

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
KARTAL KOŞUYOLU YÜKSEK İHTİSAS EĞİTİM ve ARAŞTIRMA HASTANESİ
ANESTEZİYOLOJİ ve REANİMASYON KLİNİĞİ

YAŞLI HASTALARDA
KARDİYAK CERRAHİ SONRASI
YOĞUN BAKIMDA
DELİRYUMUN PREVALANSI VE RİSK FAKTÖRLERİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. Muhittin ÇALIM

TEZ DANIŞMANI: Uzm. Dr. Tülin AKARSU AYAZOĞLU
KLİNİK ŞEFİ: Uzm. Dr. Tuncer KOÇAK

İSTANBUL 2011

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgisi ve birikimlerini bizden esirgemeyen, eğitimimde büyük emeği olan Kartal Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Klinik Şefi Hocam Uzman Dr. Tuncer Koçak ve Şef Yardımcısı Uzman Dr. Füsün Güzelmeriç'e,

Tezimin her aşamasında sabır, ilgi, destek ve anlayışını esirgemeyen, ileri düzeydeki bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım Klinik Şef Yardımcım ve Tez Danışmanım Uzman Dr. Tülin Akarsu Ayazoğlu'na,

İhtisasım süresince bana bilgi ve becerilerini aktaran Kartal Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği Uzmanlarına ve uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, iş arkadaşlığı dışında birçok acı ve tatlı anıları paylaştığımız araştırma görevlisi arkadaşlarıma,

Benden desteklerini esirgemeyen, en zor anlarımda hep yanımda olan ve bana hep güvenen canlarım eşim Esen ve minik kızım Zeynep'e,

En içten teşekkür ve saygılarımla.

Dr. Muhittin ÇALIM

İÇİNDEKİLER

I.	İÇİNDEKİLER.....	3
II.	KISALTMALAR.....	4
III.	TABLO LİSTESİ.....	6
IV.	ŞEKİL LİSTESİ.....	6
V.	ÖZET.....	7
VI.	GİRİŞ VE AMAÇ.....	9
VII.	GENEL BİLGİLER.....	12
A.	KARDİYOPULMONER BYPASS.....	12
1.	Perfüzyon Basıncı.....	15
2.	Kan Akımının Şekli.....	15
3.	Pompa Kan Akım Hızı.....	16
4.	Vücut Sıcaklığı.....	16
5.	Asit-Baz Dengesi ve Vücut Sıcaklığı Değişiminin Etkileri.....	17
6.	Kardiyopulmoner Bypass’a Endokrin Değişiklikler.....	18
7.	Kardiyopulmoner Bypass’a İmmünolojik Değişiklikler.....	19
8.	Kardiyopulmoner Bypass ve Akciğer Değişiklikleri.....	20
9.	Kardiyopulmoner Bypass ve Santral Sinir Sistemi Değişiklikleri.....	22
10.	Kardiyopulmoner Bypass ve Renal Değişiklikleri.....	26
11.	Kardiyopulmoner Bypass ve Hematolojik Değişiklikleri.....	26
12.	Postperfüzyon Sendromu.....	27
B.	DELİRYUM.....	28
1.	Tanım ve Tarihçe.....	28
2.	Epidemiyoloji.....	29
3.	Patofizyoloji ve Etyoloji.....	30
4.	Delirium Prevalansı ve Alt Grupları.....	32
5.	Risk Faktörleri.....	33
6.	Predispozan Faktörler.....	33
7.	Presipite Edici Faktörler.....	34
8.	Delirium Subgrupları.....	36
9.	Klinik Önem.....	37
10.	Tedavi.....	38
VIII.	MATERYAL-METOD.....	40
IX.	BULGULAR.....	43
X.	TARTIŞMA.....	49
XI.	SONUÇ.....	51
XII.	KAYNAKLAR.....	52

KISALTMALAR

KABG	: Koroner Arter Bypass Greftleme
IL-6	: İnterlökin-6
IL-8	: İnterlökin-8
TNF-α	: Tümör Nekrozis Faktör-Alfa
S100β	: S100Beta
PO₂	: Parsiyel Oksijen Basıncı
FEV1	:Zorlu vital kapasite manevrası esnasında ilk saniye içinde çıkarılan hava miktarı
FVC	: Zorlu Vital Kapasite
FEV1/FVC	: Zorlu vital kapasite manevrası esnasında ilk saniye içinde çıkarılan hava miktarının zorlu vital kapasiteye oranı
KPB	: Kardiyopulmoner Bypass
GIS	: Gastrointestinal Sistem
OPCAB	: Off-pump Koroner Arter Bypass
İMA	: İnternal Mammariyan Arter
LAD	: Left Anterior Dessending
LİMA	: Left İnternal Mammarian Arter
C1	: Kompleman1
MAK	: Membran Atak Kompleksi
IL-1β	: İnterlökin1 Beta
LTB4	: Lökotrien B4
PAF	: Trombosit Aktive Edici Faktör
SIRS	: Sistemik İnflamatuar Yanıt Sendromu
VA	: Dakikada Alveolar Ventilasyon
VD	: Ölü Boşluk Hacmi
PCO₂	: Parsiyel Karbondioksit Basıncı
Q	: Alveolar Kan Akımı
TV	: Tidal Volüm
İR	: İnspirasyon Rezervi
ER	: Ekspirasyon Rezervi
RV	: Rezidüel Volüm
FEF	: Forced Expiratory Flow-Zorlu Ekspiratuvar Akım
PVR	: Pulmoner Vasküler Rezistans

ARDS	: Akut Respiratuar Distress Sendromu
AC	: Akciğer
FRC	: Fonksiyonel Rezidüel Kapasite
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
İKB	: İntrakraniyal Basınç
SPB	: Serebral Perfüzyon Basıncı
OAB	: Ortalama Arter Basıncı
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
MRG	: Magnetik Rezonans Görüntülerne
TXA2	: Tromboksan A2
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
DM	: Diabetes Mellitus
HT	: Hipertansiyon
KOAH	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
EF	: Ejeksiyon Fraksiyonu
ACT	: Activated Clotting Time
Cx	: Sirkumflex Arter
RCA	: Sağ Koroner Arter
EKG	: Elektrokardiyogram
NSAID	: Non-Steroid Antiinflamatuvar İlaç
ELISA	: Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay
PaO₂	: Arteriel Parsiyel Oksijen Basıncı
PaCO₂	: Arteriel Parsiyel Karbondioksit Basıncı
SaO₂	: Arteriel Oksijen Saturasyonu
CK-MB	: Kreatinin Kinaz-M Bandı
ACTH	: Adrenocortikotrophormon
MDA	: Malondialdehyde
HES	: Hidroksietilstarch
RL	: Ringer Laktat
DSM-IV	: Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders
YBÜ-KDÖ	: Yoğun Bakım Ünitesinde Konfüzyonun Değerlendirme Ölçeği
TA	: Tansiyon Arteriyel
TSH	: Tiroid Stimulan Hormon

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Yoğun bakım ünitesinde konfüzyonun değerlendirme ölçeği (YBÜ-KDO)

Tablo 2. Deliryum için DSM-IV tanı kriterleri

Tablo 3. Pre-operatif risk faktörleri (Tek değişkenli Analiz)

Tablo 4. Peri-operatif risk faktörleri (Tek değişkenli Analiz)

Tablo 5. Post-operatif risk faktörleri (Tek değişkenli Analiz)

Tablo 6. Post-operatif risk faktörleri (Çok değişkenli analiz)

Tablo 7. Yoğun Bakım Hastalarında Deliryum İçin Risk Faktörlerinin prevalansı

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Yoğun Bakım Hastalarında Deliryum Gelişen ve Gelişmeyen Hasta Sayısı.

ÖZET

Giriş:

Yoğun bakım hastalarında görülen deliryum, akut başlangıçlı, dalgalı seyir gösteren bilinç, algılama, düşünce, uyku-uyanıklık döngüsü değişimlerinin eşlik ettiği, beyin disfonksiyonunun ortak göstergesi olan geçici nöropsikiyatrik bir sendromdur. Deliryuma yol açan onlarca nedenden birisi de özellikle yaşlı hastalara uygulanan kardiyak cerrahi girişimdir. Kalp ameliyatlarından sonra görülme sıklığı yaklaşık %30 olarak bildirilmiştir. Kardiyopulmoner bypass (KPB) sırasında pompa perfüzyon basıncı düzeyinin düşük olması, mikroemboliler, makroemboliler ve artmış inflamasyon nedeniyle iskemik beyin hasarı görülebilmektedir. Çoğu zaman bu tablo post-perfüzyon sendromu olarak da adlandırılmaktadır. Yaşlılarda ve yoğun bakımda yüksek prevalansına rağmen klinisyenler tarafından sıklıkla tanınmamakta ya da depresyon, yoğun bakım sendromu, demans gibi kritik hastalıkların beklenen önemsiz komplikasyonları olarak görülmektedir.

Amaç:

Yapılan bu çalışma ile amacımız; Açık kalp cerrahisi sonrasında yoğun bakım ünitesinde, 65 yaş ve üzeri hastalarda, deliryumun prevalansı ve deliryum ile ilişkili risk faktörlerini belirlemek olmuştur.

Gereç ve yöntem:

Hastane etik kurul onayı alındıktan sonra, 55 yataklı cerrahi yoğun bakım ünitesinde bilinci açık olarak izlenen, yoğun bakımda 48 saatten uzun süre kalan, iletişim kurulabilen, ardışık 217 erişkin hasta çalışma kapsamına alındı. Demans ve psikoz öyküsü olanlar, opioid, alkol ve madde kullanım öyküsü olanlar ile kronik böbrek yetmezliği ve ciddi nörolojik hastalığı olanlar çalışma dışı bırakıldı.

Premedikasyon uygulanmayan olgular operasyon odasına alındıktan sonra, demografik verileri kaydedildi. Bütün hastalara standardize protokol ile genel anestezi indüksiyonunda midazolam 0,08 mg/kg, fentanyl 15 µg/kg, rocuronyum 0.6 mg/kg, idamede aralıklı olarak fentanyl 5 µg/kg, rocuronyum 0.3 mg/kg uygulandı. Median sternotomi yapılarak LİMA, safen ven greftleri kullanıldı. Roller pompa ve membran oksijenatör kullanıldı, 30-32 °C hipotermi uygulandı. Aktive pıhtılaşma zamanı (ACT) 400 saniyenin üzerinde tutuldu. Pompa

akım hızı 2,4 L/dk/m² olarak sağlandı. Hastalara izotermik antegrad ve/veya retrograd kan kardiyoplejisi uygulandı. Yoğun bakım ünitesine entübe olarak çıkarılan hastalar ortalama 8-10 saat sonra ekstübe edildi. Ekstübe edilen ve mekanik ventilasyon desteği devam eden çalışmaya dahil tüm hastaların verileri günlük 08:30-10:00 ve 14:00-15:30 saatleri arasında Yoğun Bakım Ünitesinde Konfüzyonun değerlendirme yöntemi (YBÜ-KDÖ) ve Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders (DSM IV) ile ölçülerek toplandı.

Sonuç:

Açık kalp cerrahisi sonrası yaşlı hastalarda görülen deliryum multifaktöryel bir hastalıktır. Risk faktörlerinin belirlenip kontrol altına alınması hastanede yatış ve taburculuk süresini, morbidite ve en önemlisi mortaliteyi azaltmaktadır.

Çalışmada deliryumun prevalansı %29,5 olarak bulundu. Yaşlılarda deliryum gelişmesini belirleyen risk faktörleri preoperatif; ileri yaş, erkek cinsiyet, yüksek APACHE II değeri, NYHA>2, serebrovasküler hastalık, kötü fiziksel durum, peroperatif; aortik cerrahi, ameliyat süresi, pompa perfüzyon süresi, postoperatif; hematokrit düşüklüğü (<30), kan laktat düzeyi artışı (>1.2mmol/L), hipoalbuminemi (<3g/dl), BUN/Kreatinin oranında artış (>18), immobilizasyon, postoperatif 48. saat medikasyonlar, uyku bozukluğu ve yoğun bakımda kalma süresi olarak tespit edildi.

GİRİŞ ve AMAÇ

Son yıllarda tüm dünyadaki yoğun bakım konusunda elde edilen gelişmeler ve yoğun bakım tedavilerinin öneminin artması nedeniyle sağkalım oranları artmıştır. Yoğun bakım ünitelerinde yatan hastaların yüksek morbidite ve mortalite sebepleri çoğu zaman kardiyak, renal ve pulmoner komplikasyonlara bağlanmış, sebepler arasında akut beyin disfonksiyonu hep gözardı edilmiştir (1). Yoğun bakımda görülen deliryum, akut başlangıçlı, dalgalı seyir gösteren bilinç, algılama, düşünce, uyku-uyanıklık döngüsü değişimlerinin eşlik ettiği, beyin disfonksiyonunun ortak göstergesi olan organik mental sendromdur (2, 3, 4). Deliryum için yıllar boyunca organik beyin sendromu, akut konfüzyonel durum, akut demans, metabolik ensefalopati, geri dönüşlü toksik psikoz, yoğun bakım psikozu, yoğun bakım sendromu gibi farklı terminolojiler kullanılmış (5) bu terminolojik farklılıklar ve tanı zorluğu nedeniyle uzun süre karmaşık bir konu olarak kalmıştır (6).

Deliryumun serebral yetmezliğin sonucu olduğu, kritik hastalığı olanlarda multipl organ disfonksiyonu patogenezindeki önemli faktörlerden birisi olduğu savunulmuştur (7). Oksidatif metabolizma için gerekli maddelerin sağlanması, alınması ya da kullanım süreçlerinin herhangi birinde bozukluk yaratan bir etken deliryuma yol açabilmektedir (8). Deliryum tanısında diğer psikiyatrik tanılar da sınıflandırıldığı uluslararası kılavuz olan “Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders (DSM-IV)” kriterleri altın standarttır (9). Tanı kriterleri arasında yer almamakla birlikte deliryuma eşlik eden yargı bozuklukları, duygusal bozukluklar (korku, depresyon, irritabilite, öfke, öfori, apati gibi), uyku/uyanıklık döngüsü değişiklikleri ile psikomotor davranış değişiklikleri oldukça yaygındır (9). Genel olarak deliryum değerlendirilmesi için pek çok ölçek geliştirilmiştir. Bu ölçekler endotrakeal entübasyon nedeniyle konuşamayan, deliryum gelişen yoğun bakım hastalarının erken ve güvenilir tanısında hızlı ve kolay uygulanmasıyla psikiyatrist olmayan hekimlerin ve hekim olmayan yoğun bakım sağlık personelinin kullanımına izin vermiştir (10, 11, 12). YBÜ-KDÖ'nin sensivitesi % 93-100, spesifitesi % 89-100 ve güvenilirliği K=0,96'dır (11, 13, 14).

Deliryum için risk faktörleri; predispozan (yatkınlık oluşturan) ve hızlandırıcı faktörler olarak iki bölümde incelenir (15). Predispozan faktörler hastanın hastaneye ya da yoğun bakıma kabulünden önce mevcut olup değiştirilmesi güçtür. Hızlandırıcı faktörler ise kritik hastalık esnasında meydana gelir, potansiyel risk oluşturanlar koruyucu ve tedavi edici yöntemlerle değiştirilebilir. Gözlenen psikomotor davranış değişiklikleri deliryum sınıflamasına zemin oluşturur: Psikomotor etkinliğin belirgin olarak azaldığı hipoaktif

deliryum, belirgin olarak arttığı hiperaktif deliryum, gün içerisinde belirgin artış ve azalmalarla seyreden karışık tip deliryum ve psikomotor etkinlikte belirgin bir değişikliğin gözlenmediği normoaktif deliryum görülür (16). Deliryum'un önemi yalnızca hastanede, yoğun bakımda yatan hastalarda görülme oranının yüksekliği ile sınırlı kalmayıp tıbbi morbidite, mortalite, yoğun bakım ve hastanede yatış süresi, dolayısıyla maliyet artışı ile ilişkilidir (11, 12).

Deliryuma yol açan onlarca nedenden birisi de özellikle yaşlı hastalardaki kardiyak cerrahi girişimdir. Deliryum kardiyak cerrahi sonrası sık görülen geçici nöropsikiyatrik bir sendromdur. Kalp ameliyatlarından sonra görülme sıklığı yaklaşık %30 olarak bildirilmiştir (17, 18). Yaşlılarda ve yoğun bakımda yüksek prevalansına rağmen klinisyenler tarafından sıklıkla tanınmamakta ya da depresyon, yoğun bakım sendromu, demans gibi kritik hastalıkların beklenen önemsiz komplikasyonları olarak görülmektedir.

Kalp cerrahisi yeni yöntem ve araçların keşfiyle son kırk yılda büyük ilerleme kaydetmiş olmasına rağmen, operasyon esnasındaki ekstrakorporeal dolaşım ve kardiyopulmoner bypass (KPB), vücut için fizyolojik olmayan değişik özellikler taşımakta ve istenmeyen olaylara yol açabilmektedir. Kanın yabancı yüzeylerle teması, pulsatil veya pulsatil olmayan kan akımı, heparin kullanımı ve prime (başlangıç) sıvısının içeriği, vücutta hiperglisemi gibi bazı metabolik olayların meydana gelmesine neden olmakla birlikte, pulmoner ve miyokardiyal reperfüzyon immün sistem parametrelerinde değişikliğe neden olarak postoperatif komplikasyonları doğurabilir (19).

Klasik kalp cerrahisi sonrasında gelişen, büyük ölçüde ekstrakorporeal dolaşım ve reperfüzyonun neden olduğu inflamatuvar sistem aktivasyonu ile başlayan solunum yetmezliği, akciğer hasarı, kognitif ve bilişsel fonksiyonlarda bozukluk ve beyin hasarı oluşumu kardiyovasküler cerrahları farklı yöntemler aramaya itmiştir.

Geleneksel perfüzyon tipi, sürekli bir tansiyon arteriyel (TA) değeri sağlayan pompada pulsatil olmayan (on-pump non-pulsatil) tekniktir. Bir diğer teknik de daha fizyolojik olduğu düşünülen ve pulsatil bir TA düzeyi sağlayan pompada pulsatil olan (on-pump pulsatil) tekniktir (20, 21). Ayrıca hiç ekstrakorporeal dolaşıma ihtiyaç duyulmadan yapılabilen, atan kalpte (beating heart) bypass cerrahisi tekniği geliştirilmiştir (21, 22).

Her üç cerrahi prosedürde de beyin ve akciğer hasarı, sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS), inflamatuvar sistem aktivasyonu oluşabilmektedir. Her üç cerrahi tipi için bu hasarların önemi ve seviyesi tam olarak aydınlatılmış değildir (23, 24).

Kardiyopulmoner bypass (KPB) pompasında TA düzeyinin düşük olması, mikroemboliler, makroemboliler ve artmış inflamasyon nedeniyle iskemik beyin hasarı görülebilmektedir (25). Yapılan çalışmalarda iskemik beyin hasarlarında s100 β proteinlerinde artış görülmüş olup kardiyak cerrahi sonrası hastalarda serebral hasara spesifik yükselme gösterilmiştir (26).

Bu prospektif çalışmadaki amacımız açık kalp cerrahisi sonrasında yoğun bakım ünitesinde 48 saatten uzun süre yatan 65 yaş ve üzeri hastalarda, deliryum prevelansı ve deliryum ile ilişkili risk faktörlerini belirlemektir.



GENEL BİLGİLER

A. KARDİYOPULMONER BYPASS

Kardiyopulmoner bypass (KPB), özellikle kalp cerrahisi başta olmak üzere, solunum sistemine ait girişimler, miyokardın desteklenmesini gerektiren ya da gaz değişiminin sağlanamadığı ağır akciğer hasarı olan durumlarda kullanılan, kalp ve akciğerlerin dolaşım dışı bırakılması işlemidir (27).

Ekstrakorporeal dolaşım öncelikle sistemik homeostazisi sağlamaya yönelik olarak kullanılır. Bunu da sistemik perfüzyonu, kanın oksijenlenmesini ve aynı zamanda da karbondioksitin elimine edilmesini sağlayarak gerçekleştirir. Ekstrakorporeal dolaşım sistemi bu fonksiyonları gerçekleştirmek üzere arteriyel ve venöz kanüller, vent ve aspirasyon sistemi, kardiyopleji cihazları, bağlantı tüpleri, pompa (yapay kalp), oksijenatör (yapay akciğerler), venöz rezervuar, ısı değiştirici, arteriyel filtreler ve hemofiltreden oluşur. KPB esnasında bu bölümlerden ve tüplerden kan akımı, gaz değişimi, kanın içinde dolaştığı non-endotelyal yüzey ile teması ve bunun sonucunda retiküloendotelyal sistem fonksiyonlarında meydana getirdiği etkiler sebebiyle kısmen ya da tamamen insan fizyolojisinde değişikliklere sebep olan bir takım yan etkiler görülür. Başta inflamatuvar sistem ve akciğerler olmak üzere nörolojik, renal, hematolojik, gastrointestinal sistem (GIS) gibi birçok sistem ve organ bu işlemde etkilenir (28). Kardiyopulmoner bypass (KPB) için çeşitli pompa tipleri mevcuttur. KPB için ideal pompa şu özelliklere sahip olmalıdır: 500 mmHg'lık basınca karşı 7 lt/dk akım hızında kan pompalayabilmelidir. Pompalama hareketi kanın sellüler ve aselüller elemanlarına hasar vermemelidir. Kan akımı ile temas eden tüm yüzeyler devamlılık göstermeli, durgunluk veya türbülans nedeni olabilecek ölü boşluk olmamalı, tek kullanımlık olmalı ve pompanın kalıcı kısımlarını kontamine etmemelidir. Pompa akım kalibrasyonu kan akımının doğru moniterizasyonu için tam olmalıdır. Güç kesintisi durumunda pompa elle çalıştırılabilmelidir. Pompalar, roller veya sentrifugal özellikte, pulsatil veya non-pulsatil akım sağlayanlar olmak üzere çeşitlidir. Yaygın olarak kullanılan devamlı akımlı pulsatil olmayan pompalardır. Pulsatil olmayan pompalar geleneksel, sistolik ve diastolik basınç paterni göstermeyen non-pulsatil akımlı pompalardır. Kardiyopulmoner bypass'ın insan fizyolojisini (geçici de olsa) birçok yönden değiştirdiği bilinmektedir. Metabolik, hemodinamik, hematolojik, kompleman sistemi, böbrek fonksiyonları, nörolojik ve endokrin sisteme olan etkileri birçok araştırmacı tarafından inceleme konusu olmuştur. Söz konusu fizyolojik değişikliklerin (çoğu olumsuz yönde olan) ve etkilerinin olabildiğince zararsız bir biçimde atlatılabilmesi için vücudun

doğasına uygun olarak dolaşımın pulsatil olarak sağlanması düşünülmüş ve bu özellikte pompalar geliştirilmiştir (29-35). Bu tekniğin olumlu ya da olumsuz etkileri tartışmalıdır. Tartışmaların yoğunlaştığı noktalardan biri pulsatil akımlı pompaların daha çok hemoliz yaptığıyla ilgilidir. Diğer yandan sentrifugal pompa başlıklarının kullanımının yaygınlaşması ve kullanılan malzemelerdeki teknolojik ilerlemeyle bu sorunun ağırlığı günümüzde azalmaktadır (31, 32, 35). Diğer bir tartışılan nokta ise gerçekten anlamlı değişiklikler yapabilecek ölçüde insan fizyolojisine yararlı olup olmadığıdır (30, 31, 33, 34, 36, 37, 38).

Pulsatil pompa ile KPB sırasında ve sonrasında myokard, beyin, böbrek gibi hayati organların iyi korunduğu konusunda yayınlar mevcuttur (39-43).

Pulsatil pompa ile organ sistemlerini ilgilendiren spesifik hayvan deneyleri ve klinik çalışmalar vardır ve bu konudaki yayınların çoğu organ sistemlerine ilişkin avantajları olduğunu göstermektedir (39-43).

KPB pompası ister pulsatil ister non-pulsatil olsun hedef organ hasarına katkıda bulunur. Açık kalp cerrahisi, çağımızın teknolojik gelişmelerinden büyük oranda kendine düşen payı almasına karşın, halen daha ameliyatlar sırasında kanın şekilli elemanlarına hiç zarar vermeyen ve başta beyin olmak üzere, organları mükemmel düzeyde perfüze edebilecek bir ekstrakorporeal dolaşım pompası henüz geliştirilememiştir. Bu cerrahları farklı yöntemler aramaya itmiş ve günümüzde sıklıkla kullanılan bir yöntem olan off-pump koroner arter bypass (OPCAB) cerrahisi diğer adıyla atan kalpte koroner arter bypass (beating heart coronary artery bypass) cerrahisi yöntemi ortaya çıkmıştır.

Murray ve Longmire 1950'li yıllarda ilk kez atan kalpte koroner endarterektomi ve safen ven grefti ya da internal mammariyan arter (İMA) kullanarak segmental eksizyon yaptıkları olguları yayınlamışlardır (44). Sabiston 1962'de ilk kez safen ven greftini sağ koroner artere atan kalpte anastomozunu yapmıştır. Garrett 1964'de yine safen ven greftini Left Anterior Descending (LAD) arterine atan kalpte anastomoz ettiği olguları yayınlamıştır (44). V. I. Kolessov 1967'de sol torakotomi ile LAD – Left İnternal Mammarian Arter (LİMA) anastomozu yaptığı olguları yayınlamış ve atan kalpte KPB kullanılmadan koroner revaskülarizasyonu gerçekleştirmişlerdir (44, 45). Ancak o dönemde çalışan kalbin üzerinde cerrahi girişim gerçekleştirmenin güçlüğü ve bu sebeple yapılacak anastomozun kalitesinin olumsuz etkileneceği görüşüyle bu girişim destek bulmamıştır.

1975 yılında Kanada’da Trapp ve Bisarya, Amerika’da Ankeney KPB kullanılmadan atan kalpte yapılan koroner revaskülarizasyona ait ilk başarılı serileri bildirdiler (46). O tarihlerde ekstrakorporeal dolaşım ve miyokardiyal koruma teknikleri ile ilgili yeni gelişmelerin oldukça popüler olması sebebiyle atan kalpte koroner arter cerrahisi fazla destek bulmamıştır.

1980’li yıllarda teknolojik alandaki önemli gelişmeler sayesinde atan kalpte koroner arter cerrahisi popülerite kazanmaya başladı. 1985 yılında Arjantin’de Buffolo ve ark. ile Benetti ve ark. güvenli ve etkili yeni yöntemler ile atan kalpte koroner bypass operasyonu uyguladıkları serileri yayınladılar (44). Koroner arter akımını proksimal ve distaline uyguladıkları yumuşak silikon sinerler yardımıyla kestiklerini, kalp hızı ve oksijen tüketimini çeşitli ilaçlar uygulayarak azalttıklarını ve kalbi böylece stabilize ettiklerini bildirdiler. Bildirilen bu serilerden sonra atan kalpte koroner arter cerrahisi operasyonlarının sıklığı artmış ve tüm dünyada uygulanmaya başlamıştır. 1990’lı yıllarda yapılan çalışmalarda atan kalpte koroner arter cerrahisi uygulanan vakalarda özellikle postoperatif morbidite oranları ile operasyon maliyetinin daha düşük olduğu tespit edilmiş ve atan kalpte koroner cerrahisi popülerite kazanmaya başlamıştır.

Atan kalpte koroner cerrahisi operasyonlarının tüm dünyada yaşanan teknolojik gelişmelere paralel olarak yaygın olarak uygulanması ile birlikte bu konuda yapılan çalışmalara da hız verilmiştir. Özellikle postoperatif morbidite, yoğun bakımda ve hastanede kalış süreleri ve kullanılan kan ve kan ürünleri miktarlarına bakıldığında atan kalpte yapılan operasyonlarda anlamlı olarak bu oranların daha düşük olduğu saptanmıştır (47). Bu oranların anlamlı olarak düşük tespit edilmesi hastaların kardiyopulmoner bypass (KPB)’in istenmeyen yan etkilerinden korunduğu şeklinde yorumlanmıştır.

Yapılan çalışmalar göstermiştir ki KPB sonrası tüm miyokard koruma yöntemlerine rağmen hemen her hastada belli bir derecede miyokard hasarı görülmektedir. Normal ventriküler fonksiyonlara sahip hastaların bunu tolere edebilmesine karşın yetersiz ventriküler fonksiyonlara sahip hastalarda erken ve geç dönemde miyokard hasarı mortalite ve morbiditeyi arttırmaktadır. Ayrıca günümüzde hasta popülasyonunun yaş ortalamasının giderek artması ve bu hastalarda koroner arter hastalığı ile birlikte başka hastalıkların görülmesi sebebiyle normal fizyolojiyi anlamak ve miyokard hasarına karşı etkin önleyici stratejiler geliştirmek giderek önemini arttıran bir kavram olarak karşımıza çıkmaktadır (48-50).

1. PERFÜZYON BASINCI

Perfüzyon basıncının yeterliliği ile ilgili çalışmaların çoğunluğu, iskele dayanıksızlığı ve nörolojik sonuçları nedeniyle beyin fonksiyonları üzerinde yoğunlaşmaktadır. Beyin kan akımının yetersizliği ve embolik olaylar, nörolojik komplikasyonlara yol açan iki temel faktör olarak gözükmektedir. Ortalama arteriyel basınç 50-150 mmHg aralığında iken, beyin kan akımı ve oksijen sunumunun otoregülasyon ile yeterince sağlandığı bilinmektedir. Hipotermik KPB’te ek koruma önlemleri de alınarak alt limitin 30 mmHg’ya kadar inebileceği öne sürülmüştür (51-53). Beyin kan akımını artırmak için perfüzyon basıncını yükselttikçe, embolik olay ihtimalinin de artacağı düşünülmektedir (54). Perfüzyon basıncı üzerine yapılan çalışmaların sonuçları değişkenlik göstermekle birlikte, 50 mmHg ortalama arteriyel basınç, beyin kan akımı otoregülasyon fonksiyonu ile birlikte güvenli alt sınır olarak kabul edilmektedir (55). Serebrovasküler hastalığı ya da arkus aorta veya çıkan aortta ateroskleroz plağı olduğu bilinen arteriyosklerotik olgularda, perfüzyon basıncının göreceli olarak daha yüksek tutulmasının faydalı olacağı bildirilmektedir (56, 57). Buna ek olarak, ileri yaş, sistemik hipertansiyon ve diyabetes mellitus varlığında perfüzyon basıncının nispeten yüksek tutulması önerilmektedir (58).

2. KAN AKIMININ ŞEKLİ

Pulsatil olmayan kan akımının KPB’teki birtakım olumsuzluklara katkısı olduğu kabul edilmekle beraber, bunu kesin olarak gösteren bir kanıt elde edilememiştir (59). Pulsatil kan akımının ek kinetik enerji sağlayarak daha etkili perfüzyon sağladığı, eritrositlerin transportunu kolaylaştırdığı, kapiller ve lenfatik dolaşımı artırdığı düşünülmektedir (60). Nabız dalgalarının incelenmesiyle oluşturulan bazı indekslerin dikkate alınarak pulsatil kan akımının uygulandığı bir çalışmada, pulsatil akım uygulanmayan olgulara göre laktat düzeylerinde daha az yükselme görülmüştür (61). Pulsatil olan ve olmayan kan akımı arasında fark bulunmadığını gösteren çok sayıdaki çalışmaya rağmen, birçok çalışma grubu pulsatil kan akımının doku perfüzyonu, endokrin ve otonomik fonksiyonlar açısından daha olumlu sonuçlar verdiği inancını taşımaktadır.

3. POMPA KAN AKIM HIZI

Perfüzyon basıncı ile beraber yeterli doku oksijenasyonu sağlanmasında önemli diğer bir faktördür. KPB'ta hematokrit %22 civarında iken 1,2 lt/dakika/m²'ye kadar inen pompa kan akım hızının genellikle yeterli olabildiği düşünülmektedir (62). Bazı çalışma grupları, yeterli doku perfüzyonu ve oksijenasyonunu sağlamada, %70 miks venöz oksijen saturasyonu değerini hedeflemişlerdir. Fakat, bu değerlerin sağlanması, KPB'ta iskelet kası gibi bazı doku ve organlarda kan akımının iyice azalması nedeniyle yeterli doku perfüzyonuna ulaşıldığı anlamına gelmeyebilir, hatta venöz oksijen saturasyonu değerleri beklenenin çok üzerinde gelebilir (63). Özellikle iskemik hasara daha yatkın olabilecek beyin ve böbrek fonksiyonları üzerine KPB'nın etkilerini içeren çalışmalarda, 1,6 lt/dakika/m² üzerine çıkan pompa kan akımlarında, daha düşük akımlara göre böbrek fonksiyonlarında herhangi bir değişim görülmemiştir (64). Beyin kan akımında, muhtemelen kan akımı otoregülasyonunun da katkısıyla, pompanın daha yüksek kan akımlarında anlamlı iyileşme olmadığı; beyin kan akımının öncelikle perfüzyon basıncına daha bağımlı olabileceği belirtilmiştir (52, 65).

4. VÜCUT SICAKLIĞI

Ekstrakorporeal dolaşımla beraber kullanılan hipotermi, özellikle 1990'lı yılların başlarında sorgulanmaya başlanmıştır. Hipoterminin en belirgin amacı KPB sırasında metabolik hızı ve oksijen ihtiyacını azaltarak organların korunmasını sağlamaktır. Beyin iskemik hasara en yatkın organdır. KPB süresince olduğu varsayılan düşük kan akımı ve embolik olaylar, iskeminin başlıca sebepleri olarak ön plana çıkmaktadır. Hipoterminin beyin oksijen ihtiyacını azaltarak iskemiye karşı koruyucu özellik gösterdiğine inanılır. Son zamanlarda bu etkide metabolizmanın yavaşlamasından çok, sitokinlerin aracılık ettiği sitotoksik olayları azalttığı öne sürülmüştür (66). Hafif hipotermide iskemik hasar sonrası glutamat salınımında azalma olduğu bir çalışmada gösterilmiştir (67). Çok sayıdaki çalışmanın hipotermi ve normotermiyi karşılaştıran sonuçları birbiri ile uyum sağlamasa da, genel olarak hafif hipoterminin KPB'ta oluşan iskemik hasara karşı koruyucu olduğu kabul edilir. En azından hipertermik olgularda (>37°C) iskemik hasarın daha fazla olduğuna kesin gözüyle bakılmaktadır (68, 69). Bazı kaynaklara göre ise normotermik ve hipotermik olgular arasında fark bulunmamıştır (70, 71).

5. ASİT-BAZ DENGESİ VE VÜCUT SICAKLIĞI DEĞİŞİMİNİN ETKİLERİ

Normalde 37°C kan sıcaklığında pH 7,40 ve pCO₂ 40 mmHg değerlerine sahiptir. Genel kural olarak bir sıvı ortamda sıcaklığın azalması ile gazların çözünürlüğünde artış meydana gelir ve gazın sıvıdaki toplam miktarı değişmezken, parsiyel basıncı düşüş gösterir (72). Sonuç olarak hipotermide O₂ ve CO₂'in çözünürlüğü artarken pCO₂ basıncı azalacak ve pH değeri artacaktır. Hipotermide iki farklı asit - baz dengesi yaklaşımı vardır: Alfa-stat ve pH-stat. Alfa-stat teorisi, değişen sıcaklık derecelerinde temel olarak histidin üzerindeki imidazol halkasının çözünürlük sabitinin sıcaklık değişimi ile paralellik göstereceği, OH/H oranının ve toplam CO₂'nin sabit kalarak pH'nın sıcaklık değişimiyle farklı bir değere gelmeyeceğini anlatır (73). Hastanın o anki vücut ısısına göre düzeltme yapıldığında, göreceli olarak solunumsal alkoloz meydana getirilmiş olur. Burada pH ve pCO₂'nin kendi çözünürlük değişikliklerini izlemesine izin verilir ve dışarıdan müdahale edilmez. pH-stat'da sıcaklık değiştikçe pH sabit tutulur. Vücut sıcaklığı düşürüldükçe pH artıp pCO₂ düşeceğinden, pH'ı 7,40 ve pCO₂'yi 40 mmHg'da tutabilmek için kana CO₂ eklenmektedir. Bu durumda kanın toplam CO₂ içeriği artmaktadır. CO₂'nin artışı potent vazodilatör etkiyle beyin kan akımının artmasına yol açarak serebral iskemi riskini azaltmaktadır (74). Fakat bu yaklaşımın, hipotermi sırasında pasif serebral vazodilatasyon ile beyin kan akımı ve metabolik ihtiyacındaki değişimlere otoregülatuar cevabı baskıladığını öne sürenler de olmuştur (75, 76). Alfa-stat yaklaşımında ise beyin metabolizmasına göre kan akım hızı otoregülasyonunun korunduğu belirtilmiştir. Alfa-stat yaklaşımı ile pH-stat'a göre miyokardiyal performans üzerinde daha olumlu sonuçlar alındığını bildiren veya her iki yaklaşım arasında fark bulunmadığını ileri süren karşıt görüşte çeşitli çalışmalar mevcuttur (75-78). Derin hipotermide ise normal vasküler yanıtların kaybolarak beyin kan akımının perfüzyon basıncına bağımlı olacağı belirtilmekte, pH-stat yaklaşımındaki kan akımı artışın beyni mikroemboli, ödem ve intrakraniyal basınç artışı riskine sokacağı bildirilmektedir. Bunun yanında total sirkülatuar arrest kullanılacaksa, hızlı kan akımının beyin çabuk soğumasını sağlayacağı da ortadadır. Sonrasında ise beyin metabolik fonksiyonlarının geri dönüşünün alfa-stat yaklaşımıyla daha iyi olduğu belirtilmektedir. Bütün bunlar soğumanın ilk 10 dakikasında pH-stat ve sonrasında alfa-stat uygulaması şeklinde ikili bir yaklaşımı gündeme getirmiştir (79, 80).

6. KARDİYOPULMONER BYPASS VE ENDOKRİN DEĞİŞİKLİKLER

KPB vücutta bazı hormon ve vazoaaktif maddelerin salınımı ile kendini gösteren stres cevaba yol açar. Hipotermi, hemodilüsyon, pulsatil olmayan kan akımı ve kanın yabancı yüzeylerle teması katekolaminlerin intraoperatif ve postoperatif yüksek değerlere çıkmasına neden olur. Çeşitli çalışmalarda sayısal veriler değişmekle beraber, adrenalinin 9-15 kat, noradrenalinin yaklaşık iki kat yükseldiği belirtilmiştir (81, 82). Bu maddelerin inaktive edildiği özellikle akciğer ve kalbin dolaşım dışı olması ve hipotermi nedeniyle metabolizmalarının yavaşlaması, etkilerinin daha ön plana çıkmasına yardım eder. Vazopressinin de KPB’ta yaklaşık 20 kat kadar yükseldiği, kortizol seviyelerinin özellikle postoperatif birinci günde en üst düzeye çıktığı, anjiyotensin II ve vazopressinin KPB’taki sistemik vasküler direnç artışından sorumlu olduğu belirtilmiştir (83-85).

KPB’ta hiperglisemi sık gözlenir. Bunun nedeni, adrenal seviyelerinin yükselmesiyle indüklenen glikojenoliz, hipotermi yol açtığı düşünülen insüline doku cevabının azalması, insülinin ekstrakorporeal hatlara bağlanması ve glukoz kullanımının azalmasıdır. Hipergliseminin ne zaman tedavi edilmesi gerektiği konusunda tam bir uzlaşma yoktur. Bazı çalışmalarda hiperglisemik hastalarda idrar çıkışlarının daha yüksek olduğu ve sıvı yüklenmesinin azaldığı gösterilirken, nörolojik komplikasyonların hiperglisemi ile paralellik gösterdiğine dikkat çeken çalışma grupları da vardır (86-88). Genel yaklaşım KPB’ta kan glukozunun 200-250 mg/dl düzeylerine kadar müdahale edilmeyip, bu düzeylerin üzerinde intravenöz insülin tedavisine başlanması yönündedir.

Tiroid fonksiyonları da KPB’tan etkilenmektedir. Normalde tiroid hormonları kalp atım hızını artırır ve miyokardın katekolaminlerin etkisiyle olan kontraksiyonlarını güçlendirir. T3, T4’e göre biyolojik olarak birkaç kat daha potenttir. Dolaşımdaki T3’ün yaklaşık %80’i T4’ün dönüşmesi ile oluşur. Klinik olarak “hasta ötiroid sendromu” olarak adlandırılan kritik bir hastalık vardır ki, burada T4 seviyesi normal, T4’ten dönüşen T3 miktarı da normal, fakat biyolojik olarak aktivitesi düşük ya da yoktur. Normal T3 seviyesi ise biraz düşmüştür. Bu durumda hastalarda kardiyak outputta düşme ve periferik vasküler basınçta yükselme görülür. KPB’ta da buna benzer bir tablo ortaya çıktığı, T3 seviyesi düşerken, T4’ten dönüşen T3 miktarında yükselme olduğu, fakat buna cevabın olmadığı, belki de T3’ün biyolojik aktivitesinin olmadığı belirtilmiştir (89). Ayrıca heparin etkisiyle bağlı T4’ün azaldığı, serbest T4’ün arttığı, buna bağlı olarak da tiroid stimülan hormon (TSH) seviyesinin düştüğü, muhtemelen pulsatil olmayan akımın etkisiyle tiroid releasing hormon’a TSH yanıtının

olmadığı ya da yetersiz olduğu, benzer durumun KPB'ı takiben düşük T3'e TSH cevabının olmadığı şeklinde gerçekleştiği bildirilmiştir (90, 91). Deneysel çalışmalarda normal olgularda T3 replasman tedavisinin prognoz ve komplikasyonlar dikkate alındığında bir üstünlük sağlamadığı gösterilmiş, sadece KPB'ın sonlandırılmasında güçlük çekilen olgularda kardiyak outputu artırıcı takviye bir ilaç olarak saklanması ve kullanılması tavsiye edilmiştir (92).

7. KARDİYOPULMONER BYPASS VE İMMÜNOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER

Ekstrakorporeal dolaşımda kan ve kanın içinde bulundurduğu elemanlar yabancı madde ve yüzeylerle temas halindedir. Ekstrakorporeal dolaşımda inflamasyon heparinize kanın endotelial olmayan yüzeylere temasıyla başlar (93, 94). Tüm cerrahi işlemlerde akut inflamatuvar bir yanıt tetiklenir. Fakat heparinize kanın endotelial olmayan yüzeylere devamlı teması ve beyin, böbrek, akciğer ve kalp de dâhil iskemik doku ve organların reperfüzyonu ile kompleman sistemiyle beraber fibrinolitik, kallikrein ve koagülasyon sistemlerini de içeren akut inflamatuvar yanıtı iyice artırır. Bu yanıt tam olarak tanımlanamamış ve anlaşılamamıştır (95). Bu akut savunma reaksiyonunda yer alan en önemli etkenler temas, kompleman plazma protein sistemleri ve kanın şekilli elemanlarından nötrofiller, monositler, trombositler ile vasküler endotel hücreleridir (96). KPB ve kardiyak cerrahi sırasında kompleman sisteminin aktive edildiği üç farklı zaman vardır:

1. Endotel olmayan yüzeyler ile kanın teması
2. Protamin verildikten ve protamin-heparin kompleksi oluştuktan sonra
3. İskemik, arrest edilmiş kalbin reperfüzyonu sonrasında (94, 97)

Kompleman aktivasyonu, bazofil ve mast hücrelerinden histamin salınımı, hücre lizisi, düz kas kontraksiyonu, vasküler geçirgenlik artışı ve fagositik hücre aktivasyonu gerçekleşir. Kompleman sisteminin klasik yoldan aktivasyonu, antijen-antikor kompleksi ile karşılaşma sonucu C1, C4 ve C2 aracılığı ile başlar. Alternatif yoldan aktivasyonu ise kompleks polisakkaridlerin, lipopolisakkaridlerin, IgA ya da IgD'nin veya kanın yabancı yüzeylerle teması sonucu C3'ün aktive olması ile başlar. Her iki yol da C5-C9 arası diğer komponentlerin aktifleşmesi ile sonuçlanır. C3a ve C5a fragmanları anafatoksin olarak bilinir. KPB'ta bu sistemin alternatif yoldan aktive olduğu düşünülmektedir (98). Kan yabancı yüzeylerle temasa

geçince, koagülasyon sistemi faktör XII (Hageman faktör) aracılığıyla tetiklenmektedir; fakat heparin varlığından dolayı koagülasyon tamamlanamaz, plazmin oluşumu gerçekleşir, olay hem klasik hem de alternatif yoldan kompleman sistemine ek olarak kallikrein/kinin sisteminin de aktivasyonu yönünde gelişir. Bunun sonucunda kompleman alt üniteleri direk membran hasarına neden olur, nötrofilleri aktive eder, fagositlerin uyarılması ve lizozomal enzimlerin salınımına yol açar. Kompleman aktivasyonu nötrofillerin migrasyon, adhezyon ve sekresyon fonksiyonlarını başlatır. Aktive olmuş nötrofiller endotel hücrelerini hasara uğratarak platelet aktive edici faktör (PAF) salınımına yol açar ki, bu da adhezyon ve aktivasyonu daha da artırır. Nötrofiller interstisyel alana geçer, serbest radikaller oluşur. Bütün bunlar kardiyak cerrahide görülen reperfüzyon hasarına katkıda bulunur. Küçük protein yapıtaşlarından oluşan sitokinler immün cevapta rol alan diğer maddelerdir. Etkileri; vücut sıcaklığında değişimler, hipotansiyon, mental durum değişiklikleri, akut faz proteinlerinde yükselme olarak sıralanabilir. T ve B lenfositlerinin, immünglobulinlerin yapımı ve farklılaşması, nötrofil kemotaksisi ve transendoteliyal migrasyon gibi birçok olayda görev alırlar. Antijen komplekslerinin makrofajlara bağlanması ile yapımı tetiklenen tümör nekroz faktörü (TNF- α), interlökin 1, 6, 8 (IL) gibi diğer bazı maddelerin yapımını ve salınımını tetikler. IL-2, hücre aracılı immün cevapta, T-helper hücre yapımında etkilidir. Kalp cerrahisi sonrası değişken hücresel immün yanıtta IL-2 yapımındaki azalmanın sorumlu olduğu düşünülmektedir (99). IL-10 inflamatuvar cevabı negatif feedback etkisiyle sınırlama etkisine sahiptir. Oksijenatör tipleri üzerinde yapılan değişik çalışmalarda immün yanıtla ilgili değişik sonuçlar alındığı, heparin kaplı ekstrakorporeal hatların klasik sistemlere göre nötrofil aktivasyonuna daha az neden olduğu belirtilmiştir (100). KPB ve sonrasında uygulanan hemofiltrasyonun dolaşım sistemindeki inflamatuvar mediyatörleri azaltmada etkili olduğu bildirilmiştir (101). Kortikosteroid ve proteaz inhibitörlerinin immün yanıtı belli derecelerde azalttığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (102, 103).

8. KARDİYOPULMONER BYPASS VE AKCİĞER DEĞİŞİKLİKLERİ

KPB'da intestinal ödem, perivasküler hemoraji ve yaygın mikroatelektazilerle karakterize durum pompa akciğerinin temel patolojisini tanımlamaktadır. Kardiyopulmoner bypass ve kros-klemp süresinin uzamasıyla bağlantılı olarak C3a ve C5a gibi spazmojenik kompleman sistemi ürünleri, histamin salınımı, inflamasyona sekonder yanıt olarak artış göstermektedir. Pompa süresi uzadıkça kan-oksijen değişim membranında protein

denatürasyonu artar. Yine meydana gelen serbest oksijen radikalleri de ($O_3 - H_2O_2$) alveolokapiller hasarlanmaya sebebiyet veren olası ajanlardır. Bu pulmoner dolaşımında aktive nötrofillerin birikimi ile sonuçlanır ve bu nötrofiller elastaz ve myeloperoksidaz gibi enzimler salarak çeşitli derecelerde pulmoner hasarlar geliştirir. Alveolar surfaktan yapımında ve etkinliğinde azalma gelişebilir (43). Sonuç; kapiller permeabilite artışı, interstisyel alana sıvı ekstrasvazasyonu ve pulmoner ödemdir.

KPB esnasında pulmoner kan akımı, bronşiyal akım devam ediyorken kesik kesiktir (devamlılık arzetmez). Yetersiz perfüzyon, tip-2 hücrelerin ürettiği sürfaktan miktarında azalmayla sonuçlanabilir. KPB'ı takiben pulmoner vasküler rezistans (PVR) sıklıkla artış gösterir. Pulmoner artere giren hava önlenmezse, hava embolileri arter içinde geçici obstrüksiyonlara yol açabilir ve PVR'da artış meydana gelir. Yine özellikle aspirasyon materyalinden gelebilecek diğer yıkım ürünleri, mikroemboliler de aynı duruma yol açar. Mikrofiltreler embolik materyal miktarını azaltır, ancak mikrofiltreler trombositleride yok eder ve pompa basıncını artırır (104). Yine postperfüzyon da artmış PVR'de serotonin ve prostoglandin gibi vazoaaktif ajanların rolü anlamlıdır (105, 106, 107). %50 üzerinde inspire edilen oksijen düzeyindeki artış, Akut Respiratuar Distress Sendromu (ARDS) benzeri bir duruma neden olabilir. Diğer yandan AC ventilasyonunda ve/veya perfüzyonunda azalmayla birlikte anoksi, hasarlanmaya sebebiyet verebilir.

Çoğu çalışmalar göstermiştir ki, by-pass sonrası interstisyel sıvı artışı AC'de kompliyans azalmasıyla birlikte, katılığını artırır. Kompliyans azalımı daha az ekspiratuvar sonu AC volumü anlamına gelir. Tidal volüm azalır ve alveoler ventilasyonu idame ettirmek için solunum hızı artar. Total AC volümü ve tüm fonksiyonel parametreler azalır. En belirgin azalma fonksiyonel rezidüel kapasitedeki (FRC) düşüştür. FRC ve ekspiryum sonu volüm düşüşü, 5 ile 7 gün kadar sebat eder (104).

KPB'nın akciğerlerde oluşturduğu değişiklikler genellikle hastalar tarafından iyi tolere edilir fakat nadiren bazı serilerde %0,4 oranlarında verilmekle birlikte literatürde %1-3 oranında rastlandığı belirtilen akut respiratuar distress sendromu (ARDS) gelişebilir (109).

9. KARDİYOPULMONER BYPASS VE SANTRAL SİNİR SİSTEMİ DEĞİŞİKLİKLERİ

Kardiyopulmoner bypass süresince bu durumdan en fazla etkilenen organların başında beyin gelir. KPB sonrası görülen, çeşitli nörolojik ve kognitif testlerde başarısızlıklarla kendini gösteren ve nöro-davranışsal disfonksiyon olarak adlandırılan özel bir durum tariflenmiş olup yapılan çalışmalarda erken postoperatif dönemde hastaların %30-61'inde saptanmıştır. Bu durum felç ve fokal nörolojik bulgulardan ayrı olarak tutulmuştur. Oldukça yüksek bir oranda görülen bu durumun kardiyopulmoner bypass ile ilişkisi açıkça aydınlatılamamış olmakla birlikte büyük vasküler ve torasik operasyon geçiren hastalarda bu oranın çok düşük olduğu tespit edilmiştir. KABG operasyonları sonrası görülen felç oranının da özellikle yaş ile bağımlı olduğu saptanmıştır. Bu oran 65 yaş altında %1'den az iken 65 yaş ve üstünde %5, 75 yaş ve üstünde %7-9'dur. Bunda en önemli etkenler hastada var olan semptomatik karotis arter hastalığının varlığı ve asendan aortada mevcut olan şiddetli atherosklerozdur ki bu patolojilerde de yaşla birlikte önemli oranda artış görülmektedir. Kapak cerrahisi ile yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda da nörolojik komplikasyonlar KABG sonrası ortalama %11 oranında saptanırken kapak cerrahisi sonrası %7'nin altında saptanmıştır (28, 50).

Nörolojik defisitlerin gelişimi koroner bypass operasyonları sonrası mortalitede en sık ikinci nedendir (110). Ekstrakorporeal dolaşımda, hemodilüsyon ve onkotik basınç düşüklüğü diğer organlarda olduğu gibi beyinde de ödem gelişimine zemin hazırlamaktadır (43, 111).

KPB esnasında gelişebilecek olan serebral hasarın varlığı, son yıllarda etkinliği açık kalp cerrahisi esnasında da gösterilmiş olan S-100 β protein isimli bir marker ile araştırılmıştır (111). KPB esnasında mikro veya makroemboliler, sistemik inflamatuvar cevap artışı ve serebral hipoperfüzyon neticesinde gelişen iskemi sonucu kan-beyin bariyerinin bozulması nörolojik hasarın nedenleridir (112, 113). Serebral hasar sonucu oluşan S-100 beta proteini önce Beyin Omurilik Sıvısı (BOS)'na oradan da bozulan kan-beyin bariyeri neticesinde seruma geçmekte ve serebral hasarın derecesi serum analizleri ile tespit edilebilmektedir (112).

Normal erişkin kişinin beyni 1300-1500 gr civarındadır. Beynin yüksek metabolik hızının göstergesi olarak; vücut ağırlığının %2'sini oluşturmaya rağmen kardiyak output'un %15'ini alması gösterilebilir. Serebral kan akımı aşağıdaki değişkenlerle ilişkilidir:

SKA (Serebral Kan Akımı) = SPB (Serebral perfüzyon basıncı) / SDD (Serebral damar direnç)

Total oksijen tüketiminin %20'sini beyin tüketir. Serebral kan akımı tüm beyin bölgelerinde homojen değildir. Beynin bazı bölgelerinde fazla bazılarında 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 olan gri cevherin enerji tüketimi beyaz cevhere göre 4 misli fazladır.

Serebral kan akımını regüle eden faktörleri üç başlık altında toplayabiliriz:

1) Biyokimyasal regülasyon: PaCO₂, pH, paO₂, hematokrit, vazoaktif ilaçlar gibi faktörlerle değişir. Serebral metabolizmanın artması serebral kan akımını artırır. PaCO₂ basıncı ile serebral kan akımı değişir. PaCO₂'deki düşme serebral kan akımında azalmaya, paCO₂'deki artma serebral kan akımında artmaya neden olur. PaCO₂ 20-80 mmHg arasında ise serebral kan akımındaki değişiklikler lineerdir. Bu limitler içinde paCO₂'deki 1 mmHg değişiklik serebral kan akımında %2'lik bir değişmeye neden olur. PaO₂'nin ise paCO₂'in aksine serebral kan akımı üzerine etkisi azdır.

Klinik olarak, hematokrit kan viskozitesinin, kan viskozitesi de vasküler rezistansın en önemli belirleyicisidir. Hematokrit ile serebral kan akımı arasında ters bir ilişki vardır. Hemodilüsyon ile serebral kan akımı hızının arttığı gösterilmiştir (115).

2) Nöronal regülasyon: Bu regülasyon mekanizması üzerinde halen net bilgiler çok kısıtlıdır. Kesin bilinen sistemik sirkülasyondaki katekolaminlerin serebral dolaşıma kan-beyin bariyeri sebebiyle etki etmediğidir.

3) Myojenik regülasyon (Otoregülasyon): Serebral perfüzyon basıncı ortalama arter basıncı ile intrakraniyal venöz basınç arasındaki fark olup, serebrovasküler yatakta kan akımını sevk eden gücü temsil eder. Venöz basınç ile intrakraniyal basınç (İKB) pratik olarak benzer olduğundan, serebral perfüzyon basıncı genellikle ortalama arter basıncı ile intrakraniyal basınç arasındaki fark olarak tanımlanır.

SPB (Serebral Perfüzyon Basıncı) = OAB (Ortalama arter basıncı) - İKB (İntrakraniyal basınç)

Normalde SPB: 80-100 mmHg arasındadır. Bu iki komponentten birinde olan artma veya azalma ile değişebilir.

Otoregülasyon serebral perfüzyon basıncındaki değişikliğe karşın serebral kan akımını sabit tutmaya çalışan fizyolojik bir adaptasyon mekanizmasıdır. Ortalama arter basıncı 50-150 mmHg arasında olduğunda, otoregülasyon serebral kan akımını önemli değişme olmaksızın sürdürür. Serebral otoregülasyon pek çok faktörden etkilenecek azalabilir, bozulabilir veya ortadan kalkabilir. Kafa travması, subaraknoid kanama, serebral hipoksi, iskemi ve ekstrakorporeal dolaşım otoregülasyonu azaltabilir veya bozabilir.

Vücut ısı 28°C 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 hipotansiyon diffuz nöronal dejenerasyona yol açarken, fokal serebral nekrozlar genellikle embolik etyolojiden kaynaklanır ve postoperatif motor lezyonlarla kendini gösterir. Kardiyopulmoner bypass sırasında beyin kan akımını etkileyen iki ana faktörün, nazofarengeal ısı ve arteriyel parsiyel karbondioksit basıncı olduğu bildirilmektedir (116). KPB esnasında, glukoz kan düzeyinin %200 mg'ın altında tutulmasının, nörolojik disfonksiyon gelişme oranını düşüreceği bildirilmektedir (117, 118). KPB esnasında serebral hasar oluşmasında, serebral iskemi oluşturan bir sebebe bağlı olarak kan-beyin bariyerinin bozulması (114) ve KPB'nin sistemik inflamatuvar süreci aktive etmesi gibi faktörler de suçlanmaktadır (109, 119).

Moore 1965 yılında sığır beyninden sinir sistemi-spesifik proteini dediği subsellüler bir proteini izole etti (112). Bu protein nötral pH'da %100 satüre amonyum sülfatta eridiği için S-100 ismi verildi. S-100 protein glial ve schwann hücrelerinde yüksek konsantrasyonlarda bulunan asidik bir kalsiyum bağlayıcı proteindir. S-100β geni 21. kromozomun uzun kolunda yerleşir (112). Molekül ağırlığı 21 kD'dur. S-100 protein termostabildir. Alfa ve beta ünitelerinin farklı konfigürasyonları farklı formları ortaya çıkarır. S-100 protein böbrekte metabolize olup, idrarla atılır: Biyolojik yarılanma ömrü 2 saattir (112, 120). S-100 proteinler intrasellüler yerleşimli proteinler olduklarından dolayı intrasellüler kalsiyum reseptör proteinleri gibi fonksiyon görürler. Zimmer ve arkadaşları S-100 proteinlerin hücre içi bazı işlevleri yaygın olarak düzenlediğini ileri sürmüşlerdir. Bu işlevler; hücreler arası bağlantı, hücre yapısı, büyümesi, enerji metabolizması, kontraksiyon ve hücre içi uyarı iletimi gibi işlevlerdir (121). Bununla birlikte S-100β proteinin aksonal büyümenin ilerlemesi, glial proliferasyon, nöronal farklılaşma ve kalsiyum düzenlenmesiyle de ilgisi vardır. İlginç olarak hayvan modelleriyle yapılan çalışmalar, ekstrasellüler S-100 proteinin hafıza ve öğrenmede rol oynayabileceğini göstermiştir.

S-100 protein normalde serumda tespit edilemez. Fakat KPB sonrası, kafa travması, subaraknoid kanama ve stroke sonrası serumda tespit edilebilir düzeylere gelir (122-124). KPB esnasında beyin hücrelerinde herhangi bir iskemi veya hasarda kan-beyin bariyerinin bozulmasına paralel olarak S100 β proteinini önce BOS'a ardından da kana geçer (122, 125). S-100 β proteininin KPB'a girildikten sonra pompanın direkt veya emboli gibi indirekt etkilerine paralel olarak serumda yükseldiği yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Bu yükselmede KPB'ın kan-beyin bariyerini bozmasında etkilidir (126, 127).

KPB'ın kan-beyin bariyerini bozduğu Moody ve arkadaşları (128) tarafından kalp cerrahisi geçiren hastaların beyinde küçük kapiller ve arteriyollerde dilatasyonun varlığı ile gösterilmiştir. Buna paralel olarak KPB çıkışında S-100 β protein serumda en yüksek seviyelerine ulaşmaktadır (129). KPB sonrası da giderek serumda azalan bu proteinin 15-48. saatler arasında serumda tekrar yükselme eğilimi göstermesi hastalarda perioperatif bir komplikasyona (stroke, konfüzyon, anesteziden uyanmada gecikme) işaret edebilir (112). Yine S-100 β ile yapılan bir klinik çalışmada sadece intrakardiyak müdahale yapılan hastalarda izole KABG yapılan hastalara kıyasla serumda S-100 β protein seviyelerinin belirgin derecede yüksek seyrettiği tespit edilmiştir (130). Bu çalışmada intrakardiyak müdahaleler sonrasındaki hastalarda kalp boşluklarından hava çıkarılmasının önemi açısından anlamlıdır.

S-100 β protein KPB esnasında erken ve geç faz şeklinde ayrılabilen iki farklı aşamada yükselebilir. Erken patern subklinik bir beyin hasarını gösterirken, geç patern perioperatif serebral komplikasyonlara bağlı olabilir. Serebral hasarın tanısı, klinik, nörolojik muayene, Bilgisayarlı Tomografi (BT), Magnetik Rezonans Görüntülerne (MRG) ile yapılabilir. Ancak bu metotlar kardiyak cerrahi sonrası hastalarda uygulanması rahat olmayan ve çoğu zaman da yapılamayan tetkiklerdir. Çünkü hastalar bilinçsiz, sedatize, ventilatör desteğinde olabilir, hatta hemodinamik olarak instabil ve kooperasyon kurulamayan durumda da olabilir (112). Ayrıca, bu tetkiklerden BT ve MRG serebral hasar oluştuktan günler sonra anlamlı bilgi verir. İşte bu sıkıntılardan dolayı bir biyokimyasal serebral hasar göstergesi olan S-100 β üzerinde, kardiyak cerrahide kullanım yönüyle son yıllarda yoğun araştırmalar yapılmıştır (112, 125-127, 130-134). Bu çalışmaların ışığı altında S-100 β proteinin serebral hasar hakkında erken bilgi veren, sensitivitesi ve spesifitesi yüksek olan bir gösterge olduğu söylenebilir.

10. KARDİYOPULMONER BYPASS VE RENAL DEĞİŞİKLİKLER

Ekstrakorporeal dolaşım renal fizyoloji ve fonksiyonları üzerinde birçok değişikliğe sebep olmaktadır. Bunların başında renal kan akımında ve glomerüler filtrasyon hızında azalma, renal vasküler rezistansda artma gelir. Bu fenomen özellikle non-pulsatil kan akımı, katekolamin seviyelerinde artma, inflamatuvar mediatörler, makro ve mikroembolilerin böbreğe ulaşması, eritrositlerin travmaya uğraması sonucu ortaya çıkan serbest hemoglobine bağlanmaktadır. Böbreklerde meydana gelen bu etkilerin klinik takipte önemli sonuçları görülmektedir. Kardiyopulmoner bypass sonrası hemodiyaliz gerektiren oligürik renal yetmezlik oranı çeşitli çalışmalarda %1-5 arasında saptanırken bu hastalarda mortalite oranı ise %27-89 arasında yüksek bir oranda saptanmıştır. Özellikle orta-ağır konjestif kalp yetmezliği, daha önce geçirilmiş KABG operasyonu, insülin bağımlı diabetes mellitus, preoperatif hiperglisemi ve önceden var olan renal disfonksiyon (serum kreatinin seviyelerinde yükselme) varlığında postoperatif renal disfonksiyon görülme oranı oldukça yüksektir (28, 50).

11. KARDİYOPULMONER BYPASS VE HEMATOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER

KPB sırasında heparinize kan ile perfüzyon sağlanırken bu işlemde plazmada bulunan plazma protein sistemleri ve kanın şekilli elemanlarında da vasoaktif maddeler, enzimler ve mikroemboliler sonucu çeşitli değişiklikler saptanmıştır. KPB boyunca trombositler aktive olurlar. Perfüzyon sistemi ve hastaya göre değişmekle birlikte bu aktivasyonun derecesine göre trombosit sayısında ve fonksiyonlarında kanama zamanını uzatacak ve homeostazisi bozacak etkiler görülür. Ayrıca normal sirkülasyonda bulunmayan jet akım alanları, akımın durağan olduğu alanlar, dik açılanmış akım hatları gibi sayısız akım karakteristikleri de bunda etkindir. Öncelikle trombositlerin akıma karşı dizilimleri değişir, diskoid yapıları bozulur, agregasyona uğrarlar, sentetik yüzeylere adezyonları artar ve içerdikleri granüllerde bulunan çeşitli maddeleri salarlar. Alfa granüller olarak adlandırılan granüller, çeşitli kemotaktik ve koagülasyona sebep olan proteinler ve faktörler içerirler ki bunlar kapiller permeabilite artışından ve düz kas hücresi proliferasyonundan sorumludurlar. Ayrıca güçlü vazokonstriktör etkisi olan ve trombosit agregasyonuna sebep olan Tromboksan A2 (TXA2) sentezi ve salınımını da trombositler gerçekleştirir. KPB sonunda trombositler, hasta ile perfüzyon sistemi arasında heterojen olarak dağılırlar. Sonuç olarak; total trombosit sayısında %30-50

oranında bir düşme görülür. Yapılan araştırmalar trombosit sayısındaki bu düşmenin yanında KPB boyunca ve sonrasında trombositlerin fonksiyonunda da değişiklikler olduğunu göstermiştir. Hastanın heparinize edilmesi bunda en büyük etkidir. Ayrıca KPB boyunca C5a, C5b-9, plazmin, hipotermi, trombosit aktive edici faktör (PAF), IL-6, katepsin G, serotonin, epinefrin, eikozanoidler başta olmak üzere birçok sitokin, trombositleri aktive etmenin yanında fonksiyon kaybına da yol açar. Dolaşımdaki birçok trombosit KPB sonrası yapısal olarak normal gibi görünse de hastaların kanama zamanına bakıldığında uzamış olduğu tespit edilmiştir (50).

12. POSTPERFÜZYON SENDROMU

“Postperfüzyon sendromu”, “capillary leak syndrome” veya “pump poisoning” olarak da adlandırılan bu tablonun temel nedenlerinden biri KPB’ta yer alan yabancı (nonendotelize) yüzeylerin vücutta yarattığı yaygın enflamatuvar reaksiyondur. Postperfüzyon sendromu koagülasyon, renal ve pulmoner sistemlerde disfonksiyon, artmış interstisyel sıvı, ateş, lökositoz, vazokonstriksiyon, hemoliz ve enfeksiyona eğilim şeklinde kendini gösterebilir.

KPB sırasında oluşan yaygın enflamatuvar reaksiyonu tetikleyen mekanizma yabancı yüzeyle temas sonucu aktive olan humoral bağışıklık sistemi ise de birçok organda hasara sebep olan temel hücresel elemanın nötrofil olduğu saptanmıştır. Birçok enzim içeren granülleri olan nötrofillerin ana fonksiyonları bakterilerle savaşmaktır. Ancak KPB tarafından aktive olup proteolitik jelatinaz, elastaz ve serbest oksijen radikalleri gibi maddeleri ortama bıraktıklarında postperfüzyon sendromu veya reperfüzyon hasarı denilen tabloya neden olurlar. Bu bulguların ışığında KPB’a bağlı morbidite ve mortalite oranlarının düşürülmesine yönelik son dönem çalışmalar gerçeğe benzeyen biyolojik yüzeyler geliştirilmesi ve nötrofil aktivasyonunun biyokimyasal inhibitörler ve lökosit filtrasyonu kullanılarak azaltılmasına yönelmiştir (135).

B. DELİRYUM

1. TANIM ve TARİHÇE

Deliryum, primer olarak dikkat bozukluğunun ön plana çıktığı, kognitif değişikliklerle karakterize, bilinçlilik düzeyinde akut, geçici bir bozukluk olarak tanımlanmaktadır. 1.yüzyılda Celsus, “de lira” (yoldan çıkmak) ifadesinden kaynağını alan deliryum tabirini ilk olarak kullanmış ve histeri, depresyon ve mani tablolarından ayırmıştır. 2. yüzyılda ise Galen, primer ve sekonder tiplerini tarif etmiştir (136).

Günümüze değin otuza yakın sinonimi (akut beyin sendromu, akut organik psikoz, metabolik ensefalopati, akut konfüzyonel durum, toksik ensefalopati başta olmak üzere) kullanılan deliryumun ilk modern tanı kriterleri, 1980'de yayınlanan DSM III'de belirtilmiş, 1987'de yayınlanan DSM IIIR (137) ile de tekrar düzenlenmiştir. 1994'de yayınlanan DSM IV'de ise, deliryum teşhis kriterleri dört kategoriye ayrılarak incelenmiştir (138).

(**Tablo 2**) DSM IIIR ile kıyaslandığında, deliryum tanımından, özellikle hospitalize yaşlı hastaların 2/3'ünde gözlenen uyku-uyanıklık siklus bozuklukları çıkarılmıştır. Ayrıca akut başlangıçlı olma hali saatler veya günler olarak ifade edilmiş ve DSM IIIR'deki süreye ait belirsizlik ortadan kaldırılmış ve daha uzun bir zaman sürecinde de gelişebileceği vurgulanmıştır. Altta yatan bir medikal tablonun varlığının gerekliliği de, fonksiyonel psikiyatrik hastalıklardan ayırımını sağlamaktadır.

Deliryum ‘öncesinde var olan demans ile daha iyi açıklanamayan kısa bir süre içerisinde gelişip gün içerisinde dalgalanmalar gösteren, algı bozukluğu, bilişsel değişiklikler ve dikkat ile ilişkili yetilerde azalma ile karakterize bilinç değişikliği’ olarak tanımlanır (14). Diğer psikiyatrik tanılarının da sınıflandırıldığı uluslararası kılavuz olan, “Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders (DSM-IV)” kriterleri deliryum tanısı için kullanılan altın standart olmuştur (14).

DSM-IV içerisinde deliryum; “genel tıbbi duruma bağlı deliryum, madde entoksikasyonu deliryumu, madde yoksunluğu deliryumu, çoğul etiyolojiye bağlı deliryum ve başka türlü adlandırılmayan deliryum” olarak sınıflanmıştır.

Tablo 2. Deliryum tanı kriterleri (DSM IV):

1. Dikkati belirli bir konu üzerinde odaklama, sürdürme ya da yeni bir konuya kaydırma yetisinde azalma ile giden bilinç bozukluğu (çevrede olup bitenin farkında olma düzeyinin azalması)
2. Daha önceden var olan, yerleşik ya da gelişen demans ile açıklanamayan algı bozukluğunun ortaya çıkması ya da bilişsel değişiklik (bellek, yönelim, dil bozukluğu gibi) olması
3. Bozukluğun kısa bir zaman süresi (genellikle saatler ya da günler) içinde gelişmesi ve gün içinde dalgalanmalar gösterme eğilimi
4. Öykü, fizik muayene ya da laboratuvar bulgularından elde edilen verilerde, bu bozukluğun genel tıbbi bir durumun doğrudan fizyolojik etkilerine bağlı olduğuna ilişkin kanıtların olması

2. EPİDEMİYOLOJİ

Toplum içinde yaşayan bireyleri hedef alan çalışmalarda, 18-64 yaş arası deliryum görülme oranı %0,4 iken, bu oran 55 yaş üstü kişilerde %1,1'e ulaşmaktadır. Hastanede yatan bireylerde oranlar çok daha yüksektir. Dâhili ve cerrahi kliniklerde yatan hastalarda, ortalama %10 oranında deliryum tespit edilirken, 70 yaş üstü hospitalize yaşlılarda oranlar %30, hatta %50'lere ulaşmaktadır. Detaylı bir değerlendirme ile yaşlı hastaların %10-15'inin hastaneye başvuru esnasında deliryum tablosu içinde oldukları, buna ek olarak %5 ile %30'unda ise yatış süresince geliştiği ifade edilmektedir. Daha sensitif değerlendirme metodları kullanılan ve yaşlı, cerrahi ve yoğun bakım hastalarını hedef alan çalışmalarda elde edilen oranlar daha yüksektir (139).

3. PATOFİZYOLOJİ ve ETYOLOJİ

Deliryumdan sorumlu patofizyolojik mekanizmalar, çeşitli nedenlerden dolayı tam olarak anlaşılamamıştır. Deliryum, geçici ve dalgalanmalar gösteren bir seyre sahip olduğundan, detaylı fizyolojik değerlendirme güçlük arz etmektedir (140). Yapısal serebral değişikliklerden ziyade, fonksiyonel değişiklikler söz konusu olduğundan, ancak elektrofizyolojik çalışmalar, PET, SPECT gibi metodlarla ortaya konabilmekte olup, koopere olmayan ciddi hastalarda bu tetkikleri uygulamak da oldukça güçtür. Deliryum gelişen hastalar, sıklıkla çoklu medikal problemleri yanında, demans veya diğer serebral problemleri de olan hastalar olduklarından, bu hastalarda polifarmasi de söz konusudur. Bütün bu faktörler, beynin fonksiyonel parametrelerini ölçme ve değerlendirmede sorunlara yol açmaktadır (141).

Tipik olarak EEG posterior alfa aktivitesinde yavaşlama ve anormal delta ve teta aktivitesi ile birlikte, kortikal aktivitede global değişikliklerle karakterizedir. Bu bulgular, deliryum ciddiyet derecesi ile korelasyon gösterir, ancak nedene spesifik değildir. Deneysel girişimler kullanarak (örn; hipoksik hastaya O₂, hipoglisemik hastaya glukoz vermek, ciddi anemik hastaya transfüzyon yapmak gibi), deliryumun EEG üzerindeki etkilerinin düzeltilebildiği gösterilmiş, buna göre deliryumdan sorumlu mekanizmalardan birinin serebral oksidatif metabolizmadaki yetersizlik olabileceği ileri sürülmüştür (142).

Spektral analiz metodları kullanılarak yapılan diğer bir çalışmada ise, EEG'deki yavaşlama ile kognitif bozukluk arasında doğrusal bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Deliryumun hem hiperaktif hem de hipoaktif formunun benzer EEG bulgularına sahip olması, her iki formun da tek bir tanım altında toplanması gerekliliğini işaret etmektedir (143). Talamus, bazal ganglion ve pontin retiküler formasyon gibi subkortikal yapılar, deliryum patofizyolojisinde önemli rol oynayabilir. Hepatik ensefalopatili hastalardan elde edilen somatosensoriyal, görsel ve beyin sapı işitsel uyarılmış potansiyelleri, deliryumda beyin sapı fonksiyonel değişikliklerini göstermesi açısından önemlidir.

Etiyopatogenez:

Serebral kolinerjik fonksiyonda azalma, postoperatif deliryumun etiyopatogenezinde suçlanan nedenlerden biridir. Kolinerjik nörotransmitterlerdeki yetersizlik ruhsal durum, bellek, bilişsel işlev ve motor fonksiyonlarda değişikliğe yol açarak deliryum semptomlarını ortaya çıkarmaktadır (1, 144, 145). Asetilkolin dışında glutamat, nor-adrenalin, dopamin ve serotonindeki düzensizlik de postoperatif deliryum etiyopatogenezinde rol oynayabilmektedir (145, 146). Postoperatif deliryumu stres ve inflamatuvar sitokin artışı da tetikleyebilir (144). Engel ve Romano (147) yaptıkları çalışmada deliryum gelişen hastalarda EEG kullanarak beyin metabolizmasındaki azalmayı göstermişler, böylece deliryumun serebral yetmezliğin sonucu olduğu kritik hastalığı olanlarda multipl organ disfonksiyonu patogenezindeki önemli faktörlerden birisi olduğu tezini savunmuşlardır (148).

Bu kortikal ve subkortikal değişiklikler, multipl nörotransmitter mekanizmasını da içermektedir. Bunlar kolinerjik, dopaminerjik, serotonerjik, GABAerjik sistemler yanında, muhtemel noradrenerjik, glutamaterjik, opiaterjik ve histaminerjik yapıları da kapsar. Kolinerjik ve dopaminerjik sistemler en dikkat çeken sistemler olup, asetilkolinde azalma ve dopaminde artış, öne sürülen mekanizma olarak karşımıza çıkmaktadır. Asetilkolin ileti sistemi, deliryuma neden olan birçok durum için (örn. hipoksi, hipoglisemi ve tiyamin yetersizliği), ortak yolak izlenimi vermektedir. Bu teoriyi destekleyen çeşitli gözlemler aşağıda belirtilmiştir (149):

Antikolinerjik özelliğe sahip ilaçlar, akut konfüzyonel durumun iyi bilinen nedenlerinden olup, kolinerjik iletimde azalma ile karakterize Alzheimer Hastalığı'na sahip kişiler de, özellikle deliryum açısından risk taşıyan hasta grubunu oluşturmaktadır.

Deliryumu olan yaşlı hastalarda ve postoperatif dönemde görülen deliryum tablosu ile ilgili yapılan çalışmalarda, serum antikolinerjik aktivitesinin arttığı gösterilmiştir.

Kolinesteraz inhibitörü olan fizostigminin, antikolinerjiklere bağlı gelişen deliryum tablosunu iyileştirdiği gösterilmiştir. Ancak özellikle yaşlılarda, toksik etkilerinden dolayı klinik kullanımı sakıncalıdır.

Dopaminerjik aktivite ile kolinerjik aktivite arasında genelde resiprokal bir ilişki mevcuttur. Buna göre deliryumda, dopaminerjik aktivitede artış olduğu ifade edilmektedir.

Haloperidol gibi potent dopamin blokleri antipsikotik bir ilacın, deliryumda semptomatik iyileşmeye neden olması da, bunun bir göstergesi olarak kabul edilmektedir (150).

Deliryumun birçok nedeni olabilir. Tipik olarak bir vakada predispozan ve presipite edici birçok faktör klinik gidişattan sorumlu olabilmektedir (8). Deliryum için kabul edilen risk faktörleri Tablo 7’de verilmiştir. Deliryumun multifaktöryel tabiatı klinik pratikte genellikle gözardı edilmektedir.

Deliryuma neden olabilecek tek bir faktörü tespit edip tedavi etmek ve tablonun düzelmesini beklemek gerçekçi bir yaklaşım değildir. Her hasta birçok potansiyel faktör açısından detaylı bir şekilde araştırılmalıdır. Tek bir vakada genellikle 2-6 arasında muhtemel sorumlu faktör bulunabilir (10). Ely ve ark. tarafından yapılan bir kohort çalışmada literatür bilgilerine dayanarak yoğun bakım hastalarında deliryum için risk faktörlerinin sıklığı belirlenmiştir (**Tablo 7**) (11). Bu çalışmada hastalarda tespit edilen risk faktörlerinin sayısı ortalama 11 ± 4 (aralık 3-17) olarak belirlenmiştir. Hastaların %98’inde benzodiazepin veya narkotik kullanımı en sık görülen risk faktörü olarak tespit edilmiştir.

4. DELİRYUM PREVALANSI VE ALT GRUPLARI

Gözlem ve tanı metodları kullanılarak yapılan kohort çalışmalarda genel ve cerrahi YBÜ altta yatan hastalığın ciddiyetine bağlı olarak deliryum prevelansı % 20-80 arasında değişmektedir (15, 17-18).

Deliryumun YBÜ’de bu kadar yüksek prevalansına rağmen klinisyenler tarafından sıklıkla tanınmamakta (154) ya da depresyon, yoğun bakım sendromu, demans gibi kritik hastalıkların beklenen önemsiz komplikasyonları olarak görülmektedir.

Gözlenen psikomotor davranış değişiklikleri bir başka deliryum sınıflamasını da oluşturur:

Psikomotor aktivite ve uyanıklık düzeyine göre; **hiperaktif** (ajite, hiperalert), **hipoaktif** (letarjik, hipoalert) veya **kombine** veya belirgin bir değişikliğin gözlenmediği **normoaktif** deliryum görülür (155).

Hiperaktif tipte, psikomotor aktivitede artış söz konusudur. Yatak örtülerini sürekli çekiştirme, genital organları kurcalama, zamansız ve gereksiz bir şekilde ısrarla yataktan kalkmaya çalışma, ani hareketler ve düşmelerle sonuçlanabilen ortamdan kaçma çabası, kateterlerin çekilmesi, tıbbi cihazlardan kurtulmaya çalışma, bağırma, şikâyet ve küfürli konuşma, söylenerek seslenme, diğer insanlara saldırma gibi davranış örnekleri gösterebilir (156, 157).

5. RİSK FAKTÖRLERİ

Deliryum, diğer önemli geriatrik sendromlar (örn; düşme, inkontinans, bası yaraları) gibi, multifaktöriyel bir sendromdur. Bu multifaktöriyel model, predispoze faktörlere sahip duyarlı hasta ile, presipite edici faktörler arasındaki kompleks ilişkiyi içeren bir yapıyı ifade etmektedir. Buna göre, temelde deliryuma oldukça yatkın bir hastada (örneğin kognitif problemlili veya ciddi hastalığı olan), tek doz uyku ilacı gibi nispeten benign bir presipite edici faktörle deliryum gelişebilirken, predispoze faktör taşımayan bir hastada, deliryum gelişebilmesi için, birçok presipite edici faktörün birlikteliği gerekebilir.

Bu multifaktöriyel yapının klinik önemi, tek başına bir faktörü tedavi etmenin veya ortadan kaldırmanın, deliryum tablosunu düzeltmeye genellikle yeterli olamayacağı gerçeğini vurgulamasıdır. Doğru olan yaklaşım tarzı, predispozan ve presipite edici faktörlerin tümünü hedef alan çok yönlü bir değerlendirme olacaktır (142, 143).

6. PREDİSPOZAN FAKTÖRLER

Yapılan çalışmalarda, belirlenen belli başlı predispozan faktörler, kognitif bozukluk veya demans, ciddi bir hastalığın varlığı veya komorbidite, fonksiyonel bozukluk, ileri yaş, kronik renal yetmezlik, dehidrasyon, malnütrisyon ve görsel/işitsel bozukluklardır. Demans, deliryum için önemli bir risk faktörü olup, demansı olmayanlara göre demanslı kişilerde 2-5 kat daha fazla görülürken, deliryum hastalarının 1/3-1/2'sinde, altta yatan demansiyel bir tablonun varlığına işaret edilmektedir. Primer santral sinir sistemi hastalıkları (Parkinson Hastalığı, serebrovasküler hastalık, kitle lezyonları, travma, enfeksiyon, kollajen hastalık, vasküler hastalık vb.) kadar, SSS dışı hastalıklar (enfeksiyöz, metabolik, kardiyolojik, pulmoner, endokrin ve neoplastik hastalıklar) gibi altta yatan kronik medikal hastalıklar,

deliryuma predispozisyon oluşturabilir. Hastaneye başvuru anında deliryum riskini ortaya koymaya yönelik geliştirilmiş klinik değerlendirme modelinde, deliryum için şu bağımsız risk faktörleri ortaya konmuştur: altta yatan ciddi bir hastalığın varlığı, görme bozukluğu, temel kognitif bozukluk ve dehidrasyon belirleyicisi olarak yüksek BUN : Kreatinin oranıdır.

7. PRESİPİTE EDİCİ FAKTÖRLER

Deliryuma potansiyel risk oluşturabilecek çok sayıda faktör mevcuttur. Çalışma verilerine göre, ilaçlar, immobilizasyon, idrar sondası kullanımı, fiziksel aktivite kısıtlayıcı bariyer kullanımı, dehidrasyon, malnütrisyon, iyatrojenik hastalıklar, medikal problemler, enfeksiyonlar, metabolik bozukluklar, alkol veya ilaç yoksunluğu, çevresel etkenler ve psikososyal problemler başta gelen faktörleri teşkil etmektedir.

İmmobilizasyonun, sadece birkaç gün içinde deliryum ve fonksiyonel düşüşe neden olabildiği bilinen bir gerçekken, hala hekimler tarafından rutin olarak %26 hasta-gününde kesin yatak istirahati önerilirken, ek %31 hasta-gününde ise minimal aktivite (rn; yataktan koltuğa geçiş) uygun grlre, bu türden risklere hastalar meyilli hale getirilmektedirler. Bunun yanı sıra, hastayı aktivasyondan engelleyen diğer faktörler (rn; idrar sondası, fiziksel aktivite kısıtlayıcı bariyer kullanımı), immobilizasyonun zararlı etkilerini daha da komplike hale getirebilir.

İdrar sondalarının, idrar yolu enfeksiyonları, ürosepsis ve deliryumla neden-sonuç ilişkisi çok iyi biliniyor olsa da, hospitalize yaşlılarda sıklıkla kullanılmakta olup (bir çalışmada sonucuna göre %26), önemli bir bölümünde de geçerli bir tıbbi endikasyon bulunmamaktadır. Malnütrisyonla beraber dehidrasyon ve volüm kaybı, iyi tanımlanmış deliryum predispozan faktörleri olarak bilinmektedir.

Tablo 7. Yoğun Bakım Hastalarında Deliryum İçin Risk Faktörlerinin prevalansı	
Risk faktörleri	Sıklık (%)
Benzodiazepin veya narkotiklerin uygulanması	98
Rektal veya mesane kateteri	79
Görme veya işitme bozukluğu	69
Santral venöz kateterler	67
Hipo veya hiperglisemi (<80 veya >120mg/dl)	52
Hipo veya hipernatremi (<135 veya >145 mEq/L)	50
Hipotermi veya ateş (<36° veya >38°C)	44
Fiziksel kısıtlama uygulanması	21
İleri yaş (>70)	35
Tüp besleme veya TPN	31
Depresyon hikayesi	29
Kardiyojenik veya septik şok	29
BUN/Kreatinin oranı ≥ 18	27
Renal yetersizlik (kreatinin >2 mg/dl)	21
Konjestif kalp yetersizliği hikayesi	19
Stroke, epilepsi hikayesi	10

8. DELİRYUM SUBGRUPLARI

DSM-IV içerisinde deliryum; “**genel tıbbi duruma bağlı deliryum, madde entoksikasyonu deliryumu, madde yoksunluğu deliryumu, çoğul etiyolojiye bağlı deliryum ve başka türlü adlandırılmayan deliryum**” olarak sınıflanmıştır.

Tanı ölçütleri arasında yer almamakla birlikte eşlik eden uyku/uyanıklık döngüsünde değişiklikleri, psikomotor davranış değişiklikleri, yargı bozuklukları ve duygusal bozukluklar (korku, depresyon, irritabilite, öfke, öfori, apati gibi) oldukça yaygındır (14).

Hipoaktif tip deliryum özellikle yaşlılarda daha sık gözlemlendiği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Bu tür hastalarda genellikle gün boyu uyuma eğilimi vardır.

Çağrışımlar yavaşlamıştır, iletişim güçlüğüle sağlanır. Bir soruya yanıt vermeden önce çok fazla miktarda uyarılmaları gerekir. Çoğunlukla depresyonla karıştırıldığı ve kendine ve çevreye zarar verici olmadıklarından sıklıkla atlanılan hasta grubunu oluştururlar.

Peterson ve arkadaşlarının yaptıkları kohort çalışmalarında yoğun bakım hastalarında ventilatöre bağlı olan ve olmayan hastalarda deliryum subgruplarını araştırmışlar ve izledikleri deliryum gelişen hastalarda hiperaktif deliryumu % 1,6, hipoaktif deliryumu %43,5 ve karışık tip deliryumu %54,1 oranlarda bildirmişlerdir (158).

Ouimet ve arkadaşlarının 600 yoğun bakım hastası üzerinde yaptıkları çalışmada deliryum semptom sayısına göre başka bir sınıflandırma yapmışlardır. Hiç semptomu olmayan hastalara ‘**deliryum yok**’, 4 ya da daha fazla semptomu olan hastalara ‘**klirik deliryum**’, 1-3 arası semptomu olan hastalara ‘**subsendromal deliryum**’ tanısı koymuşlar (159). Bu çalışma YBÜ dışında yapılan ve sendromal deliryumun normal nörolojik durumla klinik deliryum arası bir durum olduğunu ifade eden çalışmaları doğrulayan önemli bir çalışma olarak kabul edilmektedir.

9. KLİNİK ÖNEM

YBÜ'deki hastalarda altta yatan kronik hastalıkların, gelişen akut hastalıkların, kullanılan ilaçların ve maruz kaldıkları pek çok durumun (yoğun bakım ortamı, tıbbi cihazlar ve benzeri durumlar) etkisiyle konfüzyon görülebilmektedir. Özellikle hiperaktif deliryum gelişen hastalarda kateterlerin çekilmesi (14), kendi kendini ekstübe etme (18, 160) hastanın güvenliği ve bakımı açısından büyük problem oluştururken, hipoaktif hastalarda deliryum sıklıkla atlanabilmekte, hastaların aspirasyon ve reentübasyon riskleri artmaktadır (161, 18, 162). Bu nedenlerle ilişkili olarak da hastane masrafları, morbidite ve mortalite artmaktadır (163).

Tablonun önemi yalnızca hastanede yatan hastalarda görülme oranının yüksekliği ile sınırlı olmayıp, deliryum tablosunun tıbbi morbidite, hastanede yatış süresi, taburculuk sonrası gidiş üzerine belirgin olarak olumsuz etki gösterdiği bu alanda yapılan çalışmalarda sıklıkla vurgulanmaktadır (15, 17, 148, 160, 161, 162, 163, 164). Yakın dönemde Marcantonio ve arkadaşları tarafından yapılan ileriye dönük kohort çalışmasında tanıdan bir hafta sonra yalnızca % 14'ünde düzelme olduğu, % 52'sinde halen belirtilerin sürdüğü, belirtilerin kalıcılığının ve şiddetinin işlevsel düzelmenin yetersizliği ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (165).

Deliryum ve prognoz ilişkisini taburcu olma sonrasında değerlendiren iki ayrı kohort çalışmada hem hastaneye yatış döneminde hem de taburcu olma sonrası 3 aylık izlemde deliryumu altta yatan etiyolojiden bağımsız olarak olumsuz işlevsel prognozla ilişkili bulurken, mortalite ile yalnız taburculuk sonrası ilişkisinin bulunduğunu bildirmişlerdir (166, 167).

Tabloya yeterli oranda tanı koyulamaması ile birlikte, uygun olmayan tedaviler uygulanmasının da altta yatan etiyolojinin üzerine yeni risk etmenleri ekleyerek mortalite ve morbidite artışına neden olabildiği göz önüne alındığında tedavinin önemi bir kez daha ortaya çıkmaktadır (168).

Tablo 7 hem yoğun bakım ünitesi (YBÜ) hem de YBÜ dışı çalışmalardaki deliryum ile ilişkili faktörleri içerir.

YBÜ'deki yaşlı hasta grubunda sigara içme, alkolizm, hipertansiyon, ciddi hastalık, sedatif ve analjeziklere maruz kalmanın deliryum gelişmesine katkı oluşturduğunu rapor

etmişlerdir (161, 169, 172) ayrıca bu yaş grubunda temel bilişsel bozukluk, metabolik bozukluklar (örneğin sodyum, kalsiyum ve BUN değerinde düzensizlikler) akut enfeksiyon, solunumsal hastalık, asidoz, anemi ve hipotansiyon diğer risk faktörleri olarak belirtilmiştir (151, 171, 172).

Apolipoprotein E genotipi ile deliryum arasındaki ilişki mekanik ventilasyon uygulanan YBÜ'deki hastalarda araştırılmış ve genetik predispozisyonun olduğu ileri sürülmüştür (170).

10. TEDAVİ

a) İlaç dışı tedavi yöntemleri:

Genel olarak, ilaç dışı tedavi yaklaşımları çoğu hastada semptomların iyileştirilmesinde etkili olmaktadır. Reoryantasyon stratejileri, basit açıklamalar ve talimatlar ve sürekli göz temasını kullanarak kurulan bireysel ilişkiler ve iletişim çok önemlidir. Hastanın mümkün olduğu ölçüde kendi tedavisi ile ilgili kararlara katılımı sağlanmalıdır. Duyusal problemleri gidermek için, gerekiyorsa gözlük ve/veya işitme cihazı kullanması sağlanmalıdır.

Mobilite, kişisel bakım ve bağımsızlık konusunda mümkün olduğunca hastalar cesaretlendirilmelidir. Fiziksel aktivite kısıtlayıcı bariyerlerden, mobilitayı kısıtladığı, ajitasyonu arttırdığı, bunun yanı sıra etkinliğinin şüpheli ve hasta yaralanması açısından potansiyele sahip olduğundan, kaçınılması önerilmektedir. Hastane ortamının rahatsız edici etkilerinin en aza indirilmesi için gerekli önlemler alınmalıdır (düşük ses şiddeti, aydınlatılmış, sakın bir oda). Uyku-uyanıklık döngüsü deliryumda önemli faktörlerden biri olduğu için hastaların gece boyunca kesintisiz uyku uyuyabilmeleri için bir ortam sağlanmalıdır, bu da ilaç tedavisi, vital bulgular, İV sıvı takibi gibi hemşirelik işlemlerinin uygun şekilde koordinasyonu ile olabilir.

b) Farmakolojik tedavi:

Farmakolojik tedavileri, ciddi deliryumu olan, semptomların gerekli girişimlerin (entübasyon, İV tedavi gibi) yapılmasını engellediği, hastanın ve diğer kişilerin güvenliğinin tehlikeye girdiği durumlarda gündeme getirilmelidir.

Deliryumdaki hastalarda kullanılan tüm ilaç listesi ve beraberinde yan etkileri gözden geçirilmeli ve ilaçlar mümkün olduğunca azaltılmalıdır. Hastaların ağrıları var ise tedavi edilmeli, fakat narkotiklerin deliryumu başlatabildikleri akılda bulundurulmalıdır.

İlaç tedavisi gerekli ise söz konusu ilaç, en düşük dozda ve olabilecek en kısa süre için başlanmalıdır. Nöroleptikler, tedavide tercih edilen ilaç grubu olup, haloperidol ve lorezepam, tiyoridazin en sık tercih edilen ilaçlardır. Genellikle total yükleme dozu olarak 3-5 mg haloperidol veya 50-100 mg tiyoridazin gerekir. Takiben, idame dozu yükleme dozunun yarısı olup, sonraki 24 saatte bölünmüş dozlarda verilir ve bir kaç gün içinde doz azaltılarak kesilir. Lorazepam 0,5-1 mg günde iki kez oral veya intravenöz verilir. Oksazepam 10 mg günde 2-3 kez oral verilir.

İlaçların yan etkileri veya paradoksik etkileri açısından dikkatli olunmalıdır.

MATERYAL-METOD

Hastalar:

Hastane etik kurul onayı alındıktan sonra, 55 yataklı cerrahi yoğun bakım ünitesinde bilinci açık olarak izlenen, yoğun bakımda 48 saatten uzun süre kalan, iletişim kurulabilen, ardışık 217 erişkin hasta çalışma kapsamına alındı (**Şekil 1.**) Demans ve psikoz öyküsü olanlar, opioid, alkol ve madde kullanım öyküsü olanlar ile kardiyomyopati, kronik böbrek yetmezliği ve ciddi nörolojik hastalığı olanlar çalışma dışı bırakıldı.

Metod:

Premedikasyon uygulanmayan olgular operasyon odasına alındıktan sonra, demografik verileri kaydedildi. Bütün hastalara standardize protokol ile genel anestezi indüksiyonunda midazolam 0,08 mg/kg, fentanyl 15 µg/kg, rocuroyum 0.6 mg/kg, aralıklı olarak idamede fentanyl 5 µg/kg, rocuroyum 0.3 mg/kg uygulandı. Median sternotomi yapılarak LİMA, safen ven greftleri kullanıldı. Roller pompa ve membran oksijenatör kullanıldı, 30- 32 °C hipotermi uygulandı. Aktive pıhtılaşma zamanı (ACT) 400 saniyenin üzerinde tutuldu. Pompa akım hızı 2,4 L/dk/m² olarak sağlandı. Hastalara izotermik antegrad ve/veya retrograd kan kardiyoplejisi uygulandı. Yoğun bakım ünitesine entübe olarak çıkarılan hastalar ortalama 8-10 saat sonra ekstübe edildi. Ekstübe edilen ve mekanik ventilasyon desteği devam eden çalışmaya dahil tüm hastalar günlük 08:30 - 10:00 ve 14:00 - 15:30 saatleri arasında YBÜ-KDÖ ve DSM-IV uygulanarak değerlendirildi.

Tablo 1. Yoğun bakım ünitesinde konfüzyonun değerlendirme ölçeği (YBÜ-KDO):

1. Bilinç durumu

Hastanın bilinç durumunda ani değişiklik oldu mu? Bilinci açılıp, kapandı mı?

Başlangıçtan farklı ani bilinç değişikliği oldu mu?

Son 24 saatte bilinci açılıp, kapandı mı? Uygunsuz davranışının düzelip, kötüleştiği oldu mu?

Sedasyon skalası veya koma skalası (Glasgow koma skalası) değerleri son 24 saat içinde değişti mi?

2. Dikkat bozukluğu

Hasta dikkatini toplamakta zorluk çekiyor mu?

Hastanın dikkatini sürdürmekte veya başka yöne kaydırmakta sıkıntısı var mı?

Dikkat değerlendirme muayenesinde başarılı oldu mu?

Şimdi size harfleri okuyacağım. Her A harfini duyduğunuzda elimi sıkınız (bir harfi bir saniyede okuyun)

L T P E A O A I C T D A L A A

A N I A B F S A M R Z E O A D

P A K L A U C J T O E A B A A

Z Y F M U S A H E V A A R A T

Sekizden fazla doğru cevap verdi mi?

3. Düşünce organizasyonunun bozulması

1. Hasta ekstübe ise, hastanın konuşması, düşünce içeriği, akışı ve organizasyonu bozulmuş mu?

düşünce içeri

dan konuya atlama şeklinde mi?

2. Hasta ventilatorde ise şu sorulara cevap verebiliyor mu?

- Taş suda yüzer mi?
- Denizde balık var mı?
- 1 kg 2 kg'dan daha mı ağırdır?
- Çivi çakmak için çekiç kullanabilir misiniz?

3. Hasta soruları izleyebiliyor, aşağıdaki komutlara uyabiliyor mu?

4. Düşüncelerinizde karışıklık, düzensizlik var mı?

5. Bu kadar parmağınızı kaldırın (muayene eden, hastanın görebileceği mesafede iki parmağını kaldırır.)

- Aynı hareketi öbür elinizle yapın.

4. Kapanmış bilinç düzeyi

- Aşırı alert
- Letarjik (uykulu fakat hemen uyandırılabilir, çevresinde olup bitenlerin bazılarının farkında değil)
- Stupor (zorla veya tekrarlayan stimuluslarla uyandırılıyor, çevresinde olup bitenlerin çoğunun veya hiçbirisinin farkında değil)
- Koma (uyandırılmıyor)

Tablo 2. Deliryum için DSM-IV tanı kriterleri:
A. Dikkat azalması, dikkatini yönlendirme ve devam ettirmede azalma ile birlikte bilinç bozukluğu.
B. Önceden var olan, tanı konan veya gelişmekte olan demans ile açıklanamayan bir algılama bozukluğunun gelişmesi veya kognitif fonksiyonlarda bir değişiklik (hafıza bozukluğu, dezoryantasyon, konuşma bozukluğu gibi)
C. Kısa bir zaman dilimi içinde (genellikle saatler ve günler içinde) bozukluk gelişmesi ve gün içinde dalgalanma göstermesi.
D. Hikaye, fizik muayene veya laboratuvar bulgularına dayanarak; genel tıbbi bir problemin direkt fizyolojik sonuçları, ilaç kullanımı veya madde intoksikasyonu, yoksunluk sendromu veya yukarıdaki etyolojilerden birden fazlasının bir sonucu olarak bozukluğun ortaya çıkması.

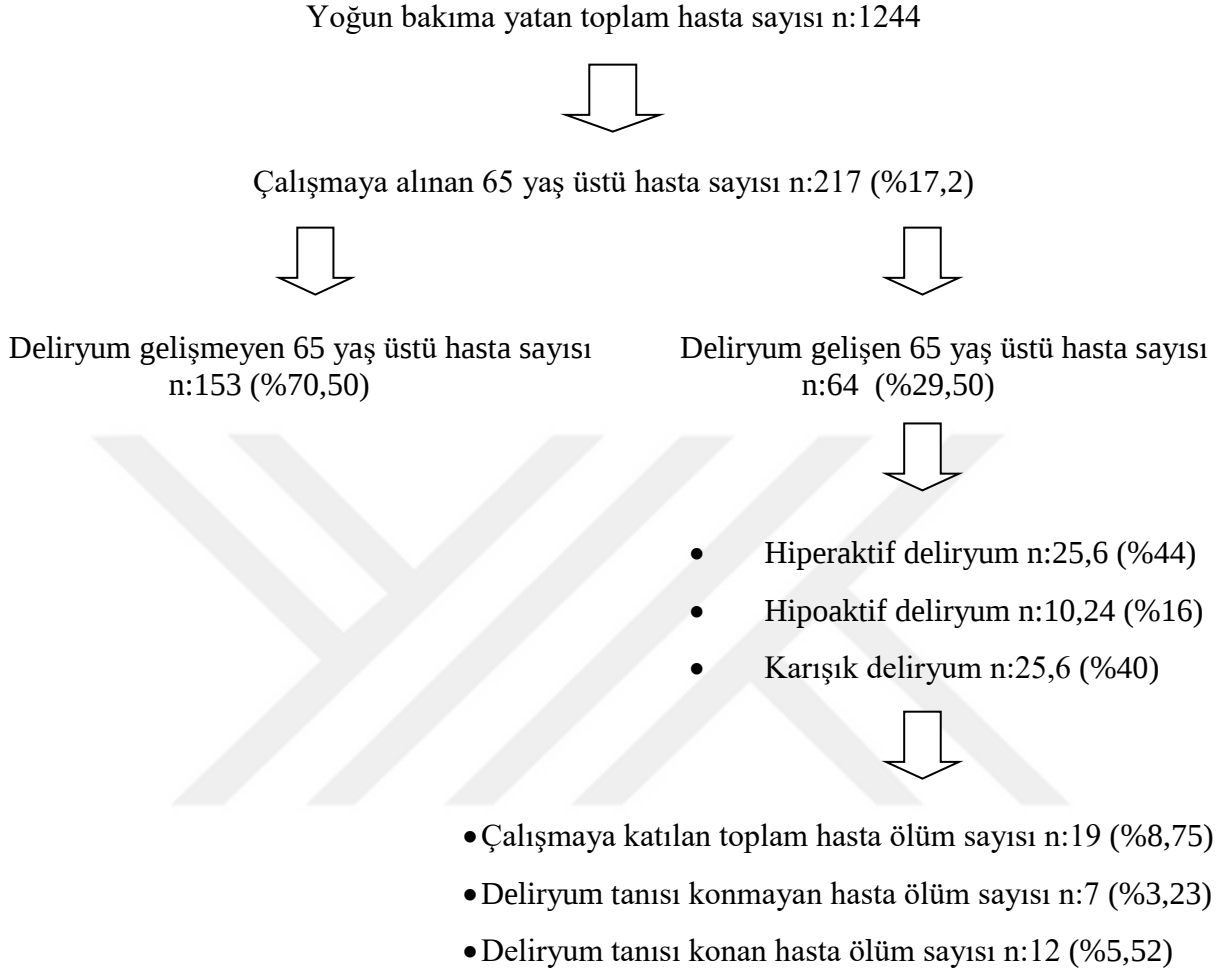
Hastaların demografik verileri, yoğun bakım ünitesine yatış nedenleri, daha önce yoğun bakımda yatıp yatmadıkları, yoğun bakım ünitesine kabulünde ve günlük değerlendirme skorları, yoğun bakımda ve hastanede kalma süresi, mekanik ventilasyon süresi, endotrakeal tüp, nazogastrik tüp, kateterler gibi tıbbi cihazları çekme, küfür etme, söylenme, yüksek sesle bağırma, çevresindekilere şiddet kullanma davranışları ve bunlara bağlı olarak gelişen komplikasyonlar kaydedildi.

İstatistiksel Analiz

Hastanede deliryum gelişen ve gelişmeyen hastaların sürekli değişkenleri için t-test veya Mann-Whitney test kullanıldı. Sonuçlar ortalama $\pm$ SD veya n (%) olarak gösterildi. Katagorik değişkenler için χ^2 test veya Fisher exact test kullanıldı. Büyük örneklerinin kriterleri (Version 17.0) SPSS programı kullanılarak değerlendirildi. Değişkenlerin gruplar arasındaki anlamlı farklı prevelansı ($p < 0.05$) lojistik regresyon analizi ile saptandı.

BULGULAR

Şekil 1. Yoğun Bakım Hastalarında Deliryum Gelişen ve Gelişmeyen Hasta Sayısı.



Preoperatif risk faktörleri; ileri yaş, yüksek APACHE II, erkek cinsiyet, NYHA>2, serebrovasküler hastalık ve kötü fiziksel durum olarak tespit edildi.

Peroperatif risk faktörleri; aortik cerrahi, ameliyat süresi ve iskemi süresi olarak tespit edildi.

Postoperatif risk faktörleri; hematokrit düşüklüğü (<30), kan laktat düzeyi artışı (>1.2 mmol/L), hipoalbuminemi (<3g/dl), BUN/Kreatinin oranında artış (>18), immobilizasyon, postoperatif 48. saat medikasyonlar, uyku bozukluğu ve yoğun bakımda kalma süresi olarak tespit edildi.

Preoperatif hasta özellikleri ve risk faktörleri **Tablo 3**'de gösterilmiştir.

Tablo 3. Pre-operatif risk faktörleri (Tek değişkenli Analiz)						
		Deliryum gelişmeyen hastalar		Deliryum gelişen hastalar		P
		Mean	SD	Mean	SD	
Yaş		68,50	4,91	73,05	5,18	0,000**
APACHE II		11,99	2,19	13,81	2,75	0,000**
		N	%	N	%	
Cinsiyet	Erkek	116	75,8%	36	56,3%	0,004**
	Kadın	37	24,2%	28	43,8%	
ASA	1	23	15,0%	11	17,2%	0,085
	2	120	78,4%	43	67,2%	
	3	10	6,5%	10	15,6%	
NYHA	NYHA >2	43	28,1%	39	60,9%	0,000**
	NYHA <2	110	71,9%	25	39,1%	
Eğitim	İlkokul	117	76,5%	47	73,4%	0,822
	Lise	33	21,6%	15	23,4%	
	Üniversite	3	2,0%	2	3,1%	
Sigara	Evet	41	26,8%	12	18,8%	0,208
	Hayır	112	73,2%	52	81,3%	
Alkol kullanımı	Evet	25	16,3%	9	14,1%	0,674
	Hayır	128	83,7%	55	85,9%	
Önceden var olan bilişsel bozukluk	Evet	42	27,5%	24	37,5%	0,142
	Hayır	111	72,5%	40	62,5%	
KOAHA	Evet	21	13,7%	14	21,9%	0,137
	Hayır	132	86,3%	50	78,1%	
Serebrovasküler hastalık	Evet	26	17,0%	19	29,7%	0,035*
	Hayır	127	83,0%	45	70,3%	
Düşük fiziksel kondüsyon	Evet	24	15,7%	18	28,1%	0,034*
	Hayır	129	84,3%	46	71,9%	
Depresyon	Evet	28	18,3%	10	15,6%	0,636
	Hayır	125	81,7%	54	84,4%	

Anksiyete bozukluğu	Evet	31	20,3%	14	21,9%	0,789
	Hayır	122	79,7%	50	78,1%	
Herhangi bir depresif bozukluk	Evet	13	8,5%	5	7,8%	0,868
	Hayır	140	91,5%	59	92,2%	
Diabetes mellitus	Evet	38	24,8%	30	46,9%	0,001**
	Hayır	115	75,2%	34	53,1%	
Myokard enfarktüsü	Evet	38	24,8%	19	29,7%	0,459
	Hayır	115	75,2%	45	70,3%	
Acil kalp cerrahisi	Evet	17	11,1%	15	23,4%	0,020*
	Hayır	136	88,9%	49	76,6%	
*p<0,05 **p<0,01						

Deliryum olan olgularda ileri yaş ortalaması, erkek cinsiyet, APACHE II skoru, NYHA >2, zayıf fiziksel kondüsyon, serebrovasküler hastalık, diabet, acil kardiyak cerrahi anlamlı olarak yüksekti ($p<0,01$).

Aortik cerrahi ve kapak ameliyatı olanlarda deliryum oranı anlamlı olarak yüksekti ($p<0,01$). Deliryum olan olgularda by-pass ve iskemik zaman ortalaması anlamlı olarak yüksekti ($p<0,01$).

Deliryum görülen olgularda Hematokrit <30%, kan laktat >1.2mmol/l, hipoalbuminemi <3gr/dL, Bun/Kreatinin> 18 olması anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0,01$). Deliryum görülen olgularda immobilizasyon (katater, kısıtlamalar) oranı anlamlı olarak yüksekti ($p<0,05$). Deliryum olan olgularda postoperatif 24. saat medikasyon (inotropik ajanlar) kullanım oranı anlamlı olarak yüksekti ($p<0,05$). Deliryum, uyku bozukluğu ve yoğun bakımda kalma süresi 5 gün ve üzeri olanlarda anlamlı olarak yüksekti ($p<0,01$).

Tablo 4. Peri-operatif risk faktörleri (Tek değişkenli Analiz)					
	Delirium gelişmeyen hastalar		Delirium gelişen hastalar		P
Cerrahi Tipi	N	%	N	%	
Aortik cerrahi	3	2,0%	6	9,4%	0,001**
CABG	119	77,8%	34	53,1%	
CABG+kapak	12	7,8%	5	7,8%	
Kapak	16	10,5%	18	28,1%	
Diğerleri	3	2,0%	1	1,6%	
	Mean	SD	Mean	SD	
Cerrahi süresi (dk)	293,24	43,49	297,50	46,52	0,520
By-pass süresi	108,35	14,68	120,28	23,11	0,000**
İskemi zamanı	64,51	12,79	77,55	18,00	0,000**
	**p<0,01				

Yaşı ileri olan olgularda delirium riski 1,22 (1,13 – 1,33) kat daha fazla idi ($p<0,01$). APACHE II skoru yüksek olan olgularda delirium riski 1,44 (1,20 – 1,71) kat daha fazla idi ($p<0,01$). NYHA >2 olan olgularda delirium riski 6,02 (2,63 – 13,80) kat daha fazla idi ($p<0,01$). Serebrovasküler hastalık olan olgularda delirium riski 2,86 (1,14 – 7,21) kat daha fazla idi ($p<0,05$). Zayıf fiziksel kondüsyonu olan olgularda delirium riski 2,643 (1,05 – 6,59) kat daha fazla idi ($p<0,05$). Önceden var olan bilişsel bozuklukları olan olgularda delirium riski 3,39 (1,49 – 7,70) kat daha fazla idi ($p<0,01$).

Tablo 5. Post-operatif risk faktörleri (Tek değişkenli Analiz)						
		Deliryum gelişen hastalar		Deliryum gelişmeyen hastalar		P
		N	%	N	%	
Hematokrit < 30%	Evet	40	% 26,1	34	% 53,1	0,000**
	Hayır	113	% 73,9	30	% 46,9	
Kan laktat >1.2mmol/l	Evet	30	% 19,6	29	% 45,3	0,000**
	Hayır	123	% 80,4	35	% 54,7	
Bilirubin total >2mg/dL	Evet	26	% 17,0	16	% 25,0	0,173
	Hayır	127	% 83,0	48	% 75,0	
Hipoalbuminemi <3g/dL	Evet	20	% 13,1	20	% 31,3	0,002**
	Hayır	133	% 86,9	44	% 68,8	
Bun/Kreatinin > 18	Evet	27	% 17,6	30	% 46,9	0,000**
	Hayır	126	% 82,4	34	% 53,1	
PaCO2=>45mmHg	Evet	22	% 14,4	12	% 18,8	0,419
	Hayır	131	% 85,6	52	% 81,3	
hipo/hiperglisemi	Evet	61	% 39,9	28	% 43,8	0,596
	Hayır	92	% 60,1	36	% 56,3	
Elektrolit imbalansı	Evet	51	% 33,3	25	% 39,1	0,420
	Hayır	102	% 66,7	39	% 60,9	
Ateş 36C < 38C>	Evet	44	% 28,8	22	% 34,4	0,412
	Hayır	109	% 71,2	42	% 65,6	
Postopöratif enfeksiyon	Evet	14	% 9,2	10	% 15,6	0,166
	Hayır	139	% 90,8	54	% 84,4	
Hemşire hasta iletişimi	Yok	14	% 9,2	12	% 18,8	0,124
	Kısmen	131	% 85,6	48	% 75,0	
	orta	8	% 5,2	4	% 6,3	
İmmobilizasyon (kateterler, kısıtlamalar)	Evet	45	% 29,4	28	% 43,8	0,041*
	Hayır	108	% 70,6	36	% 56,3	

Postoperatif 24.saat medikasyonlar (inotropik ajanlar)	Evet	52	% 34,0	33	% 51,6	0,016*
	Hayır	101	% 66,0	31	% 48,4	
Uyku bozukluğu	Evet	36	% 23,5	31	% 48,4	0,000**
	Hayır	117	% 76,5	33	% 51,6	
Yoğun bakımda kalış süresi (gün)	2-5 gün	105	% 68,6	12	% 18,8	0,000**
	5-10 gün	37	% 24,2	39	% 60,9	
	>10 gün	11	% 7,2	13	% 20,3	
*p<0,05 **p<0,01						

Delirium riski, iskemi süresi yüksek olan olgularda 1,05 (1,02 – 1,08) (p<0,01) ve aortik cerrahi olan olgularda 2,84 (1,22 – 6,61) kat daha fazla idi (p<0,05).

Tablo 6. Post-operatif risk faktörleri (Çok değişkenli analiz)

	B	p	OR	95% C.I.for OR	
				Alt	Üst
Hematokrit < %30	1,42	0,000**	4,15	1,87	9,21
Kan laktat>1.2 mmol/L	1,11	0,033*	3,03	1,10	8,39
Hipoalbuminemi<3g/dL	0,95	0,037*	2,59	1,06	6,34
Bun/Kreatinin>18	1,28	0,006**	3,60	1,45	8,95
İmmobilizasyon	-1,20	0,076	3,32	0,88	12,50
Medikasyon	0,08	0,863	1,09	0,42	2,82
Uyku bozukluğu	0,77	0,165	2,16	0,73	6,38
Yoğun bakım süresi(5- 10) gün	-2,12	0,000**	8,37	2,68	26,12
Yoğun bakım süresi >10 gün	0,22	0,686	1,25	0,42	3,72
*p<0,05 **p<0,01					

Hematokrit <30% olan olgularda delirium riski 4,15 (1,87 – 9,21) kat daha fazla idi (p<0,01). Kan laktat >0.8mmol/l olan olgularda delirium riski 3,03 (1,10 – 8,39) kat daha fazla idi (p<0,05). Hipoalbuminemi <3gr/dL olan olgularda delirium riski 2,59 (1,06 – 6,34) kat daha fazla idi (p<0,05). Bun/kreatinin >18 olan olgularda delirium riski 3,60 (1,45 – 8,95) kat daha fazla idi (p<0,01). Yoğun bakımda yatış süresi 5-10 arasında olan olgularda delirium riski 8,37 (2,68– 26,12) kat daha fazla idi (p<0,01).

TARTIŞMA

Deliryum için yıllar boyunca organik beyin sendromu, akut konfüzyonel durum, akut demans, metabolik ensefalopati, geri dönüşlü toksik psikoz, yoğun bakım psikozu, yoğun bakım sendromu gibi farklı terminolojiler kullanılmıştır (5). Bu terminolojik farklılıklar ve tanı zorluğu nedeniyle uzun süre karmaşık bir konu olarak kalmıştır (6). Deliryumun yoğun bakım ünitesinde yüksek prevalansına rağmen klinisyenler tarafından sıklıkla tanınmamakta (12) ya da depresyon, yoğun bakım sendromu, demans gibi kritik hastalıkların beklenen önemsiz komplikasyonları olarak görülmektedir.

Gözlem ve tanı metodları kullanılarak yapılan kohort çalışmalarda genel ve cerrahi yoğun bakım ünitelerinde altta yatan hastalığın ciddiyetine bağlı olarak deliryum prevalansı % 20-80 arasında değişmektedir (8, 10, 17, 18, 173, 174). Açık kalp cerrahisi sonrasında yoğun bakımda postoperatif deliryum görülme oranı %30-73 arasındadır (175). Bizim çalışmamızda diğer literatürlere uyumlu olarak deliryumun prevalansını %29 olarak tespit ettik. Deliryumun önemi yalnızca hastanede, yoğun bakımda yatan hastalarda görülme oranının yüksekliği ile sınırlı kalmayıp tıbbi morbidite, mortalite, yoğun bakım ve hastanede yatış süresi dolayısıyla maliyet artışı ile ilişkilidir (13, 176). Bu çalışmada yoğun bakımda yatış süresi 5-10 gün arasında olan olgularda deliryum riski 8,37 (2,68– 26,12) kat daha fazla idi ($p<0,01$) bu da bize yoğun bakım ve hastane maliyetlerinin arttığını göstermektedir.

Deliryum tanısından bir hafta sonra olguların yalnızca % 14'ünde düzelme olduğu, %52'sinde halen belirtilerin sürdüğü, belirtilerin kalıcılığının ve şiddetinin işlevsel düzelmenin yetersizliği ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (162). Yoğun bakımda ventilatöre bağlı olan ve olmayan hastalarda deliryum subgrupları, hiperaktif deliryumu %1,6, hipoaktif deliryumu %43,5 ve karışık tip deliryumu %54,1 oranlarında saptanmıştır (177). Bizim çalışmamız da bu çalışmanın aksine hiperaktif deliryum %44, hipoaktif deliryum %16, karışık tip deliryum %40 olarak saptandı. Özellikle hiperaktif deliryum gelişen hastalarda kateter, sonda, nazogastrik çekilmesi (157, 178), kendini ekstübe etme (14, 174), hastanın güvenliği ve bakımı açısından büyük problem oluştururken, hipoaktif hastalarda deliryum sıklıkla atlanabilmekte ve hastaların aspirasyon, reentübasyon ve bunlara bağlı risklerin artması nedeniyle morbidite, mortalite ve hastane masrafları artmaktadır (174, 147, 148, 180). Bizim çalışmamızda hiperaktif deliryum gelişen 4 hasta reentübe edildi, nazokomiyal pnömoni nedeniyle mekanik ventilasyon ve yoğun bakımda kalma süreleri uzadı. 3 hastaya arteriyel ve santral kateterlerinin çekilmesi sonucu oluşan kanama nedeniyle kan transfüzyonu yapıldı.

Serebral kolinerjik fonksiyonda azalma, postoperatif deliryumun etyopatogenezinde suçlanan nedenlerden biridir. Kolinerjik nörotransmitterlerdeki yetersizlik ruhsal durum, bellek, bilişsel işlev ve motor fonksiyonlarda değişikliğe yol açarak deliryum semptomlarını ortaya çıkarmaktadır (7, 2, 179). Asetilkolin dışında glutamat, nor-adrenalin, dopamin ve serotoninindeki düzensizlik de postoperatif deliryum etyopatogenezinde rol oynayabilmektedir (7, 11). Postoperatif deliryumu stres ve inflamatuvar sitokin artışı da tetikleyebilir (179).

Deliryuma giren her hasta birçok potansiyel faktör açısından detaylı bir şekilde araştırılmalıdır. Tek bir vakada genellikle 2-6 arasında muhtemel sorumlu faktör bulunabilir (180).

Yoğun bakımdaki yaşlı hasta grubunda sigara, alkol, hipertansiyon, ciddi sistemik hastalık, sedatif ve analjeziklere maruz kalma (147, 181, 164), temel bilişsel bozukluk, metabolik bozukluklar (örneğin sodyum, kalsiyum ve BUN değerinde düzensizlikler) akut enfeksiyon, solunumsal hastalık, asidoz, anemi ve hipotansiyon risk faktörleridir (16, 164, 182, 3, 167). Deliryuma neden olabilecek etkenlerin araştırıldığı bizim çalışmamızda 18 preoperatif, 4 intraoperatif ve 15 postoperatif parametreye bakıldı. Antikolinerjik ajanlar çalışma parametreleri içine alınmadı. Bunun sebebi de bütün hastalara H2 blokör kullanılmasıydı.

Preoperatif risk faktörleri; ileri yaş, yüksek APACHE II, erkek cinsiyet, NYHA>2, serebrovasküler hastalık ve kötü fiziksel durum olarak tespit edildi. Peroperatif risk faktörleri; aortik cerrahi, ameliyat süresi ve pompa perfüzyon süresi olarak tespit edildi. Postoperatif risk faktörleri; hematokrit düşüklüğü (<30), kan laktat düzeyi artışı (>1,2 mmol/L), hipoalbuminemi (<3g/dl), BUN/Kreatinin oranında artış (>18), immobilizasyon, postoperatif 48. saat medikasyonlar, uyku bozukluğu ve yoğun bakımda kalma süresi olarak tespit edildi.

Engel ve Romano, deliryumun serebral yetmezlik sonucunda görüldüğünü, kritik hastalığı olanlarda multipl organ disfonksiyonu (MODS) patogenezindeki önemli faktörlerden birisi olduğunu vurgulamışlardır (31,32). Bizim çalışmamızda da uzun süre yoğun bakımda yatan ve MODS gelişip ölen 6 olgunun hepsinde deliryum saptandı.

SONUÇ

Açık kalp cerrahisi sonrasında yoğun bakımda postoperatif deliryum görülme oranı %30-73 arasındadır. Özellikle formal psikiyatri eğitimi almayan sağlık çalışanları tarafından kullanılmak amacıyla geliştirilmiş olan deliryum tanı yöntemlerinin uygulanması, risk faktörlerinin erken dönemde belirlenip kontrol altına alınması, hastanede yatış ve taburculuk süresini, morbidite ve en önemlisi mortaliteyi azaltmaktadır.



KAYNAKLAR

1. McGuire BE, Basten CJ, Ryan CJ, Gallagher J: Intensive care unit syndrome: a dangerous misnomer. *Arch Intern Med* 2000;160:906-909.
2. Lipowski ZJ (1990) *Delirium: Acute confusional states*. Oxford University Press, NewYork, s. 47-53.
3. Wise MG, Trzepacz PT (1996) *Delirium (confusional states)*. Textbook of Consultation-Liaison Psychiatry, Cilt 2 Rundell JR, Wise MG (ed), Washington DC, The American Psychiatric Press, s. 259-274
4. Taylor DG, Shahj AK (2001) *Organic mental disorders*. Geriatric Consultation Liaison Psychiatry'de, Melding P, Draper B (ed), Oxford University Press, New York. s. 215-244.
5. Rabinowitz T. Delirium: An important (but often unrecognized) clinical syndrome. *Curr. Psychiatry Rep* 2002;202-208)
6. Schuurmans MJ, Duursma SA, Shortridge-Baggett LM. Early recognition of delirium: Review of the literature. *J Clin Nurs* 2001;10:721-9.
7. Tuğlu C, Yıldırım E. Hastanede yatarak tedavi goren hastalarda sık karşılaşılan psikiyatrik bir sendrom: Deliryum. *Trakya Univ Tıp Fak Dergisi* 2002; 19:55-64.
8. Thomason JW, Shintani A, Peterson JF, Pun BT, Jackson JC, Ely EW: Intensive care unit delirium is an independent predictor of longer hospital stay: a prospective analysis of 261 non-ventilated patients. *Crit Care* 2005, 9:R375-R381
9. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 4th ed. Washington DC, 1994
10. Bergeron N, Dubois MJ, Dumont M, Dial S, Skrobik Y: Intensive Care Delirium Screening Checklist: evaluation of a new screening tool. *Intensive Care Med* 2001, 27:859-864.
11. Turkcan A. Deliryum. *Psikiyatri Dunyası* 2001; 5:15-23.
12. Ely EW, Girard TD, Shintani AK, Jackson JC, Gordon SM, Thomason JW, Pun BT, Canonico AE, Light RW, Pandharipande P, *et al.*: Apolipoprotein E4 polymorphism as a genetic predisposition to delirium in critically ill patients. *Crit Care Med* 2007, 35:112-117
13. Inouye SK, Schlesinger MJ, Lydon TJ (1999) Delirium: a symptom of how hospital care is failing older persons and a window to improve quality of hospital care. *Am J Med*, 106: 565-573.

14. Ely EW, Inouye SK, Bernard GR, et al. Delirium in mechanically ventilated patients: Validity and reliability of the confusion assessment method for the intensive care unit (CAMICU) JAMA 2001;286:2703-10
15. Marcantonio ER, Simon SE, Bergman MS ve ark. (2003) Delirium symptoms in postacute care: Prevalent, persistent, and associated with poor functional recovery. J Am Geriatric Soc, 51: 4-9.
16. Samuels SC, Evers M: Delirium, pragmatic guidance for managing a common, confounding, and sometimes lethal condition. Geriatrics 2002; 57:33-38.
17. McNicoll L, Pisani MA, Zhang Y, Ely EW, Siegel MD, Inouye SK: Delirium in the intensive care unit: occurrence and clinical course in older patients. J Am Geriatr Soc 2003, 51:591-598.
18. Pandharipande P, Cotton BA, Shintani A, Thompson J, Pun BT, Morris JA, Dittus R, Ely EW: Prevalence and risk factors for development of delirium in surgical and trauma ICU patients. J Trauma 2007, in press.
19. Franke A, Lante W, Fackeldey V, Becker HP, Kurig E, Zöller LG, Weinhold C, Markewitz A. Pro-inflammatory cytokines after different kinds of cardio-thoracic surgical procedures: is what see what we know?. European Journal of Cardio-thoracic Surgery 2005; 28: 569-575.
20. Calvin S.H.Ng, Wan S, Yim A. Pulsatile extracorporeal circulation-let it be?. Med Sci Monit 2002; 8(10): ED17-19.
21. Wippermann J, Albes JM, Hartrumpf M, Kaluza M, Vollandt R, Bruhin R, Wahlers T. Comparison of minimally invasive closed circuit extracorporeal circulation with conventional cardiopulmonary bypass and with off-pump technique in CABG patients: selected parameters of coagulation and inflammatory system. European Journal of Cardio-thoracic Surgery 2005; 28: 127-132.
22. Jensen E, Andreasson S, Bengtsson A, Berggren H, Ekroth R, Lindholm L, Ouchterlony J. Influence of two different perfusion systems on inflammatory response in pediatric heart surgery. Ann Thorac Surg 2003; 75: 919-925.
23. Kerbaul F, Giorgi R, Oddoze C, Collart F, Guidon C, Lejeune PJ, Villacorta J, Gouin F. High concentrations of N-BNP a related to non-infectious severe SIRS associated with cardiovascular dysfunction occurring after off-pump coronary artery surgery. Br J Anaesth 2004; 93: 639-644.
24. Baufreton C, Allain P, Chevailler A, Etcharry-Bouyx F, Corbeau JJ, Legall D, Bruix JL. Brain Injury and Neuropsychological outcome after surgery are affected by complement activation. Ann Thorac Surg 2005; 79:1597-1605.

25. Shum-Tim D, Tchervenkov CI, Laliberte E, Jamal A, Nimeh T, Luo CY, Bittira B, Philip A. Timing of steroid treatment is important for cerebral protection during cardiopulmonary bypass and circulatory arrest: minimal protection of pump prime methylprednisolone. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* 2003;24: 125-132.
26. İriz E, Kolbakir F, Akar H, Adam B, Keceligil HAT. Comparison of hydroxyethyl starch and ringer lactate as a prime solution regarding S-100 β protein levels and informative cognitive tests in cerebral injury. *Ann Thorac Surg* 2005; 79: 666-671.
27. Esener Z. Klinik anestezi. Ed. Esener Z. Kardiyopulmoner bypass, ekstrakorporeal dolaşım. 2. baskı İstanbul: Logos Yayıncılık; 1997. s. 293.
28. Dignan RJ, Kadletz M, Dyke CM, Lutz HA, Yeh T, Wechsler AS. Microvascular dysfunction after myocardial ischemia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;109:892-898.
29. Kay PH. *Techniques in Extracorporeal Circulation*. Butterworth-Heinemann Ltd. Oxford, 1992.
30. Taylor KM, Bain WH, Russell M, Brannan JJ, Morton IJ. Peripheral vascular resistance and angiotensin II levels during pulsatile and nonpulsatile cardiopulmonary bypass. *Thorax* 1979; 34:594-548
31. Goto M, Kudoh K, Minami S, Nukariya M, Sasaguri S, Watanabe M, Hosoda Y. The Renin-Angiotensin-Aldosterone system and hematologic changes during pulsatile and nonpulsatile cardiopulmonary bypass. *Artif Organs* 1993; 17(5): 318-322.
32. Taylor KM, Bain WH, Maxted KJ, Hutton MM, McNab WY, Caves PK. Comparative studies of pulsatile and nonpulsatile flow during cardiopulmonary bypass. I-Pulsatile system employed and its hematologic effects. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1978;75(4):569-73.
33. Taylor KM, Wright GS, Bain WH, Caves PK, Beastall GS. Comparative studies of pulsatile and nonpulsatile flow during cardiopulmonary bypass. III-Response of anterior pituitary gland to thyrotropin-releasing hormone. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1979; 75(4): 579-83.
34. Taylor KM, Wright GS, Reid JM, Bain WH, Caves PK, Walker MS, Grant JK. Comparative studies of pulsatile and nonpulsatile flow during cardiopulmonary bypass. II-The effects on adrenal secretion of cortisol. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1978;75(4): 574-8.
35. Minami K, Körner MM, Vyska K, Kleesiek K, Krobl H, Korfer R. Effects of pulsatile perfusion on plasma catecholamine levels and hemodynamics during and after cardiac operations with cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990;99:82-91.
36. Boucher JK, Rudy LW, Edmunds LH. Organ blood flow during cardiopulmonary bypass. *J Appl Physiol* 1974;36(1):86-90.

37. Qatanabe T, Miura M, Orita H, Kobayasi M, Washio M. Brain tissue pH, oxygen tension, and carbon dioxide tension in profoundly hypothermic cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990;100:274-80.
38. Yada I. Is nonpulsatile blood flow detrimental to patients? *Artif Organs* 1993; 17(5);291-292.
39. Mori F, Ivey TD, Itoh T, Thomas R, Breazeale DG, Misbach G: Effects of pulsatile perfusion on 59 postischemic recovery of myocardial function after global hypothermic cardiac arrest. *J Thorac Cardiovasc Surg* 93:719,1987.
40. Williams GD, Seifer AB, Lawson NW, Norton JB, Readinger Ki, Dungan TW, Callaway JK: Pulsatile perfusion versus conventional high-flow nonpulsatile perfusion for rapid core cooling and rewarming of infants for circulatory arrest in cardiac operation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 78:667,1979.
41. Singh RKK, Barratt-Boyes BG, Harris EA: Does pulsatile flow improve perfusion during hypothermic cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 79:827,1980.
42. Trinkle JK, Helton NE, Wood RE, Bryant LR: Metabolic comparison of a new pulsatile pump and a roller pump for cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 58:562, 1969.
43. Baue AE, Geha AS, Hammond GL, Laks H, Naunheim KS. Glenn's Thoracic and Cardiovascular Surgery. Copyright © 1996, Appleton & Lange A Simon Schuster Company, Sixth ed. Edmunds LE. Cardiopulmonary bypass for open heart surgery Vol:2;101: pp:1631-53
44. Buffolo E, Gerola LR. The evolution of coronary artery grafting on the beating heart. In: Salerno TA, Ricci M, Karamanukian HL, D'Ancona G, Bergsland J ed. Beating heart coronary artery surgery. New York, Futura Publishing Company, 2001:3-8. 60
45. Demirtaş MM, Dr. Siyami Ersek Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi arşiv kayıtları.
46. Canbaz S. Koroner arter cerrahisi sonrası AF gelişimindeki belirleyicilerin irdelenmesi. *TKDC Dergisi*; Ekim, 2000, cilt 8, sayı 4, 767-770.
47. Cohn WE, Sirois CA, Johnson RG. Atrial fibrillation after minimally invasive coronary artery bypass grafting: A retrospective, matched study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999;117:298-301.
48. Ricci M, Karamanukian HL, Abraham R, et al: Stroke in octogenarians undergoing coronary artery surgery with and without cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 2000;69:1471.

49. Mangano CM, Hill L, Cartwright CR, Hindman BJ. Cardiopulmonary bypass and the anesthesiologist. In: Kaplan JA ed. Cardiac anesthesia. Philadelphia, WB Saunders Company, 1999;1061-110.
50. Ascione R, Caputo M, Angelini GD. Off-pump coronary artery bypass grafting: Not a flash pan. *Ann Thorac Surg* 2003;75:306-13.
51. Murkin JM, Farrar JK, Tweeth WA, et al: Cerebral autoregulation and flow/metabolism coupling during cardiopulmonary bypass: The influence of PaCO₂. *Anesth Analg* 1987;66:825
52. Govier AV, Reves JG, Mc Kay RD, et al: Factors and their influence on regional cerebral blood flow during nonpulsatile cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1984;38:592
53. Michler RE, Sandhu AA, Yang WL, Schwarz AE: Low-flow cardiopulmonary bypass: importance of blood pressure in maintaining cerebral blood flow. *Ann Thorac Surg* 1995;60:S525
54. Stump DA, Tegeler CH, Rogers AT, et al: neuropsychologic deficits are associated with the number of emboli detected during cardiac surgery. *Stroke* 1993; 24:A509
55. Cook DJ. Cardiopulmonary bypass. Ed. Gravlee GP, Davis RF, Kurusz M, Utley JR. Neurologic effects. 2nd edition Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins;2000.p.409-10.
56. Stanley TE, Smith LR, White WD, et al: Effect of cerebral perfusion pressure during cardiopulmonary bypass on neuropsychiatric outcome following coronary artery bypass grafting. *Anesthesiology* 1990;73:93
57. Hartman GS, Yao FS, Bruefach M 3rd, et al: Severity of aortic atheromatous disease diagnosed by transesophageal echocardiography predicts stroke and other outcomes associated with coronary artery surgery: A prospective study. *Anesth Analg* 1996;83:701
58. Schell RM, Kern FH, Greeley WJ, et al: Cerebral blood flow and metabolism during cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg* 1993; 76:849
59. Badner NH, Murkin JM, Lock P: Difference in pH management and pulsatile/nonpulsatile perfusion during cardiopulmonary bypass do not influence renal function. *Anesth Analg* 1992;75:696
60. Mauroudis C: To pulse or not to pulse. *Ann Thorac Surg* 1978; 25:259
61. Grossi EA, Connolly MW, Krieger KH: Quantification of pulsatile flow during cardiopulmonary bypass to permit direct comparison of the effectiveness of various types of pulsatile and nonpulsatile flow. *Surgery* 1985;98:547

62. Fox LS, Blackstone EH, Kirkline JW: Relationship of whole-body oxygen consumption to perfusion flow rate during hypothermic cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1982;83:239
63. Dexter E, Hindman BJ: Theoretical analysis of cerebral venous blood hemoglobin oxygen saturation as an index of cerebral oxygenation during hypothermic cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology* 1995; 83:405
64. Slogorf S, Reul GJ, Keats AS, et al: Role of perfusion pressure and flow in major organ disfunction after cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1990; 50:911
65. Rogers AT, Prough DS, Roy RC: Cerebrovascular and cerebral metabolic effects of alterations in perfusion flow rate during hypothermic cardiopulmonary bypass in man. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 103:363
66. Busto R, Globus MY-T, Dietrich WD, et al: Effect of mild hypothermia on ischemia-induced release of neurotransmitters and free fatty acids in rat brain. *Stroke* 1989;20:904
67. Natale JA, D'Alecy LG: Protection from cerebral ischemia by brain cooling without reduced lactate accumulation in dogs. *Stroke* 1989; 20:770
68. Mora CT, Henson MB, Weintraub WS, et al: The effect of temperature management during cardiopulmonary bypass on neurological and neuropsychological outcomes in coronary revascularization patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 112:514
69. Martin TC, Craver JM, Gott JP, et al: Prospective, randomized trial of retrograde warm-blood cardioplegia: Myocardial benefit and neurologic threat. *Ann Thorac Surg* 1994; 57:298
70. Warm Heart Investigators: Randomised trial of normothermic versus hypothermic coronary bypass surgery. *Lancet* 1994; 343:559
71. McLean RF, Wong BI, Naylor CD, et al: Cardiopulmonary bypass, temperature and central nervous system dysfunction. *Circulation* 1994; 90:II
72. Erdoğan HB, Eren E, Yakut C: Kardiyopulmoner bypass ve idamesi. *Türkiye Klinikleri Kalp Damar Cerrahisi, Ekstrakorporeal Dolaşım Özel Sayısı-2*, 2004; 5:158
73. Reeves RB: An imidazole alaphastat hypothesis for vertebrate acid-base regulation: Tissue carbon dioxide content and body temperature in bullfrogs. *Resp Physiol* 1972; 14:219
74. Wollman H, Stephan GW, Clement AJ, Danielson GK: Cerebral blood flow in man during extracorporeal circulation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1966; 52:558
75. Stephan H, Weyland A, Kazmaier S, et al: Acid-base management during hypothermic cardiopulmonary bypass does not affect cerebral metabolism but does affect blood flow and neurological outcome. *Br J Anaesth* 1992; 69:1

76. Prough DS, Stump DA, Roy RC: Response of cerebral blood flow to changes in carbon dioxide tension during hypothermic cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology* 1986; 64:576
77. Murkin JM, Martzke JS, Buchan AM, et al: A randomized study of the influence of perfusion technique and pH management strategy in 316 patients undergoing coronary artery bypass surgery. *J Thorac Cardiovasc surg* 1995; 110:349
78. Kroncke GM, Nichols RD, Mendenhall JT, et al: ectothermic phylosophy of acid-base balance to prevent fibrillation during hypothermia. *Arc Surg* 1986; 121:303
79. Greeley WJ, Kern FH, Ungerleider RM, Boyd JL 3rd, Quill T, Smith LR, Baldwin B, Reves JG. The effect of hypothermic cardiopulmonary bypass and total circulatory arrest on cerebral metabolism in neonates, infants and children. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 101:783
80. Skaryak LA, Chai PJ, Kern FH, Greeley WJ, Ungerleider RM. Blood gas management and degree of cooling: Effects on cerebral metabolism before and after circulatory arrest. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 110:1649
81. Kono K, Philbin DM, Coggins CH: Adrenocortical hormone levels during cardiopulmonary bypass with and without pulsatile flow. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983; 85:129
82. Replogle R, Levy M, DeWall RA, Lillehei RC: Catecholamine and serotonin response to cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1962; 44:638
83. Philbin DM, Levine PH, Emerson CW: Plasma vasopressin levels and urinary flow in patients during cardiopulmonary bypass in patients with valvuler heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1979; 7:779
84. Nagaoka H, Innami R, Araf H: Effects of pulsatil cardiopulmonary bypass on the renin-angiotensin-aldosteron system following open-heart surgery. *Jpn J Surg* 1988; 18:390
85. Faymonville ME, Debi-DuPont G, Larbuisson R: Protoglandin E2, prostacyclin, and tromboxan changes during non-pulsatil cardiopulmonary bypass in humans. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1986; 91:858
86. Swain JA: Endocrin responses to cardiopulmonary bypass. In Utley J (Ed): *Pathophysiology of cardiopulmonary bypass*. I. Baltimore, Williams and Wilkins, 1983, p 24.
87. Metz S, Keats AS: Benefits of a glucose containing priming solutuon for cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg* 1991; 72:428
88. Lanier WL: Glucose management during cardiopulmonary bypass: Cardiovascular and neurologic implications. *Anesth Analg* 1991; 72:423

89. Bremner WF, Taylor KM, Bairt S, et al: Hypothalamo-pituitary-thyroid axis function during cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1978; 75:392
90. Taylor KM, Wright GS, Bain WH, et al: Comparative studies of pulsatile and nonpulsatile flow during cardiopulmonary bypass. III. Response of anterior pituitary gland to thyrotropin releasing hormone. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1978; 75:579
91. Holland FW, Brown PS Jr, Weintraub BD, Clark RE: Cardiopulmonary bypass and thyroid function: A 'euthyroid sick syndrome.' *Ann Thorac Surg* 1991; 52:46
92. Broderick TJ, Wechsler AS: Triiodothyronine in cardiac surgery. *Thyroid* 1997; 7:133
93. Lee WH Jr, Krumhaar D, Fonkalsrud EW, et al. Denaturation of plasma proteins as a cause of morbidity and death after intracardiac operations. *Surgery* 1961; 50:29-39
94. Wachtfogel YT, Kucich U, Greenplate J, et al. Human neutrophil degranulation during extracorporeal circulation. *Blood* 1987; 69:324-30.
95. Mansuroğlu D, Kirali K, Yakut C. Kardiyopulmoner Bypass Sırasındaki İnflamatuvar Yanıt. *Türkiye Klinikleri J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 5: 183-196.
96. Roth J, Golub S, Cukingnon R, et al. Cell-mediated immunity is depressed following cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1981; 31: 350-6
97. Fung M, Loubser PG, Ündar A, et al. Inhibition of complement, neutrophil and platelet activation by an anti factor D monoclonal antibody in simulated cardiopulmonary bypass circuits. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 122: 113-22
98. Chnoweth DE, Cooper SW, Hugly TE, et al: Complement activation during cardiopulmonary bypass: Evidence for generation of C3a and C5a anaphylatoxins. *N Engl J Med* 1981; 304:497
99. Markewitz A, Faist E, Lang S, et al: An imbalance in T-helper cell subsets alters immune response after cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 1996; 10:61
100. Fosse E, Moen D, Johnson E, et al: Reduced complement and granulocyte activation with heparin coated cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1994; 58:472
101. Millar AB, Armstrong L, van der Linden J, et al: Cytokine production and hemofiltration in children undergoing cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1993; 56:1499
102. Engelman RM, Rousou JA, Flack JE 3rd, et al: Influence of steroids on complement and cytokine generation after cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1995; 60:801
103. Markewitz A, Faist E, Lang S, et al: Regulation of acute phase response after cardiopulmonary bypass by immunomodulation. *Ann Thorac Surg* 1993; 55:389

104. Sladen RN Berkowity DE : Cardiopulmonary Bypass and the Lung. In Gravlea GP, avis RF, Ufley JR (eds) : Cardiopulmonary Bypass. Baltimore, Williams & Wilkins 1993, pp 468-87
105. Hashimoto K, Harikoshi H, Miyamoto H, et al : Mechanisims of organ failure following cardiopulmonary bypass : The role of elastase and vasoactive mediators. J Thorac Cardiovasc Surg. 1992 ;104 : 666
106. Michael L. Liggmann, MD., Steven K. Goldberg, MD., and Michael D. Walkerstern, MD.:Pulmonary Complications of Open Heart Surgery. Cardiac and Non-Cardiac Complications of Open Heart Surgery; Morris N. Kotler, Anthony Alfieri. D.O. 1992, Philedelphia, Pennsylvania, PP 239-271
107. Mair P, Mair J, Seibit I, et all : Plasma elastase concentration and pulmonary function after cardiopulmonary bypass. J Thorac Cardiovasc Surg 1994;108:184-62
108. Keith S. Naunheim, MD., Andrew C. Fiore, MD. et all. The Changing Profile of the Patient Undergoing Coronary Artery Bypass Surgery. J Am. Coll. Cardiol 1988 ; 11: 494-8.
109. Milot J, Peron J, Lacesse Y, Letourneau L, Cartier PC, Maltais F. Incidence and Predictors of ARDS after Cardiac Surgery. Chest 2001 ; 119: 884-88
110. Cosgrove DM, Loop FD, Lytle BW, Baillot R, Gill CC, Golding ARL, Taylor PC, Goormastic M. Primary myocardial ravascularization. J Thorac Cardiovasc Surg 1984;88:677
111. Bozer AY. Kalp Hastalıkları ve Cerrahisi- Ekstracorporeal Dolaşım, İlhan Paşaoğlu, cilt 1, Ayyıldız Matbaası-Ankara 1985;pp:101-23
112. 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
113. Gillinov AM, Davis EA, Curtis WE, Schleien CL, Koehler RC, Gardner TJ, Traystman RJ, Cameron DE.; Cardiopulmonary bypass and blood-brain barrier. J Thorac Cardiovasc Surg 1992; 104: 1110-5
114. Keçik Y, Ünal N. Nöroanestezi 2000, pp: 1-41
115. Bruder N, Cohen B, Pellissier D, François G. The effect of hemodilution on cerebral blood flow velocity in anesthetized patiens. Anesth Analg 1998; 86: 223-227
116. Kayaaltı B, Büket S. Açık kalp cerrahisinde beyin dolaşımı ve korunması. Türk Anest. ve Rean. Cem. Mecmuası 1992; 20: 68-72
117. Smolen JE, Boxer LA. Functions of neutrophils, in Beutler E, Collier BS, Lichtman MA, et al. Williams Hematology, 6th ed. New York, McGraw-Hill, 2001.p.761.
118. Klempner MS, Dinarello CA, Galin JI. Human leucocyte pyrogen induces release of spesific granule contents from human neutrophils. J Clin. Invest 1978; 61: 1330-6

119. Kirklin JW. The postperfusion syndrome: Inflammation and the damaging effects of cardiopulmonary bypass. In: Tinker JH, ed. *Cardiopulmonary bypass: Current concepts and controversies*. Philadelphia: WB Saunders, 1989:131-146
120. Aurell A, Rosengren LE, Karlsson B, Olsson JE, Zbornikova V, Haglid KG. Determination of S-100 and glial fibrillary acidic protein concentrations in cerebrospinal fluid after brain infarction. *Stroke* 1991; 22: 1254-58
121. Zimmer DB, Cornwall EH, Landar A, Song W. The S-100 protein family: history, function and expression. *Brain Res Bull* 1995; 37: 417-29
122. Wesataby S, Johnson P, Parry AJ, Blomqvist S, Solem JO, Alling C, Pillai R, Taggart DP, Grebenik C, Stahl E. Serum S-100 protein: A potential marker for cerebral events during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1996; 61: 88-92
123. Johnson P. Markers of cerebral ischaemia after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1996; 10: 120-126
124. Hardemark HG, Ericsson N, Kotwica Z, Rundström G, Mendel-Hartvig I, Olsson Y, Pahlman S, Persson L. S-100 protein and neuron-specific enolase in CSF after experimental traumatic or focal ischemic brain damage. *J Neurosurg* 1989; 71: 727-731
125. Ashraf S, Bhattacharya K, Zacharias S, Kaul P, Kay PH, Watterson KG. Serum S-100 β release after coronary artery bypass grafting: roller versus centrifugal pump. *Ann Thorac Surg* 1998; 66: 1958-62
126. Ettinger A, Laumark AB, Ostroff RM, Brundell J, Baumgartner WA, Razumovsky AY. A new optical immunoassay for detection of S-100 β protein in whole blood. *Ann Thorac Surg* 1999; 68: 2196-2201
127. Anderson RE, Hansson LO, Liska J, Settergren G, Vaage J. The effect of cardiotomy suction on the brain injury marker S-100 β after cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 2000; 69: 847-63 850.
128. Moody DM, Brown WR, Challa VR, Stump DA, Reboussin DM, Legault C. Brain microemboli associated with cardiopulmonary bypass: a histologic and magnetic resonance imaging study. *Ann Thorac Surg* 1995; 59: 1304-7
129. Steinberg JB, Kapelanski DP, Olson JD, Weiler JM: Cytokine and complement levels in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 106: 1008-16
130. Taggart DP, Mazel JW, Bhattacharya K, Meston N, Standing SJ, Kay JDS, Pillai R, Johnsson P, Westaby S. Comparison of serum S-100 β levels during CABG and intracardiac operations. *Ann Thorac Surg* 1997; 63: 492-6

131. Grocott HP, Croughwell ND, Amory DW, White WD, Kirchner JL, Newman MF. Cerebral embolus and serum S-100 β during cardiac operations. *Ann Thorac Surg* 1998; 65: 1645-50
132. Jönsson H, Johnsson P, Alling C, Westaby S, Blomquist S. Significance of serum S100 release after coronary artery bypass grefting. *Ann Thorac Surg* 1998; 65(6): 1639-44
133. Jönsson H, Johnsson P, Alling C, Backström M, Bergh C, Blomquist S. S-100 β after coronary artery surgery: Release pattern, source of contamination and relation to neuropsychological outcome. *Ann Thorac Surg* 1999; 68: 2202-2208
134. Anderson RE, Hansson LO, Vaage J. Release of S-100 β during coronary artery bypass grafting is reduced by off-pump surgery. *Ann Thorac Surg* 1999; 67: 1721-5: 1645-50
135. Yusuf K. Yalçınbaş ve ark. Konjenital Kalp Cerrahisinde Kardiyopulmoner Bypass Sırasında Leukoguard-6 Lökosit Filtresinin Kullanımı ve Etkilerinin Değerlendirilmesi Türk Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Dergisi, Temmuz 1995, Cilt 3, Sayı 3, Sayfa(lar) 236-244
136. Armstrong SC, Cozza KL, Watanabe KS. The misdiagnosis of delirium. *Psychosomatics*. 1997 38(5): 433–439.
137. Mayes, R. & Horwitz, AV. "DSM-III and the revolution in the classification of mental illness". *J Hist Behav Sci*. 2005; 41 (3): 249–67
138. Kleinman A. "Triumph or pyrrhic victory? The inclusion of culture in DSM-IV". *Harv Rev Psychiatry* 1997;4 (6): 343–4
139. Camus V, Burtin B, Simeone I, Schwed P, Gonthier R, Dubos G.2000. Factor analysis supports the evidence of existing hyperactive and hypoactive subtypes of delirium. *Int J Geriatr Psychiatry* 15(4): 313–316.
140. Engel GL, Romano J. Delirium: a syndrome of cerebral insufficiency. *Chronic Disease* 1959;9:260-77.
141. Meagher DJ. Delirium: optimizing management. *BMJ* 2001;322:144-9.
142. Rudberg MA, Pompei P, Foreman MD, et al. The natural history of delirium in older hospitalised patients: a syndrome of heterogeneity. *Age Ageing* 1997;26:169-75.
143. Ely EW, Gautam S, Margolin R, et al. The impact of delirium in the intensive care unit on hospital length of stay. *Intensive Care Med* 2001;27:1892-900.
144. Engel GL, Romano J: Delirium, a syndrome of cerebral insufficiency. *J Chronic Dis* 1959, 9:260-277.
145. Fink MP, Evans TW: Mechanisms of organ dysfunction in critical illness: report from a Round Table Conference held in Brussels. *Intensive Care Med* 2002, 28:369-375.

146. Ely EW, Inouye SK, Bernard GR, et al. Delirium in mechanically ventilated patients: Validity and reliability of the confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU) JAMA 2001;286:2703-10
147. Granberg AIR, Malmros CW, Lundberg DBA. Intensive care unit syndrome/delirium is associated with anemia, drug therapy and duration of ventilation treatment. Acta Anaesthesiol Scand 2002;46:726-31.
148. Justic M: Does 'ICU psychosis' really exist? *Crit Care Nurse* 2000, 20:28-37.
149. Van der Mast RC, Fekkes D. Serotonin and amino acids: partners in delirium pathophysiology? *Semin Clin Neuropsychiatry* 2000; 5(2): 125–131.
150. Trzepacz PT. 2000. Is there a final common neural pathway in delirium? Focus on acetylcholine and dopamine. *Semin Clin Neuropsychiatry* 5(2): 132–148.
151. McNicoll L, Pisani MA, Zhang Y, Ely EW, Siegel MD, Inouye SK: Delirium in the intensive care unit: occurrence and clinical course in older patients. *J Am Geriatr Soc* 2003, 51:591-598.
152. Pandharipande P, Cotton BA, Shintani A, Thompson J, Pun BT, Morris JA, Dittus R, Ely EW: Prevalence and risk factors for development of delirium in surgical and trauma ICU patients. *J Trauma* 2007, in press.
153. Thomason JW, Shintani A, Peterson JF, Pun BT, Jackson JC, Ely EW: Intensive care unit delirium is an independent predictor of longer hospital stay: a prospective analysis of 261 non-ventilated patients. *Crit Care* 2005, 9:R375-R381
154. Ely EW, Stephens RK, Jackson JC, Thomason JW, Truman B, Gordon S, Dittus RS, Bernard GR: Current opinions regarding the importance, diagnosis, and management of delirium in the intensive care unit: a survey of 912 healthcare professionals. *Crit Care Med* 2004, 32:106-112.
155. Samuels SC, Evers M: Delirium, pragmatic guidance for managing a common, confounding, and sometimes lethal condition. *Geriatrics* 2002; 57:33-38.)
156. Meagher DJ, Trzepacz PT: Motoric subtypes of delirium. *Semin Clin Neuropsychiatry* 2000, 5:75-85.
157. Rapp CG, Montes JC, Titler MG. Acute confusion/delirium protocol. *J Gerontol Nurs* 2001;27:21-33.
158. Peterson JF, Pun BT, Dittus RS, Thomason JW, Jackson JC, Shintani AK, Ely EW: Delirium and its motoric subtypes: a study of 614 critically ill patients. *J Am Geriatr Soc* 2006, 54:479-484.

159. Ouimet S, Riker R, Bergeon N, Cossette M, Kavanagh B, Skrobik Y: Subsyndromal delirium in the ICU: evidence for a disease spectrum. *Intensive Care Med* 2007, 33:1007-1013
160. Lin SM, Liu CY, Wang CH, Lin HC, Huang CD, Huang PY, Fang YF, Shieh MH, Kuo HP: The impact of delirium on the survival of mechanically ventilated patients. *Crit Care Med* 2004, 32: 2254-2259.
161. Ouimet S, Kavanagh BP, Gottfried SB, Skrobik Y: Incidence, risk factors and consequences of ICU delirium. *Intensive Care Med* 2007, 33:66-73.
162. Salam A, Tilluckdharry L, Amoateng-Adjepong Y, Manthous CA: Neurologic status, cough, secretions and extubation outcomes. *Intensive Care Med* 2004, 30:1334-1339.
163. Ely EW, Gautam S, Margolin R, et al. The impact of delirium in the intensive care unit on hospital length of stay. *Intensive Care Med* 2001;27:1892-900
164. Jackson JC, Gordon SM, Hart RP, Hopkins RO, Ely EW: The association between delirium and cognitive decline: a review of the empirical literature. *Neuropsychol Rev* 2004, 14:87-98.
165. Milbrandt EB, Deppen S, Harrison PL, Shintani AK, Speroff T, Stiles RA, Truman B, Bernard GR, Dittus RS, Ely EW: Costs associated with delirium in mechanically ventilated patients. *Crit Care Med* 2004, 32:955-962.
166. Hewitt J. Psycho-affective disorder in intensive care units: A review. *J Clin Nurs* 2002;11:575-84.
167. Ely EW, Margolin R, Francis J, et al. Evaluation of delirium in critically ill patients: Validation of Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU). *Crit Care Med* 2001;29:1370-9.-
168. Inouye SK, Charpentier PA. Precipitating factors for delirium in hospitalized elderly persons, a predictive model and interrelationship with baseline vulnerability. *J Am Med Association* 1996;275:852-7.
169. Ouimet S, Kavanagh BP, Gottfried SB, Skrobik Y: Incidence, risk factors and consequences of ICU delirium. *Intensive Care Med* 2007, 33:66-73.
170. Ely EW, Girard TD, Shintani AK, Jackson JC, Gordon SM, Thomason JW, Pun BT, Canonico AE, Light RW, Pandharipande P, et al.: Apolipoprotein E4 polymorphism as a genetic predisposition to delirium in critically ill patients. *Crit Care Med* 2007, 35:112-117.
171. Aldemir M, Ozen S, Kara IH, Sir A, Bac B: Predisposing factors for delirium in the surgical intensive care unit. *Crit Care* 2001,5:265-270.

172. Pandharipande P, Shintani A, Peterson J, Pun BT, Wilkinson GR, Dittus RS, Bernard GR, Ely EW: Lorazepam is an independent risk factor for transitioning to delirium in intensive care unit patients. *Anesthesiology* 2006, 104:21-26.
173. Ely EW, Shintani A, Truman B, Speroff T, Gordon SM, Harrell FE Jr, Inouye SK, Bernard GR, Dittus RS: Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit. *JAMA* 2004, 291:1753-1762
174. Dubois MJ, Bergeron N, Dumont M, Dial S, Skrobik Y: Delirium in an intensive care unit: a study of risk factors. *Intensive Care Med* 2001, 27:1297-1304
175. Rudolph JL, Babikyan VL, Birjiniuk V, et al. Atherosclerosis is associated with delirium after coronary artery bypass graft surgery. *J Am Geriatr Soc.* 2005;53(3):462-466.
176. McCusker J, Cole M, Abrahamowicz ve ark. (2002) Delirium predicts 12 month mortality. *Arch Intern Med*, 162: 457-463
177. Rapp CG, Montes JC, Titler MG. Acute confusion/ delirium protocol. *J Gerontol Nurs* 2001;27:21-33.)
178. Newman MF, Kirchner JL, Phillips-Bute B, Gaver V, Grocott H, Jones RH, Mark DB, Reves JG, Blumenthal JA. Longitudinal assessment of neurocognitive function after cardiac surgery: Perioperative decline predicts long-term (5-year) neurocognitive deterioration. *N Engl J Med* 2001; 344:395-402
179. Pratico C, Quattrone D, Lucanto T, Amato A, Pena O, Roscitano C, Fodale V. Drugs of anesthesia acting on central cholinergic system may cause postoperative cognitive dysfunction and delirium. *Med Hypotheses* 2005; 65:972-982.
180. Rudberg MA, Pompei P, Foreman MD, et al. The natural history of delirium in older hospitalised patients: a syndrome of heterogeneity. *Age Ageing* 1997;26:169-75
181. Inouye SK, Rushing JT, Foreman MD ve ark. (1998) Does delirium contribute to poor hospital outcomes? A three site epidemiologic study. *J Gen Intern Med*, 13: 234-242
182. Trzepacz PT (1996) Delirium: Advances in diagnosis, pathophysiology and treatment. *Psychiatr Clin North Am*, 19: 429-448