

T.C.  
SAĞLIK BAKANLIĞI  
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ  
İstanbul Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi  
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği



**İZOFLURAN ANESTEZİSİ UYGULANAN YENİDOĞAN  
RATLARDA OMEGAVEN UYGULAMASININ ÖĞRENME VE  
BELLEK ÜZERİNE ETKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. DİDEM ALDEMİR ŞENSOY**

*Tez Danışmanı*

**Uzm. Dr. Serdar DEMİRGAN**

*Klinik Eğitim Sorumlusu: Prof. Dr. Ayşın Selcan*

*Klinik İdari Sorumlusu: Doç. Dr. Kerem Erkalp*

**İSTANBUL-2017**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen değerli hocam Anestezi ve Reanimasyon Kliniği Eğitim Sorumlusu Sn. Prof. Dr. Ayşin Selcan'a,

Enerjisi, azmi, bilimselliği ile eğitimime büyük katkısı olan idari sorumlumuz Sn. Doç. Dr. Kerem Erkalp'e,

Tezimin her aşamasında yol göstericiliği ile desteğini benden esirgemeyen Sn. Uzm. Dr. Serdar Demirkan'a,

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübeleri ile daima destek olan, birlikte çalışma fırsatı bulduğum başta Sn. Doç. Dr. Funda Gümüş ve Sn. Doç. Dr. S. Nadir Şinikoğlu olmak üzere kliniğimizin tüm uzmanlarına,

Berber çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma,

Eğitimim süresince birlikte zevkle çalıştığım tüm anestezi teknisyen/tekniker arkadaşlarıma,

Anestezi yoğun bakım ünitesinin fedakar tüm hemşire ve sağlık memurlarına, ameliyathane hemşire ekibine ve personeline,

Hayatımın her aşamasında desteğini ve sevgisini benden esirgemeyen aileme,

Her daim pozitifliği ve sevgisiyle hayatımı güzelleştiren eşime,

Saygı, sevgi ve teşekkürlerimle...

Dr. Didem ALDEMİR ŞENSOY

İstanbul, 2017

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR

KISALTMALAR ..... IV

TABLO LİSTESİ ..... V

ŞEKİL LİSTESİ..... V

RESİM LİSTESİ ..... V

ÖZET-ABSTRACT..... VI

1. GİRİŞ VE AMAÇ..... 1

2. GENEL BİLGİLER..... 4

2.1. Genel Anestezi ..... 4

2.1.1. Genel Anestezik Ajanların Merkezi Sinir Sistemine Etkileri..... 5

2.2. İnhalasyon Anestezikleri..... 7

2.2.1. İnhalasyon Anesteziklerinin Farmakokinetiği..... 8

2.2.2. İnhalasyon Anesteziklerinin Farmakodinamiği ..... 10

2.3. İzofluran..... 15

2.3.1. Fiziksel Özellikleri..... 15

2.3.2. Kimyasal Yapısı..... 15

2.3.3. Farmakodinamik Özellikleri ..... 16

2.3.4. Eliminasyon ve Metabolizma ..... 17

2.4. Öğrenme, Bellek ve Kognitif Fonksiyonlar ..... 17

2.4.1. Öğrenme ..... 18

2.4.1.1. Non-asosiyatif Öğrenme ..... 19

|   |           |
|---|-----------|
| 2.4.1.2. Asosiyatif Öğrenme .....                             | 20        |
| 2.4.2. Bellek .....   | 21        |
| 2.4.2.1. Kısa Süreli Bellek .....                             | 22        |
| 2.4.2.2. Orta Süreli Bellek .....                             | 22        |
| 2.4.2.3. Uzun Süreli Bellek .....                             | 23        |
| 2.4.3. Beynin Özgül Bölgelerinin Bellek Üzerindeki Rolü ..... | 24        |
| 2.4.4. Ratlarda Öğrenme ve Belleğin Değerlendirilmesi .....   | 25        |
| 2.4.4.1. Morris Water Maze .....                              | 26        |
| 2.5. Omegaven .....   | 27        |
| 2.5.1. Omega-3 ve Omega-6 Yağ Asitleri .....                  | 28        |
| <b>3. GEREÇ VE YÖNTEM .....</b>                               | <b>31</b> |
| 3.1. Çalışma Grupları .....                                   | 31        |
| 3.2. Anestezi Uygulaması .....                                | 32        |
| 3.3. Araştırmadan Çıkarılma Kriteri .....                     | 34        |
| 3.4. Morris Water Maze (Morris Su Labirenti) Testi .....      | 34        |
| 3.5. İstatistiksel Yöntem .....                               | 37        |
| <b>4. BULGULAR .....</b>                                      | <b>38</b> |
| <b>5. TARTIŞMA VE SONUÇ .....</b>                             | <b>43</b> |
| <b>KAYNAKLAR .....</b>  | <b>49</b> |
| <b>EKLER .....</b>  | <b>54</b> |
| EK-1: Etik Kurul İzin Belgesi                                 |           |

## KISALTMALAR

|                   |   |
|-------------------|---|
| GABA <sub>A</sub> | Gama Amino Bütirik Asit tip A   |
| NMDA              | N-Metil-D-Aspartat  |
| AMPA              | $\alpha$ -Amino-3-Hidroksi-5-Metilizoksazol-4-Propionik Asit                              |
| Na                | Sodyum  |
| Ca                | Kalsiyum  |
| K                 | Potasyum  |
| APP               | Alzheimer prekürsor protein   |
| MAK               | Minimum Alveoler Konsantrasyon  |
| PaO <sub>2</sub>  | Parsiyel Oksijen Basıncı  |
| OAB               | Ortalama Arter Basıncı  |
| EEG               | Elektroensefalografi  |
| fMRG              | Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme   |
| PET               | Pozitron Emisyon Tomografi  |
| LTP               | Long-term Potensiyasyon   |
| LTD               | Long-term Depresyon   |
| MWM               | Morris Water Maze   |
| EPA               | Eikosapentaenoik asit   |
| DHA               | Dokosaheksaenoik asit   |
| AA                | Araşidonik asit   |
| ALA               | Alfa-linolenik asit   |
| BADABEM           | Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Deneysel Araştırma ve Beceri<br>Geliştirme Merkezi |

## TABLO LİSTESİ

|   |    |
|---|----|
| <b>Tablo 1.</b> Genel anesteziğin anestezi, nöroprotektif ve nörotoksik etkileri..... | 6  |
| <b>Tablo 2.</b> İnhalasyon anesteziğinin klinik farmakolojisi.....                    | 14 |
| <b>Tablo 3.</b> Çalışma gruplarındaki rat sayıları .....                              | 38 |
| <b>Tablo 4.</b> Grupların Platformu Bulma Süreleri.....                               | 40 |

## ŞEKİL LİSTESİ

|  |    |
|--|----|
| <b>Şekil 1.</b> İzofluranın kimyasal yapısı.....                                 | 15 |
| <b>Şekil 2.</b> Çoklu zincirli yağ asitlerinin enzimatik sentez basamakları..... | 29 |
| <b>Şekil 3.</b> Platformu bulma süresi.....                                      | 39 |
| <b>Şekil 4.</b> Grupların hedef kadranda kalma yüzdeleri.....                    | 42 |

## RESİM LİSTESİ

|  |    |
|--|----|
| <b>Resim 1.</b> Anestezi uygulaması.....         | 33 |
| <b>Resim 2.</b> Habitasyon kafesi.....           | 35 |
| <b>Resim 3.</b> Morris Water Maze su havuzu..... | 36 |

## ÖZET

### İZOFLURAN ANESTEZİSİ UYGULANAN YENİDOĞAN RATLARDA OMEGAVEN UYGULAMASININ ÖĞRENME VE BELLEK ÜZERİNE ETKİSİ

**Amaç:** Çalışmamızda, yenidoğan ratlarda izofluran anestezisinin ve anestezi öncesi Omegaven uygulamasının öğrenme ve bellek üzerine etkilerinin araştırılması amaçlandı.

**Gereç ve yöntem:** Çalışmamızda doğum sonrası 10. gününde olan 64 rat Grup 1 (kontrol grubu), Grup 2 (izofluran grubu), Grup 3 (izofluran+ izotonik grubu), Grup 4 (izoflurane+ Omegaven grubu) olarak randomize 4 gruba ayrıldı (n=16). Grup 2 ,Grup 3, Grup 4' teki ratlara 6-8 L/ dk akım hızında % 50/ 50 oksijen/ hava karışımı içinde % 1,5 konsantrasyonda izofluran anestezisi 6 saat süre ile uygulandı. Grup 1' deki ratlar ise % 50/ 50 oksijen/ hava karışımında 6 saat solutuldu. Anestezi uygulamasının hemen öncesinde Grup 3' teki ratlara 0,5 ml izotonik ve Grup 4' teki ratlara 0,5 ml izotonik içinde 5 ml/kg dozunda Omegaven intraperitoneal olarak uygulandı. Tüm gruplarda doğum sonrası 28-33. günlerde Morris Water Maze testi ile öğrenme ve bellek değerlendirildi.

**Bulgular:** Öğrenme denemelerinin yapıldığı 5 gün boyunca 4 grubun platformu bulma sürelerinde anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ). Grupların ilk gün kaydedilen platformu bulma süresi ile diğer günlerdeki süreleri karşılaştırıldığında ise izofluran grubunun 2. gün süresinin 1. gün süresine göre anlamlı olarak farklı olduğu ( $p=0,034$ ), diğer gruplarda ise 1. gün platformu bulma sürelerine göre anlamlı farkın 3. günde oluştuğu saptandı. Öğrenme denemelerinin tamamlanmasından 24 saat sonra uygulanan hafıza değerlendirmesinde 4 grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ )

**Sonuç:** %1,5 konsantrasyonda 6 saat süre ile izofluran anestezisi uygulanan yeni doğan ratlarda erken dönem öğrenme performansının daha hızlı iyileştiği, bellek fonksiyonlarının ise anestezi uygulanmayan ratlarla benzer sonuçlar gösterdiği ve izofluran anestezisi ile birlikte tek doz omega-3 ve omega-6 yağ asitleri uygulamasının öğrenme ve bellek performanslarını etkilemediği saptanmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** İzofluran, rat, Morris Water Maze, öğrenme ve bellek, omega-3 yağ asidi, omega-6 yağ asidi, Omegaven.

## ABSTRACT

### THE EFFECT OF OMEGAVEN IMPLEMENTATION ON LEARNING AND MEMORY IN ISOFLURANE ANESTHETIZED NEWBORN RATS

**Aim:** This study aims to explore the effects of isoflurane anesthesia and pre-anesthesia omegaven implementation on the memory and learning.

**Material and Method:** In this study, 64 rats were randomly divided into 4 groups (n = 16 for each): Group 1 (control group), Group 2 (isoflurane group), Group 3 (isoflurane + isotonic group), Group 4 (isoflurane + Omegaven group). Rats in Group 2, Group 3 and Group 4 were exposed to 1.5% isoflurane in 50/ 50% oxygen/air mixture for 6 hours. Rats in Group 1 were breathed with 50/ 50% oxygen/air mixture for 6 hours. Before anesthesia exposure, rats in Group 3 were implemented 0,5 ml isotonic and rats in Group 4 were implemented 5 ml/kg Omegaven by intraperitoneal injection. The Morris water maze test was performed to assess learning and memory function on postnatal 28-33. days.

**Results:** For 5 days of learning trias period, there wasn't any considerable time difference of reaching the platform between four groups( $p>0.05$ ). When the time length of finding the platform in the first day and the other days are compared, it is considered that there is a reasonable difference between 1<sup>st</sup> and 2<sup>nd</sup> day in isoflurane group( $p=0.034$ ). In the other groups this reasonable difference started on the 3<sup>rd</sup> day. 24 hours later than completion of learning trials there wasn't any difference between four groups in memory performance.

**Conclusion:** The results showed that the early learning performance of newborn rats those were exposed by 1,5% isoflurane for 6 hours is improving faster, memory functions has similar results to the non-anesthetized rats and there isn't effect of single dose omega-3 and omega-6 fatty acid implementation on learning and memory.

**Key Words:** Isoflurane, rat, Morris Water Maze, Learning and memory, omega-3 fatty acid, omega-6 fatty acid, Omegaven.

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Günümüzde cerrahi ve anestezi tekniklerinin gelişmesiyle birlikte, erken bebeklik dönemindeki hastalara çeşitli nedenlerle cerrahi uygulaması için anestezi verilmesi gerekebilmektedir. Bu durum özellikle henüz gelişimini tamamlamamış olan merkezi sinir sisteminin anestezi ajanlarına maruziyetine neden olmaktadır.

Genel anestezi ajanları, merkezi sinir sisteminde asetilkolin salınımını deprese etmekte, ayrıca Gama Amino Bütirik Asit tip A ( $GABA_A$ ) ve N-Metil-D-Aspartat (NMDA) reseptörlerinin sinaptik iletiminde değişikliklere yol açmaktadır (1).

Gelişmekte olan beyinde sinaptogenez sırasında NMDA reseptörlerini bloke eden veya  $GABA_A$  reseptörleri potansiyelizasyonuna neden olana ajanlara maruziyet sonucunda, yaygın apoptotik nörodejenerasyonun tetiklenebileceği gösterilmiştir (2). Aynı zamanda yavru hayvan modelleriyle yapılan çalışmalarda, genel anestezide kullanılan ajanların merkezi sinir sisteminde histopatolojik değişikliklerin yanında öğrenme ve bellek fonksiyonlarını olumsuz etkilediği bildirilmiştir (2,3).

İnhalasyon anesteziikleri tek başına veya diğer anestezi ajanlarıyla birlikte genel anestezi oluşturmak amacıyla yaygın olarak kullanılmaktadır. Genel anestezi oluşturmadaki mekanizmaları tam olarak bilinmemekle birlikte  $GABA_A$ , glutamat reseptörlerinden NMDA ve  $\alpha$ -amino-3-hidroksi-5-metilizoksazol-4-propionik asit (AMPA), nikotinik asetilkolin reseptörleri, glisin reseptörleri ve iyon kanalları ( $Na^+$ ,  $K^+$ ,  $Ca^{++}$ )'nın sinaptik iletimindeki değişikliklerin önemli rol oynadığı düşünülmektedir (4). Bu reseptörlerin memelilerde beyin gelişimi için zorunlu olduğu ve bu nedenle inhalasyon anesteziğine maruziyetin normal beyin gelişimini etkileyebileceği bildirilmiştir (5). İnhalasyon anesteziğinin merkezi sinir sistemini etkileyerek apoptozisi tetiklediğini, hafıza ve öğrenmeyi etkileyerek kognitif fonksiyon bozukluğuna yol açtığını gösteren çalışmalar mevcuttur (6).

İnhalasyon anesteziklerinin neden olduğu sinir hücresi zedelenmesinin mekanizması açık olmamakla birlikte hücre içi kalsiyum disregülasyonu sebep olarak gösterilmektedir. Sevofluran ve desfluranın izoflurana oranla hücre içi kalsiyumu daha az etkilediği ve daha az apoptoz oluşturduğu bildirilmektedir (7).

İzofluran, genel anestezi idamesinde yaygın olarak kullanılan bir inhalasyon ajanıdır. Merkezi sinir sistemi üzerine etkilerini araştıran çok sayıda çalışma mevcuttur. Murphy ve ark. yenidoğan ratlara tekrarlayan izofluran anestezi uyguladıkları bir çalışmada, % 1,8 konsantrasyonda tekrarlayan izofluran anestezi uygulamasının uzun dönem hafıza bozukluklarına neden olduğu, tek sefer izofluran anestezi uygulamasının ise uzun dönem hafızada iyileşmeye neden olduğunu tespit etmişlerdir (8). Jianhui Liu ve ark. farklı konsantrasyon ve sürelerde izofluran anestezi uygulamasının nörokognitif fonksiyonlar üzerine etkisini araştırmışlar ve anestezi konsantrasyonunun artması ve anestezi süresinin uzamasının nörotoksositeye neden olduğu ve beyinde apoptozisi arttırdığı sonucuna varmışlardır (9).

Uzun zincirli poliansatüre yağ asitleri, başta merkezi sinir sistemi hücreleri olmak üzere hücre membranı yapısal lipidlerinin büyük bir bölümünü oluşturmaktadır. Özellikle omega-3 yağ asitleri hücre membranı homeostazisi ve membran içeriğinin stabilitesini sağlama, membran reseptör düzenlenmesi ve nöronal plastisite üzerinde önemli role sahiptir (10). Son yıllarda omega-3 yağ asitlerinin öğrenme ve hafıza üzerine etkisini inceleyen çalışmalar yapılmaya başlanmıştır. Hajjar ve ark. 3 haftalık erkek fareler ile yaptıkları çalışmada farklı konsantrasyonlarda omega-3 içeren diyetle beslenmenin hafıza ve öğrenme üzerine olumlu etkisi olduğunu saptamışlardır (11). Xi Lei ve ark.'nın gebe farelerle yaptıkları bir çalışmada, gebelik boyunca omega-3 yağ asidinden zengin diyet uygulanan farelerin yavrularında sevofluran anestezi ilişkili nöronal inhibisyon ve dejenerasyonun azaldığı, sevofluranın kognitif fonksiyonlar üzerindeki olumsuz etkisinin gerilediği saptanmıştır (12).

%10 konsantrasyonda çoklu lipid derivesi olan Omegaven® (Omegaven:Fresenius Kabi, Türkiye), yüksek konsantrasyonda omega-3 yağ asitleri içerir. Günlük önerilen dozu 1-2 ml/kg'dır.

Yaptığımız literatür incelemesinde omega-3 ve omega-6 yağ asitlerinin kognitif fonksiyonlar üzerine etkisini araştıran çok sayıda çalışma olmakla birlikte, anestezi ilişkili öğrenme değişiklikleri üzerine etkisini araştıran yeterli sayıda çalışma bulunmamaktadır. Anestezi ilişkili öğrenme değişiklikleri ve kognitif disfonksiyon çok sayıda araştırmanın yapıldığı bir konu olup, omega-3 ve omega-6 yağ asitlerinin bu konudaki etkisi araştırmaya açık bir alandır.

Çalışmamızda, öncelikle bir kez izofluran anestezisi uygulamasının yeni doğan ratlarda öğrenme ve bellek üzerine etkisinin araştırılması ve ikinci olarak anestezi öncesi omega-3 ve omega-6 yağ asitleri (Omegaven®) uygulamasının bir kez izofluran anestezisi alan yenidoğan ratlarda öğrenme ve bellek üzerine etkisinin incelenmesi amaçlandı.

## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1. Genel Anestezi

Anestezi terimi ilk kez milattan sonra 1. yüzyılda Yunan filozof Dioscorides tarafından mandragora bitkisinin narkotik-benzeri etkilerini tanımlamak için kullanılmıştır. Modern anlamda anestezinin ilk uygulaması kabul edilen William T.G. Morton'un 1846'da ilk başarılı eter uygulamasının ardından, ağrısız cerrahiye mümkün kılan uyku benzeri durumun ifadesi olarak anestezi teriminin kullanılmasını Oliver Wendell Holmes önermiştir. Genel anestezi, 'vital fonksiyonlarda değişiklik olmadan bilincin geri dönüşümlü olarak kaybı, analjezi, amnezi ve bir miktar kas gevşemesi ile karakterize değişik bir fizyolojik durum' olarak tanımlanmaktadır (13).

Genel anestezi oluşturma yeteneği olan çok sayıda madde mevcuttur. Bunlar inert elementler (zenon), basit inorganik bileşikler (nitroz oksit), halojenli hidrokarbonlar (halotan), eterler (izofluran, sevofluran, desfluran) ve kompleks organik yapılar (propofol, benzodiazepinler, barbitüratlar) olarak sayılabilir (14).

Genel anestezi oluşturan ajanlar oral, nazal, subkutan, transdermal, rektal, intravenöz ve inhalasyon yoluyla uygulanabilir olsa da pratikte inhalasyon ve intravenöz yol yaygın olarak kullanılmaktadır. Genel anestezi induksiyon, idame ve derlenme olarak üç fazda seyreder. Yaygın pratik uygulamada erişkinler ve damar yolu sağlanabilen çocuk hastalarda induksiyonda intravenöz ajanlar, idamede ise inhalasyon ajanları tercih edilir. Damar yolu sağlanamayan özellikle pediatrik yaş grubu hastalarda ise inhalasyon ajanları ile induksiyon yapılarak genel anestezi oluşturmak ve sonrasında intravenöz kanülasyon yapmak tercih edilen yöntemdir.

### 2.1.1. Genel Anestezik Ajanların Merkezi Sinir Sistemine Etkileri

Genel anestezik ajanlar, intravenöz yol ya da inhalasyon yoluyla uygulama sonrası kan dolaşımı ile tüm vücuda dağılırlar ve esas etkilerini merkezi sinir sistemi üzerinde gösterirler. Anestezik ajanlar tarafından etkilenen özel beyin alanları; retiküler aktive edici sistem, serebral korteks, nükleus kuneatus, olfaktor korteks ve hipokampusu kapsar. Bunun yanında spinal kordda özellikle ağrı iletimini içine alan arka boynuz internöronları düzeyinde eksituar iletimi deprese ettikleri de gösterilmiştir (14).

Anestezik ajanların ana hedef bölgelerinden biri olan hipokampus, anterograd ve retrograd hafıza ve uzaysal yön bulmada önemli rol oynar. Hipokampusta , internöronlar içinde GABA ve onun sentezleyici enzimleri bulunur. Bu nöronlar eksitator sinaptik iletinin ve piramidal hücre deşarjının inhibisyonunu sağlar (15).

Genel anestezi, santral sinir sisteminin farklı bölgelerinde spesifik nöronal bağlantılar üzerinde farmakolojik etki ile amnezi, bilinçsizlik ve immobilité oluşturur (16,17). Bu nöronal bölgelerdeki hedef moleküller çoğu anestezik madde için tam olarak tanımlanmamış olsa da, genel anestezik etki oluşturmada rol oynayan inhibitör etkili ligand kapılı iyon kanalları ( $GABA_A$  ve glisin), eksitator etkili ligand kapılı iyon kanalları (glutamat reseptörlerinden NMDA ve AMPA subtipleri), nöronal eksitabilitéyi düzenleyen  $Na^+$ ,  $K^+$ ,  $Ca^{++}$  iyon kanalları ve intraselüler sinyal yolları tanımlanmıştır (17,18). Hedef moleküllerin çeşitlilik göstermesi genel anestezik ajanların anestezi dışındaki olası pozitif ve negatif etkilerini de arttırmaktadır (17).

**Tablo 1. Genel anesteziklerin anestezik, nörotoksik ve nöroprotektif etkileri (17)**  
(alıntıdır)

| <b>Genel anesteziklerin kabul edilen anestezik, nörotoksik ve nöroprotektif etkileri</b> |                 |                      |                        |
|--|-----------------|----------------------|------------------------|
| <b>Hedef</b>   | <b>Anestezi</b> | <b>Nörotoksisite</b> | <b>Nöroproteksiyon</b> |
| <b>Sinaptik Transmisyon</b>  |                 |                      |                        |
| GABA <sub>A</sub> reseptörleri   | +               | +                    | +                      |
| NMDA reseptörleri  | +               | +                    | +                      |
| Nöronal nikotinik asetilkolin reseptörleri   | +               | +                    |                        |
| <b>Eksitabilite</b>  |                 |                      |                        |
| Na <sup>+</sup> kanalları  | +               | +                    | +                      |
| Ca <sup>+</sup> kanalları  | +               | +                    | +                      |
| K <sup>+</sup> kanalları   | +               | +                    | +                      |
| <b>İntraselüler sinyal yolları</b>   |                 |                      |                        |
| Protein kinaz yolağı   | ?               |                      | +                      |
| Alzheimer prekürsor protein (APP) yolu   |                 | +                    | +                      |
| Tau fosforilasyon  |                 | +                    | +                      |

Gelişmekte olan beyinde, yetişkin merkezi sinir sistemine oranla nöron formasyonu ve sinaptogenezin önemli derecede fazla olması anestezi ajanlarının olumsuz etkilerinin daha belirgin olmasına yol açar (17). Merkezi sinir sisteminin gelişim aşamasında sinaptogenez sırasında NMDA reseptörlerini bloke eden veya GABA<sub>A</sub> reseptörleri potansiyelizasyonuna neden olan ajanlara maruziyet sonucunda, yaygın apoptotik nörodejenerasyonun tetiklenebileceği gösterilmiştir (2,17). Aynı zamanda yavru hayvan modelleriyle yapılan çalışmalarda, genel anestezi de kullanılan ajanların merkezi sinir sisteminde histopatolojik değişikliklerin yanında öğrenme ve bellek fonksiyonlarını olumsuz etkilediği bildirilmiştir (2,3).

İnhalasyon anesteziyelerinin neden olduğu sinir hücresi zedelenmesinin mekanizması açık olmamakla birlikte hücre içi kalsiyum disregölasyonu sebep olarak gösterilmiştir. Sevofluran ve desfluranın izoflurana oranla hücre içi kalsiyumu daha az etkilediği ve daha az apoptoz oluşturduğu bildirilmektedir (7).

İnhalasyon anesteziyelerinin santral sinir sistemine etkilerini inceleyen çok sayıda çalışma mevcuttur. Mevcut çalışmaların bazılarında inhalasyon anesteziyelerine maruziyetin nörotoksik etkileri olduğu sonucu ortaya koyulurken, bazı çalışmalarda ise özellikle nöroprotektif etkilerinden bahsedilmektedir. Murphy ve arkadaşları yenidoğan ratlarda tekrarlayan izofluran anesteziyi uygulamasının uzun dönem kognitif fonksiyonlar üzerine etkisini araştırdıkları bir çalışmada % 1,8 konsantrasyonda tekrarlayan izofluran anesteziyi uygulamasının uzun dönem hafıza bozukluklarına neden olduğunu saptamışlardır. Aynı çalışmada bir kez izofluran anesteziyi uygulanan ratlarda uzun dönem hafızada iyileşme tespit edilmiştir (8). Jianhui Liu ve arkadaşları farklı konsantrasyon ve sürelerde izofluran anesteziyi uygulamasının nörokognitif fonksiyonlar üzerine etkisini araştırmışlar ve anestezi konsantrasyonunun artması ve anestezi süresinin uzamasının nörotoksositeye neden olduğu ve beyinde apoptozisi arttırdığı sonucuna varmışlardır (9).

## **2.2. İnhalasyon Anesteziyelerini**

William Morton tarafından 1846'da dietil eterin anestezi oluşturma amacıyla kullanılması tıp dünyasının önemli keşiflerinden biri kabul edilmiştir. Daha sonra nitroz oksit, kloroform, etilen, siklopropan, trikloroetilen, divinileter gibi birçok anestezi ajan klinik uygulamaya katılmış, ancak patlayıcı ve toksik etkileri kullanımlarını sınırlayarak yeni ajanların aranmasına yol açmıştır. Halojenlenmenin patlayıcı özelliği azalttığının fark edilmesi klor ve florlu bileşikler ile çalışmalara hız kazandırmıştır. Böylece ardışık olarak halotan (1957), metoksifluran (1960), enfluran (1963), isofluran (1965), sevofluran ve desfluran (1960'ların sonu) sentezlenmiştir (19).

İnhalasyon anesteziyelerinin göreceli ucuz olması, inhalasyon yolu ile kolay ve hızlı titre edilebilmesi, anestezi sırasında uyanıklığı önlemede geniş güven aralığına sahip olması bu ajanların klinik uygulamadaki yerini sağlamlaştırmıştır (19).

İnhalasyon anesteziikleri oda sıcaklığındaki durumlarına göre gaz ve sıvı şeklinde olmak üzere iki gruba ayrılırlar. Gaz şeklinde olanlar; dietil eter, trikloroetilen, siklopropan, azot protoksit zenondur. Sıvı şeklinde olanlara volatil anesteziikler de denilmektedir. Belli ısı ve basınç altında vaporizatörler ile buhar haline getirilerek uygulanırlar. Halotan, enfluran, metoksifluran, izofluran, sevofluran ve desfluran bu grupta yer alırlar.

### **2.2.1. İnhalasyon Anesteziiklerinin Farmakokinetiği**

Solunum yoluyla alınan anesteziik ajanlar alveollere, buradan kana ve kan yoluyla beyin dokusuna taşınır ve tüm bu kompartmanlarda anesteziik ajanın parsiyel basıncı dengeye ulaştığında anesteziik etki oluşur. İnspire edilen gaz konsantrasyonu taze gaz akımına, solunum sisteminin volümüne, anestezi sistem ve devrelerine, anestezi devresinin gazları absorbe etme özelliğine bağlıdır. Hızlı indüksiyon ve uyanma sağlamada yüksek taze gaz akımı, kapalı/yarı kapalı devre oluşturulması ve gazların absorpsiyonunun önlenmesi önem taşır.

Alveoler gaz konsantrasyonu, dolayısıyla alveolar parsiyel basınç anesteziik ajanın beyindeki parsiyel basıncı ile direk ilişkili olduğundan klinik etkinin oluşmasında önemlidir. Alveoler gaz konsantrasyonunda pulmoner ventilasyon, inhale edilen gaz konsantrasyonu ve anesteziik ajanın alveolden dolaşıma transferi etkilidir. Pulmoner ventilasyon ile her inspiyumda bir miktar gaz akciğerlere ulaştırılır. Bu gaz karışımı fonksiyonel rezidüel kapasite ile dilüe olur. Alveoler yoğunluğun inspire edilen değere ulaşması için belli süre geçmesi gereklidir. Pulmoner kan akımına geçen anesteziik gazlar alveolar ventilasyon artırılarak yerine konur. Solunum volümü büyük ve solunum hızı artmışsa indüksiyon hızlanır.

Bir inhalasyon ajanının alveolden kana alınması daha yüksek konsantrasyonda verilen bir başka ajan tarafından hızlandırılabilir. Bu etki çözünürlüğü düşük olan nitroz oksitte belirgindir. Örneğin potent bir inhalasyon ajanı yüksek konsantrasyonda nitroz oksit ile birlikte uygulandığında nitroz oksitin dolaşım tarafından hızlı alınımı, diğer potent

ajanın alveoler parsiyel basıncının artmasına ve dolaylı olarak dolaşım tarafından alımının hızlanmasına yol açacaktır (19).

Anestezik ajanın alveolden dolaşıma transferinde ajanın kanda çözünürlüğü, alveoler kan akımı, alveol ile venöz kandaki parsiyel basınç farkı önemlidir (14). Kanda çözünürlük iki ortam arasındaki partiyon katsayısı ile ifade edilir. Her katsayı kararlı durumda her iki faz içindeki anestezik gaz konsantrasyonlarının oranıdır. Kararlı durum, iki fazdaki parsiyel basınçların eşit olması olarak tanımlanır. Partiyon katsayısı düşük olan ajanların alveoler konsantrasyonu yüksek, indüksiyonu hızlıdır.

Pulmoner kan akımı anestezik ajanın alımını doğru orantılı olarak etkiler. Alveoler kan akımı arttıkça kana geçiş artacaktır. Ancak bu etki ajanın çözünürlüğü ile sınırlı olup çözünürlüğü yüksek olan ajanların kana geçişi arttığından alveoler konsantrasyon düşer ve indüksiyon yavaşlar.

Anestezik ajanların pulmoner dolaşım tarafından alımını etkileyen diğer faktör alveoler gaz ve venöz kan arasındaki parsiyel basınç farkıdır. Bu basınç farkı doku alımına bağlıdır. Anesteziğin kandan dokuya transferi sistemik alımına benzeyen üç faktör tarafından tayin edilir. Bunlar; ajanın doku çözünürlüğü, doku kan akımı, arter ve doku arasındaki parsiyel basınç farkıdır. Beyin, karaciğer, böbrek gibi kanlanması fazla olan organlar anesteziklerin önemli miktarını alan ilk gruptur. Orta derecedeki çözünürlük ve küçük hacim bu grubun kapasitesini sınırlar. Yağ dokusunun kanlanması az fakat anestezik ajan çözünürlüğü ve doku volümü fazla olmasından dolayı inhalasyon ajanı alım kapasitesi fazladır. Bu özellik anestezi süresinin uzadığı durumlarda önemli olup uyanma hızını etkiler.

Normal şartlarda alveoler ve arteriyel anestezik parsiyel basınçların eşit olduğu varsayılır, fakat gerçekte arteriyel parsiyel basınç ekspiryum sonu konsantrasyonundan daha düşüktür. Bunun nedeni venöz karışım, alveoler ölü boşluk ve uniform olmayan gaz dağılımıdır. Bunun dışında ventilasyon/ perfüzyon uyumsuzluğunun bulunması alveolo-arteriyel farkı yükseltecektir. Uyumsuzluk akım için bir sınırlayıcı gibi hareket eder. Sınırlamanın önündeki basıncı yükseltir, sınırlamanın gerisindeki basıncı azaltır ve

sınırlama boyunca akımı düşürür. Sonuç, alveoler parsiyel basınçta yükselme ve arteryel parsiyel basınçta düşüştür.

Anestezi idamesi boyunca beyin gibi başlangıçta yüksek miktarda anestezi ajan alan organlarda anestezi denge oluştuktan sonra kanlanmanın az olduğu diğer dokulara redistribisyon olarak çeşitli dokulardaki anestezi ajan düzeyi birbirine yaklaşır.

Anesteziden derlenme beyindeki anestezi konsantrasyonunun azalmasına bağlıdır. Anestezinin sonlandırılmasından itibaren alveoler ventilasyon, kan akımı, dokulardaki çözünürlük ve özellikle yağ dokudan redistribisyon gibi faktörler vücuttaki anestezi ajan konsantrasyonunda etkin rol oynar. İnhalasyon anesteziklerinin en önemli eliminasyon yolu alveollerdir. Bunun dışında küçük bir kısmı biyotransformasyona uğrayarak ve deri yoluyla kayıp ile elimine edilebilirler (14,19).

### **2.2.2. İnhalasyon Anesteziklerinin Farmakodinamiği**

İnhalasyon anesteziklerinin etkinliğini değerlendirmede Minimum Alveoler Konsantrasyon (MAK) kullanılmaktadır. Minimum alveoler konsantrasyon, 1 atm basınçta insanların ve deney hayvanlarının %50'sinde standart bir uyarıya (cerrahi insizyon) cevapsızlık oluşturan alveoler anestezi konsantrasyonudur. MAK-BAR ise cerrahi uyarıya adrenerjik yanıtı baskılayan alveoler konsantrasyondur (20). MAK değerini etkileyen durumlar klinik açıdan önemlidir. Isı, yaş, alkol, anemi, kan basıncı, elektrolit bozuklukları, gebelik ve bazı ilaçlar MAK'ı etkilemektedir (19).

#### **MAK değerini yükselten faktörler:**

- Hipertermi
- Hipernatremi
- Kronik etanol kullanımı

-Santral nörotransmitter düzeyini artıran ilaçlar (Monoamin oksidaz inhibitörleri, akut dekstroamfetamin uygulaması, kokain, efedrin)

**MAK değerini düşüren faktörler:**

-Hipotermi

-Hiponatremi

-İleri yaş

-Gebelik

-Metabolik asidoz

-Hipoksi ( $PaO_2 < 50$  mmHg)

-Hipotansiyon (OAB  $< 50$  mmHg)

-Santral nörotransmitter düzeylerinde düşüş yapan ilaçlar (metildopa, rezerpin, klonidin, kronik dekstroamfetamin uygulaması)

-Alfa-2 agonistler

-Lityum

-Akut etanol uygulaması

-Ketamin

-Pankuronyum

-Fizostigmin (Klinik dozun 10 katı dozlarda)

-Neostigmin (Klinik dozun 10 katı dozlarda)

-Lidokain

-Opioidler

-Opioid agonist-antagonist analjezikler

-Barbitüratlar

-Klorpromazin

-Diazepam

-Hidroksizin

-Verapamil

**MAK değerini etkilemeyen faktörler:**

-Cinsiyet

-Hiper/hipokalemi

-Hiper/hipotiroidi

-Anestezi süresi

İnhalasyon anesteziikleri santral sinir sistemi ile periferik sinir sisteminde bulunan birçok reseptör ile etkileşerek anestezi oluşturur. Bu reseptörler; nikotinik asetilkolin reseptörleri, NMDA reseptörleri, GABA<sub>A</sub>, glisin reseptörleri ve iyon kanallarıdır. İnhalasyon anesteziikleri santral sinir sisteminde elektroensefalografi (EEG) ile izlenebilen değişikliklere sebep olurlar; doza bağımlı olarak EEG aktivitesini baskırlar. Santral sinir sisteminde kan akımını artırarak intrakraniyel basınçta artışa neden olabilirler. Ancak bu etkileri hiperventilasyon ile önlenabilir. Serebral metabolik hızı ve beyin oksijen tüketimini doza bağımlı olarak azaltırlar. İzofluranda doza bağımlı serebral metabolik hız düşüşü daha belirgindir. Bu durum ile ilgili görüş izofluran anesteziisinin nöroprotektif etki sağladığı yönündedir.

İnhalasyon anesteziplerinin hemen hepsi doz bağımlı olarak miyokardial depresyon oluşturarak atım hacmi ve ortalama arter basıncında düşmeye neden olurlar. Kan basıncındaki bu düşüş izofluran, desfluran ve sevofluran için sistemik vasküler rezistansın azalması nedeniyle gerçekleşir. Halotan ise sistemik vasküler rezistansı azaltmadan kardiyak outputu azaltarak ortalama arter basıncını düşürür. İnhalasyon anestezipleri doza bağımlı olarak kalp atım hızını artırır. Böylece düşen kardiyak indeks, kalp atım hızı ile kompanse edilmeye çalışılır (19). Halotan ise kalp hızını değiştirmez. Bütün inhalasyon anestezipleri negatif inotropik etkileri ve vazodilatasyon ile miyokardın oksijen tüketimini azaltırlar.

İnhalasyon anesteziplerinin solunum üzerine en önemli etkisi tidal volümü azaltarak solunumu baskılamalarıdır. Bu durum solunum sayısının artırılması ile kompanse edilmeye çalışılır. Doza bağımlı olarak medüller solunum merkezlerinin depresyonu ile solunumu baskırlar. Periferik kemoreseptörlerin hipoksiye duyarlılığını azaltırlar. İnhalasyon anestezipleri ayrıca, bronş düz kaslarında muskarinik reseptörleri inhibe ederek bronkodilatasyona yol açarlar. Desfluranın ise keskin kokusu nedeniyle hava yollarında irritasyon ile direnç artışı ve bronkokonstriksiyona yol açtığı gözlenmiştir. İnhalasyon anestezipleri hipoksik pulmoner yanıtı ortadan kaldırırlar.

Bütün inhalasyon anestezipleri renal ve hepatik kan akımını azaltırlar.

**Tablo 2. İnhalasyon anesteziklerinin klinik farmakolojisi (alıntıdır)**

|  | <b>Nitröz Oksit</b> | <b>Halotan</b> | <b>İsofluran</b> | <b>Desfluran</b> | <b>Sevofluran</b> |
|--|---------------------|----------------|------------------|------------------|-------------------|
| <b>Kardiyovasküler</b>   |                     |                |                  |                  |                   |
| -Kan basıncı   | D/Y <sup>1</sup>    | ↓↓             | ↓↓               | ↓↓               | ↓                 |
| -Kalp hızı   | D/Y                 | ↓              | ↑                | D/Y - ↑          | D/Y               |
| -Sistemik vasküler rezistans   | D/Y                 | D/Y            | ↓↓               | ↓↓               | ↓                 |
| -Kardiyak output <sup>2</sup>  | D/Y                 | ↓              | D/Y              | D/Y - ↓          | ↓                 |
| <b>Solunum</b>   |                     |                |                  |                  |                   |
| -Tidal volüm   | ↓                   | ↓↓             | ↓↓               | ↓                | ↓                 |
| -Solunum hızı  | ↑                   | ↑↑             | ↑                | ↑                | ↑                 |
| <b>Paco<sub>2</sub></b>  |                     |                |                  |                  |                   |
| -Resting   | D/Y                 | ↑              | ↑                | ↑↑               | ↑                 |
| -Challenge   | ↑                   | ↑              | ↑                | ↑↑               | ↑                 |
| <b>Serebral</b>  |                     |                |                  |                  |                   |
| -Kan akımı   | ↑                   | ↑↑             | ↑                | ↑                | ↑                 |
| -İntrakraniyal basınç  | ↑                   | ↑↑             | ↑                | ↑                | ↑                 |
| -Serabral metabolik hız  | ↑                   | ↓              | ↓↓               | ↓↓               | ↓↓                |
| -Nöbetler  | ↓                   | ↓              | ↓                | ↓                | ↓                 |
| <b>Nöromusküler</b>  |                     |                |                  |                  |                   |
| -Nondepolarizan blokaj   | ↑                   | ↑↑             | ↑↑↑              | ↑↑↑              | ↑↑                |
| <b>Renal</b>   |                     |                |                  |                  |                   |
| -Renal kan akımı   | ↓↓                  | ↓↓             | ↓↓               | ↓                | ↓                 |
| -Glomerüler filtrasyon hızı  | ↓↓                  | ↓↓             | ↓↓               | ↓                | ↓                 |
| -İdrar debisi  | ↓↓                  | ↓↓             | ↓↓               | ↓                | ↓                 |
| <b>Hepatik</b>   |                     |                |                  |                  |                   |
| -Kan akımı   | ↓                   | ↓↓             | ↓                | ↓                | ↓                 |
| <b>Metabolizma<sup>4</sup></b>   | %0.004              | %15 - %20      | %0.2             | <%0.1            | %5                |
| <sup>1</sup> D/Y = değişiklik yok.   |                     |                |                  |                  |                   |
| <sup>2</sup> Kontrollü ventilasyon   |                     |                |                  |                  |                   |
| <sup>3</sup> Bu ajanlarla depolarizan blokaj da muhtemelen uzar, fakat bu klinik olarak çoğunlukla önemsizdir. <sup>4</sup> Absorbe olan anesteziğin metabolize olan yüzdesi |                     |                |                  |                  |                   |

## 2.3. İzofluran

### 2.3.1. Fiziksel Özellikleri

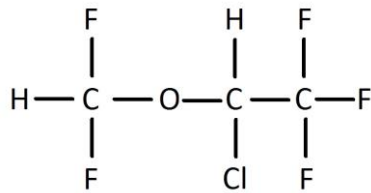
İzofluran 1965 yılında Terrell tarafından sentezlenmiş, ancak klinik kullanımının yaygınlaşması 1970 lerin sonuna doğru olmuştur. Keskin eter benzeri kokulu, kimyasal olarak stabil, yanıcı olmayan, halojenli sıvı inhalasyon ajanıdır. Oda sıcaklığında sıvı halde olup, belirli ısı ve basınç altında vaporizatörlerle buhar haline getirilerek inhalasyon yolu ile uygulanır. Kan/gaz partiyon katsayısı 1.4; beyin/kan partiyon katsayısı 2.6; kas/kan partiyon katsayısı 4.0; yağ/kan partiyon katsayısı ise 45'tir. Buhar basıncı 20 °C'de 240 mmHg'dir.

İzofluranın MAK değeri % 1.2'dir. Diğer inhalasyon anesteziiklerinde olduğu gibi azot protoksit ve intravenöz anesteziiklerle kombine kullanımı ve MAK değerini azaltan faktörler izofluranın minimum alveoler konsantrasyonunu azaltır.

İzofluran anestezi idamesinde sıklıkla tercih edilen bir ajandır. Ancak keskin kokusu nedeniyle indüksiyonda kullanımı tercih edilmez (14,19).

### 2.3.2. Kimyasal Yapısı

İzofluran halojenli bir metil etil eterdir. Kimyasal formülü 1-kloro-2,2,2-trifloretil difloro metil eter şeklindedir (19). Kimyasal yapı olarak enfluranın izomeri olup, oldukça stabil molekül yapısına sahiptir (14,19). Normal şartlarda sodalime ile reaksiyona girmez, ancak kuru sodalime veya barolime ile karbonmonoksit oluşturması söz konusudur.



Şekil 1. İzofluranın kimyasal yapısı

### **2.3.3. Farmakodinamik Özellikleri**

#### **Merkezi Sinir Sistemi Üzerine Etkileri:**

İzofluran beynin elektriksel aktivitesini ve metabolizma hızını azaltır. 2 MAK konsantrasyonda verildiğinde elektriksel olarak sessiz EEG oluşturur (14). Serebral metabolik oksijen tüketimini düşüren ve serebral kan akımı dengesini en iyi koruyan, bu nedenle nöroanestezide en çok tercih edilen volatil ajanlardan biridir. Serebral kan akımını ve kafa içi basıncını arttırıcı etkisi diğer ajanlardan daha azdır (20).

İzofluran ve diğer inhalasyon anesteziğlerinin beyin fonksiyonları üzerine etkileri çok sayıda araştırmanın hedefi olmuştur. İzofluranın nörotoksik etkileri olduğunu, beynin öğrenme ve hafıza gibi yüksek bilişsel yetenekleri üzerine olumsuz etkisi olduğunu gösteren pek çok çalışma mevcut olduğu gibi, nöroprotektif etkileri olduğunu öne süren çalışmalar da mevcuttur (21). Schifilliti ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada intravenöz ajanlar ve inhalasyon anesteziğlerinin kronik dejeneratif hastalıklar, iskemi, inme ve travma sonrasında beyin dokusunu apoptoz, inflamasyon ve dejenerasyona karşı koruduğu gösterilmiştir (21). Hipoksik-iskemik beyin hasarı olan yenidoğanlarda izofluran anestezisinin nöroprotektif etkileri olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (22). İzofluranın nöroprotektif etkilerinin; beyinde eksitator aktivitenin inhibisyonu, inhibitör aktivitenin arttırılması ve intraselüler sinyal kaskadının aktivasyonu gibi mekanizmalarla eksitotoksik yaralanmayı azaltarak oluşturduğu düşünülmektedir (23).

#### **Kardiyovasküler Sisteme Etkileri:**

İzofluranın kardiyak depresyon etkisi çok azdır. Kalp debisi karotis barorefleksinin kısmen korunması nedeniyle kalp hızının artması ile idame ettirilir. Sistemik vasküler rezistansı azaltır ve arteriyel kan basıncını düşürür. Koroner arterlerde vazodilatasyona neden olur (14).

### **Solunum Sistemine Etkileri:**

İzofluran diğerk volatil anesteziplerde olduğu gibi solunum depresyonu yapar, ancak takipne daha az belirgindir. Bu nedenle dakika ventilasyonunda daha belirgin düşüş gözlenir. İzofluran 0.1 MAK gibi düşük konsantrasyonda bile hipoksi ve hiperkarbiye yanıtı baskılar. Üst hava yolu reflekslerini irrite etme eğilimine rağmen, izofluranın iyi bir bronkodilatör olduğu düşünülür (14).

### **Diğerk Sistemik Etkileri:**

İzofluran iskelet kaslarını gevşetir. Renal kan akımı, glomerüler filtrasyon ve idrar miktarını azaltır. Total hepatik kan akımı izofluran anestezisi sırasında azalabilir. Karaciğerk fonksiyon testleri minimal etkilenir (14).

### **2.3.4. Eliminasyon ve Metabolizma**

İzofluranın vücuttan esas atılımı alveollerden ekspiryum ile olmaktadır. Ciltten kaybı total anestezipler atılımının %0.2'si kadardır. İzofluranın temel metabolizasyon ürünü trifloroasetik asittir. Vücutta %0.2 oranında metabolize olması nedeniyle florür düzeyinde önemli artışa neden olmaz (14).

### **2.4. Öğrenme, Bellek ve Kognitif Fonksiyonlar**

Beynin bilişsel yeteneklerini tanımlayan kognitif fonksiyonlar kişinin kendini ve dünyayı öğrenmesi, anlaması, çevresi hakkında bilgi edinmesi ve belirli bir kanıya varmasını içeren ruhsal bir süreçtir. Kognitif fonksiyonlar bilinç, dikkat, öğrenme, hafıza oluşturma, algılama, oryantasyon, zeka, duygu, düşünme, sorun çözme, karar verme, konuşma, okuma, yazma, hesaplama, muhakeme, dizilendirme, planlama gibi yüksek beyin işlevlerini kapsar.

Nörobilimlerin en fazla merak uyandıran noktası mental imgeler, hayal kurma, öz farkındalık, dil ve konuşma gibi yüksek beyin aktivitelerinin nöral mekanizmalarının çözümlenmesidir. Kognitif nörobilim olarak adlandırılan bu araştırma alanı akıl, bellek gibi beyinsel aktivitelerin nasıl çalıştığını araştırır (24).

İnsanlardaki beyin fonksiyonlarının araştırılması bilgisayarlı tomografi, fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRG), pozitron emisyon tomografi (PET) ve diğer görüntüleme ve diagnostik yöntemlerin gelişmesiyle büyük bir ilerleme kaydetmiştir. Bunun yanında cerrahi ve anestezi yöntemlerinin gelişmesi uyanık hastada nörocerrahi sırasında kortikal stimulus verilerek kortikal fonksiyonların anlaşılabilmesine imkan sağlamıştır (25).

Klinik çalışmalar ve görüntüleme yöntemleri beyin fonksiyonlarının anlaşılmasında önemli bilgiler vermesine rağmen, fonksiyon bozukluklarının mekanizmasının anlaşılması ve bu durumların tedavisinde uygulanacak tedavi yöntemlerinin araştırılması etik sebepler nedeniyle laboratuvar çalışmalarını gerekli kılmıştır. Nörobilimlerdeki önemli bilgi kaynaklarından biri de hayvan modelleriyle yapılan laboratuvar çalışmalarıdır (25). Kognitif ve davranışsal çalışmalarda üretim ve bakımının kolay olması nedeniyle ratlar, günümüzde bilimsel araştırmalarda en fazla kullanılan deney hayvanlarıdır. Yapılan çalışmalarda rat ve insan hipotalamusunun öğrenme ve bellek fonksiyonlarında paralel özellikler gösterdiği saptanmıştır (26).

#### **2.4.1. Öğrenme**

Öğrenme, canlıların çevreyle etkileşerek deneyim kazanması ve deneyime dayalı olarak davranışı değiştirme yeteneği olarak tanımlanabilir. Hayvanların ve özellikle insanların karakteristik özelliği deneyimleme yoluyla davranışlarını değiştirebilme yetenekleridir (25). Öğrenme deneyim ve gözlem yoluyla bilginin alınması; bellek ise bu bilginin saklanması ve depolanmasıdır.

Nörofizyolojik açıdan öğrenme, bir deneyim nedeniyle sinir sisteminde gelişen kimyasal, elektriksel ve yapısal bazı değişiklikler sonucunda yeni sinaptik bağların kurulması olarak açıklanmaktadır. Yaşanan yeni bir olayın, nöronlar arasında yeni bağların kurulmasını sağladığı, tekrar ve alıştırmaların bellek izleri oluşturarak bu bağları kuvvetlendirdiği bildirilmektedir (27).

Sinaptik fonksiyonlardaki kısa ve uzun dönem değişiklikler, öğrenme ve bellek oluşumunu sağlar. Bu değişiklikler presinaptik ya da postsinaptik lokalizasyonda olabilir (25). Öğrenme ve belleğin nöronal mekanizmasında posttetanik potansiyasyon ile hücre içi  $Ca^{++}$  artışı, NMDA ve AMPA reseptörleri ile uyarılan long-term potansiyasyon (LTP) sonucu protein sentezinin artışı ve böylece presinaptik ve postsinaptik nöronlar ve bağlantılarının büyümesi ve long-term depresyon (LTD) rol oynar (25,28).

Öğrenme tipik olarak non- asosiyatif öğrenme ve asosiyatif öğrenme olarak iki kategoriye ayrılır (25,28).

#### **2.4.1.1. Non-asosiyatif Öğrenme**

Non-asosiyatif öğrenme tek bir uyarı ile meydana gelen öğrenmedir. Habitüasyon ve sensitizasyon olmak üzere iki tipi bulunmaktadır (28). Non- asosiyatif öğrenme çeşitli refleks yolları ile bağlantılıdır (25).

**a. Habitüasyon (Alışma) :** İlk defa uygulanan, canlı için alışılmıştan dışı olan ve reaksiyon uyandıran nötral bir uyarının, defalarca tekrarlanarak uygulandığında giderek daha az elektriksel cevap oluşturması ve organizmanın uyarıya alışmasıdır.

**b. Sensitizasyon (Hassaslaştırma):** Tekrarlanan uyarının hoş veya nahoş başka bir uyarı ile bir veya daha fazla defa bir arada verilmesiyle daha büyük bir cevap meydana getirmesidir. Bir annenin gürültülü bir ortamda uyuyabilmesi fakat bebeğinin ağlamasına hemen uyanması bu tip öğrenmeye örnek olarak verilebilir.

### **2.4.1.2. Asosiyatif Öğrenme**

Asosiyatif öğrenme canlının bir uyarana başka bir uyarıyı ilişkilendirdiği öğrenme çeşididir. Şartlı refleks (klasik koşullanma) ve operan koşullanma (enstrümental koşullanma) olmak üzere iki tipi bulunmaktadır (25,28). Bu tip öğrenme ve hafıza oluşturma emosyonel cevaplar için amigdala ve motor cevaplar için serebellum ile bağlantılıdır (25).

#### **a.Şartlı refleks (klasik koşullanma):**

Şartlı refleks; tek başına verildiğinde cevap oluşturmayan bir uyarının, cevap oluşturan başka bir uyarana birlikte verildiğinde meydana gelen refleks cevaptır. Şartlı refleks Ivan Pavlov tarafından yapılan çalışmalarla açıklanmıştır. Şartlı reflekslerde özel yanıt oluşturan uyarana koşulsuz uyarandır. Özel yanıt oluşturmayan uyarana ise koşullu uyarana olarak adlandırılır. Pavlov'un deneyinde ağzına et koyarak normal olarak tükürük salgısına neden olunan köpeklerde, ağzına et koymadan hemen önce zil çalınması ve bu işlemin defalarca tekrarlanması ile zil çalındığı zaman köpeğin ağzına et konulması da tükürük salgılanmasının olduğu gözlemlenmiştir. Bu deneyde ağza konulan et normal olarak özel bir yanıt oluşturan koşulsuz uyarandır. Koşullu uyarana ise zilin çalınmasıdır. Koşulsuz uyarana ve koşullu uyarana yeterli sayıda eşleştikten sonra koşullu uyarana başlangıçta sadece koşulsuz uyarana tarafından ortaya çıkarılan koşullu yanıtı oluşturur. Şartlı refleksin oluşumunda koşullu uyarana koşulsuz uyarandan önce gelmesi zorunludur (25,28).

#### **b. Enstrümental koşullanma:**

Organizmaya bir ödül elde etmek veya cezadan sakınmak için bazı görevleri yapmanın öğretildiği bir koşullanma şeklidir. Koşulsuz uyarana hoş olan veya olmayan bir olay; koşullu uyarana hayvanın görevini yapması için verilen bir uyarana, ışık veya başka bir işarettir. Aç bir ratın kutu içindeki manivela yardımıyla yiyeceğe ulaşmasının öğretilmesi buna örnektir. Enstrümental koşullanma deneyleri davranışsal nörofizyoloji çalışmaları için sıklıkla kullanılır (28).

## 2.4.2. Bellek

Bellek, öğrenilen bilginin depolanması ve depolanan bilgilerin bilinçli ya da bilinçsiz düzeyde tekrar hatırlanmasıdır (25). Bilinç ise, çevremizin veya birbirini izleyen düşüncelerimizin sürekli farkında olma durumu olarak tanımlanabilir (27). Fizyolojik olarak, anılar beyinde, önceki sinirsel etkinliğin sonucu olan nöronlar arası sinaptik iletimin temel duyarlılığının değiştirilmesi yolu ile depolanır. Yeni veya kolaylaştırılmış yollara bellek izleri denir. Bu izler önemlidir çünkü, bunlar bir kez oluşturulduğunda, düşünen zihin tarafından seçici biçimde etkinleştirilerek, anıların yeniden canlanması sağlanır (27).

Filogenetik olarak alt sınıflarda yer alan hayvanlarda yapılan deneyler, bellek izlerinin sinir sisteminin hemen her düzeyinde oluşabildiğini göstermiştir. Omurilik refleksleri bile, yineleyen omurilik etkinliği sonucunda, az da olsa değişebilmekte ve bu değişimler bellek sürecinin bir bölümünü oluşturmaktadır. Uzun süreli saklanan anılar da beynin aşağı merkezlerindeki sinaptik iletim değişikliklerinin sonucu olarak oluşmaktadır. Ancak, zihinsel süreçler ile ilişkilendirdiğimiz anıların çoğu, beyin korteksindeki bellek izlerine dayanmaktadır (27).

Bellek fizyolojik olarak eksplisit (dekleratif/ açıklamalı) ve implisit (nondekleratif/ beceri belleği) bellek olarak ikiye ayrılır (25). Eksplisit bellek bilginin ya da olayların hatırlanması için bilinçlilik ve farkında olmayı gerektirir. Hipokampus ve medial temporal lobun diğer bölümleri ile ilişkilidir. Eksplisit bellek, semantik bellek ve episodik bellek olarak iki kısma ayrılır. Semantik bellek dil, kelime hatırlama, kurallar gibi gerçek verilerin depolandığı bellektir, lateral ve anterior temporal korteks ve prefrontal korteks ile ilişkilidir. Episodik bellek ise olaylar ve anılar ile ilgili bellek olup hipokampus, medial temporal lob ve neokorteks ilişkilidir (25).

İmplicit (non dekleratif) bellek çeşitli yeteneklerin toplamını yansıtır ve bilginin yeniden kullanılması için bilinçlilik ve farkındalık gerektirmez. İmplicit belleğin oluşturulmasında genellikle hipokampus etkin değildir. Beceri, alışkanlıklar, klasik koşullanma ve non asosiyatif öğrenmeyi içerir. Beceri ve alışkanlıklar, striatum, serebellum ve motor korteksin etkileşimi ile bellek oluşturur. Klasik koşullanma yani

asosiyatif öğrenmede amigdala ve serebellum, non asosiyatif öğrenmede ise beynin bir takım refleks mekanizmaları rol oynar (25).

Bellek, bilgilerin hafızada tutulma süresine göre kısa süreli bellek, orta süreli bellek ve uzun süreli bellek olarak sınıflanır (27).

#### **2.4.2.1. Kısa Süreli Bellek:**

Kısa süreli bellek, daha uzun erimli belleğe dönüştürülmedikçe, süresi ancak saniyeler veya dakikalarla ölçülebilen bellektir. Bir telefon numarasındaki 7 ile 10 sayıyı (veya 7 ile 10 adet belirli maddeyi), birkaç saniye ile bir kaç dakika arasındaki süre boyunca, ancak kişi sürekli olarak bunları düşündüğü veya sözel olarak yinelediği koşulda akılda tutulabilmesini sağlar (27).

Kısa süreli belleğin; geçici bir bellek izine ilişkin sinyallerin, yansıyan devre denilen sinaps grubu içindeki sürekli turlarının sonucu olarak oluşabileceği fikri öne sürülmüş, ancak bu kuram henüz tam olarak doğrulanmamıştır (27). Kısa süreli bellek için olası bir başka açıklama, presinaptik kolaylaştırma veya inhibisyon kavramıdır. Bu etkiler, presinaptik nöronun postsinaptik nöron ile henüz sinaps gerçekleştirilmeden önce, kendisinin üzerinde sonlanan bir başka presinaptik sonlanmadaki etkilerle oluşur. Bu sinapslarda salıverilen nörotransmitterler genellikle, saniyeler ile birkaç dakika arasında etkili olan kolaylaştırmaya veya inhibisyona neden olur ve kısa süreli belleği oluştururlar (27).

#### **2.4.2.2. Orta Süreli Bellek:**

Orta (görece uzun) süreli bellek, günler ile haftalar arasında bir süre boyunca kalır. Daha kalıcı biçime dönüşmek üzere etkinleştirilmedikçe, bu anılar giderek söner ve yok olur. Kalıcı biçime dönüşmek üzere etkinleştirildiklerinde ise, uzun süreli bellek olarak sınıflandırılırlar. İlkel hayvanlardaki deneyler orta süreli anıların, presinaptik sonlanma

veya postsinaptik membrandaki birkaç dakikadan birkaç haftaya kadar kalıcı olabilen kimyasal ve/ veya fiziksel değişikliklerden kaynaklandığını göstermiştir (27).

Kandel ve arkadaşları büyük bir salyangoz türü olan *Aplysia*' da yaptıkları bir çalışmada birkaç dakikadan 3 haftaya kadar sürebilen belleğin oluştuğu bir mekanizmayı tanımlamıştır. Bu mekanizmada iki sinaptik sonlanma vardır. Bunlardan birisi olan duysal sonlanma, bir duysal girdi nöronuna aittir ve uyarılacak nöron üzerinde sonlanmaktadır. Kolaylaştırıcı (fasilitatör) sonlanma denilen diğeri ise, presinaptiktir ve duysal sonlanma ile sinaps yapmaktadır. Kolaylaştırıcı sonlanma uyarılmaksızın, duysal sonlanma yinelenerek uyarılırsa, önce çok güçlü bir sinyal iletimi gerçekleşir. Ancak, aynı şiddetteki uyarılma yinelenirken, sinyal iletimi de giderek azalır ve sonunda durur. Bu olaya kanıksama (habitüasyon) denir. Bu, yinelenen ve artık anlam ve önemi kalmamış olaylara karşı, sinirsel devrenin yanıt vermediği, yani duyarsızlaştığı bir olumsuz bellektir. Tersine, eğer duysal sonlanma uyarılırken, kolaylaştırıcı sonlanma da ağrılı bir uyarı ile uyarılırsa, postsinaptik nörondaki etki giderek zayıflayacak yerde, sinaptik geçişin kolaylığı daha güçlü ve daha hızlı hale gelir. Bu nitelikteki etki dakikalar, saatler, günler ölçüsünde veya daha yoğun bir eğitim ile, artık yeniden kolaylaştırıcı uyarı gerektirmeden 3 hafta boyunca kalıcı olur. Yani, duysal sonlanma aracılığı ile ağrılı uyarı, bellek yolağında iletiyi günler veya haftalar boyunca kolaylaştırmaktadır. Kanıksama oluştuğunda bile, bu yolağın yalnızca birkaç ağrılı uyarı ile yeniden kolaylaştırılmış bir yolağa dönüştürülebilmesi ortaya konan mekanizmanın ilgi çekici olan özelliğidir (27).

#### **2.4.2.3. Uzun Süreli Bellek:**

Uzun süreli bellek, bir kez depolandığında yıllarca, hatta yaşam boyu canlı kalabilen bellektir. Uzamış tipteki orta süreli bellek ile gerçek uzun süreli bellek arasında belirgin bir ayrım yoktur. Uzun süreli belleğin, yalnızca sinapslardaki kimyasal değişikliklerin değil, genellikle gerçek yapısal değişikliklerin sonucunda olduğu ve bu öğelerin sinyal iletimini güçlendirdiği veya baskıladığı düşünülür (27).

Uzun süreli bellek gelişimi sürecinde, omurgasızlardan alınmış olan elektron mikroskopik görüntüler, çok çeşitli yapısal değişiklikler olduğunu göstermiştir. Protein

kopyalanmasını uyarayan DNA etkisini engelleyen bir ilaç verildiğinde, presinaptik nöronda yapısal değişiklikler ortaya çıkmamakta ve kalıcı bellek izi oluşmamaktadır. Bu nedenle, gerçek uzun süreli belleğin gelişebilmesi, sinapsların sinirsel sinyalleri iletebilmek için kendi duyarlılıklarını bir biçimde değiştirecek olan fiziksel yeniden yapılanmalarına bağlıdır. Bu fiziksel yapısal değişikliklerin en önemlileri şunlardır:

1-Nörotransmitter salımını artırmak üzere vezikül salıverme bölgelerinin artırılması

2- Salıverilen nörotransmitter vezikülünün sayısının artırılması

3- Presinaptik sonlanma sayısının artırılması

4-Dendrit dikenlerinin yapısında,daha güçlü sinyal iletimi sağlayacak yapısal değişikliklerin oluşması (27)

#### **2.4.3. Beynin Özgül Bölgelerinin Bellek Üzerindeki Rolü**

Beynin öğrenme ve bellek oluşturma süreci, hipokampus ve medial temporal korteksin parahipokampal bölgesinin anahtar rol oynadığı beynin farklı bölgeleri arasındaki multipl etkileşim sonucu gerçekleşir (25). Epilepsi tedavisi amacıyla bilateral hipokampus çıkarılması sonrası hastalarda uzun ve orta süreli bellek oluşturma yetisinin bozulduğu gözlenmiştir (27). Son yıllarda elde edilen bulgular prefrontal korteksin bellek üzerinde en az hipokampus kadar etkin rol aldığını göstermiştir (29).

Amigdala, hipokampus ile çok sayıda aferent-eferent bağlantıya sahip olup, bellekte depolanan bilgi ve anıların emosyonel cevaplarından sorumludur. Serebellum, striatum, mamiller cisim ve diensefalon da bellek sürecinde çeşitli aşamalarda rol alırlar (25).

Hipokampus özellikle deklaratif bellek olarak da adlandırılan bilinçli bellek oluşumunda rol oynar (29). Hayvan modellerinde ise hipokampusun özellikle uzaysal hafıza oluşumu üzerindeki etkisi çalışılmaktadır. Bu amaçla en fazla kullanılan test Morris Water Maze testidir(30).

#### 2.4.4. Ratlarda Öğrenme ve Belleğin Değerlendirilmesi

Kognitif fonksiyonlar olarak tanımlanan beynin bilişsel yetenekleri nörobilimlerin en fazla dikkat çeken araştırma alanlarından biridir. Beyin fonksiyonlarının mekanizmasının anlaşılması, patolojik durumların mekanizmasının anlaşılması ve tedavisine yönelik araştırmalar çeşitli hayvan modellerinin geliştirilmesine yol açmıştır. Kognitif ve davranışsal çalışmalarda üretim ve bakımının kolay olması nedeniyle ratlar, günümüzde bilimsel araştırmalarda en fazla kullanılan hayvanlardır. Yapılan çalışmalarda rat ve insan hipotalamusunun öğrenme ve bellek fonksiyonlarında paralel özellikler gösterdiği saptanmıştır (26).

Hayvan çalışmalarında kullanılan öğrenme ve davranış testleri şunlardır (31):

- Açık alan habitasyon testi
- Pasif kaçınma testi
- Aktif kaçınma testi
- Korku koşullandırma (fear conditioning)
- Morris su tankı (Morris water maze) testi
- Radyal labirent (radial arm maze) testi
- Nesne tanıma görevi (object recognition task) testi

Semantik ve episodik bellek olarak iki kısımda incelenen eksplisit (dekleratif) bellek, bilgilerin hatırlanması için bireyin bilinçlilik ve farkındalığını gerektirir. Hayvan modellerinde eksplisit belleğin test edilmesi uzaysal belleğin (spatial memory) araştırılması ile mümkün olabilmektedir (30,31). Uzaysal belleğin oluşumunda hipokampus, entorinal korteks ve çevre dokuları ile dorsal striatum görev alır (30).

Uzaysal öğrenme ve bellek değerlendirmesinde kullanılan testler şunlardır (30):

- T labirenti (T maze) testi
- Delikli kutu labirent (hole board maze) testi

- Yıldız labirent (star maze) testi
- Radyal labirent (radial arm maze) testi
- Morris su labirenti (Morris Water Maze) testi

#### **2.4.4.1. Morris Water Maze**

Rat ve fare gibi kemirgenlerin uzaysal öğrenme ve bellek gelişiminin değerlendirilmesinde kullanılan çok sayıda test mevcuttur (31). Bu amaçla en sık kullanılan test ise Morris Water Maze (MWM) testidir (30).

Morris Water Maze testi, nörobilimci Richard Morris tarafından ilk olarak 1981 yılında tanımlanmış, testin temel prosedürü yine Morris tarafından 1984 yılında geliştirilmiştir (32,33). Morris Water Maze testi ile öğrenme, uzaysal bellek, yakın ve uzak bellek değerlendirilebilmektedir. Morris Water Maze testi ratların sirküler bir su havuzu içine yerleştirilen saklı platformun yerini bulabilmeleri esasına dayanır.

Deneyde kullanılan su havuzu Morris tarafından ilk tanımlandığında 132 cm çapında ve 60 cm yüksekliğinde iken daha sonra 214 cm çapında ve 40 cm yüksekliğinde havuz kullanılmıştır (32,33). Daha sonra Morris erişkin ratlar için 200 cm çapında sirküler havuz kullanılmasını önermiştir (33). Ancak çeşitli çalışmalarda 120-210 cm arasında değişen çaplarda sirküler havuz kullanılmıştır.

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

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

Deney havuzu sabit ve değişik görsel işaretler bulunan geniş bir odaya alınmalı ve deney süresince hiçbir eşya/cismin yeri değiştirilmemelidir. Deney sırasında ratların, araştırmacının konumundan ve hareketlerinden etkilenebileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Araştırmacı etkisini engellemek amacıyla araştırmacı ya test sırasında odadan ayrılmalı, ya görsel bir bariyer arkasında beklemeli ya da test sırasında hep aynı lokalizasyonda kalmalıdır (33).

Morris Water Maze testi öğrenme ağıştırmaları ve hafıza değerlendirmesi olarak iki basamakta uygulanmaktadır. Sirküler havuz kuzey (K), güney (G), doğu (D), batı (B) olarak sanal dört kadrana ayrılır. Öğrenme ağıştırmaları süresince ratın havuza konduğu başlangıç kadrانından başka bir kadrana, kağış platformu yerleştirilir. Başlangıç kadranı ve platformun bulunacağı kadrان random olarak belirlenir. Rat, yüzü havuz duvarına bakacak şekilde havuza bırakılır ve 60-120 saniye boyunca platformu bulması için yüzmesine izin verilir. Bu süre içinde platformu bulamayan ratlar platform üzerine bırakılır ya da platformu bulmaları için yönlendirilir. Platform üzerinde 15-30 saniye bekletildikten sonra havuzdan alınır. Öğrenme ağıştırmaları ardışık 5-6 gün sürer ve her gün içinde tekrarlayan ağıştırmalara tabi tutulur. Genellikle bir gün içinde 4 ağıştırma yapılması yaygın olarak uygulansa da günde 1 ila 12 ağıştırma yapılmasını öneren çalışmalar mevcuttur (33).

Hafıza değerlendirmesinde kağış platformu kaldırılarak, rat başlangıç kadrانının zıt kadrانından yüzü duvara bakacak şekilde havuza bırakılır. Havuzda 30-60 saniye yüzmesine izin verilerek hedef kadranda geçirdiği süre kaydedilir.

Deney sırasında hayvanların yüzerken izledikleri yol, bırakıldığı noktadan platforma ulaşıncaya kadar geçen süre ve yüzülen mesafe, sanal dört kadranda geçirdiği süre, yüzme hızı ve hafıza değerlendirmesinde hedef kadranda geçirdiği süre kaydedilir.

## **2.5. Omegaven**

%10 konsantrasyonda çoklu lipid derivativesi olan Omegaven® (Omegaven:Fresenius Kabi, Türkiye) intravenöz beslenme desteği olarak kullanılan bir üründür. En fazla omega-3 yağ asitleri olmak üzere omega-6 ve omega-9 yağ asitlerini ihtiva eder. 100 ml ürün

içerisinde eikosapentaenoik asit (EPA) (1.25- 2.82 g), dokosaheksaenoik asit (DHA) (1.44- 3.09 g), miristik asit (0.1-0.6 g), palmitik asit (0.25-1.0), palmitoleik asit (0.3- 0.9 g), stearik asit (0.05-0.2 g), oleik asit (0.6-1.3 g), linoleik asit (0.1-0.7 g), linolenik asit (<2 g), oktadekatetraenoik asit (0.05-0.4 g), eikosanoik asit (0.05-0.3 g), araşidonik asit (AA) (0.1- 0.4 g), dokosanoik asit (<0.15 g), dokosapentanoik asit (0.15-0.45 g), D- $\alpha$ -tokoferol (0.015-0.0296 g), gliserol (2.5 g) ve saflaştırılmış yumurta fosfolipidleri (1.2 g) bulunur. Osmolaritesi 308- 376 mOsm/kg ve pH' ı 7.5-8.7' dir. Günlük önerilen dozu 1-2 mL/kg' dir (34).

### **2.5.1. Omega-3 ve Omega-6 Yağ Asitleri**

Yağ asitleri normal vücut fizyolojisi için çok önemli olup hücre membranındaki fosfolipid ve glikolipidlerin, enerji metabolizmasındaki proteinlerin, hormonların ve hücre içi haberci moleküllerin bir komponenti olarak görev alırlar. Vücutta yağ doku içerisinde triaçilgliserol olarak depolanırlar (35).

Vücudumuzda bulunan yağ asitleri kimyasal yapılarında içerdikleri tekli veya çiftli karbon bağlarına göre doymuş yağ asitleri ve doymamış yağ asitleri olarak gruplanırlar. Omega yağ asitleri doymamış yağ asitleri grubundadırlar. Omega yağ asitlerinden omega-3 ve omega-6 vücudumuzda sentezlenemez. Bu nedenle esansiyel yağ asitleri olarak da adlandırılırlar ve diyetle alınmaları zorunludur (36). Diyetle alınmadığında esansiyel yağ asitleri yetersizliğine bağlı dermatit, büyüme ve gelişmede yetersizlik, infertilite, karaciğer yağ metabolizması bozuklukları, infeksiyonlara duyarlılık ve bazı vakalarda pulmoner yetmezlik görülür (36).

Diyetsel alfa-linolenik asit (ALA) ve linoleik asit, sırasıyla omega-3 ve omega-6 yağ asitlerinin prekürsörü olup diğer omega-3 ve omega-6 yağ asitlerine enzimatik reaksiyonla dönüştürülürler. Alfa linolenik asitten eikosapentaenoik asit (EPA) ve dokosaheksaenoik asit (DHA) türetilir (36).Omega-3 yağ asitleri en fazla balık yağında bulunurlar.

Omega-6 prekürsörü olan linoleik asitten ise enzimatik reaksiyonla araşidonik asit (AA) sentezlenir (36). Omega-6 yağ asitleri en fazla soya, ayçiçek gibi bitkisel yağlarda bulunur.

**Şekil 2. Çoklu zincirli yağ asitlerinin enzimatik sentez basamakları (alıntıdır)**



Esansiyel yağ asitlerinin diyetle alımı önemli olduğu kadar, diyet içeriğinin omega-6:omega-3 oranının da önemli olduğuna birçok çalışmada değinilmiştir. Omega-3 serisi ALA ve onun başlıca metabolitleri olan EPA ve DHA, vücutta antiinflamatuvar etkili prostaglandin 3 serisi, lökotrien 5 serisi ve resolvin, protectin, maresin gibi inflamasyon çözücü proteinlerin sentezlenmesini sağlar (36, 37).

Omega-6 serisi linoleik asit ve başlıca metaboliti olan AA ise proinflamatuvar mediatörler olan prostaglandin 2 serisi, tromboksanlar ve lökotrien 4 serisi proteinlerin üretimini sağlar (36). Diyetle alınan yağ asitlerinin yüksek omega-6:omega-3 oranına sahip olması durumunda serumda proinflamatuvar proteinlerin ve trombosit agregasyonunun arttığı görülmüştür (36, 38). Bu oranın yüksek olması ayrıca koroner arter hastalıkları, ateroskleroz ve non alkolik karaciğer yağlanması ile ilişkili bulunmuştur. Hayvan modellerinde yapılan çalışmalar omega-6:omega-3 yağ asidi oranı için en ideal değerin 1:1 olabileceği şeklinde sonuçlar sunmuştur (36, 39).

Uzun zincirli poliansatüre yağ asitleri, başta merkezi sinir sistemi hücreleri olmak üzere hücre membranı yapısal lipidlerinin büyük bir bölümünü oluşturmaktadır. Özellikle omega-3 yağ asitleri hücre membranı homeostazisi ve membran içeriğinin stabilitesini sağlama, membran reseptör düzenlemesi ve nöronal plastisite üzerinde önemli role sahiptir (10, 40). Omega-3 yağ asidi olan DHA'nın beyin ve retina gelişimi için fetal ve neonatal dönemde oldukça önemli etkileri bulunmaktadır (40).

Son yıllarda omega-3 yağ asitlerinin beyin gelişimi, öğrenme ve hafıza üzerine etkisini inceleyen çok sayıda çalışma yapılmaya başlanmıştır (41). Hajjar ve ark. 3 haftalık erkek fareler ile yaptıkları çalışmada farklı konsantrasyonda omega-3 içeren diyetle beslenmenin hafıza ve öğrenme üzerine olumlu etkisi olduğunu saptamışlardır (11). Xi Lei ve ark.'nın gebe farelerle yaptıkları bir çalışmada, gebelik boyunca omega-3 yağ asidinden zengin diyet uygulanan farelerin yavrularında sevofluran anestezisi ilişkili nöronal inhibisyon ve dejenerasyonun azaldığı, sevofluranın kognitif fonksiyonlar üzerindeki olumsuz etkisinin gerilediği saptanmıştır (12).

Omega-3 yağ asitlerinin normal beyin gelişimi üzerine etkileri dışında Parkinson (42), Alzheimer (43), otizm (44) gibi nörolojik hastalıklar ve depresyon (45), bipolar bozukluk (46) gibi nöropsikiyatrik hastalıklar ile ilişkisini araştıran çeşitli çalışmalar mevcuttur. Travmatik beyin hasarı oluşturulan ratlarla yapılan bir çalışmada omega-3 yağ asidi verilmesinin travma sonrası kognitif sonuçları iyileştirdiği saptanmıştır (47). Başka bir çalışmada Zhang ve arkadaşları, hipoksi-iskemi modeli oluşturulan yeni doğan farelerde omega-3 yağ asidi desteğinin özellikle mikroglia ilişkili inflamatuvar beyin hasarını azalttığı ve uzun dönem nörolojik sonuçları iyileştirdiği sonucuna ulaşmıştır (48).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız, Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Deney Hayvanları Yerel Etik Kurulu onayı (Ek-1) alındıktan sonra anestezi uygulaması ve sonrasında da öğrenme ve bellek testleri Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Deneysel Araştırma ve Beceri Geliştirme Merkezi (BADABEM)' nde deney hayvanları laboratuvarında yapıldı.

Çalışmaya doğum sonrası 10. gününde olan, ağırlıkları 16-21 gram arasında değişen 64 adet Wistar Hannover cinsi yavru rat dahil edildi. Yavru ratlar doğumlarından itibaren anneleri ile aynı kafeste tutuldu, anne sütü ile beslendi, anestezi uygulamasından sonra yine beslenebilmeleri için annelerinin yanına verildi. Kannibalizmi önlemek amacıyla ratlara mümkün olduğunca dokunmamaya dikkat edildi, dokunulması gerektiğinde pamuk/ spanç kullanıldı. Ratlar doğum sonrası 21. güne kadar annelerin yanında kaldıktan sonra annelerinin kafesinden alınarak dişi ve erkek olarak ayrı kafeslere koyuldu. Çalışmada kullanılan ratlar doğumlarından itibaren 12 saat gündüz-12 saat gece olacak şekilde ışıklandırma, 20-22 °C oda sıcaklığı, %50-60 nem şartları sağlanarak standart laboratuvar koşullarında izlendi.

#### 3.1. Çalışma Grupları

Ratlar her grupta 16 rat olacak şekilde randomize olarak 4 gruba ayrıldı ve doğum sonrası 10. günde aşağıdaki işlemler uygulandı.

**Grup 1-Kontrol Grubu:** Ratlar anestezi uygulama düzeneğine alınarak %50/50 oksijen/hava karışımı ile 6 saat temas etmeleri sağlandı.

**Grup 2- İzofluran Grubu:** Ratlar anestezi uygulama düzeneğine alınarak %50/50 oksijen/hava karışımı içinde %1,5 konsantrasyonda izofluran ile 6 saat temas etmeleri sağlandı.

**Grup 3- İnteraperitoneal İzotonik Grubu:** Ratlar anestezi uygulama düzeneğine alınarak %50/50 oksijen/hava karışımı içinde %1,5 konsantrasyonda izofluran ile 6 saat temas etmeleri sağlandı, anestezi başlangıcının hemen öncesinde 27 gauge insülin enjektörü kullanılarak intraperitoneal 0,5 ml izotonik enjekte edildi. İnteraperitoneal enjeksiyon ratın karnı yukarıya bakacak şekilde tutulduktan sonra karın derisi gerilerek sağ alt kadrana uygulandı.

**Grup 4- İnteraperitoneal Omegaven Grubu:** Ratlar anestezi uygulama düzeneğine alınarak %50/50 oksijen/hava karışımı içinde %1,5 konsantrasyonda izofluran ile 6 saat temas etmeleri sağlandı, anestezi başlangıcının hemen öncesinde 27 gauge insülin enjektörü kullanılarak intraperitoneal 5ml/kg dozunda Omegaven®, izotonik ile 0,5 ml volüme tamamılarak enjekte edildi (49). İnteraperitoneal enjeksiyon ratın karnı yukarıya bakacak şekilde tutulduktan sonra karın derisi gerilerek sağ alt kadrana uygulandı.

### 3.2. Anestezi Uygulaması

Deneyde kullanılan ratlar anestezi uygulaması için sekizerli gruplar halinde 13x13x20 cm boyutlarında pleksiglas materyalden yapılmış, anestezi devresinin inhalasyon ve ekshalasyon hortumunu bağlayabilmek üzere iki adet deliği bulunan induksiyon kutusuna konuldu. Anestezi devresinin Y parçası çıkarılarak devre hortumları induksiyon kutusunun karşılıklı duvarlarında bulunan deliklere bağlandı. Anestezi devresi anestezi makinesine (Datex-Ohmeda S-5 Avance, General Electric Company) bağlandı. Ekshalasyon hortumu tarafına end tidal gaz örnekleme hattı adapte edilerek anestezi idamesi boyunca anestezi kutusunun çıkışından oksijen, karbondioksit ve izofluran konsantrasyonu takip edildi. Anestezi kutusuna %50/50 oksijen/hava karışımı içinde %1,5 konsantrasyonda izofluran (Forane: Abbott, İngiltere) girişi sağlandı. Çıkış hattından

örneklenen karbondioksit konsantrasyonu %0-1 arasında tutulacak şekilde devreye 6-8 L/dk taze gaz akışı sağlandı.



**Resim 1. Anestezi uygulaması**

Çalışmaya alınan ratlara 6 saat süresince izofluran anestezi uygulaması sonunda anestezi sonlandırıldı ve 6 L/dk akım hızında %50 oksijen verilerek ratların derlenmeleri sağlandı. Ratların solunum ve renginin normal olması, dört ayağı üzerinde nötral pozisyonu sağlayabilmesi ve bu pozisyonu koruyabilmesi, hareketlerinin aktif olması anestezi den derlenme kriteri olarak kabul edildi. Derlenme sonrası ratlar anneleriyle birlikte yaşadıkları kafese alındı. Annelerinin anestezi alan ratları reddetmesini önlemek

amacıyla önce yavru ratlar kafese alınarak talaş kokusunun üstlerine sinmesi beklenerek, anneleri bir süre sonra kafese konuldu. Annelerinin yavru ratları reddetmeyip emzirmeye başladığı gözlemlendikten sonra kafes standart şartların sağlandığı laboratuvar ortamında izleme alındı.

### **3.3. Araştırmadan Çıkarılma Kriteri:**

Herhangi bir sebeple deney sürelerini tamamlayamayan ratlar çalışmadan çıkarıldı. Çalışmamız süresince izofluran grubundan 1 rat, intraperitoneal izotonik grubundan 2 rat ve intraperitoneal Omegaven grubundan 3 rat olmak üzere toplam 6 rat anestezi uygulaması sırasında öldüğü için çalışmadan çıkarılmıştır.

### **3.4. Morris Water Maze (Morris Su Labirenti) Testi**

Öğrenme ve hafıza değerlendirme testleri Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Deneysel Araştırma ve Beceri Geliştirme Merkezi (BADABEM)'nde gerçekleştirildi. Her grubun öğrenme ve hafıza performansları Morris Water Maze testi ile değerlendirildi. Deneyde 150 cm çapında, 60 cm derinliğinde su tankı ve öğrenme fazında 10x10 cm boyutlarında kare şeklinde pleksiglas malzemeden yapılmış kaçış platformu kullanıldı. Platform, rat üzerine çıktığında pençelerini geçirebileceği beyaz lateks ile kaplandı. Deney sırasında su tankı platformun üzerini 1 cm geçecek kadar su ile dolduruldu ve havuzdaki su, süt tozu ile opaklaştırıldı. Deney süresince, uzamsal işaret elde edilmemesi için odadaki her şeyin yeri sabit tutuldu. Her rat, test edilmeden önce 10 dakika süre ile havuzu göremeyeceği ve uzamsal işaret elde edemeyeceği bir alanda alışma fazında (habitasyon kafesi) tutuldu.



**Resim 2. Habitasyon kafesi**

Deney öğrenme performansının değerlendirildiği öğrenme fazı ve hafızanın değerlendirildiği hafıza fazı olmak üzere iki kısımda gerçekleştirildi. Öğrenme fazında doğum sonrası 28. günde başlanarak ardışık 5 gün (doğum sonrası 28-32. günlerde) boyunca, günde 2 deneme olmak üzere toplam 10 deneme gerçekleştirildi. Hafıza fazı, öğrenme fazının hemen ardından 6. günde (doğum sonrası 33. gün) değerlendirildi. Deneyleerin iki fazında da tank süt tozu ile opaklaştırıldı. Oda sıcaklığı ve su sıcaklığı  $24\pm 2$  derecede sabit tutuldu.

Öğrenme fazında kaçış platformu tank içerisine suyun 1 cm altında kalacak şekilde ve havuz kenarından 30 cm uzaklıkta yerleştirildi. Morris su tankı Kuzey (K), Güney (G), Doğu (D) ve Batı (B) olmak üzere 4 çeyreğe bölündü. Platformun bulunacağı çeyrek ve ratların havuza bırakılacağı çeyrek randomize olarak belirlendi ve her grup içerisinde karşıt dengeleme yapıldı. Öğrenme fazında ratlar tankın kenarından yüzleri tankın duvarına bakacak şekilde suya bırakıldı. On deneme boyunca her rat için randomize olarak belirlenen ve karşıt dengeleme yapılan başlama yeri ve hedef kadran sabit tutuldu. İlk denemelerde ratın platformu bulması için 60 saniye yüzmesine izin verildi. Ratlar bu süre içinde platformu bulmayı başaramadığında el yardımıyla nazikçe platformu bulması sağlandı ve kaçış platformunda 30 saniye beklemesine izin verildi.

Deneyle her gün 9:00-13:00 ve 14:00-18:00 saatleri arasında yapıldı. Her rat için 5 gün boyunca, bir gün içindeki birinci ve ikinci denemelerinin arasında en az 2 saat bekleme süresi olmasına dikkat edildi. Hafıza fazında, kaçış platformu 10 deneme boyunca sabit durduğu çeyrekte kaldırıldı ve rat başladığı çeyreğin zıt yönünden (K-G, D-B, G-K, B-D) havuza bırakıldı. ğrenme fazında ratın kaçış platformunu bulma süresi; hafıza fazında hedef kadranda geçirdiği süre dijital bir kronometre ile ölçüldü ve her deneme kamera ile kayıt edildi. Tüm denemelerden sonra ratlar kurutularak kendi kafeslerine konuldu. Öğrenmenin değerlendirilmesi için ratların kaçış platformunu bulma süreleri ve hafızanın değerlendirilmesi için hedef kadranda geçirdikleri süre istatistiksel olarak analiz edildi.



**Resim 3. Morris Water Maze su havuzu**

### 3.5. İstatistiksel Yöntem

Çalışmamızdan elde edilen sonuçların istatistiksel analizi NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 Statistical Software (Utah, USA) paket programı ile yapıldı. Değişkenlerin dağılımlarına Kolmogorov-Smirnov testi ile bakıldı ve normal dağılım göstermediği saptandı. Bu nedenle değişkenler, parametrik olmayan testlerle incelendi. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma) yanı sıra çoklu grupların tekrarlayan ölçümlerinde Friedman testi, gruplar arası karşılaştırmalarda Kruskal Wallis testi, alt grup karşılaştırmalarında Dunn's çoklu karşılaştırma testi kullanıldı. Sonuçlar, anlamlılık  $p < 0,05$  düzeyinde değerlendirildi.

## 4. BULGULAR

Çalışmaya alınan toplam 64 rat randomize olarak her grupta 16 adet rat olacak şekilde 4 gruba ayrıldı. Doğum sonrası 10. günde anestezi uygulanan gruplardan; Grup 2’de 1 rat, Grup 3’de 2 rat ve Grup 4’te 3 rat olmak üzere toplam 6 rat anestezi uygulaması sırasında öldüğü için çalışmamızda 58 adet rata Morris Water Maze testi uygulandı. Morris Water Maze testi uygulanan ratların öğrenme denemeleri sırasında platformu bulma süreleri ve hafıza değerlendirmesinde hedef kadranda kalma yüzdeleri karşılaştırıldı.

Deney gruplarının cinsiyet dağılımına bakıldığında, cinsiyet dağılımı açısından anlamlı fark saptanmamıştır ( $p=0,796$ ) (Tablo 3).

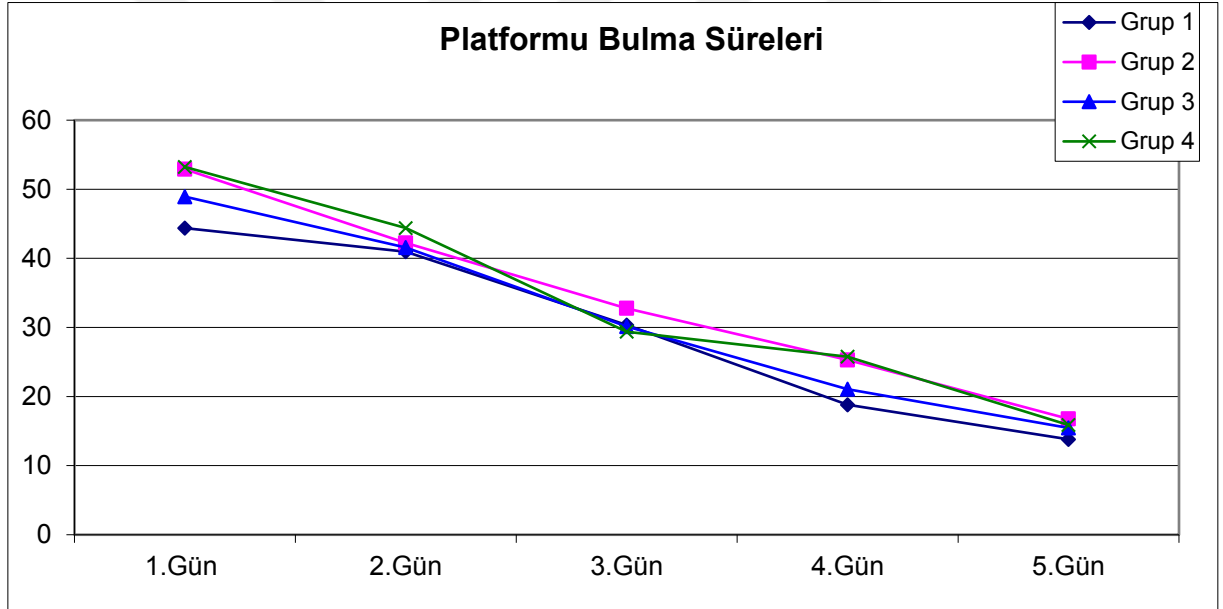
**Tablo 3. Çalışma gruplarındaki rat sayıları**

| <b>Gruplar</b> | <b>Erkek*</b> | <b>Dişi*</b> | <b>Toplam</b> |
|----------------|---------------|--------------|---------------|
| Grup 1         | 9             | 7            | 16            |
| Grup 2         | 7             | 8            | 15            |
| Grup 3         | 6             | 8            | 14            |
| Grup 4         | 5             | 8            | 13            |

\*Grupların cinsiyet dağılımlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p=0,796$ ).

#### 4.1. ÖĞRENMENİN DEĞERLENDİRİLMESİ: Platformu Bulma Süresi

Tüm gruptaki ratlara doğum sonrası 28. günde başlanarak 5 gün boyunca günde 2 kez öğrenme denemeleri uygulandı. Öğrenme denemeleri sırasında ratların havuza bırakıldıktan sonra platformu bulana kadar geçirdikleri süre, Platformu Bulma Süresi olarak belirlendi ve bu süre kaydedildi (Şekil 3, Tablo 4).



Şekil 3. Platformu bulma süresi

**Tablo 4. Grupların Platformu Bulma Süreleri (sn)**

|              | <b>Grup 1</b>               | <b>Grup 2</b>               | <b>Grup 3</b>               | <b>Grup 4</b>              |       |
|--------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|----------------------------|-------|
|              | <b>(Ort±SD)</b>             | <b>(Ort±SD)</b>             | <b>(Ort±SD)</b>             | <b>(Ort±SD)</b>            |       |
| <b>1.Gün</b> | 44,38±11,93                 | 52,9±11,27                  | 48,93±13,64                 | 53,23±10,64                | 0,123 |
| <b>2.Gün</b> | 40,97±15,6 <sup>xxx</sup>   | 42,23±15,65 <sup>*x</sup>   | 41,57±16,03 <sup>x</sup>    | 44,38±16,39 <sup>x</sup>   | 0,960 |
| <b>3.Gün</b> | 30,34±17,49 <sup>*x</sup>   | 32,77±13,21 <sup>**x</sup>  | 30,14±16,93 <sup>*x</sup>   | 29,38±17,42 <sup>**x</sup> | 0,921 |
| <b>4.Gün</b> | 18,81±10,86 <sup>**##</sup> | 25,3±15,56 <sup>**#</sup>   | 21,07±16,59 <sup>*#</sup>   | 25,77±20,1 <sup>*#</sup>   | 0,654 |
| <b>5.Gün</b> | 13,81±9,43 <sup>**###</sup> | 16,77±16,88 <sup>**##</sup> | 15,46±15,16 <sup>**##</sup> | 15,88±7,74 <sup>**##</sup> | 0,398 |
| <b>p</b>     | <b>0,0001</b>               | <b>0,0001</b>               | <b>0,0001</b>               | <b>0,0001</b>              |       |

\*: p<0,05; \*\*: p<0,001; 1.gün ile karşılaştırıldığında

#: p<0,05; ##: p<0,001; 2.gün ile karşılaştırıldığında

x: p<0,05; xx: p<0,001; xxx: p<0,0001; 5.gün ile karşılaştırıldığında

Grup 1, Grup 2, Grup 3 ve Grup 4 ün Platformu Bulma Süreleri karşılaştırıldığında, 1.gün (p=0,123); 2.gün (p=0,960); 3.gün (p=0,921); 4.gün (p=0,654) ve 5.günlerde, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Her gruptaki deneklerin platformu bulma sürelerinin günlere göre değerlendirilmesinde Dunn's Çoklu Karşılaştırma Testi kullanılmıştır. Çalışmamızda dört grupta da platformu bulma süreleri 1. günden itibaren düzenli olarak azalma göstermiştir.

Grup 1'in beş günlük platformu bulma süresi ortalamaları arasında istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p=0,0001$ ). Dunn's çoklu karşılaştırma testi ile değerlendirildiğinde; 1.gün ile 3.gün, 4.gün ve 5.gün ortalamaları arasında anlamlı farklılık saptanmıştır (sırasıyla  $p=0,02$ ;  $p=0,001$  ve  $p=0,001$ ). Grup 1'in 2.gün ile 4. ve 5.gün ortalamaları arasında ileri derecede anlamlı farklılık saptanmış (sırasıyla  $p=0,001$  ve  $p=0,0001$ ); aynı grubun 3. ve 5.gün ortalamaları arasında da anlamlı fark saptanmıştır ( $p=0,003$ )(Tablo 4).

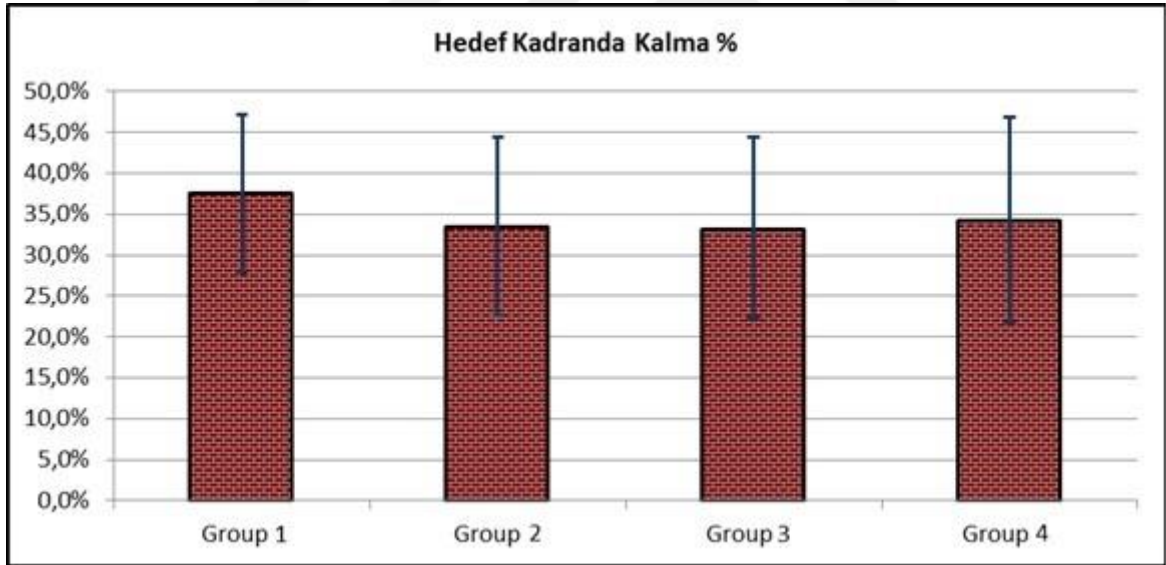
Grup 2'nin beş günlük platformu bulma süresi ortalamaları arasında istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p=0,0001$ ). Dunn's çoklu karşılaştırma testi ile değerlendirildiğinde; 1.gün ile 2.,3., 4. ve 5. günlerin ortalamaları arasında anlamlı farklılık saptanmıştır (sırasıyla  $p=0,034$ ;  $p=0,002$ ;  $p=0,001$  ve  $p=0,001$ ). Grup 2'nin 2. gün ile 3., 4. ve 5. gün ortalamaları arasında anlamlı fark saptanmış (sırasıyla  $p=0,03$ ;  $p=0,012$  ve  $p=0,002$ ); yine 3. ile 5. günler arasında da anlamlı fark saptanmıştır ( $p=0,012$ )(Tablo 4).

Grup 3'ün beş günlük platformu bulma süresi ortalamaları arasında istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p=0,0001$ ). Dunn's çoklu karşılaştırma testi ile değerlendirildiğinde; 1. gün platformu bulma süresi ortalaması ile 3. gün, 4. gün ve 5. gün ortalamaları arasında anlamlı farklılık saptanmıştır (sırasıyla  $p=0,024$ ;  $p=0,009$  ve  $p=0,005$ ). Grup 3'ün 2.gün ile 4. ve 5.gün ortalamaları arasında anlamlı farklılık saptanmış (sırasıyla  $p=0,019$  ve  $p=0,003$ ); aynı grubun 3.ve 5.gün ortalamaları arasında da anlamlı fark saptanmıştır ( $p=0,002$ )(Tablo 4).

Grup 4'ün beş günlük platformu bulma süresi ortalamaları arasında istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p=0,0001$ ). Dunn's çoklu karşılaştırma testi ile değerlendirildiğinde; 1.gün ile 3.gün, 4.gün ve 5.gün ortalamaları arasında anlamlı farklılık saptanmıştır (sırasıyla  $p=0,005$ ;  $p=0,005$  ve  $p=0,001$ ). Grup 4'ün 2.gün ile 3., 4. ve 5.gün ortalamaları arasında anlamlı farklılık saptanmış (sırasıyla  $p=0,015$ ,  $p=0,007$  ve  $p=0,001$ ); yine 3.ve 5.gün ortalamaları arasında da anlamlı fark saptanmıştır ( $p=0,011$ )(Tablo 4).

#### 4.2. HAFIZANIN DEĞERLENDİRİLMESİ: Hedef Kadranda Geçirilen Süre

Ratlar çalışmanın 6. gününde (doğum sonrası 33. gün) havuz içindeki platform kaldırılarak öğrenme denemelerinde havuza bırakıldıkları kadranda karşılarındaki kadranda havuza bırakıldı ve 60 saniye boyunca yüzdürüldü. Bu sırada kaldırılan platformun kadranda geçirdikleri süre, 'hedef kadranda geçirilen süre' olarak değerlendirildi ve toplam yüzme süresine oranı % olarak kaydedildi. Grupların hedef kadranda kalma sürelerinin yüzde değerleri ortalama±SD olarak Grup 1 için %37,56±9,55; Grup 2 için %33,48±10,86; Grup 3 için %33,23±11,11 ve Grup 4 için %34,29±12,58 olarak saptandı. Gruplar arasında hedef kadranda kalma yüzdeleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0,561)(Şekil 4).



Şekil 4. Grupların hedef kadranda kalma yüzdeleri

## 5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu çalışmada, %1,5 konsantrasyonda 6 saat süre ile bir kez izofluran anestezisi uygulanan yeni doğan ratlarda erken dönem öğrenme performansının daha hızlı iyileştiği, bellek fonksiyonlarının ise anestezisi uygulanmayan ratlarla benzer sonuçlar gösterdiği ve bir kez izofluran anestezisi ile birlikte tek doz omega-3 ve omega-6 yağ asitleri uygulamasının öğrenme ve bellek performanslarını etkilemediği saptanmıştır.

Kognitif ve davranışsal çalışmalarda üretim ve bakımının kolay olması nedeniyle ratlar, günümüzde bilimsel araştırmalarda en fazla kullanılan hayvanlardır. Yapılan çalışmalarda rat ve insan hipotalamusunun öğrenme ve bellek fonksiyonlarında paralel özellikler gösterdiği saptanmıştır (26). Gelişmekte olan beyinde, yetişkin merkezi sinir sistemine oranla nöron formasyonu ve sinaptogenezin önemli derecede fazla olması anestezik ajanların olumsuz etkilerinin daha belirgin olmasına yol açar (17). Bu nedenlerle izofluranın öğrenme ve bellek üzerine etkilerini araştırmak için çalışmamızda, doğum sonrası 10. gününde olan Wistar Hannover türü ratlar kullanıldı.

Anestezik ajanların ana hedef bölgelerinden biri olan hipokampus, anterograd ve retrograd hafıza ve uzaysal yön bulmada önemli rol oynar. Hayvan modellerinde hipokampusun uzaysal bellek oluşumu üzerindeki etkisini çalışmak için en fazla kullanılan test olması nedeniyle, çalışmamızda ratların öğrenme ve bellek performanslarının değerlendirilmesi için MWM testi kullanıldı (30). Water Maze testinin uygulama zamanı ile ilgili ortak bir görüş ve uygulama olmamakla birlikte erken dönem sonuçları saptamak amacıyla doğum sonrası 28-32. günlerde MWM testi uygulandı.

Çalışmamızda ardışık 5 gün süre ile uygulanan öğrenme denemeleri boyunca tüm gruplardaki ratların platformu bulma sürelerinin düzenli olarak azaldığı, 1. ve 5. çalışma günlerindeki süreler arasında ileri derecede anlamlı fark olduğu saptandı ve bu durum tüm gruplarda öğrenmenin sağlandığı şeklinde yorumlandı. Ardışık günler arasında platformu bulma süreleri karşılaştırıldığında, diğer gruplarda 1. güne göre anlamlı kısalma 3. günde

saptanırken, izofluran grubunda 2. günde platformu bulma süresi anlamlı olarak kısalmış bulundu ( $p<0,05$ ). Ancak, her çalışma günü kendi içinde değerlendirildiğinde gruplar arasında öğrenme performansında anlamlı farklılık bulunmadığı görüldü ( $p>0,05$ ).

İzofluranın öğrenme ve bellek üzerine etkisini araştıran çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Bununla birlikte gerek moleküler düzeyde yapılan çalışmalarda, gerekse deney hayvanlarının nörokognitif fonksiyonlarını değerlendiren çalışmalarda olumlu ya da olumsuz etkisinin bulunduğu dair henüz tam bir fikir birliğine varılamamış, farklı çalışmalarda nöroprotektif ve nörotoksik etkilerinin olabileceği sonucuna ulaşılmıştır. Erişkin farelere farklı (%1, %1,5 ve % 2) konsantrasyonlarda izofluran uygulanan bir çalışmada %1 konsantrasyonda izofluran uygulanan ratların öğrenme performansının kontrol grubuna ve daha yüksek konsantrasyonda anestezi uygulanan gruplara oranla daha kötü olduğu sonucuna ulaşılmıştır (50). Jianhui Liu ve arkadaşlarının farklı konsantrasyon ve sürelerde (0,5 MAK izofluran 0,5 saat ve 2 saat, 1 MAK izofluran 2 saat ve 4 saat uygulanan toplam 4 grup) izofluran anestezisi uyguladıkları bir çalışmada ise anestezi konsantrasyonunun artması ve anestezi süresinin uzamasının nörotoksisite ve nöronal apoptozisi arttırdığı, ayrıca yüksek konsantrasyon ve uzun süre izofluran uygulamasının öğrenme performanslarını kötüleştirdiği saptanmıştır. Araştırmacılar erken ve uzun dönem kognitif sonuçların subanestezi konsantrasyonda izofluran uygulanan gruplarda kontrol grubuna göre daha iyi olduğu, 2 saat süre ile 1 MAK izofluran alan grubun kognitif performansının kontrol grubuyla benzer sonuçlar gösterdiği, 4 saat anestezi uygulanan grubun ise kontrol grubuna göre daha kötü sonuçlara sahip olduğu sonucuna ulaşımlardır (9). Bu çalışmada 1 MAK, 2 saat süre ile anestezi alan grupta apoptoz artışı saptanmasına rağmen kognitif disfonksiyon saptanmamış olması multifaktöryel mekanizma etkisi ile açıklanmıştır. Araştırmacılar hipokampus dokusunda NMDA reseptörü alt ünitesi olan NR2B düzeyinin, subanestezi konsantrasyonda anestezi alan gruplarda kontrol grubuna göre yüksek olduğunu tespit etmişler ve bu grupların daha iyi kognitif sonuçlara sahip olmasının NR2B alt ünitesinin nöroprotektif etkisi nedeniyle olabileceğini belirtmişlerdir.

NMDA reseptörü alt ünitesi olan NR2B'nin öğrenme, bellek, ağrı algısı ve yeme alışkanlıkları üzerinde düzenleyici etkisi bulunmakta ve Alzheimer, Parkinson, şizofreni gibi birçok hastalık ile ilişkisi araştırılmaktadır (51). Hipokampal NR2B eksikliğinin

uzaysal öğrenme becerisini zayıflattığı tespit edilmiştir (52). Rammes ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, erişkin farelere 1 MAK izofluran 2 saat süre ile uygulanmış ve anesteziden 24 saat ve 7 gün sonra delikli kutu labirent (hole board test) testi ile farelerin kognitif performansı değerlendirilmiştir. Bu çalışmada 24 saat sonra yapılan değerlendirmede izofluran grubunun anestezi almayan gruba göre kognitif performansının daha iyi olduğu ve hata yapma oranının daha az olduğu; 7 gün sonra yapılan değerlendirmede ise grupların kognitif performansı ve hata yapma oranının benzer olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Çalışmada anesteziden 24 saat ve 7 gün sonra hipokampus NR2B alt ünitesi düzeyine bakılmış ve 24 saat sonra yapılan ölçümde izofluran grubunda kontrol grubuna göre NR2B düzeyinin anlamlı yüksek olduğu; anesteziden 7 gün sonra yapılan ölçümde ise grupların NR2B düzeylerinde farklılık olmadığı tespit edilmiştir. Araştırmacılar NR2B alt ünitesi antagonizması ile öğrenme ve bellek yetersizliği arasında güçlü ilişki bulunduğunu belirtmiştir (53).

İzoflurana bağlı kognitif disfonksiyon oluşumunun anestezisi uygulama zamanı ile ilişkili olduğu, yaşamın erken dönemlerinde ve hatta intrauterin dönemde izofluran maruziyetinin nörodejenerasyonu arttırdığı ve daha kötü kognitif sonuçlara neden olabileceği düşünülmektedir. Gebe ratlara izofluran uygulanan bir çalışmada, gestasyonun 18. gününde farklı gruplara 2, 4 ve 8 saat süre ile %1,5 konsantrasyonda izofluran verilmiş ve bu gebe ratların yavrularına doğum sonrası 30. günde başlanarak Morris Water Maze testi uygulanmış, intrauterin dönemde izofluran maruziyetinin süre ile doğru orantılı olarak nörodejenerasyonu arttırdığı, öğrenme ve bellek fonksiyonlarını kötüleştirdiği saptanmıştır (54). Doğum sonrası 7. gündeki yenidoğan farelerle yapılan bir çalışmada ise 1 MAK izofluran ve sevofluran tekrarlayan üç gün 2 saat süre ile uygulanan gruplarda erken dönemde (doğum sonrası 30. gün) Morris Water Maze testi ile öğrenme ve bellek değerlendirilmiştir. Bu çalışmada izofluran grubunda öğrenme ve bellek performansının kontrol ve sevofluran grubuna göre anlamlı daha kötü olduğu; geç dönemde yapılan (doğum sonrası 60. günde ) MWM testinde ise grupların öğrenme ve bellek sonuçları arasında anlamlı fark bulunmadığı sonucuna ulaşılmıştır (55).

Yenidoğan döneminde anestezi ilişkili nörodejenerasyonun daha fazla olması, bu dönemde gelişmekte olan beyinde mevcut olan yüksek sinaptogenez ile ilişkilendirilmektedir. Yaşamın erken dönemlerindeki anestezi ilişkili kognitif fonksiyon bozukluğu ve nöron dejenerasyonunun, tekrarlayan anestezi maruziyeti ile arttığı düşünülmektedir. Murpy ve arkadaşlarının yenidoğan ratlarda bir kez ve tekrarlayan izofluran anestezisinin kognitif fonksiyonlar üzerine etkisini araştırdıkları çalışmada, tekrarlayan izofluran uygulamasının bir kez izofluran maruziyetine oranla daha fazla kognitif disfonksiyona sebep olduğu sonucuna ulaşılmıştır (8). Bir kez izofluran uygulamasının öğrenme ve bellek becerilerini etkilemediği; tekrarlayan izofluran uygulaması durumunda ise öğrenme becerilerinin azalmakla birlikte bellek performanslarının etkilenmediğini gösteren benzer çalışmalar da mevcuttur (56). Bizim çalışmamızda ise bir kez izofluran uygulamasının öğrenme becerisini hızlandırmakla birlikte, bellek performansı üzerinde kontrol grubuna göre anlamlı etkisi olmadığı sonucuna ulaşıldı.

Çalışmamızda öğrenme denemelerinin tamamlanmasından 24 saat sonra uygulanan hafıza değerlendirmesinde 4 grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Çalışmamızın sonuçlarına benzer şekilde Yang ve arkadaşlarının 7 günlük yenidoğan ratlara %1,5 konsantrasyonda ve 6 saat süre ile bir kez izofluran verdikleri çalışmada da, anestezi uygulaması sonrası erken dönemde yapılan Morris Water Maze testinde izofluran uygulanan ratların kontrol grubu ile karşılaştırıldığında öğrenme ve bellek değerlendirmelerinin istatistiksel anlamlı fark göstermediği sonucuna ulaşılmıştır (57). Çalışmamızda izofluran grubunda kontrol grubuna göre bellek performansları açısından istatistiksel fark olmamasının; izofluranın bir kez uygulanması nedeniyle olabileceğini düşünmekteyiz.

Anestezi ilişkili kognitif disfonksiyonu araştıran çalışmalarda davranışsal testlerle birlikte nöroapoptoz ve nörodejenerasyonu değerlendirmek için histopatolojik ve immünohistokimyasal incelemeler de yapılmaktadır. İzofluran ilişkili kognitif bozukluğun mekanizması tam olarak açıklanamamış olmakla birlikte, kaspaz-3 artışı (58), JAK2/STAT3 (59), FAS-FASL (60) sinyal yolları gibi çeşitli moleküler mekanizmaların

nörodejenerasyon ve artmış apoptozdan sorumlu olabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur.

Uzun zincirli poliansatüre yağ asitleri, başta merkezi sinir sistemi hücreleri olmak üzere hücre membranı yapısal lipidlerinin büyük bir bölümünü oluşturur. Özellikle omega-3 yağ asitlerinin hücre membranı homeostazisi ve membran içeriğinin stabilitesini sağlama, membran reseptör düzenlemesi ve nöronal plastisite üzerinde önemli görevleri bulunmaktadır (10, 40). Son yıllarda omega-3 ve omega-6 yağ asitlerinin beyin gelişimi, öğrenme ve hafıza üzerine etkisini inceleyen çok sayıda çalışma yapılmaya başlamış olmasına rağmen, anestezi ilişkili kognitif disfonksiyon üzerine etkilerini araştıran yeterli sayıda araştırma bulunmamaktadır. Tekrarlayan propofol anestezisi uygulanan bir çalışmada 40 günlük ratlara farklı dozlarda dokosaheksaenoik (DHA) asit verilmiş, DHA uygulanan gruplarda propofol grubuna göre kognitif fonksiyonlarda istatistiksel olarak anlamlı iyileşme saptanmıştır (61). Aynı çalışmada DHA' nın yüksek dozda uygulanmasının, düşük doz uygulamaya göre propofol ilişkili kognitif disfonksiyonu daha fazla iyileştirdiği sonucuna ulaşılmıştır. Başka bir çalışmada Li ve arkadaşları %1,2 konsantrasyonda tekrarlayan izofluran anestezisi alan ratlara, anestezi öncesi 10 gün boyunca farklı dozlarda araşidonik asit uygulamışlar ve Morris Water Maze sonuçlarında sadece izofluran uygulanan gruba oranla anlamlı istatistiksel iyileşme saptamışlardır (62). Çalışmamızda Omegaven® uygulanan grubun MWM performansının izofluran grubu ile benzer sonuçlar göstermesinin, izofluranın bir kez uygulanmasına bağlı kognitif disfonksiyon oluşturmaması nedeniyle olduğunu düşünmekteyiz.

Yaptığımız çalışmada, kognitif disfonksiyon oluşumunu değerlendirmek için deneysel hayvan modellerinden Morris Water Maze testini kullandık. Çalışmamızda nörodejenerasyon ve apoptozu değerlendiren histopatolojik ve immünohistokimyasal incelemeler yapılmamıştır. Bu testlerin kullanılmamış olması çalışmamızın kısıtlayıcı faktörüdür. İzofluran anestezisi alan ratlarda Omegaven etkilerini incelemek ve bu konuda daha aydınlatıcı sonuçlara ulaşmak için, davranışsal testlerin yanında moleküler incelemelerin de yapılması gerekmektedir.

Sonuç olarak çalışmamızda yenidoğan döneminde % 1.5 konsantrasyonda, 6 saat süre ile bir kez izofluran uygulamasının erken dönem öğrenme ve bellek oluşumu üzerine olumsuz etkisinin bulunmadığı ve izofluran anestezisi ile birlikte omega-3 ve omega-6 yağ asitleri (Omegaven®) uygulamasının ratların öğrenme ve bellek performansını etkilemediğine dair veriler elde edilmiştir.



## KAYNAKLAR

1. Ishizawa Y. Mechanisms of anesthetic actions and the brain. *J Anesth.* 2007; 21(2):187-99.
2. Ikonomidou C, Bittigau P et al. Neurotransmitters and apoptosis in the developing brain. *Biochem Pharmacol.* 2001;62(4):401-5.
3. Jevtovic-Todorovic V. Developing brain and general anesthesia - is there a cause for concern? *F1000 Med Rep.* 2010;2:68.
4. Campagna JA, Miller KW, Forman SA. Mechanisms of actions of inhaled anesthetics. *N Engl J Med.* 2003;348(21):2110-24.
5. Varju P, Katarova Z, Madarász E, Szabó G. GABA signalling during development: new data and old questions. *Cell Tissue Res.* 2001;305(2):239-46.
6. Jevtovic-Todorovic V, Olney JW. Anesthesia-induced developmental neuroapoptosis: status of the evidence. *Anesth Analg.* 2008;106(6):1659-63.
7. Yang H, Liang G et al. Inhalational anesthetics induce cell damage by disruption of intracellular calcium homeostasis with different potencies. *Anesthesiology.* 2008;109(2):243-50.
8. Murphy KL, Baxter MG. Long-term effects of neonatal single or multiple isoflurane exposures on spatial memory in rats. *Frontiers in Neurology.* 2013; 87(4): 1-6.
9. Liu J, Wang P, Zhang X et al. Effect of different concentration and duration time of isoflurane on acute and long-term neurocognitive function of young adult C57BL/6 mouse. *Int J Clin Exp Pathol* 2014;7(9):5828-5836
10. Gomez-Pinilla F, Tyagi E. Diet and Cognition: Interplay Between Cell Metabolism and Neuronal Plasticity. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2013;16(6):726-33.
11. Hajjar T, Meng GY et al. Omega 3 polyunsaturated fatty acid improves spatial learning and hippocampal peroxisome proliferator activated receptors (PPAR $\alpha$  and PPAR $\gamma$ ) gene expression in rats. *BMC Neurosci.* 2012; 13: 109. DOI: 10.1186/1471-2202-13-109.
12. Lei X, Zhang W et al. Perinatal supplementation with omega-3 polyunsaturated fatty acids improves sevoflurane-induced neurodegeneration and memory impairment in neonatal rats. *PLoS One.* 2013; 8(8): e70645.
13. Butterworth JF, Mackey DC, Wasnick JD. *Klinik Anesteziyoloji (5. Baskı) (Çuhruk FH, Çev.) Güneş Tıp Kitabevi.* 2015; 1.

14. . Butterworth JF, Mackey DC, Wasnick JD. Klinik Anesteziyoloji (5. Baskı) (Çuhruk FH, Çev.) Güneş Tıp Kitabevi.2015; 153-73.
15. Nishikawa K and MacIver MB. Agent-selective effects of volatile anesthetics on GABA<sub>A</sub> receptor-mediated synaptic inhibition in hippocampal interneurons. *Anesthesiology*. 2001;94(2):340-7.
16. Rudolph U and Antkowiak B. Molecular and neuronal substrates for general anaesthetics. *Nat Rev Neurosci*. 2004;5(9):709-20
17. Hudson AE and Hemmings HC. Are anaesthetics toxic to the brain? *Br J Anaesth*. 2011; 107(1): 30–37.
18. Hemmings HC, Akabas MH et al. Emerging molecular mechanisms of general anesthetic action. *Trends Pharmacol Sci*. 2005;26(10):503-10.
19. Keçik Y. Temel Anestezi.Güneş Tıp Kitabevi.2016: 7; 81-87.
- 20.Tüzüner F. İnhalasyon Anestezikleri. *Anestezi Yoğun Bakım Ağrı*.2010:157-179.
21. Schifilliti D, Grasso G, Conti A, Fodale V. Anaesthetic-related neuroprotection: intravenous or inhalational agents? *CNS Drugs*. 2010;24(11):893-907.
22. Burchell SR, Dixon BJ, Tang J, Zhang JH. Isoflurane provides neuroprotection in neonatal hypoxic ischemic brain injury. *J Investig Med*. 2013;61(7):1078-83.
23. Koerner IP and Brambrink AM. Brain protection by anesthetic agents. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2006;19(5):481-6.
- 24.Bear MF, Connors BW, Paradiso MA. *Neuroscience Exploring the Brain* (3rd edition). Lippincott Williams & Wilkins.2007;3-21.
25. Barrett KE, Barman SM, Boitano S, Brooks HL. *Ganong's Review of Medical Physiology*(25th edition). McGraw-Hill Education. 2016; 283-95.
26. Kesner RP and Hopkins RO. Mnemonic functions of the hippocampus: A comparison between animals and humans. *Biol Psychol*. 2006;73:3-18.
- 27.Guyton AC, Hall JE. *Tıbbi Fizyoloji* (11. Basım). Çeviri Editörü: Hayrünisa Çavuşoğlu, Nobel Tıp Kitabevleri.2007;714-27.
28. Bear MF, Connors BW, Paradiso MA. *Neuroscience Exploring the Brain* (3rd edition). Lippincott Williams & Wilkins.2007;761-92.
29. Eichenbaum H. Memory: Organization and Control. *Annu Rev Psychol*. 2017;68:19-45.

30. Vorhees CV and Williams MT. Assessing spatial learning and memory in rodents. *ILAR J.* 2014;55(2):310-32.
31. Quillfeldt JA. Behavioral Methods to Study Learning and Memory in Rats. *Psychobiology & Neurocomputing Lab Dept of Biophysics, IB, UFRGS.* 2006; 12-24.
32. Morris R. Developments of a water-maze procedure for studying spatial learning in the rat. *J Neurosci Methods.* 1984;11(1):47-60.
33. Vorhees CV and Williams MT. Morris water maze: procedures for assessing spatial and related forms of learning and memory. *Nat Protoc.* 2006;1(2):848-58.
34. Emon ST, Irban AG et al. Effects of parenteral nutritional support with fish-oil emulsion on spinal cord recovery in rats with traumatic spinal cord injury. *Turk Neurosurg.* 2011;21(2): 197-202.
35. Berg JM, Tymoczko JL, Stryer L. *Biochemistry* (5th edition). New York: W H Freeman; 2002.
36. Fell GL, Nandivada P, Gura KM, Puder M. Intravenous Lipid Emulsions in Parenteral Nutrition. *Adv Nutr.* 2015;6(5):600-10.
37. Shinohara M, Mirakaj V, Serhan CN. Functional Metabolomics Reveals Novel Active Products in the DHA Metabolome. *Front Immunol.* 2012;3:81.
38. Ferrucci L, Cherubini A, Bandinelli S et al. Relationship of plasma polyunsaturated fatty acids to circulating inflammatory markers. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(2):439-46.
39. Duan Y, Li F et al. n-6:n-3 PUFA ratio is involved in regulating lipid metabolism and inflammation in pigs. *Br J Nutr.* 2014;111(3):445-51.
40. Carlson SC, Fallon EM et al. The Role of the  $\omega$ -3 Fatty Acid DHA in the Human Life Cycle. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition.* 2013;37(1): 15-2.
41. Bos DJ, van Montfort SJ et al. Effects of omega-3 polyunsaturated fatty acids on human brain morphology and function: What is the evidence? *Eur Neuropsychopharmacol.* 2016; 26(3):546-61.
42. Hacıoglu G, Seval-Celik Y et al. Docosahexaenoic acid provides protective mechanism in bilaterally MPTP-lesioned rat model of Parkinson's disease. *Folia Histochem Cytobiol.* 2012; 50(2):228-38.
43. Devassy JG, Leng S et al. Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids and Oxylipins in Neuroinflammation and Management of Alzheimer Disease. *Adv Nutr.* 2016;7(5):905-16.

44. Mazahery H, Stonehouse W et al. Relationship between Long Chain n-3 Polyunsaturated Fatty Acids and Autism Spectrum Disorder: Systematic Review and Meta-Analysis of Case-Control and Randomised Controlled Trials. *Nutrients*. 2017;9(2):155.
45. Deacon G, Kettle C et al. Omega 3 polyunsaturated fatty acids and the treatment of depression. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2017;57(1):212-223.
46. Saunders EF, Ramsden CE et al. Omega-3 and Omega-6 Polyunsaturated Fatty Acids in Bipolar Disorder: A Review of Biomarker and Treatment Studies. *J Clin Psychiatry*. 2016; 77(10):1301-08.
47. Wu A, Ying Z, Gomez-Pinilla F. The Salutary Effects of DHA Dietary Supplementation on Cognition, Neuroplasticity and Membrane Homeostasis after Brain Trauma. *J Neurotrauma*. 2011; 28(10): 2113–22.
48. Zhang W, Hu X et al. Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acid Supplementation Confers Long-term Neuroprotection against Neonatal Hypoxic-ischemic Brain Injury *via* Anti-inflammatory Actions. *Stroke*. 2010 ; 41(10): 2341–47.
49. Emon ST, Irbán AG et al. Effects of parenteral nutritional support with fish-oil emulsion on spinal cord recovery in rats with traumatic spinal cord injury. *Turk Neurosurg*. 2011;21(2):197-202.
50. Valentim AM, Di Giminiani P et al. Lower isoflurane concentration affects spatial learning and neurodegeneration in adult mice compared with higher concentrations. *Anesthesiology*. 2010;113(5):1099-108.
51. Loftis JM and Janowsky A. The N-methyl-D-aspartate receptor subunit NR2B: localization, functional properties, regulation and clinical implications. *Pharmacol Ther*. 2003;97(1):55-85.
52. Clayton DA, Mesches MH et al. A hippocampal NR2B deficit can mimic age-related changes in long-term potentiation and spatial learning in the Fischer 344 rat. *J Neurosci*. 2002; 22(9):3628-37.
53. Rammes G, Starker LK. Isoflurane anaesthesia reversibly improves cognitive function and long-term potentiation (LTP) via an up-regulation in NMDA receptor 2B subunit expression. *Neuropharmacology*. 2009;56(3):626-36.
54. Luo F, Hu Y et al. Maternal Exposure of Rats to Isoflurane during Late Pregnancy Impairs Spatial Learning and Memory in the Offspring by Up-Regulating the Expression of Histone Deacetylase 2. *PLoS One*. 2016;11(8) , e0160826.
55. Liu J, Zhao Y et al. Neonatal Repeated Exposure to Isoflurane not Sevoflurane in Mice Reversibly Impaired Spatial Cognition at Juvenile-Age. *Neurochemical Research*. 2016. 10.1007/s11064-016-2114-7.

56. Su D, Zhao Y et al. Repeated but not single isoflurane exposure improved the spatial memory of young adult mice. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2011; 55(4):468-73.
57. Yang B, Liang G et al. Comparison of Neurodegeneration and Cognitive Impairment in Neonatal Mice Exposed to Propofol or Isoflurane. *PLoS One*. 2014; 9(6):e99171.
58. Loepke AW, Istaphanous GK et al. The effects of neonatal isoflurane exposure in mice on brain cell viability, adult behavior, learning, and memory. *Anesth Analg*. 2009;108(1):90-104.
59. Si Y, Zhang Y et al. Dexmedetomidine Acts via the JAK2/STAT3 Pathway to Attenuate Isoflurane-Induced Neurocognitive Deficits in Senile Mice. *PLoS One*. 2016;11(10):e0164763.
60. Yi X, Cai Y, Li W. Isoflurane Damages the Developing Brain of Mice and Induces Subsequent Learning and Memory Deficits through FASL-FAS Signaling. *Biomed Res Int*. 2015;2015:315872. doi: 10.1155/2015/315872.
61. Tian M and Li Z. Effects of docosahexaenoic acid on learning and memory impairment induced by repeated propofol anesthesia in young rats. *Exp Ther Med*. 2016;11(4): 1493–98.
62. Li C, Wang Q et al. Arachidonic acid attenuates learning and memory dysfunction induced by repeated isoflurane anesthesia in rats. *Int J Clin Exp Med*. 2015; 8(8): 12365–73.

## EK-1:



T.C.  
SAĞLIK BAKANLIĞI  
TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU  
İstanbul İli Bakırköy Bölgesi Kamu Hastaneleri Birliği Genel Sekreterliği  
Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi  
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu

Sayı : 2016/112  
Konu : HADYEK/2016-33 nolu Proje  
61.Kurul toplantısı

Tarih : 09.09.2016

Sayın, Uzm. Dr. Serdar DEMİRGAN  
Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi / Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği

Yürütücüsü olduğunuz “ Yüksek Konsantrasyonda İzofluran Anestezisi Uygulanan Yenidoğan Ratlarda Omegaven Uygulamasının Öğrenme ve Kognitif Fonksiyonlar Üzerine Etkisi ” isimli projeniz, Hastanemiz Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulunca istenilen düzeltmelere istinaden vermiş olduğunuz dilekçenizdeki değişiklikler incelendi. Alınan karar gereğince projenizin uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinize rica ederim.

Prof. Dr. Ayşin SELÇAN  
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başkanı



T.C.  
SAĞLIK BAKANLIĞI  
TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU  
İstanbul İli Bakırköy Bölgesi Kamu Hastaneleri Birliği Genel Sekreterliği  
Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi  
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu

2016-33 NOLU PROJENİN 22.08.2016 TARİHLİ VE 61. KURUL TOPLANTI KARARI

Prof. Dr. Ayşin SELCAN  
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Başkanı  
(Bu proje görüşülürken katılmadı)

Prof. Dr. M. AKİF GÜLEÇ  
Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği

Prof. Dr. Mehmet Faruk OKTAY  
Kulak Burun Boğaz Kliniği

Doç. Dr. Feyza KARAGÖZ GÜZEY  
Nöroşirurji Kliniği

Doç. Dr. Berk ÖZKAYNAK  
Kardiyovasküler Cerrahi Kliniği

Uzm. Dr. Osman Bilgin GÜLÇİÇEK  
Genel Cerrahi Kliniği

Duygu Sultan ÇELİK  
Veteriner Hekim (izinli)

Kadir TECİRLİ  
Sivil Toplum Örgütü Üyesi

Ayşe AY  
Sivil Bir Üye