



**T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON KLİNİĞİ**

**DİYABETİN POSTOPERATİF KOGNİTİF
FONKSİYONLAR ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr. Seda SEVEN

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL-2018



**T.C.
SAğLIK BAKANLIğI
SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL EğİTİM VE ARAşTIRMA HASTANESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON KLİNİğİ
Eğitim Sorumlusu: Prof. Dr. Veysel ERDEN**

**DİYABETİN POSTOPERATİF KOGNİTİF
FONKSİYONLAR ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr. Seda SEVEN

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Veysel ERDEN**

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL-2018

TEŞEKKÜR

Kıymetli bilgi birikim ve tecrübeleri ile bana yol gösterici olan Klinik Şefim ve Eğitim Sorumlumuz saygıdeğer hocam Prof. Dr. Veysel ERDEN'e ,

Asistanlık eğitim sürecim boyunca ilgisini ve desteğini her zaman hissettiğim, meslek hayatımda örnek olan Doç. Dr. Fatma Yeşim ABUT'a, Başasistanım Şule VATANSEVER'e ve tüm kıymetli uzmanlarıma,

4 yıl boyunca sevgi, saygı ve uyum içinde çalıştığım, beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum, iyi ki buradaymışım dedirten, iyi ve kötü anlarımda yanımda olan dostluk ve yardımlarını esirgemeyen değerli asistan arkadaşlarıma,

Beraber büyük bir aile olduğumuz çalışma ortamımızı güzelleştiren anestezi teknisyenlerine,

Birlikte çalıştığım tüm ameliyathane ve yoğun bakım hemşire ve personellerine,

Beni her zaman destekleyen, sevgilerini ve yanımda olduklarını hissettiğim sevgili aileme,

Yıllardır yol arkadaşım can yoldaşım beni benden çok düşünen hayallerimi paylaşan desteği ile her an yanımda olan dostum Tuğçe YAVUZ'a , yanlarında huzuru bulduğum evimde hissettiğim dostlarım Emine GÜL ve Burak ÖMÜR 'e

Saygı ve sevgilerimi sunar sonsuz teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
TABLO LİSTESİ.....	v
GRAFİK LİSTESİ	vi
ÖZET.....	vii
ABSTRACT.....	ix
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. DİYABETES MELLİTUS	3
2.1.1 Tanımı	3
2.1.2 Epidemiyoloji.....	3
2.1.3 Belirti ve Bulgular.....	4
2.1.4 Tanı Kriterleri	4
2.1.5 Sınıflama	5
2.1.6 Tip 2 Diyabet Fizyopatoloji	5
2.1.7 Diyabet Komplikasyonları	6
2.1.8 Komorbiditeler	9
2.2 DİYABETİN KOGNİTİF FONKSİYONLAR ÜZERİNE EKİSİ	9
2.2.1 Tip 2 Diyabet hastalarında kognitif disfonksiyona neden olan risk faktörleri:.....	11
2.3 POSTOPERATİF KOGNİTİF DİSFONKSİYON	17
2.3.1 Tanım	17
2.3.2 İnsidans	17
2.3.3 Sonuçları	18
2.3.4 Tanı Kriterleri	18
2.3.5 Etyoloji.....	20
2.3.6 Risk Faktörleri.....	21
2.3.7 Tanı Testleri	24

3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	26
4. BULGULAR.....	29
5. TARTIŞMA	40
KAYNAKLAR	46



KISALTMALAR

DM	: Diyabetes Mellitus
POKD	: Postoperatif Kognitif Disfonksiyon
MOCA	: Montreal Kognitif Değerlendirme Testi
MMT	: Standardize Mini Mental Test
ASA	: American Society of Anesthesiologists
BKI	: Beden Kitle İndeksi
KTA	: Kalp Tepe Atımı
OAB	: Ortalama Arteriyel Basınc
SPO₂	: Oksijen Saturasyonu
BIS	: Bispektral İndeks
ETCO₂	: End Tidal Karbondioksit
EX-SEVO	: End Tidal Sevoflurane Konsantrasyonu
VAS	: Visual Analog Skala
SPSS	: Statistical package for the social science

TABLO LİSTESİ

Sayfa No:

Tablo 1: Gruplar Arasında Demografin Bilgilerin Karşılaştırılması	29
Tablo 2: Gruplar Arası Bispektral İndeks Değerlerinin Karşılaştırılması	29
Tablo 3: Gruplar Arasında Oksijen Saturasyonu Değerlerinin Karşılaştırılması.....	30
Tablo 4: Gruplar Arasında Kalp Tepe Atımı Değerlerinin Karşılaştırılması.....	31
Tablo 5: Gruplar Arasında Endtidal Karbondioksit Basıncı Değerlerinin Karşılaştırılması	32
Tablo 6: Gruplar Arasında Ortalama Arteriyel Basınç Değerlerinin Karşılaştırılması	33
Tablo 7: Gruplar Arasında Ekspiratuar Sevofluran Konsantrasyonunun Karşılaştırılması	34
Tablo 8: Gruplar Arasında VAS Skorlarının Karşılaştırılması	35
Tablo 9: Gruplar arasında Total Tramadol Dozu ve Ek Analjezik Kullanımının Karşılaştırılması	36
Tablo 10: Gruplar Arasında MOCA Skorlarının Karşılaştırılması	38
Tablo 11: Gruplar Arasında MMT Skorlarının Karşılaştırılması	38

GRAFİK LİSTESİ

Sayfa No:

Grafik 1: Gruplar Arası Bispektral İndeks Değerlerinin Karşılaştırılması	30
Grafik 2: Gruplar Arasında Oksijen Saturasyonu Değerlerinin Karşılaştırılması	31
Grafik 3: Gruplar Arasında Kalp Tepe Atımı Değerlerinin Karşılaştırılması.....	32
Grafik 4: Gruplar Arasında Endtidal Karbondioksit Basıncı Değerlerinin Karşılaştırılması	33
Grafik 5: Gruplar Arasında Ortalama Arteriyel Basınç Değerlerinin Karşılaştırılması	34
Grafik 6: Gruplar Arasında Ekspiratuar Sevofluran Konsantrasyonunun Karşılaştırılması	35
Grafik 7: Gruplar Arasında VAS Skorlarının Karşılaştırılması.....	36
Grafik 8: Gruplar arasında Kullanılan Total Tramadol Dozunun Karşılaştırılması ..	37
Grafik 9: Gruplar Arasında Ek Analjezik Kullanımının Karşılaştırılması.....	37
Grafik 10: Gruplar Arasında MOCA Skorlarının Karşılaştırılması.....	38
Grafik 11: Gruplar Arasında MMT Skorlarının Karşılaştırılması	39

ÖZET

Amaç: Postoperatif kognitif disfonksiyon (POKD) günümüzde peroperatif sürecin önemli bir sorunu haline gelmiştir. Son zamanlarda POKD'a olan ilgi artmış ve kognitif fonksiyonlar ile anestezi arasındaki ilişkiler yoğun araştırmalara konu olmuştur. POKD kompleks patofizyolojiye sahiptir ve risk etmenlerini saptamada yararlı olan birçok epidemiyolojik çalışma yapılmıştır. Diyabetik hastalarda demans ve hafif kognitif bozukluk riski artmıştır. Diyabetiklerde görülen kognitif fonksiyon bozukluğunun cerrahi ve anestezi ile tetiklenebileceği ve diyabetin POCD için risk faktörü olabileceği öngörülerek bu çalışma planlandı.

Yöntem: Çalışmamıza İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesinde elektif laparoskopik kolesistektomi operasyonu planlanan, ASA 1-2, 35-70 yaş aralığında okuma yazma bilen 50 hasta dahil edildi. Hastalar diyabet grubu ve kontrol grubu olarak 2 gruba ayrıldı. Diyabet grubu en az 5 yıldır Diyabetes Mellitus tanısı almış düzenli ilaç kullanan 25 hastadan oluşuyordu. Hastalara, ameliyattan 1 gün önce, nöropsikolojik testler olarak "mini mental test (MMT) " ve "montreal kognitif değerlendirme testi (MOCA) " uygulandı. Postoperatif 4.saatte ve postoperatif 24.saatte MMT ve MOCA tekrarlandı. Peroperatif entübasyon öncesi ve entübasyondan sonraki her 5 dakikada bir operasyon sonuna kadar bispektral indeks monitorizasyonu ile anestezi derinliği, kalp tepe atımı, ortalama arteryel basınç, oksijen saturasyonu, endtidal karbondioksit basıncı, ekspiratuar sevofluran konsantrasyonu kaydedildi. Postoperatif 1. 2. 4. 8. 12. ve 18. saatlerde ağrı durumları, kullanılan total Tramadol dozu ve ek analjezik ihtiyacı kaydedildi.

Bulgular: Her iki grupta demografik veriler; yaş, cinsiyet, beden kitle indeksi, cerrahi süre benzerdi. Peroperatif 5. 10. 15. 20. 25. 30. 35. dakika bispektral indeks, oksijen saturasyonu, kalp tepe atımı, ortalama arteryel basınç, endtidal karbondioksit basıncı, ekspiratuar sevofluran konsantrasyonu değerleri benzerdi. Postoperatif 1. 2. 4. 8. 12. 18. saat vizual analog skala skorları benzerdi. Başlangıçta preoperatif kognitif fonksiyonlarında anlamlı farklılık olmamakla birlikte diyabetik grupta diyabetik olmayan gruba göre; postoperatif 4. Saat ve 24. Saat MMT ve MOCA değerleri anlamlı olarak daha düşük saptandı.

Sonuç: Çalışmamızda postoperatif kognitif fonksiyonları ölçen MMT ve MOCA skorlarının laparoskopik cerrahi sonrası diyabetik hastalarda diyabeti olmayan hastalara göre daha düşük olduğu tespit edildi.

Anahtar Kelimeler: Postoperatif kognitif disfonksiyon, diyabet ve kognitif disfonksiyon



ABSTRACT

Background: Postoperative cognitive dysfunction (POCD) has become an important problem in the perioperative period. Recently, interest in POCD has increased and the relationship between cognitive functions and anesthesia has been intensively researched. POCD has complex pathophysiology and many epidemiological studies have been done to determine the risk factors. The risk of dementia and mild cognitive impairment in diabetic patients has increased. This study was planned with the anticipation that cognitive dysfunction seen in diabetics may be triggered by surgery and anesthesia and diabetes may be a risk factor for POCD.

Methods: Fifty ASA 1-2 patients aged between 35 – 70 years were enrolled in the study, who were scheduled to undergo elective laparoscopic cholecystectomy at Istanbul Training and Research Hospital. Patient were divided into two groups as diabetes group and control group. The diabetes group consisted of 25 patients who had received regular diabetes medication for at least 5 years. The patient underwent neuropsychological tests ‘‘mini mental test (MMT)’’ and ‘‘montreal cognitive assessment test (MOCA)’’ 1 day before the operation. MMT and MOCA were repeated at 4th and 24th postoperative hours. Anesthesia dept; measured by Bispektral İndeks Monitoring, heart rate, mean arterial pressure, oxygen saturation, endtidal carbondioxide pressure, concentration of expiratory sevoflurane were measured before perioperative intubation and every 5 minutes after intubation. Pain status, total Tramadol dose and additional analgesic requirement were recorded at postoperative 1st, 2nd, 4th, 8th, 12th and 18th hours.

Findings: Demographic data were given in both groups; age, sex, body mass index, duration of surgery were similar. Peroperative 5th, 10th, 15th, 20th, 25th, 30th, 35th minute bispektral index, heart rate, mean arterial pressure, oxygen saturation, endtidal carbondioxide pressure and concentration of expiratory sevoflurane values were similar. Postoperative visual analogue scale scores 1st, 2nd, 4th, 8th, 12st, and 18th hours were similar. There was no significant difference in preoperative cognitive functions at the beginning, but postoperative 4th and 24th

hours MMT and MOCA values in the diabetic group were revealed significantly lower.

Conclusion: In our study, it is found that postoperative cognitive function MMT and MOCA values in diabetic patients was decreased more than non-diabetic patient after laparoscopic surgery.

Key Words: Postoperative cognitive dysfunction, Diabetes and cognitive dysfunction



1. GİRİŞ ve AMAÇ

Postoperatif kognitif disfonksiyon (POKD) genel olarak cerrahi ile ilişkili bilişsel bozulma olarak tanımlanır. Kognitif fonksiyonlar; öğrenme, bellek, sözel yetenek, algı, dikkat, yürütücü işlevler ve soyut düşünmeyi içerir. (1) POKD’da bir ya da daha fazla alanda bozulma görülebilir. Hastalar daha önce kolaylıkla yapabildiği işleri yapamadığından yakınır. Bu durum günler hatta haftalar sürebilir ve kalıcı bir bozukluk olarak kalabilir (2,3). POKD tanısı; spesifik bulgularının olmaması, mutlaka önceki kognitif fonksiyonların değerlendirilmesini ve bunun anestezi sonrası tekrarlanmasını gerektirdiği için zor konulmakta ve insidansı da farklı oranlarda bildirilmektedir (4). Ancak günümüzde yaşlı hasta popülasyonundaki artış, hasta güvenliği ve erken taburculuk kriterlerinin önem kazanması, postoperatif mortalite ve morbidite ile ilişkili olabilen POKD’a olan ilgiyi artırmış ve kognitif fonksiyonlar ile anestezi arasındaki ilişkiler yoğun araştırmalara konu olmuştur. POKD kompleks patofizyolojisi henüz tam olarak anlaşılmış değildir, epidemiyolojik çalışmalar postoperatif kognitif bozukluğun risk etmenlerini saptamada yararlı olmaktadır. Risk faktörleri arasında; yaş, preop kognitif bozukluk, düşük eğitim seviyesi, alkol ve çoklu ilaç kullanımı, ameliyat süresinin uzaması, reoperasyon, peroperatif hipoksi ve hipotansiyon, postoperatif ağrı, postoperatif enfeksiyonlar ve solunumsal komplikasyonlar sayılabilir (5).

Diyabet retina, deri, böbrek, küçük ve büyük damarlar, merkezi ve periferik sinirler dahil olmak üzere vücutta her organa zarar verebilen sistemik bir hastalık olup obezite ve ilerleyen yaşla birlikte sıklığı artmaktadır (6,7). Klasik mikrovasküler ve makrovasküler hastalıkları önlemeye ve tedaviye yönelik yaklaşımlar iyileştikçe bu hastalıkla yaşam süresi uzamaktadır. Bu eğilim diyabetin mevcut stratejileri ile hedef alınamayan yeni komplikasyonlarının ortaya çıkabileceği anlamına gelmektedir. Bilişsel fonksiyonlarda bozulma ve demans bu yeni komplikasyonlara örnektir. Son yıllarda diyabet ve bilişsel fonksiyonlar arasındaki ilişki önemli ölçüde ilgi çekmeye başlamıştır (8). Diyabette multifaktöriyel mekanizmalarla; psikomotor hız, yürütme fonksiyonu, işleme hızı, karmaşık motor fonksiyonlar, sözel akılcılık ve dikkatte bozulmalar gösterilmiştir (9).

Diyabetik hastalarda görülen bu kognitif fonksiyon bozukluğunun cerrahi ve anestezi ile tetiklenebileceği ve postoperatif dönemde kognitif fonksiyonlarda diyabetik hastalarda diyabetik olmayan hastalara göre daha fazla bozulma olacağını öngörerek bu çalışmayı planladık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. DİYABETES MELLİTUS

2.1.1 Tanımı

Diyabetes Mellitus (DM); insülin salınımında eksiklik ya da insülin direncine bağlı oluşan kan şekeri yüksekliği ile karakterize, protein, yağ ve karbonhidrat metabolizmasında bozukluğa neden olan bir hastalıktır (10). Uzun dönemde metabolik ve dejeneratif komplikasyonlara neden olan bir metabolizma hastalığıdır (6). Yüksek oranda mortalite ve morbiditeye sahip olan diyabetin tüm dünyada görülme sıklığı zamanla artmaktadır.

2.1.2 Epidemiyoloji

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) verilerine göre 2014 yılında dünya üzerinde 422 milyon erişkin diyabetli birey mevcut; bu bireyler erişkin nüfusun %8.5 ini oluşturmaktadır. Bu oranlar 1980 yılında 108 milyon erişkin, nüfusun %4.7 si idi. Diyabet prevalansının son 30 yılda nüfusun artışı, nüfusun ortalama yaşındaki artış ve her yaşta diyabet prevalansındaki artışa bağlı olarak giderek arttığı görülmektedir (11). Şu anda tip 1 ve tip 2 diyabet, dünyada küresel olarak en yaygın görülen bulaşıcı olmayan hastalıklardan biridir (12). Birçok farklı popülasyonda; sağlıksız beslenme, obezite, fiziksel inaktivite, yaşlanma ve kentleşme nedeniyle diyabetli hasta sayısı hızla artmaktadır (7).

Diyabetes Mellitus'a ölüm raporları içerisinde yer verilemediğinden mortaliteye etkisi olduğundan daha az hesaplanmakta ve gerçek rakamı yansıtmamaktadır (7). Buna rağmen 2012 yılında dünya üzerinde 1,5 milyon doğrudan diyabete bağlı ölüm gerçekleşti. Diyabet her iki cinsiyet için sekizinci kadınlarda beşinci en sık ölüm nedenidir. Ölümlerin %43 ü 70 yaşın altında gerçekleşmektedir. Tanı kriterlerinin altında bile olsa kan şekeri yüksekliği mortalite açısından en yüksek riski taşımakta ve kan şekeri yüksekliğine bağlı ölümlerin 3.7 milyonu tahmin edilmektedir (13).

Türkiye'de diyabet prevalansının araştırıldığı en geniş çalışma Türkiye Diyabet Epidemiyolojisi Projesi (TURDEP)'dir. 1997-1998 yıllarında yapılan TURDEP-I çalışmasında ülkemizde erişkin toplumda diyabet sıklığı %7,2 olarak

bulunmuştur. 2013 de yapılan TURDEP-II çalışmasında diyabet prevalansı %13.7' ye ulaştığı gösterilmiştir. 12 yılda diyabet sıklığının %90 arttığı görülmektedir. TURDEP-II'de her yaş grubundaki diyabet sıklığı artmıştır ve verilere göre 40-44 yaş grubundan itibaren nüfusun en az %10'u diyabetlidir. Bu oran TURDEP-I de 45-49 yaş aralığında başlamaktaydı. Bu sonuçlara göre Türkiye'de diyabetin yaklaşık olarak 5 yaş daha erken başladığı görülmektedir. TURDEP çalışmaları tip 2 diyabetin ülkemiz için büyüyen bir halk sağlığı problemi olduğunu ortaya koymuştur (14, 15).

2.1.3 Belirti ve Bulgular

Poliüri (sık idrara çıkma), polifaji (çok yeme), polidipsi (aşırı susuzluk hissi, sık su içme), halsizlik, bulantı hissi ve bulanık görme semptomları gibi klasik belirtiler ya da hastalığa spesifik retinopati, nöropati, nefropati gibi komplikasyonlar varlığında DM'dan şüphe edilebilir. Bu hastalarda kan glukoz takibi yapılarak tanı konulabilmektedir (16).

2.1.4 Tanı Kriterleri

Diyabet ve glukoz metabolizmasının diğer bozuklukları için güncel tanı kriterleri:

Aşık Diyabet:

1. 8 Saatten uzun süren açık sonrası ölçülen açlık plazma glukozu düzeyinin >126 mg/dL (7.0 mmol/L) olması
2. 75 g glukoz ile yapılan OGTT de 2.saat plazma glukoz düzeyinin >200mg/dL (11.1 mmol/L) olması
3. Standardize metodlarla ölçülen A1C değerinin >6.5% (48mmol/mol) olması
4. Hiperglisemi semptomları olan hastada rastgele plazma glukozunun >200 mg/dl (11.1 mmol/L) olması

4 tanı kriterinden herhangi birisinin varlığı ile tanı konulabilir.

Bozulmuş Açlık Glukozu Impaired Fasting Glucose (IFG):

8 Saatten uzun süren açık sonrası ölçülen açlık plazma glukozu düzeyinin 100-125 mg/dL olması ve beraberinde 75 g glukoz ile yapılan OGTT de 2.saat plazma glukoz düzeyinin <100mg/dL olması

Bozulmuş Glukoz Toleransı Impaired Glucose Tolerance (IGT):

8 Saatten uzun süren açık sonrası ölçülen açlık plazma glukozu düzeyinin <100 mg/dL olması ve beraberinde 75 g glukoz ile yapılan OGTT de 2.saat plazma glukoz düzeyinin 100-199 mg/dL olması

A1C %5.7 ile 6.4 arasında olan hasta grubu Diyabet açısından Yüksek riskli grup olarak kabul edilir. (16, 17)

2.1.5 Sınıflama

1. Tip 1 Diyabet: Genellikle mutlak insülin eksikliğine sebep olan β -hücre yıkımı vardır.

2. Tip 2 Diyabet: İnsülin direnci zemininde ilerleyici insülin sekresyon detekti ile karakterdedir.

3.Gestasyonel Diyabet: Gebelik sırasında ortaya çıkar ve genellikle doğumla birlikte düzelir.

4.Diğer Spesifik Diyabet Tipleri:

β -hücre fonksiyonlarının genetik defekti (monogenik diyabet formları), insülinin etkisindeki genetik defektler, pankreasın ekzokrin doku hastalıkları, endokrinopatiler, ilaç veya kimyasal ajanlar, immün aracılıklı diyabet formları, diyabetle ilişkili genetik sendromlar, infeksiyonlar vb. (16, 17)

2.1.6 Tip 2 Diyabet Fizyopatoloji

Tip 2 diyabet patogenezinin beta hücre fonksiyon bozukluğu, insülin direnci ve hepatik glukoz üretimi artışı gibi üç ana metabolik bozukluk sorumludur. Primer defekt insülin direnci ve/veya insülin eksikliğidir.

Beta Hücre Fonksiyon Bozukluğu ;

Normal glukoz toleransından bozulmuş glukoz toleransına geçildiği durumlarda ve tip 2 diyabet başlangıç döneminde hiperinsulinemi saptanır. Açlık

glukoz düzeyi 80 mg/dl'den 140 mg/dl'e yükseldiğinde insulin düzeyi normal sağlıklı bireylere göre 2-2,5 kat artar. Açlık glukoz düzeyi 140 mg/dl'yi aştığında ise β hücrelerinde kompensasyon bozulur ve insulin salgılanması daha fazla artamaz ve açlık hiperglisemisi artıkça insulin salgılanması da kademeli olarak azalmaya başlar. İnsulin salgısının azalmaya başladığında karaciğer glukoz üretimini arttırmaya başlayarak açlık glisemisinin yükselmesine büyük katkıda bulunur (18, 21, 22).

İnsülin direnci;

Tip 2 diyabetin başlıca patofizyolojik özelliği olan insulin direnci, insülinin normal konsantrasyonda olmasına rağmen, yeterli biyolojik yanıt oluşturamaması olarak tanımlanır. İnsulin direnci varlığı, bulunduğu yere göre üçe ayrılır: Prereseptör düzeyinde insulin direnci; Bu düzeydeki insülin direncinin nedenleri; pankreas β hücrelerinden insulin salınımının defektif olması, glukozun ve insulinin hedef dokularında kan akımının yeterli olmaması, insulinin hedef dokudaki endotelden taşınmasının bozuk olması şeklinde sıralanabilir. Reseptör düzeyinde insulin direnci; İnsulin reseptör sayısında azalma, otheregulasyon ve tirozin kinaz aktivitesinde bozukluk, 19. Kromozom üzerinde bulunan insulin geninde mutasyonlar ve insulin reseptör antikorlarının mevcudiyetinden bahsedilebilir. Postreseptör düzeyde insulin direnci; Glukozun hücre içine taşınmasını sağlayan glukoz taşıyıcı (transporter) proteinlerinden (GLUT) en önemlisi olan GLUT4'ün insulin ile aktivasyonunun sorunlu oluşundan ve glukozun hücre içi oksidatif ve oksidatif olmayan metabolizmalarında rol oynayan enzim aktivitelerindeki bozukluktan kaynaklanmaktadır. İnsuline olan direnç, insuline duyarlı dokularda glukoz kullanımını bozar ve hepatik glukoz çıkışını artırır. Her iki etki de diyabetteki hiperglisemiye katkıda bulunur. Hepatik glukoz çıkışında artış öncelikle açlık plazma glukozundaki yükselmeyi etkilerken, periferik glukoz kullanımında (kas ve yağ dokusu) azalma postprandiyal hiperglisemiye neden olur. (19, 20, 22)

2.1.7 Diyabet Komplikasyonları

Akut Komplikasyonlar

Hipoglisemi:

Kan glukoz düzeyinin 50 mg/dL' den düşük olmasıdır. Kan glukozunda düşme sıklıkla insülin kullanan hastalarda insülin tedavisinin bir komplikasyonu olarak ortaya çıkar. Ancak bazı oral antidiyabetik (OAD) ilaçların (en başta sülfonilüre grubu) kullanımı sırasında da hipoglisemi oluşabilir. Başlıca nedenler: aşırı doz alımı, insülin biyoyararlılığının artması, insülin duyarlılığının artması, yetersiz beslenme, alkol ve ilaç kullanımlarıdır. Özellikle yaşlı ve çocuk hastalarda tekrarlayan ciddi hipoglisemik ataklar çeşitli organlarda morbiditelere neden olabilir (17, 23-27).

Diyabetik Ketoasidoz:

Diyabetik ketoasidoz (DKA) insülin ile insülin karşıtı hormonlar arasındaki dengenin insülin aleyhine bozulması sonucu oluşur. DKA, anyon açığı yüksek hiperglisemi, ketoz ve asidozun birlikte oluşudur. Enfeksiyonlar, stres, araya giren hastalıklar, insülin yetersizliği başlıca nedenleridir. Daha çok Tip 1 diyabette görülmekle birlikte Tip 2 diyabette de görülebilir (17, 23-24).

Hiperosmolar Hiperglisemik Durum:

Ketoasidoz olmaksızın, aşırı hiperglisemi, yüksek plazma hiperosmolaritesi, dehidratasyon ile karakterize bir sendromdur. Kliniğin, DKA'ya göre daha yavaş seyirli olması (klinik seyir birkaç günden birkaç haftaya kadar uzayabilir) vakaların hastaneye daha geç ulaşmasına yol açar, bu da prognozu kötüleştirir (17, 23-27).

Laktik Asidoz:

Daha seyrek görülen, ancak özellikle diyabete eşlik eden diğer ciddi (kardiyak, renal, serebral vb) sağlık sorunları nedeniyle mortalitesi oldukça yüksek olan bir tablodur (17, 23-27).

Kronik Komplikasyonlar

Patofizyoloji:

Vasküler komplikasyonlardan sorumlu olan hipergliseminin yol açtığı oksidatif stres; gelişiminde etkili olan dört ana mekanizma ileri sürülmüştür: 1) Artmış poliol yolağı, 2) Artmış intraselüler glikasyon son ürünleri, 3) Protein kinaz C aktivasyonu ve 4) Artmış hekzozamin yolağı. Bu dört ana mekanizma intraselüler metabolik değişiklikler ve protein modifikasyonları, plazma ve ekstraselüler matriks

protein değişikliklerine neden olarak, kronik bir patogenetik süreç başlar. Bu değişim süreci ile çeşitli hücre gruplarından (endotel, mezengial hücreler, monosit /makrofaj hücreleri vs) birçok mediatörün salınmasına (sitokinler, büyüme faktörleri, vs) neden olur. Mikroçevrede oluşmaya başlayan patofizyolojik süreç birçok sistem ve dokunun içine katıldığı global bir patofizyolojik süreç haline dönüşür. Bu süreçte oksidatif sistemin aktivasyonu sonucu oluşan ürünler komplikasyonların patogeneğinde önemli rol oynar (28,29,30).

Makrovasküler Hastalık (Hızlanmış Ateroskleroz):

Makrovasküler komplikasyonlar büyük damarlarda meydana gelen değişiklikler sonucunda ortaya çıkar. Kalpte koroner arter hastalığı (KAH veya iskemik kalp hastalığı-İKH) ve miyokard infarktüsü (MI), periferik arterlerde periferik arter hastalığı (PAH), serebrovasküler sistemde serebrovasküler hastalık (SVH-inme) olarak görülür. Kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklar Tip 2 diyabette önde gelen ölüm sebebidir. Tip 2 diyabetlilerde aynı yaşlardaki diyabeti olmayan bireylere göre kardiyovasküler hastalık ve ölüm riski 2-3 kat fazladır. Diğer yandan diyabetlilerde 2-6 kez daha sık geçici iskemik atak, 2-3 kez daha sık SVH görülür (23-25, 31-34).

Mikrovasküler Komplikasyonlar:

Retinopati:

Diyabetik retinopati gözün retina bölümündeki küçük damarların hastalığıdır. Diyabetik retinopatide temel sorun kapiller damarlardaki hasara bağlı olarak dolaşımın yani retina beslenmesinin azalmasıdır. Diyabetik retinopati; Background (nonproliferatif) retinopati, Preproliferatif retinopati, Proliferatif retinopati ve Makülopati olmak üzere 4 evrede seyreder. Toplumdaki görme bozukluklarının önemli bir nedenidir. 16-65 yaş arasında görülen körlüklerin %20'sinden sorumludur. Diyabetlilerin yaklaşık %2'sinde retinopatiye bağlı körlük oluşur. Tip 1 diyabetlilerde tanıdan 10 yıl sonra retinopati görülme oranı %50'dir. Tanıdan 20 yıl sonra hemen hemen tip 1 diyabetlilerin tümünde, tip 2 diyabetlilerin ise yaklaşık %60'ında retinopati ortaya çıkar (23,24,25,31,32,33,36,37).

Nefropati:

Mikrovasküler komplikasyonlardan biri olan nefropati diyabetlilerin yaklaşık %20-50'sinde görülmektedir. Sık görülen kronik komplikasyonlardan biridir. Tanıdan 20-30 yıl sonra nefropati görülme oranı Tip 1 diyabetlilerde %20-40, Tip 2 diyabetlilerde ise %5-10'dur. Erkeklerde kadınlara göre 1.7 kat daha fazladır. Nefropati gelişimi 5 aşamada olur; 1. Glomerüler hiperfiltrasyon evresi 2. Sessiz evre (Albüminin normal olduğu evre) 3. Nefropati başlangıç evresi (Mikroalbüminüri evresi) 4. Klinik nefropati (Makroalbüminüri evresi) 5. Son dönem böbrek yetmezliği evresi (ESRD). Tip 1 Diyabetlilerde en önemli mortalite nedeni nefropatiye bağlı son dönem böbrek yetmezliğidir (23,24,25,31,32,33,39).

Nöropati:

Nöropati periferik ve otonom sinir sisteminde oluşan bozukluklardır ve diyabette hipergliseminin etkisiyle yaygın olarak ortaya çıkar. Diyabetik nöropatinin görülme sıklığı farklı gruplarda %5 ile %60 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir. Ortalama olarak diyabetlilerin tanı konduğu anda %10'unda nöropati olduğu, tanıdan 20 yıl sonra bu oranın %20'ye çıktığı belirtilmektedir. Diyabetik nöropati hiperglisemi ile yakın ilişki içindedir. Diyabet kontrolü kötü olanlarda nöropati sıklığı artmaktadır. Fakat bazı durumlarda iyi diyabet kontrolüne rağmen nöropatinin ortaya çıkması genetik faktörlerin de etkili olduğunu düşündürmektedir. Simetrik polinöropatilerin bir alt grubu olan Duyusal / Sensorimotor Polinöropatiler diyabette en sık görülen nöropati tipidir (23,24,25,31,32,33,40).

2.1.8 Komorbiditeler

Diyabetin birlikte sık görüldüğü komorbiditelerin bir kısmı; otoimmün hastalıklar (Tip 1 diyabet ile birlikte), kanser, kognitif disfonksiyon, demans, yağlı karaciğer hastalıkları, kemik fraktürleri, işitme problemleri, HIV enfeksiyonları, erkeklerde düşük testesteron düzeyleri, obstruktif uyku apne sendromu, diş ve diş eti problemleri, psikiyatrik bozukluklar, hipertansiyon, obezite dir (41).

2.2 DİYABETİN KOGNİTİF FONKSİYONLAR ÜZERİNE EKİSİ

Diyabet retina, deri, böbrek, küçük ve büyük damarlar, merkezi ve periferik sinirler dahil olmak üzere vücutta her organa zarar verebilen sistemik bir hastalık

olup obezite ve ilerleyen yaşla birlikte sıklığı artmaktadır (8). Klasik mikrovasküler ve makrovasküler hastalıkları önlemeye ve tedaviye yönelik yaklaşımlar iyileştikçe bu hastalıkla yaşam süresi uzamaktadır. Bu eğilim Tip 2 Diyabet in mevcut stratejileri ile hedef alınamayan yeni komplikasyonlarının ortaya çıkabileceği anlamına gelmektedir. Bilişsel fonksiyonlarda bozulma ve demans bu yeni komplikasyonlara örnektir. Son yıllarda diyabet ve bilişsel fonksiyonlar arasındaki ilişki önemli ölçüde ilgi çekmeye başlamıştır. Ayrıca Alzheimer hastalığı ve vasküler demans riskinin Tip 2 Diyabette arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Lu ve arkadaşlarının 2009 da yaptığı meta analizde diyabetle ilişkili göreceli demans riski 1.47 Alzheimer hastalığı riski 1.39 vasküler demans riski 2.38 kat bulunmuş. Diyabet ilişkili Alzheimer riskinde 2005 de yapılan Religious Order çalışmasında %65 artış, 2000 yılında yapılan Rotterdam Çalışmasında 2 kat artış, 2001 de yapılan Rochester çalışmasında kadınlarda %37 erkeklerde 2 kat artış olduğu saptanmıştır (42,43,44,45). Ayrıca demans ve normal yaşlanmanın arasında kabul edilen hafif kognitif bozukluk (MCI) insidansı da diyabetlilerde artmıştır (46).

Tip 1 Diyabette olumsuz etkilendiği tespit edilmiş bilişsel alanlar; bilgi işlem fonksiyonlarında yavaşlama, psikomotor yetenek, dikkat, bellek, öğrenme, problem çözme, motor hız, kelime haznesi, genel zeka, görsel algı, motor gücü, zihinsel esneklik, yürütme yönetme fonksiyonudur (9).

Tip 2 Diyabette olumsuz etkilendiği tespit edilmiş bilişsel alanlar; bellek (sözel bellek, görsel hafıza, çalışma belleği, hemen hatırlama, gecikmeli hatırlama), psikomotor hız, yürütme fonksiyonu, işleme hızı, karmaşık motor fonksiyonlar, sözel akılcılık, dikkat, depresyondur (9).

Minimental durum muayenesi ile yapılan çalışmalarda Alzheimer hastalarında zaman oryantasyonu ve hatırlama puanları düşük bulunurken; diyabetiklerde spesifik olarak dikkat ve hesaplama problemleri görülmüştür.

Tip 2 diyabet ve demans arasındaki ilişkiyi destekleyen mekanizmalar tam olarak bilinmemektedir. Ancak tip 2 diyabetin bilişsel fonksiyonlar üzerine etkisi diyabetin metabolik karmaşıklığını yansıtan bir şekilde multifaktöriyeldir.

2.2.1 Tip 2 Diyabet hastalarında kognitif disfonksiyona neden olan risk faktörleri:

Tip 2 Diyabet hastalarında kognitif disfonksiyona neden olan risk faktörleri; genetik predispozisyon, serebral mikrovasküler hastalık, dislipidemi, hipotalamopituitar aks disregülasyonu, akut hiperglisemi, glikozilasyon ve ürünleri, depresyon, inflamatuvar mediatörler, hipoglisemi atakları, ilaç tedavisi, hiperinsülinemi, amiloid depolanması, hipertansiyon, bölgesel faktörler, makrovasküler hastalık sayılabilir (47, 48).

Kardiyovasküler Risk Faktörleri

Diyabet çoğu zaman hipertansiyon, obezite, dislipidemi gibi vasküler risk faktörleri ile birlikte görülmektedir. Bu birlikteliğin kognitif yaşlanma sürecini hızlandırdığını gösteren birçok çalışma mevcuttur (49,50).

Diyabetin kendi seyrinde de birçok mikro ve makrovasküler komplikasyonlar ortaya çıkmaktadır. Birçok çalışma vasküler komplikasyonları diyabetteki kognitif bozuklukların nedeni olarak göstermiştir (50,51). Japonya da 2012 de diyabetik yaşlı hastalarda yapılan çalışmada; HbA1c düzeyi, HDL kolesterol düzeyi, diyastolik kan basıncı yüksekliği kognitif fonksiyonlardaki azalmanın risk faktörleri olarak gösterilmiştir (52).

Diyabet vasküler demansın patogenezinde önemli bir etken olarak gösterilmektedir. Diyabetli hastalarda sıklıkla iskemik beyin lezyonları mevcuttur. Diyabetli hastaların beyinlerinde görülen ak maddede hiperintensite ve subkortikal atrofi gibi değişiklikler, beyindeki küçük damarlarda oluşan dejenerasyona bağlıdır. Bu küçük damar hastalıkları bilişsel fonksiyonları etkilemektedir (53). Ayrıca diyabet mikrovasküler endotel hücre fonksiyonlarını bozarak kan beyin bariyerinin işlevinde bozulmaya, nöroinflamasyona ve nörodejenerasyona sebep olur.

Başlangıçta bilişsel olarak sağlıklı tip 2 diyabetik yaşlılarda; inme öyküsünün varlığı ve subklinik makrovasküler hastalık belirteçleri (yüksek kan natriüretik peptid NT-proBNP düzeyleri ve karotis intima media kalınlığı artışı) bilişsel fonksiyonda gerileme ile ilişkili bulunmuştur (53).

Glisemik Kontrol

Hiperglisemi

Diyabetin karakteristik özelliği olan hiperglisemi akut ve kronik mekanizmalarla kognitif fonksiyonların azalmasına neden olmaktadır. Kan glikoz düzeyindeki akut değişiklikler serebral kan akışını değiştirerek serebral nöronlarda osmotik değişikliklere neden olmaktadır. Ayrıca hiperglisemi oksidatif stresi tetikleyerek ve ileri glikasyon son ürünleri oluşturarak nöron hasar neden olmaktadır.

Glukoz verilerek indüklenen akut hipergliseminin kognitif fonksiyonlarda bozukluğa yol açtığı gösterilmiştir. Dört haftalık takip sürecinde kan şekeri yüksek seyreden diyabetiklerde basit hata yapma oranında artış ve psikomotor aktivitede yavaşlama gösterilmiştir (55, 56). Günlük glukoz seviyesindeki dalgalanmalar kognitif fonksiyonlar da anlık değişime neden olabilmektedir (57). Ortalama HbA1c konsantrasyon artışı ile motor hız ve psikomotor verimlilikte azalmalar olduğu gösterilmiştir (58,59). Yüksek HbA1c düzeyinin yıllar içerisinde kognitif bozukluk gelişimi için bir risk olduğu saptanmıştır (60, 61). Kronik hiperglisemi, başta retina,sinir ve böbrek olmak üzere mikrovasküler değişiklikler ile ilişkilidir. Edinburg tip 2 diyabet çalışmasında erkeklerde diyabetik retinopati şiddetinin kognitif fonksiyonlarda azalma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (62).

Hipoglisemi

Şiddetli hipoglisemi hipokampus ve serbral korteksde bulunan öğrenme ve hafıza merkezlerinde nöron hasarına yol açmaktadır (63). Hipogliseminin indüklediği artmış nöroaktif aminoasitlerin toksik etkisi de nöronal hasardan sorumlu tutulmaktadır (64). Glukoz reperfüzyonu ile aktive olan nikotinamid adenin dinükleotid fosfat oksidaz hipogliseminin kendisinden bağımsız olarak nöron hasarından sorumlu tutulmaktadır (65).

Ciddi hipogliseminin kognitif fonksiyonlara potansiyel zararlı riski her zaman endişe konusudur. Tip 2 diyabetiklerde hipoglisemi atakları tip 2 diyabetiklerden daha sık görülmekte ve tip 1 diyabetiklerde yapılan çalışmalarda hipoglisemi maruziyetinin kognitif fonksiyonlarda azalmaya neden olduğu gösterilmiştir. Ancak DCCT-EDIC çalışmasının verilerine göre tekrarlayıcı ciddi hipoglisemi ile kognitif fonksiyonlardaki azalma arasında belirgin bir bağlantı gösterilememiştir. Tip 2

diyabetiklerde insülin ve glikoz düşürücü tedavinin yan etkisi olarak hipoglisemi görülmekte ve yapılan çalışmada ise hipoglisemisi olmayan hastalar ile karşılaştırıldığında hipoglisemiye maruz kalanlarda demans riskinde kademeli bir artış saptanmıştır. Üç veya daha fazla hipoglisemi atağının demans riskinde iki kat artışa neden olduğu saptanmıştır. Bu veriler yaşlı tip 2 diyabetli bireylerin hipoglisemi etkilerine daha hassas olabileceğini düşündürmektedir (66, 67,68)

İnflamatuvar Mediatörler

Kronik inflamasyonun ateroskleroz ve diyabet ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Ek olarak demansı olan bireylerin beyinlerinde de kronik inflamasyon gösterilmiştir. Tip 2 diyabetik bireylerde de dolaşımda artan inflamatuvar belirteçler ya direk etkiyle ya da vasküler hastalık gelişimini etkileyerek bilişsel bozukluk gelişimini hızlandırabilmektedir (69). Hayvan çalışmaları, IL-6 gibi inflamatuvar sitokinlerin aşırı üretiminin nörodejenerasyon ve bilişsel defisitlerle ilişkili olduğunu göstermiştir (70). İnsanlarda dolaşımdaki inflamatuvar biyomarker seviyeleri ile kognitif bozukluk arasındaki ilişkiyi araştıran birkaç çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmaların sonuçları birbiriyle tamamen uyumlu olmasa da genellikle artmış düzeyler arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişkilere işaret etmektedir (71,72). Bu konuda yapılan çalışmalar devam etmekle birlikte 2010 yılında Edinburg tip 2 diyabet çalışmasında yüksek IL-6 ve TNF-alfa markerlarının varlığında kognitif fonksiyonların daha kötü olduğu gösterilmiştir (73).

Reolojik Faktörler

Kan viskozitesinde artış kan damarlarında akıma karşı direnç artışına neden olur ve serebrovasküler hastalıklar ile ilişkilidir. Tam kan viskozitesinin başlıca belirleyicileri olan hematokrit ve plazma viskozitesinin her ikisinin de yaşlılarda kognitif fonksiyonlar ile ilişkisi gösterilmiştir (74,75).

Hipotalamo-hipofizer-adrenal Aks Disregülasyonu ve Depresyon

Çeşitli çalışmalar tip 2 diyabeti olan hastalarda hipotalamo-hipofizer-adrenal aksın aktive olduğunu göstermektedir. Diyabetik hastalarda plazma kortizol düzeylerinde artış; metabolik anormallikler, iskemik kalp hastalığı riskinde artış ve retinopati, nöropati ve nefropati gibi diyabet komplikasyonları ile ilişkilidir. Giderek artan kanıtlar, hipotalamo-hipofizer-adrenal aksındaki bu düzensizliğin tip 2

diyabetiklerde bilişsel fonksiyonlarda azalma ve duygudurum bozuklukları ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Hipokampus uzun süreli hafızada anahtar role sahiptir ve glukokortikoidlerin zararlı etkilerine özellikle duyarlıdır. Hipotalamo-hipofizer-adrenal aksının düzensizliği, hipokampusun yüksek glukokortikoid seviyelerine kronik olarak maruz kalmasına neden olur. Bu durumun glukokortikoidlerin hipokampal nöronlara zararlı etkileri yoluyla yaşa bağlı bilişsel kayıplara katkıda bulunduğu düşünülmektedir (76,77). Hayvan çalışmalarında ve insanlarda yapılan çalışmalarda endojen veya egzogen glukokortikoid artışının affektif, bilişsel ve psikotik bozukluklar ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Kortizolün yüksek tükürük düzeyleri hafif kognitif bozukluğu olan kişilerde kötü kognitif performans ile de ilişkilidir ve Alzheimer hastalığı olan hastalar, düşük hipokampal hacimlerle birlikte yüksek kortizol düzeylerine sahiptir. Açık kognitif hastalığı olmayan insanlarda, hipotalamo-hipofizer-adrenal aks işlevindeki ince değişiklikler de bilişsel düşüşle bağlantılıdır (78,79,80).

Edinburg tip 2 diyabet çalışmasında, sabahları yüksek açlık kortizol seviyeleri kognitif fonksiyonlarda hızlı düşüş ile ilişkilendirilmiştir. Özellikle, yüksek kortizol düzeyleri, genel bilişsel yeteneklerinde belirgin olarak azalma ve harf sayı dizilemesinde (çalışma belleği) ve basamak sembolü testinde (işleme hızı) daha belirgin derecede düşük puanlar, aynı zamanda zihinsel esneklik, sözsüz hafıza, derhal ve gecikmiş hafıza ve genel bilişsel yetenek de dahil olmak üzere diğer alanlardaki bilişsel bozukluk eğilimleriyle ilişkilendirilmiştir (81).

Depresyon kognitif bozukluğa neden olan başlıca durumlardan bir tanesi olup, tip 2 diyabet hastalarında depresyon sıklığı normal popülasyona göre daha fazladır. Diyabet hastalarında depresif semptomlar %31 oranında görülürken, majör depresyon sıklığı %11 olarak saptanmıştır (82). Tip 2 diyabetli hastalarda depresyon tüm tedavi kollarında ve değerlendirilen tüm katılımcı gruplarında, tüm bilişsel alanlarda ciddi gerileme ile ilişkili bulunmuştur (83).

Hiperinsülinemi

Beyin içinde bulunan insülinin çoğunlukla, kan beyin bariyerini geçen, pankreas kökenli insülin olduğu kabul edilmektedir (84). Merkezi sinir sisteminde denovo insülin üretimi ise tartışmalıdır. Beyinde insülinin başlıca etkileri; gıda

alımının kontrolü ve hafıza dahil kognitif fonksiyonlar üzerindeki etkileridir (85,86). İnsülin aynı zamanda asetilkolin sentezinden sorumlu bir enzim olan asetilkolin transferaz salınımını da düzenler. Asetilkolin kognitif fonksiyonlar için kritik bir nörotransmitterdir (87). İnsülinin beyindeki fonksiyonu insülin reseptör dağılımına bağlıdır (88,89). Yakın zamanda yapılan araştırmalar, beyindeki insülin ve insülin reseptörlerinin özellikle kognisyonla ilişkili olan serebral korteks, hipokampus, hipotalamus ve olfaktor bulbusta yoğun olarak bulunduğu dikkati çekmiştir. İnsülin direncinin kognitif bozukluk ve nörodejenerasyonda önemli rol oynadığı görüşü giderek yaygınlaşmaktadır (90). Diyabet hastalarında demansın sık görülmesinin multifaktöryel nedeni olmakla birlikte, mekanizmayı saptamaya yönelik çok az çalışma vardır. Yapılan çalışmalarda insülin direnci, hafif kognitif bozukluk için bağımsız bir risk olarak bulunmuştur, bu durum da sporadik Alzheimer Hastalığı'na neden olabilmektedir (91,92). Birçok çalışma Alzheimer hastalığı ve diyabet ilişkisinde insülin direncine odaklanmıştır. İnsülin direnci insülin sensitivitesinde azalma ve rölatif insülin miktarında artışla beraberdir. Uzun süre artmış insülin kan-beyin bariyerini ve insülinin aktivitesini bozmaktadır. Uzun süreli insülin direnci sonucunda beyine insülin geçişi azalmakta ve beyinde beta amiloid miktarı artmaktadır (93). Alzheimer insidansı sıklığının diyabet hastalarında iki kat fazla olması da beta hücre fonksiyon bozukluğunun yol açtığı insülin direnci ve hiperinsülineminin merkezi sinir sistemi hasarına ve kognitif fonksiyonlarda bozulmaya yol açtığını düşündürmektedir (94). Alzheimer hastalarının plazmasında artmış insüline rağmen, beyin omurilik sıvısında azalmış insülin saptanmıştır, bu da insülin sinyalizasyonunda bozukluk olduğunu düşündürmektedir (95,96). Bazı araştırmalar, insülin sinyalizasyonunun, amiloid β ($A\beta$) metabolizması ve tau fosforilasyonuna etkileri nedeniyle Alzheimer hastalığı patolojisi ile ilişkili olduğunu ileri sürmektedir. İnsülin direnci P13K/glikojen sentaz kinaz-3 β (GSK-3 β) yolağı aktivitesini artırır. GSK-3 β , Alzheimer hastalarındaki ana patolojik komponentlerden biri olan tau fosforilasyonunu artırır ve nörofibriler yumakların oluşumuna yol açar (97). Azalmış insülin sinyali insülin degrade eden enzim (IDE) dahil olmak üzere çeşitli proteinlerin sentezini azaltır. IDE, insülin gibi $A\beta$ yı da degrade eder ve IDE'nin miktarında azalma daha fazla amiloid birikimine neden olmaktadır (98). Sinaptik plastisite öğrenme ve hafıza gibi beyin fonksiyonlarında

önemli bir faktördür. İnsülin hipokampal sinaptik aktiviteyi etkileyerek öğrenme ve hafıza gibi beyin fonksiyonlarında önemli rol oynamaktadır. İnsülin sinyalizasyonu bozulduğunda kognitif fonksiyonlar da bozulmaktadır (99).

Genetik Faktörler

Genetik faktörler diyabet, demans ve kognitif bozukluklarla ilişkili bulunmuştur. Apolipoprotein E 4 (APOE4) aleli en fazla bilinen risk faktörü olup, genel toplumda geç başlangıçlı Alzheimer hastalığı ve kardiyovasküler hastalıklarla ilişkilidir (100). APOE4 aleli diyabetle ilişkili kognitif bozukluklar ve demansla ilişkili bulunmuştur. (101,102). Tip 2 diyabet ve Alzheimer Hastalığı arasındaki ilişkiyi sorumlu tutulan bir diğer gen de insülin degrade eden enzimdir. Bu enzim hem insülini hem de Alzheimer Hastalığı'nın patogenezinde rol oynayan amiloid plaklardaki amiloid- β 'yi yıkmaktadır. İnsülin degrade eden enzim genindeki mutasyonlar Tip 2 diyabet ve Alzheimer Hastalığı için risk olarak saptanmıştır (103, 104).

Sosyodemografik Özellikler Ve Yaşam Tarzı

Yaş, cinsiyet, etnik köken, eğitim düzeyi diyabet ve kognitif bozukluklar ile ilişkili ortak durumlardır. İleri yaş hem diyabet gelişimi hem de kognitif fonksiyonlarda bozulma için risk faktörüdür. Yapılan çalışmalar özellikle 65 yaş sonrası diyabetiklerde kognitif bozukluğun daha aşikar olduğunu göstermiştir (105). Tip 2 diyabetli bireylerde yapılan kognitif fonksiyon çalışmalarında cinsler arasında anlamlı fark saptanmamıştır (106). Fakat yaşlı popülasyonda kadınlarda kognitif bozukluk daha sık saptanmış olup, bu da diyabetik erkeklerin mortalitesinin daha yüksek olmasına bağlanmıştır (107). Sosyoekonomik durum ve etnik köken diyabet, vasküler hastalık, vasküler risk faktörleri ve demans insidansını etkilemektedir. Özellikle hastaların tedaviye uyumu ve erişimi sosyoekonomik durumla oldukça ilişkilidir (108, 109). Sigara kullanımı, fiziksel aktivite ve diyet de tip 2 diyabet, kognitif bozukluk ve demans gelişimi ile ilişkilidir (110,111).

2.3 POSTOPERATİF KOGNİTİF DİSFONKSİYON

2.3.1 Tanım

Kognitif sözcüğü kökünü Latin alfabesinde ‘Cognita’ sözcüğünden almaktadır. Bireyin kendini ve çevresini öğrenmesi, anlaması, çevresi hakkında edindiği kanı ve bilgiyi kapsayan ruhsal süreçtir. Kognitif fonksiyonlar; bilinç, dikkat, öğrenme, hafıza, algılama, oryantasyon, zeka, eylem, duygu, sorun çözme, karar verme, konuşma, okuma, yazma ve hesaplama gibi yüksek beyin faaliyetlerini kapsar (112, 113). Bu işlevlerden bir ya da daha fazlasında meydana gelen değer kaybı ise “kognitif fonksiyon bozukluğu” olarak ifade edilmektedir (114). Cerrahi müdahaleler sonrasında hastalarda hafıza kaybı ve konsantrasyonda azalma sıklıkla görülen semptomlardır. Kognitif fonksiyonlardaki azalmanın göstergesi olan bu gibi semptomlar “postoperatif kognitif disfonksiyon (POKĐ)” olarak adlandırılır (1).

2.3.2 İnsidans

POKĐ sıklığı farklılıklar göstermektedir, çünkü çalışılan hasta grupları, tanımlama, kullanılan tanı testleri ve istatistiksel değerlendirmede farklılıklar vardır. POKĐ her yaşta görülebilmekle birlikte 60 yaş üzerindeki hastalarda daha uzun sürer ve günlük yaşamı etkiler. POKĐ hastaların cerrahiden sonraki 2-10 günde %25inde, 3 ayda %10unda, 6 ayda %5inde, 1 yılda %1inde görülebilmektedir. (2,3,115,116).

Postoperatif kognitif bozukluk, özellikle kardiyak cerrahi sonrası sıklıkla meydana gelmektedir (5,117). Yapılan bir çalışmaya göre, postoperatif kognitif bozukluk kardiyak cerrahi yapılan hastaların %40’ında birkaç hafta süresince devam etmiştir (118). Koroner arter cerrahisi yapılan hastalar üzerinde yapılan diğer bir çalışmada, hastaların %40-80’inde konsantrasyon, dikkat, kısa süreli hafıza ve kavrama hızı gibi mental yeteneklerde azalma olduğunu göstermişlerdir. Bu kognitif bozuklukların çoğu geçici olup birkaç ay içinde kaybolurken, hastaların %35’inde ameliyattan bir yıl sonrasında bile devam edebildiği gösterilmiştir (119). Kardiyopulmoner by-pass ameliyatları sonrası fonksiyonel manyetik nükleer rezonans ve single foton emisyon bilgisayarlı tomografi teknikleri ile yapılan başka bir incelemelerde, bu ameliyatlardan sonra, beyinde azalmış bölgesel kan akımı ve ödem ile nöronal hücre popülasyonunda azalma olduğunu gösterilmiştir (120).

POKD konusundaki ilk büyük çalışma çok uluslu bir araştırmacı grubu tarafından kardiyak cerrahi dışı operasyon geçiren hastalarda yapılmıştır. 60 yaş ve üzerinde olup, ortopedik ya da major abdominal cerrahi girişim geçiren hastalarda cerrahi girişim öncesinde 1 hafta ve 3 ay sonrasında yapılan psikometrik testler sonucunda hastaların %25'inde taburculuk sırasında, %10'unda 3 ay sonra bilişsel bozukluklar görülmüştür. Cerrahiden sonraki 3 ayda POKD için yaş en belirgin risk faktörü olarak saptanmıştır (121).

POKD özellikle yaşlı hastalar gibi yüksek riskli hastalarda oldukça sıktır. Uluslararası çok merkezli, kardiyak olmayan majör cerrahi uygulanan, 60 yaşın üzerinde 1200 hastayı içeren bir çalışmada, postoperatif birinci haftada kognitif bozukluk % 25,8 iken, 3. ayda bu oran %9,9'a düşmüştür (2). Başka bir çalışmada genel anestezi ile major kardiyak olmayan cerrahi uygulanan yaşlı hastalarda 12 yıl sonra %10.4 kognitif disfonksiyon saptanmıştır. Çalışmaya göre POKD reversibl bir durumdur fakat hastaların yaklaşık %1'inde kalıcı olmaktadır (3).

2.3.3 Sonuçları

POKD sonuçları henüz yeterli olarak açıklanmamıştır. Çoğu klinisyen yaşlılarda kognitif fonksiyonlarda oryantasyon bozukluğu nedeniyle erken emeklilik ve yaşam kalitesinde düşüş raporlamıştır. Ancak bu ciddi olayların hangi sıklıkla POKD ile ilişkili olduğunu açıklayan net kanıtlar yoktur. Çok merkezli bir çalışmada kardiyak olmayan cerrahi sonrası POKD uzun dönem sonuçları araştırılmış, günlük aktivitede azalmaya, erken emekliliğe, sosyal desteğe bağımlılığa ve artmış mortaliteye neden olduğu saptanmıştır. Hastaların %70 kadarı 5 yıl içinde ölmektedir (122, 123). Yaşam süresi uzadıkça daha fazla sayıda yaşlı hastaya anestezi verilmeye başlanmıştır. Bu nedenle POKD bu popülasyonda ciddi sorun yaratır hale gelecektir.

2.3.4 Tanı Kriterleri

“North American Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5th edition” (DSM-V) sınıflamasına göre kognitif bozukluklar 4 gruba ayrılır: (124)

1. Deliryum; dikkati belirli bir konu üzerinde odaklama, sürdürme ya da yeni bir konuya kaydırma yetisinde azalma ile seyreden akut bilinç bozukluğu ve kognitif

değişiklik (bellek, yönelim, dil bozukluğu) ile karakterize ve gün içinde dalgalanmalar gösteren bir sendromdur.

2. Demans; çoklu kognitif yetersizlik (dil, yönetsel işlev ve bellek bozukluğu) ile karakterizedir. Kognitif bozuklukların her biri toplumsal veya mesleki işlevsellikte belirgin bir bozukluğa neden olur ve önceki işlevsellik düzeyinde belirgin bir düşme olur.

3. Amnestik bozukluklar; yeni bilgileri öğrenme ya da daha önceden öğrenilmiş bilgileri ya da geçmişteki olayları anımsama yetilerinde bozulma ile karakterizedir. Diğer kognitif fonksiyonlarda belirgin bir bozukluğa rastlanmaz.

4. Hafif nörokognitif bozukluk; iki veya daha fazla kognitif disfonksiyon ile karakterize olup, çoğunlukla iki haftadan önce düzelmez. Bellek, yönetsel fonksiyonlar (planlama, organizasyon, sıralama, soyut düşünme), dikkat konsantrasyon ve konuşma gibi kognitif fonksiyonlarda bozukluklar görülür.

Postoperatif kognitif bozuklukları; postoperatif deliryum ve hafif nörokognitif bozukluk olarak iki ana grupta incelemek mümkündür (125). Postoperatif deliryum ile Postoperatif kognitif disfonksiyon birbirinden farklıdır ve birbirleri ile karıştırılmamalıdır. Postoperatif Deliryum, bilinç ve bilişsel fonksiyonlarda akut bozukluklar ile karakterizedir. Belirgin bir dezoryantasyon ve bazen psikomotor aktivite artışı olabilir. Akut başlangıçlıdır, semptomları genellikle 3-5 gün arasında sürer, ancak oldukça fazla değişiklik gösterir. Semptomların ortadan kalkması yavaştır ve bazen 6-8 hafta arasında da sürebilir, günler haftalar içinde sonlanır (126, 127).

POKD tam bir psikiyatrik tanı olmayıp, hafif düzeyde nörokognitif bozukluk olarak değerlendirilmektedir. DSM-V'e göre nörokognitif bozukluk tanısı için hastada deliryum, demans ve amnestik bozukluk olmaması gerekmektedir.

Postoperatif kognitif fonksiyon bozuklukları tanı kriterleri: (125)

1. Öğrenme yeteneği veya anımsamanın azalması ile oluşan bellek zayıflaması

2. Yönetsel işlevlerde bozukluk (planlama, organizasyon, sıralama, soyut düşünme)

3. Dikkat veya bilgi işlem hızında bozukluk, psikomotor yetilerde zayıflama
4. Anlama, kelime bulma gibi dil fonksiyonlarında zayıflama

2.3.5 Etiyoloji

Postoperatif kognitif bozukluğun etiyojisi tam olarak bilinmemekle birlikte, çalışmalar, multifaktöriyel olduğunu göstermektedir. En çok kabul edilen görüş, nörotransmitter (asetilkolin ve serotonin) sistemindeki perioperatif dengesizliktir. Özellikle yaşlı hastalarda nörofizyolojik rezervin azalmış olması da POKD gelişmesine katkıda bulunur. Ayrıca sitokinler gibi inflamatuvar mediyatörler de bu disfonksiyonun gelişmesine etki etmektedir.

Hayvan çalışmalarında cerrahiye immün yanıtın önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Periferik cerrahi girişim uygulanan sıçanlarda yapılan çalışmada inflamatuvar kaskat aktif olmakta, sitokin salınımı ile kan beyin engeli bozulmaktadır (128). Klinik gözlemsel çalışmaların sonuçlarına göre genel anestezi altında geniş cerrahi girişim geçirenlerde, ikincil cerrahi girişimlerde ve postoperatif komplikasyon görülen hastalarda POKD'nin daha sık görülmesi patogenezdaki inflamatuvar komponenti desteklemektedir.

Nörotransmitterlerden asetilkolin, özellikle bilincin aktivasyonunda önemli bir yer tutar. Asetilkolin üretimi bozulması veya antikolinerjik mekanizmalar ile santral kolinerjik eksikliğin bir sonucu olarak POKD meydana geldiği düşünülmektedir. Ancak, antikolinerjik ilaçların, POKD insidansını artırmadığı görülmüştür. Uyku, duygu durumu gibi çeşitli davranışlara aracılık eden serotonin de POKD gelişiminde rol oynar. Serotonin artması veya nörotransmisyonundaki fazlalığı konfüzyon ve uykusuzluk ile sonuçlanabilir. Serotoninerjik fonksiyonların azalması, serebral triptofan azalması veya fenilalanin seviyesinde yükselmeye neden olarak, POKD gelişimine katkıda bulunabilir (125, 129).

Sonuçta POKD'un karmaşık fizyopatolojisi henüz tam olarak anlaşılmış değildir. Nedensel ilişkiler kurulamamakla beraber, epidemiyolojik çalışmalar postoperatif kognitif bozukluğun risk etmenlerini saptamada yararlı olmaktadır.

2.3.6 Risk Faktörleri

Postoperatif kognitif bozukluğa neden olan risk etmenleri preoperatif, intraoperatif ve postoperatif olarak üç grup altında incelenebilir (5,117) :

Preoperatif risk etmenleri:

1-Yaş; Genç, orta yaşlı ve yaşlılardan oluşan tüm hasta gruplarında POKD saptanmıştır. Fakat sadece 60 yaş veya üzeri grupta, yaş, uzun dönem kognitif bozulma için anlamlı bir risk faktörüdür (115). Yaşla beraber tipik olarak beyin kan akımının azalması, nöronal kayıp, nörotransmitter konsantrasyon değişimleri yaşlı hastalarda postoperatif kognitif bozukluk gelişimi için risk oluşturur. Yapılan çalışmalarda yaş artışı ile gerek kısa dönem ve gerekse uzun dönem postoperatif kognitif bozukluk gelişimi açısından önemli bir korelasyon bulunmuştur (3).

2-Preoperatif kognitif bozukluk; preoperatif kognitif bozukluğu olan ve fonksiyonel durumu kötü olan hastalar postoperatif kognitif bozukluk için yüksek riskli hastalardır.

3-Depresyon, demans

4- Yüksek ASA skoru

5-Çoklu ilaç kullanımı

6-Alkol kullanımı

7-Preoperatif sodyum, potasyum ve glukoz seviyelerinde belirgin anormallikler olması, dehidratasyon, malnutrisyon

8-Düşük eğitim seviyesi; yüksek eğitim durumu olan hastalar testlerde daha iyi performans gösterirler (115).

10. Apolipoprotein e4 (APOE) alleli: Apolipoprotein E4 gene sahip hastalarda vasküler demans ve periferik vasküler hastalık riski artar; beyin hasarı ve inme sonrası daha kötü bilişsel ve nörolojik sonuçlar ortaya çıkar ve Alzhemier açısından daha fazla risk altındadır (114,130). Major cerrahi sonrası 976 hastada yapılan ISPOCD 2 çalışmasında APOE'nin POKD için risk faktörü olmadığı görülmüştür (2).

11. Kortizol: Hiperkortizoleminin kognitif fonksiyon bozukluğuna yol ağtığı uzun sũredir bilinmektedir. Yaşlılarda hipotalamik hũcre kaybı ile, artmış kortizol sekresyonunu dũřũren normal mekanizmaların bozulmuş olduğu varsayılmaktadır. Cerrahi stres ile artan kortizol seviyesi bu nedenle dũřũrũlemez. ISPOCD2 çalışmalarında genel anestezi ile majũr cerrahi geçiren yaşlılarda sabah ve oğleden sonra tũkũrũk kortizol dũzeyi ve IL-6 gibi diğer stres belirteçleri oľũlmũřtũr. Bu hastalarda sirkadiyen etki kaybı olmasına rağmen POKD olan bireylerde yũksek ya da uzun sũreli kortizol salınımına dair bir kanıt bulunamamıştır (114).

İntraoperatif risk etmenleri:

1-Cerrahi girişim tipi; postoperatif kognitif bozukluk oluşumuyla yũksek oranda ilişkilidir. Kalp cerrahisi, kardiopulmoner by-pass ameliyatları, torasik veya aortik anevrizma ameliyatları olan hastalar, postoperatif kognitif bozukluk için yũksek risk taşımaktadırlar (117, 131). Bunun dışında ortopedik cerrahi yapılan yaşlı hasta grubu da postoperatif kognitif bozukluk için yũksek risk taşıyan hasta grubundandır. Ortopedik cerrahi yapılan hastalarda genel olarak postoperatif kognitif bozukluk gelişimi %7-17 iken, kalça kırık ameliyatı yapılan hastalarda bu oran %28-50'ye kadar çıkmaktadır (132).

2-Anestezi tekniği; Anestezinin bilişsel gerilemeye neden olduğunu dũřũndũren önemli kanıtlar olsa da bir grũř birliği bulunmamaktadır (133).

Anestezik ilaçların hedef organı beyindir. Beyindeki nöronal hasarın en erken belirtisi yũksek kortikal ve kognitif fonksiyonlarda ve hafızada dũřũřtũr (114). Anestezi dũřũk konsantrasyonda dahi hipokampũs fonksiyonunda yaptıkı bozulmaya bağlı kısa sũreli amneziye neden olur. Anestezik ajanlar ayrıca eksitatör iyon kanalı NMDA ve inhibitor GABA kanalına etki ederek beyin aktivasyonunda değişime ve kognitif fonksiyonda bozulmaya yol açabilir. İnhalasyon anesteziklerin merkezi nikotiniik iletiimi yönlendirdiği ne sũrũlmektedir. İnhalasyon anestezisi ile amiloid beta birikimini suçlayan kanıtlar vardır. İzofluranın, amiloid beta oligomerizasyonu ve sitotoksisitesinde rolũ olduğu gösterilmiştir.

Yaşlı hastalarda POKD gelişimi açısından intravenöz anesteziki propofol ile inhalasyon anesteziki xenon karşılaştırılmış, uzun dönem kognitif işlev açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (133).

Genel ve lokal anestezi uygulanan 54 hastada genel anestezi uygulanan hasta grubunda kognitif bozulma oranında anlamlı bir fark saptanmıştır (134).

Genel ve rejyonel anesteziyi karşılaştırıldığı iki çalışmada; Anwer ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yaşlı hastalar ve genç hastalardan oluşan iki gruba genel anestezi ve rejyonel anestezi uygulanmıştır, preoperatif, postoperatif 1. gün ve postoperatif 3.gün nöropsikolojik testler ile kognitif fonksiyon değerlendirilmiştir. Kognitif fonksiyonda, gençlerde genel anestezi ve rejyonel anestezi uygulanan her iki grupta, ve rejyonel anestezi uygulanan yaşlı hastalarda preoperatif kognitif fonksiyona göre 1.ve 3. gün anlamlı bir değişiklik olmamıştır. Yalnızca genel anestezi uygulanan yaşlı hastalarda postoperatif 1.gün sonuçlar anlamlı bulunmuştur, kognitif fonksiyonlarda 3. gün anlamlı düzelme olmuş fakat preoperatif değere göre hala düşük olduğu saptanmıştır (135). Buna karşılık Rasmussen ve arkadaşlarının 438 yaşlı hastada yaptığı randomize bir çalışmada genel anestezi ve rejyonel anestezi karşılaştırılmış POKD postoperatif 1. haftada genel anestezi almış hastalarda daha fazla iken bu oran postoperatif 3. ayda anlamlılığını yitirmiştir (136).

3-Ameliyat süresinin uzaması postoperatif kognitif bozukluk insidansı artışıyla beraber gider (137).

4-Anestezinin derinliği: Genel anestezi uygulanan 60 yaş üstü hastalarda elektif kardiyak olmayan cerrahi sonrası POKD gelişiminde anestezinin derinliğinin rolü araştırılmıştır. Ameliyattan 1 hafta sonra POKD oluşumu ve anestezi derinliği arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır (138).

5-Tekrar operasyon: Postoperatif ilk bir hafta içinde tekrar operasyona alınmak POKD olasılığını artırır (121, 137).

6-Hipotansiyon ve hipoksi; Bu etmenlerin postoperatif kognitif bozukluk gelişiminde katkısı olduğuna yaygın olarak inanılmakla beraber, bu katkının ne şekilde olduğu tam olarak bilinmemektedir. Bu amaçla yapılan çalışmalarda, hastalara intraoperatif olarak kontrollü hipotansiyon uygulanmasına rağmen, hipotansiyonun postoperatif kognitif bozukluk gelişmesi için önemli bir etmen olmadığı görülmüştür (117, 139). ISPOCD çalışmasında hipotansiyon ve hipoksinin postoperatif kognitif bozukluk gelişiminde anlamlı risk faktörleri olmadığı gösterilmiştir (2).

7-Serebral hipoperfüzyon, intraoperatif glukoz ve hematokrit seviyelerinde anormalliklerin oluşması ile postoperatif kognitif bozukluk arasında tam bir korelasyon görülmemiştir. Ayrıca, devam eden derin hipotansiyon, hipoglisemi, anemi veya hipoksi ile de postoperatif kognitif bozukluk gelişimi arasındaki ilişkiler açık değildir (5).

Postoperatif risk etmenleri:

1-Antikolinergik ilaçlar ile meperidin ve benzodiazepin gibi psikoaktif ilaç kullanımı (140).

2-Solunum komplikasyonlarının eşlik etmesi.

3-Postoperatif infeksiyonların varlığının postoperatif kognitif bozukluk gelişimiyle önemli bir korelasyonu vardır. İnfeksiyondan yatan hastalar, solunumsal bir etiyoloji taşımaları bile, postoperatif deliryum açısından önemli bir risk taşımaktadırlar (117).

4-Postoperatif ağrı; çalışmalar göstermiştir ki, yüksek seviyelerdeki postoperatif ağrı, postoperatif kognitif bozukluğun yüksek insidansı ile beraber seyredir. Bununla beraber hareketle ortaya çıkan ağrı veya maksimal ağrı, postoperatif kognitif bozukluğun insidansında artış yaratmamakla beraber, özellikle uyku-uyanıklık siklusunu ters olarak etkileyen ve istirahatatta olan uzun süreli ağrılar postoperatif kognitif bozukluk gelişimine etki ederler (5, 117).

2.3.7 Tanı Testleri

Genel olarak, POKD zamansal olarak cerrahi ile ilişkili bilişsel bozulma olarak tanımlanmaktadır. Deliryum tanısı semptomlar ile konurken, POKD tanısı için preoperatif nöropsikolojik testler (bazal) ve ne kadar bir düşüşün kognitif disfonksiyon olarak değerlendirileceğinin tanımlanması gerekir. Kognitif belirtilerin kişinin kendisinin tanımlaması ile objektif test arasında zayıf korelasyon gösterilmiştir, böylece ameliyat öncesi ve sonrası nöropsikolojik test POKD tanısı için esastır (141).

Testlerde aranan özellikler; kolay uygulanabilir olmalıdır, her oturumda uygulanan aynı testler olduğu için testler arasındaki değişiklik değerlendirilebilmelidir, etkilenen kognitif fonksiyona duyarlı ve özgün olmalıdır, ,

kültüre uygun olmalıdır, test koşulları aynı olmalıdır, her seferde günün aynı zamanda, aynı odada, aynı kişi tarafından uygulanmalıdır. Güvenilir test yalnızca yeterli bir eğitimden sonra uygulanabilir (4, 142).

MOCA

Montreal Kognitif Değerlendirme Ölçeği (MOCA) olarak adlandırılan ölçek sağlıklı bireyleri MCI (hafif bilişsel bozukluk) olan bireylerden ayırt etmek iddiasıyla, Nasreddine ve arkadaşları tarafından geliştirilmiş bir tarama ölçeğidir (143). Uygulama süresi ortalama 10 dakika olan MOCA, bir sayfadan oluşan kısa ve uygulaması kolay bir ölçektir. Türkçe ile beraber 24 ayrı dile çevirisi ve uyarlama çalışmaları yapılmıştır. Ölçekte dikkat ve konsantrasyon, yönetici işlevler, bellek, dil, görsel-mekansal beceriler, soyut düşünme, hesaplama ve yönelim boyutlarını değerlendiren maddeler bulunmaktadır. Ölçekten alınabilecek puan aralığı 0 ile 30 arasındadır. Ülkemizde yapılan standardizasyon çalışması (144) sonucunda, sağlıklı bireyleri MCI olan bireylerden ayırt etme kesme puanı 21 olarak belirlenmiştir. MOCA'nın bilişsel bozukluk yelpazesinin özellikle hafif evrelerinde kullanılması önerilmektedir.

MMT

Mini Mental Durum Testi (MMT) yaşlı hastalarda gelişen bilişsel değişiklikleri izlemek amacı ile geliştirilmiş değerlendirme testidir. 1975 yılında Folstein ve arkadaşları tarafından geliştirilen bu kısa tarama testi, demans taraması için en sık kullanılır (145). 11 sorudan oluşur ve 30 puan üzerinden değerlendirilir. 24-30 puan arası normal, 18-23 puan arası hafif demans, 17 puan ve altı ciddi demansla uyumludur. Oryantasyon, hafıza, dikkat, hesaplama, hatırlama, lisan, motor fonksiyon ve algılama yetenekleri test eder. MMT'nin test tekrar test geçerliliği 0.56-0.98 olarak bildirilmiştir. Türkiye'deki geçerlilik ve güvenilirliği Güngen ve arkadaşları tarafından 2002 yılında yapılmıştır. Testin eşik değerler için 23/24 değerinin 0.91 duyarlık, 0.95 özgüllük gösterdiği saptanmıştır (146).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu prospektif vaka kontrol çalışması İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Ameliyathanelerinde, Mart 2016 ile Aralık 2016 tarihleri arasında İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Etik Kurulu Başkanlığı'nın 11.03.2016 tarih ve 801 karar numaralı onayı ile ve hastaların yazılı izinleri alınarak gerçekleştirildi.

Anestezi öncesi değerlendirmede Amerikan Anesteziyologlar Birliği (ASA) I-II fiziksel durumunda, 35-70 yaş aralığında, elektif laparoskopik kolesistektomi operasyonu planlanan, görme ve duyma bozukluğu olmayan, okuma-yazma bilen 50 hasta çalışmaya alındı. Hastalar diyabet grubu ve kontrol grubu olarak 2 gruba ayrıldı. Diyabet grubu en az 5 yıldır Diyabetes Mellitus tanısı almış düzenli ilaç kullanan 25 hastadan oluşuyordu. Kontrol grubuna da diyabet tanısı olmayan 25 hasta alındı.

Yaşı 70 in üzerinde olan, ASA skoru III ve üzerinde olan, anestezi ilaçlara karşı bilinen allerjisi olan, karaciğer, böbrek yetmezliği olan, alkol ve/veya madde bağımlısı olan, psikiyatrik yakınması ve tanısı olan, psikiyatrik ilaç kullanan, santral sinir sistemi hastalığı olan, demansı, serebrovasküler olay nedeniyle kalıcı defisiti bulunan, son 3 ay içinde genel anestezi almış, metabolik bir bozukluğu olan, Beden Kitle İndeksi(BKI) 40'ın üzerinde olan, hipertiroidi ya da hipotiroidi tanısı olan, acil cerrahi planlanan hastalar çalışmaya alınmadı. Operasyonu laparoskopik yöntemle başlanıp açık cerrahi şeklinde tamamlanan, intraoperatif kan ürünü, vazopressör ilaç, antihipertansif ilaç veya glukokortikoid verilmiş olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Preoperatif dönemde yaş, cinsiyet, ASA skoru, Beden kitle indeksi, diyabet tanısı varlığı ve süresi kaydedildi. Diyabet grubuna göz dibi muayenesi yaptırılarak diyabetik retinopati olup olmadığı kaydedildi. Hastalara, ameliyattan 1 gün önce, nöropsikolojik testler olarak "mini mental test (MMT) " ve "montreal kognitif değerlendirme testi (MOCA) " uygulandı. MMT; oryantasyon, hafıza, dikkat, hesaplama, hatırlama, lisan, motor fonksiyon ve algılama yeteneklerini tetkik eder, 11 sorudan oluşur ve 30 puan üzerinden değerlendirilir. MOCA; dikkat, konsantrasyon, yönetici işlevler, bellek, dil, görsel-mekansal beceriler, soyut düşünme, hesaplama ve yönelim fonksiyonlarını değerlendirir ve 30 puan üzerinden değerlendirilir.

Kognitif fonksiyonların etkilenmemesi için hastalara premedikasyon verilmedi. Hastalar ameliyathaneye alınmadan önce anestezi makinasının kontrolü ve monitörlerinin kalibrasyonu yapıldı. Ameliyat odası ve derlenme ünitesinin ısısı 22-25°C arasında tutuldu. Ameliyat masasına alınan hastalara el sırtından 20 gauge intraket ile damar yolu açılarak, 10 ml/kg/saat hızında %0.9 NaCl (İzotonik) infüzyonuna başlandı. Hastaların elektrokardiyografi (EKG), noninvaziv arteriyel kan basıncı (NIBP), periferik oksijen saturasyonu (SpO₂), Bispektral indeksi (BIS) monitörize edildi.

6 l/dk %100 O₂ ile preoksijenasyonun ardından anestezi indüksiyonu 2 mg/kg propofol, 1mcg/kg fentanyl ve 0.6mg/kg rokuronyum uygulandı. 2 dk sonra trakeal entübasyon gerçekleştirildi.

Anestezi idamesinde volatil anestezik olarak Sevofluran kullanıldı. 2 l/dk O₂ ve 2 l/dk azot protoksit karışımı şeklinde sürdürüldü. Kas gevşetici idame dozu, 0.1 mg/kg rokuronyum, gerektiğinde iv verildi, her hasta BIS değeri 40-60 arasında olacak şekilde anestezi derinliğini sağlamak için sevofluran konsantrasyonunda gerekli değişiklikler yapıldı.

Bispektral indeks (BIS), Kalp tepe atımı (KTA), ortalama arteriyel kan basıncı (OAB), periferik oksijen saturasyonu (SPO²), end-tidal CO₂ (ETCO₂), ekspiratuar sevofluran konsantrasyonu (EX-SEVO) entübasyon öncesi kontrol ve entübasyondan sonraki her 5 dakikada bir operasyon sonuna kadar kaydedildi.

Operasyon bitimine 10 dakika kala azot protoksit kapatılarak, 6 l/dk yüksek akıma geçildi. Son sutürde ise sevofluran kapatılarak uyandırma işlemine geçildi. Hastalar neostigmin 0,04-0,08 mg/kg ve atropin 0.02-0.04 mg/kg ile dekürrarize edilerek refleksleri yeterli hale geldiğinde ekstübe edildi. Modifiye Aldrete skoru 9 ve üzerinde olan hastalar uyanma odasından servise gönderildi.

Analjezik olarak 1 g parasetamol uygulandı, intravenöz hasta kontrollü analjezi cihazı ile Tramadol HCL 3mg/ml konsantrasyonda toplam 100 ml, bazal infüzyon 10 mg/saat, bolus doz 10 mg, kilitli kalma süresi 20 dk, 4 saat limiti 100 mg şeklinde başlandı. Hastaların ağrı durumu postoperatif 1.saat, 2.saat, 4.saat, 8.saat, 12.saat ve 18.saatte VAS skoru ile değerlendirildi. Kullanılan total Tramadol dozu ve ek analjezik ihtiyacı kaydedildi.

Postoperatif 4.saatte ve 24.saatte “mini mental test” ve “montreal kognitif değerlendirme testi” tekrarlandı.

İstatistiksel yöntem; verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanıldı. Değişkenlerin dağılımı kolmogorov simirnov test ile ölçüldü. Nicel bağımsız verilerin analizinde bağımsız örneklem t test, mann-whitney u test kullanıldı. Nitel bağımsız verilerin analizinde ki-kare test, analizlerde SPSS 22.0 programı kullanıldı.



4. BULGULAR

Diyabet ve kontrol grubunda hastaların yaşları, cinsiyet dağılımı, beden kitle indeksi değeri anlamlı farklılık göstermemiştir. Diyabet grubunda ASA skoru kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0.00$). Diyabet ve kontrol grubunda hastaların cerrahi süre anlamlı farklılık göstermemiştir. (Tablo 1)

Tablo 1: Gruplar Arasında Demografin Bilgilerin Karşılaştırılması

	Diyabet Grubu	Kontrol Grubu	p değeri
Yaş	55.8 ± 7.2	51.7 ± 9.9	0.1 (t test)
Cinsiyet Kadın	16 (64)	11 (44)	0.156 (ki-kare test)
Erkek	9 (36)	14 (56)	
BKİ	30 ± 3.7	30.7 ± 4.6	0.539 (t test)
ASA I	0 (0)	12 (48)	0.000 (ki-kare test)
II	25 (100)	13(52)	
Cerrahi Süre	48.4 ±12.7	52.2 ±14.7	0.383 (mann-whitney u test)

Değerler ortalama ± standart sapma ve n (%) olarak verilmiştir.

Diyabet grubunda preoperatif göz dibi incelemesinde 25 hastanın 3 ünde retinopati saptandı.

Diyabet grubunda ortalama diyabet süresi 9.16 ± 3.7 yıl saptandı.

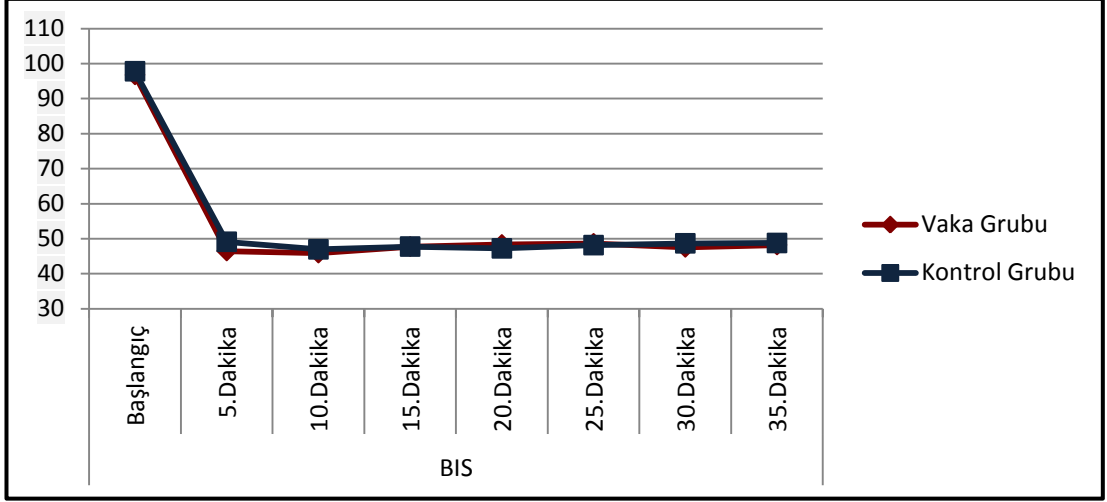
Diyabet ve kontrol grubunda başlangıç, 5.dakika, 10.dakika, 15.dakika, 20.dakika, 25.dakika, 30.dakika, 35.dakika BIS değeri anlamlı farklılık göstermemiştir. (Tablo 2 ve Grafik 1)

Tablo 2: Gruplar Arası Bispektral İndeks Değerlerinin Karşılaştırılması

BIS	Diyabet Grubu	Kontrol Grubu	p değeri*
Başlangıç	96.8 ± 2.3	97.8 ± 0.8	0.080
5. dakika	46.5 ± 7.6	49.1 ±7.4	0.156
10. dakika	45.9 ± 4.3	47.0 ± 5.2	0.501
15. dakika	47.8 ± 5.7	47.8 ± 4.8	0.661
20. dakika	48.4 ± 6.6	47.2 ± 4.5	0.914
25. dakika	48.7 ± 5.2	48.2 ± 5.4	0.884
30. dakika	47.5 ± 5.1	48.7 ± 5.8	0.403
35. dakika	48.2 ± 5.1	48.8 ± 4.5	0.528

Değerler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.

*mann-whitney u test uygulanmıştır.



Grafik 1: Gruplar Arası Bispektral İndeks Değerlerinin Karşılaştırılması

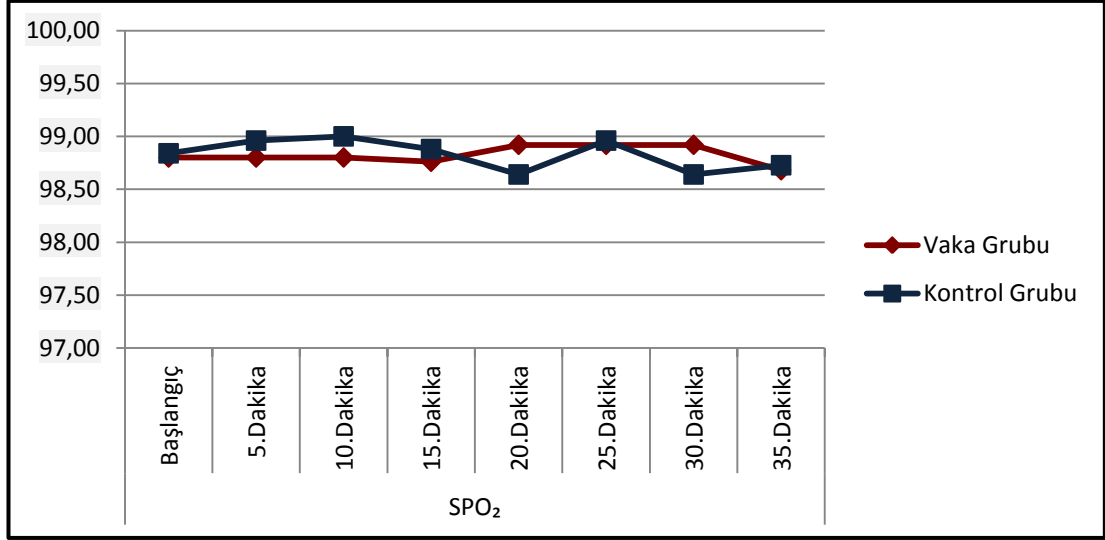
Diyabet ve kontrol grubunda başlangıç, 5.dakika, 10.dakika, 15.dakika, 20.dakika, 25.dakika, 30.dakika, 35.dakika Oksijen Saturasyonu değeri anlamlı farklılık göstermemiştir. (Tablo 3 ve Grafik 2)

Tablo 3: Gruplar Arasında Oksijen Saturasyonu Değerlerinin Karşılaştırılması

SPO ₂	Diyabet Grubu	Kontrol Grubu	p değeri*
Başlangıç	98.8 ± 1.5	98.8 ± 0.9	0.071
5. dakika	98.8 ± 0.8	99.0 ± 0.7	0.596
10. dakika	98.8 ± 1.2	99.0 ± 0.8	0.742
15. dakika	98.8 ± 1.1	98.9 ± 0.8	0.830
20. dakika	98.9 ± 1.1	98.6 ± 0.7	0.145
25. dakika	98.9 ± 1.1	99.0 ± 0.7	0.110
30. dakika	98.9 ± 1.1	98.6 ± 0.8	0.178
35. dakika	98.7 ± 1.1	98.7 ± 0.8	0.955

Değerler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.

*mann-whitney u test uygulanmıştır.



Grafik 2: Gruplar Arasında Oksijen Saturasyonu Değerlerinin Karşılaştırılması

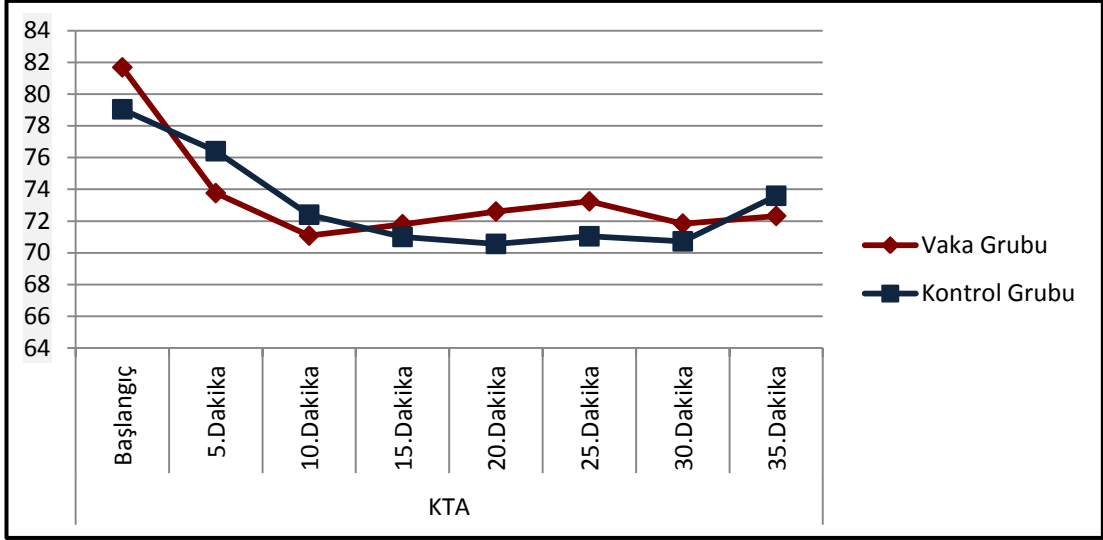
Diyabet ve kontrol grubunda başlangıç, 5.dakika, 10.dakika, 15.dakika, 20.dakika, 25.dakika, 30.dakika, 35.dakika Kalp Tepe Atımı değeri anlamlı farklılık göstermemiştir. (Tablo 4 ve Grafik 3)

Tablo 4: Gruplar Arasında Kalp Tepe Atımı Değerlerinin Karşılaştırılması

KTA	Diyabet Grubu	Kontrol Grubu	p değeri*
Başlangıç	81.7 ± 11.0	79.0 ± 12.9	0.599
5. dakika	73.8 ± 10.0	76.4 ± 12.6	0.377
10. dakika	71.1 ± 10.3	72.4 ± 10.5	0.778
15. dakika	71.8 ± 9.0	71.0 ± 10.3	0.490
20. dakika	72.6 ± 7.2	70.6 ± 9.7	0.217
25. dakika	73.2 ± 6.9	71.0 ± 9.2	0.135
30. dakika	71.8 ± 7.7	70.7 ± 8.8	0.387
35. dakika	72.3 ± 6.7	73.6 ± 8.2	0.608

Değerler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.

*mann-whitney u test uygulanmıştır.



Grafik 3: Gruplar Arasında Kalp Tepe Atımı Değerlerinin Karşılaştırılması

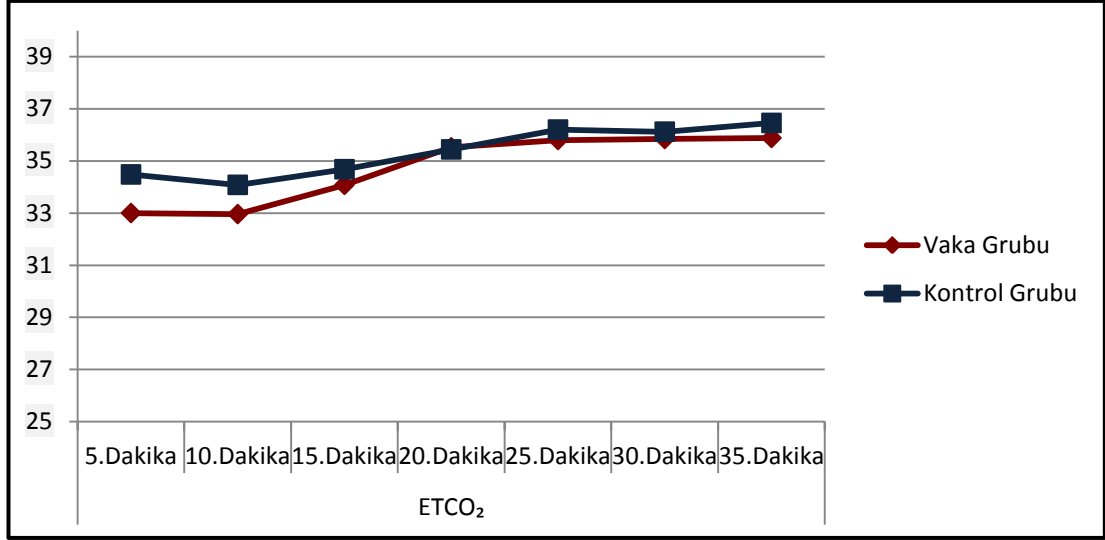
Diyabet ve kontrol grubunda başlangıç, 5.dakika, 10.dakika, 15.dakika, 20.dakika, 25.dakika, 30.dakika, 35.dakika Endtidal Karbondioksit Basıncı değeri anlamlı farklılık göstermemiştir. (Tablo 5 ve Grafik 4)

Tablo 5: Gruplar Arasında Endtidal Karbondioksit Basıncı Değerlerinin Karşılaştırılması

ETCO ₂	Diyabet Grubu	Kontrol Grubu	p değeri*
5. dakika	33.0 ± 3.7	34.5 ± 3.7	0.182
10. dakika	33.0 ± 2.4	34.1 ± 2.9	0.075
15. dakika	34.1 ± 2.5	34.7 ± 2.6	0.530
20. dakika	35.5 ± 2.4	35.4 ± 2.7	0.938
25. dakika	35.8 ± 2.1	36.2 ± 2.7	0.326
30. dakika	35.8 ± 2.2	36.1 ± 2.6	0.322
35. dakika	35.9 ± 2.0	36.5 ± 2.7	0.074

Değerler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.

*mann-whitney u test uygulanmıştır.



Grafik 4: Gruplar Arasında Endtidal Karbondioksit Basıncı Değerlerinin Karşılaştırılması

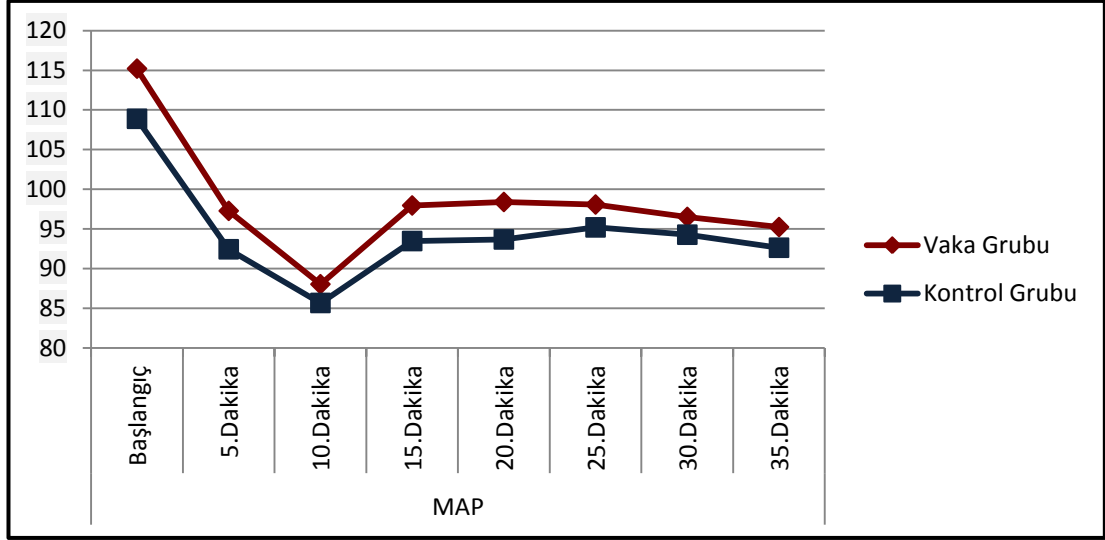
Diyabet ve kontrol grubunda başlangıç, 5.dakika, 10.dakika, 15.dakika, 20.dakika, 25.dakika, 30.dakika, 35.dakika Ortalama Arteriyel Basıncı değeri anlamlı farklılık göstermemiştir. (Tablo 6 ve Grafik 5)

Tablo 6: Gruplar Arasında Ortalama Arteriyel Basıncı Değerlerinin Karşılaştırılması

OAB	Diyabet Grubu	Kontrol Grubu	p değeri*
Başlangıç	115.2 ± 15.2	108.9 ± 12.8	0.220
5. dakika	97.3 ± 15.0	92.4 ± 16.0	0.232
10. dakika	88.0 ± 14.2	85.7 ± 12.7	0.515
15. dakika	98.0 ± 15.5	93.5 ± 13.8	0.252
20. dakika	98.4 ± 14.5	93.7 ± 15.5	0.420
25. dakika	98.1 ± 13.7	95.2 ± 12.9	0.443
30. dakika	96.5 ± 11.1	94.3 ± 12.7	0.497
35. dakika	95.2 ± 10.4	92.6 ± 11.1	0.508

Değerler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.

*mann-whitney u test uygulanmıştır.



Grafik 5: Gruplar Arasında Ortalama Arteriyel Basınç Değerlerinin Karşılaştırılması

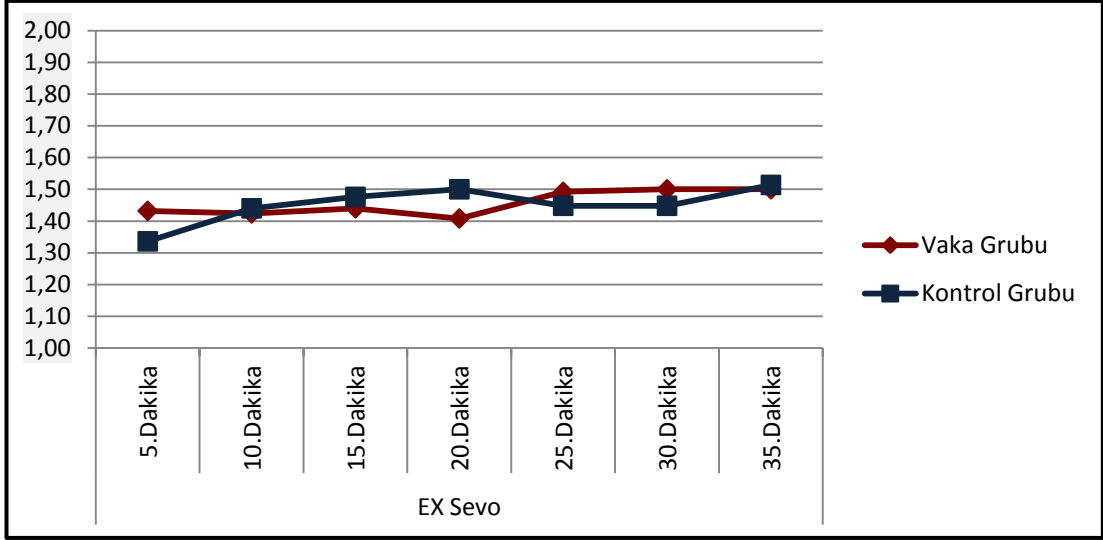
Diyabet ve kontrol grubunda 5.dakika, 10.dakika, 15.dakika, 20.dakika, 25.dakika, 30.dakika, 35.dakika Ekspiratuar Sevofluran Konsantrasyonu değeri anlamlı farklılık göstermemiştir. (Tablo 7 ve Grafik 6)

Tablo 7: Gruplar Arasında Ekspiratuar Sevofluran Konsantrasyonunun Karşılaştırılması

EX-SEVO	Diyabet Grubu	Kontrol Grubu	p değeri*
5. dakika	1.43 ± 0.39	1.34 ± 0.32	0.396
10. dakika	1.42 ± 0.32	1.44 ± 0.27	0.653
15. dakika	1.44 ± 0.30	1.48 ± 0.28	0.717
20. dakika	1.41 ± 0.22	1.50 ± 0.27	0.206
25. dakika	1.49 ± 0.24	1.45 ± 0.31	0.799
30. dakika	1.50 ± 0.20	1.45 ± 0.27	0.625
35. dakika	1.50 ± 0.26	1.51 ± 0.26	0.715

Değerler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.

*mann-whitney u test uygulanmıştır.



Grafik 6: Gruplar Arasında Ekspiratuar Sevofluran Konsantrasyonunun Karşılaştırılması

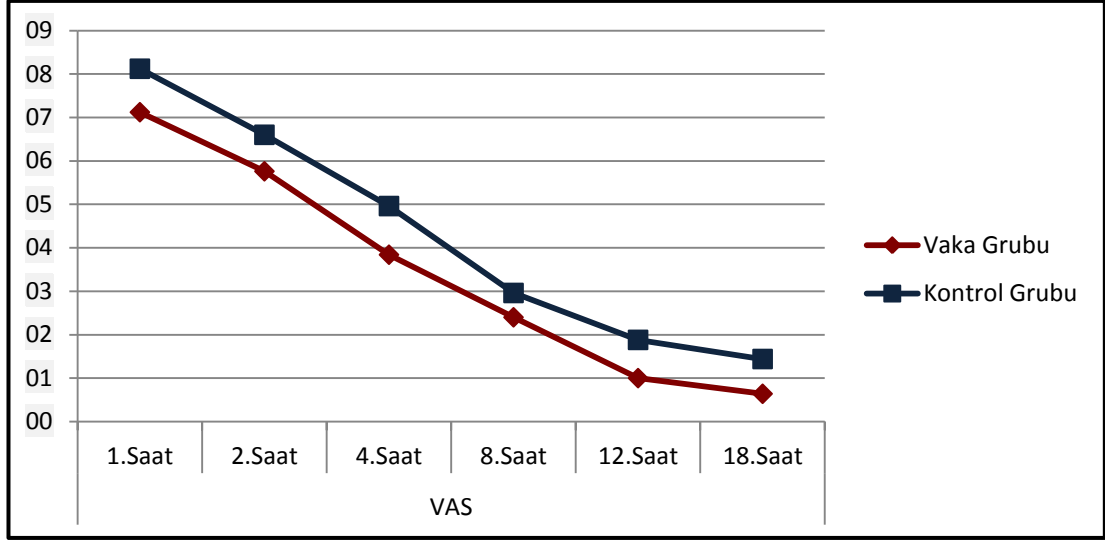
Diyabet ve kontrol grubunda 1.saat, 2.saat, 4.saat, 8.saat, 12.saat, 18.saat VAS skoru anlamlı farklılık göstermemiştir. (Tablo 8 ve Grafik 7)

Tablo 8: Gruplar Arasında VAS Skorlarının Karşılaştırılması

VAS	Diyabet Grubu	Kontrol Grubu	p değeri*
1.saat	7.1 ± 2.4	8.1 ± 1.6	0.180
2.saat	5.8 ± 2.2	6.6 ± 1.8	0.183
4.saat	3.8 ± 2.5	5.0 ± 2.3	0.077
8.saat	2.4 ± 2.4	3.0 ± 2.7	0.491
12.saat	1.0 ± 1.8	1.9 ± 2.1	0.106
18.saat	0.6 ± 1.5	1.4 ± 1.9	0.078

Değerler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.

*mann-whitney u test uygulanmıştır.



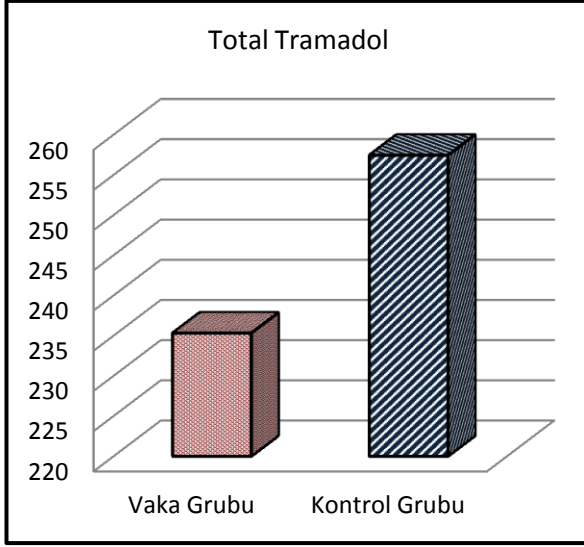
Grafik 7: Gruplar Arasında VAS Skorlarının Karşılaştırılması

Kontrol grubunda ek analjezi oranı diyabet grubundan anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0.033$). Kontrol grubunda toplam Tramadol değeri diyabet grubundan anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0.024$). (Tablo 9 ve Grafik 8 ve Grafik 9)

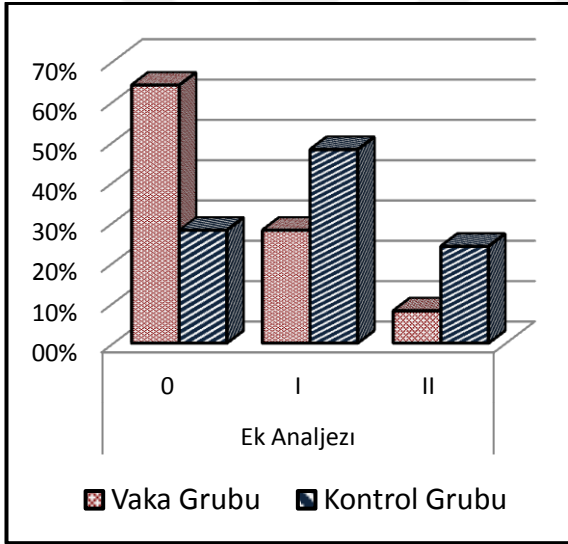
Tablo 9: Gruplar arasında Total Tramadol Dozu ve Ek Analjezik Kullanımının Karşılaştırılması

	Diyabet Grubu	Kontrol Grubu	p değeri
Ek analjezi 0	16 (64)	7 (28)	0.033 (ki-kare test)
1	7 (28)	12 (48)	
2	2 (8)	6 (24)	
Total Tramadol	235 ± 38.4	257.4 ± 38.7	0.024 (mann-whitney u test)

Değerler ortalama ± standart sapma ve n (%) olarak verilmiştir.



Grafik 8: Gruplar arasında Kullanılan Total Tramadol Dozunun Karşılaştırılması



Grafik 9: Gruplar Arasında Ek Analjezik Kullanımının Karşılaştırılması

Diyabet ve kontrol grubunda başlangıç saat MOCA skoru anlamlı farklılık göstermemiştir. Diyabet grubunda 4.saat, 24.saat MOCA skoru kontrol grubundan anlamlı olarak daha düşüktü ($p=0.014$ ve $p=0.010$). (Tablo 10 ve Grafik 10)

Diyabet ve kontrol grubunda başlangıç saat MMT skoru anlamlı farklılık göstermemiştir. Diyabet grubunda 4.saat, 24.saat MMT skoru kontrol grubundan anlamlı olarak daha düşüktü ($p=0.014$ ve $p=0.026$). (Tablo 11 ve Grafik 11)

Tablo 10: Gruplar Arasında MOCA Skorlarının Karşılaştırılması

MOCA	Diyabet Grubu	Kontrol Grubu	p değeri*
Preoperatif	20.8 ± 3.1	22.3 ± 3.1	0.20
Postoperatif 4. saat	19.8 ± 3.6	22.5 ± 3.4	0.014
Postoperatif 24. saat	21.0 ± 3.6	24.0 ± 3.2	0.010

Değerler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.

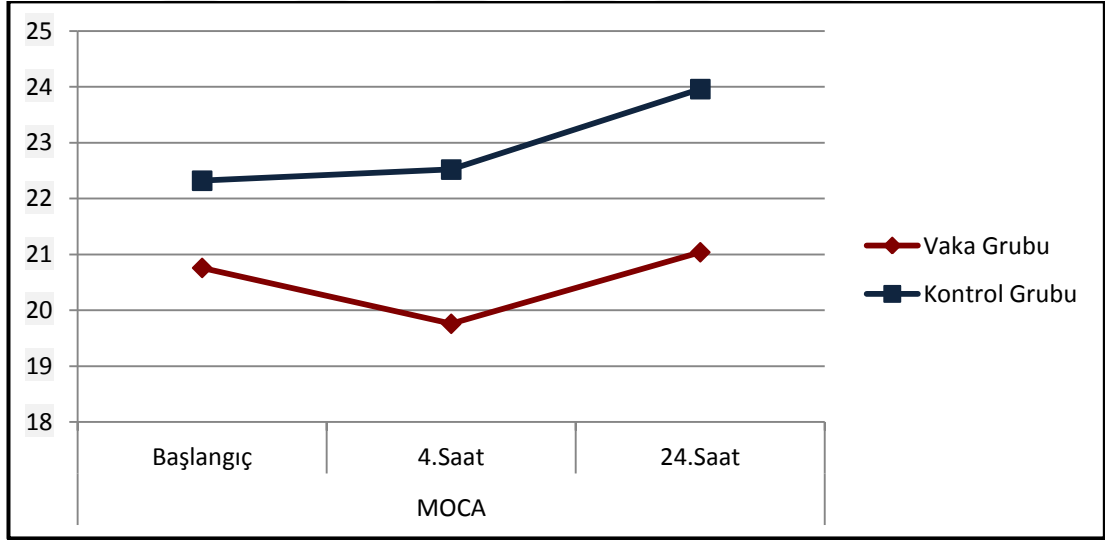
*mann-whitney u test uygulanmıştır.

Tablo 11: Gruplar Arasında MMT Skorlarının Karşılaştırılması

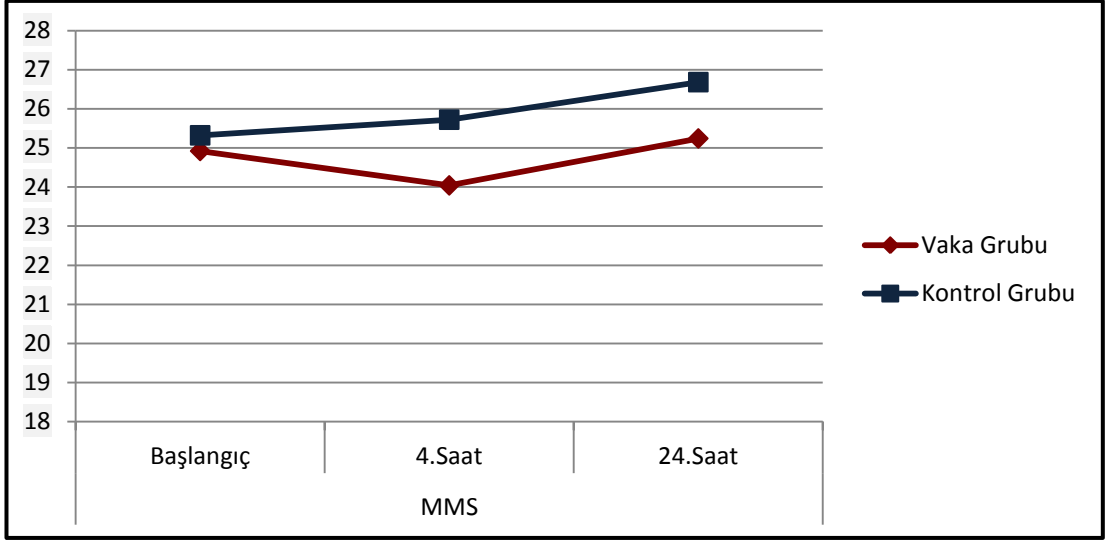
MMT	Diyabet Grubu	Kontrol Grubu	p değeri*
Preoperatif	24.9 ±1.7	25.3 ± 2.4	0.47
Postoperatif 4. saat	24.0 ±2.1	25.7 ± 2.5	0.014
Postoperatif 24. saat	25.2 ± 2.1	26.7 ± 2.3	0.026

Değerler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.

*mann-whitney u test uygulanmıştır.



Grafik 10: Gruplar Arasında MOCA Skorlarının Karşılaştırılması



Grafik 11: Gruplar Arasında MMT Skorlarının Karşılaştırılması

5. TARTIŞMA

Postoperatif kognitif bozukluk, yaşlı hasta popülasyonunun giderek artmasına bağlı olarak, son yıllarda perioperatif dönemin en önemli sorunlarından biri haline almıştır (122, 123). Konu ile ilgili çalışmalar, 50 yıl öncesine kadar hemen hemen hiç yapılmaz iken, 1955 de Bedford ve arkadaşları peroperatif süreçte gelişen kognitif fonksiyon bozukluğuna dikkat çekmiş, son yıllarda, özellikle Rasmussen ve arkadaşlarının çok merkezli çalışmalarından sonra giderek artmıştır (4, 123, 136, 139). Bu çalışmalar, ameliyat sonrası kognitif disfonksiyondan deliryuma kadar uzanan geniş bir alanı kapsar (1, 125). Buna rağmen, bu çalışmaların hemen hepsinde, postoperatif kognitif bozukluk tam ve net olarak tanımlanamamakta, ayrıca bu sorunun etiyolojisi ve patogenezinde rol oynayan bağımsız değişkenler çeşitlilik göstermektedir. Çalışmalar cerrahi sonrası bilişsel işlevlerde görülen kötüleşmenin multifaktoriyel gerçekleştiğini işaret etmektedir. Bu konuda değişik klinik araştırmalar; anestezi yöntemi ve anestezi ajan seçimi (133) , postoperatif ağrı tedavisinde kullanılan ajanlar ve bizzat postoperatif ağrının kendisi (117), perioperatif dönemde ortaya çıkan uyku bozuklukları (152), perioperatif döneme eşlik eden hipoperfüzyon, stres yanıt ve inflamasyon gibi kaçınılmaz istenmeyen olaylar (128, 129) ile POKD arasında etyopatogenez ilişkisini araştırmış ve POKD'in tüm bu sorunların katkısıyla ve multifaktoriyel bir tablo olarak ortaya çıktığı sonucuna ulaşılmıştır. Biz de diyabetin ve diyabete bağlı multiorganlarda ortaya çıkan patolojilerin POKD üzerine etkisini araştırmak ve POKD için risk faktörü oluşturup oluşturmadığını göstermek için bu çalışmayı planladık.

Çalışmamızda her iki grubun başlangıçta preoperatif kognitif fonksiyonlarında anlamlı farklılık yoktu. Diyabet grubunda postoperatif 4. Saat ve 24. Saat MMT ve MOCA değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük saptandı.

Testlerin uygulama zamanlarına göre ameliyattan önceki bir hafta sürecinde yapılan bazal test, ameliyattan sonraki bir hafta içinde yapılan erken postoperatif test, ameliyattan 1-3 ay sonra yapılan test ara postoperatif test, ameliyattan 12 ay sonra yapılan test geç postoperatif test olarak tanımlanmıştır (4). Kontrol değerlerini elde etmek için preoperatif test uygulama zamanı önemlidir. Bu nedenle preoperatif 1-2

hafta öncesinin en uygun zaman olduğunu söyleyen çalışmalar vardır. Biz preoperatif testleri, hastanın planlı operasyon zamanının ancak birkaç gün önce belli olmasından dolayı, bir gün önce uygulayabildik. Postoperatif kognitif fonksiyonların değerlendirilmesinde çeşitli psikomotor testler yapılmaktadır (4). Ancak test sonuçları dil ve kültür farklılıklarından etkilenmesinden dolayı uygulanacağı toplum için güvenilirlik ve geçerlilik testlerinin yapılması gereklidir. MOCA (142) Türkçe geçerliliği ve güvenilirliği Selekler K. ve arkadaşları tarafından yapılmış (143), MMS (144) Türkçe geçerliliği ve güvenilirliği Güngen ve arkadaşları tarafından yapılmış olan bir psikomotor testtir (145) . Çalışmamızda kognitif fonksiyonları, MOCA ve MMS testi ile preoperatif ve postoperatif 4. ve 24. saatlerde olgulara uygulanarak erken dönem kognitif fonksiyonları değerlendirdik.

Diyabetiklerde preoperatif kognitif değerlerin daha kötü olması beklenebilir (46-49) ve preoperatif kognitif fonksiyonlarda bozukluk olan hastalarda postoperatif kognitif fonksiyon bozukluğu için riskin arttığı bilinmektedir (115); bununla birlikte çalışmamızda diyabetik hastalar ile diyabetik olmayan hastalar arasında preoperatif kognitif testlerde anlamlı farklılık bulunmadı. Bu durum hastalarımızın diyabet süresinin az olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Yaş POKD'da başlıca risk faktörüdür (3). Kognitif performans ve eksikliklerin kompanzasyon yeteneği yaş ilerledikçe azalır. Farklı yaş gruplarında POKD sıklığı farklı olarak belirtilmiştir Monk TG ve ark. tarafından 117 genç, 112 orta yaşlı, 138 yaşlı olgu alınarak yapılan çalışmada; 18-39 yaş arasında %36,6, 40-59 yaş arasında %30,4, 60 yaş üzerinde %41,4 olarak verilmektedir. Bu hastaların hepsi kardiyak cerrahi dışında büyük ameliyat geçiren hastalar olup, 3 ay sonra ise genç olgu grubunda bu oran %5,7, orta yaşlı grupta %5,6, 60 yaş üzerindeki yaşlı grupta ise %12,7 olarak bulunmuştur (115). Fodale ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada; yaşlı beyinde amiloid beta peptit düzeyinin artışı ve Alzheimer hastalığının bu madde ile ilişkisi dikkate alınmış, uzun bir anestezi uygulamasında anestetiklerin bu madde ile etkileşimi olacağı da düşünülerek yaşlı hastalarda POKD sıklığının artması beklenen bir durum olarak değerlendirilmiştir (147). Biz de çalışmamızda yaşa bağlı kognitif fonksiyon bozukluklarını en aza indirmek için 35-70 arası orta yaşlı hasta grubunu seçtik, hastaların ortalama yaşı diyabet grubunda

55.8, kontrol grubunda 51.7 idi ve gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmamaktaydı.

POKD gelişimi cerrahi girişimin tipi (131, 132), uygulanan anestezi yöntemi (135, 136), anestezi süresi (137) ve anestezi derinliği (138) gibi faktörlerden etkilenmektedir. Çalışmamıza dahil ettiğimiz hastalar genel anestezi altında laparoskopik kolesistektomi operasyonu yapılan hastalardı ve anestezi süresi 75 dakikanın altındaydı. Peroperatif olarak BIS monitorizasyonu ile her iki grubun anestezi derinliğini BIS 40-60 arasında olacak şekilde takip edildi. Sonuçlarımızda cerrahi süre, BIS takipleri, Ekspiratuar sevofluran konsantrasyonu her iki grupta anlamlı farklılık göstermeyecek şekilde benzerdi. Literatürde peroperatif hipoksi ve hipotansiyonun POKD için risk faktörü olduğunu gösteren çalışmalar mevcut olup (117, 138) çalışmamızda peroperatif takiplerde her iki grubun KTA, OAB, SPO₂ düzeyleri benzerdi. Postoperatif ağrının POKD gelişiminde önemli risk faktörlerinden biri olduğu yapılan birçok çalışmada gösterilmiş olup (5, 117); çalışmamızda diyabetik grupta ve kontrol grubunda postoperatif 1, 2, 4, 8, 12, 18. Saat VAS skorları arasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir.

Literatürde diyabetin postoperatif kognitif fonksiyonlar ile ilişkisine baktığımızda; kardiyak cerrahi sonrasında diyabetik hastalarda diyabetik olmayan hastalara göre kognitif fonksiyonlarda daha fazla bozulma olduğunu gösteren çalışmalara rastladık.

Nötzold A. ve arkadaşlarının yaptığı prospektif çalışmada; koroner arter bypass greft operasyonu yapılan 14 diyabetik ve 20 diyabetik olmayan hasta incelenmiştir. Her iki grup aynı cerrah tarafından ve standart intraoperatif ve perioperatif koşullarda opere edilmiştir. Kognitif değişiklikler operasyon sonrası 2-5 gün arasında günlük olarak değerlendirilmiştir. Sonuçlar tüm hastalarda bilişsel işlevlerde postoperatif bozulma olduğunu ortaya koymuş ve bu bozulma diyabetiklerde diyabetik olmayanlara kıyasla belirgin şekilde yüksek bulunmuştur (148).

Tang N. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; kardiyopulmoner bypass ile kapak replasmanı yapılan toplam 131 hasta ve kontrol grubu olarak 40 sağlıklı gönüllü çalışmaya alınmış, insülin direnci ile POKD ilişkisi araştırılmıştır. Kognitif

fonksiyonlar preoperatif 1 gün önce ve postoperatif 7. günde nöropsikiyatrik testlerle ölçülmüş, ‘‘z skoru’’ yöntemi kullanılarak POKD tanımlanmıştır. Açlık kan glikozu ve insülin seviyeleri anesteziden önce ve operasyondan 6 ve 7 gün sonra ölçülmüş, insülin direnci HOMA2-IR indeksi ile hesaplanmış, ek olarak operasyondan 6 saat sonra interlökin-6 (IL-6), tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α) serum seviyeleri ölçülmüştür. Cerrahiden 7 gün sonra POKD sıklığı % 43,8 saptanmıştır. POKD'li hastalarda HOMA2-IR düzeyleri, POCD'si olmayan hastalardan anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Serum IL-6 ve TNF- α düzeyleri, HOMA2-IR ile pozitif korelasyon göstermiştir. Çalışma insülin rezistansının POKD insidansı ile inflamatuvar faktörlerin artışı ile korele olduğunu göstermiştir (151).

Feinkohl ve arkadaşlarının 2017 de yaptığı meta-analizde yayınlanmış epidemiyolojik araştırmalara dayanarak diyabet ve POKD ilişkisi araştırılmıştır. PubMed ve Cochrane veri tabanları diyabet durumu, glisemik düzeyler, hipoglisemi öyküsü ile POKD riski taranmış, epidemiyolojide Gözlemsel Araştırmaların Meta-analizi (MOOSE) ve Sistematik İncelemeler ve Meta-analizler için Tercih Edilen Raporlama Öğeleri (PRISMA) yönergeleri takip edilmiştir. Araştırmada toplam 2642 hasta (ortalama yaş 64 y) üzerinde rapor veren 246 yayın bulunmuş, bunlardan 14'ü dahil edilmiştir. Takip periyotları 1 ila 5 yıl arasında değişen çalışmalarda genel olarak, diyabetik hastaların, diyabetik olmayan hastalara kıyasla POKD riski 1.26 kat daha yüksek bulunmuştur (150).

Kadoi Y. ve arkadaşlarının elektif koroner arter baypas greft operasyonu geçiren 180 hastada yaptıkları çalışmada; diyabetin POKD üzerine etkisi ve diyabetik hastalarda POKD riskini artıran faktörler araştırılmıştır. Tüm hastalara ameliyattan bir gün önce, ameliyattan 7 gün sonra ve ameliyattan 6 ay sonra nörolojik ve nöropsikolojik testler uygulanmıştır. Diyabetik hastalar ile kontrol grubu arasında POKD insidansı açısından anlamlı bir farklılık saptanmıştır. Postoperatif 7. Gün için diyabetiklerde %68, kontrol grubunda %55 oranında, postoperatif 6. Ayda diyabetiklerde %28, kontrol grubunda %11 oranında POKD saptanmıştır. Yaş, hipertansiyon varlığı, jugular venöz oksijen saturasyonu, çıkan aortta ateroskleroz varlığı, diyabetik retinopati ve insülin tedavisi postoperatif 7. gün kısa dönem kognitif bozukluk ile ilişkilendirilmiştir. İnsülin tedavisi, diyabetik retinopati ve

hemoglobin A 1c düzeyi ameliyat sonrası 6. ayda uzun dönem kognitif bozukluk ile ilişkilendirilmiştir (149).

Bu çalışmaların tamamı kardiyak cerrahi geçiren hastalardadır. Kardiyak cerrahide kognitif fonksiyon bozukluğu kardiyak dışı cerrahiye göre çok daha fazla görülmekte ve etyolojisinde ekstrakorporeal dolaşım ile ilişkili mikroemboliler, nonpulsatil akım, hipotansiyon ve hipoksi suçlanmaktadır. Serebral perfüzyon bozukluğu postoperatif nöropsikolojik sonuçlarda majör rol oynamaktadır (153). Bizim çalışmamız kardiyak dışı cerrahide yapıldığından kardiyak cerrahi ile ilişkili faktörler bulunmamaktadır. Ayrıca hipotansiyon ve hipoksi her iki grupta da gözlenmemiştir.

Tip 2 diyabet frontal lob yönetici fonksiyon, psikomotor hız, sözel hafıza, işlem hızı, kompleks motor hız, hatırlama, gecikmeli hatırlama, sözel akıcılık, görsel hafıza ve dikkatte azalma ile ilişkilendirilmiştir (9). Diyabetli hastalarda bilişsel işlev bozukluğunun gelişiminin altında yatan patofizyoloji tam olarak aydınlatılamamıştır. Hiperglisemi, hipoglisemi, insülin direnci, vasküler hasar, amiloid birikimi de dahil olmak üzere birçok hipotez mevcuttur (47, 48). Hipergliseminin neden olduğu; poliolsal yol aktivasyonu, ileri glikasyon son ürünleri oluşumunun artması, protein kinaz C aktivasyonu, heksosamin yolunda artmış glikoz şantını içeren çeşitli mekanizmalar beyinde etkindir ve kognitif değişikliklere neden olabilmektedir. N-metil-D-aspartat, asetilkolin, serotonin, dopamin, norepinefrin gibi nörotransmitterlerde meydana gelen değişiklikler gözlenmiştir (55, 56). Diyabetli hastalarda yaygın beyin dejenerasyonu, kafa sinirleri ve omurilik demiyelinizasyonu ve sinir fibrozu gibi vasküler hastalıkla ilgili değişiklikler, global beyin kan akım hızında azalma gösterilmiştir (53). Hiperglisemi ve iskemi durumunda eksitator bir nörotransmitter olan Glutamat'ın beyinde birikmesinin nöronal hasara neden olduğu bulunmuştur. İnsülin direncinin kognitif fonksiyonlarda azalma oluşturan mekanizmaları arasında merkezi kolinerjik aktivitede bozulma gösterilmiştir (87,93). Streptozotosin ile indüklenen diyabetli sıçanlarda yapılan çalışmada kontrol sıçanlara kıyasla asetilkolin üretiminde ve salımında azalma saptanmıştır (155). Bunun dışındaki mekanizmalar arasında artmış inflamatuvar yanıt, bozulmuş hipotalamohipofizer adrenal aks disregülasyonu (78,79,80), ve Alzheimer hastalığı patofizyolojisinde rol oynayan β -amiloidden oluşan hücre içi nevrofibriler yumrular ve hücre dışı senil

plaklarda artış gösterilmiştir(100,101). Ayrıca, Manyetik rezonans görüntüleme tip 2 diyabetli kişilerin, kontrol deneklerine göre hipokampal ve amigdala atrofisine sahip olduğunu göstermiştir(156).

Peroperatif süreçte özellikle asetilkolin ve serotonin gibi nörotransmitter sistemindeki dengesizlikler, inflamatuvar mediatörlerdeki artış, sitokin salınımına bağlı kan beyin bariyerinin bozulması postoperatif kognitif fonksiyon gelişiminde primer sorumlu tutulan mekanizmalardır (128, 129). Diyabetik hastalarda yukarıda bahsedildiği gibi hiperglisemi, hipoglisemi, insülin direncinin neden olduğu nörotransmitter dengesizlikleri, inflamatuvar mediatör artışının peroperatif süreçte diyabeti olmayan hastalara göre kognitif fonksiyonlarda daha fazla azalma oluşturması beklenen bir durumdur.

Diyabete bağlı kognitif fonksiyonlarda bozulmanın kontrolsüz diyabet ile ilişkili olduğunu ve yüksek HbA1C düzeyi ile kognitif bozulmanın korelasyon gösterdiğini belirten çok sayıda mevcut çalışma bulunmaktadır (58, 59). Yaffe ve arkadaşları HbA1c değeri %7 den fazla olanların hafif bilişsel bozukluk gelişmesinde 4 kat artış olduğunu göstermişlerdir (60). Biz çalışmamızda bu durumu göz önünde bulundurmadık ve 5 yıldan uzun süredir diyabet tanısı olan ve düzenli oral antidiyabetik ilaç ya da insülin tedavisi alan hastaları çalışmaya dahil ettik ve HbA1C düzeylerini ölçmedik. Ayrıca diyabetik retinopati varlığı ile kognitif bozulma arasında ilişki olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (154). Biz çalışmamızda hastalarımızın preoperatif dönemde gözdibi muayenesi ile diyabetik retinopati varlığını araştırdık ancak 25 hastadan yalnızca 3 tanesinde retinopatiye rastladık. Bu durumun hastalarımızın orta yaş grubunda olması ve mikrovasküler komplikasyonların gözlenmesi için yeterli süre geçmemiş olduğundan kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Sonuç olarak çalışmamız diyabetik hastaların erken dönem postoperatif kognitif fonksiyonlarının diyabeti olmayan hastalara göre daha fazla etkilendiğini göstermiştir.

KAYNAKLAR

1. Sauër AM, Kalkman C, van Dijk D. : Postoperative cognitive decline. *J Anesth.* 2009;23(2):256-9.
2. Moller JT, Cluitmans P, Rasmussen LS, Houx P, Rasmussen H, Canet J et al. Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly. ISPOCD 1 study. *Lancet* 1998;351: 857-861.
3. Abildtrom H, Rasmussen LS, Rentowl P, Hanning CD, Rasmussen H, Kristensen PA et al. Cognitive dysfunction 1-2 years after non-cardiac surgery in the elderly. *Acta Anaesthesiol Scand* 2000;44: 1246-1251
4. Rasmussen LS, Larsen K, Houx P, Skovgaard LT, Hanning CD, Moller JT. The assessment of postoperative cognitive function. *Acta Anesthesiol Scand* 2001;45:275-89.
5. Christopher LW, Wesley HBS, Jeffrey MR, Srinivasa NR. Postoperative cognitive function as an outcome of regional anesthesia and analgesia. *Regional Anesthesia and Pain Medicine* 2004;19: 257-268.
6. Cowie CC, Rust KF, Ford ES, Eberhardt MS, Byrd-Holt, DD, Li C ve diğeri. Full accounting of diabetes and pre-diabetes in the US population in 1988-1994 and 2005-2006. *Diabetes Care.* 2009;32(2), 287
7. Green A, Christian Hirsch N, Pramming SK. The changing world demography of type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* 2003;19:3-7
8. Lu F-P, Lin K-P, Kuo H-K (2009) Diabetes and the Risk of Multi-System Aging Phenotypes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE* 4(1): e4144.
9. Kodl C. T. Seaquist E. R. Cognitive Dysfunction and Diabetes Mellitus, *Endocr Rev.* 2008 Jun; 29(4): 494–511.
10. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2014; 37: s81-90.

11. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4*4 million participants. Lancet 2016; published online April 7.
12. International Diabetes Federation. Diabetes Atlas 6th edition. 2013;32-34
13. WHO Mortality Database [online database]. Geneva: World Health Organization; (http://apps.who.int/healthinfo/statistics/mortality/causeofdeath_query/, accessed 12 January 2016).
14. Satman I, Yılmaz T, Sengul A et al. Population-based study of Diyabetes and risk characteristics in Turkey: Results of the Turkish Diabetes Epidemiology Study (TURDEP). Diabetes Care. 2002;25: 1551-1556.
15. Satman I, Omer B, Tutuncu Y et all. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. European Journal Of Epidemiology. 2013; 28: 169-180
16. American Diabetes Association Classification and Diagnosis of Diabetes Diabetes Care 2017;40(Suppl. 1):S11–S24
17. TEMD (Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği) Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu; 7. Baskı, Bayt Bilimsel Araştırmalar, Ankara. 2015.
18. Stumvoll M, Gerich J. Clinical features of insulin resistance and beta cell dysfunction and the relationship to type 2 diabetes. Clinics in Laboratory Medicine. 2001; 21 (1): 31.
19. Altunoğlu G. İnsülin Direnci, Istanbul Medical Journal . 2012, Vol. 13 Issue 3, p137-140. 4p.
20. Kılıçlı F, Acıbuca F. Chronic Inflammation, Insulin Resistance and Diabetes, Türkiye Klinikleri J Pharmacol-Special Topics 2015;3(3):30-5
21. Karşıdağ K. Beta Cell Dysfunction, Türkiye Klinikleri J Endocrin-Special Topics 2015;8(2):9-14,

22. Emral R. Other Problems Except Insulin Resistance and Beta Cell Dysfunction in the Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus, *Turkiye Klinikleri J Endocrin-Special Topics* 2015;8(2):15-20
23. Yumuk V. Joslin's Diabetes Mellitus Türkçe çevirisi kitabında. 14. Baskı. İstanbul Medikal yayıncılık, 2008.
24. Gardner D, Shoback D. Greenspan's Basic and Clinical Endocrinology, Hill Companies, Ninth Edition, 2011.
25. Altuntaş Y. Diyabetin Akut Metabolik Komplikasyonları, *Turkiye Klinikleri J Endocrin* 2003;1(3):214-8
26. Steffes M, Sibley S, Jackson M, Thomas W. Beta Cell Function and the Development of Diabetes-Related Complications in the Diabetes Control and Complications Trial, *Diabetes Care*, 2003; 26, 832–836
27. Uluslararası Diyabet Federasyonu Avrupa Diyabet Strateji Belirleme Grubu: Tip 2 Diabetes Mellitus Masüstü Rehberi, Ed: MT Yılmaz ve ark., Gri Tasarım, İstanbul, 1999
28. Wright JR, Scism-Bacon JL, Glass LC. Oxidative stress in type 2 diabetes: the role of fasting and postprandial glycaemia, *Int J Clin Pract*, March, 60. 2006; 3: 308–314.
29. Giuseppina B, Schmidt AM, Caterina R. Advanced glycation end products and vascular inflammation: implications for accelerated atherosclerosis in diabetes, *Cardiovascular Research*. 2004; 63: 582– 592.
30. Gutierrez, J, Ballinger SW, Victor M, Landar A. Free Radicals, Mitochondria, and Oxidized Lipids: The Emerging Role in Signal Transduction in Vascular Cells, *Circulation Research*. 2006; 99: 924-932.
31. Leslie RD. United Kingdom prospective diabetes study (UKPDS): what now or so what? *Diabetes Metab Res Rev*.1999; 15, 65-71.

32. UKPDS Group. Association of glycemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): Prospective observational study. *British Medical Journal*, 2000; 321:405-412.
33. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Effects of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin dependent diabetes mellitus. *The New England Journal of Medicine*, 1993; 329: 977-986.
34. Keskin Ö. Balcı B. Diabetes Mellitus and Cardiovascular Complications, *Kafkas J Med Sci* 2011; 1(2):81–85
35. Yenigün M. Mikroanjiyopati ve makroanjiyopati. Ed: M Yenigün, M Altuntaş., Her Yönüyle Diabetes Mellitus. Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 2001, s.315-376.
36. Kohner EM, Hyer S, Harrison K. Diabetic Retinopathy. Aventis Pharma, London, 2000. (No. GM D 0009 0071/016 D40)
37. Önder F. Diabetik retinopati. Ed: M Yenigün, M Altuntaş., Her Yönüyle Diabetes Mellitus. Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 2001, s.403-410.
38. Altıparmak MA, Apaydın S. Diabetik nefropati. Ed: M Yenigün, M Altuntaş., Her Yönüyle Diabetes Mellitus. Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 2001, s.383-399.
39. Mogensen CE. Renal Changes and Nephropathy in Diabetes, Hoechst Marion Roussel, USA, 1996. (No.IM D 069820001/042 D40)
40. Özer F. Diabetik Nöropati. Ed: M Yenigün, M Altuntaş., Her Yönüyle Diabetes Mellitus. Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 2001, s.417-466
41. Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes. Comprehensive Medical Evaluation and Assessment of Comorbidities. *Diabetes Care* 2017; 40 (Suppl. 1): S25-S32
42. Akomolafe A¹, Beiser A, Meigs JB, Au R, Green RC, Farrer LA, Wolf PA, Seshadri S. Diabetes Mellitus and Risk of Developing Alzheimer Disease Results From the Framingham Study *Arch Neurol*. 2006;63(11):1551-1555.

43. Luchsinger J.A. Tang M. X. Stern Y. Shea S.Mayeux R. Diabetes Mellitus and Risk of Alzheimer's Disease and Dementia with Stroke in a Multiethnic Cohort *Am J Epidemiol* (2001) 154 (7): 635-641.
44. Breteler M. M.B. Vascular Involvement in Cognitive Decline and Dementia: Epidemiologic Evidence from the Rotterdam Study and the Rotterdam Scan Study . *Annals of the New York Academy of Sciences* Volume 903, Pages 457–465
45. Bennett, D. A. Schneider, J. Arvanitakis, Z. S.Wilson R Overview and Findings from the Religious Orders Study, *Current Alzheimer Research*, Volume 9, Number 6, July 2012, pp. 628-645(18)
46. Zhao X, Tan Y, Bao J et al. Clinical observation on relationship between insulin resistance and mild cognitive impairment. *Stroke Nerv Dis*. 2009;16:155–8.
47. Strachan M. W. Price J. F. Diabetes: Cognitive decline and T2DM—a disconnect in the evidence? *Nature Reviews Endocrinology* 10,258–260 (2014)
48. Yael D. Reijmer Esther van den Berg, Carla Ruis, L. Jaap Kappelle,Geert Jan Biessels Cognitive dysfunction in patients with type 2 diabetes; *Diabetes Metab Res Rev* 2010; 26: 507–519.
49. Elias PK, Elias MF, D'Agostino RB et al. NIDDM and blood pressure as risk factors for poor cognitive performance. The Framingham Study. *Diabetes Care*. 1997; 20: 1388– 1395.
50. Manschot SM, Biessels GJ, de Valk HW et al. Metabolic and vascular determinants of impaired cognitive performance and abnormalities on brain magnetic resonance imaging in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2007; 50: 2388–2397.
51. Ryan CM, Geckle MO, Orchard TJ. Cognitive efficiency declines over time in adults with type 1 diabetes: effects of micro- and macrovascular complications. *Diabetologia*. 2003;46:940-8.

52. Hiroyuki Umegaki, Satoshi Iimuro, Tomohiro Shinozaki, Atsushi Araki, Takashi and the Japanese Elderly Diabetes Intervention Trial Study Group, Risk factors associated with cognitive decline in the elderly with type 2 diabetes: Pooled logistic analysis of a 6-year observation in the Japanese elderly diabetes intervention trialggi_818 110. *Geriatr Gerontol Int* 2012; 12 (Suppl. 1): 110–116
53. Akisaki T, Sakurai T, Takata T, Umegaki H, Araki A, Mizuno S, Tanaka S, Ohashi Y, Iguchi A, Yokono K, Ito H. Cognitive dysfunction associates with white matter hyperintensities and subcortical atrophy on magnetic resonance imaging of the elderly diabetes mellitus Japanese elderly diabetes intervention trial (J-EDIT). *Diabetes Metab Res Rev.* 2006; 22:376-84.
54. The Edinburgh Type 2 Diabetes Study group : Insa Feinkohl, Jackie Price, Clinical and Subclinical Macrovascular Disease as Predictors of Cognitive Decline in Older Patients With Type 2 Diabetes, *Diabetes Care* April 11, 2013
55. Sommerfield AJ, Deary IJ, Frier BM. Acute hyperglycemia alters mood state and impairs cognitive performance in people with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2004; 27: 2335-40.
56. Cox DJ, Kovatchev BP, Gonder-Frederick LA, et al. Relationships between hyperglycemia and cognitive performance among adults with type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2005; 28: 71–77.
57. Rizzo MR, Marfella R, Barbieri M, Boccardi V, Vestini F, Lettieri B, Canonico S, Paolisso G. Relationships between daily acute glucose fluctuations and cognitive performance among aged type 2 diabetic patients. *Diabetes Care.* 2010; 33:2169-74
58. Cukierman-Yaffe, T. et al. Relationship between baseline glycemic control and cognitive function in individuals with type 2 diabetes and other cardiovascular risk factors: the action to control cardiovascular risk in diabetes-memory in diabetes (ACCORD-MIND) trial. *Diabetes Care* 32, 221–226 (2009)

59. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 358, 2545–2559 (2008). 18. Deary, I. J. & Frier, B. M. Severe hypoglycaemia and cognitive impairment in diabetes. *BMJ* 313, 767–768 (1996).
60. Yaffe K, Blackwell T, Whitmer RA, Krueger K, Barrett Connor E. Glycosylated hemoglobin level and development of mild cognitive impairment or dementia in older women. *J Nutr Health Aging.* 2006; 10:293-5.
61. Okereke OI, Kang JH, Cook NR, et al. Type 2 diabetes mellitus and cognitive decline in two large cohorts of communitydwelling older adults. *J Am Geriatr Soc.* 2008; 56: 1028– 1036.
62. Ding, J. et al. Retinal microvascular abnormalities and cognitive dysfunction: a systematic review. *Br. J. Ophthalmol.* 92, 1017–1025 (2008). 16. Ding, J. et al. Diabetic retinopathy and cognitive decline in older people with type 2 diabetes: the Edinburgh Type 2 Diabetes Study. *Diabetes* 59, 2883–2889 (2010).
63. Bree AJ, Puente EC, Daphna-Iken D, Fisher SJ. Diabetes increases brain damage caused by severe hypoglycemia. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2009;297:194-201. 49. Auer RN, Siesjo BK. Hypoglycaemia: brain neurochemistry and neuropathology. *Baillieres Clin Endocrinol Metab.* 1993;7:611-25.
64. Auer RN, Wieloch T, Olsson Y, Siesjö BK. The distribution of hypoglycemic brain damage. *Acta Neuropathol.* 1984;64(3):177-91.
65. Suh SW, Gum ET, Hamby AM, Chan PH, Swanson RA. Hypoglycemic neuronal death is triggered by glucose reperfusion and activation of neuronal NADPH oxidase. *J Clin Invest.* 2007;117:910-8.
66. Whitmer, R. A., Karter, A. J., Yaffe, K., Quesenberry, C. P. Jr & Selby, J. v. Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 301, 1565–1572 (2009).

67. de Galan, B. E. et al. Cognitive function and risks of cardiovascular disease and hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes: the Action in Diabetes and vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation (ADvANCE) trial. *Diabetologia* 52, 2328–2336 (2009).
68. Bruce, D. G. et al. Severe hypoglycaemia and cognitive impairment in older patients with diabetes: the Fremantle Diabetes Study. *Diabetologia* 52, 1808–1815 (2009).
69. Campbell, I. L. et al. Neurologic disease induced in transgenic mice by cerebral overexpression of interleukin 6. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 90, 10061–10065 (1993).
70. Schmidt, M. I. et al. Markers of inflammation and prediction of diabetes mellitus in adults (Atherosclerosis Risk in Communities study): a cohort study. *Lancet* 353, 1649–1652 (1999).
71. Rafnsson, S. B. et al. Cognitive decline and markers of inflammation and hemostasis: the Edinburgh Artery Study. *J. Am. Geriatr. Soc.* 55, 700–707 (2007).
72. Schram, M. T. et al. Systemic markers of inflammation and cognitive decline in old age. *J. Am. Geriatr. Soc.* 55, 708–716 (2007).
73. Marioni, R. E. et al. Association between raised inflammatory markers and cognitive decline in elderly people with type 2 diabetes: the Edinburgh Type 2 Diabetes Study. *Diabetes* 59, 710–713 (2010).
74. Elwood, P. C., Pickering, J. & Gallacher, J. E. Cognitive function and blood rheology: results from the Caerphilly cohort of older men. *Age Ageing* 30, 135–139 (2001).
75. Marioni, R. E. et al. Blood rheology and cognition in the Edinburgh Type 2 Diabetes Study. *Age Ageing* 39, 354–359 (2010).
76. de Leon, M. J. et al. Abnormal cortisol response in Alzheimer's disease linked to hippocampal atrophy. *Lancet* 2, 391–392 (1988).

77. O'Brien, J. T. et al. Clinical and magnetic resonance imaging correlates of hypothalamic– pituitary–adrenal axis function in depression and Alzheimer's disease. *Br. J. Psychiatry* 168, 679–687 (1996).
78. Wolf, O. T., Convit, A., Thorn, E. & de Leon, M. J. Salivary cortisol day profiles in elderly with mild cognitive impairment. *Psychoneuroendocrinology* 27, 777–789 (2002).
79. MacLulich, A. M. et al. Plasma cortisol levels, brain volumes and cognition in healthy elderly men. *Psychoneuroendocrinology* 30, 505–515 (2005).
80. Bruehl, H. et al. Hypothalamic–pituitary–adrenal axis dysregulation and memory impairments in type 2 diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 92, 2439–2445 (2007).
81. Reynolds, R. M. et al. Morning cortisol levels and cognitive abilities in people with type 2 diabetes: the Edinburgh type 2 diabetes study. *Diabetes Care* 33, 714–720 (2010).
82. Anderson RJ, Freedland KE, Clouse RE, Lustman PJ. The prevalence of comorbid depression in adults with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care.* 2001; 24: 1069–1078. 75
83. Sullivan MD¹, Katon WJ, Lovato LC, Miller ME, Murray AM, Horowitz KR, Bryan RN, Gerstein HC, Marcovina S, Akpunonu BE, Johnson J, Yale JF, Williamson J, Launer LJ
Association of depression with accelerated cognitive decline among patients with type 2 diabetes in the ACCORD-MIND trial. *JAMA Psychiatry.* 2013 Oct;70(10):1041-7.
84. Spielman LJ, Little JP, Klegeris A. Inflammation and insulin/IGF-1 resistance as the possible link between obesity and neurodegeneration. *J Neuroimmunol* 2014; 273(1– 2):8–21
85. Havrankova J, Roth J, Brownstein M. Insulin receptors are widely distributed in the central nervous system of the rat. *Nature.* 1978;272(5656):827–9.

86. Lowe Jr WL, Boyd FT, Clarke DW, Raizada MK, Hart C, LeRoith D. Development of brain insulin receptors: structural and functional studies of insulin receptors from whole brain and primary cell cultures. *Endocrinology*. 1986;119(1):25–35.
87. Brankatschk M, Dunst S, Nemetschke L, Eaton S. Delivery of circulating lipoproteins to specific neurons in the *Drosophila* brain regulates systemic insulin signaling. *Elife*. 2014;2:3.
88. Neumann KF, Rojo L, Navarrete LP et al. Insulin resistance and Alzheimer's disease: molecular links and clinical implications. *Curr Alzheimer Res*. 2008;5:438–47.
89. Park SJ, Chung YH, Lee JH et al. Growth hormone-releaser diet attenuates cognitive dysfunction in klothomutant mice via insulin-like growth factor-1 receptor activation in a genetic aging model. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2014;29:336–48.
90. Zhao X, Tan Y, Bao J et al. Clinical observation on relationship between insulin resistance and mild cognitive impairment. *Stroke Nerv Dis*. 2009;16:155–8.
91. Sasaoka T, Wada T, Tsuneki H. Insulin resistance and cognitive function. *Nihon Rinsho*. 2014;72:633–40.
92. Ma L, Feng M, Qian Y et al. Insulin resistance is an important risk factor for cognitive impairment in elderly patients with primary hypertension. *Yonsei Med J*. 2015; 56:89–94
93. Baker LD, Cross DJ, Minoshima S, Belongia D, Watson GS, Craft S. Insulin resistance and Alzheimer-like reductions in regional cerebral glucose metabolism for cognitively normal adults with prediabetes or early type 2 diabetes. *Arch Neurol*. 2011; 68(1):51–7.

94. Wang F, Song YF, Yin J et al. Spatial memory impairment is associated with hippocampal insulin signals in ovariectomized rats. *PLoS One*. 2014;9:e104450.
95. Steen E, Terry BM, Rivera EJ, et al. Impaired insulin and insulin-like growth factor expression and signaling mechanisms in Alzheimer's disease is this type 3 diabetes? *Alzheimers Dis*. 2005;7:63–80.
96. Ghasemi R, Dargahi L, Haeri A, Moosavi M, Mohamed Z, Ahmadiani A. Brain insulin dysregulation: implication for neurological and neuropsychiatric disorders. *Mol Neurobiol*. 2013;47(3):1045–65.
97. Sharma S, Taliyan R. Neuroprotective role of indirubin-3'-monoxime, a GSK β inhibitor in high fat diet induced cognitive impairment in mice. *Biochem Biophys Res Commun*. 2014;452(4):1009–15.
98. Farris W, Mansourian S, Chang Y et al. Insulin-degrading enzyme regulates the levels of insulin, amyloid beta-protein, and the beta-amyloid precursor protein intracellular domain in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100:4162–7.
99. Feng B, Hu P, Lu SJ et al. Effects of APP 5-mer peptide analogue P165 on the synaptic proteins and insulin signal transduction proteins. *Int J Clin Exp Med*. 2014;7: 549–57.
100. Slioter AJ, Tang MX, van Duijn CM et al. Apolipoprotein E epsilon4 and the risk of dementia with stroke. A populationbased investigation. *JAMA*. 1997; 277: 818–821.
101. Peila R, Rodriguez BL, Launer LJ. Type 2 diabetes, APOE gene, and the risk for dementia and related pathologies: The Honolulu-Asia Aging Study. *Diabetes*. 2002; 51: 1256–1262.
102. Irie F, Fitzpatrick AL, Lopez OL, et al. Enhanced risk for Alzheimer disease in persons with type 2 diabetes and APOE epsilon4: the Cardiovascular Health Study Cognition Study. *Arch Neurol*. 2008; 65: 89–93

103. Edland SD, Wavrant-De-Vriese F, Compton D, et al. Insulin degrading enzyme (IDE) genetic variants and risk of Alzheimer's disease: evidence of effect modification by apolipoprotein E (APOE). *Neurosci Lett.* 2003; 345: 21–24.
104. Edland SD. Insulin-degrading enzyme, apolipoprotein E, and Alzheimer's disease. *J Mol Neurosci.* 2004; 23: 213–217.
105. Biessels GJ, Deary IJ, Ryan CM. Cognition and diabetes: a lifespan perspective. *Lancet Neurol.* 2008; 7: 184–190.
106. Okereke OI, Kang JH, Cook NR, et al. Type 2 diabetes mellitus and cognitive decline in two large cohorts of communitydwelling older adults. *J Am Geriatr Soc.* 2008; 56: 1028– 1036.
107. Maggi S, Limongi F, Noale M et al. Diabetes as a risk factor for cognitive decline in older patients. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2009; 27: 24–33.
108. Robbins JM, Vaccarino V, Zhang H, Kasl SV. Socioeconomic status and type 2 diabetes in African American and non-Hispanic White women and men: Evidence from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Public Health.* 2001; 91: 76– 83.
109. Nicolucci A, Cucinotta D, Squatrito S et al. Clinical and socioeconomic correlates of quality of life and treatment satisfaction in patients with type 2 diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2009; 19: 45–53.
110. Launer LJ, Andersen K, Dewey ME et al. Rates and risk factors for dementia and Alzheimer's disease: results from EURODEM pooled analyses. EURODEM Incidence Research Group and Work Groups. *European Studies of Dementia. Neurology.* 1999; 52: 78–84.
111. Singh-Manoux A, Hillsdon M, Brunner E, Marmot M. Effects of physical activity on cognitive functioning in middle age: evidence from the whitehall II prospective Cohort study. *Am J Public Health.* 2005; 95: 2252–2258.
112. Köknel Ç, Özüğurlu K, Bahadır GA. Davranış Bilimleri (Ruh Bilim). Bayrak Matbaacılık. İstanbul:1988

113. Louge PE, Schmitt FA. Psychological Assessment Of Intelligence And Personality. *Neurosurgery İkinci Baskı*. Wilkins R, Rengachory S, (Eds). Churchill Livinstone. New York; 1996:59-66.
114. Hanning CD. : Postoperative cognitive dysfunction. *Br J Anaesth*. 2005 Jul;95(1):82-7.
115. Monk TG, Cyndi W, Weldon C, Duane E, Kenneth M, Maria T. Predictors of cognitive dysfunction after major noncardiac surgery. *Anesthesiology* 2008;108:18-30.
116. Williams-R P, Sharrock NE, Mattis S, Szatrowski TP, Charlson ME. Cognitive effects after epidural vs general anesthesia in older adults. A randomized trial. *JAMA* 1995 Jul 5;274(1):44-50.
117. Gao L, Taha R, Othmen LB, Wang Y, Blaise G. Postoperative cognitive dysfunction after cardiac surgery. *Chest* 2006;125: 3664-3670.
118. Selnes OA, Grega MA, Borowicz LM. Cognitive changes with coronary artery disease: a prospective study of coronary artery bypass graft patients and nonsurgical controls. *Ann Thorac Surg* 2003;75: 1377-1384.
119. Newman MF, Kirchner JL, Phillips-Bute B, Gaver V, Grocott H, Jones RH et al. Longitudinal assessment of neurocognitive function after coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med* 2001;344: 395-402.
120. Schmidt R, Fazekas F, Offenbacher H. Brain magnetic resonance imaging in coronary artery bypass grafts: a pre and postoperative assessment. *Neurology* 1993;43: 775-778.
121. Moller JT, Svenild I, Johannessen NW ve ark. Perioperative Monitoring With Pulse Oximetry And Late Postoperative Cognitive Dysfunction. *Brit J Anaesth*: 1993; 71:340-47.
122. Steinmetz J. Christensen K.B. Lund T. Lohse N. and the ISPOCD Group Long-term Consequences of Postoperative Cognitive Dysfunction *Anesthesiology* 2009; 110:548–55

123. Rasmussen LS, Moller JT. Cognitive dysfunction after anesthesia. *Curr Anaesth Crit Care*1998; 9:307-11.
124. American Psychiatric Association, Diagnostic and statistical manual of mental disorders, fifth edition 2016
125. Bekker AY, Weeks EJ. Cognitive function after anesthesia in elderly. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2003;17:259-72
126. Deren S, Ün C, Temur İ ve ark. Postoperatif Erken Dönemdeki Deliryuma Yaklaşım. *Türk Anest Rean Der Dergisi*: 2010; 38(5):338-94.
127. Krenk L, Rasmussen L.S Postoperative delirium and postoperative cognitive dysfunction in the elderly - what are the differences? *Minerva Anesthesiol* 2011;77:742-9
128. Terrando N, Eriksson LI, Ryu JK ve ark. Resolving postoperative neuroinflammation and cognitive decline. *Ann Neurol*: 2011; 70(6):986-95.
129. Dodds C, Allison J. Postoperative cognitive deficit in the elderly surgical patient. *BJA* 1998;81:449-62.
130. Bryson G, Wyand A, Wozny D, Rees L, Taljaard M, Nathan H Prospective cohort study evaluating associations among delirium, postoperative cognitive dysfunction, and apolipoprotein E genotype following open aortic repair. *Can J Anaesth*. 2011;58:246-55.
131. Ahlgren E, Lundquis A, Nordlund A, Aren C, Rutberg H. Neurocognitive impairment and driving performance after coronary artery bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000;23: 334-340.
132. Bitsch MS, Foss NB, Kristensen BB, Kehlet H. Acute cognitive dysfunction after hip fracture, frequency and risk factors in an optimized, multimodal, rehabilitation program. *Acta Anaesthesiol Scand* 2006;50: 428-436.
133. Ologunde R, Ma D. Do inhalational anesthetic cause cognitive dysfunction. *Acta Anaesthesiol Taiwan* 2011;4:149-53.

134. Tzabar Y, Asbury J, Millar K. Cognitive failures after general anesthesia for day-case surgery. *Br J Anaesth* 1996;76:194-7.
135. Anwer HMF, Swelem SE, El-Sheshai A, Ayman AM. Postoperative cognitive dysfunction in adult and elderly patients. *MEJ Anesth* 2006;18:1123-38.
136. Rasmussen LS, Johnson T, Kuipers H, Kristensen D, SiersmaD, Vila P, et al. Does anaesthesia cause postoperative cognitive dysfunction? A randomised study of regional versus general anaesthesia in 438 elderly patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003;47:260-66.
137. Fong HK, Sands LP, Leung JM. The role of postoperative analgesia in delirium and cognitive decline in elderly patients: A systematic review. *Anesth Analg* 2006;102:1255-66.
138. Steinmetz J, Funder KS, Dahl BT, Rasmussen LS. Depth of anaesthesia and post-operative cognitive dysfunction. *Acta Anaesthesiol Scand* 2010;54:162-8.
139. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ, Larson CP. İnhalasyon anesteziikleri. *Klinik Anesteziyoloji*, Editör:Tulunay M, Cuhruk H, 1. baskı. Ankara: Güneş Kitabevi, 2004:139-140.
140. Rasmussen LS, Steentoft A, Rasmussen H, Kristensen PA, Moller JT. Benzodiazepins and postoperative cognitive dysfunction in the elderly. *British J Anaesthesia* 1999;83: 585-589.
141. Deiner S, Silverstein J. H. Postoperative delirium and cognitive dysfunction. *BJA* 2009;103:141-6.
142. Kamilia S, Funder1, Jacob Steinmetz, Lars S. Rasmussen, Methodological Issues of Postoperative Cognitive Dysfunction Research; *Seminars in Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 14(2) 119 –122
143. Nasreddine ZS, Philips NA, Bedirian V, et al. The Montreal Cognitive Assesment, MOCA: A brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*: 2005; 53:695-699.

144. Selekler K, Cangöz B, Uluc S. Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği (MOBİD)' nin hafif bilişsel bozukluk ve Alzheimer hastalarının ayırt edebilme gücünün incelenmesi. Turkish Journal of Geriatrics: 2010; 13:166-171.
145. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini-Mental State: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. J Psychiatr Res 1975; 12: 189-198.
146. Güngen C, Ertan T, Eker E, Yaşar R, Engin F. Standardize mini mental test'in türk toplumunda hafif demans tanısında geçerlik ve güvenilirliği. Türk Psikiyatri Dergisi 2002; 13: 273-281
147. Fodale V¹, Santamaria LB, Schifilliti D, Mandal PK. Anaesthetics and postoperative cognitive dysfunction: a pathological mechanism mimicking Alzheimer's disease. Anaesthesia. 2010 Apr;65(4):388-95
148. Nötzold A, Michel K, Khattab A.A, Sievers H.H, Hüppe M. Diabetes Mellitus Increases Adverse Neurocognitive Outcome after Coronary Artery Bypass Grafting Surgery. Thorac Cardiovasc Surg 2006; 54: 307-312
149. Kadoi Y, Saito S, Fujita N, Goto F. Risk Factors for Cognitive Dysfunction after Coronary Artery Bypass Graft Surgery in Patient with Type 2 Diabetes. J Thorac Cardiovasc Surg 2005; 129:576-83
150. Feinkohl I, Winterer G, Pischon T. Diabetes is associated with risk of postoperative cognitive dysfunction: A meta-analysis. Diabetes Metab Res Rev. 2017 Jul;33(5).
151. Tang N, Jiang R, Wang X, Wen J, Liu L, Wu J, Zhang C. Insulin resistance plays a potential role in postoperative cognitive dysfunction in patients following cardiac valve surgery. Brain Res. 2017 Feb 15;1657:377-382.
152. Gögenur I, Bisgaard T, Burgdorf S, van Someren E, Rosenberg J. Disturbances in the circadian pattern of activity and sleep after laparoscopic versus open abdominal surgery. Surg Endosc. 2009 May;23(5):1026-31.

153. Murkin J. The role of CPB management in neurobehavioral outcomes aftercardiac surgery. *AnnThoracSurg* 1995; 59: 1308–1311
154. Roxanne R. Crosby-Nwaobi, Sobha Sivaprasad, Stephanie Amiel and Angus Forbes, The Relationship Between Diabetic Retinopathy and Cognitive Impairment *Diabetes Care*. 2013 Oct; 36(10): 3177–3186.
155. Welsh B, Wecker L 1991 Effects of streptozotocin-induced diabetes on acetylcholine metabolism in rat brain. *Neurochem Res* 16: 453–460
156. Akisaki T, Sakurai T, Takata T, Umegaki H, Araki A, Mizuno S, Tanaka S, Ohashi Y, Iguchi A, Yokono K, Ito H 2006 Cognitive dysfunction associates with white matter hyperintensities and subcortical atrophy on magnetic resonance imaging of the elderly diabetes mellitus Japanese elderly diabetes intervention trial (J-EDIT). *Diabetes Metab Res Rev* 22:376–384