i kadın iken bu olguların 8'inde POKD gelişmiş olup çalışmamızdan kadın cinsiyetin daha yüksek oranda POKD gelişimi ile ilişkili olduğunu bulduk. Bununla birlikte Blokzijl ve ark., Soenarto ve ark., Sun ve ark. ile Relander ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarda POKD gelişimi ile cinsiyet arasında anlamlı ilişki göstermemişlerdir [214, 216–218].

Daha düşük eğitim seviyesi de klinik çalışmalara dayalı olarak POKD için kritik bir risk faktörü olarak kabul edilmiştir [209, 212, 213]. Non-kardiyak cerrahi geçiren 60 yaş ve üstü 1218 hastayı değerlendiren uluslararası çok merkezli çalışma

[219], eğitim seviyesi düşüklüğünün erken POKD için bir risk faktörü olduğunu ortaya koymuş ve bu sonuçlar; kalp kapak replasman cerrahisi uygulanan hastaları değerlendiren çalışmalar ve meta-analizler ile daha da desteklenmiştir [220, 221]. Bizim çalışmamızda ise hastalar eğitim düzeylerine göre okur-yazar değil, ilkokul mezunu, ortaokul mezunu, lise mezunu ve üniversite mezunu olarak gruplandırılmış ve POKD gelişen 27 hastanın 19'u ilkokul mezunu olsa da bu yüksek oran istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır ($p=0.085$). Blokzijl ve arkadaşlarının yaptığı kardiyak cerrahi geçiren hastalarda uzun dönem POKD gelişiminin araştırıldığı bir çalışmada hastaların eğitim düzeyleri temel (6-9 yıl eğitim süresi), orta (8-15 yıl eğitim süresi) ve yüksek (16 yıldan daha uzun) olarak gruplanmış ve POKD ile ilişkisi analiz edildiğinde eğitim seviyesi daha yüksek olan grupta anlamlı olarak daha düşük POKD geliştiği gözlenmiştir [216].

POKD ile ilişkili diğer risk faktörleri ise; hipertansiyon (meta-analizlerde tutarlılık olmamasına rağmen) ve diyabetes mellitus (DM) gibi komorbid hastalıkların varlığı, demans riski ile ilişkili olduğu bilinen vasküler faktörler, depresyon, yüksek ASA puanlarıdır [186, 201, 212].

Kadoi ve arkadaşlarının [211] kardiyak cerrahi geçiren hastalarda POKD ile ilişkili faktörler isimli çalışmasında yalnızca DM ve KBH ile POKD gelişimi arasında ilişki olduğu gösterilmiş olmasına rağmen bizim çalışmamızda HT, DM, KOAH, KBH, HPL ve diğer komorbiditeler ile POKD varlığı arasında anlamlı bir ilişki gözlenmedi. Blokzijl ve arkadaşlarının 171 [216], Soenarto ve arkadaşlarının 60 [218], Relander ve arkadaşlarının 100 [217] ile Sun ve arkadaşlarının da 88 hastada [214] yaptıkları çalışmalarda sonuçlarımıza benzer şekilde komorbid hastalıklar ile POKD gelişimi arasında anlamlı bir ilişki bulamamışlardır.

Çalışmamızda DM olan 59 hastanın %32'sinde POKD geliştiğini gözlemledik. Bu oran istatistiksel olarak anlamlı bulunmasa da oldukça yüksektir. İleride sadece DM olan hastalarda DM hastalığının POKD gelişimine katkısı olduğunun daha fazla olgu sayısı olan bir çalışma ile ortaya koyulabileceği görüşündeyiz.

Özalp ve arkadaşlarının yaptığı total kalça protezi yapılan 64 hastanın olduğu çalışmada yüksek preoperatif ASA skoru olan hastalarda daha sık POKD geliştiği gözlenmiş olup biz de çalışmamızda benzer sonuçlar elde ettik [222].

Euroscore 2 skoru ile POKD arasındaki ilişkiyi incelediğimizde; Blokziyl ve arkadaşlarının KABG cerrahisi geçiren 142 hastada POKD gelişimi ile ilgili yaptığı çalışmada olduğu gibi biz de aralarında anlamlı bir ilişki bulamadık [216].

POKD ile intraoperatif dönemde anestezi ve cerrahinin süresi; KPB ile kardiyak cerrahi geçiren hastalarda ise hipotermi süresi, aortik kros klemp süresi, KPB süresi arasında birçok çalışmada ilişki bulunmuş ve bu sürelerin POKD gelişimi için risk faktörleri olarak değerlendirildiği gözlenmiştir [219, 221, 223].

Çalışmamızda intraoperatif dönemde hipotermi, KPB ve aortik kros klemp süreleri ile yaklaşık kanama miktarı kaydedilip POKD ile ilişkilerine bakıldığında tüm süreler POKD gelişen hastalarda daha uzun olmasına rağmen fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Tablo 4.3).

Blokziyl ve ark., Soenarto ve ark., Holmgaard ve ark., Relander ve arkadaşları [215-218] yaptıkları çalışmalarda KPB, aortik klemp süreleri ile POKD arasında anlamlı ilişki bulamamışlardır. Hipotermi süresinin bu çalışmaların hiçbirine dahil edilmediği görülmüştür.

Çalışmamızda POKD gelişen hastalarda hem APACHE 2 hem de CASUS skoru anlamlı olarak daha yüksek olup, Zhang ve arkadaşlarının [202] hastanın yoğun bakım ünitesine kabulünden ilk 24 saat içindeki APACHE 2 skorunu değerlendirdiği çalışmada POKD gelişen hastalarda çalışmamıza benzer şekilde daha yüksek APACHE 2 skorları elde edilmiştir. Kardiyak cerrahi sonrasında kullanılan CASUS skoru ise daha önce POKD ile ilişkilendirilmemiş olup bununla ilgili herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır.

POKD gelişen 27 olguda hastaların mekanik ventilatöre bağlı kalma, yoğun bakım ünitesinde ve hastanede kalış sürelerini anlamlı olarak yüksek bulduk. Bu sürelerin POKD gelişimi üzerine ayırt edici performansın belirlenmesi amacıyla yapılan veri analiz sonuçlarına bakıldığında; bu süreler POKD gelişimi için ayırt edici faktördü. Zhang ve ark. [202] majör kanser cerrahi uygulanan hastalarda D vitamini eksikliğinin POKD gelişimi üzerine etkisini incelemişler ve çalışmamızın sonucuna benzer sonuçlar bulmuşlardır. Bunun aksine Blokziyl ve ark. [216] yaptığı KABG cerrahisi geçiren 142 hastada POKD gelişimi ile hastaların yoğun bakım ünitesi ve hastanede kalış sürelerinin anlamsız olduğunu ifade etmiştir.

Nörobilişsel komplikasyonlar kalp cerrahisi sonrası önemli bir endişe kaynağı olup; hastaların %23-81'inde POKD gözlenmiştir [224, 225]. NIRS monitörizasyonu bölgesel serebral oksijen saturasyonunu (rScO₂) izlemek için kullanılmaktadır. NIRS'ın, POKD gelişme riski taşıyan hastaları belirlemek ve kalp cerrahisi sırasında serebral desaturasyonu azaltmak için faydalı olabileceği düşünülmektedir. Bununla birlikte, literatür taraması, tek başına NIRS kullanımına ilişkin mevcut literatürün nörolojik sonuçlarda iyileşme göstermediğini de sorgulamaktadır. NIRS bulgularını nörolojik sonuç veya mortalitenin dolaylı ölçümleri ile ilişkilendiren veriler sınırlıdır [224, 226].

İntraoperatif olgularda NIRS değerleri monitörize edilerek farklı zamanlarda ölçülen NIRS değerleri ile POKD arasında ilişki olup olmadığını araştırdık. NIRS değerlerini anestezi indüksiyonu öncesinde bazal değer olarak aldıktan sonra intraoperatif trakeal entübasyon, sternotomi sonrası, KPB girişi, Aortik kros klemp koyulması ve kaldırılması, KPB çıkışı ve cerrahi bitiş zamanında kaydettik. Ayrıca sağ ve sol rScO₂ değerlerinde düşmeler ile en düşük değerlerin görülme süresini inceledik. Eş zamanlı bu dönemlerde olgularda hipotansiyon gelişip gelişmediğini de analiz ettik. Sonuçta NIRS değerlerindeki bozulma ile POKD gelişimi arasında anlamlı bir fark bulamadık. NIRS değerlerinde bozulma olduğu dönemlerde hipotansiyon gelişen hastaları ayrıca incelediğimizde de bu hastalarda daha fazla POKD gelişmemiştir.

NIRS değerleri ile POKD gelişimi arasında korelasyon olmamasının 2 nedeni olabilmektedir. Bunlardan birincisi NIRS monitörizasyonun ön serebral arter ile orta serebral arter arasındaki bölgeyi değerlendirmesi ve bu bölgenin kan dolaşımının %75 venöz kan %25 arteriyel kan içeriğinden oluşması nedeniyle, pH, PCO₂, ısı, ortalama arter basıncı, kalp debisi gibi parametrelere bağlı olarak bu bölgenin kan akımının değişmesinden ve dolayısıyla sonuçlar etkilenmesindendir. İkinci neden ise, POKD'nin global beyin dokusundaki değişiklikleri yansıtması ancak NIRS monitörizasyonun bölgesel beyin oksijen saturasyonunu göstermesi olabilir [227-229].

Holmgaard ve arkadaşları çalışmamıza benzer hasta sayısında ve şekilde kardiyak cerrahi boyunca hastalara NIRS monitörizasyonu yapmışlardır [215]. Çalışmada bazal değer ile bu değerlerin %10-20'sinden daha fazla düşüş saptanan

olgular ve süreleri kaydedilmiştir. Hastalar hastaneden taburcu olmadan The International Study of Postoperative Cognitive Dysfunction (ISPOCD) testi ile POKD açısından değerlendirilmiş ve NIRS değerleri ile POKD arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulamamışlardır.

Soenarto ve arkadaşları açık kalp cerrahisi geçiren 60 hastada NIRS monitörizasyonun POKD gelişimini önlemede etkili olup olmadığını araştırmıştır. Hastaların bazal değerleri anestezi indüksiyon öncesinde kaydedilmiş ve serebral oksijen değerlerinde desatürasyon, bazal değerlerin %20'sinden daha fazla düşüş olarak tanımlanmıştır. Hastaların serebral oksijen desatürasyon süreleri KPB öncesi, KPB sırası, KPB sonrası dönemlere ayrılarak kaydedilmiş ve sonuçta POKD gelişenlerde KPB sırası ve sonrası ile tüm cerrahi süre boyunca anlamlı olarak daha uzun desatürasyon süreleri tespit edilmiştir. Sonuçta total serebral oksijen desatürasyon süresi ortalama 20 dk iken POKD gelişim yüzdesi yaklaşık %50, desatürasyon süresi 80 dk ve üzerine çıktığında ise %90'ın üzerinde POKD geliştiği vurgulanmıştır [218].

Soenarto ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada NIRS monitörizasyonunda serebral desatürasyon sürelerinin bizim çalışmamıza oranla çok yüksek süreler olduğunu gözledik. Çalışmamızda serebral desatürasyon geliştiğinde tedavi protokollerinin uygulanması ile desatürasyon süresinin kısa olması ve bu nedenle de POKD gelişimi ile arasında ilişki bulamamış olabiliriz.

Postoperatif gelişen nörolojik hasarın erken belirlenmesinde Serum 100 B protein (S100B) sıklıkla kullanılmaktadır. S100B serum konsantrasyonu, nöronal hasarın derecesini yansıtabileceğinden POKD için potansiyel bir belirteç gibi görünmektedir [230].

Linstedt ve meslektaşları 120 hastayı dahil ettikleri genel anestezi altında abdominal, ürolojik ve travma cerrahisi geçirenlerde postoperatif dönemde S-100B seviyelerindeki yükselmenin kısa ömürlü olduğunu, pik serum konsantrasyonlarının ameliyattan 30 dakika sonra meydana geldiğini ve 18 saat içinde bazal seviyeye geri döndüğünü bildirmişlerdir [231].

Singh ve arkadaşlarının KABG cerrahisi geçiren hastalarda yaptığı çalışmada S100B'nın erken dönemde yükselmesinin serebral komplikasyonlarla ilişkili değilken geç dönemde yükselmesinin (KPB sonlandıktan 5-48 saat sonra) perioperatif serebral hasarlanmayla ilişkili olduğu gösterilmiştir [232].

Bu nedenle biz çalışmamızda biyokimyasal belirteçleri incelemek için aldığımız venöz kan örneklerini postoperatif 48. saatte aldık.

Bugüne kadar KABG cerrahisi geçiren erişkin hastalarda D vitamini eksikliği ya da yetersizliğinin, S100B ve CXCL10'un birlikte bakıldığı ve serebral NIRS monitörizasyonun operasyon boyunca kullanıldığı, nörokognitif testler ile POKD'nin araştırıldığı çalışmaya rastlamadık.

Çalışmamızda KABG cerrahisi geçiren hastalarda preoperatif D vitamini eksikliği ve yetersizliği olan gruplar arasında preoperatif ile postoperatif S100B ve CXCL-10L değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak benzer değerler olduğu gözlemlendi (Tablo 4.8).

Postoperatif 48. saatte ortalama S100B ve CXCL-10 değerleri, POKD gelişen ve gelişmeyen hastalarda karşılaştırdığımızda aralarında anlamlı bir fark gözlemedik.

Postoperatif MOCA değerleri ile postoperatif S100B ve CXCL-10L değerleri tek tek analiz edildiğinde S100B düzeyi ile MOCA arasında anlamlılık saptayamadık. Ancak POKD gelişen hastalarda postoperatif MOCA puanları düştükçe CXCL10 değerlerinin aynı olgularda anlamlı yükseldiğini gözlemledik. Yani POKD gelişmeyen ancak MOCA skoru daha düşük olan (Örneğin 26-29 gibi) hastaların daha yüksek MOCA skoru olan (Örneğin 21-23 gibi) hastalara göre postoperatif CXCL-10L değerleri daha yüksektir. Bu da bize yüksek CXCL10 değerlerinin daha düşük kognitif fonksiyonu yansıttığını düşündürmektedir.

Demir ve arkadaşları KABG ve kalp kapak replasman cerrahisi yapılan 24 hastada serum S-100B protein, NSE ve nitrik oksid düzeyleri ile bilişsel işlevler arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. Preoperatif dönemde 1 kez ve postoperatif 1., 6., 24. saat, 3., 7. günlerde S100B değerlerine bakmışlardır. POKD gelişen 8 olguda postoperatif 1. ve 6. saatte anlamlı olarak yükselme gözlenmiş ancak 24. saat ve sonrasında POKD olan ve olmayan hastalarda S100B değerleri benzer olarak

ölçülmüştür. Sonuç olarak bu çalışma yalnızca 1. ve 6. saatteki S100B değerindeki yükselmenin POKD'ye işaret ettiğini vurgulamıştır [233].

Li ve arkadaşlarının [230] ileri yaş hastalarda POKD ile perioperatif inflamatuvar yanıt ve S100B değerlerini karşılaştırdığı total kalça artroplastisi geçiren 42 hastanın dahil edildiği çalışmada olgularda S100B preoperatif ve postoperatif 1. ve 6. saatte çalışılmıştır. Kognitif değerlendirme testleri olan sembol rakam eşleştirme testi (DSST) ve konsantrasyon dayanıklılık testi operasyondan 1 gün önce ve postoperatif 1., 3., ve 7. günlerde uygulanmış ve 17 hastada POKD saptanmıştır. Bu gruptaki postoperatif 6. saatteki S100B değerleri POKD gelişmeyenlere göre anlamlı yüksek bulunmuştur.

Silva ve arkadaşları [234] KABG cerrahisi sonrası bilişsel işlev bozukluğunun öngörücüleri olarak S100B ve NSE'yi inceledikleri 88 hastada preoperatif ve postoperatif 21. ve 180. günlerde nörokognitif testler uygulamışlardır. S100B ise preoperatif dönemde ve anestezi indüksiyonu sonrası, cerrahi bitişi, postoperatif 6. ve 24. saatlerde ölçülmüştür. S100B POKD olan ve olmayan 2 grupta en yüksek cerrahi bitiminde ölçülmüş ve postoperatif 6. saatten itibaren azalmaya başlamıştır. Postoperatif 21. günde kognitif disfonksiyon tespit edilen hastalarda cerrahi sonunda S100B düzeyleri anlamlı derecede yükselmiştir. Çalışmanın grafikleri incelendiğinde kardiyak cerrahiden 180 gün sonra POKD tespit edilen hastalarda ise S100B seviyesi postoperatif 24. saatte daha yüksek gözlenmiştir. Sonuç olarak çalışmada preoperatif döneme göre anlamlı şekilde yükselen S100B düzeyinin, özellikle ameliyattan hemen sonra, POKD ile ilişkili bir nöral hasar seviyesi ile önemli ölçüde ilişkili olabileceğini düşünmüşlerdir.

Literatür taramasında ise kardiyak cerrahi uygulananlarda S100B değeri en yüksek değerine postoperatif 48. saatte ulaşmaktadır [232, 235, 236].

Kemokin-reseptör çifti olan CXCL10/CXCR3, mikrogliya ve astrositlerde dağılmış olarak bulunmakta ve bu proteinlerin kemotaksi ve davranışsal aşırı duyarlılığın düzenlenmesinde önemli fizyolojik ve/veya patolojik roller oynadığını düşünülmektedir [237].

Bugüne kadar kardiyak cerrahi sonrası POKD gelişiminde CXCL10 Ligand seviyelerini araştıran herhangi bir çalışmaya rastlamadık.

Kognitif fonksiyonların Parkinson hastalığında CXCL10/IP-10 düzeyleri ile ilişkisini inceleyen Rocha ve arkadaşlarının çalışmasında 42 Parkinson hastası ile 25 sağlıklı kontrol grubu arasında CXCL10L düzeyleri araştırılmış ve hastaların kognitif durumları MMDT ile değerlendirilmiştir [238]. Çalışmanın sonucunda CXCL10/IP-10 seviyelerinin Parkinson hastalığının ilerlemesi ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca Galimberti ve arkadaşlarının Hafif Bilişsel Bozukluk ve Alzheimer hastalığında intratekal kemokin sentezini araştırdığı çalışmada CXCL10/IP-10, bilişsel bozukluğun bir prototipi olan Alzheimer hastalığındaki bilişsel durumla ilişkilendirilmiştir. Bu çalışmada da MMDT skoru ile BOS CXCL10/IP-10 seviyeleri arasında pozitif korelasyon olduğu belirtilmiştir [239].

Çalışmamızı planlarken literatür taramasında CXCL10 ile yapılmış ve hastaların kognitif fonksiyonlarının MMDT ile araştırıldığı bu iki çalışmada; hastaların bilişsel durumuyla uyumlu MMDT ve BOS CXCL10 seviyelerinin arasında pozitif bir korelasyon olduğunu gözlememiz, çalışmamızda S100B yanında çok az çalışılmış olan CXCL10 biyokimyasal belirtecini tercih etmemize yol açmıştır.

Günümüzde hastalar için uygun tedavi yöntemi uygulanırken maliyet analizi de yapılmaktadır. Hastaların erken taburculuğu komplikasyonları azaltmakla beraber hastanelerden hizmet alan hasta sayısını arttırarak maliyeti azaltmaları açısından da önemlidir. POKD gelişimi ise çalışmamızda da bulunduğu gibi hem yoğun bakım ünitesinde hem de hastanede kalış sürelerini anlamlı olarak yükseltmiştir. Bu nedenle POKD gelişimine etkisi olabilecek tüm risk faktörlerinin en aza indirgenmesi hem hastalardaki postoperatif komplikasyonların iyileştirilmesi hem de hastane hizmetlerinin maliyetlerini azaltması açısından önemlidir.

Mevcut çalışmada çeşitli kısıtlılıklar vardır. İlk olarak, çalışmanın örneklem büyüklüğü sınırlıydı ve POKD gelişen vaka sayısı azdı. Bu durum, tahminde yanlılığa neden olabilir. İkinci olarak, önceki çalışmalar, çalışma mevsimi ile serum 25-hidroksivitamin D konsantrasyonu arasında yakın bir ilişki olduğunu bulmuştur. Serum D vitamini konsantrasyonu, kışın yaza göre daha düşük olma eğilimindedir. Bu çalışmada, hastaların çalışmaya alındığı mevsim, analiz sırasında kafa karıştırıcı bir faktör olarak dahil edilmemiştir. Bununla birlikte, nispeten uzun çalışma süresi,

sonuçlarımızdaki bu önyargıyı dengelemiş olabilir. Son olarak biz bilişsel değerlendirmeyi sadece operasyondan 7 gün sonra yaptık ve hastaları daha uzun takip etmedik. Bu nedenle, preoperatif D vitamini eksikliğinin uzun vadeli etkisi bizim çalışmamızda bilinmemektedir. Bütün bunların yanı sıra kognitif fonksiyonu belirlemek için yalnızca MOCA testini kullanmamız da çalışmanın diğer sınırlayıcılarındandır.



6. SONUÇLAR

Son yıllarda D vitamininin SSS'nde serebellum, talamus, hipotalamus gibi birçok yerde reseptörlerinin bulunduğu, Parkinson, Alzheimer gibi kognitif bozukluklarla giden nörodejeneratif hastalıklarda diğer etkenlerle birlikte rol oynadığı bilinmektedir. Günümüzde D vitamini yetersizlik ve eksikliğinin önemi giderek artmaktadır.

İleri yaş, cinsiyet, kardiyak cerrahi, DM ve HT gibi yandaş hastalıklar ve D vitamini eksikliği POKD'nin risk faktörleri arasında yer almaktadır. Kardiyak cerrahi geçiren olgularda POKD tayininde risk faktörleri kadar nörolojik monitörizasyon (NIRS gibi), iyi bir perioperatif yaklaşım ve postoperatif dönemde de serebral hasarı gösteren S100B, NSE, CXCL10 gibi biyokimyasal belirteçlerin yükselmesi de yol gösterici rol oynar.

Bu nedenle D vitamini yetersizlik/eksiklik olan izole KABG cerrahisi geçiren olgularda; özellikle eksik olanlarda daha çok olmak üzere ileri yaş, HT, DM gibi POKD risk faktörlerinin literatürle uyumlu olduğunu gördük. Serebral biyokimyasal belirteçlerin postoperatif dönemde POKD gelişen olgularda yükseldiğini saptadık.

Kardiyak cerrahi geçirecek olgularda risk faktörlerinin tespitinin yanında preoperatif D vitamini düzeyinin de optimize edilmesi ve perioperatif dönemde nöromonitörizasyonun uygulanmasının hem POKD gelişimini azaltacağını hem de olguların yoğun bakım ünitesi ve hastanede kalış süreleri dolayısıyla maliyeti azaltacağını ve daha büyük vaka serileriyle yapılacak çalışmalarla da bunun destekleneceği düşüncesindeyiz.

7. ÖZET

D Vitamini Yetersizliği ve Eksikliğinin Koroner Bypass Cerrahisi Geçiren Hastalarda Postoperatif Kognitif Fonksiyonlara Etkisinin Değerlendirilmesi

Giriş: Postoperatif kognitif disfonksiyon (POKD); anestezi ve cerrahi sonrası, dikkat, konsantrasyon ve hafızada bozulma ile karakterize uzun vadeli etkileri olabilen bir serebral bilişsel değişiklik durumu olarak tanımlanır ve tam bir psikiyatrik tanı olmayıp, hafif düzeyde nörokognitif bozukluk olarak değerlendirilmektedir. Koroner arter bypass cerrahisi sonrası nörokognitif gerileme başlıca nörolojik komplikasyonlar olarak gözlenebilmektedir. D vitamini, nörotrofik faktörlerin düzenlenmesinde, nörogenezde, kalsiyum homeostazında, detoksifikasyonda ve β -amiloid klirensinde önemli bir rol oynadığı için nörodejenerasyonu önlemeye yardımcı olabilir.

Çalışmamızın amacı; KABG cerrahisi geçirecek hastaların preoperatif vitamin-D düzeylerinin postoperatif nörokognitif fonksiyonlar üzerinde etkisinin olup olmadığını değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği'nde Mayıs 2021-Kasım 2022 tarihleri arasında kalp ve damar cerrahisi servisinde elektif KABG cerrahisi planlanan Amerikan Anestezistler Derneği (ASA) skoru 1-3 olan 18-70 yaş aralığında 100 hasta dahil edildi. 70 hasta serum 25(OH)D3 düzeyi <20 ng/ml olması üzerine D vitamini eksikliği, 30 hasta ise 21-29 ng/ml arasında D vitamini yetersizliği olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Hastaların yaşı, cinsiyeti, VKİ, eğitim durumu, komorbiditeleri ve kullandığı ilaçları, alkol tüketimi, ASA sınıflaması, preoperatif sol ventrikül ejeksiyon fraksiyon değeri, preoperatif 25 OH D vitamini düzeyi, NYHA (New York Heart Association Functional Classification) sınıflandırması, EuroSCORE 2 değerleri kaydedildi. Hastalara operasyondan 1 gün önce ve postoperatif 5-7. günlerde MOCA bilişsel değerlendirme testi uygulandı. Hastalara cerrahi boyunca NIRS monitörizasyonu uygulanmıştır. Preoperatif ve postoperatif 48. saatte S100B ve CXCL10 Ligand ölçüldü. Hastaların yoğun bakım

ünitesinde kalış süresi, hastanede kalış süresi, postoperatif ilk 24 saat APACHE2 skoru ve postoperatif 5 gün boyunca CASUS Skoru hesaplanarak kayıtlara geçirildi. Elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS 23.0 istatistik programı kullanılarak değerlendirilmiştir. İstatistiksel anlamlılık için p değerinin 0,05'ten küçük saptanması koşulu aranmıştır.

Bulgular: D vitamini eksikliği (70 olgu) ve yetersizliği (30 olgu) olan iki grupta hastaların demografik verileri ve perioperatif özellikleri (HT hariç) birbirine benzerdi. Preoperatif komorbid hastalıklardan HT; preoperatif D vitamini eksikliği olan hastalarda (%67,1) yetersizliği olan hastalara (%43,3) göre anlamlı olarak yüksek gözlemlendi ($p=0,045$). Çalışmaya alınan hastaların %27,8'inde POKD gözlemlendi.

POKD gelişen 27 olgunun; 6'sında D vitamini yetersizliği, geri kalan 21'inde ise D vitamini eksikliği tespit edilmiştir. D vitamin düzeylerinin POKD gelişimine etkisi analiz edildiğinde; D vitamini eksikliği olan hastaların %30'unda, yetersizliği olan hastaların ile %20'sinde POKD gelişmiştir. D vitamini eksikliği olan hastalarda daha yüksek oranda POKD gözlemlense de bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,437$)

Verilerin subgrup analizinde POKD gelişen 27 hastanın yaşları (66); POKD gelişmeyen 70 hastaya göre (60) anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($p=0,010$). POKD gelişmeyen hastaların %10'u, POKD gelişen hastaların ise %29,6'sı kadın olup POKD gelişimi için kadın cinsiyet istatistiksel açıdan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p=0,037$). POKD gelişimi ile ASA sınıflaması arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir ($p=0,032$). POKD gelişmeyen hastalarda ASA 2, POKD gelişen hastalarda ise ASA 3 oranı anlamlı olarak daha yüksektir. POKD olan toplam 27 olguda; ortalama MV'ye bağlı kalma süresi [$p=0,027$], yoğun bakım ünitesinde kalış süresi [$p=0,015$], hastanede kalış süresi [$p<0,001$] anlamlı olarak daha uzun bulunmuştur. NIRS monitörizasyonunda serebral desatürasyon ile POKD gelişimi arasında anlamlı bir fark bulunmadı. NIRS değerlerinde bozulma olduğu dönemde (KPB girişi ve kros klemp kaldırılması) hipotansiyon gelişen hastalar ayrıca incelendiğinde hipotansiyon gelişmeyen hastalara benzer oranda POKD gelişimi görüldü.

Tüm hastaların ortanca preop S100B değerleri 34,51 (26,79-46,34), postop S100B değerleri 48,37 (35,52-64,34), preop CXCL 10 değerleri 71,32 (62,05-83,67) ve postop CXCL 10 değerleri 89,33(70,02-120,95) olarak hesaplandı. Tüm hastalarda preoperatif döneme göre postoperatif dönemde hem S100B hem de CXCL 10 değerleri yükselmesine rağmen D vitamini eksikliği olanlarda yetersizliğine göre istatistiksel olarak anlamlı bir yükselme gözlenmedi ($p>0,05$). Yapılan analizlere göre postop CXCL 10 değeri ile postoperatif MOCA değeri arasında ters yönde (negatif) korelasyon tespit edilmiştir ($r=-0,312$; $p=0,004$)

Sonuç: D vitamini yetersizlik/eksiklik olan izole KABG cerrahisi geçiren olgularda; özellikle eksik olanlarda daha çok olmak üzere ileri yaş, HT, DM gibi POKD risk faktörlerinin literatürle uyumlu olduğunu gördük. Serebral biyokimyasal belirteçlerin postoperatif dönemde POKD gelişen olgularda yükseldiğini saptadık. Kardiyak cerrahi geçirecek olgularda risk faktörlerinin tespitinin yanında preoperatif D vitamini düzeyinin de optimize edilmesi ve perioperatif dönemde nöromonitörizasyonun uygulanmasının hem POKD gelişimini azaltacağını hem de olguların yoğun bakım ünitesi ve hastanede kalış süreleri dolayısıyla maliyeti azaltacağını ve daha büyük vaka serileriyle yapılacak çalışmalarla da bunun destekleneceği düşüncesindeyiz.

Anahtar Kelimeler: D Vitamini Yetersizliği, Postoperatif Kognitif Disfonksiyon, Koroner Arter Bypass Cerrahisi, Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği, Biyokimyasal Belirteçler, Near Infrared Spektroskopi

8. ABSTRACT

Evaluation of Vitamin D Deficiency - Insufficiency and Its Effects on Postoperative Cognitive Functions in Patients Undergoing Coronary Bypass Surgery

Introduction: Postoperative cognitive dysfunction (POCD); It is defined as a state of cerebral cognitive change that can have long-term effects after anesthesia and surgery, characterized by impaired attention, concentration, and memory. It is not a complete psychiatric diagnosis and is considered as a mild neurocognitive disorder. Neurocognitive regression can be observed as the main neurological complications after coronary artery bypass surgery. Vitamin D may help prevent neurodegeneration as it plays an important role in the regulation of neurotrophic factors, neurogenesis, calcium homeostasis, detoxification and clearance of β -amyloid.

In our study we aimed to evaluate whether the preoperative vitamin-D levels of patients who will undergo CABG surgery have an effect on postoperative neurocognitive functions.

Materials and Methods: Between May 2021 and November 2022, 100 patients with ASA 1-3 risk score, aged 18-70 who were scheduled for elective CABG surgery at Akdeniz University Medical Faculty Hospital Anesthesiology and Reanimation Clinic, were included in the study. All patient were divided into 2 groups. While Vitamin D insufficiency group has 21-29 ng/ml serum 25(OH)D3 level, Vitamin D deficiency group has less than 20 ng/ml serum 25(OH)D3. Demographic characteristics of the patients, age, gender, BMI, educational status, comorbidities and medications, alcohol abuse, ASA classification, preoperative left ventricular ejection fraction value, preoperative 25 OH vitamin D level, NYHA (New York Heart Association Functional Classification) classification, EuroSCORE 2 values were recorded. MOCA cognitive assessment test was applied to the patients 1 day before the operation and 5-7 days after operation. NIRS monitoring was applied to the patients during the surgery. S100B and CXCL10 Ligand were measured preoperatively and at the postoperative 48th hour. The

length of stay of the patients in the intensive care unit and hospital, APACHE2 score in the first 24 hours postoperatively and CASUS score for 5 days postoperatively were also calculated and recorded.

While evaluating the findings, they were evaluated using the SPSS 23.0 statistical program for statistical analysis.

For statistical significance, the p value was determined to be less than 0.05.

Results: Demographic data and perioperative characteristics of the patients in the two groups with vitamin D deficiency (70 case) and insufficiency (30 case) were similar, except for Hypertension (HT). HT was observed significantly higher in patients with preoperative vitamin D deficiency (67.1%) than in patients with insufficiency (43.3%) ($p=0.045$). POCD was observed in 27.8% of the patients included in the study.

27 cases of POCD; Vitamin D deficiency was detected in 6 of them, and vitamin D deficiency was detected in the remaining 21. When the effect of vitamin D levels on the development of POCD was analyzed; POCD developed in 30% of patients with vitamin D deficiency and in 20% of patients with vitamin D insufficiency. Although a higher rate of POCD was observed in patients with vitamin D deficiency, this difference was not statistically significant ($p=0.437$).

In the subgroup analysis of the data, the ages of 27 patients who developed POCD (66); It was found to be significantly higher than 70 patients (60) who did not develop POCD ($p=0.010$). 10% of the patients who did not develop POCD and 29.6% of the patients who did develop POCD were female, and the female gender was statistically significantly higher for the development of POCD ($p=0.037$). A significant correlation was found between the development of POCD and the ASA classification ($p=0.032$). The rate of ASA 2 is significantly higher in patients who do not develop POCD and the rate of ASA 3 is significantly higher in patients who develop POCD.

In 27 cases with POCD; mean MV adherence time [$p=0.027$], length of stay in the intensive care unit [$p=0.015$], length of stay in the hospital [$p<0.001$] were found to be significantly longer. No significant difference was found between cerebral desaturation and POCD development in NIRS monitoring. When the patients who developed hypotension during the period of deterioration in NIRS

values (CPB entry and cross-clamp removal) were also examined, POCD development was observed at a similar rate to the patients who did not develop hypotension.

Median preop S100B values of all patients were 34.51 (26.79-46.34), postoperative S100B values were 48.37 (35.52-64.34), preop CXCL 10 values were 71.32 (62.05-83.67) and postoperative CXCL 10 values were calculated as 89.33 (70.02-120.95). Although both S100B and CXCL 10 values increased in the postoperative period compared to the preoperative period in all patients, no statistically significant increase was observed in those with vitamin D deficiency compared to the insufficiency ($p>0.05$). According to the analyzes performed, a negative correlation was found between the postoperative CXCL 10 value and the postoperative MOCA score ($r=-0.312$; $p=0.004$)

Conclusion: In patients who underwent isolated CABG surgery with vitamin D deficiency/deficiency; We have seen that POCD risk factors such as advanced age, HT, DM, especially in deficient ones, are compatible with the literature. We found that cerebral biochemical markers were elevated in patients who developed POCD in the postoperative period. We believe that in addition to the detection of risk factors in patients who will undergo cardiac surgery, optimizing the preoperative vitamin D level and applying neuromonitoring in the perioperative period will both reduce the development of POCD and reduce the cost due to the length of stay in the intensive care unit and hospital, and this will be supported by studies with larger case series.

Key Words: Vitamin D Insufficiency, Postoperative Cognitive Dysfunction, Coronary Artery Bypass Surgery, Montreal Cognitive Assessment Scale, Biochemical Markers, Near Infrared Spectroscopy

9. KAYNAKLAR

- [1] Gravlee G, Davis R, Kurusz M, Utley J. Neurologic Effects, 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2008.
- [2] Estafanous F, Barash P, Reves J. Brain injury and brain protection. In Cardiac Anesthesia: Principles and Clinical Practice, 2nd ed., Lippincott Williams & Wilkins, Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2001; 465–75.
- [3] Murkin JM. Etiology and incidence of brain dysfunction after cardiac surgery. J Cardiothorac Vasc Anesth 1999; 13(4 Suppl 1): 12–7; discussion 36-7, Aug. 1999.
- [4] Bull DA, Neumayer GC, Kaeks J, Sethi GK, McIntyre KE, Bernhard VM. Risk factors for stroke in patients undergoing coronary artery bypass grafting. Cardiovasc Surg 1993; 1(2): 182–5. PMID: 8076023
- [5] Erbay Ö, Kelebek N. Deliriumun Değerlendirilmesinde Sık Kullanılan Ölçüm Araçlarının İncelenmesi. Uludağ Üni Tıp Fak Derg 2020; 46(1): 113-21. doi: 10.32708/uutfd.676518.
- [6] Gezen-Ak D, Dursun E, Ertan T, Hanagasi H, Gurvit H, Emre M, et al. P1–336: SNPs at the ligand binding site of the vitamin D receptor gene and Alzheimer’s disease. Alzheimer’s & Dementia 2006; 2(3S Part 7): 195-6. doi: 10.1016/j.jalz.2006.05.714
- [7] Erdem NB, Ayaz A. Effect of Vitamin D in Parkinson’s Disease: Current Approaches. Hacettepe Üni Sağlık Bil Fak Derg 2018; 5(2): 40-53. doi: 10.21020/husbfd.409916
- [8] Narooie-Nejad M, Moossavi M, Torkamanzehi A, Moghtaderi A. Positive Association of Vitamin D Receptor Gene Variations with Multiple Sclerosis in South East Iranian Population. Biomed Res Int 2015; 2015: 427519. doi: 10.1155/2015/427519
- [9] Kaplan JA. Cardiac Anesthesia 3rd edition, 3rd ed. 1993.

- [10] Koray A. Kardiyopulmoner bypass ve optimal koşulları. Kalp ve Anestezi 2022; 121–40. Accessed: Jan. 22, 2022. [Online]. Available: <https://studylibr.com/doc/563404/kardiyopulmoner-bypass-ve-optimal-ko%C5%9Fullar%C4%B1>
- [11] Gravlee GP, Shaw AD, Bartels K. Hensley’s Practical Approach to Cardiothoracic Anesthesia, 6th ed. LWW, 2018.
- [12] Stephenson LW. History of Cardiac Surgery, 3rd ed. New York: NewYork McRAW-HILL Medical Publishing Division, 2003.
- [13] Hammon JW, Hines Michael H. Chapter 13: Extracorporeal Circulation. In Cardiac Surgery in the Adult, 5th ed., McGraw-Hill Education, 2018.
- [14] Aksöyek A, Çiçekçioğlu F, Parlar Aİ. Ekstrakorporeal Perfüzyon Sistem Mekanığı, Türkiye Klinikleri J Cardiovascular Surgery 2004; 5(2): 59-74.
- [15] Tayama E, Raskin S, Nosé Y. Cardiopulmonary bypass. Principles and practice, 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Williams, 2000.
- [16] Tayama E, Hayashida N, Akas K, Kosuga T, Fukunaga S, Akashi H, et al. Biocompatibility of Heparin-Coated Extracorporeal Bypass Circuits: New Heparin Bonded Bioline System. Artif Organs 2000; 24(8): 618–23. doi: 10.1046/j.1525-1594.2000.06615.x
- [17] Mirow N, Zittermann A, Koertke H, Maleszka A, Knobl H, Coskun T, Kleesiek K, et al. Heparin-coated extracorporeal circulation in combination with low dose systemic heparinization reduces early postoperative blood loss in cardiac surgery. J Cardiovasc Surg (Torino) 2008; 49(2): 277–8. PMID: 18431350
- [18] Doesn’t T, Schlensak C, Beyersdorf F. Cardioplegia in pediatric cardiac surgery: do we believe in magic? Ann Thorac Surg 2003; 75(5): 1668–77. doi: 10.1016/S0003-4975(02)04829-4.
- [19] Jacobs LA, Klopp EH, Seamone W, Topaz SR, Gott VL. Improved organ function during cardiac bypass with a roller pump modified to deliver pulsatile flow. J Thorac Cardiovasc Surg 1969; 58(5): 703–12.

- [20] Dinardo J. Kardiyopulmoner Bypass. In Anesthesia for Cardiac Surgery, Ankara Güneş Kitabevi Ltd. Şti 2002; 277–320.
- [21] Atay Y, Okur F. Kalp Cerrahisinde Miyokard Korunması. Ankara Medikal ve Nobel 2004.
- [22] Engelman R, Baker RA, Likosky DS, Grigore A, Dickinson TA, Shore-Lesserson L, et al. The Society of Thoracic Surgeons, The Society of Cardiovascular Anesthesiologists, and The American Society of ExtraCorporeal Technology: Clinical Practice Guidelines for Cardiopulmonary Bypass--Temperature Management During Cardiopulmonary Bypass. *Ann Thorac Surg* 2015; 100(2): 748–57. doi: 10.1016/j.athoracsur.2015.03.126
- [23] Engelman D, Baker RA, Likosky DS, Grigore A, Dickinson TA, et al. The Society of Thoracic Surgeons, The Society of Cardiovascular Anesthesiologists, and The American Society of ExtraCorporeal Technology: Clinical Practice Guidelines for Cardiopulmonary Bypass--Temperature Management during Cardiopulmonary Bypass. *J Extra Corpor Technol* 2015; 47(3): 145–54. PMID: PMC4631211
- [24] Engelman R, Baker RA, Likosky DS, Dickinson TA, Shore-Lesserson L, Hammon JW, et al. The Society of Thoracic Surgeons, The Society of Cardiovascular Anesthesiologists, and The American Society of ExtraCorporeal Technology: Clinical Practice Guidelines for Cardiopulmonary Bypass—Temperature Management During Cardiopulmonary Bypass. *Ann Thorac Surg* 2015; 100(2): 748–57. doi: 10.1016/j.athoracsur.2015.03.126.
- [25] Newland RF, Tully PJ, Baker RA. Hyperthermic perfusion during cardiopulmonary bypass and postoperative temperature are independent predictors of acute kidney injury following cardiac surgery. *Perfusion* 2013; 28(3): 223–31. doi: 10.1177/0267659112472385
- [26] Groom R, Rassias AJ, Cormack JE, DeFoe GR, DiaDato C, Krumholz CK, Forest RJ, et al. Highest core temperature during cardiopulmonary bypass

- and rate of mediastinitis. *Perfusion* 2004; 19(2): 119–25. doi: 10.1191/0267659104pf731oa
- [27] Anselmi A. Myocardial ischemia, stunning, inflammation, and apoptosis during cardiac surgery: a review of evidence. *Eur J Cardio-Thoracic Surg* 2004; 25(3): 304–11. doi: 10.1016/j.ejcts.2003.12.003.
- [28] Ak K, Isbir S, Tekeli A, Ergen A, Atalan N, Dogan S, et al. Presence of lipoprotein lipase S447X stop codon affects the magnitude of interleukin 8 release after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 134(2): 477–83. doi: 10.1016/j.jtcvs.2007.03.017
- [29] Andersen LW, Baek L, Degn H, Lehd J, Krasnik M, Rasmussen P. Presence of circulating endotoxins during cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987; 93(1): 115–9. PMID: 3025527
- [30] Halter J, Steinberg J, Fink G, Fink G, Lutz C, Picone A, et al. Evidence of systemic cytokine release in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *J Extra Corpor Technol* 2005; 37(3): 272–7. PMID: 16350379
- [31] Mangano C, Chow JL, Kanevsky M. Cardiopulmonary Bypass and the Anesthesiologist. In *Cardiac Anesthesia*, J. Kaplan, Ed. Mexico: WB. Saunders Company 1993; 919–50.
- [32] Christina TM, Guyton R, Finlayson D. *Cardiopulmonary Bypass Principles and Techniques of Extracorporeal Circulation*, 1st ed. Springer Verlag 1st edition, 1995.
- [33] Rao V, Ivanov J, Weisel RD, Ikonomidis JS, Christakis GT, David TE. Predictors of low cardiac output syndrome after coronary artery bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 112(1): 38–51. doi: 10.1016/S0022-5223(96)70176-9
- [34] Muraoka RR, Yokota M, Aoshima M, Kyoku I, Nomoto S, Kobayashi A, et al. Subclinical changes in brain morphology following cardiac operations as reflected by computed tomographic scans of the brain. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1981; 81(3): 364–9.

- [35] Immer F, Pirovino C, Gygax E, Englberger L, Tevæearai H, Carrel T. Minimal versus conventional cardiopulmonary bypass: assessment of intraoperative myocardial damage in coronary bypass surgery. *Eur J Cardio-Thor Surg* 2005; 28(5): 701–4, doi: 10.1016/j.ejcts.2005.08.019.
- [36] de Hert S, Moerman A. Myocardial injury and protection related to cardiopulmonary bypass. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2015; 29(2): 137–49. doi: 10.1016/j.bpa.2015.03.002
- [37] Ali MS, Harmer M, Vaughan R. Serum S100 protein as a marker of cerebral damage during cardiac surgery. *Br J Anaesth* 2000; 85(2): 287–98. doi: 10.1093/bja/85.2.287
- [38] Kayaaltı B, Büket S. Açık kalp cerrahisinde beyin dolaşımı ve korunması. *Türk Anest ve Rea Cem Mecmuası* 1992; 220: 68-62.
- [39] Kouchoukos NT, Blackstone EH, Doty DB. *Cardiac Surgery: Morphology, Diagnostic Criteria, Natural History, Techniques, Results, and Indications*. 2003.
- [40] Demirkılıç U. *Ekstrakorporeal Dolaşım*. Ankara: Eflatun Yayınevi, 2008.
- [41] Milot J, Perron J, Lacasse Y, Létourneau L, Cartier PC, Maltais F. Incidence and Predictors of ARDS After Cardiac Surgery. *Chest* 2001; 119(3): 884–8. doi: 10.1378/chest.119.3.884
- [42] Edmunds L. Cardiopulmonary bypass for open heart surgery. In Glenn's *Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 6th ed., Stanford: Appleton and Lange 1996; 1163–52.
- [43] Pasaoglu I. *Ekstrakorporeal Dolaşım*. In: *Kalp Hastalıkları ve Cerrahisi*, Ankara: Ayyıldız Matbaası 1985; 101–23.
- [44] Kay PH, Munsch CM (Eds). *Techniques in ExtraCorporeal Circulation*. *J Extra Corporeal Technol* 2005; 37(1): 79. PMID: PMC4680806 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4680806/> (accessed Feb. 16, 2022).

- [45] Liu D, Liu B, Liang Z, Yang Z, Ma F, Yang Y, Hu W. Acute Kidney Injury following Cardiopulmonary Bypass: A Challenging Picture. *Oxid Med Cell Longev* 2021; 2021: 8873581. doi: 10.1155/2021/8873581.
- [46] Kumar AB, Suneja M, Riou B. Cardiopulmonary Bypass–associated Acute Kidney Injury. *Anesthesiology* 2011; 114(4): 964–70. doi: 10.1097/ALN.0b013e318210f86a
- [47] Replogle R, Levy M, Dewall RA, Lillehei RC. Catecholamine and serotonin response to cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1962; 44: 638–48. PMID: 13981705
- [48] Scott WJ, Rode R, Castlemain B, Kessler R, Follis F, Pett SB, et al. Efficacy, complications, and cost of a comprehensive blood conservation program for cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 103(5): 1001–6; discussion 1006-7, May 1992. PMID: 1569752
- [49] Philbin DM, Coggins CH, Emerson CW, Levine FH, Buckley MJ. Plasma vasopressin levels and urinary sodium excretion during cardiopulmonary bypass. Comparison of halothane and morphine anesthesia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1979; 77(4): 582–5, Apr. 1979.
- [50] Brodie J, Johnson R. *Klinik Perfüzyon El Kitabı*. 2nd ed. Manisa: Meta Basım, 1999.
- [51] Hessel EA. A Brief History of Cardiopulmonary Bypass. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 2014; 18(2): 87–100. doi: 10.1177/1089253214530045
- [52] Miller R, Nyhan D, Johns R. History of Anesthetic Practice. In: *Miller's Anesthesia*, 6th ed., R. Miller, Ed. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone 2005; 1968–9.
- [53] Cornelissen H, Arrowsmith JE. Preoperative assessment for cardiac surgery. *Continuing Education in Anaesthesia Critical Care & Pain* 2006; 6(3): 109–13. doi: 10.1093/bjaceaccp/mkl013

- [54] Sannakki S, Sannakki D, Echebarria JJ, Patteril M. Preoperative assessment for cardiac surgery. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine* 2021; 22(4): 216–22. doi: 10.1016/j.mpaic.2021.02.004
- [55] Engelman DT, Ali WB, Williams JB, Perralt LP, Reddy VS, Arora RC, et al. Guidelines for Perioperative Care in Cardiac Surgery. *JAMA Surg* 2019; 154(8): 755–66. doi: 10.1001/jamasurg.2019.1153.
- [56] Whittle J, Kelleher AA. Preoperative assessment for cardiac surgery. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine* 2015; 16(10): 484–90. doi: 10.1016/j.mpaic.2015.07.009
- [57] Akgül A, Gursoy M, Bakuy V, Bal Polat E, Komurcu IG, Kavala AA, et al. Comparison of standard Euroscore, logistic Euroscore and Euroscore II in prediction of early mortality following coronary artery bypass grafting, *Anadolu Kardiyol Derg* 2013; 13(5): 425–56. doi: 10.5152/akd.2013.136
- [58] Cohn LH, Adams DH. *Cardiac Surgery in the Adult*, 5e. AccessSurgery McGraw Hill Medical <https://accesssurgery.mhmedical.com/book.aspx?bookID=2157> (accessed Feb. 16, 2022).
- [59] Hekmat K, Doerr F, Kroener A, Heldwein M, Bossert T, Badreldin AMA, et al. Prediction of mortality in intensive care unit cardiac surgical patients. *Eur J Cardio-Thoracic Surg* 2010; 38(1): 104–9. doi: 10.1016/j.ejcts.2010.01.053
- [60] Nashef SAM, Roques F, Sharples LD, Nilsson JJ, Smith C, Goldstone AR, et al. EuroSCORE II. *Eur J Cardio-Thoracic Surg* 2012; 41(4): 734–45. doi: 10.1093/ejcts/ezs043
- [61] Butterworth J, Mackey D, Wasnick J. Morgan and Mikhail's Clinical Anesthesiology. 6th ed. LANGE, 2018.
- [62] Kastrup M, Markewitz A, Spies C, Carl M, Erb J, et al. Current practice of hemodynamic monitoring and vasopressor and inotropic therapy in post-operative cardiac surgery patients in Germany: results from a postal survey. *Acta Anaesthesiol Scand* 2007; 51(3): 347–58. doi: 10.1111/j.1399-6576.2006.01190.x

- [63] Loftus CM, Biller J, Baron EM, Özlü O, Er, Er S. Ameliyat Sırasında Nöromonitorizasyon. 1st ed. Ankara: Mc Graw Hill Education, 2016.
- [64] Akpek E. Kalp Cerrahisinde Serebral Monitorizasyon. Anestezi Derg Ankara 2008; 117–24.
- [65] Barr GG, Anderson RE, Samuelsson S, Owall A, Jakobsson JG. Fentanyl and midazolam anaesthesia for coronary bypass surgery: a clinical study of bispectral electroencephalogram analysis, drug concentrations and recall. Br J Anaesth 2000; 84(6): 749–52. doi: 10.1093/oxfordjournals.bja.a013587
- [66] Ghosh A, Elwell C, Smith M. Cerebral Near-Infrared Spectroscopy in Adults. Anesth Analg 2012; 115(6): 1373–83. doi: 10.1213/ANE.0b013e31826dd6a6
- [67] Jöbsis FF. Noninvasive, Infrared Monitoring of Cerebral and Myocardial Oxygen Sufficiency and Circulatory Parameters. Science 1977; 198(4323): 1264–67. doi: 10.1126/science.929199
- [68] Hanning CD. Postoperative cognitive dysfunction. Br J Anaesth 2005; 95(1): 82–7. doi: 10.1093/bja/aei062
- [69] Rasmussen LS, Larsen K, Houx P, Skovgaard LT, Hanning CD, Moller JT. The assessment of postoperative cognitive function. Acta Anaesthesiol Scand 2001; 45(3): 275–89. doi: 10.1034/j.1399-6576.2001.045003275.x.
- [70] Rasmussen LS. Postoperative cognitive dysfunction: Incidence and prevention. Best Pract Res Clin Anaesthesiol 2006; 20(2): 315–30. doi: 10.1016/j.bpa.2005.10.011
- [71] Tan AMY, Amoako D. Postoperative cognitive dysfunction after cardiac surgery. Continuing Education in Anaesthesia Critical Care & Pain 2013; 13(6): 218–23. doi: 10.1093/bjaceaccp/mkt022
- [72] van Harten AE, Scheeren TWL, Absalom AR. A review of postoperative cognitive dysfunction and neuroinflammation associated with cardiac surgery and anaesthesia. Anaesthesia 2012; 67(3): 280–93. doi: 10.1111/j.1365-2044.2011.07008.x

- [73] Rudolph JL, Schreiber KA, Culley DJ, McGlinchey RE, Crosby G, Levitsky S, et al. Measurement of post-operative cognitive dysfunction after cardiac surgery: a systematic review. *Acta Anaesthesiol Scand* 2010; 54(6): 663–77. doi: 10.1111/j.1399-6576.2010.02236.x
- [74] Gao L, Taha RR, Gauvin D, Othmen LB, Wang Y, Blaise G. Postoperative Cognitive Dysfunction After Cardiac Surgery. *Chest* 2005; 128(5): 3664–70. doi: 10.1378/chest.128.5.3664
- [75] Bekker AY, Weeks EJ, Cognitive function after anaesthesia in the elderly. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2003; 17(2): 259–72. doi: 10.1016/S1521-6896(03)00005-3
- [76] Deren S, Ün C, Temur I, Ornek D, Sen I, Yılmaz A, et al. Postoperatif erken dönemdeki deliryuma yaklaşım. *Türk Anestezi ve Rean Derg* 2010; 38(5): 388–94. Accessed: Feb. 17, 2022. [Online]. Available: <https://app.trdizin.gov.tr/makale/TVRNek1qTTVPUT09/postoperatif-erken-donemdeki-deliryuma-yaklasim>
- [77] Laalou FZ, Carre AC, Forestier C, Sellal F, Langeron O, Pain L. Physiopathologie de la dysfonction cognitive postopératoire du sujet âgé : hypothèses actuelles. *J Chir (Paris)* 2008; 145(4): 323–30. doi: 10.1016/S0021-7697(08)74310-2
- [78] Bhushan S, Li Y, Huang X, Cheng H, Gao K, Xiao Z. Progress of research in postoperative cognitive dysfunction in cardiac surgery patients: A review article. *Int J Surg* 2021; 95: 106163. doi: 10.1016/j.ijssu.2021.106163
- [79] Krenk L, Rasmussen LS, Kehlet H. New insights into the pathophysiology of postoperative cognitive dysfunction. *Acta Anaesthesiol Scand* 2010; 5(8): 951–6. doi: 10.1111/j.1399-6576.2010.02268.x
- [80] Pappa M, Theodosiadis N, Tsounis A, Sarafis P. Pathogenesis and treatment of post-operative cognitive dysfunction. *Electron Physician* 2017; 9(2): 3768–75. doi: 10.19082/3768
- [81] Andersen ND, Hart SA, Devendra GP, Kim ES, Johnson DR, Schroder JN, Krasuski RA. Atheromatous disease of the aorta and perioperative stroke.

- J Thorac Cardiovasc Surg 2018; 155(2): 508–16. doi: 10.1016/j.jtcvs.2017.08.132
- [82] Plestis KA, Gold JP. Importance of Blood Pressure Regulation in Maintaining Adequate Tissue Perfusion During Cardiopulmonary Bypass. Semin Thorac Cardiovasc Surg 2001; 13(2): 170–5. doi: 10.1053/stcs.2001.24071
- [83] Riedel B, Browne K, Silbert B. Cerebral protection. Curr Opin Anaesthesiol 2014; 27(1): 89–97. doi: 10.1097/ACO.0000000000000032
- [84] Peng L, Xu L, Ouyang W. Role of Peripheral Inflammatory Markers in Postoperative Cognitive Dysfunction (POCD): A Meta-Analysis. PLoS One 2013; 8(11): e79624. doi: 10.1371/journal.pone.0079624
- [85] Grocott HP, Homi HM, Puskas F. Cognitive Dysfunction After Cardiac Surgery: Revisiting Etiology. Semin Cardiothorac Vasc Anesth 2005; 9(2): 123–9. doi: 10.1177/108925320500900204
- [86] Toeg HD, Nathan H, Rubens F, Wozny D, Boodhwani M. Clinical impact of neurocognitive deficits after cardiac surgery. J Thorac Cardiovasc Surg 2013; 145(6): 1545–9. doi: 10.1016/j.jtcvs.2013.02.061
- [87] Oi K, Arai H. Stroke associated with coronary artery bypass grafting. Gen Thorac Cardiovasc Surg 2015; 63(9): 487–95. doi: 10.1007/s11748-015-0572-5
- [88] Alexander JH, Smith PK. Coronary-Artery Bypass Grafting. N Engl J Med 2016; 374(20): 1954–64. doi: 10.1056/NEJMra1406944
- [89] Deiner S, Silverstein JH. Postoperative delirium and cognitive dysfunction. Br J Anaesth 2009; 103: i41–i46. doi: 10.1093/bja/aep291
- [90] Rasmussen LS, Larsen K, Houx P, Skovgaard LT, Hanning CD, Moller JT. The assessment of postoperative cognitive function. Acta Anaesthesiol Scand 2001; 45(3): 275–89. doi: 10.1034/j.1399-6576.2001.045003275.x
- [91] Selekler K, Cangöz B, Uluç S. Montreal bilişsel değerlendirme ölçeği (MOBİD)’nin hafif bilişsel bozukluk ve alzheimer hastalarını ayırt edebilme gücünün incelenmesi. Turk Geriatri Derg 2010; 13(3): 166–71.

- [92] Grover S. Assessment scales for delirium: A review. *World J Psychiatry* 2012; 2(4): 58. doi: 10.5498/wjp.v2.i4.58
- [93] Gungen C, Ertan T, Eker E, Yasar R. Standardize mini mental test'in Türk toplumunda hafif demans tanısında geçerlik ve güvenilirliği. *Türk Psikiyatri Derg* 2022; 13(4): 273-81.
- [94] Ely EW, Inouye SK, Bernard GR, Gordon S, Francis J, May L, et al. Delirium in Mechanically Ventilated Patients. *JAMA* 2001; 286(21): 2703. doi: 10.1001/jama.286.21.2703
- [95] Ely EW, Inouye SK, Bernard GR, Gordon S, Francis J, May L, et al. Delirium in Mechanically Ventilated Patients. *JAMA* 2001; 286(21): 2703. doi: 10.1001/jama.286.21.2703
- [96] Ely EW, Margolin R, Francis J, May L, Truman B, Dittus R, et al. Evaluation of delirium in critically ill patients: Validation of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU). *Crit Care Med* 2001; 29(7): 1370–9. doi: 10.1097/00003246-200107000-00012
- [97] Cata JP, Abdelmalak B, Farag E. Neurological biomarkers in the perioperative period. *Br J Anaesth* 2011; 107(6): 844–58. doi: 10.1093/bja/aer338
- [98] Johnsson P. Markers of cerebral ischemia after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1996; 10(1): 120–6. doi: 10.1016/S1053-0770(96)80187-X
- [99] Moore BW. A soluble protein characteristic of the nervous system. *Biochem Biophys Res Commun* 1965; 19(6): 739–44. doi: 10.1016/0006-291X(65)90320-7
- [100] Rothermundt M, Peters M, Prehn JHM, Arolt V. S100B in brain damage and neurodegeneration. *Microsc Res Tech* 2003; 60(6): 614–32. doi: 10.1002/jemt.10303
- [101] Michetti F, Massaro A, Russo G, Rigon G. The S-100 antigen in cerebrospinal fluid as a possible index of cell injury in the nervous system. *J Neurol Sci* 1980; 44(2–3): 259–63 doi: 10.1016/0022-510X(80)90133-1

- [102] Ingebrigtsen BRSMT. The clinical value of serum S-100 protein measurements in minor head injury: a Scandinavian multicentre study. *Brain Inj* 2000; 14(12): 1047–55. doi: 10.1080/02699050050203540
- [103] Biberthaler P, Linsenmeier U, Pfeifer KJ, Kroetz M, Mussack T, Kanz KG, et al. Serum S-100B Concentration Provides Additional Information For the Indication of Computed Tomography In Patients After Minor Head Injury. *Shock* 2006; 25(5): 446–53. doi: 10.1097/01.shk.0000209534.61058.35
- [104] Müller K, Townend W, Biasca N, Uden J Waterloo K, Romner B, et al. S100B Serum Level Predicts Computed Tomography Findings After Minor Head Injury. *J Trauma: Injury, Infection & Critical Care* 2007; 62(6): 1452–6. doi: 10.1097/TA.0b013e318047bfaa
- [105] Singh S, Chowdhury U, Kapoor P, Kiran U. Comparison of S100 β levels, and their correlation with hemodynamic indices in patients undergoing coronary artery bypass grafting with three different anesthetic techniques. *Ann Card Anaesth* 2011; 14(3): 197. doi: 10.4103/0971-9784.83998
- [106] Tamura A, Imamaki M, Shimura H, Niitsuma Y, Miyazaki M. Release of Serum S-100.BETA. Protein and Neuron-Specific Enolase after Off-Pump Coronary Artery Bypass Grafting with and without Intracranial and Cervical Artery Stenosis. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 17(1): 33–8. doi: 10.5761/atcs.oa.09.01518
- [107] Öztürk S. Neurocognitive dysfunction after cardiac surgery and biochemical markers. *Turk J Thorac Cardiovasc Surg* 2013; 21(2): 553–62. doi: 10.5606/tgkdc.dergisi.2013.7615
- [108] Şahin N, Hadimioğlu N, Gölbaşı I, Türkay C, Akbaş SH, Titiz T. Is there a correlation between neurone-specific enolase and jugular venous bulb oxygen saturation during CABG. *EACTA* 2002; Duplin, Ireland 12-15 June 2002; 116.
- [109] Casmiro M, Maitan S, de Pasquale F, Cova V, Scarpa E, Vignatelli L. Cerebrospinal fluid and serum neuron-specific enolase concentrations in a

- normal population. *Eur J Neurol* 2005; 12(5): 369–74 doi: 10.1111/j.1468-1331.2004.01021.x
- [110] Bulut S, Said Berilgen M, Dolu Y, Müngen B. Nisan-Haziran 2003 Akut İskemik Strokta Serum Nöron-Spesifik Enolaz'ın Prognostik Değeri. *Cerrahpaşa Tıp Derg* 2003; 34(2). Accessed: Mar. 09, 2022. [Online].
- [111] Marangos PJ, Schmechel DE. Neuron Specific Enolase, A Clinically Useful Marker for Neurons and Neuroendocrine Cells. *Annu Rev Neurosci* 1987; 10(1): 269–95. doi: 10.1146/annurev.ne.10.030187.001413
- [112] Bulut S, Berilgen MS, Dolu Y, Mungen B. Akut İskemik Strokta Serum Nöron-Spesifik Enolaz'ın Prognostik Değeri. *Cerrahpaşa Tıp Derg* 2003; 34(2). <https://dergipark.org.tr/en/pub/iucerrahpasa/issue/658/6697> (accessed Mar. 02, 2022).
- [113] Topolovec-Vranic J, Poollmann MA, Ouchterlony D, Klein D, Spence J, Romaschin A, et al. The Value of Serum Biomarkers in Prediction Models of Outcome After Mild Traumatic Brain Injury. *J Trauma: Injury, Infec Critical Care* 2011; 71(5): 478–86. doi: 10.1097/TA.0b013e318232fa70
- [114] Kärkelä J, Bock E, Kaukinen S. CSF and serum brain-specific creatine kinase isoenzyme (CK-BB), neuron-specific enolase (NSE) and neural cell adhesion molecule (NCAM) as prognostic markers for hypoxic brain injury after cardiac arrest in man. *J Neurol Sci* 1993; 116(1): 100–9. doi: 10.1016/0022-510X(93)90095-G
- [115] Usui A, Kato K, Murase M, Hotta T, Taanaka M, Takeuchi E, et al. Neural tissue-related proteins (NSE, G0 α , 28-kDa calbindin-D, S100b and CK-BB) in serum and cerebrospinal fluid after cardiac arrest. *J Neurol Sci* 1994; 123(1–2): 134–9. doi: 10.1016/0022-510X(94)90215-1
- [116] Nomiya H, Osada N, Yoshie O. The evolution of mammalian chemokine genes. *Cytokine Growth Factor Rev* 2010; 21(4): 253–62. doi: 10.1016/j.cytogfr.2010.03.004.
- [117] Zlotnik A, Yoshie O. Chemokines. *Immunity* 2000; 12(2): 121–7. doi: 10.1016/S1074-7613(00)80165-X

- [118] Ransohoff RM. The Chemokine System in Neuroinflammation: An Update. *J Infect Dis* 2002; 186(2): 152–6. doi: 10.1086/344266
- [119] Zlotnik A, Yoshie O, Nomiya H. The chemokine and chemokine receptor superfamilies and their molecular evolution. *Genome Biol* 2006; 7(12): 243. doi: 10.1186/gb-2006-7-12-243
- [120] Strieter RM, Burdick MD, Gomperts BN, Belperio JA, Keane MP. CXC chemokines in angiogenesis. *Cytokine Growth Factor Rev* 2005; 16(6): 593–609. doi: 10.1016/j.cytogfr.2005.04.007
- [121] Luster AD, Jhanwar SC, Chaganti RS, Kersey JH, v. Ravetch J. Interferon-inducible gene maps to a chromosomal band associated with a (4;11) translocation in acute leukemia cells. *Proc Nat Acad Sci* 1987; 84(9): 2868–71. doi: 10.1073/pnas.84.9.2868
- [122] Luster AD, Unkeless JC, v. Ravetch J. γ -Interferon transcriptionally regulates an early-response gene containing homology to platelet proteins. *Nature* 1985; 315(6021): 672–6. doi: 10.1038/315672a0
- [123] Majumder S, Zhou LZ, Chaturvedi P, Babcock G, Aras S, Ransohoff RM. p48/STAT-1 α -containing complexes play a predominant role in induction of IFN- γ -inducible protein, 10 kDa (IP-10) by IFN- γ alone or in synergy with TNF- α . *J Immunol* 1998; 161(9): 4736–44. PMID: 9794404
- [124] Ohmori Y, Hamilton TA. Cooperative interaction between interferon (IFN) stimulus response element and kappa B sequence motifs controls IFN γ - and lipopolysaccharide-stimulated transcription from the murine IP-10 promoter. *J Biol Chem* 1993; 268(9): 6677–88. PMID: 8454640
- [125] Farber JM. Mig and IP-10: CXC chemokines that target lymphocytes. *J Leukoc Biol* 1997; 61(3): 246–57.
- [126] Jensen S, Thomsen AR. Sensing of RNA Viruses: a Review of Innate Immune Receptors Involved in Recognizing RNA Virus Invasion. *J Virol* 2012; 86(6): 2900–10. doi: 10.1128/JVI.05738-11

- [127] Lee JH, Kim B, Jin WJ, Kim HH, Ha H, Lee ZH. Pathogenic roles of CXCL10 signaling through CXCR3 and TLR4 in macrophages and T cells: relevance for arthritis. *Arthritis Res Ther* 2017; 19(1): 163. doi: 10.1186/s13075-017-1353-6
- [128] Krauthausen M, Saxe S, Zimmermann J, Emrich M, Heneka MT, Müller M. CXCR3 modulates glial accumulation and activation in cuprizone-induced demyelination of the central nervous system. *J Neuroinflammation* 2014; 11: 109. doi: 10.1186/1742-2094-11-109
- [129] Jiang BC, He LN, Wu XB, Shi H, Zhang WW, Zhang ZJ, et al. Promoted Interaction of C/EBP α with Demethylated Cxcr3 Gene Promoter Contributes to Neuropathic Pain in Mice. *J Neurosci* 2017; 37(3): 685–700. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2262-16.2016
- [130] McIlwrath SL, Nesemeier R, Ma F, Oz HS, Zhang L, Westlund KN. Inflammatory ‘double hit’ model of temporomandibular joint disorder with elevated CCL2, CXCL9, CXCL10, RANTES and behavioural hypersensitivity in TNFR1/R2-/- mice. *Eur J Pain* 2017; 21(7): 1209–23. doi: 10.1002/ejp.1021
- [131] van Gool WA, van de Beek D, Eikelenboom P. Systemic infection and delirium: when cytokines and acetylcholine collide. *Lancet* 2010; 375(9716): 773–5. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61158-2
- [132] Cerejeira J, Firmino H, Vaz-Serra A, Mukaetova-Ladinska EB. The neuroinflammatory hypothesis of delirium. *Acta Neuropathol* 2010; 119(6): 737–54. doi: 10.1007/s00401-010-0674-1
- [133] MacLulich AMJ, Ferguson KJ, Miller T, de Rooij SEJA, Cunningham C. Unravelling the pathophysiology of delirium: A focus on the role of aberrant stress responses. *J Psychosom Res* 2008; 65(3): 229–38. doi: 10.1016/j.jpsychores.2008.05.019
- [134] Vasunilashorn SM, Ngo L, Inouye SK, Libermann TA, Jones RN, Alsop DC, Guess J, et al. Cytokines and Postoperative Delirium in Older Patients Undergoing Major Elective Surgery. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2015; 70(10): 1289–95. doi: 10.1093/gerona/glv083

- [135] Vasunilashorn SM, Dillon ST, Inoye SK, Ngo LH, Fong TG, Jones RN, et al. High C-Reactive Protein Predicts Delirium Incidence, Duration, and Feature Severity After Major Noncardiac Surgery. *J Am Geriatr Soc* 2017; 65(8): e109–e116. doi: 10.1111/jgs.14913
- [136] van den Boogaard M, Kox M, Quinn KL, van Achterberg T, van der Hoeven JG, et al. Biomarkers associated with delirium in critically ill patients and their relation with long-term subjective cognitive dysfunction; indications for different pathways governing delirium in inflamed and noninflamed patients. *Crit Care* 2011; 15(6): R297. doi: 10.1186/cc10598
- [137] Henjum K, Quist-Paulsen E, Zetterberg H, Blennow K, Nilsson LNG, Watne LO. CSF sTREM2 in delirium—relation to Alzheimer’s disease CSF biomarkers A β 42, t-tau and p-tau. *J Neuroinflammation* 2018; 15(1): 304. doi: 10.1186/s12974-018-1331-1
- [138] van Munster BC, Aronica E, Zwinderman AH, Eikelenboom P, Cunningham C, de Rooij SEJA. Neuroinflammation in Delirium: A Postmortem Case-Control Study. *Rejuvenation Res* 2011; 14(6): 615–22. doi: 10.1089/rej.2011.1185.
- [139] Feng X, Valdearcos M, Uchida Y, Lutrin D, Maze M, Koliwad SK. Microglia mediate postoperative hippocampal inflammation and cognitive decline in mice. *JCI Insight* 2017; 2(7): e91229 doi: 10.1172/jci.insight.91229
- [140] Liu X, Nemeth DP, McKim DB, Zhu L, DiSabato DJ, Berdysz O, Gorantla G, Oliver B, et al. Cell-Type-Specific Interleukin 1 Receptor 1 Signaling in the Brain Regulates Distinct Neuroimmune Activities. *Immunity* 2019; 50(2): 317-33.e6. doi: 10.1016/j.immuni.2018.12.012
- [141] Lopez-Rodriguez AB, Hennessy E, Murray CL, Nazmi A, Delaney HJ, Healy D, Fagan SG, et al. Acute systemic inflammation exacerbates neuroinflammation in Alzheimer’s disease: IL-1 β drives amplified responses in primed astrocytes and neuronal network dysfunction. *Alzheimer’s & Dementia* 2021; 17(10): 1735–55. doi: 10.1002/alz.12341

- [142] Liu X, Nemeth DP, McKim DB, Zhu L, DiSabato DJ, Berdysz O, et al. Cell-Type-Specific Interleukin 1 Receptor 1 Signaling in the Brain Regulates Distinct Neuroimmune Activities. *Immunity* 2019; 50(2): 317-33.e6. doi: 10.1016/J.IMMUNI.2018.12.012
- [143] Walzl I, Kaufer C, Broer S, Chhatbar C, Ghita L, Gerhhauser I, et al. Macrophage depletion by liposome-encapsulated clodronate suppresses seizures but not hippocampal damage after acute viral encephalitis. *Neurobiol Dis* 2018; 110: 192–205. doi: 10.1016/j.nbd.2017.12.001
- [144] Vacas S, Degos V, Tracey KJ, Maze M. High-mobility Group Box 1 Protein Initiates Postoperative Cognitive Decline by Engaging Bone Marrow–derived Macrophages. *Anesthesiology* 2014; 120(5): 1160–7. doi: 10.1097/ALN.0000000000000045
- [145] Andonegui G, Zelinski EL, Schubert CL, Knight D, Craig LA, Winston BW, et al. Targeting inflammatory monocytes in sepsis-associated encephalopathy and long-term cognitive impairment. *JCI Insight* 2018; 3(9): e99364. doi: 10.1172/jci.insight.99364
- [146] Wilson JE, Mart MF, Cunningham C, Shehabi Y, Girard TD, MacLulich AMJ, et al. Delirium. *Nat Rev Dis Primers* 2020; 6(1): 90. doi: 10.1038/s41572-020-00223-4
- [147] Christakos S, v. Ajibade D, Dhawan P, Fechner AJ, Mady LJ. Vitamin D: Metabolism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2010; 39(2): 243–53. doi: 10.1016/j.ecl.2010.02.002
- [148] Valdivielso JM, Fernandez E. Vitamin D receptor polymorphisms and diseases. *Clin Chimica Acta* 2006; 371(1–2): 1–12. doi: 10.1016/j.cca.2006.02.016
- [149] Wehr E, Trummer O, Giuliani A, Gruber HJ, Pieber TR, Obermayer-Pietsch B. Vitamin D-associated polymorphisms are related to insulin resistance and vitamin D deficiency in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2011; 164(5): 741–9. doi: 10.1530/EJE-11-0134

- [150] Gul A, Ozer S, Yılmaz R, Sonmezgoz E, Kasap T, Takcı S Association between vitamin D levels and cardiovascular risk factors in obese children and adolescents. *Nutr Hosp* 2017; 34(2): 323-9. doi: 10.20960/nh.412
- [151] Holick MF. Vitamin D Deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357(3): 266–81. doi: 10.1056/NEJMra070553.
- [152] van der Wielen RP, Löwik MR, van den Berg H, de Groot LC, Haller J, Moreiras O, et al. Serum vitamin D concentrations among elderly people in Europe. *Lancet* 1995; 346(8969): 207–10. doi: 10.1016/S0140-6736(95)91266-5
- [153] Heaney RP. Vitamin D in Health and Disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3(5): 1535–41. doi: 10.2215/CJN.01160308
- [154] Autier P, Gandini S. Vitamin D Supplementation and Total Mortality: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Arch Intern Med* 2007; 167(16): 1730-7. doi: 10.1001/archinte.167.16.1730
- [155] Plassman BL, Langa KM, Fisher GG, Heeringa SG, Weir DR, Ofstedal MB, et al. Prevalence of Dementia in the United States: The Aging, Demographics, and Memory Study. *Neuroepidemiology* 2007; 29(1–2): 125–32. doi: 10.1159/000109998
- [156] Plassman BL, Langa KM, Fisher GG, Heeringa SG, Weir DR, Ofstedal MB, Prevalence of Cognitive Impairment without Dementia in the United States. *Ann Intern Med* 2008; 148(6): 427-34. doi: 10.7326/0003-4819-148-6-200803180-00005
- [157] Masoumi A, Goldenson B, Ghirmai S, Avagyan H, Zaghi J, Abel K, Zheng X, et al. 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ Interacts with Curcuminoids to Stimulate Amyloid- β Clearance by Macrophages of Alzheimer's Disease Patients. *J Alzheimer's Dis* 2009; 17(3): 703–17. doi: 10.3233/JAD-2009-1080
- [158] Buell JS, Dawson-Hughes B. Vitamin D and neurocognitive dysfunction: Preventing 'Decline? *Mol Aspects Med* 2008; 29(6): 415–22. doi: 10.1016/j.mam.2008.05.001.

- [159] McCann JC, Ames BN. Is there convincing biological or behavioral evidence linking vitamin D deficiency to brain dysfunction? *The FASEB J* 2008; 22(4): 982–1001. doi: 10.1096/fj.07-9326rev
- [160] Bowman K, Jones L, Pilling LC, Delgado J, Kuchel GA, Ferrucci L, et al. Vitamin D levels and risk of delirium. *Neurology* 2019; 92(12): e1387–94. doi: 10.1212/WNL.0000000000007136
- [161] v Kalueff A, Tuohimaa P. Neurosteroid hormone vitamin D and its utility in clinical nutrition. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2007; 10(1): 12–9. doi: 10.1097/MCO.0b013e328010ca18
- [162] Annweiler C, Allali G, Allain P, Bridenbaugh S, Schott AM, Kressig RW, et al. Vitamin D and cognitive performance in adults: a systematic review. *Eur J Neurol* 2009; 16(10): 1083–9. doi: 10.1111/j.1468-1331.2009.02755.x
- [163] Dean AJ, Bellgrove MA, Hall T, Phan WMJ, Eyles DW, Kvaskoff D, et al. Effects of Vitamin D Supplementation on Cognitive and Emotional Functioning in Young Adults – A Randomised Controlled Trial. *PLoS One* 2011; 6(11): e25966. doi: 10.1371/journal.pone.0025966
- [164] Anglin RES, Samaan Z, Walter SD, McDonald SD. Vitamin D deficiency and depression in adults: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2013; 202(2): 100–7. doi: 10.1192/bjp.bp.111.106666
- [165] Annweiler C, Llewellyn DJ, Beauchet O. Low Serum Vitamin D Concentrations in Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Alzheimer's Dis* 2013; 33(3): 659–74. doi: 10.3233/JAD-2012-121432
- [166] Balion C, Griffith LE, Striffler L, Henderson M, Patterson C, Heckman G, et al. Vitamin D, cognition, and dementia: A systematic review and meta-analysis. *Neurology* 2012; 79(13): 1397–405. doi: 10.1212/WNL.0b013e31826c197f
- [167] Ardehali SH, Dehghan S, Baghestani AR, Velayati A, Vahdat Shariatpanahi Z. Association of admission serum levels of vitamin D, calcium, Phosphate, magnesium and parathormone with clinical outcomes

- in neurosurgical ICU patients. *Sci Rep* 2018; 8(1): 2965. doi: 10.1038/s41598-018-21177-4
- [168] Morandi A, Barnett N, Miller 3rd RR, Girard TD, Pandharipande PP, Ely EW, et al. Vitamin D and delirium in critically ill patients: a preliminary investigation. *J Crit Care* 2013; 28(3): 230–5. doi: 10.1016/j.jcrc.2012.06.011
- [169] Changizi A, Barikani A, Mojdehipanah H, Yazdi E. Risk Factors of Early Neurologic Complications after CABG Surgery. *Zahedan J Res Med Sci J* 2013; 15(4): 33-8. Accessed: Mar. 27, 2022. [Online].
- [170] Przybelski RJ, Binkley NC. Is vitamin D important for preserving cognition? A positive correlation of serum 25-hydroxyvitamin D concentration with cognitive function. *Arch Biochem Biophys* 2007; 460(2): 202–5. doi: 10.1016/j.abb.2006.12.018
- [171] Oudshoorn C, Mattace-Raso FUS, van der Velde N, Colin EM, van der Cammen TJM. Higher Serum Vitamin D3 Levels Are Associated with Better Cognitive Test Performance in Patients with Alzheimer’s Disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2008; 25(6): 539–43. doi: 10.1159/000134382
- [172] Denault A, Deschamps A, Murkin JM. A Proposed Algorithm for the Intraoperative Use of Cerebral Near-Infrared Spectroscopy. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 2007; 11(4,): 274–81. doi: 10.1177/1089253207311685
- [173] Melcangi RC, Panzica G. Neuroactive steroids: An update of their roles in central and peripheral nervous system. *Psychoneuroendocrinology* 2009; 34(1): S1–S8. doi: 10.1016/j.psyneuen.2009.11.001
- [174] Sultan S, Taimuuri U, Basnan SA, Ai-Orabi WK, Awadallah A, Almowald F, et al. Low Vitamin D and Its Association with Cognitive Impairment and Dementia. *J Aging Res* 2020; 2020: 6097820. doi: 10.1155/2020/6097820

- [175] Jiang P, Zhang LH, Cai HL, Li HD, Liu YP, Tang MM, et al. Neurochemical Effects of Chronic Administration of Calcitriol in Rats. *Nutrients* 2014; 6(12): 6048–59. doi: 10.3390/nu6126048
- [176] Groves NJ, McGrath JJ, Burne THJ. Vitamin D as a Neurosteroid Affecting the Developing and Adult Brain. *Annu Rev Nutr* 2014; 34(1): 117–41. doi: 10.1146/annurev-nutr-071813-105557
- [177] Walbert T, Jirikowski GF, Prüfer K. Distribution of 1,25-Dihydroxyvitamin D3 Receptor Immunoreactivity in the Limbic System of the Rat. *Hormone and Metabolic Research* 2001; 33(9): 525–31. doi: 10.1055/s-2001-17210.
- [178] DeLuca GC, Kimball SM, Kolasinski J, v. Ramagopalan S, Ebers GC. Review: The role of vitamin D in nervous system health and disease. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2013; 39(5): 458–84. doi: 10.1111/nan.12020
- [179] Lv Z, Tang B, Sun Q, Yan X, Guo J. Association Study Between Vitamin D Receptor Gene Polymorphisms and Patients with Parkinson Disease in Chinese Han Population. *Int J Neurosci* 2012; 123(1): 60–4. doi: 10.3109/00207454.2012.726669
- [180] Evered L, Scott DA, Silbert B, Maruff P. Postoperative Cognitive Dysfunction Is Independent of Type of Surgery and Anesthetic. *Anesth Analg* 2011; 112(5): 1179–85. doi: 10.1213/ANE.0b013e318215217e
- [181] Newman S, Stygall J, Hirani S, Shaefi S, Maze M, Warltier DC. Postoperative Cognitive Dysfunction after Noncardiac Surgery. *Anesthesiol* 2007; 106(3): 572–90. doi: 10.1097/00000542-200703000-00023
- [182] Ramaiah R, Lam A. Postoperative Cognitive Dysfunction in the Elderly. *Anesthesiol Clin* 2009; 27(3): 485–6. doi: 10.1016/j.anclin.2009.07.011
- [183] Sauër AM, Kalkman C, van Dijk D. Postoperative cognitive decline. *J Anesth* 2009; 23(2): 256–9. doi: 10.1007/s00540-009-0744-5

- [184] Yang X, Huang X, Li M, Jiang Y, Zhang H. Identification of individuals at risk for postoperative cognitive dysfunction (POCD). *Ther Adv Neurol Disord* 2022; 15: 175628642211143. doi: 10.1177/17562864221114356
- [185] Yuan SM, Lin H. Postoperative Cognitive Dysfunction after Coronary Artery Bypass Grafting. *Braz J Cardiovasc Surg* 2019; 34(1): 76-84. doi: 10.21470/1678-9741-2018-0165
- [186] Needham MJ, Webb CE, Bryden DC. Postoperative cognitive dysfunction and dementia: what we need to know and do. *Br J Anaesth* 2017; 119: i115–i125. doi: 10.1093/bja/aex354
- [187] Habib S, Au K, Afridi MI, Saeed A, Jan AF, Amjad N. Frequency and predictors of cognitive decline in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *J Coll Physicians Surg Pak* 2014; 24(8): 543–8. doi: 08.2014/JCPSP.543548
- [188] Rundshagen I. Postoperative Cognitive Dysfunction. *Dtsch Arztebl Int* 2014; 111(8): 119-25. doi: 10.3238/arztebl.2014.0119
- [189] Kapoor I, Prabhakar H, Mahajan C. Postoperative Cognitive Dysfunction. *Indian J Crit Care Med* 2019; 23(S2): 162–4. doi: 10.5005/jp-journals-10071-23196
- [190] Chi YL, Li ZS, Lin CS, Wang Q, Zhou YK. Evaluation of the postoperative cognitive dysfunction in elderly patients with general anesthesia. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2017; 21(6): 1346–54. PMID: 28387891
- [191] van Sinderen K, Schwarte LA, Schober P. Diagnostic Criteria of Postoperative Cognitive Dysfunction: A Focused Systematic Review. *Anesthesiol Res Pract* 2020; 2020: 7384394 doi: 10.1155/2020/7384394
- [192] Yang W, Kong LS, Zhu XX, Wang RX, Liu Y, Chen LR. Effect of dexmedetomidine on postoperative cognitive dysfunction and inflammation in patients after general anaesthesia. *Medicine* 2019; 98(18): e15383. doi: 10.1097/MD.00000000000015383

- [193] Tekdöş Şeker Y, Pektaş Y, Özel Bilgi D, Sertçakacılar G. Cognitive Dysfunction in Older Patients Undergoing Orthopedic Surgery: Analysis of Demographic, Clinical, and Intraoperative Risk Factors. *Bakirkoy Tip Derg / Med J Bakirkoy* 2021; 17(3): 190–6. doi: 10.4274/BMJ.galenos.2021.95914
- [194] Lestari S, Mistivani I, Rumende CM, Kusumaningsih W. Comparison between mini mental state examination (MMSE) and Montreal cognitive assessment Indonesian version (MoCA-Ina) as an early detection of cognitive impairments in post-stroke patients. *J Phys Conf Ser* 2017; 884: p. 012153. doi: 10.1088/1742-6596/884/1/012153
- [195] Brodier EA, Cibelli M. Postoperative cognitive dysfunction in clinical practice. *BJA Educ* 2021; 21(2): 75–82. doi: 10.1016/j.bjae.2020.10.004
- [196] Zhang Y, Bao HG, Lv YL, Si YN, Han L, Wang HY, et al. Risk factors for early postoperative cognitive dysfunction after colorectal surgery. *BMC Anesthesiol* 2019; 19(1): 6. doi: 10.1186/s12871-018-0676-4
- [197] Suraarunsumrit P, Pathonsmith C, Srinonprasert V, Sangarunakul N, Jiraphorncharas C, Siriussawakul A. Postoperative cognitive dysfunction in older surgical patients associated with increased healthcare utilization: a prospective study from an upper-middle-income country. *BMC Geriatr* 2022; 22(1): 213. doi: 10.1186/s12877-022-02873-3
- [198] Qiao Y, Feng H, Zhao T, Yan H, Zhang H, Zhao X. Postoperative cognitive dysfunction after inhalational anesthesia in elderly patients undergoing major surgery: the influence of anesthetic technique, cerebral injury and systemic inflammation. *BMC Anesthesiol* 2015; 15(1): 54. doi: 10.1186/s12871-015-0130-9
- [199] Zhang J, Chen L, Sun Y, He W. Comparative effects of fentanyl versus sufentanil on cerebral oxygen saturation and postoperative cognitive function in elderly patients undergoing open surgery. *Aging Clin Exp Res* 2019; 31(12): 1791–800. doi: 10.1007/s40520-019-01123-8
- [200] Aytaç I, Guven Aytac B, Demirelli G, Kayar Calılı D, Baskan S, Postacı A, et al. Comparison of Postoperative Cognitive Decline Using the Mini-

- Mental State Examination and Montreal Cognitive Assessment After Minor Elective Surgery in Elderly. *Cureus* 2021; 13(10): e18631. doi: 10.7759/cureus.18631
- [201] Gao B, Zhu B, Wu C. Preoperative Serum 25-Hydroxyvitamin D Level, a Risk Factor for Postoperative Cognitive Dysfunction in Elderly Subjects Undergoing Total Joint Arthroplasty. *Am J Med Sci* 2019; 357(1): 37–42. doi: 10.1016/j.amjms.2018.10.012.
- [202] Zhang Y, Shan GJ, Zhang YX, Cao SJ, Zhu SN, Li HJ, Ma D, et al. Preoperative vitamin D deficiency increases the risk of postoperative cognitive dysfunction: a predefined exploratory sub-analysis. *Acta Anaesthesiol Scand* 2018; 62(7): 924-35. doi: 10.1111/aas.13116
- [203] Hajhashemy Z, Foshati S, Saneei P. Relationship between abdominal obesity (based on waist circumference) and serum vitamin D levels: a systematic review and meta-analysis of epidemiologic studies. *Nutr Rev* 2022; 80(5): 1105–17. doi: 10.1093/nutrit/nuab070
- [204] Gholi Z, Yadegarynia D, Eini-Zinab H, Vahdat Shariatpanahi Z. Vitamin D deficiency is Associated with Increased Risk of Delirium and Mortality among Critically Ill, Elderly Covid-19 Patients. *Complement Ther Med* 2022; 70: 102855. doi: 10.1016/j.ctim.2022.102855
- [205] Doğan M, Doğan AG. Current approach to vitamin D insufficiency and deficiency. *J Health Sci Med* 2019; (2): 58-61. doi: 10.32322/jhsm.496326
- [206] American Assoc Clin Endocrinologists (Am Coll Endocrinol). Vitamin D Deficiency. 2019. https://pro.aace.com/sites/default/files/2019-02/Vitamin_D_Deficiency_formatted.pdf
- [207] Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(7): 1911–30. doi: 10.1210/jc.2011-0385
- [208] Velayati A, Vahdat Shariatpanahi M, Dehghan S, Zayeri F, Vahdat Shariatpanahi Z. Vitamin D and Postoperative Delirium After Coronary

- Artery Bypass Grafting: A Prospective Cohort Study. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2020; 34(7): 1774–9. doi: 10.1053/j.jvca.2020.02.008
- [209] Brown 4th C, Deiner S. Perioperative cognitive protection. *Br J Anaesth* 2016; 117(3): iii52–iii61. doi: 10.1093/bja/aew361
- [210] Greaves D, Psaltis PJ, Davis DHJ, Ross TJ, Ghezzi ES, Lampit A, et al. Risk Factors for Delirium and Cognitive Decline Following Coronary Artery Bypass Grafting Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc* 2020; 9(22): e017275. doi: 10.1161/JAHA.120.017275
- [211] Kadoi Y, Goto F. Factors Associated with Postoperative Cognitive Dysfunction in Patients Undergoing Cardiac Surgery. *Surg Today* 2006; 36(12): 1053–7. doi: 10.1007/s00595-006-3316-4
- [212] Bhushan S, Li YY, Huang X, Cheng H, Gao K, Xiao Z. Progress of research in postoperative cognitive dysfunction in cardiac surgery patients: A review article. *Int J Surg* 2021; 95: 106163. doi: 10.1016/j.ijsu.2021.106163
- [213] Monk TG, Weldon BC, Garvan CW, Dede DE, van der Aa MT, Heilmann KM, et al. Predictors of Cognitive Dysfunction after Major Noncardiac Surgery. *Anesthesiology* 2008; 108(1): 18–30. doi: 10.1097/01.anes.0000296071.19434.1e
- [214] Sun Y, Feng H, Zou T, Hou M, Jin Y, Gu C, et al. Assessment of risk factors for postoperative cognitive dysfunction after coronary artery bypass surgery: a single-center retrospective cohort study. *Biosci Rep* 2021; 41(2): doi: 10.1042/BSR20190719
- [215] Holmgaard F, Vedel AG, Rasmussen LS, Paulson OB, Nilsson JC, Ravn HB. The association between postoperative cognitive dysfunction and cerebral oximetry during cardiac surgery: a secondary analysis of a randomised trial. *Br J Anaesth* 2019; 123(2): 196–205. doi: 10.1016/j.bja.2019.03.045
- [216] Blokzijl F, Keus F, Houtermann S, Diepeerink W, van der Horst ICC, Reneman MF, et al. Does postoperative cognitive decline after coronary

- bypass affect quality of life? *Open Heart* 2021; 8(1): e001569. doi: 10.1136/openhrt-2020-001569
- [217] Relander K, Hietanen M, Rantanen K, Ramö J, Vento A, Saastamoinen KP, et al. Postoperative cognitive change after cardiac surgery predicts long-term cognitive outcome. *Brain Behav* 2020; 10(9): e01750 doi: 10.1002/brb3.1750
- [218] Soenarto RF, Hidayat JK, Eureka O, Auerkari AN. Can Near-Infrared Spectroscopy (NIRS) monitoring prevent post-operative cognitive dysfunction following open- heart surgery? *J Pak Med Assoc* 2021; 71(Suppl 2)(2): S10–3. PMID: 33785934
- [219] Moller J, Cluitmans P, Rasmussen LS, Houx P, Rasmussen H, Canet J, et al. Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly: ISPOCD1 study. *Lancet* 1998; 351(9106): 857–61. doi: 10.1016/S0140-6736(97)07382-0
- [220] Feinkohl I, Winterer G, Pischon T. Hypertension and Risk of Post-Operative Cognitive Dysfunction (POCD): A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Pract Epidemiol Ment Health* 2017; 13: 27–42. doi: 10.2174/1745017901713010027
- [221] Tang N, Jiang R, Wang X, Wen J, Liu L, Wu J, Zhang C. Insulin resistance plays a potential role in postoperative cognitive dysfunction in patients following cardiac valve surgery. *Brain Res* 2017; 1657: 377–382. doi: 10.1016/j.brainres.2016.12.027
- [222] Ozalp Horsanali B, Ozkalkanli MY, Tekgul ZT, Yilmaz F. Effect of preoperative hospitalisation period on postoperative cognitive dysfunction in patients undergoing hip surgery under regional anaesthesia. *Int J Clin Pract* 2021; 75(5): e14032 doi: 10.1111/ijcp.14032
- [223] Wang F. Postoperative Cognitive Dysfunction: Current Developments in Mechanism and Prevention. *Med Sci Monitor* 2014; 20: 1908–12. doi: 10.12659/MSM.892485
- [224] Hong SW, Shim JK, Choi YS, Kim DH, Chang BC, Kwak YL. Prediction of cognitive dysfunction and patients' outcome following valvular heart

- surgery and the role of cerebral oximetry. *Eur J Cardio-Thoracic Surg* 2008; 33(4): 560–5. doi: 10.1016/j.ejcts.2008.01.012
- [225] de Tournay-Jetté E, Dupuis G, Bherer L, Deschamps A, Cartier R, Denault A. The Relationship Between Cerebral Oxygen Saturation Changes and Postoperative Cognitive Dysfunction in Elderly Patients After Coronary Artery Bypass Graft Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2011; 25(1): 95–104. doi: 10.1053/j.jvca.2010.03.019
- [226] Scheeren TWL, Kuizenga MH, Maurer H, Struys MMRF, Heringlake M. Electroencephalography and Brain Oxygenation Monitoring in the Perioperative Period. *Anesth Analg* 2019; 128(2): 265–77. doi: 10.1213/ANE.0000000000002812
- [227] Andropoulos DB. Near-infrared spectroscopy. In: *Monitoring in Anesthesia and Perioperative Care*, Cambridge University Press 2011; 249–60. doi: 10.1017/CBO9780511974083.023
- [228] Gjedde A, Johannsen P, Cold GE, Østergaard L. Cerebral Metabolic Response to Low Blood Flow: Possible Role of Cytochrome Oxidase Inhibition. *J Cerebral Blood Flow & Metabolism* 2005; 25(9): 183–96. doi: 10.1038/sj.jcbfm.9600113
- [229] Bickler PE, Feiner JR, Rollins MD. Factors Affecting the Performance of 5 Cerebral Oximeters During Hypoxia in Healthy Volunteers. *Anesth Analg* 2013; 117(4): 813–23. doi: 10.1213/ANE.0b013e318297d763
- [230] Li YC, Xi CH, An Y, Dong WH, Zhou M. Perioperative inflammatory response and protein S-100 β concentrations - relationship with post-operative cognitive dysfunction in elderly patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 2012; 56(5): 595–600. doi: 10.1111/j.1399-6576.2011.02616.x
- [231] Linstedt U, Meyer O, Kropp P, Berkau A, Tapp E, Zenz M. Serum concentration of S-100 protein in assessment of cognitive dysfunction after general anesthesia in different types of surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002; 46(4): 384–9. doi: 10.1034/j.1399-6576.2002.460409.x
- [232] Singh S, Kapoor P, Chowdhury U, Kiran U. Comparison of S100 β levels, and their correlation with hemodynamic indices in patients undergoing

- coronary artery bypass grafting with three different anesthetic techniques. *Ann Card Anaesth* 2011; 14(3): 197-202. doi: 10.4103/0971-9784.83998
- [233] Demir L, Sariosmanoglu N, Akdede BB, Cimilli C, Hazan E, Oto Ö, et al. The Relationship Between Serum Protein S-100b, Nse and Nitric Oxide Levels and Cognitive Functions oPatients Following Cardiovascular Surgery. *DEU Tıp Fak Derg* 2007; 21(1): 7-17.
- [234] Silva FP, Schmidt AP, Valentin LS, Pinto KO, Zaferino SP, Oses JP, et al. S100B protein and neuron-specific enolase as predictors of cognitive dysfunction after coronary artery bypass graft surgery. *Eur J Anaesthesiol* 2016; 33(9): 681–9. doi: 10.1097/EJA.0000000000000450
- [235] Lapergola G, Graziosi A, D’Adamo E, Brindisino P, Ferrari M, Romaneelli A, et al. S100B in cardiac surgery brain monitoring: friend or foe? *Clin Chemis Lab Med (CCLM)* 2022; 60(3): 317–31. doi: 10.1515/cclm-2021-1012
- [236] Snyder-Ramos SA, Gruhlke T, Bauer H, Luntz AP, Motsch J, Vahl CF, et al. Cerebral and extracerebral release of protein S100B in cardiac surgical patients. *Anaesthesia* 2004; 59(4): 344–9. doi: 10.1111/j.1365-2044.2004.03663.x
- [237] Krauthausen M, Saxe SS, Zimmermann J, Emrich M, Heneka MT, Müller M. CXCR3 modulates glial accumulation and activation in cuprizone-induced demyelination of the central nervous system. *J Neuroinflam* 2014; 11(1): 1–12. doi: 10.1186/1742-2094-11-109/FIGURES/6
- [238] Rocha NP, Scalzo PL, Barbosa IG, Souza MS, Borato IB, Marciano Vieire EL, et al. Cognitive Status Correlates with CXCL10/IP-10 Levels in Parkinson’s Disease. *Parkinsons Dis* 2014; 2014: 903796. doi: 10.1155/2014/903796
- [239] Galimberti D, Schoonenboom N, Scheltens P, Fenoglio C, Bouwman F, Venturelli E, et al. Intrathecal Chemokine Synthesis in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer Disease. *Arch Neurol* 22006; 63(4): 538-43. doi: 10.1001/archneur.63.4.538

10. EKLER

Ek-1. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Onayı

*“Kişisel Verilerin Korunması Kanunu
kapsamında ilgili belge açık erişime
kapatılmıştır”*