

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ ve REANİMASYON ANABİLİM DALI

Koroner Baypas Cerrahisinde Sıkı ve Liberal Glukoz Kontrolünün Postoperatif
Kognitif Fonksiyon Üzerine Etkisinin Karşılaştırılması

Dr. Pınar KURNAZ
TEZ DANIŞMANI: Prof. Dr. A. Emre ÇAMCI

UZMANLIK TEZİ
İSTANBUL

2012

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi, deneyim ve görgüleriyle yetişmemde emeği geçen ve örnek olan değerli hocalarım, başta Anabilim Dalı Başkanımız Sn. Prof. Dr. Lütflü TELCİ olmak üzere Prof. Dr. Tuğrul DENKEL, Prof. Dr. Kamil PEMBEÇİ, Prof. Dr. Mehmet TUĞRUL, Prof.Dr. Nahit ÇAKAR, Prof. Dr. Figen ESEN, Prof. Dr. N. Mert ŞENTÜRK, Prof.Dr.Gül KÖKNEL TALU, Doç. Dr. Tülay ÖZKAN SEYHAN , Doç. Dr. Perihan ERGİN ÖZCAN, Doç. Dr. İ. Özkan AKINCI, Yard. Doç. Dr. H. Ayşen YAVRU, Yard. Doç. Dr. Süleyman KÜÇÜKAY, her konudaki değerli yardımlarından dolayı tez hocam Prof. Dr.A. Emre ÇAMCI ,tezimin gerçekleşmesindeki katkıları ve desteği için Doç.Dr. Zerrin SUNGUR ÜLKE,tezimin devamı süresince olan tüm paylaşımları için Uzm.Dr.Günseli ORHUN'a ve beraber çalışmış olduğum tüm uzmanlarımızla birlikte,tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ediyorum.

Çalışmamız sırasında bizdenher türlü yardım ve desteğini esirgememiş olan Nöroloji Anabilim Dalı Öğretim Üyelerinden Sn.Prof.Dr.Hakan GÜRVİT'e ayrıca teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr.Pınar KURNAZ

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	II
Tablolar Dizini	III
Resimler Dizini	IV
Kısaltmalar	V
Özet.....	1
Summary	2
I- GİRİŞ ve AMAÇ	3
II- GENEL BİLGİLER	4
II-A-Tanım ve Tarihçe.....	4
II-B-Etyopatogenez	4
II-C-Risk Faktörleri	6
II-D-Kognitif Fonksiyonun Değerlendirilmesi	9
II-E-Kardiyak Cerrahide Postoperatif Kognitif İşlev Bozukluğu	10
II-F-Kardiyak Cerrahide Glukoz Yönetimi	13
III- MATERYAL VE METOD	16
III-A-Hasta Seçimi:	16
III-B-Anestezi ve Kardiyopulmoner Baypas İdaresi:	16
III-C-Randomizasyon ve Glukoz Kontrolü:	17
III-D-Nöropsikolojik Test Uygulaması:	20
III-E-İstatistiki Analiz:.....	20
III-F-Çalışmada Kullanılan Nöropsikolojik Test Bataryası.....	20
IV- BULGULAR	29
V- TARTIŞMA.....	36
VI- SONUÇ	44
KAYNAKLAR	45
ÖZGEÇMİŞ.....	53

Tablolar Dizini

Tablo 1: Sıkı glukoz kontrolü grubunda (G1) insülin infüzyon şeması	18
Tablo 2: Liberal glukoz kontrolü grubunda (G2) insülin infüzyon şeması	18
Tablo 3: Postoperatif glukoz kontrolü infüzyon şeması	19
Tablo 4 : Demografik ve preoperatif veriler	29
Tablo 5 : Operatif veriler	30
Tablo 6: Erken Anlık Bellek Testi.....	31
Tablo 7: Geç Anlık Bellek Testi.....	31
Tablo 8: Minimental Test.....	32
Tablo 9: Saat Çizim Testi	32
Tablo 10: Sayı Menzili Testi,İleri	33
Tablo 11: Sayı Menzili Testi,Geri	33
Tablo 12: Sayı Menzili Testi,Toplam.....	33
Tablo 13: Kelime Listesi Oluşturma,Toplam.....	34
Tablo 14: Kelime Listesi Oluşturma,Perseverasyon	34
Tablo 15: Görsel Mekansal İşlevler.....	35

Resimler Dizini

<i>Resim 1:</i> İç içe halka oluşturulması.....	28
<i>Resim 2 :</i> Serçe parmakların birleştirilmesi.....	28
<i>Resim 3:</i> Parmaklarla makas sekli yapılması.....	28
<i>Resim 4:</i> Parmakların içi içe görünümü.....	28
<i>Resim 5:</i> Parmaklarla kelebek sekli yapılması.....	28

Kısaltmalar

POKİB: Postoperatif Kognitif İşlev Bozukluğu

NO : Nitröz Oksit

KPB : Kardiyopulmoner baypas

KBB : Kan beyin bariyeri

GİK :Glukoz-İnsulin-Potasyum

ASA : American Society of Anesthesiologists

LVF :Sol ventrikül fonksiyonu

TDP : Taze Donmuş Plazma

Özet

Koroner Baypas Cerrahisinde Sıkı ve Liberal Glukoz Kontrolünün Postoperatif Kognitif Fonksiyon Üzerine Etkisinin Karşılaştırılması

Giriş: Açık kalp cerrahisi sonrası postoperatif kognitif işlev bozukluğu (POKİB) sık görülen ve risk faktörleri büyük oranda belirlenmiş bir sorundur. Hipergliseminin fokal nörolojik hasarı arttırıcı etkisi bilinmektedir. Koroner cerrahisinde gliseminin sıkı kontrolü ile kardiyak prognozun olumlu etkilendiği bildirilmiştir; ancak nörolojik etkileri konusunda araştırması sınırlıdır. Bu çalışmanın amacı, koroner cerrahisinde sıkı glukoz kontrolü ile liberal glukoz kontrolünü, POKİB açısından karşılaştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Etik kurul onayı alınmış olan çalışmaya elektif koroner baypas yapılacak 40 hasta katılmıştır. Birinci grupta (GI n=20) sıkı glukoz kontrolü (<120mg/dl), ikinci grupta (GII n=20) ise liberal glukoz kontrolü (<180mg/dl) perioperatif ve postoperatif 24 saat boyunca uygulandı. Anestezi ve baypas yönetimi ile cerrahi protokolü tüm hastalarda aynı şekilde yapıldı. Nörokognitif değerlendirme operasyondan en az iki gün önce (T0), operasyondan bir hafta (T1) ve 3 ay (T2) sonra yapıldı. Bu amaçla psikometrik test bataryası kullanıldı. İstatistiksel analiz, gruplar arası karşılaştırmada *Mann Whitney u*, grup içi tekrarlayan ölçümlerde ise ANOVA ile yapıldı.

Bulgular: İki grupta demografik ve operatif (baypas ve krosklemp süreleri, en düşük ısı, anastomoz sayısı, vb) veriler benzerdi. Preoperatif kognitif değerlendirmede gruplar arası fark yoktu. Hiçbir hastada majör nörolojik komplikasyon (inme, görme ve yürüme bozukluğu, bilinç bulanıklığı, vb) görülmedi. İstatistiksel anlamlılık gösterilememekle birlikte tüm hastalarda, bütün testler için T1 değerleri T0'dan daha düşüktü. Gruplar arası karşılaştırmada, GI'deki hastalar minimal test, kelime listesi oluşturma, sayı menzili, erken anlık bellek ve görsel işlevler testlerinde üçüncü ay takiplerinde anlamlı olarak daha iyi performans gösterdiler ($p<0,05$).

Sonuç-Tartışma: Kardiyak cerrahi sonrası erken dönemde bilişsel işlevlerde bozulma beklenen bir süreçtir. Glisemi değeri ile POKİB ilişkisini değerlendirdiğimiz çalışmaya göre, geç postoperatif dönemde sıkı glukoz kontrolü kognitif işlevi daha iyi korur gözükmektedir.

Summary

Comparison of Tight and Liberal Glycemia Protocols on Postoperative Cognitive Dysfunction for Coronary Bypass Surgery

Introduction: Postoperative cognitive dysfunction is a well known phenomenon after cardiac surgery. The effects of glycemia on neurological outcome is quite limited except focal neurological injury for this surgical population. Tight glycemic control have been shown to improve survival and to reduce morbidity in coronary surgery. The aim of this study is to compare two different glycemia protocols, tight and liberal, on postoperative cognitive function.

Methods: After approval of Ethic Committee, forty patients for elective coronary surgery were included in the study. During intraoperative period and first 24 hours of the surgery, the first group (GI) (n=20) was under tight glucose control (<120mg/dl) and the second one (GII) (n=20) was under liberal glycemia control (<180mg/dl). Induction and maintenance of anaesthesia was identical for two groups. Neurocognitive function which was evaluated via a psychometric test battery, was assessed at least two days before surgery (T0), as well as at first postoperative week (T1) and at third month (T2). Data were compared with *Mann Whitney u* test and repeated measures of ANOVA.

Results: Demographic and operative data (bypass or cross-clamp time, lowest temperature, number of coronary anastomosis, etc) were comparable between groups. No major adverse neurological outcome (stroke, change in mental status, visual loss etc) has occurred. All subjects had a trend of lower neurocognitive scores at T1 than at T0; without statistical significance. Patients of GI had significantly better scores than GII for mini mental state, word list generation, digit span, Weschler memory scale and visiospatial skills ($p < 0.05$).

Conclusion: Postoperative cognitive dysfunction is commonly seen after cardiac surgery. According to the results of this study, tight glucose control seems to be associated with preserved cognitive function after coronary surgery.

I- GİRİŞ ve AMAÇ

Postoperatif kognitif işlev bozukluğu (POKİB) cerrahi ile ilişkili olarak ortaya çıkan, kavrama, odaklanma ve hafızadaki eksiklik olarak tanımlanır. Özellikle major cerrahi sonrası ve ileri yaş gruplarında kavramanın bozulmasından, demans (hafızada bozulma) ve postoperatif deliryum'a kadar uzanan geniş bir yelpazeyi kapsar. POKİB, uzun dönem hayat kalitesine olan olumsuz etkisinin yanısıra hastaların postoperatif morbiditesini etkilediği düşünülen bir durumdur.

Kardiyak cerrahide POKİB sıklığı non-kardiyak cerrahiye göre daha önemli bir sorundur. Cerrahi, anestezi ve perfüzyon tekniklerinde son yıllarda meydana gelen çok önemli iyileşmeler kalp cerrahisi sonrası santral sinir sistemine ait sekelle sonuçlanabilecek gros komplikasyon sıklığında çok önemli azalma sağlamıştır. Ancak erken ve kimi zaman geç dönemde kognitif işlevlerde azalma hala sıklıkla gözlenmektedir. Bu konuda cerrahinin tipi, değerlendirme yöntemleri ve tanımlamalara bağlı olarak değişik oranlar bildirilmekle birlikte % 25 ila 80 arasında bir sıklıktan bahsedilmektedir.(1) Dolayısıyla konu önemli bir halk sağlığı sorunu olarak da ortaya çıkmaktadır.

Kardiyak cerrahi gibi majör stress kaynağı olan bir cerrahi perioperatif süreçte sıklıkla hiperglisemi tablosu yaratmaktadır. Kan glukoz regulasyonunun bu şekilde bozulması ve hipergliseminin sebat etmesi kalp cerrahisi hastalarında elektrolit bozukluğu, aritmi insidansında artış ve iskemik beyin hasarının aggrave olması gibi sorunları beraberinde getirmektedir. Öncelikle kritik hasta takibinde ortaya çıkan "sıkı glukoz kontrol" protokolleri bu tip sorunların çözülmesinde kalp cerrahisi adayı hastalar için de bir model teşkil etmiştir. Sıkı glisemi kontrolünün koroner cerrahisinde kardiyak prognoz, enfeksiyon kontrolü ve nörolojik komplikasyonlar üzerine olumlu etkisi gösterilmiştir.(2) Ancak nörolojik prognoz üzerine etkisi bu derece belirgin olarak ortaya konmuş olan sıkı glisemi kontrolünün postoperatif kognitif işlev bozukluğu üzerine etkisini araştıran klinik çalışma gerçekleştirilmemiştir. Bu çalışmanın amacı koroner baypas geçirecek hastalarda perioperatif iki farklı kan şekeri kontrolünün, cerrahi sonrası erken ve geç dönemde bilişsel işlevlerdeki kayıp üzerine etkisinin karşılaştırılmasıdır.

II- GENEL BİLGİLER

II-A- Tanım ve Tarihçe

Post operatif kognitif işlev bozukluğu; 1950’li yıllardan itibaren bazı hastalarda genel anestezi uygulaması sonrasında operasyon öncesi yakınma ya da bulgu olmadığı halde, operasyon sonrası bilişsel fonksiyonlarda değer kaybı gözlenmesiyle farkına varılmış bir klinik tablodur.(3)

Kognisyon (biliş); bireyin algı, hafıza ve bilgiyi kullanma işlevleri olarak tanımlanır.(4). Bu fonksiyon sayesinde süreçler hakkında bilgi sahibi olma, problem çözme ve ileriye dönük plan yapma yetisi oluşur. Bu işlevlerden bir ya da daha fazlasında meydana gelen değer kaybı ise “kognitif işlev bozukluğu” olarak ifade edilmektedir.(4). Cerrahi müdahaleler sonrasında hastalarda hafıza kaybı ve konsantrasyonda azalma sıklıkla görülen semptomlardır. Kognisyonda azalmanın göstergesi olan bu gibi semptomlar “post operatif kognitif işlev bozukluğu (POKİB)” olarak adlandırılır.(5)

Majör cerrahi girişimlerden sonra erken dönemde kognitif işlev bozukluğu,konfüzyon ve deliryum sık karşılaşılan klinik tablolardır.(6)POKİB sıklıkla deliryum ile karıştırılmaktadır ancak saatler ya da günler içinde gelişen,bilinç durumunda bozulmayla kendini gösteren ve geri dönüşümlü olan deliryumdan farklı olarak POKİB,cerrahi işlemi takip eden aylar ya da yıllar içinde de devam edebilen,bilinç durumunda etkilenme ile seyretmeyen kalıcı olabilen bir kliniğe sahiptir.(1,7,8)

II-B- Etyopatogenezi

Postoperatif kognitif bozukluğun etiyolojisi tam olarak bilinmemekle beraber,yapılan çalışmalar multifaktöriyel olduğunu göstermektedir. POKİB oluşumunun patogenezi perioperatif stress yanıt, cerrahi ve anestezinin ortak etkisi ile tetiklenen sistemik inflamatuvar cevap, nörotransmitter dengesinde ortaya çıkan bozukluk, anestezi ajanlarının santral sinir sistemi üzerine olan direk etkilerive bazı araştırmacılara göre de genetik yatkınlık yer almaktadır.(9)

Uygulanan cerrahi girişimin oluşturduğu stres cevabın yol açtığı kortizol ve katekolamin salınımı artışının konuyla ilişkisi olduğu düşünülmektedir. Persiste eden yüksek düzeydeki stres cevap hormonları hafızayı baskılayıp hipokampus fonksiyonuna zarar verebilir.(9,4) Perioperatif süreçte, stress yanıt hormonlarının artışı yanısıra bioritmin kaybolarak söz konusu transmitter ve hormonların sirkadyen üretiminin sekteye uğraması da sürece katılmaktadır (4)

Anestezinin kognisyona etkisi santral sinir sisteminin doğrudan baskılanması ile olmaktadır. Bu durumun geri dönüşümü olan geçici bir süreç olması beklenirken, eşzamanlı ortaya çıkan bazı komplikasyonlar ciddi hasara neden olabilir ve sorunun kalıcılışmasını tetikleyebilir. Beynin; boyut, nörotransmitter çeşitliliği ve dağılımı, metabolik fonksiyonu gibi özellikleri yaşla beraber olumsuz değişim gösterdiğinden bu durum yaşlı popülasyonda anesteziye bağlı olumsuz etkinin aggrave olmasına yol açmaktadır. Bu nedenle POKİB, azalmış nörofizyolojik rezervi olan yaşlı popülasyonda genç ya da orta yaşlı popülasyona göre daha sık gözlenmektedir.(9) Ayrıca genel anestezi sonrası erken dönemde POKİB görülme sıklığının çok yüksek olması, sorunun henüz tamamlanmamış ilaç klirensi ve post-operatif ağrı ile de ilişkili olduğunu düşündürmektedir.(9) Genel anestezi ile rejyonel anestezinin POKİB oluşumu açısından karşılaştırıldığı çalışmalarda ise anlamlı farklılıklar görülmemiştir.(5)

POKİB patogeneğinde yer alan bir diğer faktör olan sistemik inflamatuvar yanıt, tüm major cerrahi için ortak bir antite olsa da kardiyak cerrahi esnasında kanın yabancı yüzeyle temasına yol açan ekstrakorporeal dolaşım kullanımı, sorunu kalp cerrahisi hastalarında daha önemli hale getirmektedir. Dolaşan kanın kalp-akciğer makinesi ile etkileşimi nedeniyle immun sistemin aktive olmasının yanısıra aortik kros klempin neden olduğu iskemive sonrasında deklempaj ile oluşan reperfüzyon hasarı da süreçte rol oynamaktadır. Bu şekilde indüklenen humoral ve hücrel aktivasyon ile sistemik inflamatuvar yanıt tetiklenmektedir. Cerrahi travma, kan kaybı-transfüzyon ve hipotermi gibi aktivatörler ise non-spesifik inflamatuvar yanıt nedenleridir.(9)

Beyinde meydana gelen inflamatuvar yanıttan mikrogial hücreler ve astrositler sorumludur. Mikrogial hücreler hasarlı hücrelerin yok edilmesini sağlarken dolaşımda uzun süreli gözlemlenmeleri kronik bir inflamasyonun göstergesidir. Astrositler ve/veya mikrogial hücreler beyinde sitokin salınımı yaparak inflamatuvar süreci başlatırlar. Patogeneğinde yer alan en önemli sitokinler TNF-a, IL-1, IL-6 ve IL-8'dir.(9,4)

Perioperatif dönemde nörotransmitter dengesinde ortaya çıkan bozukluk POKİB gelişiminde sorumlu tutulan mekanizmalardan biridir. Nörotransmitterlerden özellikle asetil kolin, bilincin aktivasyonunda önemli bir yer tutar. Bozulmuş asetil kolin üretimi veya

antikolinerjik mekanizmaların etkisi ile santral kolinerjik eksikliğin bir sonucu olarak postoperatif kognitif bozukluğun meydana geldiği düşünülmektedir. Fakat yapılan çalışmalarda antikolinerjik ilaçların kullanılması, postoperatif kognitif bozukluğun gelişim insidansında artışa neden olmamıştır (10,9). Uyku, duyu durumu gibi çeşitli davranışlara aracılık eden serotonin de postoperatif kognitif bozukluğun gelişimine katkıda bulunur. Serotonin'in artması veya nörotransmisyondaki fazlalığı konfüzyon ve uykusuzluk ile sonuçlanabilir. Serotoninerjik fonksiyonların azalması da, serebral triptofan varlığındaki azalma veya fenilalanin seviyelerindeki yükselmeye neden olarak, postoperatif kognitif bozukluk gelişimine katkıda bulunabilir. Ayrıca, dopamin, gamma amino butirik asit, glutamat gibi diğer nörotransmitterler de postoperatif kognitif bozukluk gelişiminde rol oynayabilirler. (10,9)

Bazı araştırmacılar tarafından POKİB patogeneğinde genetiğin ve genetik yatkınlığın rol oynadığı önermesi yapılmaktadır. Bu tezde POKİB tanısı alan bir grup hastada APO-e4 allelinin varlığından yola çıkılmaktadır. Ancak patogenezdaki yerini kesinleştirebilmek için diğer başka genlerin de araştırılmasına ve daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. (9,4)

Cerrahi işlem sonrasında erken dönem POKİB tanısı koyabilmek için biyokimyasal göstergelere ihtiyaç duyulmaktadır. Pre ve post-operatif olarak kan plazmasında ölçülen NO ürünleri özellikle kardiyak cerrahi sonrası erken dönem POKİB tanısı ile ilişkilendirilmiştir. Beyindeki astrositler tarafından üretilen ve kalsiyum bağlayıcı bir peptid olan S100B'nin kafa travması, inme ya da cerrahi geçirmiş hastalardan alınan kan örneklerindeki değeri ile hastaların nörofizyolojik fonksiyonları pozitif korelasyon göstermektedir. (9)

II-C- Risk Faktörleri

II-C-1. Yaş

Uygulanan cerrahinin tipinden bağımsız olarak ileri yaş POKİB için en önemli belirleyici faktördür. Yaşla beraber tipik olarak beyin kan akımının azalması, nöronal kayıp ve nörotransmitter konsantrasyon değişimleri gibi önemli gelişmeler yaşlı hastalarda postoperatif kognitif bozukluk ortaya çıkışı için risk oluşturur (9). Ancak burada konuyla ilgili çalışmaların

büyük çoğunluğunun 60 yaş üzeri hasta popülasyonunda yapıldığını,daha genç hasta gruplarında(40-60 yaş) yapılmış olan çalışmaların sayısının sınırlı olduğunu hatırlamak gerekir.(5)Buna karşılık ileri yaştaki hastalardayandaş hastalıkların nicelik ve nitelik olarak gençlere göre fazlalığı, kognitif disfonksiyonun yaşa bağlı olarak önceden bulunması özellikle riskli cerrahilerde POKİB gelişme sıklığını artırmakta ayrıca bozukluğun süresini uzatmaktadır(5).Sonuçta anestezi ve cerrahi girişim uzun dönemde yaşlı hasta popülasyonunda kognitif işlev bozukluğuna neden olmaktadır ve risk yaşla artmaktadır.Bu konuyla ilgili ilk çok merkezli çalışma Rasmussen ve arkadaşları tarafından yapılmıştır.60 yaş üzeri,kalp dışı majör abdominal,torasik ve ortopedik cerrahi uygulanan 1218 hasta ile yapılan çalışmada postoperatif kognitif işlev bozukluğu, ameliyattan sonraki birinci haftada hastaların %25,8'inde bulunurken, 3. ayda bu oran % 9,9'a düşmüştür .(6)Yapılan diğer bir çalışmada ise, 60 yaşın üzerinde olan ve kardiyak olmayan cerrahi yapılan hastaların %25'inde ameliyattan sonraki ilk haftada postoperatif kognitif disfonksiyon varken,ameliyattan üç ay sonra bu oranın %3'e düştüğü görülmüştür (11). Ameliyat olmamış kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, ameliyat olan orta yaş grubu hastalarda bileameliyattan sonraki birinci haftada yüksek oranda postoperatif kognitif bozukluk olduğu saptanmıştır .(12) İlerlemiş yaş, postoperatif kognitif bozukluğun meydana gelmesindetemel risk faktörlerinin başında gelmektedir . Ortalama 68 yaşında olan vekalp dışı cerrahi yapılan hastaların, ameliyattan bir hafta sonra %26'sındapostoperatif kognitif bozukluk varken, ameliyattan sonraki üçüncü ayda hastaların%10'unda bu bulgular devam etmiştir. Aynı çalışmaya göre, ortalama 51 yaşında olandaha genç hastalarda, ameliyattan bir hafta sonra postoperatif kognitif bozukluk oranı%19 iken, üçüncü ayda bu oran %6'ya gerilemiştir .(12)

II-C-2. Cerrahi Uygulamanın Tipi

POKİB'nun diğer önemli belirliyecilerinden biri de cerrahinin tipidir. Kardiyak ve özellikle ortopedik girişimler relatif olarak daha yüksek olmak üzere majör abdominal,torasik ve vasküler cerrahi girişimler gibi daha geniş ve daha invaziv girişimler riskli kabul edilmektedir(5).Ortopedikcerrahi yapılan hastalarda genel olarak postoperatif kognitif bozukluk gelisimi % 7-17 iken, kalça kırığı yapılan hastalarda bu oran % 28-50 'ye kadar çıkmaktadır . (13)

Kardiyak cerrahi sonrası kognitif işlev bozukluğu, kalp dışı majör (geniş invaziv abdominal, torasik ya da vasküler) cerrahiye oranla daha fazla görülmektedir.(5).Koroner arter hastalarında, ekstrakorporeal dolaşımuygulanan ve uygulanmayan iki grup arasında kognitif değişikliklerin karşılaştırıldığı bir çalışmadakardiyak cerrahi yapılan hastaların %40'ında birkaç hafta süresince devam eden kognitif disfonksiyon gözlenmiştir. (11).Newman ve arkadaşları, koroner arter cerrahisi yapılan hastalar üzerinde yaptıkları diğerbir çalışmada, hastaların %40-80'inde konsantrasyon, dikkat, kısa süreli hafıza ve kavrama hızı gibi mental yeteneklerde azalma olduğunu göstermişlerdir. Yazarlara göre, bu kognitif bozuklukların çoğu geçici olup birkaç ay içinde kaybolurken, hastaların%35'inde ise ameliyattan bir yıl sonrasında devam ettiği saptanmıştır. Schmidt veRasmussen, kardio-pulmoner baypas uygulanan ameliyatlar sonrası radyolojik görüntüleme teknikleri ile yaptıkları araştırmada açık kalp ameliyatlarından sonra, beyinde azalmış bölgesel kan akımı ve ödem ile nöronal hücre miktarında azalma olduğunu göstermişlerdir. Bazıları görüntüleme teknikleri ile desteklenen tüm bu çalışmalara rağmen sürecin etyolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır ve yaygın görüş sorunun mültifaktöriyel geliştiği yönündedir. Nitekim etiolojide serebral mikroemboli, global serebral hipoperfüzyon, inflamasyon ve genetik yatkınlığın kompleks etkileşimi olduğu düşünülmektedir .

II-C-3.Eşlik Eden Hastalıklar

Hastalarda diabet,böbrek yetersizliği,ateroskleroz,geçirilmiş serebrovasküler olay,alkol bağımlılığı gibi eşlik eden ciddi yandaş hastalıkların mevcut olması POKİB görülmesi riskini artırmaktadır.(5,14,9)Özellikle diabetik hastalarda görülen hiperglisemi;cerrahi girişim sonrasında oluşan yara yeri enfeksiyonu,nörolojik,renal ve kardiyak komplikasyonlarla olduğu kadar uzamış yoğun bakım kalış süreleriyle de ilgilidir.(15) Aynı zamanda perioperatif dönemde yüksek seyreden glukoz düzeyleri diabetik olsun ya da olmasın mortalitenin bağımsız bir göstergesidir.(16,17)

Yukarıda adı geçen maddelere ek olarak ;

- Operasyon süresinin uzunluğu,
- Kognitif işlev bozukluğunun önceden varolması,
- Elektrolit dengesizlikleri,
- Düşük eğitim seviyesi,
- Antikolinergik ilaçlar ile meperidin ve benzodiazepin gibi psikoaktif ilaç kullanımı,
- Post operatif dönemde ağrı ve enfeksiyon varlığı,

POKİB’na neden olabilen risk faktörleri arasında sayılırlar.(5,4,18)

II-D- Kognitif Fonksiyonun Değerlendirilmesi

Kognitif fonksiyon, hafıza, dikkat, lisan, görsel mekansal oryantasyon yeteneği, psikomotorperformans gibi çeşitli komponentler altında incelenebilen soyut bir kavramdır. Bu soyut ve kısmen sübjektif özelliği nedeniyle POKİB ile ilgili önemli sorun tanının konmasıdır. Çoğunlukla gerek tedaviden sorumlu hekimler gerek hastaların kendisi, süreci tanımlamakta ve adını koymakta zorlanmaktadır. Henüz, postoperatif kognitifdisfonksiyonun varlığını saptayan kriterler standardize edilememiştir.İdealolanı, postoperatif kognitif disfonksiyonun varlığını saptamak için kullanılan testlerin, bukomponentlerin tümüne yönelik olması veya kognitif fonksiyonun en muhtemeletkilenme yerine odaklanması gerekliliğidir. Eger seçilen testlerbu komponentlerden yalnızca bir veya iki tanesine yönelik olursa, bunun sonucu olarak,kognitif bozukluk, yalnızca bu sınırlı bölgedeki degisimlerin sonucunu göstereceksekilde karşımıza çıkar. Buna karşılık, postoperatif kognitif disfonksiyonudeğerlendirmek için çok sayıda test kullanıldığında ise, kognitif bozukluk bulma şansı daartar. Bu nedenle postoperatif kognitif bozukluğun genis bir yelpazede tanımlanması,araştırmacıların seçmiş oldukları kognitif defisit kriterlerinin ve tanımlamalarının farklıolmasından kaynaklanabilmektedir .(9,19)

Kognitif fonksiyonu degerlendirecek birçok nöropsikolojik test vardır. Bununla beraber bu testlerin birçoğu, kognitif fonksiyonun yalnızca bir spesifik komponentini(dikkat, dil, hafıza, oriyantasyon, soyutlama, psikomotor fonksiyon) degerlendirir.Butestlerin sonucunu etkileyen birçok faktör (örneğin; test sırasında hastanın duygudurumu, hastanın teste yatkınlığı, testin

duyarlılığı, taban ve tavan skorlarının etkisi, testin yapıldığı ortam gibi dış etkiler, yaş, eğitim ve depresyon gibi hastanın karakteristik özellikleri) olabilir dolayısıyla postoperatif kognitif disfonksiyon değerlendirilirken bu faktörler dikkate alınmalıdır. Bu durumlar nöropsikolojik test performansını etkileyerek birkognitif defisit varlığı olarak yanlış bir şekilde yorumlanabilir.(20)

Nöropsikolojik testler primer olarak Alzheimer gibi demansif hastalıkları, yanıda ha genis popülasyonda daha dar bir çalışma grubunu içeren uzun dönem kognitif performansı değerlendirmek amacıyla dizayn edilmiş, medikal veya cerrahi uygulamalar sonrasında oluşacak kognitif disfonksiyonu değerlendirmek için planlanmamıştır. Postoperatif kognitif disfonksiyonu değerlendirecek testler, anlaşılması zor ve artan kognitif değişimleri saptamak için yeterli ve duyarlı olmalıdır. Yüksek oranda kognitif defisit saptamayı engellemek için, kullanılacak olan nöropsikolojik testlerin bir tavan veya taban etkisi içermemesi gereklidir. Depresyon, anksiyete, düşük eğitim seviyesi, artmış yaş gibi faktörler, tavan veya taban etkisi yaratarak postoperatif kognitif fonksiyonun yanlış olarak yorumlanmasına neden olabilir.(9,21)

II-E- Kardiyak Cerrahide Postoperatif Kognitif İşlev Bozukluğu

POKİB hem kardiyak hem non-kardiyak cerrahi sonrasında görülebilen ve post operatif prognozu dikkat çekici ölçüde etkileyen önemli bir komplikasyondur. Daha önce de bahsedildiği gibi, yapılan çalışmalar kardiyak cerrahide non-kardiyak cerrahiye göre POKİB sıklığının daha fazla olduğunu göstermiştir. Kardiyak cerrahi geçiren hastaların ilk birkaç haftada %30-80'inde POKİB gözlenirken, bu oran 6 ay sonrasında %10-60 düzeyine inmektedir. Non kardiyak cerrahide ise bu oranlar erken postoperatif dönem için % 26 ve 3 aylık takipte ise % 10 olarak bildirilmiştir. (6) Kabaca POKİB sıklığının kardiyak cerrahide diğer cerrahi türlerine göre iki katına ulaştığı söylenebilir.(22)

Kardiyak cerrahi sonrası oluşan POKİB'nun etyolojisi multifaktöriyel olarak değerlendirilmektedir.(1) Öncelikle hasta profilinin bu konuda önemli rol oynadığı söylenebilir. İskemik kalp hastaları yaş, ateroskleroz, serebrovasküler hastalık, hipertansiyon ve diyabet gibi konuya ilişkin risk oluşturan yandaş hastalık ve tablolara sahip bir popülasyondur. Hasta grubuna ait ortak bu özelliklerin yanı sıra kalp cerrahisinde kullanılan ekstrakorporeal dolaşım tekniği bir çok niteliği ile gerek majör nörolojik sekel gerek kognitif fonksiyon bozukluğu gibi yan etki ve komplikasyonlarla yakından ilişkilidir. Kardiyopulmoner bypass esnasında normal

fizyolojiden oldukça sapmış bir tarzda perfüzyonun devam etmesi bir çok değişik mekanizma nedeniyle santral sinir sistemi fonksiyonunu etkilemektedir. POKİB etyoljisinderol oynayan ekstrakorporeal dolaşımın tetiklediği en önemli nedenler şu şekilde sıralanabilir(22) :

II-E-1. Serebral Mikroembolizasyon

Kardiyopulmoner baypas(KPB) sırasında birçok emboli oluşmakta ve bu embolilerin birçoğu da cerebral vasküler alana ulaşabilmektedir. Emboli oluşumuna neden olan sürecin, kanın kalp-akciğer makinesi ile etkileşime girmesi sonucu pıhtılaşma sisteminin aktivasyonu ile oluşan trombosit-fibrin agregatlarının sistemik dolaşıma girmesi olarak geliştiği düşünülür. Emboli oluşumunun diğer nedenleri arasında hasta kaynaklı aterom plaklarının serbestleşmesi ve devreden veya bizzat ameliyat sahasındandolaşıma hava girişi olması sayılabilir.

KPB sırasında emboli oluşumu ve oluşan bu embolilerin kognitif fonksiyonlar ile olan ilişkisi, KPB kullanılan kalp cerrahisinde emboliyi azaltıcı bir takım önlemlerin hayata geçirilmesini getirmiştir. Bu önlemler gerek perfüzyon stratejisinde modifikasyon gerek kullanılan materyelin iyileştirilmesi ve yeni materyel eklenmesi tarzında olmaktadır. Pompa akım hızının azaltılmasına izin verecek perfüzyon stratejileri, arteriyel filtre kullanımıya da ameliyat sahasından aspire edilen kanın rezervuar yerine ototransfüzyon cihazlarına alınması bu uygulamalarınönde gelenlerindendir. (22) Bu amaçla halen mekanik(filtreleri çeşitlendirmek gibi) ve non-mekanik (cerrahi alana kanda çözünürlüğü nitrojene göre dahayüksek olan karbondioksit gazının insuflasyonu) emboli azaltıcı stratejiler geliştirilmeye devam edilmektedir. (22)

II-E-2. Global Serebral Hipoperfüzyon

KPB sırasında oluşan global serebral hipoperfüzyonun nörokognitif komplikasyonlara yol açabileceği savı derin ve uzun süreli sistemik hipotansiyonun sıklıkla görüldüğü kardiyak cerrahinin erken dönemlerine dayanır. Fakat hipotansiyonun global serebral hipoperfüzyona neden olduğuna dair oluşan genel kanının aksine yapılan çalışmalar, ortalama arter basıncı ile kognisyonda azalma arasında anlamlı bir ilişki ortaya koymamıştır.(22) Bununla birlikte aortik aterom plakları varlığında sistemik hipotansiyonun kötü nörolojik prognozla ilişkili olduğu bildirilmiştir. (22) Bu tabloda, perioperatif süreçte oluşabilecek embolizm esnasında dolaşımını

kollateral vaskülatür ile sürdürme şansı olan beyin dokusununbuşansını oluşturan hipotansiyon nedeniyle kaybetmesi ve kollateral dolaşım ile beslenen bölgelerde ortaya çıkan hasar söz konusudur. Gaz embolizmi varlığında yüksek basınç ile perfüzyonun gaz embolilerinin elimine edilmesinde ve normal dolaşımın restore edilmesindeki önemi bilinmektedir. Gaz embolisi söz konusu iken perfüzyonun düşük basınçta gerçekleşmesi yani sistemik hipotansiyon bu restorasyonu engelleyerek hipoperfüzyonu ve takip eden kognitif disfonksiyonu tetiklemektedir.

II-E-3. Hipertermi ve Yeniden Isınma

Kalp cerrahisinin gelişiminde hipotermik KPB önemli yer tutmuş, hipotermi'nin hem genel olarak organ hem de beyin korunmasında önemli bir araç olduğu ortaya konmuştur. Yeterli hipotermi sağlanamadığında inflamatuvar yanıtın arttığı gösterilmiştir.(9) Ayrıca hipotermi uygulandığında yeniden ısınma sırasında oluşabilecek hipertermi de hasara neden olabilmektedir. Genel olarak cerrahi süreçte gelişen nörolojik komplikasyonların yetersiz hipotermi ya da ameliyatın herhangi bir aşamasında gelişen hipertermik periyodlarla ilişkisi olduğu düşünülmektedir. Özellikle hipotermi'nin yeniden ısınma dönemi bu açıdan en riskli dönemdir. Hızlı ve agresif bir ısınmanın yanı sıra bu dönemde artan anestezi ihtiyacının dikkate alınmaması beyin dokusu oksijen sunum-tüketim dengesini olumsuz etkilemekte ve hasar oluşumuna zemin teşkil etmektedir. Bu konuda bir kaç değişik senaryodan bahsedilebilir: yeniden ısınma dönemi tek başına yeni gelişen beyin hasarından sorumlu olabileceği gibi önceden var olan hasarın kötüleşmesi ya da KPB sırasında emboli ve global serebral hipoperfüzyon ile tetiklenmiş olan hasarın artması olasılıkdahilindedir (22).

II-E-4. İnflamasyon

Kanın KPB sırasında yabancı yüzeyle temasının ciddi bir inflamatuvar yanıt sürecine neden olduğu uzun zamandır bilindiği halde, oluşan bu inflamatuvar yanıtın yol açtığı organ hasarının boyutu daha az netlik kazanmış bir konudur. Kardiyak cerrahiden bağımsız olarak inflamasyon sürecinin beyin hasarına yol açtığı sepsis kaynaklı ensefalopati modellerinden bilinmektedir. Klinik çalışmalar kardiyak cerrahi sonrası inflamasyon nedenli beyin hasarı ile ilişkili kesin kanıtlar ortaya koyamamakla beraber özellikle deneysel anlamda çalışmalar devam etmektedir. Buna göre KPB tarafından tetiklenen inflamasyonun beyin dokusunda bazı pro-

inflatuar gen ekspresyonunda artışa yol açtığı gösterilmiştir. (22) Klinik planda ise KPB kaynaklı inflamatuvar kognitif disfonksiyon tezini kısmen ortaya koyan sınırlı sayıda çalışma mevcuttur.(22)

II-E-5. Serebral ödem

Serebral ödem KPB sonrası erken dönemde birkaç nedenden dolayı oluşur. Hiponatremik ödem veya global serebral hipoperfüzyona ikincil gelişen sitotoksik ödembunlardan önemli olanlarıdır. Genel beyin ödemi ise KPB sırasında sıklıkla kanüllerin yanlış yerleştirilmesi nedenli venöz drenaj yetersizliğine bağlı venöz konjesyon sonucunda oluşur. Sonuçta kalp cerrahisi sırasında oluşan ve kognitif disfonksiyonla sonuçlanan ödem ilişkili bir beyin hasarından söz edilebilir. Ancak tam olarak aydınlatılamamış olan, bu ödemin, KPB esnasında değişik sebeplerle oluşan serebral hasarın sonucu mu yoksa bizzat ödemin yol açtığı intrakranyal hipertansiyonun yol açtığı hipoperfüzyonun mu kognitif disfonksiyonun sebebi olduğudur.

II-E-6. Kan-Beyin Bariyerinin Zayıflaması

Beynin esas görevi internöronal ortamın en iyi şekilde sağlanmasıdır. Kan beyin bariyeri(KBB) ise beyinde oluşan bu homeostazisin sağlanmasına yardımcı olmaktadır. KBB'nin etkin bir biçimde çalışmaması nöronal ve non-nöronal dokuları olumsuz etkileyebilir. Ancak KBB'nin kardiyak cerrahideki fonksiyon ve bütünlüğüne dair çok fazla bilgi mevcut değildir. Diğer etyolojik faktörler gibi KBB'ndeki değişiklikler primer olarak beyni etkileyebilirken; mikroembolizasyon, diffüz inflamasyon ya da serebral ödeme ikincil ortaya çıkarak hasara yol açan nedenlerden biri olabilir. Kardiyak cerrahide KBB'nde ameliyatın değişik evrelerinde oluşan değişiklikler ve bu durumun hasarda oynadığı rolü belirleyebilmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

II-F- Kardiyak Cerrahide Glukoz Yönetimi

Kardiyak cerrahi sırasında ve sonrasında hiperglisemi, bilinen ve vücudun cerrahi strese karşı glukoneogenez ve glukojenoliz cevabına bağlı gelişen bir fenomendir. Kontrol altına alınamayan hiperglisemi; hipokalemi, hiponatremi, aritmi ve iskemik beyin hasarı riskinde artışa neden olabilir(23). Hemodinamik stabilite ve yapay solunum desteği ile beraber, fizyolojik kan glukoz seviyelerinin sağlanması, kardiyak cerrahi uygulanacak hastalar açısından önem arz etmektedir. Yoğun bakım ünitelerinde sıkı kontrol altına alınmış kan glukoz değerleriyle, azalmış mortalite ve morbidite arasında ilişki gösterilmiştir(15). Bu veriye

dayanarak klinisyenler kardiyak cerrahide de peri-operatif dönemde,daha iyi kan glukoz kontrolü sağlamayı hedeflemektedirler.

II-F-1. Hiperglisemi ve Klinik Sonuçları

Hiperglisemi,beynin glukoz ile korunduğu normal bir stres cevabıdır.Sağlıklı bireylerde oluşan stres süresince görülen hiperglisemi faydalı olabilirken,kritik hasta ya da cerrahi uygulamalarda zarar verici olabilir.Genel cerrahi hastalarında kan glukoz düzeyinin açlık anında 126 mg/dl, herhangi bir anda ise 200 mg/dl'nin üzerinde seyrettiği grupta mortalite, hastane kalış süresi, postoperatif infeksiyon sıklığı gibi “outcome” parametrelerinin normoglisemik gruba göre 18 kat arttığı gösterilmiştir.(24) Kardiyak hastalığı olan hastalar hiperglisemik değişimede daha da hassastır. Diabeti olsun olmasın kardiyak cerrahi hastalarında yüksek glukoz düzeyi artmış mortalite için bağımsız risk faktörü olarak bildirilmiştir.(25) Hiperglisemi ve nörolojik komplikasyonlar konusu bir çok klinik ve deneysel çalışmaya konu olmuştur. İnme geçirmiş hastaların araştırıldığı bir çalışmada hastalık sürecinde kan glukoz düzeyinin yüksek seyrettiği grupta nörolojik fonksiyonel derlenmenin, normoglisemik seyreden gruba göre daha geç ve daha kötü gerçekleştiği gösterilmiştir. (26) Yapılan hayvan çalışmalarında da yükselmiş kan glukoz düzeylerinin kan beyin bariyerinin geçirgenliğini artırdığı, hücrel metabolizmayı bozduğıve nöronal asidozu tetiklediği göstermiştir(27).

II-F-2. Perioperatif Glukoz Kontrolü:

Hipergliseminin; kardiyak hastalarda sıkı glukoz kontrolü ile önlenmesinin, perioperatif hiper ya da normoglisemik seyreden hastalara göre bazı olumlu etkileri olabileceği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir(23).Yapılan bir çalışmada koroner baypas cerrahisi uygulanan diabetik hastaların perioperatif kan glukoz değerleri,modifiye glukoz-insulin-potasyum(GIK) solüsyonu kullanılarak <200mg/dl olması sağlanmıştır.Çalışmanın sonucu olarak peri-operatif morbidite de azalma,sağkalımda iyileşme ve tekrarlayan iskemik hadiselerde azalma görülmüştür(28). Hipergliseminin kontrol altına alınması kardiyak fonksiyonlara yarar sağladığı gibi renal,nörolojik, infeksiyöz yan etkilerden korunmayı da beraberinde getirmektedir(29,26). Özellikle postoperatif atrial fibrilasyon sıklığında, yoğun bakımda ve mekanik ventilasyon altında geçen sürede ve erken mortalitede azalma sıkı glukoz kontrol çalışmalarında ulaşılan ortak sonuçlardandır.

Sıkı glukoz kontrolü olarak adlandırılabilcek bir yaklaşım aslında 1990lardan beri mevcuttur. Yöntem konusunda tercihler zamanla değişmiş, ilk uygulamalarda aralıklı subkutan insulin denenmekteyken sonraki yıllarda aralıklı intravenöz, daha sonra ise sürekli infüzyon

şeklindeki uygulamalar seçilmiştir. Konuya ilişkin son öneriler perioperatif glisemik kontrolün en iyi şekilde sürekli intravenöz infüzyon şeklinde uygulanabileceği yönündedir.(16)

Hiperglisemiye perioperatif ya da yoğun bakım koşullarında müdahale ederek düzeltmeye çalışmak birçok hastada insülin rezistansı gelişmiş olmasından dolayı güç olabilir. Bu rezistansta glukoz taşıyıcı transmembran protein azalması, insülin reseptör sinyallerinde azalma ve reseptör bağlanma kapasitesinde yetersizlik gibi değişikliklerin rol oynadığı varsayılmaktadır.(30) Ekstrakorporel dolaşım sırasında ağırlaşan insülin rezistansı nedeniyle özellikle kardiyak cerrahide kan glukoz değerlerinin kontrol altında tutulması güçtür. Hipotermik KPB sırasında, hipotermi döneminde insülin düzeyinin azaldığı ve kan glukoz düzeyinin arttığı, yeniden ısınmayla beraber glukoz düzeyindeki artışın devamına eklenen insülin ve tüm stress hormonlarındaki aşırı artışın kan glukoz düzenlenmesini çok güç hale getirdiği gösterilmiştir. (31). Bu süreçte KPB tarafından tetiklenen inflamatuvar cevabın rol oynadığı düşünülmektedir. Ayrıca KPB devrelerindeki plastik materyelin insülini tutması ve etkinliğini azaltması, kardiyopleji için uygulanan şekerli solusyonlar ve steroid tedavileri kardiyak cerrahi esnasında glukoz kontrolü konusunda yaşanan güçlüklerdendir. Tekrar vurgulamak gerekir ki genel anlamda glisemik kontrol ve hele de sıkı glukoz kontrolü gibi bir stratejide en uygun yöntem intravenöz yoldan sürekli şekilde insülin uygulanmasıdır. Glisemik kontrolün olası ve en önemli komplikasyonlarından biri hipoglisemik ataklar olup genel anestezi ve sedasyon altında klinik belirtileri gözden kaçacağından kan glukoz düzeyinin yakın izlenmesi, “sıkı glukoz kontrol” protokolünün bu tehlikeli yan etkisini ortadan kaldıracaktır.

III- MATERYAL VE METOD

Bu çalışma İstanbul Tıp Fakültesi Anesteziyoloji AD. tarafından Kalp Damar Cerrahisi ameliyathanelerinde gerçekleştirildi. Fakülte etik kurul izni ve yazılı onamlarının alınmasını takiben koroner arter cerrahisi geçirecek hastalar çalışma grubunu oluşturdular.

III-A-Hasta Seçimi:

Elli yaş ve üzeri, koroner arter baypas cerrahisi adayı, çalışmaya katılmayı kabul eden ve en az ilkokul mezunu olan hastalar çalışmaya dahil edildiler.

İlaç ve alkol bağımlılığı, majör psikiyatrik hastalık, merkezi sinir sistemi hastalığı (yakın zamanda geçirilmiş menenjit ve ensefalit, tümörler, majör dejeneratif hastalıklar, klinik olarak bulgu veren Parkinson hastalığı) bulunan, majör trankilizan ve antidepresan kullanan, ileri derecede kalp yetersizliği, yüksek ASA skoru (IV), preoperatif enfeksiyon varlığı, ciddi organ yetmezliği (son evre karaciğer yetmezliği, diyalize bağımlı böbrek yetersizliği), ciddi pulmoner hipertansiyon saptanan, operasyonun kombine (kapak, asandan aort vb.) olduğu veya acil şartlarda gerçekleştirildiği olgular çalışma dışı bırakıldı. Ayrıca ileri derecede görme ve işitme bozuklukları, türkçe yetersizliği, okuma-yazma eksikliği gibi iletişime engel hali olan hastalar çalışmaya alınmadı.

Bu ilk kriterleri yerine getiren hastalara ileride ayrıntısı verilecek olan mini-mental durum değerlendirmesi yapılarak bu değerlendirmede 23 veya altında puan alanlar yukarıda sayılan tüm kriterleri karşılasalar dahi çalışma dışı bırakıldı.

III-B-Anestezi ve Kardiyopulmoner Baypas İdaresi:

Hastalara ameliyathanede EKG, SpO₂ ve noninvazif kan basıncı monitorizasyonu sonrası midazolam® ve fentanyl ile sedasyon uygulanarak invazif kan basıncı radyal arterden monitorize edildi. Anestezi indüksiyonu tüm hastalarda 10-15µg/kg fentanyl, 0.1-0.2 mg/kg midazolam ile uygulandı ve endotrakeal entübasyonun kolaylaştırılması amacıyla 0.1 mg/kg vekuronyum eklendi. İndüksiyon sonrası tüm hastalara vena jugularis interna yoluyla santral venöz kateter yerleştirildi. Entübasyon sonrası yapay solunum %50-%50 hava-oksijen karışımı ile basınç kontrollü modda 8 ml/kg tidal hacim, ETCO₂'yi 40-45 arası tutacak solunum sayısı

ve 5 cm H₂O düzeyinde PEEP şeklinde uygulandı. Kardiyopulmoner baypas döneminde akciğerler pasif deflasyona bırakıldı. Anestezi idamesi normotermik dönemde fentanil infüzyonu (5µg/kg/saat) ve % 2-3 end tidal konsantrasyonda sevofluran inhalasyonu yoluyla sürdürüldü. Hipotermik kardiyopulmoner baypas döneminde fentanil infüzyonu hızı yarıya düşürüldü, sevofluran ise anestezi ve perfüzyon ekibinin kararı doğrultusunda kalp akciğer makinesine entegre vaporizatör vasıtasıyla verilmeye devam edildi. Kas gevşemesinin idamesi aralıklı veküronyum bolusları ile sağlandı.

Tüm hastalar aynı cerrahi ekip tarafından ameliyat edildi. Ameliyatlar 32 derecede orta derecede hipotermi altında gerçekleştirildi. KPB esnasında ısıya uygun olarak orta derecede hemodilüsyon (Hct: %26-28) uygulandı ve kan basıncı 70 mmHg düzeyinde tutuldu. Bu amaçla pompa akım hızları normotermik dönemde 2.5 l/dak/m², hipotermik dönemde 2.25 2.5 l/dak/m² olarak ayarlandı. Myokard koruması için perfüzata eklenen K ve Mg ile oluşturulan “minikardiyopleji” karışımı antegrad yoldan indüksiyon (20 ml/kg) ve 20 dakikada bir idame bolusu (10 ml/kg) şeklinde verildi. Pompa çıkımında hastalarda kardiyovasküler stabilite uygun dolum basınçları ve gereğinde inotropik destek kullanılarak sağlandı. Operasyon sonunda hastalar yoğun bakım ünitesine transfer edildiler buradaki hasta yönetimi, yapay solunumun sürdürülmesi ve sonlandırılması, ekstübasyon ve kata çıkarma prosedürleri kliniğin kendi standartlarında sürdürülerek uygulandı.

III-C-Randomizasyon ve Glukoz Kontrolü:

Anestezi indüksiyonunu takiben kapalı zarf usulüne uygun olarak hastalar iki gruba randomize edildi. Birinci grup “**Sıkı Glukoz Kontrolü**” ikinci grup “**Liberal Glukoz Kontrolü**” olarak belirlendi. Sıkı kontrol grubunda (G1) kan glukoz düzeyinin 80-120 mg/dl aralığında olması hedeflenirken liberal kontrol grubunda (G2) bu düzeyin 80-180 mg/dl arasında seyretmesine izin verildi.

Bu amaçla G1’e ait hastalarda kan glukoz düzeyinin 120 mg/dl üzerine çıkması halinde insulin infüzyonu başlandı. İnsulin infüzyon hızı kan glukoz düzeyine göre aşağıda belirtilen hızlarda titre edildi.

Kan glukoz düzeyi (mg/dl)	Insulin hızı (U/saat)
120-149	1.5
150-179	2
180-209	3
210-239	4
240-269	5
270-299	6
300-329	7
330-359	8
>360	12

Tablo1: Sıkı glukoz kontrolü grubunda (G1) insülin infüzyon şeması

Diabet mevcudiyeti olan G1 hastalarında hazırlanan GIK solusyonu(500 cc %5'lik dextroz solüsyonu içine 10 ünite kristalize insülin, 10 meq KCl ilave edilerek),kan glukoz düzeyi 80-100 mg/dl iken 40 ml/saat, 100-120 mg/dl iken 60 ml/saat hızında uygulandı. Kan glukoz düzeyini 120 mg/dl üzerinde saptanması halinde ise tabloda belirtilen hızda insülin infüzyonuna başlandı.

G2 hastalarında liberal kontrole yönelik olarak kan glukoz düzeyinin 180 mg/dl üzerinde saptanması halinde aşağıda tabloda belirtilen hızlarda insülin infüzyonu uygulamasına başlandı.

Kan glukoz düzeyi (mg/dl)	Insulin hızı (U/saat)
180-239	2
240-299	3
300-359	5
>360	6

Tablo2: Liberal glukoz kontrolü grubunda (G2) insülin infüzyon şeması

Diabet mevcudiyeti olan G2 hastalarında hazırlanan GIK solusyonu kan glukoz düzeyi 80-100 mg/dl iken 40 ml/saat, 100-120 mg/dl iken 60 ml/saat, 120-150 mg/dl iken 80 ml/saat, 150-180 mg/dl iken 100 ml/saat uygulandı. Kan glukoz düzeyinin 180 mg/dl üzerinde saptanması halinde ise tabloda belirtilen hızda insülin infüzyonuna başlandı.

Postoperatif dönemde tüm hastalarda glukoz kontrolü ortak olarak aşağıdaki tabloda özetlendiği şekilde uygulandı.

Kan glukoz düzeyi (mg/dl)	Insulin hızı (U/saat)	Insulin bolus (U)
80-99	0.5	-
100-124	1	-
125-159	2	-
160-199	4	-
200-234	6	-
235-274	8	3
>274	8	5

Tablo3:Postoperatif glukoz kontrolü infüzyon şeması

Kan glukoz kontrolü protokolu uygulanırken kan glukoz düzeyi en çok 30 dakika arayla kan gazı analizörü (ABL 707, Radiometer Kopenhagen), iki kan gazı ölçüm arası 30 dakikayı aşan bir süreye denk gelmişse kan şekeri ölçüm cihazıyla (Abbott Optium Xceed) saptandı. İntraoperatif dönemde herhangi bir ölçüm anında kan glukoz düzeyi <60 mg/dl olarak saptandığında %50 Dekstroz sudaki solusyonundan 50 ml bolus uygulandı. Postoperatif dönemde kan glukoz düzeyi <80 mg/dl olarak saptandığında %30 Dekstroz sudaki solusyonundan 10 ml bolus uygulandı.

III-D-Nöropsikolojik Test Uygulaması:

İlk uygulanan minimal test sonucu 23 ve üstü puan alan hastalara bu değerlendirmeyi takiben; Wechsler hafıza skalası, saat çizim testi, sayı menzili testi, kelime listesi oluşturma testi ve görsel mekânsal işlevler'den oluşan bir nöropsikolojik test bataryası uygulandı. Uygulama tüm hastalarda preoperatif dönem (t0), postoperatif 1. hafta (t1) ve postoperatif 3. ay (t2) olmak üzere üç dönemde uygulandı ve kaydedildi. Çalışmanın birincil hedef noktası olarak nöropsikolojik testlerde gösterilen performansın iki grup arasında (perioperatif sıkı ve liberal glukoz kontrolü) kıyaslanması seçildi.

Hastalarda nöropsikolojik test sonuçları yanısıra nörokognitif fonksiyon değişiklikleri üzerinde etken oluşturabilecek belli başlı tüm preoperatif, intraoperatif ve erken postoperatif veriler kaydedildi.

Çalışma çift kör olarak planlandı, ameliyathanede ve yoğun bakımda glukoz takip protokolünü uygulayan ekip nöropsikolojik değerlendirme testlerinden habersiz iken aynı şekilde nöropsikolojik test bataryasını uygulayan araştırmacı hastaların perioperatif glukoz protokolünden habersizdi.

Nöropsikolojik test bataryasında 2'den fazla testte bir standart sapma ve üzerindeki düşüşler kognitif disfonksiyon olarak tanımlandı.

III-E-İstatistikî Analiz:

Kardiyopulmoner baypas sıvı bilançosu hariç tüm değerler ortalama $\pm$ standart sapma olarak verildi. Kardiyopulmoner baypas sıvı bilançosu minimum ve maksimum değer olarak sunuldu. Kategorik verilerin değerlendirilmesinde *ki kare* veya *Fisher kesin* testi kullanıldı. Diğer verilerin analizi; iki grup arası karşılaştırmalarda *Mann Whitney u*, grupların kendi içlerindeki zamana karşı değişimlerinin değerlendirilmesinde *Friedmann* testi uygulanarak yapıldı. $p<0.05$ istatistikî anlamlılık olarak kabul edildi.

III-F-Çalışmada Kullanılan Nöropsikolojik Test Bataryası

III-F-1.Minimal Durum Muayenesi

Hastaların kognitif durumlarını değerlendirmek için kantitatif ve pratik bir testtir. Zaman ve yer oriyantasyonu, hafıza ve hatırlama, dikkat ve hesaplama, yön belirleme, dil ve görsel

yapılanmayı kapsayan bilişsel fonksiyonları ölçen 11 sorudan oluşur. Maksimum puan 30, minimum puan 0'dır. 23 ve altı puanlar bilişsel zayıflamanın belirtisidir .

III-F-2.Wechsler Hafıza Skalası

Bir bellek bataryasıdır. Bellek, sözel bellek, hikâye öğrenme ve hatırlamayı değerlendiren alt grupları vardır. Mantıksal hafıza alt grubu kısa süreli bellek ve anlık dikkat işlevlerini değerlendirmede kullanılır. Teste geciktirilmiş kendiliğinden hatırlama testi eklenerek gecikmiş hatırlamayı değerlendirme sağlanır. Hastaya bir hikaye okunur ve okunan hikayenin tekrarlanması istenir. Yirmi dakika sonra hikâyeyi tekrar anlatması istenir. Hastanın öğrenme etkisini azaltmak için, ameliyat sonrası yeni bir hikâye anlatılır.

III-F-3.Saat Çizim Testi

Amaca yönelik karmaşık davranışların planlanması ve uygun şekilde sıralanmasını değerlendiren bir testtir. Hastanın bir dairenin içine saatin rakamlarını yerleştirmesi istenir .

III-F-4.Sayı Menzili Testi

Uyanıklık, dikkat, konsantrasyon ve kısa süreli bellek değerlendirilmesi için kullanılır. Deneyci saniyede bir sayı hızında sırası karışık sayılar söyler ve denekten bunları aynı sırayla tekrarlaması istenir. Az sayıda sayı dizisi ile başlayıp denek başardıkça bir sayı daha arttırarak devam edilir. İleri doğru sayı dizisi bakılırken denek deneycinin verdiği sırayı aynen tekrarlayacak, geriye doğru sayı dizisi bakılırken ise deneycinin son söylediği sayıdan başlayıp sırayla geriye doğru sayacaktır .

III-F-5.Kelime Listesi Oluşturma Testi

Hastanın davranışını uzun bir süre sürdürüp sürdürmediği gözlenerek (perseverans) bakılabilir. Kronometre ile bir dakika zaman tutularak hastanın bu süre içinde ne kadar çok sayıda hayvan ismi söyleyebildiğine bakılır.

III-F-5.Görsel Mekânsal işlevler

Karmaşık algısal işlevleri ve psikomotor fonksiyonun değerlendirilmesini sağlar. Deneycinin yaptığı el hareketlerini hastanın taklit etmesi istenir.

STANDART MİNİ MENTAL TEST

(Lütfen yönergeye uygun olarak uygulayınız.)

Adı, Soyadı : Tarih: .../.../...

Yas :

Eğitim :

Meslek :

Aktif Kullanılan El :

TOPLAM SKOR :_____

ORYANTASYON (Toplam puan 10)

Hangi yıl içindeyiz ()

Hangi mevsimdeyiz..... ()

Hangi aydayız..... ()

Bu gün ayın kaç1..... ()

Hangi gündeiz..... ()

Hangi ülkede yaşıyoruz..... ()

Su an hangi şehirde bulunmaktasınız..... ()

Su an bulundugunuz semt neresidir..... ()

Su an bulundugunuz bina neresidir..... ()

Su an bu binada kaç1ncı kattasınız..... ()

KAYIT HAFIZASI (Toplam puan 3)

Size birazdan söyleyeceğim üç kelimeyi dikkatlice dinleyip ben bitirdikten sonra tekrarlayın.

(Mavi, Sahin, Lale - 20 sn süre tut) Her doğru kelime 1 puan ()

DİKKAT ve HESAP YAPMA (Toplam Puan 5)

100'den geriye doğru 7 çıkartarak gidin. Dur deyinceye kadar devam edin. Her doğru işlem 1 puan. (100, 93, 86, 79, 72, 65)
 ()

HATIRLAMA (Toplam puan 5)

Yukarıda tekrar ettiğiniz kelimeleri hatırlıyor musunuz? Hatırladıklarınızı söyleyin.

(Mavi, Sahin, Lale) ()

LİSAN TESTLERİ (Toplam puan 3)

Bu gördüğünüz nesnelerin isimleri nedir?(saat, kalem) 2 puan (20 sn tut).... ()

a) Şimdi size söyleyeceğim cümleyi dikkatle dinleyin ve ben bitirdikten sonra tekrar edin. “ O gelmiş olsaydı ben de giderdim (10 sn tut)..... ()

b) Şimdi sizden bir şey yapmanızı isteyeceğim, beni dikkatle dinleyip ve söylediğimi yapın. “Masada duran kâğıdı sağ/sol elinizle ikiye katlayın ve yere bırakın lütfen” Toplam puan 3, süre 30 sn, her bir

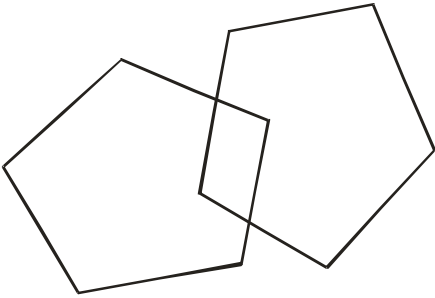
doğru işlem 1 puan. ()

c) Şimdi size bir cümle vereceğim. Okuyun ve yazıda söylenen şeyi yapın. (1 puan)

GÖZLERİNİZİ KAPATIN

d) Şimdi vereceğim kâğıda aklınıza gelen anlamlı bir cümleyi yazın. ... ()

e) Sizde göstereceğim şeklin aynısını çizin 1 puan. ... ()



WECHSLER HAFIZA SKALASI – IV (MANTIKSAL HAFIZA)

“Simdi de size bir hikâye okuyacağım. Beni dikkatle dinleyin. Ben bitirince mümkünoldugunca aynısını, sizin bana anlatmanızı istiyorum. Olabildigince benim kullandığım kelimeleri kullanarak, siz de bana anlatmaya çalışın”

Kadıköy’de bir okulda hademe olarak çalışan bir kadın varmış. ismi AyseÖztürk. Bu kadın polis karakoluna basvurmuş ve demis ki “ Dün aksam sokaktayürüyordum. iki kisi yolumu kestiler, elimden para çantamı kapıp kaçtılar. Çantamda240 lira vardı” demis. Bu kadının dört çocuğu varmış. Ev kirasını ödemesigerekiyormuş. iki gündür de, ailece, dogru dürüst bir sey yememisler. Kadının halineacıyan polisler, kendisi için aralarında bağıs toplamışlar.

Ameliyat sonrası hastaya okunan hikâye;

“Simdi de size bir hikâye okuyacağım. Beni dikkatle dinleyin. Ben bitirince mümkünoldugunca aynısını, sizin bana anlatmanızı istiyorum. Olabildigince benim kullandığım kelimeleri kullanarak, siz de bana anlatmaya çalışın”

Kırım isimli bir Rus gemisi, Pazar gecesi, Sinop açıklarında fırtınaya tutulmuş vebatmış. Gece karanlıkmış, dalgalar kabarıyormuş. Buna ragmen yolculardan altısı kadınlamak üzere 17 yolcu kurtarılmış. Kazazedeleri ertesi sabah balıkçı motorları Trabzonlimanına götürmüşler.

SAAT ÇİZİM TESTİ

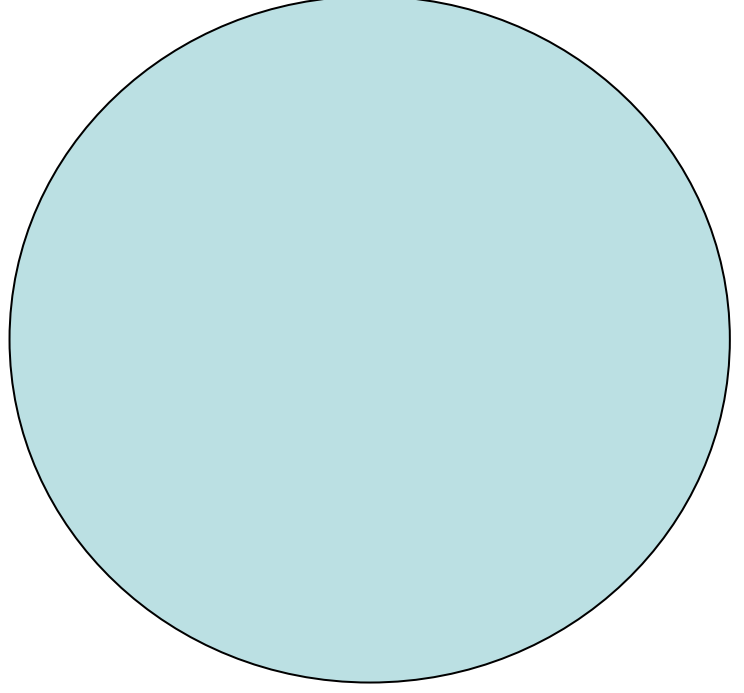
Adı Soyadı :

Cinsiyet :

Yas :

Tarih :

Toplam skor :



SAYI MENZİLİ TESTİ

Düz sayı menzili için yönerge;

Simdi size bazı sayılar söyleyecegim. Ben bu sayıları söyleyip bitirdikten sonra aynısayıları, aynı sırayla sizin bana söylemenizi istiyorum. Dikkatle dinleyin ve ben bitirince,aynısını siz bana söyleyin.

Geri sayı menzili için yönerge;

Simdi size bazı sayılar söyleyecegim. Ben bu sayıları söyleyip bitirdikten sonra aynısayıları, sondan basa dogru sırayla sizin bana söylemenizi istiyorum. Dikkatle dinleyin ve ben bitirince, söylemeye başlayın.

İLERİYE DOGRU geçti/kaldıpuan(0,1,2) GERİYE DOGRU geçti/kaldıpuan(0,1,2)

1	5,8,2	1	2,4
	6,9,4		5,8
2	6,4,3,9	2	6,2,9
	7,2,8,6		4,1,5
3	4,2,7,3,1	3	3,2,7,9
	7,5,8,3,6		4,9,6,8
4	6,1,9,4,7,3	4	1,5,2,8,6
	3,9,2,4,8,7		6,1,8,4,3
5	5,9,1,7,4,2,8	5	5,3,9,4,1,8
	4,1,7,9,3,8,6		7,2,4,8,5,6
6	5,8,1,9,2,6,4,7	6	8,1,2,9,3,6,5
	3,8,2,9,5,1,7,4		4,7,3,9,1,2,8
7	2,7,5,8,6,2,5,8,4	7	9,4,3,7,6,2,5,8
	7,1,3,9,4,2,5,8,6		7,2,8,1,9,6,5,3

Puan mak.=14 Puan mak.=14

SAYI MENZİLİ TOPLAM PUANI mak.=28

KELİME LİSTESİ OLUSTURMA TESTİ**HAYVANLAR**

ilk 15 saniye

ikinci 15 saniye

üçüncü 15 saniye

dördüncü 15 saniye

TOPLAM

PERSEVERASYON TOPLAMI

GÖRSEL MEKANSAL İŞLEVLER TESTİ**EL HAREKETLERİ PUAN**

1 İÇ İÇE HALKA

2 SERÇE PARMAKLAR

3 MAKAS

4 BES PARMAK İÇ İÇE

5 KELEBEK

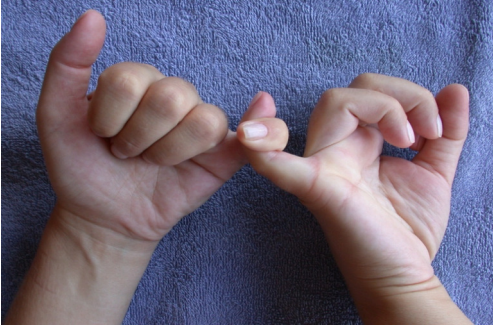
Dogru kopyalanan hareket için 2 puan

Oriyantasyon hatası ile kopyalanan hareket için 1 puan

Kopyalanamayan hareket için 0 puan



Resim 1: İ ie halka oluşturulması



Resim 2 : Serçe parmakların birleştirilmesi



Resim 3: Parmaklarla makas sekli yapılması



Resim 4: Parmakların içi ie görünümü



Resim 5: Parmaklarla kelebek sekli yapılması

IV- BULGULAR

Çalışmaya dahil olma kriterlerini karşılayan 40 hasta bu çalışmaya alınmıştır. Her iki grupta, kapalı zarf usulüne göre randomize edilen 20’şer hasta yer almıştır. Hastalara ait demografik ve preoperatif veriler Tablo 4 te verilmiştir. Demografik ve preoperatif özellikler açısından gruplar benzer bulunmuştur.

	GRUP 1 (sıkı glukoz kontrol)	GRUP 2 (liberal glukoz kontrol)	<i>p</i>
YAŞ (yıl)	58.5±8.5	60±8	0.58
CİNS (E/K)	19/1	19/1	1
DM (var/yok)	10/10	10/10	1
LVF (İyi/Orta/Kötü)	7/11/2	11/7/2	0.41
EUROSCORE	3.3±1.68	3.8±2.14	0.41
PREOP KREATİNİN(mg/dl)	1.05±1.01	1.02±0.63	0.89
KAROTİS LEZYONU (var/yok)	1/19	1/19	1
EĞİTİM (ilk/orta/lise/üniversite)	7/4/5/4	10/5/3/2	0.61

Tablo 4 :Demografik ve preoperatif veriler

Tablo 4’te süreci ve kognitif performansı etkileyebilecek operatif veriler sunulmuştur. Bu veriler açısından da iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

	GRUP 1 (sıkı glukoz kontrol)	GRUP 2 (liberal glukoz kontrol)	<i>p</i>
OPERASYON SÜRE (dakika)	304.7±53.4	280±51	0.15
KPB SÜRE (dakika)	118.9±17.6	110±9.7	0.06
XC SÜRE (dakika)	59.75±10.56	56.8±7.9	0.32
KPB'DA MİN. ISI (°C)	29.05±0.97	28.95±1.2	0.76
KPB'DA MİN. HTC (%)	29.29±1.72	29.46±1.65	0.75
KPB'DA HİPOTANSİF EPİZOD(var/yok)	4/16	2/18	0.66
KPB BİLANÇO (ml)	min-730 max 520	min-800 max 770	0.44
KAN KULLANIMI (Ünite)	1.35±1.42	0.8±0.69	0.12
TDP KULLANIMI (Ünite)	1.7±0.47	1.75±0.78	0.8
SIDE CLAMP SAYISI	2.7±0.73	3.05±0.75	0.14
DEFİBRİLASYON GEREĞİ (var/yok)	5/15	4/16	NS
ÇIKIŞTA İNOTROP (var/yok)	18/2	17/3	NS

Tablo 5 : Operatif veriler

Nöropsikolojik test bataryası sonuçları irdelendiğinde şu sonuçlara ulaşılmıştır:

Erken Anlık Bellek test sonuçları iki grup arası değerlendirildiğinde t2 döneminde G1 sonuçlarının G2'ye göre anlamlı olarak yüksek olduğu görülmüştür (p: 0.0049). Gruplar, kendi içlerinde zamana karşı değerlendirildiğinde ise G1'de t2 döneminde ulaşılan sonucun hem t0'a

göre ($p<0.01$) hem de $t1$ 'e göre ($p<0.05$) anlamlı olarak yüksek olduğu G2'de ise zaman içinde test sonuçlarında herhangi anlamlı bir değişiklik meydana gelmediği görülmüştür. (Tablo 6)

	G1	G2	p
	Sıkı Glukoz Kontrol	Liberal Glukoz Kontrol	
$t0$	8±2.59	7.8±2.58	0.78
$t1$	6.75±2.15	7.1±2.44	0.62
$t2$	9.55±2.56	7.85±2.39	0.0049
P	<0.0001	0.03	
	$t1$ vs $t2$: $p<0.01$	Posttest NS	
	$t0$ vs $t2$: $p<0.05$		

Tablo 6: Erken Anlık Bellek

Gecikmiş Anlık Bellek test sonuçları gruplar arasında hiç bir ölçüm döneminde anlamlı farklılık göstermezken, G1'in zaman karşı değişiminde $t2$ sonucunun $t1$ 'e göre anlamlı olarak yüksek ($p<0.0001$) olduğu saptanmıştır. (Tablo 7)

	G1	G2	p
	Sıkı Glukoz Kontrol	Liberal Glukoz Kontrol	
$t0$	7.1±2.82	6.7±2.45	0.68
$t1$	5.65±2.18	5.7±2.77	0.97
$t2$	7.75±2.61	6.3±2.34	0.09
P	0.0008	0.2	
	$t1$ vs $t2$: $p<0.001$		

Tablo 7: Geç Anlık Bellek

Minimental test sonuçları gruplar arası karşılaştırmada $t2$ ölçümünde G1'de anlamlı olarak yüksek bulunmuşken, grupların kendi içlerindeki değerlendirmede G1'de $t2$ sonucunun $t1$ 'e göre anlamlı olarak yüksek ($p<0.05$) olduğu saptanmıştır. (Tablo 8)

	G1	G2	p
	Sıkı Glukoz Kontrol	Liberal Glukoz Kontrol	
t0	26.95±3.03	26.25±2.55	0.43
t1	26.7±2.83	25.45±2.58	0.19
t2	27.95±2.43	25.8±2.6	0.018
P	0.0004	0.044	
	t1vst2: p<0.05	Posttest NS	

Tablo 8: Minimental Test

Saat Çizim testi sonuçları gruplar arasında ve grupların kendi içinde zamana karşı değişiminde hiç bir ölçüm döneminde anlamlı farklılık göstermemiştir. (Tablo 9)

	G1	G2	p
	Sıkı Glukoz Kontrol	Liberal Glukoz Kontrol	
t0	7.5±3.6	6.05±4.18	0.27
t1	7.1±3.9	6.1±4.37	0.48
t2	8.1±3.64	6.5±4.2	0.19
P	0.017	0.1	
	Posttest NS		

Tablo 9: Saat Çizim Testi

Sayı Menzili testlerinin her üçünde de gruplar arası karşılaştırmada t2 ölçümünde G1’de anlamlı olarak yüksek sonuca ulaşılmış, grupların kendi içlerindeki değerlendirmede G1’de t2 test sonucunun t1’e göre anlamlı olarak yüksek olduğu saptanmıştır.Ek olarak toplam sayı testinde G1 t2 ölçümünün t0’a göre de anlamlı olarak yüksek çıktığı saptanmıştır. (Tablo 10, Tablo 11,Tablo 12)

	G1	G2	p
	Sıkı Glukoz Kontrol	Liberal Glukoz Kontrol	
<i>t0</i>	4.35±1.46	3.75±1.2	0.24
<i>t1</i>	3.65±1.42	3.7±1.3	0.92
<i>t2</i>	5.15±1.42	3.15±1.1	0.019
P	<0.0001	0.28	
	t1vst2: p<0.001		

Tablo 10: Sayı Menzili Testi,İleri

	G1	G2	p
	Sıkı Glukoz Kontrol	Liberal Glukoz Kontrol	
<i>t0</i>	3.15±1.53	2.6±1.6	0.43
<i>t1</i>	2.55±1.35	2.4±1.33	0.84
<i>t2</i>	3.95±1.23	2.9±1.33	0.028
P	<0.0001	0.16	
	t1vst2: p<0.001		

Tablo 11: Sayı Menzili Testi,Geri

	G1	G2	p
	Sıkı Glukoz Kontrol	Liberal Glukoz Kontrol	
<i>t0</i>	7.5±2.76	6.35±2.68	0.33
<i>t1</i>	6.2±2.44	6.1±2.44	0.9
<i>t2</i>	9.1±2.44	6.8±2.28	0.01
P	<0.0001	0.086	
	t0vst2: p<0.05		
	t1vst2: p<0.001		

Tablo 12: Sayı Menzili Testi,Toplam

Kelime Listesi Oluşturma testi sonuçlarına göre iki grup arasında t2 döneminde G1 sonuçlarının G2'ye göre anlamlı olarak yüksek olduğu görülmüştür (p: 0.0015). Gruplar, kendi

içlerinde zamana karşı değerlendirildiğinde ise G1’de t2 döneminde ulaşılan sonucun hem t0’a göre ($p<0.01$) hem de t1’e göre ($p<0.01$) anlamlı olarak yüksek olduğu G2’de ise zaman içinde test sonuçlarında herhangi anlamlı bir değişiklik meydana gelmediği görülmüştür. (Tablo 13)

	G1	G2	p
	Sıkı Glukoz Kontrol	Liberal Glukoz Kontrol	
t0	14.65±4.24	15.35±4.3	0.68
t1	14.9±5.24	14.15±3.6	0.76
t2	17.65±4.47	14.9±3.6	0.015
p	0.0008	0.25	
	t0vst2:p<0.01		
	t1vst2:p<0.01		

Tablo 13: Kelime Listesi Oluşturma testi,Toplam

Kelime Listesi Oluşturma testi,Perseverasyon sonuçları değerlendirildiğinde sonuçların gruplar arasında ve grupların kendi içinde zamana karşı değişiminde hiç bir ölçüm döneminde anlamlı farklılık göstermediği görülmüştür. (Tablo 14)

	G1	G2	p
	Sıkı Glukoz Kontrol	Liberal Glukoz Kontrol	
t0	0.35±0.67	0.3±0.65	0.81
t1	0.4±0.59	0.55±0.88	0.84
t2	0.45±0.99	0.45±0.6	0.51
P	0.81	0.31	

Tablo 14: Kelime Listesi Oluşturma testi,Perseverasyon

Son olarak Görsel Mekansal İşlevler testi sonuçlarına göre iki grup arasında t2 döneminde G1 sonuçlarının G2'ye göre anlamlı olarak yüksek olduğu görülmüştür (p: 0.048). Gruplar, kendi içlerinde zamana karşı değerlendirildiğinde ise G1'de t2 döneminde ulaşılan sonucun t0'a göre (p<0.001) anlamlı olarak yüksek olduğu G2'de ise zaman içinde test sonuçlarında herhangi anlamlı bir değişiklik meydana gelmediği görülmüştür. (Tablo 15)

	G1	G2	p
	Sıkı Glukoz Kontrol	Liberal Glukoz Kontrol	
t0	8.1±1.58	7.55±2.21	0.55
t1	7.45±1.82	7.15±2.05	0.78
t2	8.8±1.5	7.55±2.04	0.048
p	<0.0001	0.086	
	t1vst2<0.001		

Tablo 15: Görsel Mekansal İşlevler

Hipoglisemik atak sıklığı açısından iki grup karşılaştırıldığında G1'de dört hastada hipoglisemik atak tespit edilerek gereği şekilde tedavi edildi, G2 hastalarının ise hiçbirinde benzer yanetkiye rastlanmadı. Hipoglisemi sıklığı G1 hastalarında daha çok görünmesine karşın istatistiki anlamlılık kazanmadı (p: 0.104)

V- TARTIŞMA

Elli yaş üzeri grubu hastalarında koroner arter baypas ameliyat sürecinde kan şekeri kontrolü yönteminin postoperatif erken (bir hafta) ve geç (üç ay) dönemde kognitif fonksiyonlara etkisinin nöropsikolojik test bataryasıyla araştırıldığı bu çalışmada şu sonuçlara ulaşılmıştır. Kan şekerinin tüm ameliyat süreci boyunca 80-120 mg/dl aralığında tutulduğu ve “sıkı glukoz kontrolü” adı verilen grup hastalarının, aynı dönemde kan şekerinin 80-180 mg/dl aralığında tutulan “liberal glukoz kontrol” grubu hastalarına göre kognitif fonksiyonlarının ameliyat sonrası geç dönemde yani üçüncü ayda daha iyi derlenmiş olduğu söylenebilir. Postoperatif birinci haftada yapılan değerlendirmede ise hastalara uygulanan kan şekeri takip protokolu ne olursa olsun erken dönem kognitif fonksiyonun her iki grup hastalarında benzer sıklıkta ve preoperatif döneme göre anlamlı olarak bozulduğunu ortaya koymuştur. Serebrovasküler olay, kafa travması gibi farklı patolojilerde nörolojik prognoz ile ilişkisi bilinmesine rağmen, perioperatif hiperglisemi ile kognitif işlevlerde gerileme arasındaki olası bağlantı çok az çalışılmıştır (32,33). Bu çalışma koroner baypas cerrahisinde perioperatif sıkı glisemik kontrolün geç dönem nörokognitif derlenmeye olumlu katkısını gösteren prospektif ilk çalışmadır.

Postoperatif kognitif işlev bozukluğu (POKİB) dikkat, hafıza, konsantrasyon ve muhakeme gibi çok geniş yelpazede bilgi edinme-bilgi işleme fonksiyonlarını bozan bir süreçtir. Perioperatif kognitif işlevlerdeki bozulmanın etyolojisine bakıldığında ileri yaş, önceden mevcut kognitif bozukluk veya geçirilmiş serebrovasküler olay, genetik yatkınlık, kronik alkolizm ve düşük eğitim düzeyi hastaya ait risk faktörleri olarak tanımlanmaktadır (5,22). Çalışmalar cerrahi sonrası bilişsel işlevlerde görülen kötüleşmenin mültifaktoriyel gerçekleştiğini işaret etmektedir. Bu konuda değişik klinik araştırmalar; anestezi yöntemi ve anestezi ajan seçimi (34), postoperatif ağrı tedavisinde kullanılan ajanlar ve bizzat postoperatif ağrının kendisi (35), perioperatif dönemde ortaya çıkan uyku bozuklukları (36) perioperatif döneme eşlik eden hipoperfüzyon, stress yanıt ve inflamasyon gibi kaçınılmaz istenmeyen olaylar ile POKİB arasında etyopatogenez ilişkisini araştırmış ve POKİB’in tüm yukarıda sayılan sorunların katkısıyla ve multifaktöryel bir tablo olarak ortaya çıktığı sonucuna ulaşılmıştır(37). Genel anlamda cerrahi aday hasta popülasyonunda erken dönemde yani cerrahi girişimin ilk 7-10. gününde hastaların %7 ila 28’inde POKİB’e rastlanmaktadır(4). Minör cerrahi olgularda %5-7 gibi düşük oranlar söz konusuysen cerrahi girişimin boyutu ve ciddiyeti arttıkça oran %30 lar düzeyine çıkmaktadır. Açık kalp cerrahisi hastalarında ise bu oran %20-70 gibi çok yüksek

düzeylerde seyrettiği bildirilmiştir. (38) Bizim çalışmamızda da protokole esas oluşturan kan şekeri yönetim biçiminden etkilenmeksizin hastalarımızın tamamı ele alınırsa erken dönemde nöropsikolojik test performansında bozulma görülmekte, testlerdeki bozulmanın POKİB olarak adlandırılabilen hasta oranı ise tüm çalışma hastalarında % 52.5 (21 hasta/ 40 hasta) olarak saptanmaktadır. Belirttiğimiz gibi bu oran her iki grup ayrı ayrı değerlendirildiğinde de değişmemekte yani çalışma hastalarımızda erken POKİB, literatür bulgularına uygun olarak hastaların yaklaşık yarısında ortaya çıkmaktadır. Ancak esas sorun erken dönemde görülen bu bozulmanın sebat ederek geç dönemde de varlığını sürdürmesi ve gerek yaşam kalitesini ve üretkenliği gerekse morbidite-mortalite'yi arttırmasıdır. Bu konudaki hemen tüm çalışmaların ve bizim çalışmamızın da ana araştırma konusu ve hedefi, derlenmenin gerçekleşmesi ve 3. aydan sonra tüm bilişsel işlevlerin yerine geri gelmesini kolaylaştıracak perioperatif yöntem ve stratejilerin değerlendirilmesidir.

Açık kalp cerrahisi sonrası kognitif fonksiyonlarda yüksek oranda karşılaşılan gerileme özellikle ileri yaş hastalarında sıklıkla görülmektedir. Açık kalp operasyonlarının yol açtığı global hipoperfüzyon, serebral mikroembolizasyonlar, ısınma sürecinin yarattığı serebral oksijen sunum-tüketim dengesizliği, kan-beyin bariyerindeki olası işlev bozukluğu gibi sürece katılan bir çok etken sayesinde açık kalp cerrahisi kognitif işlev bozukluğunun en sık görüldüğü cerrahi grubu oluşturmaktadır(9,22). Bilişsel işlev azalmasında, kardiyopulmoner baypasa (KPB) bağlı tetiklenen enflamasyonun da rol oynadığı kabul edilmektedir (22,39). Bununla birlikte kalp-akciğer pompası kullanılmadan yapılan ameliyatları araştıran çalışmalarda da, kardiyopulmoner baypas altında yapılan ameliyatlarda olduğu gibi bilişsel işlevlerin benzer şekilde gerilediği saptanmıştır (40,41).

Kardiyak cerrahiye özgü olmamakla birlikte, sıklık ve şiddet olarak açık kalp cerrahisinde daha sık görülen serebral mikroembolizasyon ve enflamatuvar yanıtın POKİB etyolojisinde yer aldığı kabul edilmektedir. Vücut dışı dolaşım ve aortik klempaj ile birlikte kalp cerrahisinde gerek aterom plaklarından kaynaklanan solid, gerekse gaz mikroemboliler son derece sıktır. Konuya ilişkin ilk yayınlarda mikroembolizasyon olgusu ile bilişsel işlevde bozulmanın ilişkili olduğunu gösterilmiştir (42). Ancak aksi yönde sonuca ulaşmış güncel çalışmalar da söz konusudur (43,44). İkibinin üzerinde hastanın değerlendirildiği meta-analizde Kruis mikroembolizasyonun bilişsel işlevlerin bozulmasında erken dönemde (postoperatif ilk hafta) rol oynayabileceğini, ancak geç dönemde bu etkinin sınırlı olduğunu öne sürmüştür (45).

Bilişsel bozulmada önemli faktörlerden biri cerrahi süreçte tetiklenen stres yanıtıdır. Vücut dışı dolaşım bu konuda önemli bir etken olup KPB ile birlikte ciddi bir nöroendokrin yanıtın tetiklendiği bilinmektedir. Bu cevap katekolaminler, kortizol, sitokinler gibi pek çok nörohümorale maddenin açığa çıkmasına yol açmaktadır. Sitokinlerin sağlıklı gönüllülerde de konsantrasyon azalması gibi bilişsel işlevlerde bozulmaya neden olduğu bildirilmektedir (46). Yine pompa altında yapılan koroner cerrahisinde, sitokin (interlökin 6) artışı ile erken ve geç dönemde bellek işlevinde bozulma gözlenmiştir (47).

Stres yanıt ve sistemik enflamatuvar yanıt, yarattıkları katabolik süreç ile perioperatif dönemde hiperglisemiye yol açmaktadır. Bu sürecin tipik özelliği gelişen insülin direncidir. Öte yandan hiperglisemi kendi başına enflamasyona yol açan bir olgudur. Hipergliseminin tetiklediği bu enflamasyon hem hücrel oksidatif stresi kapsar ve proinflamatuvar transkriptör faktörleri artırır. (48). Tüm bu metabolik etkiler hem derlenmeyi engelleyerek hem de enfeksiyon gibi yeni istenmeyen tablolara yol açarak postoperatif hasta akibetini olumsuz etkilemektedir.

Koroner cerrahisinde glisemi yönetimi hasta sağkalımı ve kardiyak komplikasyonları arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar giderek artmaktadır. Koroner cerrahisinde glisemik kontrol ile hasta akibetini değerlendiren ilk yayınlarda, hipergliseminin bağımsız bir risk faktörü olarak hastahane yatış süresini etkilediği bildirilmiştir (49). Sonrasında gelen yayınlar da hipergliseminin kalp cerrahisinde başta artmış enfeksiyon eğilimi olmak üzere ölümcül olmayan inme, miyokard enfarkti, uzamış hospitalizasyon ve artmış mortalite ile ilişkisini desteklemiştir (16,17,50,51,52). Araştırmaların ortak sonucu kötü kontrol edilen kan şekeri düzeylerinin kardiyak prognozu olumsuz etkilediği şeklindedir. Özellikle kalp cerrahisi hastalarında mortalite kan şekeri ile doğrudan korelasyon içinde artmaktadır. Buna ilişkin bir çalışmada, 150 mg/dl düzeyi altında kan şekeri hastalarda en düşük mortalite söz konusuken(53) başka bir çalışmada kan şekeri düzeyinde her 18 mg/dl'lik artışın söz konusu hastalarda %17 civarında bir komplikasyon ek riski getirdiği saptanmıştır.(50) Denebilir ki miyokard enfarkti, disritmi, pompa yetersizliği ve yara yeri enfeksiyonu sıklığı hiperglisemik seyreden hastalarda hem anlamlı bir artış göstermekte hem de bu komplikasyonlar daha ölümcül seyretilmektedir.

Yukarıdaki bilgilere paralel olarak kardiyak cerrahi hastalarında kan şekerinin uygun bir şekilde yönetilmesi ve daha fizyolojik sınırlar içinde tutulmaya çalışılmasının morbidite ve mortaliteyi azalttığına dair kanıtlar artmaktadır. Böylesi bir kontrollü kan şekeri yönetimi

protokolünün olumlu prognostik sonuca doğrudan ya da dolaylı olarak yol açtığı kabul edilebilir. Olası mekanizmalardan biri hipergliseminin yol açtığı oksidatif strese bağlı endotel disfonksiyonu ve pro-enflamatuvar sitokinlerde artışla ortaya çıkan tablonun hiperglisemiye izin verilmemesi ile bertaraf edilmesidir. Bu yaklaşım doğal olarak sıkı glukoz kontrolünü hedefleyen çalışmalarda morbidite ve mortalitede azalmaya işaret etmektedir. Ayrıca bazı araştırmacılar, söz konusu olumlu klinik sonuçlarda, insülinin metabolik etkilerinden bağımsız bir biçimde ve farklı bir mekanizmayla rol oynadığını iddia etmektedir. İnsülinin kan glukoz düzeyini düşürmesinin yanı sıra, özellikle yüksek dozlarda daha da belirgin olarak vazodilatatör, anti-enflamatuvar, anti-oksidan, pozitif inotropik, antitrombotik ve fibrinolitik aktivitesinin cerrahi hastalarına olumlu etki gösterdiği ileri sürülmüştür.(54) Nörolojik prognoz söz konusu olduğunda da insülinin serum glukoz değerini düşürücü etkisinden bağımsız olarak, iskemik beyni korumada rol alabileceğine dair çalışmalar vardır (55). Yine yakın tarihli yayınlarda, yukarıdaki bulgulara paralel olarak insülinin memelilerde nörotrofik etkilerini olduğu ve öğrenme, bellek gibi işlevleri güçlendirdiği belirtilmektedir (56).

Koroner arter cerrahisinde intraoperatif hiperglisemi-kognitif disfonksiyon ilişkisini araştıran nadir çalışmalardan biri Puskas ve ark.dan gelmiştir.(32) On yıla yakın süreyi kapsayan (1993-2004) bu retrospektif taramada yazarlar diyabetik olmayan hastalarda, intraoperatif hipergliseminin geç dönem (6. hafta) kognitif işlev bozukluğu ile korelasyon gösterdiğini ortaya koymuştur. Araştırmacılar bu sonucun hipergliseminin, kalp cerrahisinde sıklıkla ortaya çıkan fokal ve global beyin hasarını arttırıcı etkisi ile açıklanabileceğini belirtmişlerdir. Puskas ve ark.nın hiperglisemi-POKİB ilişkisini kalp cerrahisi hastalarında gösteren bu çalışmasını irdelemeden önce hipergliseminin iskemik ve/veya inflamatuvar serebral hasarı artırıcı etkilerini ortaya koyan örneklerle bakıldığında gerek deneysel çalışmalarda gerek klinik araştırmalarda hipergliseminin nörotoksik karakteri, kan beyin bariyerini bozması (57) ve eksitator aminoasitlerde artışa yol açması hasar artırıcı mekanizmalar arasında sayılmaktadır. (58)

Örneğin ikibinli yılların başında gerçekleştirilmiş bir sistematik derlemede, gerek tıkayıcı gerekse kanama kökenli inme olgularında olaydan kaynaklanan stresin yol açtığı hipergliseminin mortaliteyi arttırdığı, sağkalanlarda ise nörolojik fonksiyonel derlenmeyi kötüleştirdiği bildirilmiştir (59). Risk özellikle non-diyabetik hastalarda söz konusu olup, çok şiddetli olmayan bir kan şekeri yükselmesinin dahi bu olumsuz etkilerin ortaya çıkması için yeterli olduğu belirtilmiştir. Hipergliseminin, yol açtığı laktat birikimi ve intrasellüler asidoz ile iskemik beyin üzerine doğrudan toksik etki gösterdiği düşünülmektedir. İnsülin yetersizliği

veya eksikliği de dolaşımdaki serbest yağ asidi miktarının arttırarak nörotoksisisteye katkıda bulunmaktadır. Hiperglisemi doğrudan nörotoksik etkilerine ek olarak kan beyin bariyerini bozmak suretiyle hemorajik infarkt gelişimine ve mevcut patolojinin ağırlaşmasına sebep olabilir.(57) Non-diyabetiklerde riskin artmış olması ise bu hastaların “disglisemi” olarak adlandırılan ve diabet için düşük kan düzeyleri göstermelerine rağmen, stres hiperglisemilerinin ve gizli kalmış serebral endotelyal-vasküler disfonkiyonlarının varlığıyla açıklanmıştır. (60) Bir çok yönüyle (hiperglisemi tanımı, yandaş hastalıklar, çalışmaya alma, dışarda bırakma ölçütleri) tartışma konusu olabilecek olmasına rağmen bu meta-analiz iskemik inme olaylarında inmeye eşlik eden “stres hiperglisemisinin” olayı ağırlaştırma ve derlenmeyi bozma tabiatını net bir şekilde ortaya koymaktadır.

Akut iskemik serebrovasküler olayda sadece ilk anda glukozun yüksek seyretmesi değil, olayın gelişim esnasında hipergliseminin ortaya çıkışı da kötü nörolojik prognoz belirtisi olarak kabul edilmektedir. Ancak hiperglisemi-kötü prognoz ilişkisinin bu kadar açık olmasına karşın akut inmelerde kan şekeri düzeyinin kontrolünün prognoza olumlu katkısına kanıt sunan çalışma yoktur. Bu durum kötü prognoz hiperglisemiye bağlı olarak mı geliştiği, yoksa nörolojik tablonun organik olarak daha ağır olduğu ve kötü prognoz öngörülen vakalarda mı hipergliseminin daha belirgin olduğu sorusunu getirmektedir. Retrospektif araştırmaların yanıtlamayacağı bu soru çalışmamızda olduğu gibi, kan şekerinin sıkı kontrolünün prognoza etkisinin prospektif ve randomize olarak araştırıldığı çalışmalarda cevabını bulacaktır. Nitekim gerek genel yoğun bakım hastalarında, gerek kardiyak cerrahi hastalarında bu yönde prospektif-randomize çalışmaların soruya olumlu yanıt verenleri oldukça fazladır. (2,15,16,23,28) Eksik olan glisemi düzeyinin sıkı bir şekilde kontrol edilmesinin POKİB üzerine etkilerini araştıran çalışmalardır.

Çalışmamızda postoperatif erken dönemde (5-7.gün) glisemi yönteminden bağımsız olarak, tüm olgularda bilişsel testlerde başarı düşmüştür. Kullanılan test bataryası ile bellek, dil becerileri, aritmetik işlemler, soyutlama yeteneği ve karmaşık görsel algısal işlemler ile hastanın genel dikkatinin ölçülmesi planlanmıştır.Test sonuçlarındaki genel düşme eğilimi de anestezi ve cerrahi strese bağlı bilişsel işlevlerin bütün olarak etkilendiğini ortaya koymaktadır (4,5,61). Glisemi yönetimi bu dönemde bilişsel işlev üzerine etki göstermiyor gibi durmaktadır. Bu beklenen bir durum olup daha önce de belirtildiği gibi kalp cerrahisinin daha şiddetli seyreden ama ona özgü olmayıp tüm cerrahi prosedürlerin tetiklediği genel stres ve inflamatuvar yanıt bu erken POKİB’te rol oynamaktadır. Açık kalp cerrahisinde ve özellikle koroner baypas cerrahisinde bilişsel işlevlerde bozulma erken dönem sıklığında % 40-90 arasında değişen

farklı sonuçlar verilmektedir (1,9,22). Bizim çalışmamızda glisemik kontrol yönteminden etkilenmeksizin % 50 civarında gerçekleşmiştir.

Puskas ve ark.nın çalışmasında akut inme olgularında görülen sürece benzer biçimde intraoperatif hipergliseminin özellikle diyabetik olmayan hastalarda nörokognitif bozuklukla alakalı olduğu saptanmıştır. Araştırmacılar bu durumu kullandıkları glisemi eşiği (>200mg/dl) ile açıklamışlar, diyabetik hastaların serebral metabolik, hemodinamik ve hücresel işleyişini bozmak için bu değerin yeteri kadar yüksek olmayabileceği varsayımı üzerinde durmuşlardır. Sayının azlığı nedeniyle ayrı bir istatistik analize tabi tutulmamasına rağmen bizim çalışmamızda diyabetik ve non-diyabetik hastalarda bu açıdan seyir farklılığı gözlenmemiştir. Bizim hiperglisemi sınırimız liberal grup için 180, sıkı kontrol grubu için ise 120 mg olarak belirlenmişti. Aradaki farklılığın buradan kaynaklandığı düşünülebilir. Ancak yukarıda söz edilen Capes ve ark. yayınında bizimkine benzer biçimde hiperglisemi sınırı 145 mg/dl olarak saptanmış olmakla birlikte, araştırmacılar bizim çalışmamızdan farklı olarak diyabetik olmayan hiperglisemik hastaların diyabetik hiperglisemik hastalara göre kötü prognoza daha yatkın olduklarını göstermişlerdir. Bu farkın ortaya çıkmasında olası nedenlerden biri de glisemik kontrol amacıyla diyabetik hastalarda daha çok ve sıklıkla insülin kullanımı ve insülinin nöroprotektif etkisi gibi durmaktadır. Çalışmamızda diyabetik ve non diyabetik hastalar arasında bir fark görülmemesinin muhtemel nedeni her iki gruplar arasında diyabetik hastaların eşit dağılmış olması ve yine benzer sayıda hastaya insülin ile müdahale gerekmesidir. Ayrıca Puskas ve ark. çalışması sadece intraoperatif dönemi kapsamakta ameliyat sonrası yoğun bakım dönemini incelememektedir. Dolayısıyla bu dönemde yaşanan ve çalışmanın protokolü gereği dikkate alınmamış kan şekeri değişiklikleri söz konusu farklılıkların altında yatan sebep olarak ortaya çıkmış olabilir.

Konuya ilişkin bir diğer çalışma Butterworth ve ark. (33) non diyabetik kalp cerrahisi hastalarında KPB esnasında 100 mg/dl üzerinde görülen kan şekeri artışına insülin veya plasebo ile müdahale edilip birinci, altıncı haftalarda ve altıncı ayda yeni gelişen nörolojik, nöro-oftalmolojik ve nöro-davranışsal bozukluklar değerlendirilmiştir. Araştırmanın sonucunda plasebo ve insülin gruplarında nörolojik prognoz açısından üç dönemde de anlamlı fark bulunamamıştır. Hiperglisemi-POKİB ilişkisinin gösterilememesini bilişsel işlev bozukluğunun tanımı, global olarak bilişsel düzeyin değerlendirildiği mini-mental gibi testin kullanılmaması, hiperglisemi eşiğinin benzer çalışmalardan farklılığı, diyabetik olguların çalışmaya dahil edilmemesi ve glisemi kontrolünün peroperatif dönemle sınırlı olması ile açıklanabilmektedir. Kognitif işlev bozukluğu bu yayında nöropsikometrik testlerde %20 bozulma olarak kabul

edilmiştir. Öte yandan bizim çalışmamızda olduğu gibi kognitif işlev bozukluğu tanımında daha sıklıkla testlerde bir standart sapma ve üzerinde düşüş olması kullanılmaktadır (62,63,64); POKİB'in tanımıyla ilgili de kesin bir görüş birliği yoktur. Uygulanan bazal testlere kıyaslamak suretiyle, tekrarlanan testlerde görülen performans düşüşünün POKİB olarak adlandırılabilmesi için oluşan defisit o grup için elde edilen sonuçların standart sapması kadar olması bir tanım olarak kabul görmektedir (62,63,64). Bir diğer yaklaşım ise hospitalizasyonu gereken cerrahi dışı hastalarla kıyaslamaktır (61,65). Bir standart sapma üzerinden değerlendirildiğinde, uygulanan bataryada iki veya daha fazla testte bu azalmanın görülmesi POKİB tanısını koydurur. Bizim araştırmamızda da benzer yöntem uygulanmış ve bataryanın iki veya daha fazla testinde en az bir standart sapmalık düşme olması kognitif bozulma olarak belirlenmiştir, ayrıca testlerdeki birebir bozulmaların istatistik verileri çalışma gruplarının performansını değerlendirmede kullanılmıştır.

Kognitif fonksiyon değerlendirmelerinde orta ve uzun dönem takipleri 3 ay ilâ 1 yıl arasında değişmektedir ve bu geç dönemlerde POKİB sıklığının % 20'ye kadar düştüğü bildirilmektedir (39). Bizim çalışmamızda üçüncü ay yapılan değerlendirmede liberal kan şekeri grubunda benzer şekilde %20 sıklıkta kognitif işlevlerde bozulma gözlenmekteyken (4/20) sıkı glisemik kontrol grubunun tamamının bilişsel işlevlerde derlenme sağlamış olduğu gözükmemektedir. Çalışmamızın en dikkate değer sonucu geç dönemde kognitif testlerin sıkı glukoz kontrol grubunda belirgin olarak daha iyi bulunmasıdır. Teorik olarak erken postoperatif dönemdeki bozulmanın bu dönemde iyileşme sürecini büyük oranda tamamlandığı kabul edilebilir. Çalışmanın sonucuna göre gliseminin tüm perioperatif dönemde 120 mg/dl altında olması, kalp cerrahisine bağlı erken bilişsel bozulmaya etki etmezken, geç dönemde daha iyi bir derlenme ile ilişkili olduğu gözlemlenmiştir.

Bilişsel işlevlerin değerlendirilmesinde nöropsikolojik testlerin kullanımı kaçınılmazdır. Fakat başta bellek sorgulamasına dair testler olmak üzere hemen hepsinin öğrenilebilme özelliği bilinmektedir. Bu durum testlerin güvenilirliğini sorgulanmasına gündeme getirmiştir (4). Nitekim bizim çalışmamızda da, bazı olgular bellek sorgulaması (kelime testleri) ve matematiksel düşüncenin değerlendirildiği testlerde giriş değerinden daha yüksek puan almıştır. Testlerin öğrenilebilme özelliği dışında, ilk değerlendirmede düşük başarıdan preoperatif kaygı, depresyonun da sorumlu olabileceği unutulmamalıdır (1). Kognitif bozulma tanısı konulduğunda gerçek bir bilişsel kayıpla birlikte nöropsikolojik testlerin öğrenilme özelliği, tavan ve taban etkileri, kimi zaman özgüllük ve duyarlılık eksiklikleri ile birlikte değerlendirilmelidir. Yukarıda saydığımız POKİB tanısında yanlış yorumlara neden olabilecek

durumlar dışında uygulama zamanına göre deneğin performansındaki değişimler (preoperatif anksiyete ile daha düşük performans gibi), zaman alıcı olmaları, testlerin konuda ehliyetli kişilerce yapılmasının gerekliliği gibi diğer sınırlayıcı noktalar da göz ardı edilmemelidir. Tüm bunlara rağmen günümüzde olabildiğince geniş bilişsel işlevi değerlendiren test bataryaları POKİB tanısında objektif ve geçerli bir yöntem olarak yerini korumaktadır. Bizim çalışmamızda da geç dönem test sonuçlarının ilk ölçüme göre daha iyi çıkması konudaki diğer çalışmalar gibi öğrenilme özelliğine bağlanabilir, ancak bu durumun sıkı glisemik kontrol grubunda gözlenmesinin dikkate değer olduğunu düşünmekteyiz.

Kan şekeri kontrolünün hasta prognozuna etkisini araştıran çalışmalarda bir diğer tartışma konusu glisemik yönetimdir. Hangi kan şekeri sınırlarının hedefleneceği, bu sınırlara ulaşmak veya muhafaza etmek için ne kullanılacağı ve monitorizasyonun nasıl yapılacağı irdelenmelidir. Konuya ilişkin köşetaşı sayılabilecek Van den Bergh ve ark.nın “intensive insulin therapy” çalışmasında hedef kan şekeri 80-110 mg/dl olarak konulmuş ve yoğun bakım hastalarında bu sınırların hedeflendiği hasta grubunda mortalitede anlamlı düşüş bulunmuştur. Ancak ilerleyen yıllarda konuyla ilgili çalışmalarda bu denli sıkı kontrolün prognozda fark yaratmadığı, üstelik hipoglisemi riskini ve tehlikesini artırdığı saptanarak sınırlar 140-180 düzeyine çekilmiştir. Denebilir ki gerek kalp cerrahisi çalışmaları, gerekse yoğun bakım kökenli hasta prognozu çalışmalarında “sıkı glukoz kontrol” grubu için sınırlar 110-200mg/dl arasında oynamaktadır (17,54,66,67). Bizim çalışmamızda kullanılan sınırlar için Ouattara ve Leuven ile benzer değerler tercih edilirken, kan şekeri düzenlemesinde Portland protokolü uygulanmış, monitorizasyon maksimum yarım saat aralıklarla ve glukometre ile kangazı analiz cihazları kombine kullanılarak izlenmiştir. Bu protokol ile sıkı kontrol grubunda istatistiki farklılık olmamasına karşın belirgin sayıda hastada hipoglisemi atakları saptanmıştır(4/20). Bütün bu bilgilerin ışığında yeni derlemelerde de (68) işaret edildiği gibi “hedef glisemi değerleri belirlenirken altta yatan patolojinin göz önüne alınması” ile birlikte hipoglisemi riskinin de değerlendirilmesi daha doğru bir yaklaşım olacaktır. Örneğin iskemik inmelede antitrombotik tedavi ile “sıkı” glukoz kontrolünün daha iyi nörolojik prognozdan bahsedilirken, tıkalıcı lezyonlarda benzer ilişki gösterilememiştir(69,70). Bu önermeler “patolojiye özgü hedef glisemi değeri” kavramını tartışmaya açacaktır. Yani sepsis nedeniyle yoğun bakımda takip edilen kritik hasta ile bir açık kalp cerrahisi adayı hastada farklı hedef glikoz düzeyleri ortaya konmalıdır.

VI- SONUÇ

Sıkı ve liberal olarak tanımlanan iki farklı glisemik yönetim ile koroner arter cerrahisi aday hastalarda perioperatif kan şekeri kontrol protokolu ne olursa olsun ameliyattan bir hafta sonra nöropsikometrik testlerde anlamlı performans düşüşü tüm hastalarda görülmüş hastaların yaklaşık yarısında da POKİB olarak tanımlanabilecek düzeye ulaşmıştır. Ameliyat süreci boyunca ve yoğun bakım takibi esnasında kan şekerini 80-120 mg/dl aralığında tutmayı hedefleyen “sıkı” protokol uygulanan hastaların üçüncü ay değerlendirmesinde ise kognitif fonksiyonlarının derlenmiş olduğu saptanmıştır. Bu derlenme “liberal” kan şekeri rejimi uygulanan hastalara oranla daha belirgindir. Sıkı kontrol grubunda çalışma döneminde dört hastada hipoglisemik atak görülmüş, üçüncü ay testlerinde “liberal” grupta dört hastada POKİB’in devam ettiği saptanmıştır. Bu sonuçlar kardiyak, nörolojik ve yara iyileşmesi açısından olumlu pronostik katkı yaptığı bilinen koroner cerrahisinde perioperatif kan şekeri kontrolünün, kognitif fonksiyonların korunması ve hızlı derlenmesi açısından da aynı olumlu rolü oynayabileceğini düşündürmüştür.

KAYNAKLAR

- 1.Funder KS, Steinmetz J, Rasmussen LS. : Cognitive dysfunction after cardiovascular surgery. *Minerva Anesthesiol.* 2009 May;75(5):329-32.
- 2.Carvalho G, Moore A, Qizilbash B, Lachapelle K, Schricker T. : Maintenance of normoglycemia during cardiac surgery. *Anesth Analg.* 2004 Aug;99(2):319-24.
- 3.Hudetz JA, Iqbal Z, Gandhi SD, Patterson KM, Hyde TF, Reddy DM, Hudetz AG, Warltier DC. : Postoperative cognitive dysfunction in older patients with a history of alcohol abuse. *Anesthesiology.* 2007 Mar;106(3):423-30.
- 4.Hanning CD. : Postoperative cognitive dysfunction. *Br J Anaesth.* 2005 Jul;95(1):82-7.
- 5.Sauër AM, Kalkman C, van Dijk D. : Postoperative cognitive decline. *J Anesth.* 2009;23(2):256-9.
- 6.Moller JT, Cluitmans P, Rasmussen LS, Houx P, Rasmussen H, Canet J, Rabbitt P, Jolles J, Larsen K, Hanning CD, Langeron O, Johnson T, Lauven PM, Kristensen PA, Biedler A, van Beem H, Fraidakis O, Silverstein JH, Beneken JE, Gravenstein JS. : Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly ISPOCD1 study. ISPOCD investigators. International Study of Post-Operative Cognitive Dysfunction. *Lancet.* 1998 Mar 21;351(9106):857-61.
- 7.Phillips-Bute B, Mathew JP, Blumenthal JA, Grocott HP, Laskowitz DT, Jones RH, Mark DB, Newman MF. : Association of neurocognitive function and quality of life 1 year after coronary artery bypass graft (CABG) surgery. *Psychosom Med.* 2006 May-Jun;68(3):369-75.
- 8.Newman MF, Grocott HP, Mathew JP, White WD, Landolfo K, Reves JG, Laskowitz DT, Mark DB, Blumenthal JA. : Report of the substudy assessing the impact of neurocognitive function on quality of life 5 years after cardiac surgery. *Stroke.* 2001 Dec 1;32(12):2874-81.
- 9.Gao L, Taha R, Gauvin D, Othmen LB, Wang Y, Blaise G. : Postoperative cognitive dysfunction after cardiac surgery. *Chest.* 2005 Nov;128(5):3664-70.
- 10.Wu CL, Hsu W, Richman JM, Raja SN. : Postoperative cognitive function as an outcome of regional anesthesia and analgesia. *Reg Anesth Pain Med.* 2004 May-Jun;29(3):257-68.

- 11.Selnes OA, Grega MA, Borowicz LM Jr, Royall RM, McKhann GM, Baumgartner WA. : Cognitive changes with coronary artery disease: a prospective study of coronary artery bypass graft patients and nonsurgical controls. *Ann Thorac Surg.* 2003 May;75(5):1377-84.
- 12.Johnson T, Monk T, Rasmussen LS, Abildstrom H, Houx P, Korttila K, Kuipers HM, Hanning CD, Siersma VD, Kristensen D, Canet J, Ibañez MT, Moller JT; ISPOCD2 Investigators. : Postoperative cognitive dysfunction in middle-aged patients. *Anesthesiology.* 2002 Jun;96(6):1351-7.
- 13.Bitsch MS, Foss NB, Kristensen BB, Kehlet H. : Acute cognitive dysfunction after hip fracture: frequency and risk factors in an optimized, multimodal, rehabilitation program. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2006 Apr;50(4):428-36.
- 14.Kadoi Y, Goto F. : Factors associated with postoperative cognitive dysfunction in patients undergoing cardiac surgery. *Surg Today.* 2006;36(12):1053-7.
- 15.Shine TS, Uchikado M, Crawford CC, Murray MJ. : Importance of perioperative blood glucose management in cardiac surgical patients. *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* 2007 Dec;15(6):534-8.
- 16.Lazar HL, McDonnell M, Chipkin SR, Furnary AP, Engelman RM, Sadhu AR, Bridges CR, Haan CK, Svedjeholm R, Taegtmeier H, Shemin RJ; Society of Thoracic Surgeons Blood Glucose Guideline Task Force. : The Society of Thoracic Surgeons practice guideline series: Blood glucose management during adult cardiac surgery. *Ann Thorac Surg.* 2009 Feb;87(2):663-9.
- 17.Ouattara A, Lecomte P, Le Manach Y, Landi M, Jacqueminet S, Platonov I, Bonnet N, Riou B, Coriat P. : Poor intraoperative blood glucose control is associated with a worsened hospital outcome after cardiac surgery in diabetic patients. *Anesthesiology.* 2005 Oct;103(4):687-94.
- 18.Boodhwani M, Rubens FD, Wozny D, Rodriguez R, Alsefaou A, Hendry PJ, Nathan HJ. : Predictors of early neurocognitive deficits in low-risk patients undergoing on-pump coronary artery bypass surgery. *Circulation.* 2006 Jul 4;114(1 Suppl):I461-6.
- 19.Rudolph JL, Schreiber KA, Culley DJ, McGlinchey RE, Crosby G, Levitsky S, Marcantonio ER. : Measurement of post-operative cognitive dysfunction after cardiac surgery: a systematic review. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2010 Jul;54(6):663-77.

20. Rubens FD, Boodhwani M, Nathan H. : Interpreting studies of cognitive function following cardiac surgery : a guide for surgical teams. *Perfusion* 2007 May ; 22(3):185-192.
21. Ahlgren E, Lundqvist A, Nordlund A, Aren C, Rutberg H. : Neurocognitive impairment and driving performance after coronary artery bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2003 Mar;23(3):334-40.
22. Grocott HP, Homi HM, Puskas F. : Cognitive dysfunction after cardiac surgery: revisiting etiology. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth.* 2005 Jun;9(2):123-9.
23. Haga KK, McClymont KL, Clarke S, Grounds RS, Ng KY, Glyde DW, Loveless RJ, Carter GH, Alston RP. : The effect of tight glycaemic control, during and after cardiac surgery, on patient mortality and morbidity: A systematic review and meta-analysis. *J Cardiothorac Surg.* 2011 Jan 10;6:3.
24. D'Alessandro C, Leprince P, Golmard JL, Ouattara A, Aubert S, Pavie A, Gandjbakhch I, Bonnet N. : Strict glycemic control reduces EuroSCORE expected mortality in diabetic patients undergoing myocardial revascularization *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2007 Jul;134(1):29-37.
25. Fish LH, Weaver TW, Moore AL, Steel LG. : Value of postoperative blood glucose in predicting complications and length of stay after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol.* 2003 Jul 1;92(1):74-6.
26. Lecomte P, Van Vlem B, Coddens J, Cammu G, Nollet G, Nobels F, Vanermen H, Foubert L. : Tight perioperative glucose control is associated with a reduction in renal impairment and renal failure in non-diabetic cardiac surgical patients. *Crit Care.* 2008;12(6):R154. Epub 2008 Dec 4.
27. Moitra VK, Meiler SE. : The diabetic surgical patient. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2006 Jun;19(3):339-45.
28. Lazar HL, Chipkin SR, Fitzgerald CA, Bao Y, Cabral H, Apstein CS. : Tight glycemic control in diabetic coronary artery bypass graft patients improves perioperative outcomes and decreases recurrent ischemic events. *Circulation.* 2004 Mar 30;109(12):1497-502.
29. Carvalho G, Schricker T. : Pro: Tight perioperative glycemic control. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2009 Dec;23(6):901-5.

30. Macheda M, Rogers S, Best JD. : Molecular and cellular regulation of glucose transporter (GLUT) proteins in cancer [Review]. *J Cell Physiol* 2005;202:654–62.
31. Lehot JJ, Piriz H, Villard J, Cohen R, Guidollet J. : Glucose homeostasis. Comparison between hypothermic and normothermic cardiopulmonary bypass. *Chest* 1992;102:106–11.
32. Puskas F, Grocott HP, White WD, Mathew JP, Newman MF, Bar-Yosef S: Intraoperative hyperglycemia and cognitive decline after CABG. *Ann Thorac Surg.* 2007; 84: 1467-73
33. Butterworth J, Wagenknecht LE, Legault C, Zaccaro DJ, Kon ND, Hammon JW Jr, Rogers AT, Troost BT, Stump DA, Furberg CD, Coker LH: Attempted control of hyperglycemia during cardiopulmonary bypass fails to improve neurologic or neurobehavioral outcomes in patients without diabetes mellitus undergoing coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005 Nov;130(5):1319
34. Rasmussen LS, Johnson T, Kuipers HM, Kristensen D, Siersma VD, Vila P, Jolles J, Papaioannou A, Abildstrom H, Silverstein JH, Bonal JA, Raeder J, Nielsen IK, Korttila K, Munoz L, Dodds C, Hanning CD, Moller JT; ISPOCD2(International Study of Postoperative Cognitive Dysfunction) Investigators. Does anaesthesia cause postoperative cognitive dysfunction? A randomised study of regional versus general anaesthesia in 438 elderly patients. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2003 Mar;47(3):260-6.
35. Fong HK, Sands LP, Leung JM. The role of postoperative analgesia in delirium and cognitive decline in elderly patients: a systematic review. *Anesth Analg.* 2006 Apr;102(4):1255-66.
36. Gögenur I, Bisgaard T, Burgdorf S, van Someren E, Rosenberg J. Disturbances in the circadian pattern of activity and sleep after laparoscopic versus open abdominal surgery. *Surg Endosc.* 2009 May;23(5):1026-31.
37. Krenk L, Rasmussen LS, Kehlet H. New insights into the pathophysiology of postoperative cognitive dysfunction. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2010 Sep;54(8):951-6
38. Bruce K, Smith JA, Yelland G, Robinson S. The impact of cardiac surgery on cognition. *Stree and Health* 2008 (24): 249-266

39. Newman MF, Mathew JP, Grocott HP, Mackensen GB, Monk T, Welsh-Bohmer KA, Blumenthal JA, Laskowitz DT, Mark DB. Central nervous system injury associated with cardiac surgery. *Lancet*. 2006 Aug 19;368(9536):694-703.
40. Jensen BO, Hughes P, Rasmussen LS, Pedersen PU, Steinbrüchel DA. Cognitive outcomes in elderly high-risk patients after off-pump versus conventional coronary artery bypass grafting: a randomized trial. *Circulation* 2006 Jun 20;113(24):2790-5
41. Van Dijk D, Jansen EW, Hijman R, Nierich AP, Diephuis JC, Moons KG, Lahpor JR, Borst C, Keizer AM, Nathoe HM, Grobbee DE, De Jaegere PP, Kalkman CJ; Octopus Study Group. Cognitive outcome after off-pump and on-pump coronary artery bypass graft surgery: a randomized trial. *JAMA* 2002 Mar 20;287(11):1405-12.
42. Pugsley W, Klinger L, Paschalis C, Treasure T, Harrison M, Newman S. The impact of microemboli during cardiopulmonary bypass on neuropsychological functioning. *Stroke*. 1994 Jul;25(7):1393-9
43. Liu YH, Wang DX, Li LH, Wu XM, Shan GJ, Su Y, Li J, Yu QJ, Shi CX, Huang YN, Sun W. The effects of cardiopulmonary bypass on the number of cerebral microemboli and the incidence of cognitive dysfunction after coronary artery bypass graft surgery. *Anesth Analg*. 2009 Oct;109(4):1013-22
44. Evered LA, Silbert BS, Scott DA. Postoperative cognitive dysfunction and aortic atheroma. *Ann Thorac Surg*. 2010 Apr;89(4):1091-7.
45. Kruis RW, Vlasveld FA, Van Dijk D. The (un)importance of cerebral microemboli. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*. 2010 Jun;14(2):111-8.
46. Späth-Schwalbe E, Hansen K, Schmidt F, Schrezenmeier H, Marshall L, Burger K, Fehm HL, Born J. Acute effects of recombinant human interleukin-6 on endocrine and central nervous sleep functions in healthy men. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998 May;83(5):1573-9.
47. Hudetz JA, Patterson KM, Amole O, Riley AV, Pagel PS. Postoperative cognitive dysfunction after noncardiac surgery: effects of metabolic syndrome. *J Anesth*. 2011 Jun;25(3):337-44.

48. Lazzeri C, Chiostrì M, Sori A, Valente S, Gensini GF Postprocedural hyperglycemia in ST elevation myocardial infarction submitted to percutaneous coronary intervention: a prognostic indicator and a marker of metabolic derangement. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2010 Jan;11(1):7-13.
49. Golden SH, Peart-Vigilance C, Kao WH, Brancati FL. Perioperative glycemic control and the risk of infectious complications in a cohort of adults with diabetes. *DiabetesCare*. 1999;22(9):1408-14
50. McAlister FA, Man J, Bistritz L, Amad H, Tandon P. Diabetes and coronary artery bypass surgery: an examination of perioperative glycemic control and outcomes. *DiabetesCare*. 2003 May;26(5):1518-24.
51. Guvener M, Pasaoglu I, Demircin M, Oc M. Perioperative hyperglycemia is a strong correlate of postoperative infection in type II diabetic patients after coronary artery bypass grafting. *Endocr J*. 2002 Oct;49(5):531-7.
52. Jones KW, Cain AS, Mitchell JH, Millar RC, Rimmasch HL, French TK, Abbate SL, Roberts CA, Stevenson SR, Marshall D, Lappé DL. Hyperglycemia predicts mortality after CABG: postoperative hyperglycemia predicts dramatic increases in mortality after coronary artery bypass graft surgery. *J Diabetes Complications*. 2008;22(6):365-70
53. Furnary AP, Gao G, Grunkemeier GL, Wu Y, Zerr KJ, Bookin SO, Floten HS, Starr A. Continuous insulin infusion reduces mortality in patients with diabetes undergoing coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2003 May;125(5):1007-21
54. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, Vlasselaers D, Ferdinande P, Lauwers P, Bouillon R. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2001 Nov 8;345(19):1359-67.
55. Voll CL, Auer RN. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1991 Nov;11(6):1006-14. Insulin attenuates ischemic brain damage independent of its hypoglycemic effect.
56. Bishop NA, Lu T, Yankner BA. Neural mechanisms of ageing and cognitive decline. *Nature*. 2010 Mar 25;464(7288):529-35.
57. Dietrich WD, Alonso O, Busto R. Moderate hyperglycemia worsens acute blood-brain barrier injury after forebrain ischemia in rats. *Stroke*. 1993 Jan;24(1):111-6.

58. Li PA, Shuaib A, Miyashita H, He QP, Siesjö BK, Warner DS. Hyperglycemia enhances extracellular glutamate accumulation in rats subjected to forebrain ischemia. *Stroke*. 2000 Jan;31(1):183-92
59. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Pathak P, Gerstein HC. Stress hyperglycemia and prognosis of stroke in nondiabetic and diabetic patients: a systematic overview. *Stroke*. 2001 Oct;32(10): 2426-32
60. Gerstein HC, Yusuf S. Dysglycaemia and risk of cardiovascular disease. *Lancet*. 1996 Apr 6; 347(9006): 949-50
61. Evered L, Scott DA, Silbert B, Maruff. *Anesth Analg*. 2011 May;112(5):1179-85. Epub 2011 Apr 7. P. Postoperative cognitive dysfunction is independent of type of surgery and anesthetic.
62. Newman MF, Kirchner JL, Phillips-Bute B, Gaver V, Grocott H, Jones RH, Mark DB, Reves JG, Blumenthal JA; Neurological Outcome Research Group and the Cardiothoracic Anesthesiology Research Endeavors Investigators. Longitudinal assessment of neurocognitive function after coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med*. 2001 Feb 8;344(6):395-402.
63. Kalkman C. Can we influence postoperative cognitive dysfunction? *Acta Anaesthesiol Belg*. 2007;58(4):227-9.
64. Taggart DP, Westaby S. Neurological and cognitive disorders after coronary artery bypass grafting. *Curr Opin Cardiol*. 2001 Sep;16(5):271-6.
65. Rasmussen LS, Larsen K, Houx P, Skovgaard LT, Hanning CD, Moller JT; ISPOCD group. The International Study of Postoperative Cognitive Dysfunction. The assessment of postoperative cognitive function. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2001 Mar;45(3):275-89.
66. NICE-SUGAR Study Investigators, Finfer S, Chittock DR, Su SY, Blair D, Foster D, Dhingra V, Bellomo R, Cook D, Dodek P, Henderson WR, Hébert PC, Heritier S, Heyland DK, McArthur C, McDonald E, Mitchell I, Myburgh JA, Norton R, Potter J, Robinson BG, Ronco JJ. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2009 Mar 26;360(13):1283-97.
67. Van den Berghe G, Schetz M, Vlasselaers D, Hermans G, Wilmer A, Bouillon R, Mesotten D. Intensive insulin therapy in critically ill patients: NICE-SUGAR or Leuven blood glucose target? *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 Sep;94(9):3163-70.

68. Haratz S, Tanne D. Diabetes, hyperglycemia and the management of cerebrovascular disease. *Curr Opin Neurol.* 2011 Feb;24(1):81-8.
69. Bruno A, Levine SR, Frankel MR, Brott TG, Lin Y, Tilley BC, et al. Admission glucose level and clinical outcomes in NINDS rt-PA Stroke Trial. *Neurology* 2002;59:669-74.
70. Mehta S. The glucose paradox of cerebral ischaemia. *J Postgrad Med.* 2003 Oct-Dec;49(4):299-301.

ÖZGEÇMİŞ

Dr.Pınar Kurnaz

1982 yılında İstanbul'da doğdu.

2000 yılında Adile Mermerci A.L.'ni bitirdi.

2006 yılında Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'nden mezun oldu.

2006 yılında İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim

Dalı'nda asistanlık eğitimine başladı ve 2011 yılında eğitimini tamamladı.

Elektronik posta adresi : dr_pinarkurnaz@yahoo.com