

T. C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

**YAŞLI RATLARDA MEMANTİN' İN PROPOFOL ANESTEZİSİNDEN
DERLENME, KOGNİTİF FONKSİYON VE AĞRI ÜZERİNE ETKİLERİ**

UZMANLIK TEZİ
Dr. BÜŞRA SÖZEN

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. YUSUF ÜNAL

ANKARA
ARALIK 2012

T. C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

**YAŞLI RATLARDA MEMANTİN' İN PROPOFOL ANESTEZİSİNDEN
DERLENME, KOGNİTİF FONKSİYON VE AĞRI ÜZERİNE ETKİLERİ**

UZMANLIK TEZİ
Dr. BÜŞRA SÖZEN

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. YUSUF ÜNAL

Bu tez Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından 01/2011-57
proje numarası ile desteklenmiştir.

ANKARA
ARALIK 2012

TEZ TUTANAĞI

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Anestezi ve Reanimasyon Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi Dr. Büşra Tekin Sözen **“Yaşlı Ratlarda Memantin’ in Propofol Anestezisinden Derlenme, Kognitif Fonksiyon ve Ağrı Üzerine Etkisi”** konulu uzmanlık tezi anabilim dalımızda incelendiğinde 2 sayfa giriş, 33 sayfa genel bilgiler, 6 sayfa gereç ve yöntem, 6 sayfa bulgular, 16 sayfa tartışma ve sonuç, 2 sayfa özet saptanmıştır.

Adı geçen doktor tarafından 27/11/2012 tarihinde teslim edilen tezi, tez danışmanı Doç. Dr. Yusuf Ünal ve sınav jüri üyeleri tarafından incelenerek oy birliği ile **“uzmanlık tezi olarak kabul edilmesine”** karar verilmiştir.

BAŞKAN

Prof. Dr. Mehmet AKÇABAY
Anesteziyoloji ve Reanimasyon
Anabilim Dalı Başkanı

ÜYE

Prof. Dr. Ömer KURTİPEK
Anesteziyoloji ve Reanimasyon.
Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

ÜYE

Doç. Dr. Yusuf ÜNAL
Anesteziyoloji ve Reanimasyon
Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

KISALTMALAR

Ach:	Asetilkolin
AMPA:	2-amino-3-(3-hydroxy-5-methyl-isoxazol-4-yl) propanoic acid
APUD:	Amin precursor uptake and decarboxylation
BDNF :	Brain derived neurotropic faktor
BOS:	Beyin omurilik sıvısı
Ca²⁺:	Kalsiyum
CHF3381:	N-(2-Indanyl)-glycinamide hydrochloride
CO₂:	Karbondioksit
CYP450:	Sitokrom p450
dk:	Dakika
DSM-IV:	Deliryum diagnostic and statistical manual of mental disorder's IV
EAA:	Eksitatör aminoasit
FDA:	Food and drug administration-Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
GABA:	Gama aminobütirik asit
GÜDAM:	Gazi Üniversitesi Deneysel Araştırma Merkezi
ISPOCD-I:	International study on post-operative cognitive dysfunction
i.p.:	İntraperitoneal
L:	Litre
Mg²⁺:	Magnezyum
mg/kg:	Miligram/kilogram

MK-801:	5-Methyl-10,11-dihydro-5H-dibenzosiklohepten-5,10-imino maleate
MMS:	Mini Mental Durum Test
nAChRs:	Nikotinerjik asetilkolin reseptörü
NaCl:	Sodyum klorür
NMDA:	N-metil-D-aspartat
NSE:	Nöron spesifik enolaz
O₂:	Oksijen
PCP:	Fensiklidin
POD:	Postoperatif deliryum
POKD:	Postoperatif kognitif disfonksiyon
RAM:	Radial Arm Maze
S100β:	S100 beta proteini
s.c.:	Subkütan
SF:	Serum fizyolojik
SKA:	Serebral kan akımı
SSS:	Santral sinir sistemi
TİVA:	Total intravenöz anestezi
WHO:	World Health Organization, Dünya Sağlık Örgütü

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

Kabul ve onay	i
Kısaltmalar.....	ii
İçindekiler	iv
Tablolar, Şekiller ve Resimler Listesi.....	vii
1.GİRİŞ.....	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1. Yaşlanma	3
2.1.1. Yaşlanma ve santral sinir sistemine etkileri	3
2.1.2. Yaşlanma ve ağrı	5
2.2. Kognitif fonksiyon	5
2.2.1. Kognitif fonksiyon bozuklukları	5
2.2.2. Postoperatif kognitif fonksiyon bozuklukları.....	6
2.2.2.1 Postoperatif deliryum	7
2.2.2.2. Postoperatif kognitif disfonksiyon	8
2.2.3 Eksitator aminoasitler	11
2.2.3.1. Glutamat	11
2.2.3.2. NMDA reseptörleri.....	12
2.2.3.3. NMDA reseptörler antagonistleri	13
2.3. Memantin	15
2.4. Ratlarda postoperatif kognitif fonksiyonları değerlendirmede	
kullanılan yöntemler	19
2.4.1. Ratlarda kognitif disfonksiyonları değerlendirmede kullanılan	
davranışsal yöntemler.....	20

2.4.1.1. Radial Arm Maze	20
2.4.1.2. Morris su tankı.....	22
2.4.2. Ratlarda kognitif disfonksiyonları değerdendirmede kullanılan biyolojik markerlar	23
2.4.2.1. Nöron spesifik enolaz.....	23
2.4.2.2. S100β.....	25
2.5. Anestezik ajanların kognitif fonksiyona etkisi	28
2.5.1. Propofol	28
2.5.1.1. Propofolün santral sinir sistemine etkileri.....	30
2.6. Ağrı	31
2.6.1. Ağrı sınıflandırılması	32
2.6.2. Ağrı yolakları	32
2.6.3. Nositörler	33
2.7. Ratlarda kullanılan ağrı ölçüm teknikleri	34
2.7.1. Hot plate (sıcak plaka) testi	34
3. GEREÇ VE YÖNTEM	36
3.1. Denek seçimi	36
3.2. Kullanılan yöntemler	36
3.3. İstatistiksel değerdendirme.....	41
4. BULGULAR	42
5. TARTIŞMA	48
6. SONUÇ	63
7. KAYNAKLAR.....	64
8. ÖZET	82
9. SUMMARY	84
10. EKLER.....	86

10.1. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Etik Kurulu	
Onayı	87
11. ÖZGEÇMİŞ	88

TABLÖLAR LİSTESİ

	Sayfa No
Tablo 1. Postoperatif kognitif disfonksiyon risk faktörleri	10
Tablo 2. Memantin farmakokinetik özellikleri.....	17
Tablo 3. Ratlarda kognitif fonksiyonları değerlendirmede kullanılan yöntemler.....	19
Tablo 4. Gruplara göre ratların ağırlık verileri	42
Tablo 5. Grupların tail pinch ve hot plate değerlerine ait veriler	44
Tablo 6. Grupların Radial Arm Maze giriş çıkış sayılarına ait veriler.....	46
Tablo 7. Grupların NSE ve S100β değerlerine ait veriler	47

ŞEKİLLER ve RESİMLER LİSTESİ

Şekil 1. Memantin yapısı ve şekli	16
Şekil 2. Potansiyel santral sinir sistemi hasarları ve biyolojik belirleyicileri.	23
Şekil 3. Ağrı yolları	33
Resim 1. Çalışmamızda kullanılan Radial Arm Maze Düzenegi	21
Resim 2. Çalışmamızda kullanılan hot plate analjezimetresi.....	35
Resim 3. Radial Arm Maze ölçümü	49
Resim 4. Hot plate analjezimetresi ölçümü	40

1. GİRİŞ

Postoperatif kognitif disfonksiyon (POKD) kişinin konsantrasyon, hafıza, dil kullanımı ve sosyal iletişimde bozukluk ile karakterize olup özellikle major cerrahilerden sonra ileri yaş hastalarda sık görülen bir tablodur. Postoperatif dönemde haftalarca sürebildiği gibi, uzun süreli kalıcı bir bozukluğa da neden olabilmektedir (1, 2). Postoperatif kognitif disfonksiyon için ağrı, altta yatan demans, hipotermi ve metabolik bozukluk gibi birçok risk faktörü bulunmasına rağmen özellikle yaş çok önemli bir belirleyicidir. Postoperatif kognitif disfonksiyon sıklığının cerrahi için başvuran yaşlı populasyonun artmasına bağlı olarak giderek artması beklenmektedir (1, 3). Riskli hasta grubunda postoperatif kognitif disfonksiyon görülme oranı daha yüksek olup, bu durum geçici olabileceği gibi kalıcı kognitif bozukluğa da neden olabilir (4).

Yaşla beraber tüm sistemlerde fizyolojik değişiklikler olmaktadır. Ancak santral sinir sistemindeki değişiklikler özellikle dikkat çekmektedir. Artan yaşla birlikte beyin kütlesi azalır, buna bağlı beyin kan akımı azalır ve nöron kaybı meydana gelir. Yaşlılıkta birçok nörotransmitter yapımı ve bunların reseptörleri azalmaktadır. Diğer sistemlerde de meydana gelen değişiklikler nedeniyle hem genel anestezi ajan ihtiyacı azalmakta hem de ilaçların eliminasyon yarı-ömrü uzamaktadır. Meydana gelen bütün bu değişiklikler kognitif disfonksiyonların oluşumuna katkı sağlamaktadır. Yapılan deneysel çalışmalarda anestezi uygulamasının öğrenme yetisini etkilediği gösterilmiştir. Bu durum yaşlı hayvanlarda daha belirgin ortaya çıkmıştır (5).

Propofol iv yolla uygulanan genel anestezi ajanıdır. Etki mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber barbitüratlar gibi gama aminobütirik asit (GABA)'nın reseptörden ayrılmasını azaltarak etki ettiği düşünülmektedir. Aynı zamanda eksitator N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörlerinin subtipi olan glutamat reseptörlerini, yavaş kalsiyum kanallarını ve voltaj kapılı sodyum kanallarını inhibe ederek santral sinir sisteminde (SSS) yaygın inhibisyon yapıcı etkisinin ortaya çıkmasına katkıda bulunur (6).

Memantin, NMDA reseptör antagonisti olup Alzheimer hastalığının tedavisinde etkinliği kanıtlanmış bir ajandır. Hayvan modellerinde hafıza ve sinaptik plastisitede meydana gelen değişiklikleri geri çevirebileceği gösterilmiştir (7). Memantin öğrenme ve hafıza üzerine olan olumlu etkilerini gösteren klinik ve prelinik çalışmalar da mevcuttur (8-10). Ayrıca memantin ağrı kontrolünde olumlu etkileri olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (11).

Bu çalışmada propofol anestezisi uygulanan yaşlı ratlarda memantin kullanımının postoperatif derlenme, kognitif fonksiyon ve analjezi üzerine etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Bu hipotezi test etmek amacı ile S100 β ve NSE gibi kognitif fonksiyonlarla ilişkili biyokimyasal markerların ölçümü ile bilişsel fonksiyonları değerlendirmek için Radial Arm Maze testi ve ağrı modeli içinde hot plate testi kullanılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Yaşlanma

Yaşlanma; tüm canlılarda doğumla başlayan, organizmanın iç ve dış değişikliklere karşı uyumsuzluğuna, geri dönüşsüz bir biçimde organizma zararına ilerleyen, sonuçta yaşam kaybına yol açan bir süreçtir. Dünya sağlık teşkilatı (WHO) 65 yaş ve üzerini yaşlı, 80 yaş ve üzerini ise ileri yaş olarak kabul etmektedir. Dünya nüfusunun %12'si 65 yaş üzeridir. Genetik, kişilik tipi, beslenme, sigara ve alkol gibi alışkanlıklar, çevresel faktörler, fiziksel ve mental aktivite derecesi yaşlanma hızını etkilemektedir. Yaşlı nüfusun yarısından fazlası çeşitli nedenlerle cerrahiye ve dolayısıyla anesteziye ihtiyaç duymaktadır (12).

2.1.1 Yaşlanma ve santral sinir sistemine etkileri

Yaşlanma ile tüm doku ve hücrelerde atrofi görülür (Ör: beyin, karaciğer ve böbrek gibi). Organ sistemlerinin fonksiyonel kapasitesinin azalması ve eşlik eden hastalıklara bağlı olarak yaşlı olgular, cerrahi stres ve organ fonksiyonlarında bozulmaya karşı daha hassastır. Yaşlı olgularda perioperatif dönemde komplikasyon sıklığı bu sebeplerden dolayı artmıştır (13).

Yaşlılıkta SSS fonksiyonlarında azalmanın sebebi tam olarak bilinmemektedir. Olası sebepler arasında hormonal değişiklikler, serebrovasküler sunuda değişiklikler ve oksidatif stresin uyardığı nöronal hasar bulunmaktadır (14). Yaşla birlikte ortaya çıkan belirgin anatomik değişikliklerden beyin atrofisinin, kognitif fonksiyonlarda gerilemenin derecesiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (15). Oluşan bu değişiklikler kortikal

bölgeleri aynı oranda etkilemez (14). Yaşın ilerlemesiyle beyin kitlesi azalır; nöron kaybı özellikle frontal lobda olmak üzere serebral kortekste belirgindir. Nöronların boyutu ve sinapsların sayısı bir miktar azalır. Astrositler ve mikrogial hücreler artar. Kan akımının otoregülasyonu korunur (5). Beyindeki çeşitli nörotransmitterlerin miktarı azalır. Yaşla birlikte serebral kan akımı (SKA) ve oksijen (O_2) kullanımında azalma olur. Serebral vasküler yapılarda sklerotik değişiklikler oluşmaktadır. Yalnızca kognitif fonksiyonlar değil otonomik, duysal ve motor fonksiyonlar da yaşla beraber değişiklik gösterir. Sonuç olarak, demans gibi SSS disfonksiyonunu yansıtan klinik durumları hastalıklardan köken alan durumlardan ayırmak zordur (Ör: Alzheimer hastalığı). İleri yaştaki olgularda anestezi sonrası SSS disfonksiyonu sık görülen bir durum olmasına rağmen son zamanlarda ilgi görmeye başlamıştır. Bu durum, SSS disfonksiyonunun serebral infarktten hafif kognitif disfonksiyona kadar değişiklik gösteren bir klinik görünümünün olması ve bu değişimleri açıklayabilecek güvenilir yöntemlerin kısıtlılığı ile açıklanabilir (15). Yaşlanma ile birlikte dokunma, ısı, derin duyu, işitme ve görmeyi içeren tüm duyu tiplerinin uyarı eşiği artar. Ağrı algılanmasındaki değişiklikler karmaşıktır ve iyi anlaşılamamıştır. Cerrahi öncesi dönemde oryantasyon bozukluğu veya konfüzyonu olan yaşlı olgularda genel anestezinin SSS etkilerinden derlenme uzun sürer. Özellikle gününbirlik cerrahide bu durum önemlidir. Yaşlı hastaların çoğunda operasyon sonrası dönemde değişik derecelerde akut konfüzyon, deliryum ve bilişsel disfonksiyon gelişir. Kognitif disfonksiyonun sebepleri multifaktoryeldir ve ilaç etkileri, ağrı, demans, hipoksemi ve metabolik

bozuklukları içerir. Bazı olgularda anestezi ve cerrahiden sonra uzamış veya kalıcı kognitif bozukluklar gelişir. Etiyoloji genellikle tam açıklanamamıştır (5).

2.1.2. Yaşlanma ve ağrı

Yaş ile hem santral hem de periferik sinir sistemi etkilenmektedir. Reseptör sayısının azalması, azalan afferent ileti yolları, yavaş iletim hızı, azalan beyin hücresi ve iletimi, yaşlılarda görme, işitme, dokunma, pozisyon, koku, tat, ağrı ve ısı için uyarı eşiklerinin artmasına neden olmaktadır. Postoperatif kognitif disfonksiyonun nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte ağrı risk faktörleri arasında yer almaktadır. Postoperatif dönemde cerrahi morbidite ve mortaliteyi artıran bir faktör olan ağrının gençlere göre ağrı eşiği yüksek olan yaşlı hastalarda uygun doz ayarlaması ile tedavisinin yapılması gerekmektedir (4).

2.2. Kognitif Fonksiyon

Kognitif terimi Latince ‘cognita’ sözcüğünden gelmektedir. Bilinç, öğrenme, algılama, zeka, dikkat, hafıza, oryantasyon, eylem, duygu, karar verme, konuşma, düş kurma, sorun çözme, okuma-yazma ve hesaplama gibi yüksek beyin işlevlerini kapsar (16). Beyindeki bu işlevlerinin sağlanması için SSS de bulunan glutamat ve aspartat gibi eksitatör aminoasitler ana nörotransmitterler olarak yer alır (17-19).

2.2.1. Kognitif fonksiyon bozuklukları

North American Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV) sınıflamasına göre kognitif bozukluklar 4 gruba ayrılmaktadır (16).

1. Deliryum; dikkati belirli bir konu üzerinde odaklama, sürdürme ya da yeni bir konuya kaydırma yetisinde azalma ile seyreden akut bilinç bozukluğu ve kognitif değişiklik (bellek, yönelim, dil bozukluğu) ile karakterize ve gün içinde dalgalanmalar gösteren bir sendromdur.
2. Demans; çoklu kognitif yetersizlik (dil, yönetsel işlev ve bellek bozukluğu) ile karakterizedir.
3. Amnestik bozukluk; yeni bilgileri öğrenme ya da daha önceden öğrenilmiş bilgileri ya da geçmişteki olaylar anımsama yetilerinde bozulma olur.
4. Nörokognitif bozukluk; iki veya daha fazla kognitif fonksiyon bozukluk ile karakterize olup, iki haftadan önce düzelme göstermez.

2.2.2. Postoperatif kognitif fonksiyon bozuklukları

Postoperatif kognitif hastalıklar ise, postoperatif deliryum (POD) ve postoperatif kognitif disfonksiyon (POKD) olarak 2 alt başlıkta incelenmektedir. POKD anesteziiden günler, haftalar sonra başlayan, haftalar veya aylarca sürebilen, bazen kalıcı olabilen nörokognitif bozukluklara verilen addır (16). Anestezik ajanların tüm organ ve sistemler üzerine etkileri olmakla beraber asıl etkileri sinir sistemi üzerinedir. Kognitif fonksiyonlar bu nedenle anestezi sonrası değişen derecelerde etkilenir. Anestezi ve cerrahi girişimin neden olduğu mental değişiklikleri araştırmak ya da anesteziklerin artık etkilerini belirleyerek derlenme düzeyini saptamak amacıyla postoperatif kognitif fonksiyonlar değerlendirilmektedir (20, 21).

2.2.2.1. Postoperatif deliryum

Postoperatif deliryum, hastalarda iyileşmeyi geciktiren, hastanede kalma süresini uzatan, morbidite ve mortaliteyi artıran bir sendromdur (16). Deliryum Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder's IV (DSM IV) tanımına göre bilinç ve kognitif fonksiyonlarda akut bozukluklar ile karakterizedir (16). Kognitif fonksiyonlardan oryantasyon, konuşma, öğrenme ve hafıza da bozukluklar görülür. Emosyonel rahatsızlıklar, anksiyete, hiddet ve depresyon görülebilir. Postoperatif deliryum gün içinde dalgalanmalar gösterir. Deliryumun insidansı tıbbi nedenlerle hastaneye yatırılan hastalarda %10–30, son dönem hastalarda %80'dir (22). Tüm yaş grupları için postoperatif deliryum %5–10 görülürken yaşlı hastalarda insidans %10–15 olarak bulunmuştur. Deliryumun görülme oranı cerrahi tipine bağlı olarak da değişebilmektedir. Katarakt cerrahisi için görülme oranı %1–3, genel cerrahi sonrası için %10, major ortopedik cerrahi sonrası için %28–61 ve kardiyak cerrahi sonrası için %3–47 olarak bildirilmiştir (20, 21).

Deliryum varsanılar, hezeyanlar, ajitasyon, yönelim bozukluğunun ön planda olduğu “**hiperaktif deliryum**” ve konfüzyon ile sedasyonun ön planda olduğu “**hipoaktif deliryum**” olmak üzere ikiye ayrılır. Bu iki tip dışında her iki tipin özelliklerini taşıyan “**karışık tipte deliryum**” da tanımlanmıştır (22, 23).

Deliryum başlangıç durumuna göre acil deliryum ve postoperatif deliryum olarak da ikiye ayrılır. Acil deliryum çocuklarda sık görülen anestezi sırasında veya hemen bitiminde ortaya çıkan ve genelde dakikalar veya saatler

içinde düzelme gösteren tablodur. Postoperatif deliryum ise postoperatif 1. ve 3. günlerde ortaya çıkmakta ve genellikle saatler veya günler içinde gerilemektedir. Ancak birkaç hafta veya ay devam edebildiği de görülmüştür. Postoperatif deliryumun diğer deliryum tipleriyle kıyaslandığında daha fazla iyileşme gösterdiği belirtilmiştir (23).

2.2.2.2. Postoperatif kognitif disfonksiyon

Postoperatif kognitif disfonksiyon kişinin hafıza, konsantrasyon, dil kullanımı ve sosyal iletişiminde bozukluk ile karakterize bir tablodur ve cerrahi sonrasında özellikle ileri yaş hastalarda sık olarak görülmektedir. Postoperatif dönemde haftalarca sürebildiği gibi, kalıcı bir bozukluğa da neden olabilmektedir (1, 2).

DSM IV'e göre tanı kriterleri:

- 1.Öğrenme yeteneğinin veya hatırlamanın azalması ile ortaya çıkan bellek zayıflaması
- 2.Yönetmel fonksiyonlarda bozukluk (planlama, sıralama, soyut düşünme, organizasyon)
- 3.Dikkat ve bilgi işlem hızında bozukluk, psikomotor yetilerde zayıflama
- 4.Anlama, kelime bulma gibi dil fonksiyonlarında zayıflama

Postoperatif kognitif disfonksiyon sıklığı %5 ile %15 arasında bildirilmektedir. Yüksek risk gruplarında görülme sıklığı artmakta, %62 oranlarına kadar yükselmektedir (24). Uluslararası, çok merkezli, 60 yaş üzeri

1218 hastayı içeren geniş kapsamlı bir araştırmada; POKD sıklığı ameliyattan 1 hafta sonra %25.8 olarak belirlenmiş, bu olguların %9.9' unda ise ameliyattan 3 ay sonrada sorunun devam ettiği görülmüştür. Ameliyattan 1 hafta sonraki POKD oranı orta yaşlı cerrahi hastalarında da oldukça yüksektir (%19,2) (25).

Geçmiş çalışmalarda cerrahi tipi ile POKD ilişkisini araştırılmış ve kardiyak ya da kardiyak olmayan cerrahilerden sonra gelişen POKD sıklığının kardiyak cerrahide nonkardiyak cerrahiye göre daha yüksek bulunmuştur. Ancak öğrenme ve hafızanın kardiyak cerrahi geçiren hastaların %97'sinde, kardiyak olmayan cerrahiye giden hastaların ise %70'inde bozulduğu bildirilmektedir. Benzer olarak dikkat ve konsantrasyon fonksiyonunun kardiyak cerrahiye giden hastaların %94'ünde, nonkardiyak cerrahiye giden hastaların %57'sinde gerilediği izlenmiştir (26).

Postoperatif kognitif disfonksiyonun etyolojisi tam olarak netlik kazanmamış olup preoperatif, intraoperatif ve postoperatif olmak üzere pek çok faktör bu konuda suçlanmaktadır (Tablo 1).

Son dönemde en çok üzerinde durulan etken, yaşlılarda olduğu gibi azalmış nörofizyolojik rezerve sahip hastalarda peroperatif dönemde meydana gelen asetilkolin (Ach), serotonin, glutamat ve aspartat gibi nörotransmitter sistemlerdeki dengesizliklerdir. Ayrıca sitokinler gibi inflamatuvar mediyatörlerin de POKD gelişiminde rolü olabileceği düşünülmektedir (27,28). Nörotransmitterlerden Ach bilinç üzerine önemli etkilere sahiptir. Postoperatif kognitif disfonksiyonun santral antikolinerjik defekt veya yetersiz Ach yapımı

nedeniyle olabileceği düşünülmektedir (29). Serotonin miktarının POKD ile ilişkili olduğu ve serotonerjik fonksiyonlarda azalmanın POKD'ye neden olduğu düşünülmektedir (27). Nikotinik sistemin öğrenme, hafıza ve kognisyon üzerine etkileri insan ve hayvan deneyleriyle gösterilmiştir. Nikotin, nikotinerjik asetilkolin reseptör (nAChRs) agonistlerinin prototipidir. Dikkat üzerine doğrudan etkisiyle, öğrenme ve hafıza üzerine ise presinaptik nAChRs'den asetilkolin, glutamat, dopamin, noradrenalin, serotonin ve GABA salınımını kolaylaştırarak etki eder (30). Dopamin, GABA ve glutamat da POKD ile ilişkili diğer nörotransmitterlerdir (28, 31).

Tablo 1. Post-Operatif Kognitif Disfonksiyon Risk Faktörleri (4, 24, 25)

Preoperatif	İntraoperatif	Postoperatif
İleri yaş	Ameliyat süresi	Respiratuar komplikasyonlar
Kognitif bozukluk	Cerrahi girişimler	Postoperatif enfeksiyon
Kötü sağlık durumu	Aort anevrizması ameliyatı	Psikoaktif medikasyon
Alkol bağımlılığı	Bilateral veya tek taraflı diz protezi	Postoperatif ağrı
Glukoz, Na ve K dengesizliği	Nonkardiyak toraks cerrahisi İntraoperatif kan kaybı	%30'un altında hematokrit Kan transfüzyonu Elektrolit ve metabolik düzensizlikler

2.2.3. Eksitatör Aminoasitler

Beyinde oldukça yüksek konsantrasyonlarda bulunan glutamat ve aspartat gibi eksitatör aminoasitler (EAA) memeli santral sinir sisteminin ana nörotransmitterleridir. Sinir terminallerindeki sinaptik geçişi yönlendirir ve nöron içine iyon geçişini kontrol ederler. Bunun yanı sıra eksitatör aminoasitler nöronal yaşam, sinaptogenesis, nöronal plastisite, öğrenme ve hafıza üzerinde etkili bulunmuştur (17-19). Bu aminoasitler normalde sinir sisteminde iletimden sorumlu oldukları halde, nörotoksiteninde kaynağıdır (32).

2.2.3.1. Glutamat

Beyinde en çok bulunan nörotransmitter glutamattır ve özellikle korteks, bazal ganglionlar ve duyuşal yollarda daha yoğun bulunmaktadır. Beyindeki uyarıcı iletimin %75'inden sorumlu olup diğerk eksitatör reseptör tiplerinin hepsi üzerinde etkisi vardır (33). Glutamatın anormal düşüklüğü normal eksitasyonun bozulmasına, aşırı yükselmesi ise Ca^{2+} homeostazını bozarak eksitotoksiteye ve hücre ölümüne yol açabilir (17, 18). Bu yüzden sinaptik aralıktaki glutamat seviyelerini düzenleyen hassas bir denge söz konusudur. Glutamat salınımı Ca^{2+} 'a bağımlı eksositozla olurken, nöronal geri alınımı ve sinaptik veziküllerde toplanması çeşitli taşıyıcı proteinler aracılığı ile olur. Fizyolojik koşullarda glutamat kuvvetli ve hızlı etki gösteren bir toksin olduğu halde glutamin sentaz mekanizması sayesinde glutamatın beyne direkt uygulaması bile hasar yaratmayacaktır (34). Patolojik durumlarda çok yüksek glutamat salınımına neden olan ve sistemin yetersiz çalışmasına yol açan nedenler eksitotoksik hasara ve nöron kaybına yol açacaktır (18). Eksitatör aminoasitler etkilerini belirli

reseptörlere bağlanarak gösterirler. Bu reseptörler 2-amino-3-(3-hidroksi-5-metil-isoksazol-4) propionik asit (AMPA) reseptörleri, NMDA reseptörleri, kainat reseptörleri ve metabotropik reseptörleri olmak üzere dörde ayrılırlar (32, 35).

2.2.3.2. NMDA reseptörü

Jeff Watkins ve arkadaşları NMDA reseptörlerini NMDA reseptör antagonistlerinin sentezi sayesinde bulmuşlardır (36). NMDA reseptörü postsinaptik yerleşim gösterir. Beyin korteksi, amigdala, hipokampus, striatum ve septumda fazla sayıda bulunur. AMPA ve kainat reseptörlerinden farklı olarak NMDA reseptörleri üzerinde Ca^{2+} moleküllerininde geçişine izin veren kanallar bulunmaktadır (37, 38). Motor fonksiyon ve aktivitenin koordinasyonu ve programlanması ile duysal ileti ve iletinin integrasyonunda rol alırlar. Nörotransmitter aracılı ligand kapılı iyon kanalları arasında hem kimyasal, hem de voltaja bağlı açılabilen tek kanal NMDA reseptörüdür. Glisin ve poliaminler aktiviteyi artırırken; poliamin antagonistleri ve en önemlisi Mg^{2+} reseptörü NMDA reseptörünü bloke edici etkiye sahiptir. NMDA reseptörleri moleküler heterojenite gösterirler. NMDA reseptörlerinin alt tipleri bulunmaktadır. Kullanılan agonist ve antagonistler bu alt tipleri ayırt edebilme yeteneğine sahip değildir. NR1, NR2 (NR2A-NR2D) ve NR3 (NR3A-NR3B) olmak üzere tanımlanmış 3 çeşit NMDA reseptör alt birimi mevcuttur (39, 40). NMDA reseptör kanalları iki önemli özellik gösterirler; bunlar endojen Mg^{2+} ile voltaja bağlı kanal blokajı ve Ca^{2+} a karşı yüksek geçirgenlik şeklindedir. Mg^{2+} ile kanal blokajı tipik nöronal istirahat potansiyelinde NMDA reseptör aracılı akımın %90'ından fazlasını inhibe eder. Ancak postsinaptik depolarizasyon kanalın

içindeki voltaj alanını değiştirir, Mg^{2+} 'u bağlandığı yerden ayırır ve NMDA reseptör aracılı akım artar. Beraber oluşan pre ve postsinaptik aktivite NMDA reseptörü içinden Ca^{2+} akımını artırır. Bu da sinaptik bağlantıların stabilizasyonu nekrotik ve apoptotik nöronal ölüm gibi farklı sonuçlara yol açabilecek birtakım intraselüler sinyal yollarını aktive eder (41). Bu sebeple NMDA reseptör aktivitesinin inhibisyonu hem yararlı hem de zararlı sonuçlara yol açabilir. Dakikalar içinde glutamat ve aspartatın kontrolsüz bir şekilde salınımı AMPA ve NMDA reseptörlerin aktivasyonu, membran depolarizasyonu sonrasında kalsiyum, sodyum ve su moleküllerinin hücre içerisine geçmesi eksitatör aminoasitlerin eksitoksisite hipotezidir. Hücre içi kalsiyum, lipaz, endonükleaz, proteazlar ve protein kinaz C gibi pek çok enzimin aktif konuma geçmesi hücre hasarına ve hücre ölümüne yol açtığı düşünülmektedir (42). Lizise uğrayan hücreden daha fazla glutamat salgılanır ve bu durum progresif hücre ölümü ile sonuçlanır.

2.2.3.3. NMDA reseptör antagonistleri

Eksitatör aminoasitlerin öneminin ortaya konması eksitoksisiteye bağlı oluşan birçok hastalığın tedavisinde EAA reseptör antagonistleri ile ilgili çalışmalara hız kazandırmıştır (43). Etki ettikleri bölgeye bağlı olarak üç tip EAA reseptör antagonisti bulunur. Bunlar;

Kompetitif antagonistler; Fosfonat yapısında olup blokajı glutamatın bağlanma bölgesine tutunarak yarışmalı olarak yaparlar. Kan beyin bariyerini güçlükle geçerler. Non-kompetitif ilaçlar ile birlikte verildiğinde düşük dozlarda dahi ortaya çıkabilen sınırlayıcı etkileri mevcuttur (43).

Non-kompetitif antagonistler; Glutamat ile yarışmalı değildir ve glutamat mevcudiyeti gerektirir. Reseptör üzerinde aktif bölge dışında bir bölgeye tutunurlar. Glutamat reseptör içine ne kadar çok alınır ve uyarılırsa nonkompetitif antagonizma o kadar güçlü olur (43).

Un-kompetitif antagonistler; Mg^{2+} iyonları memeli SSS NMDA reseptörlerini dinlenme membran potansiyelinde bloke ederler (44). Bu blokaj voltaj bağımlıdır. Membran depolarizasyonunda kanal blokajı iyon bağımlıdır. Kanalin içindeki iyon bağlanma bölgelerine tutunurlar. Dissosiyatif anesteziklerden fensiklidin (PCP) ve ketamin bu grup antagonistlerin içerisinde yer alır (45). Memantin, deksmetorfan düşük afiniteli blokerlere örnek verilebilir; yüksek afinitelilere ise MK-801 örnek verilebilir (43). Hayvanlarda yapılan çalışmalarda yüksek afiniteli kanal blokerlerinin psikomimetik yan etkileri indüklediği görülmüş. Bu sonuç ataksi, hafıza ve öğrenme bozukluğu gibi yan etkilerle birleştirildiğinde yüksek afiniteli kanal blokerlerin kullanımını kısıtlamıştır (44). PCP ve MK-801 komponentlerine bağlı oluşan bu yan etkiler bunların NMDA reseptör bağlanma bölgelerinden yavaş ayrılmalarına bağlıdır. Memantin gibi düşük afiniteli kanal blokerleri kanala hızlı bağlanıp ayrılma kinetiğine sahip olduğu için psikomimetik yan etkileri daha azdır (44). Klinik kullanımda memantin (Ebixa®, Axura®, Namenda® piyasa isimleri ile) orta düzeyde Alzheimer hastalığından şiddetli Alzheimer hastalığına kadar değişen kognitif disfonksiyonların tedavisinde kullanılmaktadır. Memantin NMDA reseptör antagonisti olarak NR2C alt ünitesine NR2A alt ünitesine göre üç ila beş

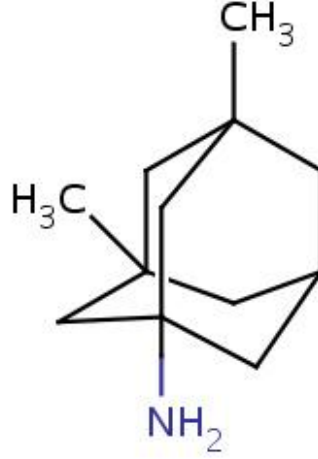
kat daha fazla güçle bağlanır, ancak terapötik tedavide bunun önemi tam olarak kanıtlanamamıştır.

Uzun yıllardır NMDA reseptörleri ile etkileşecek ilaçlar üzerinde çalışılıp bulunmasına rağmen sadece düşük afiniteli kanal blokörü olan memantin klinik kullanımda başarılı olmuştur.

2.3. Memantin (1-amino-3,5-dimetil amantadine hidroklorid)

Memantinin yapısı amantadine benzer sadece 3. ve 5. karbon atomlarındaki metil grubu farklıdır (Şekil 1). Memantin ilk kez 1960'da kan şekerini düşürmek amacıyla sentezlenmiştir, ancak kan şekerini düşürmediği görülmüştür. Merz 1972 yılında, memantinin çeşitli nörolojik bozuklukların tedavisinde kullanılabileceği fikrini öne sürmüştür. Memantin, hayvan modellerinde hafıza ve sinaptik plastisitede meydana gelen değişiklikleri geri çevirebileceği gösterilmiştir (7). Geçtiğimiz 15 yılda çeşitli faz II-III çalışmaları yapılmıştır. Bu klinik çalışmalarda Alzheimer ve vasküler demans türlerini içeren hasta grupları yer almaktadır. Bütün bunların sonucu olarak memantin 2003 yılında Alzheimer hastalığı tedavisinde FDA onayı almıştır (45).

Memantin (1-amino-3,5-dimetilamantadine hidroklorid) un-kompetitif, düşük afiniteli bir NMDA antagonisiti olup amantadin analogudur (44). Memantin yapısındaki $-NH_3$ fizyolojik koşullarda pozitif yüklüdür. Memantin suda çözünebilir (46).



Şekil 1. Memantin yapısı ve şekli

Memantinin yapısal formülü: $C_{12}H_{21}N$

Moleküler ağırlığı: 179,30

Oral alınan memantinin yaklaşık olarak % 80'i dolaşımda değişmeden bulunur. Başlıca metabolitleri; N-3,5-dimetil-gludantan, 4- ve 6-hidroksi memantin'in karma izomeri ve 1-nitrozo-3,5-dimetil-adamantan'dır. Bu metabolitlerin hiçbiri, reseptör için antagonistik bir özellikte değildir. In vitro çalışmalarda, sitokrom P450 sistemi tarafından katalizlenen herhangi bir reaksiyon saptanmamıştır. Eliminasyon yarı ömrü 60-100 saattir. Memantin %75-90 oranında değişmeden renal yolla atılır ve hem renal tübüler sekresyona hem de katyonik transport proteinleri yoluyla reabsorbsiyona uğrar (47). İdrarla atılan ana metabolitleri; memantin-N-gludantan konjugatı, 4 ve 6-hidroksi memantin ve 1-nitrozodeamine memantin'dir. Memantinin alınan dozunun %10-25'i safra ve feçes yoluyla atılır (46). Böbrek yetmezliği, epileptik nöbet öyküsü, yakın zamanda myokard enfarktüsü, konjestif kalp yetmezliği veya kontrol

altında olmayan hipertansiyon mevcut ise dikkatli kullanılmalı ve memantin dozu ayarlanmalıdır (Tablo 2).

Tablo 2. Memantin farmakokinetik özellikleri (46)

Maksimum doz (mg/gün)	20
Günde kaç kez alındığı	1
İnitial doz (mg)	10
t_{max} (saat)	3-8
Plazma proteinine bağlanma(%)	45
Eliminasyon yarı ömrü t_{1/2} (saat)	60-80
CYP450 sistemi ile etkileşim	yok
Besinler ile etkileşim	yok
İlaç-ilaç etkileşimi	yok
Metabolitler	inaktif
Biyoyararlanım (%)	100
Kan beyin bariyerini geçişi	var

MK-801 gibi diğer kompetitif antagonistlere göre memantinin reseptör afinitesinin daha düşük olması daha iyi tolere edilmesinin nedeni olarak açıklanabilir (44). Memantin bulunmadan önce NMDA antagonistleri ile yapılan pek çok klinik çalışma bu antagonistlerin halusinasyon, ajitasyon, katatoni, hipertansiyon ve anestezi gibi yan etkilerinin ortaya çıkmasından dolayı başarısız olmuştur (46). Memantin yan etkileri her hastada görülmemekle birlikte

konstipasyon, konfüzyon, baş ağrısı, senkop, ataksi, ciltte döküntü, vertigo, anemi, kusma ve yorgunluk olarak özetlenebilir (44, 46).

Memantin NMDA reseptörlerinin fizyolojik fonksiyonlarını değiştirmeden reseptörün patolojik aktivasyonunu engelleyerek kognitif fonksiyonları iyileştirir. Ayrıca memantin antioksidan etkisi de vardır ve BDNF (brain-derived neurotropic faktor) üretimini de artırır. Kalsiyum bağımlı oksidatif stres ile meydana gelen hücre eksitoksisitesini engelleyerek antioksidan etki gösterir (46). Terapötik konsantrasyonlarda memantin öğrenmenin bozulması ve psikomimetik-benzeri davranışsal sendromların indüksiyonu gibi durumlar oluşturmada nöroprotektif etki gösterdiğine dair prelinik çalışmalar da mevcuttur (48). İlaç kanal açıldıktan sonra akımı bloke etmesi özelliğinden dolayı “açık kanal engelleyicisi” olarak adlandırılır. Memantin ve Mg^{+2} 'nin bağlandığı yerlerin üst üste bindiği ileri sürülmüştür ve memantin blokajı ile Mg^{+2} azalır (49). Memantin kanalı bloke ettikten sonra kanal kapanır ve agonistler bağlanamaz böylece “tuzak” mekanizması ile memantin kanal içerisinde kalır. Bunlara tuzak kanal blokerleri denir (50).

Memantin hem insan hem de rat nöron hücrelerinde etki gösterir. Memantin tedavisi alan yaşlı ratlarda hafıza ve öğrenmeyi artırdığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Çalışmaların memantin yaşlı ratlarda sinaptik plastisiteyi artırdığı ve RAM, morris su tankı gibi kognitif fonksiyonların değerlendirildiği modellerde öğrenme ölçütlerini artırdığı gösterilmiştir (46).

Memantin öğrenme ve hafıza üzerine olan olumlu etkilerini gösteren çalışmalar yanısıra nöroprotektif bir ajan olduğu ve ağrı düzeyine olumlu etkileri

olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (8, 10, 11) . Antiparkinsoniyel ve antiepileptik olarak kullanıldığı gibi Alzheimer hastalarında da kullanılmaktadır (51, 52). Memantin NMDA reseptör antagonisti olması nedeniyle kronik ağrı tedavisinde kullanımı ile ilgili araştırmalar da bulunmaktadır (11). Ratlarda yapılan diabetik nöropati ağrısını azalttığı görülmüştür (46). Parkinson ve Huntington hastalıkları gibi diğer nörodejeneratif hastalıklarda ve diğer demansların tedavisinde etkili olduğu gibi glokom, multipl skleroz, epilepsi ve nöropatik ağrı gibi aşırı reseptör aktivasyonu ile ilişkili diğer hastalıklarda da umut vaat ettiği bildirilmektedir (48, 51-53).

2.4. Ratlarda Postoperatif Kognitif Fonksiyonları Değerlendirmede Kullanılan Yöntemler

Ratlarda kognitif fonksiyonları davranışsal yöntemler ile değerlendirilebilir ve kognitif fonksiyon ile ilişkisi bulunan biyokimyasal markerlar bu amaçla kullanılabilir (Tablo 3).

Tablo 3. Ratlarda kognitif fonksiyonları değerlendirmede kullanılan yöntemler

Davranışsal yöntemler	Biyokimyasal markerlar
Radial Arm Maze	NSE
Morris su tankı	S100β
Pasif sakınma	
Dört levha testi	

2.4.1. Ratlarda kognitif disfonksiyonları değerlendirmede kullanılan davranışsal yöntemler

Bellek bozukluğunu sınamak amacıyla en sık kullanılan yöntemler sekiz kollu labirent (Radial Arm Maze) ve Morris su tankı çalışmalarıdır (54, 55). Radial Arm Maze ve Morris su tankı haricinde pasif sığınma, şartlı zıtlama testi, dört levha testi, merdiven testi gibi testlerde bu amaçla kullanılabilir (56, 57). Bunlar bellek bozukluğunun düzeyini saptamak amacıyla kullanılan davranışsal yöntemlerdir. Özellikle nöroproteksiyon çalışmalarında yapılan davranışsal çalışmaların morfolojik çalışmaları tamamladığı gösterilmiştir (54, 55). Ek olarak kognitif fonksiyonların nörotransmitterlerle olan ilişkisinin saptanması amacıyla da bu düzenekler kullanılmaktadır (58-60).

2.4.1.1. Radial Arm Maze

Radial Arm Maze, 30 cm çapındaki merkezi bir platformdan ışınsal olarak açılan sekiz koldan oluşmaktadır. Her kol koridor şeklinde olup, 50 cm uzunluğunda ve 10 cm genişliğinde yapılmış bir düzenektir (Resim 1). Bu düzenek ilk kez 1976 yılında Olton ve Samuelson tarafından ratlarda uzaysal hafızayı değerlendirmek amacıyla geliştirilmiştir. Günümüzde de ratlarda hafıza fonksiyonunun değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır (61). Uzak ve yakın bellek bu yöntemle sınanabilir (62).



Resim 1. Çalışmamızda kullanılan Radial Arm Maze düzeneği

Radial Arm Maze Performansının Değerlendirilmesi:

David Olton ve arkadaşları tarafından geliştirilen radial maze testi, deklaratif belleğin bir bileşeni olarak spasiyal (uzaysal) bellek performansının ölçümü amacıyla sıklıkla kullanılan bir yöntemdir. Normal bir sıçan böyle bir RAM düzeneğine konulduğu zaman her bir kolun sonuna yerleştirilen yemleri buluncaya kadar aygıtta dolaşır. Yapılan denemelerle birlikte, sıçan tüm yemleri bulmayı öğrendiği zaman, RAM'nin her bir kolunu sadece bir kez ziyaret eder. Sıçan, kolların her birine yeniden girmemeyi yani girmek üzere olduğu kolun daha önce ziyaret ettiği kol olduğuna aygıt etrafındaki başta görsel olmak üzere

bir takım ipuçları kullanarak karar verir. Normal bir sıçanın RAM performansı böyle iken deklaratif bellek oluşturmada bir kusuru bulunan örneğin hipokampusu zedelenmiş bir sıçan RAM düzeneğine konulduğu zaman farklı bir performans gösterir. Öyle ki, normal bir sıçanın aksine, girdiği kola birden fazla girer ve de girdiği kolda, ziyaret etmediği diğer kollar varken anormal bir şekilde uzun zaman geçirir. Böyle bir davranış açıkça spasiyal bellekteki bir sorunun yansıması olarak değerlendirilmektedir. Bu nedenle RAM performansları, sıçanların girdiği kola tekrar girmesinin hata olarak değerlendirilmesiyle ölçülür (63,64).

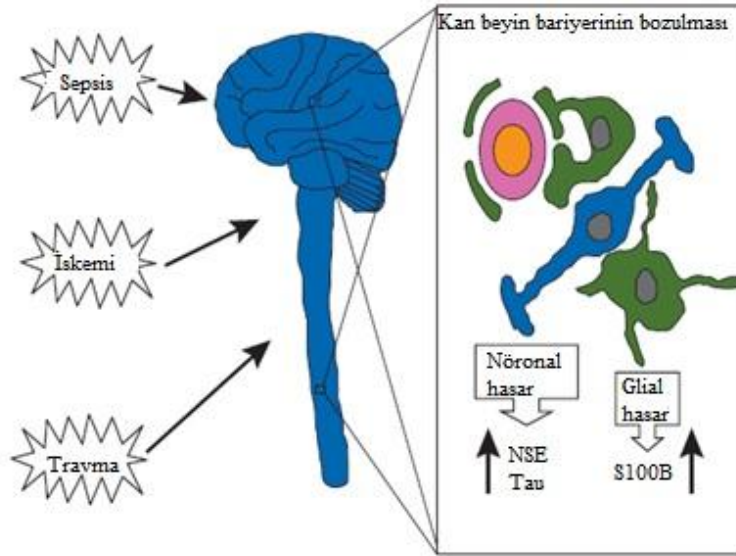
Radial Arm Maze testinin birçok ilginç versiyonu geliştirilmiştir (62), ancak RAM halen büyük ölçüde orijinal dizaynında kullanılmaktadır (65). Her kola yem konulan yöntemde daha önce girdiği kola tekrar girmesi yakın bellek bozukluğunu gösterirken, her kola yem konulmayan yöntemde ise hayvan yem konulmamış kola girerse uzak bellek bozukluğunu gösterir (57). Radial Arm Maze ile hipokampal lezyonların sonucunda oluşan ve ya belirli bir gen ya da proteinin kalıtımı nedeni ile oluşan hafıza bozukluğunu (66, 67) ya da cep telefonlarının yaydığı elektromanyetik dalgalar nedeniyle oluşan hafıza bozukluklarını testpit etmekte kullanılır (68-70).

2.4.1.2. Morris Su Tankı Testi

Bu test içi zararsız beyaz boya ile opaklaştırılan yuvarlak bir yüzme havuzunun içine bırakılan deney hayvanının, su altına gizlenmiş kaçma platformunu bulması ve bu sayede sudan kurtulması esasına dayanır (56, 57).

2.4.2. Ratlarda kognitif disfonksiyonları değerlendirmede kullanılan biyokimyasal testler

Beyin omurilik sıvısı ve kanda NSE ve S100 β proteinlerinin ölçümü, hasara uğrayan dokuların daha çok glial ya da nöronal mı olduğunun tahmininde, hastalık prognozunun saptanmasında, hasar büyüklüğü ve uygulanacak tedavi stratejisinin belirlenmesinde, hastalıkların ayırıcı tanısında ve tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde değerli bilgiler verir (Şekil 2) (71).



Şekil 2. Potansiyel santral sinir sistemi hasarları ve biyolojik belirleyicileri

2.4.2.1. Nöron Spesifik Enolaz

Nöron spesifik enolaz 2-fosfoglisaratın fosfoenolpirüvata dönüşümünü katalize eden glikolitik yol enzimi olan enolazın bir izoenzimidir (72). Merkezi sinir sistemindeki enolaz formunun en asidik olanı NSE'dir. Bunun dışında orta (hibrid) ve düşük asiditeli formları da vardır. α , β , γ olmak üzere üç immünolojik

subünitesi bulunur. Glial hücreler için α formu spesifiktir (72). NSE nöronlar ve nöroendokrin hücrelerde bulunur (73).

NSE bulunduğu yerler;

1. Beyin (en yüksek düzeyde)
2. Periferik sinirler
3. Serum ve beyin omurilik sıvısında (BOS) (en düşük düzeyde)
4. Karaciğer ve kas gibi dokularda

5. Pineal bez, adrenal bez, hipofiz, tiroid ve pankreas'ta, APUD (amin precursor uptake and decarboxylation) hücreleri, trombosit ve eritrositlerde de NSE bulunmaktadır (73). Hücre düzeyinde ise NSE sitoplazmada poliribozomların, mikrotübüllerin, mitokondrilerin dış membranlarının ve granüllü endoplazmik retikulumun çevresinde bulunurken, nükleusta bulunmayan bir proteindir (72).

Yapılan çalışmalarda, travmatik ve iskemik beyin hasarından sonra BOS'da önemli oranda artışlar gösterdiği bildirilmiştir. Ayrıca SSS'ni ilgilendiren inme, kafa travması, multipl skleroz, Alzheimer hastalığı gibi demanslarda, tümör serebri ve epileptik nöbetler gibi pek çok durumda BOS'daki NSE düzeylerinde artışlar saptanmıştır (74). Amyotrofik lateral sklerozda serum ve beyin omurilik sıvısında NSE düzeyleri artmaktadır. Serebral infarktta, periferik sinir sistemini ilgilendiren hücre hasarlarında, bakteriyel menenjit ve ensefalit durumlarında NSE düzeyleri artmıştır (75). Çeşitli nöroendokrin kanserler ve APUD'omalardaki değişmiş nöroendokrin hücrelerin NSE'den çok zengin olması bu hastalıklarda diagnostik ve prognostik indeks olarak kullanım

alanı sağlamıştır. Küçük hücreli akciğer kanseri olan hastalarda serum NSE düzeylerinin yükseldiğini gösteren çalışmalar mevcuttur (76, 77). Beyin omurilik sıvısında NSE düzeylerinin incelendiği çalışmalar SSS hücre hasarının derecesi ile proteinlerinin konsantrasyonu arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir (78). Postoperatif dönemde ortaya çıkan kognitif disfonksiyonun tanımak için birçok yöntem ve laboratuvar analizini de içeren çalışmalar sürmektedir. Son yıllarda serebral hasarın serum belirteçleri olarak NSE kullanılan çalışmaların giderek artmakta ve kognitif disfonksiyon göstergesi olabileceğine dikkat çekilmektedir (79). NSE'nin serum seviyelerinin artışının karotis end-arterektomi veya kardiyak cerrahi sonrası gibi POKD ile ilişkili olduğunu gösteren klinik çalışmalar da mevcuttur (80, 81). Van Munster ve ark kalça kırığı olan yaşlı hastalarda yaptıkları çalışmada POKD gelişen ve gelişmeyen hastalarda S100 β ve NSE düzeyleri bakmışlar. S100 β düzeyi artmışken NSE düzeyinde değişiklik tespit etmemişler (71).

2.4.2.2. S100 β

S100 β astrositler, oligodendrositler ve schwan hücreleri tarafından sentez edilen bir proteindir (82). S100 proteini genel olarak sinyal transdüksiyonu, hücre farklılaşması, adezyon, sekresyon, hareket, büyüme, farklılaşma, gen ekspresyonu ve hücre ölümü, hücre motilite regülasyonu ve transkripsiyonu gibi birçok hücre aktivitesinde rol oynayan esansiyel bir mineraldir (83). S100 proteini böbreklerde metabolize olur ve idrarla atılır (84, 85). Biyolojik yarı ömrü yaklaşık 2 saattir (84, 86). İntrasellüler bir glikoprotein olan S100 proteini asidik olup kalsiyum bağlar. S100 protein ailesinin üç farklı tipi bilinirken bugün 20 ye yakın alt tipi

tanımlanmıştır. S100 proteininin N ve C terminal ucunda kalsiyum için bağlayıcı alanlar mevcuttur (87). Sahip olduğu alfa veya beta subuniti konfigürasyonuna göre S100 proteinleri çeşitlilik göstermektedir. Beta subuniti yüksek oranda beyine (glial ve schwann hücrelere) spesifiktir (88). S100 β proteini enzim aktivitesini de regüle edebilmektedir. Fruktöz 1,6- bifosfat aldolaz ve fosfoglukomutaz enzimlerinde stimülatör etki oluşturarak enerji mekanizmasını regüle edebilmektedir. S100 β proteini sitoskeletal elemanlarla da etkileşebilir ve mikrotübüllerin bir araya toplanmasını inhibe edebilir. S100 β proteini kalsiyum homeostazında da etkilidir (87). Ekstrasellüler S100 β proteini nöronlarda konsantrasyona bağımlı dual etki göstermektedir. Sekrete edilen S100 β proteininin tropik ve toksik etkileri olabildiği bilinmektedir (89). Nanomolar konsantrasyonlarda S100 β proteini nöral gelişmeyi destekler, glial proliferasyona neden olarak nörotropik etki gösterir. Mikromolar konsantrasyonlarda ise nörotoksik etki göstermektedir. S100 β proteini nörotoksik etkilerini nöronlarda apoptozu indükleyerek gösterir (89, 90). Sağlıklı insanların kanında çok düşük düzeylerde saptanırken, santral sinir sisteminde olan bir yaralanma beyin dokusundan S100 β 'nin beyin omurilik sıvısına ve kana seçici olarak kaçışına neden olur. Bunun sonucu olarak S100 β 'nin yükselmesi kan beyin bariyerinin bozulduğunu gösterir. Yapılan çalışmalarda travma sonrası ve inme gibi durumlarda yükselmiş serum konsantrasyonları yayınlanmıştır. Bu artışın serebral hasara ve hasara bağlı kognitif fonksiyon ile ilgili olabileceği düşünülmüştür (84, 91, 92). Hayvan modelleri ile yapılan çalışmalar ekstrasellüler S100 β proteininin hafıza ve öğrenmede rolü olabileceğini göstermiştir (84, 87). Ayrıca malign

melanom ve kardiyak cerrahiye maruz kalan pediatrik hastaların takibinde önemli bir markerdir (93). Romatoid artrit, akut inflamatuvar lezyonlar, kardiyomyopati, Alzheimer hastalığı ve kanser gibi ciddi hastalıklarla yakın ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Bu gibi klinik hastalıklara yaklaşımda ve yaşam süresini tahmin etmekte bir marker olarak kullanılabileceği gösterilmiştir (93). S100 β 'nin serum seviyelerinin artışının karotis end-arterektomi gibi vakalardan sonra postoperatif kognitif disfonksiyonla ilişkisi olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (80). Pek çok çalışmada kardiyak cerrahiden sonra da S100 β proteininin serum düzeyinde yükselme olduğu ve bunun postoperatif dönem nörokognitif durum ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (84, 94, 95). Bu yükselmenin seviyesi KPB cerrahisi ve aortik kros klemp süresi, yaş ve özellikle aort kanülasyonu sırasında olan mikroembolilerin sayısı ile ilişkilidir. Kardiyopulmoner by-pass sonrası S100 β proteininin erken dönemde yükselmesinin subklinik beyin hasarından kaynaklandığı, geç dönemde yükselmesinin ise peroperatif serebral komplikasyonlar nedeniyle olduğu ve POKD göstergesi olabileceği ileri sürülmüştür (89). Biyolojik yarı ömrü 2 saat olmasından dolayı cerrahi sonrası erken dönemde olan yükseklikler cerrahi stres faktörüne bağlanırken, 2 saat ve 17 sonrasında devam eden yüksek seviyelerinin nörolojik hasar ve kognitif disfonksiyon tanısında anlamlı olabileceği savunulmaktadır (84, 95). Yine genel anestezi sonrası bu proteinlerin düzeylerinin artışının postoperatif kognitif disfonksiyonla olan ilişkisini gösteren çalışmalar mevcuttur (96). S100 β salınımı oksijen, serum ve glikoz yokluğu gibi metabolik stres varlığında olur ve glutamat

ile baskılanır (97, 98). Hayvan modelleri kullanılarak yapılan çalışmalarda da S100 β 'ün öğrenme ve hafızada rol oynayabileceği belirtilmiştir (99).

Beyin omurilik sıvısında S100 β ve nöron spesifik enolaz (NSE) düzeylerinin incelendiği çalışmalar SSS'de hücre hasarının derecesi ile proteinlerinin konsantrasyonu arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir (78). Bu proteinlerde yaşla orantılı benzer bir artış saptanmıştır (yılda %1 kadar). Yaşla birlikte BOS akımının azalmasına bağlı S100 β proteinin yarı ömrünün artması, yaşa bağlı myelin kaybının artışı S100 β artışının yaşla ilişkisini açıklayabilir (78).

2.5. Anestezik ajanların kognitif fonksiyona etkisi

Anestezik ajanlar POKD gelişimi açısından mercek altına alınmıştır. Yapılan hayvan çalışmalarında anestezik ajanların hafıza bozukluklarına neden olabileceği gösterilmiştir (100). Propofol, sevofluran ve desfluran gibi anestezik ajanlarının POKD sebebi olabileceğini araştıran klinik çalışmalar da mevcuttur. Propofol, pek çok avantajı nedeniyle son yıllarda anestezi pratiğinde sıklıkla kullanılmasının yanı sıra inhalasyon anestezikleri ile karşılaştırıldığında POKD'ye daha sık neden olabileceği ileri sürülmüştür (101, 102).

2.5.1. Propofol

Propofol iv yolla uygulanan genel anestezi ajanıdır. Günübirlik anestezi bütün operasyonların %60-70'ini oluşturmaktadır ve kısa süreli prosedürlerde, ayaktan yapılacak girişimlerde etkisinin hızlı başlaması ve derlenmenin çabuk olması, psikomotor fonksiyonların dönmesinin kısa sürede olması, bulantı, kusma, baş ağrısı, huzursuzluk gibi postoperatif yan etkilerin az olması nedeniyle

anestezi indüksiyonu ve idamesinde sıklıkla tercih edilen bir iv anestezi ajandır. Propofol primer olarak hipnotik etkilidir. Etki mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber barbitüratlar gibi GABA'nın reseptörden ayrılmasını azaltarak etki ettiği düşünülmektedir (6). Barorefleks baskılanmadan myokardial depresyon ve periferik vazodilatasyona neden olmaktadır (103). Propofol suda çözünmemekle birlikte, soya fasulyesi yağı, gliserol ve yumurta lesitini içeren su-yağ emülsiyonu şeklinde %1'lik sulu çözeltisi (10mg/mL) mevcuttur. Bu formülasyon enjeksiyon sırasında ağrıya neden olabilirse de bu ağrı, enjeksiyon öncesinde lidokain enjeksiyonu azaltılabilir (104). Karaciğerde hızlı bir şekilde glukuronid ve sülfatlarla konjuge edilir. Oluşan inaktif metabolitler suda çözünemediğinden idrarla atılırlar (103). Tek bolus enjeksiyonu takiben kan propofol düzeyleri redistribüsyon ve eliminasyon nedeni ile hızla düşer. Başlangıç distirübisyon yarılanma ömrü 2-8 dakikadır. Üç kompartman modelinde ise redistribüsyon hızı 30-60 dakika, eliminasyon yarı ömrü 4-7 saattir. Eliminasyon yarı ömrünün bu uzunluğu propofolün sınırlı perfüzyonu olan derin kompartmanları olduğunu ve santral kompartmana geri dönüşü yavaşlattığını gösterir. Bu durum uzun süren infüzyonların birikimine yol açtığı ve hızlı derlenmeyi engelleyeceğinden önemlidir. Santral kompartmanlardaki distirübisyon volümü ise 150-700 L'dir. Propofolün klirensi oldukça yüksek olup 1,5-2,1 L/dakikadır ve karaciğer kan akımından yüksektir (105).

Propofolün farmakokinetiğini etkileyen birçok faktör vardır. Bunlar yaş, cins, ağırlık, önceden var olan hastalıklar ve premedikasyondur. Kadınlarda dağılım hacmi ve klirens daha yüksek iken, eliminasyon yarı ömrü erkeklerde

aynıdır. Yaşlılarda propofolün klirens hızı önemli ölçüde azalmıştır fakat distrübisyon volümü de azalmış olduğundan, 50 yaş ve üzeri hastalarda propofolün indüksiyon dozunun ve idame infüzyon hızının azaltılması önerilmektedir. Çocuklarda santral kompartman volümü %50 oranında ve klirens ise %25 oranında artmış olduğundan, çocuklarda gereken infüzyon dozu daha yüksektir (106).

Subhipnotik dozlarda propofol nöropatik ağrının değil fakat santral kaynaklı ağrının tanı ve tedavisinde kullanılır (6). 2,5 mg/kg dozunu takiben kol beyin dolaşım zamanı olan yaklaşık 30 saniye içinde hastalar bilinçlerini kaybeder. Hipnozün süresi doza bağlıdır, 2-2,5 mg/kg sonrası 5-10 dakika sürer.

Normal veya artmış kafa içi basıncı olan hastalarda intrakranial basıncı azaltır. İnfüzyon sırasında CO₂'e cevap olarak oluşan normal serebral aktiviteler devam eder. Serebral metabolik oksijen tüketimini azaltır İntrakraniyal basıncı yüksek olan hastalarda serebral perfüzyon basıncında ciddi azalmalara neden olabilir. Tiyopental'e benzer olarak akut iskemide serebral protektif etkiye sahiptir. Antikonvülzan etkisi yoktur (103). İndüksiyon dozu 1-2,5 mg/kg arasında değişir İndüksiyon dozu yaş, yağsız vücut kitlesi ve santral kan volümü belirler. Artan yaş ile birlikte propofol gereksinimi azalırken, çocuk ve infantlarda artar (107).

2.5.1.1. Propofolün Santral Sinir Sistemine Etkileri

Propofol hipnotik bir ajandır. Bu etkisini GABA-A reseptörünün alt ünitesine bağlanarak, GABA ile indüklenen klorid akımını potansiyelize ederek yapmaktadır. Hipokampusta bulunan GABA-A reseptörleri üzerine olan bu

etkiyle hipokampus ve prefrontal kortekste asetilkolin salınımını inhibe etmektedir. Bu olay propofolün sedatif etkisinde rol oynamaktadır. İndirekt sedatif etkisinde alfa-2 reseptör sistemi rol almaktadır. Propofolün glutamat reseptörlerinin bir subtipi olan NMDA reseptörleri üzerinde olan yaygın inhibisyonu, ilacın santral sinir sistemi üzerine olan etkilerine katkıda bulunmaktadır. Çalışmalar, propofolün spinal kord üzerine direk depresan etkilerini göstermiştir (107). Klor kanallarının aktivasyonu ile GABA alt birimi olan β -1 fonksiyonunu ve inhibitör sinaptik aktivasyonu artırdığı ileri sürülmektedir. Postsinaptik ve presinaptik düzeyde etki ederek santral sinir sistemini baskılamaktadır. Postsinaptik GABA-A reseptörü klorid kompleksini inhibe ederek etki etmektedir. Aynı zamanda eksitatör NMDA reseptörlerinin subtipi olan glutamat reseptörlerini, yavaş kalsiyum kanallarını ve voltaj kapılı sodyum kanallarını inhibe eder (6).

Bu araştırmada propofol seçilmesinin nedenide NMDA reseptörleri, GABA-A reseptörleri ve Ach reseptörleri üzerinde yaygın inhibisyon oluşturuyor olması ve bu etkilerin bir kısmını NMDA reseptör antagonisti olan memantin ile geri çevirebileceğimiz hipotezidir.

2.6. Ağrı

Uluslar arası ağrı çalışma derneği, ağrıyı “hoş olmayan, gerçek veya tehditi ile birlikte bulunan, hastanın geçmişteki deneyimleriyle ilgili, duyuşal, affektif, hoş olmayan bir duyu ve hissi deneyim” olarak tanımlamaktadır (108).

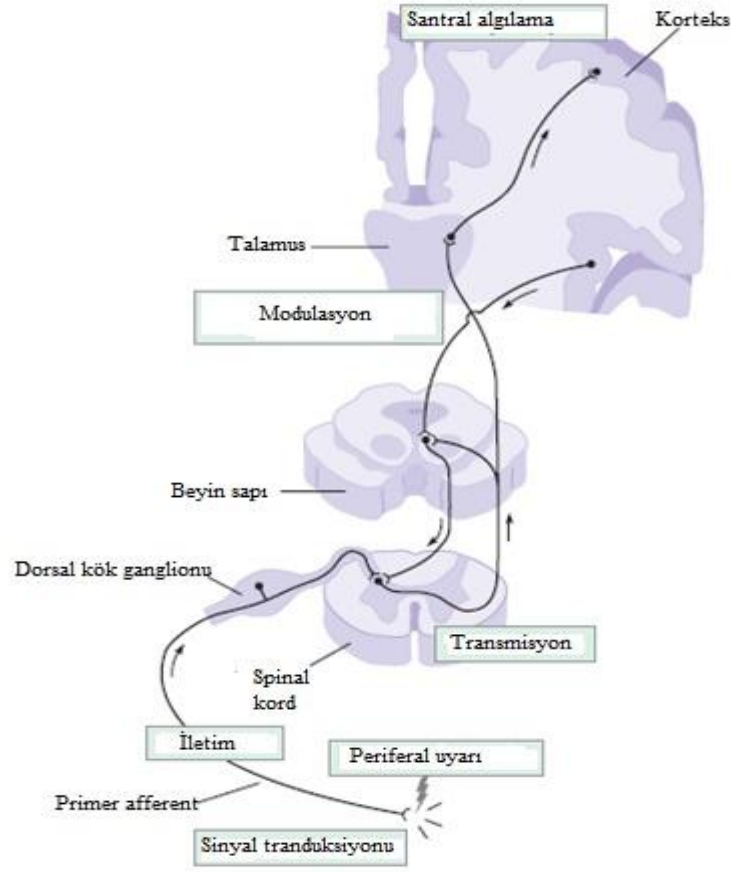
2.6.1. Ağrının Sınıflandırılması

Akut ağrı; hasarlanma, bir hastalık prosesi veya kas ya da organların anormal fonksiyonu sonucunda oluşan noksisus uyarı olarak tanımlanabilir. En sık formları postoperatif, posttravmatik ve obstetrik ağrıdır. Myokard infarktüsü, pankreatit ve böbrek taşı ağrısı bu gruptadır (109).

Kronik ağrı; akut hastalığın genel seyrinden daha uzun süren veya iyileşme için makul bir zaman geçtikten sonra da devam eden ağrı olarak tanımlanır; bu süre 1 ile 6 ay arasında değişir. En sık kas-iskelet sistemi bozuklukları, kronik viseral bozukluklar, periferik sinirler, sinir kökleri veya dorsal sinir kökü ganglionundaki lezyonlar, santral sinir sistemi lezyonları ve sinir sistemini invaze eden kanser ağrıları yer alır (109).

2.6.2. Ağrı yolları

Ağrı periferden serebral kortekse noksius uyarıları taşıyan üç nöronlu yolakla iletilir (Şekil 3). Primer afferent nöronlar, her spinal kord seviyesindeki vertebral foramenlerde bulunan dorsal kök ganglionunda yerleşmiştir (109). Spinotalamik traktus esas ağrı yolağını oluşturur, spinal kordun beyaz cevherinde anterolateral yerleşimdedir. Ağrı lifleri ipsilateral ve kontralateral taraflardan yukarıya çıkarlar. Spinoservikal traktus lateral servikal nukleusa karşıya geçmeden çıkar, lifleri kontralateral traktusda sonlanır; bu traktus muhtemelen major bir alternatif ağrı yolağıdır (108,109).



Şekil 3. Ağrı yolları

2.6.3. Nositseptörler

Aktif doku hasarının başlaması ve ağrının algılanmasıyla son bulan kompleks fizyolojik olayların tümüne nosisepsiyon denir. Dört bölümden oluşur;

1. Transdüksiyon
2. Transmisyon
3. Modulasyon
4. Persepsiyon (algılama)

Yaşlı hastalarda fizyolojik, farmakolojik ve farmakokinetik değişiklikler gelişir. İlerleyen yaş ile ağrı algılanması azalır ve analjezik ihtiyacı azalır. Yaşlı cerrahi hastalarda POKD ağrı tedavisini zorlaştırır. POKD yaşlı hastalar için önemli bir komplikasyondur ve postoperatif ağrı tedavisi yeterli yapılmazsa bu komplikasyonun gelişmesinde katkı sağlar (108).

2.7. Ratlarda kullanılan ağrı ölçüm teknikleri

Ratlarda kullanılan akut ağrı ölçüm yöntemleri (110);

A. Termal uyarı kullanılan testler; tail-flick testi, hot-plate testi, pençe çekme testi, soğuk uyarı testi (111)

B. Mekanik uyarı kullanılan testler

C. Elektriksel uyarı kullanılan testler; kuyruğun elektriksel uyarılması, diş pulpasının elektriksel uyarılması, ekstremitenin elektriksel uyarılması

Ratlarda kullanılan kronik ağrı ölçüm yöntemleri ise intradermal enjeksiyonlar, iritan ajanların intraperitoneal enjeksiyonu ve içi boş organların uyarılmasıdır (110).

2.7.1. Hot Plate (Sıcak Plaka) Testi

Hot plate testi akut termal hiperaljezinin dolaylı bir göstergesidir. Termal ağrı modeli sıcak bir tabla ya da zemin üzerinde yerleştirilen hayvanın sıcaklık uyarısına verdiği yanıt süresi ölçülerek ağrı eşiğinin tespitine göre yapılır. Bu sistemde deney sırasında ortamdan çıkmayı önleyen saydam bariyerli kapalı bir çember kafes kullanılmaktadır (Resim 2). Ratlarda termal allodini hot plate düzeneğinde tablanın sıcaklığının 38°C'ye, termal hiperaljezi ise 55°C'ye

ayarlanması ile elde edilir (112). Yüzeye bırakılmasından hayvanın arka ayağını çekmesi zıplama, yalanma, dönme hareketi pozitif kabul edilip ne kadar sürede olduğu kaydedilir. Nadiren hayvan sadece ön ayaklarını yalayabilir veya ön ayaklarla başlayan reaksiyon arka ayağın yalanmasıyla sonlanabilir. Bir farenin normal reaksiyon süresi ortalama 5 ile 20 saniye arasında değişir. Doku hasarına neden olacağı için test 25 sn' den fazla uygulanmamalıdır.



Resim 2. Çalışmamızda kullanılan hot plate analjezimetresi

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Gazi Üniversitesi Rektörlüğü Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kuruluna yapılan başvuru sonucunda G. Ü. ET. 11.037 kod numarası ile Gazi Üniversitesi Etik Kurul onayı alındıktan sonra Gazi Üniversitesi Deneysel Araştırma Merkezi (GÜDAM)'da 13.09.2011-05.10.2011 tarihleri arasında gerçekleştirilen çalışma Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri başkanlığı tarafından 11037 kod numarası ile desteklenmeye uygun bulunmuştur.

3.1. Denek seçimi

Çalışmada 200-320 g ağırlığında 30 adet dişi Wistar cinsi albino yaşlı rat (>12 aylık) kullanıldı. Ratlar araştırma başlangıcına kadar 12 saat aydınlık-12 saat karanlık ortamda barındırılarak ortama adaptasyonları sağlandı. Denekler ışık ve sıcaklığı standardize edilmiş ortamda bırakıldı. Standart pellet yemi alan hayvanlara sıvı kısıtlaması uygulanmazken, çalışmanın yapılacağı günler yem kısıtlaması uygulandı.

3.2. Kullanılan yöntemler

Çalışmaya başlanmadan önce bütün gruptaki ratlar tartılarak ağırlıkları kaydedildi. Ratlar 5 gruba (n=6) ayrıldı.

Grup K-Kontrol grubu (n=6): Birinci gruptaki 20 gün boyunca normal beslenen ratlara haftada bir olmak üzere RAM ve hot plate değerleri alındı.

21.gün 1mL %0.09 NaCl i.p. olarak uygulandıktan 30 dakika sonra ratlar RAM üzerine konuldu. Ratların 0.-1.-2. saatlerde kollara giriş çıkış sayı ve süreleri ile hot-plate süreleri ölçüldü ve kaydedildi.

Grup P-Propofol grubu (n=6): 20 gün boyunca normal beslenen ratlara haftada bir olmak üzere RAM ve hot plate değerleri alındı. 21.gün 100 mg/kg dozunda propofol %1 (Propofol %1, Fresenius Kabi AB, Germany) i.p. uygulandıktan sonra ratların anesteziden derlenmeleri beklendi. Anesteziden derlenme tail pinch testi ile değerlendirildi. Anesteziden derlenme tail pinch ('rubber dam' forseps ile kuyruğun dibinin 3-4 cm distalini 30 sn sıkma) testi ile değerlendirildi ve derlenme saati kaydedildi (113). Ratların anesteziden derlendikleri saat kaydedildi ve derlenme gerçekleşikten sonra ratlar RAM üzerine konuldu. Derlenme olduğu zaman 0. saat olarak kabul edildi. Ratların 0.-1.-2. saatlerdeki kollara giriş çıkış süre ve sayıları, hot plate süreleri ölçüldü.

Grup OMP-Propofol+ Oral memantin grubu (n=6): Üçüncü grupta 20 gün boyunca normal beslenen ancak ratların suyuna 20 mg/kg/gün olacak şekilde memantin damla katıldı. Ratların haftada bir olmak üzere RAM ve hot plate değerleri alındı. 21.gün 100 mg/kg propofol i.p. verildikten sonra derlenmeleri tail pinch testi ile değerlendirildi ve derlenme saati kaydedildi. Derlenmenin olduğu saat 0. saat olarak kabul edildi. Derlenmesi gerçekleşen ratlar RAM üzerine konuldu, 0.-1.-2. saatlerdeki kollara giriş çıkış süre ve sayıları, hot plate süreleri ölçüldü.

Grup OM-Oral memantin grubu (n=6): Dördüncü gruba 20 gün boyunca normal beslenen ancak ratların suyuna 20 mg/kg/gün olacak şekilde memantin

damla katıldı. Ratların haftada bir olmak üzere RAM ve hot plate değerleri alındı. 21.gün derlenmesi gerçekleşen diğer grupların ratları ile eş zamanlı olarak RAM üzerine konuldu, 0.-1.-2. saatlerdeki kollara giriş çıkış süre ve sayıları, hot plate süreleri ölçüldü.

Grup OMP ve OM'deki ratlara oral memantin uygulama protokolü: Bu amaçla memantinin ülkemizde mevcut olan oral damla formu (ebixa 10 mg/g Merz+Co. GmbH&Co. Frankfurt/Main-Almanya) kullanıldı. Ebixa oral damla formunda pompaya her basışında 5 mg memantin hidroklorür sıvı içeren çözelti damlar. Her bir ratın yaklaşık günde 10 ml/100gr/gün su içtiği kabul edilmektedir (114). Gruplardaki ratların kiloları hesaplandı ve her bir grubun günlük 150 ml su içtiği hesaplandı ve literatür taramamızda belirlediğimiz 20 mg/kg/gün dozu için 12 damla ebixa (60 mg) 300 ml içerisine damlatıldı. Ratların ilaçlı suları susuz kalması önlemek için bilerek 2 katı dozda hazırlandı ve bu karışım günlük takip edilerek her gün değiştirildi.

Grup İPMP-İntraperitoneal (i.p.) memantin grubu (n=6): Beşinci grupta 20 gün boyunca normal beslenen ratların haftada bir olmak üzere RAM ve hot plate değerleri alındı. 21.gün memantin (Memantine hydrochloride sigma-Aldrich Chemie St. Louis-USA) 1 ml içerisinde 1mg/kg dozunda i.p. uygulandıktan 30 dakika sonra, 100 mg/kg dozunda propofol %1 i.p. uygulandı. İlaç uygulama saatleri kaydedildi. Ratların anesteziden derlenmeleri beklendi, derlenme tail pinch testi ile yapıldı ve derlenme saati kaydedildi. Derlenmesi gerçekleşen ratlar RAM üzerine konuldu, 0.-1.-2. saatlerdeki kollara giriş çıkış süre ve sayıları, hot plate süreleri ölçüldü.



Resim 3. Radial Arm Maze ölçümü

Radial Arm Maze ölçümü: Bütün gruplardaki ratlara haftada bir kez olmak üzere RAM üzerinde 300 saniye boyunca eğitim verildi (Resim 3). Ratlar bu işlemden önceki iki saat boyunca aç bırakıldı ve çalışma başlamadan önce RAM'nin her kolunun sonuna pelet yemleri konuldu. Ratların kollara giriş-çıkış sayısı ve her bir kolda kalış süreleri kaydedildi.

Hot-plate Ölçümü: Ratlara 20 günlük oral memantin tedavisi başlamadan önce bazal değerleri alındı ve sonra 20 gün içerisinde haftada bir kez hot-plate değerleri ölçüldü (Resim 4). Hot plate 55 dereceye kadar ısıtıldı ve ratların yalanma, zıplama gibi hareketleri aynı kişi tarafından değerlendirildi. Ratların plaka üzerinde maksimum kalma süresi 24 saniye olarak belirlendi.



Resim 4. Hot plate analjezimetresi ölçümü

NSE ve S100 β ölçümü;

Bütün bu işlemler yapıldıktan sonra ratlardan intrakardiak kan alınarak ötenazi uygulandı. Alınan kanlar 4000 devirde 10 dakika santrifuj edilerek serum numuneleri hazırlandı ve analiz dönemine kadar Gazi Üniversitesi Hayvan Deneyleri laboratuvarında -80 derecede saklandı. Elisa yöntemi ile “Enzyme-Linked Immunosorbent Assay Kit For Rat Enolase, Neuron Specific (NSE)” (USCN Life Science Inc.) ve “Enzyme-Linked Immunosorbent Assay Kit For S100 Calcium Binding Protein β (S100 β)” (USCN Life Science Inc.) kitleri kullanılarak NSE ve S100 β düzeyleri ölçüldü.

3.3. İstatistiksel değerlendirme

İstatistiksel değerlendirme SPSS 17,0 bilgisayar programında aşağıda sıralanan testler kullanılarak gerçekleştirildi. İstatistiksel analiz verileri [ortalama $\pm$ standart sapma, (En az-En çok) olarak sunuldu. Yapılan tüm istatistiksel analizlerde anlamlılık sınırı olarak $p < 0,05$ değeri anlamlı kabul edildi.

llembilen parametrelere **Shapiro-Wilk** testi uygulanarak dağılımın normal ya da anormal olup olmadığı belirlendi. Normal dağılım gösterenler için gruplar arasında fark olup olmadığını belirlemede bağımsız gruplarda tek yönlü ANOVA testi ile değerlendirildi. Farklılık olması durumunda gruplar arası Bonferroni testi ile karşılaştırılma yapıldı.

Hot plate ve Radial Arm Maze giriş çıkış gibi verilerde; gruplar içerisinde tekrarlayan ölçümler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir değişimin meydana gelip gelmediği, Tekrarlı lmler Varyans analizi ile araştırıldı. Tekrarlı lmler Varyans analizi istatistiği sonucunun önemli bulunduğu durumlarda söz konusu farka neden olan ölçüm zamanını tespit etmek amacıyla Bonferroni Düzeltmeli karşılaştırma testi kullanıldı.

4. BULGULAR

Çalışmamızda incelenen 30 denekten oluşan 5 grup arasında ratların ağırlıkları karşılaştırıldığında belirgin bir farkın olmadığı, gruplarda ağırlık ortalamasının benzer olduğu saptandı ($p>0.05$) (Tablo 4).

Tablo 4. Gruplardaki ratların ağırlık verileri [Ort $\pm$ SS, (En az-En çok)]

	Grup K (n=6)	Grup P (n=6)	GrupOMP (n=6)	Grup OM (n=6)	Grup IPMP (n=6)	P
Ağırlık (g)	264,17 $\pm$ 21,06 (250-306)	247,33 $\pm$ 23,08 (216-273)	248,00 $\pm$ 34,68 (212-314)	244,67 $\pm$ 8,07 (231-253)	255,50 $\pm$ 30,86 (235-316)	0,253

p değeri: Çoklu karşılaştırmalarda

Anesteziden derlenmenin değerlendirildiği tail pinch testinde süre Grup OMP ve Grup IPMP 'de Grup P' ye göre belirgin olarak kısa tespit edildi ($p=0,011$, $p=0,034$), (Tablo 5).

Hot plate 1. hafta ölçüm değerleri karşılaştırıldığında, gruplar arası fark saptanmadı (Tablo 5). Oral memantin verildiği dönemlerde ölçülen hot plate değerleri 2. hafta ölçüm zamanında Grup K, Grup P ve Grup IPMP ile karşılaştırıldığında Grup OM ($p=0,017$, $p=0,007$, $p=0,047$) ve Grup OMP' de ($p=0,011$, $p=0,004$, $p=0,029$) anlamlı olarak artmış bulundu.

Oral memantin verildiği dönemlerde ölçülen hot plate değerleri 3. hafta ölçüm zamanında Grup K, Grup P ve Grup IPMP ile karşılaştırıldığında Grup OM (sırasıyla $p<0,0001$) ve Grup OMP' de (sırasıyla $p<0,0001$) anlamlı olarak artmış bulundu.

Propofol ve IPMP uygulamasından sonraki dönemlerde ölçülen hot plate değerleri 0, 1 ve 2. saat ölçüm zamanlarında Grup K ile karşılaştırıldığında diğer gruplarda anlamlı olarak artmış bulundu.

Propofol ve IPMP uygulamasından sonraki dönemlerde ölçülen hot plate değerleri 0, 1 ve 2. saat ölçüm zamanlarında Grup OM ile karşılaştırıldığında Grup OMP ve Grup IPMP’de anlamlı olarak artmış bulundu.

Propofol ve IPMP uygulamasından sonraki dönemlerde ölçülen hot plate değerleri 1. ve 2. saat ölçüm zamanlarında Grup OM ile karşılaştırıldığında Grup P’ de anlamlı olarak artmış bulundu.

Hot plate verileri grup içi karşılaştırıldığında; grup K dışında diğer gruplarda hot plate ölçüm süreleri bazal ölçüm süresinden anlamlı olarak artmış olarak bulundu.

Tablo 5. Grupların tail pinch ve hot plate değerlerine ait veriler [Ort ± SS, (En az-En çok)].

	Hot plate 0. saat (sn)	Hot plate 1. saat (sn)	Hot plate 2. saat (sn)	Hot plate 1. hafta (sn)	Hot plate 2. hafta (sn)	Hot plate 3. hafta (sn)	Tail pinch(dk)
Grup K (n=6)	5,60±1,87 (3,3-7,9)	5,48±1,73 (4,2-7,9)	5,49±1,66 (3,3-7,5)	4,10±1,35 (2,6-6,1)	5,72±1,26 (4,2-7,4)	5,43±1,29 (3,8-7,4)	-
Grup P (n=6)	20,31±7,0 6*,# (7,7-25)	22,63±3,0 0*,# (18-25)	21,70±3,7 3*,# (17,2-25)	4,35±2,46 (2,4-8,4)	5,42±0,82 (4,4-6,4)	6,15±1,05 (5,2-8,1)	87,50±18, 45 (69-112)
Grup OMP (n=6)	23,13±4,5 7*,# (13,8-25)	23,28±4,2 0*,# (14,7-25)	21,33±6,8 3*,# (8-25)	4,45±1,49 (2,5-6,4)	8,65±1,89 *,# (6,2-11)	12,90±2,4 5*,+,# (9,5-15,6)	51,33±14, 51+ (31-67)
Grup OM (n=6)	14,25±2,4 1*,&,# (11-17)	12,50±3,5 7*,+,&,# (7-18)	10,70±2,7 0*,+,& (6-13,4)	4,55±2,02 (2,1-8,1)	8,50±1,05 *,+ (6,6-9,7)	13,13±4,2 3*,+,# (8,6-18,3)	-
Grup IPMP (n=6)	22,98±4,9 4*,?,# (12,9-25)	20,17±5,4 9*,?,# (14-25)	19,38±6,1 8*,?,# (9,3-25)	4,42±1,43 (2,2-6,1)	6,03±1,59 &?, (4,8-8,9)	6,12±1,44 &?, (5,2-7,9)	38,33±23, 63+ (20-65)
P	<0,0001	<0,0001	0,001	0,972	0,003	<0,0001	0,016

* p<0,05 (grup K ile karşılaştırıldığında), + p<0,05 (grup P ile karşılaştırıldığında),
& p<0,05 (grup OMP ile karşılaştırıldığında), ? p<0,05 (grup OM ile karşılaştırıldığında)
p<0,05 (1.hafta ölçüm ile karşılaştırıldığında)

Anestezi uygulaması öncesi günlerde giriş–çıkışlar gruplar arasında benzer bulundu (Tablo 6).

Grup P’de Grup K’ya göre 0, 1 ve 2. saat ölçüm zamanlarında giriş–çıkışlar belirgin azaldı ($p=0,005$, $p<0,0001$, $p<0,0001$, sırasıyla). Grup OMP’de Grup K’ya göre 1 ve 2. saat ölçüm zamanlarında giriş–çıkışlar belirgin azaldı ($p=0,001$, $p=0,008$). Benzer şekilde Grup IPMP’de Grup K’ya göre 1 ve 2. saat ölçüm zamanlarında giriş–çıkışlar belirgin azaldı ($p<0,0001$, $p<0,0001$).

Grup P’de Grup OM’ye göre 0, 1 ve 2. saat ölçüm zamanlarında giriş–çıkışlar belirgin azaldı (sırasıyla $p=0,003$, $p<0,0001$, $p<0,0001$). Grup OMP’ de Grup P’ ye göre sadece 1. saat ölçüm zamanında giriş–çıkışlar belirgin arttı ($p=0,026$).

Grup OMP’ de Grup OM’ ye göre 0, 1 ve 2. saat ölçüm zamanlarında giriş–çıkışlar belirgin azaldı (sırasıyla $p=0,022$, $p<0,0001$, $p<0,0001$). Grup IPMP’ de Grup OM’ ye göre 1 ve 2. saat ölçüm zamanlarında giriş–çıkışlar belirgin azaldı ($p<0,0001$, $p<0,0001$).

Grup içi değerlendirmede; Grup K ve Grup M’ de 1. gün ölçüm zamanı ile diğer ölçüm zamanları karşılaştırıldığında giriş–çıkışlar benzer bulundu. Grup P’ de ise 0. ve 1. saat giriş–çıkışlar belirgin olarak azaldı (sırasıyla $p=0,011$, $p=0,011$). Grup PM’ de sadece 0. saat giriş–çıkışlar belirgin olarak azaldı ($p=0,006$).

Tablo 6. Grupların Radial Arm Maze giriş çıkış sayılarına ait veriler [Ort ± SS, (En az-En çok)].

	Saat 0 (giriş- çıkış)	Saat 1 (giriş- çıkış)	Saat 2 (giriş- çıkış)	Hafta 1 (giriş- çıkış)	Hafta 2 (giriş- çıkış)	Hafta 3 (giriş- çıkış)
Grup K (n=6)	5,33±3,20 (2-11)	6,17±1,47 (5-9)	5,83±1,17 (5-8)	9,17±1,94 (7-12)	5,83±3,06 (2-10)	7,33±1,21 (6-9)
Grup P (n=6)	1,17±1,60 *,# (0-4)	1,83±1,47 *,# (0-3)	1,67±1,03 *,# (0-3)	7,00±2,10 (5-10)	7,17±1,33 (5-9)	6,50±1,52 (5-9)
Grup OMP (n=6)	3,67±1,37 + (2-6)	2,50±1,87 * (1-6)	2,50±2,35 * (0-6)	7,33±2,07 (4-10)	6,33±1,63 (4-8)	5,33±2,07 (3-9)
Grup OM (n=6)	7,00±1,79 +,& (4-9)	7,17±1,17 +,& (6-9)	6,83±1,33 +,& (5-8)	7,33±2,16 (6-11)	7,50±3,73 (2-12)	6,33±2,66 (3-10)
Grup IPMP (n=6)	3,67±3,20 (0-7)	1,83±1,60 *,? ,# (0-4)	1,67±1,03 *,? ,# (0-3)	6,83±2,32 (4-9)	6,33±1,97 (5-10)	6,17±1,17 (5-8)
P	0,009	<0,0001	0,001	0,434	0,774	0,319

* p<0,05 (grup K ile karşılaştırıldığında), + p<0,05 (grup P ile karşılaştırıldığında)
& p<0,05 (grup OMP ile karşılaştırıldığında), ? p<0,05 (grup OM ile karşılaştırıldığında), # p<0,05 (1. hafta ölçüm ile karşılaştırıldığında)

Gruplar NSE enzim aktivitesi açısından kendi aralarında kıyaslandığında, gruplar arasında anlamlı fark vardı ($p=0,030$). NSE enzim aktivitesi P grubunda K grubuna göre anlamlı yüksek olarak bulundu ($p=0,009$). NSE enzim aktivitesi OM grubunda P grubuna göre anlamlı düşük olarak bulundu ($p=0,006$) (Tablo 7).

Gruplar S100 β aktivitesi açısından kendi aralarında kıyaslandığında, gruplar arasında anlamlı fark vardı ($p=0,044$). S100 β aktivitesi P grubunda K grubuna göre anlamlı yüksek olarak bulundu ($p=0,024$). S100 β aktivitesi OM ve IPMP gruplarında P grubuna göre anlamlı düşük olarak bulundu ($p=0,024$, $p=0,026$, sırasıyla) (Tablo 7).

Tablo 7. Grupların NSE ve S100 β değerlerine ait veriler [Ort $\pm$ SS, (En az-En çok)].

	Grup K (n=6)	Grup P (n=6)	Grup OMP (n=6)	Grup OM (n=6)	Grup IPMP (n=6)	P
NSE	743,20 $\pm$ 53,90 (682-820)	1085,80 $\pm$ 374,28* (843-1735)	884,00 $\pm$ 198,85 (705-1183)	698,50 $\pm$ 99,57+ (517-797)	631,50 $\pm$ 346,36 (277-1095)	0,030
S100β	5,13 $\pm$ 3,05 (1,6-9)	11,90 $\pm$ 8,45* (5-27,6)	5,47 $\pm$ 1,01 (4,4-7,2)	5,33 $\pm$ 1,63+ (3,8-8,4)	5,73 $\pm$ 4,49+ (2,8-14,8)	0,044

* $p<0,05$ (grup K ile karşılaştırıldığında), + $p<0,05$ (grup P ile karşılaştırıldığında)

5. TARTIŞMA

Yaşlı ratlarda propofol anestezi sonrası derlenme, POKD ve akut ağrı üzerine NMDA reseptör antagonisti olan memantinın etkisini araştırdığımız çalışmamızda, memantin uygulamasının anesteziden derlenmeyi hızlandırdığı, kognitif fonksiyonları iyileştirdiği, NSE ve S100 β düzeyleri ile akut ağrı üzerine olumlu etkileri olduğunu gözlemledik.

Özellikle gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde son 25-30 yıl içinde sağlık alanındaki ve sosyal alanlardaki iyileşmeye paralel olarak yaşam süresi uzamış, bu da tüm dünyada yaşlı nüfusun giderek artmasına neden olmuştur. Yaşlı nüfusun artmasıyla birlikte, başta demans olmak üzere yaşlılığa özgü bazı hastalıkların görülme sıklığı artmıştır (15). Pek çok çalışma genel anestezinin Alzheimer hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıklar için risk faktörü olduğunu göstermiştir. Lee ve ark yaptığı çalışmada genel anestezi altında koroner arteriyel bypass cerrahisi geçiren hastalar lokal anestezi ile anjio olan hastalara göre Alzheimer hastalığı için daha çok risk altında olduklarını bildirmişlerdir (115).

Postoperatif dönemde görülen kognitif disfonksiyonlar için yaş, cerrahi tipi gibi pek çok risk faktörü öne sürülmektedir (4, 24, 25). Kognitif disfonksiyonlara yol açabilen faktörler arasında başta gelen ve bizim çalışmamızdaki ana unsur olan ileri yaş, önemli bir yer oluşturmaktadır. Bazı çalışmaların sonucunda erken POKD, konfüzyon ve deliryumun yaşlı olarak tanımlanan 65 yaş üzeri olgularda oldukça sık görüldüğü, insidans tüm yaş grupları için %5–10 iken, bu oranın yaşlılarda %10-15'lere çıktığı gösterilmiştir. Cerrahi tipide POKD gelişiminde etkili olup, POKD en sık kardiyak cerrahi

geçiren olgularda ikinci sıklıkta ise ortopedik cerrahi geçiren olgularda, ortaya çıkmaktadır. Kalça kırığı operasyonları da POKD gelişimi açısından ortopedik cerrahiler içerisinde en riskli operasyon olup, özellikle ileri yaş faktörü de bu grupta POKD görülme olasılığını artırmaktadır (6, 27). Canet ve ark on sekiz ve üzeri yaş olan 1064 olguyu içeren major kardiyak olmayan cerrahilerde yaptıkları çalışma sonucunda ileri yaşın ve cerrahi tipinin POKD sıklığını etkilediğini bildirmişlerdir. Özellikle yaşlılığın major cerrahi ile birlikteliğinde daha fazla POKD görüldüğünü bildirmişlerdir (116). İleri yaş ile birlikte major cerrahinin POKD gelişimi açısından daha yüksek risk olduğunu gösteren başka çalışmalarda mevcuttur (117).

İleri yaşla beraber geçirilen major cerrahi faktörünün POKD gelişimindeki etkisini kanıtlayan bu çalışmaların doğrultusunda bizde çalışmamızı cerrahi risk faktörlerini ekarte ederek propofol anestezisine, Alzheimer tedavisinde kullanılan, memantinin etkisini yaşlı ratlarda araştırmayı amaçladık.

Genel anestezi uygulaması POKD için sorumlu tutulmadığı halde, genel anestezinin komponentleri, yani kullanılan genel anestezipler POKD gelişimi açısından mercek altına alınmıştır. Bir genel anestezi ajanı olarak propofol, pek çok avantajı nedeniyle son yıllarda anestezi pratiğinde sıklıkla kullanılmaktadır. Ancak avantajlarının yanında, bazı çalışmalarda propofolün POKD'ye neden olabileceği ileri sürülmüştür (118, 119). Kunitatsu ve ark propoföl TIVA ve nörolept anestezinin bir komponenti olarak kullanmışlar ve erken dönemde POKD gördüklerini belirtmişlerdir (118). Çalışmalarında 10 saat ve üzerinde süren oral malignite cerrahisi geçirmiş hastalarda retrospektif analiz yapmışlar.

Gruplar arasında POD oranı %36 bulmuşlar. Karşılaştırdıkları inhalasyon anestezikleri (sevofluran) ve propofol grupları arasında en fazla POKD propofol ile TİVA yapılan hastalar, 60 yaş üstü hastalar, preop mental bozukluğu olan hastalar ve operasyon sırasında kanaması fazla olan hastalarda olduğunu tespit etmişler (118). Nishikawa ve ark 3 saat ve daha uzun süreli laparoskopik cerrahi geçiren 65 yaş ve üzerindeki olgularda epidural anesteziye ek olarak kullanılan propofol ve sevofluran anestezilerinin, postoperatif derlenme ve deliryum üzerine etkilerini araştırmışlardır (101). Sonuçta derlenmenin sevofluran grubunda daha hızlı olmasına karşın, 2. ve 3. günlerdeki deliryum skorlarının propofol grubunda daha yüksek olduğunu ve propofol grubunda ise sevofluran grubundaki hastalara kıyasla daha fazla deliryum gözlemlendiğini göstermişlerdir. Röhm ve ark. açık prostat cerrahisi geçiren 49 olgu üzerinde çalışmışlar ve desfluran–fentanil ile propofol–remifentanil grupları arasında postoperatif 1. st mini-mental skorlarını farksız bulmuşlar (102).

Anestezik ajanlardan propofol, sodyum kanallarının kapı mekanizmasının modülasyonu ile glutamat reseptörlerinin subtipi olan NMDA da yaygın inhibisyon oluşturmaktadır (6). Bu reseptörlerin modülasyonunun ise POKD meydana getirdiği bilinmektedir. Bizim araştırmamızda propofol seçmemizin nedeni de NMDA reseptörleri, GABA-A reseptörleri ve Ach reseptörleri üzerinde yaygın inhibisyon oluşturuyor olması ve bu etkilerin bir kısmını NMDA reseptör antagonisti olan memantin ile geri çevirebileceğimizi düşünmemizdir. Bu çalışmalar göz önüne alarak bizde çalışmamızı POKD özelliği bilinen ve erken derlenme sağlayan propofol anestezisi ile yapmayı planladık. Propofol

seçmemizin bir diğer nedeni de propofolün etki mekanizmasıdır. Propofol NMDA ve GABA reseptörleri üzerinden gerçekleşen inhibitör etki ile anestezi etkiyi oluşturmaktadır. Memantinin ise NMDA reseptör antagonisti etkisinin olması propofol ile ortak reseptör üzerine etki etmesi seçimimizdeki ana faktörlerdendir.

Un-kompetitif NMDA antagonisti olan memantin kognitif fonksiyon bozukluğu, davranış bozukluğu içeren orta derecede Alzheimerdan şiddetli Alzheimer'a kadar kullanılabilen bir ilaç olup 2003 yılında bu endikasyonla FDA onayı almıştır (45). Memantinin Alzheimer hastalarında öğrenme sürecine ve hafıza üzerine olumlu katkıları, nöroprotektif etkisi ve ağrı tedavisinde kullanılmasından yola çıkarak derlenme, POKD ve akut ağrı üzerine olumlu etkileri olabileceğini düşündük. Memantinin oral formunu kullanma amacımız ise klinik olarak hastalarda kullanılan memantinin (Ebixa®) oral olarak uygulanması idi. Böylece araştırmayı kliniğe uyarılmanın daha kolay olacağını düşünmemizdir.

Memantinin öğrenme ve hafızayı artırdığını gösteren pek çok farmakolojik model mevcuttur. Rimante M. ve ark. APP ve PS1 gen mutasyonu taşıyan 8 aylık yaşlı erkek farelere 3 hafta boyunca 30 mg/kg/gün oral memantin tedavisi uygulamış. Memantin farelerin içme sularına katılmış. Bu süre sonunda morris su tankında yaptıkları öğrenme modelinde artış tespit etmişler. Memantinin lökomotor aktivite (su tankındaki yüzme gücü gibi) üzerine etkisinin olmadığını tespit etmişler (8).

Wise ve Lichtman 12-16 aylık yaşı erkek ratlarda yaptıkları çalışmada memantinın hafıza üzerine etkilerini incelemişler. 0,3 ve 0,56 mg/kg i.p. düşük doz memantin ile 3 ve 10 mg/kg i.p. yüksek doz memantin verilen ratlarda RAM modeli ile öğrenme ve hafıza testi yapmışlar. 0,3 ve 0,56 mg/kg düşük doz memantin verilen grupta RAM'de kollara tekrar giriş-çıkış sayısını azalttığı ve hafızayı uzattığını tespit etmişler. Yüksek doz memantin 3 ve 10 mg/kg alan grupta ise RAM koşusunun bozulduğu görülmüş. 10 mg/kg dozda ratların hiçbir kolları girmemiş. 3 mg/kg dozda ise sadece bir rat sekiz kola girerken bir tanesi dört kola girmiş diğerleri ise hiçbir giriş çıkış yapmamışlar. Wise ve Lichtman yaptıkları bu çalışma sonucunda memantinın etkisinin doza bağlı olduğunu tespit etmişler (120).

Zajackowski W ve ark. Alzheimer hastalığı ile ilgili olduğu düşünülen korteks lezyonlu ratlar kullanılmışlar. NMDA reseptör antagonisti olan (+)-5-Methyl-10,11-dihydro-5H-dibenzosiklohepten-5,10-imine maleate (MK-801) ve memantin karşılaştırmak için normal rat ve korteks lezyonu olan ratlar üzerinde çalışmışlar. Öğrenme modeli olarak RAM kullanmışlar. Her iki ajan belirli bir serum ve beyin konsantrasyonu oluşturmak için s.c. infüzyon şeklinde verilmiş. Korteks lezyonu olmayan ratlara, diğer bir NMDA antagonisti olan MK-801 (0.312 mg/kg/gün) verilmiş ve öğrenme üzerinde negatif etkisinin olduğu görülmüş. Memantin 20 mg/kg/gün dozda kullanılmış. Korteks lezyonlu ratlarda MK-801 lezyonun tetiklediği hafıza defisitini geliştirdiği görülürken, memantin lezyonun indüklediği hafıza defisitini geri çevirdiği görülmüş. Çalışma sonucunda korteks lezyonu gibi patolojik hasar yapan nedenlerin memantin

tedavisi ile geri çevrilebileceği ve kognitif fonksiyonları düzeltebileceği kanaatine varılmıştır (46).

İnsan nöroblastom hücre kültüründe memantin tedavisi uygulanarak memantin toksik etkilerinin olup olmadığının değerlendirildiği bir diğer çalışmada memantin toksik etkileri izlenmediği gibi hücreleri nörodejenerasyondan koruduğu görülmüştür (121).

Joo ve arkadaşları ise yaptığı bir çalışmada genetiği ile oynanarak amiotrofik lateral skleroz geliştirilen farelerde memantin yaşam süresini uzattığını, motor defisit gelişmesini geciktirdiğini gözlemlemişlerdir. Bu çalışmada 11 haftalık farelere 30 mg/kg/gün ve 90 mg/kg/gün olmak üzere memantin içme sularına katılmış. Alzheimer hastalarındaki memantin teröpatik dozunun 0.4-1 μ M (122, 123) olması ve yapılan araştırmalarda ratlara uygulanan 10, 30 ve 100 mg/kg/gün memantin dozlarının plazma ilaç konsantrasyonları 0.49 ± 0.06 , 1.14 ± 0.07 ve 5.54 ± 0.4 μ M olarak belirlenmiştir (123). Ratlarda yapılan diğer bir prelinik çalışmada 20 mg/kg/gün memantin 14 gün boyunca infüzyon şeklinde verilmiş ve 0,7-1 μ M serum konsantrasyon düzeyi elde edilmiş (122). Yapılan çalışmalar memantin psikomimetik yan etkilerinin ilaç dozu eğer 5-20 mg arasında 3-4 haftada titre edilerek verilmezse ya da dozu aşarsa ya da dopamin agonisti ilaçlar ile kombine edilirse olabileceğini göstermiştir (44). Yukarıda sıralanan çalışmalar göz önüne alındığında memantin farklı endikasyon çalışmalarında standart bir doz henüz tanımlanmamış olup propofol anestezisinde kognitif fonksiyonlar üzerindeki etkisine yönelik bir endikasyonla kullanıldığına literatürde rastlamadık. Bu nedenle biz de çalışmamızda 20

mg/kg/gün oral memantin dozunu seçtik ve bu dozu 20 gün kullanarak belirli bir plazma ilaç konsantrasyonunu elde etmeye çalıştık. Kan plazma memantin düzeyi ölçümü yapmadığımızdan bu dozun yeterliliği konusunda tartışma yapamıyoruz. Ancak yine de çalışmamıza i.p. uygulanabilecek formu içeren bir grup daha ekledik. Böylelikle propofol anestezisinden yarım saat önce intraperitoneal 1 mg/kg dozda uygulayarak oral kullanım ile etkilerini karşılaştırabildik. Sadece propofol uyguladığımız ratlarda kuyruk sıkma ile uyanmayı değerlendirdiğimizde $87,50 \pm 18,45$ dk sonra cevap elde ederken, memantini oral uyguladığımız ratlarda propofol anestezisinden $51,33 \pm 14,51$ dk ($p=0.016$) intraperitoneal uyguladığımız grupta ise $38,33 \pm 23,63$ dk ($p=0.016$) sonra derlenme gerçekleşti. Bu süre istatistiksel olarak oldukça anlamlıydı ancak oral ve i.p. uygulama arasında fark yoktu. Anesteziden derlenme esas olarak beyin dokularındaki anestezi ajan konsantrasyonunun azalmasına yani ajanın eliminasyon hızına bağlıdır (5). Çalışmamızda memantin verilen ratlarda propofolden erken derlenmenin eliminasyon hızında artıştan ziyade NMDA reseptörüne her iki ajanın ortak etkileşimleri ile olabileceği düşüncesindeyiz. Bu etkileşimin anestezisi düzeyine etkisini destekleyen bir çalışmada Brosnan RJ ve ark. GABA-A reseptör antagonisti picrotoksini izofluran anestezisi altındaki ratlarda kullanmış, daha sonra bu ratlara NMDA reseptör antagonisti olan MK-801 uygulamış. Standart kuyruk klemplemsi ile izofluran MAK değerine baktığında, picrotoksinin izofluran MAK değerini artırırken, intravenöz MK-801 uygulamasına bağlı MAK değeri azalmıştır. Çalışmasının sonucunda NMDA reseptör inhibisyonun anestezi immobilite üzerine büyük etkisinin olduğunu, NMDA reseptör

antagonistlerinin kullanılmasının da MAK etkilediğini vurgulamaktadırlar (124). Kuroda ve ark NMDA reseptör antagonisti MK-801' in izofluran MAK değeri üzerine etkilerini araştırdıkları çalışmalarında MK-801'in izofluran MAK düzeyini düşürdüğünü ve bu etkinin GABA üzerindeki reseptör etkileşimine bağlı olduğunu belirtmektedirler (125). Ancak bu iddiaların daha ileri çalışmalarla desteklenmesi kanaatindeyiz.

Kognitif fonksiyonları RAM ile değerlendirdiğimiz çalışmamızda bütün grupların haftada bir ölçümlemlerini aldık. Bu ölçümlemlerde oral memantin tedavisi ile kontrol grubu arasında bir farklılık gözlenmedi. Propofol anestezisinden derlenmeyi kuyruk sıkma ile teyit ettikten sonra bu ölçüm değerini sıfıncı saat olarak kabul ettik. Sıfıncı saat ölçümlemlerde normal propofol grubunda ki ratlar sadece $1,17 \pm 1,60$ maze koluna giriş çıkış yaparken memantini oral ($3,67 \pm 1,37$) ve i.p. olarak alan ratlar ($3,67 \pm 3,20$) maze koluna giriş çıkışının belirgin yüksek olduğu gözlemlendi ki bu artış istatistiksel olarak anlamlıydı. Bu maze ölçümünü birer saatlik aralıklarla tekrarladığımızda ikinci saatte memantin almayan ratların hala yavaş hareket etmelerine rağmen istatistiksel farkın kalktığını gözlemledik. Ölçümlemlerimizi derlenme sonrası 2 saat ile sınırlandırdığımız için geç dönem etkileri için yorum yapamıyoruz.

Postoperatif dönemde ortaya çıkan kognitif disfonksiyonun tanımak için birçok yöntem ve laboratuvar analizini de içeren çalışmalar yapılmaktadır. Son yıllarda serebral hasarın serum belirteçleri olarak S100 β proteini ve NSE değerlerinin kognitif disfonksiyon göstergesi olabileceğine dikkat çekilmektedir (79).

Petzold ve ark, kafa travmalı hastalarda akut beyin hasarını saptamada S100 β proteininin hassas bir serum belirteci olduğunu göstermişlerdir (126). Sadece postoperatif değil, Alzheimer hastalığında, AIDS’de ve Down sendromu ile ilişkili demansta da S100 β proteini seviyelerinde yükselme olabilmektedir (81). Bizde çalışmamıza bu iki enzim düzeyinide eklemeyi uygun bulduk.

Kognitif fonksiyonların biokimyasal markerları NSE ve S100 β ’nın hangisinin daha efektif olduğuna dair yapılan çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Bunlardan Rasmussen ve ark kardiyak cerrahi geçiren olgularda, POKD görülen hastaların S100 β proteini düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı yükselme göstermemesine karşın NSE yüksekliğinin saptanması, çalışmacılar tarafından POKD tanısında NSE’nin daha spesifik olduğu şeklinde yorumlanmıştır (127). Benzer şekilde Rasmussen ve ark’ı koroner bypas cerrahisi geçiren olgularda yaptıkları başka bir çalışmalarında erken dönem kognitif fonksiyonlar ile NSE sonuçları arasında doğru orantı olduğunu, ancak S100 β protein düzeylerinde değişiklik olmadığını göstermişlerdir (81). Serum S100 β proteininin iyi bir POKD belirteci olduğunu gösteren çalışmalardan Svenmarker ve ark KPB geçiren hastalarda S100 β proteininin postoperatif hafıza fonksiyonları üzerindeki etkisini araştırmış ve erken dönemdeki S100 β proteini artışı ile hafıza fonksiyonlarındaki bozukluklar arasında doğru orantı olduğunu göstermişlerdir (128). Böttiger ve ark’ın çalışmasında ise, kardiyak arrest sonrası hipoksik beyin hasarının gösterilmesi amacı ile S100 β proteini ve NSE belirteç olarak kullanılmış ve S100 β proteininin NSE’ye oranla, kurtulan hastalarda gözlenen

hipoksik hasarın büyüklüğü ile erken dönemde daha iyi korelasyon gösterdiği sonucuna varılmıştır (129).

Bizim çalışmamızda da her iki enzim değerleride çalışma kapsamında değerlendirilmiştir. NSE ve S100 β değerlerinin birlikte sadece propofol uygulanan grupta kontrol değerine göre artma gözlenirken, memantin hem oral hemde i.p. uygulandığı ratların S100 β ve NSE değerleri ise kontrol grubundan farksız bulunmuştur. Memantin uygulanan ratlarda bu enzim değerlerinde artış olmaması, beraberinde RAM'deki arama değerlerinin yüksek olması propofol anestezisi sonrası derlenme ve kognitif fonksiyonlar üzerine olumlu etkileri olduğunu düşündürmektedir. Bizim çalışmamızın tersi olarak propofolün NSE üzerine etkilerini araştırıldığı Gan G ve ark çalışmasında, akut kranioserebral travma nedeniyle izofluran ve propofol anestezisi uygulanan olgularda NSE değişikliklerini araştırmışlar ve enzim düzeylerini operasyondan önce operasyonun 2. saatinde ve operasyon bitiminde ölçmüşler. Sonuçta serum NSE konsantrasyonunun da artışın beyin hasarının şiddeti ile paralel bulmuşlar ve propofol infüzyonunun serum NSE düzeyini azaltabildiğini serebral hasarı azalttığını ifade etmektedirler (130).

Farklı cerrahi uygulamaların POKD üzerine etkilerinin araştırıldığı Linstedt ve ark çalışmasında vasküler ve abdominal cerrahi geçiren ve POKD görülen olgularda S100 β protein düzeylerinde de artma olduğunu, ancak ürolojik cerrahi geçiren olgularda POKD'si olsun ya da olmasın S100 β protein düzeyinin değişmediğini göstermişlerdir (96). Liu ve ark ise kardiyak hastalığı olan 40 çocuk hastayı cerrahiye giden grup ve medikal tedavi alan grup olmak üzere ikiye

ayırmışlar ve bu hasta gruplarında S100 β ve NSE düzeylerini değerlendirmişler. Cerrahi tedavi gören hastalarda her iki biyokimyasal marker düzeyi yüksek bulunmuş. Serebral hasarlanmayı indirek olarak gösteren bu markerların yüksek olması nedeni ile cerrahinin iyi düşünülmesi gerektiğini savunmuşlardır (131). Bizim çalışmamızda sadece anestezi verilmiş olup herhangi bir cerrahi uygulama yapılmayarak cerrahi prosedürlerin NSE ve S100 β üzerine etkileri minimize edilmeye çalışılmıştır

Postoperatif dönemdeki kognitif disfonksiyonu belirlemek için kullanılan nöropsikiyatrik testlerin sonuçları ile NSE ve S100 β proteini gibi serum belirteçlerinin sonuçlarının her zaman birbirleriyle uyumlu olmayabileceği de gözlenmiştir. Sonuçlar arasındaki tutarsızlığın en önemli nedenlerinden birisi de postoperatif dönemdeki test ve serum değerleri için uygun zamanın seçilmesidir. Schick ve ark anevrizma cerrahilerinde serebral iskemi ve glial hasarın değerlendirilmesine yönelik S100 β proteinine bakmışlar ve kan örneklerini hastanın gelişinde ve postoperatif her 24 saatte bir olmak üzere 10. güne dek almışlardır (86). Araştırmacılar sonuçta S100 β proteininin yarılanma ömrünün 2 saat olması nedeniyle, erken postoperatif dönemdeki yüksekliklerin ancak 12–24 saatlerde devamlılık göstermesi durumunda nörolojik hasar göstergesi olabileceği sonucuna varmışlardır.

Einav ve ark meninjioma cerrahisi sonrasında 24–48. saatlerdeki S100 β proteini ölçümlerinin nörolojik kötüleşmede değerli olabileceğini göstermişlerdir (132). Böttiger ve ark'ın ise kardiyak cerrahilerden sonraki hipoksik beyin hasarının değerlendirildiği çalışmasında ise S100 β proteini düzeylerinin 2–48.

saatlerde en anlamlı sonuçlar verdiği gösterilmiştir (129). Sahlein ve ark. yaptığı başka bir çalışmada S100 β ve NSE düzeylerinin karotis endarterektomi sonrası postoperatif dönemde POKD önceden bildirebileceğini düşünmüşler. 43 hastada yaptıkları çalışma sonrası tüm hastalarda serum S100 β düzeyinin 15 dakika sonra yükseldiğini ancak NSE düzeyinde bir değişiklik olmadığını görmüşler (80). Erken POKD nin S100 β düzeyi ile ilgili bulan Linstedt ve ark çalışmalarında S100 β düzeyinin postoperatif erken dönemde yükseldiğini, 18. saatin sonunda ise normal seviyesine indiğini bildirmişlerdir. NSE düzeyinde ise değişiklik olmadığını belirtmişlerdir (96).

Bizim çalışmamızda ise kan örnekleri anesteziden derlenme ve saatlik ölçüm takipleri sonrasında en erken 3. saatte alınmıştır ve bütün gruplarda bu ölçüm zamanı birbirine yakın tutulmaya çalışılmıştır.

Araştırmamızın bir diğer ayağı ise memantinin akut ağrı üzerine olan etkisinin değerlendirilmesidir. Nöropatik ağrıda NMDA reseptörlerinin rol aldığının gösterilmesi ile NMDA reseptör antagonistleri ağrı tedavisi için klinik kullanımda yeni bir umut oluşturmuşlardır. En çok ketamin kullanılmasına rağmen psikomimetik yan etkileri, uyutucu olması ve halüsinasyona neden olması nedeniyle kullanımı kısıtlı kalmıştır. Memantin ise ketamine üstün olarak hastalarda iyi tolere edilmesi ile ağrı giderilmesinde yeni bir umut olmuştur (44). Chen ve ark. yaptığı çalışmada NMDA reseptör antagonistlerinden memantin, neramexane ve gabapentinin kronik uygulamalarının diabetik nöropatik ağrıdaki antinosiseptif etkisi incelenmiş. Streptozosin ile indüklenen diabetik ratlara neramexane, memantin (20mg/kg/gün) ve gabapentin 2 hafta boyunca %2-3

izofluran anestezisi altında hayvanların sırtına yerleştirilen minipompa aracılığı ile subkutan infüzyon şeklinde verilmiş. Ratlarda mekanik hiperaljezi ve allodiniye bakılmış. Yapılan çalışma ile kronik memantin ve neramexane uygulamasının diabetik nöropatik ağrıda yararlı olduğu sonucuna varılmış (133). Alexander ve ark yaptığı bir diğer çalışmada 8-10 haftalık farelerde 60 dk boyunca siniri germeye bağlı sinir hasarı oluşturulmuş. Sinir hasarı yapılan gruplara sırayla memantin 20 mg/kg i.p. mifepriston 50 mg/kg, kortikosteron 1,5 mg/kg verilmiş. Sinir hasarı yapılan ratlarda kortikosteronun allodiniyi artırdığı gözlenirken memantin stresle ilişkili allodiniyi önlediği görülmüş (134). Klinik çalışmalardan önce bildirdiği Hacworth ve ark olgu sunumunda fantom ağrısı çeken iki askeri personele şikayetleri başladıktan 2 ay sonra morfin (100 mg/gün) tedavisine ek olarak memantin (20-45 mg/gün) başlamışlar. Memantin kullanımının ağrıda adjuvan olarak kullanılabileceğini ve ne kadar erken başlanırsa etkisinin o kadar iyi olacağını bildirmişlerdir. Grande ve ark. yaptıkları olgu sunumunda metastatik spinal tümör rezeksiyonu sonrası nöropatik ağrı yaşayan bir hastada memantin tedavisinin ağrı giderilmesinde etkili olup olmadığını araştırmışlar. 1 ay boyunca opioid tedavisi alan hastaya ketamin infüzyonu başlamışlar. Sonra ketamin infüzyonu kesilerek memantin (20 mg/gün) tedavisi uygulanmış. Memantin, methadon, gabapentin ve naproksen kombinasyonu alan hasta 3 ay boyunca (hasta exitus olana kadar) ağrısız bir dönem yaşamış. Elde ettikleri veriye göre memantin nöropatik ağrı gelişebileceği düşünülen cerrahilerde erken dönemde başlanmasının ağrı hafızası oluşmadan ağrının giderilmesinde etkili olacağı bildirmişlerdir (135). Villetti ve

ark. yaptıkları deneysel modellerde NMDA reseptör antagonisti olan N-(2-Indanyl)-glycinamide Hydrochloride (CHF3381), memantin ve gabapentin üzerinde araştırma yapmıştır. İzole ettikleri rat spinal kordunda memantin ve CHF3381 nin benzer antinosiseptif etkisinin olduğunu, 10-15 mg/kg i.p. memantin termal ve mekanik hiperaljeziyi geri çevirdiğini görmüşler. Yapılan bu çalışmalara göre memantin nöropatik ağrı gelişebileceği düşünülen cerrahilerde erken dönemde başlanmasının ağrı hafızası oluşmadan ağrının giderilmesinde etkili olacağını bildirmişlerdir (136).

Bu araştırmada memantin diabetik ağrı ve ya nöropatik ağrıda kullanılabileceğini gösteren bu çalışmalardan yola çıkarak cerrahi stresin neden olduğu ağrıda da etkili olabileceğini düşündük. Kaldı ki psikolojik stresin dahi ağrıyı tetiklediğine dair yaygın bir görüş mevcuttur. Stres nedeniyle nöropatik ağrıya neden olan hormon salınımı bunun sonucunda dorsal boynuz hücrelerinde extrasellüler sinyali regüle eden kinaz fosforilasyonu artmaktadır. Bu artış ise glutamerjik sistemi aktive ettiğinden stresle ilgili allodiniyi gidermede memantin kullanımını destekleyen çalışmalar mevcuttur (134).

Çalışmamızda memantin kullanımından önce tüm gruplarda bazal ağrı düzeyleri hot plate testi ile ölçüldü ve ($p=0,972$) benzer olarak bulundu. Oral memantin kullanılan grupta 1.hafta herhangi bir etki görülmezken 2. ve 3. haftalarda ağrılı uyarana dayanma süresi uzadı. Bu sonucumuz Shao-Rui Chen ve ark diabetik ratlarda 2 hafta süre ile s.c. infuzyon şeklinde memantin (20 mg/kg/gün) uygulamasından sonra nöropatik ağrının kontrolünde etkili olduğunu bildiren çalışmasının sonuçları ile uyumludur.

Bir diğerk sonuç propofol grubu dahil bütün memantin uygulanan gruplarda ratların analjezi sürelerinin kontrol grubuna göre belirgin uzaması idi. İlginç olan ise sadece propofol ile propofol+memantin, i.p. memantin+propofol grupları arasında fark olmamasıydı. Bu durum propofolün bir miktar analjezik özelliğı ile ilişkilendirilebilir (6). Analjezi çalışmalarında hayvanlarda termal hasar olmaması için hot plate üzerinde kalma süresinin sınırlandırılması önerilmektedir. Bizde çalışmamızda bu süreyi 25 sn ile sınırlandırdık. Sürenin kısa tutulması propofolün hem artık sedatif etkisi hemde analjezik özelliğı nedeniyle anlamlı fark çıkmasını önlemiş olabilir. Çalışmamızı derlenme sonrası 2 saat ile sınırlandırdığımız için geç dönem analjezik etkinliğı hakkında yorum yapamıyoruz. Ancak 2. haftadan sonra hot plate değerlerinde artış olması bu durumun propofol anestezisi sonrası 2 saat süre ile de devam etmesi memantinin akut ağrı üzerine etkisi olduğı kanaatini oluşturmaktadır.

6. SONUÇ

Bu deneysel çalışmanın sonucunda;

1. memantinin propofol anesteziinden derlenmeyi tail pinch ile değerlendirdiğimizde anlamlı derecede kısalttığı
2. postoperatif dönemde RAM ile değerlendirdiğimiz kognitif fonksiyonda olumlu etkilerinin olduğu
3. NSE düzeyinin memantin alan gruplarda kontrol grubu ile benzer olduğu, propofol alan grupta ise kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu
4. S100β düzeyinin memantin alan gruplarda kontrol grubu ile benzer olduğu propofol alan grupta ise kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu
5. Oral memantinin 2. haftadan itibaren akut ağrı üzerine etkisinin başladığı bu etkinin propofol anestezi sonrası da devam ettiği gözlendi.

Bu deneysel çalışmanın sonucunda; Alzheimer hastalığı tedavisinde kullanılan memantinin, propofol anestezi sonrası derlenme süresini kısalttığı, nörokognitif fonksiyonları iyileştirdiği ve ağrı üzerine olumlu etkileri olduğu gözlenmiştir. Çalışma sonucunda elde ettiğimiz verilerin ışığında memantinin risk grubunda bulunan hastalara uygulanmasının POKD sorununu azaltabileceğini düşünmekteyiz. Memantin ile yapılacak klinik çalışmalarla POKD ve anestezi üzerine etkinliğinin ileri araştırılması gerektiği kanısındayız.

7. KAYNAKLAR

1. Ward B, Imarengiaye C, Peirovy J, Chung F. Cognitive function is minimally impaired after ambulatory surgery. *Can J Anesth* 2005; 52: 1017–21.
2. Selwood A, Orrell M. Long term cognitive dysfunction in older people after non-cardiac surgery. *BMJ* 2004; 328: 120–1.
3. Robinson TN, Wu DS, Pointer LF, Dunn CL, Moss M. Preoperative cognitive dysfunction is related to adverse postoperative outcomes in the elderly. *J Am Coll Surg.* 2012; 215: 12-7.
4. Tüzüner Filiz, Alkış Neslihan, Aşık İbrahim, Yılmaz Ali Abbas. *Anestezi Yoğun Bakım Ağrı. MN Medikal & Nobel* 2010; 1087-120.
5. Morgan G. Edward, Jr. Maged S. Mikhail, Michael J.Murray. *Klinik Anesteziyoloji. 4. baskı lange. Güneş tıp kitabevi.* 2008; 951-8.
6. Miller Ronald D. *Miller Anestezi. Çeviri editörü Demet Aydın: Güven Bilimsel. 6. Baskı.* 2010; 317-79.
7. Mobius H. *Pharmacological Rationale for Memantine in Choronic Cerebral Hypoperfusion, Especially Vascular Demantia. Alzheimer Disease and Associated Disorders* 1999;13: 172-8.
8. Rimante M., Pradeep B., Heikki T.; *Memantin Improves Spatial Learning in a Transgenic Mouse Model of Alzheimer's Disease. The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 2004; 311: 677-82.
9. Onogi H., Ishigaki S., Nakagawasai O., Arai-Kato Y., Arai Y., Watanabe H.; *Influence of Memantine on Brain Monoaminergic Neurotransmission*

Parameters in Mice: Neurochemical and Behavioral Study. Biological Pharmaceutical Bulletin 2009;32: 850-5.

10. Culmsee C., Junker V., Kremers W., Thal S., Kriegstein P&J.; *Combination Therapy in Ischemic Stroke: Synergistic Neuroprotective Effects of Memantine and Clenbuterol. Stroke-Journal of American Heart Association 2004;35: 1197-202.*
11. Berrino L., Oliva P., Massimo F., Aurilio C., Maione S., Grella A.; *Antinociceptive effect in mice of intraperitoneal N-methyl-D-aspartate Receptor Antagonists in the Formalin Test. European Journal of Pain 2003; 7:131-7.*
12. Small SA. *Age-related memory decline. Current concepts and future directions. Arch Neurol 2001; 58: 360-4.*
13. Sielenkamper AW, Booke M. *Anaesthesia and the elderly. Curr Opin Anaesthesiol 2001;14:679-84.*
14. Kaya M, Çenesiz M. *Deney hayvanlarının fizyolojisi. In: Aksoy, A, Kolba-kır F, Hökelek M., editors. Laboratuvar hayvanları. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Yayınları; 2010.p.42.*
15. Drachman DA. *If we long enough, will we all be demented? Neurology 1994; 44: 1563-5.*
16. Deren S, Ün C, Temur İ, Örnek D, Şen İ, Yılmaz A ve ark. *Postoperatif Erken Dönemdeki Deliryuma Yaklaşım. Türk Anest Rean Der Dergisi 2010; 38: 388-94.*

17. Beal MF. Does impairment of energy metabolism result in excitotoxic neuronal death in neurodegenerative illnesses. *Ann Neurol.* 1992; 31: 119-30.
18. Choi DW: Calcium-mediated neurotoxicity: relationship to specific channel types and role in ischemic damage. *TINS.* 1988; 11: 465-9.
19. Nishizawa Y. Glutamate release and neuronal damage in ischemia. *Life Sci.* 2001; 69: 369-81.
20. Işık B, Pamukçu Z, Alagöl A. Sevofluran ve izofluran anestezisinin postoperatif erken dönemde kognitif fonksiyonlara etkisi. *İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2007; 14: 149–55.
21. Hanning C. Postoperative cognitive dysfunction. *Br J Anaesth* 2005; 95:82–7.
22. Türkcan A. Deliryum. *Psikiyatri Dünyası* 2001; 5: 15–23.
23. Silverstein JH, Timberger M, Reich DL, Uysal S. Central nervous system dysfunction after noncardiac surgery and anesthesia in the elderly. *Anesthesiology* 2007; 106: 622–8.
24. Deiner S. and Silverstein J. H. Postoperative delirium and cognitive dysfunction. *Br J Anaesth* 2009; 103: 41–6.
25. Breslin DS, Reid JE, Mirakhur RK, Hayes AH, Mc Brien ME. Sevoflurane-Nitrous Oxide Anaesthesia Supplemented With Remifentanyl: Effect On Recovery And Cognitive Function. *Anaesthesia* 2001; 56: 114-9.
26. Tsai TL, Sands LP, Leung JM. An Update on Postoperative Cognitive Dysfunction. *Adv Anesth.* 2010; 28: 269–84.

27. Wu CL, Hsu W, Richman JM, Raja SN. Postoperative cognitive function as an outcome of regional anesthesia and analgesia. *Reg Anesth Pain Med* 2004; 29: 257–68.
28. Selnes OA, McKhann GM. Cognitive changes after coronary artery bypass surgery. *Current Opinion in Psychiatry* 2002; 15: 285–90.
29. Dodds C, Allison J. Postoperatif cognitive deficit in the elderly surgical patients. *Br J Anaesth* 1998; 81: 449–62.
30. Işık B. Anestezinin kognitif fonksiyonlarla ilişkisi. *T Klin J Anest Reanim* 2004; 2: 94–102.
31. Rasmussen LS, O'Brien JT, Silverstein JH, Johnson TW. Is peri-operative cortisol secretion related to post-operative cognitive dysfunction? *Acta Anaesthesiol Scand* 2005; 49: 1225–31.
32. Coyle IT, Bird SI, Evans RH, Gulley RL, Nadler JV, Nicklas WJ, Olney JW. Excitatory amino acid neurotoxins: selectivity, specificity, and mechanism of action. *Neurosci Res Prog Bull.* 1981; 19: 331-427.
33. Managhan DT, Holets VR, Toy DW, Cotman CW. Anatomical distribution of four pharmacological distinct 3H-L-glutamate binding sites. *Nature.* 1986; 321: 519-522.
34. Watkins JC. Pharmacology of excitatory amino acid transmitters. *Adv Biochem Psychopharmacol.* 1981; 29: 205.
35. Robinson DM, Keating GM. Memantine: a review of its use in Alzheimer's disease *Drugs.* 2006; 66: 1515-34.

36. Rea K, Roche M, Finn DP. *Supraspinal modulation of pain by cannabinoids: the role of GABA and glutamate. British Journal of Pharmacology* 2007; 152: 633–48.
37. Nakanishi S. *Molecular diversity of glutamate receptors and implications for brain function. Science.* 1992; 258: 597-603.
38. Seeburg PH, Burnashev N, Köhr G, Kuner T, Sprengel R, Monyer H. *The NMDAR channel: molecular design of a coincidence detector. Recent Prog Horm Res.* 1995; 50: 19-34.
39. Johnson JW, Kotermanski SE. *Mechanism of action of memantine. Current Opinion in Pharmacology* 2006; 6: 61-7.
40. MacDermott AB, Mayer ML, Westbrook GL, Smith SJ, Barker JL. *NMDA receptor activation increases cytoplasmic calcium concentration in cultured spinal cord neurons. Nature* 1986; 321: 519-22.
41. Kim AH, Kerchner GA, and Choi DW. *Blocking Excitotoxicity In CNS Neuroprotection.* 2002; 3-36.
42. Choi DW. *Calcium: still center-stage in hypoxic ischemic neuronal death. Trends Neurosci.* 1995; 18: 58-60.
43. Anis NA, Berry SC, Burton NR, Lodge D. *The dissociative anaesthetics, ketamine and phencyclidine, selectively reduce excitation of central mammalian neurones by N-methyl-aspartate. Br J Pharmacol.* 1983; 79: 565-75.

44. Parsons CG, Danysz W, Quack G. Memantine is a clinically well tolerated N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonist: review of preclinical data. *Neuropharmacol.* 1999; 38: 735.
45. McShane R., Areosa S., Minakaran N.. Memantin for Dementia. *The Cochrane Library* 2009; 1: 1-43.
46. Sonkusare S.K., Kaul C.L., Ramarao P.. Dementia of Alzheimer's disease and other neurodegenerative disorders-memantine, a new hope. *Pharmacological Research* 2005; 51: 1–17.
47. Jarvis B, Figgitt DP. Memantine, *Drugs & Aging*, 2003; 20: 465-76.
48. Palmer GC: Neuroprotection by NMDA receptor antagonists in a variety of neuropathologies. *Current Drug Targets* 2001; 2: 241-271.
49. Kashiwagi K, Masuko T, Nguyen CD, Kuno T, Tanaka I, Igarashi K, Williams K: Channel blockers acting at N-methyl-D-aspartate receptors: differential effects of mutations in the vestibule and ion channel pore. *Molecular pharmacology* 2002;61: 533-45.
50. Blanpied TA, Boeckman FA, Aizenman E, Johnson JW: Trapping channel block of NMDA-activated responses by amantadine and memantine. *Journal of neurophysiology* 1997;77: 309-23.
51. Lipton SA: Failures and successes of NMDA receptor antagonists: molecular basis for the use of open-channel blockers like memantine in the treatment of acute and chronic neurologic insults. *NeuroRx the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics* 2004; 1: 101-10.

52. Kilpatrick GJ, Tilbrook GS: Memantine. Merz. *Current Opinion Investigation Drugs* 2002; 3: 798-806.
53. Lipton SA: Paradigm shift in NMDA receptor antagonist drug development: molecular mechanism of uncompetitive inhibition by memantine in the treatment of Alzheimer's disease and other neurologic disorders. *Journal of Alzheimer's disease*. 2004;6: 61-74.
54. Poucet B, et al. The neuropsychology of spatial cognition in the rat. *Crit Rev Neurobiol*. 1997; 11: 101-20
55. Block F. Global ischemia and behavioral deficits. *Prog Neurobio*.1999; 58: 279-95.
56. D'Hooge R, De Deyn PP. Applications of the Morris water maze in the study of learning and memory. *Brain Res Rev* 2001; 36: 60-90.
57. Schimanski LA, Nguyen PV. Multidisciplinary approaches for investigating the mechanisms of hippocampus-dependent memory: a focus on inbred Mouse strains. *Neurosci Biobehav Rev* 2004; 28: 463-83.
58. Belotti M, Galey D. Consequences of selective blockade of septal noradrenergic afferents on anxiety and spatial working memory performance in mice. *Pharmacol Biochem Behav*. 1996; 53: 541-7
59. Sara SJ, Przybylski J, Roulet P. Consolidation of memory for odor-reward association: beta-adrenergic receptor involvement in the late phase. *Learn Mem*. 1999; 6: 88-96.
60. Przybylski J, Sara SJ. Reconsolidation of memory after its reactivation. *Behav Brain Res*. 1997 Mar; 84: 241-6

61. Dubreuil D, Tixier C, Dutrieux G, Edeline JM. Does the radial arm maze necessarily test spatial memory?. *Neurobiol Learn Mem.* 2003; 79: 109-17.
62. Packard MG, White NM. Lesions of caudate nucleus selectively impair "reference memory" acquisition in radial arm maze. *Behav Neural Biol.* 1990; 53: 39-50.
63. Amano, M., Hasegawa, M., Hasegawa, T., Nobeshima, T. Characteristics of transient cerebral ischemia-induced deficits on various learning and memory tasks in male mongolian gerbils. *J.Pharmacol.* 1993; 63: 469-77.
64. Bustos, G., Basoalto, E., Hamuy T.P. Spatial memory in Long Evans and *Rattus Norvegicus* rats. *Biol Res* 2003; 36: 193-9.
65. Lavenex P, Schenk F. Influence of local environmental olfactory cues on place learning in rats. *Physiol Behav.* 1995; 58: 1059-66.
66. Davis S, Rodger J, Hicks A, Mallet J, Laroche S. Brain structure and task-specific increase in expression of the gene encoding syntaxin 1B during learning in the rat: a potential molecular marker for learning-induced synaptic plasticity in neural networks. *Eur J Neurosci.* 1996; 8: 2068-74.
67. Nogues X, Micheau J, Jaffard R. Protein kinase C activity in the hippocampus following spatial learning tasks in mice. *Hippocampus.* 1994; 4: 71-7.
68. Dubreuil D, Jay T, Edeline JM. Does head-only exposure to GSM-900 electromagnetic fields affect the performance of rats in spatial learning tasks?. *Behav Brain Res.* 2002; 129: 203-10.

69. Lai H, Horita A, Guy AW. Microwave irradiation affects radial-arm maze performance in the rat. *Bioelectromagnetics*. 1994; 15: 95-104.
70. Sienkiewicz ZJ, Blackwell RP, Haylock RG, Saunders RD, Cobb BL. Low-level exposure to pulsed 900 MHz microwave radiation does not cause deficits in the performance of a spatial learning task in mice. *Bioelectromagnetics*. 2000; 21: 151-8.
71. Van Munster BC, Korse CM, de Rooij SE, Bonfrer JM, Zwinderman AH and Korevaar JC. Markers of cerebral damage during delirium in elderly patients with hip fracture. *BMC Neurology* 2009; 27: 9- 21.
72. Heshmati M H, Touitou Y, Foubert L, Young W F, Brucker E. Serum neuron-specific enolase in patient with pituitary adenomas. *Clin Chem* 1997; 43: 540-1.
73. Mineer SE, Evroski J, Cole D. Clinical chemistry and molecular biology of homocysteine metabolism. *An Update Clin Bioch*. 1997; 30: 189-201.
74. K.J.B. Lamers, P. Vos, M.M. Verbeek, F. Rosmalen, W.J.A. van Geel, B.G.M. van Engelen. Protein S-100 β , neuron-specific enolase (NSE), myelin basic protein (MBP) and glial fibrillary acidic protein (GFAP) in cerebrospinal fluid (CSF) and blood of neurological patients. *Brain Research Bulletin* 2003; 61: 261–4.
75. Garcia-Alix A, Cabanas F, Pellicer A, Hernanz A, Stiris TA, Quero J. Neuron specific enolase and myelin basic protein: relationship of cerebrospinal fluid to the neurologic condition of asphyxiated full-term infants. *Pediatrics* 1994; 93: 234-40.

76. Refsum H, Wesenberg F, Ueland PM. Plasma Homocysteine in Children with Acute Lymphoblastic Leukaemia. Changes During a Chemotherapeutic Regimen Including Methotrexate. *Cancer Res.* 1991;51: 828-835.
77. Reiter RJ, Tan DX, Poeggeler B, Menendez-Pelaez A, Chen LD, Saarela S. Melatonin as a free radical scavenger: implications for aging and age-related diseases. *Ann NY Acad Sci*, 1994; 719:1-12.
78. Nygaard O, Langbakk B, Romner B. Age and Sex-Related Changes of S-100 Protein Concentrations in Cerebrospinal Fluid and Serum in Patients with No Previous History of Neurological Disorder. *Clin Chem*, 1997; 43: 541-43.
79. Shaaban Ali M, Harmer M, Vaughan R. Serum S100 protein as a marker of cerebral damage during cardiac surgery. *Br J Anaesth* 2000; 85: 287–98.
80. Sahlein DH, Hayer EJ, Rampersad A, Winfree CJ, Solomon RA, Benvenisty Al et all. Failure of Intraoperative Jugular Bulb S-100 β and Neuron-Specific Enolase Sampling to Predict Cognitive Injury after Carotid Endarterectomy. *Neurosurgery* 2003; 53: 1243-50.
81. Rasmussen LS, Christiansen M, Hansen PB, Moller JT. Do blood levels of neuron-specific enolase and S–100 protein reflect cognitive dysfunction after coronary artery bypass? *Acta Anaesthesiol Scand* 1999; 43: 495–500.
82. Kanner AA, Marchi N, Fazio V, Mayberg MR, Koltz MT, Siomin V et al. Serum s100 β : A non- invasive Marker of Blood-Brain Barrier Function and Brain Lesions. *Cancer* 2003; 97: 2806-13.

83. Siu AW, Reiter RJ, To CH. The efficacy of vitamin E and melatonin as antioxidants against lipid peroxidation in rat retinal homogenates. *J Pineal Res*, 1998; 24: 239.
84. Grocott HP, Arrowsmith JE. Serum S-100 protein as a marker of cerebral damage during cardiac surgery. *Br J Anaesth* 2001; 86: 289–90.
85. Hall R. Serum S-100 beta protein and postoperative neurological dysfunction-ready for prime time. *Can J Anesth* 2004; 51: 645–8.
86. Schick U, Döhnert J, Meyer JJ, Vitzthum HE. Prognostic significance of SSEP, BAEP and serum S-100 β monitoring after aneurysm surgery. *Acta Neurol Scand* 2003; 108: 161–9.
87. Donato R. Intracellular and extracellular roles of S-100 proteins. *Microscopy Research And Technique* 2003; 60: 540–51.
88. Netto CB, Conte S, Leite MC, Pires C, Martins TL, Vidal P et al. Serum S-100 beta protein is increased in fasting rats. *Arch Med Res* 2006; 37: 683–6.
89. Sen J, Belli A. S100 β in neuropathologic states: the CRP of the brain. *J Neurosci Res* 2007; 85: 1373–80.
90. Donato R. S 100: a multigenic family of calcium-modulated proteins of EF-hand type with intracellular and extracellular functional roles. *Int J Biochem Cell Biol* 2001; 33: 637–68.
91. Raabe A, Menon DK, Gupta S, Czosnyka M, Pickard JD. Jugular venous and arterial concentrations of serum S-100 β protein in patients with severe head injury: a pilot study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 65: 930–2.

92. Böttiger BW, Möbes S, Glätzer R, Bauer H, Gries A, Bartsch P et al. Astroglial protein S-100 is an early and sensitive marker of hypoxic brain damage and outcome after cardiac arrest in humans. *Circulation* 2001;103: 2694–8.
93. Siu AW, Reiter RJ, To CH. The efficacy of vitamin E and melatonin as antioxidants against lipid peroxidation in rat retinal homogenates. *J Pineal Res*, 1998; 24: 239-44.
94. Snyder-Ramos SA, Gruhlke T, Bauer H, Bauer M, Luntz AP, Motsch J, et al. Cerebral and extracerebral release of protein S100B in cardiac surgical patients. *Anaesthesia* 2004; 59: 344–9.
95. Lases EC, Schepens MA, Haas FJ, Aarts LP, ter Beek HT, Siegers HP, et al. Clinical prospective study of biochemical markers and evoked potentials for identifying adverse neurological outcome after thoracic and thoracoabdominal aortic aneurysm surgery. *Br J Anaesth* 2005; 95: 651–61.
96. Linstedt U, Meyer O, Kropp P, Berkau A, Tapp E and Zen M. Serum Concentration of S-100 protein in Assessment of Cognitive Dysfunction After General Anesthesia in Different Types of Surgery. *Acta Anesthesiologica Scandinavica* 2002; 46: 384-89.
97. Gerlach R, Demel G, König HG, et al. Active secretion of S100B from astrocytes during metabolic stress. *Neuroscience*. 2006; 141: 1697-701.
98. Tramontina F, Leite MC, Gonçalves D, Tramontina AC, Souza DF, Frizzo CK et al. High glutamate decreases S100B secretion by a mechanism dependent on the glutamate transporter. *Neurochem Res*, 2006. 31: 815-20.

99. Shaaban A M, Harmer M, Vaughan R. Serum S-100 protein as a marker of cerebral damage during cardiac surgery. *BrJAnaesth.* 2000; 85: 287-98.
100. Le Freche H, Brouillette J, Fernandez-Gomez FJ, Patin P, Caillierez R, Zommer N et al. Tau phosphorylation and sevoflurane anesthesia an association to postoperative cognitive impairment. *The American Society of Anesthesiologists* 2012; 116: 779–87.
101. Nishikawa K, Nakayama M, Omote K, Namiki A. Recovery characteristics and post-operative delirium after long-duration laparoscope-assisted surgery in elderly patients; propofol-based vs. sevoflurane-based anesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004; 48: 162–8.
102. Röhm KD, Piper SN, Suttner S, Schuler S and Boldt J. Early recovery, cognitive function and costs of a desflurane inhalational vs. a total intravenous anaesthesia regimen in long-term surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 2006; 50: 14-8.
103. Morgan G. Edward, Jr. Maged S. Mikhail, Michael J. Murray. *Klinik Anesteziyoloji. 4. baskı lange. Güneş tıp kitabevi.* 2008; 179-204.
104. Wandel C, Neff S, Böhrer H, Browne A, Motsh J, Martin E: Recovery characteristics following anaesthesia with sevoflurane or propofol in adults undergoing outpatient surgery. *Eur J Clin Pharmacol* 1995; 48: 185-8.
105. Shafer A, Doze VA, Shafer SL, White PF: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol infusions during general anesthesia. *Anesthesiology* 1988; 69: 348-56.

106. Smith I, White PF, Nathanson M, Gouldson R: Propofol. An update on its clinical use. *Anesthesiology* 1994; 81: 1005-43.
107. Tüzüner Filiz, Alkış Neslihan, Aşık İbrahim, Yılmaz Ali Abbas. *Anestezi Yoğun Bakım Ağrı. MN Medikal & Nobel* 2010; 181-224.
108. Tüzüner Filiz, Alkış Neslihan, Aşık İbrahim, Yılmaz Ali Abbas. *Anestezi Yoğun Bakım Ağrı. MN Medikal & Nobel* 2010; 1513-22.
109. Morgan G. Edward, Jr. Maged S. Mikhail, Michael J. Murray. *Klinik Anesteziyoloji. 4. baskı Lange. Güneş tıp kitabevi.* 2008; 359-411.
110. Le Bars D, Gozariu M and Cadden SW. Animal Models of Nociception. *Pharmacol Rev* 2001; 53: 597–652.
111. Muthuraman A, Singla SK, Peters A. Exploring the Potential of Flunarizine for Cisplatin-Induced Painful Uremic Neuropathy in Rats. *Int Neurourol J.* 2011; 15: 127-34.
112. Fox A, Eastwood C, Gentry C, Manning D, Urban L. Critical evaluation of the streptozotocin model in the rat. *Pain* 1999; 81: 307-16.
113. Katz R. J, Roth K. Tail Pinch- Induced Stress Arousal Facilitates Brain Stimulation Reward. *Physiology and Behaviour* 1979; 42: 193-4.
114. Fox JG, Anderson LC, Loew FM, Quimby FW. *Laboratory Animal Medicine. Sekond edition. American college of laboratuary animal medicine series.* 2002; 121-67.
115. 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. The Journal of Neuroscience.* 2008; 28: 4551–60.
116. Canet J, Raeder J, Rasmussen LS, Enlund M, Kuipers HM, Hanning CD et al. Cognitive dysfunction after minor surgery in the elderly. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003; 47: 1204–10.
 117. Moller JT, Cluitmans P, Rasmussen LS, Houx P, Rasmussen H, Canet J, et al. Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly ISPOCD1 study. ISPOCD investigators. *International Study of Post-Operative Cognitive Dysfunction. Lancet* 1998; 351: 857–61.
 118. Kunitatsu T, Misaki T, Hirose N, Tsuboi E, Takahashi I, Ohki H, et al. Postoperative mental disorder following prolonged oral surgery. *J Oral Sci* 2004; 46: 71–4.
 119. Magni G, Baisi F, La Rosa I, Imperiale C, Fabbrini V, Pennacchiotti ML, Rosa G. No difference in emergence time and early cognitive function between sevoflurane–fentanyl and propofol–remifentanyl in patients undergoing craniotomy for supratentorial intracranial surgery. *J Neurosurg Anesthesiol* 2005; 17: 134–8.
 120. Wise LE and Lichtman AH. The uncompetitive N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonist memantine prolongs spatial memory in a rat delayed radial arm maze memory task. *Eur J Pharmacol.* 2007; 575: 98–102.
 121. Alley GM, Bailey JA, Chen D, Ray B, Puli LK, Tanila H et al. Memantine Lowers Amyloid-beta Peptide Levels in Neuronal Cultures and in APP/PS1 Transgenic Mice. *J Neurosci Res.* 2010; 88: 143–54.

122. Danysz W, Parsons CG, Kornhuber J, Schmidt WJ, Quack G. Aminoadamantanes as NMDA Receptor Antagonist and Antiparkinson Agents-Preclinical Studies. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 1997; 21: 455-68.
123. Joo IS, Hwang DH, Seok JI, Shin SK, Kim SU. Oral Administration of Memantine Prolongs Survival in a Transgenic Mouse Model of Amyotrophic Lateral Sclerosis. *J Clin Neurol*. 2007; 3: 181-6.
124. Brosnan RJ. GABA(A) receptor antagonism increases NMDA receptor inhibition by isoflurane at a minimum alveolar concentration. *Vet Anaesth Analg*. 2011; 38: 231-9.
125. Kuroda Y, Strebel S, Rafferty C, Bullock R. Neuroprotective doses of N-methyl-D-aspartate receptor antagonists profoundly reduce the minimum alveolar anesthetic concentration (MAC) for isoflurane in rats. *Anesth Analg*. 1993; 77: 795-800.
126. Petzold A, Green AJ, Keir G, Fairley S, Kitchen N, Smith M, et al. Role of serum S100B as an early predictor of high intracranial pressure and mortality in brain injury: A pilot study. *Crit Care Med* 2002; 30: 2706–10.
127. Rasmussen LS, Christiansen M, Eliassen K, Sander-Jensen K, Moller JT. Biochemical markers for brain damage after cardiac surgery-time profile and correlation with cognitive dysfunction. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002; 46: 547–51.

128. *Svenmarker S, Sandström E, Karlsson T, Aberg T. Is there an association between release of protein S100B during cardiopulmonary bypass and memory disturbance? Scand Cardiovasc J. 2002; 36: 117–22.*
129. *Böttiger BW, Möbes S, Glätzer R, Bauer H, Gries A, Bärtzsch P, et al. Astroglial protein S-100 is an early and sensitive marker of hypoxic brain damage and outcome after cardiac arrest in humans. Circulation 2001;103: 2694–8.*
130. *Gan GS, Wang YL, Chen LM, Shen QX, Yu JB, QIU W. Effects of propofol and isoflurane on serum neuron-specific enolase level in surgical patients with acute craniocerebral trauma: a comparative study. Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao. 2005;25: 858-60. (Abstract).*
131. *Liu Y, Xu Y, Li DZ, Shi Y, Ye M. Comparison of S100B and NSE between cardiac surgery and interventional therapy for children. Pediatr Cardiol. 2009; 30: 893-7.*
132. *Einav S, Shoshan Y, Ovadia H, Matot I, Hersch M, Itshayek E. Early postoperative serum S100 beta levels predict ongoing brain damage after meningioma surgery. Crit Care 2006; 10: R141.*
133. *Chen Shao-Rui, Samoriski, Gary Pan Hui-Lin. Antinociceptive effects of chronic administration of uncompetitive NMDA receptor antagonists in a rat model of diabetic neuropathic pain. Neuropharmacology 2009; 57: 121–26.*
134. *Alexander JK, DeVries AC, Kigerl KA, Dahlman JM, Popovich PG. Stress exacerbates neuropathic pain via glucocorticoid and NMDA receptor activation. Brain, Behavior and Immunity 2009; 23: 851–60.*

135. *Buvanendran A, Kroin JS. Early Use of Memantine for Neuropathic Pain. International Anesthesia Research Society. 2008; 107: 1093-4.*
136. *Viletti G, Bergamaschi M, Bassani F, Bolzoni PT, Maiorino M, Pietra C et al. Antinociceptive Activity of the N-Methyl-D-aspartate Receptor Antagonist N-(2-Indanyl)-glycinamide Hydrochloride (CHF3381) in Experimental Models of Inflammatory and Neuropathic Pain. JPET. 2003; 306:804–14.*

8. ÖZET

YAŞLI RATLARDA MEMANTİN' İN PROPOFOL ANESTEZİSİNDEN DERLENME, KOGNİTİF FONKSİYON VE AĞRI ÜZERİNE ETKİSİ

Postoperatif kognitif disfonksiyon anestezi sonrasında sıklıkla görülen bir durumdur. Nedeni tam olarak belirlenememesine karşı postoperatif dönemde kognitif disfonksiyonu artıran pek çok risk faktörü vardır. İleri yaşta bu risk faktörleri arasındadır. Anestezik ajanlardan propofol, postoperatif kognitif disfonksiyon yaptığı kanıtlanmış bir ajandır. Memantin ise hafıza ve öğrenmeye olumlu katkıları olmasının yanında; nörorotektif olduğu bilinen ve kronik ağrı tedavisinde kullanılan bir ajandır. Bu çalışmada memantin, propofol anestezisi sonrasında derlenme, kognitif disfonksiyon ve ağrı düzeyine etkilerinin araştırılması amaçlandı.

30 adet Wistar cinsi yaşlı ratlar rastgele 5 gruba ayrıldı. Grup K 20 gün normal beslendikten sonra 21. gün % 0,9 NaCl (1 ml i.p.) verildi. Grup P ikinci gruba 20 gün normal beslendikten sonra 21. gün propofol (100 mg/kg i.p.) verildi. Grup OMP 20 gün boyunca memantin (20 mg/kg/gün oral) tedavisi sonrasında 21. gün propofol (100 mg/kg i.p.) verildi. Grup OM 20 gün boyunca oral memantin (20 mg/kg/gün) tedavisi sonrasında değerleri ölçüldü. Grup İPMP'ye 21. gün memantin (1 mg/kg 1 ml SF içerisinde i.p.) uygulamasından 30 dk sonra 100 mg/kg/gün i.p. propofol uygulandı. Ratların derlenmesi “tail pinch”, kognitif fonksiyonları “Radial Arm Maze” ve serum biyolojik markerları

olan S100 β ve NSE ile ağrı düzeyleri ise “hot-plate” ile değerlendirildi. Ratlarda derlenme Grup OMP’ de ve Grup İPMP’ de Grup P’ ye göre anlamlı süresi kısaldi (p=0.016). Radial arm maze üzerinde Grup OMP’ de ve Grup İPMP’ de Grup P’ ye göre kollara giriş-çıkış sayısı daha erken olarak 0. saatte (p<0,05) anlamlı belirgin olmasına rağmen 1. saatte değerleri birbirine yakındı. Hot-plate değerleri ise Grup K hariç bütün gruplarda, grup içi karşılaştırıldığında, kontrol değerlerine göre anlamlı olarak yüksek bulundu (p<0,05). NSE ve S100 β değerleri sadece Grup P’ de Grup K’ ye göre yüksek bulundu. Memantin alan gruplarda ise kontrol grubu ile benzer bulundu.

Sonuçta ise memantin propofol anestezisi sonrası derlenme, kognitif fonksiyonlar ve ağrı düzeyine olumlu etkileri olduğu kanaatindeyiz.

9. SUMMARY

EFFECTS OF MEMANTIN ON RECOVERY, COGNITIVE FUNCTION AND PAIN IN AGED RATS AFTER PROPOFOL ANESTHESIA

Postoperative cognitive dysfunction is a frequent complication after anesthesia and propofol is an intravenous anesthetic agent that has been proved to cause cognitive dysfunction. There are many risk factors such as age for postoperative cognitive dysfunction. Memantine has beneficial effects on memory deficits and learning process. Besides, it is neuroprotective effects and can be used in treatment of chronic pain syndromes. This study was designed to determine the effects of memantine on recovery, cognitive functions and pain in aged rats undergoing general anesthesia with propofol.

30 aged Wistar rats were divided into 5 groups randomly. For Group K 0,9% NaCl (1 ml i.p.) was administered at 21.day, for Group P propofol (100 mg/kg i.p.) was administered at 21.day, for Group OMP propofol (100 mg/kg, i.p.) was administered after 20 days of treatment with 20 mg/kg/day oral memantine, for Group OM memantine (20 mg/kg/day oral) was administered for 20 days, for Group IPMP propofol (100 mg/kg) was administered after 30 minutes memantine (1 mg/kg i.p. in 1 ml SF) were applied. Recovery was evaluated by tail pinch test, cognitive functions were evaluated by RAM, S100 β

and NSE and pain was evaluated by hot-plate. In this study recovery times were shorter in Group OMP and Group IPMP when compared to Group P ($p=0.016$). Cognitive functions of rats in Group OMP and Group IPMP were better than Group P for the first value of recovery ($p<0,05$). Hot-plate test values in all groups, except group K were longer at all time points when compared to control values ($p<0,05$). NSE and S100 levels were higher in Group P when compared to Group K. The levels of S100 β and NSE levels were comparable in Groups K, OMP and IPMP. This study showed that memantine has beneficial effects on negative effects of propofol on recovery, cognitive functions and pain.

10. EKLER

10.1. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Etik Kurulu Onayı



T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
REKTÖRLÜĞÜ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Başkanlığı

SAYI : B.30.2.GÜN.0.05.06.00/ 85-6494
KONU :

07/04/2011

Sayın

Doç.Dr.Yusuf ÜNAL
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı
Öğretim Üyesi

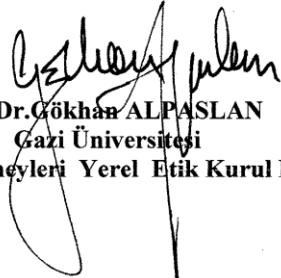
Araştırmacı grubu Yusuf ÜNAL, Büşra SÖZEN, Mustafa ARSLAN, Kutluk PAMPAL ve Ülkü EMİK'ten oluşan, G.Ü.ET-11.037 kod numaralı ve “*Yaşlı Ratlarda Memantin’in Propofol Anestezisi Sonrası Derlenme ve Ağrı Düzeyine Etkisi*” başlıklı araştırma öneriniz incelenmiş ve Gazi Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Yönergesindeki ilkelere uygun olduğu saptanarak onaylanmasına oybirliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinizi saygılarımla rica ederim.

It is unanimously approved that the research project numbered G.Ü.ET-11.037 and entitled “*Effects of Memantin after Propofol Anesthesia to Recovery and Pain in Aged Rats*” is in compliance with Gazi University Animal Experiments Local Ethics Committee regulations.

With my best regards.

EK : 1 Liste

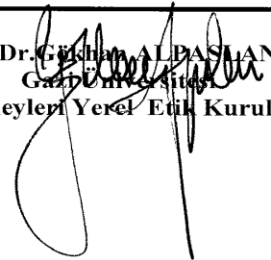

Prof.Dr.Gökhan ALPASLAN
Gazi Üniversitesi
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Başkanı

10.2. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Etik Kurulu Onayı

GAZİ ÜNİVERSİTESİ HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU TOPLANTI KARARLARI KATILIM LİSTESİ
--

TOPLANTI TARİHİ : 06.04.2011		TOPLANTI SAYISI : 04	
ADI-SOYADI			
Prof.Dr.Gökhan ALPASLAN		KATILDI	
Prof.Dr.Aydan BABÜL		KATILDI	
Prof.Dr.Nurten TÜRKÖZKAN		KATILDI	
Prof.Dr.M.Tahir HATİPOĞLU		KATILDI	
Prof.Dr.Mustafa ARK		KATILDI	
Doç.Dr.Şule COŞKUN CEVHER		KATILAMADI	
Uzman Dr.Şeyda DİKER		KATILDI	
Arş.Gör. Esra PER		KATILDI	
Dr.Kadir BAŞAR		KATILDI	
İlknur ALKAN		KATILAMADI	

Prof.Dr.Gökhan ALPASLAN
Gazi Üniversitesi
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Başkanı



11. ÖZGEÇMİŞ

Adı : Büşra
Soyadı : Tekin Sözen
Doğum yeri ve tarihi : Ankara- 10/06/1982
Eğitimi : Araştırma Görevlisi Dr.
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anestezi ve Reanimasyon AD. 2008- Halen
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2007
Mimar Sinan lisesi, 1996
Demetevler Ortaokulu, 1993
Malazgirt İlköğretim Okulu, 1988
Yabancı dil : İngilizce
Üye olduğu bilimsel kuruluşlar : Yok
Bilimsel etkinlikler : European Resuscitation Council ALS PROVIDER
COURSE, 25-26 October 2011, Manavgat/Antalya,
Turkey
Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Derneği
45. Ulusal Kongresi, 26-30 Ekim 2011, Antalya
IX. Deney Hayvanları Uygulama ve Etik
Kursu, 18-28 Nisan 2011, Gazi Üniversitesi
Laboratuar Hayvanları Yetiştirme ve Deneysel
Araştırmalar Merkezi, Ankara
HÜTBAT III. Ulusal Cerrahi Acil Sorunlar
Öğrenci Kursu, 20-21 Mart 2004, Ankara
Poster bildiri özetleri : Sağ Büllektomiden Sonra Sol Lobektomi İçin
Uygulanan Eşzamanlı Bilateral Torakotomide
Anestezi Problemleri: Yüksek Hava Yolu Basıncı ve
Hipoksemi. Karabıyık L, Sözen B, Taştepe İ. TARK
2012; K.K.T.C.

