



T.C.

İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

**SIÇANLARDA NORMOBARİK HİPEROKSİNİN
TEKRARLAYAN ANESTEZİ SONRASI GELİŞEN
POSTOPERATİF KOGNİTİF DİSFONKSİYON ÜZERİNE
ÖNKOŞULLAYICI ETKİSİ**

Dr. Ahmet Rıdvan DOĞAN
UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL

Mart, 2022

T.C.
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

**SIÇANLARDA NORMOBARİK HİPEROKSİNİN
TEKRARLAYAN ANESTEZİ SONRASI GELİŞEN
POSTOPERATİF KOGNİTİF DİSFONKSİYON
ÜZERİNE ÖNKOŞULLAYICI ETKİSİ**

Dr. Ahmet Rıdvan DOĞAN
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Dr. Öğr. Üyesi Ferda YILMAZ İNAL

İSTANBUL
Mart, 2022

ONAY

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakóltesi'nde Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Yönetmeliğı hükümlerine göre uzmanlık eğitimi gören Dr. Ahmet Rıdvan Doğan'ın hazırladığı ve jüri önünde savunduğı "SIÇANLARDA NORMOBARİK HİPEROKSİNİN TEKRARLAYAN ANESTEZİ SONRASI GELİŞEN POSTOPERATİF KOGNİTİF DİSFONKSİYON ÜZERİNE ÖNKOŞULLAYICI ETKİSİ" başlıklı tez başarılı bulunmuştur.

JÜRİ ÜYELERİ

İMZA

Tez Danışmanı:

Dr. Öğr. Üyesi Ferda YILMAZ İNAL

.....

Üyeler:

Prof. Dr. Hasan KOÇOĞLU

.....

Prof. Dr. Senem KORUK

.....

Prof. Dr. Osman EKİNCİ

.....

Tez Savunma Tarihi: 03.03.2022

Yazar Bildirimi

“SIÇANLARDA NORMOBARİK HİPEROKSİNİN TEKRARLAYAN ANESTEZİ SONRASI GELİŞEN POSTOPERATİF KOGNİTİF DİSFONKSİYON ÜZERİNE ÖNKOŞULLAYICI ETKİSİ” isimli uzmanlık tezinde Dr. Ahmet Rıdvan DOĞAN;

- Bu tezin kabulünden önce nerede ve ne kadarının yayınlandığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tezin hazırlanmasında katkısı olanları “Bilgilendirme” bölümünde eksiksiz olarak belirtmiştir.
- Bu tez ile ilgili çıkar çatışması olup olmadığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tez içerisinde başkalarının yayınlanmış veya yayınlanmamış çalışmalarından yapılan alıntılar için gerekli kaynakları açıkça belirtmiştir.
- Tez içerisinde başka kaynaklardan kopyalanmış olan kısımları tırnak içerisine alarak ve izin alınan kaynağı belirterek kullanmıştır.

Mart, 2022

İmza:

- Bu tez daha önce herhangi bir yerde yayınlanmamıştır.
- Bu tezin hazırlanmasında tez danışmanım Dr. Öğretim Üyesi Ferda YILMAZ İNAL katkıda bulunmuştur.
- Bu çalışmada adı geçen ilaç, tıbbi cihaz ve laboratuvar malzemelerinin üreticileri ile herhangi bir çıkar ilişkim yoktur.
- Bu çalışmaya ait herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Dr. Ahmet Rıdvan DOĞAN



Uzmanlık eğitimim boyunca engin bilgi, biriki, tecrübeleriyle ve anlayışlı tutumuyla yanımda olan değerli anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Hasan KOÇOĞLU'na,

Bana mesleğin inceliklerini sabırla öğreten değerli hocam Prof. Dr. Melek GÜRA ÇELİK'e, aynı çalışma ortamında olmaktan dolayı kendimi şanslı hissettiğim, asistanlığım süresince deneyimlerini ve bilgi birikimlerini paylaşan ve yetişmemde büyük emekleri olan Prof. Dr. Senem KORUK, Doç. Dr. Zeynep Nur ORHON, Doç. Dr. İbrahim ÖZTÜRK ve çok değerli tez danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Ferda İNAL YILMAZ'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca ihtiyaç duyduğum her konuda bana yol gösteren, hekimlik becerilerimin gelişmesine imkân tanıyan uzman ağabey ve ablalarım,

Birlikte çalışmaktan keyif aldığım, acı tatlı günler geçirdiğim, desteklerini hep yanımda hissettiğim ve özellikle pandemi sürecinde gece gündüz büyük bir özveri ile çalıştığım çok değerli asistan arkadaşlarıma,

Eğitimim süresince birlikte çalıştığım tüm anestezi teknisyen arkadaşlarıma, anestezi yoğun bakım ünitesinin tüm hemşire ve yardımcı sağlık personeline, ameliyathane hemşire ekibine ve personeline,

Bugünlere gelmemde esas pay sahibi olan, bu zorlu yolda en büyük destekçilerim sevgili babam Dr. Orhan DOĞAN ve kardeşlerim Zahide Nihan DOĞAN ve Ali İrfan DOĞAN'a,

Sevgisi ve desteğini hiçbir koşulda benden esirgemeyen, umutsuzluğa kapıldığımda bana umut aşılayan, hayat arkadaşım ve biricik eşim Ebru İLGEZDİ DOĞAN'a

Sonsuz sevgi, saygı ve teşekkürlerimle...

Dr. Ahmet Rıdvan DOĞAN

Özet

SIÇANLARDA NORMOBARİK HİPEROKSİNİN TEKRARLAYAN ANESTEZİ SONRASI GELİŞEN POSTOPERATİF KOGNİTİF DİSFONKSİYON ÜZERİNE ÖNKOŞULLAYICI ETKİSİ

Amaç: Postoperatif kognitif disfonksiyon, tekrarlayan anestezi maruziyeti sonrası sık görülen bir komplikasyondur. Volatil anesteziye maruziyet sonrası gelişen postoperatif kognitif disfonksiyonun muhtemel mekanizmalarından biri de nöroapoptozistir. Bu çalışmanın amacı, iskemik toleransı artırıcı etkisi olduğu kanıtlanan normobarik hiperoksinin tekrarlayan anestezi sonrası gelişen postoperatif kognitif disfonksiyon üzerine önkoşullayıcı etkisini araştırmaktır.

Yöntem: Ağırlıkları 300-320 gram arasında değişen 24 adet Sprague-Dawley sıçan randomize olarak 4 gruba (n=6) ayrıldı: Kontrol grubu (C), normobarik hiperoksi grubu (O), tekrarlayan sevofluran anestezisi grubu (S), normobarik hiperoksi ardından tekrarlayan sevofluran anestezisi grubu (OS). C grubuna normobarik hiperoksi veya tekrarlayan anestezi uygulanmadı. O grubuna 1., 3., 5., 7. ve 9. günlerde her gün üçer saat olmak üzere toplam 5 gün yalnızca normobarik hiperoksi uygulandı. S grubuna 1., 3., 5., 7. ve 9. günlerde her gün ikişer saat olmak üzere toplamda 5 gün yalnızca sevofluran anestezisi uygulandı. OS grubuna 1., 3., 5., 7. ve 9. günlerde her gün üçer saat normobarik hiperoksi önkoşullandırması ardından ikişer saat sevofluran anestezisi toplamda 5 gün olmak üzere uygulandı. Birinci gün anestezisi uygulamalarından sonra anestezinin solunumsal ve metabolik etkilerini incelemek için Grup S ve Grup OS'deki sıçanlardan arteriyel kan örnekleri alındı. Yapılan uygulamalardan sonra çalışmanın 10. gününde sıçanlar Morris Su Labirenti (Morris Water Maze, MSLT) testine alındı. Sıçanlara davranış testleri uygulandı. Sonrasında sıçanlar genel anestezi altında dekapite edildi ve beyin dokuları Hematoksilen & Eozin (H&E) ile boyanarak histopatolojik olarak incelendi.

Bulgular: Birinci gündeki anestezisi uygulamalarından sonra Grup S ve Grup OS'deki sıçanların kan gazı analizlerinde anestezinin herhangi bir solunumsal yahut metabolik bozukluğa yol açmadığı görüldü. MSLT'nin

öğrenme fazının sonucunda Grup S'nin platformu bulma süresinin diğer gruplara göre daha uzun olduğu izlendi. Grup içi karşılaştırmalarda Grup S hariç diğer gruplarda 1. gün ve 4. gün arasında istatistiksel açıdan anlamlı düşüş saptandı. Platformun bulunduğu kadranda geçirilen süre oranındaki değişimlerde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Platformu bulmak için katedilen mesafelerde her grubun 1. ve 4. günleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düşüş görüldü. Bellek fazında ise platformu bulma sayısı Grup S'de, Grup C ve Grup O'ya göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktü. Platformu bulma sayısı Grup OS'de, Grup S'ye göre daha fazla olsa da bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Histopatolojik incelemelerde hipokampüsteki kırmızı hücre dejenerasyonu Grup S'de diğer gruplara göre yüksek saptandı.

Sonuç: Tekrarlayan sevofluran maruziyeti, sıçanlarda öğrenme ve bellek fonksiyonlarında bozulmaya yol açar. Normobarik hiperoksinin önkoşullayıcı etkisi ile tekrarlayan sevofluran maruziyetine bağlı kognitif fonksiyonlardaki bozukluğun ve hipokampüsteki nörodejenerasyonun önüne geçilebilir.

Anahtar Kelimeler: Normobarik Hiperoksi Önkoşullaması, Tekrarlayan Anestezi, Sevofluran, Postoperatif Kognitif Disfonksiyon

Abstract

THE PRECONDITIONING EFFECT OF NORMOBARIC HYPEROXIA ON POSTOPERATIVE COGNITIVE DYSFUNCTION AFTER REPEATED ANESTHESIA IN RATS

Aim: Postoperative cognitive dysfunction is a common complication after repeated exposure to anesthesia. One of the possible mechanisms of postoperative cognitive dysfunction after exposure to volatile anesthetics is neuroinflammation and apoptosis. The aim of this study is to investigate the preconditioning effect of normobaric hyperoxia, which has been proven to increase ischemic tolerance, on postoperative cognitive dysfunction after repeated anesthesia.

Method: Twenty-four Sprague-Dawley rats weighing between 300-320 gr were randomly divided into 4 groups (n=6): Control group (C), normobaric hyperoxia group (O), recurrent sevoflurane anesthesia group (S), normobaric hyperoxia followed by recurrent sevoflurane anesthesia group. (OS). Normobaric hyperoxia or repetitive anesthesia was not administered to group C. In the O group, only normobaric hyperoxia was administered for a total of 5 days, three hours a day, on the 1st, 3rd, 5th, 7th and 9th days. In the S group, only sevoflurane anesthesia was administered for 5 days, for two hours each day on the 1st, 3rd, 5th, 7th and 9th days. In the OS group, 3 hours of normobaric hyperoxia preconditioning followed by 2 hours of sevoflurane anesthesia was administered for a total of 5 days, on the 1st, 3rd, 5th, 7th and 9th days. After the first day of anesthesia, arterial blood samples were taken from rats in Group S and Group OS to examine the respiratory and metabolic effects of anesthesia. After the administrations, on the 10th day of the study, the rats were taken to the Morris Water Maze test. Behavioral tests were applied to the rats. Afterwards, the rats were decapitated under general anesthesia and their brain tissues were stained with Hematoxylin & Eosin (H&E) and examined histopathologically.

Results: In the blood gas analyzes of the rats in Group S and Group OS after the first day of anesthesia, it was observed that anesthesia did not cause any respiratory or metabolic disorders As a result of the learning phase of MSLT,

it was observed that Group S had a longer time to find the platform than the other groups. In intragroup comparisons, a statistically significant decrease was found between the 1st and 4th days in the other groups, except for Group S. There was no statistically significant difference between the groups in the changes in the rate of time spent in the quadrant where the platform is located. There was a statistically significant decrease in the distances traveled to find the platform between the 1st and 4th days in each group. In the memory phase, the number of platform findings was statistically significantly lower in Group S compared to Group C and Group O. Although the number of platform findings was higher in Group OS than in Group S, this result was not statistically significant. In histopathological examinations, red cell degeneration in the hippocampus was found to be higher in Group S compared to other groups.

Conclusion: Repeated exposure to sevoflurane leads to impaired learning and memory functions in rats. With the preconditioning effect of normobaric hyperoxia, cognitive dysfunction and hippocampal neurodegeneration due to repeated sevoflurane exposure can be prevented.

Key words: Normobaric Hyperoxia Preconditioning, Repeated Anesthesia, Sevoflurane, Postoperative Cognitive Dysfunction

İçindekiler

Tablo Listesi	xi
Şekil Listesi	xii
Resim Listesi	xiii
Kısaltmalar	xiv
GİRİŞ ve AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
2.1 GENEL ANESTEZİ	3
2.1.1 Genel Anesteziklerin Etki Mekanizmaları	4
2.1.2 Genel Anesteziklerin Santral Sinir Sistemine Etkileri	4
2.1.3 İnhalasyon anestezikleri.....	6
2.1.4 Sevofluran.....	6
2.1.4.1 Sevofluranın Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri.....	7
2.1.4.2 Sevofluranın Metabolizma ve Biyotransformasyonu	8
2.1.4.3 Sevofluranın Santral Sinir Sistemine Etkisi	8
2.1.4.4 Klinik Uygulama	8
2.2 POSTOPERATİF KOGNİTİF DİSFONKSİYON	9
2.2.1 Tanım	9
2.2.2 Tanı Yöntemleri.....	10
2.2.2.1 Rey Auditory Verbal Learning Test (Kelime Öğrenme Testi, RAVLT)	10
2.2.2.2 Trail Making Test, Bölüm A ve B (Kombine Görevleri Gerçekleştirebilme Yeteneği, TMT)	11
2.2.2.3 Grooved Pegboard Test (El Becerisi, GPT).....	11
2.2.2.4 Digit Span Test (Belli Bir Sırada Sayıyı Hatırlama Kabiliyeti)	12
2.2.3 Epidemiyoloji	13
2.2.4 Risk Faktörleri ve Etiyoloji	15
2.2.5 Patogenez.....	17
2.2.6 Tedavi ve Korunma	21
2.3 İNHALASYON ANESTEZİKLERİ VE POSTOPERATİF KOGNİTİF DİSFONKSİYON	22
2.4 TEKRARLAYAN ANESTEZİ VE POSTOPERATİF KOGNİTİF DİSFONKSİYON	24
2.5 NORMOBARİK HİPEROKSİ	25
2.6 KOGNİTİF FONKSİYONLAR VE ÖĞRENME VE BELLEK TESTLERİ	26
2.6.1 Öğrenme	27

2.6.2 Bellek.....	28
2.6.3 Sıçanlarda Öğrenme ve Belleğin Değerlendirilmesi	31
2.6.4 Morris Su Labirenti Testi.....	32
GEREÇ ve YÖNTEM	34
3.1 DENEY GRUPLARI.....	34
3.2 OKSİJEN VE VOLATİL ANESTEZİK AJAN UYGULAMASI	36
3.3 ÖĞRENME VE BELLEĞİN DEĞERLENDİRİLMESİ	38
3.4 HİSTOPATOLOJİK İNCELEME	41
3.5 İSTATİSTİKSEL ANALİZ	42
BULGULAR	43
TARTIŞMA ve SONUÇ	57
5.1 TARTIŞMA	57
5.2 SONUÇ	64
Kaynaklar	65
Ek A. Etik Kurul Onay Formu	91

Tablo Listesi

2.1.	Postoperatif kognitif disfonksiyon için risk faktörleri	17
2.2.	Postoperatif kognitif disfonksiyon manifestasyonu yapan klinik durumlar ve tedavileri.....	21
2.3.	Anestezi ajanları ve postoperatif kognitif disfonksiyon	22
4.1.	Anestezi uygulanan gruplardaki kan gazlarının değerlendirilmesi...	43
4.2.	Gruplara göre platform bulma sürelerinin değerlendirilmesi	43
4.3.	Gruplara göre katedilen mesafenin değerlendirilmesi ..	46
4.4.	Gruplara göre katedilen mesafenin değerlendirilmesi.....	48
4.5.	Gruplara göre bellek testinin sonuçlarının değerlendirilmesi.....	51
4.6.	Gruplara göre histopatolojik karşılaştırmalar.....	52

Şekil Listesi

2.1.	Genel Anesteziklerin etki mekanizması.....	4
2.2.	Genel Anesteziklerin etkilediği reseptörler.....	5
2.3.	Hipokampus ve bölümleri	6
2.4.	Sevofluranın kimyasal yapısı	7
2.5.	Trial making test (TMT).....	11
2.6.	Digit span testi	13
2.7.	Genel anesteziye bağlı nöroapoptoz mekanizmaları-1	19
2.8.	Genel anesteziye bağlı nöroapoptoz mekanizmaları-2	20
2.9.	NBO uygulamasının kronik serebral dolaşım yetmezliğindeki (CCCI) potansiyel etkileri.	26
2.10.	Öğrenme ve bellek türlerinin sınıflandırılması	30
3.1.	Deney diagramı.....	36
4.1:	Günlere göre gruplardaki platform bulma sürelerinin dağılımı.....	45
4.2:	Günlere göre gruplardaki kadranda geçirilen süre oranlarının dağılımı.....	47
4.3:	Günlere göre gruplardaki katedilen mesafe dağılımı.....	50
4.4.	Günlere göre sıçanların öğrenme fazındaki yol haritaları	51
4.5.	Sıçanların bellek testindeki yol haritaları	52

Resim Listesi

2.1. Grooved pegboard testi	12
3.1. Sprague Dawley cinsi sıçanlar	35
3.2. Deney düzeneği	37
3.3. i-Stat 1 Kan gazı analiz cihazı	38
3.4. Morris su labirenti düzeneği	39
3.5. Su tankı ve deney esnasında kamera kaydı	40
3.6. Deney esnasında kamera kaydı sistemi	41
4.1. Grup C, normal görünümde hipokampus ve korpus striatum. (Hematoksilen-Eozin, 40X büyütme)	53
4.2. Grup S'de perivasküler alanda ve beyin dokusunda ödem, çok sayıda kırmızı nöron dejenerasyonu. (Hematoksilen-Eozin, 100X büyütme)	54
4.3. Grup S'de perivasküler alanda ve beyin dokusunda ödem, çok sayıda kırmızı nöron dejenerasyonu. (Hematoksilen-Eozin, 200X büyütme)	54
4.4. Grup O'da perivasküler alanda hafif derecede ödem, sayıca azalmış kırmızı nöron dejenerasyonu. (Hematoksilen-Eozin, 200X büyütme)	55
4.5. Grup OS'de hafif derecede ödem, seyrek kırmızı nöron dejenerasyonu. (Hematoksilen-Eozin, 200X büyütme)	55

AMPA.....	Alfa-amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolpropiyonik asit
BDNF.....	Brain Derived Neurotrphic Factor
CCCI.....	Chronic Cerebral Circulation Insufficiency
cm	Santimetre
DEHB	Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu
dk	Dakika
FDA	US Food and Drug Administration
FiO ₂	İnspire edilen Oksijen Fraksiyonu
GABA.....	Gama-Amino-Bütirik asit
GFAP	Glial Fibriler Asidik Protein
GPT	Grooved Pegboard Test
H/E	Hemotoksilen Eozin
HBO.....	Hiperbarik Oksijen
ISPOCD	International Study of Postoperative Cognitive Disfunction
IT.....	İskemik Tolerans
KBB	Kan beyin bariyeri
L	Litre
MAK.....	Minimum Alveoler Konsantrasyon
mmHg.....	Milimetre cıva
MSLT	Morris Su Labirenti Testi
NBO.....	Normobarik Oksijen
NF-κB	Nükleer Faktör-Kappa B
NMDA.....	N-metil-D-aspartik asit
POD	Postoperatif Deliriyum
POKD.....	Postoperatif Kognitif Disfonksiyon
RAM.....	Radial Arm Maze
RAVLT	Rey Auditory Verbal Learning Test
TIVA.....	Total İntravenöz Anestezi
TMT	Trail Making Test
TNF-α	Tumor Necrosis Factor-alfa

BÖLÜM 1

GİRİŞ ve AMAÇ

Postoperatif kognitif disfonksiyon (POKD), cerrahi sonrası uzun sürebilen konsantrasyon güçlüğü, hafıza ve öğrenmede bozukluk ile seyreden ve bir takım nöropsikolojik testler ile saptanabilen kognitif fonksiyonlardaki düşkünlük olarak tanımlanmaktadır (1). POKD insidansı major non-kardiyak cerrahi sonrası %7-26 olup, 60 yaş üstü hastalarda daha yüksektir (2). POKD, hastanın hayat kalitesini düşürmekle kalmayıp, sağlık sisteminde maliyeti artırmakta ve aynı zamanda mortalite artışına sebep olmaktadır (3). POKD için bir takım risk faktörleri saptanmış olsa dahi, altında yatan patofizyolojik mekanizma halen aydınlatılamamış, efektif bir tedavi henüz geliştirilememiştir. POKD prognozunun iyileştirilmesi için özgün bir tedaviye ihtiyaç bulunmaktadır (4).

POKD gelişiminde risk faktörü olarak rol oynayan etkenler yaş, düşük eğitim seviyesi, hastalığın şiddeti, ağrı, anestezi uygulaması, tekrarlayan cerrahiler, postoperatif enfeksiyonlar ve solunum komplikasyonlarıdır (5). Literatürde, POKD gelişiminde risk faktörlerinden biri olan tekrarlayan anestezi maruziyetinin kognitif disfonksiyon etkisi ile ilgili çalışmalar mevcuttur. Dong ve arkadaşları, tekrarlayan anestezinin adölesan sıçanlarda davranışsal bellek ve kognitif fonksiyon bozukluğuna sebep olabileceğini göstermiştir (6). Deneysel olarak oluşturulan Alzheimer modelinde tekrarlayan sevofluran maruziyetinin öğrenme ve bellek deneylerinden biri olan Radial Arm Maze (RAM) testinde performansı düşürdüğü gösterilmiştir (7). Tekrarlayan dozlarda kısa süreli sevofluran uygulamasının sıçanlarda hipokampüste sinaptik plastisiteyi bozduğu kanıtlanmıştır (8). Shen ve arkadaşları, sevofluran maruziyetinin sıçanlarda erişkin dönemde uzaysal hafızada gerilemeye sebep olabileceğini, bunun şiddetinin uygulanan sevofluranın dozu, tekrarlayan anestezi intervalinin kısalığı ve sıçanın hayatının erken

döneminde sevoflurana maruz kalması ile ilişkili olduğunu öne sürmüşlerdir (9). Özellikle 19.yüzyıldan beri genel anestezi amacıyla sıklıkla kullanılan volatil anesteziklerin POKD için risk faktörü olduğu söylenmektedir (10). Yapılan çalışmalarda volatil anesteziklere bağlı nörotoksisitenin varlığı ortaya konmuş ve bu anesteziklerin güvenli kullanımları için daha ayrıntılı incelemeler başlatılmıştır (11). Yaşlı sıçanlarda sevofluran anestezisi sonrası bellek ve uzaysal öğrenmenin bozukluğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (12). Volatil anestezik nörotoksisitesinin altında yatan mekanizma henüz netleştirilememiş olsa da nöroapoptoz, nöroinflamasyon ve nörodejenerasyonun buna sebep olabileceği düşünülmektedir (13).

Normobarik oksijen (NBO) önkoşullamasının kalp, beyin ve renal iskemi modellerinde koruyuculuğu gösterilmiştir (14–16). Benzer şekilde, NBO önkoşullamasının farelerde Alzheimer hastalığı modelinde kognitif bozukluğu azalttığı gösterilmiştir (17). NBO önkoşullamasının koruyuculuğu antiapoptotik ve anti-inflamatuvar etkilerine atfedilmiştir (18). Volatil anesteziklere bağlı gelişen POKD mekanizmasında nöroapoptoz ve nöroinflamasyonun rol aldığı düşünüldüğünde, NBO önkoşullamasının bu hastalığı önlemede efektif bir yöntem olduğu varsayılabilir.

Bu çalışmada normobarik hiperoksinin tekrarlayan volatil anestezik uygulamasına bağlı POKD üzerine önkoşullayıcı etkisini değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

2.1 GENEL ANESTEZİ

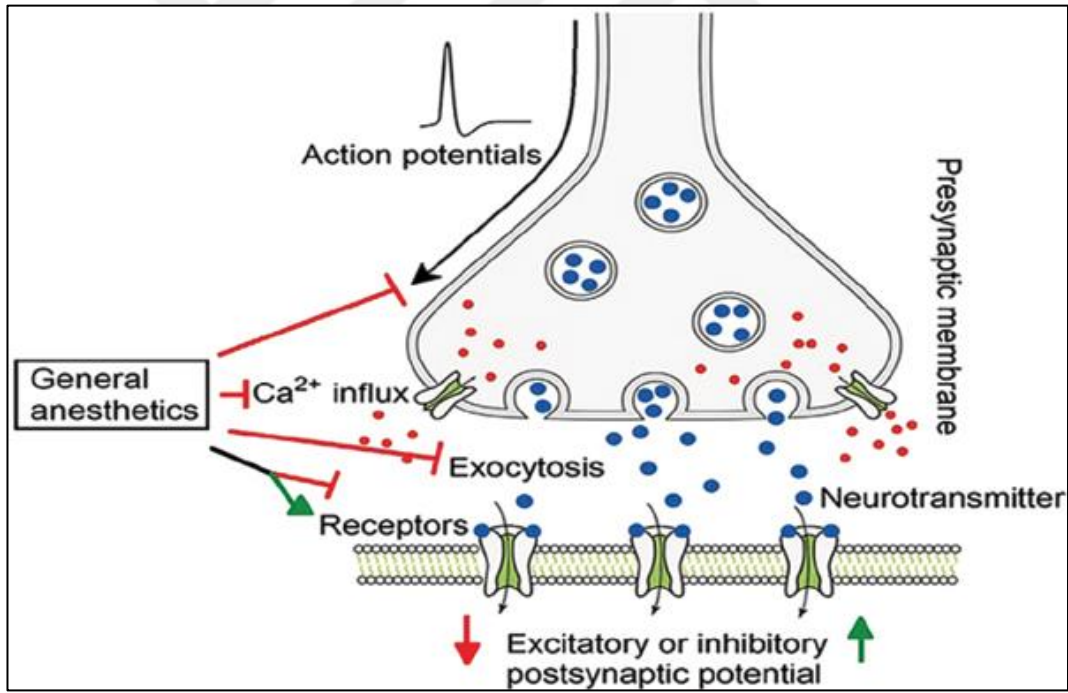
Anestezi terimi ilk kez Yunan filozof Dioscorides tarafından milattan sonra 1. yüzyılda mandragora bitkisinin narkotik-benzeri etkilerini tanımlamak için kullanılmıştır. William T.G. Morton'un 1846'da ilk başarılı eter uygulaması, modern anlamda anestezinin ilk uygulaması kabul edilirken, Oliver Wendell Holmes "ağrısız cerrahiyi mümkün kılan uyku benzeri durum" olarak anestezi terimini kullanmayı önermiştir. Genel anestezi, "vital fonksiyonlarda değişiklik olmadan, bilincin geri dönüşümlü olarak kaybı ile analjezi, amnezi ve bir miktar kas gevşemesi ile karakterize değişik bir fizyolojik durum" olarak tanımlanmaktadır (19).

Genel anestezi oluşturma yeteneği olan çok sayıda madde mevcuttur. Bunlar elementler (xenon), halojenli hidrokarbonlar (halotan), eterler (izofluran, desfluran, sevofluran), basit inorganik bileşikler (nitroz oksit) ve kompleks organik yapılar (benzodiazepinler, propofol, barbitüratlar) olarak sayılabilir. Genel anestezi ajanlarının birçok farklı kullanım şekli bulunmaktadır. Bunlar oral, nazal, subkutan, transdermal, rektal, intravenöz ve inhalasyon yolu olarak sınıflanabilir. Her ne kadar farklı uygulama yolları bulunsa dahi pratikte inhalasyon ve intravenöz yol diğerlerine nispeten daha yaygın olarak kullanılmaktadır. Genel anestezi süreci birbirini takip eden üç fazda incelenebilir: indüksiyon, idame ve derlenme. Yaygın pratik uygulamada, erişkinlerde ve damar yolu erişimi sağlanabilen çocuk hastalarda indüksiyonda intravenöz ajanlar, idamede ise inhalasyon ajanları tercih edilir. Damar yolu sağlanamayan özellikle pediatrik yaş grubu hastalarda ise

inhalasyon ajanları ile indüksiyon yapılarak genel anestezi oluşturmak ve sonrasında intravenöz kanülasyon yapmak tercih edilen yöntemdir.

2.1.1 Genel Anesteziklerin Etki Mekanizmaları

Genel anestezi amacıyla kullanılan ajanların etki mekanizmalarının birbirinden farklı olduğu düşünülmektedir. İnhalasyon ajanları santral ve periferik sinir sisteminde iyon kanalları üzerinden etki etmektedir. Nitröz oksit ve Xenon gazlarının N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörlerine etki ettiğine inanılmaktadır. NMDA reseptörleri beyinde eksitator reseptörlerdendir. Diğer inhalasyon ajanları farklı reseptörlerle (örn, gama-aminobütrik asit [GABA]- ile aktive olan klor kanalları) etkileşime girerek anestezik etki oluşturmaktadır. İnhalasyon anesteziklerinin hücre membranı üzerinde bulunan birçok eksitator protein reseptörü bloke ederek, inhibitör kanalların aktivasyonu ile anestezi sağladığı düşünülmektedir (Şekil 2.1).

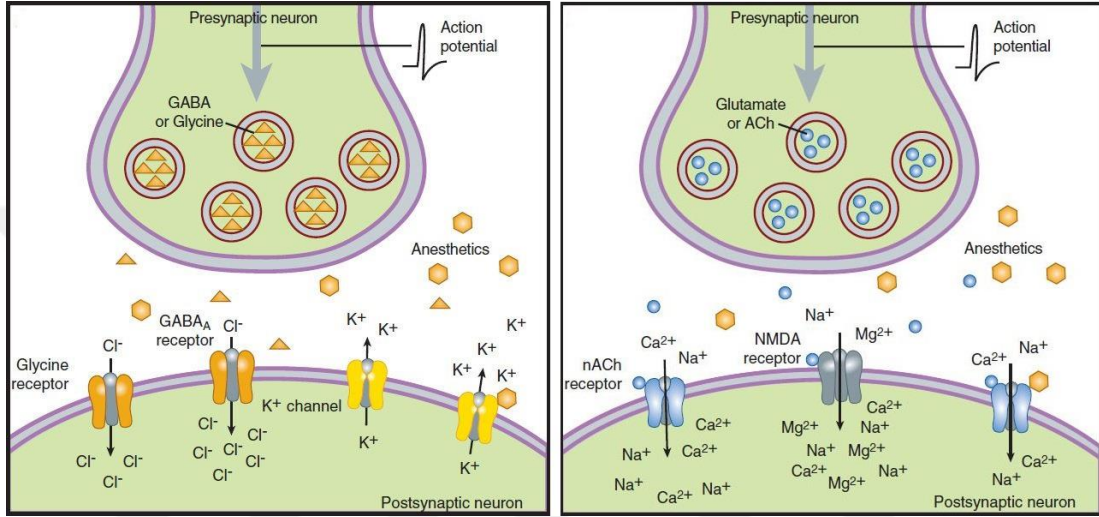


Şekil 2.1. Genel Anesteziklerin etki mekanizması (20)

2.1.2 Genel Anesteziklerin Santral Sinir Sistemine Etkileri

Genel anestezi, santral sinir sisteminin birbirinden farklı bölgelerinde spesifik nöronal bağlantılar üzerinde farmakolojik etki göstererek amnezi, bilinçsizlik ve hareketsizlik oluşturur (21,22). Bu bölgelerdeki hedef

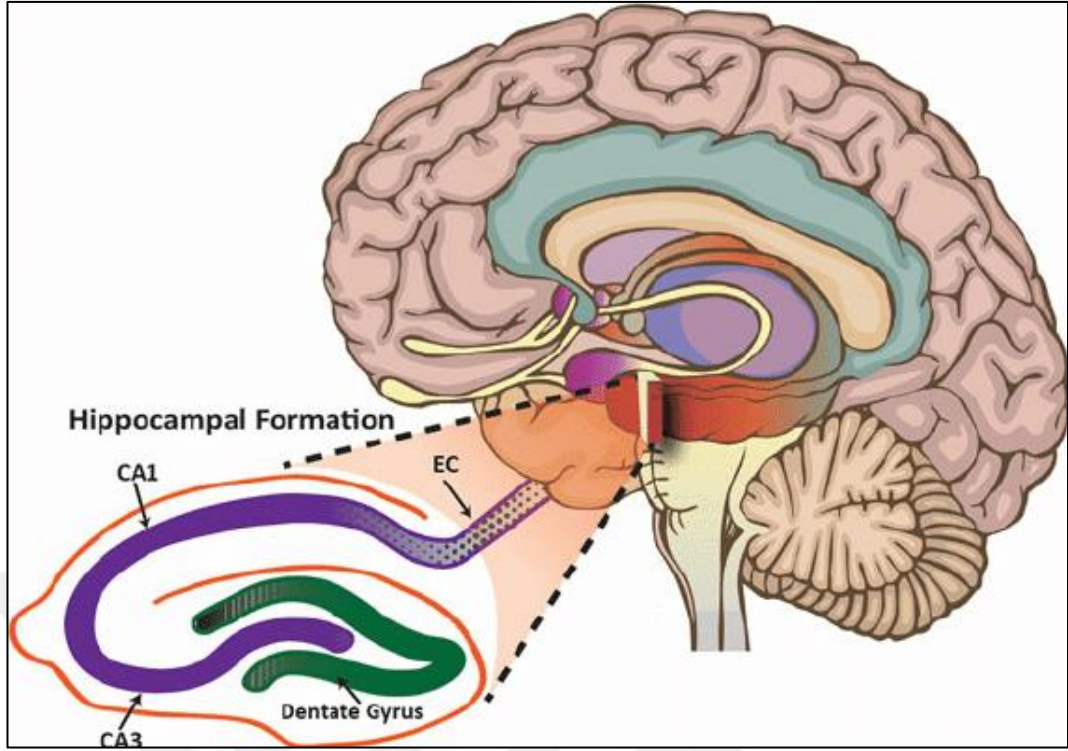
moleküllerin çoğu anestezi madde için tam olarak tanımlanmamış olmasına rağmen, genel anestezi oluşumunda rol oynayan inhibitör etkili ligand bağımlı iyon kanalları (GABA_A ve glisin), eksitator etkili ligand bağımlı iyon kanalları (glutamat reseptörlerinden NMDA ve AMPA subtipleri), nöronal uyarılabilirliği düzenleyen Na^+ , K^+ , Ca^{++} iyon kanalları ve hücre içi sinyal mekanizmaları tanımlanmıştır (23) (Şekil 2.2).



Şekil 2.2: Genel Anesteziklerin etkilediği reseptörler(24)

Anestezi ajanlarının ortak olarak etki ettiği makroskopik bir alan bulunmamaktadır. Farklı anestezi ajanları beynin farklı bölgeleri üzerinden etki edebilir. Bunlar retiküler aktive edici sistem, serebral korteks, kuneiform çekirdekler, olfaktor korteks ve hipokampus olarak sıralanabilir. Anestezi ajanları ayrıca spinal kord düzeyinde de eksitator mekanizmaları deprese ederek ağrı iletiminin azalmasında rol alır.

Hipokampus, anestezi ajanlarının ana hedef bölgelerinden biri olup, afferent ve efferent yapılar, nörotransmitterler ve birçok katmandan (gyrus dentatus, hipokampus, fimbria hippocampi) meydana gelmektedir (Şekil 2.3). Anterograd ve retrograd hafıza ve uzaysal yön bulmada önemli rol oynar. Hipokampusteki internöronların içinde GABA ve GABA sentezleyici enzimler bulunur. Bu nöronlar piramidal hücre deşarjının ve eksitator sinaptik iletimin inhibisyonunu sağlar (25,26). Literatürde, genel anestezi ajanlarının hipokampusteki etkilerinin, inhibitör nöronlar üzerinden olduğu gösterilmiştir (27).



Şekil 2.3. Hipokampus ve bölümleri (28)

2.1.3 İnhalasyon anestezikleri

İnhalasyon yoluyla kullanılan anestezi ajanları memeli santral sinir sisteminde nöronal aktiviteyi baskılar ve $GABA_A$ reseptör bağımlı iyon kanal kompleksinden Klor iyonu akımının inhibisyonunu arttıırırlar. Ayrıca konsantrasyona bağımlı şekilde, spontan olarak, neokortikal nöronların aksiyon potansiyel ateşlemelerini deprese ederler (29). İnhibitör akımların bu şekilde uzaması sinaptik inhibisyonun kuvvetlenmesi ve santral sinir sisteminin anesteziye bağılı depresyonunun artması ile sonuçlanır.

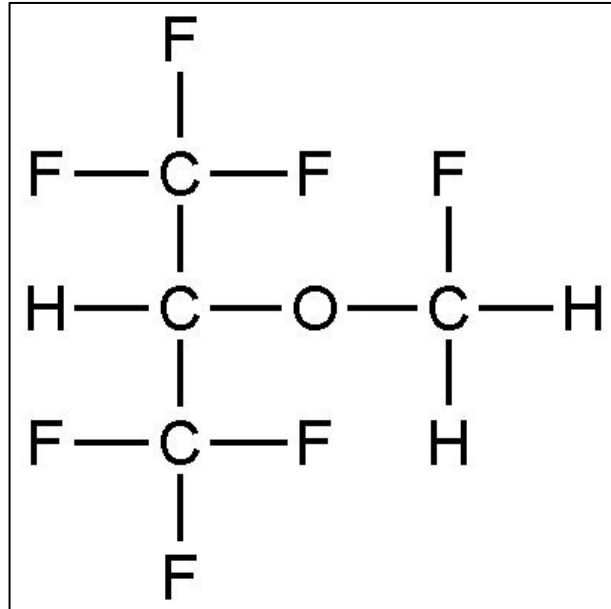
Sevofluran, desfluran ve izofluran en yaygın kullanılan potent inhaler anestezi ajanlarıdır. Bu ajanların genel etki bakımından birçok benzerliği olsa da klinikte kullanılacak ajan seçimini etkileyecek farklılıklar içermektedirler (30).

2.1.4 Sevofluran

İlk kez 1968’de ABD’de Regan tarafından sentezlenmiş ve 1990’da Japonya’da klinik kullanıma sokulmuştur.

2.1.4.1 Sevofluranın Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri

Sevofluran flor ile halojenlenmiş bir inhalasyon ajanıdır (19). Fluorometil-2,2,2- trifluoro-1-(trifluorometil) etil eter kimyasal formülüdür (Şekil 2.4). Tamamen florlaşmış olmasına rağmen eter molekülündeki propil halkası nedeniyle desflurandan daha güçlüdür (31). Oda sıcaklığı ve basıncında sevofluran renksiz, yanıcı ve patlayıcı olmayan, az veya hiç kokusuz bir sıvıdır. Oda sıcaklığında bir şişede stabil olarak saklanabilir ve neredeyse iki yıldan fazla süre boyunca bozulmadan kaldığı gösterilmiştir (32). İzofluran, halotan ve enfluran gibi sevofluran yüksek kaynama noktası ve düşük buhar basıncı nedeniyle klasik vaporizatörlerde kullanılabilir (33,34). Sevofluran hızlı indüksiyon ve anestezi derinliğinin kontrolünü sağlayan, düşük çözünürlüğü sayesinde hızlı derlenmeye olanak veren potent bir inhale anesteziktir (35). Desfluran dışındaki diğer tüm anesteziklerden daha hızlı indüksiyon ve uyanma sağlayabilmektedir. Hızlı derlenme özelliği hastanın operasyon odası ve anestezi sonrası yoğun bakım ünitesinden hızlı taburculuğa olanak vermektedir (33,34). Sevofluranın minimum alveoler konsantrasyon (MAK) değeri %2 olup buhar basıncı 160 mmHg (200°C)' dir (32).



Şekil 2.4. Sevofluranın kimyasal yapısı

2.1.4.2 Sevofluranın Metabolizma ve Biyotransformasyonu

Sevofluran diğer florlanmış volatil anesteziklerde olduğu gibi organik ve inorganik florid metabolitlerine biyotransforme olur. Sitokrom p-450 enzimi sevofluran oksidasyonunu katalize eder. Sitokrom p-450 karaciğer mikrozomal enzimi (özellikle 2E1 izoformu), sevofluranı halotana göre dörtte bir oranında metabolize eder (%5'e karşı %20). Fakat bu enzim etanol veya fenobarbital tedavisi ile indüklenebilir (36). Sevofluranın primer organik metaboliti heksafloro-isopropanol (HFIP)' dir. HFIP (hekzafloroizopropanol) tanımlanmış tek organik florür metabolitidir ve glukronik asitle konjuge olur. Sevofluran, karbondioksit absorbanıyla reaksiyon sonucu Compound A, B, C, D, E, F şeklinde adlandırılan bileşiklerin oluşumuna yol açar. Bu bileşiklerden Compound A'nın sıçanlarda renal hasarı indükleyen kortikomedüller nekroza neden olduğunu gösterilmiştir.

2.1.4.3 Sevofluranın Santral Sinir Sistemine Etkisi

İzofluran ve desfluranda olduğu gibi sevofluran da normokapnide beyindeki kan akımının ve kafa içi basıncın artmasına neden olur, fakat bazı çalışmalar serebral kan akımında azalma göstermişlerdir. Yüksek sevofluran konsantrasyonlarına maruziyette serebral kan akımının otoregülasyonu bozulabilir. Serebral metabolik oksijen ihtiyacı azalır ve nöbet aktivitesi bildirilmemiştir (19).

Pediyatrik, yetişkin ve yaşlı hastalarda postoperatif kognitif bozukluk (POKD) ve postoperatif deliryum (POD) gibi davranışsal sonuçlara inhalasyon anestezisinin potansiyel etkisi de ilgi konusu olmuştur (37).

2.1.4.4 Klinik Uygulama

Sevofluran, klinik pratikte 1990 yılından beri kullanılan bir inhalasyon anesteziğidir. İzofluran veya halotan gibi daha eski inhalasyon ajanlarına kıyasla sevofluranın en önemli özelliği kandaki düşük çözünürlüğüdür. Bu, 'eski' inhalasyon ajanlarına göre daha hızlı alım ve indüksiyon, anestezi derinliğinin gelişmiş kontrolü ve daha hızlı eliminasyon ve iyileşme avantajları ile sonuçlanır. Daha hızlı farmakokinetik, 0.69'luk düşük kan/gaz partiyon katsayısının bir sonucudur. 47,2'lik bir petrol/gaz bölme katsayısı ile sevofluranın minimum alveolar konsantrasyonu (MAK)

%2,05'tir. Alınan ilacın %2-5'i karaciğer tarafından metabolize edilir. Sevofluranın farmakokinetiği çocuklarda, obez hastalarda veya renal yetmezliği olan hastalarda değişmez.

Sevofluranın farmakokinetiği, hemodinamiye olan etkileri ve hoş kokusu, pediatrik anesteziye bariz bir avantaj olan maske indüksiyonunu mümkün kılar (38).

2.2 POSTOPERATİF KOGNİTİF DİSFONKSİYON

2.2.1 Tanım

Kognisyon (bilişsellik), birtakım kortikal ve subkortikal fonksiyonların birlikte işlev gördüğü durumu belirtir. Bu fonksiyonlar beyindeki algı, hafıza ve bilgi işleme fonksiyonlarıdır. Bunlar kişiye bilgi edinme, problem çözme ve geleceği planlama yetilerini kazandırır (5). Bu fonksiyonlar günlük yaşamın devam ettirilebilmesi için gereklidir. Kognitif disfonksiyon bunların kaybının bir formudur. Savage, 1887 yılında yayınladığı çalışmada anestezi sonrası “delilik” ve “zihinde kronik zayıflama” olarak açıkladığı bir klinik durum tanımlamıştır (39). 20.yüzyılda Turville ve Dripps operasyon geçiren yaşlı hastaların %7'sinin irrasyonel davranışlar sergilediklerini raporlamıştır (40). Papper, 1956 yılında yayınladığı makalede “postoperatif psikoz hem spinal hem de genel anestezi maruziyeti olan hastalarda görülen bir komplikasyondur. Görünen o ki büyükbaba prostatektomi sonrası aynı kişi değil” şeklinde bir tanımlamada bulunmuştur (41).

Anestezi ve cerrahi sonrası gelişen kognitif fonksiyonlarda bozulma, (postoperatif kognitif disfonksiyon, POKD), daha bilimsel olarak kabul edilebilecek bir yaklaşım ile 1955 yılında Bedford tarafından “yaşlı hastalarda anestezinin serebral yan etkileri” olarak tanımlanmıştır (42). Genel anestezi maruziyeti olan 251 hasta üzerinde yapılan araştırma sonucunda bu hastaların %7'sinde demans ile uyumlu bulgular elde edilmiştir. Fakat bu oranın takiben yapılan çalışmalardakinlerden düşük olmasının sebebi, araştırmadaki kriterlerin demans kriterleriyle aynı olmasıdır.

POKD; oryantasyonu, dikkati, algıyı, bilinci ve karar verme sürecini etkileyen, cerrahiden yahut anestezi maruziyeti gerektiren diğer işlemlerden sonra gelişebilen, ciddi klinik ve psikososyal etkileri olabilen bir hastalık olarak

tanımlanabilir (43,44). Klinik manifestasyonları, kognisyonun hangi bölümünün etkilendiğine göre değişmektedir. En sık görülen problemler hafızada bozulma ve entelektüel görevleri yerine getirme performansında bozulmadır (45). Aynı zamanda dikkatte azalma, yürütücü işlev bozukluğu olarak da ortaya çıkabilir (46). Bu değişikliklerin çoğu geçici olmasına karşın, iyileşme sürecini ve taburculuğu geciktirdiği için uzun vadede hastanın normal aktivitesine ulaşımını zorlaştırmaktadır (47,48). Yapılan çalışmalarda bu semptomların bazı hastalarda aylar veya yıllar sürebileceği ortaya konmuştur (42).

2.2.2 Tanı Yöntemleri

Cerrahi sonrası kognitif bozulma yaşayan hastalar klinik olarak aşıkır semptomların az bulunması sebebiyle genellikle POKD tanısı almayabilir, tanı konmak için spesifik nöropsikolojik testlere ihtiyaç duyabilir (43). Kognitif performans testleri POKD tanısı koymak için kullanılabilecek ana enstürmanlardır (49). Tanı amacıyla uygulanabilecek nöropsikolojik testler objektif ya da subjektif olabilir. Bu testler bir araştırmacı tarafından ya da hastanın kendi kendine uygulayabileceği testlerdir (50).

POKD tanısı, hastalara preoperatif ve postoperatif yapılan nöropsikometrik testlerle doğrulanabilir. 1995 yılında POKD tanısı için bir konsensusa varılmış, “core test” olarak adlandırılan bir testler bütünü önerilmiştir (51).

2.2.2.1 Rey Auditory Verbal Learning Test (Kelime Öğrenme Testi, RAVLT)

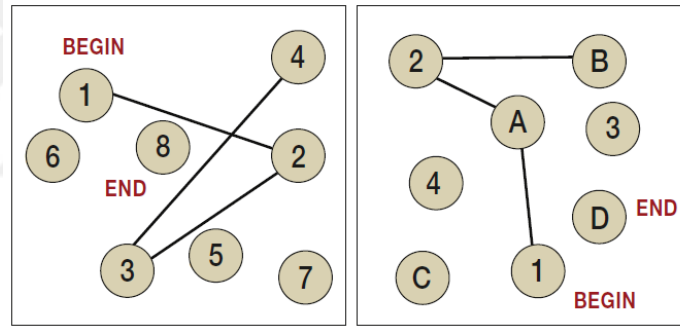
RAVLT hafızayı, dikkati, öğrenme yeteneğini işitsel-sözel alanda değerlendirmeye yarayan bir nöropsikolojik testtir (Şekil 2.5) (52).

Testin uygulanışı kısaca şöyledir: Testi uygulayan kişi saniyede 1 olmak üzere 15 kelimelik bir liste okur. Katılımcıya listedeki kelimeleri hatırlayabildiği kadarıyla tekrar etmesi söylenir. Bu prosedür beş kere tamamlanır. Testi uygulayan kişi ikinci bir 15 kelimelik liste okur, katılımcıya bu yeni listeyi tekrar etmesi için bir kez hak verilir. Hemen arkasından katılımcıdan ilk listedeki 15 kelimedenden hatırlayabildiği kadarını sayması istenir. 20 dakika sonra, katılımcıdan tekrar ilk listeden hatırlayabildiklerini sayması istenir. Daha sonra katılımcıdan kelimelerle dolu bir liste okuması

ve hangilerinin kendisine okunan ilk listede olduğunu hatırlaması istenir (53).

2.2.2.2 Trail Making Test, Bölüm A ve B (Kombine Görevleri Gerçekleştirebilme Yeteneği, TMT)

TMT genellikle kognisyonu hafıza ve bilgi işleme üzerinden değerlendirir. A ve B olmak üzere iki kısımda uygulanır. Ana hedef, testleri mümkün olan en kısa sürede tamamlamaktır. Testin A bölümünde teste katılan kişiden beyaz bir kâğıda karışık olarak dağıtılmış ve halka içerisinde bulunan 1'den 25'e kadar olan sayıları, doğru sıralama düzeninde birbirine çizgi ile birleştirilmesi istenir. B kısmında ise, yine beyaz bir kâğıda dağıtılmış olan 1'den 12'ye kadar sayılar ve A'dan L'ye kadar harfler bulunmaktadır. Katılımcıdan bu sayıları ve harfleri, alfabetik sırada hangi harf hangi sayıya denk geliyor ise o sayı ile birleştirerek testi tamamlamaları istenir (54).

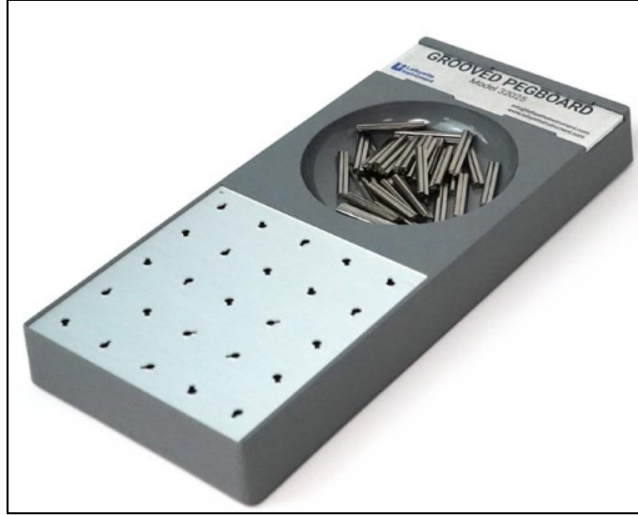


Soldaki: TMT-A. Sayıların 1'den 25'e kadar sırayla birleştirilmesi istenir. Sağdaki: TMT-B. Sayıların ve harflerin, alfabetik sıralamaya uygun bir biçimde birbiri ardına eklenerek birleştirilmesi istenir.

Şekil 2.5. Trial making test (TMT)

2.2.2.3 Grooved Pegboard Test (El Becerisi, GPT)

GPT birincil olarak motor fonksiyonları ölçmekte kullanılan, fakat dikkat ve yönetici işlevlerin de değerlendirilebildiği bir testtir (Resim 2.1). Bu testte, teste katılan kişilerden üzerinde 5x5=25 delik bulunan bir platforma, bu deliklere uygun tasarlanmış metal çubukları belli bir sırada (sağdan sola yahut tam tersi) deliklerden geçirerek dizmeleri istenir. Teste katılan kişiden öncelikle bu işlemi baskın eliyle, daha sonra aynı sıralamayı takip ederek baskın olmayan eliyle yapması istenir. İşlem sırasında geçen süre kaydedilir. Hedef, mümkün olan en kısa sürede testi tamamlamaktır (55).



Resim 2.1. Grooved pegboard testi

2.2.2.4 Digit Span Test (Belli Bir Sırada Sayıyı Hatırlama Kabiliyeti)

Bu testte deneklere bir dizi sayı okunur ve baştan söylenen sırayla (ileri doğru) veya sondan başa ters sırayla (geriye doğru) deneyi yapan kişiye söylemeleri istenir (Şekil 2.6). Testte teste katılan kişiye sırayla rakamlardan oluşan sayılar giderek hane sayısında artış yapılarak okunur veya ekranda gösterilir. Her defasında verilen rakamları verilen sırada ileri doğru veya sondan başa doğru söylemeleri veya yazmaları istenir. Teste katılan kişi her tekrarda ilk hata yaptığı haneye kadar puan alır. Amaç kişinin maksimum kaç haneye kadar sırayla sayıyı söyleyebildiğini ölçmektir. Testte ileri doğru sayılan rakamlar arasındaki zaman aralığı, dikkat ve konsantrasyonun verimliliğini ve kapasitesini gösterir. Geriye doğru sayılan rakamlardaki zaman aralığı, özellikle işleyen belleğe bağlı bir yürütme görevidir (56).

4 - 1 - 7
3 - 9 - 2 - 5
4 - 8 - 1 - 0 - 2
7 - 1 - 0 - 5 - 3 - 9
8 - 5 - 3 - 9 - 4 - 1 - 7
2 - 4 - 7 - 3 - 1 - 8 - 5 - 0
5 - 2 - 8 - 1 - 3 - 0 - 4 - 2 - 6
6 - 1 - 5 - 3 - 9 - 7 - 4 - 8 - 2 - 3

Şekil 2.6. Digit span testi

Devam eden çalışmalarda “Stroop Test” (57), “Kağıt ve Kalem Hafıza Testi” (58)(sensörimotor hız ve hatırlama hızı) ve “Harf-Sayı Yerleştirme Testi”(59) (genel bilgi işleme hızı testi) kognisyonu ölçmede kullanılabilecek testlere eklenmiştir (60).

Kapsamlı bir klinik nöropsikolojik muayene yaklaşık 2,5 saat sürmektedir. Erzigkeit’in Kısa Kognitif Performans testi (SKT) nispeten kısa bir alternatif testtir ve yaklaşık 15 dakika içerisinde tamamlanabilir olması nedeniyle perioperatif kullanım için uygundur (61).

Chung ve arkadaşları ise genel anestezi sonrası kognitif performansı bir sürüş simülatörüyle test etmişlerdir (62).

Rasmussen ve ark (2001) POKD tanısı ve evrelemesi için birtakım önerilerde bulunmuştur (50). Bu çalışmada; POKD için kullanılacak nöropsikolojik testin seçimi, kontrol gruplarına uygulanan testlerin karakteristiklerini ortaya koymak, nöropsikolojik testlerin uygulanış şekilleri, test sonuçlarının analizleri, cerrahi hastalarda bu testlerin sonlandırılma zamanları üzerine önerilerde bulunulmuştur.

2.2.3 Epidemiyoloji

Günümüze kadar yapılan araştırmalarda raporlanan POKD insidansı, araştırmadaki kognitif değerlendirme için kullanılan testlere, uygulanan

testin spesifitesi ve sensitivitesine ve testin anesteziden sonraki uygulanma zamanına bağılı olarak değişmektedir (49).

Önceleri POKD'nin kardiyopulmoner bypass gerektiren kardiyak cerrahilerden sonra geliştiğı düşünülse de yapılan çalışmalar sonucunda POKD insidansında off-pump cerrahi ile on-pump cerrahi arasında farklı bulunmamıştır (63–66). Selnes ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, kardiyak cerrahi sonrası POKD ile koroner arter hastalığı olup nonkardiyak cerrahi geçiren hastalardaki POKD insidansı arasında fark bulunmamıştır (67).

1998 yılına kadar birçok insidans çalışması yapılmış olmakla beraber, bu çalışmalardaki kontrol grubu eksikliği ve yapılan ortak bir kognitif değerlendirme testinin bulunmaması nedeniyle kısıtlı veri elde edilebilmiştir. 1998 yılında International Study of Postoperative Cognitive Dysfunction (ISPOCD) adıyla yayınlanan iyi tasarlanmış gözlemsel bir çalışmada, 65 yaş üstü non-kardiyak cerrahi geçiren 1218 hastada POKD için risk faktörleri araştırılmış, 321 hastadan oluşan bir kontrol grubu (cerrahi geçirmemiş fakat nöropsikolojik testlere tabi tutulmuş) ile karşılaştırılmıştır. Bu çalışma sonucunda cerrahiden 1 hafta sonra POKD prevalansı %26, 3 aylık süre sonunda ise %10 bulunmuştur. Bu oran 12 ay sonundaki orana yakındır. Kontrol grubunda ise bu zaman dilimlerinde ayrı ayrı yapılan testlerde %3 insidans saptanmıştır (60). Krenk ve arkadaşları, 2010 yılında yaptıkları derlemede POKD'nin her yaşta görülebileceğine parmak basmış, fakat 60 yaş üstü hastalarda daha uzun sürdüğünü ve günlük yaşantıyı daha çok etkilediğini söylemişlerdir (68).

Monk ve arkadaşları taburculuk sırasında POKD'ye sahip olan hastaları şöyle sınıflamıştır: 18-39 yaş cerrahi hastalarda %36,6, 40-59 yaş hastalarda %30,4, 60 yaş ve üstü hastalarda %41,4. Ayrıca bu çalışmada, taburculuk sırasında POKD tanısı olan hastaların ilk bir yıl içerisindeki mortalite oranının anlamlı olarak artmış olduğu saptanmıştır (69).

2002 yılında, ISPOCD2 adıyla ISPOCD çalışma grubunun çok merkezli yeni bir çalışması yapılmış, POKD'nin orta yaşta ne sıklıkta görüldüğü araştırılmıştır (70). Çalışmanın sonunda, postoperatif birinci hafta sonunda hastaların %19,2'sinde POKD geliştiğı gözlenmiştir. Kontrol grubunda ise bu

oran %4'tür. 3 aylık periyodun sonunda POKD oranı %6,2 olarak saptanmış, kontrol grubunda ise %4,1 oranında bulunmuştur.

2.2.4 Risk Faktörleri ve Etiyoloji

POKD gelişiminin potansiyel prediktörleri henüz tam anlaşılamamış olmasına rağmen, etiyojisinin multifaktöriyel olduğu düşünülmektedir (71,72). Potansiyel risk faktörlerini üç grupta incelemek gerekirse hasta bağımlı faktörler olarak ileri yaş, düşük eğitim seviyesi (73), preoperatif kognitif fonksiyon azlığı (49), erkek cinsiyet, menapoz,, kronik narkotik-benzodiyazepin ve alkol kullanımı, komorbid hastalık sayısı (74) ve genetik faktörler (75), cerrahi bağımlı faktörler olarak postoperatif infeksiyonlar (60) solunum komplikasyonları, hipoksemi (76), disglisemi (77), anestezi bağımlı faktörler olarak da maruz kalınan anestezi sayısı ve süresi (49), antikolinergik ilaçlar ve ağrı (78) düşünülmektedir (Tablo 2.1). Bununla beraber, ISPOCD1 sonuçları incelendiğinde, POKD gelişimi etiyojisinde hipotansiyon, ASA skoru, uygulanan anestezi tekniği, postoperatif ağrı yönetimi, yapılan operasyonun tipi ve perioperatif dönemde yapılan sıvı tedavisi risk faktörü olarak yer almadığı görülmektedir. Postoperatif ağrının kognitif fonksiyonu bozabileceğine dair çalışmalar da mevcuttur (79,80).

Yaş, POKD gelişimi için major bir risk faktörüdür. Kognitif performanstaki bozulmaları kompanse etme yeteneği ilerleyen yaş ile azalmaktadır. Yapılan görüntüleme çalışmaları, cerrahi prosedürlere tabi olacak hastaların genellikle tanı konmamış beyin hastalıklarının varolduğunu ortaya koymuştur. Ito ve arkadaşları MR ile tanı koyulabilen sessiz beyin iskemisi mevcut olan hastaların kardiyak bypass sonrası POKD gelişimine daha yatkın olduğunu göstermiştir (%15,2) (81). Julie Ng, iskemi ve cerrahinin beyindeki inflamatuvar değişikliklerde sinerjik etkisi olduğunu göstermiştir (82).

En çok araştırılan POKD risk faktörlerinden biri de anestezinin tipi ve derinliğidir. Uzun vadede POKD ile genel anestezi arasında bir ilişki olduğu düşünülmektedir (69). 2010 yılında yayınlanan bir meta analizde, genel anestezi ile rejyonel anestezi arasında bir karşılaştırma yapılmış, POKD insidansı açısından fark bulunamamıştır (83). Rasmussen ve arkadaşlarının 2003 yılında yaptığı randomize kontrollü çalışmada postoperatif 3.ayda

bakılan POKD insidansında genel anestezi ile rejyonel anestezi arasında fark bulunmamasına karşın, kısa vadede POKD'yi azaltmada rejyonel anestezinin genel anesteziye üstünlüğü kanıtlanmıştır (84). Bu konuda yapılmakta olan araştırmaların sayısı artmakla beraber, 2018 yılında toplanan çalışma grubuna göre, uygulanacak anestezi seçiminin rejyonel mi yahut genel anestezi mi olacağına dair bir öneri bulunmamaktadır (85). Yedi çalışmanın dahil edildiği bir meta analizin sonuçlarına göre, TIVA'nın POKD riskini düşürdüğü anlaşılmakla beraber, eldeki verilerin yetersizliği, tanı testlerinin heterojenite göstermesi ve değerlendirme zamanlarının farklı olması nedeniyle hala belirsizliğini korumaktadır (86).

Uygulanan anestezi derinliği de POKD için potansiyel risk faktörleri arasında değerlendirilmiştir. Yakın zamanda yapılan bir meta analiz sonuçlarına göre, BIS ölçümü yardımıyla derin-yüzeyel anestezi karşılaştırması yapılmış, POKD riski açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır (87). Bu meta analizdeki çalışmalarda bulunan hasta grubunun yaş ortalaması 45-48 arasında değişmekte olup, POKD gelişimi için riskli grupta yer almamalarının sonucu etkileyebileceği düşünülmektedir. Hou ve arkadaşları 60 yaş üstü hastalarda BIS ölçümleri ile anestezi derinliği ile POKD arasında ilişki olup olmadığını araştırmış, diğer faktörler standardize edildiği takdirde erken postoperatif dönemde anestezi derinliğinin POKD insidansını artıracığına yönelik bulgular elde etmişlerdir (88).

Tablo 2.1. Postoperatif kognitif disfonksiyon için risk faktörleri (73)

POKD için risk faktörleri		Değerlendirme zamanı	POKD insidansı (%)
Hasta bağımlı faktörler	İleri yaş	≤1 hafta	41.4
		1 hafta ila 3 ay	12.7–14
		>1 yıl	16
	Eğitim seviyesi (yüksekokuldan daha düşük)	≤1 hafta	27
		1 hafta ila 3 ay	9
		>1 yıl	10
	Erkek cinsiyet	≤1 hafta	Net veri yok
	Menopoz	≤1 hafta	Net veri yok
	Apolipoprotein E4	≤1 hafta	11.7
		1 hafta ila 3 ay	10.3
Kororbiditeler	Ameliyat öncesi depresyon		Değişken veriler
	Metabolik sendrom		Değişken veriler
	Ameliyat öncesi kognitif bozukluk		Değişken veriler
	Diğer kororbiditeler		Değişken veriler
Cerrahi ve anestezi bağımlı faktörler	İkinci ameliyat	≤1 hafta	43
		1 hafta ila 3 ay	20
	Uzun süreli ameliyat/anestezi	≤1 hafta	33
		1 hafta ila 3 ay	9
		>1 yıl	11
	Ameliyat sonrası enfeksiyon	≤1 hafta	39
		1 hafta ila 3 ay	14–19
		>1 yıl	19
	Solunum komplikasyonu	≤1 hafta	59
		1 hafta ila 3 ay	14–15
		>1 yıl	14
	Anestezik tip		Değişken veriler
	Ağrı yönetimi		Değişken veriler
Diğer faktörler	Tütün kullanımı		Değişken veriler
	Alkol veya uyuşturucu kullanımı geçmişi	≤1 hafta	26.8

2.2.5 Patogenez

POKD konusunda araştırmaların sayısı günden güne artmakta olsa da cerrahi ve anestezi sonrası gelişen kognitif bozukluğun patogenezi tam anlaşılamamıştır (89).

Önceleri kognisyondaki bozulmanın sorumlusu olarak serebral hipoperfüzyon ve hipoksemi düşünülmüştür (90,91). Fakat yapılan çalışmalar sonrasında POKD ile serebral hemodinami ve oksijenizasyon arasında ilişki olduğuna dair güçlü bir kanıt elde edilememiştir (90,92,93). Bu aynı zamanda ISPOCD tarafından da serebral hipoksi veya hipotansiyon olmamasına rağmen POKD gelişebildiği gösterilerek kanıtlanmıştır (57).

Anestezinin tipi ve derinliği de POKD insidansı ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür fakat hala net bir sonuca varılmamıştır. Uygulanan anestezinin inhaler olması ile POKD insidansı arasındaki ilişki de tartışmalıdır (86). Buna ek olarak, rejyonel ve genel anestezi sonrası gelişen POKD insidansı arasında fark bulunamamıştır (84,94).

Son çalışmalar cerrahiden sonra gelişen kognitif bozukluğa etiyolojik faktör olarak sistemik inflamatuvar cevabı işaret etmektedir (90,91,93). Cerrahi travmaya bağlı sistemik inflamatuvar mediatörlerin salınımı sonucu santral sinir sistemindeki inflamasyon proseslerinde aktivasyon gösterilmiştir (91,95–97). İnflamatuvar sitokinlerin salınımı sonucu kan-beyin bariyerinde geçirgenlik artışı meydana gelmektedir (93,98). Bunun sonucunda, sistemik inflamatuvar sitokinler kan-beyin bariyerini geçerek mikrogliya ve astrositlerde nöronal immün yanıtı tetiklemektedir (93,98,99). Bu immün yanıtın asıl amacı iyileşme sağlamak olsa da ileri düzeyde doku hasarı, sinaptik disfonksiyon, nörogenezin inhibisyonu ve nöronal ölüm gelişebilir (95). Bu rolde etkisi olan moleküller özellikle proinflatuvar sitokinlerden TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10 gösterilmiştir (100–105).

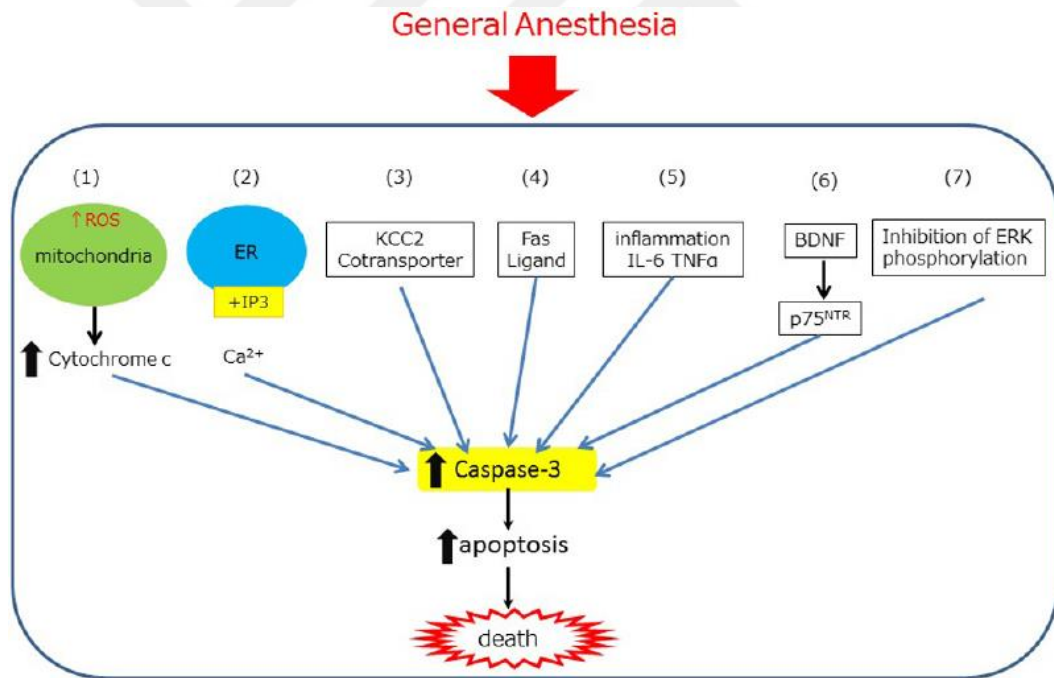
IL-6 düzeyi POKD önlenmesi ve tedavisinde bir marker olarak kullanılabilir (106). Yakınlarda yapılan bir meta analiz sonuçlarına bakıldığında, postoperatif CRP ve IL-6 artışı ile POKD arasında ilişki bulunmuştur (107). Başka bir çalışmada, TNF- α inhibisyonu ile IL-1 salınımı sınırlandırarak farelerde nöroinflamasyondan korunma gösterilmiştir (108).

Cerrahinin süresi ve kompleksliği arttıkça POKD gelişimi riski de artar. Bunun sebebi endotoksin salınımı ve serebral emboli ile ilişkili olabilir. Endotoksinler interlökin salınımını artırıp sistemik inflamatuvar cevaba neden olur. Kardiyak cerrahi sonrası serebrovasküler olayların sebepleri emboliler, hipoperfüzyon ve inflamatuvar cevap üçlüsüdür. Kardiyak cerrahi

geçiren hastalarda POKD ve düşük anti endotoksin antikor seviyesi arasında ilişki bulunmuştur. Bu da POKD gelişiminde endotoksinlere gelişen immün cevabı sorumlu tutmaktadır (109).

Hayvan çalışmaları POKD için inflamasyonu sorumlu tutar (101,108). Cerrahiden sonra proinflamatuvar sitokinler salındığı bunun da santral sinir sisteminde nöroinflamasyona yol açtığı gösterilmiştir (110). Sıçan modelleriyle yapılan hayvan çalışmalarında hipokampüsteki inflamatuvar cevap ile POKD arasında ilişki bulunmuştur (111).

Başka bir çalışmada da anesteziye bağlı hipokampal hafızada bozulma, artmış plazma sitokinleri ve aktive IL-1 β yolakları ile ilişkili bulunmuştur (101). İleri çalışmalar göstermiştir ki yalnızca isofluran kullanımı IL-1 β yolağını aktive ederek hipokampüste hücresel hasar meydana getirmekte ve sıçanlarda kognitif bozulmalara neden olabilmektedir (112).



Mitokondriyal yol, anestezinin indüklediği reaktif oksijen radikalleri mitokondriden sitokrom C salınımına yol açar ve apoptoz gelişir. (2) Endoplazmik retikulum yolu, anestezi IP3 reseptörlerini aktive ederek Ca²⁺ salınımına yol açarak apoptozu tetikler. (3) GABA reseptörünün uyarılması KCC2 kotransport mekanizmasını aktive ederek apoptozu tetikler. (4) Anestezi Fas proteinini aktive eder ve apoptozu tetikler. (5) İnflamatuvar mediatörler inflamasyona yol açıp apoptozu tetikler. (6) Anestezi maruziyeti proBDNF'nin BDNF'ye dönüşümünü indükleyerek apoptozu tetikler. (7) Anestezi ERK fosforilasyonunu inhibe ederek apoptozu tetikler.

Şekil 2.7. Genel anesteziye bağlı nöroapoptoz mekanizmaları-1 (113)

değerlendirmek için uygulanan testlerin ve uygulanma zamanlarının farklı oluşundan kaynaklanmış olabilir. Tek bir anestezi uygulaması üzerinde çelişkili sonuçlar mevcutken, tekrarlayan anestezinin POKD riskini artıracak yönünde çalışmalar mevcuttur. (125–127). Hayvan çalışmalarında, cerrahi stres olmadan uygulanan volatil anesteziklerin proinflamatuvar sitokinleri ve mikrogial aktivasyonu artırdığına yönelik kanıtlar henüz yetersizdir. Bazı gruplarda inflamasyonun arttığı görülse de (124,128,129), diğer gruplarda yalnız başına isofluran ya da sevofluran uygulamasının inflamasyonu artışı üzerine etkisi gösterilememiştir (103,118).

2.2.6 Tedavi ve Korunma

Postoperatif dönemde POKD tanısı koyabilmek için öncelikle organik psiko-sendromlar dikkatle tedavi edilmelidir. Postoperatif dönemde birçok farklı klinik durum, POKD'yi manifeste edebilir (Tablo 2.2). Bu durumların tedavi edilmesi, POKD'yi ortadan kaldırabilir. Ayrıca semptomların tedavisi için destekleyici terapiler (oksijen açlığının giderilmesi, hemodinamik destek gibi) iyileşme için optimal şartları sağlar. Bunlara ek olarak postoperatif ağrı ve POKD gelişimi arasında korelasyon olduğu düşünüldüğünde, ağrı yönetiminin de önemli rolü olduğu unutulmamalıdır (73).

Tablo 2.2. Postoperatif kognitif disfonksiyon manifestasyonu yapan klinik durumlar ve tedavileri

Klinik durum	Tedavi
Miyokard enfarktüsü	Medikal/Cerrahi/Radyolojik müdahale
Sepsis	Antibiyotik/Sıvı tedavisi
Latent enfeksiyon	Uygun antibiyotik tedavisi
Üriner sistem enfeksiyonu	Uygun antibiyotik tedavisi
Pnömoni	Uygun antibiyotik tedavisi
Elektrolit bozukluğu	Elektrolit tedavisi
Dehidratasyon	Uygun ve yeterli hidrasyon
Endokrin/Renal/Karaciğer/Metabolik Bozukluklar	Tanı-Uygun tedavi
Hipoglisemi	Glukoz desteği

2.3 İNHALASYON ANESTEZİKLERİ VE POSTOPERATİF KOGNİTİF DİSFONKSİYON

Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç İdaresi (US Food and Drug Administration, FDA) tarafından yakın zamanda yapılan bir uyarıda, gelişmekte olan beyinlerin anestezi ajanları ve sedatif ilaçlara maruziyeti sonucu nöropatolojik etkiler ortaya çıkabildiği ve kognitif fonksiyonlarda bozulmayla sonuçlanabildiği bildirilmiştir. Bu bildiride üç yaş altı çocuklar ve üçüncü trimestrdaki gebelerin tekrarlı veya uzun bir süre boyunca bu ilaçlara maruziyeti, çocukların beyin gelişimini etkileyebileceği söylenmektedir (130,131). Davidson ve arkadaşları tarafından yapılan bir randomize kontrollü çalışma sonucunda, yenidoğan döneminde tek bir uzun süreli maruziyetin bile ileri dönemlerde istenmeyen etkilerinin olabileceği öne sürülmüştür (132).

Volatil anesteziğin nöronal dejenerasyonu tetikleyerek apoptozise ve hafızada bozulmaya sebep olabileceği düşünülmektedir (133–135) (Tablo 2.3). Volatil anesteziğin bu etkisinin hipokampüste oluşturduğu apoptozis sonucu kaybedilen nöronlar aracılığıyla olduğu söylenebilir (136,137).

Lin ve Zuo, 4 aylık sıçanlarda isofluran maruziyeti sonucu uzun dönem uzaysal hafızada bozulma ve öğrenme ve bellek fonksiyonlarında azalma olduğunu göstermişlerdir (112).

Tablo 2.3. Anestezi ajanları ve postoperatif kognitif disfonksiyon (73)

Anestezi Ajanı	Klinik Bulgular	Moleküler Mekanizma
İsofluran ve Nitröz oksit kombinasyonu	Yaşlı sıçanlarda uzaysal hafızada bozukluk	Amiloid-B oligomerizasyonu ve fosforile Tau seviyesinde artış
Sevofluran	Uzaysal hafızada bozukluk	Tau fosforilasyonu artışı- Nöroapoptoz
Desfluran	Uzaysal hafızada bozukluk	Nikotinik asetilkolin reseptörünün inhibisyonu
İntravenöz anestezi	Koruyucu etki	
Benzodiyazepinler	Deliryum insidansı ve süresinde artış	
Postoperatif opioid kullanımı	POKD insidansında artış	

Sevofluran, düşük kan gaz partiyon katsayısına sahip olması ve metabolizmayı daha az etkilemesi nedeniyle her yaşta hastaya kullanılabilen güvenli bir anestezi ajandır. Bu özellikleri daha hızlı dengeli bir indüksiyon ve uyanma sağlar (138). Diğer yandan, erişkin hayvan modellerinde sevoflurana bağlı olduğu düşünülen kognitif bozulmaya dair eldeki bilgiler, deneysel çalışmaların sayıca azlığı nedeniyle halen tartışmalıdır (161,162). Karaman ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, %2-%4 konsantrasyonda 4 saat uygulanan sevofluran anestezisinin erişkin sıçanlarda öğrenme kabiliyetine negatif etkisi olduğu bulunmuştur (141). Bu etkinin, IL-6 düzeyindeki artışa bağlı nöroinflamasyon sonucu olabileceği öne sürülmüştür (142). Aynı zamanda Chen ve arkadaşları, yaptıkları çalışmada sevofluranın endoplazmik retikulum stres yolağı üzerinden apoptozu tetikleyerek nöronal dejenerasyona yol açabildiğini göstermiştir (164). Başka bir deneysel çalışmada, 6 saat boyunca %3 konsantrasyonda sevofluran uygulamasının frontal korteks ve hipokampüste CA1 bölgesinde apoptoz seviyesini artırdığı görülmüş ve bunun uzun dönem kognitif disfonksiyona sebep olduğu ileri sürülmüştür (144). Birtakım çalışmalar sevoflurana bağlı nöronal apoptozis ve hücresel düzeyde sinaps yapısında değişmelere odaklanmıştır (145-147).

Anestezi ile indüklenen POKD'den korunma amacıyla anti-inflamatuvar ve nöroprotektif terapiler araştırılmaktadır. İnflamasyonun rolü göz önünde bulundurulduğunda, birtakım çalışmalar POKD'den korunma amacıyla anti-inflamatuvar ilaçlar kullanmıştır (148,149).

Yapılan bir hayvan çalışmasında deksametazon uygulamasının sevofluran anestezisi sonrası gelişen kognitif disfonksiyon üzerine etkileri araştırılmıştır (141). Başka çalışmalarda lidokain, magnezyum, komplaman kaskad inhibitörlerinin POKD gelişimden koruyuculuğu olmadığı bulunmuştur (150-152).

Minocycline'in isofluran ile tetiklenen kognitif bozulmayı hafiflettiği gösterilmiştir (153). Perioperatif deksmedetomidin uygulamasının POKD riskini azaltmaya yönelik etkileri araştırılmıştır. Bu etki mekanizması hala araştırılmakla beraber, diğer sedatif ve anestezi ajanlara olan ihtiyacın azalması, azalmış opioid kullanımı, sistemik stres cevabının modülasyonu ve potansiyel direk nöroprotektif etki ile sağlanabileceği düşünülmektedir (154-

156). Prekilinik çalışmalarda anesteziye bağlı nörotoksisiteden korunma yöntemlerinde L-tipi kalsiyum kanal antagonisti olan nimodipin araştırılmış, sevofluran ve isoflurana bağlı gelişen kognitif bozulma, nöroinflamasyon ve apoptozdan koruyucu olabileceği önerilmiştir (12,157,158). Hücre kültürü ile yapılan bir çalışmada NMDA reseptörünün memantin ile inhibe edilmesi de isofluran bağımlı sitozolik kalsiyum ve kaspaz-3 aktivasyonunun artışı ve sitotoksisiteden koruyucu olduğu gösterilmiştir (159). Yapılan başka bir çalışmada tetrandrin'in sevofluran ile tetiklenen kognitif bozukluğu inflamasyon ve apoptozu baskılayarak hafiflettiği öne sürülmüştür (160).

Biri deneysel, diğer klinik olmak üzere iki farklı çalışmada intranazal insülin uygulaması ile normogliseminin sağlanması ile Tau fosforilasyonunu azalttığı ve kognitif fonksiyonları düzelttiği belirtilmiştir (161,162). Sıçanlarda yapılan bir başka çalışmada ise normobarik hiperoksi önkoşullamasının anesteziye bağlı kognitif bozulmayı engellediği, bunu Bcl-2 proteinin artışı, Bax ve kaspaz-3 proteinlerinin düşüşü üzerinden gerçekleştirdiği gösterilmiştir (163).

2.4 TEKRARLAYAN ANESTEZİ VE POSTOPERATİF KOGNİTİF DİSFONKSİYON

Yapılan deneysel çalışmalar tekrarlayan anestezi uygulamalarının gelişmekte olan beyinde nörotoksik etkilerinin olduğunu göstermiştir (114,164–166).

Fareler ve sıçanlarda yapılan deneylerde, tekrarlayan isofluran uygulamalarının etkilerinin, tek uygulamadan daha fazla olduğu gösterilmiştir (167). Zhou ve arkadaşları yaptıkları deneysel çalışmada, tek sefer/çok sayıda isofluran maruziyeti olan sıçanlarda IL-1 ve IL-6 düzeylerinde artış, hipokampüste mikrogliya aktivitesinde artış göstermiş olsa da MSLT ile uzaysal hafızada bozulma gösterememiştir (168). Liang ve arkadaşları sıçanlarda yaptıkları çalışmada erken dönemde tekrarlayan %2,6 konsantrasyonda sevofluran maruziyetinin erişkin dönemde öğrenme ve belleği bozmadığını fakat hipokampal CA1 bölgesindeki sinaptik plastisiteyi azalttığını göstermişlerdir (169).

Neonatal sıçanlarda tekrarlayan isofluran maruziyetinin beyinde apoptotik dejenerasyonu tetiklediği ve uzun dönemde hafif davranışsal bozukluklara

sebeup olduğu gösterilmiştir (170). Başka bir deneysel çalışmada ise postnatal dönemde tekrarlayan sevofluran maruziyeti olan sıçanlarda nroapoptozun tetiklendiği, kaspaz-3 aktivasyonunun ve Bax ekspresyonunun arttığı, Bcl-2 ekspresyonunun azaldığı ve adölesan dönemde kognitif bozulmalar görüldüğü saptanmıştır (171).

Tekrarlayan anestezi maruziyeti, ilerleyen yaşlarda öğrenme glđđ ve dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu ile ilişkilendirilmiştir (172–176).

Tekrarlayan sevofluran maruziyeti, yaşlı sıçanlarda da öğrenme ve bellekte bozulmaya yol açmıştır (127). Hipokampüste BDNF seviyesinde azalma ve NF-kB ve apoptoz oranında artışa sebep olmuştur. Bu çalışmada sevofluran maruziyetinin etkileri uygulanan sevofluran dozuna bağlı olduğu görülmüştür. Tek uygulamada kognitif bozulma yapmayacak kadar düşük dozun ise tekrarlayan şekilde uygulanması ile kognitif bozulma ve hipokampal değişiklikler olabildiği görülmüştür.

2.5 NORMOBARİK HİPEROKSİ

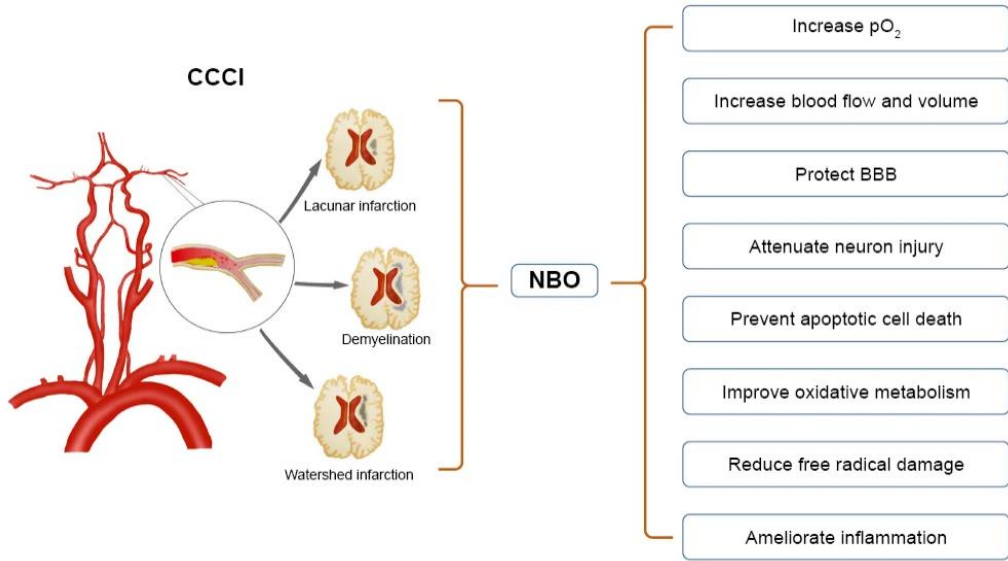
Normobarik hiperoksi (Normobarik Oksijen, NBO) 1 atmosferik basınçta (1 ATA = 101.325 kPa) inspire edilen oksijen fraksiyonu (FiO_2)’nun %40-100 arası bir oranda tutulduğu oksijen uygulanmasına verilen addır. Bu uygulama nazal kanül yahut maske ile yapılabilir. Oksijen tedavisi seçenekleri arasında basit ve pahalı olmayan bir yöntemdir (177).

Organizmada herhangi bir bölgenin kısa süreli iskemiler ile sonrasında gelecek olan daha ciddi iskemilere dayanıklı hale gelmesine İşkemik Tolerans (IT) denir (178). Bu eylemin dışarıdan bir uyarıyla gerçekleştirilmesine İşkemik önkoşullama denir ve başta beyin olmakzere birçok organzerinde çalışılmıştır (179). İşkemik önkoşullama terimi, yalnızca basit iskemiye karşı değil, birtakım farmakolojik ajanlara maruziyet sonucu yahut inspire edilen oksijen basıncındaki değişmelerle ortaya çıkan ya da lipopolisakkaritlerin indüklediği düşük seviyeli inflamasyonlara karşı oluşturulabilecek terapötik uygulamaların tmn içerir (180). Özellikle hipoksi (181), iskemi (179), anoksi (182), oksidatif stres (183), oksidatif fosforilasyon inhibitörleri (184) ve normobarik oksijen (NBO) (185)

uygulamaları global veya lokal serebral iskemide beynin iskemik toleransını artırır (Şekil 2.9).

NBO uygulamasından birtakım hastalıklarda adjuvan tedavi olarak faydalanılmıştır (186–189). NBO önkoşullaması, beyin dokusundaki hipoksiyi azaltıp disfonksiyonun hızlı düzelmesine olanak sağlar ve klinik sonuçları iyileştirir (186,190–194). NBO'nun doku oksijenizasyonunu iyileştirerek, serebral kan akımını artırarak, kan-beyin bariyerini koruyarak, inflamasyonu azaltarak ve hücre apoptozunu azaltarak anti-iskemik etki gösterdiği kanıtlanmıştır (18,195–198). Altta yatan moleküler mekanizma ise HIF-1alfa, MMP-9 ve Kaspaz-3 ekspresyonunun azaltılması olarak açıklanmıştır (199–201).

NBO uygulamasının oksijen zehirlenmesi, akciğer hasarı ve beyin eksitotoksisite gibi yan etkileri olabilir (202,203).



Şekil 2.9. NBO uygulamasının kronik serebral dolaşım yetmezliğindeki (CCCI) potansiyel etkileri. pO₂ artışı, kan akımında artış, Kan Beyin Bariyeri'nde korunma, nöron hasarında azalma, apoptotik hücre ölümünden korunma, oksidatif metabolizmada artış, serbest radikal hasarında azalma, inflamasyonda azalma (194).

2.6 KOGNİTİF FONKSİYONLAR VE ÖĞRENME VE BELLEK TESTLERİ

Kognitif fonksiyonlar, beynin bilişsel kabiliyetlerini tanımlayan, kişinin kendini ve etrafındaki dünyayı öğrenmesi, anlaması, çevresi hakkında bilgiler

edinmesi ve belirli bir kaniya varmasını içeren ruhsal süreçlerdir. Bu fonksiyonlar bilinç, öğrenme, hafıza oluşturma, dikkat, algılama, oryantasyon, duygu, zekâ, düşünme, problem çözme, karar alma, konuşma, okuma, yazma, muhakeme, hesaplama, sıralandırma, planlama gibi yüksek beyin işlevlerini kapsar.

Nörobilimlerin araştırdığı konuların en fazla ilgi çeken noktası mental imgeler, hayal kurma, öz farkındalık, dil ve konuşma gibi yüksek beyin aktivitelerinin altında yatan nöral mekanizmalarının ortaya konmasıdır. Kognitif nörobilim olarak adlandırılan bu araştırma alanı beyinsel aktivitelerin nasıl işlediğini araştırır (204).

Klinik çalışmaların ve görüntüleme yöntemlerinin sağladığı bilgiler beyin fonksiyonlarının anlaşılmasında değerli olsa da kognitif fonksiyon bozukluklarının mekanizmasının anlaşılması ve bu bozuklukların tedavisinde uygulanacak tedavi yöntemlerinin araştırılması, etik sebeplerin getirdiği kısıtlılıklar nedeniyle laboratuvar çalışmalarını gerekli kılmıştır. Nörobilimlerdeki önemli bilgi kaynaklarından biri de hayvan modelleriyle yapılan deneysel çalışmalardır (205). Kognitif fonksiyonları değerlendiren çalışmalarda üretiminin ve bakımının kolay olması nedeniyle sıçanlar, günümüzde bilimsel araştırmalarda en fazla kullanılan deney hayvanlarıdır. Yapılan çalışmalarda insan ve sıçan hipotalamusunun öğrenme ve bellek fonksiyonlarında birbirine paralel özellikler gösterdiği saptanmıştır (206).

2.6.1 Öğrenme

Öğrenme, canlıların etrafındaki dünyayla etkileşerek tecrübe kazanması ve bu tecrübelerle dayalı olarak davranışlarını değiştirme yeteneği olarak tanımlanabilir. Hayvanları ve özellikle insanları diğer canlılardan ayıran özellik, deneyimleme yoluyla davranışlarını değiştirebilme yetenekleridir (205). Öğrenme gözlem ve deneyim yoluyla bilginin alınması; bellek ise bu bilginin beyinde depolanma ve saklanmasıdır.

Nörofizyolojik açıdan bakıldığında ise, yaşanan bir deneyim nedeniyle sinir sisteminde gelişen elektrokimyasal ve yapısal bazı değişiklikler sonucunda yeni sinaptik bağların kurulmasına öğrenme adı verilmektedir. Yaşanan yeni bir olayın, nöronlar arasında yeni sinapsların kurulmasını sağladığı,

sonrasında tekrarların bellek izleri oluşturarak bu bağları kuvvetlendirdiği bildirilmektedir (207).

Sinaptik fonksiyonlarda gerçekleşen kısa ve uzun dönem değişiklikler, öğrenme ve belleğin oluşumunu sağlar. Bu değişikliklerin lokalizasyonları presinaptik ya da postsinaptik olabilir (205). Öğrenme ve belleğin oluşumunda rol oynayan nöronal mekanizmalar, posttetanik potansiyasyon ve buna bağlı hücre içi Ca^{++} artışı, NMDA ve AMPA reseptörleri ile uyarılan long-term potansiyasyon (LTP) sonucu artan protein sentezi ve böylece nöronlar arası bağlantılarının büyümesi ve long-term depresyon (LTD) rol oynar (204, 205).

Öğrenme, tipik olarak non- asosiyatif öğrenme ve asosiyatif öğrenme olmak üzere iki kategoride incelenir (204,205). Non-asosiyatif öğrenme tek bir uyarı ile oluşan öğrenmedir. Habitüasyon (alışma) ve sensitizasyon (hassaslaştırma) olmak üzere iki tipi bulunmaktadır (204). Non-asosiyatif öğrenme çeşitli refleks yolları ile ilişkilidir (205). Asosiyatif öğrenme ise canlının bir uyarı ile başka bir uyarıyı ilişkilendirdiği öğrenme çeşididir. Şartlı koşullanma (klasik koşullanma) ve operan koşullanma (enstrümental koşullanma) olmak üzere iki tipte incelenir (204,205). Asosiyatif öğrenme ve bellek oluşturma, emosyonel cevaplar için amigdala ile, motor cevaplar için serebellum ile bağlantılıdır (205).

2.6.2 Bellek

Bellek (hafıza), öğrenilen bilginin saklanması ve depolanan bilgilerin bilinçli ya da bilinçsiz düzeyde tekrar hatırlanmasıdır (205). Bilinç (farkındalık) ise, etrafımızdakilerin veya birbirini izleyen düşüncelerimizin sürekli olarak farkında olma durumu olarak tanımlanabilir (207). Fizyolojik olarak, yaşanan olaylar beyinde, önceki sinirsel etkinliğin sonucu olan nöronlar arası sinaptik iletimin duyarlılığının değiştirilmesi yolu ile depolanır. Yeni veya kolaylaştırılmış yollara bellek izleri adı verilmektedir. Bu izler önemlidir çünkü, bunlar bir kez oluşturulduktan sonra, düşünme işlemi esnasında zihin tarafından seçilerek etkinleştirilir ve anıların yeniden canlanması sağlanır (207).

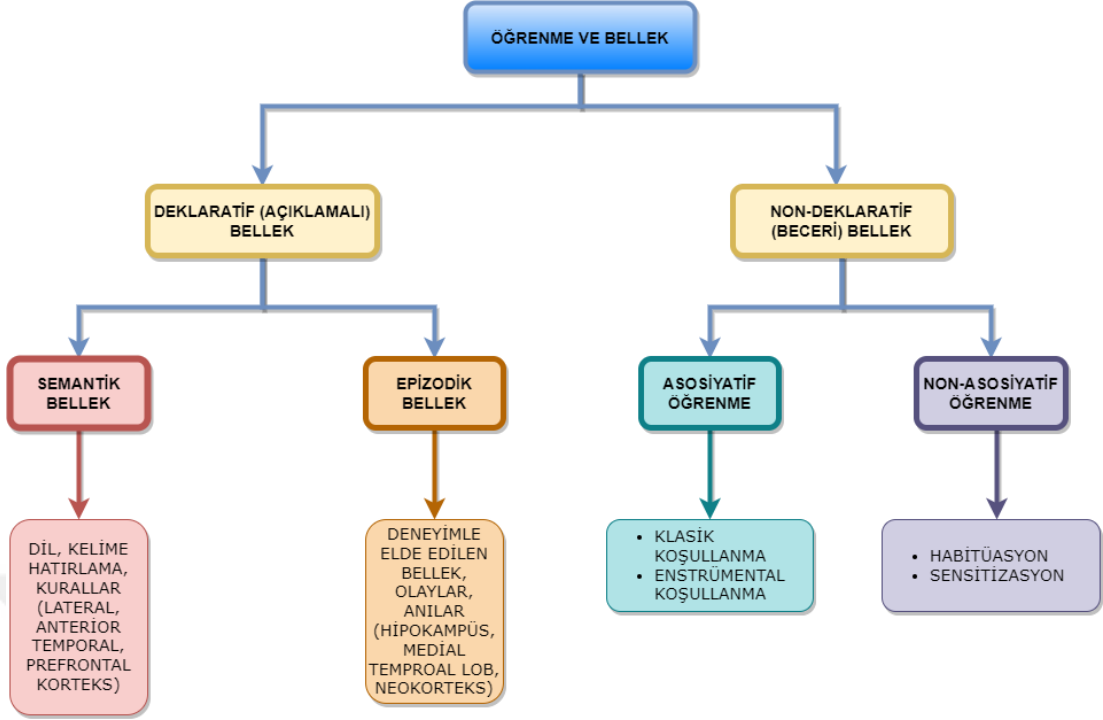
Filogenetik açıdan alt sınıflarda yer alan hayvanlarda yapılan deneyler, bellek izlerinin sinir sisteminin neredeyse her düzeyinde oluşabildiğini göstermiştir.

Spinal refleksler bile, yineleyen spinal etkinlik sonucunda değişebilmekte ve bu değişimler bellek sürecinin bir bölümünü oluşturmaktadır. Uzun süreli saklanan anılar da beynin derin merkezlerindeki sinapslar arası iletim değişikliklerinin sonucu oluşmaktadır. Ancak, düşünsel süreçler ile ilişkilendirdiğimiz anıların çoğu, kortekste bulunan bellek izlerine dayanmaktadır (207).

Bellek fizyolojik olarak implisit (nondekleratif / beceri belleği) ve eksplisit (dekleratif / açıklamalı) bellek olarak ikiye ayrılır (Şekil 2.10) (205).

İmplicit (non deklaratif) bellek çeşitli yeteneklerin toplamını yansıtır. Burada depolanan bilginin yeniden kullanılması için bilinçlilik şartı yoktur. İmplicit belleğin oluşturulmasında genellikle hipokampus rol oynamaz. Beceriler, alışkanlıklar, klasik koşullanma ve non asosiyatif öğrenmeyi içerir. Beceriler ve alışkanlıklar, striatum, serebellum ve motor korteksin birbirleri ile etkileşimi sonucunda bellek oluşturur. Asosiyatif öğrenmede amigdala ve serebellum, non-asosiyatif öğrenmede ise beynin bir takım refleks mekanizmaları rol oynar (205).

Eksplisit (deklaratif) bellekte ise bilginin ya da olayların hatırlanması için bilinçlilik ve farkındalık gerekmektedir. Hipokampus ve medial temporal lobun diğer bölümleri ile ilişkilidir. Eksplisit bellek, semantik bellek ve episodik bellek olmak üzere kendi içinde iki kısma ayrılır. Semantik bellek dil, kelime hatırlama, kurallar gibi gerçek verilerin depolandığı bellektir ve lateral ve anterior temporal korteks ve prefrontal korteks ile ilişkilidir. Episodik bellek ise olaylar ve anılar ile ilgili bellektir ve hipokampus, medial temporal lob ve neokorteks ile ilişkilidir (205).



Şekil 2.10. Öğrenme ve bellek türlerinin sınıflandırılması

Bellek, bilgilerin hafızada tutulma süresine göre kısa süreli bellek, orta süreli bellek ve uzun süreli bellek olarak sınıflanır (207). Kısa süreli bellek, daha uzun süreli belleğe dönüştürülmedikçe, süresi ancak saniyeler veya dakikalarla ölçülebilen bellektir. Orta (görece uzun) süreli belleğin erimi ise günler ile haftalar arasında bir süre ile ölçülebilir. Daha kalıcı biçime dönüşmek üzere aktif edilmedikçe, bu anılar zamanla söner ve yok olur. Kalıcı biçime dönüşmek üzere etkinleştirildiklerinde ise, uzun süreli bellek sınıflamasına dahil olurlar. Uzun süreli bellek, bir kez depolandığında yıllarca, hatta ömür boyu canlılığını sürdürebilen bellektir. Uzamış tipteki orta süreli bellek ile gerçek uzun süreli bellek arasında net olarak belirlenebilen bir ayrım yoktur. Kısa ve orta süreli belleğin oluşum mekanizmaları pre ve postsinaptik kimyasal değişiklikler ile açıklanmıştır. Buna karşın uzun süreli belleğin, yalnızca sinapslardaki kimyasal değişikliklerin sonucunda değil, genellikle gerçek yapısal değişikliklerin sonucunda olduğu ve bu öğelerin sinyal iletimini güçlendirdiği veya baskıladığı düşünülür (207).

Beynin öğrenme ve bellek oluşturma süreci, hipokampus ve medial temporal korteksin parahipokampal bölgesinin kilit rolü oynadığı beynin farklı

bölgeleri arasındaki çoklu etkileşim sonucu gerçekleşir (205). Epilepsi hastalığının tedavisi amacıyla hipokampusları bilateral çıkarılan hastalarda uzun ve orta süreli bellek oluşturma yetisinin bozulduğu gözlenmiştir (207). Son yıllarda elde edilen bulgular prefrontal korteksin de bellek üzerinde etkin rol aldığını göstermiştir (208). Amigdala, hipokampus ile çok sayıda aferent-eferent bağlantıya sahiptir ve bellekte depolanan bilgi ve anıların duygusal cevaplarından sorumludur. Bunların yanında serebellum, striatum, mamiller cisim ve diensefalon da bellek sürecindeki çeşitli aşamalarda rol alırlar (205).

Hipokampus, özellikle deklaratif bellek olarak da adlandırılan bilinçli belleğin oluşumunda etkin rol oynar (208). Hayvan modellerinde ise hipokampusun özellikle spasyal(uzaysal) hafıza oluşumu üzerindeki etkisi araştırılmaktadır. Bu amaçla en fazla kullanılan test Morris Su Labirenti (Morris Water Maze, MSLT) testidir (209).

2.6.3 Sıçanlarda Öğrenme ve Belleğin Değerlendirilmesi

Hayvan çalışmalarında kullanılan, genel olarak öğrenme ve belleği değerlendiren davranış testleri şunlardır (210):

- Açık alan habitüasyon testi
- Pasif kaçınma testi
- Aktif kaçınma testi
- Korku Koşullandırma (Fear Conditioning) testi
- Morris Su Labirenti (Morris Water Maze) testi
- Işınsal Labirent (Radial Arm Maze) testi
- Nesne Tanıma görevi (Object Recognition Task)

Bilinçli olarak bilgilerin hatırlanabilmesi eksplisit belleğin görevidir. Hayvan modellerinde eksplisit belleğin test edilmesi uzaysal hafızanın araştırılması ile mümkün olabilmektedir (209,210). Uzaysal hafızanın oluşumunda görev alan yapılar hipokampus, entorinal korteks ve çevre dokuları ile dorsal striatumdur (209)

Uzaysal öğrenme ve bellek değerlendirmesinde kullanılan testler şunlardır (209):

- T Labirenti (T Maze) testi
- Delikli Kutu Labirenti (Hole Board Maze) testi
- Yıldız Labirent (Star Maze) testi
- Işınsal Labirent (Radial Arm Maze) testi
- Morris Su Labirenti (Morris Water Maze) testi

2.6.4 Morris Su Labirenti Testi

Fare ve sıçan gibi kemirgenlerin uzaysal öğrenme ve bellek gelişiminin değerlendirilmesinde kullanılan çok sayıda davranış testi mevcuttur (210). Bunların arasında en sık kullanılan test ise Morris Su Labirenti (MSLT) testidir (209). MSLT, ilk olarak 1981 yılında nörobilimci Richard Morris tarafından tanımlanmış, testin temel prosedürü yine Morris tarafından 1984 yılında geliştirilmiştir (211,212). MSLT ile öğrenme yeteneği, uzaysal bellek, yakın ve uzak bellek değerlendirilebilmektedir. MSLT sıçanların yuvarlak, su ile dolu bir havuzun içine yerleştirilen saklı platformun yerini bulabilmeleri esasına dayanır.

Deneyde kullanılan su havuzu Morris tarafından ilk tanımlandığında 132 cm çapında ve 60 cm yüksekliğinde iken daha sonra boyutlar değiştirilerek 214 cm çapında ve 40 cm yüksekliğinde havuz kullanılmıştır (211,212). Daha sonra Morris erişkin sıçanlar için 200 cm çapında sirküler havuz kullanılmasını önermiştir (212). Ancak birbirinden farklı çalışmalarda 120-210 cm arasında değişen çaplarda sirküler havuz kullanılmıştır.

Deneyde kullanılan sirküler su havuzunun iç yüzeyi, yansıma olmaması için siyah renge boyanır. Havuz, kaçış platformunun üzerini 1-2 cm geçecek şekilde süt tozu, gıda boyası ya da pudra ile opaklaştırılmış su ile doldurulur. Test boyunca oda sıcaklığının 19-22 °C ve su sıcaklığının 24±2 °C olmasına dikkat edilmelidir.

Kaçış platformu 10X10 cm yüzey alanına sahip pleksiglas (akrilik) ya da polivinil klorid (PVC) materyalden yapılmıştır.

Deney havuzu sabit ve değişik görsel işaretler bulunan geniş bir odaya alınmalı ve deney süresince hiçbir eşyanın ya da cismin yeri değiştirilmemelidir. Deney sırasında sıçanların, araştırmacının konumundan

ve hareketlerinden etkilenebileceği unutulmamalıdır. Araştırmacı etkisini engellemek amacıyla araştırmacı ya test sırasında odadan ayrılmalı, ayrılamıyor ise ya görsel bir bariyer arkasında beklemeli ya da test sırasında hep aynı lokalizasyonda kalmalıdır (212).

MSLT, öğrenme deneyleri (learning trial) ve bellek değerlendirmesi (probe trial) olarak birbirini takip eden iki basamakta uygulanmaktadır. Su havuzu kuzey (K), güney (G), doğu (D), batı (B) olarak sanal dört kadrana ayrılır. Öğrenme alıştırmaları süresince sıçanın havuza konduğu başlangıç kadrانından farklı bir kadrana kaçış platformu yerleştirilir. Başlangıç kadranı ve platformun bulunacağı kadrان rastgele belirlenir. Sıçan, yüzü havuz duvarına bakacak şekilde havuza bırakılır ve 60-120 saniye boyunca platformu bulması için yüzmesine izin verilir. Bu süre içinde platformu bulamayan sıçanlar platform üzerine bırakılır ya da platformu bulmaları için yönlendirilir. Platform üzerinde 15-30 saniye bekletildikten sonra havuzdan alınır. Öğrenme alıştırmaları ardışık 5-6 gün sürer ve her sıçan gün içinde tekrarlayan alıştırmalara tabi tutulur. Genellikle bir gün içinde 4 tekrarlayan alıştırma yapılması yaygın olarak uygulansa da günde 1 ila 12 alıştırma yapılmasını öneren çalışmalar mevcuttur (212).

Bellek değerlendirmesinde ise kaçış platformu kaldırılarak, sıçan başlangıç kadrانının zıt kadrانından yüzü duvara bakacak şekilde havuza bırakılır. Havuzda 30-60 saniye serbestçe yüzmesine izin verilerek hedef kadranda geçirdiği süre kaydedilir.

Deney süresince hayvanların yüzerken izledikleri yol, bırakıldığı noktadan kaçış platformuna ulaşıncaya kadar geçen süre ve yüzülen mesafe, sanal dört kadranda geçirdiği süreler, yüzme hızı ve bellek değerlendirmesinde hedef kadranda geçirdiği süre, tankın merkezinden ortalama iki metre yükseklikte kurulan bir video kamera sistemi ile izlenerek kaydedilir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma için Yeditepe Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan 14.10.2021 tarih 2021/10-6 karar ve 2021-055 protokol numarası ile onay alındı. Çalışma, Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Araştırmalar Merkezi'nden deney hayvanları temin edilerek gerçekleştirildi. Histopatolojik incelemeler İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarı'nda gerçekleştirildi.

Çalışmada ortalama ağırlıkları 320 gram ölçülen toplam 24 tane sağlıklı ve yaşları 10-12 hafta arasında değişen Sprague-Dawley cinsi erkek sıçan kullanıldı. Deney süresince deney hayvanlarının ad libitum beslenmesi standart sıçan pellet yem ile sağlandı. İçme suyu olarak arıtılmış şebeke suyu verildi. Sıçanların barındıkları odalarda sıcaklık 20-24 °C nem düzeyi %40-60 ve ışık döngüsü 12 saat aydınlık / 12 saat karanlık olacak şekilde ayarlandı. Deneye başlamadan önce sıçanların bir hafta ortam koşullarına adaptasyonları sağlandı.

3.1 DENEY GRUPLARI

Çalışmaya alınacak en az denek sayısı 4 grup varlığında etki büyüklüğü 0.8, güç en az 0.80, alfa hata düzeyi 0,05 olarak kabul edildiğinde toplam 24 olarak hesaplandı (G*Power versiyon 3.1.9.4). 24 adet Sprague-Dawley cinsi erkek sıçan her grupta 6 sıçan olmak üzere randomize olarak 4 gruba ayrıldı.



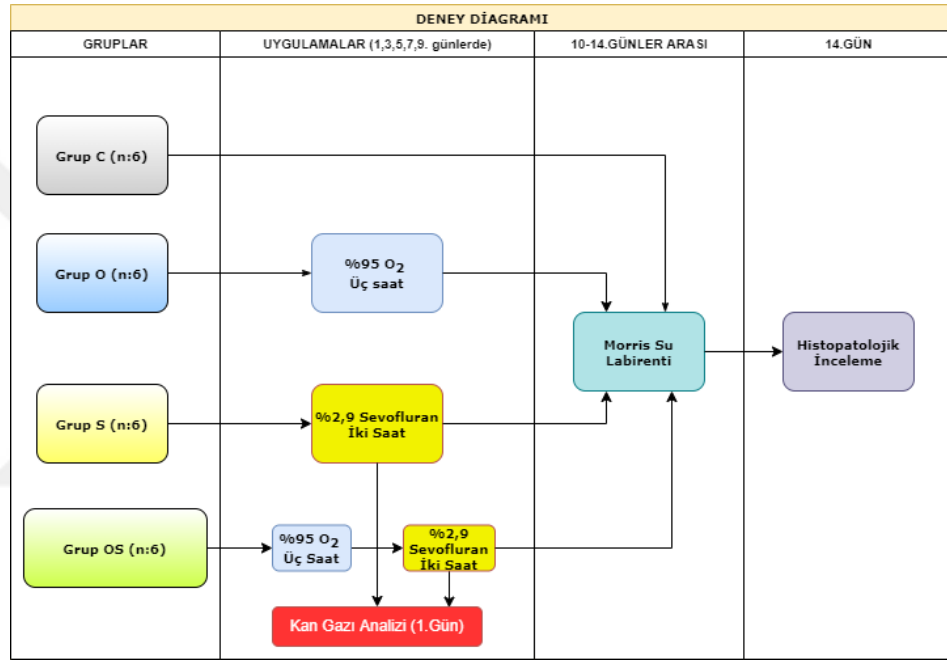
Resim 3.1. Sprague Dawley cinsi sıçanlar

1- Kontrol grubu (Grup C, n:6): Bu gruba deney boyunca herhangi bir işlem uygulanmamış olup, çevresel stres faktörlerinin deney sonucunu etkilemesinin önüne geçilmek amacıyla her gün anestezi uygulamalarının yapıldığı saatlerde laboratuvara getirildi.

2- Normobarik hiperoksi grubu (Grup O, n:6): Bu gruba 1., 3., 5., 7. ve 9. günlerde olmak üzere 5 kere, günlük üçer saat 1 atm basınçta %95 O₂ uygulandı (Toplam 15 saat).

3- Tekrarlayan sevofluran anestezisi grubu (Grup S, n:6): Bu gruba 1., 3., 5., 7. ve 9. günlerde olmak üzere 5 kere, günlük ikişer saat sevofluran anestezisi uygulandı (Toplam 10 saat). Sevofluran anestezisi 1 atm basınçta %2,9 sevofluran ve %30 O₂ / %70 medikal hava olacak şekilde oksijen/hava karışımı sürücü gaz ile 3 L dk⁻¹ hızında ayarlandı.

4- Normobarik hiperoksi uygulaması ardından tekrarlayan sevofluran anestezisi grubu (Grup OS, n:6): Bu gruba 1., 3., 5., 7. ve 9. günlerde olmak üzere her gün 3 saat normobarik hiperoksi önkoşullandırması ardından 2 saat sevofluran anestezisi uygulandı (Toplam 15 saat NBO, 10 saat Sevofluran). Normobarik hiperoksi uygulaması 1 atm basınçta %95 O₂ ardından 1 atm basınçta %2,9 sevofluran ve %30 O₂ /%70 medikal hava olacak şekilde oksijen/hava karışımı sürücü gaz ile 3 L dk⁻¹ hızında uygulandı (Şekil 3.1).



Şekil 3.1. Deney diagramı

3.2 OKSİJEN VE VOLATİL ANESTEZİK AJAN UYGULAMASI

Deneyde kullanılan sıçanlar, her sıçan için ayrı olmak üzere 13x13x20 cm boyutlarında pleksiglas materyalden yapılmış, anestezisi devresinin inhalasyon ve ekshalasyon hortumunu bağlayabilmek üzere iki adet deliği bulunan indüksiyon kutusuna konuldu (Resim 3.2). Kutulara anestezisi cihazı (Mini Vet, Beyza Medikal, Türkiye) yardımıyla önkoşullama için %95 konsantrasyonda 3 L dk⁻¹ hızında O₂ ve volatil anestezik ajan uygulaması için ise 3 L dk⁻¹ akım hızında %30 / %70 oksijen/medikal hava içinde %2,9 konsantrasyonda Sevofluran (Forane, Abbott Lab. İstanbul, Türkiye) girişi sağlandı. Gazların basıncı anestezisi cihazının manometresi ile takip edildi.

Kutu içerisinde biriken CO₂, kutunun zemininde bulunan sodelime (Drägersorb plus, Dräger, Almanya) ile absorbe edildi. Çıkış hattına bağlanan anestezi gaz monitörü (Vamos, Draeger, Danimarka) ile ekshalasyon sırasındaki gaz oranları izlenerek hedeflenen değerlerde sabit tutuldu. Sıçanların vücut ısıları 20 dakika aralıklarla rektal ısı probu kullanarak ölçüldü, eksternal ısıtıcı lamba kullanılarak 37 °C ± 0.5 sabit tutuldu. Deney süresince sıçanların spontan solunumları devam edecek şekilde anestezi derinliğini sabit tutmak için sıçanların davranış tepkileri (solunum sayısı, motor aktivite, refleks yanıtlar) gözlendi. Volatil anestezi uygulaması iki saatlik sürenin sonunda kesilip ve 4 L dk⁻¹ akım hızında %95 oksijen verilerek sıçanların derlenmeleri sağlandı. Sıçanların solunum ve renginin normal olması, dört ayağı üzerinde nötral pozisyonu sağlayabilmesi ve bu pozisyonu koruyabilmesi, hareketlerinin aktif olması anesteziden derlenme kriteri olarak kabul edildi. Derlenme sonrası sıçanlar yaşadıkları kafeslere alındı.



Resim 3.2. Deney düzeneği

Anestezi uygulaması yapılan grupların (Grup S ve Grup OS) ilk anestezi uygulamalarının sonunda sıçanların kuyruk arterlerinden 26 Gauge iğne ile

0.20 mL kan örneği alındı. Alınan örneklerdeki pH, PaCO₂, PaO₂ ve SpO₂ düzeyleri i-STAT 1 kan gazı analiz cihazı (Abbott Lab, İstanbul, Türkiye) ile analiz edildi (Resim 3.3).



Resim 3.3. i-Stat 1 Kan gazı analiz cihazı

3.3 ÖĞRENME VE BELLEĞİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Öğrenme denemeleri çapı 150 cm, derinliği 50 cm olan, su ile dolu yuvarlak bir havuz (su tankı) ve içerisinde 10 cm çapında gizli bir platform ile yapıldı.

Tank, seviyesi 30 cm olacak şekilde su ile doldurulup içine sıçanın çevresel ipuçlarından faydalanarak bulabileceği 10 cm çapında gizli bir platform konuldu. Platform kadranslardan birisinin ortasına, suyun 3-4 mm kadar altında olacak şekilde sabitlendi. Suyun sıcaklığı 23±1 °C olacak şekilde ayarlandı. Platform lifli yapıda bir kumaş ile kaplanarak sıçanın bu bölgede düşme tehlikesi yaşamadan, kendini güvende hissetmesi sağlandı. Testin yapıldığı odanın duvarlarına sıçanın su içinden de görebileceği şekilde renkli

geometrik şekiller ya da resimler asıldı (Resim 3.4). Deneyin başından sonuna kadar odada hiçbir şeyin yeri (dolap, perde, ışık vs.) değiştirilmedi. Hatta deney hep aynı kişi tarafından yapıldı; kıyafet, parfüm vs. değişikliği yapılmadı. Sıçanın çevre ipuçlarını kullanarak çevre ve platform arasında ilişki kurması ve platformun yerini bulması sağlandı. Deneyler her gün 09:00 – 13:00 saatleri arasında gerçekleştirildi.



Resim 3.4. Morris su labirenti düzeniği

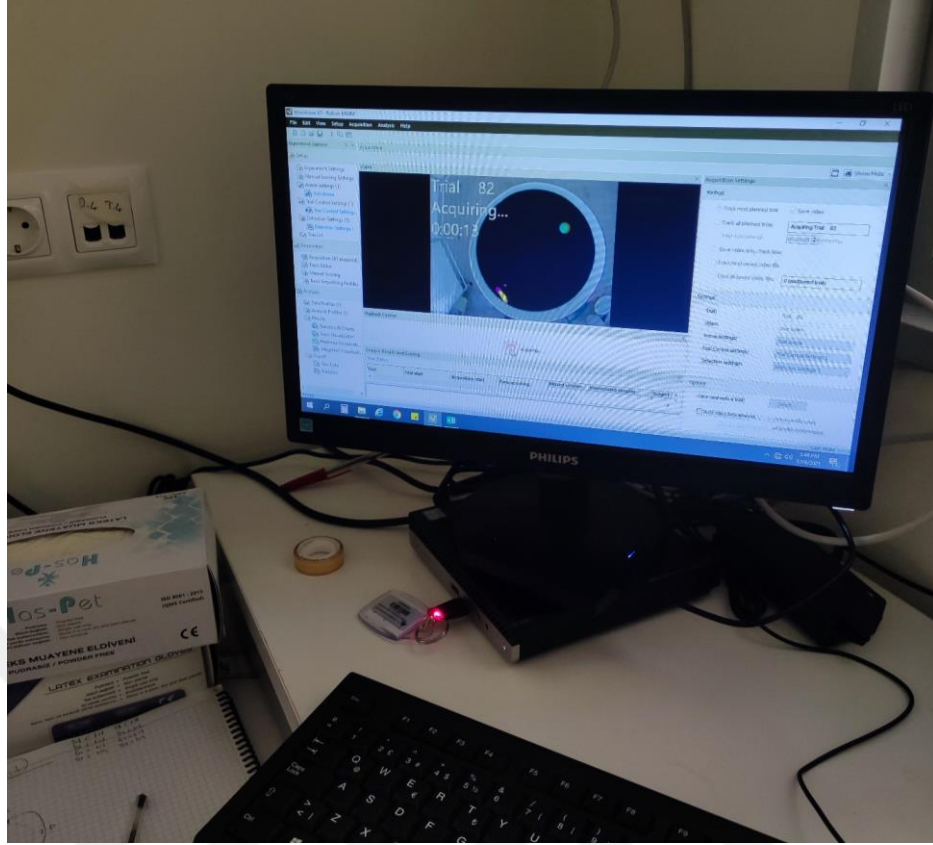
Morris su tankı kuzey, güney, doğu ve batı kutuplar olmak üzere dört kısma ayrıldı. Her sıçan için dört gün boyunca günde dörder kere (toplamda 16) olmak üzere öğrenme denemeleri yapıldı. Bu işlemlerden sonra sıçanlar 5. gün bellek testine alındı. Öğrenme denemeleri için sıçanlar her denemede farklı bir kutuptan bırakıldı ve platformu bulma süreleri, platformun bulunduğu kadranda geçirilen süre oranı ve toplam katedilen mesafe tespit edildi. Su içine bırakılan sıçana platformu bulması için 60 saniye süre verildi. Platformu bulma süresi içinde platformu bulamaması durumunda sıçan

platforma nazikçe yönlendirilerek, zarar vermeden platform üzerine alındı ve 15 saniye süresince etrafı tanımasına izin verildi. Daha sonra platform üzerinden alınarak havlu kâğıt ile kurutuldu. Bellek testinin yapıldığı 5. gün ise platform kaldırıldı, sıçanlar platformun önceki konumunun bulunduğu kadranın tam karşı kadranından suya bırakıldı, 60 saniye boyunca izlendi ve platformun bulunduğu bölgeyi bulma sayıları ve platformun çevresindeki bölgede ve kadranda geçirdikleri süreler kaydedildi (212) (Resim 3.5).



Resim 3.5. Su tankı ve deney esnasında kamera kaydı

Deneyler sırasında bütün aşamalarda “EthoVision XT” (Versiyon 15.0.1418, Noldus, Hollanda) kayıt ve analiz sistemi kullanıldı. Bu sistem bir CCD kamera (AXIS M1 145, Axis Communications, Kanada) ve ulaşan görüntülerin analizini yapan bir yazılımdan oluşmaktadır (Resim 3.6) Bu sistem ile kaydedilen görüntülerin analizi ile veriler dökümanite edildi.



Resim 3.6. Deney esnasında kamera kaydı sistemi

3.4 HİSTOPATOLOJİK İNCELEME

Davranış deneyleri tamamlanan sıçanlar, genel anestezi altında dekapite edilerek beyin dokuları çıkarıldı. Alınan beyin dokuları yüzde 10 formol içeren solüsyon içerisinde laboratuvara iletilti. Yüzde 10 formol çözeltisinde fikse edilen beyin dokuları parafine gömüldü. Parafin bloklarından 3 µm kalınlığında kesitler alınarak boyama işlemine geçildi. Hematoksilen & Eozin (H/E) ile boyamada hematoksilen boyası kromatini boyadığından hücre morfolojisi ışık mikroskopu (Olympus BX51, Japan) ile değerlendirildi.

Anestezi ilişkili beyin hasarını ve morfolojik değişiklikleri daha iyi değerlendirebilmek için öncelikle kontrol grubuna ait beyin kesitleri ışık mikroskopuyla histolojik olarak incelendi. Bu incelemede normal beyin dokusundaki nöronlar ve glial hücreler X200'lük ve X400'lük büyütmelemlerle karşılaştırma için temel olarak kullanıldı.

H/E ile boyanan piyeslerdeki hücre morfolojisi akut nöronal hasar ve apoptozis belirteçlerinden olan “kırmızı hücre dejenerasyonu” açısından

değerlendirildi (213). Akut nöronal hasar görüntüsü gruplar arasında 0-1-2 olarak derecelendirildi.

Evre 0: Beyin dokusunda normal morfolojik görünüm mevcuttur.

Evre I: Hafif nöronal büzülmeyle beraber, piknozis olmaksızın nükleer bazofiliada hafif artış ve Nissl cisimciklerinde kaybolma mevcuttur.

Evre II: Şiddetli nöronal büzülme ile beraber parlak sitoplazmik eozinofili ve nükleer piknozis görünüşleri mevcuttur.

Histopatolojik olarak hücre hasarının bir göstergesi olan beyin ödemi de semikantitatif olarak aşağıdaki gibi sınıflandırıldı:

Evre 0: Beyin ödemi görünümü yok

Evre I: Hafif beyin ödemi

Evre II: Orta şiddette beyin ödemi

Evre III: Şiddetli beyin ödemi

3.5 İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodlar (ortalama, standart sapma, medyan, frekans, yüzde, minimum, maksimum) kullanıldı. Nicel verilerin normal dağılıma uygunlukları Shapiro-Wilk testi ve grafiksel incelemeler ile sınılandı. Normal dağılım gösteren nicel değişkenlerin ikiden fazla grup arası karşılaştırmalarında Tek yönlü varyans analizi ve Bonferroni düzeltmeli ikili değerlendirmeler kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen nicel değişkenlerin ikiden fazla grup arası karşılaştırmalarında Kruskal-Wallis test ve Dunn-Bonferroni test kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen nicel değişkenlerin grup içi karşılaştırmalarında Friedman Test ve ikili karşılaştırmaların değerlendirilmesinde Bonferroni düzeltmeli Wilcoxon signed-ranks test kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

BULGULAR

Tablo 4.1. Anestezi uygulanan gruptaki kan gazlarının değerlendirilmesi

Kan Gazı Değerleri	Grup S	Grup OS	p
pH	Ort±Ss	7,40±0,04	^c 0,827
PaO ₂ , mmHg	Ort±Ss	154±15,5	^c 0,181
PaCO ₂ , mmHg	Ort±Ss	35,7±2,51	^c 0,640
SpO ₂ , %	Ort±Ss	99,3±0,3	^c 0,830

^cOneway ANOVA

Sıçanların kan gazlarındaki pH, pO₂, pCO₂ ve SpO₂ değerleri gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi (p>0,05) (Tablo 4.1).

Tablo 4.2. Gruplara göre platformu bulma sürelerinin değerlendirilmesi

Platformu Bulma Süresi (Saniye)		Grup C	Grup O	Grup S	Grup OS	
1. Gün	Ort±Ss	39,90±20,50 δ	41,65±21,24 ‡	46,74±19,61	41,45±18,96 †	<i>a</i> 0,553
2. Gün	Ort±Ss	35,49±22,54	36,32±24,96	45,61±23,56	39,44±22,86	<i>a</i> 0,337
3. Gün	Ort±Ss	31,58±20,75	34,42±22,92	40,08±21,59	36,93±21,52	<i>a</i> 0,544
4. Gün	Ort±Ss	24,99±19,09 δ	25,32±16,58 ‡	39,11±23,4	27,36±22,68 †	<i>a</i> 0,189
	p	<i>b</i>0,026*	<i>b</i>0,042*	<i>b</i> 0,062	<i>b</i>0,035*	
1. - 4. Gün	Fark	-14,91±22,40	-16,33±27,63	-7,63±28,01	-14,09±24,05	<i>a</i> 0,584
	p	<i>c</i>0,031* δ	<i>c</i>0,027* ‡	0,265	<i>c</i>0,014* †	

^aKruskal Wallis Test ^bFriedman Test ^cWilcoxon Signed-Ranks Test *p<0,05

Sıçanların 1., 2., 3. ve 4. gün platformu bulma süreleri, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi (p>0,05) (Tablo 4.2) (Şekil 4.1).

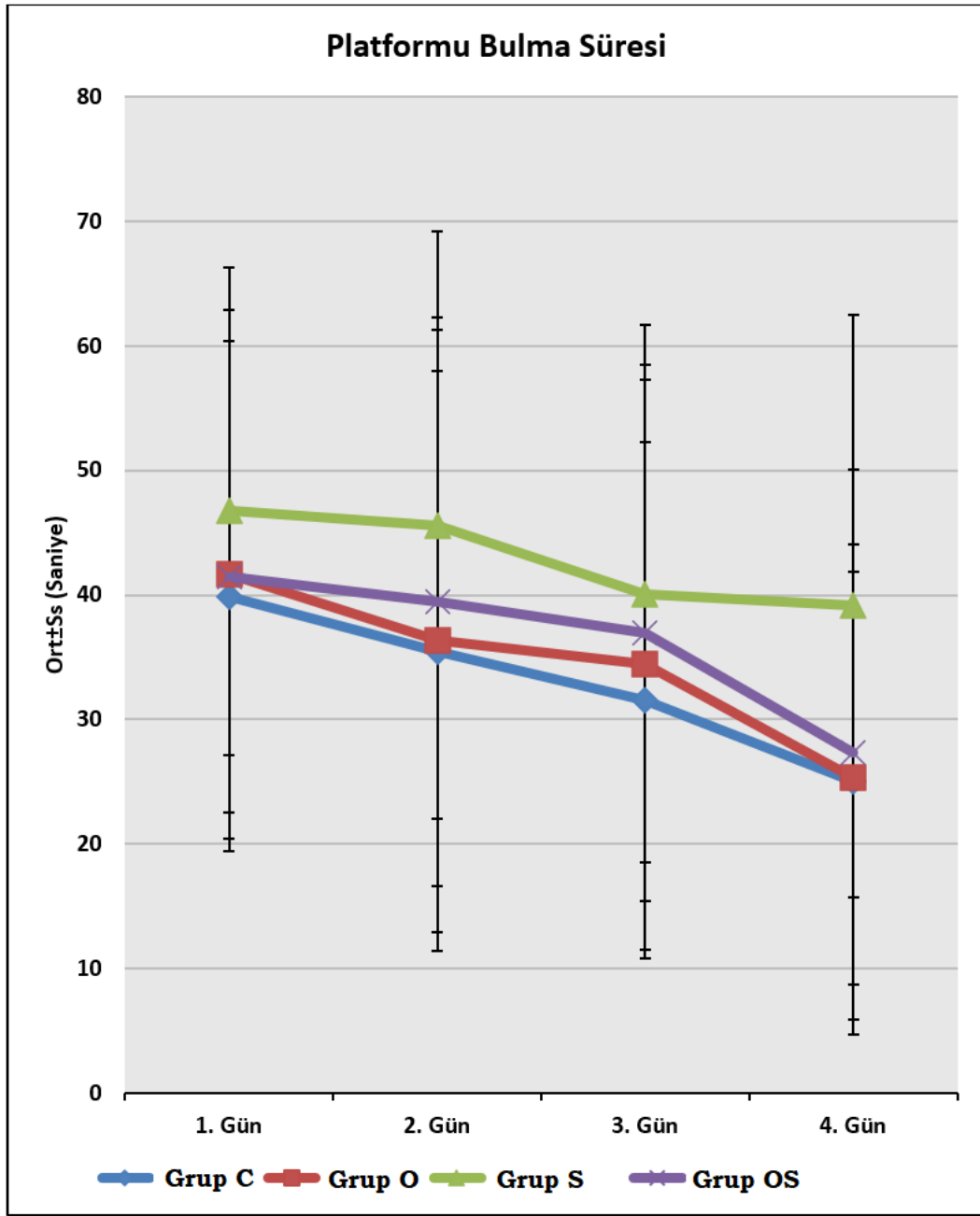
Grup C'deki sıçanların günlere göre platformu bulma süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0,026$; $p<0,05$) (Tablo 4.2). Grup C'de yapılan grup içi ikili karşılaştırma sonuçlarına göre; 1. gün platformu bulma süresine göre 4. gün bulma süresindeki $14,91\pm22,40$ saniyelik düşüş anlamlı bulundu ($p=0,031$; $p<0,05$) (Tablo 4.2).

Grup O'daki sıçanların günlere göre platformu bulma süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0,042$; $p<0,05$) (Tablo 4.2). Grup O'da yapılan grup içi ikili karşılaştırma sonuçlarına göre; 1. gün platformu bulma süresine göre 4. gün bulma süresindeki ortalama $16,33\pm27,63$ saniyelik düşüş anlamlı bulundu ($p=0,027$; $p<0,05$) (Tablo 4.2).

Grup S'deki sıçanların günlere göre platformu bulma süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.2).

Grup OS'deki sıçanların günlere göre platformu bulma süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0,035$; $p<0,05$) (Tablo 4.2). Grup OS'de yapılan grup içi ikili karşılaştırma sonuçlarına göre; 1. gün platformu bulma süresine göre 4. gün bulma süresindeki ortalama $14,09\pm24,05$ saniyelik düşüş anlamlı bulundu ($p=0,014$; $p<0,05$) (Tablo 4.2).

Sıçanların 1. güne göre 4. gün platformu bulma süresindeki değişimler karşılaştırıldığında, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.2).



Şekil 4.1: Günlere göre gruptaki platformu bulma sürelerinin dağılımı

Tablo 4.3. Gruplara göre kadranda geçirilen süre oranının değerlendirilmesi

Kadranda Geçirilen Süre Oranı (%)		Grup C	Grup O	Grup S	Grup OS	p
1. Gün	Ort±Ss	19,39±10,4	16,47±8,48	18,35±12,66	19,77±14,87 ^φ	^a 0,777
2. Gün	Ort±Ss	25,88±15,05	22,7±11,96	20,58±15,64	22,67±10,58	^a 0,479
3. Gün	Ort±Ss	29,2±12,43 †	26,91±11,32	20,87±6,35 †	26,06±10,08	^c 0,032*†
4. Gün	Ort±Ss	33,08±19,85 ‡	28,24±23,35	23,79±18,64 ‡	27,31±10,68 ^φ	^a 0,034*‡
p		^b 0,060	^b 0,124	^b 0,485	^b 0,008**	
1. - 4. Gün	Fark	11,69±21,10	11,77±24,82	5,44±20,77	7,54±19,21	^a 0,412
	p	0,083	0,202	1,000	^d 0,010* ^φ	

^aKruskal Wallis Test ^bFriedman Test ^cOneway ANOVA ^dWilcoxon Signed-Ranks Test

*p<0,05

**p<0,01

Sıçanların 1. ve 2. gün kadranda geçirilen süre oranları, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi (p>0,05) (Tablo 4.3) (Şekil 4.2).

Sıçanların 3. gün kadranda geçirdikleri süre oranı gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdi (p=0,032; p<0,05) (Tablo 4.3). 3. gün kadranda geçirilen süre oranları arasında yapılan ikili karşılaştırma sonuçlarına göre; Grup C'deki sıçanların kadranda geçirdikleri süre oranı, Grup S'deki sıçanlara göre anlamlı düzeyde yüksek saptandı (p=0,002; p<0,01) (Tablo 4.3).

Sıçanların 4. gün kadranda geçirdikleri süre oranı gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdi (p=0,034; p<0,05) (Tablo 4.3). 4. gün kadranda geçirilen süre oranları arasında yapılan ikili karşılaştırma sonuçlarına göre; Grup C'deki sıçanların kadranda geçirdikleri süre oranı, Grup S'deki sıçanlara göre anlamlı düzeyde yüksek saptandı (p=0,004; p<0,01) (Tablo 4.3).

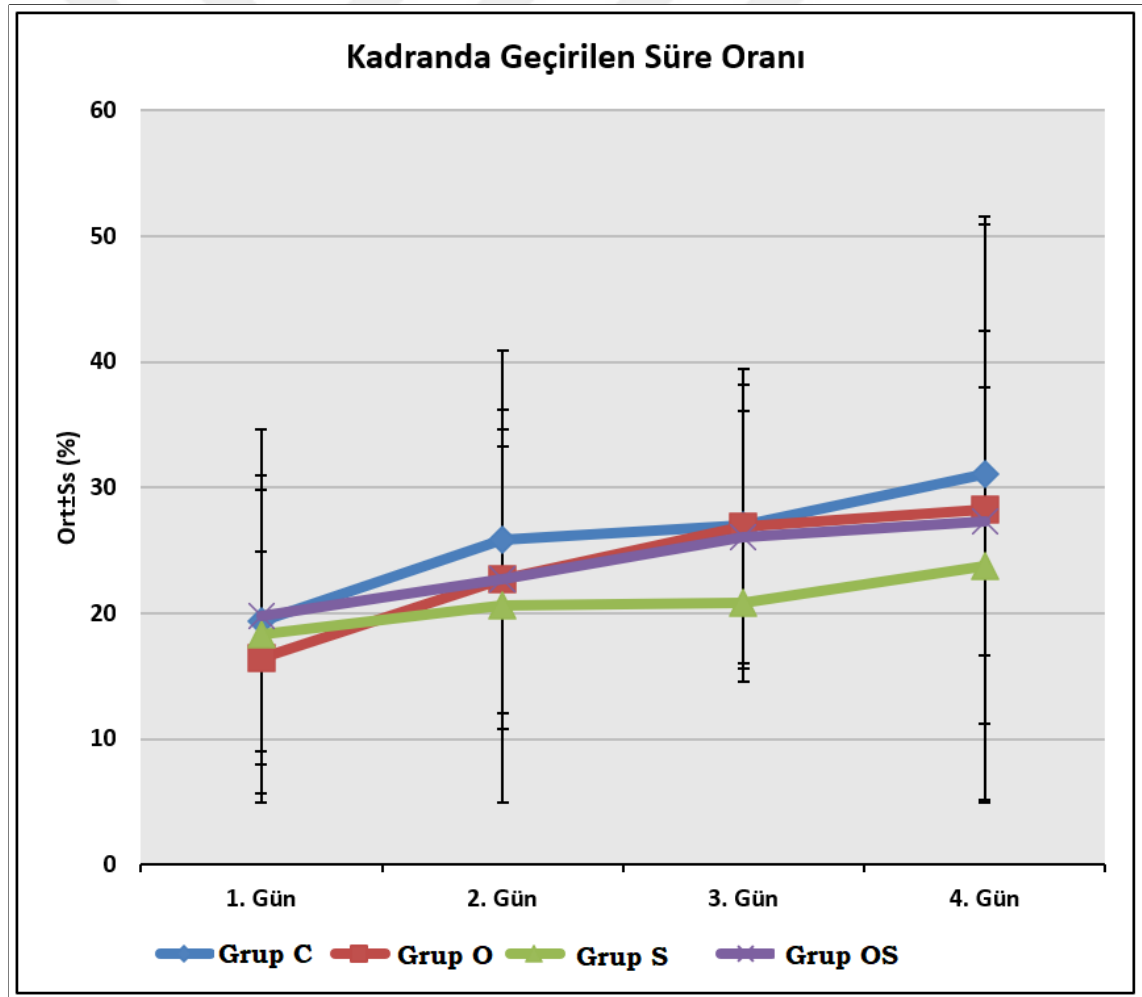
Grup C'deki sıçanların günlere göre kadranda geçirilen süre oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p>0,05) (Tablo 4.3).

Grup O'daki sıçanların günlere göre kadranda geçirilen süre oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p>0,05) (Tablo 4.3).

Grup S'deki sıçanların günlere göre kadranda geçirilen süre oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.3).

Grup OS'deki sıçanların günlere göre kadranda geçirilen süre oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0,008$; $p<0,01$) (Tablo 4.3). Grup OS'de yapılan grup içi ikili karşılaştırma sonuçlarına göre; 1. gün kadranda geçirilen süre oranına göre 4. gün süre oranındaki ortalama $7,54\pm 19,21$ birimlik artış anlamlı bulundu ($p=0,010$; $p<0,05$) (Tablo 4.3).

Sıçanların 1. güne göre 4. gün kadranda geçirilen süre oranındaki değişimler gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi ($p>0,05$) (Tablo 4.3).



Şekil 4.2: Günlere göre gruplardaki kadranda geçirilen süre oranlarının dağılımı

Tablo 4.4. Gruplara göre katedilen mesafenin değerlendirilmesi

Katedilen Mesafe (cm)		Grup C	Grup O	Grup S	Grup OS	p
1. Gün	Ort±Ss	849,03±309,74 $\phi\phi$	992,78±478,78 $\dagger\ddagger$	1194±429,96 $\phi\omega\psi$	1042,98±333,24 $\pi\kappa$	$^a0,005^{**}\phi$
2. Gün	Ort±Ss	601,16±409,57	771,39±438,59 δ	818,11±491,85 χ	751,01±460,69	a0,441
3. Gün	Ort±Ss	495,2±333,77	503,93±449,15 $\dagger$	565,86±303,55 ω	530,89±389,61 π	a0,613
4. Gün	Ort±Ss	391,01±262,01 ϕ	403,79±276,01 $\ddagger\delta$	470,49±223,49 $\psi\chi$	457,31±283,84 κ	a0,359
	p	$^b0,002^{**}$	$^b0,001^{**}$	$^b0,001^{**}$	$^b0,001^{**}$	
1. - 3. Gün	Fark	-353,83±406,45	-488,85±626,14	-628,13±531,75	-512,10±435,14	a0,342
	p	0,152	$^c0,010^{*}\dagger$	$^c0,001^{**}\omega$	$^c0,001^{**}\pi$	
1. - 4. Gün	Fark	-458,02±377,19	-588,99±498,17	-723,51±458,82	-585,67±527,47	a0,149
	p	$^c0,001^{**}\phi$	$^c0,001^{**}\ddagger$	$^c0,001^{**}\psi$	$^c0,001^{**}\kappa$	
2. - 4. Gün	Fark	-210,15±422,62	-367,60±458,19	-347,62±507,65	-293,70±508,74	a0,577
	p	1,000	$^c0,044^{*}\delta$	$^c0,031^{*}\chi$	0,442	

a Kruskal Wallis Test b Friedman Test c Wilcoxon Signed-Ranks Test $^{*}p<0,05$ $^{**}p<0,01$

Sıçanların 1. gün katettikleri mesafeler arasında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0,005$; $p<0,01$) (Tablo 4.4). 1. gün katedilen mesafeler arasında yapılan ikili karşılaştırma sonuçlarına göre; Grup S'deki sıçanların katettikleri mesafe, Grup C'deki sıçanlara göre anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($p=0,002$; $p<0,01$) (Tablo 4.4) (Şekil 4.3).

Sıçanların 2., 3. ve 4. gün katettikleri mesafeler, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemedi ($p>0,05$) (Tablo 4.4).

Grup C'deki sıçanların günlere göre katettikleri mesafeler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0,002$; $p<0,01$) (Tablo 4.4). Grup C'de yapılan grup içi ikili karşılaştırma sonuçlarına göre; 1. gün katedilen mesafeye göre 4. gün katedilen mesafedeki ortalama 458,02±377,19 santimetrelilik düşüş anlamlı bulundu ($p=0,001$; $p<0,01$) (Tablo 4.4).

Grup O'daki sıçanların günlere göre katettikleri mesafeler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0,001$; $p<0,01$) (Tablo 4.4). Grup O'da yapılan grup içi ikili karşılaştırma sonuçlarına göre; 1. gün katedilen mesafeye göre 3. gün katedilen mesafedeki ortalama $488,85\pm626,14$ santimetrelik ve 4. gün katedilen mesafedeki ortalama $588,99\pm498,17$ santimetrelik düşüşler anlamlı bulundu (Sırasıyla $p=0,010$; $p=0,001$; $p<0,05$) (Tablo 4.4). Ayrıca sıçanların 2. gün katettiği mesafeye göre 4. gün katettiği mesafedeki ortalama $367,60\pm458,19$ santimetrelik düşüş de anlamlı bulundu ($p=0,044$; $p<0,05$) (Tablo 4.4).

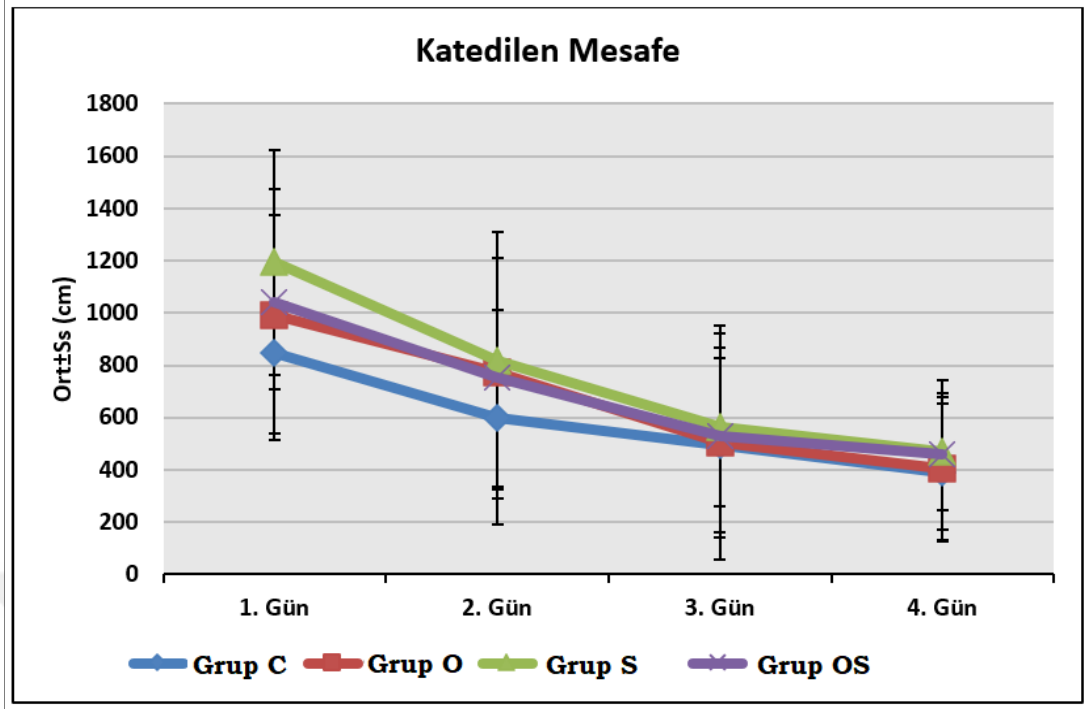
Grup S'deki sıçanların günlere göre katettikleri mesafeler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0,001$; $p<0,01$) (Tablo 4.4). Grup S'de yapılan grup içi ikili karşılaştırma sonuçlarına göre; 1. gün katedilen mesafeye göre 3. gün katedilen mesafedeki ortalama $628,13\pm531,75$ santimetrelik ve 4. gün katedilen mesafedeki ortalama $723,51\pm458,82$ santimetrelik düşüşler anlamlı bulundu (Sırasıyla $p=0,001$; $p=0,001$; $p<0,01$) (Tablo 4.4). Ayrıca sıçanların 2. gün katettiği mesafeye göre 4. gün katettiği mesafedeki ortalama $347,62\pm507,65$ santimetrelik düşüş de anlamlı bulundu ($p=0,031$; $p<0,05$) (Tablo 4.4).

Grup OS'deki sıçanların günlere göre katettikleri mesafeler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0,001$; $p<0,01$) (Tablo 4.4). Grup OS'de yapılan grup içi ikili karşılaştırma sonuçlarına göre; 1. gün katedilen mesafeye göre 3. gün katedilen mesafedeki ortalama $512,10\pm435,14$ santimetrelik ve 4. gün katedilen mesafedeki ortalama $585,67\pm527,47$ santimetrelik düşüşler anlamlı bulundu (Sırasıyla $p=0,001$; $p=0,001$; $p<0,01$) (Tablo 4.4).

Sıçanların 1. güne göre 3. gün katettikleri mesafedeki değişimler gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi ($p>0,05$) (Tablo 4.4).

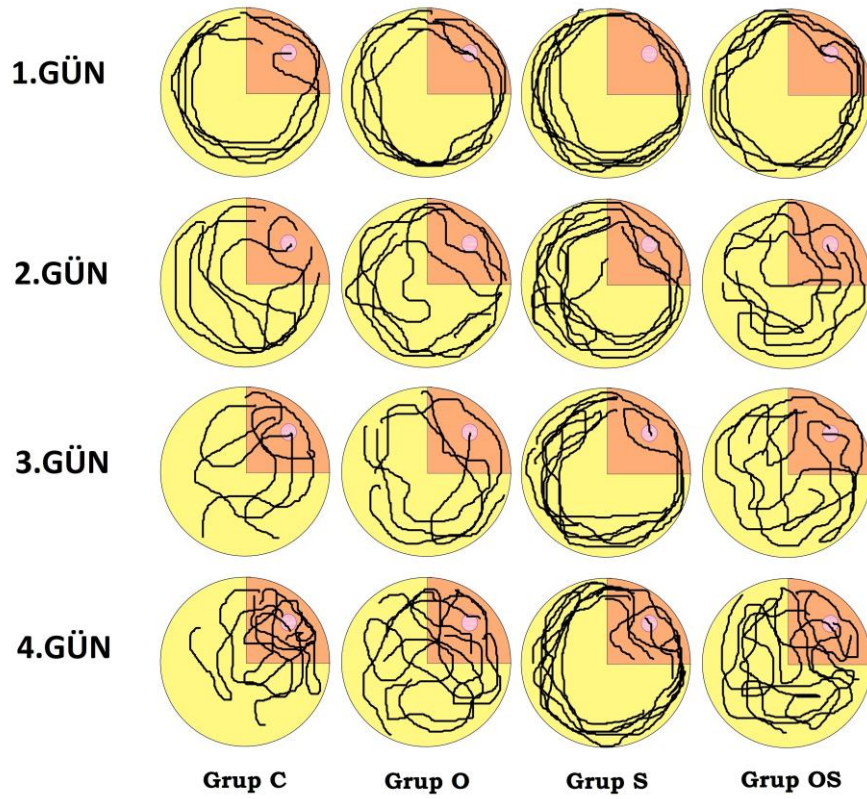
Sıçanların 1. güne göre 4. gün katettikleri mesafedeki değişimler gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi ($p>0,05$) (Tablo 4.4).

Sıçanların 2. güne göre 4. gün katettikleri mesafedeki değişimler gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi ($p>0,05$) (Tablo 4.4).



Şekil 4.3: Günlere göre gruplardaki katedilen mesafe dağılımı

Sıçanların günlere göre öğrenme fazındaki yol haritaları değerlendirildiğinde, 1 gün bütün gruplarda yol haritalarının birbirine benzer şekilde su tankının periferinde olduğu görüldü. 2., 3. ve 4. günlerde ise yol haritalarının su tankının tüm alanlarına homojen olarak dağıldığı görüldü. Fakat Grup S’de diğer grupların aksine 2.,3. ve 4. günlerde de yol haritalarının sadece su tankının periferinde olduğu görüldü (Şekil 4.4).



Şekil 4.4. Günlere göre sıçanların öğrenme fazındaki yol haritaları

Tablo 4.5. Gruplara göre bellek testinin sonuçlarının değerlendirilmesi

		Grup C	Grup O	Grup S	Grup OS	p
Platformun Bulunduğu Bölgeden Geçiş Sayısı	Ort±Ss	2,17±1,17 ϕ	2,17±1,17 $\dagger$	0,5±0,55 $\dagger\phi$	2,33±1,21	^a 0,021* ^b 0,031* ϕ ^b 0,031* $\dagger$
Platform Çevresinde Geçirilen Süre Oranı (%)	Ort±Ss	3,78±1,78	2,4±2,13	1,66±1,41	2,19±1,2	^a 0,261
Platformun Bulunduğu Kadranda Geçirilen Süre Oranı (%)	Ort±Ss	21,69±5,5	20,96±8,63	18,86±4,94	19,92±18,02	^a 0,710
Ortalama Mesafe (cm)	Ort±Ss	1107,61±176,78	1164,24±190,13	1241,65±245,14	761,83±397,9	^a 0,112

^aKruskal Wallis Test^bDunn-Bonferroni Test

*p<0,05

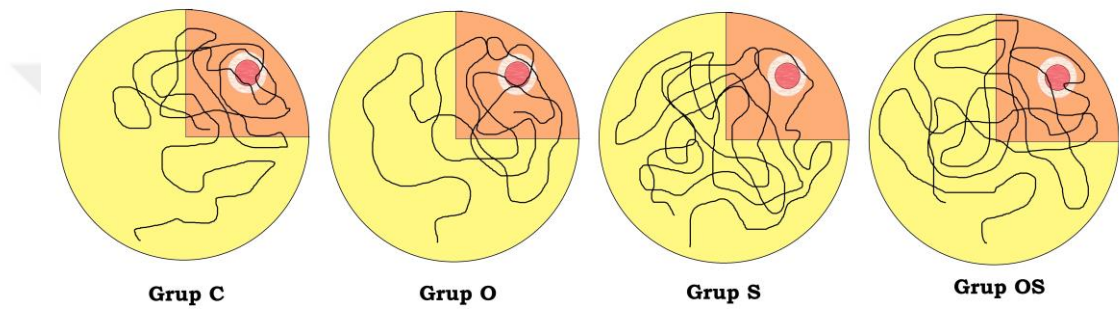
Sıçanların platformun bulunduğu bölgeden geçiş sayıları karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı farklılık saptandı (p=0,021; p<0,05) (Tablo 4.5). Gruplar arasında yapılan ikili karşılaştırma sonuçlarına göre; Grup C'deki ve Grup O'daki sıçanların platformun bulunduğu bölgeden geçiş sayıları, Grup

Bulgular

S'deki sıçanlara göre anlamlı düzeyde yüksek saptandı (Sırasıyla $p=0,031$; $p=0,031$; $p<0,05$) (Tablo 4.5).

Sıçanların platform çevresinde geçirilen süre oranları, platformun bulunduğu kadranda geçirilen süre oranları ve ortalama mesafeler, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi ($p>0,05$) (Tablo 4.5).

Sıçanların bellek testindeki yol haritaları görsellerinin de istatistiksel sonuçlarla korele şekilde oluştuğu görüldü (Şekil 4.5).



Şekil 4.5. Sıçanların bellek testindeki yol haritaları

Tablo 4.6 Gruplara göre histopatolojik karşılaştırmalar

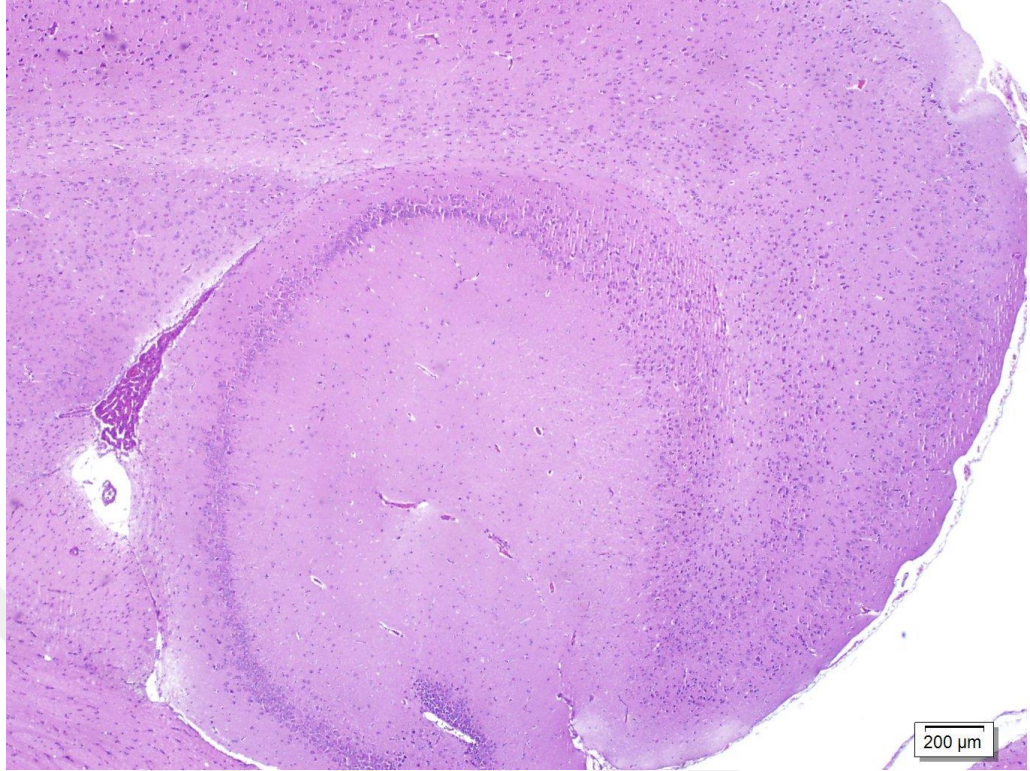
		Grup C	Grup O	Grup S	Grup OS	p
Hipokampus Ödem Düzeyi	0	2 (33,3)	4 (66,7)	0 (0,0)	2 (33,3)	
	1	4 (66,7)	2 (33,3)	6 (100,0)	4 (66,7)	
	Ort±Ss	0,67±0,52	0,33±0,52	1,00±0,00	0,67±0,52	^a 0,124
Hipokampus Kırmızı Hücre Dejenerasyonu Düzeyi	0	2 (33,3)	4 (66,7)	0 (0,0)	6 (100,0)	
	1	4 (66,7)	2 (33,3)	4 (66,7)	0 (0,0)	
	2	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (33,3)	0 (0,0)	
	Ort±Ss	0,67±0,52	0,33±0,52	1,33±0,52 ϕ	0 ϕ	^a 0,003** ^b 0,002** ϕ

^aKruskal Wallis Test

^bDunn-Bonferroni Test

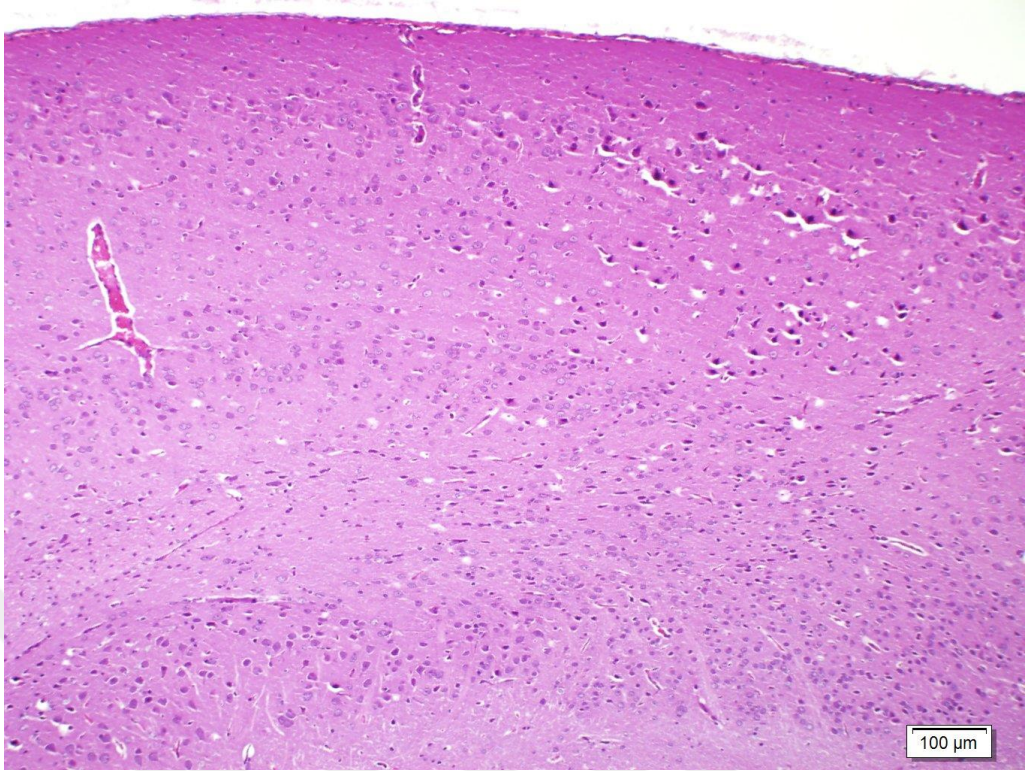
** $p<0,01$

Sıçanların hipokampüsteki ödem düzeyleri gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi ($p>0,05$) (Tablo 4.6).

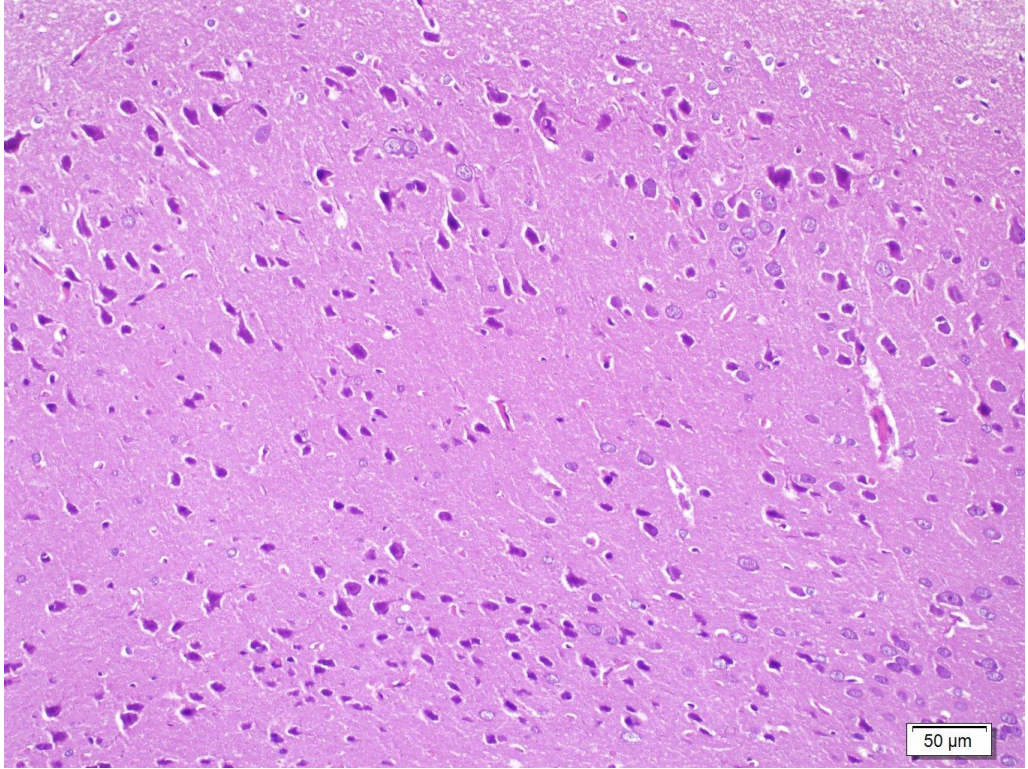


Resim 4.1. Grup C, normal görünümde hipokampus ve korpus striatum.
(Hematoksilen-Eozin, 40X büyütme)

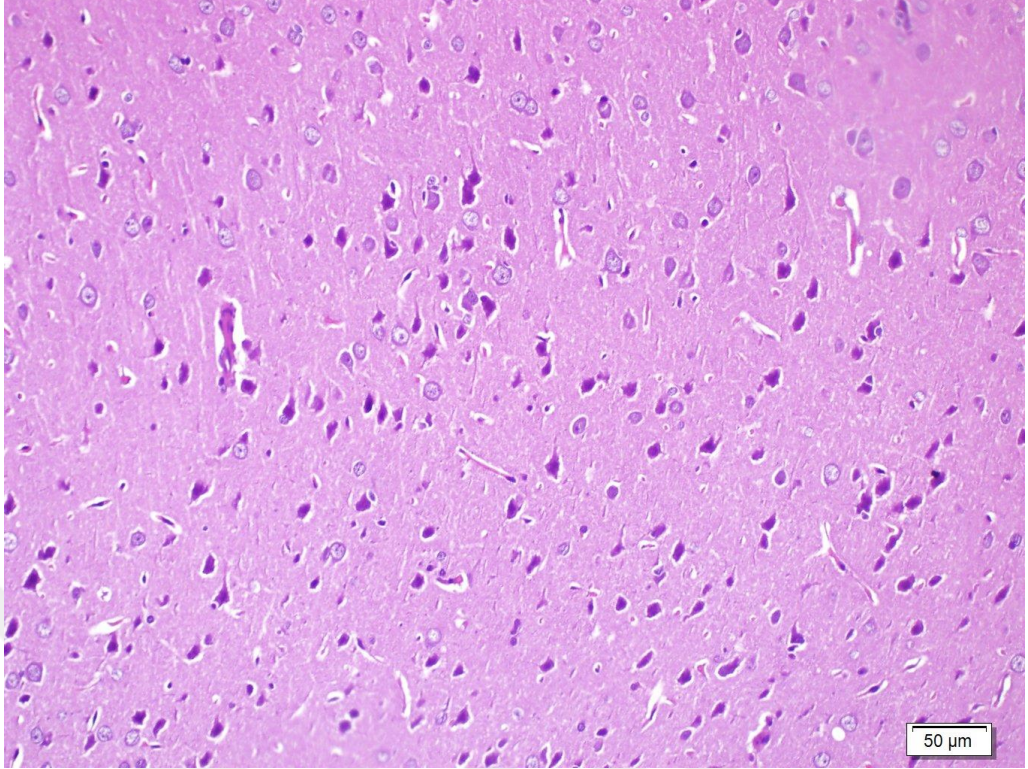
Sıçanların hipokampüsteki kırmızı hücre dejenerasyon düzeyleri gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdi ($p=0,003$; $p<0,01$) (Tablo 4.6). Hipokampüsteki kırmızı hücre dejenerasyon düzeyleri arasında yapılan ikili karşılaştırma sonuçlarına göre; Grup S'deki sıçanların kırmızı hücre dejenerasyon düzeyi, Grup OS'deki sıçanlara göre anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($p=0,002$; $p<0,01$) (Tablo 4.6).



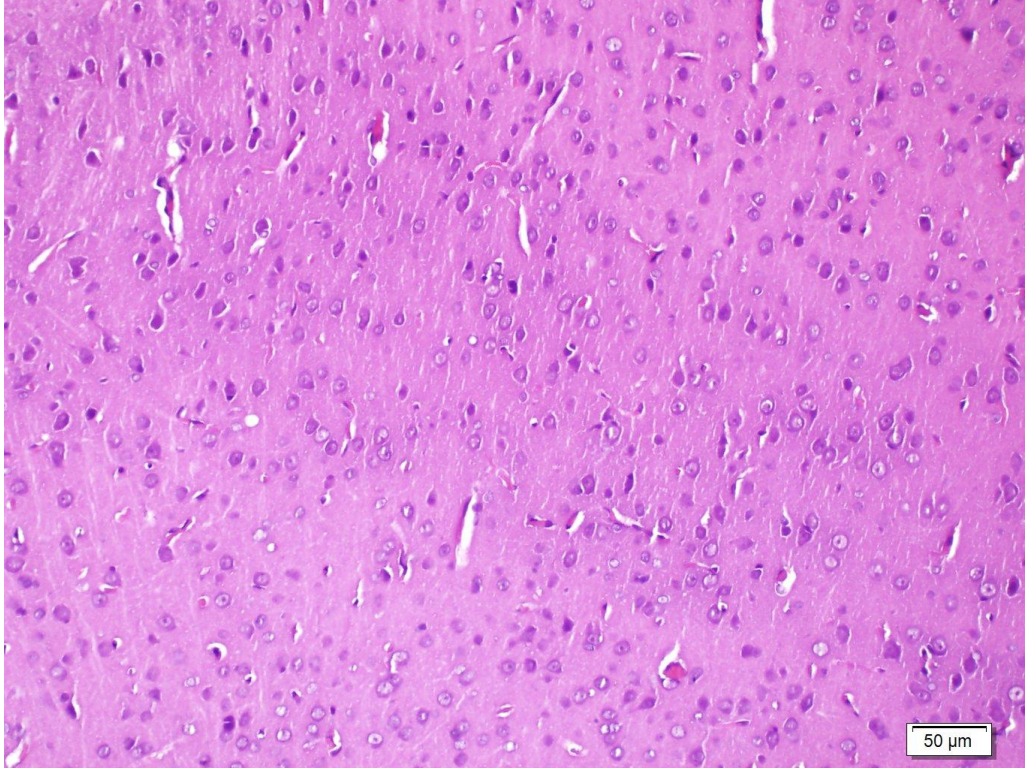
Resim 4.2. Grup S'de perivasküler alanda ve beyin dokusunda ödem, çok sayıda kırmızı nöron dejenerasyonu. (Hematoksilen-Eozin, 100X büyütme)



Resim 4.3. Grup S'de perivasküler alanda ve beyin dokusunda ödem, çok sayıda kırmızı nöron dejenerasyonu. (Hematoksilen-Eozin, 200X büyütme)



Resim 4.4. Grup O'da perivasküler alanda hafif derecede ödem, sayıca azalmış kırmızı nöron dejenerasyonu. (Hematoksilen-Eozin, 200X büyütme)



Resim 4.5. Grup OS'de hafif derecede ödem, seyrek kırmızı nöron dejenerasyonu. (Hematoksilen-Eozin, 200X büyütme)

Grup C'deki sıçanların beyin dokularında yapılan histopatolojik inceleme sonucunda, hipokampüs ve korpus striatumda normal görünüm izlendi (Resim 4.1).

Grup S'deki sıçanların beyin dokularında yapılan histopatolojik inceleme sonucunda, hipokampüste periventriküler alanda ve beyin dokusunda ödem ve çok sayıda kırmızı hücre dejenerasyonu izlendi (Resim 4.2, Resim 4.3).

Grup O ve Grup OS'deki sıçanların beyin dokularında yapılan histopatolojik inceleme sonucunda, hipokampüste perivasküler alanda ve beyin dokusunda hafif ödem ve seyrek kırmızı hücre dejenerasyonu izlendi (Resim 4.4, Resim 4.5).

TARTIŞMA ve SONUÇ

5.1 TARTIŞMA

Çalışmamızda, POKD gelişimi için risk faktörlerinden olan volatil anesteziye tekrarlayan maruziyete normobarik hiperoksi terapisinin önkoşullayıcı etkisini değerlendirdik.

Anesteziyle indüklenen nörodejenerasyon çalışmalarında ve davranış testlerinde denek olarak sıklıkla sıçan kullanılmaktadır (139,211,214,215). Yapılan çalışmalarda sıçan ve insan hipotalamusunun öğrenme ve bellek fonksiyonlarında birbirine paralel özellikler gösterdiği saptanmıştır (216). Bu nedenle biz de çalışmamızda, anesteziyle indüklenen nörotoksisite ve nörokognitif bozukluğu araştırmak üzere Sprague-Dawley cinsi sıçanlar kullandık.

Anestezik ajanların ana hedef bölgelerinden biri olan hipokampus, anterograd ve retrograd hafıza ve uzaysal yön bulmada önemli rol oynamaktadır. Çalışmamızda, hayvan modellerinde hipokampusun uzaysal bellek oluşumu üzerindeki etkisini gösteren değerlendiren Morris Su Labirenti testini sıçanların öğrenme ve bellek performanslarının değerlendirilmesi için kullandık (209). Bu test, kemirgenlerde özellikle hipokampal işlevle doğrudan ilişkili öğrenme ve hafıza için, uzaysal öğrenmeyi ve hafızayı değerlendirmenin güvenilir bir yöntemidir (212). MSLT'nin uygulama zamanı ile ilgili farklı görüşler vardır (163,168,217). Biz de erken dönem sonuçları saptamak amacıyla çalışmamızda son anestezi uygulamasından 1 gün sonra davranış deneylerine başladık.

Deneysel çalışmalarda kullanılan sevofluran konsantrasyonunun subanestezik dozlarda uygulandığında hafızayı iyileştirdiği, fakat daha yüksek dozlarda anestezi amacıyla kullanıldığında öğrenme ve bellekte

bozulmaya yol açtığı görülmüştür (218–220). Literatüre bakıldığında, sıçanlarla yapılan deneylerde anestezi oluşturmak amacıyla kullanılan sevofluran konsantrasyonu %1,5-%3 arasında değişmektedir (7,169,214,217,221). Bizim çalışmamızda anesteziye yanıtızsızlık oluşturmak için hesapladığımız MAK değeri (MAK=1) ve sevofluran konsantrasyonu (%2,9), literatürde belirtilen değerlerle benzer aralıkta kullanıldı.

Anestezi maruziyeti olan sıçanlarda yaptığımız kan gazı analizleriyle spontan solunumu olan sıçanlarda sevofluranın solunumsal yahut metabolik bir bozukluğa sebep olmadığını bulduk. Sevofluranın spontan solunumu baskılayabileceği, bunun da hiperkarbiye ve hipoksiye neden olabileceği bilinen bir etkidir (222). Literatüre bakıldığında bu etkinin uygulanan sevofluranın konsantrasyonu ile ilgili olduğu, yüksek konsantrasyonda uygulandığında spontan solunumu baskılayıp hiperkarbiye ve asidoza sebep olduğu görülmüştür (223). Çalışmamızda uyguladığımız %2,9 konsantrasyonda sevofluranın ise spontan solunumu baskılamadığını ve hiperkapniye sebep olmadığını gördük. Çalışmamızdaki kan gazı analizi sonuçlarının normal sınırlarda olması, nöroapoptotik yanıtın hipoksi veya hiperkarbi ile ilgili değil, sevofluranın direkt etkisi ile ilgili olduğunu desteklemektedir.

Çalışmamızda tekrarlayan sevofluran maruziyetinin öğrenme fonksiyonunu bozduğunu saptadık. Guo ve arkadaşları yaptıkları çalışmada (217), tek sefer %1,5 konsantrasyonda sevofluran uygulamasının sıçanlarda kognitif performansı ve hipokampal parametreleri bozmadığını, fakat bu dozun ardışık beş gün tekrar edilmesinden sonra kognisyonda ve hipokampüste kayda değer değişiklikler olduğunu göstermiştir. Bu çalışmada 4 gruba ayrılan sıçanlar, %1,5 ve %2,5 konsantrasyonlarda sevoflurana, tek sefer veya beş sefer maruz bırakılmış, kognisyonu değerlendirmek için MSLT kullanılmış, öğrenme ve bellekle ilişkili olduğu bilinen hipokampüste BDNF seviyesi, NF-kB mRNA ekspresyonu ve apoptoz oranı incelenmiştir. Bizim çalışmamızın sonuçlarıyla paralel olarak, bu çalışmada sıçanlara %2,5 konsantrasyonda sevofluranın tekrarlı uygulamalardan sonra sıçanların MSLT’de düşük performans gösterdiği saptanmıştır. Biz de çalışmamızda tekrarlayan sevofluran maruziyeti bulunan sıçanların öğrenme fazında platformu bulma sürelerinin diğer gruplara göre uzun olduğunu gösterdik.

Bu sonucu tekrarlayan sevofluran maruziyetinin öğrenmeyi bozduğu şeklinde yorumlayabiliriz. Ayrıca Guo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hipokampüste BDNF seviyelerinin azaldığı, NF-kB ekspresyonunun arttığı ve apoptoz oranının arttığı kaydedilmiştir. Biz de çalışmamızda yapılan histopatolojik inceleme sonucunda sevofluran maruziyeti bulunan sıçanların hipokampüsünde kırmızı hücre dejenerasyonunu istatistiksel açıdan diğer gruplara göre anlamlı olarak yüksek bulduk. Apoptozis, ağır iskemi ve hipoksi veya hipoglisemi sonrası mitokondri hasarı ile sitoplazmadan başlayan, Nissl cisimlerinin kaybı ve sitoplazmada protein çökmesi ile devam eden ve nükleer piknoza yol açan geri dönüşümsüz bir süreçtir. Apoptozis, mikroskopik olarak asidofilik nöronal sitoplazma ve karyoreksi ile (Kırmızı nöron dejenerasyonu, Eozinofilik nöron) tanınmaktadır. Tekrarlayan sevofluran maruziyetinin hipokampüste apoptozise sebep olarak öğrenme ve bellek fonksiyonlarını bozduğu düşünülebilir. Geçici beyin hipoksisi sonrası dolaşımı düzelen hastalarda en erken olarak hipokampal piramidal hücreler, serebellar Purkinje hücreleri ve büyük kortikal piramidal nöronlarda görülmektedir (213).

Huang ve arkadaşları 2017 yılında gerçekleştirdikleri çalışmada; 1 saat boyunca uygulanan %2 konsantrasyonda sevofluranın öğrenme ve belleğe etkilerini, anestezi maruziyetinin sıçanların hem yenidoğan döneminde hem adölesan döneminde ayrı ayrı sonuçlarını incelemiş, bir gruba da her iki dönemde de anestezi vermiş ve tekrarlayan anestezi uygulamasının sonuçlarını araştırmıştır. Bu çalışmada bir kez 1 saat boyunca %2 sevofluran uygulamasının neonatal veya adölesan dönemdeki sıçanlarda akut nöroapoptoza sebep olmadığı, fakat anesteziye tekrarlayan şekilde maruziyetin nörotoksiste ve hipokampüs bağımlı nörokognitif bozukluğa sebep olabileceği gösterilmiştir. Bu çalışmada öğrenme ve belleğin değerlendirilmesi için MSLT kullanılmış, ilk 5 günlük öğrenme periyodunda tekrarlayan anestezi maruziyeti olan grubun diğer gruplara göre platform bulma süresi anlamlı olarak uzun bulunmuştur (214). Bizim çalışmamızda da tekrarlayan sevofluran maruziyetinin platform bulma süresini uzattığı görüldü. Huang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada bellek testinde ise diğer gruplarla karşılaştırıldığında tekrarlayan sevofluran maruziyeti olan grubun kaldırılan platform bölgesinden geçiş sayısı istatistiksel olarak anlamlı ölçüde

azalmıştır. Yaptığımız çalışmanın sonuçlarına bakıldığında, bu çalışmanın sonuçlarına benzer şekilde tekrarlayan sevofluran maruziyeti olan sıçanların bellek testi sırasında düşük performans gösterdiği ve bunun istatistiksel açıdan anlamlı olduğunu saptadık. Aynı çalışmada araştırmacılar nöroapoptozu saptamak için immünflorasan boyama yöntemiyle hipokampüste kaspaz-3 pozitif boyanan hücreleri saptamış, aynı zamanda apoptotik marker olan Bax, Bcl-2 ve kaspaz-3 moleküllerinin ekspresyonunu tespit etmişlerdir. İmmünflorasan olarak kaspaz-3 pozitif boyanan apoptotik hücre sayısı hem yenidoğan hem de adölesan çağda anestezi maruziyeti bulunan sıçan grubunda, diğer üç gruba karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı yüksek seviyede saptanmıştır. Aynı şekilde yalnızca bir kere anestezi maruziyeti olan deneklerde Bax ve Bcl-2 seviyelerinde anlamlı değişiklik saptanamamış olmasına karşılık, tekrarlı maruziyeti bulunan deneklerin hipokampal doku örneklerinde Bax ve kaspaz-3 ekspresyon seviyelerinde artış, Bcl-2 ekspresyonunda azalma saptanmış olup bu sonuçlar, tekrarlayan anestezi maruziyetinin hücresel düzeyde hipokampal dokuya zarar verdiğini göstermektedir. Bizim çalışmamızdaki davranış deneylerinin ve histopatolojik değerlendirmelerin sonuçları da bu çalışmanın sonuçlarını desteklemektedir.

Shen ve arkadaşları 2013 yılında yaptıkları çalışma ile sıçanlarda yaşamın erken döneminde sevofluran maruziyetinin erişkin çağda uzaysal hafızaya olan etkilerini incelemiştir (9). Bu çalışmada farklı zamanlarda, farklı dozlarda ve intervalde sevofluran maruziyetinin sıçanların öğrenme ve bellek kapasitelerine olan etkileri incelenmiştir. Bu çalışmanın sonuçlarına bakıldığında P3 sıçanlara sevofluranın %1 konsantrasyonda ve aynı gün içerisinde tekrarlı bir şekilde uygulanması, yedi haftalık yaşa geldiklerinde yapılan MSLT’de düşük performans göstermelerine sebep olmuştur. P3 sıçanlara %4 konsantrasyonda sevofluranın yalnızca bir kere uygulanması da %1 ve %2 konsantrasyonlarıyla karşılaştırılmış ve %4 konsantrasyonda sevofluran maruziyeti erişkin çağda MSLT’deki sonuçları kötüleştirmiş, platforma kaçış süresini ve yüzme mesafesini uzatmıştır. Bu sonuçlara paralel doğrultuda bizim çalışmamızda da sevofluran grubundaki sıçanların davranış deneyinin öğrenme fazındaki platformu bulma süreleri ve katettikleri mesafe, diğer gruplara göre anlamlı olarak uzun olarak saptandı.

Shen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sıçanlara P3, P7 ve P14 olmak üzere 3 farklı günde %1 sevofluran anestezisi uygulanmış ve bu sıçanlarda da yalnızca 1 kere maruziyeti olanlara göre MSLT'de düşük performans saptanmıştır. Araştırmacılar erişkin çağda meydana gelen öğrenme ve bellek hasarı için risk faktörü olarak anestezie maruziyet yaşını, maruziyet süresini ve maruziyet intervalinin kısalığını işaret etmişlerdir. Bizim çalışmamızda ise uyguladığımız sevofluran konsantrasyonu (%2,9) bu çalışmaya göre yüksek ve anestezi intervali bu çalışmaya göre daha kısadır.

Anesteziyle indüklenen nörokognitif disfonksiyonu önleme amacıyla yapılan birtakım deneysel çalışmalar mevcuttur (13,141,224). Wang ve arkadaşları 2020 yılında normobarik hiperoksi önkoşullamasının sevofluran ile indüklenen nörokognitif bozukluğu engellemede antiapoptotik özelliği olabileceği üzerine çalışma yapmış ve anlamlı sonuçlar elde etmişlerdir (163). Bu çalışmada sıçanlar kontrol, Sevofluran, NBO+Sevofluran olmak üzere üç gruba ayrılmış, sevofluran konsantrasyonu olarak %2,5 tercih edilmiştir. Bizim çalışmamızdan farklı olarak bu çalışmada Sevofluran uygulaması tekrarlı değil tek sefer 5 saat olarak tasarlanmıştır. NBO önkoşullaması için anestezi uygulamasından önce ardışık 6 gün boyunca günde 4 saat %95 O₂ uygulanmıştır. Bizim çalışmamızda oksijen uygulaması her anestezi maruziyetinden önce 3 saat olarak tasarlandı. Ayrıca bizim çalışmamızda bu gruplara ek olarak yalnızca önkoşullama uygulanan bir grup bulunmaktaydı. Bu sayede NBO'nun tek başına öğrenme ve belleğe olan önkoşullayıcı etkisini de araştırdık ve yalnızca NBO uygulamasının öğrenme ve bellek fonksiyonlarında anlamlı bir düşüşe sebep olmadığını gösterdik. Wang ve arkadaşları yaptıkları çalışmada öğrenme ve belleği değerlendirmek amacıyla MSLT'yi tercih etmişler, hipokampüsteki nöroapoptozu değerlendirmek amacıyla Anneksin-V boyama ve western blotting yöntemini kullanmışlardır. Çalışmanın sonuçlarına bakıldığında, sevofluran maruziyeti olan grupta MSLT'de platform bulma süresinin ve bellek fazında platformun bulunduğu alandan geçiş sayılarının istatistiksel açıdan anlamlı derecede düştüğü görülmüş, bu düşüşün NBO önkoşullaması uygulanan grupta anlamlı olarak azaldığı gösterilmiştir. Bizim çalışmamızın sonuçları da bu çalışmanın sonuçlarıyla paraleldir. Çalışmamızda sevofluran öncesinde NBO uygulanan grubun hem öğrenme hem de bellek testleri sırasında gösterdiği

performanslar, yalnızca sevofluran uygulanan grubun performanslarına göre yüksek bulundu. Ayrıca Wang ve arkadaşlarının yaptığı histopatolojik incelemede ise NBO'nun önkoşullayıcı etkisinin sevofluran ile indüklenen nöroapoptozu engellediği, Bax, Bcl-2 ve Kaspaz-3 ölçümleriyle ortaya konmuştur. Biz de çalışmamızda da bu önkoşullamanın hipokampüsteki ödemi ve kırmızı hücre dejenerasyonunu azalttığını gösterdik.

Bigdeli ve arkadaşları sıçan beyinde NBO önkoşullamasının antioksidan enzimleri aktive ettiğini ve bu mekanizma üzerinden iskemik toleransı artırıp nöroprotektif rol oynadığını yaptıkları çalışma ile göstermişlerdir (14). Bu çalışmada sıçanlarda iskemik beyin hasarı modeli oluşturulmuş, daha sonra sıçanlar sakrifiye edilerek beyin dokularındaki antioksidan enzimlerin (Katalaz, Süperoksit Dismutaz, Glutasyon peroksidaz, Glutasyon redüktaz) ölçümleri ışığında NBO'nun önkoşullayıcı etkisi araştırılmıştır. Çalışmanın sonuçları incelendiğinde NBO'nun önkoşullayıcı etkisinin antioksidan enzimleri artırdığı, beyindeki infarkt volümünü azalttığı ve iskemik toleransı artırdığı gösterilmiştir. Bu etkilerin uzamış önkoşullamadan daha çok aralıklı tekrarlayan önkoşullamada ön planda olduğu da elde edilen sonuçlar arasındadır. Biz de çalışmamızda NBO önkoşullamasını tekrarlı şekilde uyguladık. Çalışmamızda histopatolojik olarak gösterdiğimiz baskılanmış ödem ve nöroinflamasyonu NBO önkoşullamasının antioksidan enzimleri artırarak oluşturduğu düşünülebilir.

Esmaili ve arkadaşları 2015 yılında deneysel olarak streptozosin ile oluşturulan Alzheimer'li sıçanlarda NBO'nun önkoşullayıcı etkisini araştırmışlardır (225). Bu çalışmada deneklere NBO önkoşullaması 24 saat olacak şekilde %90 konsantrasyonda O₂ olarak uygulanmış, önkoşullamadan sonra intraventiküler boşluklara streptozosin enjekte edilip Alzheimer modeli oluşturulmuştur. Sıçanlarda öğrenme ve belleği değerlendirmek için MSLT kullanılmıştır. Çalışmanın sonucunda, streptozosin ile indüklenen Alzheimer hastalığında gelişen nörokognitif bozukluğu önlemede NBO'nun önkoşullayıcı etkisinin koruyucu olduğu bulunmuştur. NBO önkoşullaması uygulanan grupta MSLT'de platform bulma süresi anlamlı olarak kısa bulunmuş, bellek fazında ise platform ve bulunduğu kadranda geçirilen süre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Biz de çalışmamızda NBO önkoşullaması uygulanan sıçanların MSLT'nin öğrenme fazında önkoşullama

uygulanmayan gruba göre daha kısa sürede platformu bulduğunu, bellek fazında ise platform ve bulunduğu kadranda geçirilen süre oranının daha yüksek olduğunu saptadık.

Gao ve arkadaşları transgenik ABPP/PS1 mutasyonu olan Alzheimer'li farelerde NBO'nun davranışsal bozukluklar ve nöropatolojiye olan önkoşullayıcı etkisini araştırmıştır (17). Bu çalışmada bizim çalışmamızdan farklı olarak denek olarak fareler kullanılmış ve NBO uygulaması sırasında oksijen konsantrasyonu %40 olarak hedeflenmiştir. Uygulamalardan sonra deneklere MSLT uygulanmış, histopatolojik ve histokimyasal incelemeler amacıyla beyin dokuları çıkarılmıştır. Araştırmacılar Alzheimer'li farelerde NBO uygulamasının MSLT'de sonuçları anlamlı ölçüde iyileştirdiğini, öğrenme fazında kaçış süresini kısalttığını, bellek fazında ise platform ve etrafında geçirilen süreyi artırdığını raporlamışlardır. Aynı şekilde NBO uygulamasının Alzheimer hastalığının seyrinde önemli patolojik mekanizma olan AB plak oluşumunu önemli ölçüde engellediğini göstermişlerdir. Bu çalışmada ortaya çıkan bir diğer sonuç ise, Alzheimer hastalığı olmayan kontrol grubu farelerde, NBO uygulamasının öğrenme ve bellek fonksiyonlarında herhangi bir bozulmaya yol açmadığının gösterilmiş olmasıdır. Biz de çalışmamızda anestezide maruziyeti olmayan yalnızca NBO uygulanan gruptaki sıçanların MSLT'de kontrol grubuna benzer performans gösterdiğini bulduk. Bunlara ek olarak, literatürde periyodik uygulanan hiperoksi tedavisinin antioksidan enzim seviyelerini artırıp serbest oksijen radikali oluşumunu engellediğine dair çalışmalar mevcuttur (16,226). Bir çalışma serisinde hiperoksi uygulamasının kan akımı azalan bölgelere oksijen sunumunu artırdığı gösterilmiştir (227). Bu konuyla ilgili yapılan klinik ve deneysel çalışmalardan bazıları NBO'nun antiinflamatuvar etkisi olduğunu, iskemik beyin hasarında MMP-9 ekspresyonunu azaltıp kan beyin bariyerinde oluşan bozulmayı engellediğini göstermiştir (228,229).

Çalışmamızda birtakım kısıtlamalar mevcuttur. Sadece erkek sıçan kullanarak östrojen ve progesteron gibi dalgalanma gösteren dişilik hormonlarının öğrenme ve hafıza üzerindeki etkileri uzaklaştırılmıştır. NBO'nun önkoşullayıcı etkisinin dişi sıçanlardaki kognitif disfonksiyona etkisi bilinmemektedir. Ayrıca histopatolojik bulguların yanında immünohistokimyasal yöntemlerin uygulanması da altta yatan patolojinin

mekanizması daha net ortaya koymak adına etkili olacaktır. Çalışmamızda uygulanan davranış testlerinin istatistiksel analizlerinde anlamlılık baz alındığında daha fazla sıçanla değerlendirilmesinin farklılığı ortaya koymada daha etkili olacağını düşünmekteyiz.

5.2 SONUÇ

Bu çalışmada normobarik hiperoksinin tekrarlayan anesteziye bağlı gelişen POKD üzerine önkoşullayıcı etkilerini araştırdık. Tekrarlayan sevofluran maruziyetinin öğrenme ve bellekte bozulmaya yol açtığını, anestezi maruziyetinden önce uygulanan normobarik oksijenin önkoşullayıcı etkisinin bu bozulmayı hafiflettiğini Morris Su Labirenti testi ve histopatolojik incelemeler ile gösterdik. Normobarik hiperoksinin önkoşullayıcı etkisiyle tekrarlayan sevofluran maruziyetine bağlı kognitif fonksiyonlardaki bozulmanın ve hipokampüsteki nörodejenerasyonun önüne geçilebileceğini, diğer modalitelere göre daha ucuz ve kolay uygulanabilir olan normobarik hiperoksi terapisinin rolünün umut vadeditici olduğunu düşünmekteyiz.

Kaynaklar

1. Newman S, Stygall J, Hirani S, Shaefi S, Maze M, Warltier DC. Postoperative cognitive dysfunction after noncardiac surgery: a systematic review. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*. 2007;106(3):572–90.
2. Paredes S, Cortínez L, Contreras V, Silbert B. Post-operative cognitive dysfunction at 3 months in adults after non-cardiac surgery: a qualitative systematic review. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 2016;60(8):1043–58.
3. Steinmetz J, Christensen KB, Lund T, Lohse N, Rasmussen LS, Group I. Long-term consequences of postoperative cognitive dysfunction. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*. 2009;110(3):548–55.
4. Berger M, Nadler JW, Browndyke J, Terrando N, Ponnusamy V, Cohen HJ, et al. Postoperative cognitive dysfunction: minding the gaps in our knowledge of a common postoperative complication in the elderly. *Anesthesiology clinics*. 2015;33(3):517–50.
5. Vide S, Gambús PL. Tools to screen and measure cognitive impairment after surgery and anesthesia. *La Presse Médicale*. 2018;47(4):e65–72.
6. Dong Y, Hong W, Tang Z, Gao Y, Wu X, Liu H. Sevoflurane leads to learning and memory dysfunction via breaking the balance of tPA/PAI-1. *Neurochemistry international*. 2020;139:104789.
7. Erkent FD, Isik B, Kucuk A, Ozturk L, Neselioglu S, Dogan HT, et al. Effects of recurrent sevoflurane anesthesia on cognitive functions with streptozotocin induced Alzheimer disease. *Bratislava Medical Journal*. 2019;120(12):887–93.

8. Shen F-Y, Song Y-C, Guo F, Xu Z-D, Li Q, Zhang B, et al. Cognitive impairment and endoplasmic reticulum stress induced by repeated short-term sevoflurane exposure in early life of rats. *Frontiers in psychiatry*. 2018;9:332.
9. Shen X, Liu Y, Xu S, Zhao Q, Guo X, Shen R, et al. Early life exposure to sevoflurane impairs adulthood spatial memory in the rat. *Neurotoxicology*. 2013;39:45–56.
10. Ologunde R, Ma D. Do inhalational anesthetics cause cognitive dysfunction? *Acta Anaesthesiologica Taiwanica*. 2011;49(4):149–53.
11. Istaphanous GK, Howard J, Nan X, Hughes EA, McCann JC, McAuliffe JJ, et al. Comparison of the neuroapoptotic properties of equipotent anesthetic concentrations of desflurane, isoflurane, or sevoflurane in neonatal mice. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*. 2011;114(3):578–87.
12. Cui RS, Wang K, Wang ZL. Sevoflurane anesthesia alters cognitive function by activating inflammation and cell death in rats. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2018 May 1;15(5):4127–30.
13. Liu X, Song X, Yuan T, He J, Wang X, Wang Q. Effects of calpain on sevoflurane-induced aged rats hippocampal neuronal apoptosis. *Aging Clinical and Experimental Research*. 2016 Aug 1;28(4):633–9.
14. Bigdeli MR, Rasoulia B, Meratan AA. In vivo normobaric hyperoxia preconditioning induces different degrees of antioxidant enzymes activities in rat brain tissue. *European journal of pharmacology*. 2009;611(1–3):22–9.
15. Petrosillo G, di Venosa N, Moro N, Colantuono G, Paradies V, Tiravanti E, et al. In vivo hyperoxic preconditioning protects against rat-heart ischemia/reperfusion injury by inhibiting mitochondrial permeability transition pore opening and cytochrome c release. *Free Radical Biology and Medicine*. 2011;50(3):477–83.

16. Wahhabaghahi H, Heidari R, Zeinoddini A, Soleyman-Jahi S, Golmanesh L, Rasouljan B, et al. Hyperoxia-induced preconditioning against renal ischemic injury is mediated by reactive oxygen species but not related to heat shock proteins 70 and 32. *Surgery*. 2015;157(6):1014–22.
17. Gao B, Long Z, Zhao L, He G. Effect of normobaric hyperoxia on behavioral deficits and neuropathology in Alzheimer's disease mouse model. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2011;27(2):317–26.
18. Bigdeli MR. Neuroprotection caused by hyperoxia preconditioning in animal stroke models. *The Scientific World JOURNAL*. 2011;11:403–21.
19. Butterworth JF, Mackey DC., Wasnick JD. *Klinik Anesteziyoloji*. 5th edition. 2015.
20. Hao X, Ou M, Zhang D, Zhao W, Yang Y, Liu J, et al. The effects of general anesthetics on synaptic transmission. *Current neuropharmacology*. 2020;18(10):936–65.
21. Rudolph U, Antkowiak B. Molecular and neuronal substrates for general anaesthetics. *Nature Reviews Neuroscience*. 2004;5(9):709–20.
22. Hudson AE, Hemmings Jr HC. Are anaesthetics toxic to the brain? *British journal of anaesthesia*. 2011;107(1):30–7.
23. Hemmings Jr HC, Akabas MH, Goldstein PA, Trudell JR, Orser BA, Harrison NL. Emerging molecular mechanisms of general anesthetic action. *Trends in pharmacological sciences*. 2005;26(10):503–10.
24. Eilers H, Yost S. General anesthetics. *Basic & Clinical Pharmacology*. 2018;440.
25. Wakasugi M, Hirota K, Roth SH, Ito Y. The Effects of General Anesthetics on Excitatory and Inhibitory Synaptic Transmission in Area CA1 of the Rat Hippocampus In Vitro. *Anesthesia & Analgesia*. 1999;88(3).
26. Nishikawa K, MacIver MB. Agent-selective Effects of Volatile Anesthetics on GABAAR-mediated Synaptic Inhibition in Hippocampal Interneurons. *Anesthesiology*. 2001 Feb 1;94(2):340–7.

27. Nishikawa K, MacIver MB. Membrane and Synaptic Actions of Halothane on Rat Hippocampal Pyramidal Neurons and Inhibitory Interneurons. *The Journal of Neuroscience*. 2000 Aug 15;20(16):5915.
28. Vineyard CM, Verzi SJ, Bernard ML, Taylor SE, Dubicka I, Caudell TP. A multi-modal network architecture for knowledge discovery. *Security Informatics*. 2012;1(1):1–12.
29. Antkowiak B, Helfrich-Forster C. Effects of small concentrations of volatile anesthetics on action potential firing of neocortical neurons in vitro. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*. 1998;88(6):1592–605.
30. Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK. *Clinical Anesthesia*. 5th Edition. Lippincott Williams & Wilkins. 2006.
31. Yüksel Keçik. *Temel Anestezi*. İkinci Baskı. 2016.
32. Young CJ, Apfelbaum JL. Inhalational anesthetics: desflurane and sevoflurane. *Journal of clinical anesthesia*. 1995;7(7):564–77.
33. Bedi A, Fee JPH. Inhalational anaesthesia. *Current Opinion in Anesthesiology*. 2001;14(4):387–92.
34. Brown B. Sevoflurane: introduction and overview. *Anesthesia & Analgesia*. 1995;81(6S):1S-3S.
35. Green WB. The ventilatory effects of sevoflurane. *Anesthesia & Analgesia*. 1995;81(6S):23S-26S.
36. Kharasch ED. Biotransformation of sevoflurane. *Anesthesia & Analgesia*. 1995;81(6S):27S-38S.
37. Behne M, Wilke HJ, Harder S. Clinical pharmacokinetics of sevoflurane. *Clinical Pharmacokinetics*. 1999;36(1):13–26.
38. Schindler E, Hempelmann G. Durchblutung und metabolismus von leber und splanchnikusgebiet unter sevofluran. *Anaesthesist*. 1998;47(SUPPL. 1).
39. Savage GH. Insanity following the use of anaesthetics in operations. *British medical journal*. 1887;2(1405):1199.

40. Turville CS, Dripps RD. The Anesthetic Management of the Aged. In: The Journal of the American Society of Anesthesiologists. *The American Society of Anesthesiologists*; 1949. p. 117–8.
41. Papper EM. Anesthesia in the aged. *Bulletin of the New York Academy of Medicine*. 1956;32(9):635.
42. Bedford PD. Adverse cerebral effects of anaesthesia on old people. *The Lancet*. 1955;266(6884):259–64.
43. Khalil S, Roussel J, Schubert A, Emory L. Postoperative Cognitive Dysfunction: An Updated Review. *Journal of Neurology & Neurophysiology*. 2015; 6:2
44. Kotekar N, Shenkar A, Nagaraj R. Postoperative cognitive dysfunction—current preventive strategies. *Clinical interventions in aging*. 2018;13:2267.
45. Rundshagen I. Postoperative cognitive dysfunction. *Deutsches Ärzteblatt International*. 2014;111(8):119.
46. Hussein M, Fathy W, Nabil T, Elkareem RA. Postoperative cognitive dysfunction and the possible underlying neurodegenerative effect of anaesthesia. *International Journal of Neuroscience*. 2019;129(8):729–37.
47. Jildenstål, P. K., Rawal, N., Hallén, J. L., Berggren, L., & Jakobsson, J. G. Perioperative management in order to minimise postoperative delirium and postoperative cognitive dysfunction: Results from a Swedish web-based survey. *Annals of medicine and surgery*, 3(3), 100–107.
48. Goto T. Postoperative cognitive dysfunction. *Masui The Japanese journal of anesthesiology*. 2010;59:S119–26.
49. Wang W, Wang Y, Wu H, Lei L, Xu S, Shen X, et al. Postoperative cognitive dysfunction: current developments in mechanism and prevention. *Medical Science Monitor: international medical journal of experimental and clinical research*. 2014;20:1908.

50. Rasmussen LS, Larsen K, Houx P, Skovgaard LT, Hanning CD, Moller JT. The assessment of postoperative cognitive function. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 2001;45(3):275–89.
51. Murkin JM, Newman SP, Stump DA, Blumenthal JA. Statement of consensus on assessment of neurobehavioral outcomes after cardiac surgery. *The Annals of thoracic surgery*. 1995;59(5):1289–95.
52. Ferreira Correia A, Campagna Osorio I. The rey auditory verbal learning test: Normative data developed for the venezuelan population. *Archives of Clinical Neuropsychology*. 2014;29(2):206–15.
53. Schmidt M. Rey auditory verbal learning test: A handbook. 1996 [Erişim Tarihi: 16 Kasım 2021] Erişim linki: <http://v-psyche.com/doc/Clinical%20Test/Rey%20Auditory%20Verbal%20Learning%20Test.docx>
54. Llinàs-Reglà J, Vilalta-Franch J, López-Pousa S, Calvó-Perxas L, Torrents Rodas D, Garre-Olmo J. The Trail Making Test: Association With Other Neuropsychological Measures and Normative Values for Adults Aged 55 Years and Older From a Spanish-Speaking Population-Based Sample. *Assessment*. 2017 Mar 1;24(2):183–96.
55. Tolle KA, Rahman-Filipiak AM, Hale AC, Kitchen Andren KA, Spencer RJ. Grooved Pegboard Test as a measure of executive functioning. *Applied Neuropsychology:Adult*. 2020 Sep 2;27(5):414–20.
56. Ostrosky-Solis F, Lozano A. Digit span: Effect of education and culture. *International Journal of Psychology*. 2006;41(5):333–41.
57. Scarpina F, Tagini S. The stroop color and word test. *Frontiers in Psychology*. 2017 Apr 12;8(APR).
58. van der Elst W, van Boxtel MPJ, van Breukelen GJP, Jolles J. Assessment of information processing in working memory in applied settings: the paper & pencil memory scanning test. *Psychological medicine*. 2007;37(9):1335–44.
59. Molinaro N, Duñabeitia JA, Marín-Gutiérrez A, Carreiras M. From numbers to letters: Feedback regularization in visual word recognition. *Neuropsychologia*. 2010;48(5):1343–55.

60. Moller JT, Cluitmans P, Rasmussen LS, Houx P, Rasmussen H, Canet J, et al. Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly: ISPOCD1 study. *The Lancet*. 1998;351(9106):857–61.
61. Erzigkeit H. The SKT — A Short Cognitive Performance Test as an Instrument for the Assessment of Clinical Efficacy of Cognition Enhancers. *Diagnosis and Treatment of Senile Dementia*. 1989;164–74.
62. Chung F, Kayumov L, Sinclair DR, Edward R, Moller HJ, Shapiro CM. What is the driving performance of ambulatory surgical patients after general anesthesia? *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*. 2005;103(5):951–6.
63. Sun JH, Wu XY, Wang WJ, Jin LL. Cognitive dysfunction after off-pump versus on-pump coronary artery bypass surgery: A meta-analysis. *Journal of International Medical Research*. 2012 Jun 1;40(3):852–8.
64. van Dijk D, Jansen EWL, Hijman R, Nierich AP, Diephuis JC, Moons KGM, et al. Cognitive outcome after off-pump and on-pump coronary artery bypass graft surgery: a randomized trial. *Jama*. 2002;287(11):1405–12.
65. Marasco SF, Sharwood LN, Abramson MJ. No improvement in neurocognitive outcomes after off-pump versus on-pump coronary revascularisation: a meta-analysis. *European journal of cardio-thoracic surgery*. 2008;33(6):961–70.
66. Selnes OA, Grega MA, Borowicz Jr LM, Barry S, Zeger S, Baumgartner WA, et al. Cognitive outcomes three years after coronary artery bypass surgery: a comparison of on-pump coronary artery bypass graft surgery and nonsurgical controls. *The Annals of thoracic surgery*. 2005;79(4):1201–9.
67. Selnes OA, Grega MA, Borowicz Jr LM, Royall RM, McKhann GM, Baumgartner WA. Cognitive changes with coronary artery disease: a prospective study of coronary artery bypass graft patients and nonsurgical controls. *The Annals of thoracic surgery*. 2003;75(5):1377–86.

68. Krenk L, Rasmussen LS, Kehlet H. New insights into the pathophysiology of postoperative cognitive dysfunction. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 2010 Sep;54(8):951–6.
69. Monk TG, Weldon BC, Garvan CW, Dede DE, van der Aa MT, Heilman KM, et al. Predictors of cognitive dysfunction after major noncardiac surgery. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*. 2008;108(1):18–30.
70. Johnson T, Monk T, Rasmussen LS, Abildstrom H, Houx P, Korttila K, et al. Postoperative cognitive dysfunction in middle-aged patients. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*. 2002;96(6):1351–7.
71. Xu T, Bo L, Wang J, Zhao Z, Xu Z, Deng X, et al. Risk factors for early postoperative cognitive dysfunction after non-coronary bypass surgery in Chinese population. *Journal of Cardiothoracic Surgery*. 2013 Nov 1;8(1).
72. Abildstrom 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. *Wiley Online Library*. 2000 44:1246–51.
73. Bharadwaj S, Kamath S. Postoperative cognitive dysfunction. In: *Textbook of Neuroanesthesia and Neurocritical Care*. Springer; 2019. p. 483–91.
74. Iwashyna TJ, Ely EW, Smith DM, Langa KM. Long-term cognitive impairment and functional disability among survivors of severe sepsis. *Jama*. 2010;304(16):1787–94.
75. Ghoneim MM, Block RI. Clinical, methodological and theoretical issues in the assessment of cognition after anaesthesia and surgery: a review. *European Journal of Anaesthesiology | EJA*. 2012;29(9):409–22.
76. Hopkins RO, Weaver LK, Pope D, Orme JF, Bigler ED, Larson-Lohr V. Neuropsychological sequelae and impaired health status in survivors of severe acute respiratory distress syndrome. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 1999;160(1):50–6.

77. Hopkins RO, Suchyta MR, Snow GL, Jephson A, Weaver LK, Orme JF. Blood glucose dysregulation and cognitive outcome in ARDS survivors. *Brain Injury*. 2010;24(12):1478–84.
78. Steiner LA. Postoperative delirium. Part 1: pathophysiology and risk factors. *European Journal of Anaesthesiology | EJA*. 2011;28(9):628–36.
79. Mc Connolly, E. J. H. R. S. C. J. W. J. M. D. J. M. P. A. C. D. O. Q. J. G. M. C. J. R. R. M. L. Y. S. S. E. Severe pain confounds neuropsychological test performance. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, 2000;22(5), 633-639.
80. Zywiell MG, Prabhu A, Perruccio A v., Gandhi R. The influence of anesthesia and pain management on cognitive dysfunction after joint arthroplasty: A systematic review. *Clinical Orthopaedics and Related Research*. 2014;472(5):1453–66.
81. Ito A, Goto T, Maekawa K, Baba T, Mishima Y, Ushijima K. Postoperative neurological complications and risk factors for pre-existing silent brain infarction in elderly patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Journal of Anesthesia*. 2012 Jun;26(3):405–11.
82. Ng JLW, Chan MT v, Gelb AW, Warner DS. Perioperative stroke in noncardiac, nonneurosurgical surgery. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*. 2011;115(4):879–90.
83. Mason SE, Noel-Storr A, Ritchie CW. The impact of general and regional anesthesia on the incidence of post-operative cognitive dysfunction and post-operative delirium: a systematic review with meta-analysis. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2010;22(s3):S67–79.
84. Rasmussen LS, Johnson T, Kuipers HM, Kristensen D, Siersma VD, Vila P, et al. Does anaesthesia cause postoperative cognitive dysfunction? A randomised study of regional versus general anaesthesia in 438 elderly patients. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 2003 Mar;47(3):260–6.

85. Berger M, Schenning KJ, Brown IV CH, Deiner SG, Whittington RA, Eckenhoﬀ RG, et al. Best practices for postoperative brain health: recommendations from the fifth international perioperative neurotoxicity working group. *Anesthesia and analgesia*. 2018;127(6):1406.
86. Miller D, Lewis SR, Pritchard MW, Schofield-Robinson OJ, Shelton CL, Alderson P, et al. Intravenous versus inhalational maintenance of anaesthesia for postoperative cognitive outcomes in elderly people undergoing non-cardiac surgery. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018 Aug 21;2018(8).
87. Lu X, Jin X, Yang S, Xia Y. The correlation of the depth of anesthesia and postoperative cognitive impairment: a meta-analysis based on randomized controlled trials. *Journal of clinical anesthesia*. 2018;45:55–9.
88. Hou R, Wang H, Chen L, Qiu Y, Li S. POCD in patients receiving total knee replacement under deep vs light anesthesia: a randomized controlled trial. *Brain and Behavior*. 2018;8(2):e00910.
89. Tasbihgou SR, Absalom AR. Postoperative neurocognitive disorders. *Korean journal of anesthesiology*. 2021;74(1):15.
90. Evered LA, Silbert BS. Postoperative cognitive dysfunction and noncardiac surgery. *Anesthesia & Analgesia*. 2018;127(2):496–505.
91. Berger M, Terrando N, Smith SK, Browndyke JN, Newman MF, Mathew JP. Neurocognitive function after cardiac surgery: from phenotypes to mechanisms. *Anesthesiology*. 2018;129(4):829–51.
92. Kok WF, van Harten AE, Koene B, Mariani MA, Koerts J, Tucha O, et al. A pilot study of cerebral tissue oxygenation and postoperative cognitive dysfunction among patients undergoing coronary artery bypass grafting randomised to surgery with or without cardiopulmonary bypass. *Anaesthesia*. 2014;69(6):613–22.
93. van Harten AE, Scheeren TWL, Absalom AR. A review of postoperative cognitive dysfunction and neuroinflammation associated with cardiac surgery and anaesthesia. *Anaesthesia*. 2012;67(3):280–93.

94. Wu CL, Hsu W, Richman JM, Raja SN. Postoperative cognitive function as an outcome of regional anesthesia and analgesia. *Regional Anesthesia & Pain Medicine*. 2004;29(3):257–68.
95. Van Harten, A. E., Scheeren, T. W. L., & Absalom, A. R. A review of postoperative cognitive dysfunction and neuroinflammation associated with cardiac surgery and anaesthesia. *Anaesthesia*. 2012;67(3), 280-293.
96. Vacas S, Degos V, Feng X, Maze M. The neuroinflammatory response of postoperative cognitive decline. *British medical bulletin*. 2013;106(1):161–78.
97. Eckenhoff RG, Laudansky KF. Anesthesia, surgery, illness and Alzheimer's disease. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2013;47:162–6.
98. Hovens IB, Schoemaker RG, van der Zee EA, Absalom AR, Heineman E, van Leeuwen BL. Postoperative cognitive dysfunction: involvement of neuroinflammation and neuronal functioning. *Brain, behavior, and immunity*. 2014;38:202–10.
99. Alam A, Hana Z, Jin Z, Suen KC, Ma D. Surgery, neuroinflammation and cognitive impairment. *EBioMedicine*. 2018;37:547–56.
100. Scholl R, Bekker A, Babu R. Neuroendocrine and immune responses to surgery. *Internet J Anesthesiol*. 2012;30(3).
101. Cibelli M, Fidalgo AR, Terrando N, Ma D, Monaco C, Feldmann M, et al. Role of interleukin-1 β in postoperative cognitive dysfunction. *Annals of Neurology*. 2010 Sep;68(3):360–8.
102. Terrando N, Rei Fidalgo A, Vizcaychipi M, Cibelli M, Ma D, Monaco C, et al. The impact of IL-1 modulation on the development of lipopolysaccharide-induced cognitive dysfunction. *Critical Care*. 2010 May 14;14(3).
103. Tang JX, Baranov D, Hammond M, Shaw LM, Eckenhoff MF, Eckenhoff RG. Human Alzheimer and inflammation biomarkers after anesthesia and surgery. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*. 2011;115(4):727–32.

104. Tang N, Jiang R, Wang X, Wen J, Liu L, Wu J, et al. Insulin resistance plays a potential role in postoperative cognitive dysfunction in patients following cardiac valve surgery. *Brain research*. 2017;1657:377–82.
105. Kline R, Wong E, Haile M, Didehvar S, Farber S, Sacks A, et al. Perioperative inflammatory cytokines in plasma of the elderly correlate in prospective study with postoperative changes in cognitive test scores. *International journal of anesthesiology & research*. 2016;4(8):313.
106. Peng L, Xu L, Ouyang W. Role of peripheral inflammatory markers in Postoperative Cognitive Dysfunction (POCD): A meta-analysis. *PLoS ONE*. 2013 Nov 13;8(11).
107. Liu X, Yu Y, Zhu S. Inflammatory markers in postoperativedelirium (POD) and cognitive dysfunction (POCD): A meta-analysis of observational studies. *PLoS ONE*. 2018 Apr 1;13(4).
108. Terrando N, Monaco C, Ma D, Foxwell BMJ, Feldmann M, Maze M. Tumor necrosis factor- α triggers a cytokine cascade yielding postoperative cognitive decline. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2010;107(47):20518–22.
109. Hindman BJ. Emboli, inflammation, and CNS impairment: an overview. In: *The heart surgery forum*. 2002. p. 249–53.
110. Terrando N, Brzezinski M, Degos V, Eriksson LI, Kramer JH, Leung JM, et al. Perioperative cognitive decline in the aging population. In: *Mayo Clinic Proceedings*. Elsevier; 2011. p. 885–93.
111. Kalb A, von Haefen C, Sifringer M, Tegethoff A, Paeschke N, Kostova M, et al. Acetylcholinesterase Inhibitors Reduce Neuroinflammation and - Degeneration in the Cortex and Hippocampus of a Surgery Stress Rat Model. *PLoS ONE*. 2013 May 3;8(5).
112. Lin D, Zuo Z. Isoflurane induces hippocampal cell injury and cognitive impairments in adult rats. *Neuropharmacology*. 2011;61(8):1354–9.
113. Satomoto M, Makita K. Anesthesia-induced neurotoxicity in an animal model of the developing brain: mechanism and therapies. *Neural regeneration research*. 2016;11(9):1407.

114. Yon J-H, Daniel-Johnson J, Carter LB, Jevtovic-Todorovic V. Anesthesia induces neuronal cell death in the developing rat brain via the intrinsic and extrinsic apoptotic pathways. *Neuroscience*. 2005;135(3):815–27.
115. Liu X, Song X, Yuan T, He J, Wang X, Wang Q. Effects of calpain on sevoflurane-induced aged rats hippocampal neuronal apoptosis. *Aging clinical and experimental research*. 2016;28(4):633–9.
116. Cao L, Li L, Lin D, Zuo Z. Isoflurane induces learning impairment that is mediated by interleukin 1 β in rodents. *PloS one*. 2012;7(12):e51431.
117. Jevtovic-Todorovic V, Boscolo A, Sanchez V, Lunardi N. Anesthesia-induced developmental neurodegeneration: the role of neuronal organelles. *Frontiers in neurology*. 2012;3:141.
118. Kawano T, Yamanaka D, Aoyama B, Tateiwa H, Shigematsu-Locatelli M, Nishigaki A, et al. Involvement of acute neuroinflammation in postoperative delirium-like cognitive deficits in rats. *Journal of Anesthesia*. 2018 Aug 1;32(4):506–17.
119. Wan Y, Xu J, Ma D, Zeng Y, Cibelli M, Maze M. Postoperative impairment of cognitive function in rats: a possible role for cytokine-mediated inflammation in the hippocampus. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*. 2007;106(3):436–43.
120. Crosby C, Culley DJ, Baxter MG, Yukhananov R, Crosby G. Spatial memory performance 2 weeks after general anesthesia in adult rats. *Anesthesia & Analgesia*. 2005;101(5):1389–92.
121. Liu W, Xu J, Wang H, Xu C, Ji C, Wang Y, et al. Isoflurane-induced spatial memory impairment by a mechanism independent of amyloid-beta levels and tau protein phosphorylation changes in aged rats. *Neurological Research*. 2012 Jan;34(1):3–10.
122. Xu X, Zhang Q, Tian X, Wang G. Sevoflurane anesthesia induces neither contextual fear memory impairment nor alterations in local population connectivity of medial prefrontal cortex local field potentials networks in aged rats. *Fundamental and Clinical Pharmacology*. 2016 Aug 1;30(4):338–46.

123. Wu J, Zhang M, Li H, Sun X, Hao S, Ji M, et al. BDNF pathway is involved in the protective effects of SS-31 on isoflurane-induced cognitive deficits in aging mice. *Behavioural brain research*. 2016;305:115–21.
124. Callaway JK, Wood C, Jenkins TA, Royse AG, Royse CF. Isoflurane in the presence or absence of surgery increases hippocampal cytokines associated with memory deficits and responses to brain injury in rats. *Behavioural brain research*. 2016;303:44–52.
125. Ji MH, Dong L, Jia M, Liu WX, Zhang MQ, Ju LS, et al. Epigenetic Enhancement of Brain-Derived Neurotrophic Factor Signaling Pathway Improves Cognitive Impairments Induced by Isoflurane Exposure in Aged Rats. *Molecular Neurobiology*. 2014 Dec 1;50(3):937–44.
126. le Freche H, Brouillette J, Fernandez-Gomez F-J, Patin P, Caillierez R, Zommer N, et al. Tau phosphorylation and sevoflurane anesthesia: an association to postoperative cognitive impairment. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*. 2012;116(4):779–87.
127. Guo S, Liu L, Wang C, Jiang Q, Dong Y, Tian Y. Repeated exposure to sevoflurane impairs the learning and memory of older male rats. *Life Sciences*. 2018 Jan 1;192:75–83.
128. Cui RS, Wang K, Wang ZL. Sevoflurane anesthesia alters cognitive function by activating inflammation and cell death in rats. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2018 May 1;15(5):4127–30.
129. Wu X, Lu Y, Dong Y, Zhang G, Zhang Y, Xu Z, et al. The inhalation anesthetic isoflurane increases levels of proinflammatory TNF- α , IL-6, and IL-1 β . *Neurobiology of aging*. 2012;33(7):1364–78.
130. U.S Food and Drug Administration. FDA review results in new warnings about using general anesthetics and sedation drugs in young children and pregnant women. *FDA drug safety communication*. 2017;
131. U.S Food and Drug Administration. FDA approves label changes for use of general anesthetic and sedation drugs in young children. *FDA drug safety communication* 2017.

132. Davidson AJ, Disma N, de Graaff JC, Withington DE, Dorris L, Bell G, et al. Neurodevelopmental outcome at 2 years of age after general anaesthesia and awake-regional anaesthesia in infancy (GAS): an international multicentre, randomised controlled trial. *The Lancet*. 2016;387(10015):239–50.
133. Xie Z, Culley DJ, Dong Y, Zhang G, Zhang B, Moir RD, et al. The common inhalation anesthetic isoflurane induces caspase activation and increases amyloid β -protein level in vivo. *Annals of Neurology*. 2008 Dec;64(6):618–27.
134. Bittner EA, Yue Y, Xie Z. Brief review: anesthetic neurotoxicity in the elderly, cognitive dysfunction and Alzheimer's disease. *Canadian Journal of Anesthesia/ Journal canadien d'anesthésie*. 2011;58(2):216–23.
135. Dong Y, Zhang G, Zhang B, Moir RD, Xia W, Marcantonio ER, et al. The common inhalational anesthetic sevoflurane induces apoptosis and increases β -amyloid protein levels. *Archives of neurology*. 2009;66(5):620–31.
136. Satomoto M, Satoh Y, Terui K, Miyao H, Takishima K, Ito M, et al. Neonatal exposure to sevoflurane induces abnormal social behaviors and deficits in fear conditioning in mice. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*. 2009;110(3):628–37.
137. Xie Z, Dong Y, Maeda U, Moir R, Inouye SK, Culley DJ, et al. Isoflurane-induced apoptosis: a potential pathogenic link between delirium and dementia. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. 2006;61(12):1300–6.
138. Delgado-Herrera L, Ostroff RD, Rogers SA. Sevoflurane: Approaching the ideal inhalational anesthetic a pharmacologic, pharmacoeconomic, and clinical review. *CNS Drug Reviews*. 2001;7(1):48–120.
139. Liu X-S, Xue Q, Zeng Q-W, Li Q, Liu J, Feng X-M, et al. Sevoflurane impairs memory consolidation in rats, possibly through inhibiting phosphorylation of glycogen synthase kinase-3 β in the hippocampus. *Neurobiology of learning and memory*. 2010;94(4):461–7.

140. Callaway JK, Jones NC, Royse AG, Royse CF. Sevoflurane anesthesia does not impair acquisition learning or memory in the Morris water maze in young adult and aged rats. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*. 2012;117(5):1091–101.
141. Karaman T, Karaman S, Doğru S, Tapar H, Şahin A, Süren M. Short-term and long-term effects of dexamethasone on cognitive dysfunction induced by sevoflurane in adult rats. *Turkish journal of anaesthesiology and reanimation*. 2017;45(3):158.
142. Shen X, Dong Y, Xu Z, Wang H, Miao C, Soriano SG, et al. Selective anesthesia-induced neuroinflammation in developing mouse brain and cognitive impairment. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*. 2013;118(3):502–15.
143. Chen G, Gong M, Yan M, Zhang X. Sevoflurane Induces Endoplasmic Reticulum Stress Mediated Apoptosis in Hippocampal Neurons of Aging Rats. *PLoS ONE*. 2013 Feb 28;8(2).
144. Lu Y, Huang Y, Jiang J, Hu R, Yang Y, Jiang H, et al. Neuronal apoptosis may not contribute to the long-term cognitive dysfunction induced by a brief exposure to 2% sevoflurane in developing rats. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2016;78:322–8.
145. Wang L, Tang Z, Han Y. Neuroprotective effects of caffeic acid phenethyl ester against sevoflurane-induced neuronal degeneration in the hippocampus of neonatal rats involve MAPK and PI3K/Akt signaling pathways. *Molecular medicine reports*. 2016;14(4):3403–12.
146. Qiu L, Zhu C, Bodogan T, Gómez-Galán M, Zhang Y, Zhou K, et al. Acute and long-term effects of brief sevoflurane anesthesia during the early postnatal period in rats. *Toxicological Sciences*. 2016;149(1):121–33.
147. Man, Y. G., Zhou, R. G., & Zhao, B. Efficacy of rutin in inhibiting neuronal apoptosis and cognitive disturbances in sevoflurane or propofol exposed neonatal mice. *International journal of clinical and experimental medicine*. 2015; 8(8), 14397.

148. Rasmussen LS. Postoperative cognitive dysfunction: incidence and prevention. *Best practice & research Clinical anaesthesiology*. 2006;20(2):315–30.
149. Berger M, Terrando N, Smith SK, Browndyke JN, Newman MF, Mathew JP. Neurocognitive function after cardiac surgery: from phenotypes to mechanisms. *Anesthesiology*. 2018;129(4):829–51.
150. Mathew JP, Mackensen GB, Phillips-Bute B, Grocott HP, Glower DD, Laskowitz DT, et al. Randomized, double-blinded, placebo controlled study of neuroprotection with lidocaine in cardiac surgery. *Stroke*. 2009 Mar;40(3):880–7.
151. Mathew JP, Shernan SK, White WD, Fitch JCK, Chen JC, Bell L, et al. Preliminary report of the effects of complement suppression with pexelizumab on neurocognitive decline after coronary artery bypass graft surgery. *Stroke*. 2004 Oct;35(10):2335–9.
152. Mathew JP, White WD, Schinderle DB, Podgoreanu M v., Berger M, Milano CA, et al. Intraoperative magnesium administration does not improve neurocognitive function after cardiac surgery. *Stroke*. 2013 Dec;44(12):3407–13.
153. Li S-Y, Xia L-X, Zhao Y-L, Yang L, Chen Y-L, Wang J-T, et al. Minocycline mitigates isoflurane-induced cognitive impairment in aged rats. *Brain research*. 2013;1496:84–93.
154. Ma D, Rajakumaraswamy N, Maze M. α 2-Adrenoceptor agonists: shedding light on neuroprotection? *British medical bulletin*. 2005;71(1):77–92.
155. Mo Y, Zimmermann AE. Role of dexmedetomidine for the prevention and treatment of delirium in intensive care unit patients. *Annals of Pharmacotherapy*. 2013;47(6):869–76.
156. Su X, Meng Z-T, Wu X-H, Cui F, Li H-L, Wang D-X, et al. Dexmedetomidine for prevention of delirium in elderly patients after non-cardiac surgery: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2016;388(10054):1893–902.

157. Zhang Q, Li Y, Bao Y, Yin C, Xin X, Guo Y, et al. Pretreatment with nimodipine reduces incidence of POCD by decreasing calcineurin mediated hippocampal neuroapoptosis in aged rats. *BMC Anesthesiology*. 2018 Apr 16;18(1).
158. Qi Z, Tianbao Y, Yanan L, Xi X, Jinhua H, Qiujun W. Pre-treatment with nimodipine and 7.5% hypertonic saline protects aged rats against postoperative cognitive dysfunction via inhibiting hippocampal neuronal apoptosis. *Behavioural brain research*. 2017;321:1–7.
159. Zhang G, Dong Y, Zhang B, Ichinose F, Wu X, Culley DJ, et al. Isoflurane-induced caspase-3 activation is dependent on cytosolic calcium and can be attenuated by memantine. *Journal of Neuroscience*, 2008;28(17), 4551-4560.
160. Ma H, Yao L, Pang L, Li X, Yao Q. Tetrandrine ameliorates sevoflurane-induced cognitive impairment via the suppression of inflammation and apoptosis in aged rats. *Molecular Medicine Reports*. 2016 Jun 1;13(6):4814–20.
161. Schricker T, Sato H, Beaudry T, Codere T, Hatzakorjian R, Pruessner JC. Intraoperative maintenance of normoglycemia with insulin and glucose preserves verbal learning after cardiac surgery. *PLoS ONE*. 2014 Jun 18;9(6).
162. Chen Y, Run X, Liang Z, Zhao Y, Dai C ling, Iqbal K, et al. Intranasal insulin prevents anesthesia-induced hyperphosphorylation of tau in 3xTg-AD mice. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2014;6(MAY).
163. Wang Y, Yin C-P, Tai Y-L, Zhao Z-J, Hou Z-Y, Wang Q-J. Apoptosis inhibition is involved in improvement of sevoflurane-induced cognitive impairment following normobaric hyperoxia preconditioning in aged rats. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2021 Jan 11;21(3).
164. Woodward TJ, Stamenic TT, Todorovic SM. Neonatal general anesthesia causes lasting alterations in excitatory and inhibitory synaptic transmission in the ventrobasal thalamus of adolescent female rats. *Neurobiology of disease*. 2019;127:472–81.

165. Fredriksson A, Pontén E, Gordh T, Eriksson P. Neonatal exposure to a combination of N-methyl-d-aspartate and γ -aminobutyric acid type A receptor anesthetic agents potentiates apoptotic neurodegeneration and persistent behavioral deficits. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*. 2007;107(3):427–36.
166. Sun L. Early childhood general anaesthesia exposure and neurocognitive development. *British journal of anaesthesia*. 2010;105(suppl_1):i61–8.
167. Moody CM, Weary DM. Mouse aversion to isoflurane versus carbon dioxide gas. *Applied Animal Behaviour Science*. 2014;158:95–101.
168. Zhou X, Lu J, Wu T, Jiang X, Tian W, Dai W, et al. Multiple anesthesia/surgery cannot impair reference memory in adult mice. *Mediators of inflammation*. 2020;2020.
169. Liang X, Zhang Y, Zhang C, Tang C, Wang Y, Ren J, et al. Effect of repeated neonatal sevoflurane exposure on the learning, memory and synaptic plasticity at juvenile and adult age. *American journal of translational research*. 2017;9(11):4974.
170. Maloney SE, Yuede CM, Creeley CE, Williams SL, Huffman JN, Taylor GT, et al. Repeated neonatal isoflurane exposures in the mouse induce apoptotic degenerative changes in the brain and relatively mild long-term behavioral deficits. *Scientific reports*. 2019;9(1):1–14.
171. Huang H, Liu CM, Sun J, Jin WJ, Wu YQ, Chen J. Repeated 2% sevoflurane administration in 7- and 60-day-old rats: Neurotoxicity and neurocognitive dysfunction. *Anaesthesist*. 2017 Nov 1;66(11):850–7.
172. Sun, L. S., Li, G., Miller, T. L., Salorio, C., Byrne, M. W., Bellinger, D. C., ... & McGowan, F. X. Association between a single general anesthesia exposure before age 36 months and neurocognitive outcomes in later childhood. *Jama*. 2016; 315(21), 2312-2320.

173. Wilder RT, Flick RP, Sprung J, Katusic SK, Barbaresi WJ, Mickelson C, et al. Early exposure to anesthesia and learning disabilities in a population-based birth cohort. In: The Journal of the American Society of Anesthesiologists. *The American Society of Anesthesiologists*; 2009. p. 796–804.
174. Sprung J, Flick RP, Katusic SK, Colligan RC, Barbaresi WJ, Bojanić K, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder after early exposure to procedures requiring general anesthesia. In: *Mayo Clinic Proceedings*. Elsevier; 2012. p. 120–9.
175. Hu D, Flick RP, Zaccariello MJ, Colligan RC, Katusic SK, Schroeder DR, et al. Association between exposure of young children to procedures requiring general anesthesia and learning and behavioral outcomes in a population-based birth cohort. *Anesthesiology*. 2017;127(2):227–40.
176. Flick RP, Katusic SK, Colligan RC, Wilder RT, Voigt RG, Olson MD, et al. Cognitive and behavioral outcomes after early exposure to anesthesia and surgery. *Pediatrics*. 2011;128(5).
177. Li Y, Lv W, Cheng G, Wang S, Liu B, Zhao H, et al. Effect of Early Normobaric Hyperoxia on Blast-Induced Traumatic Brain Injury in Rats. *Neurochemical Research*. 2020 Nov 1;45(11):2723–31.
178. Romera C, Hurtado O, Botella SH, Lizasoain I, Cárdenas A, Fernández-Tomé P, et al. In vitro ischemic tolerance involves upregulation of glutamate transport partly mediated by the TACE/ADAM17-tumor necrosis factor- α pathway. *Journal of Neuroscience*. 2004; 24(6), 1350–1357.
179. Kitagawa K, Matsumoto M, Tagaya M, Hata R, Ueda H, Niinobe M, et al. 'Ischemic tolerance' phenomenon found in the brain. *Brain research*. 1990;528(1):21–4.
180. Valen G. Cellular signalling mechanisms in adaptation to ischemia-induced myocardial damage. *Annals of medicine*. 2003;35(5):300–7.
181. Gidday JM, Fitzgibbons JC, Shah AR, Park TS. Neuroprotection from ischemic brain injury by hypoxic preconditioning in the neonatal rat. *Neuroscience letters*. 1994;168(1–2):221–4.

182. Péerez-pinzón, M. A., Mumford, P. L., Rosenthal, M., & Sick, T. J. Anoxic preconditioning in hippocampal slices: role of adenosine. *Neuroscience*. 1996; 75(3), 687-694
183. Ohtsuki T, Matsumoto M, Kuwabara K, Kitagawa K, Suzuki K, Taniguchi N, et al. Influence of oxidative stress on induced tolerance to ischemia in gerbil hippocampal neurons. *Brain research*. 1992;599(2):246-52.
184. Riepe MW, Esclaire F, Kasischke K, Schreiber S, Nakase H, Kempfski O, et al. Increased hypoxic tolerance by chemical inhibition of oxidative phosphorylation: "chemical preconditioning." *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. 1997;17(3):257-64.
185. Bigdeli MR, Hajizadeh S, Froozandeh M, Rasulian B, Heidarianpour A, Khoshbaten A. Prolonged and intermittent normobaric hyperoxia induce different degrees of ischemic tolerance in rat brain tissue. *Brain research*. 2007;1152:228-33.
186. Roffe C, Ali K, Warusevitane A, Sills S, Pountain S, Allen M, et al. The SOS pilot study: A RCT of routine Oxygen supplementation early after acute stroke-effect on recovery of neurological function at one week. *PLoS ONE*. 2011;6(5).
187. Singhal AB, Banner T, Roccatagliata L, Koroshetz WJ, Schaefer PW, Lo EH, et al. A pilot study of normobaric oxygen therapy in acute ischemic stroke. *Stroke*. 2005 Apr;36(4):797-802.
188. Ding, J., Zhou, D. A., Sui, M., Meng, R., Chandra, A., Han, J., ... & Ji, X. The effect of normobaric oxygen in patients with acute stroke: a systematic review and meta-analysis. *Neurological research*. 2018; 40(6), 433-444.
189. Chu DK, Kim LHY, Young PJ, Zamiri N, Almenawer SA, Jaeschke R, et al. Mortality and morbidity in acutely ill adults treated with liberal versus conservative oxygen therapy (IOTA): a systematic review and meta-analysis. *The Lancet*. 2018;391(10131):1693-705.

190. Shi S, Qi Z, Ma Q, Pan R, Timmins GS, Zhao Y, et al. Normobaric hyperoxia reduces blood occludin fragments in rats and patients with acute ischemic stroke. *Stroke*. 2017 Oct 1;48(10):2848–54.
191. Rønning OM, Guldvog B. Should stroke victims routinely receive supplemental oxygen? A quasi- randomized controlled trial. *Stroke*. 1999;30(10):2033–7.
192. Singhal AB, Ratai E, Benner T, Vangel M, Lee V, Koroshetz WJ, et al. Magnetic resonance spectroscopy study of oxygen therapy in ischemic stroke. *Stroke*. 2007 Oct;38(10):2851–4.
193. Shin HK, Dunn AK, Jones PB, Boas DA, Lo EH, Moskowitz MA, et al. Normobaric hyperoxia improves cerebral blood flow and oxygenation, and inhibits peri-infarct depolarizations in experimental focal ischaemia. *Brain*. 2007;130(6):1631–42.
194. Ding J, da Zhou CL, Pan L, Ya J, Ding Y, Ji X, et al. Normobaric oxygen: a novel approach for treating chronic cerebral circulation insufficiency. *Clinical interventions in aging*. 2019;14:565.
195. Liu W, Chen Q, Liu J, Liu KJ. Normobaric hyperoxia protects the blood brain barrier through inhibiting Nox2 containing NADPH oxidase in ischemic stroke. *Medical Gas Research*. 2011;1(1).
196. Geng X, Parmar S, Li X, Peng C, Ji X, Chakraborty T, et al. Reduced apoptosis by combining normobaric oxygenation with ethanol in transient ischemic stroke. *Brain research*. 2013;1531:17–24.
197. Henninger N, Bouley J, Nelligan JM, Sicard KM, Fisher M. Normobaric hyperoxia delays perfusion/diffusion mismatch evolution, reduces infarct volume, and differentially affects neuronal cell death pathways after suture middle cerebral artery occlusion in rats. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 2007;27(9):1632–42.
198. Liu W, Hendren J, Qin X, Shen J, Liu KJ. Normobaric hyperoxia attenuates early blood–brain barrier disruption by inhibiting MMP-9-mediated occludin degradation in focal cerebral ischemia. *Journal of neurochemistry*. 2009;108(3):811–20.

199. Liu KJ, Liang J, Qi Z, Liu W, Wang P, Shi W, et al. Normobaric Hyperoxia Slows Blood-Brain Barrier Damage and Expands the Therapeutic Time Window for Tissue-Type Plasminogen Activator Treatment in Cerebral Ischemia. *Stroke*. 2015 May 20;46(5):1344–51.
200. Rockswold SB, Rockswold GL, Zaun DA, Zhang X, Cerra CE, Bergman TA, et al. A prospective, randomized clinical trial to compare the effect of hyperbaric to normobaric hyperoxia on cerebral metabolism, intracranial pressure, and oxygen toxicity in severe traumatic brain injury. *Journal of neurosurgery*. 2010;112(5):1080–94.
201. You P, Lin M, Li K, Ye X, Zheng J. Normobaric oxygen therapy inhibits HIF-1 α and VEGF expression in perihematoma and reduces neurological function defects. *Neuroreport*. 2016;27(5):329–36.
202. Quintard H, Patet C, Suys T, Marques-Vidal P, Oddo M. Normobaric Hyperoxia is Associated with Increased Cerebral Excitotoxicity After Severe Traumatic Brain Injury. *Neurocritical Care*. 2015 Apr 1;22(2):243–50.
203. Sjöberg F, Singer M. The medical use of oxygen: a time for critical reappraisal. *Journal of internal medicine*. 2013;274(6):505–28.
204. Bear M, Conors B, Paradiso M. Neuroscience. *Exploring the Brain (3th-ed)*. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia; 2007.
205. Barrett KE. *Barman SM Ganong's Review of Medical Physiology*. McGraw-Hill Education New York, NY, USA.; 2016.
206. Kesner RP, Hopkins RO. Mnemonic functions of the hippocampus: a comparison between animals and humans. *Biological psychology*. 2006;73(1):3–18.
207. Guyton AC, JE H. *Tıbbi Fizyoloji*. 11. edisyon. Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul. 2007;457–64.
208. Eichenbaum H. Memory: organization and control. *Annual review of psychology*. 2017;68:19–45.
209. Vorhees C v, Williams MT. Assessing spatial learning and memory in rodents. *ILAR journal*. 2014;55(2):310–32.

210. Quillfeldt JA. Behavioral methods to study learning and memory in rats. In: *Rodent Model as Tools in Ethical Biomedical Research*. Springer; 2016. p. 271–311.
211. Morris R. Developments of a water-maze procedure for studying spatial learning in the rat. *Journal of neuroscience methods*. 1984;11(1):47–60.
212. Vorhees C v, Williams MT. Morris water maze: procedures for assessing spatial and related forms of learning and memory. *Nature protocols*. 2006;1(2):848–58.
213. Sun L, Kuroiwa T, Ishibashi S, Miki K, Li S, Xu H, et al. Two region-dependent pathways of eosinophilic neuronal death after transient cerebral ischemia. *Neuropathology*. 2009;29(1):45–54.
214. Huang H, Liu CM, Sun J, Jin WJ, Wu YQ, Chen J. Repeated 2% sevoflurane administration in 7- and 60-day-old rats: Neurotoxicity and neurocognitive dysfunction. *Anaesthetist*. 2017 Nov 1;66(11):850–7.
215. Edwards DA, Shah HP, Cao W, Gravenstein N, Seubert CN, Martynyuk AE. Bumetanide alleviates epileptogenic and neurotoxic effects of sevoflurane in neonatal rat brain. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*. 2010;112(3):567–75.
216. Kesner RP, Hopkins RO. Mnemonic functions of the hippocampus: a comparison between animals and humans. *Biological psychology*. 2006;73(1):3–18.
217. Guo S, Liu L, Wang C, Jiang Q, Dong Y, Tian Y. Repeated exposure to sevoflurane impairs the learning and memory of older male rats. *Life sciences*. 2018;192:75–83.
218. Alkire MT, Nathan S v. Does the amygdala mediate anesthetic-induced amnesia? Basolateral amygdala lesions block sevoflurane-induced amnesia. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*. 2005;102(4):754–60.
219. Alkire MT, Nathan S v, McReynolds JR. Memory Enhancing Effect of Low-dose Sevoflurane Does Not Occur in Basolateral Amygdala-lesioned Rats. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*. 2005;103(6):1167–73.

220. Wiklund A, Granon S, Faure P, Sundman E, Changeux J-P, Eriksson LI. Object memory in young and aged mice after sevoflurane anaesthesia. *Neuroreport*. 2009;20(16):1419–23.
221. Amrock LG, Starner ML, Murphy KL, Baxter MG. Long-term effects of single or multiple neonatal sevoflurane exposures on rat hippocampal ultrastructure. *Anesthesiology*. 2015;122(1):87–95.
222. Ikeda K. Respiratory effects of sevoflurane. *Anesthesia and Analgesia*. 1987;66(3):241–4.
223. Steffey MA, Brosnan RJ, Steffey EP. Assessment of halothane and sevoflurane anesthesia in spontaneously breathing rats. *American journal of veterinary research*. 2003;64(4):470–4.
224. Demirgan S, Akyol O, Temel Z, Şengelen A, Pekmez M, Ulaş O, et al. Intranasal levosimendan prevents cognitive dysfunction and apoptotic response induced by repeated isoflurane exposure in newborn rats. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*. 2021;1–15.
225. Esmaeili MH, Dargahi T, Haghdost-Yazdi H. Normobaric hyperoxia preconditioning attenuates streptozotocin-induced impairments in spatial learning. *Physiology and Pharmacology*. 2015;19(2):130–8.
226. Haffor A-SA, Alttas OS. Effects of exposure of rats to periodic versus continuous hyperoxia on antioxidant potentials and free radical production in relation to ultrastructural changes in myocardial cells. *Inhalation toxicology*. 2010;22(10):797–804.
227. Liu S, Shi H, Liu W, Furuichi T, Timmins GS, Liu KJ. Interstitial pO₂ in ischemic penumbra and core are differentially affected following transient focal cerebral ischemia in rats. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 2004;24(3):343–9.
228. Liu W, Hendren J, Qin X-J, Liu KJ. Normobaric hyperoxia reduces the neurovascular complications associated with delayed tissue plasminogen activator treatment in a rat model of focal cerebral ischemia. *Stroke*. 2009;40(7):2526–31.

229. Bitterman H, Muth C-M. Hyperbaric oxygen in systemic inflammatory response. Vol. 30, *Intensive care medicine*. Springer; 2004. p. 1011-3.





T.C. YEDİTEPE ÜNİVERSİTESİ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu (HADYEK)

ETİK KURUL KARARI

Protokol No	Toplantı Tarihi	Toplantı Sayısı	Karar No	Proje Yürütücüsü
2021-055	14.10.2021	2021/10	2021/10-6	Dr. Öğr. Üyesi Ferda Yılmaz İnal
'Sıçanlarda Normobarik Hiperoksinin Tekrarlayan Anestezi Sonrası Gelişen Postoperatif Kognitif Disfonksiyon Üzerine Önkoşullayıcı Etkisi ' isimli proje oy birliğiyle etik açıdan uygun görülmüştür.				
Hayvan Türü /ırkı		Toplam Hayvan Sayısı		Hayvanın Cinsiyeti
Sıçan / Sprague Dawley		24		Erkek

Görevi	Adı Soyadı	Katılım Durumu
Başkan	Prof. Dr. Bayram YILMAZ	
Başkan Vekili	Prof. Dr. Erdem YEŞİLADA	
Üye	Dr. Veteriner Hekim Engin SÜMER	
Üye	Prof. Dr. M. Ece GENÇ	
Üye	Prof. Dr. Rukset ATTAR	
Üye	Prof. Dr. Gamze TORUN KÖSE	
Üye	Prof. Dr. Özlem MALKONDU	
Üye	Doç. Dr. Aylin YABA UÇAR	
Üye	Doç. Dr. Burcu GEMİCİ BAŞOL	
Üye	Atakan Mücahit YAVUZ	
Üye	Ahmet ŞENKARDEŞLER	