

Koroner Bypass Ameliyatı Geçiren Hastalarda Deliryum Gelişiminin Nitrik Oksit Düzeyleriyle İlişkisi

Özlem Sezer¹, Rifat Karlıdağ², Aysun Bay Karabulut³, Cemal Özcan⁴,
Vedat Nisanoğlu⁵, Yusuf Türköz⁶, Abdulkadir But⁷, Süheyla Ünal⁸

ÖZET:

Koroner bypass ameliyatı geçiren hastalarda deliryum gelişiminin nitrik oksit düzeyleriyle ilişkisi

Amaç: Deliryum, birçok patolojik olay sonucunda gelişen bir akut beyin yetmezliği tablosudur. Etiyopatogenezi ile ilgili birçok görüş bulunmakta birlikte henüz aydınlatılmamış birçok nokta hâlâ vardır. Bu prospektif çalışmada deliryum gelişiminin nitrik oksit (NO) düzeyleri ile ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem: Çalışmaya bypass ameliyatı olacak olan 50 koroner kalp hastası katıldı. Demansı olmayan, hipertansiyon ve koroner arter hastalığı dışında sistemik hastalığı bulunmayan, ameliyat öncesinde en az 7 gündür sigara kullanmayan hastalar çalışmaya alındı. Hastaların ameliyat öncesi ve sonrası kan NO düzeyleri saptandı. Ameliyat sonrasında hastaların deliryum tanılarını için DSM-IV-TR (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) tanı ölçütleri kullanıldı. Deliryum tanısı konan hastalara, deliryumun şiddetini belirlemek amacıyla Deliryum Derecelendirme Ölçeği (DDÖ) uygulandı. Hastalar deliryum gelişenler (deliryum grubu) ve deliryum gelişmeyenler (deliryum olmayan grup) olarak iki gruba ayrıldı. Gruplar ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası dönemlerdeki NO düzeyi bakımından karşılaştırıldı.

Bulgular: Araştırmaya 37'si erkek 50 hasta katıldı. Hastaların yaş ortalaması 59.8±10.6 (37-77 yaşlar arası) idi. 12 hastada ameliyat sonrası dönemde deliryum saptandı. Ameliyat öncesi dönem NO düzeyleri bakımından gruplar arası fark istatistiksel açıdan anlamlı değilken, ameliyat sonrası deliryum grubunda NO düzeyleri istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde yüksekti.

Sonuç: Çalışmamız deliryum ve NO ilişkisini inceleyen ilk çalışma olması açısından önemlidir. Bu çalışma deliryum gelişen hastalarda ameliyat sonrası NO düzeyinin daha fazla yükseldiğini göstermektedir. Bu durumun, bu hastalarda ameliyata bağlı oksidatif strese ek olarak olası serebral iskemiyeye bağlı beyin dokusunun fazla NO üretiminden kaynaklandığı düşünüldü.

Anahtar sözcükler: koroner bypass ameliyatı, deliryum, beyin iskemisi, nitrik oksit

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2004;14:185-190

ABSTRACT:

Relationship between nitric oxide levels and delirium in patients with coronary bypass operation

Objective: Delirium is an acute brain failure which is related to various pathological conditions. Although there are some ideas about etiopathogenesis of delirium, some points have not been cleared yet. We aimed to investigate relationship between nitric oxide (NO) levels and delirium prospectively in patients with in coronary bypass operation.

Methods: We included 50 (37 males, 13 females, ages: 37-75, mean±sd=59.8±10.6) patients with coronary illnesses who will undergo bypass operation. Patients with dementia and any systemic disease, except hypertension and coronary artery disease, were excluded from study. Smoking was not allowed at least 7 days prior to operation. We diagnosed delirium using DSM-IV-TR (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) criteria. Delirium Rating Scale was used to estimate delirium severity. Blood samples were taken pre-operationally and post operationally. Patients were divided into two groups as delirium group and nondelirium group. We compared the two groups according to NO levels.

Results: 12 of the 50 patients had delirium. While there was no significant difference among blood NO levels pre-operationally between two groups, the NO levels were statistically higher in the delirium group than the nondelirium group.

Conclusion: Our study is important since it is first study that investigated the relationship between NO and delirium. Blood NO levels become higher in patients who developed post operationally delirium. These findings can be explained by increased NO production in brain tissue due to increased cerebral ischemia and/or increased response to oxidative stress during operation.

Key words: coronary bypass operation, delirium, brain ischemia, nitric oxide

Bull Clin Psychopharmacol 2004;14:185-190

¹Uzm. Dr. Çankırı Devlet Hastanesi Psikiyatri Kliniği, Çankırı-Turkey
²Yrd. Doç. Dr. Psikiyatri AD., ³Yrd. Doç. Dr. Biyokimya AD., ⁴Doç. Dr. Nöroloji AD., ⁵Yrd. Doç. Dr. Kalp Damar Cerrahisi AD., ⁶Doç. Dr. Biyokimya AD., ⁷Yrd. Doç. Dr. Anesteziyoloji AD., ⁸Prof. Dr. Psikiyatri AD., İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Turgut Özal Tıp Merkezi, Malatya-Turkey

Yazışma Adresi / Address reprint requests to:
Yrd. Doç. Dr. Rifat Karlıdağ, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Turgut Özal Tıp Merkezi Psikiyatri AD., Malatya-Turkey

Telefon / Phone: +90-422-341-0660-70/5409
Faks / Fax: +90-422-341-0728

Elektronik posta adresi / E-mail address:
rkarlidag@inonu.edu.tr

Kabul tarihi / Date of acceptance:
23 Kasım 2004 / November 23, 2004

GİRİŞ

Deliryum, dikkati belli bir konuya da yeni bir konuya kaydırma yetisinde azalma, algı bozukluğu ya da bilişsel değişiklik belirtileriyle karakterize, kısa bir süre içinde gelişen (genellikle saatler ya da günler içinde) ve gün içinde dalgalanmalar gösterme eğilimi

taşıyan klinik bir tablo olarak tanımlanmıştır (1). Deliryuma yol açan onlarca nedenden birisi de özellikle yaşlı hastalarda ki cerrahi girişimdir. Kalp ameliyatlarından sonra görülme sıklığı çeşitli araştırmalarda yaklaşık %30 olarak bildirilmiştir (2-5).

Oksidatif metabolizma için gerekli maddelerin sağlanması, alınması ya da kullanım süreçlerinin herhangi birinde bozukluk yaratan bir etken deliryuma

yol açabilmektedir (6). Serebral hipoksi, hipoperfüzyon ve hiperkortizolizmin ameliyat sonrası deliryumun oluşumu ile ilgili olduğu ileri sürülmektedir (7-9).

Nitrik Oksit (NO), santral ve periferik sistemde hem serbest oksijen radikali, hem de nörotransmitter olarak işlev gören bir gazdır (10). NO'nun santral sinir sisteminin nörolojik gelişim sürecinde de etkili olduğu bilinmektedir (11). Nitrik oksit, L-argininden sitrulin oluşumu sırasında, L-argininin guanidin nitrojen grubunun hidrosilasyonu ile oluşan bir ara üründür. Bu reaksiyon bir dizi nitrik oksit sentaz (NOS) enzimi tarafından katalize edilir (12). Nitrik oksit sentaz enzimleri, yapısal nitrik oksit sentaz (cNOS) ve indüklenabilir nitrik oksit sentaz (iNOS) olmak üzere iki ana gruba ayrılır. Yapısal NOS vasküler endotelde, nöronlarda ve trombositlerde bulunur (13). Nöronlarda bulunan, nöronal nitrik oksit sentaz (nNOS), endotel hücrelerinde bulunan endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS) adını alır. Indüklenabilir NOS kardiyomyositler, hepatositler, nöronlar, mikrogliyal hücreler, nötrofiller, vasküler endotel ve düz kas hücrelerinde bulunur. NO'nun sentezlendiği yere dolayısı ile sentezleyen enzime bağlı olarak işlevi farklılaşmaktadır. Yapısal NOS tarafından sentezlendiği bölgelerde hücreler arası ve hücre içi haberleşme, lokal ve genel kan dolaşımının düzenlenmesi işlevlerini görür (14).

NO'nun noradrenalin ve dopamin salınımı, bellek ve öğrenme, serebrovasküler sistemin ve nosiseptif duyu-ların düzenlenmesi, koku alma, yemek yeme gibi bir çok fizyolojik işlevin gerçekleşmesinde rolü vardır. Son yıllarda NO'nun depresyon (15), bipolar afektif bozukluklar (16), şizofreni (10,17), otizm (18) ve migren (19) gibi nöropsikiyatrik hastalıklardaki rolü yaygın olarak araştırılmıştır. Ancak literatürde NO'nun deliryumla ilişkisini araştıran bir çalışma bulunmamaktadır.

Acil olmayan koşullarda koroner bypass ameliyatı olan bir grup hasta ile yapılan bu ileriye dönük (prospektif) ve tanımlayıcı çalışmada, nöropsikiyatrik bir bozukluk olan deliryum tablosunda NO düzeylerinin araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Hasta seçimi

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp-Damar Cerrahisi kliniğinde 1 Şubat – 30 Aralık 2003 tarihleri arasında koroner bypass ameliyatı için yatmakta olan hastalar-

da yapılan bu çalışmaya, yerel etik kurul onayı alındıktan sonra başlanmıştır. Tüm deneklere ilk görüşme sırasında çalışmanın amacı anlatılmış ve yazılı onayları alınmıştır. Çalışmaya demansı olmayan, hipertansiyon ve koroner arter hastalığı dışında sistemik hastalığı bulunmayan, ameliyat öncesi en az 7 gündür sigara kullanmayan hastalar seçilmiştir. Bir hasta ameliyattan sonra gelişen düşük kardiyak debi komplikasyonu nedeni ile ölmüştür. Çalışma 50 (13 bayan - 37 erkek) hasta ile tamamlanmıştır.

Deliryum Tanısı

Bilinç değişikliği saptanan ve DSM-IV-TR (Diagnostic and Statical Manual of Mental Disorders)'ye göre deliryum tanısı konan hastalara, deliryumun şiddetini belirlemek amacıyla Deliryum Derecelendirme Ölçeği (DDÖ) uygulanmıştır. DDÖ 10 maddeli, görüşmecinin değerlendirdiği bir ölçek olup, Trzepacz ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir (20). Ülkemizde geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Aydemir ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (21). DDÖ'ne göre 12-17 arası puan hafif deliryum, 18-28 arası puan orta deliryum, 29-32 arası puan ise şiddetli deliryum olarak kabul edilmektedir. Çalışmadaki deliryum tanısı alan hastalar (n=12) "deliryum", deliryum tanısı olmayanlar (n=38) ise "deliryum olmayan" olarak gruplandırılmıştır.

Ameliyat Tekniği

Çalışmaya dahil edilen hastaların tümünde ameliyat, aynı anestezi teknik altında ve aynı cerrahi ekip tarafından standart cerrahi ve perfüzyon tekniği ile gerçekleştirilmiştir.

Numune Alınması ve Numunelerin Hazırlanması

Çalışmada hastaların NO düzeylerini saptamak amacıyla ameliyattan bir gün önce ve bir gün sonra 12 saatlik açlığı takiben sabah saat 8⁰⁰-10⁰⁰ arasında alınan 10 ml heparinize kan örneklerinden serum elde edilmiştir.

Nitrat ve Nitritin Enzimatik Ölçümü

NO direkt olarak NO spesifik donörlerle ölçülebilse de; NO metabolizmasının son ürünleri olan nitrit (NO₂) ve nitrat (NO₃)'ün kemiluminesans yöntemi ile ölçümü, son zamanlarda daha çok tercih edilmektedir (22,23).

Nitrit ve nitratın ölçümü için elde edilen serum örnekleri ZnSO₄ ve NaOH ile deproteinize edildi. Griess

solusyonu ile 14 mM Sodyum Fosfat solusyonu hazırlandı. 10 µM NADPH ve nitratın nitrite dönüşümü için; 50µmol G6P, 400 U/L G6PD, 200 U/L Nitrat Redüktaz enzimi kullanıldı. Griess solusyonu için NNDA ve sulfanilamid 1/1 oranında karıştırıldı. Bu karışım Griess solusyonu ile renklendirilip 540 nm'de spektrofotometrede okundu. Sonuçların hesaplanması için, 10 mM'lık stok nitrat standartı ve 10 mM'lık stok nitrit standartı hazırlanıp seri dilüsyonlar ile kalibrasyon eğrisi çizildi. Sonuçlar total nitrit için nitrat+nitrit olarak hesaplandı ve nitrat hesaplanması için bu sonuçlardan direkt nitrit değeri çıkarıldı. Sonuçlar µmol/L olarak hesaplandı. Reaksiyonlar 0.25 ile 100 µmol/L arasında lineerite göstermiştir. Numuneler iki defa çalışılmış ve ortalaması alınmıştır. Yöntemin gün içi ve günler arası varyasyon koefisiyenti sırasıyla, < % 4 ve < % 7 olarak bulunmuştur (24).

İstatistiksel analiz

Sonuçların istatistiksel incelemesi, "SPSS 11.0 for Windows" istatistik paket programı kullanılarak yapıldı. İstatistiksel incelemede grup içi pre-postop değerleri karşılaştırmada Wilcoxon testi, gruplar arası karşılaştırmalarda Mann-Whitney U (MWU) testi, ki kare Testi, Pearson korelasyon analiz testi ve Sperman korelasyon analiz testi uygulandı. Sonuçlar aritmetik ortalama ± standart sapma (AO±SS) olarak verildi. p< 0.05 değeri anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 50 hastanın 12'si ameliyat sonrası takiplerde deliryum için DSM-IV-TR tanı ölçütlerini karşılamış ve DDÖ'nden 12 ya da üzerinde puan almıştır. Deliryum grubunda yer alan 12 hastanın 11'inde deliryum tablosu ameliyat sonrası birinci gün, bir hastada ise ikinci gün ortaya çıkmıştır. Deliryum tanısı konan hastalar DDÖ'den ortalama 15.7±4.3 puan (12-26) almışlardır. DDÖ'den aldıkları puanlara göre 7 hastada hafif, 5 hastada da orta şiddette deliryum saptanmıştır.

Deliryum ve deliryum olmayan grupları arasında yaş, cinsiyet ve uygulanan distal anastomoz sayısı bakımından fark saptanmamıştır (Tablo 1). Çalışmaya katılan hastaların tümü ameliyat öncesinde çeşitli ilaçlar kullanmaktaydı. Hastalar kullanmakta oldukları ilaçlara göre üç gruba ayrıldı, B bloker + ACE inhibitörü alan-

Tablo 1. Deliryum ve deliryum olmayan gruplarındaki hastaların cinsiyet, uygulanan distal anastomoz sayısı ve kullandıkları ilaç grubuna göre dağılımları

	Deliryum (n=12)	Deliryum olmayan (n=38)
Cins		
Kadın	5	8
Erkek	7	30
İlaç		
Grup A	7	25
Grup B	3	5
Grup C	2	8
Distal Anastomoz Sayısı		
Bir damar	-	3
İki damar	2	5
Üç damar	6	20
Dört damar	4	10

Grup A: B bloker + ACE inhibitörü; Grup B: Kalsiyum kanal blokeri + ACE inhibitörü; Grup C: B bloker + Kalsiyum kanal blokeri + ACE inhibitörü

Tablo 2. Hastaların ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası dönem NO düzeyleri bakımından karşılaştırması

	Deliryum (n=12) AO ± SS	Deliryum olmayan (n=38) AO ± SS	P*
Preop NO	50.6 ± 1.3	51.0 ± 1.9	AD
Postop NO	78.6 ± 6.1	66.6 ± 1.7	0.001
P**	0.001	0.001	

Preop NO: Ameliyat öncesi kan NO düzeyi, Postop NO: Ameliyat sonrası kan NO düzeyi, *Mann Whitney U, **Wilcoxon testi, AO±SS: Aritmetik ortalama±standart sapma

Tablo 3. Deliryum ve deliryum olmayan gruplarındaki hastaların ortalama yaş, bypass süresi, kross-klemp süresi, verilen kardiyoplejik madde miktarı ve ameliyat sırasındaki parsiyel oksijen basıncı değerleri

	Deliryum (n=12) AO ± SS	Deliryum olmayan (n=38) AO ± SS
Yaş	63.3 ± 10.4	58.5 ± 10.8
Bypass	114.9 ± 23.0	99.6 ± 26.4
Kross Klemp	89.9 ± 21.0	71.0 ± 25.8
Kardiyoplejik madde	3254.2 ± 935.6	2400.0 ± 765.3
PO2	327.5 ± 50.3	323.2 ± 70.8

Bypass: Ameliyatta kalbin pompayla desteklendiği toplam süre, Kross klemp: Ameliyatta aorta klemp konulduktan sonra açılıncaya kadar geçen süre, Kardiyoplejik madde: operasyon sırasında verilen kan ve potasyumlu ringer laktat solüsyonu, PO2:operasyon sırasındaki parsiyel oksijen basıncı, AO ± SS: Aritmetik ortalama ± Standart Sapma

lar grup A; Kalsiyum kanal blokeri + ACE inhibitörü alanlar grup B; B bloker + Kalsiyum kanal blokeri + ACE inhibitörü alanlar ise grup C olarak gruplandırıldı. Kullandıkları ilaçlar bakımından deliryum ve deliryum olmayan grupları arasındaki farklılık istatistiksel açıdan anlamsızdı (Tablo 1).

Ameliyat öncesi NO düzeyleri bakımından gruplar arası farklılık saptanmamıştır. Ameliyat sonrası NO düzeyleri her iki grupta da artmış (p<0.001) olmakla birlikte, deliryum gelişen gruptaki artışın daha fazla olduğu saptanmıştır (p<0.001) (Tablo 2).

Deliryum ve deliryum olmayan gruplarındaki hasta-

ların ortalama yaş, bypass süresi, kros-klemp süresi, verilen kardiyoplejik madde miktarı ve ameliyat sırasında ki parsiyel oksijen basıncı değerleri Tablo 3'de sunulmuştur. Tüm hasta grubunda, deliryum ve deliryum olmayan gruplarda ayrı ayrı yapılan istatistiksel incelemede ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası NO düzeyleriyle yaş, bypass süresi, ameliyat sırasındaki parsiyel oksijen basıncı, uygulanan distal anastomoz sayısı ya da DDÖ puanları arasında anlamlı düzeyde korelasyon saptanmamıştır. Tüm hasta grubu değerlendirildiğinde ameliyat sırasında uygulanan kros-klemp (ameliyat sırasında aorta konulan klemp) süresi ve verilen kardiyoplejik madde (ameliyat sırasında verilen kan ve potasyumlu ringer laktat solüsyonu) miktarı ile ameliyat sonrası NO düzeyleri arasında pozitif yönde korelasyon bulunmuştur (sırasıyla; $r:0.39$, $p<0.005$; $r: 0.58$, $p<0.001$). Deliryum ve deliryum olmayan grupları ayrı ayrı değerlendirildiğinde ise sadece kardiyoplejik solüsyon miktarı ile ameliyat sonrası NO düzeyleri arasında pozitif yönde korelasyon saptanmıştır (sırasıyla; $r:0.70$, $p<0.013$; $r:34$, $p<0.05$).

TARTIŞMA

Deliryum, altta yatan ve ölüme yol açan birçok neden bulunmasına rağmen, etiyopatogenezi tam olarak açıklanamamış bir bozukluktur. Gerek deliryum dışındaki bilişsel bozukluklar (25,26), gerekse bilişsel işlevlerin etkilendiği psikiyatrik tablolarda NO'nin rolü bir çok çalışmada araştırılmıştır (10,15,16,18,27). Nöropsikiyatrik bozukluklarda NO ve reaktif oksijen radikalleri anormalliklerinin önemine işaret eden güçlü kanıtlar vardır (12). Fakat kaynak taramalarında NO ve deliryum ilişkisini inceleyen bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu çalışmada deliryum gelişiminin NO düzeyleri ile ilişkisi, ileriye dönük olarak deliryum gelişme olasılığı yüksek major bir cerrahi girişim olan koroner bypass ameliyatı olan hastalarda araştırılmıştır. Çalışmada, ameliyat sonrası dönemde her iki grupta da NO düzeyleri yükselmiş olmakla birlikte, deliryum grubundaki artışın çok daha fazla olduğu saptanmıştır.

Koroner bypass ameliyatı geçiren hastalarda, hem olası miyokardial hasarına hem de cerrahi işlemin kendisine bağlı olarak, NO üretim artışını gösteren bulgular vardır (28-30). Koroner bypass ameliyatından sonra miyokardiyal işlev geçici olarak bozulur ve bu koroner bypass ameliyat işlemine bağlanır (29). Koroner bypass

işlemi proinflatuar sitokinlerin salınımını arttıran bir süreçtir (28,32,33). Proinflatuar sitokinlerin, inflamasyon medyatörlerinin üretimine neden olduğu bilinmektedir. Sitokin üretilmesine neden olan major inflamatuvar medyatör ise NO'dir. Aşırı NO üretiminin kalp kası performansı bozukluğuna yol açtığı belirtilmektedir (34,35). Domuzlarda koroner bypass ameliyatından sonra miyokardial NO düzeyleri ve NOS aktivitesinin arttığı bildirilmiştir (29). Koroner bypass ameliyatı olan hastalarda da benzer şekilde hem miyokardial iNOS, hem de miyokardial eNOS aktivitesinin arttığı gösterilmiştir (28). Bukan ve arkadaşları (2004) cerrahi işlemin oksidatif stres etkisini değerlendirdikleri çalışmada, laparoskopik safra kesesi ameliyatının açık olana göre NO üretimi artırıcı etkisinin daha az şiddette olduğunu saptamışlardır (30).

Koroner bypass ameliyatı olan hastalarda hafif ya da belirgin nörobilişsel fonksiyon bozukluğuna yol açan multipl mikroembolilere bağlı hipoperfüzyon yada infarkt tarzında serebral hasarlanma major bir komplikasyon olarak ortaya çıkabilmektedir (4,36-38). Bu hastalarda erken nöropsikiyatrik ve nöropsikolojik bulguların nöronal (nöron-spesifik enolaz: NSE) ve glial (spesifik beyin kaynaklı proteinler: S-100B) hasarlanma işaretleri ile ilişkisi gösterilmiştir (39). Serebral iskemi esnasında temel olay serbest radikallerin oluşumudur. İskemik hasardan sonra artan radikallerden birisi de NO'dir. Kanıtlar NO'nin hücresel kaynağı, NOS izoformu ve iskemik beyin hasarlanmasından sonraki geçici evre gibi faktörlere bağlı olarak, NO'nin hem koruyucu hem de zararlı etki gösterdiğini işaret etmektedir (40). Beyin iskemisinden hemen sonra eNOS kaynaklı NO, vazodilatasyonu artırarak ve mikrovasküler agregasyon ve adhezyonu inhibe ederek koruyucu etki gösterir; fakat iskemi geliştikten sonra, aşırı nNOS aktivasyonu ile NO üretilir, daha sonra de novo iNOS ifadesiyle (ekspresyonu ile) beyin hasarına neden olan NO salınır. iNOS; kalsiyum bağımlı değildir ve lipopolisakkarit ve/veya sitokinlere maruz kaldıktan sonra ifade edilir (41). Sonuçta serebral iskemi, çoğu beyin kaynaklı hücrelerden iNOS ifadesini aktive eden, önemli nöromediatör salınımına yol açan belirgin inflamatuvar bir reaksiyona neden olur (40). Bu yüzden iNOS'un iskemiden sonra ifade edildiği ve bu durumun hücre hasarlanmasına katkıda bulunduğu düşünülebilir. Gerçekten, iNOS in vitro beyin iskemisi modellerinde ve kemirgenlerde geçici ya da kalıcı iskemi-

den sonra beyinde ifade edilir. İn vivo ortamda iNOS ifadesi iskemiden sonraki 12-48 saatte hasarlanmış beyin dokusunda özellikle immunoreaktif polimorfonükleer nötrofiller, astrositler ve vasküler hücrelerde en yüksek düzeydedir. İlaveten, in vitro beyin iskemisi modellerinde gösterilmiş olduğu gibi nöronlar da iNOS ifade edebilir (40). Deliryum gelişen hastalarda NO düzeylerinin aşırı yüksek olması, muhtemelen bu hastalarda serebral iskeminin daha fazla olmasına bağlı olarak beyin dokusunun fazla NO üretiminden ve ameliyata bağlı oksidatif strese daha şiddetli reaksiyon vermesinden kaynaklanmaktadır. Deliryum tedavisinde kullanılan ilaçlar ve özellikle antipsikotiklerin NO düzeylerine etkileri bu

bağlamda da incelenebilir (42).

SONUÇ

Bu çalışmayla koroner bypass ameliyatı olanlarda, ameliyat sonrası NO düzeylerinin arttığı, deliryum gelişenlerde ise bu artışın daha fazla olduğu saptandı. Ameliyat sonrası NO düzeyleri artışında ameliyatın kendisinin yarattığı oksidatif stresin, deliryum gelişen hastalarda ise aşırı NO artışına bu hastalardaki muhtemel serebral iskeminin katkısının olduğu düşünüldü. Bu konuda daha açık bilgilere ulaşmak için daha geniş hasta gruplarıyla yapılacak yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar:

1. American Psychiatric Association, APA. DSM-IV-TR. Diagnostic and statistical manual of mental disorders . Washington: American Psychiatric Association, 2000
2. Smith LW, Dimsdale JE. Postcardiotomy delirium: conclusion after 25 years? Am J Psychiatry 1989;146:452-458
3. Harrison MJG. The potential role of carotid artery disease. In: Smith PL, Taylor KM, editors. Cardiac surgery and the brain. London: Edward Arnold; 1993;17-23
4. Roach GW, Kanchuger M, Mangano CM Newman M, Nussmeier N, Wolman R, Aggarwal A, Marschall K, Graham SH, Ley C. Adverse cerebral outcomes after coronary bypass surgery. Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group and the Ischemia Research and Education Foundation Investigators. N Engl J Med 1996; 335:1857-1863
5. Newman MF, Kirchner JL, Phillips-Bute B, Gaver V, Grocott H, Jones RH, Mark DB, Reves JG, Blumenthal JA. Longitudinal assessment of neurocognitive function after cardiac surgery: Perioperative decline predicts long-term (5-year) neurocognitive deterioration. N Engl J Med 2001; 344:395-402
6. Lipowski ZJ . Delirium: Acute confusional states. New York: Oxford University Press, 1990
7. Flacker JM, Lipsitz LA. Neural mechanisms of delirium: Current hypotheses and evolving concepts. J Gerontol Biol Sci 1999; 54: 239-246
8. Jensen E, Dehlin O, Gustafson L. A comparison between three psychogeriatric rating scales. Int J Geriatr Psychiatry 1993; 8: 215-229
9. Winawer N. Postoperative delirium. Med Clin North Am 2001; 85:1229-1239
10. Das I, Khan NS, Puri BK. Elevated platelet calcium mobilization and nitric oxide synthase activity may reflect abnormalities in schizophrenic brain. Biochem Biophys Res Commun 1995; 212: 375-380
11. Black MD, Selk DE, Hitchcock JM. On the effect of neonatal nitric oxide synthase inhibition in rats: a potential neurodevelopmental model of schizophrenia. Neuropharmacology 1999; 38:1299-1306
12. Akyol O, Zoroglu SS, Armutcu F, Sahin S, Gurel A. Nitric oxide as a physiopathological factor in neuropsychiatric disorders. In Vivo 2004; 18:377-390
13. Sarela AI, Mathie RT. The role of nitric oxide in surgical practice. Surgery 1996; 14:154-156
14. Lincoln J, Hoyle CH, Burnstock G, editors. Nitric oxide in health and disease. Cambridge: Cambridge University Press; 1997
15. Suzuki E, Yagi G, Nakaki T. Elevated plasma nitrate levels in depressive states. J Affect Disord 2001; 63:221-224
16. Savaş HA, Herken H, Yurekli M, Uz E, Tutkun H, Zoroglu SS, Ozen ME, Cengiz B, Akyol O. Possible role of nitric oxide and adrenomedullin in bipolar affective disorder. Neuropsychobiology 2002; 45:57-61
17. Herken H, Uz E, Ozyurt H. Red blood cell nitric oxide levels in patients with schizophrenia. Schizophr Res 2001; 52:289-290
18. Zoroğlu SS, Yürekli M, Meram I. Pathophysiological role of nitric oxide and adrenomedullin in autism. Cell Biochem Funct 2003; 21: 55-60
19. Shukla R, Barthwal MK, Srivastava N, Nag D, Seth PK, Srimal RC, Dikshit M. Blood nitrite levels in patients with migraine during headache free period. Headache 2001; 41: 475-481
20. Trzepacz PT, Baker RW, Greenhouse J. A symptom rating scale for delirium. Psychiatry Res 1988;23:89-97
21. Aydemir Ö, Noyan A, Gülseren Ş. Deliryum Derecelendirme Ölçeği'nin geliştirilmesi, güvenilirliği ve geçerliliği. 3P Dergisi 1998; 6:21-27
22. Bories PN, Bories C. Nitrate determination in biological fluids by an enzymatic one-step assay with nitrate reductase. Clin Chem 1995; 4:904-907
23. Moshage H, Kok B, Huizenga JR, Jansen PL. Nitrite and nitrate determinations in plasma: a critical evaluation. Clin Chem 1995; 4:892-896

24. Titheradge M.A. The enzymatic measurement of nitrate and nitrite. *Methods in Molecular Biology, Nitric oxide protocols*. Totowa: Humana pres Inc 1997; 100:83-91
25. Luth HJ, Munch G, Arendt T. Aberrant expression of NOS isoforms in Alzheimer's disease is structurally related to nitrotyrosine formation. *Brain Research* 2002; 953:135-143
26. Cacabelos R, Fernandez-Novoa L, Lombardi V. Cerebrovascular risk factors in Alzheimer's disease: Brain hemodynamics and pharmacogenomic implications. *Neurol Res* 2003; 25: 567-580
27. Yanik M, Vural H, Koçyiğit A. Is the arginin nitric oxide pathway involved in the pathogenesis of schizophrenia? *Neuropsychobiology* 2003; 47: 61-65
28. Mayers I, Hurst T, Puttagunta L, Radomski A, Mycyk T, Sawicki G, Johnson D, Radomski MW. Cardiac surgery increases the activity of matrix metalloproteinases and nitric oxide synthase in human hearts. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;122:746-752
29. Morita K, Ihnken K, Buckberg GD, Sherman MP, Young HH, Ignarro LJ. Role of controlled cardiac reoxygenation in reducing nitric oxide production and cardiac oxidant damage in cyanotic infantile hearts. *J Clin Invest* 1994;93:2658-2666
30. Bukan MH, Bukan N, Kaymakcioglu N, Tufan T. Effects of open vs. laparoscopic cholecystectomy on oxidative stress. *Tohoku J Exp Med* 2004;202:51-56
31. Breisblatt WM, Stein KL, Wolfe CJ, Follansbee WP, Capozzi J, Armitage JM, Hardesty RL. Acute myocardial dysfunction and recovery: a common occurrence after coronary bypass surgery. *J Am Coll Cardiol* 1990;15:1261-1269
32. Brasil LA, Gomes WJ, Salomao R, Buffolo E. Inflammatory response after myocardial revascularization with or without cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1998;66:56-59
33. Cheung P-Y, Sawicki G, Wozniak M, Wang W, Radomski MW, Schulz R. Matrix metalloproteinase-2 contributes to the ischemia-reperfusion injury in the heart. *Circulation* 2000;101:1833-1839
34. Finkel MS, Oddis CV, Jacob TD, Watkins SC, Hattler BG, Simmons RL. Negative inotropic effects of cytokines on the heart mediated by nitric oxide. *Science* 1992;257:387-389
35. Haywood GA, Tsao PS, von der Leyen HE, Mann MJ, Keeling PJ, Trindade PT, Lewis NP, Byrne CD, Rickenbacher PR, Bishopric NH, Cooke JP, McKenna WJ, Fowler MB. Expression of inducible nitric oxide synthase in human heart failure. *Circulation* 1996;93:1087-1094
36. Shaw PJ, Bates D, Carlidge NE, French JM, Heavyside D, Julian DG, Shaw DA. Early intellectual dysfunction following coronary bypass surgery. *Q J Med* 1986;58:59-68
37. Talpahewa SP, Ascione R, Angelini GD, Lovell AT. Cerebral Cortical Oxygenation Changes During OPCAB Surgery. *Ann Thorac Surg* 2003;76:1516-1522
38. Knipp SC, Matatko N, Wilhelm H, Schlamann M, Massoudy P, Forsting M, Diener HC, Jakob H. Evaluation of brain injury after coronary artery bypass grafting. A prospective study using neuropsychological assessment and diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004; 25:791-800
39. Herrmann M, Ebert AD, Galazky I, Wunderlich MT, Kunz WS, Huth C. Neurobehavioral Outcome Prediction After Cardiac Surgery Role of Neurobiochemical Markers of Damage to Neuronal and Glial Brain Tissue. *Stroke* 2000; 31:645-650.
40. Moro MA, Cardenas A, Hurtado O, Leza JC, Lizasoain I. Role of nitric oxide after brain ischaemia. *Cell Calcium*. 2004; 36:265-275
41. Knowles RG, Moncada S. Nitric oxide synthases in mammals. *Biochem J* 1994;298:249-258
42. Harvey BH, Bester AM. Withdrawal-associated changes in peripheral nitrogen oxides and striatal cyclic GMP after chronic haloperidol treatment. *Behav Brain Res* 2000; 111:203-211