

T.C.

GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

KALP VE DAMAR CERRAHİSİ ANA BİLİM DALI

**AÇIK KALP CERRAHİSİ GEÇİREN DİYABETİK VE
NON-DİYABETİK HASTALARDA BİLİŞSEL
FONKSİYONLAR İLE ÇÖZÜNÜR FRAKTALKİN, GFAP VE
CD163 DÜZEYLERİNİN İNCELENMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. ARİF ÖZBAY

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. ABDULLAH ÖZER

TEZ YARDIMCI DANIŞMANI

Prof. Dr. SÜREYYA BARUN

ANKARA

2019

T.C.

GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

KALP VE DAMAR CERRAHİSİ ANA BİLİM DALI

**AÇIK KALP CERRAHİSİ GEÇİREN DİYABETİK VE
NON-DİYABETİK HASTALARDA BİLİŞSEL
FONKSİYONLAR İLE ÇÖZÜNÜR FRAKTALKİN, GFAP VE
CD163 DÜZEYLERİNİN İNCELENMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. ARİF ÖZBAY

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. ABDULLAH ÖZER

TEZ YARDIMCI DANIŞMANI

Prof. Dr. SÜREYYA BARUN

ANKARA

2019



Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tez Sınav Tutanağı

Adı ve Soyadı	Arif ÖZBAY
Baba Adı	İlhan
Doğum Yeri/Tarihi	ELAZIĞ / 10.06.1989
Diploma Tarihi / Diploma No	19.07.2013 / 136001895
Mezun Olduğu Fakülte	FIRAT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İhtisas Yaptığı Anabilim Dalı/Bilim Dalı	KALP VE DAMAR CERRAHİSİ
İhtisas Süresi	Yıl:5 Ay:7
Sınav Yapılmasını İsteyen Makam	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı

UZMANLIK TEZİNİN ADI: AÇIK KALP CERRAHİSİ GEÇİREN DİYABETİK VE NON-DİYABETİK HASTALARDA BİLİŞSEL FONKSİYONLAR İLE ÇÖZÜNÜR FRAKTALKİN, GFAP VE CD163 DÜZEYLERİNİN İNCELENMESİ

JÜRİ KARARI: Adı geçen Araştırma Görevlisi tarafından hazırlanan ve 18.07.2019 tarihinde teslim edilen tez; aşağıda adı yazılan tez değerlendirme jüri üyeleri tarafından incelenmiş olup daha önce tespit edilen eksik kısımlarının giderildiği görülmüştür, “ uzmanlık tezi “ olarak kabul edilmiştir, başarılı bulunmuştur ve uzmanlık sınavına girmeye hak kazanmıştır.

JÜRİ ÜYELERİ:

Doç. Dr. İbrahim ÖZER
T.C. G.Ü.T.F.
Kalp Damar Cerrahi A.B.D.
Dip. Tez. No: 97834-105197
ÜYE

Başkan
Prof. Dr. Günel Levent ÖZKAN
T.C. G.Ü.T.F. Sazi Hastanesi
Kalp Damar Cerrahi
Dip. No: 105197-105197
ÜYE

Prof. Dr. Mustafa ŞIRLAK
Dip. No: 105
Kalp Damar Cerr. A.B.D.
A.O.T.F.
ÜYE

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

Tez Tutanağı	I
İçindekiler	II
Simgeler ve Kısaltmalar	IV
Şekil, Tablo ve Grafikler	VI
Önsöz	VIII
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Postoperatif Bilişsel Disfonksiyon	4
2.2. Açık Kalp Cerrahisi Sonrası Görülen POBD	6
2.2.1. Hastada Önceden Mevcut Olan Risk Faktörleri	7
2.2.2. Anestezik Ajanların Olası Katkıları	9
2.2.3. Açık Kalp Cerrahisinin “on-pump” veya “off-pump” Koşullarda Gerçekleştirilmesi	11
2.2.4. Mikroemboli	16
2.2.5. Hipotermi ve Yeniden Isıtma	17
2.2.6. DM ve Hiperglisemi	18
2.2.7. Cerrahi Girişim Tarafından İndüklenen İnflamasyon (Periferik İnflamasyon)	21
2.2.8. Cerrahi Tarafından SSS’de Oluşan İnflamasyon	22
2.2.9. Periferik İnflamasyon ile Nöroinflamasyonun İlişkisi	25
2.2.10. Oksidatif Stresin POBD Mekanizmalarına Katkısı	25
2.2.11. Gliyal ve Astrositik Aktivasyon	27
2.3. Çözünür Fraktalkin (CX3CL1)	29
2.4. Glial Fibriler Asidik Protein (GFAP)	33
2.5. CD163 (Cluster of differentiation 163)	34
2.6. POBD Tedavisi İçin Araştırılan Ajanlar	37
2.6.1. Seçici Siklo Oksijenaz-II (COX-II) İnhibitörleri	37
2.6.2. Statinler	38

2.6.3. Pregabalin	38
2.6.4. Deksmetomidin	39
2.6.5. Lidokain	40
2.6.6. Ketamin	40
2.6.7. Minosiklin	40
2.6.8. N-Asetil Sistein (NAC)	41
2.6.9. Magnezyum Sülfat	41
2.7. Kalp Cerrahisinde POBD’yi Azaltmak İçin Yöntemler	42
3. MATERYAL VE METODLAR	45
3.1. Hastalar	45
3.2. Biyokimyasal Yöntemler	46
3.3. İstatistiksel Yöntemler	47
4. BULGULAR	48
5. TARTIŞMA	61
6. ÖZET	66
7. ABSTRACT	68
8. KAYNAKLAR	69
9. EKLER	120
9.1. MM Testler	120
9.2. Etik Kurul Onayı	122
9.3. Özgeçmiş	126

SİMGELER VE KISALTMALAR

AH	Alzheimer Hastalığı
BDNF	Beyin Türevi Nörotrofik Faktör
BFB	Bilişsel Fonksiyon Bozukluğu
BIS	Bispektral İndeks
BOS	Beyin Omurilik Sıvısı
Ca⁺⁺	Kalsiyum
CD163	Cluster of Differentiation 163
CO₂	Karbon Dioksit
COX-II	Siklooksijenaz II
CRP	C Reaktif Protein
dak	dakika
DHSA	Derin Hipotermik Sirkulatuvar Arrest
DM	Diabetes Mellitus
ECMO	Ekstrakorporeal Membran Oksijenatör
ELİSA	Enzim-Linked İmmun Sorbent Assay
EEG	Elektroensefalogram
GABA	Gama Amino Bütirik Asid
GFAP	Glial Asidik Fibriler Protein
HbA1c	Hemoglobin A1c
Hb-Hp	Hemoglobin-Haptoglobulin
HIV	Human Immundeficiency Virus
HMGB-1	High Mobility Group Box-1
Hg	Cıva
ICAM-1	Hücreler Arası Adhezyon Molekülü-1
IL-1β	İnterlökin-1 Beta
IL-6	İnterlökin-6
IL-8	İnterlökin-8
IL-10	İnterlökin-10

KABG	Koroner Arter Bypass Greftlenmesi
KBB	Kan Beyin Bariyeri
kDA	kilo Dalton
KPB	Kardiyo Pulmoner Bypass
mcg	mikrogram
Mg⁺⁺	Magnezyum
ml	mililitre
mm	milimetre
MM	Mini Mental
NAC	N Asetil Sistein
NADPH	Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat Dehidrogenaz
NF-κB	Nükleer Faktör- Kappa B
ng	nanogram
NK	Natural Killer
NMDA	N-Metil D-Aspartik Asit
NSE	Nöron Spesifik Enolaz
PaCO₂	Parsiyel Karbon Dioksit Basıncı
POBD	Postoperatif Bilişsel Disfonksiyon
p38MAPK	p38 Mitojen Aktivatör Protein Kinaz
rpm	revolutions per minute (dakikada devir sayısı)
rSO₂	Bölgesel Oksijen Satürasyonu
sCD163	solubl Cluster of Differentiation 163
SRCR	Sisteinden Zengin Çöpçü Reseptör
SSS	Santral Sinir Sistemi
TLR-4	Toll-like Reseptör-4
TNF-α	Tümör Nekroz Faktör- Alfa
TNF-γ	Tümör Nekroz Faktör- Gama
°C	santigrat derece

ŞEKİL, TABLO VE GRAFİKLER**Sayfa No**

Şekil 1:	POBD mekanizması	6
Tablo 1:	Araştırmaya Katılan Bireylerin Değerlerinin Pre-op ve Post-op Özellikleri	48
Tablo 2:	Araştırmaya Katılan Bireylerin Değerlerinin Pre-op ve Post-op Olarak Karşılaştırılması	49
Tablo 3:	Araştırmaya Katılan Bireylerin Değerlerinin Non-DM ve Tip 2 Diyabetik Olmalarına Göre Karşılaştırılması	50
Grafik 1:	Non-DM Olan Hastaların Pre-op CD163 Konsantrasyonları ile Pre-op MM Test Skorlarının Arasındaki Korelasyon Grafiği	51
Grafik 2:	Non-DM Olan Hastaların Pre-op CD163 Konsantrasyonları ile Post-op CD163 Konsantrasyonları Arasındaki Korelasyon Grafiği	52
Grafik 3:	Non-DM Hastaların Pre-op CD163 Konsantrasyonları ile Post-op MM Test Skorları Arasındaki Korelasyon Grafiği	53
Grafik 4:	Non-DM Hastaların Pre-op Fraktalkin Konsantrasyonları ile Post-op Fraktalkin Konsantrasyonları Arasındaki Korelasyon Grafiği	54
Grafik 5:	Non-DM Hastaların Pre-op MM Test Skorları ile Post-op MM Test Skorları Arasındaki Korelasyon Grafiği	55
Grafik 6:	Non-DM Hastaların Post-op CD163 Konsantrasyonları ile Post-op MM Test Skorları Arasındaki Korelasyon Grafiği	56
Grafik 7:	Tip 2 Diyabetik Hastaların Post-op GFAP Konsantrasyonları ile Pre-op CD163 Konsantrasyonları Arasındaki Korelasyon Grafiği	57
Grafik 8:	Tip 2 Diyabetik Hastaların Post-op GFAP Konsantrasyonları ile Pre-op GFAP Konsantrasyonları Arasındaki Korelasyon Grafiği	58
Grafik 9:	Tip 2 Diyabetik Hastaların Post-op Fraktalkin Konsantrasyonları ile Pre-op MM Test Skorları Arasındaki Korelasyon Grafiği	59

Grafik 10:	Tip 2 Diyabetik Hastaların Pre-op MM Test Skorları ile Post-op MM Test Skorları Arasında Korelasyon Grafiği	60
-------------------	---	----

ÖNSÖZ

Uzun uğraşlar ve yoğun bir emek karşılığında hazırlamış olduğum bu tez, elbette ki tek başıma altından kalkabileceğim bir yük değildi. Tezimin ortaya çıkış süreci sadece hazırlık ve yazım aşamasından ibaret olmayıp, eğitimime başladığım ilk günden süregelen sayısız emeğin, faydalı nasihatlerin, yol gösterici eleştirilerin ve en nihayetinde kalp ve damar cerrahisinde olmazsa olmaz kabul edilen yoğun bir sabrın harman edilmesidir. Bu süreçte uzmanlığa adım atmamı sağlayan kişilere sırayla teşekkür etmek isterim.

Eğitimime başladığım dönemde aktif görevde olan ancak sonradan emekliye ayrılan Sn. Prof. Dr. Ali YENER'e, Sn. Prof. Dr. Velid HALİT'e, Sn. Prof. Dr. M. Emin ÖZDOĞAN'a ve görevlerini sürdürmekte olan Sn. Prof. Dr. Halim SONCUL'a, Sn. Prof. Dr. M. Levent GÖKGÖZ'e, Sn. Prof. Dr. Volkan SİNCİ'ye, Sn. Prof. Dr. G. Levent OKTAR'a, Sn. Prof. Dr. Erkan İRİZ'e, Sn. Prof. Dr. Dilek ERER'e, Sn. Doç. Dr. M. Hakan ZOR'a, Sn. Doç. Dr. Tolga TATAR'a, Sn. Doç. Dr. H. Selçuk GEDİK'e, ve son olarak bölümümüzdeki herkesin yardımına koşan, herşeyimiz Sn. Doç. Dr. Abdullah ÖZER'e eğitim sürecim boyunca yapmış oldukları katkılarından dolayı teşekkürü bir borç bilirim.

Tez çalışmasının hazırlık aşaması ve hayat geçirilmesi sürecinde ihtiyaç duyduğumda yardımlarını esirgemeyen, yol gösteren, bilgisi ve deneyimlerini benimle tereddütsüz paylaşan, desteğini her zaman yanımda hissettiğim

saygıdeğer tez yardımcı danışmanım, Farmakoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Sn. Prof. Dr. Süreyya BARUN’a teşekkür ederim.

Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Sn. Prof. Dr. Özlem GÜLBAHAR’ a, Biyokimya Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi Sn. Dr. Hasan DAĞLI’ ya, Halk Sağlığı Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Sn. Prof. Dr. Seçil ÖZKAN’ a, Psikiyatri Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi Dr. Refika YAMANEL’e bilimsel katkılarından dolayı teşekkür ederim.

Birlikte çalıştığım ve her birinden gerek hayata dair gerek mesleğime dair bir şeyler öğrendiğim, çok sevgili çalışma arkadaşlarım olan hemşirelerimiz, personellerimiz, temizlik görevlilerimiz ve sekreterlerimize, eğitimimin ana unsuru olan, yardıma muhtaç halde karşımıza gelen ve mesleğimizin temel odağı olan hastalarımızın şahsından yola çıkarak bütün Türk milletine teşekkürlerimi sunarım.

Eğitim sürecim boyunca yanımda olan, maddi ve manevi her türlü desteğini esirgemeyen babam İlhan ÖZBAY, annem Gönül ÖZBAY ve çok sevgili eşim Gizem ÖZBAY’a edeceğim teşekkürler yetersiz kalacaktır.

Hususi olarak ortaya koyduğu canıyla, malıyla, yüreğiyle ve umutlarıyla, ülkemizin ve milletimizin bugünlere gelmesini sağlayan, çağdaş eğitim kurumlarında dünya standartlarında eğitim almamızı olanaklı kılan, üniversitemizin adının kaynağı şanlı unvanın sahibi, milli başöğretmenimiz, Gazi Mustafa Kemal ATATÜRK’ün ruhunu yad etmeyi her Türk genci gibi kendime bir borç ve görev bilirim.

Son olarak, bu sayfayı yazmak ve ÷lkemizin her k÷şesine saēlık hizmetini ulaştırabilmek adına attıēımız ve atacaēımız adımları anlamlı kılmayı nasip eden Allah’a şükretmeyi de yerine getirilmesi gereken bir ödev olarak saymaktayım.

Tıp fak÷ltesine bařladıēım günden itibaren hayatımın bir parçası olan hekimlik mesleēimi hayatımın son nefesine kadar gururla ve şerefle taşımak ümidiyle...

1. GİRİŞ

Post-operatif bilişsel fonksiyon bozukluğu (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 Ancak, kardiyak cerrahi geçiren hastalarda diğer operasyonlara kıyasla POBD gelişme riski anlamlı derecede yüksektir. Post-operatif 3. ayda POBD sıklığı % 20-50 iken, bu oran non-kardiyak cerrahi sonrasında % 5-20 olarak bildirilmiştir.⁵ POBD daha uzun hastanede kalma süresi ve artan mortalite oranıyla ilişkili bulunmuştur.⁴ Kardiyak cerrahi sonrası görülen en sık nörolojik komplikasyon olup hem kısa dönem (%33-83) hem de uzun dönemde (%20-60) ortaya çıkabilen bu klinik tablonun mekanizmaları tam olarak aydınlatılabilmiş değildir.^{6,7} Minör cerrahi uygulamaları sonrasında dahi görülebilmektedir.⁸ Serebral mikroemboli, serebral hipoperfüzyon, inflamasyon ve genetik yatkınlık gibi bazı faktörlerin rol oynadığına dair çalışmalar mevcuttur.⁹⁻¹² Anestezik ajanların POBD gelişimindeki olası etkileri de değerlendirilmiş ancak çelişkili sonuçlar bulunmuştur.^{13,14} Komorbid hastalıkların bulunması ve yaşın ileri olması rastlanma sıklığını artırmaktadır.¹⁵ Altmış yaş üstündeki non-kardiyak cerrahi geçiren hastalarda post-operatif 1. haftada hastaların % 25,8' inde ve 3. ayda hastaların % 9,9' unda POBD gözlenmiştir.¹⁶ 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. Operasyondan 3 ay sonra hala POBD mevcutsa uzun vadede iş ve

sosyal güvencenin kayıp riskinin artması gibi finansal sonuçlar da doğurmaktadır. Ayrıca, 8,5 yıllık izlemde mortalite oranının arttığı gösterilmiştir.¹⁸

Nöroinflamasyon, POBD gelişiminden sorumlu tutulan majör mekanizmalardan birisidir ve post-operatif dönemde beyinde astrosit ve mikroglialarda oluşan aktivasyon klinik ve deneysel çalışmalar ile gösterilmiştir.^{19,20} Kemirgenlerde yapılan bir çalışmada yine hipokampal nöroinflamatuvar süreçlerin POBD ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Ayrıca, beyindeki pro-inflamatuvar sitokin salıverilmesinin inhibe edilmesi post-operatif bellek bozukluklarını düzeltmektedir.²¹ Santral sinir sistemindeki (SSS) inflamatuvar mediyatörlerin doğrudan veya dolaylı mekanizmalar ile bellek ve öğrenmeyi etkileyebildiğini teyit eden başka çalışmalar da mevcuttur.^{22,23}

Diabetes mellitus (DM)'lu hastaların bir kısmında bilişsel fonksiyon bozukluğu (BFB) olduğu gösterilmiş ancak patofizyolojisi tam olarak anlaşılamamıştır. Hiperglisemi, vasküler hastalık, hipoglisemi ve insülin direncinin önemli roller oynadığı düşünülmektedir.²⁴ Ayrıca, DM'nin nöroinflamatuvar değişiklikler ile ilişkisi olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur.²⁵ Yapılan bir meta-analiz çalışmasında DM'li hastaların, non-DM'li hastalar ile karşılaştırılması sonucunda POBD gelişme riskinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir.²⁶ Deneysel modellerde DM'li hayvanların beyinde yapılan nöropatolojik analizlerde mikroglial aktivasyon ve hücreler arası adhezyon molekülü- 1 (ICAM-1) ekspresyonunda artış tespit edilmiştir.²⁷

Fraktalkin veya CX3CL1 bir kemokin molekülü olup hem periferik hem

de santral inflamatuvar süreçlerde yer almaktadır. SSS'deki sentez yeri nöronlar olup olup mikroglialar üzerinde reseptörleri mevcuttur (CX3CR1). Nöronlar tarafından salıverilen çözünür fraktalkin mikroglial hücrelerin ve sistemik dolaşımdaki lökositlerin aktivasyonuna neden olur.²⁸⁻³⁰ Literatürde fraktalkinin hem nöroprotektif hem de nörotoksik etkiler yaptığına dair farklı sonuçlar rapor edilmiştir.³¹ Kognitif bozuklukların ön planda yer aldığı Alzheimer Hastalığı (AH)'nda fraktalkin düzeyinin düştüğü gösterilmiş ve hastalık tablosundan sorumlu nöroinflamatuvar süreçlerde rol oynadığı ileri sürülmüştür.³²

Glial Fibriler Asidik Protein (GFAP) nöroinflamatuvar olaylarda astrosit aktivasyonunu gösteren bir belirteçtir.³³ Astrosit aktivasyonunun bir göstergesi olan GFAP'ın nöroinflamatuvar süreçlerde serum düzeyinde yükseklik olduğu tespit edilmiştir.³⁴ Ayrıca non-kardiyak cerrahi sonrası oluşan POBD ile yüksek bulunan serum GFAP düzeyleri arasında korelasyon olduğu bildirilmiştir.³⁵

Cluster of differentiation163 (CD163) mikroglia hücrelerinde eksprese edilen ve aktivasyonu gösteren bir belirteçtir.³⁶ CD163'ün adaptif immün yanıtın düzenlenmesinde rol oynadığı ve inflamasyon ilişkili hastalıklarda doku ya da serumda ölçülmesinin hastalığın ciddiyeti ve prognozu açısından yol gösterici olabileceği belirtilmektedir.³⁷

POBD etiyopatolojisinde nöroinflamatuvar süreçlerin önemli rol oynadığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Astrosit ve mikroglia aktivasyonu bu süreçleri tetikleyen majör faktörlerdir. CD163 mikroglia aktivasyonunu yansıtan bir biyobelirteç olarak tanımlanmıştır. GFAP ise astrosit aktivasyonunu yansıtan

diğer bir biyobelirteçtir. Fraktalkin ise nöroinflamatuvar süreçler ile ilişkilendirilmiş bir moleküldür. Literatürde kardiyak cerrahi öncesi ve sonrası fraktalkin düzeyinin incelendiği sadece bir adet klinik çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmanın sonucunda koroner bypass ameliyatından sonra belirgin bir inflamatuvar cevap gelişmesine rağmen dolaşımdaki fraktalkin düzeyinde anlamlı ve kalıcı bir azalma gözlenmiştir.³⁸

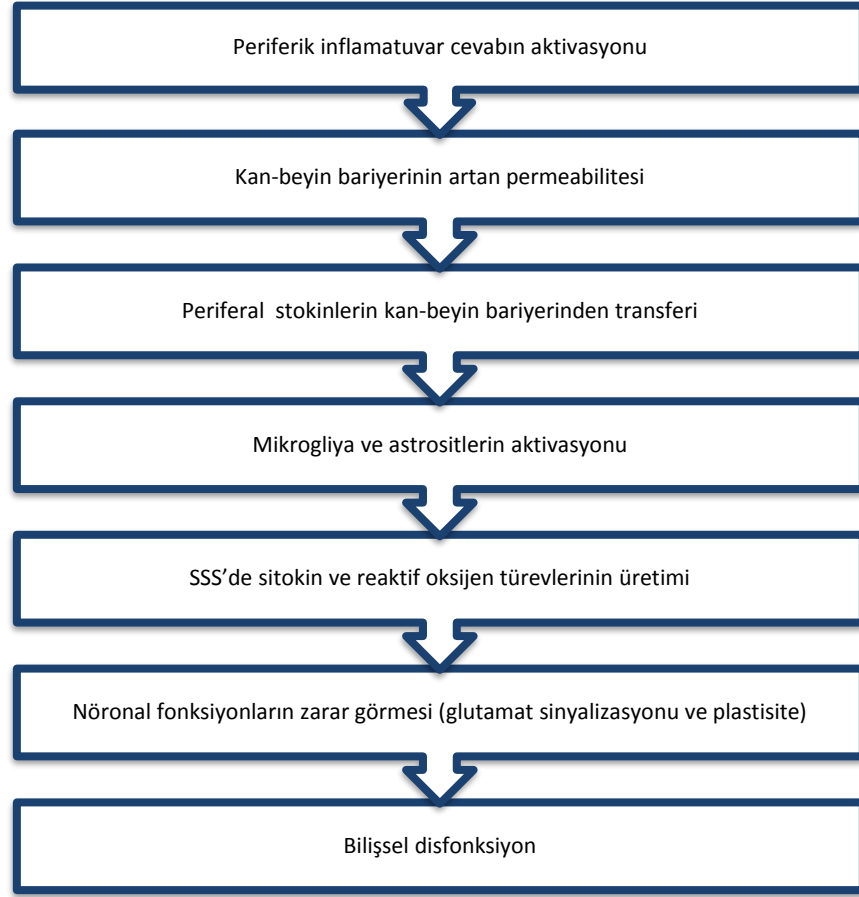
Bu çalışmada, kardiyopulmoner bypass (KPB) ile açık kalp cerrahisine alınmış hastalarda serum çözünür fraktalkin düzeyinin nöroinflamasyonu tetikleyen astrosit ve gliya aktivasyonu ile bilişsel fonksiyonlar arasındaki olası ilişkinin araştırılması hedeflenmiştir. DM’li hastalarda da nöroinflamatuvar süreçlerin aktive olduğuna dair bulgular mevcut olduğundan non-diyabetik hasta grupları Tip 2 DM hasta grupları ile karşılaştırılmıştır. POBD ile ilişkili periferik biyobelirteçlerin tanımlanması riskli hastaların tespit edilmesine ve bu hastalarda gerek profilaktik gerekse tedaviye yönelik yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesine katkı sağlayacaktır.

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.^{1,2,39} En önemli belirtiler bellekteki bozulmalar ve entelektüel zorluklarla başa çıkabilme becerisindeki azalmalardır.⁴⁰ 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.⁴¹ POBD ise zor tanınan ve daha geç dönemde ortaya çıkarak uzun süreli etkilere neden olabilen bir tablodur.^{42,43} Tüm yaş gruplarındaki cerrahi hastalarını etkilemesine rağmen genç popülasyondaki POBD hastalarında düzelme daha hızlı olmaktadır.⁴ Altmış yaş üstündekilerde aylarca sürebilmekte, günlük işleri yerine getirmede ve mesleği devam ettirmede önemli zorluklara neden olabilmektedir.⁴⁰ 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.^{3,44} POBD yaşam kalitesi, mesleğini sürdürebilme ve sosyal güvencenin devamı konusunda uzun dönemde son derece olumsuz sonuçlar doğurabilmektedir.⁴⁵ Post-operatif 3. ayda BFB varlığının mortalite oranındaki artış ile de ilişkisinin olduğu gösterilmiştir.⁴⁶ Koroner arter bypass greftlemesinin (KABG), birçok hasta için yaşam kalite ve fonksiyonlarındaki kapasiteyi arttırdığı gösterilmiş olmasına rağmen, son zamanlarda yapılan çalışmalar, önemli sayıda hastanın, ameliyattan sonra kısa ve uzun dönemde POBD geliştirebileceğini göstermiştir.¹⁷ POBD mekanizması **Şekil 1** 'de gösterilmiştir.



Şekil 1: POBD mekanizması¹⁹

2.2. Açık Kalp Cerrahisi Sonrası Görülen POBD

Kardiyak cerrahi sonrası görülen POBD sıklığı ve şiddeti non-kardiyak operasyonlara göre anlamlı derecede yüksektir.⁴⁷ Kardiyak cerrahi sonrası gelişen POBD'nin fizyopatolojisi ve etiyopatolojik faktörleri tam olarak aydınlatılamamıştır. Üzerinde inceleme yapılan ve ileri sürülen çeşitli faktörler aşağıda belirtilmiştir;

2.2.1. Hastada Önceden Mevcut Olan Risk Faktörleri

Nöroinflamasyon minör cerrahilerden sonra bile görülebilmesine rağmen POBD her ameliyattan sonra görülmesi şart değildir. Böylece nöroinflamasyon önemli bir unsur olmasına rağmen POBD' ye sebep olacak tek faktör değildir. Önceden var olan organik hastalıklar, düşük eğitim seviyesi, alkol, antikolinerjik ajanlar, kronik ağrı gibi faktörler preoperatif bilişsel rezervi etkileyerek POBD gelişimi için zemin hazırlamaktadırlar.^{48,49} Strok öyküsü olan hastalarda zaten BFB olabileceği için bu hastalar POBD gelişimi için daha yüksek risk altındadırlar.⁴

Preoperatif dönemde sistemik inflamasyon ve nöroinflamasyona sebep olan metabolik sendrom varlığı POBD ile ilişkilendirilmiştir.⁵⁰ Ayrıca diyabetik ve preoperatif dönemde inflamasyon bulguları yüksek olup karotis cerrahisi geçiren hastalarda da POBD riski daha yüksek bulunmuştur.⁵¹

Yaşla birlikte artan periferik uyarı sonucu oluşan nöroinflamasyonun da bellek üzerindeki önemli etkileri tespit edilmiştir.²¹ Bu durum sonucunda artan sitokin üretimi ve SSS'deki mikrogliyal aktivasyon artışı da gösterilmiştir.⁵² 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.⁵³

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-inflamatuvar bir durumda olurlar. Yaşla birlikte plazma tümör nekroz faktörü- α (TNF- α) ve interlökin-6 (IL-6) seviyeleri artar.⁵⁴ Bu inflamatuvar mediatörler aynı zamanda nöroproteksiyon için kritik role sahiptir (IL-6 hem pro hem de antiinflamatuvar özelliğe sahiptir).^{55,56}

POBD'ye duyarlılıkla ilişkili olduğu bilinen bir diğer faktör yaşlı hastalarda olduğu gibi önceden var olan bilişsel bozulmalardır.⁵⁷ Alzheimer ve Parkinson Hastalıkları ve ayrıca ilginç bir şekilde şizofreni gibi nörodejeneratif hastalıkların kronik enflamasyonla ilişkili olduğunu gösteren kanıtlar vardır.^{58,59} Kronik nörodejenerasyon, mikroglial hücrelerin seçici aktivasyonunun morfolojik ve hücre yüzeyi belirleyici kanıtları ile ilişkilidir.⁶⁰

Bazı hastalarda bulunan Apo E allelinin mikroglial aktivasyonu düzenlediği ve inflamatuvar süreçte önemli roller oynadığı için Apo E alleli POBD için risk faktörü olarak öngörülmüştür.⁶¹⁻⁶³ Ayrıca, bazı C-reaktif protein (CRP) ve P selektin genotipleri POBD' ye daha yatkındır. Tüm bu genotipler, daha yüksek bir inflamasyon insidansı sergiler ve daha yüksek CRP seviyelerine ve trombosit aktivasyonuna sahiptir, bu da perioperatif inflamasyonu azaltma stratejilerinin yararlı olabileceğini gösterir.⁶⁴

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.¹⁹ İnflamasyon durumunda sitokinlerin ve nörotrofik faktörlerin bu süreçleri yönetme yeteneği mevcuttur.⁶⁵ Dolayısıyla, perioperatif dönem dahil inflamasyonun arttığı durumlarda, nöronal fonksiyonlarda bozulma ve bilişsel disfonksiyon riski yüksektir.¹⁹

2.2.2. Anestezik Ajanların Olası Katkıları

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.

Anestezinin bilişsel fonksiyonlar üzerinde tek başına etkisinin olabileceğini gösteren deneysel çalışmalarda tek başına izofluran anestezisinin mikrogliyal aktivasyonuna ve BFB’ye sebep olduğu saptanmıştır.⁴⁸ Ayrıca sevofluran ile yapılan deneysel çalışmalarda nöronal sinyalizasyon ve sinaptik plastisiteye ait proteinlerdeki değişiklikler gösterilmiştir.^{66,67} 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.⁶⁸ Anestezi derinliğinin olası etkisi için yapılan başka bir çalışmada ise bispektral index (BIS)’ i düşük yaşlı hastalarda postoperatif dönemde deliryum riski yüksek bulunmuşken, POBD insidansında değişiklik saptanmamıştır.^{69,70}

İnhalasyon anesteziklerinin, intravenöz uygulanan anesteziğe 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.⁷¹ İnhalasyon 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.⁷² Buna ilave olarak cerrahi travmaya sekonder artan sistemik inflamasyonun da GABA reseptör modülasyonu yaptığı ve bilişsel bozulmalara sebep olduğu tespit edilmiştir.⁷³

Alternatif POBD nedeni olarak anestezi bağımlı nöroinflamasyon veya apoptozis sonucu oluşan hafıza düşüklüğü kemirgenlerde gösterilmiştir. Cao ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kısmi hepatektomiye takiben yaşlı ve yetişkin sıçanlarda açığa çıkan santral sitokinler İnterlökin-1 β (IL-1 β), IL-6, TNF- α ve hipokampal gliyal hücre aktivasyonunun ekspresyonu araştırılmıştır. Sonuçlarda orta dereceli cerrahi travma, yetişkin sıçanlara kıyasla, yaşlı sıçanlarda daha fazla nöroinflamasyona ve bilişsel fonksiyon bozukluğuna neden olmuştur. Tek başına anestezi, yetişkin ve yaşlı sıçanlarda bilişsel işlevi bozmamış ve hipokampal proinflamatuvar sitokin seviyelerini değiştirmemiştir.^{21,74} Anestezik ve analjezik ajanların beyindeki IL-1 β seviyesini değiştirmediği, yetişkin farelerin post-operatif nöroinflamasyon bulgusu olmamasına rağmen, yaşlı farelerde cerrahi işleminden 24 saat sonra hipokampal IL-1 β seviyesinde önemli ölçüde artış olduğu tespit edilmiştir. Test sonuçlarında öğrenme testlerinde bozulmalar olduğu bu

durumun nöroinflamasyonun temel bir POBD nedeni olabileceği fikrini desteklediği görülmüştür.⁷⁵

2.2.3. Açık Kalp Cerrahisinin “on-pump” veya “off-pump” Koşullarda Gerçekleştirilmesi

Kardiyak cerrahi sırasında meydana gelen nörolojik tabloların tromboembolizm, hipoperfüzyon ve sistemik inflamatuvar reaksiyonların sonucu olduğuna inanılmıştır.⁷⁶ Bu kardiyak cerrahiye bağlı olduğu düşünülen nörolojik tablolara ait biyobelirteçler 1992’ den beri araştırılmaktadır.⁷⁷ O zamandan beri bu belirteçler değişik kardiyak cerrahilerde, özellikle son yıllarda ise on-pump ve off-pump kardiyak cerrahilerde araştırılmıştır.^{78,79}

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. Bununla birlikte, POBD insidansı ile ilgili off-pump ile karşılaştırıldığında on-pump cerrahinin net bir avantajı, 2203 hastanın Randomize On/Off Bypass Çalışma Grubu (ROOBY)’nda kanıtlanamamıştır.⁸⁰ 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.⁸¹ Ayrıca, KPB kullanıldığında, kardiyak cerrahi sonrası bilişsel gerileme ile ilgili olarak pulsatil ve non-pulsatil flow arasında bir fark görülmemiştir.

Off-pump cerrahi sırasında, kalbin posteriyorundaki distal anastomozları yapabilmek için kalbin kaldırılma ve eğilme gibi manipölasyonları, kardiyak outputu azaltabilir, böylece sistemik basıncı ve beyin kan akımını azaltabilir.⁸² 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.^{83,84}

Serebral otoregülasyon; beyin kan akımındaki belli azalmalara karşı metabolik ihtiyaçlardaki düzenleme ve hidrostatik basınç değişiklikleri ile adapte olmasıdır.⁸⁵ Serebral otoregülasyon, serebral perfüzyon basıncı fizyolojik aralıktaysa gerçekleşir. 50-130 mmHg'lik perfüzyon basıncı değişikliklerinde uygun kan akımı sağlanır. KPB sırasında perfüzyon basıncını daha fizyolojik seviyelerde (80-90 mmHg) tutmanın daha az erken POBD ve deliryum ile ilişkili olduğunu öne süren düzey 2 kanıtlar vardır.⁸⁶ 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. Uzun KPB süreleri uzun 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 asistanın eksperimental çalışmalarda otoregülasyonu koruduğu ifade edilmektedir.⁸⁷ 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.⁸⁸

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. Otheregülasyon 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 artışıını açıklayabilir.⁸⁹⁻⁹¹

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.⁹² Bununla birlikte son çalışmalar yeni doğanlarda

pH-stat'ın daha güvenli bir yöntem olduğunu ortaya koymaktadır.⁹³ Pediatrik olgularda daha iyi nörolojik sonuçlar, daha hızlı elektroensefalografik düzelme ve daha az konvülfif atak izlenmiştir. Alfa-stat yönetimi alan, zayıf serebral otoregülasyon riski taşıyan hastalarda, ısınma sırasında artmış jugüler venöz desatürasyon insidansı gösterilmiştir.⁹⁴ Arrest öncesi kortikal oksijen saturasyonunun daha yüksek olması, arrest esnasında kortikal oksijen metabolizmasının daha yavaş olması, beynin 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.

Beyin, DHSA 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.⁹⁵ 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.⁹⁶ 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.^{97,98} Ayrıca retrograd serebral perfüzyonun debris ve hava embolisini önlediği düşünülmektedir.⁹⁹

Yapılan kardiyak cerrahinin türü de sonucu değiştirebilir. Kapak cerrahisi KABG ile karşılaştırıldığında daha yüksek bilişsel düşüş oranları ile ilişkilendirilmiştir.¹⁰⁰⁻¹⁰¹ Buna ilgili anatomik bölümlerin açılması sırasında ortaya çıkma riski olan mikroembolilerin neden olduğu tahmin edilmektedir.¹⁰² 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. Mekanik kalp kapaklarındaki in vitro çalışmalar, yüksek basınçlı gradiyentlerin, özellikle kapak kapanması sırasında gaz kabarcıklarının oluşup sabit yapıda kalacak şekilde kavitasyona neden olabileceğini göstermiştir.¹⁰³

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.¹⁰⁴

Koroner arter cerrahisi yapılırken damar sayısı artışının ve postoperatif dönemdeki uzun süreli mekanik ventilasyonun SSS'ye ait perfüzyonu bozduğu ve sözel hafızanın bozulmasına neden olduğu da gösterilmiştir.¹⁰⁵

2.2.4. Mikroemboli

Embolik material KPB'den değil, aynı zamanda aort lezyonlarından da elde edilebilir. Aortik ateroklrozun 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.¹⁰⁶ 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.¹⁰⁷ Bu uygulama özellikle sol atriyum ve aortun açıldığı vakalarda daha önemli olabilir.

Daha büyük serebral damarların tıkanmasının fokal nörolojik hasara neden olmasına rağmen, daha küçük çapta yayılmış serebral mikroembolilerin POBD ile

ilişkili olduğu varsayılmıştır.¹⁰⁸ Difüzyon ağırlıklı manyetik rezonans görüntüleme ile on-pump KABG geçiren hastaların yaklaşık % 50'sinin mikroembolik enfarktları düşündüren lezyonlar geliştirdiğini göstermiştir.¹⁰⁹ Postmortem çalışmalar benzer lezyonlar ile embolik enfarktlar arasındaki ilişkiyi doğrulamıştır.¹¹⁰ Ayrıca, transkranyal doppler ultrasonografi kullanarak on-pump cerrahinin off-pump cerrahiden daha fazla mikroemboli ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.¹¹¹ Bununla birlikte KPB ve mikroembolizm ile POBD arasındaki ilişkiyi klinik olarak yetersiz bulan çalışmalar da mevcuttur.¹¹² Bilişsel bozulma perioperatif iskemiyle ilişkilendirilmiş ve iskemi 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.^{112,113} Ayrıca başka bir çalışmada KPB kullanılarak yapılan KABG cerrahisi ile çalışan kalpte yapılan KABG cerrahisinde POBD açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır.¹¹⁴

2.2.5. 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 hipoterminin 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.⁹⁵

Hipertermi, SSS'nin metabolizma ve oksijen kullanma oranını artırır ve daha kötü nörokognitif sonuçlar ve sayısız klinik durumlarda artan mortalite riskleriyle ilişkilidir.¹¹⁵⁻¹¹⁷ Normotermik (35°C'den yüksek) KPB'nin, hipotermik (28°C'den düşük) KPB'den üç kat daha fazla stroke insidansı gösterilmiştir.¹¹⁸ Ancak bir randomize çalışmada, hipotermi (28-30°C) normotermiye (35.5-36.5°C) göre, kardiyak cerrahi sonrası 6. haftadan önce görülen kognitif değişiklikler konusunda üstünlüğü gösterilememiştir.¹¹⁹ 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.¹²⁰ 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.¹²¹ 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.

2.2.6. DM ve Hiperglisemi

Diyabetes mellituslu hastalarda kognitif bozukluklar görülebilir. Diyabetik hastalarda yapılan mini zihinsel statü sınavında puanların 23' ten az olmasıyla, öz bakım ve günlük yaşam aktivitelerinin gerçekleştirilme kabiliyetlerinin azaldığı

dikkatleri çekmiştir.¹²² Bu durum diyabetli hastalarda depresyon geçirme ihtimalinin iki kat fazla olabileceğini göstermiştir.¹²³ 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.¹²⁴ Diğer organlarda, hiperglisemi, poliöl yoluyla aktivasyon, gelişmiş glikasyon son ürünleri oluşumu, protein kinaz C'nin diaçilgliserol aktivasyonu ve heksosamin yolunda artan glukoz şantlama dahil olmak üzere çeşitli mekanizmalarla işlev görür. Bu mekanizmalar SSS'de etkili olabilir ve DM'li hastalarda algılanan bilişsel işlevdeki değişiklikleri tetikleyebilir.¹²⁵

Diyabetes mellituslu hastalarda daha yüksek olan POBD riski yüksek HbA1c düzeyi ve zayıf glisemik kontrol ile ilişkilendirilmiştir.²⁶ 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.¹⁵ Ayrıca açık kalp cerrahisi dışındaki cerrahi girişimleri geçiren metabolik sendromlu hastalarda, kontrol grubuna kıyasla daha fazla kognitif bozulma olduğu tespit edilmiştir.⁵⁰

Deneysel çalışmada diyabeti indüklemek için streptozotosin kullanılarak, gelişmiş glikasyon son ürün reseptörlerinin, galektin-3'ün (bir pro-aterojenik molekül) ve poliöl 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 kB

(NF-κB) transkripsiyon faktörleri ve gelişmiş glikasyon son ürün reseptörlerine bağlanabilen beyin hasarı biyobelirteci olan S-100β proteininin, beyin tüm bölgelerindeki etkisi değerlendirilmese de hipokampüste arttığı gösterilmiştir.¹²⁶

Nükleer Faktör-κB'nin hiperglisemi tarafından aktivasyonu ve bunun diyabetik komplikasyonlarla ilişkisi vurgulanmıştır.¹²⁷ Aktive olan NF-κB, immünite, inflamasyon, proliferasyon, apoptoz ve hücrel yaşlanma gibi çeşitli hücrel işlemlere aracılık eden sayısız genin transkripsiyonunu uyarır.¹²⁸ Deneysel çalışmalarda NF-κB aktivasyonu sonucunda oluşan apoptozun, nöron kaybı ve bilişsel işlev bozukluğunda önemli rol üstlendiği öne sürülmüştür.¹²⁹ Ayrıca, streptozotosin verilen sıçanların hipokampüsünde reaktif oksijen türlerinde anlamlı düzeyde artışı ile birlikte nükleer NF-κB'nin kalıcı aktivasyonu gözlenmiştir.¹³⁰

Hiperglisemi sirkülatuar arrest esnasında beyin koruması açısından risk oluşturur. Oksijen iletimi ve perfüzyon basıncı dışında, nörobilişsel işlev de serum glukoz seviyelerinden etkilenir.¹³¹ 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.¹³² Bu durum şaşırtıcı değildir, çünkü diyabetik hastalar beyin dokusuna aşırı glukoz girişini azaltmak için fizyolojik kompensatuar mekanizmalara (kapiller düzeyde glukoz geçişinin azaltılması) sahiptir.¹³³ 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 deliryum oranlarıyla ilişkilendirilmiştir.¹³⁴ Bu çalışmadan elde verilerin yoğun glukoz kontrolü sonucunda hipogliseminin artması nedeniyle olduğu tahmin edilmiştir.¹³¹ 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.¹³⁵ Hipo-hiperglisemi yönetimi hastaya göre olmalıdır.

2.2.7. 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.¹³⁶ Cerrahi ile oluşan doku travması sonucunda artan IL-1 ve TNF- α , IL-6 üretimi tetiklenir.¹³⁷ Periferik inflamatuvar cevap sonrası artan IL-6 düzeyi ile POBD riski arasındaki ilişki meta-analiz çalışma sonucunda da gösterilmiştir.¹³⁸

Klinik ve hayvan çalışmalarıyla inflamatuvar yolakta 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.^{139,140} Yine bu aktifleşen ve salıverilen HMGB1'in indüklediği POBD klinik ve hayvan çalışmalarıyla da tespit edilmiştir.^{141,142} Ayrıca bu artan HMGB1 ekspresyonu sadece periferik olarak değil santral olarak

da hafıza fonksiyonlarından sorumlu olan hipokampüste de ekprese olduğu deneysel çalışmalarda saptanmıştır.¹⁴³

2.2.8. 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.¹⁴⁴ 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.¹⁴⁵

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.^{146,147} Bununla ilgili olarak KBB’nin işlev bozukluğuna işaret eden belirteçler klinik ve deneysel modellerle daha önce gösterilmiştir.^{145,148}

Hem kardiyak hem de non-kardiyak cerrahi sonrası beyin omurilik sıvısı (BOS)’nda IL-6, TNF- α , HMGB1 gibi inflamatuvar mediatörlerin düzeylerinin arttığı ve bu artışların, POBD ile ilişkisi kanıtlanmıştır.^{149,150} Çalışmalar periferik ve SSS inflamasyonunun BFB ile ilişkili olduğunu gösterir niteliktedir.¹⁹

Kardiyak cerrahide ise özellikle KBP kullanımı sonucunda makrofaj, nötrofil ve trombosit agregasyonunun 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 KPB 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.¹⁵¹ Bu etki biyo-uyumlu materyaller ve minyatür devrelere sahip KPB pompaları kullanılarak azaltılabilir.¹⁵² Bir başka sonuç klasik kompleman kaskadının, KPB'den sonraki heparin-protamin kompleksleri tarafından da aktifleştirilmesidir.¹⁵³ Deneysel modellerde medyan sternotomi, lateral torakotomi ile karşılaştırılınca proinflamatuvar sitokin seviyelerini daha fazla artırmıştır ve bu sonucun insanlarda da benzer olacağına inanılmıştır.¹⁵⁴⁻¹⁵⁶ Ancak bazı çalışmalar bu bulguları çoğaltamamıştır.^{157,158} Ayrıca kardiyak iskemi-reperfüzyon hasarına inflamatuvar sitokin-kemokin seviyelerinde ve nötrofil, monosit ve diğer lökositlerin aktivasyonunda önemli artışlar da eşlik eder.¹⁵⁹

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.¹⁶⁰ Sepsisin hayvan modellerindeki histolojik bulgular, periferik mikrovasküler ödem, astrositik ve nöronal dejenerasyonun şişmesi ve rüptürü sonucu nöronal hasar ile sonuçlanan KBB'nin düzensizliğini göstermiştir.¹⁶¹ Bu nedenle, kardiyak cerrahi ile ilişkili olduğu bilinen sistemik inflamasyon nöroinflamasyon ve BFB ile sonulanabilir. Birkaç grup tarafından kardiyak cerrahi sonrası, nöron spesifik

enolaz (NSE), S100 β ve NF- κ B gibi nöronal hasarın biyobelirteçleri ölçülmüştür.¹⁶²⁻¹⁶⁴ 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. S100 β çalışmasında nöronal olmayan moleküller ile çapraz reaksiyon tespit edilmiştir. Dolayısıyla bu bulguların patofizyolojik süreçlerle ilişkilendirilmesi pek mümkün görülmemiştir.¹⁶⁵

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.¹⁶⁶⁻¹⁶⁸

Serebral inflamasyonun görüntülenmesi için birkaç umut verici pozitron-emisyon tomografi tabanlı teknikler de mevcuttur. Bu anlamdaki tekniklerden birisi, periferik benzodiazepin reseptörü ligandının, ¹¹C-PK11195' in geliştirilmesi olmuştur. Mikroglia aktivasyonu, mitokondri duvarında periferik benzodiazepin reseptörünün seçici olarak ekspresyonu ile ilişkilidir.^{58,59} Böylece ¹¹C-PK11195 ile pozitron-emisyon tomografi taraması, serebral inflamasyonun nicel analizini gösterebilir. Bir diğer bilgi sağlayabilecek pozitron-emisyon tomografi tekniği serebral glukoz metabolizmasını değerlendirmek için fonksiyonel yöntemi (örneğin, pozitron-emisyon tomografisi ile işaretlenmiş floro-deoksiglukoz) içerir.¹⁶⁹

2.2.9. Periferik İnflamasyon ile Nöroinflamasyonun İlişkisi

Yapılan bir meta-analiz çalışmada periferik inflamatuvar cevabın POBD gelişmesine katkıda bulunduğu belirtilmiştir. Bu çalışmada IL-6 ve S-100 β 'nin POBD ile ilişkili belirteçler olduğu gösterilmiş, ancak IL-1 ve TNF konsantrasyonlarında kontrollere göre anlamlı bir fark tespit edilmemiştir.¹³⁸ Olası periferik inflamasyon mekanizmalarından birisi cerrahi girişimin neden olduğu doku hasarına sekonder olarak gelişen periferik doğal immün sistem aktivasyonu ve proinflamatuvar mediyatörlerin salıverilmesidir. Deneysel çalışmada periferik cerrahi sonrası artan sitokin salıverilmesi sonucunda hipokampüste IL-1 β transkripsiyon ve ekspresyonunda artış, reaktif mikrogliozis ve hipokampal hafıza bozukluğu gösterilmiştir.¹⁷⁰ Ayrıca, inflamatuvar mediyatörlerin nöronlar arası sinyal yollarını inhibe etme gibi dolaylı etkileri mevcuttur.⁶⁵ Pro-inflamatuvar sitokinler, örneğin beyin-türevi nörotrofik faktör (BDNF) sinyalizasyonun, p38 mitojen aktive edici protein kinaz (p38MAPK) ve NF- κ B'nin aktivasyonu ile inhibe edilmesi, nöroenez ve nöronal plastisitede azalma ile sonuçlanır.¹⁷¹

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.^{172,173} Dolayısıyla oluşan oksidatif stres KBB'nin bütünlüğünü bozarak nöroinflamasyona katkıda bulunabilmektedir.¹⁷⁴ KBB'nin bütünlüğünün bozulmasıyla SSS'de sitokin aktivitesinde artış ve dolaşım bozukluğu meydana gelmektedir.¹⁷⁵ Buna sekonder oluşan mikrogliyal aktivasyon SSS'de oksidatif

ürünlerin artışı ve sonuçta nöroinflamasyonu tetiklemiş olacaktır.¹⁷⁶ 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.¹⁷⁷⁻¹⁷⁸

Beyinde birden fazla bölgenin bilişsel süreçlerde rol oynadığı bilinmekle birlikte özellikle hipokampüsün öğrenme ve bellek oluşturma konusundaki rolü belirgindir.¹⁷⁹ 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.^{180,181}

Bellek oluşumunda glutamat sinyalizasyonu da önemli rollere sahiptir ve deneysel çalışmalarla periferik inflamasyon glutamat reseptör modülasyonu ile hipokampal nöronal aktivite ve sinaptik plastisiteyi değiştirdiği gösterilmiştir.¹⁸² Çalışmalarda dolaşımdaki glutatyon seviyesinin bilişsel gerileme açısından önemli bir gösterge olacağı öne sürülmüştür.¹⁸³

Ayrıca mikrogliyal kaynaklı faktörler glutamat sinyalizasyonu üzerindeki önemli rolü ile periferik inflamasyonun hipokampüs fonksiyonlarına olan zararlı etkilerini gösterdikleri deneysel çalışmalarla gösterilmiştir.¹⁸⁴

Mikroglia ve astrositler BDNF gibi etmenler aracılığıyla plastisite, öğrenme ve bellek oluşumu gibi sinaptik fonksiyonların düzenlenmesinde önemli bir etken olarak görülmüştür.^{150,185} Cerrahiye sekonder artan inflamasyon ve sitokin seviyeleri ile BDNF düzeyleri azalır ve bilişsel fonksiyonlar etkilenir.¹⁸⁶ 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.¹⁸⁷ Oksidatif stresin antioksidanlarla önlenmeye çalışılması BFB'nin önlenebileceğini düşünülmektedir.¹⁸⁸

2.2.11. Gliyal ve Astrositik Aktivasyon

Mikroglialar makrofaj benzeri SSS'nin immün hücreleridir. Mikroglia ve astrositler, nörovasküler birimin ana bileşenidirler ve sitokin, kemokin gibi faktörler üretirler.¹⁸⁹ Hücreler arası etkileşimlerde rol oynayan yüzey moleküllerinin yeniden düzenlenmesi, proinflamatuvar sitokinlerin ve oksidatif faktörlerin salıverilmesi gibi önemli görevleri mevcuttur.¹⁹⁰ Çeşitli inflamatuvar sinyallere karşı özellikle Toll-like reseptörü-4 (TLR-4) gibi özel reseptörleri oluştururlar.¹⁹¹ Cerrahi travmaya sekonder oluşan periferik inflamatuvar süreç sonucunda mikroglia aktivasyonu ve TLR-4 düzeylerinde artış ortaya çıkar. Bunun sonucunda mikroglial kaynaklı, özellikle hipokampüste olmak üzere IL-1, IL-6, TNF α gibi inflamatuvar faktörlerin birikimi gözlenir.^{48,192}

Astrositler SSS'nin sayıca hakim olan gliyal hücreleridir. Astrositik protein olan S100 β ise otokrin ve parakrin etkilerle homeostaziste önemli rol oynar.¹⁹³ Bazı periferik dokularda üretimi olsa bile S100 β , SSS'nin inflamasyonunda belirteç görevi görmektedir.¹⁹⁴ Bu proteinin düzeyi normal seviyelerde olduğunda nörotrofik olarak görev alırken, düzeyi yükseldikçe mikroglia ve astrositleri aktive edip oksidatif stresin seviyesini artırarak veya doğrudan kendisi de nöronal hasara sebebiyet vermektedir.¹⁹⁵⁻¹⁹⁸

Cerrahi travma ile başlayan inflamasyon ve sonucunda oluşan mikrogliyal aktivasyonun bilişsel fonksiyonları bozduğu, ayrıca bu sürecin selektif olmayan antiinflamatuvar ajan olan ibuprofen ile iyileştirilebileceği de deneysel çalışmalarda gösterilmiştir.^{53,186} Ayrıca POBD gelişiminde hipokampal mikrogliyozis, periferik ve santral inflamasyonun önemli rollerinin olduğu ve TNF- α 'nın kilit rol oynadığı başka çalışmalarla da tespit edilmiştir.¹⁴⁰ Cerrahi süreçle birlikte S100 β seviyelerinin hem BOS'ta hem de serumda yükseldiği ve meta-analiz sonucunda bu seviyeler ile POBD gelişmesi riski arasında önemli korelasyonlar olduğu doğrulanmıştır.¹³⁸⁻¹⁹⁹

Özellikle astrosit aktivasyonunu gösteren S100 β proteininin KBB'deki düzensizlik sonucunda BOS'a ve kana salıverildiği düşünülmektedir.²⁰⁰⁻²⁰¹ Ancak bu düzey artışının KBB'deki düzensizlik sonucunda olduğu net olarak ispatlanamamıştır.²⁰² Bu molekülün seviyesinin kardiyak cerrahi sonrasında da serumda yükseldiği ve BFB ile S100 β düzeyi arasındaki olası korelasyonlar da gösterilmiştir.⁷⁷ Nöroinflamasyon belirteci olan S100 β 'nın kardiyak cerrahide kullanılan KPB kaynaklı mikroemboliler ile ilişkisi daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir.²⁰³ Bir başka olası nöroinflamasyon ve POBD sebebi sayılabilecek mekanizma olan pulsatil-non pulsatil akım farkı ile ilgili çalışmada, POBD için pompa akım tipleri arasında fark bulunamamış ve BFB ile S100 β ve NSE konsantrasyonları arasında ilişki gösterilememiştir.²⁰⁴

Nöronal hasara özgü biyokimyasal belirteçlerin belirlenmesi ve bu belirteçlerin seviyesinin, hasarın ve prognozun ciddiyeti ile ilişkilendirilmesi için sürekli çaba gösterilmektedir. Bu belirteçler arasında glial fibriller ile ilişkili

protein ve beyin-kalp tipi yağ asidi bağlayıcı protein bulunmaktadır. GFAP seviyelerinin, travmatik beyin hasarı sonrası yaralanma şiddeti ve yan etkiler ile inme ve subaraknoid kanama sonrası nörolojik sonuçlarla ilişkilendirildiği çalışmalar mevcuttur.^{100,205,206} Beyin-kalp tipi yağ asidi bağlayıcı proteinin, inme, travma ve nörodejeneratif hastalıklarda beyin hasarının hızlı tespitinde S100 β ve NSE proteinlerinden daha yüksek hassasiyet ve özgüllük sergilediği gösterilmiştir.²⁰⁷

2.3. Çözünür Fraktalkin (CX3CL1)

Kemokinlerin sistein artıkları ve disülfid köprülerinin düzenlenmesine göre gruplandırılması sonucu dört üyesinden biri olan²⁰⁸ CX3CL1 veya nörotaktin olarak da adlandırılan fraktalkin, aktif endotel hücreleri tarafından üretilen kemokindir ve hem periferik hem de santral inflamatuvar süreçlerde yer almaktadır. T hücreleri, monositler ve natural killer (NK) hücreleri arasındaki sıkı bağlantıyı sağlar.²⁰⁹⁻²¹⁰ Fraktalkin vücutta birçok dokuda bulunur.²¹¹

Fraktalkinin 95-100 kilo Dalton (kDa) ağırlığa sahip transmembran formu proteolitik sürecin bir parçası olabilir. SSS'de ağırlıklı olarak nöronlar tarafında oluşturulur.²¹² Bu form endotel hücrelerinin yüzeyinde fraktalkin reseptörü (CX3CR1) salıveren ve lökositler için adhezyon molekülü olarak fonksiyon gören tipidir.²⁰⁹ Reseptör makrofajlar dahil periferik immün sistem hücreleri ve SSS'de mikrogliyalarda bulunmaktadır.²¹³ Diğer formu hücre membranından ayrılarak inflamatuvar hücrelerin aktivasyonuna neden olan 60-80 kDa çözünür fraktalkin olarak ekstrasellüler bölgeye salgılanabilir.²¹⁴ Çözünür insan fraktalkini T hücreleri ve monositler için kemotaktik faktördür ve plazmada, idrarda,

serebrosipinal sıvıda, amniyotik ve sinovyal sıvıda saptanabilir.²¹⁵ Ayrıca çözünür fraktalkin, kendi reseptörlerini bloke ederek, CX3CR1-lökosit adhezyonunu güçlü şekilde azaltıp önemli bir anti-inflamatuvar özellik gösterebilir.²¹⁶ Adhezyon ve kemotaksis fonksiyonları yanında, fraktalkin mikrogial hücreler ve dolaşan lökositlerin aktivasyonunu yönetir.²⁰⁹ Benzer şekilde endotel hücrelerinde fraktalkin salınımının artması NK hücrelerinin etkisini artırır ve bu etki yine çözünür fraktalkin tarafından suprese edilir.²¹⁷ Bunun aksine fraktalkinin lökositler için kemoatraktan özelliğinin olmadığını savunan deneysel bir çalışmada ise fraktalkinin intraserebral uygulaması ile sadece mikrogliyal aktivasyon oluşmuş olup, lökosit infiltrasyonu ve astrosit aktivasyonu bulgusuna rastlanmamıştır.²¹⁸

Nöroinflamasyon durumunda CX3CR1 sinyalinin varlığının sonuçlarıyla ilgili çelişkili çalışmalar sonucunda CX3CL1 ve CX3CR1 ile nöron-mikrogliya etkileşiminin karmaşık olduğu ve hastalığa özgü araştırılması gerektiği düşünülmüştür. Bununla ilgili SSS'nin akut hasarlandığı çalışma modellerinin (kalıcı ve geçici SSS iskemisi) verileri CX3CR1 sinyalinin oluşmaması sonucunda iskemik hasarın ve inflamasyonun da azaldığını göstermiştir.^{219,220}

Çözünür fraktalkinin Ca^{++} akımının inhibisyonuyla nöronal uyarılmayı azalttığı gösterilmiştir ve Human Immunodeficiency Virus (HIV) proteinleri olan gp120-Tat-platelet aktive edici faktöre karşı nöronal apoptozu azaltan nöroprotektif özelliği vardır.²²¹ Ayrıca fraktalkinin makrofaj ve fibroblast aktivasyonu ile yara iyileşmesine aracılık ettiği deneysel çalışmada gösterilmiştir.²²² Fraktalkin esas olarak non-hematopoietik dokular olan kalp ve

beyinde üretilir.²²³ Ancak romatoid artrit, kanserler, HIV enfeksiyonları, kardiyovasküler hastalıklar, böbrek hastalıkları, allograft rejeksiyonları, hipertansiyon, kronik pankreatit ve nöropatik ağrı gibi geniş bir hastalık yelpazesinde etkili bir biyobelirteç olduğu da rapor edilmiştir.²²⁴ Fraktalkinin aterosklerotik kalp hastalıklarının fizyopatolojisinde rol oynadığı düşünülmektedir.²²⁵ Ayrıca vaskülitik patolojilerden biri olan mikroskopik polianjit ile takipli olanlarda sağlıklı bireylere kıyasla yüksek bulunmuş ve tedavi ile düzeylerinde düşme saptanmıştır.²²⁶

Diabetes mellitus ve metabolik sendromu olan hastalarla ilgili çalışmalarda ise fraktalkin düzeyi ile insülin duyarlılığı arasında negatif korelasyonlar saptanmış ve anti-diyabetik tedavi rejimleri ile fraktalkin düzeylerinde düşmeler saptanmıştır.^{227,228}

Alzheimer Hastalığı'nı (AH) hedef alan bir çalışmada fraktalkin düzeyine ait tepe noktalarının hafif BFB'de olduğu, hafif ve orta düzeydeki AH'si olanların ise ağır düzeydeki AH'si olanlara kıyasla daha yüksek fraktalkin düzeylerine sahip oldukları saptanmıştır.²²⁹

Fraktalkinin BOS'taki düzey değişiklikleri ve SSS'deki fonksiyonları tam olarak anlaşılamamıştır.²³⁰ Nöroinflamatuvar hastalıkları hedef alan bir çalışmada BOS düzeyleri serum düzeylerine göre anlamlı derecede düşük bulunmuş ve BOS'taki biyobelirteç olma özelliği ile ilgili anlamlı bir bulgu saptanamamıştır. Ayrıca bu çalışmada immünohistokimya ile bakteriyel menenjit hastalarında SSS'ye ait endotel hücrelerinde fraktalkin oranının arttığı da gözlenmiştir.²³¹

Fraktalkin TNF- α dönüştürücü enzim gibi proteazlar tarafından hücre yüzeyinden proteolitik süreçle salıverilebilir.²³² Bu salıverilme, dolaşımdaki çözünür fraktalkinin önemli bir kaynağı olabilir. Tüm bu bulgular çeşitli inflamatuvar mediatörlere karşı endotel hücrelerinden salıverilen fraktalkinin daha önceki çalışmalarıyla da uyumlu bulunmuştur.^{231,233}

Akut faz reaktanlarını ciddi yükselten cerrahi işlemlerden sonra genellikle patent bir inflamatur cevap oluşur. Fraktalkinin salıverilmesi proinflamatuvar sitokin olan TNF- α tarafından uyarılır.²³⁴ Aynı zamanda fraktalkin TNF- α salıverilmesini de module eder.²³⁵ Fraktalkin transkripsiyonu ile ilgili çalışmalarda ise IL-1 β , TNF- α gibi inflamatuvar faktörlerin etkisiyle CX3CL1 transkripsiyonunun düzenlenmesinde NF- κ B'nin merkezi rolü desteklenmiştir.^{236,237}

Fraktalkin seviyesini rapor eden bir çalışmada, HIV enfeksiyonu olan ve olmayan insanlarda serum çözünür fraktalkin seviyeleri benzer bulunmuştur.²³⁸ Diğer çalışmada pulmoner arteriyel hipertansiyonu olan hastalarda çözünür fraktalkin seviyeleri yüksek bulunmuştur ve çözünür fraktalkinin muhtemel kaynağı olarak pulmoner endotel hücreler belirlenmiştir.²³⁹

Fraktalkin kemokin olmaktan başka sental ve periferik ağrılarda modülatör rolüne sahip olduğu gösterilmiştir.²⁴⁰ Sıçanlarda gösterilmiştir ki, intratekal uygulanan fraktalkin, anti-hiperaljezik etkiye sahip, hücre membranından çözünür fraktalkin salınımını inhibe eden bir proteaz olan Katepsin S'nin inhibe

edilmesiyle allodiniyi ve termal hiperaljeziyi artmıştır.²⁴¹ Kronik ağrıların tedavisi için fraktalkin inhibisyonu önerilir.²⁴²

Astrosit ve mikrogliaların spinal korddaki ve muhtemel beyindeki kronik ağrının nöronal mekanizmalarını yönetmek için, periferik sinir hasarını takiben spinal kordda aktive olduğu gösterilmiştir.²⁴⁰ Kronik ağrıların oluşması ve ilerlemesini sağlayan fraktalkin ve reseptörünün, bu konuda önemli bir yol olduğu varsayılmıştır.²⁴²

2.4. Glial Fibriler Asidik Protein (GFAP)

Eng tarafından 1971’de tanımlanan GFAP astroglial iskelette bulunan monomerik bir ara proteindir ve hücre ölümü sonrasında SSS’ye spesifik olan bir belirteçtir. GFAP küçük ve asidik (50 kDa, pH 4.6) bir proteindir.²⁴³ Fonksiyonları tam olarak bilinmemekle birlikte, astrositlerin redüksiyon ve proliferasyonunu, sinaptik esnekliği, glutamat homeostazını, aksonların büyümesini, miyelinizasyonu, KBB’nin geçirgenlik ve yapısal integrasyonunu ve nöronal dokuların serebral iskemiden sonra koruma ve onarımını sağladığı bilinmektedir.²⁴⁴ Santral sinir sisteminde α -GFAP ve periferik sinir sisteminde β -GFAP olduğu belirlenmiştir.²⁴⁵ Miyoeptelyal hücreler, kondrositler, fibroblastlar, kalp kapağı ve lenfosit gibi nöron dışı yapılarda da büyük miktarda olduğu anlaşılmıştır.²⁴⁶ Serebral iskemi ve nörotoksik hasarın deneysel modellerinde, astrogliaziste GFAP düzeyinin arttığı ve SSS’nin hasarında hassas bir belirteç olduğu anlaşılmıştır.²⁴⁷ GFAP akut SSS hasarının diğer durumlarında (strok, travmatik beyin hasarı, subaraknoid kanama) da çalışılmış ve bütün bu vakalarda yükseldiği görülmüştür.²⁴⁸ Ayrıca ekstra korporeal membran oksijenatör (ECMO)

gereken çocuklarda nörolojik sonuçlar ve mortalite üzerine tahminde bulunmada yardımcı olarak da kullanılmıştır.²⁴⁹

Konjenital kardiyak anomalisinin onarımı için KPB kullanılan, 21 yaş altı 85 hasta içeren prospektif gözlemsel çalışmada GFAP düzeylerinde anlamlı artış görüldü. Otörler GFAP konsantrasyonu ile bypass süresi, aortik klempaj süresi ve düşük ısılar arasında pozitif korelasyon saptamışlardır. En yüksek değerleri daha genç hastalarda ve ısınma fazında saptadılar. Kardiyak cerrahinin hemen sonrasındaki akut SSS hasarının spesifik biyobelirteci olarak GFAP'ı varsaymışlardır ancak bu sonuçlar henüz başlangıç aşamasındadır.²⁵⁰

2.5. CD163 (Cluster of differentiation 163)

Mikroglia aslen 1899' da Franz Nissl tarafından "Stabchenzellen" veya çubuk benzeri hücreler olarak tanımlanmış ve 1919'da Pio del Rio Hortega tarafından ayrıca sınıflandırılmış, bu hücrelerin farklı nöral olmayan ve astrositik olmayan popülasyon olduğu tespit edilmiştir.²⁵¹ Ayrıca, Hortega'nın gözlemleri fagositoz için bir kapasite önermiş ve bu hücrelerin arasındaki boşluk doldurucu veya bağlayıcı hücrelerden daha fazlası olduğunu göstermiştir. Ancak, 1980' lerin başında başlayan yeni teknoloji ve fikirler SSS'nin yerleşik bağışıklık hücresi olarak mikroglianin gerçek doğasını ortaya koymaya başladı. Ancak, özellikle bu hücrelerin yapıları ve farklı mikrogliyal fenotiplerin görevleri başta olmak üzere cevap bulunması gereken hala birçok aydınlatılmamış nokta mevcuttur.

Hortega'nın orijinal tanımına uygun olarak, mikrogliyanın iki durumda var olduğu, inaktif halde olup aktif hale getirildiği klasik olarak tanımlanmıştır. Ancak sağlıklı SSS'de mikroglia gerçekten inaktif halde değildir. İki foton

mikroskopisi, mikroglıyanın çevresel sürveyansla uğraştığını, homeostazisi sağlama çabalarında etrafındaki alanları sürekli olarak örnekleğini göstermiştir.²⁵² Mikroglıya yabancı olduğunu düşündüğü bir maddeyle karşılaştığında, ‘aktive edilmiş’ durumdadır. SSS’nin makrofaj benzeri hücreleri olarak, aktif mikroglıyanın ana rollerinden biri, SSS’nin doğuştan gelen bağışıklığının düzenlenmesi ve inflamasyon gibi uygun tepkilerin başlatılmasıdır. Beyinde, nöroinflamasyon olarak adlandırılan bu inflamatuvar cevap, SSS’yi korumak için oluşturulan temel bir cevaptır. Bununla birlikte, kontrolsüz veya uzun süreli nöroinflamasyon potansiyel olarak zararlıdır ve hücrel hasara neden olabilir. Bu özellikle mikroglıyal aktivasyon ve nöroinflamasyonun kanıtı ile gösterilen nörodejeneratif hastalıklar ile ilgilidir.²⁵³

Aktive edilmiş mikroglıyanın iki farklı durumda geniş bir şekilde var olabileceğı kabul edilmektedir.²⁵⁴ Birincisi, inflamatuvar sitokinlerin ve reaktif oksijen türlerinin üretilmesiyle nitelendirilen klasik aktivasyondur, ikincisi, mikroglıyanın yara onarımı ve debris temizleme işleminde yer alan bir anti-inflamatuvar fenotip gösterdiği alternatif aktivasyonudur.²⁵⁵

İşlevsel özelliklerine bağlı olarak, mikroglıyaların, proaktif ve anti-inflamatuvar potansiyellerinde farklılık gösteren iki altgrubu (M1 ve M2) tarif edilmiştir.²⁵⁶ M1 altgrubunun hücresi, inflamatuvar tepkileri tetikleyen ağırlıklı olarak pro-inflamatuvar mediatörler salgılar. M2 altgrubu temelde anti-inflamatuvar yanıtta rol alan, ancak aynı zamanda iyileşme ve anjiogeneizde önemli rol oynayan anti-inflamatuvar mediatörler salgılar. Alt grupları tanımlamak için birkaç yüzey molekülü kullanılmıştır. Son zamanlarda,

CD163'ün güçlü anti-inflamatuvar özellikler sergileyen (M2 alt tipi) mikrogliya belirteci olduğu öne sürülmüştür.²⁵⁷ Her ne kadar CD163, anti-inflamatuvar mikrogliyaların bir belirteci olsa da, interlökin-10 (IL-10) gibi anti-inflamatuvar mediatörlerin salınımına yol açan kendi ligandlarının bağlanması için de sinyaller gönderir.

CD163, sistein bakımından zengin çöpçü reseptörü (SRCR) süper ailesinin B grubuna ait 130 kDa moleküler ağırlıklı bir tip 1 transmembran proteinidir. SRCR süper aile reseptörlerinin A ve B grubuna bölünmesi mevcut sistein kalıntılarının sayısına bağlıdır. CD163 hem bir hücre yüzeyi reseptörü hem de plazmada çözünür bir form olarak tespit edilebilir (sCD163) ve hücrel ifadesi monositler ve makrofajlar ile sınırlıdır.²⁵⁷ Sağlıklı örneklerde ortalama konsantrasyonu yaklaşık 1.9 mg/l'dir.²⁵⁸ Plazma konsantrasyonları, özellikle romatoid artrit, astım, multipl sklerozis ve çölyak hastalığı gibi inflamatuvar hastalıklarda değişiklik gösterir.²⁵⁹⁻²⁶² Artmış serum sCD163 konsantrasyonları, pnömoni, sepsis, menenjit veya tüberküloz gibi bulaşıcı hastalıklarda, miyeloid lösemilerde, aterosklerozda ve doku makrofajı birikimi ile karakterize Gaucher Hastalığı'nda da gösterilmiştir.^{257,263,264}

CD163'ün hemoglobin-haptoglobin (Hb-Hp) komplekslerine bağlandığı, bunun sonucunda komplekslerin içselleştirilmesine ve Hb'in hücre dışı metabolizması ile ilişkili oksidatif stresin ve inflamasyonun önlenmesine yol açtığı gösterilmiştir.²⁶⁵ Hb-Hp'nin CD163'e bağlanması, IL-10 salınımını tetikleyen hücre içi sinyali aktive eder.²⁶⁶ Daha sonra Hb-Hp-CD163 kompleksi içselleştirilir ve Hb-Hp, CD163'ün ayrışma ve geri dönüşüme uğradığı erken

endozomlara iletilirken, Hb-Hp lizozomlar içinde hücre içi metabolizmaya maruz kalır.²⁶⁷

Çözünür CD163, T hücre çoğalmasını önler. Saflaştırılmış sCD163'ün optimum 0.5 mcg/ml konsantrasyonunda in vitro olarak forbol ester kaynaklı T hücresi çoğalmasını engellediği gösterildi.²⁶⁸ T hücresi ile CD163 arasındaki ilişkiler ayrıca sCD163'ün ele alınan doku ekspresyonunun T hücresi çoğalmasının azaldığı yerlerde bulunduğu in vivo çalışmalardan gelir. Romatoid artritli hastalarda, inflamasyonlu eklemlerin histolojik analizi, yoğun T hücresi proliferasyonunun gözlemlendiği yerde doku makrofajlarında az miktarda veya hiç CD163 görülmediğini gösterdi.²⁶⁹

2.6. POBD Tedavisi İçin Araştırılan Ajanlar

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

Seçici COX-II inhibitörleri siklooksijenaz enzim inhibisyonu ile inflamatuvar ağrıyı hafifletirler.²⁷⁰ Ayrıca mikrogliya aktivasyonunu ve sonuçta nöroinflamasyonu da azaltırlar.²⁷¹ Tartışmalar devam etmekle birlikte deneysel modellerde travmatik beyin hasarı sonucu bilişsel fonksiyonların korunmasında etkili olduğu öne sürülmüştür.²⁷²⁻²⁷³ 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.²⁷⁴ Bir başka bilişsel performans değerlendirme çalışmasında diz artroplastisi yapılan hastalarda,

parekoksib grubunda kontrol grubuna göre postoperatif bilişsel fonksiyonlar anlamlı olarak daha iyi iken 3. ayda fark ortadan kayboluştur.²⁷⁵

2.6.2. Statinler

Statinlerin bilişsel fonksiyonlar üzerindeki etkilerinin tam olarak anlaşılamamış olması nedeniyle, statin-bilişsel fonksiyon etkileşimi teorik düzeydedir.²⁷⁶ Örnek bir çalışmada gösterilmiştir ki, perioperatif dönemde statin kullanan 440 kardiyopulmoner bypass hastası ve 585 karotis endarterektomi hastasının postoperatif 6. haftadaki BFB ile ilgili morbiditesi, BFB yaşamamış hastalarla aynı derecededir.^{277,278} 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.²⁷⁹ 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.²⁸⁰ DHSA kullanılarak yapılan deneysel çalışmada preoperatif verilen pregabalin ile serebral kortikal nekrozun kontrol

grubuna kıyasla önemli derecede az olduğu ancak hipokampal etkisinin anlamlı olmadığı ve ayrıca bilişsel fonksiyonlar konusunda iki grup arasında yine fark olmadığı saptanmıştır.²⁸¹ İnsanlarda pregabalinin bilişsel fonksiyonlar üzerine olumlu etkisinin olduğunu gösteren çalışma azdır. Buna yönelik klinik çalışmada pregabalin uygulanması ile dikkat bozukluğu riski arasında doza bağlı olarak pozitif korelasyon saptanmıştır.²⁸² 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.²⁸³ 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.²⁸⁴ Bununla birlikte intraperitoneal uygulandığı başka bir deneysel çalışmada hipokampal nöronal korumayı sağlamada yeterli olduğu ancak serebral iskemiye karşı 3. günden sonra bilişsel fonksiyonları koruyamadığı ve özellikle serebral iskemi sonrası bilişsel fonksiyonların korunması için hipotermi ile kombine edilmesi gerektiği saptanmıştır.²⁸⁵ 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.^{286,287} Kardiyak cerrahiyi takiben nöronal koruma konusunda erken dönem sonuçları bilinmesine rağmen uzun dönem sonuçları henüz netleşmemiştir.²⁸⁸ Koroner arter cerrahisi hastalarını hedef alan başka bir çalışmada postoperatif 9. güne kadar takiplerde lidokain grubunda çalışma hafızası ve sözel öğrenme korunurken, işlem hızı, görsel motor, işlem hızı gibi bilişsel fonksiyonlarda lidokain ve salin grubunda önemli düşüşler saptanmıştır.²⁸⁹

2.6.6. Ketamin

Analjezik, hipnotik ve anmezik 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.^{290,291} Non-kardiyak cerrahide tek başına propofol kullanımına kıyasla, ketamin ile propofol kombinasyonu sonucunda daha az POBD gözlenmiştir.²⁹² Kardiyak cerrahideki çalışmalarda ise kısa dönemde yine önemli bilişsel fonksiyonu koruyucu etkileri gösterilmiş olmasına rağmen uzun dönemde pek etkili olamamıştır.^{293,294}

2.6.7. Minosiklin

Antibiyotik özelliği yanında anti-inflamatuvar ve mikrogliyal inhibitör özellikleri olan minosiklinin aynı zamanda bilişsel fonksiyonlar için önemli olan

uzun süreli potansiyalizasyon ve glutamaterjik fonksiyonlar üzerinde de önemli etkilerinin olduğu tespit edilmiştir.^{182,295} Deneysel modellerde preoperatif minosiklin verilesi sonucunda IL-1, TNF- α , tümör nekroz faktör- γ (TNF- γ) gibi inflamatuvar mediyatörler daha az yükselmiş ve öğrenme kapasitesindeki düşüşler daha az gözlenmiştir.²⁹⁶

2.6.8. 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.^{297,298} Glutasyon öncüsü olarak bilinen NAC, oksidatif stresin bilişsel fonksiyonlar üzerindeki etkilerinin geri çevrilmesi konusunda umut vadedicidir ve deneysel çalışmalarla ispatlanmıştır.^{299,300}

2.6.9. Magnezyum Sülfat

Magnezyum sülfat tedavi ile SSS' nin ana hasar mekanizmalarından biri olan KBB' ndeki değişiklikler onarılır ve sonuçta nöroproteksiyon sağlanabilir.³⁰¹ İzofluran ve sevofluranın SSS'ye ait magnezyum (Mg) dengesini önemli oranda koruduğu saptanmıştır.³⁰² 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.³⁰³

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.

Farmakolojik olarak uçucu anestezi maddeler POBD'ye karşı koruma sağlayabilir.³⁰⁴ Anestezi indüksiyonda tek doz ketamin alındıktan sonra erken POBD insidansının daha düşük olduğu gösterilmiştir.²⁹³ Bununla birlikte, anestezi ajanların gerçekten daha iyi etkilerinin olup olmadığını belirlemek için daha büyük, daha iyi tasarımı randomize kontrol çalışmalarına ihtiyaç vardır.

Perioperatif hipergliseminin, inme ve travmatik beyin hasarı durumlarında daha kötü klinik sonuçlara yol açtığı kanıtlanmıştır. KABG uygulanan 525 hastanın olduğu bir çalışmada, hipergliseminin 6 haftada bilişsel performanstaki düşüşle ilgili olduğu bulundu.³⁰⁵ Olası mekanizmalar, anaerobik koşullar altında,

daha sonra lipid peroksidasyonu ve hücre içi kalsiyum birikimi ile nöronal laktik asidozu içerir. Diğer teoriler arasında, her ikisi de nöronal hasarda çok önemli olan uyarıcı nörotansmitter glutamat ve kortikosteroid üretimi bulunur.

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.³⁰⁷ Bu, diğer risk faktörleriyle birlikte ele alındığında, hastaların operasyon öncesi risk sınıflandırılması için faydalı olabilir. Bazıları beynin "indeks organ" olabileceğini öne sürmüşlerdir.³⁰⁸ Serebral desatürasyonlar, uzun süreli ventilasyon ve böbrek yetmezliği gibi birçok olumsuz sistemik sonuç ile koreledir.

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.³⁰⁹ 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 gerçekleştiğinde, nörotoksik olabilen derinleşen anestezi yerine vazodilatörler ile tedavi edilebilir.

Postoperatif hipoksi erken POBD gelişimi için risk faktörü olabilir. Özellikle solunum yolu enfeksiyonları gibi komplikasyonlarda daha yüksek bir POBD riski gösterilmiştir. Ayrıca hastanın onarılabilir serebrovasküler hastalığının sıkı bir şekilde kontrol edilmesini sağlamak geç dönemde POBD olasılığını azaltabilir. Hastalara ihtiyatlı postoperatif tedavi, düzenli kontroller ve arteriyel basınç ve kolesterol kontrolü ile iyi bir diyet ve egzersizi teşvik edilmelidir.

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.

Bu çalışmada, KPB ile açık kalp cerrahisine alınmış hastalarda serum çözünür fraktalkin düzeyinin nöroinflamasyonu tetikleyen astrosit ve gliya aktivasyonu ile bilişsel fonksiyonlar arasındaki olası ilişkinin araştırılması hedeflenmiştir. DM'li hastalarda da nöroinflamatuvar süreçlerin aktive olduğuna dair bulgular mevcut olduğundan non-diyabetik hasta grupları Tip 2 DM hasta grupları ile karşılaştırılmıştır. POBD ile ilişkili periferik biyobelirteçlerin tanımlanması riskli hastaların tespit edilmesine ve bu hastalarda gerek profilaktik gerekse tedaviye yönelik yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesine katkı sağlayacaktır.

3. MATERYAL VE METODLAR

3.1. Hastalar

Araştırma, Ankara Şehir Hastanesi 1 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 20.06.2019 tarihli ve E1/005/2019 nolu alınan karar ile onaylanmıştır.

Araştırma prospektif olarak planlanmıştır. Çalışmaya 40 yaş ve üzerinde olan, KPB yöntemi kullanılarak açık kalp cerrahisi geçiren 44 gönüllü hasta dahil edilmiştir. Seçilen gönüllülerde cinsiyet ayrımı gözetilmemiştir. Hastalar DM tanısı olup olmamasına göre iki gruba ayrılmıştır. İlk grupta non-diyabetik olan 22 hasta, ikinci grupta Tip 2 DM tanısı bulunan 22 hasta yer almıştır. Her iki grupta da hastalardan pre-op 1-2 gün öncesinde ve post-op 7. günde alınan kan örneklerinden serum fraktalkin, GFAP ve CD163 seviyeleri ölçülmüştür. 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

Biyokimyasal değerlendirmeler için hastalardan alınan kan örnekleri standart sarı kapaklı tüplere alınarak +4 °C’de 10 dakika boyunca 4000 rpm’ de santrifüj edilerek çalışılncaya kadar -80 °C’de dondurulup saklandı. Fraktalkin , GFAP ve CD16 ELİSA kitleri Cloud-Clone Corp. USA firmasından temin edildi. Kitlerin çalışma prosedürleri aşağıdaki gibidir.

Reaktiflerin hazırlanışı;

Stok standart hazırlanışı: Stok standartın üzerine 1 ml standart dilüsyon eklenerek çözülmesi sağlandı. Daha sonra seri dilüsyonlar yapıldı.

Reagent A: Assay dilüent A ile 1/100 oranında seyreltildi.

Reagent B: Assay dilüent A ile 1/100 oranında seyreltildi.

Wash Buffer: Saf su ile 1/30 oranında seyreltildi.

Kitlerin çalışma protokolü şöyledir;

1. Hazırlanan örnekler, 7 adet standart ve 1 adet kör 100 mikrolitre plate kuyucuklarına pipetlendi. Plate üzeri kapatılarak 1 saat boyunca 37 °C’de inkübe edildi.

2. İnkübasyondan sonra kuyucuklar tamamen boşaltıldı. Bu aşamada yıkama yapılmadı.
3. Tüm kuyucuklara 100 mikrolitre hazırlanmış olan Reagent A çalışma solüsyonu pipetlendi. 1 saat boyunca 37 °C’de inkübe edildi.
4. Bu aşamada tüm kuyucuklar 350 mikrolitre yıkama solüsyonu ile 3 kez yıkandı.
5. Tüm kuyucuklara 100 mikrolitre hazırlanmış olan Reagent B çalışma solüsyonu pipetlendi. 30 dakika boyunca 37 °C’de inkübe edildi.
6. 4. adım tekrar edildi. 5 kez yıkama yapıldı.
7. Tüm kuyucuklara 90 mikrolitre substrat solüsyonu eklendi. 15 dakika boyunca ışıktan saklanarak 37 °C’de inkübe edildi.
8. Tüm kuyucuklara 50 mikrolitre stop solüsyonu eklendi. Hafifçe karıştırıldı. 450 nm’ de ELİSA okuyucusunda okutuldu. Standart eğri grafiklerini çizerek tüm örneklerin konsantrasyonu hesaplandı.

3.3. İstatistiksel Yöntemler

Araştırma verisi SPSS 15.0 istatistik paket programı aracılığıyla değerlendirilmiştir. Tanımlayıcı istatistikler ortalama ($\pm$) standart sapma, ortanca (min; maks) olarak sunulmuştur. Bütün verilerin parametrik ve non-parametrik dağılım özellikleri shapiro-wilks testleri ve histogram dağılımları ile incelenmiş olup uygun istatistiksel yöntem olarak Wilcoxon Testi, Mann Whitney U Testi ve Spearman Korelasyon Testi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Non-DM ve Tip 2 diyabetik gruptaki hastaların pre-op ve post-op CD163, fraktalkin, GFAP ve MM Test skorlarına ait ortalama ($\pm$) standart sapma, ortanca (min; maks) değerleri **Tablo 1**'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Araştırmaya Katılan Bireylerin Değerlerinin Pre-op ve Post-op Özellikleri

	Preoperatif		Postoperatif	
	Mean $\pm$ SD	Median (min-max)	Mean $\pm$ SD	Median (min-max)
DM(-) Olan Hastalar (n=22)				
CD163 (ng/ml)	16,62 $\pm$ 6,97	16,82 (1,44-30,63)	17,87 $\pm$ 7,15	17,41 (5,39-33,32)
Fraktalkin (ng/ml)	0,21 $\pm$ 0,22	0,16 (-0,005-1,08)	0,17 $\pm$ 0,10	0,14 (0,04-0,49)
GFAP (ng/ml)	1,33 $\pm$ 3,08	0,11 (0,03-11,85)	0,34 $\pm$ 0,48	0,10 (0,03-1,95)
MM Test skoru	20,59 $\pm$ 5,12	20,50 (12-29)	20,27 $\pm$ 6,11	19,50 (11-29)
DM(+) Olan Hastalar (n=22)				
CD163 (ng/ml)	17,44 $\pm$ 5,66	16,93 (5,50-29,71)	20,04 $\pm$ 5,48	18,91 (10,05-29,67)
Fraktalkin (ng/ml)	0,18 $\pm$ 0,14	0,14 (0,05-0,73)	0,19 $\pm$ 0,09	0,18 (0,08-0,38)
GFAP (ng/ml)	0,56 $\pm$ 0,81	0,17 (0,02-3,48)	0,24 $\pm$ 0,35	0,13 (0,04-1,73)
MM Test skoru	21,23 $\pm$ 3,90	22 (14-28)	21,68 $\pm$ 3,94	22,5 (15-30)

Araştırmaya katılan non-DM hastaların CD163, fraktalkin, GFAP ve MM Test skoru değerleri pre-op ve post-op olarak kıyaslandığında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,485$, $p=0,903$, $p=0,330$, $p=0,314$, sırasıyla) (**Tablo 2**).

Araştırmaya katılan Tip 2 diyabetik hastaların CD163, fraktalkin, GFAP ve MM Test skoru değerleri pre-op ve post-op olarak kıyaslandığında anlamlı fark saptanmadı (p=0,158, p=0,140, p=0,074, p=0,600, sırasıyla) (**Tablo 2**).

Tablo 2. Araştırmaya Katılan Bireylerin Değerlerinin Pre-op ve Post-op Olarak Karşılaştırılması

	Pre-op medyan	Post-op medyan	P*
DM (-) Olan Hastalar (n=22)			
CD163 (ng/ml)	16,82 (1,44-30,63)	17,41 (5,39-33-32)	0,485
Fraktalkin (ng/ml)	0,16 (-0,005-1,08)	0,14 (0,04-0,49)	0,903
GFAP (ng/ml)	0,11 (0,03-11,85)	0,10 (0,03-1,95)	0,330
MM Test skoru	20,50 (12-29)	19,50 (11-29)	0,314
DM(+) Olan Hastalar (n=22)			
CD163 (ng/ml)	16,93 (5,50-29,71)	18,91 (10,05-29,67)	0,158
Fraktalkin (ng/ml)	0,14 (0,05-0,73)	0,18 (0,08-0,38)	0,140
GFAP (ng/ml)	0,17 (0,02-3,48)	0,13 (0,04-1,73)	0,074
MM Test skoru	22 (14-28)	22,5 (15-30)	0,600

*Wilcoxon Testi uygulanmıştır.

Araştırmaya katılan hastaların pre-op dönemdeki CD163, fraktalkin, GFAP ve MM Test skoru değerleri non-DM ve Tip 2 diyabetik olmalarına göre kıyaslandığında anlamlı fark saptanmadı (p=0,734, p=0,385, p=0,833, p=0,572, sırasıyla) (**Tablo 3**).

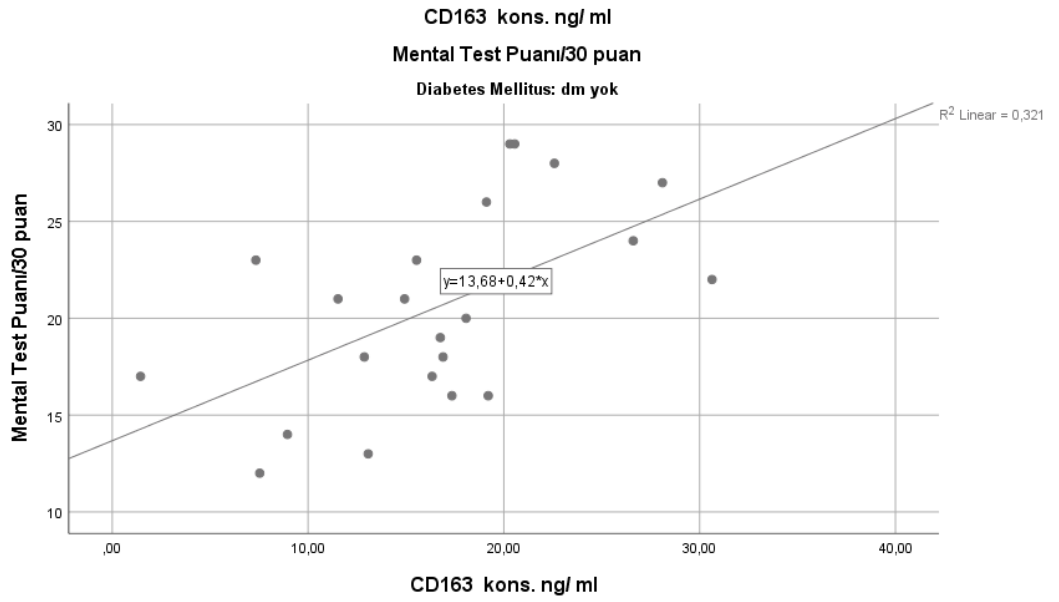
Araştırmaya katılan hastaların post-op dönemdeki CD163, fraktalkin, GFAP ve MM Test skoru değerleri non-DM ve Tip 2 diyabetik olmalarına göre kıyaslandığında anlamlı fark saptanmadı (p=0,236, p=0,542, p=0,751, p=0,473, sırasıyla) (**Tablo 3**).

Tablo 3. Araştırmaya Katılan Bireylerin Değerlerinin Non-DM ve Tip 2 Diyabetik Olmalarına Göre Karşılaştırılması

	Non-DM median (min- max)	Diyabetik median (min- max)	U Değeri**	P*
Pre-op CD163 (ng/ml)	n=22 16,82 (1,44-30,63)	n=22 16,93 (5,50-29,71)	227,500	0,734
Pre-op Fraktalkin (ng/ml)	n=22 0,16 (-0,005-1,08)	n=22 0,14 (0,05-0,73)	205,000	0,385
Pre-op GFAP (ng/ml)	n=22 0,11 (0,03-11,85)	n=22 0,17 (0,02-3,48)	233,000	0,833
Pre-op MM Test skoru	n=22 20,50 (12-29)	n=22 22 (14-28)	218,000	0,572
Post-op CD163 (ng/ml)	n=22 17,41 (5,39-33-32)	n=22 18,91 (10,05-29,67)	191,500	0,236
Post-op Fraktalkin (ng/ml)	n=22 0,14 (0,04-0,49)	n=22 0,18 (0,08-0,38)	216,000	0,542
Post-op GFAP (ng/ml)	n=22 0,10 (0,03-1,95)	n=22 0,13 (0,04-1,73)	228,500	0,751
Post-op MM Test skoru	n=22 19,50 (11-29)	n=22 22,5 (15-30)	211,500	0,473

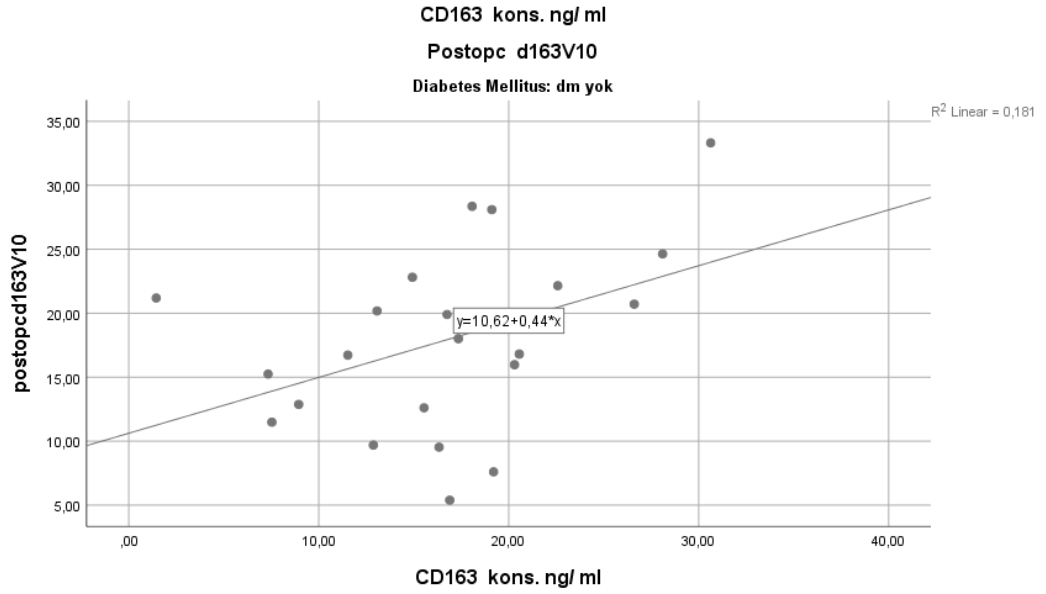
*Mann Whitney U Testi uygulanmıştır. **Mann Whitney U değeri

Araştırmaya katılan non-DM ve Tip 2 diyabetik hastaların pre-op ve post-op CD163, fraktalkin, GFAP ve MM Test skoru değerlerinin arasındaki korelasyonları incelendiğinde non-DM olan hastaların pre-op CD163 konsantrasyonları ile pre-op MM Test skorlarının pozitif korelasyon gösterdikleri saptandı ($r= 0,566$, $p=0.06$) (**Grafik 1**).



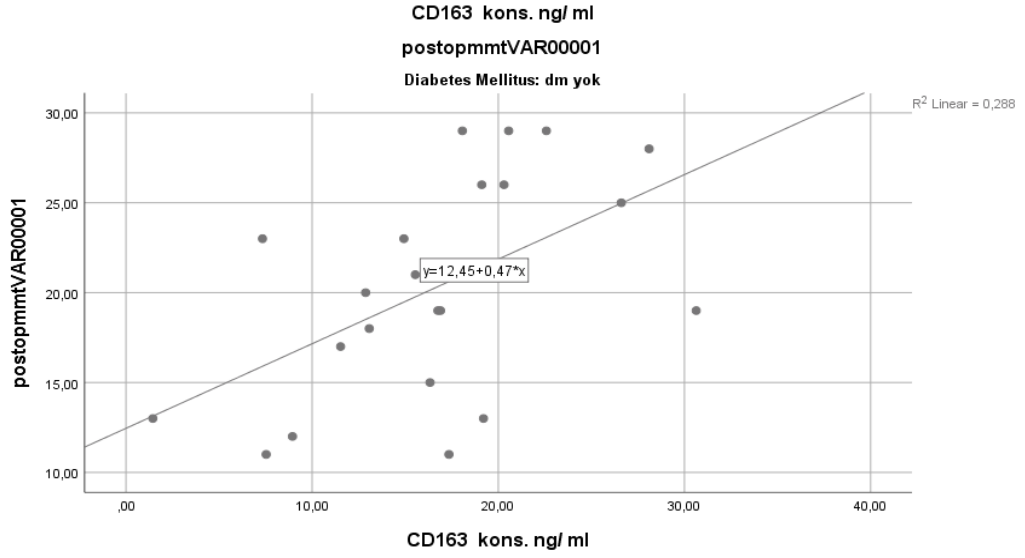
Grafik 1. Non-DM Olan Hastaların Pre-op CD163 Konsantrasyonları ile Pre-op MM Test Skorlarının Arasındaki Korelasyon Grafiği

Araştırmaya katılan non-DM hastaların pre-op CD163 konsantrasyonları ile post-op CD163 konsantrasyonları arasında pozitif korelasyon saptandı ($r=0,426$, $p=0,048$) (**Grafik 2**).



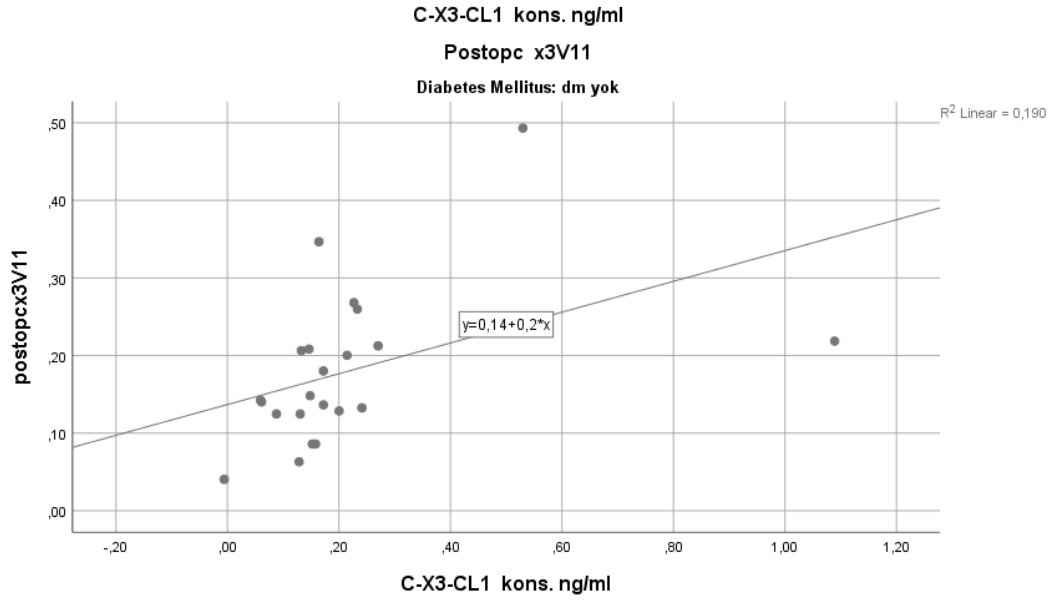
Grafik 2. Non-DM Olan Hastaların Pre-op CD163 Konsantrasyonları ile Post-op CD163 Konsantrasyonları Arasındaki Korelasyon Grafiği

Araştırmaya katılan non-DM hastaların pre-op CD163 konsantrasyonları ile post-op MM Test skorları arasında pozitif korelasyon saptandı ($r= 0.536$, $p=0,010$) (**Grafik 3**).



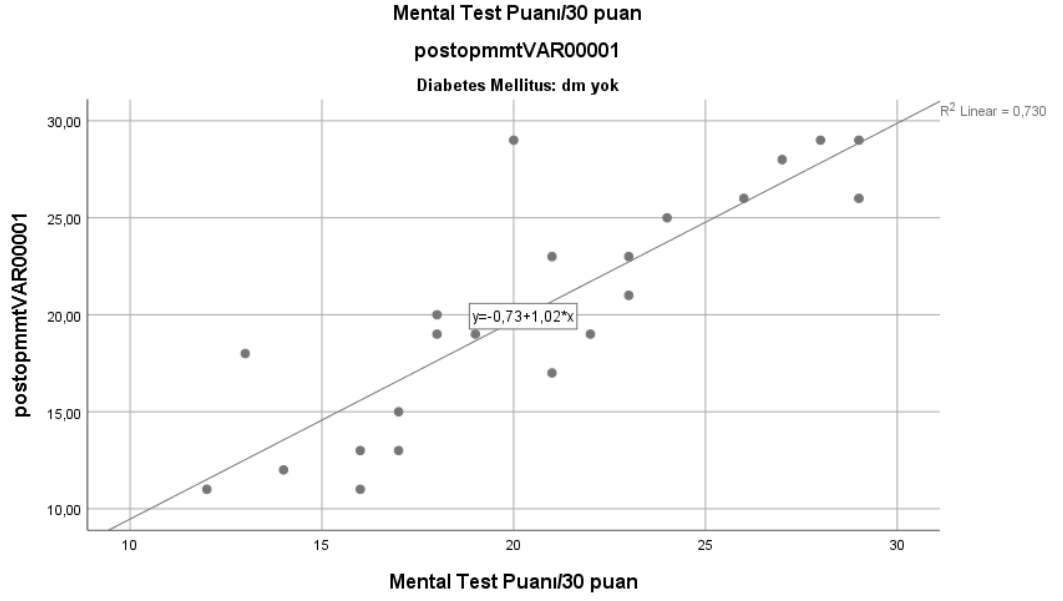
Grafik 3. Non-DM Hastaların Pre-op CD163 Konsantrasyonları ile Post-op MM Test Skorları Arasındaki Korelasyon Grafiği

Araştırmaya katılan non-DM hastaların pre-op fraktalkin konsantrasyonları ile post-op fraktalkin konsantrasyonları arasında pozitif korelasyon saptandı ($r=0,436$, $p=0,042$) (**Grafik 4**).



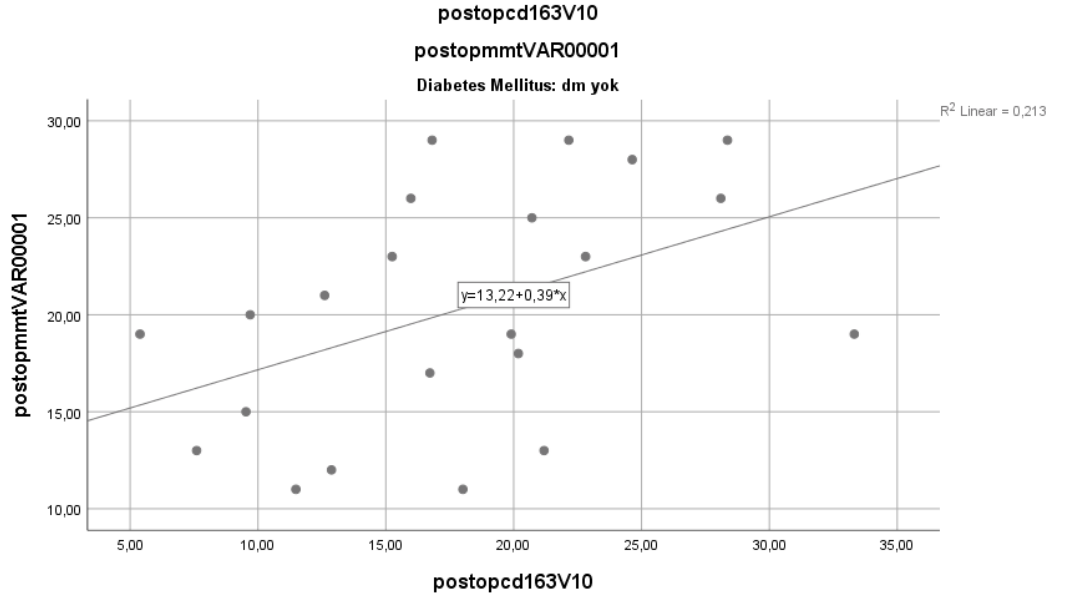
Grafik 4. Non-DM Hastaların Pre-op Fraktalkin Konsantrasyonları ile Post-op Fraktalkin Konsantrasyonları Arasındaki Korelasyon Grafiği

Araştırmaya katılan non-DM hastaların pre-op MM Test skorları ile post-op MM Test skorları arasında pozitif korelasyon saptandı ($r= 0,854$, $p=0,000$) (Grafik 5).



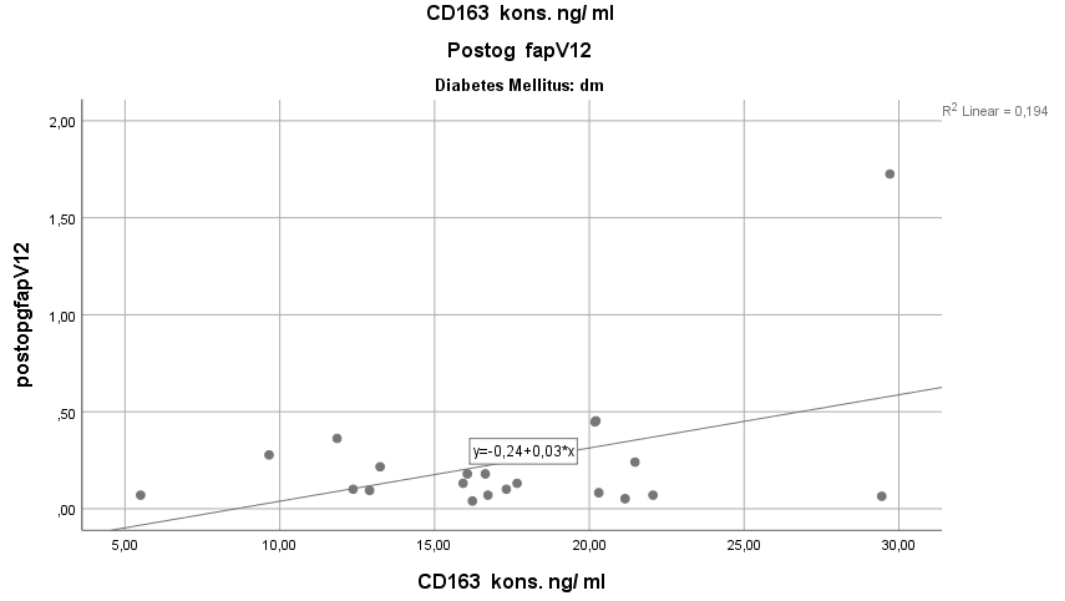
Grafik 5. Non-DM Hastaların Pre-op MM Test Skorları ile Post-op MM Test Skorları Arasındaki Korelasyon Grafiği

Araştırmaya katılan non-DM hastaların post-op CD163 konsantrasyonları ile post-op MM Test skorları arasında pozitif korelasyon saptandı ($r= 0,461$, $p=0,031$) (**Grafik 6**).



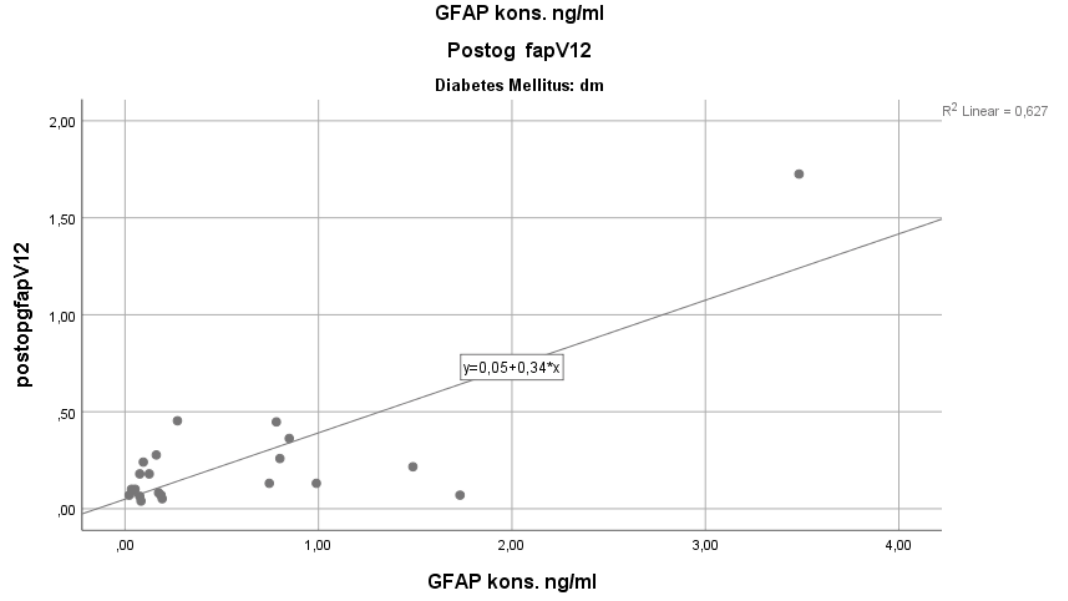
Grafik 6. Non-DM Hastaların Post-op CD163 Konsantrasyonları ile Post-op MM Test Skorları Arasındaki Korelasyon Grafiği

Araştırmaya katılan Tip 2 diyabetik hastaların post-op GFAP konsantrasyonları ile pre-op CD163 konsantrasyonları arasında pozitif korelasyon saptandı ($r= 0,440$, $p=0,040$) (**Grafik 7**).



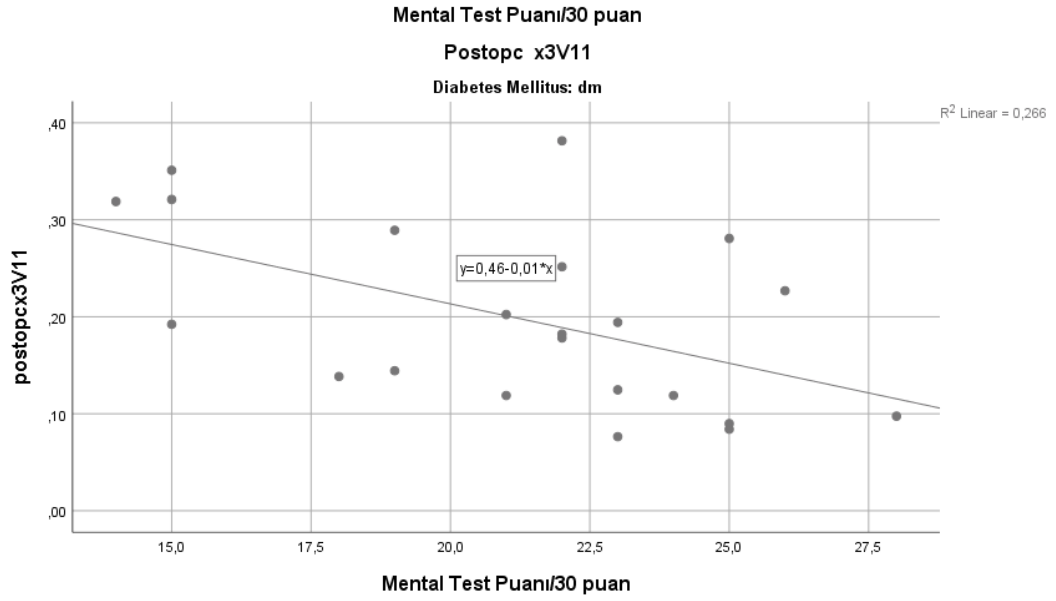
Grafik 7. Tip 2 Diyabetik Hastaların Post-op GFAP Konsantrasyonları ile Pre-op CD163 Konsantrasyonları Arasındaki Korelasyon Grafiği

Araştırmaya katılan Tip 2 diyabetik hastaların post-op GFAP konsantrasyonları ile pre-op GFAP konsantrasyonları arasında pozitif korelasyon saptandı ($r= 0,792$, $p=0,000$) (**Grafik 8**).



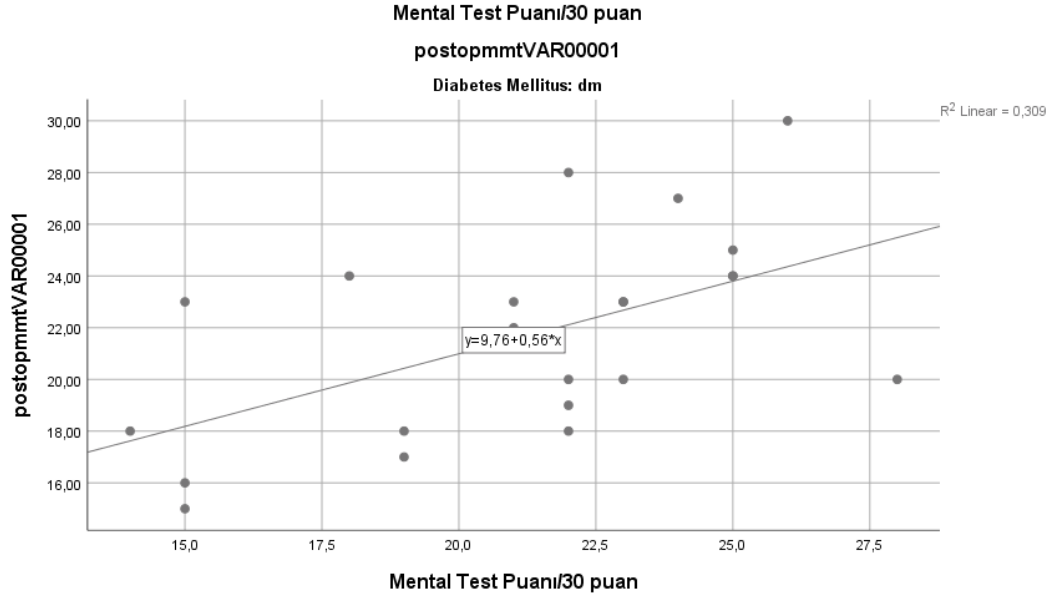
Grafik 8. Tip 2 Diyabetik Hastaların Post-op GFAP Konsantrasyonları ile Pre-op GFAP Konsantrasyonları Arasındaki Korelasyon Grafiği

Araştırmaya katılan Tip 2 diyabetik hastaların post-op fraktalkin konsantrasyonları ile pre-op MM Test skorları arasında negatif korelasyon saptandı ($r = -0,516$, $p = 0,014$) (**Grafik 9**).



Grafik 9. Tip 2 Diyabetik Hastaların Post-op Fraktalkin Konsantrasyonları ile Pre-op MM Test Skorları Arasındaki Korelasyon Grafiği

Araştırmaya katılan Tip 2 diyabetik hastaların pre-op MM Test skorları ile post-op MM Test skorları arasında pozitif korelasyon saptandı ($r= 0,555$, $p=0,007$) (**Grafik 10**).



Grafik 10. Tip 2 Diyabetik Hastaların Pre-op MM Test Skorları ile Post-op MM Test Skorları Arasında Korelasyon Grafiği

- Spearman 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.

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada ilk kez non-DM'li ve Tip 2 DM'li hastalarda pre-op ve post-op serum CD163 , fraktalkin, GFAP düzeyleri ve MM Test skorları ile bunlar arasındaki korelasyonlar araştırılmıştır. Bu parametrelerin grup içi karşılaştırılmalarında pre-op ve post-op serum düzey değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Ayrıca bu düzey değerleri non-DM'li ve Tip 2 DM'li hastalarda karşılaştırıldığında da anlamlı bir fark bulunamamıştır. Daha sonra hem non-DM hem de Tip 2 DM hastalarında önce kendi içlerinde daha sonra kendi aralarında CD163, GFAP, fraktalkin ve MM Test skoru sonuçları arasındaki olası korelasyonlar araştırılmış ve aşağıda belirtilen veriler elde edilerek literatür bilgileri ışığında yorumlanmıştır.

Non-DM hasta grubuna ait değerlendirmeler

Non-DM hasta grubunda pre-op ve post-op serum CD163, GFAP, fraktalkin ve MM Test skorları arasındaki olası korelasyonlar araştırılmış ve aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir;

- 1) Pre-op serum CD163 düzeyleri ile pre-op MM Test skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde pozitif korelasyon bulunmuştur.
- 2) Post-op serum CD163 düzeyleri ile post-op MM Test skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde pozitif korelasyon bulunmuştur.
- 3) Pre-op ve post-op serum CD163, fraktalkin düzeyleri ve MM Test skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde pozitif korelasyon bulunmuştur.

Mikroglialar SSS’de bulunan ve makrofajlara benzeyen primer immün sistem hücreleridir.³¹⁰ Plakları, gereksiz ve hasarlı nöronları ve sinapsları ortadan kaldırırlar. Yapısal ve fonksiyonel değişikliklere uğrama kapasitesi çok yüksektir, dokunun ihtiyacına göre makrofajlara dönüşebilirler.³¹¹ Perivasküler mikroglial hücrelerin kemik iliğinden köken aldığı bildirilmiştir.³¹²

CD16’ün güçlü antiinflamatuvar etki gösteren monosit/makrofaj hücre popülasyonlarının spesifik biyobelirteci olduğu öne sürülmüştür. Hem yüzey reseptörü olarak hem de çözünür formda bulunmaktadır. Sağlıklı bireylerin plazmasında ve sinovyal sıvı gibi diğer vücut sıvılarında ölçülebilir miktarda yer alır.²⁵⁷ Plazmadaki çözünür CD163’ün ana kaynağını mononükleer fagositlerin yüzeyinden ayrılan moleküllerin oluşturduğu düşünülmektedir.^{313,314} Fonksiyonel özelliklerine göre mononükleer fagositlerin M1 ve M2 tipleri tanımlanmıştır. M1 alt grubu inflamasyonu tetikleyen pro-inflamatuvar mediyatörlerin, M2 alt grubu ise antiinflamatuvar mediyatörlerin salıverilmesine neden olur. CD163 ekspresyonu M2 hücrelerinin ayırt edilmesini sağlar.²⁵⁶ Nöroinflamatuvar süreçlerde beyindeki mikrogliaların aktive olduğu, fenotipik olarak da M1 ve M2 alt gruplarında modifikasyon olduğu gösterilmiştir. Ayrıca bu süreçlere makrofaj infiltrasyonu da eşlik etmektedir.³¹⁵⁻³¹⁷ Serum CD163 düzeylerinin kaynağı olarak monosit/makrofaj gösterilmiş olsa da SSS’deki mikroglialardan salıverilen CD163’ün de katkıda bulunuyor olması yüksek bir olasılık taşımaktadır. Ancak bu konuyu inceleyen bir çalışma literatürde mevcut değildir. BFB ile seyreden bazı nörodejeneratif hastalıklarda da sadece mikroglial değil periferik makrofajların infiltrasyonu da inflamatuvar süreçlere dahil olmaktadır.³¹⁸

Bu çalışmada elde edilen sonuçlar serum CD163 düzeylerinin MM Test skorlarını, dolayısıyla bilişsel fonksiyonları yansıtan bir biyobelirteç olabileceğini telkin etmektedir. Elde edilen bu bulgu yukarıda bahsedilen ve mikrogliya ile makrofajların antiinflamatuvar süreçte dönüştükleri M2 formunun aktivasyonu ve buna eşlik eden çözünür CD163 saliverilmesi ile uyumludur. Ayrıca, CD163 düzeylerinin MM Test skorları ile göstermiş olduğu pozitif korelasyon SSS'deki yerleşik mikrogliya kökenli CD163 saliverilmesinin de serumdaki CD163 düzeyine önemli oranda katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir.

Literatürde nöroinflamasyonun eşlik ettiği ve bilişsel bozuklukla ilgili olarak özellikle AH'de serumdan biyobelirteç geliştirilmesine yönelik çalışmalar yer almaktadır.^{319,320} Hem AH'de hem de POBD'de ortak nöroinflamatuvar mekanizmalar söz konusu olmasına rağmen POBD'de bu konuya yönelik çalışmalar çok kısıtlıdır.³²¹⁻³²³ Serum CD163 düzeyi ile POBD ilişkisini inceleyen bir çalışmaya ise literatürde rastlanmamıştır. POBD skoru yüksek olan hastalarda mortalite oranları da yüksek olduğundan, serumdan idantifiye edilebilecek biyobelirteçler hastaların hem bilişsel bozukluk hem de mortalite riskinin öngörülmesi bakımından önem taşımaktadır. Bu nedenle CD163 ile ilgili bu çalışmanın genişletilmesinde ve daha ileri analizlerin yapılmasında fayda vardır.

Pre-op ve post-op serum çözünür fraktalkin, CD163 ve MM Test skorları arasındaki pozitif korelasyon, pre-op ve post-op değerlerinin farksız olduğunu teyit eden bir bulgu olarak değerlendirilmiştir.

Tip 2 DM hasta grubuna ait değerlendirmeler

Non-DM hasta grubunda belirtilen tüm olası korelasyonlar Tip 2 DM grubunda da araştırılmış ve aşağıdaki veriler elde edilmiştir.

- 1) Pre-op serum CD163 düzeyleri ile post-op serum GFAP düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde pozitif korelasyon bulunmuştur.
- 2) Pre-op MM Test skorları ile post-op serum cznr fraktalkin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde negatif korelasyon bulunmuştur.
- 3) Pre-op ve post-op MM Test skorları ile GFAP düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde pozitif korelasyon bulunmuştur.

Yukarıdaki veriler, CD163, GFAP, fraktalkin ve MM Test skorları arasında tespit edilen korelasyonların Tip 2 DM hasta grubunda non-DM hasta grubundan farklı olduğunu göstermektedir. Bu sonuçlar, Tip 2 DM’li hastalarda görülen BFB’da farklı fizyopatolojik mekanizmaların rol oynayabileceğini telkin etmektedir.

Bu alışmada Tip 2 DM’li hastalarda pre-op CD163 düzeyleri ile post-op GFAP düzeyleri arasında anlamlı düzeyde pozitif korelasyon gösterilmiştir. CD163 antiinflamatuvar etkili bir molekül olmasına rağmen, GFAP astrosit aktivasyonunu ve inflamatuvar süreci yansıtan bir moleküldür.^{324,325} Ayrıca, pre-op CD163 ile pre-op GFAP düzeyleri arasında herhangi bir korelasyon bulunamamıştır. Bu sonuç, DM’li hastalarda post-op dönemde nöroinflamatuvar

süreçlerin tetiklenme riskinin non-DM'li hastalara göre daha yüksek olduğunu düşündürmektedir. Bu görüş literatür ile uyumludur.^{26,132,326} Ayrıca, post-op GFAP artışına pre-op CD163 düzeyindeki artışın eşlik etmesi, pre-op dönemde Tip 2 DM hastalarında zaten mevcut olan nöroinflamasyon eğilimine karşı gelişmiş olan adaptif bir mekanizma olarak yorumlanabilir.

Pre-op MM Test skorları ile post-op serum çözünür fraktalkin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde negatif korelasyon bulunmuştur. Bu sonuçlar, Tip 2 DM'li hastalarda post-op dönemde, non-DM'li hastalardan farklı olarak, nöroinflamatuvar süreçlerin tetiklenme ve BFB riskinin daha yüksek olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca, Tip 2 DM'li hastalarda POBD riskinin daha yüksek olduğu daha önce de bildirilmiştir.²⁶ Nitekim literatürde yer alan bazı çalışmalar bu görüşü destekler niteliktedir. Bilişsel bozulmanın ön planda yer aldığı AH'nda da fraktalkin düzeyinin düştüğü gösterilmiş ve hastalık tablosundan sorumlu nöroinflamatuvar süreçlerde bu molekülün rol oynadığı ileri sürülmüştür.²²⁹ Diğer bir çalışmada ise bu çalışmanın sonuçları ile uyumlu olacak şekilde, KABG ameliyatından sonra dolaşımdaki fraktalkin düzeyinde anlamlı ve kalıcı bir azalma gözlenmiştir.³⁸

Sonuç olarak;

- 1) POBD'nin altta yatan mekanizmaları non-DM ve DM hastalarında farklı gözükmetedir.
- 2) Pre-op serum CD163 düzeylerinin non-DM'li hastalarda post-op bilişsel performans ile doğrudan ilişkili bir biyobelirteç adayı

olabileceğini telkin eden bulgular elde edilmiştir. DM hastalarında ise pre-op CD163 düzeyinin yüksekliği post-op bir nöroinflamasyon göstergesi olan GFAP düzeyi ile ters orantılı bulunduğundan, serum CD163 düzeylerinin DM’li ve non-DM’li hastalar için farklı şekilde yorumlanmasının gerektiği ortaya çıkmıştır.

- 3) DM’li hastalarda fraktalkin düzeyi literatür ile uyumlu şekilde post-op dönemde düşük bulunmuştur. Pre-op MM Test skorları ile negatif korelasyon göstermesi düşük bilişsel performansı olan hastalarda post-op fraktalkin düzeyinin yüksek bulunacağını düşündürmekle beraber, fraktalkin POBD’nin öngörülmesinde bir biyobelirteç adayı olarak değerlendirilmemiştir. Ancak, bu molekülün rolünün tam olarak aydınlatılması için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.
- 4) 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.

6. ÖZET

Açık Kalp Cerrahisi Geçiren Diyabetik ve Non-Diyabetik Hastalarda Bilişsel Fonksiyonlar ile Çözünür Fraktalkin, GFAP Ve CD163 Düzeylerinin İncelenmesi

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 44 gönüllü hasta dahil edilmiştir. Seçilen

gönüllülerde cinsiyet ayrımı gözetilmemiştir. Hastalar DM tanısı olup olmamasına göre iki gruba ayrılmıştır. İlk grupta non-diyabetik olan 22 hasta, ikinci grupta Tip 2 DM tanısı bulunan 22 hasta yer almıştır. Her iki grupta da hastalardan pre-op 1-2 gün öncesinde ve post-op 7. günde alınan kan örneklerinden serum fraktalkin, GFAP ve CD163 düzeyleri 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. Pre-op serum CD163 düzeylerinin non-DM'li hastalarda post-op bilişsel performans ile doğrudan ilişkili bir biyobelirteç adayı olabileceğini telkin eden bulgular elde edilmiştir. DM hastalarında ise pre-op CD163 düzeyinin yüksekliği post-op bir nöroinflamasyon göstergesi olan GFAP düzeyi ile ters orantılı bulunduğundan, serum CD163 düzeylerinin DM'li ve non-DM'li hastalar için farklı şekilde yorumlanmasının gerektiği ortaya çıkmıştır. DM'li hastalarda fraktalkin düzeyi literatür ile uyumlu şekilde post-op dönemde düşük bulunmuştur. Pre-op MM Test skorları ile negatif korelasyon göstermesi düşük bilişsel performansı olan hastalarda post-op fraktalkin düzeyinin yüksek bulunacağını düşündürmekle beraber, fraktalkin POBD'nin öngörülmesinde bir biyobelirteç adayı olarak değerlendirilmemiştir. 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. ABSTRACT

An Analysis of Cognitive Functions and Soluble Fractalkine, GFAP and CD163 Levels of the Diabetic and Non-Diabetic Patients after Open Heart Surgery

With the ethical committee approval, 44 patients who are 40+ years old and had open heart surgery with KPB method participated in the study conducted in Gazi University Faculty of Medicine – Cardiovascular Clinic. No sex discrimination took place in selection of the patients. Patients were divided into two groups according to the presence of their DM diagnosis. 22 diabetic patients were placed in the first group, while 22 patients with Type 2 DM diagnosis were placed in the second group. In both groups, serum Fractalkine, GFAP and CD163 levels of the blood samples taken from the patients in pre-op 1st or 2nd day and post-op 7th day are calculated. MM test was applied to the patients in the day that measurement took place and test results were calculated over 30. All pre-op and post-op parameters were compared and presence of differences was investigated. Besides, considering the pre-op and post-op groups, it was tested whether there were potential correlations among all parameters. Exclusion criteria were defined as neuropsychiatric disease, autoimmune disorder and active infection table.

Study revealed that underlying mechanisms of POBD show differences in cases of non-DM and DM patients. It was found that pre-op serum CD163 levels might be a possible biomarker directly related to the post-up cognitive performance of non-DM patients. Also, it was observed that serum CD163 levels should be interpreted in different ways for DM and non-DM patients because pre-op CD163 level is inversely correlated to GFAP level, a post-up neuroinflammation indicator, in the case of DM patients. In accordance with the literature, Fractalkine level of DM patients was lower in post-up period. As pre-op MM test results indicated negative correlation with fractalkine level, it was thought that fractalkine level of patients with low cognitive performance would be higher; however, as a result of the study, fractalkine level was not necessarily found as a potential biomarker of predicting POBD. Data obtained from the study suggested that surgery should be operated on DM and non-DM patients in different methods, considering the factors involved in neuroinflammatory processes.

8. 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- McKhann GM, Goldsborough MA, Borowicz LM Jr, Selnes OA, Mellits ED, Enger C, et al. 1997. Cognitive outcome after coronary artery bypass: a one-year prospective study. *Ann Thorac Surg.* 63, 510-515.
- 7- Arrowsmith JE, Grocott HP, Reves JG, Newman MF. 2000. Central nervous system complications of cardiac surgery. *Br J Anaesth* 84, 378-93.
- 8- Rohan D, Buggy DJ, Crowley S, Ling FKH, Gallagher H, Regan C, et al. Increased incidence of postoperative cognitive dysfunction 24 hr after minor surgery in the elderly. *Canadian Journal of Anesthesia*. February 2005, Volume 52, Issue 2, pp 137-142.
- 9- Pugsley W, Klinger L, Paschalis C, Treasure T, Harrison M, Newman S. 1994. The impact of microemboli during cardiopulmonary bypass on neuropsychological functioning. *Stroke* 25, 1393-1399.

- 10- Mutch WA, Ryner LN, Kozlowski P, Scarth G, Warrian RK, Lefevre GR, et al. 1997. Cerebral hypoxia during cardiopulmonary bypass: A magnetic resonance imaging study. *Ann Thorac Surg* 64, 695-701.
- 11- Arrowsmith JE, Grocott HP, Newman MF. 1999. Neurologic risk assessment, monitoring and outcome in cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 13, 736-743.
- 12- Abildstrom H, Christiansen M, Siersma VD, Rasmussen LS. 2004. ISPOCD 2 Investigators: Apolipoprotein E genotype and cognitive dysfunction after noncardiac surgery. *Anesthesiology* 101, 885-861.
Function on quality of life 5 years after cardiac surgery. *Stroke* 32, 2874-2881.
- 13- Tang N, Ou C, Liu Y, Zuo Y, Bai Y. Effect of inhalational anaesthetic on postoperative cognitive dysfunction following radical rectal resection in elderly patients with mild cognitive impairment. *J Int Med Res*. 2014 Dec; 42(6): 1252-61.
- 14- David Miller, Sharon R Lewis, Michael W Pritchard, Oliver J Schofield Robinson, Cliff L Shelton, Phil Alderson, et al. Intravenous versus inhalational maintenance of anaesthesia for postoperative cognitive outcomes in elderly people undergoing noncardiac surgery. 2018. Cochrane library.
- 15- Kadoi Y, Goto F. Factors associated with postoperative cognitive dysfunction in patients undergoing cardiac surgery. *Surg Today*. 2006; 32(12): 1053-7.

- 16- Moller JT, Cluitmans P, Rasmussen LS, Houx P, Rasmussen H, et al. 1998. Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly ISPOCD 1 study. ISPOCD investigators. International Study of Post-Operative Cognitive Dysfunction. *Lancet* 351: 857-861.
- 17- 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.
- 18- MF Newman, HP Grocott, JP Mathew, et al. Report of the substudy assessing the impact of neurocognitive function on quality of life 5 years after cardiac surgery. *Stroke*, 32(2001) , pp. 2874-2881.
- 19- 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.
- 20- Hovens IB, van Leeuwen BL, Mariani MA, Kraneveld AD, Schoemaker RG. Postoperative cognitive dysfunction and neuroinflammation; Cardiac surgery and abdominal surgery are not the same. *Brain Behav Immun*. 2016 May; 54: 178-193.
- 21- 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.

- 22- 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.
- 23- 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.
- 24- Kodl CT, Seaquist ER. Cognitive Dysfunction and Diabetes Mellitus. *Endocrine Reviews*, Volume 29, Issue 4, 1 June 2008, Pages 494–511.
- 25- Clemenzi MN, Wellhauser L, Aljghami ME, Belsham DD. Tumour necrosis factor α induces neuroinflammation and insulin resistance in immortalised hypothalamic neurones through independent pathways. *Journal of Neuroendocrinology*. 2019; 3: e12678.
- 26- 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).
- 27- Rom S, Zuluaga-Ramirez V, Gajghate S, Seliga A, Winfield M, Heldt NA, et al. Hyperglycemia-Driven Neuroinflammation Compromises BBB Leading to Memory Loss in Both Diabetes Mellitus (DM) Type 1 and Type 2 Mouse Models. *Mol Neurobiol*. 2019 Mar; 56(3): 1883-1896.

- 28- Fong AM, Robinson LA, Steeber DA, Tedder TF, Yoshie O, Imai T, et al. Fractalkine and CX3CR1 mediate a novel mechanism of leukocyte capture, firm adhesion, and activation under physiologic flow. *J Exp Med*. 1998 Oct 19; 188(8): 1413-9.
- 29- Harrison JK, Jiang Y, Chen S, Xia Y, Maciejewski D, McNamara RK, et al. Role for neuronally derived fractalkine in mediating interactions between neurons and CX3CR1-expressing microglia. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1998 Sep 1; 95(18): 10896-901.
- 30- Maciejewski-Lenoir D, Chen S, Feng L, Maki R, Bacon KB. Characterization of fractalkine in rat brain cells: migratory and activation signals for CX3CR-1-expressing microglia. *J Immunol*. 1999 Aug 1; 163(3): 1628-35.
- 31- Liu W, Jiang L, Bian C, Liang Y, Xing R, Yishakea M, et al. Role of CX3CL1 in Diseases. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2016 Oct; 64(5): 371-83.
- 32- Kim TS, Lim HK, Lee JY, Kim DJ, Park S, Lee C, et al. Changes in the levels of plasma soluble fractalkine in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurosci Lett*. 2008 May 9; 436(2): 196-200.
- 33- Garrison CJ, Dougherty PM, Kajander KC, Carlton SM. 1991. Staining of glial fibrillary acidic protein (GFAP) in lumbar spinal cord increases following a sciatic nerve constriction injury. *Brain Res* 565: 1-7.

- 34- Giovannoni G. Multiple sclerosis cerebrospinal fluid biomarkers. *Dis Markers*. 2006; 22(4): 187-96. Review.
- 35- Rappold T, Laflam A, Hori D, Brown C, Brandt J, Mintz CD, et al. Evidence of an association between brain cellular injury and cognitive decline after non-cardiac surgery. *Br J Anaesth*. 2016 Jan; 116(1): 83-9.
- 36- Cherry JD, Olschowka JA, O'Banion MK. Neuroinflammation and M2 microglia: the good, the bad, and the inflamed. *J Neuroinflammation*. 2014 Jun 3; 11:98.
- 37- Kowal K, Silver R, Slawinska E, Bielecki M, Chyczewski L, Kowal-Bielecka O: CD163 and its role in inflammation. *Folia Histochem Cytobiol* 2011, 49: 365–374.
- 38- Kowal K, Silver R, Slawinska E, Bielecki M, Chyczewski L, Kowal-Bielecka O: CD163 and its role in inflammation. *Folia Histochem Cytobiol* 2011, 49: 365–374.
- 39- Bryson GL, Wyand A. Evidence- based clinical update: general anesthesia and the risk of delirium and postoperative cognitive dysfunction. *Can J Anaesth* 2006; 53: 669–77.
- 40- Dijkstra JB, Houx PJ, Jolles J. Cognition after major surgery in the elderly: test performance and complaints. *Br J Anaesth* 1999; 82: 867–74.
- 41- Vlisides P, Avidian M. Recent Advances in Preventing and Managing Postoperative Delirium. *F1000Res*. 2019 May 1; 8. pii: F1000 Faculty Rev-607.

- 42- Inouye SK, Van Dyck CH, Alessi CA, Balkin S, Siegel AP, Horwitz RI. Clarifying confusion: the confusion assessment method. A new method for detection of delirium. *Ann Intern Med* 1990; 113: 941–8.
- 43- Wu CL, Hsu W, Richman JM, Raja SN. Postoperative cognitive function as an outcome of regional anesthesia and analgesia. *Reg Anesth Pain Med* 2004; 29: 257–68.
- 44- 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.
- 45- Funder KS, Steinmetz J, Rasmussen LS. Cognitive dysfunction after cardiovascular surgery. *Minerva Anesthesiologica* 01 May 2009, 75(5): 329-332.
- 46- Steinmetz J, Christensen KB, Lund T, Lohse N, Rasmussen LS. Long-term Consequences of Postoperative Cognitive Dysfunction. *Anesthesiology* 3 2009, Vol. 110, 548-555.
- 47- Yuan SM, Lin H. Postoperative Cognitive Dysfunction after Coronary Artery Bypass Grafting. *Braz J Cardiovasc Surg.* 2019 Jan-Feb; 34(1): 76–84.
- 48- Wang F, et al. 2014. Postoperative cognitive dysfunction: current developments in mechanism and prevention. *Med. Sci. Monitor* 20, 1908–1912.

- 49- Nadelson M, Sanders R, Avidan M, 2014. Perioperative cognitive trajectory in adults. *Br. J. Anaesth.* 112(4):420.
- 50- Hudetz JA, Gandhi SD, Iqbal Z, Patterson KM, Pagel PS. 2010. Elevated postoperative inflammatory biomarkers are associated with short- and medium-term cognitive dysfunction after coronary artery surgery. *J. Anesth.* 25 (1), 1–9.
- 51- Purkayastha S, Cai D. 2013. Neuroinflammatory basis of metabolic syndrome. *Mol. Metab.* 2(4), 356–363.
- 52- 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.
- 53- 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.
- 54- Brünsgaard H, Pedersen BK. Age- related inflammatory cytokines and disease. *Immunology and Allergy Clinics of North America* 2003; 23: 15–39.
- 55- Dolga AM, Granic I, Blank T, et al. TNF- α mediates neuroprotection against glutamate- induced excitotoxicity via NF- κ B- dependent up- regulation of K2.2 channels. *Journal of Neurochemistry* 2008; 107: 1158–67.
- 56- 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.
- 57- Gao L, Taha R, Gauvin D, Othmen LB, Wang Y, Blaise G. Postoperative cognitive dysfunction after cardiac surgery. *Chest*. 2005; 128(5): 3664-70.
- 58- Bartels AL, Willemsen AT, Doorduyn J, de Vries EF, Dierckx RA, Leenders KL. [11C]- PK11195 PET: quantification of neuroinflammation and a monitor of anti- inflammatory treatment in Parkinson's disease? *Parkinsonism and Related Disorders* 2010; 16: 57–9.
- 59- Doorduyn J, de Vries EF, Willemsen AT, de Groot JC, Dierckx RA, Klein HC. Neuroinflammation in schizophrenia- related psychosis: a PET study. *Journal of Nuclear Medicine* 2009; 50: 1801–7.
- 60- Walsh DT, Betmouni S, Perry VH. Absence of detectable IL- 1beta production in murine prion disease: a model of chronic neurodegeneration. *Journal of neuropathology and experimental neurology* 2001; 60: 173–82.
- 61- Heyer EJ, Wilson DA, Sahlein DH, Mocco J, Williams SC, Sciacca R, et al. 2005. APOE- 4 predisposes to cognitive dysfunction following uncomplicated carotid endarterectomy. *Neurology* 65 (11), 1759–1763.
- 62- 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.

- 63- Laskowitz DT, Thekdi AD, Thekdi SD, Han SKD, Myers JK, Pizzo SV, et al. 2001. Downregulation of microglial activation by apolipoprotein e and apoEMimetic peptides. *Exp. Neurol.* 167(1), 74–85.
- 64- AE Van Harten, TWL Scheeren, AR Absalom, A review of postoperative cognitive dysfunction and neuroinflammation associated with cardiac surgery and anaesthesia, *Anaesthesia*, 66, 280, 93.
- 65- Yirmiya R, Goshen I. 2011. Immune modulation of learning, memory, neural plasticity and neurogenesis. *Brain. Behav. Immun.* 25, 181–213.
- 66- Li B, Wang H, Wu H, Gao C. 2015a. Neurocognitive dysfunction risk alleviation with the use of dexmedetomidine in perioperative conditions or as ICU sedation. *Medicine (Baltimore)* 94(14), e597.
- 67- Li Y, He R, Chen S, Qu Y. 2015b. Effect of dexmedetomidine on early postoperative cognitive dysfunction and peri-operative inflammation in elderly patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Exp. Therap. Med.* 10(5), 1635–1642.
- 68- 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.
- 69- 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.

- 70- 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.
- 71- 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).
- 72- 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.
- 73- 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.
- 74- Cao L, Li L, Lin D, Zuo Z. 2012. Isoflurane induces learning impairment that is mediated by interleukin 1 in rodents. *PLoS One* 7, e51431.
- 75- Rosczyk HA, Sparkman NL, Johnson RW. 2008. Neuroinflammation and cognitive function in aged mice following minor surgery. *Exp Gerontol* 43: 840-846.
- 76- 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.

- 77- Yuan SM. Biomarkers of cerebral injury in cardiac surgery. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2014 Nov; 14(7): 638-45.
- 78- 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.
- 79- Ascione R, Ghosh A, Reeves BC, Arnold J, Potts M, Shah A, et al. Retinal and cerebral microembolization during coronary artery bypass surgery: a randomized, controlled trial. *Circulation* 2005; 112: 3833-8.
- 80- AL Shroyer, FL Grover, B Hattler, et al. On-pump versus off-pump coronary-artery bypass surgery *N Engl J Med*, 361 (2009), pp. 1827-1837.
- 81- 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.
- 82- 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.

- 83- 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 .
- 84- Miura N, Yoshitani K, Kawaguchi M, Shinzawa M, Irie T, Uchida O, et al. Jugular bulb desaturation during off-pump coronary artery bypass surgery. *J Anesth* 2009; 23: 477–82.
- 85- Lassen NA. Autoregulation of cerebral blood flow. *Circ Res*, 1964; 15: 1201-4.
- 86- Siepe M, Pfeiffer T, Gieringer A, et al. Increased systemic perfusion pressure during cardiopulmonary bypass is associated with less early postoperative cognitive dysfunction and delirium. *European Journal of Cardiothoracic Surgery* 2010; 40: 200–7.
- 87- 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.
- 88- Griepp 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.
- 89- 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.

- 90- Smith PLC, Newman SP, Ell PJ, Griepp EB. Cerebral consequences of cardiopulmonary bypass, *Lancet*, 1986; 1: 823.
- 91- Ergin MA, Gala JD, Lansman SL, et al. Hypothermic circulatory arrest in operations on thoracic aorta. Determinations of operative mortality and neurologic out-come. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1994; 107: 788-9.
- 92- 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.
- 93- Newburger JW, Jonas RA, Wernovsky G, et al. A comparison of the perioperative neurologic effect of hypothermic circulatory arrest versus low-flow cardiopulmonary bypass infant heart surgery. *N Engl J Med*, 1993; 329: 1057-9.
- 94- 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.
- 95- Paç M ve ark. Kalp ve Damar Cerrahisi, Ankara: MN Medikal & Nobel Tıp Kitabevi 2013; 161-163.
- 96- 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.

- 97- Kouchoukos NT. Adjuncts to reduce the incidence of embolic brain injury during operations on the aortic arch. *Ann Thorac Surg*, 1994, 57: 243-245.
- 98- Lytle BW, McCarthy PM, Meaney KM, et al. Systemic hypothermia and circulatory arrest combined with arterial perfusion of the superior vena cava. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1995; 109: 738-43.
- 99- 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.
- 100- 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.
- 101- 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.
- 102- 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.
- 103- Johansen P. Mechanical heart valve cavitation. *Expert Rev Med Devices*. 2004; 1: 95–104.

- 104- 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.
- 105- Chernov VI, Efimova NY, Efimova IY, Akhmedov SD, Lishmanov YB. Short-term and long-term cognitive function and cerebral perfusion in off-pump and on-pump coronary artery bypass patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006; 29: 74-81.
- 106- 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.
- 107- Chaudhuri K, Marasco SF. The effect of carbon dioxide insufflation on cognitive function during cardiac surgery. *J Card Surg* 2011; 26: 189–96.

- 108- Stump DA, Rogers AT, Hammon JW, Newman SP. Cerebral emboli and cognitive outcome after cardiac surgery. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 1996; 10: 113–8.
- 109- 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.
- 110- Moody DM, Brown WR, Challa VR, Stump DA, Reboussin DM, Legault C. Brain microemboli associated with cardiopulmonary bypass: a histologic and magnetic resonance imaging study. *Annals of Thoracic Surgery* 1995; 59: 1304–7.
- 111- 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.
- 112- Barber PA, Hach S, Tippett 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.
- 113- Währborg P, Booth JE, Clayton T, Nugara F, Pepper J, Weintraub WS, et al. Neuropsychological Outcome After Percutaneous Coronary Intervention or Coronary Artery Bypass Grafting. *Circulation*. 2004; 110: 3411–3417.

- 114- 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.
- 115- 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.
- 116- Meier K, Lee K. Neurogenic Fever. *J Intensive Care Med* 2017; 32: 124–9.
- 117- Kasdorf E, Perlman JM. Hyperthermia, inflammation, and perinatal brain injury. *Pediatr Neurol* 2013; 49: 8–14.
- 118- 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.
- 119- 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.

- 120- 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.
- 121- 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.
- 122- 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.
- 123- 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.
- 124- 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.

- 125- Biessels GJ, van der Heide LP, Kamal A, Bleys RL, Gispen WH. 2002 Ageing and diabetes: implications for brain function. *Eur J Pharmacol* 441: 1-14.
- 126- 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.
- 127- Patel S, Santani D. Role of NF- κ B in the pathogenesis of diabetes and its associated complications. *Pharmacological Reports*. 2009; 61(4): 595–603.
- 128- Vaughan S, Jat PS. Deciphering the role of nuclear factor- κ B in cellular senescence. *Aging*. 2011; 3(10): 913–919.
- 129- Li H, Horke S, Förstermann U. Oxidative stress in vascular disease and its pharmacological prevention. *Trends in Pharmacological Sciences*. 2013; 34(6): 313–319.
- 130- Alvarez-Nölting R, Arnal E, Barcia JM, Miranda M, Romero FJ. Protection by DHA of early hippocampal changes in diabetes: possible role of CREB and NF- κ B. *Neurochemical Research*. 2012; 37(1): 105–115.
- 131- 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.

- 132- 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.
- 133- 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.
- 134- 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.
- 135- 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.
- 136- Kohl BA, Deutschman CS. 2006. The inflammatory response to surgery and trauma. *Curr. Opin. Crit. Care* 12(4), 325–332.
- 137- Menger MD, Vollmar B. 2004. Surgical trauma: hyperinflammation versus immunosuppression? *Langenbeck's Arch. Surg.* 389(6), 475–484.
- 138- Peng L, Xu L, Ouyang W. 2013. Role of peripheral inflammatory markers in postoperative cognitive dysfunction (POCD): a meta-analysis. *PLoS One* 8, e79624.

- 139- 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.
- 140- 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.
- 141- Lin GX., Wang T, Chen MH, Hu ZH, Ouyang W. 2014. Serum high-mobility group Box 1 Box 1 protein correlates with cognitive decline after gastrointestinal surgery. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 58(6), 668–674.
- 142- 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.
- 143- Li RL, Zhang ZZ, Peng M, Wu Y, Zhang JJ, Wang CY, et al. 2013a. Postoperative impairment of cognitive function in old mice: a possible role for neuroinflammation mediated by HMGB1, S100B, and RAGE. *J. Surg. Res.* 185(2), 815–824.
- 144- Abbott NJ, Ronnback L, Hansson E. Astrocyte-endothelial interactions at the blood brain barrier. *Nat Rev Neurosci* Jan 2006; 7(1): 41–53.

- 145- 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.
- 146- 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.
- 147- 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.
- 148- 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).
- 149- Tang JX, Baranov D, Hammond M, Shaw LM, Eckenhoﬀ MF, Eckenhoﬀ RG. 2011. Human alzheimer and inflammation biomarkers after anesthesia and surgery. *Anesthesiology* 115(4), 727–732.
- 150- Ji K, Akgul G, Wollmuth LP, Tsirka SE. 2013. Microglia actively regulate the number of functional synapses. *PLoS One* 8(2), e56293.
- 151- 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.
- 152- 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.
 - 153- 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.
 - 154- Hayashi Y, Sawa Y, Nishimura M, Satoh H, Ohtake S, Matsuda H. Avoidance of full-sternotomy: Effect on inflammatory cytokine production during cardiopulmonary bypass in rats. *J Card Surg* 2003; 18: 390–5.
 - 155- Gu YJ, Mariani MA, Boonstra PW, Grandjean JG, van Oeveren W. Complement activation in coronary artery bypass grafting patients without cardiopulmonary bypass: The role of tissue injury by surgical incision. *Chest* 1999; 116: 892–8.
 - 156- Friscia ME, Zhu J, Kolff JW, Chen Z, Kaiser LR, Deutschman CS, et al. Cytokine response is lower after lung volume reduction through

- bilateral thoracoscopy versus sternotomy. *Ann Thorac Surg* 2007; 83: 252–6.
- 157- Diegeler A, Doll N, Rauch T, Haberer D, Walther T, Falk V, et al. Humoral immune response during coronary artery bypass grafting: A comparison of limited approach, “off-pump” technique, and conventional cardiopulmonary bypass. *Circulation* 2000; 102(19 Suppl 3): III95–100.
 - 158- Gulielmos V, Menschikowski M, Dill H, Eller M, Thiele S, et al. Interleukin-1, interleukin-6 and myocardial enzyme response after coronary artery bypass grafting - a prospective randomized comparison of the conventional and three minimally invasive surgical techniques. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000; 18: 594–601.
 - 159- Liu J, Wang H, Li J. Inflammation and inflammatory cells in myocardial infarction and reperfusion injury: A double-edged sword. *Clin Med Insights Cardiol* 2016; 10: 79–84.
 - 160- Young GB, Bolton CF, Archibald YM, Austin TW, Wells GA. The electroencephalogram in sepsis- associated encephalopathy. *Journal of Clinical Neurophysiology* 1992; 9: 145– 52.
 - 161- Davies DC. Blood- brain barrier breakdown in septic encephalopathy and brain tumours. *Journal of Anatomy* 2002; 200: 639–46.
 - 162- 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.
- 163- 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.
- 164- 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.
- 165- Grocott HP, Mackensen GB. Apolipoprotein E genotype and S100 beta after cardiac surgery: is inflammation the link? *Anesthesia and Analgesia* 2005; 100: 1869–70.
- 166- 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.
- 167- 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.

- 168- Stamatakis EA, Adapa RM, Absalom AR, Menon DK. Changes in resting neural connectivity during propofol sedation. Public Library of Science One 2010; 5: e14224.
- 169- Schroeter M, Dennin MA, Walberer M. et al. Neuroinflammation Extends Brain Tissue at Risk to Vital Peri-Infarct Tissue: A Double Tracer [11C]PK11195- and [18F]FDG-PET Study. Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism (2009) 29, 1216–1225.
- 170- Cibelli M, Fidalgo AR, Terrando N, Ma D, Monaco C, Feldmann M, ET AL. 2010. Role of interleukin-1beta in postoperative cognitive dysfunction. Ann. Neurol. 68, 360–368.
- 171- Cortese GP, Barrientos RM, Maier SF, Patterson SL. 2011. Aging and a peripheral immune challenge interact to reduce mature brain-derived neurotrophic factor and activation of TrkB, PLCgamma1, and ERK in hippocampal synaptoneurosome. J. Neurosci. 31, 4274–4279.
- 172- Tsai TL, Sands LP, Leung JM. 2010. An update on postoperative cognitive dysfunction. Advances Anesthesia 28(1), 269–284.
- 173- 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.
- 174- 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.

- 175- 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.
- 176- Heneka MT, Kummer MP, Latz E. 2014. Innate immune activation in neurodegenerative disease. *Nat. Rev. Immunol.* 14(7), 463–477.
- 177- Harmon D, Eustace N, Ghori 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.
- 178- 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.
- 179- 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.
- 180- 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.
- 181- 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.

- 182- Riazi K, Galic MA, Kentner AC, Reid AY, Sharkey KA, Pittman QJ. 2015. Microglia-dependent alteration of glutamatergic synaptic transmission and plasticity in the hippocampus during peripheral inflammation. *J. Neurosci.* 35 (12), 4942–4952.
- 183- Revel F, Gilbert T, Roche S, Drai J, Blond E, Ecochard R, et al. 2015. Influence of oxidative stress biomarkers on cognitive decline. *J. Alzheimer's Dis.* 45 (2), 553–560.
- 184- Di Filippo M, Chiasserini D, Tozzi A, Picconi B, Calabresi P. 2010. Mitochondria and the link between neuroinflammation and neurodegeneration. *J. Alzheimer's Dis.* 20 (s2), S369–S379.
- 185- Lu B, Nagappan G, Lu Y. 2014. BDNF and synaptic plasticity, cognitive function, and dysfunction. *Neurotrophic Factors* 223–250.
- 186- 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.
- 187- 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.
- 188- 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.

- 189- Bailey SL, Carpentier PA, McMahon EJ, Begolka WS, Miller SD. Innate and adaptive immune responses of the central nervous system. *Crit Rev Immunol* 2006; 26(2): 149-88.
- 190- Kettenmann H, Hanisch UK, Noda M, Verkhratsky A. 2011. Physiology of microglia. *Physiol. Rev.* 91 (2), 461–553.
- 191- Kim JB, Choi JS, Yu YM, Nam K, Piao CS, Kim SW, et al. 2006. HMGB1, a novel cytokine-Like mediator linking acute neuronal death and delayed neuroinflammation in the postischemic brain. *J. Neurosci.* 26 (24), 6413–6421.
- 192- Norden DM, Godbout JP. 2013. Review: microglia of the aged brain: primed to be activated and resistant to regulation. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 39 (1), 19–34.
- 193- Donato RR, Cannon B, Sorci G, Riuzzi F, Hsu K, Weber D, et al. 2013. Functions of S100 proteins. *Curr. Mol. Med.* 13 (1), 24–57.
- 194- Michetti F, Corvino V, Geloso MC, Lattanzi W, Bernardini C, Serpero L, et al. 2012. The S100 B protein in biological fluids: more than a lifelong biomarker of brain distress. *J. Neurochem.* 120 (5), 644–659.
- 195- Arcuri C, Bianchi R, Brozzi F, Donato R. 2004. S100 B increases proliferation in PC12 neuronal cells and reduces their responsiveness to nerve growth factor via akt activation. *J. Biol. Chem.* 280 (6), 4402–4414.

- 196- Petrova TV, Hu J, Van Eldik LJ. 2000. Modulation of glial activation by astrocyte-derived protein S100B: differential responses of astrocyte and microglial cultures. *Brain Res.* 853 (1), 74–80.
- 197- Adami C, Bianchi R, Pula G, Donato R. 2004. S100B-stimulated NO production by BV-2 microglia is independent of RAGE transducing activity but dependent on RAGE extracellular domain. *Bioch. et Biophys. Acta (BBA) – Mol. Cell Res.* 1742 (1–3), 169–177.
- 198- Sorci G, Bianchi R, Riuzzi F, Tubaro C, Arcuri C, Giambanco I, et al. 2010. S100 B protein, a damage-associated molecular pattern protein in the brain and heart, and beyond. *Cardiovasc. Psychiatry Neurol.* 2010, 1–13.
- 199- Reinsfelt B, Ricksten SE, Zetterberg H, Blennow K, Fredén-Lindqvist J, Westerlind A. 2012. Cerebrospinal fluid markers of brain injury, inflammation, and blood-brain barrier dysfunction in cardiac surgery. *Ann. Thoracic Surge.* 94 (2), 549–555.
- 200- Sandler SJ, Figaji AA, Adelson PD. Clinical applications of biomarkers in pediatric traumatic brain injury. *Childs Nerv Syst* 2010; 26: 205–13.
- 201- Egea-Guerrero JJ, Revuelto-Rey J, Murillo-Cabezas F, Muñoz-Sánchez MA, Vilches-Arenas A, Sánchez-Linares P, et al. Accuracy of the S100b protein as a marker of brain damage in traumatic brain injury. *Brain Injury* 2012; 26: 76–82.

- 202- Kleindienst A, Schmidt C, Parsch H, Emtmann I, Xu Y, Buchfelder M. The passage of S100B from brain to blood is not specifically related to the blood–brain barrier integrity. *Cardiovascular Psychiatry & Neurology* 2010; 2010: 801295.
- 203- Groom RC, Quinn RD, Lennon P, Welch J, Kramer RS, Ross CS, et al. Northern New England Cardiovascular Disease Study Group. *J Extra Corpor Technol.* 2010 Mar;42(1): 40-4.
- 204- Öztürk S, Saçar M, Baltarlı A, Öztürk İ. *Anatol J Cardiol.* 2016 Nov;16(11): 875- 880.
- 205- Pelinka LE, Kroepfl A, Schmidhammer R, et al. Glial fibrillary acidic protein in serum after traumatic brain injury and multiple trauma. *Journal of Trauma* 2004; 57: 1006– 12.
- 206- Nylen K, Csajbok LZ, Ost M, et al. Serum glial fibrillary acidic protein is related to focal brain injury and outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2007; 38: 1489–94.
- 207- Maas MB, Furie KL. Molecular biomarkers in stroke diagnosis and prognosis. *Biomarkers in Medicine* 2009; 3: 363– 83.
- 208- Luster AD (1998) Chemokines–chemotactic cytokines that mediate inflammation. *N Engl J Med* 338:436–445.
- 209- Fong AM, Robinson LA, Steeber DA, Tedder TF, Yoshie O, Imai T et al: Fractalkine and CX3CR1 mediate a novel mechanism of leukocyte capture, firm adhesion, and activation under physiologic flow. *J Exp Med* 188(8): 1413-1419, 1998.

- 210- Guo J, Chen T, Wang B, Zhang M, An H, Guo Z, et al. Chemoattraction, adhesion and activation of natural killer cells are involved in the antitumor immune response induced by fractalkine/CX3CL1. *Immunol Lett* 89(1): 1-7, 2003.
- 211- <http://www.proteinatlas.org>. Accessed 2014-01-0.
- 212- Nishiyori A, Minami M, Ohtani Y, Takami S, Yamamoto J, Kawaguchi N, et al. Localization of fractalkine and CX3CR1 mRNAs in rat brain: does fractalkine play a role in signaling from neuron to microglia? *FEBS Lett* 1998, 429:167–172.
- 213- Harrison JK, Jiang Y, Chen S, Xia Y, Maciejewski D, McNamara RK, et al. Role for neuronally derived fractalkine in mediating interactions between neurons and CX3CR1-expressing microglia. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998, 95:10896–10901.
- 214- Hundhausen C, Schulte A, Schulz B, Andrzejewski MG, Schwarz N, von HP, et al. Regulated shedding of transmembrane chemokines by the disintegrin and metalloproteinase 10 facilitates detachment of adherent leukocytes. *J Immunol* 178(12): 8064-8072, 2007.
- 215- Peng W, Chen J, Jiang Y, Wu J, Shou Z, He Q, et al. Urinary fractalkine is a marker of acute rejection. *Kidney Int* 74(11): 1454-1460, 2008.
- 216- Imai T, Hieshima K, Haskell C, Baba M, Nagira M, Nishimura M, et al. 1997. Identification and molecular characterization of fractalkine

- receptor CX3CR1, which mediates both leukocyte migration and adhesion. *Cell* 91, 521-530.
- 217- Yoneda O, Imai T, Goda S, Inoue H, Yamauchi A, Okazaki T, et al. 2000. Fractalkine-mediated endothelial cell injury by NK cells. *J. Immunol.* 164, 4055 – 4062.
- 218- Hughes PM, Botham MS, Frentzel S, Mir A, Perry VH. 2002. Expression of fractalkine (CX3CL1) and its receptor, CX3CR1, during acute and chronic inflammation in the rodent CNS. *Glia* 37, 314–327.
- 219- Fumagalli S, Perego C, Ortolano F, De Simoni MG: CX3CR1 deficiency induces an early protective inflammatory environment in ischemic mice. *Glia* 2013, 61: 827–842.
- 220- Denes A, Ferenczi S, Halasz J, Kornyei Z, Kovacs KJ: Role of CX3CR1 (fractalkine receptor) in brain damage and inflammation induced by focal cerebral ischemia in mouse. *J Cereb Blood Flow Metab* 2008, 28: 1707–1721.
- 221- Oh SB, Endoh T, Simen AA, Ren D, Miller RJ. 2002. Regulation of calcium currents by chemokines and their receptors. *J. Neuroimmunol.* 123, 66-75.
- 222- Ishida Y, Gao JL and Murphy PM: Chemokine receptor CX3CR1 mediates skin wound healing by promoting macrophage and fibroblast accumulation and function. *J Immunol* 180(1): 569-579, 2008.

- 223- Pan Y, Lloyd C, Zhou H, Dolich S, Deeds J, Gonzalo JA, et al. 1997. Neurotactin, a membraneanchored chemokine upregulated in brain inflammation. *Nature* 387, 611-617.
- 224- Jones BA, Beamer M and Ahmed S: Fractalkine/CX3CL1: a potential new target for inflammatory diseases. *Mol Interv* 10(5): 263-270, 2010.
- 225- Liu W, Jiang L, Bian C, Liang Y, Xing R, et al. Role of CX3CL1 in Diseases. *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis* October 2016, Volume 64, Issue 5, pp 371–383.
- 226- Matsunawa M, Odai T, Wakabayashi K et al (2009) Elevated serum levels of soluble CX3CL1 in patients with microscopic polyangiitis. *Clin Exp Rheumatol* 27: 72–78.
- 227- Mehta NN, Heffron SP, Patel PN et al (2012) A human model of inflammatory cardio-metabolic dysfunction; a double blind placebo-controlled crossover trial. *J Transl Med* 10: 124.
- 228- Wan Y, Evans RM (2010) Rosiglitazone activation of PPARgamma suppresses fractalkine signaling. *J Mol Endocrinol* 44: 135–142.
- 229- Kim TS, Lim HK, Lee JY, Kim DJ, Park S, Lee C, et al. Changes in the levels of plasma soluble fractalkine in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer’s disease. *Neuroscience Letters* 436 (2008) 196–200.

- 230- Bacon KB, Harrison JK. 2000. Chemokines and their receptors in neurobiology: perspectives in physiology and homeostasis. *J. Neuroimmunol.* 104, 92 – 97.
- 231- Kastenbauer S, Koedel U, Wick M, Kieseier BC, Hartung HP, Pfister HW. CSF and serum levels of soluble fractalkine (CX3CL1) in inflammatory diseases of the nervous system. *Journal of Neuroimmunology* 137 (2003) 210–217.
- 232- Garton KJ, Gough PJ, Blobel CP, Murphy G, Greaves DR, Dempsey PJ, et al. Tumor necrosis factor- α -converting enzyme (ADAM17) mediates the cleavage and shedding of fractalkine (CX3CL1). *J Biol Chem.* 2001 Oct 12; 276(41): 37993-8001.
- 233- Fraticelli P, Sironi M, Bianchi G, D'Ambrosio D, Albanesi C, Stoppacciaro A, et al. Fractalkine (CX3CL1) as an amplification circuit of polarized Th1 responses. *J Clin Invest.* 2001 May; 107(9): 1173-81.
- 234- Sukkar MB, Issa R, Xie S, Oltmanns U, Newton R and Chung KF: Fractalkine/CX3CL1 production by human airway smooth muscle cells: induction by IFN- γ and TNF- α and regulation by TGF- β and corticosteroids. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 287(6): L1230-L1240, 2004.
- 235- Zujovic V, Benavides J, Vige X, Carter C and Taupin V: Fractalkine modulates TNF- α secretion and neurotoxicity induced by microglial activation. *Glia* 29(4): 305-315, 2000.

- 236- Chandrasekar B, Mummidi S, Perla RP et al (2003) Fractalkine (CX3CL1) stimulated by nuclear factor kappaB (NF-kappaB)-dependent inflammatory signals induces aortic smooth muscle cell proliferation through an autocrine pathway. *Biochem J* 373(Pt 2): 547–558.
- 237- Garcia GE, Xia Y, Chen S et al. (2000) NF-kappaB-dependent fractalkine induction in rat aortic endothelial cells stimulated by IL-1beta, TNF-alpha, and LPS. *J Leukoc Biol* 67: 577–584.
- 238- Foussat A, Bouchet-Delbos L, Berrebi D, Durand-Gasselín I, Coulomb-L'Hermine A, Krzysiek R, et al. 2001. Deregulation of the expression of the fractalkine/fractalkine receptor complex in HIV-1-infected patients. *Blood* 98, 1678-1686.
- 239- Balabanian K, Foussat A, Dorfmueller P, Durand-Gasselín I, Capel F, Bouchet-Delbos L, et al. 2002. CX(3)C chemokine fractalkine in pulmonary arterial hypertension. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 165, 1419-1425.
- 240- Abbadie C, Bhangoo S, De KY, Malcangio M, MelikParsadaniantz S and White FA: Chemokines and pain mechanisms. *Brain Res Rev* 60(1): 125-134, 2009.
- 241- Clark AK, Yip PK, Grist J, Gentry C, Staniland AA, Marchand F, et al. Inhibition of spinal microglial cathepsin S for the reversal of neuropathic pain. *Proc Natl Acad Sci USA* 104(25): 10655-10660, 2007.

- 242- D'Haese JG, Demir IE, Friess H and Ceyhan GO: Fractalkine/CX3CR1: why a single chemokine-receptor duo bears a major and unique therapeutic potential. *Expert Opin Ther Targets* 14(2): 207-219, 2010.
- 243- Eng LF, Vanderhaeghen JJ, Bignami A, Gerstl B. An acidic protein isolated from fibrous astrocytes. *Brain Res* 1971; 28: 351-354.
- 244- Middeldorp J, Hol EM. GFAP in health and disease. *Progress in Neurobiology* 2011;93:421–443.
- 245- Kasantikul V, Shuangshoti S. Positivity to glial fibrillary acidic protein in bone, cartilage, and chordoma. *Journal of Surgical Oncology* 1989;41:22-26.
- 246- Riol H, Tardy M, Rolland B, Lévesque G, Murthy MR. Detection of the peripheral nervous system (PNS)-type glial fibrillary acidic protein (GFAP) and its mRNA in human lymphocytes. *Journal of Neuroscience Research* 1997;48:53–62.
- 247- Cechetti F, Pagnussat AS, Worm PV, Elsner VR, Ben J, da Costa MS, et al. Chronic brain hypoperfusion causes early glial activation and neuronal death, and subsequent long-term memory impairment. *Brain Research Bulletin* 2012; 87: 109–116.
- 248- Schiff L, Hadker N, Weiser S, Rausch C. A literature review of the feasibility of glial fibrillary acidic protein as a biomarker for stroke and traumatic brain injury. *Molecular Diagnosis & Therapy* 2012; 16: 79–92.

- 249- Kaneko T, Kasaoka S, Miyauchi T, Fujita M, Oda Y, Tsuruta R, et al. Serum glial fibrillary acidic protein as a predictive biomarker of neurological outcome after cardiac arrest. *Resuscitation*. 2009 Jul; 80(7): 790-4.
- 250- Brunetti MA, Jennings JM, Easley RB, Bembea M, Brown A, Heitmiller E, et al. Glial fibrillary acidic protein in children with congenital heart disease undergoing cardiopulmonary bypass. *Cardiology in the Young* 2013; 11: 1–9.
- 251- Del Rio-Hortega P: El tercer elemento de los centros nerviosos. *Bio Soc Esp Biol*. 1919, 9: 69-129.
- 252- Nimmerjahn A, Kirchhoff F, Helmchen F: Resting microglial cells are highly dynamic surveillants of brain parenchyma in vivo. *Science*. 2005, 308: 1314-1318.
- 253- Frank-Cannon TC, Alto LT, McAlpine FE, Tansey MG: Does neuroinflammation fan the flame in neurodegenerative diseases?. *Mol Neurodegener*. 2009, 4: 47.
- 254- Colton CA: Heterogeneity of microglial activation in the innate immune response in the brain. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2009, 4: 399-418.
- 255- Gordon S: Alternative activation of macrophages. *Nat Rev Immunol*. 2003, 3: 23-35.
- 256- Yona S, Yung S. Monocytes: subsets, origin, fate and function. *Current Opin Hematol*. 2010; 17:53–59.

- 257- van Gorp H, Delputte PL, Nauwynck HJ. Scavenger receptor CD163, a Jack-of-all-trades and potential target for cell directed therapy. *Mol Immunol*. 2010.
- 258- Moller HJ, Peterslund NA, Graversen JH, Moestrup SK. Identification of the hemoglobin scavenger receptor/CD163 as a natural soluble protein in plasma. *Blood*. 2002;99:378–380.
- 259- Matushita N, Kashiwagi M, Wait R et al. Elevated levels of soluble CD163 in sera and fluids from rheumatoid arthritis patients and inhibition of the shedding of CD163 by TIMP-3. *Clin Exp Immunol*. 2002;130:156–161.
- 260- Kowal K, Moller HJ, DuBuske LM, Moestrup SK, Bodzenta-Łukaszyk A. Differential expression of monocyte CD163 in single- and dual-asthmatic responders during allergen-induced bronchoconstriction. *Clin Exp Allergy*. 2006;36:1584–1591.
- 261- Fabrick BO, Moller HJ, Vloet RP et al. Proteolytic shedding of the macrophage scavenger receptor CD163 in multiple sclerosis. *J Neuroimmunol*. 2007;187:179–186.
- 262- Daly DA, Walsh C, Feighery C, O'Shea U, Jackson J, Whelan A. Serum levels of soluble CD163 correlate with the inflammatory process in coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;24:553–559.
- 263- Knudsen TB, Larsen K, Kristiansen TB et al. Diagnostic value of soluble CD163 serum levels in patients suspected of meningitis:

- comparison with CRP and procalcitonin. *Scand J Infect Dis.* 2007; 39:542–253.
- 264- Moller HJ, Moestrup SK, Weiss N et al. Macrophage serum markers in pneumococcal bacteremia: prediction of survival by soluble CD163. *Crit Care Med.* 2006;34:2561–2566.
- 265- Kristiansen M Graversen JH, Jacobsen C et al. Identification of the haemoglobin scavenger receptor. *Nature.* 2001;409: 198–201.
- 266- Philipidis P, Mason JC, Evans BJ et al. Hemoglobin scavenger receptor CD163 mediates interleukin-10 release and heme oxygenase-1 synthesis: anti-inflammatory monocyte-macrophage responses in vitro, in resolving skin blisters in vivo, and after cardiopulmonary bypass surgery. *Circ Res.* 2004;94:119–126.
- 267- Schaer CA, Schoedon G, Imhof A, Kurrer MD, Schaer DJ. Constitutive endocytosis of CD163 mediates hemoglobin-heme uptake and determines the noninflammatory and protective transcriptional response of macrophages. *Circ Res.* 2006;99:943–950.
- 268- Hogger P, Sorg C. Soluble CD163 inhibits phorbol ester-induced lymphocyte proliferation. *Biochem Biophys Res Commun.* 2001;288:841–843.
- 269- Fonseca JE, Edwards JCW, Blades S, Goulding NJ. Macrophage subpopulations in rheumatoid synovium. Reduced CD163 expression in CD4+ T lymphocyte-rich microenvironments. *Arthritis Rheum.* 2002;46:1210–1216.

- 270- 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.
- 271- 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.
- 272- 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.
- 273- 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.
- 274- 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.
- 275- Zhu YZ, Yao R, Zhang Z, Xu H, Wang LW. 2016. Parecoxib prevents early postoperative cognitive dysfunction in elderly patients undergoing total knee arthroplasty. Medicine (Baltimore) 95 (28), e4082.

- 276- Malfitano AM, Marasco G, Proto MC, Laezza C, Gazzero P, Bifulco M. 2014. Statins in neurological disorders: an overview and update. *Pharmacol. Res.* 88, 74–83.
- 277- Mathew JP, Grocott HP, McCurdy JR, Ti LK, Davis RD, Laskowitz DT, et al. 2005. Preoperative statin therapy does not reduce cognitive dysfunction after cardiopulmonary bypass. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 19 (3), 294–299.
- 278- Heyer Eric J, Mergeche JL, Wang S, Gaudet JG, Connolly ES. 2015. Impact of cognitive dysfunction on survival in patients with and without statin use following carotid endarterectomy. *Neurosurgery* 77 (6), 880–887.
- 279- 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.
- 280- 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.
- 281- Shim JK, Ma Q, Zhang Z, Podgoreanu MV, Mackensen GB. 2014. Effect of pregabalin on cerebral outcome after cardiopulmonary bypass with deep hypothermic circulatory arrest in rats. *J. Thoracic Cardiovasc. Surg.* 148 (1), 298–303.

- 282- Zaccara G, Gangemi P, Perucca P, Specchio L. 2011. The adverse event profile of pregabalin: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Epilepsia* 52 (4), 826–836.
- 283- 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.
- 284- 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.
- 285- Sato K, Kimura T, Nishikawa T, Tobe Y, Masaki Y. 2010. Neuroprotective effects of a combination of dexmedetomidine and hypothermia after incomplete cerebral ischemia in rats. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 54 (3), 377–382.
- 286- Oliveira de CMB, Issy AM, Sakata RK. 2010. Lidocaína por via venosa intraoperatória. *Rev. Bras. Anesthesiol.* 60 (3), 325–332.
- 287- 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.
- 288- 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.

- 289- Wang C, Xia Y, Zheng Y, Dai W, Wang F, Chen K, et al. 2015. Protective effects of N-acetylcysteine in concanavalin A-Induced hepatitis in mice. *Mediat. Inflamm.* 2015, 1–17.
- 290- Gao M, Rejaei D, Liu H. 2016. Ketamine use in current clinical practice. *Acta Pharmacol. Sin.* 37 (7), 865–872.
- 291- Liu FL, Chen TL, Chen RM. 2012. Mechanisms of ketamine-induced immunosuppression. *Acta Anaesthesiol. Taiwan* 50 (4), 172–177.
- 292- 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.
- 293- Hudetz JA, Iqbal Z, Gandhi SD, Patterson KM, Byrne AJ, Hudetz AG, et al. 2009. Ketamine attenuates post-operative cognitive dysfunction after cardiac surgery. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 53 (7), 864–872.
- 294- Nagels W, Demeyere R, Van Hemelrijck J, Vandenbussche E, Gijbels K, Vandermeersch E. 2004. Evaluation of the neuroprotective effects of S(+)-Ketamine during open-Heart surgery. *Anesthesia Analgesia* 1595–1603.
- 295- Garner SE, Eady A, Bennett C, Newton JN, Thomas K, Popescu CM. 2012. Minocycline for acne vulgaris: efficacy and safety. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* John Wiley & Sons, Ltd.

- 296- Wang HL, Liu H, Xue ZG, Liao QW, Fang H. 2016. Minocycline attenuates postoperative cognitive impairment in aged mice by inhibiting microglia activation. *J. Cell. Mol. Med.* 20 (9), 1632–1639.
- 297- 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.
- 298- Karalija Amar, Novikova LN, Kingham PJ, Wiberg M, Novikov LN. 2012. Neuroprotective effects of N-Acetyl-Cysteine and acetyl-L-Carnitine after spinal cord injury in adult rats. *PLoS One* 7 (7), e41086.
- 299- Dean OM, van den Buuse M, Berk M, Copolov DL, Mavros C, Bush AI. 2011. Nacetyl cysteine restores brain glutathione loss in combined 2-cyclohexene-1-one and d-amphetamine-treated rats: relevance to schizophrenia and bipolar disorder. *Neurosci. Lett.* 499 (3), 149–153.
- 300- Otte DM, Sommersberg B, Kudin A, Guerrero C, Albayram Ö, Filiou MD, et al. 2011. N-acetyl cysteine treatment rescues cognitive deficits induced by mitochondrial dysfunction in G72/G30 transgenic mice. *Neuropsychopharmacology* 36 (11), 2233–2243.
- 301- 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.
- 302- Dabrowski W, Rzecki Z, Czajkowski M, Pilat J, Wacinski P, Kotlinska E, et al. Volatile anesthetics reduce biochemical markers of brain injury and brain magnesium disorders in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2012; 26: 395-402.
- 303- 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.
- 304- CF Royse, DT Andrews, SN Newman, et al. The influence of propofol or desflurane on postoperative cognitive dysfunction in patients undergoing coronary artery bypass surgery *Anaesthesia*, 66 (2011), pp. 455-464.
- 305- FW Lombard, JP Mathew. Neurocognitive dysfunction following cardiac Surgery *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*, 14 (2010), pp. 102-110.
- 306- JP Slater, T Guarino, J Stack, et al. Cerebral oxygen desaturation predicts cognitive decline and longer hospital stay after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*, 87 (2009), pp. 36-44.
- 307- M Heringlake, C Garbers, JH Kabler, et al. Preoperative cerebral oxygen saturation and clinical outcomes in cardiac surgery *Anesthesiology*, 114 (2011), pp. 58-69.

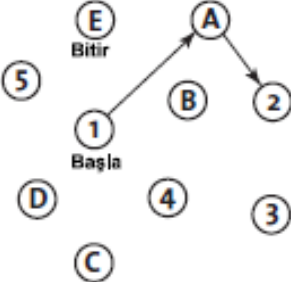
- 308- JM Murkin, M Arango. Near-infrared spectroscopy as an index of brain and tissue oxygenation, *Br J Anaesth*, 103 (Suppl.) (2009), pp. i3-i13.
- 309- K Leslie, TG Short. Low bispectral index values and death: the unresolved causality dilemma *Anesth Analg*, 113 (2011), pp. 660-663.
- 310- Filiano AJ, Gadani SP, Kipnis J (August 2015). "Interactions of innate and adaptive immunity in brain development and function". *Brain Research*. 1617: 18–27.
- 311- Gehrmann J, Matsumoto Y, Kreutzberg GW (March 1995). "Microglia: intrinsic immune effector cell of the brain". *Brain Research*. *Brain Research Reviews*. 20 (3): 269–87.
- 312- Hickey WF, Kimura H. Perivascular microglial cells of the CNS are bone marrow-derived and present antigen in vivo. *Science*. 1988 Jan 15;239(4837):290-2.
- 313- Hintz KA, Rassias AJ, Wardwell K, Moss ML, Morganeli PM, Pioli PA, et al. Endotoxin induces rapid metalloproteinase-mediated shedding followed by up-regulation of the monocyte hemoglobin scavenger receptor CD163. *J Leukoc Biol*. 2002 Oct;72(4):711-7.
- 314- Etzerodt A, Maniecki MB, Møller K, Møller HJ, Moestrup SK. Tumor necrosis factor α -converting enzyme (TACE/ADAM17) mediates ectodomain shedding of the scavenger receptor CD163. *J Leukoc Biol*. 2010 Dec;88(6):1201-5. doi: 10.1189/jlb.0410235. Epub 2010 Aug 31.

- 315- K. Jackman, C. Iadecola. Neurovascular regulation in the ischemic brain *Antioxid. Redox Signal.*, 22 (2) (2015), pp. 149-160.
- 316- K.A. Kigerl, J.C. Gensel, D.P. Ankeny, J.K. Alexander, D.J. Donnelly, P.G. Popovich. Identification of two distinct macrophage subsets with divergent effects causing either neurotoxicity or regeneration in the injured mouse spinal cord. *J. Neurosci.*, 29 (43) (2009), pp. 13435-13444.
- 317- S.Y. Cheon, E.J. Kim, J.M. Kim, E.H. Kam, B.W. Ko, B.N. Koo. Regulation of microglia and macrophage polarization via apoptosis signal-regulating kinase 1 silencing after ischemic/hypoxic injury *Front. Mol. Neurosci.*, 10 (2017), p. 261.
- 318- Zhao Y, Haney MJ, Mahajan V, Reiner BC, Dunaevsky A, Mosley RL, Kabanov AV, Gendelman HE, Batrakova EV (2011) Active targeted macrophage-mediated delivery of catalase to affected brain regions in models of Parkinson's disease. *J Nanomed Nanotechnol* S4.
- 319- McGeer EG, McGeer PL. Neuroinflammation in Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment: A Field in Its Infancy. *J Alzheimers Dis.* 2010;19(1):355-61.
- 320- Tweedie D, Ferguson RA, Fishman K, Frankola KA, Van Praag H, Holloway HH, et al. Tumor necrosis factor- α synthesis inhibitor 3,6'-dithiothalidomide attenuates markers of inflammation, Alzheimer pathology and behavioral deficits in animal models of

- neuroinflammation and Alzheimer's disease. *Journal of Neuroinflammation* volume 9, Article number: 106 (2012).
- 321- Lu Y, Xu X, Dong R, Sun L, Chen L, Zhang Z, et al. MicroRNA-181b-5p attenuates early postoperative cognitive dysfunction by suppressing hippocampal neuroinflammation in mice. *Cytokine*. 2019 Aug;120:41-53.
- 322- Nishigaki A, Kawano T, Iwata H, Aoyama B, Yamanaka D, Tateiwa H, et al. Acute and long-term effects of haloperidol on surgery-induced neuroinflammation and cognitive deficits in aged rats. *J Anesth*. 2019 Jun;33(3):416-425.
- 323- Ju H, Wang Y, Shi Q, Zhou Y, Ma R, Wu P, et al. Inhibition of connexin 43 hemichannels improves postoperative cognitive function in aged mice. *Am J Transl Res*. 2019 Apr 15;11(4):2280-2287.
- 324- Brahmachari S, Fung YK, Pahan K. Induction of Glial Fibrillary Acidic Protein Expression in Astrocytes by Nitric Oxide. *J Neurosci*. 2006 May 3; 26(18): 4930–4939.
- 325- Zhang S, Wu M, Peng C, Zhao G, Gu R. GFAP expression in injured astrocytes in rats. *Exp Ther Med*. 2017 Sep; 14(3): 1905–1908.
- 326- Kadoi Y, Saito S, Fujita N, Goto F. Risk factors for cognitive dysfunction after coronary artery bypass graft surgery in patients with type 2 diabetes. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* Volume 129, Issue 3, March 2005, Pages 576-583.

9. EKLER

9.1. MM Testler

MONTREAL BİLİŞSEL DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ Montreal Cognitive Assessment (MOCA)		İsim: Eğitim: Cinsiyet:	Protokol: Test Tarihi: Doğum Tarihi:
GÖRSEL MEKANSAL / YÖNETİCİ İŞLEVLER   Küp Kopyalama		SAAT çizme (On biri on geçe) (3 puan) Çevresi [] Rakamlar [] Kollar []	
		___/5	
ADLANDIRMA   		___/3	
BELLEK Kelime listesini okuyun ve hastaya tekrar ettirin. İki deneme yapın. 5 dakika sonra tekrar sorun.		BURUN KADİFE CAMI PAPATYA MOR 1.deneme: [] [] [] [] [] 2.deneme: [] [] [] [] []	
DİKKAT Sayı listesini okuyun (1 sayı / san.) Hasta sayıları baştan sona doğru saymalı. Hasta sayıları sondan başa doğru saymalı.		[] 2 1 8 5 4 [] 7 4 2 ___/2	
Harf listesini hastaya okuyun. Hastaya her A harfi okunduğunda masaya el ile vurmasın söyleyin. İki veya daha fazla hata var ise puan vermeyin.		[] FBACMNAAJKLBAFAKDEAAAJAMOFAB ___/1	
100 den başlayarak yediser çıkarma. 4 veya 5 doğru çıkarma: 3 puan, 2 veya 3 doğru çıkarma: 2 puan, 1 doğru :1 puan, 0 doğru 0 puan.		[] 93 [] 86 [] 79 [] 72 [] 65 ___/3	
LİSAN Tekrar ettirin: Tek bildiğim bugün yardama ihtiyacı olan kişinin Ahmet olduğudur. Köpekler odadayken kedi hep kanapenin altında saklanırdı.		[] [] ___/2	
Akırtık / 1 dakikada K harfi ile başlayan maksimum sayıda kelime saydın.		[] N ≥ 11 kelime ___/1	
SOYUT DÜŞÜNME Benzerlik. Örn. muz-portakal = meyve.		[] tren • bisiklet [] saat • cevel ___/2	
GEÇİKMELİ HATIRLAMA Kelimeleri İPUCU OLMADAN hatırlama.		BURUN KADİFE CAMI PAPATYA MOR [] [] [] [] [] ___/5	
SEÇMELİ Kategorî ipucu. Çoklu seçmeli ipucu.		Sadece İPUCUSUZ hatırlanan kelimeler için puan verin. [] [] [] [] [] ___/5	
YÖNELİM [] Gün [] Ay [] Yıl [] Gün adl [] Yer [] Şehir		___/6	
© Z.Nasreddine MD Version November 7, 2004 www.mocatest.org Normal 21 / 30 Türkçe versiyon 2009. K. Selektler & B. Cangöz		TOPLAM ___/30	

-Eğitilmiş hastalar için kullanılan MM Test

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 kentteyiz?	-----
3. Bugün ayın kaçı?	-----	8. Bulduğunuz semtin adı nedir?	-----
4. Hangi gündeyiz?	-----	9. Bulduğunuz bina neresidir?	-----
5. Şu an sabah mı, öğle mi, akşam mı?	-----	10. Bu binada kaçını 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 5 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, Özer E, Gangan C et al (2000) Int. Symp. on Neurophys. & Neurophysiol. Ass. of Mental and Behavioral Disorders



fronline
www.fronline.com

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

Tasarını ve düzenlemesi: Dr. Ender Saltık 2016

-Eğitimsiz hastalar için kullanılan MM Test

9.2. Etik Kurul Onayı



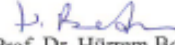
T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
ANKARA İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
Ankara Şehir Hastanesi
1 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı

Sayı : E1.Kurul -E1-19-005

005-no'lu çalışma

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği'nden "Açık Kalp Cerrahisi Geçiren Diyabetik Ve Non-Diyabetik Hastalarda Bilgisel Fonksiyonlar İle Çözünür-Fraktalkin, GFAP ve CD163 Düzeylerinin İncelenmesi" konulu çalışma incelenmiş olup, Etik açıdan oy birliğiyle uygun görülmüştür.

20/06/2019


Prof. Dr. Hürrem Bodur
Etik Kurul Başkanı

1 NOLU KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Açık Kalp Cerrahisi Geçiren Diyabetik Ve Non-Diyabetik Hastalarda Bilgisel Fonksiyonlar İle Çözünür-Fraktafin, GEAP ve CD16) Düzeylerinin İncelenmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

	ETİK KURULUN ADI	Ankara Şehir Hastanesi 1 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ	Etik Kurul Sekreterliği Üniversiteler Mah. Bilkent Cad. No:1 Çankaya/Ankara
	TELEFON	0312 552 66 00
	FAKS	0312 552 99 82
	E-POSTA	ankarah.etikkurulu@saglik.gov.tr

BAŞVU ETİK KURUL BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç. Dr. Abdullah Özer			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Kalp ve Damar Cerrahisi			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	-			
	DESTEKLEYİCİ	-			
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)	-			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	-			
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
		FAZ 4	☐		
		Ötörmacı ilaç çalışması	☐		
		Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐		
		In vitro tıbbi tane cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐		
		İlaç dışı klinik araştırma	☐		
	Diğer ise belirtiniz: Ameliyât Çalışması				
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐	

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Hüseyin BODUR
İmza: 

-Etik Kurulu Onayı Devamı (Sayfa 2)

1 NOLU KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Açık Kalp Cerrahisi Geçiren Diyabetik Ve Non-Diyabetik Hastalarda Bilgisel Fonksiyonlar İle Çözünür-Fraktalın, GFAP ve CD163 Düzeylerinin İncelenmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı			Açıklama
	SİGORTA	☐		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐		
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐		
	İLAN	☐		
	YILLIK BİLDİRİM	☐		
	SONUÇ RAPORU	☐		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐		
	DİĞER:	☐		Sorumlu Araştırmacı Değişikliği
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: E14005/2019	Tarih: 20.06.2019		
	Yukarıda bilgileri verilen Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği'nden Doç. Dr. Abdullah Özer sorumluluğunda yapılması planlanan ve Dr. Arif Ödün'ün tezi olan "Açık Kalp Cerrahisi Geçiren Diyabetik Ve Non-Diyabetik Hastalarda Bilgisel Fonksiyonlar İle Çözünür-Fraktalın, GFAP ve CD163 Düzeylerinin İncelenmesi" isimli klinik araştırma başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekece, amaç, yöntem ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.			

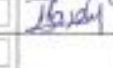
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile İlgili	Karar *	İmza
Prof. Dr. Harman BODUR	Enf. Hast. ve Kİ Mikrobiyoloji	Ankara Şehir Hastanesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	J. Bed
Prof. Dr. Doğan UNCU	Tıbbi Onkoloji	Ankara Şehir Hastanesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Sireyya BARUN	Farmakoloji	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Mehmet Numan ALP	Göz Hastalıkları	Ankara Şehir Hastanesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Doç. Dr. Mehmet Salih KAYA	Fizyoloji	Yıldırım Beyazıt Üniversitesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Ertan Uku ÜNAL	Kalp Damar Cerrahisi	Ankara Şehir Hastanesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Aşkın Emre KAYIPMAZ	Acil Tıp	Ankara Şehir Hastanesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Doç. Dr. Hatice SELÇUK	Kardiyoloji	Ankara Şehir Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Seyhan Yağcı	Anestezi ve Reanimasyon	Ankara Şehir Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Berek GÜMÜŞKAYA	Patoloji	Ankara Şehir Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Hüseyin KORKULUOĞLU	Genel Cerrahi	Ankara Şehir Hastanesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Hakan BEKTAŞ	Nöroloji	Ankara Şehir Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Harman BODUR
İmza: J. Bed

1 NOLU KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Açık Kalp Cerrahisi Geçiren Diyabetik Ve Non-Diyabetik Hastalarda Bilgisel Forcemasyonlar İle Çözünür-Fraktalkin, GEAP ve CD163 Düzeylerinin İncelenmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

Uzm. Dr. Dilek KANYILMAZ	Halk Sağlığı	Ankara Şehir Hastanesi	E ☐	K ☒	H ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Avukat İsmail BAŞDAŞ	Hukuk	Ankara Barosu	E ☒	K ☐	H ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Selma KOBAL	İş Hukuku	Ereğli	E ☐	K ☒	H ☐	H ☒	E ☐	H ☐	

*Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Hüsnü BODUR
İmza: 

-Etik Kurulu Onayı Devamı (Sayfa 4)

9.3. Özgeçmiş

- **Adı:** Arif
- **Soyadı:** ÖZBAY
- **Doğum Yeri ve Tarihi:** ELAZIĞ-1989
- **Eğitimi:**
 - Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı 2014-2019 (Uzmanlık Eğitimi)
 - Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi 2010-2013 (Tıp Eğitimi)
 - Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi 2007-2010 (Tıp Eğitimi)
 - Yavuz Selim Lisesi 2006-2007 (Lise 3)
 - Balakgazi Lisesi 2003-2006 (Hazırlık-Lise 1,2)
 - Vali Lütfullah Bilgin İlköğretim Okulu 2001-2003 (İlköğretim 7,8)
 - Mustafa Kemal İlköğretim Okulu 2000-2001 (İlköğretim 6)
 - Korucu Köyü İlkokulu 1995-2000 (İlköğretim 1,2,3,4,5)
- **Çalıştığı Kurumlar:**
 - Giresun-Alucra Devlet Hastanesi Acil Servis 2013 (4 ay)
- **Yabancı Dili:** İngilizce
- **Üyesi Olduğu Bilimsel Kuruluşlar:**
 - Türk Kalp Damar Cerrahisi Derneği
 - Ulusal Vasküler ve Endovasküler Cerrahi Derneği

- **Bilimsel Etkinlikleri:**

- 1) ÖZER A., MARDİN B., KILIÇ Y., **ÖZBAY A.**, GÖKGÖZ M.L.
(2016). İskemik Mitral Yetmezliğinde Kapak Replasmanı Ne Zaman Ne ile ve Nasıl Yapılmalı? Türkiye Klinikleri Journal of Cardiovascular Surgery Special Topics, 8(2), 77-81.
- 2) Abdullah Özer, Yiğit Kılıç, **Arif Özbay**, Volkan Şıvgın, Barış Mardin, Erkan İriz, Levent Oktar. Removal of a retained intracardiac guidewire fragment reaching out to subcutaneous tissue of thoracic wall in a pediatric patient. Turkish Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. 2019, Vol 27, Issue 3, 381-83.