

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

KARDİYOPULMONER BYPASS CERRAHİSİNDE
PROPOFOL VE SEVOFLURANIN
SEREBRAL FONKSİYONLAR ÜZERİNE ETKİLERİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. DENİZ AKBAY

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. ÖMER KURTİPEK

ANKARA
HAZİRAN 2010

**Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tez Sınav Tutanağı**

Adı ve Soyadı	Deniz AKBAY
Baba Adı	Mithat
Doğum Yeri/Tarihi	İstanbul/04.03.1979
Diploma Tarihi/Diploma No	06.12.2004/10956
Mezun Olduğu Fakülte	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
İhtisas Yaptığı Anabilim Dalı/Bilim Dalı	Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD.
İhtisas Süresi	Yıl: 4 Ay: 0
Sınav Yapılmasını İsteyen Makam	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı

UZMANLIK TEZİNİN ADI: “Kardiyopulmoner Bypass Cerrahisinde Sevofluran ve Propofolun Serebral Fonksiyonlar Üzerine Etkileri”

JÜRİ KARARI: 07.06.2010 tarihinde saat 10⁰⁰ da toplanan Sınav Jürisi, adayın yapmış olduğu “Kardiyopulmoner Bypass Cerrahisinde Sevofluran ve Propofolun Serebral Fonksiyonlar Üzerine Etkileri” isimli uzmanlık tezini değerlendirmiş ve oy birliği ile yeterli olarak kabul etmiştir.

JÜRİ ÜYELERİ

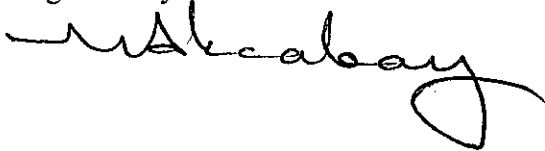
BAŞKAN

Prof. Dr. Füsun BOZKIRLI
Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD.Başkanı



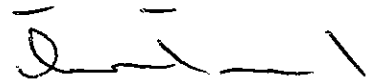
ÜYE

Prof. Dr. Mehmet AKÇABAY
Anesteziyoloji ve Reanimasyon
AD.Öğretim Üyesi



ÜYE

Prof. Dr. Ömer KURTİPEK
Anesteziyoloji ve Reanimasyon
AD.Öğretim Üyesi



**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Uzmanlık Programı
çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından Uzmanlık
Tezi olarak kabul edilmiştir.**

Tez Savunma Tarihi: / /2009

BAŞKAN

**Prof. Dr. Füsun BOZKIRLI
Anesteziyoloji ve Reanimasyon
Anabilim Dalı Başkanı**

ÜYE

**Prof. Dr. Ömer KURTİPEK
Anesteziyoloji ve Reanimasyon
Anabilim Dalı Öğretim Üyesi**

ÜYE

**Prof. Dr. Mehmet AKÇABAY
Anesteziyoloji ve Reanimasyon
Anabilim Dalı Öğretim Üyesi**

ÜYE

**Doç. Dr. Yusuf ÜNAL
Anesteziyoloji ve Reanimasyon
Anabilim Dalı Öğretim Üyesi**

ÜYE

**Doç. Dr. Yıldırım İMREN
Kalp ve Damar Cerrahisi
Anabilim Dalı Öğretim Üyesi**

KISALTMALAR

TİA	: Transiyel İskemiyal Atak
KPB	: Kardiyopulmoner Bypass
NIRS	: Near-Infrared Spektroskopi
EEG	: Elektroensefalografi
TKD	: Transkraniyal Dopler
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
MRI	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
POKD	: Postoperatif Kognitif Disfonksiyon
MMDT	: Mini Mental Durum Testi
NSE	: Nöron Spesifik Enolaz
SjVO₂	: Juguler Venöz Bulbus Satürasyonu
KABG	: Koroner Arter Bypass Greftleme
ARDS	: Akut Respiratuar Distress Sendromu
SKA	: Serebral Kan Akımı
PaCO₂	: Arteriyal Karbondioksit Parsiyel Basıncı
PaO₂	: Arteriyal Oksijen Parsiyel Basıncı
SPB	: Serebral Perfüzyon Basıncı
SDD	: Serebral Damar Direnci
OAB	: Ortalama Arteriyel Basıncı
İKVB	: İntrakraniyal Venöz Basıncı
İKB	: İntrakraniyal Basıncı
AF	: Atrial Fibrilasyon

LCOS	: Düşük Kardiyak Output Sendromu
ACC-AHA	: American College of Cardiology and American Heart Assosiation
SVO	: Serebro Vasküler Olay
ADM	: Adrenomedullin
DSM IV	: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder's IV
ISPOCD 1	: International Study of Postoperative Cognitive Dysfunction 1
nAChRs	: Nikotinerjik Asetilkolin Reseptör
GABA	: Gama Aminobütirik Asit
RAGE	: Receptor for Advanced Glycation End Products
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
NMDA	: N-Metil D-Aspartat
MAK	: Minimum Alveoler Konsantrasyon
HFIP	: Hexa Fluoro İsoopropanol
FDA	: Food and Drug Administration
BİS	: Bispektral İndeks Monitörizasyonu
SQI	: Signal Kalite İndeksi
SR	: Supression Ratio
EMG	: Elektromyografi
KAH	: Kalp Atım Hızı
SKB	: Sistolik Arteriyel Kan Basıncı
DKB	: Diastolik Arteriyel Kan Basıncı
OAB	: Ortalama Arteriyel Kan Basıncı
SpO2	: Periferik Oksijen Satürasyonu

CVP	: Santral Venöz Basınç
ACT	: Aktive Pıhtılaşma Zamanı
Hb	: Hemoglobin
Hct	: Hematokrit
AİDS	: Acquired Immune Deficiency Sendrom
DSM	: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
TİVA	: Total İntravenöz Anestezi
SSS	: Santral Sinir Sistemi
ASA	: American Society of Anesthesiologists
EF	: Ejeksiyon fraksiyonu
USG	: Ultrasonografik Görüntüleme
PAAC	: Posterior Anterior Akciğer Grafisi
MMSE	: Mini Mental State Examination
POCD	: Postoperative Cognitive Dysfunction
HR	: Heart Rate
SAP	: Sistoloik Arterial Pressure
DAP	: Diastolik Arterial Pressure
MAP	: Mean Arterial Pressure

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
Kabul ve Onay.....	i
Kısaltmalar.....	ii
İçindekiler	v
Tablolar, Grafikler ve Resimler Listesi.....	viii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1 Koroner Arter Bypass Cerrahisi.....	4
2.2 Serebral Kan Akımı ve Regülasyonu.....	6
2.3 KABG Sonrası Nörolojik Komplikasyonlar.....	8
2.4 Kognitif Fonksiyonlar.....	12
2.4.1 Postoperatif deliryum.....	14
2.4.2 Postoperatif kognitif disfonksiyon.....	15
2.4.2.1 Postoperatif kognitif disfonksiyon için risk faktörleri.....	17
2.4.2.2 DSM IV'e göre tanı kriterleri.....	18
2.4.3 Mini Mental Durum Testi.....	18
2.5 Juguler Bulb Oksijen Saturasyonu.....	21
2.6 S-100 Beta Proteini.....	23
2.7 Nöron Spesifik Enolaz Enzimi.....	26
2.8 Çalışmada Kullanılan Anestezik Ajanlar.....	29
2.8.1 Propofol.....	29
2.8.1.1 Fizikokimyasal özellikleri.....	29

2.8.1.2	Farmakokinetik özellikleri.....	30
2.8.1.3	Metabolizma ve atılım.....	31
2.8.1.4	Kardiyovasküler sisteme etkisi.....	31
2.8.1.5	Solunum sistemine etkisi.....	32
2.8.1.6	Merkezi Sinir Sistemine Etkisi.....	32
2.8.1.7	Diğer özellikleri ve klinik kullanım.....	33
2.8.2	Sevofluran.....	34
2.8.2.1	Fizikokimyasal özellikler.....	34
2.8.2.2	Metabolizma ve toksisitesi.....	35
2.8.2.3	Anestezi etkinliği ve uyanma.....	35
2.8.2.4	Kardiyovasküler sisteme etkileri.....	35
2.8.2.5	Solunum sistemine etkileri.....	36
2.8.2.6	Merkezi sinir sistemine etkileri.....	36
2.8.2.7	Kas üzerine etkileri.....	36
2.8.2.8	Karaciğer üzerine etkileri.....	37
2.8.2.9	Böbrekler üzerine etkileri.....	37
2.9	Bispektoral İndeks Monitörizasyon.....	37
3.	GEREÇ VE YÖNTEM.....	41
3.1.	İstatistiksel Analiz.....	47
4.	BULGULAR.....	48
5.	TARTIŞMA.....	69
6.	SONUÇ.....	85
7.	KAYNAKLAR.....	87

8. ÖZET.....	105
9. SUMMARY.....	107
10. EKLER.....	109
10.1 Etik Kurul Kararı.....	109
11. ÖZGEÇMİŞ.....	111

TABLÖLAR LİSTESİ

	Sayfa No
Tablo 1: Mini Mental Durum Testi.....	20
Tablo 2: Bispektral indeks monitörizasyon skorlarının değerlendirilmesi.....	40
Tablo 3: Gruplardaki olguların demografik özellikleri ve ASA dağılımları.....	48
Tablo 4: Anestezik uygulama ile ilgili parametreler.....	49
Tablo 5: Preoperatif hasta verilerinin ve EF'lerinin karşılaştırılması.....	50
Tablo 6: Olguların SAB değerleri.....	51
Tablo 7: Olguların DAB değerleri.....	53
Tablo 8: Olguların OAB değerleri.....	55
Tablo 9: KAH değerlerinin gruplara göre dağılımı.....	56
Tablo 10: SpO ₂ değerlerinin gruplara göre dağılımı.....	57
Tablo 11: Olguların CVP ölçümlerinin zamanlarına göre karşılaştırılması.....	58
Tablo 12: Olguların BIS değerlerinin karşılaştırılması.....	59
Tablo 13: ACT değerlerinin ölçüm zamanlarına göre karşılaştırılması.....	60
Tablo 14: Hb değerlerinin ölçüm zamanlarına göre karşılaştırılması.....	61
Tablo 15: Hct değerlerinin ölçüm zamanlarına göre karşılaştırılması.....	62
Tablo 16: SjVO ₂ düzeylerinin karşılaştırılması.....	63
Tablo 17: S-100 beta protein düzeylerinin karşılaştırılması.....	64
Tablo 18: Nöron spesifik enolaz düzeylerinin karşılaştırılması.....	65
Tablo 19: Gruplar arası MMDT toplam değerlerinin karşılaştırılması.....	67

GRAFİKLER VE RESİMLER LİSTESİ

	Sayfa No
Resim 1: Bispektral indeks monitörizasyonu.....	38
Resim 2: Juguler venöz bulbus kateterizasyonu.....	42
Resim 3: Juguler vendeki kateterin USG görüntüsü.....	43
Resim 4: Juguler vendeki kateterin PAAG görüntüsü.....	43
Grafik 1: Demografik veriler.....	49
Grafik 2: Ek hastalıklar.....	50
Grafik 3: Olguların NSE ve S-100 beta protein değerleri.....	66
Grafik 4: Propofol grubundaki hastaların MMDT sonuçları.....	68
Grafik 5: Sevofluran grubundaki hastaların MMDT sonuçları.....	68

1.GİRİŞ

Kalp cerrahisi, her yaş grubunda uygulanabilen major cerrahilerden bir ameliyat tipidir. İntraoperatif ve postoperatif döneminde pek çok komplikasyon riskine sahip olan bu cerrahilerin özellikle postoperatif döneminde gözlenen komplikasyonlarının başında nörolojik komplikasyonlar gelmektedir. Bu durum özellikle kanüllerin yerleşimi sırasında veya ekstrakorporeal dolaşım sırasında meydana gelen embolizasyon ve hipoperfüzyon sebebiyle olur. Kalp cerrahisi sonrasında yaklaşık %3–8 hastada rastlanan bu komplikasyonlar görülmektedir (1,2).

Kardiyopulmoner bypass a (KPB) bağlı serebral komplikasyonları azaltmak için birçok tanısal metod geliştirilmiştir. Bunlardan invaziv olmayan near-infrared spektroskopi (NIRS), elektroensefalografi (EEG) ve transkraniyal dopler (TKD) yatak-başı yöntemlerle serebral komplikasyonları gösterilebilirken, bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRI) postoperatif nörolojik komplikasyonların araştırılması sırasında kullanılmaktadır. Son yıllarda özellikle operasyon sırasında juguler venöz bulbustan alınan kanda oksijen saturasyonuna bakılarak gelişebilecek nörolojik komplikasyonlar erken olarak saptanıp anında müdahale şansı bulmaktadır (3-5).

Erken postoperatif kognitif disfonksiyon (POKD), konfüzyon ve deliryum ileri yaş hastalarda major cerrahi sonrası oldukça sık görülmekte ve hafıza, konsantrasyon, sosyal uyum ve dil kapsamında bozulma ile kendini göstermektedir. Cerrahi sonrası günler hatta haftalarca sürebildiği gibi kalıcı bir bozukluk da oluşturabilmekte, demansa dahi yol açabilmekte ve major kardiyak cerrahi sonrası %40–60 oranında görülebilmektedir. POKD'nin serebral mikroemboliler, global serebral hipoperfüzyon, inflamasyon ve genetik yatkınlığın sonucu olabileceği

düşünülmektedir. Anestezik ajanlardan bazılarının POKD gelişiminde sorumlu olduğu ileri sürülmektedir (3-5).

Propofol sistemik vasküler rezistansı, preloadu ve kardiyak kontraktiletiyi azaltarak arteriyel kan basıncını düşürebilmektedir. Serebral kan akımını ve kafa içi basıncı azaltır, ayrıca serebral metabolizmayı yavaşlatıp serebral oksijen tüketimini de azaltır (6). Sevofluran propofolun aksine serebral kan akımını ve intrakraniyal basıncı arttırmasına rağmen propofole benzer şekilde serebral metabolizmayı ve serebral oksijen tüketimini azaltır (6).

Mini mental durum testi (MMDT) yaşlıların, genellikle de deliryumda olan ve/veya demanslı yaşlıların muayenesinde uygulaması kısa süren bilişsel değerlendirme aracı olarak geliştirilmiştir. Halen günümüzde, kognitif bozuklukların saptanması, demansiyel sendromların seyri ve tedaviye alınan yanıtların izlenmesinde başvuru olan popüler bir test olma özelliğini sürdürmektedir (7).

S-100 beta proteini, astrosit hasarı sonucu salınan ve kan-beyin bariyerini geçerek sistemik dolaşıma geçen bir astro-glial proteindir. Nöron Spesifik Enolaz (NSE) ise glikolitik bir enzim olan enolazın 5 izoenziminden nöron spesifik olanıdır. Bu iki enzimin birçok serebrovasküler patoloji sonrası arttığı bilinmektedir. Kardiyopulmoner bypass sonrası S-100 beta proteini ve NSE gibi markerların serum seviyelerindeki artış ile nörokognitif fonksiyon bozuklukları arasındaki bağlantıyı araştıran birçok çalışma bulunmaktadır (8).

Yapılan literatür taramasında sevofluran ve propofolün KPB sonrasında POKD oluşumu ve serebral dolaşım üzerine etkilerinin S-100 beta proteini, NSE, juguler venöz bulbus oksijenizasyonu (SjVO₂) ve MMDT kullanılarak araştırılmasına dair veri elde edilememiştir. Biz bu çalışmamızda KPB cerrahisinde

propofol ve sevofluran anestezilerinin POKD oluşumu ve serebral dolaşım üzerine etkilerini serumdaki biyokimyasal markerlar ve serebral oksijen saturasyonu ile araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Koroner Arter Bypass Cerrahisi

Günümüzde dünyada tüm ölüm sebepleri arasında önemli yer tutan ve ülkemizde 2 milyona yakın kişiyi etkileyen koroner arter hastalıklarının tedavisinde koroner arter bypass greftleme (KABG) operasyonu tedavi seçeneklerinden birisini oluşturur. KABG kalp-akciğer makinası desteği ile arrest altında veya çalışan kalpte yapılabilirdiği gibi, çalışan kalpte, minimal invaziv ve robotik cerrahi teknikler kullanılarak da yapılabilmektedir (9).

Kalp-akciğer makinası sayesinde günümüzde birçok edinsel ve konjenital kalp hastalığı güvenli bir zaman dilimin içerisinde yapılabilir olmuştur. KPB kalp ve akciğerin geçici bir süre devre dışı bırakılması amacıyla, sağ atriya drene olan venöz kanın, kanüller vasıtasıyla alınarak bir rezervuarda toplandıktan sonra, oksijenlendirilmesi ve filtre edilip bir pompa ve kanüller vasıtasıyla tekrar arteriyel sisteme geri verilmesi esasına dayanır (10).

Kardiyopulmoner bypass açık kalp cerrahisinin yanı sıra, dolaşımın durdurulması ve hipotermi gereken bazı nöroşirurjik ve onkolojik operasyonlarda, karaciğer, akciğer ve böbrek gibi organ transplantasyonları sırasında, vena kava inferior rezeksiyonu gereken olgularda, pulmoner embolektomi sırasında, donma vakalarında ve eritroblastozis fetalis hastalarındaki kan değişimi sırasında kullanılabilir (10).

Kardiyopulmoner bypass farklı mekanizmalarla serbest oksijen radikalleri, lökosit ve inflamatuvar medyatörleri aktifleyerek nötrofil kemotaksisini ve C3a'yı açığa çıkarır. Bunun sonucunda nötrofillerden açığa çıkan hidrojen peroksit,

miyeloperoksidaz, elastaz gibi enzimler ile miyokard hasarı gelişebilir (11). Bu inflamatuvar sürecin aktivasyonu ve KPB’ da düşen onkotik basınç tüm dokularda olduğu gibi miyokard dokusunda da ödeme neden olmaktadır. Miyokard ödemi ve kardiyopleji ile gevşek hale gelmiş olan kalbin distansiyonu KPB sonrası kontraktiletiyi azaltır (11). Buna benzer bir şekilde KPB’nin akciğerde de sistemik inflamatuvar yanıtı arttırmasına bağlı olarak pulmoner hasarlar oluşabilir. Genelde KPB’nin oluşturduğu bu değişiklikler hastalar tarafından iyi tolere edilirken bazı serilerde % 0,4 oranlarda verilmekle beraber % 1 – 3 oranında akut respiratuvar distress sendromu (ARDS) gelişebilir (12). Böbrek ve gastrointestinal organlarda da sistemik inflamatuvar yanıtın artmasına bağlı ortaya çıkan vazoaaktif maddelerin etkisi ve mikroembolizm sebebiyle etkilenebilir (11). Vücut ısı 28°C’ye indirildiğinde 30 – 110 mmHg ortalama aort basıncında beyin kan akımı sabittir. Serebral disfonksiyon ile ileri yaş, preoperatif ventrikül fonksiyon bozukluğu ve KPB süresi arasında sıkı bir bağlantı vardır. İntraoperatif dönemde hipotansiyon diffuz nöronal dejenerasyona yol açarken, fokal serebral nekrozlar genellikle embolik etyolojiden kaynaklanır ve postoperatif motor lezyonlarla kendini gösterir (13) .

Kardiyopulmoner bypass sırasında gerek miyokardın gerek diğer perifer organların hipoperfüzyonundan korunması birincil amaç olmalıdır. Perifer organlar arasında ise serebral korunma öncelikli olarak ele alınmaktadır (14). KABG sonrası mortalite (%3-4) sebeplerinin başında postoperatif atrial fibrilasyon ve düşük kalp debisi sendromu oluştururken ikinci sırada da nörolojik komplikasyonlar bulunmaktadır(9).

2.2 Serebral Kan Akımı Ve Regölasyonu

Erişkin beyni yaklaşık 1400 gr dır. Beyin vücut ağırlığının % 2 sini oluşturmaya rağmen kardiyak output'un % 15'ini alır. Bu yüksek akım beynin yüksek metabolik hızının göstergesidir. Serebral kan akımı (SKA) aşağıdaki formüldeki değişkenlerle ilişkilidir.

$SKA = SPB(\text{Serebral Perfüzyon Basıncı}) / SDD(\text{Serebral Damar Direnci})$

Vücut oksijen tüketiminin % 20 sini beyin tüketir. Serebral kan akımı homojen değildir. Beynin bazı bölgelerinde fazla iken bazı bölgelerinde ise azdır. Genelde serebral kan akımı ile serebral metabolizma arasında sıkı bir uyum vardır. Nöronların oksijen tüketimi glial hücrelere göre fazladır. Bu sebeple, nöron içeriği yüksek gri cevherin enerji tüketimi beyaz cevhere göre 4 misli fazladır. Serebral kan akımı regüle eden faktörler biyokimyasal, nöronal ve miyojenik (otoregülasyon) olarak üçe ayrılır (15).

Biyokimyasal regülasyon serebral metabolizma, arteriyal karbondioksit basıncı ($PaCO_2$), pH, arteriyal oksijen basıncı (PaO_2), hematokrit, vazoaaktif ilaçlar gibi faktörlerle değişir. Serebral metabolizmanın artması serebral kan akımını artırır. $PaCO_2$ basıncı ile serebral kan akımı değişir. $PaCO_2$ deki düşme serebral kan akımında azalmaya, $PaCO_2$ deki artma serebral kan akımında artmaya neden olur. $PaCO_2$ 20 – 80 mmHg arasında ise serebral kan akımındaki değişiklikler lineerdir. Bu limitler içinde $PaCO_2$ deki 1 mmHg değişiklik serebral kan akımında %2 lik bir değişmeye neden olur.

PaO_2 nin ise PaCO_2 in aksine serebral kan akımı üzerine etkisi azdır. Hafif hipokside serebral kan akımı iki misline kadar artabilir. Hiperokside serebral kan akımı azalır (15).

Klinik olarak, hematokrit kan vizkozitesinin, kan vizkozitesi de vasküler rezistansın en önemli belirleyicisidir. Hematokrit ile serebral kan akımı arasında ters bir ilişki vardır. Hemodilüsyon ile serebral kan akımı hızının arttığı gösterilmiştir (16).

Nöronal regülasyonda ise mekanizma üzerinde bilgiler çok kısıtlıdır. Kesin bilinen sistemik sirkülasyondaki katekolaminlerin serebral dolaşıma kan beyin bariyeri sebebiyle etki etmediğidir.

Serebral perfüzyon basıncı, ortalama arter basıncı (OAB) ile intrakraniyal venöz basınç (İKVB) arasındaki fark olup, serebrovasküler yatakta kan akımı sevk eden gücü temsil eder. Venöz basınç ile intrakraniyal basınç (İKB) pratik olarak benzer olduğundan, ortalama arteriyal basınç ile serebral basınç arasındaki fark olarak tanımlanır.

$$\text{SPB} = \text{OAB(Ortalama Arter Basıncı)} - \text{İKB(İntrakraniyal Basınç)}$$

Normalde SPB: 80 – 100 mmHg arasındadır. Bu iki komponentten birinde olan artma veya azalma ile değişebilir. Serebral perfüzyon basıncındaki değişikliğe karşın serebral kan akımını sabit tutmaya çalışan fizyolojik bir adaptasyon mekanizmasıdır. Bu mekanizmaya da miyojenik regülasyon (otoregülasyon) denir. Ortalama arter basıncı 50 – 150 mmHg arasında olduğunda, otoregülasyon ile serebral kan akımında önemli değişme olmaksızın sürdürür. Serebral otoregülasyon pek çok faktörden etkilenecek azalır, bozulur veya ortadan kalkar. Kafa travması,

subaraknoid kanama, serebral hipoksi, iskemi ve ekstrakorporal dolaşım otoregülasyonu azaltır veya bozar (16)

2.3 Koroner Arter Bypass Greftleme Sonrası Nörolojik Komplikasyonlar

Açık kalp cerrahisi sonrası en korkutucu durumlardan birisi de santral sinir sistemi komplikasyonlarıdır. Çok kısa süre içerisinde gelişebilecek çok küçük bir iskemik durum ciddi sonuçlara sebep olabilir. Kardiyak cerrahi sonrası ilk hafta içerisinde olguların yarısından çoğunda nörolojik veya nöropsikolojik değişiklikler ortaya çıkmaktadır. Son 30 yıl içerisinde açık kalp cerrahisi, pompa ve anestezi tekniklerindeki yeniliklere rağmen santral sinir sistemi bozukluğu, özellikle de beyin hasarı önemli bir sorun olarak görülmeye devam etmektedir. Yetişkin hastalarda yapılan kalp ameliyatları sonrası mortalite oranı halen % 3 ün üzerindedir. Mortalite sebepleri içerisinde postoperatif atrial fibrilasyon (AF) ve düşük kardiyak output sendromu'ndan (LCOS) sonra, en üst sırada nörolojik komplikasyonlar yer alır (17). Atrial fibrilasyon ve LCOS'da postoperatif inme için ek risk oluşturmaktadır. LCOS ile iki kat daha fazla inme tehlikesi oluşmaktadır. Açık kalp ameliyatlarından sonra gelişen nörolojik ve nöropsikolojik komplikasyonların etiyolojisi multifaktöriyeldir. Bu faktörler, emboli ve anormal serebral perfüzyon kaynaklı bozulmuş SKA, enflamatuar ve nörohumoral mekanizmalar ve bu durumlara yatkınlık yaratan premorbid hastalıklar ve yaşlılıktır. Sebep ne olursa olsun meydana çıkan nihai sonuç nöronal hipoksi ve iskemidir (18).

Kalp cerrahisi sonrası gelişen nörolojik ve nöropsikiyatrik komplikasyonlar çoğunlukla embolizasyon ve hipoperfüzyon sebebiyle olmaktadır (19). SKA'da meydana gelen değişiklikler sonucu, nörokognitif fonksiyonlarda postoperatif altıncı

aya kadar devam edebilen azalmalar olduğu gösterilmiştir (17). Bu komplikasyonlar postoperatif süreçte değişik şekillerde ve sıklıkta gözlenebilir. Ekstrakorporal dolaşım kullanılan operasyonlardan sonra nöropsikolojik bozukluklar kognitif ve entelektüel fonksiyon bozuklukları, deliryum, nöbetler, ensefelopati, intraserebral kanama gibi çeşitli komplikasyonlar görülmekle beraber ilerinde en ağır klinik tablo ve kötü gidişe sebep olan iskemik inmedir (18).

American College of Cardiology and American Heart Asssocation (ACC-AHA) kılavuzlarında ve birçok referans yayınında kalp cerrahisi sonrasında rastlanan nörolojik komplikasyonlar genellikle iki grupta incelenmektedir (19, 20). Postoperatif serebro vasküler olay (SVO) ve TİA gibi ciddi durumlar tip-1 olarak incelenirken, nörokognitif bozukluk yaratan durumlar ve nöbetler tip-2 olarak adlandırılmaktadır. Postoperatif süreçte % 30-80 hastada gözlenen tip-2 nörolojik komplikasyonların daha çok multifaktöriyel sebepli olduğu düşünülmektedir (9,20).

Tip-1 komplikasyonlar içerisinde en önemli durum iskemik infarkta bağlı inmedir. Bu infarktlar konvansiyonel görüntüleme yöntemleriyle saptanabilir ve genellikle embolik olaylarla ilgilidir. Genellikle beyin korumasından bağımsız olarak gelişir. İleri yaş, alta yatan serebrovasküler hastalık (zellikle semptomatik karotis hastalığı) ve asendan aortada aterosklerotik plakların varlığında serebral inme daha yüksek oranda görülür (21).

Hemipleji ve hemiparezi gibi nörolojik defektler, daha seyrek görülmesine rağmen daha ciddi sonuçlar doğururlar. Az sayıda hastada görme alanı defekti meydana gelebilir ve bu durumda da genellikle iki hafta içerisinde düzelir. Ayrıca oksipital lob infarktüsü ve iskemik anterior optik nöropati gözlenebilir. Bu

komplikasyonların görülme sıklığı 65 yaş altında % 0,9 iken 65 yaş üzerindeki hastalarda ise % 8 civarındadır (21).

Ölüm ve sekel bırakan inme hastalıklarının % 2'sinde ve serebral infarkta bağlı geçici fonksiyon bozukluk hastaların % 3'ünde gözlenmektedir. Shaw ve arkadaşlarının yaptığı 312 hastalık bir çalışmada inme insidansını % 4,8 olarak gözlerken detaylı değerlendirme sonucu % 61 oranında nörolojik morbidite gözlemişlerdir ancak nörolojik mortalite sadece bir hastada (% 0,3) gözlenmiştir (22). Breuer ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise inme oranı % 5,2 olarak saptanmıştır (23). 1980'lerde yapılan bu iki çalışmadan sonra 2001'de Borger 6682 hastalık bir yayında kalp cerrahisi sonrası inme insidansını % 1,5 olarak yayınlamış ve aortadan kaynaklanan makroembolileri en önemli etyolojik faktör olduğunu belirtmiştir (24).

Tip 2 serebral komplikasyonlar daha çok multifaktöriyeldir (24). Genellikle radyolojik yöntemler ile saptanamaz ve nörofizyolojik testlerle saptanan geçici fonksiyonel sekellere neden olur. Geçici nörolojik disfonksiyon yetersiz serebral koruma sonucu gelişir (9). Serebral hasar daha çok beyine giden kan akımındaki kesilme ve uygunsuzluğa bağlı global iskemi ile ortaya çıkar. Lokalize nörolojik bulgu olmaksızın postoperatif konfüzyon geçici nörolojik disfonksiyonlar gözlenir.

Beynin çeşitli bölümlerinin enerji gereksinimleri birbirinden farklıdır. Gri cevher, beyaz cevherden daha fazla enerjiye ihtiyaç duyar; aynı şekilde aktive nöronlar sessiz olanlardan daha fazla enerjiye ihtiyaç duyar. Beynin özellikle yüksek metabolik hıza sahip bazı bölümleri iskemiye ve anoksiye daha hassastır. İskemik zedelenmenin histopatolojik olarak en erken hipokampüste meydana geldiği belirtilmektedir (25). Bu bölge yeni bilgilerin edinilme merkezidir. Hafıza

fonksiyonlarındaki bozukluklar derin hipotermik sirkulator arrestten sonra meydana gelebilmektedir. Düşük PaCO₂ ve uzun süreli çok yüksek PaO₂ serebral vazokonstriksiyona ve hasara yol açabilir.

Dikkatli ve ayrıntılı bir şekilde nörofizyolojik testler uygulandığında, geçici nörolojik defisitlerin hastaların % 50'sinde gözlemlendiği saptanmıştır. Birçok olguda bu defisitler geçici olup, ameliyat sonrası 6 ay ile 5 yıl arasında olguların % 80'i normale döner. Uzayan nörolojik defisitlerin daha çok mikroembolilere bağlı olduğu düşünülmektedir. Oksijenatörlerden veya hatlardan kaynaklanan trombosit kümeleri, mikro hava kabarcıkları, fibrin birikinti embolileri ya da çıkan aortadan kaynaklanan aterosklerotik plakalar emboli kaynağı olabilir (9, 21).

Açık kalp cerrahisi sonrasında hastaların % 30'unda mental durumda ensefalopati veya deliryum benzeri değişiklikler gözlemlenebilmektedir. Bu durumda daha çok serebral hasarı gösterse de ateş, hipoksi, ilaç etkisi, sepsis, böbrek yetmezliği, hepatik koma ve hiperozmolar durumlar da ekarte edilmelidir. Hafif konfüzyon ve dezoryantasyondan başlayıp somnolans, ajitasyon ve halüsinasyona kadar değişik klinik şekillerde ortaya çıkabilen ensefalopati ameliyat sonrası herhangi bir günde gelişebilir (25).

Nörolojik ve nörokognitif komplikasyonların saptanması için S-100 beta proteini, NSE ve adrenomedullin (ADM) gibi enzimlerin serebral serum belirteci olarak kullanıldığı çalışmalar bulunmaktadır. Ancak bu çalışmalarda serum belirteçlerinin her zaman nörolojik komplikasyonlarla korele olmadığı gösterilmiştir. Kontaminasyon ve hemoliz gibi nedenlerle serebral hasara bağlı olmaksızın da yükselebileceği belirtilmiştir (21, 26).

2.4 Kognitif Fonksiyonlar

Kognitif fonksiyonlar sensoriyum (bilinç düzeyi), hafıza, oryantasyon, konsantrasyon, genel bilgi, zeka, anlama ve yargı yeteneği bileşenlerinden oluşur. Bilinç insanın çevresinden ve kendi organizmasından gelen uyarıları algılayabilmesi (çevrenin ve kendisinin farkında olma), anlamlı zihinsel ve fiziksel hareketi başlatabilmesi için gerekli uyanıklık halidir. Hafıza dikkat ve algılama yardımıyla bilgilerin kazanılmasına, saklanmasına, gerektiği durumlarda da bilinç alanına getirilerek kullanılmasına yarayan bir süreçtir (27).

Postoperatif kognitif fonksiyonlar değerlendirilmesinde amaç, ya artık etkileri belirlemek ve derlenme düzeyini saptamak ya da anestezi ve cerrahi girişimin neden olduğu mental değişiklikleri araştırmaktır. Postanestezik etkilenme süresinin belirlenmesinde ajanların solunum ve dolaşım sistemleri üzerine etkileri kadar, kognitif fonksiyonlar ve psikomotor yetiler üzerine etkileri de önemlidir (28). Çeşitli ardışık sedatif ve anesteziklere maruz kalındıktan sonra, psikomotor ve kognitif fonksiyonlara 10 – 12 saat süre ile bozulma olduğu, duyarlı testlerle bu bozulmaların 1 – 2 gün sürebildiği gösterilmiştir (29).

Anestezik ajanların tüm organ ve sistemler üzerine etkileri olmakla beraber asıl etkileri santral sinir sistemi üzerinedir. Bu da üst beyin faaliyetleri olan kognitif fonksiyonların anestezi sonrası değişen derecelerde etkilenmesine neden olur. Anestezi ve cerrahi girişimin neden olduğu mental değişiklikleri araştırmak ya da anesteziklerin artık etkilerini belirleyerek derlenme düzeyini saptamak amacıyla postoperatif kognitif fonksiyonlar değerlendirilmektedir (30).

Cerrahi sonrası uzun süreli kognitif ve psikomotor bozukluk nadir olmakla beraber geliştiğinde ciddi bir problemdir. Sıklıkla postoperatif kognitif fonksiyon ve psikomotor yetilerde bozulmalar kısa süreli ve geçici olmaktadır. Bu semptomların çok kısa süreli cerrahi girişimleri bile izleyebilceği gösterilmiştir. Yine anestezi sonrası dönemde genç hastalarda hafıza, yaşlı hastalarda mental organizasyonların etkilendiğini bildiren çalışmalar mevcuttur (31, 32).

Kognitif fonksiyonlarda bozulma yapan risk faktörlerini operasyon zamanlarına göre sınıflandırırsak preoperatif risk faktörleri ileri yaş, ilaç, alkol alışkanlığı, önceden var olan nörolojik anomaliler ile kognitif veya psikomotor bozukluklar, porfiriya, preeklampsi, multipl skleroz gibi hastalıklardır. Perioperatif risk faktörleri ise açık kalp cerrahisi, intrakraniyal girişim, hipertansiyon veya arteriyel oksijen miktarında azalma ile yetersiz serebral oksijenizasyon, hipoglisemi, hiperglisemi, sodyum (Na), potasyum (K), klor (Cl) gibi elektrolit bozuklukları, anestezik ajanın tipi, adjuvan ilaçların tipi ve intraoperatif uyanıklıktır. Postoperatif risk faktörleri arasında hipoksi, hiperkapni, anemi, kardiyak output azalması, dolaşım durması, entoksikasyonlar, sıvı elektrolit denge bozuklukları, hepatorenal yetmezlik, endokrin dengesizlik ve uyku disfonksiyonları sayılabilir (33).

Cerrahi girişim sonrası görülen kognitif fonksiyon bozuklukları anesteziye ve geçirilen cerrahiye bağlı olarak özellikle yaşlı hasta grubunda sıkça görülmekte olup postoperatif deliryum ve postoperatif kognitif disfonksiyon olmak üzere iki başlık altında incelenmektedir (34, 35).

2.4.1 Postoperatif deliryum

Deliryum tablosu yaklaşık 2500 yıl önce Hippokrates tarafından tanımlanmıştır. Deliryumun Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder's IV'deki (DSM IV) tanımında; akut başlangıç gösteren, saatler ve günler içinde gelişebilen, gün içi dalgalanma gösteren dikkat dağılımı ve çevre farkındalığında gerileme ile giden mental durum değişikliği olarak yer almaktadır. Deliryumun insidansı tıbbi nedenlerle hastaneye yatırılan hastalarda % 10– 30, terminal dönem hastalarında ise % 80'dir (36).

Postoperatif deliryumun tüm yaş grupları için insidansı % 5–10 iken yaşlı hastalarda insidans % 10–15 olarak bulunmuştur. Deliryumun görülme oranı cerrahi tipine bağlı olarak da değişebilmektedir. Katarakt cerrahisi için görülme oranı % 1–3, genel cerrahi sonrası için % 10, major ortopedik cerrahi sonrası için % 28–61 ve kardiyak cerrahi sonrası için % 3–47 olarak bildirilmiştir (35, 36). Postoperatif deliryum, yaşlı hastalarda morbidite ve mortaliteyi artıran bir tablodur (34).

Psikomotor aktivite ve uyanıklılığın düzeyine göre 2 tip deliryum tanımlanmıştır:

1. Hiperaktif (ajite, hiperalert): Varsanılar, hezeyanlar, ajitasyon ve yönelim bozukluğu ön plandadır.
2. Hipoaktif (letarjik, hipoalert): Konfüzyon ve sedasyon ön planda olup, daha az sıklıkla varsanılar, hezeyanlar ve yanılsamalar olabilir.

Bu iki tip dışında her iki tipin özelliklerini taşıyan karışık tipte deliryum da tanımlanmıştır. Operasyonlardan sonra ortaya çıkan deliryum başlangıç durumuna göre; acil deliryum ve postoperatif deliryum olarak ikiye ayrılır. Acil deliryum

anestezi sırasında veya hemen bitiminde görülen ve genelde dakikalar veya saatler içinde düzelme gösteren tablodur. Çocuklarda daha sık olmakla beraber tüm yaş gruplarında görülebilmektedir. Bu deliryum genelde sekelsiz düzelmektedir.

Cerrahi sonrasında anesteziiden çıkışla net olarak ilişkili olmayan farklı bir deliryum daha görülebilmektedir. Postoperatif deliryum denen bu tablo postoperatif 1. ve 3. günlerde ortaya çıkmakta ve genellikle saatler veya günler içinde gerilemektedir. Ancak birkaç hafta veya ay devam edebildiği de görülmüştür. Postoperatif deliryumun diğer deliryum tipleriyle kıyaslandığında daha fazla iyileşme gösterdiği belirtilmiştir (36).

Postoperatif deliryum tedavisinde ilk basamak etyolojiye yöneliktir. Medikal tedavide haloperidol erişkinlerde 0,5–1 mg iv yoldan her 10–15 dk'da bir semptomlar kontrol altına alınana kadar kullanılabilir. Benzodiazepinlerin ajitasyonun tedavisinde kullanılabileceği düşünülse de yapılan çalışmalarda ajitasyonu artırdığı saptanmıştır. Ancak alkol ve benzodiazepin yoksunluğuna bağlı ortaya çıkan deliryumda benzodiazepinler kullanılabilir (36, 37).

2.4.2 Postoperatif kognitif disfonksiyon

Postoperatif kognitif disfonksiyon kişinin hafıza, konsantrasyon, dil kullanımı ve sosyal iletişiminde bozukluk ile karakterize bir tablodur ve cerrahi sonrasında özellikle ileri yaş hastalarda sık olarak görülmektedir. Postoperatif dönemde haftalarca sürebildiği gibi, uzun süreli kalıcı bir bozukluğa da neden olabilmektedir (38, 39). Uluslararası, çok merkezli geniş kapsamlı bir araştırmada [(International Study of Postoperative Cognitive Dysfunction 1 (ISPOCD 1)] 60 yaş üzeri 1218 hastanın % 25,8'inde ameliyattan 1 hafta sonra, % 9,9'unda ise ameliyattan 3 ay

sonra POKD görülmüştür. Bu çalışmanın sonuçlarına göre artmış yaş, anestezi süresi, düşük eğitim seviyesi, ikincil operasyon, postoperatif enfeksiyon ve respiratuar komplikasyonlar erken POKD için risk faktörleri olarak bulunmuşken uzun dönem POKD için sadece yaş risk faktörü olarak bulunmuştur. Bu çalışmada ayrıca uygulanan anestezinin süresinin ve peroperatif meydana gelen embolilerin de POKD oluşumunda etken olabileceği savunulmuştur (40).

Postoperatif kognitif disfonksiyonun etyolojisi halen netlik kazanmamıştır. Yapılan çalışmalar ile pek çok faktör bu konuda suçlanmaktadır. Son dönemde en çok üzerinde durulan etken, yaşlılarda olduğu gibi azalmış nörofizyolojik rezerve sahip hastalarda peroperatif dönemde meydana gelen, başta asetilkolin ve serotonin olmak üzere nörotransmitter sistemlerdeki dengesizliklerdir. Ayrıca sitokinler gibi inflamatuvar mediyatörlerin de POKD gelişiminde rolü olabileceği düşünülmektedir (41).

Nörotransmitterlerden asetilkolin bilinç üzerine önemli etkilere sahiptir. Postoperatif kognitif disfonksiyonun santral antikolinergik defekt veya yetersiz asetilkolin yapımı nedeniyle olabileceği düşünülmektedir (42). Davranışlar üzerine etkili olan serotoninin de POKD geliştirebileceği ve serotonergik fonksiyonlarda azalmanın POKD'ye neden olduğu düşünülmektedir. Nikotinik sistemin öğrenme, hafıza ve kognisyon üzerine etkileri insan ve hayvan deneyleriyle gösterilmiştir. Nikotin, nikotinerjik asetilkolin reseptör (nAChRs) agonistlerinin prototipidir. Dikkat üzerine doğrudan etkisiyle, öğrenme ve hafıza üzerine ise presinaptik nAChRs'den asetilkolin, glutamat, dopamin, noradrenalin, serotonin ve gama aminobütirik asit (GABA) salınımını kolaylaştırarak etki eder (43). Dopamin, GABA ve glutamat da POKD'ye neden olabilecek diğer nörotransmitterlerdir (44).

2.4.2.1 Postoperatif kognitif disfonksiyon için risk faktörleri

Kısa süreli POKD için pek çok risk faktörü bulunmaktadır. İleri yaş, düşük eğitim seviyesi, alkolizm, immün hastalık, elektrolit bozuklukları, DM veya ileri derecede aterosklerotik kalp hastalığı preoperatif risk faktörleri olarak sayılırken, hipotansiyon, hipoksi, kullanılan ilaçlar, geçirilen cerrahinin tipi ve süresi intraoperatif risk faktörlerini oluşturmaktadır (45, 46). Postoperatif dönemde şiddetli ağrı ve enfeksiyon varlığı da etyolojik açıdan önem taşımaktadır (47). Uzun süren POKD için ise sadece ileri yaş, postoperatif enfeksiyonlar ve cerrahi sonrası 1. haftada POKD bulunması risk faktörü olarak tespit edilmiştir (38).

Postoperatif kognitif disfonksiyon yaşlılarda hem erken hem de geç dönemde gençlere kıyasla daha yüksek oranlarda görülmektedir. Cinsiyetin etkisini araştıran çalışmalarda ise erkek ve kadın arasında POKD gelişme riski açısından anlamlı fark bulunmamıştır (43). Genetik faktörlerin de rolü araştırılmış ve POKD'li hastaların bazılarında apolipoprotein E4 aleli'ne rastlanmıştır (41).

Postoperatif kognitif disfonksiyon oluşumunda geçirilen cerrahinin tipi de önem taşımaktadır. Özellikle kardiyak cerrahi sonrası hastalarda % 40 oranında POKD'ye rastlanmaktadır. Kardiyopulmoner bypass sonrası intraoperatif serebral mikroemboli nedeni ile hipoperfüzyona bağlı POKD'nin daha sık olduğu gösterilmiştir (43). Yapılan çalışmalarda nonkardiyak cerrahi sonrası da POKD görülebildiği ve oranın 60 yaş üzeri hastalar için % 25 olduğu ileri sürülmüştür (43).

Nonkardiyak cerrahi grubunda major ortopedik cerrahiler önemli yer tutmaktadır. Yaşlı hastalarda ortopedik cerrahi sonrasında POKD insidansı % 7,5–17,5 olurken, pelvik fraktürü olan bu hastalarda oran % 28–50'ye çıkmaktadır (48).

Minör cerrahi geçiren hastalarda ise POKD oranının majör cerrahi geçiren hastalara oranla belirgin oranda düşük olduğu saptanmıştır. Majör ve minör cerrahi sonrası POKD görülme oranlarındaki farklılığı açıklayabilecek faktörlerin başında anestezi süresi, cerrahi travmanın boyutu, postoperatif stres yanıt, hastanede kalış süresi ve postoperatif ağrı ile kullanılan analjezikler gelmektedir (49).

Genel anestezi ve rejyonel anestezi karşılaştırıldığında POKD oranları farklı bulunmuştur. 1980’lerde genel anestezi alan hastalarda POKD riski daha yüksek bulunmuşken 1995’de Russo ve ark (50) standart nöropsikolojik testler kullanarak, prospektif ve randomize bir çalışma ile elektif tek taraflı total diz protezi ameliyatlarında genel anestezi ve epidural anestezide POKD görülme sıklığını araştırmışlar ve ikisi arasında farklılık olmadığını göstermişlerdir.

2.4.2.2 DSM IV’e göre tanı kriterleri

- 1.Öğrenme yeteneğinin veya hatırlamanın azalması ile ortaya çıkan bellek zayıflaması
- 2.Yönetmel fonksiyonlarda bozukluk (planlama, sıralama, soyut düşünme, organizasyon)
- 3.Dikkat ve bilgi işlem hızında bozukluk, psikomotor yetilerde zayıflama
- 4.Anlama, kelime bulma gibi dil fonksiyonlarında zayıflama

2.4.3 Mini Mental Durum Testi (MMDT)

Postoperatif kognitif fonksiyonların değerlendirilmesinde çeşitli psikomotor testler uygulanmaktadır. Bu testlerden en sık kullanılanlardan birisi ilk kez 1975’de Folstein ve ark (51) tarafından tanımlanmış ve kullanılmış olan MMDT’dir (Tablo

1). Standart nöropsikiyatrik muayene yöntemleri içerisinde bilişsel performansı kantitatif biçimde değerlendirebilmek amacıyla kullanılan testler çok fazla soru içerdikleri ve uygulanmaları 30 dk'dan daha fazla zaman aldıkları için kullanışlı olmadıklarından özellikle de deliryumu ve/veya demansı olan yaşlıların muayenesinde uygulaması kısa süren bir bilişsel değerlendirme aracı olarak MMDT üretilmiştir (52).

Test, klinik sendromların ayrılması açısından sınırlı bir özgüllüğe sahip olmakla birlikte, global olarak bilişsel düzeyin saptanmasında kullanılabilecek kısa, kullanışlı ve standardize bir metottur. Yönelim, kayıt hafızası, dikkat ve hesaplama, hatırlama ve lisan olmak üzere beş ana başlık altında toplanmış 11 maddeden oluşmakta ve toplam puan olan 30 üzerinden değerlendirilmektedir (51, 52). Hastanede yatan hastalarda deliryum ve demans tanısında 23 puan sınır kabul edilmiş olup bu puanın altı kognitif bozukluğu göstermektedir. Testin sensitivitesi % 87 ve spesifitesi % 82 olarak bulunmuştur (51). Mini mental durum testi, kısa bir eğitim almış hekim, hemşire ve psikologlarca 10 dk gibi bir süre içerisinde, poliklinik koşulları ya da yatak başında uygulanabilmektedir (Tablo 1, 52).

Tablo 1. Mini Mental Durum Testi (MMDT)

Mini Mental Durum İncelemesi (MMSE)

(Lütfen uygulama kılavuzuna göre kullanınız)

İsim/Soyadı : Aktif kullanılan el :
Yaş : Eğitim (yıl) :
Tarih : Toplam skor :

Oryantasyon (Toplam puan 10)

Hangi yıl içindeyiz? ()
Hangi mevsimdeyiz? ()
Hangi aydayız? ()
Hangi gündeysiniz? ()
Bu günün tarihi nedir? ()

Hangi ülkede yaşıyorsunuz? ()
Şu an hangi şehirde bulunmaktasınız? ()
Şu an bulunduğunuz semt neresidir? ()
Şu an bulunduğunuz bina neresidir? ()
Şu an bu binada kaçınca kattasınız? ()
(Her bir madde için 1 puan verilir)

Kayıt Hafızası (Toplam puan 3)

Üç ismi adlandırdınız: (elma, masa, kuruş) her biri için bir saniye. Ardından hastaya, sizden sonra üçünü de yinelemesini söyleyiniz ve bunu daha sonra tekrar soracağınızı vurgulayınız. (Her doğru yanıt için 1 puan verilir. (Hasta bu üç cismin adını öğrenene dek sözcükleri yineleyiniz.)

..... ()

Dikkat ve Hesap Yapma (Toplam puan 5)

-Ben size durun diyene kadar, 100'den geriye doğru 7'şer 7'şer sayar mısınız? (Beş yanıttan sonra durunuz)
(93) (86) (79) (72) (65)
-Diğer bir seçenek "Dünya sözcüğünün harflerini geriye doğru söyleyiniz".

..... ()

Hatırlama (Toplam puan 5)

Yukarıda tekrar ettiğiniz kelimeleri hatırlıyor musunuz. Hatırladıklarınızı söyleyin.
(elma, masa, kuruş) (Her doğru isim için 1 puan verilir)

..... ()

İtsan (Toplam puan 9)

a) Bu gördüğünüz nesnelerin isimleri nedir? (saat, kalem) (20 sn süre tanınır, her doğru isim için 1 puan verilir, toplam puan 2)

..... ()

b) Şimdi size söyleyeceğim cümleyi dikkatle dinleyin ve ben bitirdikten sonra tekrar edin.
"Eğer yok, ve yok, ancak yok." (10 sn süre tanınır, doğru ve tam cümle için 1 puan verilir)

..... ()

c) Şimdi sizden bir şey yapmanızı isteyeceğim, beni dikkatle dinleyin ve söylediğimi yapın. "Masada duran kağıdı sağ elinizle alın, iki elinizle ikiye katlayın ve dizlerinizin üzerine koyun lütfen".
(30 sn. süre tanınır, her doğru işlem için 1 puan verilir, toplam puan 3)

..... ()

d) Şimdi size göstereceğim kağıdın üstündekini okuyun ve orada yazılı olanı yapın.
"Gözlerinizi kapatın" (Doğru yapılan işlem için 1 puan verilir)

..... ()

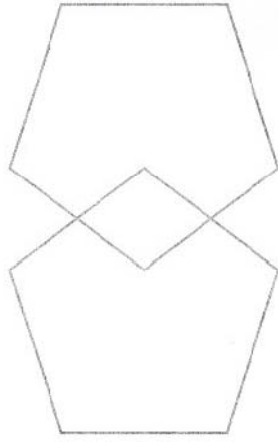
e) Şimdi bu kağıt üzerine tam bir cümle yazın. Yazmak istediğiniz konuda serbestsiniz.
Eğitimsizler için diğer bir seçenek "Şimdi evinizle ilgili birşey söyleyin. (30 sn. süre tanınır, anlamlı cümle için 1 puan verilir.)

..... ()

g) Size göstereceğim şeklin aynısını çizin.* (1 dak. süre tanınır, tüm kenarlar ve açılar korunmuşsa, kesişim alanı yine bir dörtgense 1 puan verilir)

..... ()

*Lütfen arka sayfadaki şekli gösteriniz.



2.5 Juguler Bulb Oksijen Saturasyonu

Jugular bulb oksimetri 1994 yılında Cook ve ark (53) tarafından KPB sırasında sıcak ve soğuk kardiyopleji arasındaki farkı araştırmak amacıyla kullanılmış ve hipotermiye oranla normotermide oksijen tüketiminin daha fazla olduğunu göstermişlerdir. Okano ve ark (54) tarafından benzer sonuçların elde edildiği bir çalışmada ise sıcak (35 °C) KPB'nin 40. dakikasında $SjVO_2$ %50'nin altında gözlenirken, hipotermik (32 °C) hastalarda bu değişiklik gözlenmemiştir. KPB esnasında perfüzyonun düşmesiyle beraber serebral arteriyel hemoglobindeki oksijenin kullanım miktarı artmaktadır. Bu durum, $SjVO_2$ değerindeki azalmayı yansıtmaktadır. $SjVO_2$ 'deki bu düşüş, serebral oksijen arzı ve talebi arasındaki dengesizliğin bir göstergesidir.

Serebral perfüzyon basıncı ortalama arteriyel basınç ve juguler venöz basınç farkına eşittir. KPB esnasında $SjVO_2$ 'daki azalma ile SPB da azalır ve postoperatif serebral disfonksiyon ile birliktelik gözlenir (55, 56). Bu sebepten, KPB ile ilişkili olan serebral hasar serebral hipoperfüzyona bağlı olabilir. SPB'nin 50-150 mmHg

arasında bulunduğu geniş bir aralıkta, serebral perfüzyon otoregölasyon ile düzenlenmektedir. Kardiyopulmoner perfüzyon çoğunlukla orta derecedeki hipotermi ile yapılmaktadır. Fakat KPB'nin başlangıç ve bitiminde normotermik perfüzyon söz konusudur. Bu perfüzyonlarda serebral oksijen imbalansına bağlı olarak SKA ve oksijen tüketimi değişebilir (57).

Fick prensibine göre, $SjVO_2$ 'nin en önemli belirleyicileri serebral metabolik oksijen tüketimi ve SKA'dır. Serebral metabolik oksijen oranı, verilen anestezinin derinliğinden ve serebral ısıdan etkilenmektedir. Ancak anestezi derinliği operasyonlar sırasında sabit tutulabilirken serebral ısı, hipotermik KPB esnasında rutin olarak güvenilir bir şekilde ölçülememektedir (56, 58).

Juguler venöz bulbus oksijenizasyonun ikinci önemli belirleyicisi ise SKA'dır. KPB esnasında ortalama kan basıncı 50-90 mmHg arasında olacak şekilde iken SKA'da önemli bir değişiklik olmamaktadır (59). Ayrıca, SKA üzerinde $PaCO_2$ 'nin da etkisi vardır. Hiperkapni SKA'nı artırırken, hipokapni azaltmaktadır. Keza, serebral metabolik gereksinimlerin karşılanması için $PaCO_2$ 'nin yaklaşık olarak 30-40 mmHg olması gerekmektedir (56, 60).

Juguler venöz bulbus oksijenizasyonu değerinin tayini ile serebral balans hakkında değerli bilgiler elde edilir. Bu işlem için juguler vene fiberoptik oksimetri kateteri yerleştirilerek devamlı $SjVO_2$ takibi oldukça değerlidir (55). Ekstrakraniyal kontaminasyonu önlemek için venöz kan kateterin ucundan juguler bulbustan C1 vertebranın alt sınırı hizasından alınır. Daha ideali, bu işlemin noninvaziv olarak yapılmasıdır (57). Grubhofer ve ark (56) serebral perfüzyon basıncından 47 mmHg'dan 93 mmHg'ya kadar olan değişikliklerin $SjVO_2$ 'de % 4.9'luk SKA'da ise

% 19.9'luk artış meydana getirdiğini, bu durumun serebral otoregülasyonun bozulmasının bir işaret olduğunu ileri sürmüşlerdir.

Özellikle normotermik bypassın erken dönemlerinde, hipotermik bypassdan ısınma periyoduna oranla daha sık gözlenen SjVO₂ düzeylerindeki düşüşlerin hemodilüsyon, ortalama kan basıncındaki düşüş, vücut sıcaklığının bypass öncesi yeterli düşmeyişi ve aortik manüplasyonlarla gelişen mikroemboli yüküne bağlı olabileceği ifade edilmektedir (61). Shaaban Ali ve ark (62) yaptığı çalışmalarda ise hipotermik bypass sonrası serebral desatürasyonlar daha sık görülmüştür. Croughwel ve ark (55) ise SjVO₂ ile ortalama arter kan basıncı arasındaki ilişkinin önemini bildirmiştir. Aynı çalışmada SjVO₂'daki düşüşle kendini belli eden ve KPB sonrası gelişen nörofizyolojik disfonksiyonun inme kliniği vermeyen serebral mikroemboliler sonucu olabileceğinden bahsedilmiştir.

Juguler bulb üzerinden yapılan serebral ısı ölçümlerinin direkt serebral korteks ısı ölçümlerinden sonraki en doğru yer olduğu bildirilmektedir. Serebral oksijen gereksinimi yeterince karşılanınca serebral akım ile metabolizma arasındaki denge sağlanır, bu sebeple SjVO₂ desatürasyonlarını ve serebral komplikasyonları önlemek için bypass sonunda yeniden ısınma hızının daha hızlı ve sabit hızda yapılması, ısı farkının ve ortalama kan basıncının optimal düzeylerde tutulması gerekmektedir (63).

2.6 S-100 Beta Proteini

S-100 proteinleri omurgalılarda bulunan kalsiyum-modüle proteinlerden, EF-el tipi (helix-loop-helix), multijenik bir ailedir. İntraselüler ve ekstraselüler birçok düzenleyici aktivitesi vardır. Bu ailenin S-100 diye isimlendirilmesinin sebebi, %100

doğru Amonyum Sülfat solüsyonunda eritilebilir olmasıdır. Bu protein ailesine ait olan üyeler birçok efektör proteinle etkileşime girerek enzim aktivitelerini düzenler, hücre iskeletin yapısal dinamiklerini etkiler, hücre büyümesini, farklılaşmasını düzenler ve kalsiyum hemostazını sağlar. S-100 proteinleri ekstraselüler olarak da birçok aktiviteye sahiptir. Ekstraselüler S-100 proteinleri inflamatuvar hücrelerde, nöronlarda, astrositlerde, mikroglia, endotelial ve epitelyal hücrelerde regülatuar etkilidir. Bir hücre yüzey reseptörü olan Receptor for Advanced Glycation End Products (RAGE), S-100 beta ve S-100A 12 proteininin inflamatuvar hücrelerde ve nöronlardaki etkisini artırıcı potansiyel bir reseptör olarak tanımlanmıştır. S-100 proteinleri ile etkileşebilen başka hücre yüzey molekülleri de bulunmuştur. Bu da tek bir S-100 proteinlerinin birden fazla reseptör ile etkileşebileceğini düşündürmüştür (64).

S-100 beta proteini, S-100 ailesinin bir üyesidir. S-100 beta, 21 kDA moleküler ağırlığa sahip, 2 β ünitesinden oluşan homodimer bir asidik proteindir. Her iki monomer rotasyonun çift ekseninde yerleşmiş ve çift sülfid bağıyla birbirine tutunmuştur (64). S-100 beta'nın çift sülfid bağı formunun tam fonksiyonel nörotropik aksiyonda gerekli olduğu düşünülmektedir. Çünkü sistin birimi içermeyen mutant S-100 beta proteinleri glia destek hücrelerinde aktivasyona sebep olmuş, fakat nöronlarda etkisiz kalmıştır (65).

S-100 beta proteini 4 tane Ca^{+2} bağlama bölgesi bulunan asidik bir proteindir. Aynı zamanda 4 bölgesinde bakır, 6 ya da 8 bölgesinde de çinko bağlayarak Ca^{+2} bağlama kapasitesi değişebilmektedir (66, 67). İnsanlarda S-100 beta proteinini kodlayan gen, 21q22.3 gen noktasında yerleşmiştir (64). S-100 beta primer olarak

astrositler tarafından üretilir. Glial hücreler (nöroepitelyal destek hücreleri), nöronlar ve mikrogiallar üzerinde otokrin ve parakrin etkilere sahiptir. Salınımı seratonin (5HT1a) reseptör agonistleri, glutamat, adenosin ve lizofosfatidik asit tarafından artırılmaktadır (68).

S-100 beta proteini içeren diğer hücrelerin salınım mekanizması bilinmemektedir. Glial hücrelerden salınan nörotropik faktör, IL1 α ve 1 β , insan endotelyal büyüme faktörü gibi faktörlerin sekresyonuna benzer bir mekanizmayla salındığı düşünülmektedir (69).

S-100 beta proteini beyin hücresinde enerji metabolizmasının düzenlenmesinde görevlidir. Nöronların ve glianın çoğalmasını ve farklılaşmasını düzenler. Beynin birçok immünolojik fonksiyonunda yer alır ve hücrede fizyolojik seviyelerdeyken koruyucu bir etki yaratır. Fakat hücreden salındıktan sonraki lokal konsantrasyonu faydalı veya zararlı etki bırakacağını belirler. S-100 beta proteini sağlıklı kadın ve erkeklerin % 95'inin serumunda 0,15 $\mu\text{g/L}$ 'den düşük bulunmuştur. Nanomolar konsantrasyonları sinir koruyucu, mikromolar konsantrasyonları apoptotik ya da sinir dejenerasyonuna sebep olan etkiler bırakmaktadır (64).

S-100 beta MARCKS, MARCKS-benzeri retinal fosfoprotein p80, Anneksin 2, nöromodülin, Nörogranin, Caldesmon, GFAP, Actin Capping Protein CapZ α , Vimentin ve p53 gibi proteinlerin fosforilasyonunu engellemektedir. Fakat bu proteinlerin birbirleriyle olan fonksiyonel ilişkileri hala bilinmemektedir.

S-100 beta proteininin sinyal iletimindeki rolünün, hedef proteinlerin fosforilasyonu sırasında intraselüler Ca^{+2} miktarını arttırmasına bağlı olabileceği

tahmin edilmektedir. Bu da sinyal iletim yollarında spesifik basamakların düzenlenmesi için ayrı ayrı hedef proteinler içerdiklerini gösterir (64, 70).

S-100 beta proteini fruktoz 1-6 bifosfataz, aldolaz ve fosfoglukomutaz enzim aktivitelerini stimüle ederek beyin hücrelerinin enerji metabolizma regülasyonunda görev alırken membrana bağlı guanilat siklaz ise fotoreseptörlerin karanlığa adaptasyonunda etkindir. Twitchin kinaz aktivitesinin stimülasyonunun ne işe yaradığı bilinmemektedir (71).

Son yıllarda çeşitli santral sinir sistemi hastalıklarında beyin hasarına bağlı nörobiyokimyasal belirteçlerin serum analizi ile tespiti için çalışmalar yapılmaktadır. Yapılan çalışmalarla S-100 beta proteininin akut iskemik ya da hemorajik inme ya da akut spontan intraserebral kanama sonrası durumlarda serum konsantrasyonlarında belirgin artışlar gözlenmiştir (71).

KPB sonrası nörolojik komplikasyonlarla serum S-100 beta protein seviyelerinin ilişkisini araştıran birçok yayın bulunmaktadır (72-74). KPB sırasında pompa aspiratöründen sisteme karışan bazı maddeler sebebiyle S-100 beta serum seviyelerinde nörolojik komplikasyondan bağımsız olarak yalancı bir artış olabileceği de belirtilmektedir (75).

2.7 Nöron Spesifik Enolaz (NSE) Enzimi

NSE intraselüler glikolitik enzim olan enolazın 5 izoenziminden nöron spesifik olanıdır. Nöronik enolaz, enolaz 2 ve 14-3-2 proteini olarak da adlandırılır. Enolaz glikolitik yolda 2-fosfogliseratın fosfo-enolpurivata dönüşümünü katalize

eder. NSE özellikle gri cevherdeki nöron sitoplazmalarında, nöroendokrin orijinli hücrelerde, trombositlerde ve eritrositlerde bulunur.

NSE beyin için spesifik proteinlerden biridir ve nöron hasarı olması durumunda serebrospinal sıvıya salınır. Klinik ve deneysel çalışmalarda serum ve serebrospinal sıvı NSE seviyelerinin fokal ve global serebral veya spinal kord iskemisinin belirteçlerinden biri olduğunu göstermiştir. Nöral veya nöroendokrin doku kaynaklı neoplazmalar da kana NSE salınımı yaparlar ve NSE salınımı ile tümör kitle yükü arasında ilişki vardır (76). Serum NSE seviyeleri nöroblastom ve diğer çocukluk çağı tümörlerinde de artmaktadır (77). Metastaz takiplerinde ve rezidüel tümör indeksini hesaplamak için kullanılabilir (76). NSE serum seviyeleri seminomu olan hastalarda ve hemodiyalize giren üremik hastalarda da artabilir (78).

NSE nöronlar ve nöroendokrin hücrelerde yüksek oranlarda mevcut olup beynin total çözülebilir proteininin % 0,4 - 4'ünü oluşturur (78). İskemik inmeli hastalarda serebral nöronal hasarın ilk haftalarında serum NSE düzeylerinde artış olduğu gösterilmiş ve iskemik serebrovasküler hastalıklarda iskemik hasarın kantitatif bir belirleyicisi olarak kullanılabileceği iddia edilmiştir (79-81). NSE intrasellüler eriyebilir glikolitik bir enzim olup, gamma-gamma izoenzimi sadece nöronlarda bulunmaktadır (82). Kafa travması, status epileptikus, menenjit, ensefalit ve global hipoksik iskemik ensefalopatide serum NSE düzeylerinin yükseldiği gösterilmiştir (83, 84).

İnme sonrası serum NSE düzeylerindeki artış, kan beyin bariyerinin NSE sızıntısına sebep olacak derecede hasarlandığının bir göstergesidir. Ancak geniş infarkt volümüne rağmen serum NSE düzeyinin anlamlı olarak yükselmediği vakalar da literatürde bildirilmiştir (80, 85). Bu durum parankimal hasara rağmen kan beyin

bariyerinin sağlam kalabilmesi ile açıklanabilir. Yapılan deneysel ve klinik çalışmalarda, iskemik inme sonrasında beyin omurilik sıvısı (BOS) NSE düzeylerinin belirgin olarak yükseldiği ve bu yükselmenin infarkt volümü ile pozitif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (82, 86).

İmmunohistokimyasal çalışmalarla NSE'nin infarkta uğramış nöronlardan ekstrasellüler sıvıya ve kana, ilk 1-2 gün içinde geçmeye başladığı ve iskemiden 7-8 gün sonra bile serumda yüksek değerlerde kaldığı bildirilmiştir. İnmeyi takiben BOS örneklemeleri pratik ve uygulanabilir olmayacağından erken dönemde prognozu belirlemek için serum NSE seviyelerinin belirlenmesi daha pratik bir yaklaşım olarak kabul edilmiştir (80). Garcia ve ark (84) ise 12. ve 72. saatlerde serum NSE değerlerinin özgüllüğünü % 90-97 duyarlılığını ise % 86-57 olarak bulmuşlardır. Bulut ve ark (85) ise akut inmede 48. saatteki serum NSE düzeylerinin prognoz tayinindeki özgüllüğünü % 94, duyarlılığının ise % 80 olarak elde etmiştir. Fogel ve ark (87) ise NSE'nin akut inmeli hastalarda prognoz tayinindeki özgüllüğünün % 100, beyin hasarının tanısındaki duyarlılığının ise % 80 olduğunu bildirmişlerdir.

Kalp cerrahisi sonrası kognitif disfonksiyon ile NSE serum düzeyleri arasında ilişki olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (73). NSE düzeyleri KPB sonrası artmakta bu artış özellikle nörokognitif disfonksiyon geçiren hastalarda daha belirgin olmaktadır (74). Özkısacık ve ark (88) tarafından yapılan bir çalışmada ise kalp operasyonlarından hemen sonra ve postoperatif 1. günlerde bakılan serum NSE düzeyleri, peroperatif dönemdeki NSE düzeylerine göre daha düşük bulunmuş, ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Serum NSE seviyeleri KPB sırasında özellikle ısınma periyodunun sonuna doğru pik yaptıktan sonra operasyon sonrası 2. gün normal seviyelere inmektedir (75). KPB sırasında artan NSE seviyeleri sadece serebral hasara bağlı değildir. NSE aynı zamanda plateletlerde ve eritrositlerde de bulunduğu için pompa sırasında gelişen hemoliz sonucunda da serum NSE seviyeleri artabilmektedir (89).

2.8 Çalışmada Kullanılan Anestezik Ajanlar

2.8.1 Propofol

Propofol her şeyden önce hipnotik bir ajandır. Tam etki mekanizması net olmamakla beraber hipnotik etkisini gama amino bütirik asit A (GABA A) reseptörleri üzerindeki beta subünitine bağlanarak göstermektedir. Hipokampusdaki GABA A reseptörlerine etkisinin dışında, propofol hipokampal ve prefrontal korteks asetilkolin salınımını da inhibe eder. Bu durumun propofolün sedatif etkisinde rol aldığı düşünülmektedir. Ayrıca alfa 2-adrenoreseptör sistemin ve glutamat reseptörünün n-metil d-aspartat (NMDA) subtipinin inhibisyonunun da etkisi vardır. Uygulama sonrası kendini iyi hissettirme özelliğinin nükleus accumbenste dopamin konsantrasyonunu artırmasından kaynaklandığı ileri sürülmüştür. Antiemetik özelliği ise area postremadaki serotonin düzeyini azaltmasına bağlıdır (90).

2.8.1.1 Fizikokimyasal özellikleri

Propofolün kimyasal yapısı 2-6-diizopropilfenoldür (ICI 35868). Propofol barbitürat, steroid veya eugenol gibi aromatik ajanlara benzemeyen alkil fenol grubundan anestezik bir ajandır. İlk kez 1977’de Kay ve Relly tarafından Cremophor EL içindeki solüsyonu kullanılmıştır. Ancak histamin deşarjı ile anafilaktik reaksiyon oluşturma oranı fazla olduğundan ve enjeksiyon ağrısına neden olduğu için kullanımı

fazla yaygınlaşmamıştır. 1983’de Adam ve ark (91), bugün kullanılan % 10 soya yağı, % 2.25 gliserol, % 1.2 yumurta lesitini ve izotonik sıvı içeren sütbeyazı görünümlü %1’lik emülsiyonu üretmişlerdir (pH 7.0-8.5). Emülsiyonu izotoniktir, tek kullanımlıktır.

2.8.1.2 Farmakokinetik özellikleri

Propofolun intravenöz hızlı tek bir bolus dozunu takiben iki dağılım fazı gözlenir; hızlı fazın yarı ömrü 1.8-8.3 dakika, yavaş fazın yarı ömrü ise 34-64 dakika arasındadır. Bu dağılım fazları çok kanlanan dokulardan az kanlanan dokulara doğru propofolun hareketi ile ilgilidir. 50-150 mcg/kg⁻¹/dk⁻¹ dozunda iki saatin üzerinde infüzyon şeklinde kullanımında farmakokinetik özellikleri dozdan bağımsız gibi görünmektedir ve iv bolus farmakokinetiğine benzerlik göstermektedir. Propofol hızlı metabolik klirens ve geniş dağılım hacmine sahiptir. 70 kg’lık sağlıklı bir kişide metabolik klirensi 1.6-3.4 L dk⁻¹, dağılım hacmi ise 150- 1000 L arasında değerlere sahiptir. Terminal eliminasyon yarı ömrü 300-700 dk arasında değişir. Sürekli infüzyonda, terminal eliminasyon yarı ömrü 700 dakikanın üzerine çıkabilir. (92, 93)

Propofolün anestezik veya sedatif etkilerinin sonlanması, santral sinir sisteminden diğer dokulara redistribüsyonuna ve hızlı metabolik klirensine bağlıdır. Bu her iki etkinin sonucunda kan konsantrasyonu azalacak ve böylece derlenme hızlı olacaktır. Yaşlılarda anestezik etkiyi sağlamak için gerekli propofol dozu daha azdır. Bu beyin sensitivitesi veya yaşla ilgili farmakokinetik değişimlere bağlı gibi görünmektedir. Propofol, santral sinir sistemi depresyonuna yol açan diğer ilaçların etkisini arttırır. Yağda erirliği yüksek olan propofol etkisini bir kol-beyin dolaşım zamanı içinde gösterir. Yaygın dağılımı ve hızlı eliminasyonu nedeniyle, tek doz

bolus enjeksiyondan sonra kandaki konsantrasyonu hızla düşer. Hipnozün süresi 3-10 dakika arasında değişir. Hasta sakin olarak uyanır ve 4-8 dakika içinde oryante olur. Propofol % 97-98 oranında plazma proteinlerine bağlanır (92, 93).

2.8.1.3 Metabolizma ve atılım

Propofol karaciğer tarafından metabolize edilir (91). Metabolitleri suda eriyen propofol glukuronid ile 2-6 diisopropil ve 1,4 kinolün, glukronid ve sülfatla konjugasyonlu hidroksile deriveleridir. İdrarla % 0.3'den az kısmı değişmeden atılır. Propofolün plazma klirensi hızlıdır. Bu metabolik klirens hepatik kan akımını aştığı için muhtemel bir ekstrahepatik metabolizma düşünülmektedir. Metabolitlerin aktivitesi yoktur ve böbrekler tarafından atılır (94).

2.8.1.4 Kardiyovasküler sisteme etkisi

Kardiyovasküler sistem üzerindeki en belirgin etkisi arteriyel hipotansiyondur. Doza ve uygulama hızına bağlı olarak sistolik, diyastolik ve ortalama arter basınçlarında % 15-25'e varan düşüşler olabilir. Bu azalma opioidlerle premedike edilmiş hastalarda ve hipertansif olgularda daha da belirgindir. Bu kişilerde kan basıncında % 40 civarında bir azalma meydana gelebilir. Eğer anestezi propofol infüzyonu ile devam ediyorsa endotrakeal entübasyon ve cerrahi uyarı arteriyel kan basıncını normale döndürebilir. Propofol anestezi idamesi veya indüksiyon için kullanıldığında kardiyak debi ve vasküler rezistans % 10-20 oranında azalır (91). Arteriyel kan basıncındaki düşmeye rağmen kalp atım hızında genellikle artış görülmez. Bunun nedeni barorefleks aktivitenin bozulması değil, ilacın sempatotik etkisidir. Propofolle anestezi sırasında bradikardi görülebilir (95). Kesin mekanizma tam olarak bilinmemekle birlikte, cerrahi yönetime bağlı vagal tonusta artmaya ya da narkotik ve kas gevşetici kullanımına bağlı olduğu sanılmaktadır.

İndüksiyondan önce atropin veya glikopirolat verilmesi bu bradikardiyi önleyebilir (96). Propofolle anestezi sırasında genellikle kardiyak ritm bozukluğu görülmez. Entübasyon sırasında geçici supraventriküler taşikardi, ventriküler ektopik ve nodal atımlar bildirilmiştir (97). Sol ventriküler O₂ tüketiminde % 31 ve myokardiyal kan akımında % 26 azalmaya neden olur (93).

2.8.1.5 Solunum sistemine etkisi

Propofol doz ve enjeksiyon hızına bağlı olarak, tiyopental ve metoheksitale göre daha uzun süreli bir apne meydana getirir. Anestezi indüksiyonu için propofol verilen hastaların % 70'inde apne 60 saniyeden uzun sürmekte iken, tiyopental verilen hastalarda bu oran sadece % 28,6'dır. Propofol solunum merkezinin CO₂'ye duyarlılığını deprese eder, tidal volümü ve fonksiyonel rezidüel kapasiteyi azaltır. Bronkomotor tonusu etkilemez (91).

2.8.1.6 Merkezi Sinir Sistemine Etkisi

Propofol, anestezik dozlarda serebral vasküler rezistansı artırır, serebral kan akımını azaltır. Bunun sonucunda intrakranial basınç azalır. Ayrıca serebral metabolik hız azalır ve serebral O₂ tüketimi azalır ve sonuç olarak fokal iskekiye karşı beyni korur. Propofolün glutamat salınımını inhibe etmesine ve GABA A aracılı sinaptik transmisyonu artırmasına bağlı olarak nöroprotektif etkisi de olduğu düşünülmektedir. Ratlardaki iskemi modellerinde propofolün pentobarbitalden daha iyi nörolojik sonuçlar sağladığı gösterilmiştir. Akut iskemik durumda da halotan ve tiyopentalden daha etkin serebral koruyucu etki oluşturmaktadır (90). Propofolün antiemetik ve antipruritik etkisi bulunmaktadır. Propofol ile intraoküler basınç azalır

(90). Propofol anestezisi sırasında PaCO_2 'deki değişimlere serebral damarların yanıtın da değişiklik oluşmamaktadır. EEG aktivitesi deprese olur (98). Fakat daha önceden hiç nöbet geçirmemiş hastalarda propofol ile anesteziden sonra epileptik nöbetler rapor edilmiştir (99).

2.8.1.7 Diğer özellikleri ve klinik kullanım

Propofol nadiren de olsa plazma histamin düzeyini yükseltebilir. Anaflaktoid reaksiyon oranı propofol için yaklaşık 1/60000 iken, tiyopental için 1/30000, kas gevşeticiler için 1/6000'dir. Karaciğer ve böbrek fonksiyonları üzerine etkisi yoktur (100, 101). Küçük venlere enjeksiyon sırasında ağrı olabilir. Büyük venler kullanıldığında ağrı görülme sıklığı azalır. Yanlışlıkla arter içine propofol enjekte edilen hastalarda majör seke bildirilmemiştir. Akut porfiriya ve genetik olarak malign hipertermiye yatkın olan kişilerde güvenle kullanılabileceğı belirtilmektedir (102, 103). Mevcut intravenöz ajanların içinde eliminasyon yarı ömrü en kısa olandır. Hızlı hepatik metabolizma ve eliminasyona bağı olarak derlenme hızlıdır. Bulantı, kusma, öksürük, laringospazm ve bronkospazm görülme sıklığı azdır. Ameliyat sonrası analjezi ihtiyacının az olması ve erken mobilizasyon önemli özellikleridir. Ajitasyon, huzursuzluk %2 oranında görülebilir (90, 91). İndüksiyon dozu İV olarak 2-2.5 mg kg^{-1} dir. Yaşlılarda doz azaltılmalı, klinik yanıtı göre titre edilmelidir. Anestezi idamesinde bolus veya infüzyon halinde kullanılabilir. Bolus enjeksiyonlar klinik gereksinime göre 25-50 mg arasındaki dozlarda uygulanabilir. İnfüzyon halinde klinik gereksinime göre 4-12 mg $\text{kg}^{-1}\text{saat}^{-1}$ arasındaki dozlarda uygulanabilir.

2.8.2 Sevofluran

Fluorometyl-2,2,2- trifloro-1-(triflurometil) etil eter yapısında, yanmaz, patlamaz, hafif ve hoş kokulu bir inhalasyon ajanıdır. 1960'da Regan Wallin tarafından sentez edilmiş, 1970'lerde Japonya'da kullanılmaya başlanmıştır. 1990'larda Amerika Birleşik Devletlerinde piyasaya sürülmüştür (104).

2.8.2.1 Fizikokimyasal özellikler (104)

- Oda sıcaklığında stabildir.
- Patlamaz ve yanmaz.
- Molekül ağırlığı: 200.05
- Kaynama noktası (760 mmHg'da): 58.6 °C
- Özgül ağırlığı (25 °C / 4 °C): 1.53
- Buhar basıncı (mmHg 24/25 °C): 197 (mmHg 20 °C): 157
- Kan/gaz dağılım katsayısı: 0.63
- Yağ/gaz dağılım katsayısı: 47
- Beyin/kan dağılım katsayısı: 1.7
- Minimum Alveoler Konsantrasyon (MAC) (18 yaş): %2.93, (87 yaş): %1.3
- Kauçuk ve plastik ile reaksiyona girmez.
- UV ışığında stabildir.
- CO₂ absorbanları ile Compound A bileşiğini yapar.
- Antioksidan gerektirmez.

2.8.2.2 Metabolizma ve toksisitesi

Metabolizması p-450 enzim sistemi üzerinden gerçekleşir ve % 5'den daha az miktarda metabolize olur. İnorganik florid ve karbondioksit salınması sonucu hexa fluoro isopropanol (HFIP) oluşur. HFIP, glukuronik asitle konjuge olur ve üriner bir metabolit olarak elimine edilir. Sevofluran yüksek flor düzeyi gösterir, fakat böbrekte deflorizasyonun az olması nedeniyle nefrotoksik değildir. Sodalime, baralime gibi CO₂ absorbanlarıyla etkileşir. Bileşik A (Compound A) denilen florometilli bir vinileter ile bileşik B (Compound B) oluşur (105). Bu bileşiklerin oluşumu taze gaz akımı ile ters orantılıdır. 2 L dk⁻¹ gaz akımının altında bu bileşiklerin yoğunluğu artmaktadır (104).

2.8.2.3 Anestezi etkinliği ve uyanma

Alveolar konsantrasyonu hızlı bir şekilde yükselir. Anestezi indüksiyonu kolay ve hızlıdır. Öksürük, laringospazm ve soluk tutma gibi problemlerle karşılaşılmaz (106). Çocuklarda MAC değeri yüksektir. Yeni doğanlar için % 3.3, 1-6 ay için % 3.2, 6 ay-1yaş için % 2.5 ve 1-9 yaş için % 2.03'tür. İndüksiyon ve uyanma tam ve hızlıdır (107).

2.8.2.4 Kardiyovasküler sisteme etkileri

Sevofluran, dolaşım sistemini ve miyokardiyal kontraktiliteyi deprese eder. Sistemik vasküler rezistansta ve arteriyel kan basıncında izofluran ve desflurana göre daha az düşüş oluşturur. Bunun nedeni, kalp hızı ve kardiyak debiyi fazla değiştirmeden etki göstermesidir. Negatif inotropik bir ajandır. Sistemik vazodilatasyon yapar. Koroner kan akımını % 29 oranında artırır. İskemi sırasında bile koroner kan akımı, sevofluran anestezisi sırasında korunur ve koroner çalma sendromu tanımlanmamıştır. Disritmik etkisi olmadığı ileri sürülmektedir. (108)

2.8.2.5 Solunum sistemine etkileri

Rahatsız edici kokusu ve hava yoluna iritan etkisi olmaması, inhalasyon ile indüksiyonu mümkün kılar. Sevofluran diğer inhalasyon ajanları gibi doza bağlı solunum depresyonu yapar. Doza bağlı olarak tidal volümde ve dakika ventilasyonunda azalma, buna karşılık solunum frekansında artma meydana getirir (109). Sonuçta, PaCO_2 artar ve CO_2 'deki bu artışa solunum cevabı azalır. Sevofluranın solunum depresan etkisi, medüller solunum nöronlarının santral depresyonu ve diafragmanın fonksiyon ve kontraktilesinin depresyonu sonucudur. Sevofluran bronş düz kaslarında gevşeme meydana getirir. Ayrıca hipoksik pulmoner vazokonstriksiyonu inhibe ettiği de gösterilmiştir. Diğer inhalasyon ajanlarına benzer bronkodilatasyon meydana getirir (110).

2.8.2.6 Merkezi sinir sistemine etkileri

Sevofluran orta serebral arter kan akım hızını azaltır, epileptik EEG aktivitesine neden olmaz ve intrakranial basıncı arttırmaz. Bütün inhalasyon ajanlarında olduğu gibi serebral metabolizmayı da azaltır. Sevofluran serebral vasküler rezistansı ve serebral metabolik hızı azaltır. Sevofluran'ın yüksek inspiratuar konsantrasyonlarında intrakraniyal basınç yükselir; bununla birlikte 0,5 – 1 MAK aralığında bu etki minimaldir. Artan anestezi dozlarında verildiğinde, kafa içi basıncı artırmayacağı görülmüştür. Kısaca, sevofluran serebral otonöregülasyonu sağlar (111).

2.8.2.7 Kas üzerine etkileri

Diğer inhalasyon ajanları gibi sevofluran yeterli derecede kaslarda gevşeme meydana getirir. Ek olarak, nondepolarizan nöromusküler blokerlerin etkisini

potansiyalize eder. Myastenia Gravisli bir hastada nöromusküler transmisyonun dramatik olarak kötüleştiği bir vaka da rapor edilmiştir (112).

2.8.2.8 Karaciğer üzerine etkileri

Sevofluran metabolizması trifluoroasetikasit üzerinden olmadığından hepatotoksik yan etkisinin olmadığı düşünülmektedir. Karaciğer kan akımı üzerine etkisi az olarak görülmektedir. Albümin, transferrin ve fibrinojen sentezini % 60-70 oranında azalttığı bildirilmiştir. Sevofluran, sitooksijenaz aktivitesini baskıladığı için trombosit agregasyonunu azaltır (113).

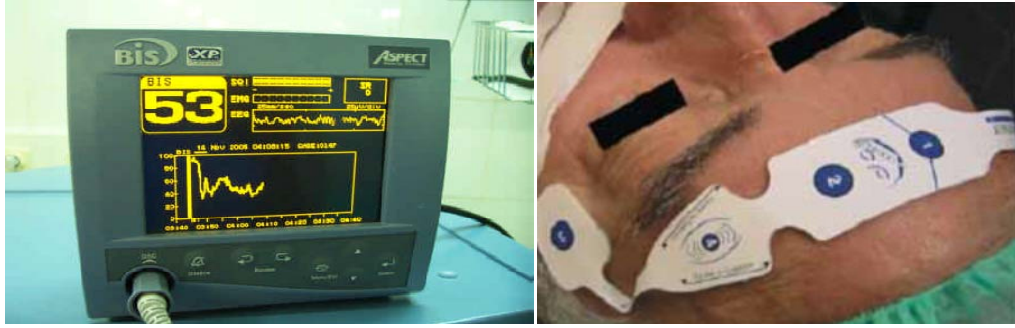
2.8.2.9 Böbrekler üzerine etkileri

Sevofluran anestezisi sırasında, inorganik florid düzeyi yükselse de böbrekte defluorinizasyon az olması nedeniyle nefrotoksisite görülmediği bildirilmiştir (104). Sevofluran metabolizması ürünlerinden Compound A, sodalime ile etkileşerek böbrek korteks-medulla bileşkesindeki hücrelerde mikroskopik hasar oluşturmaktadır. İdrar konsantrasyon yeteneğini etkilediği bildirilmemiştir. İnsanda kullanıldığı yoğunluklarda henüz bu tür toksik etkiler bildirilmemiştir(114).

2.9 Bispektoral İndeks Monitörizasyon

Bispektral indeks monitörizasyon (BİS), anestezik ve sedatiflerin uygulanması sırasında hasta yanıtını ölçmek için spesifik olarak geliştirilmiş bir EEG parametresidir (115). Çeşitli EEG frekansları arasındaki faz ilişkilerini ve uyumu gösteren BİS, serebral metabolik hızın da bir yansıması olabilir. Bispektral indeks monitörizasyonu, istatistiksel olarak elde edilen bir ölçümdür ve sıklıkla kullanılan bir veya daha fazla hipnotik ajan alan kişilerden alınan EEG'lerin, büyük bir veri tabanı analizi ile elde edilmektedir.

Bispektral indeks monitörizasyon 1985'ten bu yana Aspect Medikal Sistemleri tarafından geliştirilmekte olan kompleks bir parametredir. Bu EEG parametresinin ticari olarak elde edilebilir versiyonu, beyinde anestezi etkisinin bir göstergesi olarak 1996'da Amerika gıda ve ilaç dairesi (Food and Drug Administration, FDA) tarafından onaylanmış olup bu endikasyon için onay almış olan tek cihazdır.



Resim 1: Bispektral indeks monitörizasyonu

Bispektral indeks monitörizasyonu bir monitörde gösterilen tek bir sayısal değerdir (Resim 1). Bu değer, 30 sn'nin üzerinde EEG kayıtlarından elde edilen veriler ile oluşturulur (116). Bu bilgiler ortalama her 2–5 saniye arasında kaydedilerek BIS indeksindeki gereksiz dalgalanmalar önlenir ve numerik bir BIS değerinin devamı sağlanır.

Cihaz, alın ve temporal bölgeye uygulanan kendiliğinden yapışkanlı elektrodu dışında cilt altı iğne elektrodları ile de çalışıp EEG sinyallerini algılayabilir (Resim 1). Bispektral indeks monitörizasyonu monitörü sinyal kalite indeksi (SQI), baskılanma oranı (Supression ratio, SR), elektromyografi (EMG) aktivitesi ve ham EEG dalga şekli hakkında bilgi verir. Sinyal kalite indeksi EEG sinyalinin yeterliliği hakkında bilgi verirken, yüksek değerler daha iyi sinyali belirtir. Sinyal kalite

indeksinin % 50 üzerinde olması yeterli EEG iletimini gösterse de, % 80 üzerinde olması hedeflenmiştir. Baskılanma oranı önceki 63 saniyelik periyod boyunca EEG'nin voltaj kriterleri ile izoelektrik olarak saptanan yüzdeyi vermektedir. İzoelektrik EEG sinyali SR 100, hiç izoelektrik periyodu olmadığında SR 0 olarak görüntülenmektedir.

Bispektral indeks monitörizasyon, anestezinin hipnotik komponentini ölçerek ve farkında olma riskini azaltarak, anestezik ve analjezik titrasyona olanak sağlar. Bispektral indeks monitörizasyon değeri 70'in altına indikçe farkında olma, 60'ın altına indiğinde ise bilinçli olma olasılığı azalır (Tablo 2).

Bispektral indeks monitörizasyonun potansiyel faydaları uyanma ve farkındalık riskinin azalması, kişisel ihtiyaçlara göre hipnotik ajan verilebilmesi ve böylece aşırı doz veya yetersiz doz verme ihtimalinin azalması, daha iyi derlenme sağlaması, derlenme süresinin kısılması ve maliyetin azaltılması olarak sayılabilmektedir (115).

Ketamin, EEG üzerinde eksitatuvar etki yaratarak sedasyon varlığında bile BIS değerlerinin beklenenin üzerinde kalmasına neden olabildiğinden, ketamin kullanılan olgularda BIS güvenilir bulunmamıştır (117) .

Bispektral indeks monitörizasyonun performansını çevresel ve fizyolojik faktörler etkileyebilir. Serebral iskemi, global EEG yavaşlaması ya da baskılanmasına yol açacak kadar yaygınsa, BIS değerlerinde düşmeye neden olur. Hipotermi de BIS değerlerini düşürmektedir (116).

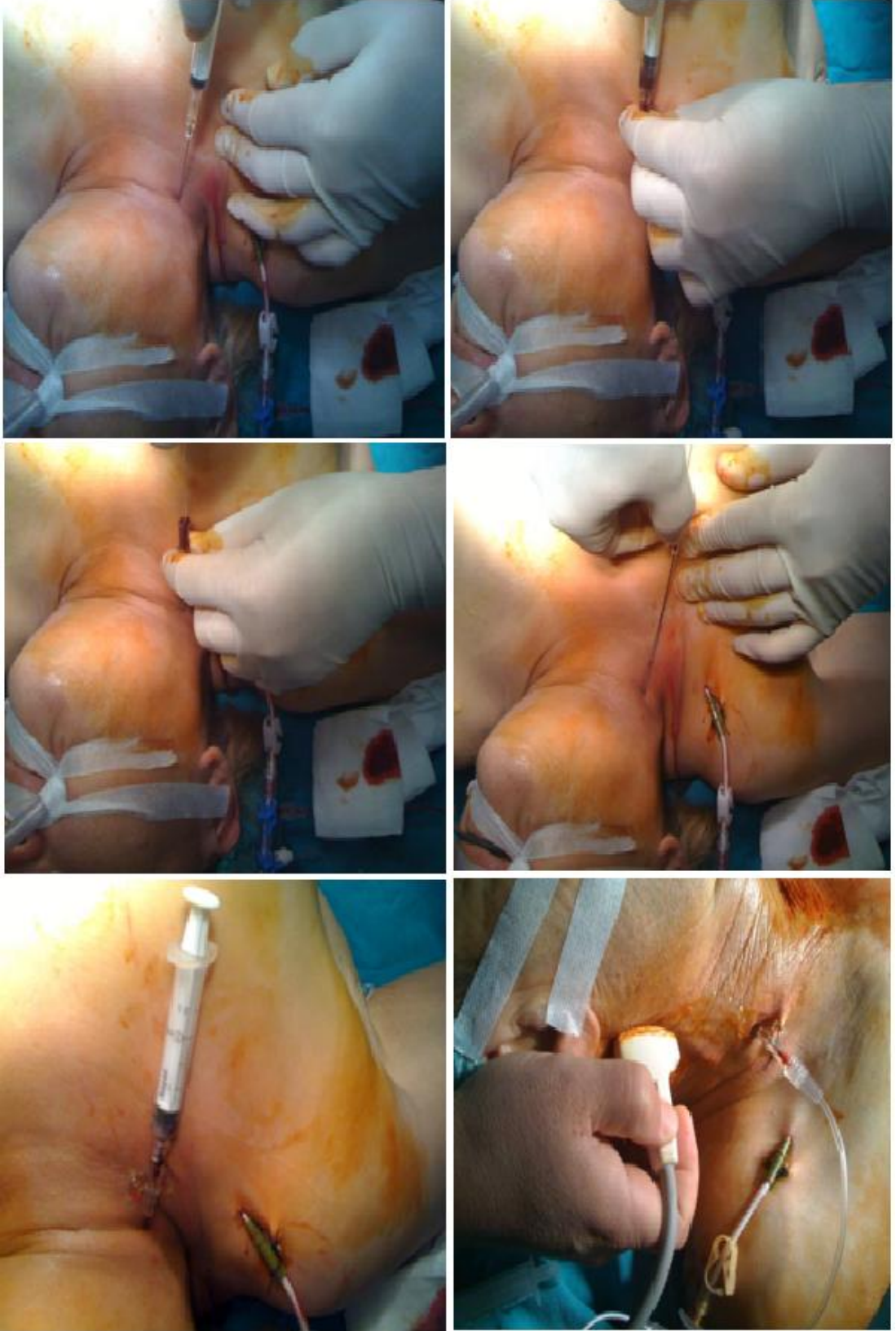
Tablo 2: Bispektral indeks monitörizasyon skorlarının değerlendirilmesi

100	Uyanıklık
65-85	Sedasyon
40-65	Genel Anestezi
40	Derin Koma
0	Düz EEG (Beyin Ölümü)

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Sağlık Bakanlığı İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü, İlaç Klinik Araştırmaları Etik Danışma Kurulun'dan alınan 22.03.2010 tarih ve 2 sayılı etik kurul onayı ile Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nda gerçekleştirildi. Kalp damar cerrahisi servisine, koroner bypass cerrahisi endikasyonu ile yatırılan hastalardan çalışmaya alınma kriterlerine uyan 30 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalar kullanılacak anestezi ajanına göre, propofol grubu (Grup P=15) ve sevofluran grubu (Grup S=15) olmak üzere rastgele iki gruba ayrıldı. 40 yaşından küçük ve 70 yaşından büyük olan, koroner arter hastalığı sebebiyle acil koroner bypass cerrahisi gereken, koroner bypass cerrahisi sırasında kardiyopulmoner bypass uygulanmayan, cerrahi öncesi kardiyopulmoner resüsitasyon gereken, ejeksiyon fraksiyonu $<30\%$ 'dan küçük olan, psiyatrik hastalık tanısı olan, belirlenmiş karotis arter hastalığı olan, Türkçe anlama ve kullanma zorluğu, görme veya işitme problemi olan, MMDT puanı 23 ve altında olan, çalışmaya katılmak istemeyen ve bilgilendirilmiş gönüllü onam formunu imzalamayan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Operasyondan bir gün önce, preoperatif vizit sırasında tüm olgulara yapılacak test ve kan alınması konusunda bilgi verilip sözlü ve yazılı onayları alındıktan sonra MMDT uygulandı. Operasyon sabahı tüm hastalara rutin olarak lokal anestezi altında santral venöz damar yolu açıldı, ve genel anestezi altında juguler venöz bulbusa ayrıca bir kateter yerleştirildi (Resim 2-4). Arteriyel kanülasyon ardından arteriyel basınç monitorizasyonu yapıldı.



Resim 2: Juguler venöz bulbus kateterizasyonu



Resim 3: Juguler vendeki kateterin yerleşiminin perop USG görüntüsü



Resim 4: Juguler vendeki kateterin postop PAAG görüntüsü

Operasyon odasına alınan hastaların frontal bölgesine BİS (Aspect Medical Systems A-2000 Bispectral index, Netherlands) probu noninvaziv olarak yerleştirildi. Kalp atım hızları (KAH), sistolik (SKB) diyastolik (DKB) ve ortalama arteriyel basınçları (OAB), periferik oksijen saturasyonları (SpO₂), santral venöz basınç değerleri (CVP) ve aktive pıhtılaşma zamanı (ACT) değeri kaydedildi. Santral damar yolundan NSE ve S-100 beta protein ölçümleri (Liaison-Diasorin, İtaly) için biyokimya tüplerine 3'er mL kan alındı. İndüksiyon öncesi 3 mL/kg⁻¹/s⁻¹'den iv Ringer Laktat (RL) ve % 0,9 serum fizyolojik (SF) infüzyonuna başlandı. Her iki hasta grubuna da 1 dk süre ile 1 µg/kg⁻¹'den remifentanil infüzyonu (Ultiva® 2 mg flakon, GlaxoSmithKline, Belçika) yapıldı ve indüksiyon ile beraber 0,2 µg/kg⁻¹/dk⁻¹'ya inildi. Her iki hasta grubuna % 100 O₂ solutularak 2 dk preoksijenizasyon yapıldıktan sonra entübasyona sempatik yanıtı azaltmak ve enjeksiyon ağrısını engellemek amacıyla 1 mg/kg⁻¹ % 1'lik Lidokain (Aritmal® % 2, 2 mL ampul, Biosel, İstanbul) iv uygulandı, daha sonra anestezi indüksiyonu için etomidat (Etomidat Lipuro® 10 mg, 10 mL ampül, B.Braun-İrengün, İstanbul) 0,3 mg/kg⁻¹ iv 1 dakika içinde verildi. Anestezi ile birlikte BİS monitöründen kayıt alınmaya başlandı. Kirpik refleksinin kaybolması ve BİS değerinin 60 olmasının ardından kas gevşetici olarak pankuronyum (Pavulon® 4mg, 2 mL ampül, Organon, Hollanda) 0,1 mg/kg⁻¹ dozunda verilerek yeterli kas gevşekliği sağlandıktan sonra endotrakeal entübasyon gerçekleştirildi. Entübasyonu takiben üriner sonda takıldı. Ardından propofol grubunda propofol infüzyonuna (Propofol® % 1, 20 mL ampul, Fresenius Kabi, Avusturya) 6 mg/kg⁻¹/s⁻¹ den başlanarak anestezi idame ettirildi. Sevofluran grubunda sevofluran (Sevorane®, Abbott, Canada) % 2' den başlanarak anestezi idame ettirildi. Hastaların nazofaringeal ısı monitorizasyonları yapıldı. Remifentanil

ve propofol infüzyonları, infüzyon pompası ile uygulandı (İVAC 780, San Diego, CA) ve hastalara 1 saat arayla 0,01mg/kg dozunda pankuronyum verildi. Hastaların ventilasyonu 6 mL/kg tidal volüm, % 40 O₂ hava içersinde total 4 L/dk olacak ve frekans EtCO₂ yi 30–35 mmHg de tutacak şekilde ayarlandı (Julian Plus, Drager Germany). Operasyon sırasında sürekli izlenen hemodinamik değişkenler ve BIS değerlerine göre propofol dozları ve sevofluran konsantrasyonu değiştirildi. KAH, SKB, DKB, OAB, SpO₂, BIS, CVP, Hb, Hct değerleri indüksiyon öncesinde, indüksiyon tamamlandıktan 1 dakika sonra ve entübasyon sonrasında otuzuncu dakikaya kadar her beş dakikada bir, sonraki ölçümler ise onbeş dakikada bir ve ayrıca aort dikiş, aort klemp, pompa süresince 10, 20 ve 30. dakikaları, pompa sonrası 10. dakika, sternum kapanması ve cilt kapanması sırasında kaydedildi.

Hastalara uygun saha temizliği ve örtünmeyi takiben cilt ve ciltaltı insizyonlar yapıldı ve median sternotomiye takiben perikard açıldı ve kullanılacak damar greftlerinin hazırlanmasını takiben standart aortatrial kanülasyon ile pompaya girildi ve tüm hastalar 32 °C'e kadar soğutuldu. Pompaya girildikten sonra kardiyopleji ve kros klemp uygulamasını takiben kalp 16 °C'e kadar soğutuldu ve kalp arrest altında iken gerekli koronerlere bypass greftleme yapıldı. Kros klemp konulmasını takiben non-pulsatil olarak ortalama kan basıncı yaklaşık 50-70 mmHg arasında tutulacak şekilde pompa çalıştırıldı ve anestezi idamesi için anestezi ajanlar pompa aracılığı ile hastaya uygulandı. Hastalardan S-100 beta proteini ve NSE ölçümü için pompa öncesi kan örnekleri alındı ve aynı sırada juguler venöz bulbustan alınan kanda oksijen saturasyonu değerlerine bakıldı. Distal anastomozları takiben kros klemp kaldırıldı ve kalp fibrile ise defibrile edilerek çalıştırıldı. Gereken hastalara side klemp konulduktan sonra proksimal anastomozlar yapıldı ve koroner

revaskularizasyonu tamamlanan ve uygun kan basıncı ve kalp ritmi gözlenen hastalar kardiyopulmoner bypassdan çıkarıldı. Komplikasyon gelişmeyen hastalar dekanülasyon ve kanama kontrolünü takiben usulüne uygun olarak kapatıldı ve hastalardan yeniden S-100 beta proteini ve NSE ölçümü için kan alındı. Postoperatif yoğun bakım ünitesine alınan hastaların ilk 6 saatte kan basınçları, kalp ritimleri, drenaj miktarları ve laboratuvar parametreleri uygun ise ekstübasyonları planlandı. Ekstübe edilen hastalar en az bir gece yoğun bakım takibinin ardından servise çıkarıldı ve servisteki 24. saatlerinde hastalardan S- 100 beta proteini ve NSE ölçümü için kan alındı ve hastalara 24. saat ve 7. günde yeniden MMDT uygulandı.

S–100 beta proteini ve NSE ölçümü:

Kan örnekleri alındıktan sonra 3000 devir/dk'da 5 dk santrifüj edilerek serum numuneleri hazırlandı ve analiz dönemine kadar Gazi Üniversitesi Hastanesi Merkez Biyokimya Laboratuvarı'ndaki derin dondurucuda -80 °C'de saklandı. Serum S-100 beta proteini ve NSE düzeyleri kemiluminesans (kimyasal reaksiyon sonucu meydana gelen ışık emisyonu) yöntemiyle analiz yapan otoanalizörde (Liaison-Diasorin, İtaly) hazır kitler kullanılarak ölçüldü. Ölçülebilir minimum değer 0,04 maksimum değer ise 200 µg/L⁻¹ dir. Testin sensitivitesi <0,04 µg/L⁻¹ idi. S-100 beta proteini için 0-18,3⁻¹ µg/L, NSE için ise 0-0,15⁻¹ µg/L normal değerler olarak kabul edildi.

3.1 İstatistiksel Değerlendirme

Değerlendirme için SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, Chicago, IL) 12,0 bilgisayar yazılımı kullanıldı. Veriler [ortalama $\pm$ standart sapma, (En az- En çok), n (%)] olarak gösterildi. Yaş, vücut ağırlığı, boy, ejeksiyon fraksiyonu, anestezi ve cerrahi süre, MMDT, S-100 beta proteini, NSE, Hb ve Htc verileri gruplar arası karşılaştırılmasında Student's t-testi; MMDT, S-100 beta proteini, NSE, Hb verilerinin grup içi karşılaştırılmasında eşleştirilmiş t-testi; juguler ven SpO₂, kardiyak atım hızı, sistolik-diyastolik ve ortalama arter basınçları, SpO₂, CVP, ACT, BIS verilerinin grup içi değerlendirilmesinde tekrarlı ölçümler varyans analizi; gruplar arası karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi; ASA ve cinsiyet karşılaştırmasında Ki-kare (Fisher'in Kesin Ki-Kare) testi kullanıldı. Değerlendirmelerde $p < 0,05$ anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

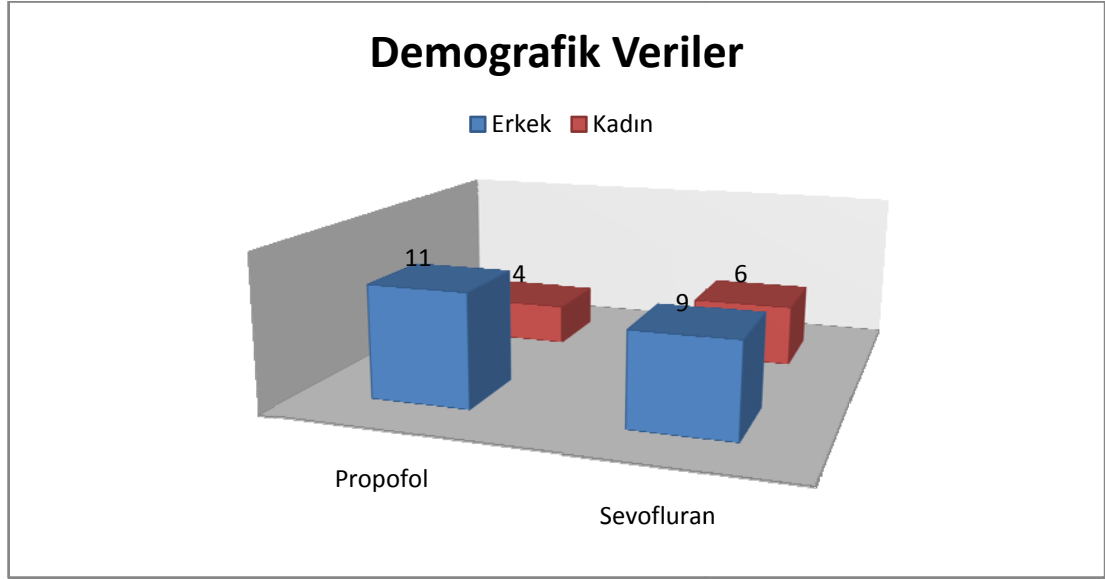
Çalışmamıza dahil edilen hasta grupları arasındaki demografik özellikler açısından istatistiksel olarak fark bulunamadı (Tablo 3). Hastaların 10'u kadın, 20'si erkek idi (Grafik 1).

Tablo 3: Gruplardaki olguların demografik özellikleri ve ASA dağılımları

[Ort ± SS (En az-En çok), n]

	Grup P (n=15)	Grup S (n=15)	p
Yaş (yıl)	58.40±5.65 (49-73)	63.60±7.27 (51-75)	0.038
Ağırlık (kg)	80.00±10.13 (65-100)	79.40±8.51 (69-94)	0.862
Boy (cm)	168.33±0.08 (155-181)	167.40±0.08 (152-180)	0.753
Cinsiyet (Kadın/Erkek)	4/11	6/9	0.437
ASA (II / III)	9/6	7/8	0.464

Gruplar arasında operasyon ve anestezi süreleri karşılaştırıldığında belirgin bir farkın olmadığı, her iki grupta operasyon ve anestezi sürelerinin ortalamalarının benzer olduğu saptandı (Tablo 4).



Grafik 1: Demografik veriler

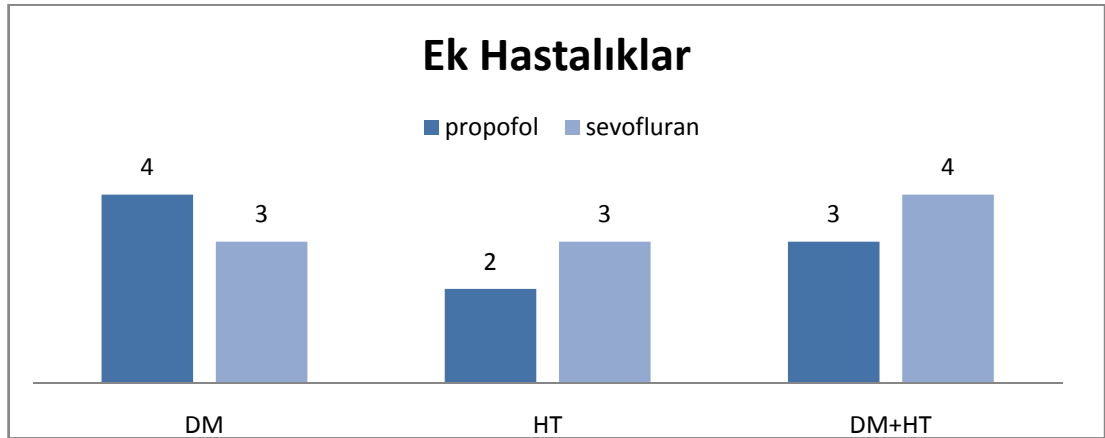
Tablo 4: Anestezik uygulama ile ilgili parametreler [Ort $\pm$ SS (En az-En çok), n]

	Grup P (n=15)	Grup S (n=15)	p
Operasyon süresi (dk)	263.00 $\pm$ 34.48 (210-320)	255.00 $\pm$ 36.45 (210-320)	0.542
Anestezi süresi (dk)	290.00 $\pm$ 35.25 (240-350)	280.67 $\pm$ 36.74 (240-350)	0.484

Preoperatif ek hastalık yönünden gruplar arasında anlamlı fark olmadığı saptandı (Tablo 5). Hastaların 7'sinde DM, 5'inde HT ve 7'sinde DM+HT gözlemlendi (Grafik 2). Hastaların preoperatif ejeksiyon fraksiyonları açısından da gruplar arasında anlamlı fark bulunamadı (Tablo 5)

Tablo 5: Preoperatif hasta verilerinin ve ejeksiyon fraksiyonlarının karşılaştırılması [Ort ± SS (En az-En çok)]

	Grup P (n=15)	Grup S (n=15)	p
DM	4	3	0.901
Ek hastalık HT	2	3	
DM+HT	3	4	
Ejeksiyon fraksiyonu (EF)	50.08±14.07 (35-75)	47.21±12.75 (30-70)	0.584



Grafik 2: Ek hastalıklar

Çalışmaya dahil edilen hasta grupları arasında sistolik arteriyel basınçlar değerlendirildiğinde, her iki grupta da aort dikiş, aort klemp, aort klemp 10, 20 ve 30. dakikada kendi kontrol değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (Tablo 6, $p<0.05$).

Gruplar arası karşılaştırma yapıldığında ise entübasyon sonrası 20 ve 25. dakikada sevofluran grubunda propofol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (Tablo 6, $p<0.05$).

Tablo 6: Olguların SAB (mmHg) değerleri [Ort ± SS (En az-En çok)]

SAB	Grup P (n=15)	Grup S (n=15)	p
Kontrol	156.47±30.72 (112 - 220)	150.20±32.74 (114 -234)	0.593
İndüksiyon	139.93±25.45 (100 -184)	126.27±15.26 (105 - 156)	0.085
Entübasyondan sonra	154.53±27.55 (113 - 210)	139.40±23.50 (90 - 177)	0.117
Entübasyondan sonra 5. dakika	121.73±21.73 (66 -153)	120.93±20.07 (90 - 152)	0.916
Entübasyondan sonra 10. dakika	115.07±16.86 (90 - 144)	113.93±12.93 (95 -139)	0.836
Entübasyondan sonra 15. dakika	118.47±19.74 (84 -149)	107.07±15.69 (82 - 139)	0.091
Entübasyondan sonra 20. dakika	121.53±19.04 (93 -151)	105.07±13.98* (85 -130)	0.012
Entübasyondan sonra 25. dakika	126.33±17.68 (90 -156)	112.27±18.99 * (87 -1609)	0.045
Entübasyondan sonra 30. dakika	118.33±18.74 (84 -143)	113.27±17.25 (88 - 140)	0.447
Entübasyondan sonra 45. dakika	116.93±16.20 (92 - 144)	108.80±20.41 (80 - 155)	0.237
Aort dikiş	93.47±16.82 + (69 -130)	90.07±15.79 + (69 - 113)	0.580
Aort klemp	63.00±17.28 + (45 -100)	72.45±15.79 + (45 - 107)	0.218
Aort klemp 10. dakika	59.20±9.87 + (43 - 80)	60.00±7.69 + (45 - 77)	0.806
Aort klemp 20. dakika	62.80±10.24 + (51 -87)	59.80±9.81 + (43 - 79)	0.420
Aort klemp 30. dakika	62.07±9.20 + (47 - 76)	63.47±8.02 + (51 - 79)	0.660
Pompa sonrası 10. dakika	104.33±19.43 (75 - 150)	107.60±13.04 (85 - 125)	0.593
Sternum kapama	106.87±17.99 (70 -139)	110.80±14.94 (82 - 133)	0.520
Cilt kapama	107.47±15.40 (80 -134)	113.13±13.23 (92 - 139)	0.289

(+p < 0.05 İlk ölçüm değeri ile karşılaştırıldığında)

(*p < 0.05 Grup P ile karşılaştırıldığında)

Çalışmaya dahil edilen hasta grupları diyastolik arteriyel basınçlar yönünden değerlendirildiğinde, propofol grubunda kontrol değerleri ile karşılaştırıldığında aort dikiş, aort klemp (10. 20. ve 30.dakika), pompa sonrası 10. dakika, sternum kapama ve cilt kapama değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. Ayrıca sevofluran grubunda da kontrol değerleri ile karşılaştırıldığında aort dikiş ve aort klemp (10. 20. ve 30.dakika) değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü (Tablo 7, $p<0.05$).

Gruplar arasında değerlendirme yapıldığında ise entübasyon sonrası 20. dakikada ve aort klemp 10. dakikada sevofluran grubunda propofol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (Tablo 7, $p<0.05$).

Tablo 7: Olguların DAB (mmHg) değerleri [Ort ± SS (En az-En çok)]

DAB	Grup P (n=15)	Grup S (n=15)	p
Kontrol	80.40±18.53 (52 - 109)	76.93±16.25 (54 -98)	0.590
İndüksiyon	75.93±18.99 (48 -109)	72.07±15.11 (45 - 99)	0.542
Entübasyondan sonra	87.53±18.45 (57 - 116)	76.47±15.64 (50 - 102)	0.087
Entübasyondan sonra 5. dakika	66.87±15.69 (45 -96)	67.20±10.64 (48 - 80)	0.946
Entübasyondan sonra 10. dakika	64.60±15.53 (44 - 98)	63.53±11.31 (47 -84)	0.831
Entübasyondan sonra 15. dakika	64.93±13.65 (41 -92)	60.00±12.17 (42 - 89)	0.305
Entübasyondan sonra 20. dakika	67.33±14.66 (41 -89)	57.47±9.68 * (43 -80)	0.038
Entübasyondan sonra 25. dakika	68.47±10.11 (52 -84)	63.13±15.85 (44 - 105)	0.283
Entübasyondan sonra 30. dakika	65.40±12.41 (40 -87)	61.47±12.59 (50 - 99)	0.396
Entübasyondan sonra 45. dakika	61.33±9.87 (44 - 80)	59.27±6.68 (26 - 101)	0.507
Aort dikişi	49.93±8.60 + (35 - 69)	47.00±7.71 + (37 - 64)	0.343
Aort klemp	49.40±5.32 + (41 -60)	50.73±8.08 + (39 - 68)	0.665
Aort klemp 10. dakika	51.00±6.07 + (41 - 62)	56.73±7.79 *,+ (40 - 72)	0.033
Aort klemp 20. dakika	50.80±6.56 + (34 -58)	53.40±9.26 + (40 - 70)	0.383
Aort klemp 30. dakika	51.80±5.07 + (42 - 61)	56.33±9.93 + (38 - 74)	0.126
Pompa sonrası 10. dakika	58.20±9.39 + (44 - 73)	61.93±11.02 (47 - 84)	0.327
Sternum kapama	60.67±10.65 + (45 -83)	60.73±13.20 (39 - 84)	0.988
Cilt kapama	59.73±7.11 + (49 -77)	61.93±9.60 (50 - 84)	0.482

(+p < 0.05 İlk ölçüm değeri ile karşılaştırıldığında)

(*p < 0.05 Grup P ile karşılaştırıldığında)

Olgulara ait OAB değerleri Tablo 8’de gösterilmiştir. Gruplar arasında yapılan incelemede entübasyon sonrası 20. dakikada ölçülen değerlerde sevofluran grubunda propofol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı azalma görüldü.

Propofol ve sevofluran grubunda entübasyon sonrası 45. dakika, aort dikişi, aort klemp (10, 20 ve 30. dakikalar), pompa sonrası llen OAB değerleri, indüksiyon öncesi dönemde ölçülen değerlere göre anlamlı düşük ölçüldü ($p<0.05$). Propofol grubunda sternum kapama ve cilt kapama sırasında llen OAB değerleri de indüksiyon öncesi ölçülen değerlere göre anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0.05$).

Tablo 8: Olguların OAB (mmHg) değerleri [Ort ± SS (En az-En çok)]

OAB	Grup P (n=15)	Grup S (n=15)	p
Kontrol	108.20±19.85 (85 - 156)	96.67±17.34 (64 -115)	0.101
İndüksiyon	98.80±18.76 (63 -126)	92.53±12.78 (67 - 110)	0.294
Entübasyondan sonra	105.13±20.34 (65 - 133)	105.73±31.49 (66 - 198)	0.951
Entübasyondan sonra 5. dakika	85.07±16.25 (58 -110)	87.07±12.79 (64 - 106)	0.711
Entübasyondan sonra 10. dakika	81.60±14.50 (65 - 112)	82.00±13.71 (64 -116)	0.939
Entübasyondan sonra 15. dakika	84.53±12.99 (65 -106)	76.47±13.90 (59 - 105)	0.112
Entübasyondan sonra 20. dakika	88.40±14.20 (60 -106)	75.47±12.53* (59 -99)	0.013
Entübasyondan sonra 25. dakika	89.40±12.94 (67 -115)	79.87±14.76 (61 - 119)	0.070
Entübasyondan sonra 30. dakika	83.73±13.83 (61 -104)	79.40±12.37 (62 - 111)	0.373
Entübasyondan sonra 45. dakika	78.93±10.95+ (64 - 98)	76.00±9.86 + (56 - 98)	0.447
Aort dikiş	63.67±10.86 + (47 - 81)	61.07±8.63 + (50 - 74)	0.484
Aort klemp	55.00±10.71+ (43 -80)	59.90±9.41 + (43 - 80)	0.291
Aort klemp 10. dakika	54.67±7.28 + (42 - 71)	57.73±7.78+ (42 - 74)	0.274
Aort klemp 20. dakika	55.47±6.37 + (42 -70)	54.80±9.38 + (39 - 70)	0.822
Aort klemp 30. dakika	55.87±5.83 + (45 - 67)	59.00±9.11 + (42 - 77)	0.271
Pompa sonrası	71.67±15.25 + (43 - 104)	73.00±11.67 + (57 - 94)	0.790
Sternum kapama	75.73±13.43 + (51 -102)	76.07±12.65 (51 - 100)	0.945
Cilt kapama	74.60±10.11 + (54 -94)	79.33±9.12 (63 - 93)	0.189

*p < 0.05 Grup P ile karşılaştırıldığında

+p < 0.05 İlk ölçüm değeri ile karşılaştırıldığında

Çalışmaya dahil olan hasta grupları arasında sevofluran grubunda aort dikişi sırasında ölçülen KAH değeri kontrol değerine göre anlamlı olarak düşük bulunurken, propofol grubunda aort dikişi sırasında ki ölçülen KAH kontrol değerine göre anlamlı olarak yüksek bulundu (Tablo 9, $p < 0.05$).

Tablo 9: KAH değerlerinin (vuru. dk⁻¹) gruplara göre dağılımı [Ort ± SS (En az-En çok)]

KAH	Grup P (n=15)	Grup S (n=15)	p
Kontrol	87.40±19.03 (58 - 146)	82.67±12.51 (63 - 106)	0.428
İndüksiyon	91.13±19.35 (65 - 142)	84.47±13.90 (65 - 111)	0.288
Entübasyondan sonra	94.27±19.37 (72 - 130)	94.40±14.79 (70 - 127)	0.983
Entübasyondan sonra 5. dakika	84.47±16.98 (65 - 122)	86.27±16.49 (65 - 122)	0.771
Entübasyondan sonra 10. dakika	82.53±14.60 (63 - 121)	81.00±12.47 (60 - 99)	0.759
Entübasyondan sonra 15. dakika	80.40±14.69 (64 - 116)	77.87±12.53 (56 - 102)	0.615
Entübasyondan sonra 20. dakika	82.00±16.39 (63 - 120)	83.13±20.87 (56 - 130)	0.870
Entübasyondan sonra 25. dakika	82.73±13.85 (55 - 111)	83.53±19.67 (56 - 128)	0.898
Entübasyondan sonra 30. dakika	82.27±15.48 (61 - 120)	78.87±12.49 (54 - 100)	0.514
Entübasyondan sonra 45. dakika	83.13±16.48 (68 - 121)	80.27±13.54 (53 - 103)	0.607
Aort dikiş	86.93±21.04 (59 - 127)	74.57±8.66 *, + (60 - 89)	0.049
Pompa çıkışı	91.86±17.35 (69 - 126)	93.87±17.39 (70 - 129)	0.755
Sternum kapama	90.40±16.40 (75 - 138)	92.53±13.09 (74 - 122)	0.697
Cilt kapama	90.33±12.10 (77 - 122)	91.60±13.73 (72 - 120)	0.791

*p < 0.05 Grup P ile karşılaştırıldığında

+p < 0.05 İlk ölçüm değeri ile karşılaştırıldığında

Olgulara ait SpO₂ verileri Tablo 10’da gösterilmiştir. Her iki grup arasında SpO₂ değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi.

Sevofluran grubundaki hastaların operasyon süresince ölçülen SpO₂ değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu (p<0.05).

Tablo 10: SpO₂ (%) değerlerinin gruplara göre dağılımı [Ort ± SS (En az-En çok)]

SpO ₂	Grup P (n=15)	Grup S (n=15)	p
Kontrol	95.20±3.10 (90 - 100)	93.80±2.34 (90 – 97)	0.174
İndüksiyon	97.87±1.41 (95 -100)	97.27±1.39 + (94 - 99)	0.250
Entübasyondan sonra	97.80±1.47 (94 - 99)	97.87±0.92 + (96 - 99)	0.883
Entübasyondan sonra 5. dakika	97.47±1.73 (94 -99)	98.00±1.51 + (94 - 100)	0.376
Entübasyondan sonra 10. dakika	97.93±1.71 (94 - 100)	97.53±1.96 + (92 -100)	0.556
Entübasyondan sonra 15. dakika	97.67±1.45 (95 -100)	98.20±1.08 + (96 - 99)	0.263
Entübasyondan sonra 20. dakika	97.93±1.33 (95 -100)	98.13±0.83 + (96 -99)	0.626
Entübasyondan sonra 25. dakika	98.00±1.41 (96 -100)	98.53±0.74 + (97 - 99)	0.207
Entübasyondan sonra 30. dakika	98.20±1.37 (96 -100)	98.40±0.91 + (96 - 99)	0.642
Entübasyondan sonra 45. dakika	98.33±1.11 (96 - 99)	98.27±0.96 + (96 - 99)	0.862
Aort dikiş	98.13±1.41 (95 -100)	98.33±1.05 + (96 - 99)	0.662
Pompa çıkışı	98.20±1.26 (96 - 100)	97.53±1.36 + (96 - 100)	0.175
Sternum kapama	98.20±1.82 (94 -100)	97.80±1.26 + (96 - 100)	0.490
Cilt kapama	98.40±1.18 (96 - 100)	98.40±0.91 + (97 - 100)	1.000

+p < 0.05 İlk ölçüm değeri ile karşılaştırıldığında

Olgulara ait CVP değerleri Tablo 11’de gösterilmiştir. Her iki grup arasında CVP açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

Tablo 11: Olguların CVP(mmHg) değerlerinin ölçüm zamanlarına göre karşılaştırılması [Ort $\pm$ SS (En az-En çok)]

lm zamanı	Grup P (n=15)	Grup S (n=15)	p
İndüksiyon	6.87 $\pm$ 4.98 (0-17)	7.13 $\pm$ 3.62 (1-12)	0.868
Entübasyondan sonra 5. dakika	6.80 $\pm$ 4.84 (0-16)	7.13 $\pm$ 3.62 (1-12)	0.833
Aort	7.20 $\pm$ 3.19 (3-15)	7.60 $\pm$ 4.34 (1-18)	0.776
Pompa ıkışı 1. dk	8.33 $\pm$ 2.41 (4-12)	7.60 $\pm$ 3.09 (1-14)	0.475

Olgular ait BİS değerleri Tablo 12’de gösterilmiştir. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi.

Her iki grupta operasyon suresince ölçülen değerler kontrol değerlerine göre istatistiksel olarak dşk bulundu ($p<0.05$).

Tablo 12: Olguların BİS değerleri [Ort ± SS (En az-En çok)]

BİS	Grup D (n=15)	Grup S (n=16)	p
Kontrol	97.00±1.37 (95 - 99)	96.93±1.10 (95 -98)	0.884
İndüksiyon	51.53±7.79 + (40 -65)	53.27±6.87+ (40 -65)	0.523
Entübasyondan sonra	48.27±5.22+ (40 - 60)	50.87±5.50+ (40 - 60)	0.195
Entübasyondan sonra 5. dakika	49.13±5.32 + (40 -56)	51.60±5.68+ (40 - 60)	0.230
Entübasyondan sonra 10. dakika	46.73±5.35 + (39 - 55)	46.40±4.24 + (40 -55)	0.851
Entübasyondan sonra 15. dakika	45.33±5.43 + (35 -57)	48.73±5.54 + (40 - 59)	0.101
Entübasyondan sonra 20. dakika	45.93±4.95+ (39 -55)	48.00±3.57 + (44 -55)	0.200
Entübasyondan sonra 25. dakika	50.80±6.19 + (40 -58)	51.67±4.75+ (39 - 58)	0.670
Entübasyondan sonra 30. dakika	45.20±6.04 + (33 -59)	48.40±4.75+ (40 - 56)	0.103
Entübasyondan sonra 45. dakika	44.73±6.31 + (27 - 54)	45.87±4.70 + (38 - 51)	0.581
Aort dikiş	44.87±7.93 + (32 - 53)	46.00±7.39 + (35 -59)	0.688
Aort klemp	45.20±3.82+ (40 -50)	45.87±4.02 + (40 -54)	0.645
Aort klemp 10. dakika	44.33±4.73 + (34 - 50)	45.00±4.88 + (36 -53)	0.707
Aort klemp 20. dakika	45.67±6.22 + (39 -56)	45.67±4.95 + (38 -54)	1.000
Aort klemp 30. dakika	45.27±6.13 + (38 - 57)	47.47±7.10 + (39 - 63)	0.372
Pompa çıkışı	48.07±6.10 + (39 - 60)	47.40±6.59 + (35 - 55)	0.776
Sternum kapama	50.20±4.43 + (43 -59)	47.60±5.67 + (35 -57)	0.172
Cilt kapama	49.47±4.03 + (41 - 57)	48.27±7.31+ (38 -61)	0.582

+p < 0.05 İlk ölçüm değeri ile karşılaştırıldığında

Olgulara ait ACT değerleri Tablo 13’de gösterilmiştir. Her iki grubun aort dikişi sırasında ölçülen değerleri indksyon sırasında ölçülen değerlere göre anlamlı olarak yüksek bulundu.

Sevofluran grubunda pompa çıkışında llen ACT değerleri, propofol grubunda ölçülen değerlere göre anlamlı olarak düşük bulundu ($p < 0.05$).

Tablo 13: ACT (sn) değerlerinin ölçüm zamanlarına göre karşılaştırılması [Ort $\pm$ SS (En az-En çok)]

lm zamanı	Grup P (n=15)	Grup S (n=15)	p
İndüksiyon	143.07 $\pm$ 23.02 (113-198)	131.73 $\pm$ 11.85 (116-161)	0.105
Entübasyondan sonra 5. dakika	143.07 $\pm$ 23.02 (113-198)	131.73 $\pm$ 11.85 (116-161)	0.105
Aort dikiş	483.80 $\pm$ 80.19+ (390-652)	460.40 $\pm$ 73.05+ (352-584)	0.411
Pompa ıkışı 1. dk	137.53 $\pm$ 7.63 (128-154)	128.27 $\pm$ 9.38* (109-138)	0.006

*p < 0.05 Grup P ile karşılaştırıldığında

+p < 0.05 İlk lm değeri ile karşılaştırıldığında

Grupların kendi içerisinde hemoglobin değerleri karşılaştırıldığında her iki grupta da aort dikişi ve pompa sonrası 10. dakikada ölçülen değerler indüksiyon sırasında ölçülen değerlere göre anlamlı olarak düşük olduğu gözlemlendi (Tablo 14)

Sevofluran grubunda pompa çıkışı 10. dakikada ölçülen değerler propofol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p < 0.05$).

Tablo 14: Hemoglobin (gr/dL^{-1}) değerlerinin ölçüm zamanlarına göre karşılaştırılması [Ort $\pm$ SS (En az-En çok)]

Ölçüm zamanı	Grup P (n=15)	Grup S (n=15)	p
İndüksiyon	12.81 $\pm$ 1.63 (10.60-16.20)	13.25 $\pm$ 1.69 (11-15.90)	0.474
Entübasyondan sonra 5. dakika	12.81 $\pm$ 1.63 (10.60-16.20)	13.25 $\pm$ 1.69 (11-15.90)	0.474
Aort dikiş	10.23 $\pm$ 1.41+ (8.60-14.50)	10.27 $\pm$ 2.13+ (7.30-14.50)	0.953
Pompa çıkışı 10. dakika	8.64 $\pm$ 0.87+ (7.40-11.10)	9.68 $\pm$ 1.58*,+ (7.60-12.80)	0.036

* $p < 0.05$ Grup P ile karşılaştırıldığında

+ $p < 0.05$ İlk ölçüm değeri ile karşılaştırıldığında

Grupların kendi içerisinde hematokrit değerleri karşılaştırıldığında her iki grupta da aort dikişi ve pompa sonrası 10. dakikada ölçülen değerler, induksiyon sırasında ölçülen değerlere göre anlamlı düşük ölçülmüştür (Tablo 15)

Sevofluran grubunda pompa çıkışı 10. dakikada ölçülen hematokrit değerleri propofol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p < 0.05$).

Tablo 15: Hematokrit (%) değerlerinin ölçüm zamanlarına göre karşılaştırılması [Ort $\pm$ SS (En az-En çok)]

Ölçüm zamanı	Grup P (n=15)	Grup S (n=15)	p
İndüksiyon	41.37 $\pm$ 5.92 (33.50-56.70)	42.57 $\pm$ 5.11 (34.50-50.00)	0.557
Entübasyondan sonra 5. dakika	41.37 $\pm$ 5.92 (33.50-56.70)	42.57 $\pm$ 5.11 (34.50-50.00)	0.557
Aort dikiş	33.17 $\pm$ 3.64+ (29.00-44.50)	31.69 $\pm$ 6.82+ (20.80-44.50)	0.466
Pompa çıkışı 10. dakika	26.33 $\pm$ 2.01+ (23.60-31.60)	29.41 $\pm$ 4.69*,+ (24.00-38.10)	0.030

* $p < 0.05$ Grup P ile karşılaştırıldığında

+ $p < 0.05$ İlk ölçüm değeri ile karşılaştırıldığında

Olgulara ait SjVO₂ ölçümleri Tablo 16’da gösterilmiştir. Her iki grup karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

Sevofluran grubunda pompa sonrası ve postoperatif 24. saatte ölçülen değerler kontrol değerlerle karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek bulundu.

Tablo 16: Juguler venöz bulbus oksijen saturasyonu (%) düzeylerinin karşılaştırılması [Ort ± SS (En az-En çok)]

	Grup P (n=15)	Grup S (n=15)	p
Kontrol	54.19 ± 10.04 (32-70)	54.45 ± 11.48 (41.40-76)	0.946
Aort dikiş	52.60 ± 9.37 (36.20-67)	58.55 ± 7.39 (47.30-71)	0.064
Pompa sonrası	56.51 ± 9.90 (44.60-76.70)	62.45 ± 10.67+ (49.80-89.60)	0.125
Postoperatif 24. saat	54.33±8.01 (40-71)	58.90 ± 14.46+ (44.10-90.10)	0.293

+p < 0.05 İlk ölçüm değeri ile karşılaştırıldığında

Olgulara ait S-100 beta proteini ölçümleri Tablo 17’de gösterilmiştir. Propofol grubunda aort dikiş ve pompa sonrası ölçümler kontrol değerleri ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek ölçüldü. Sevofluran grubunda ise aort dikiş, pompa sonrası ve postoperatif 24. saat ölçümleri, kontrol değerleriyle karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek bulundu (p<0.05).

Her iki grup karşılaştırıldığında ise sevofluran grubunda pompa sonrası ve postoperatif S-100 beta proteini değerleri propofol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.05$).

Tablo 17: S-100 beta ($\mu\text{g/L}^{-1}$) protein düzeylerinin karşılaştırılması [Ort $\pm$ SS (En az-En çok)]

	Grup P (n=15)	Grup S (n=15)	p
Kontrol	0.21 $\pm$ 0.16 (0.04-0.55)	0.16 $\pm$ 0.19 (0.03-0.78)	0.383
Aort dikiş	0.37 $\pm$ 0.21+ (0.11-0.87)	0.36 $\pm$ 0.24+ (0.04-0.80)	0.961
Pompa sonrası	0.36 $\pm$ 0.22+ (0.12-0.90)	1.33 $\pm$ 1.27*,+ (0.19-4.19)	0.011
Postoperatif 24. saat	0.58 $\pm$ 0.67 (0.07-2.47)	1.90 $\pm$ 1.48*,+ (0.39-4.76)	0.005

* $p < 0.05$ Grup P ile karşılaştırıldığında

+ $p < 0.05$ İlk ölçüm değeri ile karşılaştırıldığında

Her iki hasta grubunda da aort dikiş, pompa sonrası ve postoperatif 24. saatte ölçülen NSE değerleri kontrol değerleriyle kıyaslandığında anlamlı olarak yüksek bulundu. Sevofluran grubunda postoperatif 24. saatte ölçülen NSE değerleri propofol grubunda ölçülen değerlere göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.05$, Tablo 18).

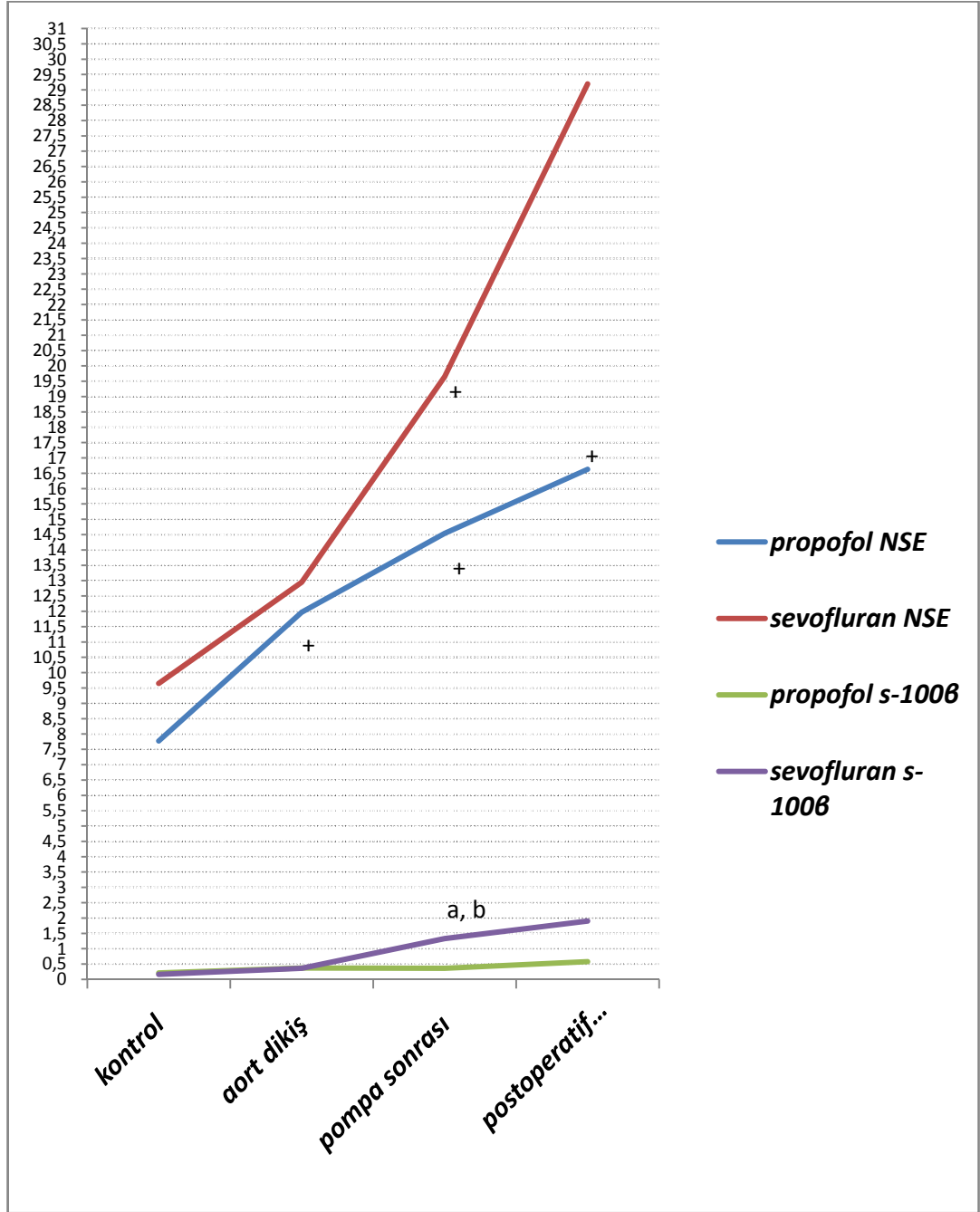
Her iki hasta grubunun NSE ve S-100 beta proteini sonuçları grafik 3'te gösterilmiştir.

Tablo 18: Nöron spesifik enolaz ($\mu\text{g/L}^{-1}$) düzeylerinin karşılaştırılması
[Ort $\pm$ SS (En az-En çok)]

	Grup P (n=15)	Grup S (n=15)	p
Kontrol	7.77 $\pm$ 2.84 (4.50-12.67)	9.65 $\pm$ 4.80 (3.23-17.84)	0.203
Aort dikiş	11.97 $\pm$ 4.25+ (4.80-17.83)	12.95 $\pm$ 7.04+ (4.37-27.55)	0.649
Pompa sonrası	14.54 $\pm$ 5.78+ (4.30-29.58)	19.65 $\pm$ 9.30+ (5.79-37.14)	0.083
Postoperatif 24. Saat	16.63 $\pm$ 8.19+ (5.23-36.07)	29.19 $\pm$ 11.32*,+ (14.21-50.84)	0.002

*p < 0.05 Grup P ile karşılaştırıldığında

+p < 0.05 İlk ölçüm değeri ile karşılaştırıldığında



Grafik 3: Olguların NSE ve S-100 beta protein değerleri

+: Her iki grupta da NSE değerleri kontrol değerlere göre anlamlı artış göstermiştir.

*: Sevofluran grubunda postoperatif 24. saat'te ölçülen NSE değerleri propofol grubunda ölçülen değerlere göre anlamlı olarak yüksek bulundu.

a: Kontrol değerlere göre anlamlı olarak yüksek ölçülen S-100 beta protein değerleri.

b: Her iki grup karşılaştırıldığında ise sevofluran grubunda pompa sonrası ve postoperatif S-100 beta proteini değerleri propofol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu.

Olgulara ait Mini Mental Durum Testi (MMDT) sonuçları Tablo 19’da gösterilmiştir. Propofol grubunda 24. saat’te ölçülen değerler kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0,05$) (Grafik 4). Sevofluran grubunda ise 24. saat ve 7. günde ölçülen değerler kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu (Grafik 5).

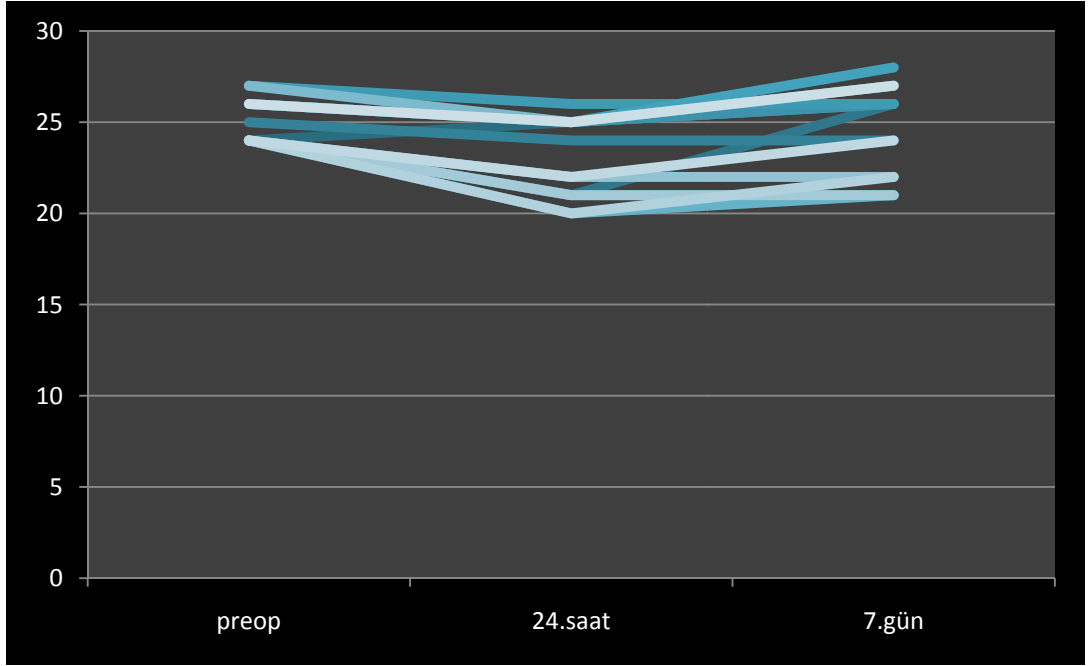
Her iki grup kıyaslandığında ise sevofluran grubunda 24. saat ve 7. gün’de ölçülen değerler propofol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0,05$).

Tablo 19: Gruplar arası preoperatif, 24. saat ve 7. gün MMDT toplam değerlerinin karşılaştırılması [Ort $\pm$ SS (En az-En çok)]

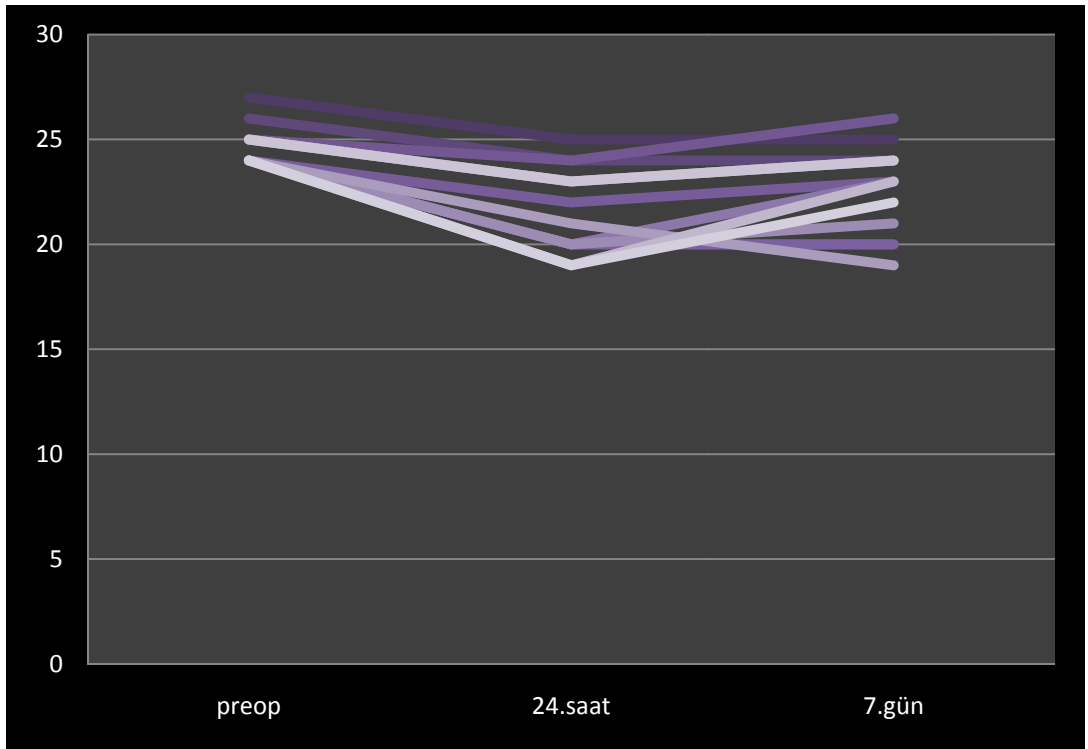
	Grup P (n=15)	Grup S (n=15)	p
Preoperatif	25.00 $\pm$ 1.20 (24-27)	24.53 $\pm$ 0.92 (24-27)	0.240
24.saat	23.13 $\pm$ 2.17+ (20-26)	21.33 $\pm$ 1.99*,+ (19-25)	0.025
7.gün	24.47 $\pm$ 2.47 (21-28)	22.47 $\pm$ 2.07*,+ (19-26)	0.023

*p < 0.05 Grup P ile karşılaştırıldığında

+p < 0.05 İlk ölçüm değeri ile karşılaştırıldığında



Grafik 4: Propofol grubundaki hastaların MMDT sonuçları



Grafik 5: Sevofluran grubundaki hastaların MMDT sonuçları

5.TARTIŞMA

Çalışmamızda, KABG cerrahisi geçirecek hastalarda propofol ve sevofluran'ın operasyon sırasındaki serebral dolaşıma ve erken dönem POKD gelişimi üzerine etkileri araştırıldı. Sevofluran grubunda NSE ve S-100 beta protein değerlerinin propofol grubuna göre anlamlı olarak artmış olduğunu ve MMDT sonuçlarında ise sevofluran grubunda propofol grubuna göre daha fazla düşme olduğunu tespit ettik.

Postoperatif dönemde oluşabilecek POKD birçok faktöre bağlı olarak gelişebilir (38, 40). Operasyon türünün POKD gelişimini doğrudan etkilediğine dair pek çok araştırma yapılmış olup, POKD'nin en fazla major kardiyak cerrahi sonrası görüldüğü ve oranın % 40–60 olduğu gösterilmiştir (40).

Kalp cerrahisinde özellikle postoperatif döneminde gözlenen komplikasyonların başında nörolojik komplikasyonlar gelmektedir. Bu durum özellikle kanüllerin yerleşimi sırasında veya ekstrakorporeal dolaşım sırasında meydana gelebilen embolizasyon ve hipoperfüzyon sebebiyle olur. Yao ve ark (118) kardiyopulmoner bypass geçiren hastalarda serebral oksijen saturasyonu ile nöropsikolojik disfonksiyon arasındaki ilişkiyi incelemişler ve kardiyopulmoner bypass sonrasında gözlenen nöropsikolojik disfonksiyonun nedeninin intraoperatif serebral oksijen saturasyonunda düşme olduğunu göstermişlerdir. Bununla beraber Murkin ve ark (119) transkraniyal dopler ile takip edilen kardiyak cerrahi olgularında meydana gelen serebral embolilerin, POKD oluşumunda rolü olmadığını ileri sürmüşlerdir.

Bu çalışmalardan elde edilen sonuçlara dayanarak, POKD'ye en çok sebep olabilecek operasyonun major kardiyak cerrahiler olduğunu düşünüp çalışmamızı kalp-akciğer makinasının kullanıldığı KABG cerrahisi geçirecek hastalardan oluşturduk. Ayrıca KABG sırasında serebral dolaşımın önemli olması ve komplikasyonların pek çoğunun buna bağlı olması nedeniyle, her iki anestezi ajanının serebral dolaşıma etkilerini değerlendirmek için KABG cerrahisi geçirecek hastaları seçtik.

Kardiyak cerrahilerden sonra en sık POKD görülen grup ortopedik cerrahi geçiren olgular olup, kalça kırığı nedeniyle operasyona alınan hastalar en riskli grubu oluşturmaktadır. Bir çalışmada ortopedik cerrahi sonrasında POKD insidansı % 7,5–17,5 olurken, kalça kırığı olan hastalarda bu oran % 28– 50 bulunmuştur (40). Kalça kırığı özellikle yaşlı nüfusta sık görülen bir problem olduğundan, ileri yaş faktörü de bu grupta POKD görülme olasılığını artırmaktadır. İleri yaş faktörünün tek başına POKD gelişiminden sorumlu tutulamayacağını gösteren pek çok çalışmada, ileri yaşa ek olarak, geçirilen operasyonun büyüklüğünün de önemli yer tuttuğu, dolayısıyla yaşlılığın major cerrahi ile birlikteliğinde daha fazla POKD görüldüğü kanıtlanmıştır.

Moller ve ark (40) ISPOCD-I çalışmalarında major cerrahi ve ileri yaş birlikteliğinin kognitif disfonksiyon sebebi olduğunu vurgulamışlardır. Monk ve ark'ın (120) çalışmasında da major nonkardiyak cerrahi sonrası görülen kognitif disfonksiyonun ileri yaş hastalarda daha sık olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda her iki grubu (grup propofol ve grup sevofluran) oluşturan olguların yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmaması nedeniyle, POKD gelişimine etkisi olan faktörlerden ileri yaşı bir değişken olarak almadık.

Postoperatif dönemde görülen kognitif disfonksiyonlar için pek çok risk faktörü öne sürülmektedir (38, 40). Bu faktörler olgunun kendine ait olabildiği gibi, operatif ya da postoperatif döneme ait faktörler de olabilmektedir. Preoperatif faktörlerin başlıcaları yaş, düşük eğitim seviyesi, diabetes, anormal elektrolit değerleri, alkol kullanımı ve ciddi ateroskleroz olarak sayılabilirken; intraoperatif risk faktörleri arasında hipotansiyon, uygulanan medikasyon; postoperatif risk faktörleri olarak ise enfeksiyonlar ve yetersiz analjezi sayılabilir (38, 40, 121). Anestezinin tek başına bir etken olmadığı gösterilmesine karşın, anestezi ajanlarından bazılarının POKD gelişiminde daha fazla sorumlu olduğu ileri sürülmektedir (122, 123).

Grocott ve ark (124) serebral mikroemboliler, global serebral hipoperfüzyon, sistemik veya serebral inflamasyon, serebral hipertermi ve ödem, kan beyin bariyeri disfonksiyonu, genetik faktörler ve bazı anestezi ajanları gibi pek çok faktörü POKD gelişiminden sorumlu tutmuşlardır.

Genel anestezi yöntemlerinden biri olan total intravenöz anestezi yöntemi, pek çok avantajı nedeniyle son yıllarda anestezi pratiğinde sıklıkla kullanılmaktadır. Genel avantajlarının yanında postoperatif nörolojik değerlendirmeye izin verebilmesi, anesteziden derlenme hızı, intraoperatif kontrollü hipotansiyon ile kanamayı azaltması, bulantı kusma oluşturmaması diğer avantajlarıdır. Çalışmamızda kullanılan ve ayrıca total intravenöz anestezinin komponenti olan propofol, anestezi dozlarında serebral vasküler rezistansı artırır, serebral kan akımını azaltır. Bunun sonucunda intrakranial basınç azalır. Ayrıca serebral metabolik hız azalır ve serebral O₂ tüketimi azalır ve sonuç olarak fokal iskekiye karşı beyni korur.

Kawaguchi ve ark (125) çalışmasında iskemik beyinde kontrolsüz salınan glutamat ve bunun sonucunda postsinaptik glutamat reseptörlerin aşırı uyarılmasına bağlı olarak nöronal hasar oluştuğunu belirtmişlerdir. Anestezik ajanların özellikle de serebral metabolik hızı azaltan ajanların glutamata bağlı ekzotoksinleri azaltmasına ve inhibitör sinaptik transmitterleri arttırmasına bağlı olarak özellikle de erken dönem nöronal hasarı engellediklerini göstermişlerdir. Aynı çalışmada karşılaştırılan anesteziklerin (barbütüratlar, propofol, izofluran, sevofluran ve halotan) sadece kısa dönem iskemilerde beyni koruduklarını ama uzun dönem iskemilerde etkilerinin olmadığını göstermişlerdir.

Mark ve ark (126) çalışmalarında ise propofol ve tiyopentalin nonpulsatil kardiyo pulmoner bypas cerrahisi sırasında serebral etkileri araştırılmış ve sonuç olarak propofolün tiyopentale göre hem serebral kan akımını hem de serebral metabolizmayı beraber azaltmasından dolayı serebral oksijen tüketimini de azalttığını belirtmişlerdir. Böylece propofolün daha iyi bir serebral koruma sağladığını belirtmişlerdir. Benzer olarak Oshima ve ark (127) diz artroskopisi geçirecek hastalarda propofolün serebral etkilerini araştırmışlar. Bu çalışmada propofolün serebral kan akımını ve oksijen tüketimini azaltıyor olmasına rağmen normal serebral sirkülasyonu ve serebral metabolizmayı sağladığını ve böylece beyin arteriyo-venöz oksijen farkını değiştirmediklerini belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda ise postoperatif 7. gün MMDT sonuçları değerlendirildiğinde propofol grubunun sonuçlarının sevofluran grubuna göre üstünlük gösterdiği ve hatta normal MMDT değerlerine dönen hasta sayısının propofol grubunda daha fazla olduğu görülmüştür. Bu sonuçlardan yola çıkarak fokal iskemiye karşı serebral korumada propofolün sevoflurana üstün olduğu sonucunun çıkarılabileceğini düşünüyoruz.

Propofolun serebral etkileri üzerine yapılan diğer çalışmalardan farklı olarak, Souter ve ark (128) yaptığı çalışmada kardiyopulmoner bypass cerrahisi geçiren hastalarda hipotermik dönemden normotermiye geçiş sırasında juguler bulb oksijen saturasyonu ölçülmüş ve propofolün bu dönemlerde juguler bulb saturasyonunu etkilemediğini göstermişlerdir.

Yoshitani ve ark (129) propofol ve sevofluranın farklı Hb değerlerinde serebral oksijen saturasyonuna olan etkilerini karşılaştırdıkları çalışmalarında, serebral oksijen saturasyonunu diğer çalışmalardan farklı olarak propofol grubunda, sevofluran grubuna göre juguler bulb oksijen saturasyonu daha düşük olarak bulmuşlardır.

Çalışmamızda ki önemli bir takip kriteri olan juguler bulb oksijen saturasyonu değerlendirildiğinde, propofol grubundaki hastalarda operasyon süresince alınan kan örnekleriyle preoperatif dönemde alınan kontrol değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı tespit edildi. Propofolun serebral kan akımı ve metabolizmaya olan etkileri değerlendirildiğinde, serebral kan akımını azaltmasının yanında aynı zamanda serebral metabolizmayı da azaltmasından dolayı oksijen tüketimini de azalttığı göz önüne alınırsa juguler bulb oksijen saturasyonunda değişiklik olmaması beklenen bir sonuçtur.

Sevofluran grubunda ise operasyon süresince alınan kan örneklerindeki juguler bulb oksijen saturasyonu kontrol değeri ile kıyaslandığı zaman, hastaların kalp-akciğer makinasından çıktıktan sonra ve postoperatif 24. saatteki ölçülen değerlerin anlamlı yüksek olduğu tespit edildi. Sevofluranın serebral kan akımını diğer volatil ajanlar gibi arttırdığı bilinmektedir. Volatil ajanlar serebral damarlar dilate ederler ve doza bağımlı bir şekilde otonöregülasyonu bozarlar. Serebral kan

akımına en fazla etkili olan halotanın % 1 üzerindeki konsantrasyonda serebral otoregölasyonu bozar. Üstelik kan akımındaki artış beynin tüm kısımlarında jeneralizedir. Eşdeğer MAK ve kan basıncı değerlerinde, halotan serebral kan akımını % 200 arttırırken, bu oranlar enfluranda % 40, izofluranda % 20' dir. Halotanın aksine izofluran serebral kan akımını primer olarak subkortikal alanlar ve arka beyinde arttırır. Kalitatif ve kantitatif olarak desfluran ve sevofluran izoflurana yakın olabilir. Volatil ajanların serebral kan akımı üzerine etkileri zamana bağımlıdır ve 2-5 saat içinde serebral kan akımı normale dönmeye başlar. Volatil ajanlar, nöronal metabolik ihtiyacı düşürürken, metabolik desteği yani serebral kan akımını arttırmaktadır. Bu kombinasyon lüks perfüzyon olarak adlandırılmaktadır (130).

Çalışmamızda sevofluran grubunun aort dikiş, pompa sonrası ve postoperatif 24. saatte ölçülen juguler bulb oksijen saturasyon değerlerinin kontrol değerlerine ve propofol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olmasada yüksek olmasını, sevofluranın lüks perfüzyona neden olmasından dolayı olduğunu düşünüyoruz. Lüks perfüzyon, hipotansiyon ve volatil desteği gerektiği durumlarda (özellikle izofluranla) istenebilir. Global iskemide bu yararlı etkinin aksine, fokal iskemide zararlı sirkulatuar çalma fenomenine neden olabilirler. Volatil ajanlar normal beyin alanlarında serebral kan akımını arttırırken, arteriollerin maksimum dilate olduğu iskemik alanlarda arttıramaz. Sonuçta kan, iskemik alanlardan normal alanlara redistrübe olur.

Anestezik ajanlardan bazılarının POKD oluşumundan sorumlu olabileceği gibi, anestezik yöntemin aynı şekilde sorumlu olabileceği vurgulanmıştır. Kognitif disfonksiyonun operasyon sonrası her iki dönemde (erken veya geç) ortaya çıkıyor olması, etken faktör olarak peroperatif döneme, özellikle de operasyon sırasında

uygulanan anestezi yöntem ve kullanılan ilaçlara dikkati yoğunlaştırmıştır. Öncelikle genel anestezi POKD gelişiminden sorumlu tutulmuş ve bu konuda rejyonel anestezi uygulanan hasta grupları ile karşılaştırmalı çalışmalar yapılmıştır.

Russo ve ark (131) standart nöropsikolojik testler kullanarak prospektif ve randomize bir çalışma ile elektif tek taraflı total diz protezi operasyonlarında genel ve epidural anesteziyi POKD görülme insidansı açısından karşılaştırmışlardır. Nörokognitif değerlendirme operasyon sonrası dönemde 1. hafta ve 6. ayda yapılmış ve tüm hasta gruplarında anesteziye bağımsız olarak 6. ayda kognitif fonksiyonlarda % 5 oranında düşme saptanmıştır.

Benzer şekilde Bitsch ve ark (132) kalça protezi operasyonlarında genel ve rejyonel anestezi uyguladıkları olgularda POKD oluşumunun anestezi türünden bağımsız olduğunu ve olguların % 32'sinde POKD gözlemlendiğini belirtmişlerdir.

Fines ve Severn (133) ise rejyonel anestezi uygulamalarının erken dönemde avantajlı olabileceğini, ancak geç dönemde POKD insidansı üzerinde bir etkisi olmadığını ileri sürmüşlerdir. Olgularımızda rejyonel anestezi grubu oluşturmamamıza karşın, rejyonel ve genel anestezi çalışmalarının karşılaştırıldığı çalışmalardan çıkan sonuç, operasyonun cinsi gibi anestezi yönteminin de POKD'den tek başına sorumlu tutulamayacağı ve genel anestezi uygulamasının sorumlu ana faktör olmadığı şeklindedir.

Operasyon sırasında POKD'den sorumlu tutulan bir diğer faktör de intraoperatif kanamanın miktarıdır. Schütz ve ark (134) anemik ya da operasyondaki kanama miktarı çok olan olgularda daha fazla POKD görüldüğünü ileri sürmüşlerdir. Routsis ve ark ın (135) çalışmasında nörolojik hasarı olmayan yoğun bakım

hastalarında S-100 beta proteinindeki artışın, yani POKD'nin nedeninin, düşük Hb nedeniyle olabilecek doku hipoksisi olabileceği düşünülmüştür.

Olgularımızın intraoperatif Hb ve Htc değerleri göz önüne alındığında, hastaların kalp akciğer pompasından çıkışından 10 dakika sonra ölçülen değerler sevofluran grubunda propofol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. Bu durum yukarıda örnek verilen diğer çalışmalardan farklı olarak düşük olan Hb ve Htc değerleri olan propofol grubunun MMDT, NSE ve S-100 beta protein değerlerine yansımamıştır. Her iki grubun NSE ve S-100 beta protein değerleri de sevofluran grubunda propofol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek ölçülmüştür. MMDT değerleri kıyaslandığında ise, sevofluran grubunda MMDT değerler propofol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düşük ölçülmüştür. Özellikle 7. günde ölçülen MMDT değerleri propofol grubunda kontrol değerlere yaklaştığından çalışmamızda düşük Hb veya Htc değerlerinin POKD'a etkisinin olup olmadığını sadece araştırmamızın sonuçlarına göre söylemek mümkün değildir.

İntraoperatif dönemdeki hipotansiyon da POKD gelişimi için bir diğer etken faktördür. Yocum ve ark (136) lomber disk cerrahisi geçiren hipertansif yaşlı hastalarda intraoperatif dönemde gözlenen hipotansif atakların POKD nedeni olabileceğini savunmuşlardır. Newman ve ark (137) ise KPB geçiren hastalarda OAB'nin 50 mmHg altında tutulması durumunda serebral perfüzyonun bozulduğunu ve POKD insidansının arttığını göstermişlerdir.

Çalışmamızda operasyon süresince her iki grupta ki hastaların vital bulguları arasında büyük farklılık gözlenmedi. Anestezik ajanların dozları hastaların BIS

değerlerine göre ayarlandı. Sevofluran grubundaki hastaların sistolik, diyastolik ve ortalama arteriyal basınçları kontrol gruplarına göre kıyaslandığında hastaların kalp akciğer pompasına girene kadar ki bölümünde stabil olduğu, pompa süresinde ise normalde de olması gerektiği gibi kontrol değerlere göre anlamlı düşük olduğu ve daha sonrada tekrar kontrol değerlere göre normal sınırlar içerisinde olduğu gözlenmiştir. Aynı şekilde propofol grubunda da hastaların sistolik, diyastolik ve ortalama arteriyal basınçları kontrol gruplarına göre pompa süresince anlamlı olarak düşük ölçülmüştür. Bu dönemdeki basınç değişiklikleri kalbin kardiyoplejik solusyonla durdurulmuş olmasına ve hastaların kan basınçlarının kalp akciğer pompası tarafından düzenlenmesine bağlıdır. Sonuç olarak çalışma gruplarımızın vital bulguları arasında anlamlı bir fark olmaması nedeniyle POKD açısından karşılaştırma yapmamız mümkün olmamıştır.

Operasyon sonrası dönemde görülen kognitif disfonksiyonun tanınması bir diğer önemli ve üzerinde çok çalışılan bir konudur. Kognitif disfonksiyonun tanınması için klinik gözlemler, nöropsikiyatrik testler ve bazı serum belirteçleri kullanılmaktadır. Ancak bu konuda da kesin bir görüş birliğine varılamamıştır. Hangi yöntemin seçileceği ve kullanılan yöntemin tanıda uygulanma zamanı iki önemli unsurdur. Son yıllarda MMDT uygulanmasının ve belirteç olarak S-100 beta proteininin kullanılmasının kognitif disfonksiyon göstergesi olabileceğine dikkat çekilmektedir (52, 138, 139). Kognitif disfonksiyonun araştırılmasında pek çok test bulunmakla birlikte MMDT bunların arasında sık ve rahat kullanılabilen bir test olması nedeniyle tercih edilmektedir. Ayrıca MMDT Türk toplumunda geçerliliği ve güvenilirliği saptanmış ve kısa eğitim almış hekim ve psikologlarca 10 dk gibi süre içinde poliklinik koşulları ya da yatak başında uygulanabilir bir test olmasından

dolayı POKD tanısında ülkemizde de sıklıkla kullanılmaktadır (52). Preoperatif MMDT değerlerinin belirleyici olduğunu vurgulayan pek çok çalışmadan biri olan Boos ve ark (140) çalışmalarında, nonkardiyak elektif cerrahi geçirecek farklı yaş gruplarındaki hastalarda MMDT kullanarak POKD araştırmışlar ve çalışmanın sonucunda preoperatif düşük MMDT'ye sahip hastalarda POKD oranının yüksek olduğunu bulmuşlardır.

Bizim çalışmamızda MMDT'den 23 veya daha düşük alanlar çalışmaya alınmadığından, operasyon öncesi düşük MMDT'nin operasyon sonrası oluşabilecek kognitif fonksiyon bozukluğuna olan etkisini değerlendiremedik. Her iki grupta da operasyon öncesi MMDT sonuçlarına göre 24. saat değerlerinde anlamlı azalma tespit ettik. Gruplar arasında değerlendirme yaptığımızda ise 24. saat değerlerde sevofluran grubunda propofol grubuna göre anlamlı olarak düşük ölçülmüştür. Grupların 7. gün sonuçlarına bakıldığında ise propofol grubunda MMDT sonuçlarının kontrol değerlere yaklaştığını gördük. Sevofluran grubunda ise 7. gün değerler 24. saate göre yükselmiş olsa da kontrol değerlere göre anlamlı düşük ölçülmüştür. Elde ettiğimiz bu verilere dayanarak özellikle propofol kullanılan grupta MMDT değerleri düşmesine rağmen 7. günde tekrar kontrol değerlere yükselmiş olması, bu anestezi ajanının serebral fonksiyonlar üzerine geçici etkisinin olduğunu ve etkilerinin daha hızlı düzeldiği ve postoperatif olarak sevofluran grubuna göre MMDT değerlerinin daha yüksek olduğunu söyleyebiliriz.

Yakın zamanda yapılmış çalışmalara bakıldığında serebral hasarın serum belirteçleri olarak S-100 beta proteini ve NSE kullanılan çalışmaların giderek arttığı dikkat çekicidir. Özellikle kardiyak cerrahi, kafa travması, kardiyopulmoner resusitasyon ve inme sonrasında serebral emboli, iskemi ve intrakraniyal basınç artışı

gibi nedenlerle serebral hasar oluştuğu ileri sürülmüştür. Petzold ve ark (141), kafa travmalı hastalarda akut beyin hasarını ve intrakraniyal basınç artışını saptamada S-100 beta proteininin hassas bir serum belirteci olduğunu göstermişlerdir. Kardiyak cerrahi sonrasında da KPB'nin süresi, derin sirkulator arrest ve aortik kros klemp uygulanmasına bağlı olarak S-100 beta proteininin arttığı ileri sürülmüş, hastanın yaşı ve aortik kanüstasyon sırasındaki mikroemboli sayısı ile S-100 beta protein düzeyindeki artış arasında doğru orantı olduğu gösterilmiştir (142) .

Kanbak ve ark (143) kardiyopulmoner bypass cerrahisi geçiren hastalarda propofol ve izofluranın serebral etkilerini karşılaştırmışlar. Serebral hasarı kanda S-100 beta proteinini ölçerek ve postoperatif MMDT yaparak ölçmeyi planlamışlar. alışmalarında S-100 beta proteininin kardiyak operasyonlarda önemli bir erken beyin hasarı belirteci olabileceğini belirtmişlerdir. Özellikle kan beyin bariyerinin hasar görmesinden sonra bu bariyerin permabilitesinin artmasına bağlı olarak bu tip serum belirteçlerinin periferik kanda arttığını da vurgulamışlardır. Bu çalışmada her iki ajanın beyin oksijen tüketimini azalttığını ve beyni nöronal hasara karşı koruduklarını, buna rağmen her iki grupta da postoperatif S-100 beta proteini sonuçlarında artış olduğunu ve propofol kullanılan grupta artışın daha belirgin olduğunu ama MMDT sonuçlarında iki ajan arasında bir fark olmadığını tespit etmişlerdir.

Benzer bir çalışmada Rasmussen ve ark (144) tarafından yapılmıştır. Koroner arter bypass cerrahisi geçiren hastalarda yapılan çalışmada postoperatif 24. ve 48. saatte alınan örneklerde NSE ve S-100 beta proteini değerlerinde artış tespit edilmiştir. Çalışmada dikkat çeken ayrıntı ise kognitif fonksiyonlarında bozulma ya da MMDT değerlerinde azalma olan hastalarda ki NSE artışının ortalama $7,7\mu\text{g/L}^{-1}$

olmasıdır. Kalan hastalardaki NSE artışı ortalama $2,8 \mu\text{g/L}^{-1}$ dir. Diğer bir dikkat çeken durumda S-100 beta proteini değerlerindeki artışın kognitif fonksiyonu bozulan hastalar veya MMDT değerlerinde azalma olan hastalarla korelasyon göstermemesidir. S-100 beta proteini değerlerindeki artışın daha çok hastaların operasyon sırasında kalp akciğer pompasında kaldıkları sürenin artmasına bağlı olduğu görülmüş. Sonuç olarak bu çalışmada S-100 beta proteininden çok NSE değerlerinin artışının postoperatif kognitif disfonksiyon için iyi bir belirteç olabileceği üstünde durulmuştur.

Kanner ve ark (145) yaptığı bir çalışmada ise S-100 beta proteini değerlerinin travma, inme ve diğer serebral hasarlarda arttığı gösterilmiş, ama asıl olarak kan beyin bariyerinin hasar görmesinden sonra artış olduğunu tespit etmişlerdir.

Bizim çalışmamızda toplam operasyon süreleri ve hastaların kalp-akciğer makinasında kalma süreleri arasında belirgin bir fark olmadığından sonuçlara etkilerinin olup olmadığı hakkında yorum yapamadık. Operasyon sırasında alınan kan örneklerindeki NSE ve S-100 beta proteini değerlerindeki artışla operasyon öncesi ve sonrasında yapılan MMDT sonuçlarının uyumlu olması nedeniyle, her iki serum belirtecinin de serebral fonksiyon hasarında anlamlı olduğu sonucuna vardık.

Serum S-100 beta proteininin iyi bir POKD belirteci olduğunu gösteren çalışmalardan Svenmarker ve ark (146) KPB geçiren hastalarda S-100 beta proteininin postoperatif hafıza fonksiyonları üzerindeki etkisini araştırmış ve erken dönemdeki S-100 beta proteini artışı ile hafıza fonksiyonlarındaki bozukluklar arasında doğru orantı olduğunu göstermişlerdir. Böttiger ve ark'ın (147) çalışmasında ise, kardiyak arrest sonrası hipoksik beyin hasarının gösterilmesi amacı ile S-100 beta proteini ve NSE belirteç olarak kullanılmış ve S-100 beta proteininin

NSE'ye oranla, kurtulan hastalarda gözlenen hipoksik hasarın büyüklüğü ile erken dönemde daha iyi korelasyon gösterdiği sonucuna varılmıştır. Serum S-100 beta proteinin yüksek bulunarak, kognitif disfonksiyonun belirlenmesinde iyi bir gösterge olduğunu ileri süren çalışmaların çoğunun kardiyak veya major cerrahilerde ya da kardiyak arrest sonrasında geri dönen olguların nörolojik fonksiyonlarının değerlendirilmesi amacıyla yapılmış olması bizim sonuçlarımızın bu çalışma sonuçlarıyla uyumlu olmasını açıklayabilir niteliktedir.

MMDT ve benzer nöropsikiyatrik testlerle POKD tanısı konmuş hastalarda hem S-100 beta proteini hem de NSE değerlerinin normal ölçüldüğünü gösteren çalışmalar da bildirilmiştir. Özellikle Rohan ve ark (148), sistoskopi ve histeroskopi gibi minör cerrahi geçiren 65-86 yaş arası hastalarda, sevofluran ve propofol anestezilerini karşılaştırdıkları çalışmalarda 24. saatte nöropsikiyatrik testlerle POKD tanısı koymalarına karşı, NSE ve S-100 beta protein sonuçlarında artışa rastlamamışlardır. Bu sonuçlar göz önünde bulundurularak, yaşlı hastalarda minör cerrahi sonrası 1. günde POKD insidansının daha önce ISPOCD çalışmasında belirtilenden yüksek olduğunu ve yükselişin hem sevofluran hem de propofol kullandıkları hastalarda benzer olduğunu görmüşlerdir. Ancak NSE ve S-100 beta proteininin anestezik seçiminden etkilenmediği ve bu belirteçlerin minör cerrahilerde kullanımlarının kısıtlı olduğunu ileri sürmüşlerdir. Benzer olarak kardiyak cerrahiler dışında kalan diğer cerrahiler sonrasında görülen POKD'nin göstergesi olarak serebral hasarın düzeyi ile paralel bir şekilde S-100 beta proteini ve NSE düzeylerinde artış görülmesi beklenen bir sonuç olmasına karşın bazı çalışmaların sonuçları bu savı desteklememektedir.

Linstedt ve ark (148) vasküler ve abdominal cerrahi geçiren ve POKD görülen olgularda S-100 beta protein düzeylerinde de artma olduğunu, ancak ürolojik cerrahi geçiren olgularda POKD'si olsun ya da olmasın S-100 beta protein düzeyinin değişmediğini göstermişlerdir. Çalışmanın sonucunda da karotid endarterektomi, ürolojik girişimler ile kalça ve diz artroplastileri geçiren olgularda S-100 beta protein düzeylerinin POKD tanısı için belirteç olarak kullanılmasının uygun olmadığı sonucuna varılmıştır. Çalışmamızda elde edilen sonuçların bu çalışmalardaki sonuçlardan farklı olmasının, hasta gruplarımızın kardiyak cerrahi geçiren hastalardan seçilmiş olmasına bağladık.

Kognitif disfonksiyonu belirlemek için kullanılan testlerin sonuçlarının her zaman birbiriyle uyumlu olmayabileceği de göz önünde bulundurulmalıdır. Sonuçlar arasında ki farklılıkların en önemli nedenlerinden biri de postoperatif dönemdeki test ve serum değerleri için seçilen zaman aralıklarının farklılığıdır. Rasmussen ve ark (149) yaptığı çalışmada özellikle 36. saatte alınan örneklerde NSE bakıldığında serebral hasarın iyi bir belirteci olduğunu vurgulamışlardır. Bu çalışmada ayrıca NSE' nin S-100 beta proteininden daha iyi bir postoperatif belirteç olduğu da belirtilmiştir.

Schick ve ark (150) anevrizma cerrahilerinde serebral iskemi ve glial hasarın değerlendirilmesine yönelik S-100 beta proteinine bakmışlar ve kan örneklerini hastanın gelişinde ve postoperatif her 24 saatte bir olmak üzere 10. güne dek almışlardır. Araştırmacılar sonuçta S-100 beta proteininin yarılanma ömrünün 2 saat olması nedeniyle, erken postoperatif dönemdeki yüksekliklerin ancak 12-24 saatlerde devamlılık göstermesi durumunda nörolojik hasar göstergesi olabileceği sonucuna varmışlardır.

Stranjalis ve ark (151) meninjioma cerrahisi geçiren hastalarda nörolojik değerlendirme amacıyla S-100 beta proteininin serum değerlerine postoperatif 5 günlük süre içerisinde her gün bakmışlar ve günlük değerlendirilen protein düzeylerindeki yüksekliğinin nörolojik hasar yönünden anlamlı olduğunu savunmuşlardır.

Kardiyak cerrahilerden sonraki hipoksik beyin hasarının değerlendirildiği Böttiger ve ark'ın (147) çalışmasında ise S-100 beta proteini düzeylerinin 2-48. saatlerde en anlamlı sonuçlar verdiği gösterilmiştir. Svenmarker ve ark (146) kardiyopulmoner bypass cerrahisi geçiren hastalarda intraoperatif ve postoperatif 7, 24, 48. saatlerde S-100 beta proteini ölçümleri ile hastalarda beyin hasarı ve olası hafıza fonksiyon bozukluklarını incelemişler ve S-100 beta proteininin değerlerinin anlamlı bir nörolojik gösterge olabilmeleri için 7. saatten itibaren yükseklik göstermesi gerekliliğini savunmuşlardır.

Biz hastalarımızın kardiyak cerrahi geçirecek hastalardan oluşmasına bağlı olarak postoperatif dönemde ilk 24 saatte entübe kalacak olmaları nedeniyle bu dönemde MMDT uygulamadık ve aynı zaman diliminde serum belirteçlerini de araştırmadık. Hastaların ekstübasyonlarının ardından yapılan MMDT ile aynı anda serum belirteçlerine bakılması amacıyla kan örnekleri alındı. Ayrıca hastanede kalış sürelerini de göz önünde bulundurarak 7. günde bu testlerimizi tekrarladık.

Yapılan çalışmalarda S-100 beta proteini belirteçlerinin sadece postoperatif değil, farklı durumlarda da yükselebileceği gösterilmiştir. Alzheimer hastalığında, Acquired Immune Deficiency Sendrom (AİDS) ve Down sendromu ile ilişkili demansta da S-100 beta proteini seviyelerinde yükselme olabilmektedir (152). Yine meninjioma cerrahisi sonrasında Einav ve ark (153) 24-48. saatlerdeki S-100 beta

proteini ölçümlerinin ödem ve orta hat şiftine bağlı olabilecek nörolojik kötüleşmede değerli olabileceğini göstermişlerdir.

Çalışmamızda psikiyatrik rahatsızlığı olan veya serebral patalojisi olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Ayrıca çalışma gruplarımızda herhangi bir hastada tanısı konmuş AIDS hastalığı olmadığından çalışmamızdaki S-100 beta proteini sonuçlarındaki artışa operasyon dışı bir nedenin sebep olma ihtimalini ortadan kaldırmış olduk.

6. SONUÇ

1. NSE düzeyleri propofol grubunda ve sevofluran grubunda kontrol değere göre belirgin yükselme göstermiştir.
2. NSE düzeylerindeki yükselmeler postoperatif 24. saatte sevofluran grubunda propofol grubuna göre daha belirgin olmuştur.
3. S-100 beta proteini düzeyleri propofol grubunda ve sevofluran grubunda kontrol değerlere göre belirgin yükselme göstermiştir. Ancak postoperatif 24. saatteki ölçümlerinde propofol grubunda kontrol değerlerine inme gözlenirken sevofluran grubunda kontrol değerine inme gözlenmemiştir.
4. S-100 beta proteini düzeylerindeki yükselmeler sevofluran grubunda propofol grubuna göre özellikle postoperatif 24. saatte olmak üzere tüm ölçümlerde daha belirgin olmuştur.
5. SjVO₂ düzeyleri propofol grubunda tüm ölçümlerde değişiklik göstermemiş, sevofluran grubunda ise pompa sonrası ve 24. saatteki ölçümlerde yükselme göstermiştir. Ancak bu yükseklik propofol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.
6. MMDT düzeyleri propofol grubunda kontrol değerlere göre 24. saatte düşük, 7 gün ölçümlerinde ise kontrol değerleri ile aynı, sevofluran grubunda ise postoperatif her iki ölçümde de kontrol değere göre düşük bulunmuştur.
7. MMDT düzeyleri propofol grubu ve sevofluran grubu arasında karşılaştırıldığında tüm ölçümlerde sevofluran grubunda propofol grubuna göre düşük bulunmuştur.

8. Sonuç olarak çalışmamızda propofolun sevoflurana göre daha iyi bir serebral dolaşım sağladığı ve fokal iskemiye karşı daha iyi bir koruma sağladığı ayrıca postoperatif MMDT sonuçlarında da daha erken kontrol değerlere dönüş sağladığı tespit edilmiştir.

7. KAYNAKLAR

1. McKhann GM, Grega MA, Borowicz LM Jr, Baumgartner WA, Selnes OA. *Stroke and encephalopathy after cardiac surgery: an update. Stroke* 2006;37: 562-71.
2. Ahonen J, Salmenperä M. *Brain injury after adult cardiac surgery. Acta Anaesthesiol Scand* 2004;48: 4-19.
3. Johnson T, Monk T, Rasmussen L, Agabeyldstrom H. *Postoperative cognitive dysfunction in middle-aged patients. Anesthesiology* 2002;96:1351-7
4. Selwood A, Orrell M. *Long term cognitive dysfunction in older people after non-kardiak surgery. BMJ* 2004;328:120-1
5. Nishikawa K, Nakayama M, Omote K, Namiki A. *Recovery characteristics and postoperative delirium after long duration laparoscope assisted surgery in elderly patients, propofol based vs sevoflurane based anesthesia. Acta Anesthesiology Scand* 2004;48:162-8
6. Morgan GE, Mihail MS, Murrey MJ. *Nonvolatile anesthetic agents. In: Morgan GE, Mihail MS, Murrey MJ(editors) Clinical Anesthesiology. Newyork, Lange medical books/Mc Graw-Hill Medical publishing division, 2002; 151-77.*
7. Gungen C, Ertan T, Eker E, Yasar R, Engin F. *Standardize Mini Mental Test'in Türk toplumunda hafif demans tanısında geçerlilik ve güvenilirliği. Türk Psikiyatri Dergisi* 2002;13:273-81
8. Ramlawi B, Rudolph JL, Mieno S, Khabbaz K, Sodha NR, Boodhwani M, Levkoff SE, Marcantonio ER, Sellke FW. *Serologic markers of brain injury and cognitive function after cardiopulmonary bypass. Ann Surg.* 2006;244:593-601.

9. Iglesias I, Murkin JM. Central nervous system dysfunction after cardiopulmonary bypass. *In Kaplan JA, ed. Kaplan's Cardiac Anesthesia 5th ed. Philadelphia: Saunders-Elsevier. 2006;1103-28.*
10. Sarıb lb l O. A ık kalp makinası ve ekstrakorporeal dolaşım. *Kalp ve Damar Cerrahisi. In Duran E, ed. Kalp ve Damar Cerrahisi.  apa Tıp Kitabevi ve Yay. Hiz. İstanbul, 2004;1047-74.*
11. Boyle EM, Pohlman TM, Johnson MC, Verrier ED. Endothelial cell injury in cardiovascular surgery: The systemic inflammatory response. *Ann Thorac surg* 1997;63:277-84
12. Milot J, Perron J, Lacasse Y, Letourneau L, Cartier PC, Maltais F. Indidence and Predictors of ARDS after Cardiac Surgery. *Chest* 2001;119: 884-8
13. Kayaaltı B, B ket S. A ık kalp cerrahisinde beyin dolaşımı ve korunması. *T rk Anest. ve Rean. Cem. Mecmuası* 1992;20:68-72
14. Hessel II EA, Edmunds LH Jr. Extracorporeal Circulation: Perfusion Systems. *In Cohn LH, Edmunds LH Jr, eds. Cardiac Surgery in the Adult. New York: McGraw-Hill, 2003;330-1.*
15. Ke ik Y,  nal N. N roanestezi. *Atlas Kitap ılık. Ankara, 2000;1-41*
16. Bruder N, Cohen B, Pellissier D, Fran ois G. The effect of hemodilution on cerebral blood flow velocity in anesthetized patients. *Anesth Analg* 1998; 86: 320-4
17. Tuman KJ, McCarthy RJ, Najafi H, Ivankovich AD. Differential effects of advanced age on neurologic and cardiac risks of coronary artery operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 104;1510-17.

18. Bokesch PM. Brain injury and brain protection. In Estafanous Fg, Barash PG, Reves JG. *Cardiac Anesthesia: Principles and Clinical Practice*, 2th edition, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001;465-75.
19. Cook DJ. Neurologic effects. In: Gravlee GP, Davis RF, Kurusz M, Utley JR, editors. *Cardiopulmonary bypass - principles and practice*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000: 403-31.
20. McKhann GM, Grega MA, Borowicz LM Jr, Baumgartner WA, Selnes OA. Stroke and encephalopathy after cardiac surgery: an update. *Stroke* 2006;37: 562-71.
21. Hammon JW Jr, Edmunds LH Jr. Extracorporeal Circulation: Organ Damage. In Cohn LH, Edmunds LH Jr, eds. *Cardiac Surgery in the Adult*. New York: McGraw-Hill, 2003;361-8.
22. Shaw PJ, Bates D, Cartlidge NE, Heaviside D, Julian DG, Shaw DA. Early neurological complications of coronary artery bypass surgery. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1985; 16;291(6506):1384-87.
23. Breuer AC, Furlan AJ, Hanson MR, Lederman RJ, Loop FD, Cosgrove DM, Ghattas MA, Estafanous FG. Neurologic complications of open heart surgery. Computer-assisted analysis of 531 patients. *Cleve Clin Q*. 1981 Spring;48:205-6.
24. Murkin JM. Etiology and incidence of brain dysfunction after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 1999;3(4 suppl 1):12–17; discussion 36–37.
25. Roach GW, Kanchuger M, Mangano. Adverse cerebral outcome after coronary bypass surgery. Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group and the Ischemia Research and Education Foundation Investigators. *N Engl J Med* 1996; 335: 1855-63.

26. Inoue S, Hayashi Y, Ohnishi Y, Kikumoto K, Minamino N, Kangawa K, Matsuo H, Furuya H, Kuro M. Cerebral production of adrenomedullin after hypothermic cardiopulmonary bypass in adult cardiac surgical patients. *Anesth Analg*. 1999;88(5):1030-35.
27. Berkow R: *The Merc Manual of Diagnosis and Therapy*, Merk yayıncılık. İstanbul, 1982;12:1055
28. Hope AT, Woolman PS, Gray WM, Asbuy AJ, Millar KA: A System for Psychomotor Evaluation Design, Implementation and Practice Effects in Volunteers. *Anaesthesia* 1998; 53: 545-50.
29. Kayhan Z: *Klinik Anestezi*. 2. Baskı. İstanbul: Logos Yayıncılık Tic. A.Ş. 1997: 506-53.
30. Işık B, Pamukçu Z, Alagöl A. Sevofluran ve izofluran anestezisinin postoperatif erken dönemde kognitif fonksiyonlara etkisi. *İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2007; 14: 149–55.
31. Tsai SK, Lee C, Kwan WF, Chen BJ: Recovery of Cognitive Functions after Anaesthesia with Desflurane or Isoflurane and Nitrous oxide. *BJ anaesth*. 1992; 69: 255-8.
32. Zuurmond W, Balk W, Van DH, Leeuwen VL, Paul A: Multidimensionality of Psychological Recovery from Anaesthesia. *Anaesth* 1989; 44: 889-92.
33. Gilman S, Newman SW: Hipotalamus ve limbik sistem. In Zileli T, Baysal Aİ (Çev. Ed.) *Master ve Gatz'den Klinik Nöroanatomi ve Nörofizyolojinin Esasları*. 5. Baskı. Ankara, Öztekin Matbaası: Hacettepe Üniv yayınları. 1989: 205-13
34. Parikh SS, Chung F. Postoperative delirium in the elderly. *Anesth Analg* 1995; 80: 1223–32.

35. Bekker AY, Weeks EJ. Cognitive function after anaesthesia in the elderly. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2003; 17: 259–72.
36. Silverstein JH, Timberger M, Reich DL, Uysal S. Central nervous system dysfunction after noncardiac surgery and anesthesia in the elderly. *Anesthesiology* 2007; 106: 622–8.
37. Cole M. Delirium in elderly patients. *Am J Geriatr Psychiatry* 2004; 12: 7–21.
38. Selwood A, Orrell M. Long term cognitive dysfunction in older people after non-cardiac surgery. *BMJ* 2004; 328: 120–1.
39. Murkin JM. Neurologic complications in noncardiac surgery. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 2006; 10: 125–7.
40. Moller JT, Cluitmans P, Rasmussen LS, Houx P, Rasmussen H, Canet J, et al. Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly ISPOCD1 study. ISPOCD investigators. *International Study of Post-Operative Cognitive Dysfunction. Lancet* 1998; 351: 857–61.
41. Selnes OA, McKhann GM. Cognitive changes after coronary artery bypass surgery. *Current Opinion in Psychiatry* 2002; 15: 285–90.
42. Dodds C, Allison J. Postoperative cognitive deficit in the elderly surgical patients. *Br J Anaesth* 1998; 81: 449–62.
43. Işık B. Anestezinin kognitif fonksiyonlarla ilişkisi. *T Klin J Anest Reanim* 2004; 2: 94–102.
44. Rasmussen LS, O'Brien JT, Silverstein JH, Johnson TW. Is peri-operative cortisol secretion related to post-operative cognitive dysfunction? *Acta Anaesthesiol Scand* 2005; 49: 1225–31.

45. Boos GL, Soares LF, Filho O. Postoperative cognitive dysfunction: prevalence and associated factors. *Rev Bras Anesthesiol* 2005; 55: 517–24.
46. Hudetz JA, Iqbal Z, Gandhi SD, Patterson KM, Hyde TF, Reddy DM, et al. Postoperative cognitive dysfunction in older patients with a history of alcohol abuse. *Anesthesiology* 2007; 106: 423–30.
47. Fong HK, Sands LP, Leung JM. The role of postoperative analgesia in delirium and cognitive decline in elderly patients: a systematic review. *Anesth Analg* 2006; 102: 1255–66.
48. Zakriya KJ, Christmas C, Wenz JF Sr, Franckowiak S, Anderson R, Sieber FE: Preoperative factors associated with postoperative change in confusion assessment method score in hip fracture patients. *Anesth Analg* 2002; 94: 1628-32.
49. Vaurio LE, Sands LP, Wang Y, Mullen EA, Leung JM. Postoperative delirium: the importance of pain and pain management. *Anesth Analg* 2006; 102: 1267–73.
50. Williams-Russo P, Sharrock NE, Mattis S, Szatrowski TP, Charlson ME. Cognitive effects after epidural vs general anesthesia in older adults. A randomized trial. *JAMA* 1995; 274: 44–50.
51. Lopez MN, Charter RA, Mostavafti B, Nibut LP, Smith WE. Psychometric properties of the Folstein mini mental state examination. *Assessment* 2005; 12: 137–44.
52. Güngen C, Ertan T, Eker E, Yaşar R, Engin F. Standardize mini mental test'in Türk toplumunda hafif demans tanısında geçerlik ve güvenilirliği. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2002; 13:273–81.

53. Cook DJ, Oliver WC Jr, Orszulak TA, Daly RC. *A prospective, randomized comparison of cerebral venous oxygen saturation during normothermic and hypothermic cardiopulmonary bypass. Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 1994; 107: 1020–29.
54. Okano N, Owada R, Fujita N, Kadoi Y, Saito S, Goto F. *Cerebral oxygenation is better during mild hypothermic than normothermic cardiopulmonary bypass. Canadian Journal of Anesthesia* 2000; 47: 131–6.
55. Croughwell ND, Newman MF, Blumenthal JA, et al. *Jugular bulb saturation and cognitive dysfunction after cardiopulmonary bypass. Ann Thorac Surg* 1994;58:1702-08.
56. Grubhofer G, Lassnigg AM, Schneider B, et al. *Jugular venous bulb oxygen saturation depends on blood pressure during cardiopulmonary bypass. Ann Thorac Surg* 1998;65:635-638.
57. Nakajima T, Kuro M, Hayashi Y, et al. *Clinical evaluation of cerebral oxygen balance during cardiopulmonary bypass: On-line continuous monitoring of jugular venous oxyhemoglobin saturation. Anesth Analg* 1992;74:630-35.
58. Stone JG, Young WL, Smith CR, et al. *Do Standard monitoring sites reflect true brain temperature when profound hypothermia is rapidly induced and reversed? Anesthesiology* 1995;82:344-51.
59. Mutch WAC, Sutton IR, Teskey JM, Cheang MS, Thomson IR. *Cerebral pressure-flow relationship during cardiopulmonary bypass in the dog at normothermia and moderate hypothermia. J Cereb Blood Flow Metab* 1994;14:510-18.

60. Kern FH, Greeley WJ, Ungerleider RM, et al. Cerebral blood flow response to changes in PaCO₂ during hypothermic cardiopulmonary bypass in children. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991;101:618-20.
61. Kadoi Y, Kawahara F, Saito S, Morita T, Kunimoto F, Goto F, Fujita N. Effects of hypothermic and normothermic cardiopulmonary bypass on brain oxygenation. *Annals of Thoracic Surgery* 1999; 68: 34–9.
62. Shaaban Ali M, Harmer M, Vaughan RS, et al. Changes in cerebral oxygenation during cold (28_C) and warm (34_C) cardiopulmonary bypass using different blood gas strategies (alpha-stat and pH-stat) in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 2004; 48: 837–44.
63. Kawahara F, Kadoi Y, Saito S, Goto F, Fujita N. Slow rewarming improves jugular venous oxygen saturation during rewarming. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 2003; 47: 419–24.
64. Rothermundt M, Peters M, Preehn JH, Arolt O. S100B in Brain Damage and neurodegeneration *Microsc Res. Tech* 2003; 60: 614-32.
65. Koppal T, Lam AGM, Guo L, Van Eldik LJ. S100B proteins that lack one or both cysteine residues can induce inflammatory responses in astrocytes and microglia. *Neurochem Int.* 2001; 39: 401-07.
66. Heinzmann CW. Ca²⁺-binding S100 Proteins in the central nervous system *Neurochem Res* 1999; 24: 1097-110.
67. Zimmer DM, Cornwall EH, Landar A, Song W. The S100 protein family; history, function and expression, *Brain Res. Bull* 1995; 37: 417-29

68. Ciccarelli R, Di Torio P, Bruna U, Battaglia G, D'Alimonte I, D'Onofrio M, Nicoletti F, Caciagli F. Activation of A₁Adenosine or mGlu₃ metabotropic glutamate receptors enhances the release of Nerve Growth Factor and S100B protein from cultured astrocytes. *Glia*. 1999; 27: 275-281.
69. Berger SW, Van Eldik LJ. S100B Stimulated calcium fluxes in glial and neuronal cell. *d. Biol Chem*. 1992; 267: 9689-94.
70. Donato R. S100: a multigenic family of calcium-modulated proteins of EF-hand type with intracellular and extracellular functional roles. *Int J Biochem Cell Biol* 2001;33: 637-68.
71. Wegleński A, Ryglewicz D, Mular A., Jugńczyk J. Changes of protein S100B serum concentration during ischemic and hemorrhagic stroke in relation to the volume of stroke lesion. *Neurol Neurochir Pol* 2005; 39:310-17.
72. Herrmann M, Ebert AD, Galazky I, Wunderlich MT, Kunz WS, Huth C. Neurobehavioral outcome prediction after cardiac surgery: role of neurobiochemical markers of damage to neuronal and glial brain tissue. *Stroke*. 2000;31: 645-50.
73. Ishida K, Gohara T, Kawata R, Ohtake K, Morimoto Y, Sakabe T. Are serum S-100 beta proteins and neuron-specific enolase predictors of cerebral damage in cardiovascular surgery? *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2003; 17: 4-9.
74. Ramlawi B, Rudolph JL, Mieno S, Khabbaz K, Sodha NR, Boodhwani M, et al. Serologic markers of brain injury and cognitive function after cardiopulmonary bypass. *Ann Surg* 2006;244: 593-601.

75. Fazio V, Bhudia SK, Marchi N, Aumayr B, Janigro D. *Peripheral detection of S100beta during cardiothoracic surgery: what are we really measuring?* *Ann Thorac Surg.* 2004;78:46-52; discussion 52-3.
76. Johnson DH, Marangos PJ, Forbes JT, et al, *Potential Utility of Serum Neuron-Specific Enolase Levels in Small Cell Carcinoma of the Lung.* *Cancer Res,* 1984, 44:5409-14.
77. Ishiguro Y, Kato K, Ito T, et al, *Nervous System-Specific Enolase in Serum as a Marker for Neuroblastoma,* *Pediatrics;* 1983: 72:696-700.
78. Kuzmits R, Scherthaner G, and Krisch K, "Serum Neuron-Specific Enolase: A Marker for Response to Therapy in Seminoma," *Cancer,* 1987, 60(5):1017-1021.
79. Cunningham RT, Watt M, Winder J. *Serum neuronespecific enolase as an indicator of stroke volume.* *Eur J Clin Invest* 1996; 26: 298-303.
80. Cunningham RT, Young IS, Winder J. *Serum neurone specific enolase (NSE) levels as an indicator of neuronal damage in patients with cerebral infarction.* *Eur J Clin Invest* 1991; 21: 497-500.
81. Missler U, Wiesmann M, Friedrich C, Kaps M. *S-100 Protein and neuron-specific enolase concentrations in blood as indicators of infarction volume and prognosis in acute ischemic stroke.* *Stroke* 1997; 28: 1956-60.
82. Steinberg R, Gueniau C, Scarna H, Keller A, Worcel M, Pujol JF. *Experimental brain ischemia: Neuron-specific enolase level in cerebrospinal fluid as an index of neuronal damage.* *J Neurochem* 1984; 43: 19-24.
83. De Giorgio CM, Correale JD, Gott PS. *Serum neuronspecific enolase in human status epilepticus.* *Neurology* 1995; 45: 1134-37.

84. Garcia-Alix A, Cabanas F, Pellicer A, Hernenz A, Stiris TA, Quero J. Neuron-specific enolase and myelin basic protein: Relationship of cerebrospinal fluid to the neurologic condition of asphyxiated full-term infants. *Pediatrics* 1994; 93: 234-40.
85. Bulut S, Berilgen MS, Dolu Y, Müngen B. Akut iskemik strokta serum nöron-spesifik enolaz'ın prognostik değeri. *Cerrahpaşa Tıp Dergisi* 2003;34: 81-85.
86. Hatfield RH, Mckernan RM. CSF neuron specific enolas as a quantitative marker of neuronal damage in rat stroke model. *Brain Res* 1992; 577: 249-52.
87. Fogel W, Krieger D, Veith M, Adams HP, Hund E. Serum neuron specific enolase early predictor of outcome after cardiac arrest. *Crit Care Med* 1997; 25: 1133-38.
88. Ozkisacik EA, Altun C, Discigil B, Gürcün U, Boga M, Badak I, Karul A. Does cardiopulmonary bypass change serum neuron-specific enolase levels? *Anadolu Kardiyol Derg* 2007; 7: 411-14.
89. Ramont L, Thoannes H, Volondat A, Chastang F, Millet MC, Maquart FX. Effects of hemolysis and storage condition on neuronspecific enolase (NSE) in cerebrospinal fluid and serum: implications in clinical practice. *Clin Chem Lab Med* 2005; 43: 1215-17.
90. Reves JG, Glass P, Lubarsky DA, McEvoy MD. Intravenous Nonopioid Anesthetics. In: Miller RD, editor. *Miller's Anesthesia*. Vol 1. 6nd ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2005; 318–26
91. Collins JV. Principles of Anesthesiology. Intravenous anesthesia; nonbarbituratesnonnarcotics. 3rd edition. Lea and Febiger, Philadelphia. 1983;734-86

92. *Servin F, Desmonds JM, Haberer JM. Pharmacodynamics and protein binding of propofol in patients with Cirrhosis. Anesthesiology 1988;69:887-91.*
93. *White PF. Propofol: Pharmacokinetics and pharmacodynamics seminars in anesthesia 1988;7:1,91:4-20.*
94. *Vree TB, Baars AM. High performance liquid cromatographic determination and preliminary pharmacokinetics of propofol and its metabolites in human plasma and urine. Chromatorg.Biomed Appl.1987;417:458-64.*
95. *Foex P, Sear JW. Cardiovascular effect of propofol. Focus on infusion, intravenous anesthesia. Prys-Roberts(ed). Current Medical Literature, London.1991;1-9.*
96. *Skues MA, Richards MS. Preinduction atropin or glycopyrolate and hemodynamic changes associated with induction and maintenance of anesthesia with propofol and alfentanyl. Anesth. Analg.1989;69:386-90.*
97. *Harrie CE, Murray AN. Effect of thiopenthone, etomidate and propofol on the hemodynamic response of tracheal intubation. Aneshesia 1985;43(suppl.):32-6.*
98. *Stephan H, Sonntag H. Effect of propofol on cerebral blood flow, cerebral oxygen consumption and cerebral vascular reactivity. Anaesthesist 1987;36:60-65.*
99. *Shearer ES. Convulsion and propofol. Anaesthesia 1990;45:255-6.*
100. *Servin F, Haberer JP. Propofol pharmacokinetics in patients with cirrhosis (abstract). Anesthesiology 1986;65:A554.*
101. *Marcos WE, Payne JP. The induction of anesthesia with propofol compared in normal and renal failure patients. Postgrad.Med. Jour.(suppl 3)1985;61-2.*

102. Mittershiltale G, Themer A. Safe use of propofol, a patient with acute intermittent porphyria. *Br J Anaesth* 1988;60:109-11.
103. Gallens JS. Propofol does not trigger malignant hyperthermia. *Anaesth Analg* 1991;72:413-14.
104. Sevoflurane ürün monografisi. Logos yayıncılık. İstanbul; 1996:3
105. Kharosch ED, Karol MD. Clinical sevoflurane metabolite and disposition. *Sevoflurane and metabolic pharmacokinetics. Anesthesiology* 1995;82:1369-78.
106. Yurino M, Kimura H. Vital capacity rapid inhalation technique, comparison of sevoflurane and halothane. *Can J Anesth.* 1993;40:440-3.
107. Inomata S, Okada M. End tidal sevoflurane concentration in pediatric patients. *Anesth* 1994;80:93-96.
108. Bernard JM, Waters P, et al. Effects of sevoflurane on cardiac and coronary dynamic in chronically instrumented dogs. *Anesth* 1990;72:659-62.
109. Green W. The ventilatory effect of sevoflurane. *Anesth Analg*:1995;81:23-26.
110. Ide T, Koch T, Isona S. Diaphragmatic function during sevoflurane anesthesia in dogs. *Can J Anesth* 1991;38:116-20.
111. Takahoski H, Minaka K. Sevoflurane does not increase ICP in hyperventilated dogs. *Br J Anesth* 1993;71:551-55.
112. Nishi M, Nakagoma H. Neuromuscular effects of sevoflurane in a patient with M. Gravis. *J Anesth* 1993;7:23:237-39.
113. Bernard JM, Dour Sam M, Waters P. Effects of sevoflurane and isoflurane on hepatic circulation in chronically instrumented dogs. *Anesth* 1992;37:541-45.
114. Malon P. Sevoflurane and renal function. *Anesth. Analg* 1995;81:39-45.

115. Sandlin D. *A closer look at bispectral index monitoring. J PeriAnesth Nurs* 2001; 16: 420–2.
116. Stanski DR, Shafer SL. *Measuring depth of anesthesia. In: Miller RD, editor. Miller's Anesthesia. Vol 1. 6th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2005;1227–64.*
117. Hans P, Dewandre PY, Brichant JF, Bonhomme V. *Comparative effects of ketamine on Bispectral Index and spectral entropy of the electroencephalogram under sevoflurane anaesthesia. Br J Anaesth.* 2005; 94: 336–40.
118. Yao FS, Tseng CC, Ho CY, Levin K, Illner P. *Cerebral oxygen desaturation is associated with early postoperative neuropsychological dysfunction in patients undergoing cardiac surgery. J Cardiothorac Vasc Anesth* 2004; 18: 552–8.
119. Murkin JM. *Neurocognitive outcomes: the year in review. Curr Opin Anaesthesiol* 2005; 18: 57–62.
120. Monk TG, Weldon BC, Garvan CW, Dede DE, van der Aa MT, Heilman KM, et al. *Predictors of cognitive dysfunction after major noncardiac surgery. Anesthesiology* 2008; 108: 18–30.
121. Grichnik KP, Ijsselmuiden AJ, D'Amico TA, White WD, Harpole DH Jr, Blumenthal JA, et al. *Cognitive decline after major noncardiac operations: a preliminary prospective study. Ann Thorac Surg* 1999; 68: 1786–91.
122. Kunitatsu T, Misaki T, Hirose N, Tsuboi E, Takahashi I, Ohki H, et al. *Postoperative mental disorder following prolonged oral surgery. J Oral Sci* 2004; 46: 71–4.
123. Nishikawa K, Nakayama M, Omote K, Namiki A. *Recovery characteristics and post-operative delirium after long-duration laparoscope-assisted surgery in*

- elderly patients; propofol-based vs. sevoflurane-based anesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004; 48: 162–8.
124. Grocott HP, Homi HM, Puskas F. Cognitive dysfunction after cardiac surgery: Revisiting Etiology. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth.* 2005; 9: 123–9.
125. Kawaguchi M, Furuya H, Patel PM. Neuroprotective effects of anesthetic agents. *Journal of Anesth.* 2005; 19: 150-6.
126. Newman MF, Murkin JM, Rouch G. Cerebral physiologic effects of burst suppression does of propofol during nonpulsatile cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg.* 1995; 81: 452-7.
127. Oshima T, Karasawa F, Satoh T. Effects of propofol on cerebral blood flow and the metabolic rate of oxygen in humans. *Acta Anaesth.* 2002; 46: 831-35.
128. Souter MJ, Andrews PJD, Alston RP. Propofol does not ameliorate cerebral venous oxyhemoglobin desaturation during hypothermic cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg.* 1998; 86: 926-31.
129. Yoshitani K, Kawaguchi M, Iwata M. Comparison of changes in jugular venous bulb oxygen saturation and cerebral oxygen saturation during variations of haemoglobin concentration under propofol and sevoflurane. *BJA.* 2004; 94-3: 341-6.
130. Morgan GE, Mikhail SM, Murray MJ. *Klinik Anesteziyoloji 4.baskı. Güneş Tıp Kitapevleri. İstanbul.* 2008; 620-21.
131. Williams-Russo P, Sharrock NE, Mattis S, Szatrowski TP, Charlson ME. Cognitive effects after epidural vs general anesthesia in older adults. A randomized trial. *JAMA* 1995; 274: 44–50.

132. Bitsch MS, Foss NB, Kristensen BB, Kehlet H. Acute cognitive dysfunction after hip fracture: frequency and risk factors in an optimized, multimodal, rehabilitation program. *Acta Anaesthesiol Scand* 2006; 50: 428–36.
133. Fines PD, Severn AM. Anaesthesia and cognitive disturbance in the elderly. *Critical Care and Pain* 2006; 6: 37–40.
134. Schütz C, Stover JF, Thompson HJ, Hoover RC, Morales DM, Schouten JW, et al. Acute, transient hemorrhagic hypotension does not aggravate structural damage or neurologic motor deficits but delays the long-term cognitive recovery following mild to moderate traumatic brain injury. *Crit Care Med* 2006; 34: 492–501.
135. Routsis C, Cotton A, Girard TD, Ely EW. Increased levels of serum S100B protein in critically ill patients without brain injury. *Shock*, 2007; 27: 338–42.
136. Yocum GT, Gaudet JG, Teverbaugh LA, Quest DO, McCormick PC, Connolly ES Jr, et al. Neurocognitive performance in hypertensive patients after spine surgery. *Anesthesiology* 2009; 110: 254–61.
137. Newman MF, Kramer D, Croughwell ND, Sanderson I, Blumenthal JA, White WD, et al. Differential age effects of mean arterial pressure and rewarming on cognitive dysfunction after cardiac surgery. *Anesth Analg* 1995; 81: 236–42.
138. Heizmann CW, Cox JA. New perspectives on S100 proteins: a multifunctional Ca(2+)-, Zn(2+)- and Cu(2+)-binding protein family. *Biometals*. 1998; 11: 383–97.
139. Rasmussen LS, Christiansen M, Hansen PB, Møller JT. Do blood levels of neuron-specific enolase and S-100 protein reflect cognitive dysfunction after coronary artery bypass? *Acta Anaesthesiol Scand* 1999; 43: 495–500.

- 140.Boos GL, Soares LF, Oliveira Filho GR. Postoperative cognitive dysfunction: prevalence and associated factors. *Rev Bras Anesthesiol* 2005; 55: 517–24.
- 141.Petzold A, Green AJ, Keir G, Fairley S, Kitchen N, Smith M, et al. Role of serum S100B as an early predictor of high intracranial pressure and mortality in brain injury: A pilot study. *Crit Care Med* 2002; 30: 2706–10.
- 142.Grocott HP, Croughwell ND, Amory DW, White WD, Kirchner JL, Newman MF. Cerebral emboli and serum S100beta during cardiac operations. *Ann Thorac Surg* 1998; 65: 1645–9.
- 143.Kanbak M, Sarıcaoğlu F, Avcı A. Propofol offers no advantage over isoflurane anesthesia for cerebral protection during cardiopulmonary bypass: a preliminary study of S-100 β protein levels. *Can Anesth.* 2004 ;51:7 :712-17.
- 144.Rasmussen LS, Christiansen M, Hansen PB. Do blood levels of neuron-specific enolase and S-100 protein reflect cognitive dysfunction after coronary bypass. *Acta Anaesth.* 1999; 43: 495-500.
- 145.Kanner A, Marchi N, Fazio V, Mayberg MR, Koltz MT. American Cancer Society. 2003.
- 146.Svenmarker S, Sandström E, Karlsson T, Aberg T. Is there an association between release of protein S100B during cardiopulmonary bypass and memory disturbance? *Scand Cardiovasc J* 2002; 36: 117–22.
- 147.Böttiger BW, Möbes S, Glätzer R, Bauer H, Gries A, Bärtsch P, et al. Astroglial protein S-100 is an early and sensitive marker of hypoxic brain damage and outcome after cardiac arrest in humans. *Circulation* 2001; 103: 2694–8.

- 148.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: 384–9.
- 149.Rasmussen LS, Christiansen M, Eliassen K. Biochemical markers for brain damage after cardiac surgery-time profile and correlation with cognitive dysfunction. *Acta Analg.* 2002; 46: 547-51.
- 150.Schick U, Döhnert J, Meyer JJ, Vitzthum HE. Prognostic significance of SSEP, BAEP and serum S-100B monitoring after aneurysm surgery. *Acta Neurol Scand* 2003; 108: 161–9.
- 151.Stranjalis G, Korfias S, Psachoulia C, Boviatsis E, Kouyialis A, Protopappa D, et al. Serum S-100 B as an indicator of early postoperative deterioration after meningioma surgery. *Clin Chem* 2005; 51: 202–7.
- 152.Shaaban Ali M, Harmer M, Vaughan R. Serum S100 protein as a marker of cerebral damage during cardiac surgery. *Br J Anaesth* 2000; 85: 287– 98.
- 153.Einav S, Shoshan Y, Ovadia H, Matot I, Hersch M, Itshayek E. Early postoperative serum S100 beta levels predict ongoing brain damage after meningioma surgery. *Crit Care* 2006; 10:141.

8- ÖZET

KARDİYOPULMONER BYPASS CERRAHİSİNDE PROPOFOL VE SEVOFLURANIN SEREBRAL FONKSİYON ÜZERİNE ETKİLERİ

Çalışmamızda, KPB cerrahisinde propofol ve sevofluran anestezilerinin serebral dolaşım üzerine etkilerini, serumdaki biyokimyasal markerlar ve serebral oksijen saturasyonu ile araştırılması amaçlandı.

Kalp damar cerrahisi servisine, koroner bypass cerrahisi endikasyonu ile yatırılan hastalardan çalışmaya alınma kriterlerine uyan 30 hasta çalışmaya dahil edildi. Operasyondan bir gün önce MMDT uygulanan hastalara, operasyon sabahı rutin olarak lokal anestezi altında santral venöz damar yolu açıldı, juguler venöz bulbusa ayrıca bir kateter yerleştirildi. İndüksiyondan önce her iki hasta gurubuna da 1 dk süre ile 1 $\mu\text{g/kg}$ 'dan remifentanil infüzyonu yapıldı ve indüksiyon ile beraber 0,2 $\mu\text{g/kg}^{-1}/\text{dk}^{-1}$ ya inildi. Anestezi indüksiyonu için etomidat 0,3 mg/kg^{-1} iv 1 dakika içinde verildi. Kirpik refleksinin kaybolması ve BİS değerinin 60 olmasının ardından pankuronyum 0,1 mg/kg^{-1} uygulandı ve sonra endotrakeal entübasyon gerçekleştirildi. Ardından propofol gurubunda propofol infüzyonuna 6 $\text{mg/kg}^{-1}/\text{s}^{-1}$ den başlanarak anestezi idame ettirildi. Sevofluran gurubunda sevofluran % 2' den başlanarak anestezi idame ettirildi. KAH, SKB, DKB, OAB, SpO_2 ve BİS değerleri indüksiyon öncesinde, indüksiyon tamamlandıktan 1 dakika sonra ve entübasyon sonrasında otuzuncu dakikaya kadar her beş dakikada bir, sonraki ölçümler ise onbeş dakikada bir, aort klemp, aort dikiş, pompa sırasında 10,20 ve 30. dakika, pompa

sonrası, sternum kapanma ve cilt kapanma sırasında kaydedildi. Hastalardan NSE, S-100 beta proteini ve SjVO₂ ölçümü için anestezi başlangıcı, aort dikiş, pompa sonrası ve 24. saatte kan örnekleri alındı. Ayrıca 24. saatte ve 7. günde MMDT tekrarlandı.

Operasyon öncesi ve sonrası yapılan ölçümlerde ve MMDT sonuçlarında sevofluran grubunda propofol grubuna göre anlamlı farklılıklar tespit edildi.

Sonuç olarak çalışmamızda propofolun sevoflurana göre daha iyi bir serebral dolaşım sağladığı ve fokal iskemiye karşı daha iyi bir koruma sağladığı ayrıca postoperatif MMDT sonuçlarında da daha erken kontrol değerlere dönüş sağladığı tespit edilmiştir.

Anahtar kelimeler: Propofol, Sevofluran, Serebral Fonksiyonlar, Nöron Spesifik Enolaz, S-100 Beta Proteini, MMDT.

9.SUMMARY

EFFECTS OF SEVOFLURANE AND PROPOFOL ANESTHESIA ON THE CEREBRAL FUNCTIONS OF PATIENTS HAVING CARDIOPULMONARY BYPASS SURGERY

In our study, the effects of propofol and sevoflurane anesthesia on the cerebral circulation of the 30 patients having CPB was investigated by using cerebral oxygen saturation levels and biochemical markers in serum.

MMSE applied one day before the surgery to the all patients which has no exclusion criteria. On the morning of the operation central venous catheter was inserted by using local anesteheasia and another cathetere was inserted to the bulbus of juguler vein in general anesteheasia. Before the induction remifentanly infusion was performed with the dose of $1 \mu\text{g}/\text{kg}^{-1}$ for 1 minute and after the induction, remifentaly dose was reduced to $0,2 \mu\text{g}/\text{kg}^{-1}/\text{dk}^{-1}$. $0,3 \text{ mg}/\text{kg}^{-1}$ etomidate was used for induction and when the BIS rate was decreased to 60, $0,1 \text{ mg}/\text{kg}^{-1}$ pancuronium was given. At the propofol group anesthesia was maintained with propofol infusion of $6 \text{ mg}/\text{kg}^{-1}/\text{hr}^{-1}$ and at the sevoflurane group anesthesia was maintained with 2% concentration of sevoflurane. The rates of HR, SAP, DAP, MAP, SpO₂, BIS, Hg, Hct, CVP were scaled before induction, 1 min after the induction, 1 min after intubation and also at each 5 min intervals till the 30th min during the intubation. Then the scales were recorded with the intervals of 15 mins. . For measurement of NSE, S-100 beta protein and SjVO₂ levels blood samples were collected in the begeninig of the anesthesia, after the aortic suturation following the pump and at the

24th postoperative hour. At the 24th postoperative hour and 7th postoperative day MMSE was also applied. Due to the variation up to the time the comparison of the pre&postoperative MMSE results revealed significant difference between the groups.

As a result of our study propofol provided a better protection for focal ischemia and cerebral circulation against to the sevoflurane. Also at the propofol group postoperative MMSE values returned to the control level earlier than the sevoflurane group.

Key Words: Propofol, Sevofluran, Cerebral Functions, Nöron Spesifik Enolaz, S-100 Beta Protein, MMSE

10.EKLER

10.1 Etik Kurul Kararı

İLAÇ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK DANIŞMA KURULU DEĞERLENDİRME FORMU

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Kardiyopulmoner bypass cerrahisinde propofol ve sevofluranın serebral fonksiyon üzerine etkileri			
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU				
	EUDRACT NUMARASI				
	KOORDİNATÖR/SORU MLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Ömer Kurtipek			
	KOORDİNATÖR/SORU MLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Anesteziyoloji ve Reanimasyon			
	KOORDİNATÖR MERKEZİ	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi- Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı			
	DESTEKLEYİCİ	Prof. Dr. Ömer Kurtipek			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZI VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
		FAZ 4	☒		
BE/BY		☐			
	Diğer ise belirtiniz:				
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLAR ARASI ☐	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
		ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☒	İngilizce ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐

DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama
		ARAŞTIRMA BÜTÇESİ
	SİGORTA	☐
	HASTA KARTI/GÜNLÜKLERİ	☐
	İLAN	☐
	YILLIK BİLDİRİM	☐
	SONUÇ RAPORU	☐
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐
	DİĞER:	

KARAR BİLGİLERİ
Karar No: 2 Tarih: 22.03.2010 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi- Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Ömer Kurtipek 'in sorumluluğunda yapılması tasarlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen klinik araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gereke, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, gerçekleştirilmesinde etik sakınca bulunmadığına toplantıya katılan İlaç Klinik Araştırmaları Etik Danışma Kurulu üyelerinin oy çokluğu ile karar verilmiştir.

İLAÇ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK DANIŞMA KURULU

ÇALIŞMA ESASI	İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. Filiz AVŞAR

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişkisi	Katılım *	İmza
Prof. Dr. Filiz AVŞAR	Kadın Hastalıkları ve Doğum	Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	
Prof. Dr. Maksut COŞKUN	Farmasötik Botanik	Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	
Prof. Dr. Halil ÇİÇEK	İlahiyat	Ankara Üniversitesi İlahiyat Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	
Prof. Dr. İbrahim HAZNEDAROĞLU	Hematoloji	Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	
Prof. Dr. Muzaffer KIRIŞ	Kulak Burun Boğaz Hastalıkları	Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	
Prof. Dr. Zerrin ÖZKÖSE	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	
Doç. Dr. Melih Ö. BABAOĞLU	Farmakoloji	Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	
Doç. Dr. Fatma DEMİREL	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	Ankara Dışkapı Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	
Doç. Dr. Sevil ÖZKAN	Halk Sağlığı	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	
Doç. Dr. Serap ŞAHİNOĞLU	Deontoloji	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	
Av. Dilek İLTER	Hukuk	Sağlık Bakanlığı	E ☐ K ☒	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	

* :Toplantıda Bulunma

11.ÖZGEÇMİŞ

Adı	: Deniz
Soyadı	: Akbay
Doğum Yeri Ve Tarihi	: İstanbul- 04.03.1079
Eğitimi	: Araştırma Görevlisi Dr. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Anestezi Ve Reanimasyon Ad. 2006- Halen Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, 1997-2004 Özel Hatay Doğu Koleji İlk-Orta Ve Lisesi 1985-1997
Yabancı Dil	: İngilizce
Bilimsel Etkinlikler	: Kardiyopulmoner Bypass Cerrahisinde Propofol Ve Sevofluranın Serebral Fonksiyonlar Üzerine Etkileri. Tez Çalışması. Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Derneği XL. Ulusal Kongresi 25-28 Ekim 2006. Katılımcı. TARD Havayolu Yönetim Kursu 24-25 Ekim 2007. Kursiyer. Anesteziyoloji ve Reanimasyon Uzmanları Derneği, “ARUD 2008- Jinekoloji, Obstetrik Anestezi ve Analjezide Güncel Konular Sempozyumu” 10 Mayıs 2008. Katılımcı. Gazi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı “1.Periferik Sinir Blokları Kursu” 17-19 Mayıs 2008. Kursiyer.

Gazi Üniversitesi Laboratuvar Hayvanları
Yetiştirme ve Deneysel Araştırmalar Merkezi
“Deney Hayvanları Uygulama ve Etik Kursu
VI” 23 Mart – 01 Nisan 2009. Kursiyer.

Turkish Society of Intensive Care “17th
International Intensive Case Symposium” 8-9
Mayıs 2009. Katılımcı.

GATA Askeri Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve
Reanimasyon Anabilim Dalı “Üst ve Alt
Ekstremitelerde Periferik Sinir Blokları Kursu”
10-11 Nisan 2010. Kursiyer.