



T.C.

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KALP VE DAMAR CERRAHİSİ ANA BİLİM DALI**

**AÇIK KALP CERRAHİSİ GEÇİREN DİYABETİK VE NON-
DİYABETİK HASTALARDA KOGNİTİF FONKSİYONLAR İLE
SERUMDA ÇÖZÜNÜR ST2 (sST2), IL-33 VE VILIP-1
DÜZEYLERİNİN İNCELENMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. SUBHAN MAMMADOV

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. ABDULLAH ÖZER

TEZ YARDIMCI DANIŞMANI

Prof. Dr. SÜREYYA BARUN

ANKARA

2023

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KALP VE DAMAR CERRAHİSİ ANA BİLİM DALI

**AÇIK KALP CERRAHİSİ GEÇİREN DİYABETİK VE NON-
DİYABETİK HASTALARDA KOGNİTİF FONKSİYONLAR İLE
SERUMDA ÇÖZÜNÜR ST2 (sST2), IL-33 VE VILIP-1
DÜZEYLERİNİN İNCELENMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. SUBHAN MAMMADOV

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. ABDULLAH ÖZER

TEZ YARDIMCI DANIŞMANI

Prof. Dr. SÜREYYA BARUN

ANKARA

2023

TEŞEKKUR

Bizlere asistanlık eğitimi ve bireysel olarak gelişimimiz için optimum koşulları oluşturmak amacıyla var gücüyle çalışan çok değerli hocamız Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahi Ana Bilim Dalı başkanı, Sn. Prof. Dr. G. Levent OKTAR'a ve diğer hocalarımız Sn. Prof. Dr. M. Levent GÖKGÖZ'e, Sn. Prof. Dr. Volkan SİNCİ'ye, Sn. Prof. Dr. Erkan İRİZ'e, Sn. Prof. Dr. Dilek ERER'e, Sn. Prof. Dr. M. Hakan ZOR'a, Sn. Prof. Dr. H. Selçuk GEDİK'e ve değerli abilerimiz Sn. Dr. Öğr. Üyesi Sercan TAK'a, Öğr. Dr. Hüseyin DEMİRTAŞ'a eğitim sürecim boyunca yapmış oldukları katkılarından dolayı teşekkürü bir borç bilirim.

Tez çalışmasının hazırlık aşaması ve hayata geçirilmesi sürecinde ihtiyaç duyduğumda yardımlarını esirgemeyen, yol gösteren, bilgisi ve deneyimlerini benimle tereddütsüz paylaşan, desteğini her zaman yanımda hissettiğim saygıdeğer tez hocam Sn. Doç. Dr. Abdullah ÖZER'e teşekkür ederim.

Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Sn. Prof. Dr. Özlem GÜLBAHAR'a, Biyokimya Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi Sn. Dr. Tuba Saadat Deveci Bulut'a, Farmakoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Sn. Prof. Dr. Süreyya BARUN'a, Farmakoloji Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi Sn. Dr. Enes EZBER'e, Sn. Dr. Gökçen Paykal'a, Kalp ve Damar Cerrahi Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi Sn. Dr. Eda Nur YİĞİTER'e bilimsel katkılarından dolayı teşekkür ederim.

Eğitim sürecim de birlikte omuz omuza çalıştığımız Kalp ve Damar Cerrahisi Servis, Yoğun Bakım, Ameliyathane Hemşire ve Personelimize zahmetlerinden dolayı teşekkür etmeyi bir borç biliyoruz.

Proje Kodu:8437 olan tez çalışmasına maddi desteğinden dolayı BAP (Bilimsel Araştırma Projesi) birimine teşekkür ederim.

Eğitim sürecim boyunca yanımda olan, maddi ve manevi her türlü desteğini esirgemeyen babam Samir MAMMADOV, annem Saadat BABAYEVA ve çok sevgili eşim Nigar MAMMADOVA'ya ve biricik kızım Maryam MAMMADLI'ye edeceğim teşekkürler yetersiz kalacaktır.

Son olarak, bu sayfayı yazmak ve sürekli bizlere lütf eden bizlere kendisini tanıma şerefini nasip eden Allah Teala'ya sonsuz şükrediyorum.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
TEŞEKKUR	i
İÇİNDEKİLER	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR	v
ŞEKİLLER	vi
TABLolar	vii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	6
2.1. Postoperatif Bilişsel Disfonksiyon	6
2.2. Açık Kalp Cerrahisi Sonrası Görülen POBD	8
2.2.1. Hastada Önceden Mevcut Olan Risk Faktörleri	9
Sistemik ve	
Nöroinflamasyon	11
2.2.3. Açık Kalp Cerrahisinin “on-pump” veya “off-pump” Koşullarda Gerçekleştirilmesi (Serebral otoregülasyon, Serebral Hipoperfüzyon)	12
2.2.4. Mikroemboli	17
DM ve Hiperglisemi	18
2.2.6. Anestezik Ajanların Olası Katkıları	22
2.2.7. Hipotermi ve Yeniden Isıtma	25
2.2.8. Cerrahi Girişim Tarafından İndüklenen İnflamasyon (Periferik İnflamasyon)	26
2.2.9. Cerrahi Tarafından SSS’de Oluşan İnflamasyon	28
2.2.10. Oksidatif Stresin POBD Mekanizmalarına Katkısı	30
ST2 (sST2) -	31
IL-33 (İnterlökin-33)	33
2.5. VILIP-1 (Vizinin-Benzeri Protein-1)	35
2.6. POBD Tedavisi İçin Araştırılan Ajanlar	36
2.6.1. Seçici Siklo Oksijenaz-II (COX-II) İnhibitörleri	36
Statinler	36
Pregabalin	37

	Deksmedetomidin 372.6.5.
	Lidokain 382.6.6.
	Ketamin 382.6.7.
	N-Asetil Sistein (NAC) 382.6.8.
	Magnezyum Sülfat 392.7.
	Kalp Cerrahisinde POBD’yi Azaltmak İçin
Yöntemler	39
3. MATERİYAL VE METODLAR	42
3.1. Hastalar	42
3.2. Biyokimyasal Yöntemler	43
3.3. İstatistiksel Yöntemler	43
4. BULGULAR	45
5. TARTIŞMA	50
6. SONUÇ	53
7. KAYNAKLAR	54
8. ÖZET	82
9. ABSTRACT	84
10. EKLER	86
Ek-1: MM Testler	86
Ek-2: Etik Kurul Onayı	88

SİMGELER VE KISALTMALAR

POBD	Post-operatif bilişsel fonksiyon bozukluğu
CAM	Konfüzyon değerlendirme yöntemi
SSS	Santral sinir sistemindeki
DM	Diyabetes mellitus
BFB	Bilişsel fonksiyon bozukluğu
ICAM-1	Hücreler arası adhezyon molekülü- 1
VİLİP-1	Vizinin-benzeri protein-1
DAMP	Hasar ilişkili moleküler patternler
IL-33	İnterlökin 33
ST2	Tümörjenisitenin Baskılanması 2
KABG	Koroner arter baypas greftleme
APOE4	Apolipoprotein E4
KPB	Kardiyopulmoner bypass
TNF-a	Tümör nekroz faktörü-a
COX2	Siklooksijenaz-2'nin
MMP	Matriks metaloproteinazların
KBB	Kan beyin bariyerinin
IL-1	İnterlökin-1
DHSA	Derin hipotemik sirkülatuar arrest
OAB	Ortalama arterial basınç
GABAA	γ -aminobütirik asit
NMDA	N-metil-D-aspartat
BIS	Bispektral index
HMGB1	High-mobility group box-1
IL-1RacP	IL-1 reseptör aksesuar proteini
AF	Atrial fibrilasyon
MyD88	Miyeloid diferansiyel faktör
NF-kB	Nuklear faktör-kb
ApoE	Apolipoprotein E
NAC	N-asetilsistein
MMDT	Mini-Mental Durum Testi

ŞEKİLLER

Şekil 1: 7	Şekil 2:	POBD
	mekanizması	7
Şekil 3:	Ameliyat sonrası bilişsel fonksiyon bozukluğuna yol açan patofizyolojik mekanizmaların ve bunun sonucunda ortaya çıkan POBD sonuçlarının özet diyagramı	8
Şekil 4. 20	Şekil 5. Postoperatif Kognitif Disfonksiyon ve/veya Deliryumda Rol Oynayabilecek Patofizyolojik Mekanizmalar	23
Şekil 6.	Ameliyat sonrası POBD gelişiminde inflamasyonun mekanizması.	27
Şekil 7.	Cerrahi travma periferik inflamatuvar yanıtı ve immün aktivasyonu uyarır.	27
Şekil 8. 32	Şekil 9.	IL-33/ST2
	sinyalizasyonu	34

TABLÖLAR

Tablo 1. Kalp cerrahisi sonrası postoperatif deliryuma ve/veya POBD'ye katkıda bulunabilecek değıştirilebilir, kısmen değıştirilebilir ve değıştirilemez faktörler.10	
Tablo 2: Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik verileri [ortalama $\pm$ SS (en az-en çok), n (%)]	45
Tablo 3: Çalışmaya dahil edilen hastaların operasyon ve hastanede yatış süreleri ve transfüzyon verileri [ortalama $\pm$ SS (en az-en çok)]	45
Tablo 4: Çalışmaya dahil edilen hastaların MMDT verileri [ortalama $\pm$ SS (en az –en çok)]	46
Tablo 5: Çalışmaya dahil edilen hastaların IL-33 verileri [ortalama $\pm$ SH (en az –en çok)]	46
Tablo 6: Çalışmaya dahil edilen hastaların sST2 verileri [ortalama $\pm$ SH (en az –en çok)]	47
Tablo 7: Çalışmaya dahil edilen hastaların VİLİP-1 verileri [ortalama $\pm$ SH (en az –en çok)]	47
Tablo 8: Preoperatif MMSE değeri ile diğer verilerin korelasyonu	48
Tablo 9: Postoperatif MMDT değeri ile diğer verilerin korelasyonu	49

1. GİRİŞ

İlerleyici hafıza bozukluğu ve bilişsel gerileme ile karakterize olan Post-operatif bilişsel fonksiyon bozukluğu (POBD), ameliyat sonrası sık görülen bir komplikasyondur ve yaşamı tehdit eden rahatsızlıklar ve ölüm riskinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir. POBD konsantrasyon, bellek, öğrenme ve dil kullanımını bozarak yaşam kalitesinde düşüşe neden olan klinik bir tablodur.^{1,2} Kardiyak ve non-kardiyak her türlü cerrahi girişim bu tabloya neden olabilmektedir.³ Non- kardiyak cerrahi geçiren hastalarda % 19-41 oranında rastlanmaktadır.⁴ Post-operatif 3. ayda POBD sıklığı % 20-50 iken, bu oran non-kardiyak cerrahi sonrasında % 5-20 olarak bildirilmiştir.⁵ Ancak, kardiyak cerrahi geçiren hastalarda diğer operasyonlara kıyasla POBD gelişme riski anlamlı derecede yüksektir. Amerikan Kardiyoloji Koleji ve Amerikan Kalp Derneği, kalp ameliyatı sonrası postoperatif nörolojik kusurları Tip I ve Tip II nöron hasarı olarak sınıflandırmıştır. Tip I kusurlar, geçici iskemik ataklar ve felçten kaynaklananlar gibi iyi tanımlanmış, focal beyin hasarlarını tanımlar. Aksine, Tip II nöron hasarı, deliryum ve postoperatif kognitif bozuklukla sonuçlananlar gibi tam olarak anlaşılamayan beyin hasarlarını tanımlar.⁶ POBD, kalp cerrahisini takiben en sık görülen nörolojik bulgudur. İlk kez 1955 yılında Bedford tarafından tanımlanan POBD, genel olarak yürütücü işlevler, dikkat, dil, görsel-uzaysal yorumlama ve motor beceriler gibi bilişsel işlevlerde bozulma olarak tanımlanmaktadır.^{7,8} Evered ve ark.⁹ cerrahi sonrası nörokognitif bozuklukların isimlendirilmesine ilişkin öneriler sunmuştur. Postoperatif deliryum ile POBD arasındaki ayrım zordur. Tamamen ayrı varlıklar mı oldukları yoksa aynı spektrumda mı yer aldıkları bilinmiyor. Postoperatif deliryum büyük ölçüde konfüzyon ve dikkatsizlikle karakterize bir klinikteir. Ancak

postoperatif deliryum tanısına konfüzyon değerlendirme yöntemi (CAM) kullanılarak yardımcı olunabilir. Bunun tersine, POBD daha yüksek bilişsel işlevsellikteki değişikliklerle karakterize edilir ve tanısı, nöropsikolojik testlerden alınan ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası puanların karşılaştırılmasını gerektirir.^{10,11} POBD, kardiyak cerrahi sonrası altıncı haftada hastaların %10-40'ını etkiler. Hastaların yalnızca %45'i kalp ameliyatından 1 yıl sonra kognitif bozukluktan tamamen kurtulur.¹² Uzun dönemde bazı hastalarda POBD'nin yaşam kalitesini bozduğu ve iş verimini azalttığı tespit edilmiştir.¹⁷ Bağımsızlık kaybı, yaşam kalitesinde düşüş ve toplumdan çekilmeye yol açabilmektedir.

POKD ile ilgili olarak bazı mekanizmalar ileri sürülmüştür. Bunlardan birisi de inflamatuvar süreçlerdir. Nöroinflamasyonun POKD gelişiminde önemli rolünün olduğu bildirilmiştir.¹⁴ Aseptik cerrahi travma sonrasında nöroinflamatuvar bir cevap meydana gelmektedir.¹⁴ Rodent çalışmalarında post-operatif olarak meydana gelen sistemik ve hipokampal sitokin artışı mikrogial aktivasyona ve uzaysal (spatial)/bağlamsal (contextual) öğrenme/bellek bozukluğuna eşlik etmektedir.¹⁵

Ayrıca, santral proinflamatuvar sitokin sinyal yolağının inhibisyonu post-operatif bellek bozukluğunu rodentlerde azaltmaktadır.¹⁵ Öğrenme ve bellek fonksiyonlarında önemli rol oynayan nöroenezin de nöroinflamasyon tarafından inhibe edildiği gösterilmiştir.¹⁶ Santral sinir sistemindeki (SSS) inflamatuvar mediyatörlerin doğrudan veya dolaylı mekanizmalar ile bellek ve öğrenmeyi etkileyebildiğini teyit eden başka çalışmalar da mevcuttur.^{17,18}

Diyabetes mellitus (DM)'lu hastaların bir kısmında bilişsel fonksiyon bozukluğu (BFB) olduğu gösterilmiş ancak patofizyolojisi tam olarak

anlaşılamamıştır. Kısmen immün sistemin aktivasyonuna atfedilen ve sıklıkla yaşlılarda gözlenen post-operatif kognitif fonksiyon bozukluğunun (POKB) ortaya çıkmasında ve gelişmesinde, cerrahinin neden olduğu nöroinflamasyon yanıtının anahtar bir faktör olduğu iyi bilinmektedir.¹⁹ Yapılan bir meta-analiz çalışmasında DM’li hastaların, non-DM’li hastalar ile karşılaştırılması sonucunda POBD gelişme riskinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir.²⁰ Deneysel modellerde DM’li hayvanların beyinde yapılan nöropatolojik analizlerde mikrogliyal aktivasyon ve hücreler arası adhezyon molekülü- 1 (ICAM-1) ekspresyonunda artış tespit edilmiştir.¹⁵

Visinin benzeri protein 1 (VILIP-1, VLP-1 veya VSNL-1), 191 amino asit kalıntısından oluşan düşük molekül ağırlıklı (yaklaşık 22 kDa) sitoplazmik bir proteindir. Nöronlarda kalsiyuma bağımlı sinyal iletim mekanizmalarında yer alan nöronal kalsiyum sensör proteinlerinin visinin/recoverin alt ailesine aittir. Öncelikle beyinde, sinir hücrelerinde bulunur. VILIP - 1, beyin hasarı ve çeşitli nörodejeneratif hastalıklar için potansiyel bir biyobelirteç olarak tanımlanmıştır. Vizinin-benzeri protein-1’in (visinin-like protein-1, VILIP-1), kalsiyumun aracılık ettiği nöronal hasarı serumda veya serebrospinal sıvıda gösteren bir belirteç olabileceğine dair çalışmalar mevcuttur. Ayrıca Alzheimer hastalığı ve inme ile ilgili çalışmalarda da yüksek olduğu gösterilmiştir.²¹

Hasar ilişkili moleküler patternler (DAMP) olarak da bilinen alarminler, hasarlı veya ölü/ölmekte olan hücrelerden salıverilen ve hücre yüzeyinde açığa çıkan normal hücre bileşenleridir. Plazma membranına ya da çeşitli hücre içi tanıma reseptörlerine bağlandıktan sonra, alarminler tehlike sinyali olarak hareket ederek inflamatuvar yanıtı şiddetlendirirler. Nöroinflamasyon, inme ve nörodejeneratif hastalıklar da dahil

olmak üzere birçok problemde rol oynamaktadır. Hasar ilişkili moleküler patternler (DAMP) olarak bilinen alarminler, nöroinflamasyon varlığında salıverilmektedirler. Birçok hastalıktaki nöroinflamasyon yanıtı, mikroglia hücrelerine bağlı olarak gelişir. Mikroglia hücreleri, hasar ilişkili moleküler patternler (DAMP) ve tehlike sinyalleri olarak da bilinen alarminler için reseptör eksprese ederler.²²

İnterlökin - 33 (IL-33), hem homeostaz hem de iltihaplanma sırasında endotel hücrelerinde, epitel hücrelerinde ve fibroblast benzeri hücrelerde bol miktarda eksprese edilen IL-1 ailesinden dokudan türetilmiş bir nükleer sitokindir. ST2 reseptörünü (IL-1RL1) eksprese eden bağışıklık hücrelerini uyarmak için hücre hasarı veya doku hasarı üzerine salınan bir alarm sinyali (alarmin) olarak işlev görür. IL-33, sağlıklı bir beyinde eksprese edilir ve kognitif bozuklukla bağlantılı çeşitli nöropatolojilerde önemli bir rol oynar. Bir alarmin olarak IL-33'ün işlevi; hipotalamusta oligodendrositlere, astrositlere ve mikroglialara bununla birlikte santral sinir sistemindeki diğer glial hücre tiplerine verilen hasar incelenirken gösterilmiştir.²³ Fizyolojik koşullarda santral sinir sisteminde yüksek oranda eksprese edilen IL-33, nöroinflamasyonun anahtar düzenleyicisi olarak tanımlanır.²⁴

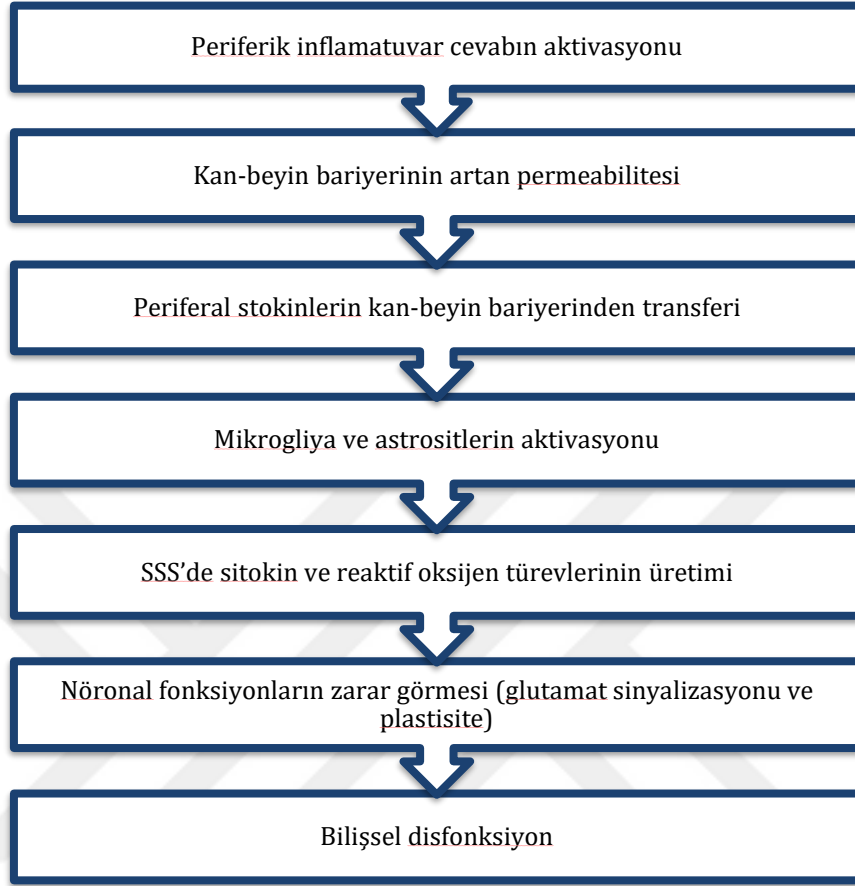
ST2 (Growth Stimulation 2 Protein= Büyüme uyaran 2 nolu Protein), immün ve inflamatuvar cevabın düzenlenmesinde merkezi bir rol oynayan proteindir ve interlökin-1(IL1) reseptör ailesinin bir üyesidir. Hücrelerarası haberleşme(hücre sinyalleşmesi) kapasitelerinden ötürü sitokinler olarak da ifade edilen, vücut ısısının yükselmesi ile enfeksiyon ve ya enflamasyonun arasındaki bağı aydınlatmak için oldukça fazla sayıda çalışma yapılmıştır.

Kardiyak cerrahi sonrası nöroinflamatuvar değişiklikler oluştuğu gösterilmiş olmasına rağmen IL-33 ve (sST2)'ün bu süreçlere katkısı ve kognitif disfonksiyon ile ilişkisi hiç araştırılmamıştır. Ayrıca, nöron hasarı ile ilişkisi gösterilmiş olan VILIP-1'in POKD daki rolü ve nöroinflamasyon ile ilişkisi bilinmemektedir. Bu çalışmada pre- ve post-operatif olarak kognitif fonksiyonları ölçen Mini-Mental test (MMDT) uygulanacak ve elde edilen test puanları ile yine pre ve post-operatif olarak ölçülen IL-33, özünür ST2 (sST2) ve VILIP-1 düzeyi arasındaki korelasyon araştırılmıştır. DM'li hastalarda da nöroinflamatuvar süreçlerin aktive olduğuna dair bulgular mevcut olduğundan non-diyabetik hasta grupları Tip 2 DM hasta grupları ile karşılaştırılmıştır. POKD fizyopatolojisinin aydınlatılması, riskli hastaların hem belirlenmesi hem de profilaksi veya tedavi seçeneklerinin geliştirilebilmesi için gereken stratejilerin oluşturulmasına katkı sağlayacaktır. Bu amaçla uygun biyobelirteçlerin saptanması önem taşımaktadır.

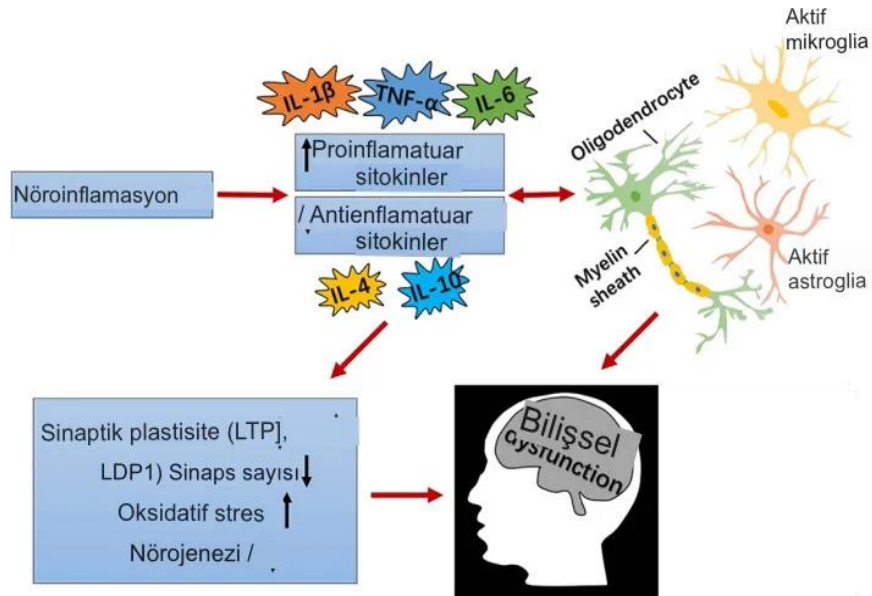
2. GENEL BİLGİLER

2.1. Postoperatif Bilişsel Disfonksiyon

Postoperatif Bilişsel Disfonksiyon (POBD) kardiyak ve non-kardiyak cerrahiler hatta non-invazif girişimler sonrasında dahi görülebilen klinik bir tablodur. POBD dikkat, bellek, yürütücü işlev ve bilgi işlem hızı gibi çok çeşitli etki alanlarını etkiler. En önemli belirtiler bellekteki bozulmalar ve entelektüel zorluklarla başa çıkabilme becerisindeki azalmalardır.²⁵ Postoperatif dönemde deliryum ile benzer klinik semptomlara sahip olmasına rağmen, deliryum postoperatif dönemde akut olarak gelişen, dikkat ve oryantasyondaki belirgin dalgalanmalar olarak ortaya çıkan geçici bir durumdur.²⁶ Ağır vakalar hastanın taburcu olmasını geciktirir, ameliyat sonrası hastanın yaşam kalitesini etkiler. Tüm yaş gruplarındaki cerrahi hastalarını etkilemesine rağmen genç popülasyondaki POBD hastalarında düzelme daha hızlı olmaktadır.⁴ Öncelikle kardiyak cerrahiden sonra tarif edilmiş olmasına rağmen non-kardiyak cerrahiden sonra da görülebilmektedir. Hatta nonkardiyak cerrahi geçiren bazı hastalarda en az bir yıl sonrasında bile BFB'nin devam ettiği bildirilmiştir.²⁷ Süreye göre, POBD iki türe ayrılabilir: kısa vadeli ve uzun vadeli. Birincisi genellikle %20-50 insidanslı bir kalp ameliyatından sonra 6 haftaya kadar süren geçici bir bilişsel gerilemedir, ikincisi ise %10-30 insidanslı bir ameliyattan altı ay sonra meydana gelen bilişsel işlevde ince bir bozulma olabilir.²⁸ Retrospektif bir çalışma, koroner arter baypas greftlemenin (KABG), 7 günde %37,6 ve 3.ayda %20,8 insidansı ile kalp ameliyatından sonra POBD'nin en sık nedeni olduğunu göstermiştir.²⁹ POBD mekanizması *Şekil 1* 'de gösterilmiştir.



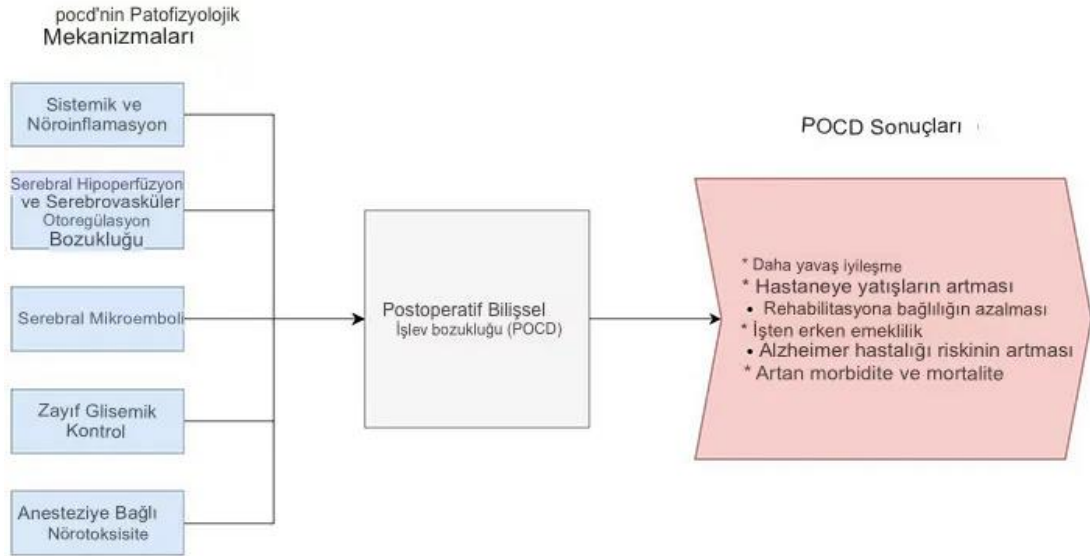
Şekil 1: POBD mekanizması³⁰



Şekil 2: POBD mekanizması³¹

2.2. Açık Kalp Cerrahisi Sonrası Görülen POBD

Kardiyak cerrahi sonrası görülen POBD sıklığı ve şiddeti non-kardiyak operasyonlara göre anlamlı derecede yüksektir.³² Kardiyak cerrahi sonrası gelişen POBD'nin fizyopatolojisi ve etiyopatolojik faktörleri tam olarak aydınlatılamamıştır. Daha önce kalp ameliyatı sonrası pocd'nin ağırlıklı olarak kardiyopulmoner baypasa bağlı inflamatuvar bir yanıtta kaynaklandığı düşünülüyordu. Bu tezde, sistemik ve nöroinflamasyon, serebral hipoperfüzyon ve serebrovasküler otoregülasyon bozukluğu, serebral mikroemboli, bozulmuş glisemik kontrol ve anesteziye bağlı nörotoksisite dahil olmak üzere birçok ana teoriye odaklanacaktır. POBD'ye yol açan mekanizmaların özet diyagramı ve POBD'nin ortaya çıkan sonuçları Şekil 3'de gösterilmektedir. Üzerinde inceleme yapılan ve ileri sürülen çeşitli faktörler aşağıda belirtilmiştir;



Şekil 3: Ameliyat sonrası bilişsel fonksiyon bozukluğuna yol açan patofizyolojik mekanizmaların ve bunun sonucunda ortaya çıkan POBD sonuçlarının özet diyagramı.³³

2.2.1. Hastada Önceden Mevcut Olan Risk Faktörleri

POBD için risk faktörleri ameliyat öncesi ve ameliyat içi risk faktörlerine ayrılabilir. POBD için ameliyat öncesi risk faktörleri arasında ileri yaş^{34,35}, daha düşük eğitim seviyeleri³⁶, önceden var olan bilişsel bozukluk^{36,37}, APOE4 (Apolipoprotein E4) genotip taşıyıcıları³⁸, depresyon³⁵ ve diyabet³⁹. İntraoperatif risk faktörleri arasında cerrahi yaklaşım, kardiyopulmoner bypass (KPB) kullanımı⁴⁰, ameliyat süresi⁴¹ ve anestezi⁴², arteriyel basınç yönetimi⁴³, glisemik yönetim⁴⁴ ve intraoperatif hemoglobin konsantrasyonu⁴¹.

Strok öyküsü olan hastalarda zaten BFB olabileceği için bu hastalar POBD gelişimi için daha yüksek risk altındadırlar.⁴

Yaşla birlikte artan periferik uyarı sonucu oluşan nöroinflamasyonun da bellek üzerindeki önemli etkileri tespit edilmiştir.¹⁵ Bu durum sonucunda artan sitokin üretimi ve SSS'deki mikrogliyal aktivasyon artışı da gösterilmiştir.⁴⁵ Deneysel çalışmalarda abdominal cerrahi geçiren yaşlı farelerde POBD nedeni olan hipokampal nöroinflamasyon bulguları gösterilmiştir. İleriye dönük olarak anti-inflamatuvar tedavilerin yaşlı hastalarda POBD riskini azaltacağı önerilmiştir.⁴⁶

Tablo 1. Kalp cerrahisi sonrası postoperatif deliryuma ve/veya POBD'ye katkıda bulunabilecek değiştirilebilir, kısmen değiştirilebilir ve değiştirilemez faktörler.⁴⁷

	Ameliyat öncesi / Sonrası	İntraoperatif
Değiştirilebilir	1. Ameliyat öncesi kan basıncı kontrolü 2. Ameliyat öncesi glisemik kontrol 3. Uyku bozukluğu / uyku apnesi 4. Alkol Kötüye Kullanımı 5. Ameliyat sonrası sedasyon, analjezi ve delirium yönetimi	1. Kardiyopulmoner bypass kullanımı 2. Sıcaklık yönetimi 3. Ameliyat süresi 4. Arter basıncı yönetimi 5. Glisemik kontrol 6. Hemodilüsyon
Kısmen değiştirilebilir	1. Hasta zayıflığı 2. Ameliyat öncesi bilişsel işlev 3. Preoperatif nörobilişsel rezerv 4. Depresyon	1. Cerrahi yaklaşım (yani medyan sternotomi ve lateral torakotomi), Açık ve Kapalı CPB 2. Anestezik dozaj ve EEG yanıtları
Değiştirilemez	1. Hastanın kronolojik yaşı	1. Doğrudan miyokard hasarı

Yaşlılarda daha fazla görülme sıklığı vasküler yapılarıdaki ve beyin kan akımının otoregülasyonundaki değişikliklerden kaynaklanabilir. Yaş ayrıca, diyabet, ateroskleroz ve hiperkolesterolemi gibi POBD'ye katkıda bulunan serebrovasküler hastalık için risk faktörleriyle bağlantılıdır. Tüm bu risk faktörleri, immün sisteminin hazırlanmasına katkıda bulunabilir, böylece hastalar kardiyak cerrahiye maruz kaldıklarında, zaten sistemik ve nöronal inflamasyonun çoğalmasına neden olacak şekilde pro-inflamatuar bir durumda olurlar. Yaşla birlikte plazma tümör nekroz faktörü- α (TNF- α) ve interlökin-6 (IL-6) seviyeleri artar.⁴⁸ Bu inflamatuvar mediatörler aynı zamanda nöroproteksiyon için kritik role sahiptir (IL-6 hem pro hem de antiinflamatuvar özelliğe sahiptir).^{49,50} Bazı hastalarda bulunan Apo E allelinin mikrogliyal aktivasyonu düzenlediği ve inflamatuvar süreçte önemli roller oynadığı için Apo E alleli POBD için risk faktörü olarak öngörülmüştür.⁵¹

Bütün bu bulgular, beynin inflamatuvar sinyalizasyonu, gliyal aktivite, glutamat sinaptik morfoloji ve aktivite ve bilişte yer alan uzun süreli potansiyelizasyon ve süreçler arasında bulunan çok katmanlı ilişkileri vurgular.³⁰

2.2.2. Sistemik ve Nöroinflamasyon

Enflamasyon ve POCD arasındaki bağlantı karmaşıktır. Kalp cerrahisinde cerrahi travma, KPB devresi ile kan yüzeyi etkileşimleri ve iskemik reperfüzyon hasarı dahil olmak üzere inflamatuvar yanıtın çeşitli aktivatörleri vardır.⁵² Proinflamatuvar kaskad, interlökin-1, interlökin-6 ve tümör nekroz faktörü-a (TNF-a) gibi sitokinlerin salınmasını içerir ve siklooksijenaz-2'nin (COX2) ekspresyonunu artırır. COX2, matriks metaloproteinazların (MMP) ekspresyonunu artırarak kan beyin bariyerinin (KBB) bozulmasında rol oynar ve nöroinflamasyona katkıda bulunur.⁵³ İkincisi, KPB devresine kanın maruz kalması, hem mizahi hem de hücrel yanıtı içeren sistemik iltihaplanmaya neden olur.⁵⁴ C3 kompleman proteininin devreye adsorpsiyonu, alternatif kompleman yolunu aktive eder. Ameliyatın tamamlanmasında heparin-protamin komplekslerinin oluşumu klasik kompleman yolunu aktive eder.⁵²

Kan beyin bariyeri, zararlı maddelerin beyne girişini sınırlamak için işlev gören endotel hücreleri, bazal membran ve glial hücrelerden oluşur.⁵⁵ Kalp cerrahisi, KBB'nin bozulmasının gelişiminde rol oynamıştır ve bozulmanın derecesi, POBD'nin büyüklüğü ile ilişkilidir.⁵⁶

2.2.3. Açık Kalp Cerrahisinin “on-pump” veya “off-pump” Koşullarda Gerçekleştirilmesi (Serebral otoregülasyon, Serebral Hipoperfüzyon)

Kardiyak cerrahi sırasında meydana gelen nörolojik tabloların tromboembolizm, hipoperfüzyon ve sistemik inflamatuvar reaksiyonların sonucu olduğuna inanılmıştır.⁵⁷ Bu kardiyak cerrahiye bağlı olduğu düşünülen nörolojik tablolara ait biyobelirteçler 1992’ den beri araştırılmaktadır.⁵⁸ O zamandan beri bu belirteçler değişik kardiyak cerrahilerde, özellikle son yıllarda ise on-pump ve off-pump kardiyak cerrahilerde araştırılmıştır.⁵⁹

On-pump ve off-pump cerrahisi arasındaki cerrahi tekniklerdeki farklar kapsamlı bir şekilde tartışılmıştır. Uzun yıllar boyunca, POBD’nin ana nedenlerinden birinin KPB sırasında ortaya çıkan serebral mikroemboliler olduğu varsayılmıştır. Bir başka çalışmada, off-pump cerrahide, on-pump cerrahiye göre operasyondan 4 gün sonra BFB oranlarının aynı olduğu, ancak 1 ay sonra BFB oranının düşük olduğu tespit edilmiştir.⁶⁰ Off-pump ve on-pump koroner arter bypass ameliyatı sonrası bilişsel fonksiyon bozukluğu araştırılan bir meta-analizde on-pump’nin erken evre POBD insidansında azalma ile ilişkili olduğu bulundu.⁶¹ Yapılan çalışmalar sonucunda başka bir yorum, off-pump cerrahide Trendelenburg pozisyonunun serebral venöz konjesyon ve serebral desatürasyona neden olduğu, bu nedenle on-pump ile karşılaştırıldığında bilişsel disfonksiyon sonuçlarında fark olmadığıdır.^{62,63}

Serebral otoregülasyon; beyin kan akımındaki belli azalmalara karşı metabolik ihtiyaçlardaki düzenleme ve hidrostatik basınç değişiklikleri ile adapte olmasıdır.⁶⁴ Serebral otoregülasyon, serebral perfüzyon basıncı fizyolojik aralıktaysa gerçekleşir. 50-130 mmHg’lik perfüzyon basıncı değişikliklerinde uygun kan akımı sağlanır.

Hipotermi durumu ise 30 mmHg gibi düşük perfüzyon basınçlarında da metabolik ihtiyacın sağlanmasını temin eder. Torasik aort patolojilerine sıklıkla eşlik eden ileri yaş, hipertansiyon ve DM gibi durumlarda otoregülasyon bozulur. Özellikle ileri yaş, değişen vazomotor tonus ile otoregülasyonun olumsuz etkilenmesine neden olur. Uzamış KPB süreleri uzamış non-pulsatil akıma neden olarak süreyle doğru orantılı olarak otoregülasyonu bozar. Bu yüzden bypass sürelerinin sonuna doğru daha yüksek bir perfüzyon basıncı ihtiyacı doğar. Ayrıca pulsatil asistansın eksperimental çalışmalarda otoregülasyonu koruduğu ifade edilmektedir.⁶⁵ Yine kanamaya bağlı hipotansiyonda uygun otoregülasyon gerçekleşmeyebilir. Asid-baz dengesi stratejilerinden pH-stat yaklaşımının da otoregülasyonu bozduğu ifade edilmektedir. Selektif serebral perfüzyonun ise otoregülasyonun idamesinde faydalı olduğu bildirilmektedir.⁶⁶

Lüks perfüzyon; otoregülasyonun bozulmasıyla metabolik ihtiyacı aşan kan akımının beyne gitmesine denir. KPB gibi ekstrakorporeal dolaşım koşullarında pompa volümünün rölatif olarak büyük bölümünün beyne gitmesi beynin mikro ve makroembolilere daha fazla maruz kalma ihtimalini artırır. Otoregülasyon ile bu volümü ayarlama yeteneğinden mahrum olan vazomotor tonusu bozuk yaşlı hastalarda lüks perfüzyonun özel bir önemi vardır ve bu durum ileri yaşla birlikte strok insidansının artışı açıklayabilir.⁶⁷⁻⁶⁹

Özellikle derin hipotemik sirkülatuar arrest (DHSA) olgularında beyin koruması açısından tartışma konusu olan kan gazı stratejileri alfa ve pH stat yöntemleridir. Gaz basınçlarının ısıya göre düzeltilmesi ve hipotermi sırasında PaCO₂'nin 40 mmHg, pH'nın da 7.40'ta tutulması için çaba gösterildiği stratejiye

“pH-stat” düzenlemesi adı verilir. Bu düzenlemede oksijenatöre giren gaz akımına genellikle CO₂ ilave edilir ve böylelikle PaCO₂ yükselirken pH düşer. Bu düzenleme esnasında yükselen PaCO₂ serebral vazodilatasyona, serebral hiperperfüzyona ve serebral otoregülasyonun bozulmasına neden olabilir. Alfa-stat uygulamasında perfüzyonun pH ve PaCO₂’yi (normal ısıda, hipotermi için düzeltilmeden) PaCO₂’nin hiperventilasyon yoluyla 30-40 mmHg arasında ve pH’nın 7.40 civarında tutulması ile sağlanır. Svensson ve arkadaşlarının 656 hasta üzerinde yaptığı çalışmada, pH’nın alfa-stat’ a göre düzenlenmesinin en uygun yöntem olduğu önerilmiştir.⁷⁰ Bununla birlikte son çalışmalar yeni doğanlarda pH-stat’ın daha güvenli bir yöntem olduğunu ortaya koymaktadır.⁷¹ Pediatrik olgularda daha iyi nörolojik sonuçlar, daha hızlı

elektroensefalografik düzelme ve daha az konvülsif atak izlenmiştir. Alfa-stat yönetimi alan, zayıf serebral otoregülasyon riski taşıyan hastalarda, ısınma sırasında artmış jugüler venöz desatürasyon insidansı gösterilmiştir.⁷² Arrest öncesi kortikal oksijen saturasyonunun daha yüksek olması, arrest esnasında kortikal oksijen metabolizmasının daha yavaş olması, beyin daha iyi soğuması buna neden olarak gösterilmiştir. Ayrıca reperfüzyon esnasında pH-stat stratejisi ile serebral kan akımında artış izlenirken, teorik olarak bu durum reperfüzyon hasarında artış riskini de beraberinde getirir.

Derin hipotemik sirkülatuar arrest (DHSA) vücut ısısının 20 derecenin altına indirildiği ve dolaşımın geçici olarak durdurulduğu tekniktir. Arkus aortayı ilgilendiren torasik aort lezyonları, pulmoner tromboemboli, kompleks konjenital patolojiler ve bazen de kardiyovasküler cerrahi dışında intraserebral anevrizma operasyonlarında tercih edilmektedir. KPB açısından kritik konu soğuma

zamanının uzun tutulması ve böylece kraniyel hipoterminin sağlanmasıdır. Bu süre 30 dakikanın altına inmemeli tercihen 45 dakika olmalıdır. Bu amaçla, serebral sistemik soğumanın yanısıra özellikle uzun arrest gerekecek olgularda lokal olarak kraniyum etrafına buz yerleştirilmesi de sıklıkla kullanılmaktadır. Isınma esnasında dikkat edilecek önemli nokta hava mikroembolisi riski nedeniyle hasta ile perfüze ısıları arasında 10 derecenin üzerinde bir farka izin verilmemesidir. Isı değişimi vücut hacmi, perfüzyon akımı ve perfüze ile hasta arasındaki ısı farkına bağlıdır. İnfanitil olgular erişkinlerle kıyaslandığında daha çabuk soğur ve ısınırlar. Soğuma viskoziteyi artırır ve bunun önüne geçebilmek için hemodilüsyon derecesi artırılmalıdır. Hiperglisemi sirkülatuvar arrest esnasında beyin koruması açısından tehlikelidir. Ayrıca arrest zamanının uzaması ile paralel olarak nörolojik morbidite ve mortalite yükselir.

Beyin, DHS esnasında brakiosefalik arterler yoluyla perfüze edilebilir. Buna antegrad serebral perfüzyon denir. Brakiosefalik arterlerin manipülasyonu embolizasyon riski taşır ve retrograd serebral perfüzyona oranla daha kompleks bir prosedürdür. Brakiosefalik arterlere anastomoze edilen greft ile veya direk seldinger yöntemiyle kanülasyon yapılarak beyin selektif perfüze edilir. Aşırı yüksek veya yetersiz perfüzyonun önlenmesi için juguler bulb oksijen saturasyonu veya transkutanöz nearinfrared spektroskopisi gibi nörolojik monitorizasyon yöntemlerinin kullanılması önerilmektedir.⁷³ Bachet, yöntemi modifiye etmiş ve soğuk serebropleji olarak adlandırmıştır. Bu yöntemde ayrı pompa başları kullanılarak vücut 28°C’de tutulmuş ve beyin innominate ve sol karotid arterleri vasıtasıyla 6-10°C’lik kan ile perfüze edilmiştir. Sonuçların diğer selektif antegrad serebral perfüzyon serileriyle benzer olduğu belirtilmektedir.⁷⁴

Retrograd serebral perfüzyon; DHSA’de uzayan zamanla paralel olarak strok ve mortalite oranlarının artmasından ötürü serebral korumada alternatif bir diğer tekniktir. İlk olarak KPB esnasında meydana gelen massif hava embolisinin tedavisinde kullanılan bu yöntem, daha sonra arkus aortayı ilgilendiren kompleks patolojilerde kullanılmaya başlanmıştır. Adından da anlaşılacağı üzere beynin oksijenize kan kullanılarak süperior vena kava yoluyla retrograd olarak perfüze edilmesi esasına dayanır. Retrograd serebral perfüzyonda perfüzatın miktarını artırmak amacıyla perfüzyon basıncının artırılması beyin ödemi riski taşır.^{75,76} Ayrıca retrograd serebral perfüzyonun debris ve hava embolisini önlediği düşünülmektedir.⁷⁷

Kalp cerrahisi sonrası yüksek ve düşük intraoperatif kan basıncı yönetiminin ameliyat sonrası kognitif bozukluk üzerindeki etkisini inceleyen iki randomize kontrollü çalışma ve bir meta-analiz tanımlandı. Genel olarak, OAB(ortalama arterial basınç) kalp ameliyatını takiben POBD 'yi azaltması için en iyi hedef konusunda çelişkili kanıtlar vardır. Vedel ve ark.⁷⁸, pompalı kalp ameliyatı sırasında noradrenalin kullanarak titre ederek daha yüksek ve daha düşük kan basıncı hedefinin beyin hasarı üzerindeki etkisini belirlemek için Perfüzyon Basıncı Serebral Enfarktüs çalışmasını gerçekleştirdi. Pompa ameliyatı sırasında daha yüksek kan basıncının hedeflenmesinin, difüzyon ağırlıklı MRG ile tespit edilen yeni beyin lezyonlarının hacmini etkilemediğini buldular.

Yapılan kardiyak cerrahinin türü de sonucu değiştirebilir. Kapak cerrahisi KABG ile karşılaştırıldığında daha yüksek bilişsel düşüş oranları ile ilişkilendirilmiştir.^{79,80} Buna ilgili anatomik bölümlerin açılması sırasında ortaya çıkma riski olan mikroembolilerin neden olduğu tahmin edilmektedir.⁸¹ Bununla

birlikte kapak cerrahisinde postoperatif dönemde daha yavaş ve daha az bilişsel iyileşme görülmektedir. Bu durum serebral mikroembolinin, kapak implantasyonundan yıllar sonra bile mekanik kapak protezli hastalarda mevcut kalmasıyla ilgili olabilir.

Kardiyak cerrahi sırasında aşırı hemodilüsyon (hematokritin azalması-%12'den az), özellikle yaşlılarda olumsuz nörokognitif sonuçlar doğurabilir ve mümkünse kaçınılmalıdır. Aşırı (15-18 arası hematokrit) ve orta (27 hematokrit) ile yapılan randomize bir çalışmada yaş ve aşırı hemodilüsyon arasında istatistiksel olarak anlamlı bir etkileşim vardı. Aşırı hemodilüsyon oluşan yaşlı hastalarda postoperatif bilişsel işlev bozukluğu oranları daha yüksektir.⁸²

2.2.4. Mikroemboli

Emboli, beyin iltihabı, iskemi ve enfarktüs yoluyla olumsuz nörolojik sonuçlara neden olabilir.⁸³ Mikroemboli, daha küçük arterleri, arteriyolları ve kılcal damarları tıkararak POBD'ye katkıda bulunabilirken, makroembolinin çapı 200 µm'den büyük damarlardaki akışı tıkararak felçlere katkıda bulunduğu düşünülmektedir.^{84,85} Embolik material KPB'den değil, aynı zamanda aort lezyonlarından da elde edilebilir. Aortik ateroklerozun kendisi, özellikle kanülasyonda ve kros klemp uygulanması esnasında bir emboli kaynağı olabilir ve bu nedenle işlem öncesi tanımlanmalı ve önlenmelidir. Vasküler hastalık öyküsü olanlar ve aort aterosklerozu veya kalsifikasyon belirtileri olan hastalar dahil, strok riski yüksek olan hastalarda aort plağının epiaortik ultrasound ile değerlendirilmesi önerilmiştir.⁸⁶ Ayrıca porselen aort durumu şüphesi olan hastalara preoperatif dönemde bilgisayarlı tomografi çekilmesi gerekebilir.

Gaz mikroembolileri de özellikle kapak cerrahisinde daha fazla olmak üzere görülebilir. Birçok merkez kalbin açık bölümlerini CO₂ ile doldurmuştur, çünkü CO₂ havadan daha yüksek çözünürlüğe sahiptir ve bu nedenle potansiyel olarak serebral vasküler yapılara ulaşmadan gaz embolilerinin rezorbsiyonunu artırır.⁸⁷ Bu uygulama özellikle sol atriyum ve aortun açıldığı vakalarda daha önemli olabilir. Difüzyon ağırlıklı manyetik rezonans görüntüleme ile on-pump KABG geçiren hastaların yaklaşık % 50'sinin mikroembolik enfarktları düşündüren lezyonlar geliştirdiğini göstermiştir.⁸⁸ Ayrıca, transkranyal doppler ultrasonografi kullanarak on-pump cerrahinin off-pump cerrahiden daha fazla mikroemboli ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.⁸⁹ Bununla birlikte KPB ve mikroembolizm ile POBD arasındaki ilişkiyi klinik olarak yetersiz bulan çalışmalar da mevcuttur.⁹⁰ Bilişsel bozulma perioperatif iske miyle ilişkilendirilmiş ve iske mi yüküyle orantılı olarak şiddetlendiği gösterilmiştir. Koroner arterlere yönelik stent ve koroner bypass cerrahisi uygulamasının karşılaştırıldığı çalışmada işlem sonrası BFB açısından 6. ve 12. ayda anlamlı farklılık saptanmamıştır.⁹⁰ Ayrıca başka bir çalışmada KPB kullanılarak yapılan KABG cerrahisi ile çalışan kalpte yapılan KABG cerrahisinde POBD açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır.⁹¹

2.2.5. DM ve Hiperglisemi

Perioperatif glisemik kontrolün optimizasyonu, klinik sonuçların iyileştirilmesi için kalp cerrahisinde çok önemlidir. Hiperglisemi, inflamasyonun hem bir nedeni hem de sonucudur. Kronik ve intraoperatif hiperglisemi, olumsuz sonuçlarla ilişkilidir.³³ Kronik hiperglisemi yaşa bağlı kognitif bozukluk ve demans gelişme riskini artırır.⁹² Nörobilişsel bozulmaya bu yatkınlık, hipergliseminin neden

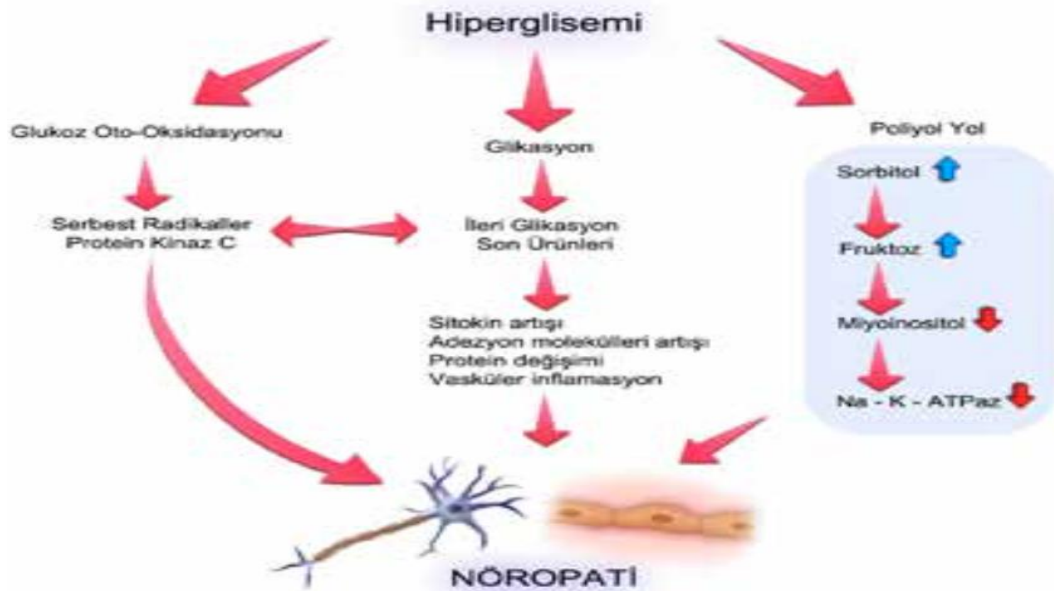
olduğu glikasyonlu son ürünler ile vasküler endotel arasındaki reaksiyona bağlanabilir.⁹³ Tersine, intraoperatif hiperglisemi, hem kalp cerrahisi hastalarında hem de yoğun bakım ünitesindeki kritik hastalarda aritmiler, düşük kalp debisi durumları, postoperatif enfeksiyonlar, postoperatif nörobilişsel işlev bozuklukları ve artan mortalite ile ilişkilidir.⁹⁴

Hiperglisemi, kan damarlarının bazal membranına gömülü perisitlere zarar vererek kan beyin bariyerini bozabilir ve bu damarların oksidatif strese duyarlılığını artırabilir.⁹⁵ Kan beyin bariyerinin bozulması, nörolojik işleyişi kötüleştiren serebral ödemin gelişimini kolaylaştırır.⁹⁶ Ek olarak, kalp ameliyatı sırasında hipotalamik hipofiz ekseninin aktivasyonuna ve stres hiperglisemisine yanıt olarak anaerobik glikolizde bir artış vardır. Bu, hücre içi asidoza katkıda bulunan laktat gibi asidik metabolitlerin konsantrasyonunda bir artışa yol açar. Laktat, bozulmuş kan beyin bariyerini geçebilir ve hücre içi kalsiyum konsantrasyonundaki aşırı artışlar, mitokondriyal işlev bozukluğu ve protein denatürasyonu yoluyla nörobilişsel bozulmaya katkıda bulunabilir.^{97,98}

Diyabetik hastalarda yapılan mini zihinsel statü sınavında puanların 23' ten az olmasıyla, öz bakım ve günlük yaşam aktivitelerinin gerçekleştirilme kabiliyetlerinin azaldığı dikkatleri çekmiştir.⁹⁹ Bu durum diyabetli hastalarda depresyon geçirme ihtimalinin iki kat fazla olabileceğini göstermiştir.¹⁰⁰ Ayrıca akut hipoglisemi ataklarında, anlık sözel hafıza, anında görsel hafıza, çalışma hafızası, gecikmeli hafıza, görsel-motor becerileri, görsel-uzamsal beceriler ve küresel bilişsel işlev bozukluğu performansının tümüyle bozulduğu gösterilmiştir.¹⁰¹ Diyabetes mellituslu hastalarda daha yüksek olan POBD riski yüksek HbA1c düzeyi ve zayıf glisemik kontrol ile

ilişkilendirilmiştir.²⁰ Başka bir çalışmada daha büyük yaş, DM, ve böbrek yetmezliği KPB ile uygulanan koroner arter cerrahisinden 6 ay sonra kognitif bozulma gelişimi için risk faktörü olarak bulunmuştur.¹⁰²

Deneyssel çalışmada diyabeti indüklemek için streptozotosin kullanılarak, gelişmiş glikasyon son ürün reseptörlerinin, galektin-3'ün (bir pro-aterojenik molekül) ve poliol yolu aktivasyonunun hepsinin sıçan beyinlerinde arttığı, glikolitik enzim olan gliseraldehid-3-fosfatdehidrogenaz aktivitesinin azaldığı ve süperoksit seviyelerinin arttığı gösterilmiştir. Gelişmiş glikasyon son ürünleri tarafından artırılan bir pro-inflamatuar gen biyobelirteci olan nükleer faktör κB (NF- κB) transkripsiyon faktörleri ve gelişmiş glikasyon son ürün reseptörlerine bağlanabilen beyin hasarı biyobelirteci olan S-100 β proteininin, beynin tüm bölgelerindeki etkisi değerlendirilmese de hipokampüste arttığı gösterilmiştir.¹⁰³



Şekil 4. Hipergliseminin nöronal tahribatının şematik gösterimi

Diabetes mellitus, özellikle Tip 2 diabet strok için bağımsız bir risk faktörüdür. Akut stroklu hastaların %20-40'ı başvurularında hiperglisemiktir. Bunun dışında geçmişte glikoz tolerans anormalliğinin olduğunu bilmeyen veya bilinmeyen hastaların oranı daha yüksektir (%25-50).¹⁰⁴ Diabetli hastalar diabetik olmayanlarla kıyaslandığında bir strok halinde daha yüksek ölüm oranına, daha ağır sakatlığa ve daha yavaş düzelme hızına sahiptirler. Epidemiyolojik verilerde, diabetin aterosklerotik damar hastalığı için de büyük bir risk faktörü olduğu görülmektedir. Hipergliseminin kendisi vasküler komplikasyonların patogenezinde önemli rol oynamaktadır. Bu lezyonlar yaşla ilişkili artmaktadır.⁷³

Hiperglisemi sirkülatuar arrest esnasında beyin koruması açısından risk oluşturur. Oksijen iletimi ve perfüzyon basıncı dışında, nörobilişsel işlev de serum glukoz seviyelerinden etkilenir.¹⁰⁵ Birçok kardiyak cerrahi hastasının diyabeti olduğundan ve cerrahi stress yanıtı sonucu periferik insülin duyarlılığını azaltabildiğinden, intraoperatif glukoz yönetimi ile POBD arasındaki ilişki araştırılmıştır. Bir retrospektif çalışmada, intraoperatif hipergliseminin (glukoz seviyesinin 200 mg/dl'den yüksek) diyabetik olmayan hastalarda POBD ile ilişkili bulunmuştur, ancak diyabetik hastalarda benzer sonuçlar oluşmamıştır.¹⁰⁶ Bu durum şaşırtıcı değildir, çünkü diyabetik hastalar beyin dokusuna aşırı glukoz girişini azaltmak için fizyolojik kompensatuar mekanizmalara (kapiller düzeyde glukoz geçişinin azaltılması) sahiptir.¹⁰⁷ Ayrıca kardiyak cerrahi sırasında standart tedaviye (glukoz hedefi 150 mg/dl'den az) karşı hiperinsülinemik-normoglisemik tedavi (glukoz hedefi 80-110 mg/dl) ile sıkı intraoperatif glukoz kontrolü artan delirium oranlarıyla ilişkilendirilmiştir.¹⁰⁸ Bu çalışmadan elde verilerin yoğun glukoz kontrolü sonucunda hipogliseminin artması nedeniyle olduğu tahmin edilmiştir.¹⁰⁵ Ancak bu

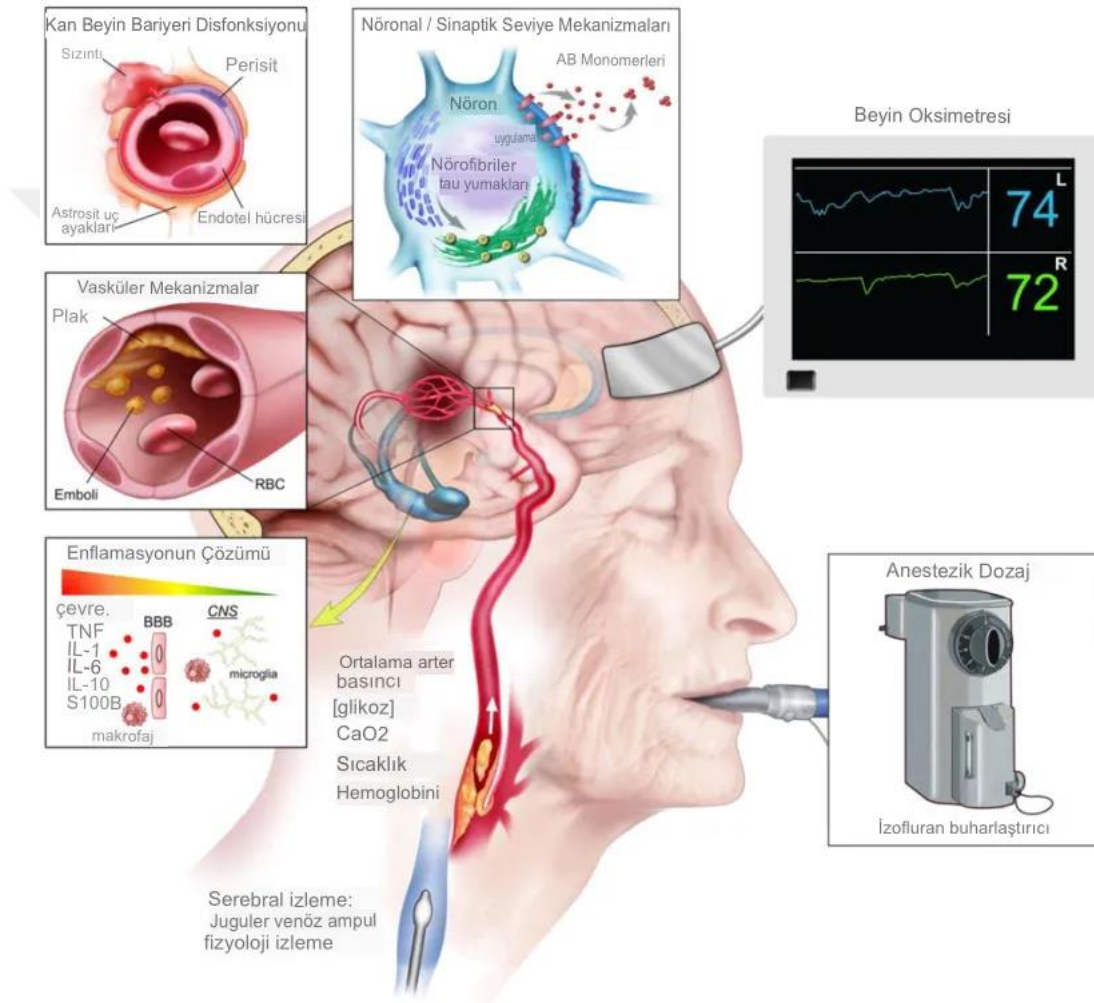
çalışmada pre-op dönemdeki deliryum değerlendirilmemiştir. Başak bir pilot çalışmada, serum glukozunu 64-110 mg/dl arasında korumak için glukoz ve insülin infüzyonlarının kullanılmasıyla, post-op işitsel öğrenmenin ve yürütme işlevinin korunduğu bulunmuştur.¹⁰⁹ Hipo-hiperglisemi yönetimi hastaya göre olmalıdır.

2.2.6. Anestezik Ajanların Olası Katkıları

Kalp cerrahisi sırasındaki anestezi, intravenöz anestezi kullanılarak veya intravenöz ve inhalasyon anestezisinin bir kombinasyonu olarak indüklenebilir. Anestezi, işlemler sırasında duyuyu azaltmak ve motor tepkilerini engellemek için gereklidir. Anestezik ajanlar SSS'de nöronlar arası sinyalizasyon ve aktivasyona olan etkileri nedeniyle, BFB ile ilgili inflamasyon ve oksidatif stres üzerinde tek başına veya cerrahi ile birlikte olan etkileri önemli bir araştırma konusu olmuştur.

İnhale anestezikler, alveoller ve pulmoner dolaşım yoluyla emilim ve dağılım için gaza buharlaştırılmadan önce oda sıcaklığında sıvı halde bulunur. Halojenik eterler, alkanlar ve gaz halindeki ajanlar dahil olmak üzere üç ana uçucu anestezik grubu vardır. Halojenik eterler arasında izofluran, sevofluran, enfluran ve desfluran bulunur. Bu grup kalp cerrahisinde en sık kullanılanıdır. İkincisi, ana alkan uçucu anestezi ajanı halotandır. Son olarak, gaz halindeki uçucu anestezik maddeler şunları içerir: azot oksit ve ksenon.³³ Inhalasyon anesteziklerinin, intravenöz uygulanan anesteziklere göre daha fazla POBD riski taşıdığı, bunun S100 β ve anti-inflamatuvar olan metil prednizolon ile hafifletilebilen pro-inflamatuvar sitokin olan IL-6 ve TNF- α 'nın seviyeleriyle ilişkili olduğu gösterilmiştir.¹¹⁰ Inhalasyon anestezikleri aynı zamanda gama-amino butirik asid (GABA) reseptörlerini hedef alarak nöronal

sinyalizasyonda değişikliklere sebep olurlar. Uzun süreli GABA reseptör aktivitesi sonucunda POBD riskinin daha fazla olduğu deneysel çalışmalarda gösterilmiştir.¹¹¹ Buna ilave olarak cerrahi travmaya sekonder artan sistemik inflamasyonun da GABA reseptör modülasyonu yaptığı ve bilişsel bozulmalara sebep olduğu tespit edilmiştir.¹¹²



Şekil 5. Postoperatif Kognitif Disfonksiyon ve/veya Deliryumda Rol Oynayabilecek Patofizyolojik Mekanizmalar

Üstten başlayarak, saat yönünde açılan kutular hücresel/moleküler ve sinaptik mekanizmaları (AD ile ilişkili patoloji gibi), serebral oksimetre izlemeyi, anestezi dozunu, inflamasyonun çözülmesini, vasküler mekanizmaları (emboli gibi) ve kan beyin bariyeri disfonksiyonunu temsil eder. POBD ve deliryumda rol oynayabilir.¹¹³

Kalp cerrahisi sırasında izofluran ve sevofluran gibi inhale halojenik eter anestezi ajanlarının kullanımının kardiyoprotektif olduğu gösterilmiştir. Sevofluran, sersemlemiş miyokard kontraktilitesinin ameliyat sonrası iyileşmesini artırır, oksijensiz radikalleri temizleyerek miyokard iskemisini ve reperfüzyon hasarının derecesini azaltır.¹¹⁴ Anestezinin bilişsel fonksiyonlar üzerinde tek başına etkisinin olabileceğini gösteren deneysel çalışmalarda tek başına izofluran anestezisinin mikrogliyal aktivasyonuna ve BFB'ye sebep olduğu saptanmıştır.¹¹⁵ Solunan anestezi ajanlar kalp cerrahisi için gerekli olsa da, bunların kullanımı POBD ve Alzheimer Demansının gelişimi gibi ameliyat sonrası komplikasyonların gelişmesinde rol oynamıştır. Potansiyel nörotoksik yapıları ile ilgili çok sayıda speküle edilmiş moleküler mekanizma vardır. Hücre kültürlerinden ve hayvan modellerinden yapılan klinik öncesi çalışmalar, uçucu anestezinin sitotoksik olabileceğini, nöronal morfolojiyi değiştirebileceğini ve kaspaz-3 ekspresyonunu artırarak nöronal apoptoz ile sonuçlanabileceğini göstermiştir.³³

İntravenöz anestezi, genel anestezinin hem indüksiyonu hem de sürdürülmesi için kullanılabilir. İntravenöz anestezi örnekleri şunları içerir: propofol, deksmedetomidin, ketamin, barbitüratlar ve benzodiazepin.¹¹⁶ Son birkaç yıl içinde kalp cerrahisi sırasında propofol ve deksmedetomidin kullanımına önemli bir araştırma ilgisi olmuştur. Propofol, hızlı başlangıcı ve kısa etki süresi olan bir fenol bileşiğidir. Mekanik olarak, öncelikle inhibitör GABA'YI güçlendirerek işlev görür Bir nörotransmitter tepkisi. Mekanik olarak öncelikle inhibitör GABAA nörotransmitter tepkisini güçlendirerek işlev görür. Propofol ayrıca NMDA reseptörlerini de inhibe ederek kalsiyum iyonu akışını önler ve sonuç olarak sitotoksik hücre içi kalsiyum yüklenmesi olasılığını azaltır. Ayrıca propofol, hücre sağkalımının ve Bcl-2 gibi

apoptotik proteinlerin modülasyonu yoluyla nöronal apoptozu inhibe edebilir ve kaspaz-3'ü inhibe edebilir. Deksmetomidin sıklıkla anestezi için ve yoğun bakım ortamında kullanılır ve seçici bir α -2 adrenerjik reseptör agonisti görevi görür. Kalp ameliyatını takiben POBD'yi azaltabileceğinden deksmetomidine önemli ilgi gösterilmiştir. Deksmetomidin, sakinleştirici, anksiyolitik, iltihap önleyici ve analjezik görevi gören çok sayıda terapötik kullanıma sahiptir. Ayrıca sempatik çıkışı inhibe ettiği ve nöroproteksiyon sağladığı gösterilmiştir.¹¹⁷ Deksmetomidin ayrıca beyin kaynaklı nörotrofik faktörlerin, anti-apoptotik proteinlerin transkripsiyonunu artırır ve sinirin glutamata duyarlılığını azaltır. Bu gen ekspresyonu değişiklikleri, anti-enflamatuvar etkilerle kombinasyon halinde, nöroprotektif bir etki yaratır.¹¹⁷

Klinik çalışmalarda ise ortopedik cerrahide epidural ve genel anesteziyi karşılaştıran bir çalışmada, genel anestezi sonucunda dolaşımdaki amiloid benzeri proteinlerin daha yüksek olduğu ve daha fazla POBD riski tespit edilmiştir.¹¹⁸ Anestezi derinliğinin olası etkisi için yapılan başka bir çalışmada ise bispektral index (BIS)' i düşük yaşlı hastalarda postoperatif dönemde delirium riski yüksek bulunmuşken, POBD insidansında değişiklik saptanmamıştır.^{119,120}

2.2.7. Hipotermi ve Yeniden Isıtma

Derin hipotermik sirkülatuvar arrest, vücut ısısının 20 °C'nin altına indirildiği ve dolaşımın geçici olarak durdurulduğu tekniktir. Arkus aortayı ilgilendiren torasik aort lezyonları, pulmoner tromboendarrektomi, kompleks konjenital patolojiler ve bazen de kardiovasküler cerrahi dışında intraserebral anevrizma operasyonlarında tercih edilmektedir. KPB açısından kritik konu soğuma zamanının uzun tutulması ve böylece serebral hipotermiminin sağlanmasıdır. Bu süre 30 dakikanın altına inmemeli,

tercihen 45 dakika olmalıdır. Bu amaçla sistemik soğumanın yanısıra özellikle uzun arrest süresi gerekecek olgularda lokal olarak baş etrafına buz yerleştirilmesi de sıklıkla kullanılmaktadır.¹²¹

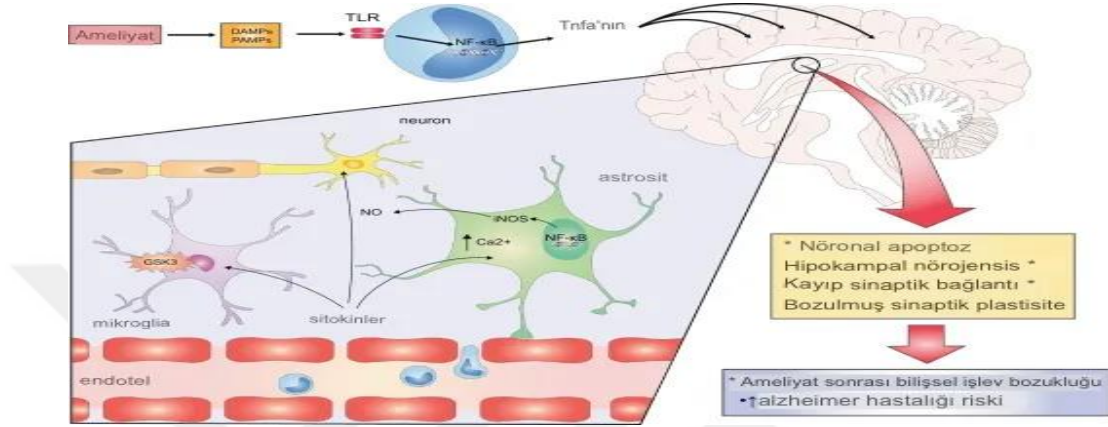
Hipertermi, SSS'nin metabolizma ve oksijen kullanma oranını artırır ve daha kötü nörokognitif sonuçlar ve sayısız klinik durumlarda artan mortalite riskleriyle ilişkilidir.¹²²⁻¹²⁴ Normotermik (35°C'den yüksek) KPB'nin, hipotermik (28°C'den düşük) KPB'den üç kat daha fazla stroke insidansı gösterilmiştir.¹²⁵ Ancak bir randomize çalışmada, hipoterminin (28-30°C) normotermiye (35.5-36.5°C) göre, kardiyak cerrahi sonrası 6. haftadan önce görülen kognitif değişiklikler konusunda üstünlüğü gösterilememiştir.¹²⁶ Mevcut klinik öneriler, kardiyak cerrahi sırasında hipertermiden (arteryel çıkış kan sıcaklığı $\geq 37^{\circ}\text{C}$) kaçınılması ve ısınma aşamasında 30°C'ye ulaşıldığında $\leq 0.5^{\circ}\text{C}/\text{dak}$ hızıyla ilerlenmesi şeklindedir.¹²⁷ Yavaş ısınma SSS'yi iskemi riskinden korur. Çünkü hızlı ısınmanın, serebral kan akımında karşılık gelen artışlardan önce serebral metabolik oksijen kullanımı artışının hızlanmasına neden olduğu gösterilmiştir.¹²⁸ Ayrıca ısınma esnasında dikkat edilecek önemli nokta hava mikroembolisi riski nedeniyle hasta ile perfüzyat ısıları arasında 10 derecenin üzerinde bir farka izin verilmemesidir. İnfanıl olgular erişkinlere göre daha çabuk soğur ve ısınırlar. Soğuma viskoziteyi artırır ve bunu engellemek için hemodilüsyon derecesi artırılır.

2.2.8. Cerrahi Girişim Tarafından İndüklenen İnflamasyon (Periferik İnflamasyon)

Pro-inflamatuvar sitokinler ve bunlarla alakalı sinyal veren moleküllerin lokal ve sistemik ekspresyonu bizzat cerrahi travma tarafından indüklenir.¹²⁹ Cerrahi ile

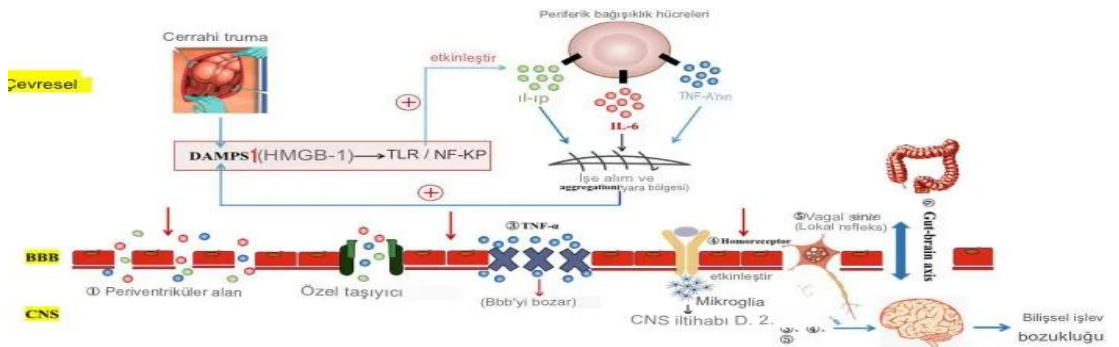
oluşan doku travması sonucunda artan IL-1 ve TNF- α , IL-6 üretimi tetiklenir.¹³⁰

Periferik inflamatuvar cevap sonrası artan IL-6 düzeyi ile POBD riski arasındaki ilişki meta-analiz çalışma sonucunda da gösterilmiştir.¹³¹



Şekil 6. Ameliyat sonrası POBD gelişiminde inflamasyonun mekanizması.¹³²

Klinik ve hayvan çalışmalarıyla inflamatuvar yolda önemli role sahip başka bir molekül olan high-mobility group box-1 (HMGB1)'in cerrahi travma sonrası oksidatif stres ve yükselen sitokinlerle periferik olarak aktifleştiği ve salıverildiği gösterilmiştir.^{133,134} Yine bu aktifleşen ve salıverilen HMGB1'in indüklediği POBD klinik ve hayvan çalışmalarıyla da tespit edilmiştir.^{135,136}



Şekil 7. Cerrahi travma periferik inflamatuvar yanıtı ve immün aktivasyonu uyarır.¹³⁵

2.2.9. Cerrahi Tarafından SSS’de Oluşan İnflamasyon

Serebrovasküler endotel hücreler kan ve SSS’nin interstisyel sıvılarını ayırır. Astrositler ve endotel hücreleri arasındaki etkileşimler kan beyin bariyerinin (KBB) işlevselliğini sağlamaktadır.¹³⁷ Beyin KBB’nin inflamatuvar faktör ve hücrelerinin geçişi üzerindeki sıkı kontrolü sayesinde periferde oluşan inflamasyona karşı korunmaktadır. Ancak yine de cerrahi travma ve anestezinin etkisiyle oluşan KBB disfonksiyonu sonucunda periferik inflamatuvar cevaba karşı SSS kendini koruyamaz ve inflamatuvar süreç SSS’ye geçerek ilerler.¹³⁸

Kan beyin bariyerindeki endotel hücrelerinin periferik inflamatuvar süreç sonucunda aktivasyonu ve işlevinin bozulması nöroinflamasyon için önemli bir kanıt olarak kabul edilmiştir. Bu olayda sitokinler KBB’nin endotel hücrelerindeki kendi reseptör ve taşıyıcılarını kullanarak kolaylıkla geçişlerini sağlarlar.^{139,140} Bununla ilgili olarak KBB’nin işlev bozukluğuna işaret eden belirteçler klinik ve deneysel modellerle daha önce gösterilmiştir.^{138,141}

Kardiyak cerrahide ise özellikle KBP kullanımı sonucunda makrofaj, nötrofil ve trombosit aggregasyonunun aktivasyonu, adhezyon moleküllerinin ve sitokin üretimin artmasına yol açar, bu da KBB’nin tahrip olmasına ve SSS’nin iskemik tablolara karşı daha duyarlı hale gelmesine yol açar. Özellikle kanla KBP devresinin yapay yüzeyleri arasında doğrudan temas yoluyla inflamatuvar süreç aktifleşir. Proinflamatuvar sitokin olan IL-6 ve interlökin-8 (IL-8)’in çok fazla yükselmeleri de dahil olmak üzere önemli periferik inflamasyona neden olur.¹⁴² Bu etki biyo-uyumlu materyaller ve minyatür devrelere sahip KBP pompaları kullanılarak azaltılabilir.¹⁴³

Bir başka sonuç klasik kompleman kaskadının, KPB'den sonraki heparin-protamin kompleksleri tarafından da aktive edilmesi.¹⁴⁴

Cerrahiye sekonder oluşan şiddetli bir sistemik inflamatuvar yanıtın, SSS de dahil çoklu organ yetmezliğine neden olabileceği bilinmektedir, deliryum ve “septik ensefalopati” dahil olmak üzere, ince bilişsel eksiklikten komaya kadar değişen semptomlar ile çeşitli klinik sonuçlara yol açabileceği bilinmektedir.¹⁴⁵ Sepsisin hayvan modellerindeki histolojik bulgular, periferik mikrovasküler ödem, astrositik ve nöronal dejenerasyonun şişmesi ve rüptürü sonucu nöronal hasar ile sonuçlanan KBB'nin düzensizliğini göstermiştir.¹⁴⁶ Bu nedenle, kardiyak cerrahi ile ilişkili olduğu bilinen sistemik inflamasyon nöroinflamasyon ve BFB ile sonuçlanabilir. Birkaç grup tarafından kardiyak cerrahi sonrası, nöron spesifik enolaz (NSE), S100 β ve NF-KB gibi nöronal hasarın biyobelirteçleri ölçülmüştür.¹⁴⁷⁻¹⁴⁹ Sonuçlarda yüksek plazma seviyeleri bulunmuştur, ancak, bu belirteçler ve bilişsel işlevler arasında değişen korelasyonlara sahip oldukları tespit edilmiştir. Ne yazık ki, bu belirteçler nöronal hasar konusunda spesifik değildir.

Postoperatif bilişsel disfonksiyonun klinik sonuçlarını araştırmak amaçlı yardımcı olacak görüntüleme yöntemlerinde de ilerlemeler kaydedilmiştir. Manyetik rezonans görüntülemenin diğer potansiyel kullanım alanları arasında traktografi (beyaz cevher bütünlüğünün değerlendirilmesi), spektroskopi (örneğin GABA seviyesinin belirlenmesi), pre-op ve post-op fonksiyonel bağlantıların değerlendirilmesi mevcuttur.¹⁵⁰⁻¹⁵²

2.2.10. Oksidatif Stresin POBD Mekanizmalarına Katkısı

Cerrahi travma sonrası oksidatif hasar ile reaktif oksijen ürünlerinin oluştuğu ve bunun sonucunda inflamatuvar sürecin başladığı ve ilerlediği daha önce gösterilmiştir.^{153,154} Dolayısıyla oluşan oksidatif stres KBB'nin bütünlüğünü bozarak nöroinflamasyona katkıda bulunabilmektedir.¹⁵⁵ KBB'nin bütünlüğünün bozulmasıyla SSS'de sitokin aktivitesinde artış ve dolaşım bozukluğu meydana gelmektedir.¹⁵⁶ Buna sekonder oluşan mikrogliyal aktivasyon SSS'de oksidatif ürünlerin artışı ve sonuçta nöroinflamasyonu tetiklemiş olacaktır.¹⁵⁷ Sonuçta oksidatif stresin nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) oksidaz, nitrik oksit gibi çeşitli etkenler üzerindeki etkisi ile tetiklenen nöroinflamasyon sonucunda davranışsal ve bilişsel fonksiyon bozuklukları tespit edilmiştir.¹⁵⁸⁻¹⁵⁹

Beyinde birden fazla bölgenin bilişsel süreçlerde rol oynadığı bilinmekle birlikte özellikle hipokampusün öğrenme ve bellek oluşturma konusundaki rolü belirgindir.¹⁶⁰ Ayrıca hipokampüste diğer bölgelere kıyasla daha fazla sitokin reseptör bölgesi olduğu tespit edilmiş ve hipokampüsteki artan sitokin-reseptör ilişkisinin BFB konusunda zararlı etkileri ortaya çıkardığı tespit edilmiştir.^{161,162}

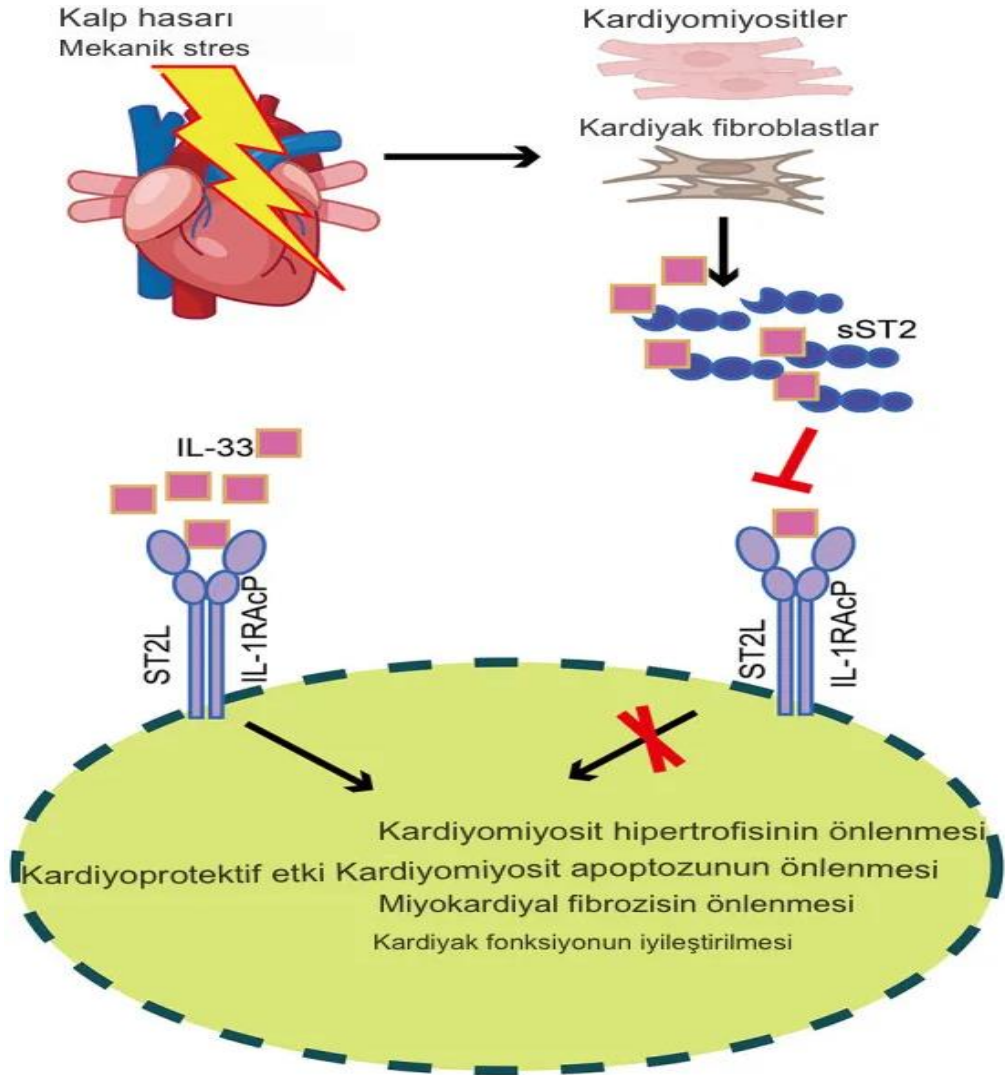
Mikroglia ve astrositler BDNF gibi etmenler aracılığıyla plastisite, öğrenme ve bellek oluşumu gibi sinaptik fonksiyonların düzenlenmesinde önemli bir etken olarak görülmüştür.¹⁶³ Cerrahiye sekonder artan inflamasyon ve sitokin seviyeleri ile BDNF düzeyleri azalır ve bilişsel fonksiyonlar etkilenir.¹⁶⁴ Bir diğer önemli nokta SSS'de pro-inflamatuvar sitokin olan IL-1 β 'nin seviyesinin yükselmesi reaktif oksijen ürünlerinin ortaya çıkışını artırarak öğrenme ve bellek oluşumunda önemli bir nöroplastisite etkeni olan uzun süreli potansiyalizasyonu bozmasıdır.¹⁶⁵ Oksidatif

stresin antioksidanlarla önlenmeye çalışılmasıyla BFB'nin önlenebileceğini düşünülmektedir.¹⁶⁶

2.3. ST2 (sST2) - Çözünür ST2

İnterlökin (IL)-1 reseptör ailesi, hem doğuştan hem de adaptif immün yanıtta önemli olan IL-1 ligand ailesinin spesifik üyelerinin aktivitelerine aracılık eden bir reseptör ailesidir.¹⁶⁷ Tümörjenisitenin Baskılanması 2 (ST2), IL-1 reseptör ailesinin bir üyesidir ve ST2 ligandı (ST2L) ve çözünür ST2 (sST2) olmak üzere iki önemli izoformdan oluşur.¹⁶⁸ ST2L bir transmembran reseptörüdür, sST2 ise kan dolaşımında dolaşan çözünür bir reseptördür.¹⁶⁸ IL-33, ST2L reseptörünün fonksiyonel bir ligandıdır.¹⁶⁹ IL-1 ailesindeki diğer ligandlar gibi, IL-33 ve ST2L'in enflamatuar hücre zarı üzerine bağlanması, sonraki hücre içi sinyali aktive eder ve proinflamatuar etkisine aracılık eder.¹⁷⁰

ST2 (tümörjenisitenin baskılanması 2) proteini, kardiyovasküler hastalıklarda potansiyel bir biyobelirteç olarak ilgi görmüştür. IL-33/ST2L sisteminin, kardiyomiyositlerin fibrozisini, hipertrofisini ve apoptozunu önleyen ve ayrıca enflamatuar yanıtı inhibe eden kardiyoprotektif yola ait olduğu bilinmektedir. ST2, bağışıklık tepkisinde rol oynar ve miyokardın mekanik aşırı yüklenmesine yanıt olarak salgılanır, böylece yeniden şekillenme ve fibroz süreçleri hakkında bilgi sağlar.¹⁶⁹ Çözünür ST2 (sST2), doğrudan IL-33'e bağlı bir yem reseptörü görevi görür ve IL-33/ST2 sisteminin faydalı etkilerini tersine çevirir.¹⁷¹ Genel popülasyondaki plazma sST2 seviyelerinin sistolik kan basıncı (SBP) değerleri ile ilişkili olduğu bulunmuştur.¹⁷¹



Şekil 8. Sst2'nin kalp dokusunda üretimi ve rolü

Kalp dokusunda IL-33, ST2L ve IL-1racp'den (IL-1RAcP, IL-1 reseptör aksesuar proteini) oluşan bir reseptör kompleksine bağlanarak kardiyomiyosit hipertrofisini, apoptozu ve miyokardiyal fibrozu önler, böylece kalp fonksiyonunu iyileştirir. Öte yandan, kardiyomiyositler ve kardiyak fibroblastlar, kalp hasara veya mekanik strese maruz kaldığında sST2 salgılar. SST2, serbest IL-33'ü bağlayarak ST2L bağlanması için erişilebilen IL-33 miktarını önemli ölçüde azaltabilir, böylece IL-33'ün kardiyoprotektif etkisini zayıflatabilir.¹⁷²

MI, hipertansiyon ve kapak kalp hastalığı gibi kalbin geometrisindeki veya yük koşullarındaki herhangi bir değişiklik, tek bir kardiyomiyosite uygulanan mekanik gerilimi değiştirerek kardiyomiyosit hipertrofisine, gelişmiş hücre dışı protein

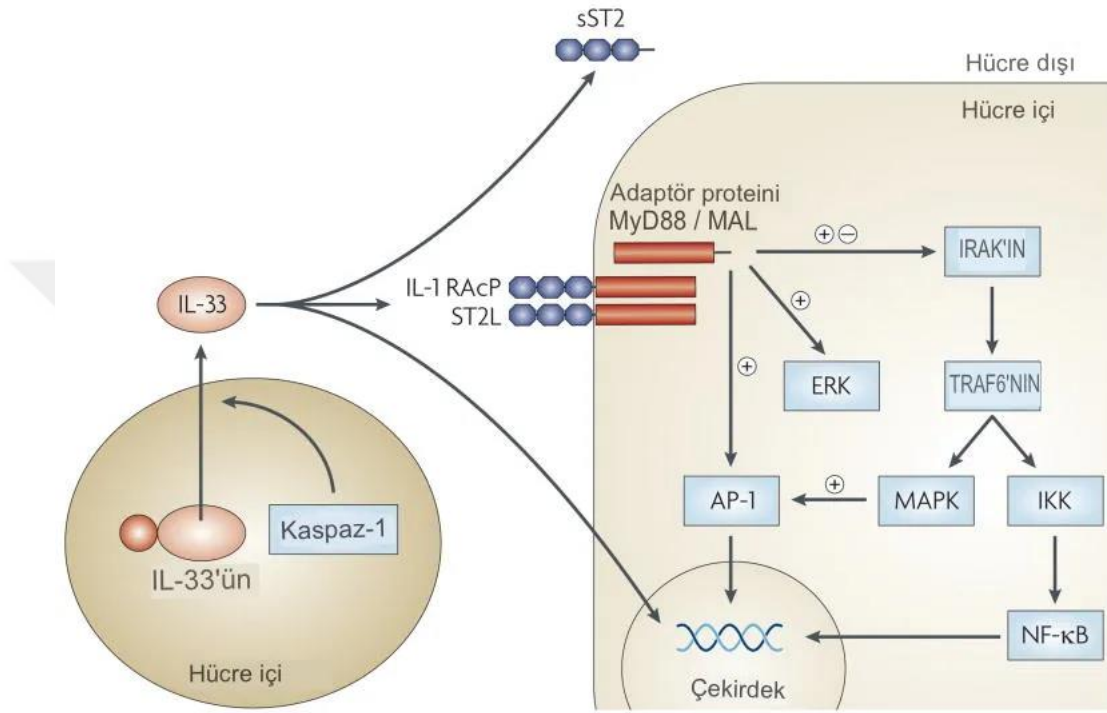
birikimine (ventriküler fibroz) ve nihayetinde kalp yetmezliğine yol açabilir.^{173,174,175} sST2, kalp yetmezliği veya miyokard enfarktüsü olan hastalar için ventriküler fibrotik bir biyobelirteç olarak ortaya çıkmıştır ve başlangıçtaki sST2 seviyesi, mortalite insidansı ile bağımsız olarak ilişkilendirilmiştir.^{176,177} Yukarıda bahsedildiği gibi, sST2 kardiyomiyosit hipertrofisi ve kardiyak fibroz ile pozitif ilişkilidir. Hipertansiyonda artan duvar kalınlığı, duvar stresini azaltma ve oksijen talebini azaltma eğilimindedir. Bu nedenle, hem kardiyomiyosit hipertrofisi hem de kardiyak fibrozis, mevcut bulgularla doğrulanan kalp yetmezliği hastalarında serum sST2 seviyelerinin yükselmesine katkıda bulunur. MI sonrası daha yüksek serum sST2 konsantrasyonlarının daha kötü bir prognoza neden olabileceğini düşünüyoruz çünkü sST2, fibroz ve hipertrofiyi azaltmak, apoptozu önlemek, ventriküler fonksiyonu korumak ve sağkalımı iyileştirmek gibi IL-33'ün faydalı etkilerini bloke ediyor.¹⁷⁸ Bu nedenle, MI sonrası ölüm riskini değerlendirmek için sST2 kullanılabilir.

AF (Atrial fibrilasyon) hastalarında kan sST2 konsantrasyonu sağlıklı kontrollerinkinden daha yüksekti ve sST2 muhtemelen AF hastalarının acil yatış riskini tahmin edebilen bir biyobelirteçti.¹⁷⁹ Dolaşımdaki sST2, koroner arter hastalığı olan yeni başlangıçlı af'nin oluşma riskini tahmin edebilir.¹⁸⁰

2.4. IL-33 (İnterlökin-33)

IL-1 sitokin ailesinin bir üyesi olan IL-33, ilk olarak 2005¹⁶⁹ yılında ST2 (IL-1RL1 olarak da bilinir) için ligand olarak tanımlandı.¹⁸¹ Sonraki yıllarda yapılan kapsamlı araştırmalar, tam uzunluktaki IL-33'ün biyoaktif olduğunu ve canlı hücreler veya endojen bir tehlike sinyali veya alarmin olarak işlev gören doku hasarını takiben nekrotik hücreler tarafından salınabildiğini göstermiştir.^{182,183} Apoptotik hücrelerde,

IL-33 salınan kaspazlar tarafından inaktive edilir.¹⁸⁴ IL-33, sST2'ye bağlanır ve ardından MyD88 ve NF- κ B sinyal yolunun aktivasyonuna yol açan IL-1 reseptör aksesuar proteinini (IL-1RAcP) işe salır.¹⁸⁵



Şekil 9. IL-33/ST2 sinyalizasyonu.¹⁸⁶

Toll benzeri reseptör sinyalleşmesinin miyeloid farklılaşma faktörü 88'e (MyD88) bağlı yolu, reseptör ile MyD88 adaptör benzeri protein (MAL) arasında Toll/İnterlökin-1 reseptörü (TIR) dimerizasyonunu içerir. myd88'in işe alınması ve TNF reseptörüyle ilişkili faktör 6'nın (TRAF6) İnterlökin-1 reseptörüyle ilişkili kinaz (IRAK) proteinleri yoluyla akış aşağı aktivasyonu, nükleer faktör- κ B (NF- κ B) kinaz (IKK) inhibitörünün TRAF6 aracılı aktivasyonu ile sonuçlanır. kompleks ve NF- κ B'nin İnterlökin-1 reseptörüyle ilişkili kinaz (IRAK) proteinleri yoluyla serbest bırakılması, nükleer faktör- κ B (NF- κ B) kinaz (IKK) kompleksinin inhibitörünün

TRAF6 aracılı aktivasyonu ile sonuçlanır. Serbest NF-kB daha sonra DNA'yı bağlayabilir ve bir gen transkripsiyon düzenleyicisi olarak işlev görür.¹⁸⁷

IL-33'ün ST2L ve IL-1RAcP'den oluşan bir reseptör kompleksine bağlandığı görülmektedir. IL-33'ün ST2L'ye afinitesi, IL-1RAcP varlığında arttırılır ve IL-1RAcP eksikliği olan farelerden alınan mast hücreleri, IL-33'e maruz kalma sonrasında IL-6'yı salmakta başarısız olduğu gösterilmiştir.¹⁸⁸

IL - 33 başlangıçta, dengeyi CD4+ T yardımcı hücre tip 2 (TH2) aracılı immün tepkilere yönlendiren bir enflamasyon modülatörü olarak tanımlandı. IL-33, Th2 hücreleri için kemotaktik bir faktör görevi görebilir ve Th2 ile ilişkili interlökinlerin IL-4, IL-5 ve IL-13 üretimini indükleyebilir.¹⁶⁹

IL-33/ST2, Th2 hücre farklılaşması ve aktivasyonuna paralel veya arttırıcı bir yolu temsil edebildiğinden, bu sistemin aterogenezdeki rolü araştırıldı. ApoE'nin germ hattı silinmesi olan ve aterosklerozun hızlanmasına yol açan farelerde IL-33 aortik aterosklerotik plak gelişimini azalttı ve LDL'ye karşı antikorların serum seviyelerini indükledi.^{189,190,191} Bu nedenle, hem kalp yetmezliğinde hem de aterosklerozda, IL-33 sinyalleme faydalı görünmektedir.

2.5. VILIP-1 (Vizinin-Benzeri Protein-1)

Visinin benzeri protein-1 (VİLİP-1), nöronal troponin ailesinin bir üyesidir ve esas olarak beyin sinir hücrelerinde eksprese edilir.¹⁹² VILIP - 1 bir nöronal kalsiyum algılayıcı protein ve visinin benzeri protein alt ailesinin bir üyesidir.¹⁹³ Nöronal büyümenin, hayatta kalmanın ve sinaptik plastisitenin düzenlenmesinde rol oynar.¹⁹⁴ VILIP-1 gibi kalsiyum algılayıcı proteinler patolojide önemli bir rol oynar.^{194,195} Bozulmuş kalsiyum homeostazı, hassas nöronların dejenerasyonuna ve

VILIP-1'in hücre dışı boşluğa salınmasına neden olduğundan, VILIP-1, nöronal hasarın bir belirteci olarak derecelendirilmiştir.¹⁹⁶

Serum VILIP-1 düzeylerinin iskemik inme sonrası kognitif bozuklukla ilişkili olduğu ve yüksek serum VILIP-1 düzeyinin iskemik inme sonrası kognitif bozukluk için bağımsız bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir.¹⁹⁷ Alzhemier hastalığında BOS düzeyindeki yükselmesi VILIP - 1'in tanısal ve prognostik değere sahip olduğu gösterilmiştir.¹⁹⁸ Bununla birlikte, Alzhemier hastalığında VILIP-1 ile ilgili diğer nörodejeneratif hastalıklara kıyasla kapsamlı çalışmalar nadirdir ve farklı nörodejeneratif hastalıklarda hem BOS hem de buna karşılık gelen kan örneğini araştıran çalışmalar eksiktir.

2.6. POBD Tedavisi İçin Araştırılan Ajanlar

2.6.1. Seçici Siklo Oksijenaz-II (COX-II) İnhibitörleri

Seçici COX-II inhibitörleri siklooksijenaz enzim inhibisyonuyla inflamatuvar ağrıyı hafifletirler.¹⁹⁹ Ayrıca mikrogliya aktivasyonunu ve sonuçta nöroinflamasyonu da azaltırlar.²⁰⁰ Tartışmalar devam etmekle birlikte deneysel modellerde travmatik beyin hasarı sonucu bilişsel fonksiyonların korunmasında etkili olduğu öne sürülmüştür.²⁰¹⁻²⁰² İnsanlardaki bir çalışmada, perioperatif olarak kullanılan COX inhibitörleriyle non-kardiyak cerrahi sonrasında daha düşük düzeyde opioid ilişkili konfüzyon oranları gösterilmiş, ancak bu durumun dört gün sonrasında kontrol grubuyla eşitlendiği de ortaya çıkmıştır.²⁰³

2.6.2. Statinler

Statinlerin bilişsel fonksiyonlar üzerindeki etkilerinin tam olarak anlaşılamamış olması nedeniyle, statin-bilişsel fonksiyon etkileşimi teorik

düzeydedir.²⁰⁴ Statinlerin bilişsel koruma etkisine yönelik başka bir çalışmada off-pump KABG yapılan hastalarda preoperatif döneme göre postoperatif dönemde hem statin grubu hem de kontrol grubunda 6 gün içinde anlamlı BFB oluşmuştur, ancak kontrol grubundaki BFB daha anlamlı saptanmıştır.²⁰⁵ Ancak çalışmalar sonucunda elde edilen veriler yetersiz olmakla birlikte aynı zamanda daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

2.6.3. Pregabalin

Yapılan deneysel çalışmalarda pregabalinin hipokampüste nörotansmitter üretimi üzerine etkili olduğu, mikrogliyal aktivasyonu kontrol ederek sitokin üretimini azalttığı öne sürülmüştür. Preoperatif dönemde uygulanan pregabalin ile hipokampal inflamatuvar sirokinlerin baskılanması ile bilişsel koruma sağlanırken, postoperatif dönemde uygulanan pregabalinnin bilişsel koruma üzerinde etkisinin olmadığı saptanmıştır.²⁰⁶ Ağrı için etkin bir şekilde kullanımına oranla, pregabalinin POBD önlemede kullanımı için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

2.6.4. Deksmetomidin

Sedasyon amaçlı kullanılan alfa-2 agonisti olan deksmedetomidin ile yapılan deneysel çalışmalarda anestezi kaynaklı BFB'ye karşı korumada kullanılabileceğini gösterir kanıtlar saptanmıştır.²⁰⁷ Başka bir deneysel çalışmada izofluran ve ketamin ile splenektomi uygulanan ve preoperatif dönemde deksmedetomidin verilen grupta, kontrol grubuna kıyasla daha az POBD geliştiği ve inflamatuvar belirteçlerin daha az yükseldiği ayrıca deksmedetomidin uygulamasının cerrahi travma ve anesteziye bağlı olan hipokampal nöronal apoptozu azalttığı da gösterilmiştir.²⁰⁸ Sonuç olarak

postoperatif erken dönemde bilişsel fonksiyonlar üzerindeki etkileri bilinmesine rağmen uzun dönemdeki sonuçları için daha geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır.

2.6.5. Lidokain

Lidokainin voltaj bağımlı sodyum kanallarını bloke ederek ağrıyı ve inflamasyonu baskıladığının ispatlanması üzerine nöroinflamasyon üzerindeki etkileri de araştırılmış ve postoperatif dönemde bilişsel fonksiyonları koruduğu deneysel modellerle açıklanmıştır.^{209,210} Kardiyak cerrahiyi takiben nöronal koruma konusunda erken dönem sonuçları bilinmesine rağmen uzun dönem sonuçları henüz netleşmemiştir.²¹¹

2.6.6. Ketamin

Analjezik, hipnotik ve annezik özelliklere sahip N-Metil D-Aspartik Asit (NMDA) reseptör antagonisti olan ketaminin aynı zamanda makrofaj aktivasyonu ve sitokin üretimi için de önemli rolleri olduğu tespit edilmiştir.^{212,213} Ketamin, serebral iskemiden sonra eksitotoksik yaralanma²¹⁴ ve apoptoz²¹⁵ u önleyerek korteks²¹⁶ deki nöronal hücre kaybını azaltır. Ketamin, sistemik olarak ve merkezi sinir sisteminde cerrahiye inflamatuvar yanıtı baskılayarak nöroproteksiyon sağlayabilir.²¹⁷ Non-kardiyak cerrahide tek başına propofol kullanımına kıyasla, ketamin ile propofol kombinasyonu sonucunda daha az POBD gözlenmiştir.²¹⁸

2.6.7. N-Asetil Sistein (NAC)

Parasetamail zehirlenmesi, pnömoni gibi klinik tablolarda kullanılan NAC'ın aynı zamanda inflamatuvar süreç ve mikrogliya aktivasyonu üzerinde baskılayıcı özellikleri olduğu tespit edilmiştir.²¹⁹ N-asetilsistein (NAC), glutatyon üretimi için hız sınırlayıcı molekül olan sisteini sağlar. Glutatyon, beyindeki başlıca antioksidan türdür

ve beynin bilişsel eksikliklerle ilişkili oksidatif stres koşullarına yanıt verme kapasitesini artırır.²²⁰ NAC, Alzheimer hastalığının klinik öncesi modellerinde inflamasyon ve oksidatif stresin modülasyonu yoluyla bilişsel eksikliklerin azaltılmasında da etkilidir.²²¹ NAC, majör cerrahi sonrası görülen inflamasyon ve oksidatif stres belirteçlerinin yükselmelerinin azaltılmasında etkinlik göstermiştir.^{222,223}

2.6.8. Magnezyum Sülfat

Magnezyum sülfat tedavi ile SSS' nin ana hasar mekanizmalarından biri olan KBB' ndeki değişiklikler onarılır ve sonuçta nöroproteksiyon sağlanabilir.²²⁴ Ayrıca düşük dozda Mg verilen KABG hastalarında, serum Mg konsantrasyonları ile S100 β düzeyleri arasında negatif korelasyon saptanmış ancak KPB uygulanması sonucunda ise bu korelasyon bozulmuştur.²²⁵

2.7. Kalp Cerrahisinde POBD'yi Azaltmak İçin Yöntemler

Ayrıntılı bir preoperatif değerlendirme ile yüksek riskli hastaların belirlenmesi üzerine odaklanılmalıdır. Ancak, nörobilişsel testlerin, özel olarak eğitilmiş nöropsikologların desteğini gerektirmesinden ve çok zaman harcandığından, kaynak etkileri olabilir. Bununla birlikte, bu değerlendirmeler, hastalara ve klinisyenlere ameliyat öncesi karar verme sürecinde yardımcı olabilir ve kişiselleştirilmiş cerrahi ve anestezi tekniklerin planlanmasına izin verebilir.

İntraoperatif olarak; POBD'yi en aza indirmek için hemodinamik stabiliteyi korumak ve yeterli oksijen iletimini sağlamak için serebral kan akışının ve perfüzyon basıncının korunması gerekir. Cerrahi olarak, minimal invazif prosedürler, azaltılmış cerrahi stress yanıtına neden olabilir ve teoride, sistemik inflamasyon derecesini

azaltabilir. KPB devrelerinde embolilerin migrasyonunu azaltmak için teknolojik gelişmeler de kaydedilmektedir.

Günümüzde pek çok gelişmiş intraoperatif serebral monitorizasyon cihazı mevcuttur. Bunlar POBD insidansının azaltılmasına yardımcı olmak ve fizyolojinin manipülasyonunu yönlendirmek için kullanılabilir. Serebral oksimetre, serebral oksijen saturasyonunu (rSO_2) tahmin etmek için kızıl ötesi spektroskopi teknolojisini kullanan non-invaziv bir monitördür. Oksijenize ve deoksijenize hemoglobinin değişken absorban spektrumunu kullanır. Örneği Invos Serebral Oksimetre' dir (Somanetics/Covidien, MI, USA). Bu cihaz beyindeki kanın % 70 venöz ve % 30 arteriyel olduğunu varsayar. Doğrudan beyin fonksiyonuna bakmaz, ancak beyin oksijen arzı ve talep arasındaki dengeyi gösterir. Normal rSO_2 aralığı % 60 ile % 80'dir. En yaygın müdahale sebepleri % 50' nin altına indiği veya başlangıç seviyesinden % 20'lik mutlak bir düşüş durumudur. Bir çalışmada rSO_2 'de belirgin intraoperatif azalmaya sahip hastaların POBD insidansının daha yüksek olduğu ve hastanede kalış sürelerinin arttığı görülmüştür.³⁰⁶ Ancak daha fazla çalışma gerekmektedir. Preoperatif bazal rSO_2 cerrahi sonrası hastanın morbidite ve mortalitesinin tahmin etmek için kullanılmıştır.²²⁶

Anestezi derinliğini ölçmek için hem saf elektroensefalogram (EEG) hem de BIS gibi işlenmiş EEG kullanılmıştır. BIS kullanımı tartışmalıdır, ancak POBD, BIS' in <45 olduğu kümülatif derin hipnotik zamandaki artışla ilişkilendirilmiştir.²²⁷ Bu nörotoksisiteye neden olan aşırı doz anestezisini gösterebilir. Ayrıca, BIS, anestezi ajanlarının neden olduğu hemodinamik dengesizlik ve hipoperfüzyondan kaçınmak için anestezi titrasyonunda rol oynayabilir. Hipertansiyon optimal anestezi derinliği ile

gerçekleştğinde, nörotoksik olabilen derinleşen anestezi yerine vazodilatörler ile tedavi edilebilir.

Çalışmanın amacı; Açık kalp cerrahisi sonrasında görülen POBD tanımlanmış bazı riskli hasta gruplarında yaşam kalitesini bozmakta ve uzun vadede sosyal sorunlar ile iş kayıplarına dahi yol açabilmektedir. Yapılan çalışmalar pek çok faktörün fizyopatolojide rol oynadığını göstermesine rağmen altta yatan mekanizmalar tam olarak ortaya konulamamıştır. İleri sürülen olası mekanizmalardan birisi nöroinflamatuvar süreçlerin katkısıdır.

POKD fizyopatolojisinin aydınlatılması, riskli hastaların hem belirlenmesi hem de profilaksi veya tedavi seçeneklerinin geliştirilebilmesi için gereken stratejilerin oluşturulmasına katkı sağlayacaktır. Bu amaçla uygun biyobelirteçlerin saptanması önem taşımaktadır. Kardiyak cerrahi sonrası nöroinflamatuvar değişiklikler olduğu gösterilmiş olmasına rağmen IL-33 ve (sST2)'ün bu süreçlere katkısı ve kognitif disfonksiyon ile ilişkisi hiç araştırılmamıştır. Ayrıca, nöron hasarı ile ilişkisi gösterilmiş olan VILIP-1'in POKD daki rolü ve nöroinflamasyon ile ilişkisi bilinmemektedir. Bu çalışmada pre- ve post-operatif olarak kognitif fonksiyonları ölçen Mini-Mental test uygulanacak ve elde edilen test puanları ile yine pre ve post-operatif olarak ölçülen IL-33, çözünür ST2 (sST2) ve VILIP-1 düzeyi arasındaki korelasyon araştırılacaktır. Ayrıca elde edilen bulgular Diabetes Mellitus Tip II tanısı almış olan ve aynı değerlendirmelerin yapılacağı diğer hasta grubu ile karşılaştırılacaktır.

3. MATERİYAL VE METODLAR

3.1. Hastalar

Araştırma, Gazi Üniversitesi Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 05.12.2022 tarihli ve 899 nolu alınan karar ile onaylanmıştır.

Araştırma prospektif olarak planlanmıştır. Çalışmaya 40 yaş ve üzerinde olan, kardiyopulmoner perfüzyon yöntemi kullanılarak kardiyak cerrahi geçiren 50 gönüllü hasta dahil edilecektir. Hastalar Diabetes Mellitus (DM) tanısı olup olmasına göre iki gruba ayrılacaktır. İlk grupta DM tanısı olmayan 25 hasta, ikinci grupta DM tanısı bulunan 25 hasta yer alacaktır. Her iki grupta da hastalardan pre-operatif 1-2 gün içinde ve post op 5-7. Günde alınan kanlarda serum sST2, VILIP-1 ve IL-33 seviyeleri ölçülecektir. Ölçümlerin yapıldığı gün hastalara Mini-Mental Test de uygulanacaktır. Pre-operatif ve post-operatif Mini-Mental Test sonuçları ile yine pre-operatif ve post-operatif sST2, VILIP-1 ve IL-33 düzeyleri arasında olası korelasyonların varlığı araştırılacaktır. Ölçümlerin yapıldığı gün hastalara Mini Mental Test de uygulanmıştır. Mini Mental Test sonuçları 30 puan üzerinden hesaplanmıştır. Pre-op ve post-op olarak tüm parametreler karşılaştırılmış ve fark olup olmadığı araştırılmıştır. Ayrıca yine tüm incelenen parametrelerin kendi arasında pre-op ve post-op gruplar da dikkate alınarak olası korelasyonların varlığı test edilmiştir. Dışlanma kriterleri;

- Nöropsikiyatrik hastalık
- Otoimmün bozukluk
- Aktif enfeksiyon tablosu olarak belirlenmiştir.

3.2. Biyokimyasal Yöntemler

Kanlar pıhtı aktivatörlü jel seperatörlü tüplere alındıktan 20 dakika sonra 2000 rpm'de 20 dakika boyunca santrifüj edildi. Elde edilen serumlar 1,5 mL'lik mikrosantrifüj tüplere konulup biyokimyasal analizlerin yapılacağı güne kadar -80 (eksi seksen) °C' de saklandı. Serum VSNL 1, sST2 ve IL-33 düzeyleri sandviç Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay (ELISA) yöntemi ile ticari kitler (SunRed Biotechnology Company, Shangai) kullanılarak analiz edildi.

Kitlerin alt ölçüm limitleri sırasıyla; 0,087 ng/mL, 0,428 ng/mL ve 0,573 ng/L' dir. Kitlere ait çalışma içi ve çalışmalar arası CV değerleri sırasıyla <10 ve <12 olarak verilmiştir. Çalışma sürecindeki yıkama işlemleri Combiwash marka yıkama cihazı (Human Diagnostic Worldwide, Germany) ile, absorbans okumaları Chromate marka okuyucu (Awareness Technology, USA) ile yapıldı.

3.3. İstatistiksel Yöntemler

İstatistik değerlendirme SPSS 26.0 bilgisayar programında aşağıda sıralanan testler kullanılarak gerçekleştirildi. İstatistiksel analiz verileri [Ortalama $\pm$ standart sapma, standart hata (en az-en çok), n(%)] olarak sunuldu. Yapılan tüm istatistiksel analizlerde anlamlılık sınırı olarak $p < 0.05$ değeri anlamlı kabul edildi.

Ölçülebilen parametrelere Kolmogorov-Smirnov testi uygulanarak dağılımın normal ya da anormal olup olmadığı belirlendi. Normal dağılım gösteren veriler gruplar arasında student t testi ile değerlendirildi. MMSE, IL-33, SST2 ve VİLİP-1 verileri grup içi değerlendirmede paired t testi ile değerlendirildi.

MMSE ile ölçülen parametreler arasında korelasyon Spearman veya Pearson Korelasyon ile değerlendirildi.

Korelasyon Katsayısı (r)

- < 0.20 ve sıfıra yakın değerler ilişkinin olmadığına ya da çok zayıf düzeyde ilişkinin olduğuna işaret etmektedir.
- $0.20-0.39$ arasında ise zayıf düzeyde ilişki,
- $0.40-0.59$ arasında ise orta düzeyde ilişki,
- $0.60-0.79$ arasında ise yüksek düzeyde ilişki,
- $0.80-1.0$ arasında ise çok yüksek düzeyde ilişki olduğu yönünde yorum yapılmaktadır.

4. BULGULAR

Bu çalışmada toplam 50 hasta yer aldı. Çalışmamıza dahil edilen hasta grupları demografik özellikleri Tablo 1’de sunuldu. Ek hastalık olan hasta sayısı grup 1’de grup 2’ye göre anlamlı olarak fazla bulundu ($X^2=6.522$, 0.011), (Tablo 2)

Tablo 2: Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik verileri [ortalama $\pm$ SS (en az-en çok), n (%)]

	Grup 1 (n=25)	Grup 2 (n=25)	%95 Güven Aralığı	p
Yaş	60.96 $\pm$ 11.91 (33-85)	60.20 $\pm$ 11.77 (33-80)	-5.97-7.49	0.411
Cinsiyet (E/K)	15 (60)/10 (40)	19(76)/6(24)	-	$X^2=1.471$ 0.225
Ek hastalık (var/yok)	16 (64)/9 (36)	7 (28)/18 (72)*	-	$X^2=6.522$ 0.011

*p<0.05: Grup 1 ile karşılaştırıldığında

Çalışmaya dahil edilen hastalara ait operasyon, hastanede ve yoğun bakımda yatış süreleri ve transfüzyon verileri Tablo 3’de sunuldu. Operasyon, hastanede ve yoğun bakımda yatış süreleri ve transfüzyon oranları gruplar arasında benzer bulundu.

Tablo 3: Çalışmaya dahil edilen hastaların operasyon ve hastanede yatış süreleri ve transfüzyon verileri [ortalama $\pm$ SS (en az-en çok)]

	Grup 1 (n=25)	Grup 2 (n=25)	%95 Güven Aralığı	p
Operasyon süresi (dk)	290.40 $\pm$ 78.13 (200-540)	275.20 $\pm$ 52.37 (200-420)	-22.64-53.02	0.423
Kardiyopulmoner bypas süresi (dk)	126.96 $\pm$ 29.81 (80-200)	123.12 $\pm$ 43.07 (74-240)	-17.22-24.90	0.716
Kros klemp süresi (dk)	80.40 $\pm$ 22.50 (40-138)	78.44 $\pm$ 35.53 (40-159)	-14.95-18.87	0.408
Yoğun bakım yatış süresi (saat)	61.44 $\pm$ 35.38 (24-168)	61.50 $\pm$ 52.34 (24-288)	-25.40-25.40	0.500
Hastanede yatış süresi (gün)	8.60 $\pm$ 2.18 (5-15)	8.48 $\pm$ 4.97 (4-30)	-1.99-2.24	0.455
Toplam transfüzyon	2.20 $\pm$ 1.50 (0-6)	1.60 $\pm$ 1.58 (0-8)	-0.27-1.48	0.088

Çalışmaya dahil edilen hastaların preoperatif ve postoperatif MMDT değerleri Tablo 4'te sunuldu. Preoperatif ve postoperatif MMSE değerleri gruplar arasında benzer bulundu ($p=0.352$, $p=0.0434$, sırasıyla), (Tablo 4). Postoperatif MMSE değerleri Grup 2'de daha belirgin olmak üzere her iki grupta da preoperatif MMSE değerlerine göre daha düşük tespit edildi ($p=0.036$, $p=0.017$, sırasıyla) (Tablo 4).

Tablo 4: Çalışmaya dahil edilen hastaların MMDT verileri [ortalama $\pm$ SS (en az –en çok)]

	Grup 1 (n=25)	Grup 2 (n=25)	%95 Güven Aralığı	P
Preoperatif	25.68 $\pm$ 3.65 (15-30)	26.04 $\pm$ 2.99 (22-30)	-2.25-1.54	0.352
Postoperatif	25.36 $\pm$ 3.43& (15-30)	25.52 $\pm$ 3.32& (19-30)	-2.08-1.76	0.434

& $p<0.05$: Preoperatif değer ile karşılaştırıldığında

Araştırmaya katılan hastaların IL-33 değerleri tablo 5'te sunuldu. Preoperatif ve postoperatif IL-33 değerleri gruplar arasında benzer bulundu ($p=0.113$, $p=0.430$, sırasıyla) (Tablo 5). Postoperatif IL-33 değerleri her iki grupta da preoperatif IL-33 değerleri ile benzer bulundu ($p=0.185$, $p=0.153$, sırasıyla) (Tablo 5).

Tablo 5: Çalışmaya dahil edilen hastaların IL-33 verileri [ortalama $\pm$ SH (en az –en çok)]

	Grup 1 (n=25)	Grup 2 (n=25)	%95 Güven Aralığı	P
Preoperatif	97.87 $\pm$ 5.99 (60.90-208.40)	125.24 $\pm$ 21.52 (52.70-580)	-72.27-17.55	0.113
Postoperatif	109.66 $\pm$ 13.86 (25.40-312.30)	113.16 $\pm$ 14.10 (54.40-417.10)	-43.26-36.26	0.430

Araştırmaya katılan hastaların sST2 değerleri tablo 6’te sunuldu. Preoperatif sST2 değeri grup 2’de grup 1’e göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0.026$). Postoperatif sST2 değerleri ise gruplar arasında benzer bulundu ($p=0.131$) (Tablo 6). Postoperatif sST2 değerleri her iki grupta da preoperatif sST2 değerleri ile benzer bulundu ($p=0.131$, $p=0.398$, sırasıyla) (Tablo 6).

Tablo 6: Çalışmaya dahil edilen hastaların sST2 verileri [ortalama $\pm$ SH (en az –en çok)]

	Grup 1 (n=25)	Grup 2 (n=25)	%95 Güven Aralığı	P
Preoperatif	29.26 $\pm$ 3.75 (11.93-96)	47.43 $\pm$ 8.30* (13.90-150.46)	-36.50-0.15	0.026
Postoperatif	35.18 $\pm$ 4.76 (10.85-99.07)	46.13 $\pm$ 8.37 (12.45-155.60)	-30.31-8.41	0.131

*: $p<0.05$ (Grup 1 ile karşılaştırıldığında)

Araştırmaya katılan hastaların VİLİP değerleri tablo 7’da sunuldu. Preoperatif ve postoperatif VİLİP-1 değerleri gruplar arasında benzer bulundu ($p=0.063$, $p=0.437$, sırasıyla) (Tablo 7). Postoperatif VİLİP değerleri Grup 1’de preoperatif VİLİP-1 değerlerine göre yüksek tespit edildi ($p=0.011$), grup 2’de ise benzer bulundu ($p=0.276$) (Tablo 7).

Tablo 7: Çalışmaya dahil edilen hastaların VİLİP-1 verileri [ortalama $\pm$ SH (en az –en çok)]

	Grup 1 (n=25)	Grup 2 (n=25)	%95 Güven Aralığı	P
Preoperatif	6.73 $\pm$ 1.03 (2.36-22.20)	9.80 $\pm$ 1.68 (2.87-32.60)	-7.04-0.90	0.063
Postoperatif	10.16 $\pm$ 1.44+ (2.19-27.68)	10.49 $\pm$ 1.50 (2.85-30.60)	-4.51-3.85	0.437

Preoperatif MMDT ile bazı parametrelere ait korelasyon tablo 8’de sunuldu. Preoperatif MMDT değeri ile ölçülen parametreler arasında; Grup 1’de kardiyopulmoner bypas süresi, yoğun bakım yatış süresi ve hastanede yatış süresi ile negatif korelasyon saptandı ($r=-0.461$, $p=0.020$; $r=-0.678$, $p<0.001$; $r=-0.405$, $p=0.045$, sırasıyla). Grup 2’de ise kros klemp süresi ile negatif korelasyon saptandı($r=-0.496$, $p=0.012$), (Tablo 8).

Tablo 8: Preoperatif MMSE değeri ile diğer verilerin korelasyonu

	Grup 1 (n=25)		Grup 2 (n=25)	
	r	p	r	p
IL-33	-0.048	0.819	-0.143	0.496
sST2	0.190	0.362	-0.224	0.282
VİLİP-1	-0.077	0.715	-0.221	0.287
Yaş	-0.103	0.625	-0.259	0.212
Cinsiyet	0.023	0.914	0.059	0.779
Ek hastalık	0.384	0.058	0.019	0.929
Operasyon süresi (dk)	-0.266	0.199	-0.044	0.835
Kardiyopulmoner bypas süresi (dk)	-0.461	0.020*	0.360	0.077
Kros klemp süresi (dk)	-0.198	0.342	0.496	0.012*
Yoğun bakım yatış süresi (saat)	-0.678	<0.001*	-0.201	0.334
Hastanede yatış süresi (gün)	-0.405	0.045*	-0.286	0.166
Toplam transfüzyon	-0.167	0.424	-0.274	0.185

Postoperatif MMDT ile bazı parametrelere ait korelasyon tablo 9’da sunuldu. Postoperatif MMDT değeri ile ölçülen parametreler arasında; Grup 1’de kardiyopulmoner bypas süresi ve yoğun bakım yatış süresi ile negatif korelasyon saptandı ($r=-0.586$, $p=0.002$; $r=-0.512$, $p=0.009$, sırasıyla). Grup 2’de ise yaş ve kros

klemp süresi ile negatif korelasyon saptandı($r=-0.450$, $p=0.024$; $r=-0.479$, $p=0.015$, sırasıyla), (Tablo 9).

Tablo 9: Postoperatif MMDT değeri ile diğer verilerin korelasyonu

	Grup 1 (n=25)		Grup 2 (n=25)	
	r	p	r	p
IL-33	0.131	0.531	-0.060	0.777
sST2	0.079	0.707	-0.286	0.166
VİLİP-1	0.009	0.966	-0.338	0.098
Yaş	-0.041	0.844	-0.450	0.024*
Cinsiyet	0.034	0.871	0.020	0.926
Ek hastalık	0.308	0.134	0.044	0.836
Operasyon süresi (dk)	-0.331	0.106	-0.006	0.976
Kardiyopulmoner bypas süresi (dk)	-0.586	0.002*	0.360	0.077
Kros klemp süresi (dk)	-0.300	0.145	-0.479	0.015*
Yoğun bakım yatış süresi (saat)	-0.512	0.009*	-0.243	0.241
Hastanede yatış süresi (gün)	-0.315	0.125	-0.339	0.097
Toplam transfüzyon	-0.188	0.369	-0.249	0.231

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada ilk kez non-DM'li ve Tip 2 DM'li hastalarda pre-op ve post-op serum IL-33, sST2, Vilip-1 düzeyleri ve MMDT skorları ile bunlar arasındaki korelasyonlar araştırılmıştır. Mini-Mental Durum Testi (MMDT) 30 puan üzerinden hesaplanarak, oryantasyon, dikkat ve hesaplama, anında hatırlama, dil, kısa süreli hafıza dahil olmak üzere birçok bilişsel alanda POBD'yi tespit etmek için yaygın olarak kullanılan bir bilişsel değerlendirme aracıdır. Muayene için gereken süre 5-15 dakikadır, ancak hafif bilişsel bozukluğu saptamak için yüksek özgüllüğe ve düşük duyarlılığa sahiptir.²²⁸ Bilişsel tarama için daha önce farklı avantajlara sahip birçok nöropsikiyatrik test kullanılmış olmasına rağmen, hangisinin POBD taramasında daha etkili olduğu belirsizdir. Bizim çalışmamızda Postoperatif MMDT değerleri Grup 2'de daha belirgin olmak üzere her iki grupta da preoperatif MMDT değerlerine göre daha düşük tespit edildi.

IL-33 beyinde, özellikle astrositlerde yüksek oranda eksprese edilir.²²⁹ IL-33 ile ilgili araştırmalar ilerledikçe, mikrogliya, nöronlar ve oligodendrositlerde eksprese edildiği gösterilmiştir.²³⁰ Dahası, IL - 33 ölü ve yaralı hücrelerden de salınabilir.²³¹ Qi Li ve ark. yaşlı farelerde yaptıkları ameliyat/anestezinin, ameliyat sonrası 3.günde hipokampustaki toplam ve astrosit türevli IL-33'ü önemli ölçüde azalttığını gösterdi.²³² Saresella M ve ark., AH ve hafif bilişsel bozukluğu olan hastaların beyin omurilik sıvısı ve serumunda IL-33'ün önemli ölçüde azaldığını göstermiştir.²³³ Bizim çalışmada preoperatif ve postoperatif IL-33 değerleri gruplar arasında benzer bulundu. Postoperatif IL-33 değerleri her iki grupta da preoperatif IL-33 değerleri ile

benzer bulundu. Preoperatif ve postoperatif MMDT değeri ile ölçülen arasında serum da baktığımız IL-33 değerleri gruplar arasında benzer bulundu.

Epidemiyolojik çalışmalardan ortaya çıkan kanıtlar, sST2'nin kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı ve iskemik inme dahil olmak üzere çeşitli kardiyovasküler hastalıklarda tanısal ve prognostik değere sahip olduğunu desteklemektedir.^{234,235} Meagan E.Stabler ve ark. sST2 değerlerini, KABG ameliyatı sonrası hastane içi mortalite ile ilişkili olup, ameliyat sonrası ve ameliyat öncesi sST2 değerleri prognozu iyileştirdiğini ve sST2'nin CABG ameliyatından sonra hastanede ölüm riski en yüksek olan yetişkin hastaları tanımlamak için bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğini göstermişlerdir.²³⁶ Bizim çalışmamızda Preoperatif sST2 değeri DM hasta (grup 2) grubunda Non-DM hasta grubuna (grup 1) göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Postoperatif sST2 değerleri ise gruplar arasında benzer bulundu. Postoperatif sST2 değerleri her iki grupta da preoperatif sST2 değerleri ile benzer bulundu. Preoperatif ve postoperatif MMDT değeri ile ölçülen arasında serum da baktığımız sST2 değerleri gruplar arasında benzer bulundu.

VILIP - 1, beyin hasarı ve nörodejeneratif hastalıkların potansiyel bir belirtecidir.²³⁷ Serum VILIP-1 seviyesi nöronal hasarın derecesini yansıtabilir.²³⁸ Y Xie ve ark, serum VILIP-1 düzeylerinin POBD grubunda, ameliyattan hemen sonra ve 24 saat sonra POBD olmayan gruba göre daha yüksek olduğunu ortaya koydu. Daha ileri analizler, POBD grubunda ameliyattan 24 saat sonra serum VILIP-1 seviyeleri ile MMDT skoru arasında negatif bir korelasyon buldu. Sonuçlar, serum VILIP-1 düzeylerinin kognitif bozukluğun şiddetinin artmasıyla arttığını ve VILIP-1'in doğrudan veya dolaylı mekanizmalar yoluyla kognitif bozukluğa neden olduğunu

göstermiştir.²³⁹ Bizim çalışmamızda Postoperatif VİLİP değerleri Grup 1’de preoperatif VİLİP-1 değerlerine göre yüksek tespit edildi. Preoperatif ve postoperatif MMDT değeri ile ölçülen arasında serum da baktığımız VİLİP-1 değerleri gruplar arasında benzer bulundu.



6. SONUÇ

POBD'nin altta yatan mekanizmaları non-DM ve DM hastalarında farklı gözükmemektedir. Preoperatif ve postoperatif IL-33 değerleri gruplar arasında fark olmadığı gözlemlendi. Preoperatif sST2 değeri DM hastalarda Non-DM hastalara göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Serum sST2 düzeylerinin DM'li ve non-DM'li hastalar için farklı şekilde yorumlanmasının gerektiği ortaya çıkmıştır. Postoperatif VİLİP değerleri Grup 1'de preoperatif VİLİP-1 değerlerine göre yüksek tespit edildi. Preoperatif ve postoperatif MMDT değeri ile ölçülen arasında serum da baktığımız IL-33,sST2,VİLİP-1 değerleri arasında korelasyon bulunmadı. Bu çalışmada elde edilen veriler DM'li ve non-DM'li hastalarda uygulanacak cerrahinin nöroinflamatuvar süreçler üzerinde etkili olan faktörler dikkate alınarak farklı şekilde gerçekleştirilmesi gerektiğini düşündürmektedir.

7. KAYNAKLAR

- 1- Rawlawi B, Rudolph JL, Mieno S, Feng J, Boodhwani M, Khabbaz K, et al. C-Reactive protein and inflammatory response associated to neurocognitive decline following cardiac surgery. *Surgery*. 2006 Aug; 140(2):221-6.
- 2- Rasmussen LS. Postoperative cognitive dysfunction: incidence and prevention. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2006 Jun; 20(2): 315-30.
- 3- Newman S, Stygall J, Hirani S, Shaefi S, Maze M. Postoperative Cognitive Dysfunction after Noncardiac Surgery: Systematic Review. *Anesthesiology* 3 2007, Vol.106, 572-590.
- 4- Monk TG, Weldon BC, Garvan CW, Dede DE, van der Aa MT, Heilman K, et al. Predictors of cognitive dysfunction after major noncardiac surgery. *Anesthesiology*. 2008; 108: 18-30.
- 5- Evered L, Scott DA, Silbert B, Maruff P. 2011. Postoperative cognitive dysfunction is independent of type of surgery and anesthetic. *Anesth. Analg.* 112, 1179-85.
- 6- Eagle KA., Guyton RA., Davidoff R., Ewy GA., Fonger J., Gardner TJ., et al. ACC/AHA guidelines for coronary artery bypass graft surgery: executive summary and recommendations. *Circulation*. (1999) 100:1464-80. 10.1161/01.cir.100.13.1464
- 7- Tzimas P., Ntalouka MP., Arnaoutoglou E.. Postoperative cognitive disorders: an update. *Hippokratia*. (2018) 22:147–54.
- 8- Bedford P.. Adverse cerebral effects of anaesthesia on old people. *Lancet*. (1955) 266:259–64. 10.1016/s0140-6736(55)92689-1
- 9- Evered L., Silbert B., Scott DA., Knopman DS., Knopman D., DeKosky ST., et al. Recommendations for the nomenclature of cognitive change associated with anaesthesia and surgery-2018. *Anesthesiology*. (2018) 129: 872–9.

- 10- Daiello LA., Racine AM., Yun Gou R., Marcantonio ER., Xie Z., Kunze LJ., et al. Postoperative delirium and postoperative cognitive dysfunction: overlap and divergence. *Anesthesiology*. (2019) 131:477–91.
10.1097/ALN.0000000000002729
- 11- Deiner S., Silverstein JH.. Postoperative delirium and cognitive dysfunction. *Br J Anaesth*. (2009) 103(Suppl. 1):i41–6.
- 12- Bartels K., Li Y-J., Li Y-W., White WD., Laskowitz DT., Kertai MD., et al. Apolipoprotein epsilon 4 genotype is associated with less improvement in cognitive function five years after cardiac surgery: a retrospective cohort study. *Can J Anaesth*.(2015) 62:618–26. 10.1007/s12630-015-0337-8
- 13- Phillips-Bute B, Mathew JP, Blumenthal JA, Grocott HP, Laskowitz DT, Jones RH, et al. 2006. Association of neurocognitive function and quality of life 1 year after coronary artery bypass graft (CABG) surgery. *Psychosom Med* 68, 369-375
- 14- Junfeng Zhang, Wei Jiang and Zhiyi Zuo. Pyrrolidine dithiocarbamate attenuates surgery-induced neuroinflammation and cognitive dysfunction possibly via inhibition of nuclear factor κ B *Neuroscience*. 2014 Mar 7; 261: 1–10.
- 15- Barrientos RM, Hein AM, Frank MG, Watkins LR, Maier SF. 2012. Intracisternal interleukin-1 receptor antagonist prevents postoperative cognitive decline and neuroinflammatory response in aged rats. *J Neurosci*. 32, 14641-8.
- 16- Tracey J Shors, David A Townsend, Mingrui Zhao, Yevgenia Kozorovitskiy, Elizabeth Gould. Neurogenesis may relate to some but not all types of hippocampal-dependent learning. *Hippocampus* 2002;12(5):578-84.doi: 10.1002/hipo.10103.
- 17- Wright CB, Sacco RL, Rundek TR, Delman JB, Rabbani LE, Elkind MSV. Interleukin-6 is associated with cognitive dysfunction: The Northern Manhattan Study. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Disorders*. 2006; 15: 34-38.

- 18- Yaffe K, Lindquist K, Penninx BW, Simonsick EM, Pahor M, Kritchevsky S, et al. Inflammatory markers and cognition in well-functioning African-American and white elders. *Neurology*. 2003; 6: 76-80.
- 19- Garcia-Bueno B, Caso JR, Leza JC: Stress as a neuroinflammatory condition in brain: Damaging and protective mechanisms. *Neurosci Biobehav Rev* 2008;32:1136-1151.
- 20- Feinkohl I, Winterer G, Pischon T. Diabetes, glycemia and risk of post-operative cognitive dysfunction: A meta-analysis: Diabetes and cognition after surgery. 2017. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews* 33(5).
- 21- Luo X, Hou L, Shi H, Zhong X, Zhang Y, Zheng D, et al. CSF levels of the neuronal injury biomarker visinin-like protein-1 in Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies. *J Neurochem*. 2013;127(5):681–90.
- 22- Cunningham, C. Microglia and neurodegeneration: The role of systemic inflammation. *Glia* 2013, 61, 71–90.
- 23- Sung, H.Y.; Chen, W.Y.; Huang, H.T.; Wang, C.Y.; Chang, S.B.; Tzeng, S.F. Down- regulation of interleukin-33 expression in oligodendrocyte precursor cells impairs oligodendrocyte lineage progression. *J. Neurochem*. 2019, 150, 691–708.
- 24- Hudson CA, Christophi GP, Gruber RC, Wilmore JR, Lawrence DA, Massa PT. Induction of IL-33 expression and activity in central nervous system glia. *J Leukoc Biol*.2008;84(3):631–43.
- 25- Dijkstra JB, Houx PJ, Jolles J. Cognition after major surgery in the elderly: test performance and complaints. *Br J Anaesth* 1999; 82: 867–74.
- 26- Vlisides P, Avidian M. Recent Advances in Preventing and Managing Postoperative Delirium. *F1000Res*. 2019 May 1; 8. pii: F1000 Faculty Rev-607.
- 27- Abildstrom H, Rasmussen LS, Rentowl P: Cognitive dysfunction 1-2 years after non-cardiac surgery in the elderly. ISPOCD Group. International Study of Post-Operative Cognitive Dysfunction. *Acta Anaesthesiol Scand* 2000; 44: 1246–51.

- 28- Newman MF, Kirchner JL, Phillips-Bute B, Gaver V, Grocott H, Jones RH, et al. 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;344(6):395–402.
- 29- Ge Y, Ma Z, Shi H, Zhao Y, Gu X, Wei H. Incidence and risk factors of postoperative cognitive dysfunction in patients underwent coronary artery bypass grafting surgery. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2014;39(10):1049–1055.
- 30- Skvarc DR, Berk M, Byrne LK, Dean OM, Dodd S, Lewis M, et al. Post-Operative Cognitive Dysfunction: An exploration of the inflammatory hypothesis and novel therapies. *Neuro Biobehav Rev*. 2018 Jan; 84:166-133.
- 31- Fangyi Zhao, Bingjin Li, Wei Yang, Tongtong Ge, Ranji Cui. Brain–immune interaction mechanisms: Implications for cognitive dysfunction in psychiatric disorders. 2022 Oct; 55(10): e13295.
- 32- Yuan SM, Lin H. Postoperative Cognitive Dysfunction after Coronary Artery Bypass Grafting. *Braz J Cardiovasc Surg*. 2019 Jan-Feb; 34(1): 76–84.
- 33- Tony Vu, Julian A. Smith. An Update on Postoperative Cognitive Dysfunction Following Cardiac Surgery. 2022; 13: 884907.
- 34- Monk TG., Weldon BC., Garvan CW., Dede DE., van der Aa MT., Heilman KM., et al. Predictors of cognitive dysfunction after major noncardiac surgery. *Anesthesiology*. (2008) 108:18
30. 10.1097/01.anes.0000296071.19434.1e
- 35- Greaves D., Ross TJ., Ghezzi ES., Keage HAD., Psaltis PJ., Davis DHJ., et al. Risk factors for delirium and cognitive decline following coronary artery bypass grafting surgery: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc*. (2020) 9:e017275. 10.1161/JAHA.120.017275
- 36- Moller JT., Cluitmans P., Rasmussen LS., Houx P., Rasmussen H., Canet J., et al. Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly ISPOCD1

- study. ISPOCD investigators. International study of post-operative cognitive dysfunction. *Lancet*. (1998) 351:857–61. 10.1016/s0140-6736(97)07382-0
- 37- Silbert B., Evered L., Scott DA., McMahon S., Choong P., Ames D., et al. Preexisting cognitive impairment is associated with postoperative cognitive dysfunction after hip joint replacement surgery. *Anesthesiology*. (2015) 122:1224-34. 10.1097/ALN.0000000000000671
 - 38- Lelis RG., Krieger JE., Pereira AC., Schmidt AP., Carmona MJ., Oliveira SA., et al. Apolipoprotein E4 genotype increases the risk of postoperative cognitive dysfunction in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. (2006) 47:451–6.
 - 39- Lachmann G., Feinkohl I., Borchers F., Ottens TH., Nathoe HM., Sauer A-M., et al. Diabetes, but not hypertension and obesity, is associated with postoperative cognitive dysfunction. *Dement Geriatr Cogn Disord*. (2018) 46:193–206. 10.1159 / 000492962
 - 40- Bayram H., Erer D., Iriz E., Zor MH., Gulbahar O., Ozdogan ME.. Comparison of the effects of pulsatile cardiopulmonary bypass, non-pulsatile cardiopulmonary bypass and off-pump coronary artery bypass grafting on the inflammatory response and S-100beta protein. *Perfusion*. (2011) 27:56–64. 10.1177 / 0267659111424639
 - 41- Sun Y., Feng H., Zou T., Hou M., Gu C., Wang Y., et al. Assessment of risk factors for postoperative cognitive dysfunction after coronary artery bypass surgery: a single-center retrospective cohort study. *Biosci Rep*.(2021)41:BSR20190719. 10.1042/BSR20190719
 - 42- Hou R., Wang H., Chen L., Qiu Y., Li S.. POCD in patients receiving total knee replacement under deep vs light anesthesia: a randomized controlled trial. *Brain Behav*. (2018) 8:0910. 10.1002/brb3.910
 - 43- Czok M., Pluta MP., Putowski Z., Krzych LJ.. Postoperative neurocognitive disorders in cardiac surgery: investigating the role of intraoperative hypotension. a systematic review. *Int J Environ Res Public Health*. (2021) 18:1–15. 10.3390/ijerph18020786

- 44- Kurnaz P., Sungur Z., Camci E., Sivrikoz N., Orhun G., Senturk M., et al. [The effect of two different glycemic management protocols on postoperative cognitive dysfunction in coronary artery bypass surgery]. *Rev Bras Anesthesiol.* (2017) 67:258–65. 10.1016/j.bjan.2016.01.007
- 45- Godbout JP. 2005. Exaggerated neuroinflammation and sickness behavior in aged mice after activation of the peripheral innate immune system. *FASEB J.* 19(10), 1329–1331.
- 46- Xu Z, Dong Y, Wang H, Culley DJ, Marcantonio ER, Crosby G, et al. 2014. Peripheral surgical wounding and age-dependent neuroinflammation in mice. *PLoS One* 9(5), e96752.
- 47- Miles Berger, Niccolò Terrando, S. Kendall Smith, Jeffrey N. Browndyke, Mark F. Newman, Joseph P. Mathew. Neurocognitive Function after Cardiac Surgery: From Phenotypes to Mechanisms. *Anesthesiology.* 2018 Oct; 129(4): 829- 851. doi: 10.1097/ALN.0000000000002194
- 48- Brüünsgaard H, Pedersen BK. Age-related inflammatory cytokines and disease. *Immunology and Allergy Clinics of North America* 2003; 23: 15–39.
- 49- Dolga AM, Granic I, Blank T, et al. TNF-alpha mediates neuroprotection against glutamate-induced excitotoxicity via NF-kappaB-dependent up-regulation of K2.2 channels. *Journal of Neurochemistry* 2008; 107: 1158–67.
- 50- Biber K, Pinto-Duarte A, Wittendorp MC, et al. Interleukin-6 upregulates neuronal adenosine A1 receptors: implications for neuromodulation and neuroprotection. *Neuropsychopharmacology* 2008; 33: 2237–50.
- 51- Liu Y, Xu X, Dou H, Hua Y, Xu J, Hui X. 2015. Apolipoprotein E knockout induced inflammatory responses related to microglia in neonatal mice brain via astrocytes. *Int. J. Clin. Exp. Med.* 8(1), 737–743.
- 52- Vu T., Fricke TA., Smith JAA.. Review of alkaline phosphatase in preventing systemic inflammation after cardiac surgery. *Eur J Respir Med.* (2021) 3:187–99.

- 53- Aid S., Silva AC., Candelario-Jalil E., Choi S-H., Rosenberg GA., Bosetti F.. Cyclooxygenase-1 and -2 differentially modulate lipopolysaccharide-induced blood-brain barrier disruption through matrix metalloproteinase activity. *J Cereb Blood Flow Metab.* (2010) 30:370–80. 10.1038/jcbfm.2009.223
- 54- Ghaffary S., Ghaeli P., Dianatkah M., Talasaz AH., Karimi A., Salehiomran A., et al. Association between perioperative parameters and cognitive impairment in post-cardiac surgery patients. *J Tehran Univ Heart Center.* (2015) 10:85–92.
- 55- Abbott NJ., Patabendige AA., Dolman DE., Yusof SR., Begley DJ.. Structure and function of the blood–brain barrier. *Neurobiol Dis.* (2010) 37:13–25.
- 56- Safavynia SA., Goldstein PA.. The role of neuroinflammation in postoperative cognitive dysfunction: moving from hypothesis to treatment. *Front Psychiatry.* (2019) 9:752. 10.3389/fpsyt.2018.00752
- 57- Murkin JM. Etiology and incidence of brain dysfunction after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1999; 13(4 Suppl 1): 12-7; discussion 36-7.
- 58- Yuan SM. Biomarkers of cerebral injury in cardiac surgery. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2014 Nov; 14(7): 638-45.
- 59- Motallebzadeh R, Kanagasabay R, Bland M, Kaski JC, Jahangiri M. S100 protein and its relation to cerebral microemboli in on-pump and off-pump coronary artery bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004; 25: 409-14.
- 60- Kok WF, van Harten AE, Koene BM, Mariani MA, Koerts J, Tucha O, et al. A pilot study of cerebral tissue oxygenation and postoperative cognitive dysfunction among patients undergoing coronary artery bypass grafting randomised to surgery with or without cardiopulmonary bypass. *Anaesthesia* 2014; 69: 613–22.
- 61- JH SUN, XY WU, WJ WANG AND LL JIN. Cognitive Dysfunction after Off-pump versus On-pump Coronary Artery Bypass Surgery: a Meta-analysis. 2012;40(3):852-8.

- 62- Moritz S, Rochon J, Volkel S, et al. Determinants of cerebral oximetry in patients undergoing off-pump coronary artery bypass grafting: an observational study. *European Journal of Anaesthesiology* 2010; 27: 542–9.
- 63- Calafiore AM, Di Giammarco G, Teodori G, Mazzei V, Vitolla G. Recent advances in multivessel coronary grafting without cardiopulmonary bypass. *Heart Surg Forum* 1998; 1: 20–5.
- 64- Lassen NA. Autoregulation of cerebral blood flow. *Circ Res*, 1964; 15: 1201-4.
- 65- Watanabe T, Miura M, Orita H, et al. Brain tissue pH, oxygen tension and carbon dioksid tension in profoundly hypothermic cardiopulmonary bypass. Pulsatile assistance for circulatory arrest, low flow perfusion and moderate flow perfusion. *J Thorac Cardiovasc. Surg*, 1990; 100: 274-80.
- 66- Griep RB, Ergin MA, Lansman SL, Galla JD & Pogo G. 1991. The physiology of hypothermic circulatory arrest. *Seminars in Thoracic & Cardiovascular Surgery*, 1991; 3: 188-393.
- 67- Matsuda H, Sasako Y, Nakano S, et al. Determination of optimal perfusion rate for deep hypothermic cardiopulmonary bypass in adult based on distributions of blood flow and oxygen consumption. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1992; 103: 541-8.
- 68- Smith PLC, Newman SP, Ell PJ, Griep EB. Cerebral consequences of cardiopulmonary bypass, *Lancet*, 1986; 1: 823.
- 69- Ergin MA, Galla JD, Lansman SL, et al. Hypothermic circulatory arrest in operations on thoracic aorta. Determinations of operative mortality and neurologic outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1994; 107: 788-9.
- 70- Svensson LG, Crawford ES, Hess KR, et al. Deep hypothermia with circulatory arrest: Determinations of stroke and early mortality in 656 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1992; 106: 19-31.
- 71- Newburger JW, Jonas RA, Wernovsky G, et al. A comparison of the perioperative neurologic effect of hypothermic circulatory arrest versus low-

- flow cardiopulmoner bypass infant heart surgery. N Engl J Med, 1993; 329: 1057-9.
- 72- Hoover, LR, Dinavahi R, Cheng WP, et al. Jugular venous oxygenation during hypothermic cardiopulmonary bypass in at risk for abnormal cerebral autoregulation: influence of alpha-Stat versus pH-stat blood gas management. Anesthesia and Analgesia 2009; 108: 1389–93.
 - 73- Paç M ve ark. Kalp ve Damar Cerrahisi, Ankara: MN Medikal & Nobel Tıp Kitabevi 2013; 161-163.
 - 74- Bachet J, Guilmet D, Goudot B et al. Cold cerebroplegia: A new technique of cerebral protection durin operations on the transvers aortic arch. J Thorac Cardiovasc Surg, 1991; 102: 85-94.
 - 75- Kouchoukos NT. Adjunts to reduce the incidence of embolic brain injury during operations on the aortic arch. Ann Thorac Surg, 1994, 57: 243-245.
 - 76- Lytle BW, McCarthy PM, Meaney KM, et al. Systemic hypothermia and cicularatory arrest combimed with arterial perfusion of the superior vana cava. J Thorac Cardiovasc Surg. 1995; 109: 738-43.
 - 77- Yerlioğlu ME, Wolfe D, Mezrow CK, et al. The effect of retrograde cerebral perfusion after particulate embolization to the brain. J Thorac Cardiovasc Surg, 1995; 110: 1470-85.
 - 78- Vedel AG., Holmgaard F., Ravn HB., Nilsson JC., Rasmussen LS., Langkilde A., et al. High-target versus low-target blood pressure management during cardiopulmonary bypass to prevent cerebral injury in cardiac surgery patients: a randomized controlled trial. *Circulation*. (2018) 137:1770–80.
 - 79- Herrmann M, Vos P, Wunderlich MT, de Bruijn CH, Lamers KJ. Release of glial tissue-specific proteins after acute stroke: a comparative analysis of serum concentrations of protein S-100B and glial fibrillary acidic protein. Stroke 2000; 31: 2670–7.

- 80- Ebert AD, Walzer TA, Huth C, et al. Early neurobehavioral disorders after cardiac surgery: A comparative analysis of coronary artery bypass graft surgery and valve replacement. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2001; 15: 15–9.
- 81- Braekken SK, Russell D, Brucher R, et al. Cerebral microembolic signals during cardiopulmonary bypass surgery. Frequency, time of occurrence, and association with patient and surgical characteristics. *Stroke.* 1997; 28: 1988–92.
- 82- Mathew JP, Mackensen GB, Phillips-Bute B, Stafford-Smith M, Podgoreanu MV, Grocott, HP, et al. Neurologic Outcome Research Group (NORG) of the Duke Heart Center: Effects of extreme hemodilution during cardiac surgery on cognitive function in the elderly. *Anesthesiology* 2007; 107: 577–84.
- 83- Bozhinovska M., Jenko M., Stupica GT., Sostaric M., Klokocovnik T., Ksela J., et al. Cerebral microemboli in mini-sternotomy compared to mini- thoracotomy for aortic valve replacement: a cross sectional cohort study. *J Cardiothor surg.*(2021)16:142. 1010.1186/s13019-021-01509-8
- 84- Patel N., Minhas JS., Chung EML.. Intraoperative embolization and cognitive decline after cardiac surgery: a systematic review. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth.* (2016) 20:225–31. 10.1177 / 1089253215626728
- 85- Shani L., Cohen O., Beckerman Z., Avrahami I., Nir R-R., Bolotin G.. A novel emboli protection cannula during cardiac surgery: in vitro results. *J Thorac Cardiovasc Surg.* (2014) 148:668-75. 10.1016/j.jtcvs.2014.01.001
- 86- Glas KE, Swaminathan M, Reeves ST, Shanewise JS, Rubenson D, Smith PK, et al. Council for Intraoperative Echocardiography of the American Society of Echocardiography; Society of Cardiovascular Anesthesiologists; Society of Thoracic Surgeons: Guidelines for the performance of a comprehensive intraoperative epiaortic ultrasonographic examination: Recommendations of the American Society of Echocardiography and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists; endorsed by the Society of Thoracic Surgeons. *Anesth Analg* 2008; 106: 1376–84.
- 87- Chaudhuri K, Marasco SF. The effect of carbon dioxide insufflation on cognitive function during cardiac surgery. *J Card Surg* 2011; 26: 189–96.

- 88- Knipp SC, Matatko N, Wilhelm H, et al. Cognitive outcomes three years after coronary artery bypass surgery: relation to diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Annals of Thoracic Surgery* 2008; 85: 872–9.
- 89- Liu YH, Wang DX, Li, LH, et al. The effects of cardiopulmonary bypass on the number of cerebral microemboli and the incidence of cognitive dysfunction after coronary artery bypass graft surgery. *Anesthesia and Analgesia* 2009; 109: 1013–22.
- 90- Barber PA, Hach S, Tippet LJ, Ross L, Merry AF, Milsom P. 2008. Cerebral ischemic lesions on diffusion-weighted imaging are associated with neurocognitive decline after cardiac surgery. *Stroke*. 39, 1427–33.
- 91- Jensen BØ, Rasmussen LS, Steinbrüchel DA. Cognitive outcomes in elderly high-risk patients 1 year after offpump versus on-pump coronary artery bypass grafting. A randomized trial. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008; 34: 1016-21.
- 92- Strachan MW., Reynolds RM., Frier BM., Mitchell RJ., Price JF.. The relationship between type 2 diabetes and dementia. *Br Med Bull*. (2008) 88:131–46.
- 93- Feinkohl I., Winterer G., Pischon T.. Diabetes is associated with risk of postoperative cognitive dysfunction: a meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev*.(2017)33:e2884. 10.1002/dmrr.84
- 94- Ascione R., Rogers CA., Rajakaruna C., Angelini GD.. Inadequate blood glucose control is associated with in-hospital mortality and morbidity in diabetic and nondiabetic patients undergoing cardiac surgery. *Circulation*. (2008) 118:113–23. 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.706416
- 95- Venkat P., Chopp M., Chen J.. Blood–brain barrier disruption, vascular impairment, and ischemia/reperfusion damage in diabetic stroke. *J Am Heart Assoc*. (2017) 6:e005819. 10.1161/JAHA.117.005819
- 96- Anderson RE., Tan WK., Martin HS., Meyer FB.. Effects of glucose and PaO₂ modulation on cortical intracellular acidosis, NADH redox state, and infarction in the ischemic penumbra. *Stroke*. (1999) 30:160–70. 10.1161/01.str.30.1.160

- 97- Shirvani F., Sedighi M., Shahzamani M.. Metabolic disturbance affects postoperative cognitive function in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *Neurol Sci.* (2022) 43:667–72. 10.1007/s10072-021-05308-w
- 98- Zhou T., Li S., Xiang D., Gao L.. Effects of isolated impaired fasting glucose on brain injury during cardiac surgery under cardiopulmonary bypass. *J Invest Surg.*(2020)33:350-8. 10.1080 / 08941939.2018.1519049
- 99- Sinclair AJ, Girling AJ, Bayer AJ. 2000 Cognitive dysfunction in older subjects with diabetes mellitus: impact on diabetes self-management and use of care services. All Wales Research into Elderly (AWARE) Study. *Diabetes Res Clin Pract* 50: 203-212.
- 100- Bruce DG, Casey GP, Grange V, Clarnette RC, Almeida OP, Foster JK, et al. 2003 Cognitive impairment, physical disability and depressive symptoms in older diabetic patients: the Fremantle Cognition in Diabetes Study. *Diabetes Res Clin Pract* 6: 59–67.
- 101- Widom B, Simonson DC. 1990 Glycemic control and neuropsychologic function during hypoglycemia in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 112: 904–912.
- 102- Kadoi Y, Goto F. Factors associated with postoperative cognitive dysfunction in patients undergoing cardiac surgery. *Surg Today.* 2006; 32(12): 1053-7.
- 103- Aragno M, Mastrocola R, Medana C, Restivo F, Catalano MG, Pons N, et al. 2005. Up-regulation of advanced glycated products receptors in the brain of diabetic rats is prevented by antioxidant treatment. *Endocrinology* 146: 5561-5567.
- 104- Baird TA, Parsons MW, Barber PA et al. The influence of diabetes mellitus and hyperglycaemia on stroke incidence and outcome. *J Clin Neurosci*, 2002;9:618-26.
- 105- Berger M, Browndyke J, Mathew, JP. Intraoperative glycemic control to prevent delirium after cardiac surgery: Steering a course between scylla and charybdis. *Anesthesiology* 2015; 122: 1186–8.

- 106- 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.
- 107- Cornford EM, Hyman S, Cornford ME, Clare-Salzler M. Down-regulation of blood-brain glucose transport in the hyperglycemic nonobese diabetic mouse. *Neurochem Res* 1995; 20: 869–73.
- 108- Saager L, Duncan AE, Yared JP, Hesler BD, You J, Deogaonkar A, et al. A Intraoperative tight glucose control using hyperinsulinemic normoglycemia increases delirium after cardiac surgery. *Anesthesiology* 2015; 122: 1214–23.
- 109- Schricker T, Sato H, Beaudry T, Codere T, Hatzakorzian R, Pruessner JC. Intraoperative maintenance of normoglycemia with insulin and glucose preserves verbal learning after cardiac surgery. *PLoS One* 2014; 9: e99661.
- 110- Qiao Y, Feng H, Zhao T, Yan H, Zhang H, Zhao X. 2015. Postoperative cognitive dysfunction after inhalational anesthesia in elderly patients undergoing major surgery: the influence of anesthetic technique, cerebral injury and systemic inflammation. *BMC Anesthesiol.* 15(1).
- 111- Zurek AA, Yu J, Wang DS, Haffey SC, Bridgwater EM, Penna A, et al. 2014. Sustained increase in 5GABAA receptor function impairs memory after anesthesia. *J. Clin. Invest.* 124(12), 5437–5441.
- 112- Wang DS, Zurek AA, Lecker I, Yu J, Abramian AM, Avramescu S, et al. 2012. Memory deficits induced by inflammation are regulated by 5-Subunit-Containing GABAA receptors. *Cell Rep.* 2(3), 488–496.
- 113- Miles Berger, Niccolò Terrando, S. Kendall Smith, Jeffrey N. Browndyke, Mark F. Newman, Joseph P. Mathew. Neurocognitive Function after Cardiac Surgery: From Phenotypes to Mechanisms. *Anesthesiology*. Author manuscript; available in PMC 2019 Oct 1.
- 114- De Hert Stefan G., ten Broecke Pieter W., Mertens E., Van Sommeren Esther W., De Blier Ivo G., Stockman Bernard A., et al. Sevoflurane but not propofol

- preserves myocardial function in coronary surgery patients. *Anesthesiology*. (2002) 97:42–9. 10.1097 / 00000542-200207000-00007
- 115- Wang F, et al. 2014. Postoperative cognitive dysfunction: current developments in mechanism and prevention. *Med. Sci. Monitor* 20, 1908–1912.
 - 116- Alwardt CM., Redford D., Larson DF.. General anesthesia in cardiac surgery: a review of drugs and practices. *J Extra Corpor Technol*. (2005) 37:227–35.
 - 117- Liaquat Z., Xu X., Zilundu PLM., Fu R., Zhou L.. The current role of dexmedetomidine as neuroprotective agent: an updated review. *Brain Sci*. (2021) 11:846. 10.3390/brainsci11070846
 - 118- Shi HJ, Xue XH, Wang YL, Zhang WS, Wang ZS, Yu AL. 2015. Effects of different anesthesia methods on cognitive dysfunction after hip replacement operation in elder patients. *Int. J. Clin. Exp. Med*. 8(3), 3883–3888.
 - 119- Short TG, Leslie K, Chan MTV, Campbell D, Frampton C, Myles P. 2015. Rationale and design of the balanced anesthesia study. *Anesthesia Analgesia* 121(2), 357–365.
 - 120- Radtke FM, Franck M, Lendner J, Kruger S, Wernecke KD, Spies CD. 2013. Monitoring depth of anaesthesia in a randomized trial decreases the rate of postoperative delirium but not postoperative cognitive dysfunction. *Br. J. Anaesth*. 110(suppl. 1), i98–i105.
 - 121- Paç M ve ark. Kalp ve Damar Cerrahisi, Ankara: MN Medikal & Nobel Tıp Kitabevi 2013; 161-163.
 - 122- Grossestreuer AV, Gaieski DF, Donnino MW, Wiebe DJ, Abella BS. Magnitude of temperature elevation is associated with neurologic and survival outcomes in resuscitated cardiac arrest patients with postrewarming pyrexia. *J Crit Care* 2017; 38: 78–83.
 - 123- Meier K, Lee K. Neurogenic Fever. *J Intensive Care Med* 2017; 32: 124–9.
 - 124- Kasdorf E, Perlman JM. Hyperthermia, inflammation, and perinatal brain injury. *Pediatr Neurol* 2013; 49: 8–14.

- 125- Martin TD, Craver JM, Gott JP, Weintraub WS, Ramsay J, Mora CT, et al. Prospective, randomized trial of retrograde warm blood cardioplegia: Myocardial benefit and neurologic threat. *Ann Thorac Surg* 1994; 57: 298–302; discussion 302–4.
- 126- Grigore AM, Mathew J, Grocott HP, Reves JG, Blumenthal JA, White WD, et al. Neurological Outcome Research Group; CARE Investigators of the Duke Heart Center. Cardiothoracic Anesthesia Research Endeavors: Prospective randomized trial of normothermic versus hypothermic cardiopulmonary bypass on cognitive function after coronary artery bypass graft surgery. *Anesthesiology* 2001; 95: 1110–9.
- 127- Engelman R, Baker RA, Likosky DS, Grigore A, Dickinson TA, Shore-Lesserson L, et al. The Society of Thoracic Surgeons, The Society of Cardiovascular Anesthesiologists, and The American Society of ExtraCorporeal Technology: Clinical Practice Guidelines for Cardiopulmonary Bypass–Temperature Management during Cardiopulmonary Bypass. *J Extra Corpor Technol* 2015; 47: 145–54.
- 128- Enomoto S, Hindman BJ, Dexter F, Smith T, Cutkomp J. Rapid rewarming causes an increase in the cerebral metabolic rate for oxygen that is temporarily unmatched by cerebral blood flow. A study during cardiopulmonary bypass in rabbits. *Anesthesiology* 1996; 84: 1392–400.
- 129- Kohl BA, Deutschman CS. 2006. The inflammatory response to surgery and trauma. *Curr. Opin. Crit. Care* 12(4), 325–332.
- 130- Menger MD, Vollmar B. 2004. Surgical trauma: hyperinflammation versus immunosuppression? *Langenbeck’s Arch. Surg.* 389(6), 475–484.
- 131- Peng L, Xu L, Ouyang W. 2013. Role of peripheral inflammatory markers in postoperative cognitive dysfunction (POCD): a meta-analysis. *PLoS One* 8, e79624.
- 132- Surgery, neuroinflammation and cognitive impairment. Azeem Alam, Zac Hana, Zhaosheng Jin, Ka Chun Suen, Daqing Ma. *EBioMedicine*. 2018

Nov; 37: 547-556. Published online 2018 Oct 19. doi: 10.1016/j.ebiom.2018.10.021

- 133- Manganelli V, Signore M, Pacini I, Misasi R, Tellan, G, Garofalo T, et al. 2010. Increased HMGB1 expression and release by mononuclear cells following surgical/anesthesia trauma. *Crit. Care* 14(6), R197.
- 134- Terrando N, Monaco C, Ma D, Foxwell BMJ, Feldmann M, Maze M. 2010. Tumor necrosis factor- triggers a cytokine cascade yielding postoperative cognitive decline. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 107(47), 20518–20522.
- 135- Lin GX., Wang T, Chen MH, Hu ZH, Ouyang W. 2014. Serum high-mobility group Box 1 protein correlates with cognitive decline after gastrointestinal surgery. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 58(6), 668–674.
- 136- Vacas S, Degos V, Tracey KJ, Maze M. 2014. High-mobility group box 1 protein initiates postoperative cognitive decline by engaging bone marrow–derived macrophages. *Anesthesiology* 120(5), 1160–1167.
- 137- Abbott NJ, Ronnback L, Hansson E. Astrocyte-endothelial interactions at the blood brain barrier. *Nat Rev Neurosci* Jan 2006; 7(1): 41–53.
- 138- He HJ, Wang Y, Le Y, Duan KM, Yan XB, Liao Q, et al. 2012. Surgery upregulates high mobility group box-1 and disrupts the blood-brain barrier causing cognitive dysfunction in aged rats. *CNS Neurosci. Therap.* 18(12), 994–1002.
- 139- Zheng X, Liang Y, Kang A, Ma SJ, Xing L, Zhou YY, et al. 2014. Peripheral immunomodulation with ginsenoside Rg1 ameliorates neuroinflammation-induced behavioral deficits in rats. *Neuroscience* 256, 210–222.
- 140- Pan WP, Stone, Hsueh K, HK Manda V, Zhang, Y, Kastin A. 2011. Cytokine signaling modulates blood-brain barrier function. *Curr. Pharm. Des.* 17(33), 3729–3740.
- 141- Bromander S, Anckarsäter R, Kristiansson M, Blennow K, Zetterberg H, Anckarsäter H, et al. 2012. Changes in serum and cerebrospinal fluid cytokines

- in response to non-neurological surgery: an observational study. *J. Neuroinflamm.* 9(1).
- 142- Steinberg BM, Grossi EA, Schwartz DS, McLoughlin DE, Aguinaga M, Bizakis C, et al. Heparin bonding of bypass circuits reduces cytokine release during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1995; 60: 525–9.
 - 143- Shann KG, Likosky DS, Murkin JM, Baker RA, Baribeau YR, DeFoe GR, et al. An evidence-based review of the practice of cardiopulmonary bypass in adults: a focus on neurologic injury, glycemic control, hemodilution, and the inflammatory response. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 132: 283–90.
 - 144- Bruins P, te Velthuis H, Eerenberg-Belmer AJ, Yazdanbakhsh AP, de Beaumont EM, Eijssman L, et al. Heparin-protamine complexes and C-reactive protein induce activation of the classical complement pathway: Studies in patients undergoing cardiac surgery and in vitro. *Thromb Haemost* 2000; 84: 237–43.
 - 145- Young GB, Bolton CF, Archibald YM, Austin TW, Wells GA. The electroencephalogram in sepsis-associated encephalopathy. *Journal of Clinical Neurophysiology* 1992; 9: 145– 52.
 - 146- Davies DC. Blood-brain barrier breakdown in septic encephalopathy and brain tumours. *Journal of Anatomy* 2002; 200: 639–46.
 - 147- Mazzone A, Gianetti J, Picano E, et al. Correlation between inflammatory response and markers of neuronal damage in coronary revascularization with and without cardiopulmonary bypass. *Perfusion* 2003; 18: 3–8.
 - 148- Kofke WA, Konitzer P, Meng QC, Guo J, Cheung A. The effect of apolipoprotein E genotype on neuron specific enolase and S-100 beta levels after cardiac surgery. *Anesthesia and Analgesia* 2004; 99: 1323–5.
 - 149- Rasmussen LS, Christiansen M, Hansen PB, Moller JT. Do blood levels of neuron-specific enolase and S-100 protein reflect cognitive dysfunction after coronary artery bypass? *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 1999; 43: 495–500.

- 150- Newcombe VF, Williams GB, Scoffings D, et al. Aetiological differences in neuroanatomy of the vegetative state: insights from diffusion tensor imaging and functional implications. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 2010; 81: 552–61.
- 151- Bhattacharyya PK, Phillips MD, Stone LA, Lowe MJ. In vivo magnetic resonance spectroscopy measurement of gray-matter and white-matter gamma-aminobutyric acid concentration in sensorimotor cortex using a motion-controlled MEGA point-resolved spectroscopy sequence. *Magnetic Resonance Imaging* 2011; 29: 374–9.
- 152- Stamatakis EA, Adapa RM, Absalom AR, Menon DK. Changes in resting neural connectivity during propofol sedation. *Public Library of Science One* 2010; 5: e14224.
- 153- Tsai TL, Sands LP, Leung JM. 2010. An update on postoperative cognitive dysfunction. *Advances Anesthesia* 28(1), 269–284.
- 154- Fu XJ, Peng YB, Hu YP, Shi YZ, Yao M, Zhang X. 2014. NADPH oxidase 1 and its derived reactive oxygen species mediated tissue injury and repair. *Oxid. Med. Cell. Longevity* 2014, 1–10.
- 155- Abdul-Muneer PM, Chandra N, Haorah J. 2014. Interactions of oxidative stress and neurovascular inflammation in the pathogenesis of traumatic brain injury. *Mol. Neurobiol.* 51(3), 966–979.
- 156- Taccone FS, Su F, Pierrakos C, He X, James S, Dewitte O, et al. 2010. Cerebral microcirculation is impaired during sepsis: an experimental study. *Crit. Care* 14 (4), R140.
- 157- Heneka MT, Kummer MP, Latz E. 2014. Innate immune activation in neurodegenerative disease. *Nat. Rev. Immunol.* 14(7), 463–477.
- 158- Harmon D, Eustace N, Ghorri K, Butler M, O'callaghan S, O'donnell A, et al. 2005. Plasma concentrations of nitric oxide products and cognitive dysfunction following coronary artery bypass surgery. *Eur. J. Anaesthesiol.* 22(4), 269–276.

- 159- Zhang, T, Tian X, Wang Q, Tong Y, Wang H, Li, Z, et al. 2015. Surgical stress induced depressive and anxiety like behavior are improved by dapsone via modulating NADPH oxidase level. *Neurosci. Lett.* 585, 103–108.
- 160- Tanaka KZ, Pevzner A, Hamidi AB, Nakazawa Y, Graham J, Wiltgen BJ. 2014. Cortical representations are reinstated by the hippocampus during memory retrieval. *Neuron* 84(2), 347–354.
- 161- Parnet P, Amindari S, Wu C, Brunke-Reese D, Goujon E, Weyhenmeyer JA, et al. 1994. Expression of type I and type II interleukin-1 receptors in mouse brain. *Mol. Brain. Res.* 27(1), 63–70.
- 162- Rachal Pugh C, Fleshner M, Watkins LR, Maier SF, Rudy JW. 2001. The immune system and memory consolidation: a role for the cytokine IL-1 β . *Neurosci. Biobehav. Rev.* 25(1), 29–41.
- 163- Lu B, Nagappan G, Lu Y. 2014. BDNF and synaptic plasticity, cognitive function, and dysfunction. *Neurotrophic Factors* 223–250.
- 164- Hovens IB, Schoemaker RG, van der Zee EA, Absalom AR, Heineman E, van Leeuwen BL. 2014. Postoperative cognitive dysfunction: involvement of neuroinflammation and neuronal functioning. *Brain Behav. Immun.* 38, 202–210.
- 165- Vereker E, O'Donnell E, Lynch A, Kelly Á, Nolan Y, Lynch MA. 2001. Evidence that interleukin-1 β and reactive oxygen species production play a pivotal role in stress-induced impairment of LTP in the rat dentate gyrus. *Eur. J. Neurosci.* 14 (11), 1809–1819.
- 166- Robillard JM, Gordon GR, Choi HB, Christie BR, MacVicar BA. 2011. Glutathione restores the mechanism of synaptic plasticity in aged mice to that of the adult. *PLoS ONE* 6 (5), e20676.
- 167- Boraschi D., Tagliabue A. The interleukin-1 receptor family. *Semin. Immunol.* 2013;25(6):394–407.
- 168- Iwahana H., Yanagisawa K., Ito-Kosaka A., Kuroiwa K., Tago K., Komatsu N., Katashima R., Itakura M., Tominaga S.-I. Different promoter usage and multiple

- transcription initiation sites of the interleukin-1 receptor-related human ST2 gene in UT-7 and TM12 cells. *Eur. J. Biochem.* 1999;264(2):397–406.
- 169- Schmitz J., Owyang A., Oldham E., Song Y., Murphy E., McClanahan T.K., Zurawski G., Moshrefi M., Qin J., Li X., Gorman D.M., Bazan J.F., Kastelein R.A. IL-33, an interleukin-1-like cytokine that signals via the IL-1 receptor-related protein ST2 and induces T helper type 2-associated cytokines. *Immunity.* 2005;23(5):479–490.
 - 170- Kakkar R., Lee R.T. The IL-33/ST2 pathway: therapeutic target and novel biomarker. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2008;7(10):827–840.
 - 171- Coglianese, E.E.; Larson, M.G.; Vasan, R.S.; Ho, J.E.; Ghorbani, A.; McCabe, E.L.; Cheng, S.; Fradley, M.G.; Kretschman, D.; Gao, W.; et al. Distribution and Clinical Correlates of the Interleukin Receptor Family Member Soluble ST2 in the Framingham Heart Study. *Clin. Chem.* **2012**, *58*, 1673–1681.
 - 172- Diagnostic and prognostic value of serum soluble suppression of tumorigenicity-2 in heart failure with preserved ejection fraction: A systematic review and meta-analysis. Yujiao Shi, Jiangang Liu, Chunqiu Liu, Xiong Shuang, Chenguang Yang, Wenbo Qiao, Guoju Dong *Front Cardiovasc Med.* 2022; 9: 937291. Published online 2022 Sep 20. doi: 10.3389/fcvm.022.937291
 - 173- Díez J, González A, López B, Querejeta R. Mechanisms of disease: pathologic structural remodeling is more than adaptive hypertrophy in hypertensive heart disease. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med.* (2005) 2:209–16. 10.1038/ncpcardio0158
 - 174- Sadoshima J, Izumo S. The cellular and molecular response of cardiac myocytes to mechanical stress. *Annu Rev Physiol.* (1997) 59:551–71. 10.1146/annurev.physiol.59.1.551
 - 175- McKinsey TA, Olson EN. Toward transcriptional therapies for the failing heart: chemical screens to modulate genes. *J Clin Invest.* (2005) 115:538–46. 10.1172/JCI24144

- 176- Weinberg EO, Shimp M, Hurwitz S, Tominaga S, Rouleau JL, Lee RT, et al.. Identification of serum soluble ST2 receptor as a novel heart failure biomarker. *Circulation*. (2003) 107:721–6. 10.1161/01.CIR.0000047274.66749. FE
- 177- Shimp M, Morrow DA, Weinberg EO, Sabatine MS, Murphy SA, Antman EM, et al.. Serum levels of the interleukin-1 receptor family member ST2 predict mortality and clinical outcome in acute myocardial infarction. *Circulation*. (2004) 109:2186–90. 10.1161/01.CIR.0000127958.21003.5A
- 178- Homsak E, Gruson D. Soluble ST2: A complex and diverse role in several diseases. *Clinica Chimica Acta*. (2020) 507:75–87. 10.1016/j.cca.020.04.011
- 179- Ma X, Yuan H, Luan HX, Shi YL, Zeng XL, Wang Y, et al.. Elevated soluble ST2 concentration may involve in the progression of atrial fibrillation. *Clin Chim Acta*. (2018) 480:138–42. 10.1016/j.cca.2018.02.005
- 180- Nortamo S, Ukkola O, Lepojarvi S, Kentta T, Kiviniemi A, Junttila J, et al.. Association of sST2 and hs-CRP levels with new-onset atrial fibrillation in coronary artery disease. *Int J Cardiol*. (2017) 248:17(2017) 248:173–8. 10.1016/j.ijcard.
- 181- Tominaga S. A putative protein of a growth specific cDNA from BALB/C-3T3 cells is highly similar to the extracellular portion of mouse interleukin 1 receptor. *FEBS Lett*. (1989) 258:301–4. 0.1016 / 0014-5793(89)81679-5
- 182- Liew FY, Pitman NI, McInnes IB. Disease-associated functions of IL-33: the new kid in the IL-1 family. *Nat Rev Immunol*. (2010) 10:103–10. 10.1038/nri2692.
- 183- Pei C, Barbour M, Fairlie-Clarke KJ, Allan D, Mu R, Jiang HR. Emerging role of interleukin-33 in autoimmune diseases. *Immunology*(2014)141:9-17. 1010.1111/imm.174.
- 184- Lüthi AU, Cullen SP, McNeela EA, Duriez PJ, Afonina IS, Sheridan C, et al.. Suppression of interleukin-33 bioactivity through proteolysis by apoptotic caspases. *Immunity* (2009) 31:84-98. 10.1016/j.immuni.2009.05.007

- 185- Mirchandani AS, Salmond RJ, Liew FY. Interleukin-33 and the function of innate lymphoid cells. *Trends Immunol.* (2012) 33:389–96. 10.1016/j.it.2012.04.005
- 186- Rahul Kakkar and Richard T. Lee. The IL-33/ST2 pathway: therapeutic target and novel biomarker. 2008 Oct;7(10):827-40.doi: 10.1038/nrd2660.
- 187- Watters TM, Kenny EF, O'Neill LA. Structure, function and regulation of the Toll/IL-1 receptor adaptor proteins. *Immunol Cell Biol.* 2007;85:411–419.
- 188- Palmer, G. et al. The IL-1 receptor accessory protein (AcP) is required for IL-33 signaling and soluble AcP enhances the ability of soluble ST2 to inhibit IL-33. *Cytokine* **42**, 358–364 (2008).
- 189- Piedrahita JA, Zhang SH, Hagaman JR, Oliver PM, Maeda N. Generation of mice carrying a mutant apolipoprotein E gene inactivated by gene targeting in embryonic stem cells. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1992;89:4471–4475.
- 190- Plump AS, et al. Severe hypercholesterolemia and atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice created by homologous recombination in ES cells. *Cell.* 1992;71:343–353.
- 191- 148. Zhang SH, Reddick RL, Piedrahita JA, Maeda N. Spontaneous hypercholesterolemia and arterial lesions in mice lacking apolipoprotein E. *Science.* 1992;258:468–471.
- 192- Zakharova NV, Bugrova AE, Indeykina MI, et al. Proteomic Markers and Early Prediction of Alzheimer's Disease. *Biochemistry (Mosc)* 2022;87: 762-776.
- 193- Braunewell KH, Klein-Szanto AJ. Visinin-like proteins (VSNLs): interaction partners and emerging functions in signal transduction of a subfamily of neuronal Ca²⁺-sensor proteins. *Cell Tissue Res.* 2009;335(2):301–16.
- 194- Braunewell KH. The visinin-like proteins VILIP-1 and VILIP-3 in Alzheimer's disease-old wine in new bottles. *Front Mol Neurosci.* 2012;5:20.
- 195- Groblewska M, Muszynski P, Wojtulewska-Supron A, Kulczynska-Przybik A, Mroczko B. The role of visinin-like protein-1 in the pathophysiology of Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2015;47(1):17–32.

- 196- Stejskal D, Sporova L, Svestak M, Karpisek M. Determination of serum visinin like protein-1 and its potential for the diagnosis of brain injury due to the stroke: a pilot study. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czechoslovakia*. 2011;155(3):263–8.
- 197- Wang T, Li B, An Z, et al. The relationship between the serum VILIP-1, IGF-1 concentration and cognitive impairment in patients with cerebral infarction. *J Apoplexy Nerv Dis* 2014;31: 121-124.
- 198- Babic Leko M, Borovecki F, Dejanovic N, Hof PR, Simic G. Predictive value of cerebrospinal fluid visinin-like protein-1 levels for Alzheimer's disease early detection and differential diagnosis in patients with mild cognitive impairment. *J Alzheimers Dis*. 2016;50(3):765–78.
- 199- Derry, S., Moore, R.A., 2013. Single dose oral celecoxib for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley & Sons, Ltd.
- 200- Choi SH, Aid S, Bosetti F. 2009. The distinct roles of cyclooxygenase-1 and –2 in neuroinflammation: implications for translational research. *Trends Pharmacol. Sci*. 30 (4), 174–181.
- 201- Cernak I, O'Connor C, Vink R. 2002. Inhibition of cyclooxygenase 2 by nimesulide improves cognitive outcome more than motor outcome following diffuse traumatic brain injury in rats. *Exp. Brain Res*. 147 (2), 193–199.
- 202- Girgis H, Palmier B, Croci N, Soustrat M, Plotkine M, Marchand-Leroux C, 2013. Effects of selective and non-selective cyclooxygenase inhibition against neurological deficit and brain oedema following closed head injury in mice. *Brain Res*. 1491, 78–87.
- 203- Langford RM, Joshi GP, Gan TJ, Mattera MS, Chen WH, Revicki DA, et al. 2009. Reduction in opioid-Related adverse events and improvement in function with parecoxib followed by valdecoxib treatment after non-Cardiac surgery. *Clin. Drug Investig*. 29 (9), 577–590.

- 204- Malfitano AM, Marasco G, Proto MC, Laezza C, Gazzerro P, Bifulco M. 2014. Statins in neurological disorders: an overview and update. *Pharmacol. Res.* 88, 74–83.
- 205- Das S, Nanda S, Bisoi A, Wadhawan A. 2016. Effect of preoperative statin therapy on early postoperative memory impairment after off-pump coronary artery bypass surgery. *Ann. Card. Anaesth.* 19 (1), 38.
- 206- Kawano T, Eguchi S, Iwata H, Yamanaka D, Tateiwa H, Locatelli FM, et al. 2016. Pregabalin can prevent, but not treat, cognitive dysfunction following abdominal surgery in aged rats. *Life Sci.* 148, 211–219.
- 207- Sanders RD, Xu J, Shu Y, Januszewski A, Halder S, Fidalgo A, et al. 2009. Dexmedetomidine attenuates isoflurane-induced neurocognitive impairment in neonatal rats. *Anesthesiology* 110 (5), 1077–1085.
- 208- Qian XL, Zhang W, Liu MZ, Zhou YB, Zhang JM, Han L, et al. 2015. Dexmedetomidine improves early postoperative cognitive dysfunction in aged mice. *Eur. J. Pharmacol.* 746, 206–212.
- 209- Oliveira de CMB, Issy AM, Sakata RK. 2010. Lidocaina por via venosa intraoperatória. *Rev. Bras. Anesthesiol.* 60 (3), 325–332.
- 210- Popp SS, Lei B, Kelemen E, Fenton AA, Cottrell JE, Kass S. 2011. Intravenous antiarrhythmic doses of lidocaine increase the survival rate of CA1 neurones and improve cognitive outcome after transient global cerebral ischemia in rats. *Neuroscience* 192, 537–549.
- 211- Mitchell SJ, Merry AF, Frampton C, Davies E, Grieve D, Mills BP, et al. 2009. Cerebral protection by lidocaine during cardiac operations: a follow-up study. *Ann. Thoracic Surg.* 87 (3), 820–825.
- 212- Gao M, Rejaei D, Liu H. 2016. Ketamine use in current clinical practice. *Acta Pharmacol. Sin.* 37 (7), 865–872.
- 213- Liu FL, Chen TL, Chen RM. 2012. Mechanisms of ketamine-induced immunosuppression. *Acta Anaesthesiol. Taiwan* 50 (4), 172–177.

- 214- Pfenninger E, Georgieff M. The effects of ketamine-isomers on neuronal injury and regeneration in rat hippocampal neurons. *Anesth Analg* 1996; 83: 505-12.
- 215- Werner C, Eberspacher E, Bachl M, Blobner M, Hildt E, Hutzler P, Kochs E. The effect of the alpha 2-agonist dexmedetomidine and the *N*-methyl-d-aspartate antagonist S(+)-ketamine on the expression of apoptosis-regulating proteins after incomplete cerebral ischemia and reperfusion in rats. *Anesth Analg* 2003; 96: 524-31.
- 216- Heimann A, Kempinski O. Neuroprotection of S(+) ketamine isomer in global forebrain ischemia. *Brain Res* 2001; 904: 245-51.
- 217- Boylan JF, Cheng DC. The systemic inflammatory response to cardiac surgery: *implications for the anesthesiologist*. *Anesthesiology* 2002; 97: 215-52.
- 218- Mortero RF, Clark LD, Tolan MM, Metz RJ, Tsueda K, Sheppard RA. 2001. The effects of small-Dose ketamine on propofol sedation: respiration, postoperative mood, perception, cognition, and pain. *Anesth. Analg.* 1465–1469.
- 219- Hou Y, Wang L, Yi D, Ding B, Yang Z, Li J, et al. 2013. Nacetylcysteine reduces inflammation in the small intestine by regulating redox, EGF and TLR4 signaling. *Amino Acids* 45 (3), 513–522.
- 220- Choy KH, Dean O, Berk M, Bush AI, van den Buuse M. Effects of N-acetylcysteine treatment on glutathione depletion and a short-term spatial memory deficit in 2-cyclohexene-1-one-treated rats. *Eur J Pharmacol.* 2010;649(1-3):224–8. doi: 10.1016/j.ejphar.2010.09.035.
- 221- Fu A-L, Dong Z-H, Sun M-J. Protective effect of N-acetyl-L-cysteine on amyloid β -peptide-induced learning and memory deficits in mice. *Brain Res.* 2006;1109(1):201–6. doi: 10.1016/j.brainres..06.042.
- 222- Mahmoud KM, Ammar AS. Effect of N-acetylcysteine on cardiac injury and oxidative stress after abdominal aortic aneurysm repair: a randomized controlled

- trial. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2011;55(8):1015–21. doi: 10.1111/j.1399-6576.2011.02492.x.
- 223- Ozaydin M, Icli A, Yucel H, Akcay S, Peker O, Erdogan D, et al. Metoprolol vs. carvedilol or carvedilol plus N-acetyl cysteine on post-operative atrial fibrillation: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Eur Heart J*. 2013;34(8):597–604. doi: 10.1093/eurheartj/ehs423.
- 224- Goni-de-Cerio F, Alvarez A, Alvarez FJ, Rey-Santano MC, Alonso- Alconada D, Mielgo VE, et al. MgSO₄ treatment preserves the ischemia-induced reduction in S-100 protein without modification of the expression of endothelial tight junction molecules. *Histol Histopathol* 2009; 24: 1129-38.
- 225- Dabrowski W. Magnesium supplementation significantly reduces serum S100 β concentrations in patients who have undergone coronary artery bypass surgery. *Magnes Res* 2009; 22: 21-31.
- 226- M Heringlake, C Garbers, JH Kabler, et al. Preoperative cerebral oxygen saturation and clinical outcomes in cardiac surgery *Anesthesiology*, 114 (2011), pp. 58-69.
- 227- K Leslie, TG Short. Low bispectral index values and death: the unresolved causality dilemma *Anesth Analg*, 113 (2011), pp. 660-663.
- 228- Mini-mental state”: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. *J Psychiatr Res*. 1975;12:189–198.
- 229- Hudson C.A., Christophi G.P., Gruber R.C., Wilmore J.R., Lawrence D.A., Massa P.T. Induction of IL-33 expression and activity in central nervous system glia. *J. Leukoc. Biol*. 2008;84:631–643. doi: 10.1189/jlb.1207830.
- 230- Fu A.K., Hung K.W., Yuen M.Y., Zhou X., Mak D.S., Chan I.C., Cheung T.H., Zhang B., Fu W.Y., Liew F.Y., et al. IL-33 ameliorates Alzheimer’s disease-like pathology and cognitive decline. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2016;113:E2705–E2713. doi: 10.1073/pnas.1604032113.

- 231- Moussion C., Ortega N., Girard J.P. The IL-1-like cytokine IL-33 is constitutively expressed in the nucleus of endothelial cells and epithelial cells in vivo: A novel ‘alarmin’? *PLoS ONE*. 2008;3:e3331. doi: 10.1371/journal.pone.0003331.
- 232- Qi Li, Yuqian Zhao, Chuanchuan Shi, Xuemin Song. IL-33 Alleviates Postoperative Cognitive Impairment by Inhibiting Hippocampal Inflammation and Upregulating Excitatory Synaptic Number in Aged Mice. *Brain Sci*. 2022 Sep; 12(9): 1244. Published online 2022 Sep14. doi: 10.3390/brainsci12091244
- 233- Saresella M., Marventano I., Piancone F., La Rosa F., Galimberti D., Fenoglio C., Scarpini E., Clerici M. IL-33 and its decoy sST2 in patients with Alzheimer’s disease and mild cognitive impairment. *J. Neuroinflamm*. 2020;17:174. doi: 10.1186/s12974-020-01806-4.
- 234- Altara R, Ghali R, Mallat Z, Cataliotti A, Booz GW, Zouein FA. Conflicting vascular and metabolic impact of the IL-33/sST2 axis. *Cardiovasc Res*. 2018;114(12):1578–94.
- 235- Wolcott Z, Batra A, Bevers MB, Sastre C, Khoury J, Sperling M, et al. Soluble ST2 predicts outcome and hemorrhagic transformation after acute stroke. *Ann Clin Transl Neurol*. 2017;4(8):553–63.
- 236- Meagan E. Stabler, Michael E. Rezaee, Devin M. Parker, Todd A. MacKenzie, Andrew R. Bohm, Anthony W. Discipio. sST2 as a novel biomarker for the prediction of in-hospital mortality after coronary artery bypass grafting. Received 06 Jul 2018, Accepted 25 Nov 2018, Published online: 11 Jan 2019.
- 237- Halbgebauer S, Steinacker P, Riedel D, et al. Visinin-like protein 1 levels in blood and CSF as emerging markers for Alzheimer’s and other neurodegenerative diseases. *Alzheimers Res Ther* 2022; 14: 175.
- 238- Tan Z, Jiang J, Tian F, et al. Serum visinin-like protein 1 is a better biomarker than neuron-specific enolase for seizure-induced neuronal injury: a prospective and observational study. *Front Neurol* 2020; 11: 567587.

- 239- Y Xie, Z Yao, Relationships of serum VILIP-1, NSE, and ADP levels with postoperative cognitive dysfunction in elderly patients undergoing general anesthesia: a retrospective, observational study. *Journal of International Medical Research* Volume 51, Issue 5, May 2023.



8. ÖZET

AÇIK KALP CERRAHİSİ GEÇİREN DİYABETİK VE NON-DİYABETİK HASTALARDA KOGNİTİF FONKSİYONLAR İLE SERUMDA ÇÖZÜNÜR ST2 (sST2), IL-33 VE VILIP-1 DÜZEYLERİNİN İNCELENMESİ

Etik kurul onayı alındıktan sonra Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği'nde yapılan çalışmaya 40 yaş ve üzerinde, KPB yöntemi kullanılarak açık kalp cerrahisi geçiren 50 gönüllü hasta dahil edilmiştir. Seçilen gönüllülerde cinsiyet ayrımı gözetilmemiştir. Hastalar DM tanısı olup olmamasına göre iki gruba ayrılmıştır. İlk grupta non-diyabetik olan 25 hasta, ikinci grupta Tip 2 DM tanısı bulunan 25 hasta yer almıştır. Her iki grupta da hastalardan pre-operatif 1-2 gün içinde ve post op 5-7. Günde alınan kanlarda serum sST2, VILIP-1 ve IL-33 seviyeleri ölçülmüştür. Ölçümlerin yapıldığı gün hastalara MM Test de uygulanmıştır ve test sonuçları 30 puan üzerinden hesaplanmıştır. Pre-op ve post-op olarak tüm parametreler karşılaştırılmış ve fark olup olmadığı araştırılmıştır. Ayrıca yine pre-op ve post-op gruplar da dikkate alınarak tüm parametrelerin kendi aralarında olası korelasyonlarının varlığı test edilmiştir. Dışlanma kriterleri nöropsikiyatrik hastalık, otoimmün bozukluk ve aktif enfeksiyon tablosu olarak belirlenmiştir.

Çalışma sonucunda POBD'nin altta yatan mekanizmaları non-DM ve DM hastalarında farklı gözükmemektedir. Preoperatif ve postoperatif IL-33 değerleri gruplar arasında fark olmadığı gözlemlendi. Preoperatif sST2 değeri DM hastalarda Non-DM hastalara göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Serum sST2 düzeylerinin DM'li ve non-DM'li hastalar için farklı şekilde yorumlanmasının gerektiği ortaya çıkmıştır. Postoperatif VİLİP değerleri Grup 1'de preoperatif VİLİP-1 değerlerine göre yüksek

tespit edildi. Preoperatif ve postoperatif MMDT değeri ile ölçülen arasında serum da baktığımız IL-33,sST2,VİLİP-1 değerleri arasında korelasyon bulunmadı. Bu çalışmada elde edilen veriler DM’li ve non-DM’li hastalarda uygulanacak cerrahinin nöroinflamatuvar süreçler üzerinde etkili olan faktörler dikkate alınarak farklı şekilde gerçekleştirilmesi gerektiğini düşündürmektedir.



9. ABSTRACT

INVESTIGATION OF COGNITIVE FUNCTIONS AND SERUM SOLVABLE ST2 (sST2), IL-33 AND VILIP-1 LEVELS IN DIABETIC AND NON-DIABETIC PATIENTS UNDERGOING OPEN HEART SURGERY

After receiving ethics committee approval, 50 volunteer patients aged 40 and over who underwent open heart surgery using the CPB method were included in the study conducted at Gazi University Faculty of Medicine, Cardiovascular Surgery Clinic. There was no gender discrimination in the selected volunteers. Patients were divided into two groups according to whether they were diagnosed with DM or not. There were 25 non-diabetic patients in the first group, and 25 patients diagnosed with Type 2 DM in the second group. In both groups, patients were examined within 1-2 days pre-operatively and 5-7 days post-operatively. Serum sST2, VILIP-1 and IL-33 levels were measured in blood samples taken daily. On the day of the measurements, the MM Test was also applied to the patients and the test results were calculated out of 30 points. All parameters were compared pre-operatively and post-operatively and it was investigated whether there was a difference. In addition, the existence of possible correlations between all parameters were tested, taking into account the pre-op and post-op groups. Exclusion criteria were determined as neuropsychiatric disease, autoimmune disorder and active infection. As a result of the study, the underlying mechanisms of POBD appear to be different in non-DM and DM patients. It was observed that there was no difference in preoperative and postoperative IL-33 values between the groups. Preoperative sST2 value was found to be significantly higher in DM patients than in non-DM patients. It has been revealed that serum sST2 levels

should be interpreted differently for patients with DM and non-DM. Postoperative VILIP values were found to be higher than preoperative VILIP-1 values in Group 1. There was no correlation between the preoperative and postoperative MMDT values and the IL-33, sST2, VILIP-1 values we examined in serum. The data obtained in this study suggest that surgery for patients with DM and non-DM should be performed differently, taking into account the factors affecting neuroinflammatory processes.



10. EKLER

Ek-1: MM Testler

İsim: _____
Eğitim: _____
Cinsiyet: _____

Protokol: _____
Test Tarihi: _____
Doğum Tarihi: _____

MONTREAL BİLİŞSEL DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ
Montreal Cognitive Assessment (MOCA)

GÖRSEL MEKANSAL / YÖNETİCİ İŞLEVLER		Küp Kopyalama		SAAT çizme (On biri on geçe) (3 puan)		PUAN ___/5
				Çevresi [] Rakamlar [] Kollar []		
ADLANDIRMA						
						___/3
[]		[]		[]		___/3
BELLEK		Kelime listesini okuyun ve hastaya tekrar ettirin. İki deneme yapın. 5 dakika sonra tekrar sorun.				
		BURUN KADİFE CAMİ PAPATYA MOR				
		1.deneme: _____ 2.deneme: _____				
DİKKAT		Sayı listesini okuyun (1 sayı / san.) Hasta sayıları baştan sona doğru saymalı. [] 2 1 8 5 4 Hasta sayıları sondan başa doğru saymalı. [] 7 4 2				
		___/2				
HARF		Harf listesini hastaya okuyun. Hastaya her A harfi okunduğunda maxeyse ağı ile vurma (n) söyleyin. İki veya daha fazla hata var ise puan vermeyin. [] FBACMNAAJKLBFAKDEAAAJAMOFaAB				
		___/1				
100 DEN BAŞLAYARAK YEDİŞER ÇIKARMA		4 veya 5 doğru çıkarma: 3 puan, 2 veya 3 doğru çıkarma: 2 puan, 1 doğru: 1 puan, 0 doğru 0 puan.				
		___/3				
LİSAN		Tekrar ettirin: Tek bildiğim bugün yardıma ihtiyacı olan kişinin Ahmet olduğunu. Köpekler odadayken kedi hep kanapenin altında saklanırdı.				
		___/2				
AKİTİK		1 dakikada K harfi ile başlayan maksimum sayıda kelime saydınız. [] _____ N ≥ 11 kelime				
		___/1				
SOYUT DÜŞÜNME		Benzerlik. Örn. muz-portakal = meyve. [] İren - bisiklet [] saat - çelvel				
		___/2				
GEÇİKMELİ HATIRLAMA		Kelimeleri İPUCU OLMADAN hatırlama. BURUN KADİFE CAMİ PAPATYA MOR				
		___/5				
SEÇMELİ		Kategorisi İPUCU. Çoklu seçmeli İPUCU. Sadece İPUCUSUZ hatırlanan kelimeler için puan verin.				
		___/5				
YÖNELİM		[] Gün [] Ay [] Yıl [] Gün adı [] Yer [] Şehir				
		___/6				
© Z.Nasreddine MD Version November 7, 2004 www.mocatest.org Normal 21 / 30						TOPLAM ___/30
Türkçe versiyon: 2009. K. Selekler & B. Cangöz						

Eğitimsizler İçin Mini Mental Test (MMSE-E)

Hastanın Adı Soyadı: _____ Tarih: ____/____/____

ORYANTASYON (Her bir zaman için 10 saniye süre tanıyın, her doğru için 1 puan, toplam 10 puan)

A. Zaman	Puan	E. Mekan (Sadece tam doğru cevaba puan verin)	Puan
1. Hangi yıldayız?	-----	6. Hangi ülkede yaşıyoruz?	-----
2. Hangi mevsimdayız?	-----	7. Hangi kenttayız?	-----
3. Bugün ayın kaç?	-----	8. Bulduğunuz semtin adı nedir?	-----
4. Hangi gündeyiz?	-----	9. Bulduğunuz bina neresidir?	-----
5. Şu an sabah mı, öğle mi, akşam mı?	-----	10. Bu binada kaçınca kattayız?	-----

KAYIT HAFIZASI (toplam 3 puan)

Hastaya üç kelime söyleyeceğinizi ve siz bitirdikten sonra bunları tekrarlamasını istediğinizi söyleyin. (20 saniye süre tanıyın, her doğru isim için 1 puan verin, toplam 3 puan)

Masa Bayrak Elbise -----

DİKKAT VE HESAP (toplam 3 puan)

Hastadan haftanın günlerini geriye doğru saymasını isteyin.
(Örneğin "Çarşamba'dan önce salı gelir, ondan önce ne gelir?" gibi sorularla hastayı destekleyin.)
(Hastanın toplam 5 günü sırasıyla doğru sayması gerekir, her doğru gün için 1 puan verin)

HATIRLAMA (toplam 3 puan)

Hastaya, biraz önce sorduğunuz üç kelimenin neler olduğunu sorun.
Sırası önemli olmaksızın her doğru cevap için 1 puan verin. (Cevap için 10 saniye süre tanıyın)

LİSAN (toplam 9 puan)

A. Bu gördüğünüz nesnelerin isimleri nelerdir? Hastaya etrafındaki nesneleri göstererek ne olduklarını sorun.
(20 saniye süre tanıyın, her doğru isim için 1 puan verin, toplam 2 puan)

Kol saati ve Kalem -----

B. Söyleyeceğiniz şu cümleyi sizden sonra tekrar etmesini isteyin: "Eğer ve fakat istemiyorum."
(Cevap için 10 saniye bekleyin. Tamamını doğru tekrarlarsa puan verin) Tam olarak tekrarlıyorsa 1 puan

C. Sızı dikkatle dinlemesini ve söylediğinizi yapmasını isteyin.
"Masada duran kağıdı sağ/sol elinizle alın, iki elinizle ikiye katlayın ve yere bırakın lütfen."
(30 saniye süre tanıyın, her doğru işlem için 1 puan verin, toplam 3 puan)

D. Hastanın yüzünüze bakmasını ve yaptığının aynısını yapmasını isteyin.
(Doğru işlem için 1 puan verin)

E. Şimdi, hastanın eviyle ilgili bir şeyler söylemesini isteyin.
(20 saniye süre tanıyın, anlamlı bir cümle için 1 puan verin)

F. Hastadan göstereceğiniz şeklin aynısını çizmesini isteyin.
(1 dakika süre tanıyın, kenar sayısı tam şekil için 1 puan verin)

Erkin T., Güler E., Güngör C. et al. (2020) Int. Symp. on Neurophys. & Neurophysiol. Asso. of Mental and Behavioral Disorders



firaroline
www.firaroline.com

Toplam Puan (0-30):
(Kesme Değer: 24) -----

Tasarımı ve düzenlemesi: Dr. Ender Saltık 2016

Ek-2: Etik Kurul Onayı

GAZİ ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR KARAR FORMU						
ETİK KURUL İLETİŞİM BİLGİLERİ	ETİK KURULUNUN ADI	Gazi Üniversitesi (GÜ) Klinik Araştırmalar Etik Kurulu				
	AÇIK ADRES	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık (GÜTF) Binası 06500				
	TELEFON	0312 202 69 58				
	FAKS	0312 202 46 73				
	E-POSTA	tipstikkurul@gazi.edu.tr				
BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Açık Kalp Cerrahisi Geçiren Diyabetik ve Non-Diyabetik Hastalarda Kognitif Fonksiyonlar ile Serumda Çözünür ST2 (sST2), IL-33 ve VILIP-1 Düzeylerinin İncelenmesi				
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç. Dr. Abdullah ÖZER				
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI/UZMANLIK ALANI/ BULUNDUĞU MERKEZ	Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı / GÜTF				
	DESTEKLEYİCİ (Varsa)					
	YARDIMCI ARAŞTIRMACILAR	Prof. Dr. Süreyya Barun, Öğr.Gör.Dr.Hüseyin Demirtaş, Araş.Gör.Dr.Subhan Mammadov, Araş.Gör.Dr.Eda Nur Yiğiter, Araş.Gör.Dr.Enes Ezber, Araş.Gör.Dr.Gökçen Paykal, Araş.Gör.Dr.Tuba Saadet Deveci Bulut				
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Kan, idrar, doku, radyolojik görüntü gibi biyokimya, mikrobiyoloji, patoloji ve radyoloji koleksiyon materyalleriyle veya rutin muayene, tetkik, tahlil ve tedavi işlemleri sırasında (önceden) elde edilmiş materyallerle yapılacak araştırmalar- Uzmanlık tezi				
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐	
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Ver. No	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	01.12.2022	2	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐		
	AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU	11.11.2022	1	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐		
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı			Açıklama		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒				
	BIYOLOJİK MATERYAL TRANSFER FORMU	☐				
	DİĞER	☐				
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 899 Toplantı tarihi: 05.12.2022					
	Açık Kalp Cerrahisi Geçiren Diyabetik ve Non-Diyabetik Hastalarda Kognitif Fonksiyonlar ile Serumda Çözünür ST2 (sST2), IL-33 ve VILIP-1 Düzeylerinin İncelenmesi başlıklı başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve "bütçesi dışında" uygun bulunmuş olup araştırma dosyasında belirtilen merkez/merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına GÜ Klinik Araştırmalar Etik Kurulu üyelerinin oybirliği ile karar verilmiştir.					
	Etik Kurulun kararı, projenin bütçesi BAP tarafından kabul edildiği takdirde yürürlüğe girecek olup BAP kararının Kurulumuza bildirilmesi gerekmektedir.					
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI		İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu				
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI		Prof. Dr Ebru ARHAN				
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Clusiyet	Araştırmayla ilişkisi	Katılım	İmza

Prof. Dr. Ebru ARHAN BAŞKAN	Çocuk Sağ. ve Hast. AD. Nöroloji BD	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Doç. Dr. Gökçe Sevim ÖZTÜRK FİNCAN BAŞKAN YARD.	Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Prof. Dr. Aylin SEPİCİ DİNÇEL BİLDİRİMLERDEN SORUMLU ÜYE	Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Prof. Dr. Nesrin ÇOBANOĞLU ÜYE	Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☒
Prof. Dr. Mehmet Ali ERGÜN ÜYE	Tıbbi Genetik Anabilim Dalı	GÜTF	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Prof. Dr. Ö. Sezai LEVENTOĞLU ÜYE	Genel Cerrahi Anabilim Dalı	GÜTF	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☒
Prof. Dr. Çiğdem ÖZER ÜYE	Fizyoloji AD.	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Prof. Dr. Çiğdem ATAMAN HATİPOĞLU ÜYE	Enfeksiyon Hast ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği AD.	Sağ. Bil. Üniv. Ankara Eğit. Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Prof. Dr. Müge AYDOĞDU ÜYE	Göğüs Hastalıkları AD.	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Doç. Dr. Hamit KÜÇÜK ÜYE	İç Hastalıkları AD Romatoloji BD	GÜTF	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Doç. Dr. Halit Nahit ŞENDUR ÜYE	Radyoloji AD.	GÜTF	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Doç. Dr. İrem EKMEKÇİ ERTEK ÜYE	Psikiyatri AD.	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Öğr. Gör. Dr. Cansu ÖZBAŞ ÜYE	Halk Sağlığı	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Av. İlnur YILDIZ ÜYE	Hukukçu	Ankara Barosu	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☒
Nejla CAN GÜLER ÜYE	Sivil Temsilci	Sağ. Bak. Avrupa Birliği ve Dış İlişkiler Genel Müd.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐