

**T.C.**  
**GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**  
**ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİMDALI**

**MEMANTİNİN PROPOFOL ANESTEZİSİ SONRASI**  
**DERLENME, KOGNİTİF FONKSİYON VE AĞRI DÜZEYİNE**  
**ETKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ**  
**Dr. ÜLKÜ SABUNCU (EMİK)**

**TEZ DANIŞMANI**  
**Doç.Dr. YUSUF ÜNAL**

**ANKARA**  
**KASIM 2012**

## TEZ TUTANAĞI

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi Dr. Ülkü Sabuncu (Emik) **”Memantin Propofol Anestezisi Sonrası Derlenme, Kognitif Fonksiyon ve Ağrı Düzeyine Etkisi”** konulu uzmanlık tezi anabilim dalımızda incelendiğinde 2 sayfa giriş, 25 sayfa genel bilgiler, 5 sayfa gereç ve yöntem, 3 sayfa bulgular , 12 sayfa tartışma ve sonuç, 1 sayfa özet saptanmıştır.

Adı geçen doktor tarafından 13 /11/2012 tarihinde teslim edilen tezi, tez danışmanı Doç. Dr. Yusuf Ünal ve sınav jüri üyeleri tarafından incelenerek oy birliği ile **‘uzmanlık tezi olarak kabul edilmesine’** karar verilmiştir.

### BAŞKAN

Prof. Dr. Mehmet Akçabay

Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

### ÜYE

Doç.Dr.Yusuf Ünal

Anesteziyoloji ve Reanimasyon

Anabilim Dalı

### ÜYE

Doç. Dr. Berrin Işık

Anesteziyoloji ve Reanimasyon

Anabilim Dalı

## **KISALTMALAR**

|                         |                                                                                   |
|-------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| <b>POKD:</b>            | <b>Postoperatif Kognitif Disfonksiyon</b>                                         |
| <b>POD:</b>             | <b>Postoperatif Deliryum</b>                                                      |
| <b>GABA:</b>            | <b>Gamma Amino Butirik Asit</b>                                                   |
| <b>NMDA:</b>            | <b>N-metil D- aspartat</b>                                                        |
| <b>DSM IV:</b>          | <b>Diagnostik and Statistical Manual of Mental Disorders –<br/>Fourth Edition</b> |
| <b>CO<sub>2</sub>:</b>  | <b>Karbondioksit</b>                                                              |
| <b>N<sub>2</sub>O:</b>  | <b>Nitröz Oksit</b>                                                               |
| <b>EAA:</b>             | <b>Eksitatör Aminoasitler</b>                                                     |
| <b>Ca<sup>+2</sup>:</b> | <b>Kalsiyum</b>                                                                   |
| <b>AMPA:</b>            | <b>Alfa-amino-3-hidroksi-5-metil-izoksazolpropoionik asit</b>                     |
| <b>Na<sup>+1</sup>:</b> | <b>Sodyum</b>                                                                     |
| <b>K<sup>+1</sup>:</b>  | <b>Potasyum</b>                                                                   |
| <b>Mg<sup>+2</sup>:</b> | <b>Magnezyum</b>                                                                  |
| <b>MK- 801:</b>         | <b>Dizocilpine</b>                                                                |
| <b>PCP:</b>             | <b>Fensiklidin</b>                                                                |

|                         |                                                                                                              |
|-------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>FDA:</b>             | <b>Food and Drug Administration (Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi)</b>                                          |
| <b>NH<sub>3</sub>:</b>  | <b>Amonyak</b>                                                                                               |
| <b>BDNF:</b>            | <b>Brain-Derived Neurotropic Factor</b>                                                                      |
| <b>trkB:</b>            | <b>T tirozinkinaz-B</b>                                                                                      |
| <b>mRNA:</b>            | <b>Mitokondriyal Ribonükleik Asit</b>                                                                        |
| <b>P<sub>450</sub>:</b> | <b>Sitokrom P-450</b>                                                                                        |
| <b>EDTA:</b>            | <b>Etilen Diamin Tetra Asetik Asit</b>                                                                       |
| <b>GÜDAM:</b>           | <b>Gazi Üniversitesi Deneysel Araştırma Merkezi</b>                                                          |
| <b>NaCl:</b>            | <b>Sodyum Klorür</b>                                                                                         |
| <b>ip:</b>              | <b>İntraperitoneal</b>                                                                                       |
| <b>iv:</b>              | <b>İntravenöz</b>                                                                                            |
| <b>SF:</b>              | <b>Serum Fizyolojik</b>                                                                                      |
| <b>CBP:</b>             | <b>Kardiyopulmoner Bypass</b>                                                                                |
| <b>EMA:</b>             | <b>European Agency for the Evaluation of Medical Products<br/>(Avrupa Medikal ürünler Geliştirme Ajansı)</b> |
| <b>CGS 19755:</b>       | <b>cis-4-fosfonometil-2-piperidin karboksilik asit</b>                                                       |
| <b>AH:</b>              | <b>Alzheimer Hastalığı</b>                                                                                   |
| <b>LPS:</b>             | <b>Lipopolisakkarit</b>                                                                                      |

**sn:**           **Saniye**

**dk:**           **Dakika**

**$\alpha$ :**           **Alfa**

**$\beta$ :**           **Beta**

**$\gamma$ :**           **Gama**

# İÇİNDEKİLER

## Sayfa No

|                                                                               |      |
|-------------------------------------------------------------------------------|------|
| Kabul ve Onay.....                                                            | i    |
| Kısaltmalar .....                                                             | ii   |
| İçindekiler .....                                                             | v    |
| Tablolar .....                                                                | vii  |
| Şekiller .....                                                                | vii  |
| Resimler .....                                                                | viii |
| 1.GİRİŞ.....                                                                  | 1    |
| 2.GENEL BİLGİLER .....                                                        | 3    |
| 2.1. Postoperatif Kognitif Disfonksiyon .....                                 | 3    |
| 2. 1. 1. Postoperatif Kognitif Fonksiyon Bozuklukları.....                    | 4    |
| 2.1.1.1. Postoperatif delirium .....                                          | 4    |
| 2.1.1.2. Postoperatif kognitif disfonksiyon.....                              | 5    |
| 2. 2. Propofol.....                                                           | 9    |
| 2.2.1. Propofolün Santral Sinir Sistemi ve Kognitif Fonksiyonlara Etkisi..... | 11   |
| 2. 3. Eksitator Aminoasitler .....                                            | 12   |
| 2. 3. 1. Glutamat .....                                                       | 12   |
| 2. 4. NMDA Reseptörü .....                                                    | 13   |
| 2. 5. Memantin.....                                                           | 17   |

|                                              |           |
|----------------------------------------------|-----------|
| <b>2. 6. Ratlarda POKD Modelleri .....</b>   | <b>19</b> |
| <b>2. 6. 1. Radial Arm Maze.....</b>         | <b>19</b> |
| <b>2. 6. 2. Morris Water Maze .....</b>      | <b>20</b> |
| <b>2. 7. Ağrı .....</b>                      | <b>21</b> |
| <b>2. 7. 1. Ağrı Yolakları .....</b>         | <b>22</b> |
| <b>2. 7. 2. Nosiseptörler .....</b>          | <b>23</b> |
| <b>2. 8. Ratlarda Ağrı Modelleri .....</b>   | <b>24</b> |
| <b>2. 8. 1. Hot-plate .....</b>              | <b>25</b> |
| <b>3. GEREÇ VE YÖNTEM.....</b>               | <b>26</b> |
| <b>3. 1. Denek Seçimi.....</b>               | <b>26</b> |
| <b>3. 2. Kullanılan Yöntemler .....</b>      | <b>26</b> |
| <b>3.3. İstatistiksel Değerlendirme.....</b> | <b>31</b> |
| <b>4. BULGULAR.....</b>                      | <b>32</b> |
| <b>5. TARTIŞMA .....</b>                     | <b>35</b> |
| <b>6. SONUÇ .....</b>                        | <b>47</b> |
| <b>7. KAYNAKLAR.....</b>                     | <b>48</b> |
| <b>8. ÖZET .....</b>                         | <b>62</b> |
| <b>9. SUMMARY .....</b>                      | <b>63</b> |
| <b>10. EKLER .....</b>                       | <b>64</b> |

|                                                                            |           |
|----------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>10. 1. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Etik Kurulu</b> |           |
| Onayı.....                                                                 | 64        |
| <b>10. 2. Özgeçmiş .....</b>                                               | <b>65</b> |

## **TABLolar**

|                                                                                            |                 |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
|                                                                                            | <b>Sayfa No</b> |
| <b>Tablo 1. Postoperatif Kognitif Disfonksiyon Risk Faktörleri .....</b>                   | <b>8</b>        |
| <b>Tablo 2. Gruplardaki Ratların Vücut Ağırlığı Değerlerine Ait Veriler .....</b>          | <b>32</b>       |
| <b>Tablo 3. Gruplardaki Ratların Tail Pinch ve Hot-plate Ölçümlerine Ait Veriler .....</b> | <b>33</b>       |
| <b>Tablo 4. Gruplarda Ratların Radial Arm Maze Ölçüm Değerlerine Ait Veriler .....</b>     | <b>34</b>       |

## **ŞEKİLLER**

|                                                 |                 |
|-------------------------------------------------|-----------------|
|                                                 | <b>Sayfa No</b> |
| <b>Şekil 1. Memantinin Yapısal Formülü.....</b> | <b>17</b>       |
| <b>Şekil 2. Ağrı Yolakları.....</b>             | <b>22</b>       |



## **RESİMLER**

### **Sayfa No**

|                                                                    |           |
|--------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Resim 1. Radial Arm Maze Düzeneği.....</b>                      | <b>20</b> |
| <b>Resim 2. Radial Arm Maze Santral Platformdaki Rat .....</b>     | <b>28</b> |
| <b>Resim 3. Ratların Kollara Giriş Çıkışı .....</b>                | <b>29</b> |
| <b>Resim 4. Ratların Hot-plate İçerisine Yerleştirilmesi .....</b> | <b>29</b> |
| <b>Resim 5. Hot-plate Testi Uygulaması .....</b>                   | <b>30</b> |

## 1. GİRİŞ

Postoperatif kognitif disfonksiyon (POKD) postoperatif dönemde ortaya çıkan düşünme ve hafıza ile ilgili problemler olup major cerrahilerden sonra sıklıkla görülen bir durumdur (1). Detayları yeterince tanımlanmamış olmasına rağmen hafıza, bilgi işlenmesi ve idari fonksiyonlarda değişiklikler olarak bilinmektedir. Postoperatif dönemde kognitif fonksiyonlardan en sık hafıza fonksiyonu etkilenmektedir (2). Anestezi uygulamalarından sonra POKD'nin hangi sıklıkta görüldüğüne dair yapılan çalışmalarda oran % 33 ile % 83 arasında bildirilmektedir (3). Ortaya çıkma sıklığını etkileyen risk faktörleri arasında, ileri yaş, ilaç etkileri, ağrı, altta yatan demans, hipotermi ve metabolik bozukluklar yer almaktadır.

Hipnotik etkili intravenöz (iv) genel anestezik ajan olan propofol kognitif fonksiyonları birkaç saat boyunca deprese etmektedir. Propofolün etki mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber barbitüratlar gibi Gamma amino bütirik asit (GABA)'nın reseptörden ayrılmasını azaltarak etki ettiği düşünülmektedir. Klor kanallarının aktivasyonu ile GABA'nın alt birimi olan  $\beta$ -1 fonksiyonunu ve inhibitör sinaptik aktivasyonu artırdığı ileri sürülmektedir. Postsinaptik ve presinaptik düzeylerde etki ederek santral sinir sistemi (SSS)'yi baskılamaktadır. Postsinaptik GABA<sub>A</sub> reseptörü klorid kompleksini inhibe ederek etki etmektedir. Aynı zamanda eksitator N-metil D-aspartat (NMDA) reseptörlerinin alt tipi olan glutamat reseptörlerini, yavaş kalsiyum kanallarını ve voltaj kapılı sodyum kanallarını inhibe etmektedir. Propofolün NMDA

reseptörleri üzerindeki yaygın inhibisyon etkisi ilacın SSS üzerindeki etkilerine de katkıda bulunur (4)

Non-kompetitif NMDA reseptör antagonisti olan memantin, Alzheimer hastalığı da dahil olmak üzere birçok nörolojik bozuklukta kullanılan ve klinik olarak faydalı olduğu bildirilmiş bir ilaçtır. Memantinın asıl etkisini NMDA reseptörlerinden geçen akımı, glutamatın yüksek konsantrasyonları ile bloke etmesi olduğuna inanılmaktadır. L-glutamat ise SSS'deki ana eksitatör nörotransmitterdir ve nöronal transmisyon, plastisite ve hafıza sürecinde önemli rollere sahiptir. Memantinın, hayvan modellerinde hafıza ve sinaptik plastisitede meydana gelen değişiklikleri geri çevirebileceği gösterilmiştir (5). Ayrıca nöroprotektif bir ajan olduğu ve ağrı kontrolüne olumlu etkileri olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (6-8).

Bu çalışmada ratlarda intraperitoneal uygulanan memantinın propofol anestezisinden derlenmede, kognitif fonksiyonlar üzerine etkisi ve analjezik etkinliği araştırılmıştır.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2. 1. Postoperatif Kognitif Disfonksiyon**

Anestezinin hafıza fonksiyonu üzerine olumsuz etkilerinin ilk kez tanımlanmasının üzerinden 200 yıldan uzun bir süre geçmesine rağmen POKD halen yeterince açıklığa kavuşturulamamıştır (9).

İlk başarılı kardiopulmoner by-pass vakalarını gerçekleştirmesinin ardından sonra beyinde bazı değişiklikler olduğu fark edilmiştir. Meydana gelen bu değişikliklerle ilgili çalışmalar da kardiopulmoner cerrahilerin başlamasından sonraki ilk yıllara denk gelmiştir (10). Postoperatif kognitif disfonksiyon ilk kez Bedford (11) tarafından 1950’li yıllarda tanımlanmıştır. Anestezi sonrası ortaya çıkan nörokognitif bir bozukluk olarak risk faktörleri, prevalansı, uzun dönem sekelleri ile ilgili araştırmalar halen devam etmektedir (12-14).

North American Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV) sınıflamasına göre kognitif bozukluklar 4 gruba ayrılmaktadır (15).

1. Deliryum: Dikkati belirli bir konu üzerinde odaklama, sürdürme ya da yeni bir konuya kaydırma yetisinde azalma ile seyreden akut bilinç bozukluğu ve kognitif değişiklik (bellek, yönelim, dil bozukluğu) ile karakterize ve gün içinde dalgalanmalar gösteren bir sendromdur.

2. Demans: Çoklu kognitif yetersizlik (dil, yönetsel işlev ve bellek bozukluğu) ile karakterizedir.

3. Amnestik Bozukluk: Yeni bilgileri öğrenme, daha önceden öğrenilmiş bilgileri ya da geçmişteki olayları anımsama yetilerinde bozulma ile karakterizedir.

4. Nörokognitif Bozukluk: İki veya daha fazla kognitif fonksiyon bozukluğu ile karakterize olup, iki haftadan önce düzelme göstermeyen klinik tablo olarak tarif edilmiştir.

## **2. 1. 1. Postoperatif Kognitif Fonksiyon Bozuklukları**

Postoperatif kognitif hastalıklar, postoperatif delirium (POD) ve POKD olarak 2 alt başlıkta incelenmektedir.

### **2. 1. 1. 1. Postoperatif Delirium**

Postoperatif delirium, DSM IV'deki tanımına göre bilinç ve kognitif fonksiyonlarda meydana gelen akut bozukluklar ile karakterize bir durumdur (15). Postoperatif delirium, yaşlı hastalarda iyileşmeyi geciktiren, hastanede yatış süresini uzatan, morbidite ve mortaliteyi artıran bir sendromdur (15). Bu sendromda oryantasyon, konuşma, öğrenme ve hafıza gibi kognitif fonksiyonlardaki bozukluklar yanında emosyonel rahatsızlıklar, anksiyete, hiddet ve depresyon görülebilir (15).

Delirium insidansı literatürde hasta popülasyonun risk faktörlerine göre değişiklik göstermektedir; yaşlı hastalarda insidansı % 25 - % 60 arasında bildirilmektedir. Bu oran kardiyovasküler cerrahide ise % 73'e kadar ulaşabilir (16).

Tipik olarak delirium altta yatan bir nedene bağlıdır ve altta yatan neden teşhis ve daha sonra tedavi edilir ise delirium da düzelmektedir. Altta yatan

nedenler arasında enfeksiyon, dehidratasyon, kötü glisemik kontrol, elektrolit dengesizliği ve ilaç-alkol geri çekilme sendromları olabilir (17). Oluşumunun hızlanmasına neden olan faktörler arasında ise postoperatif ağrı, opioid kullanımı, uykusuzluk, sirkadien ritim bozukluğu, postoperatif periyotta görülen hipoksi sayılabilir (18).

Deliryum değişik şekillerde sınıflanabilir. Örneğin; başlangıç durumuna göre acil deliryum ve POD olarak ikiye ayrılabilir (19). Acil deliryum çocuklarda genel anestezi sonrasında sık görülen ve sekelsiz düzelme gösteren bir tablodur ve çocukların preoperatif sedasyon, anksiyete durumu ile ilgisi olabileceği bildirilmiştir (20,21). Çocuklarda görülen bu POD genellikle postoperatif 1. ve 3. günlerde ortaya çıkmakta ve saatler veya günler içinde gerilemektedir. POD'nin birkaç hafta veya ay devam edebildiği de gösterilmiştir (21). Bundan başka deliryum, hipoaktif (laterjik, hipoalert), hiperaktif (ajite, hiperalert) ve ikisinin bir arada olduğu gündüz uykusuzluğu ve gece ajitasyonu ile seyreden mikst tip olarak da sınıflandırılabilir (19). Ayrıca POD'nin seyri gün içinde dalgalanmalar gösterebilir (18).

### **2. 1. 1. 2. Postoperatif Kognitif Disfonksiyon**

Halen çok iyi tanımlanmamış olmasına rağmen bilgi işlenmesinde, idari fonksiyonlarda ve hafızada meydana gelen çok geniş bir spektrumda olan değişikliklerdir. En sık şikayet hafızada meydana gelen bozulmadır. Genellikle cerrahiden sonraki ilk birkaç günde fark edilmez ve sıklıkla hastalar iş ve evdeki normal aktivitelerindeki zorluklardan bahsederler (14).

## DSM 4'den Adapte Edilen Postoperatif Hafif Kognitif Fonksiyon

Kriterleri (22).

1. Öğrenme ve hatırlama azalması şeklinde hafıza yetersizlikleri
2. Planlama organizasyonu, muhakeme, sonuç çıkarma fonksiyonlarında gerileme
3. Dikkat ve ilgili fonksiyonların hızında yavaşlama
4. İnce motor becerilerde gerileme
5. Dil ile ilgili yetersizlik

Postoperatif kognitif disfonksiyon postoperatif dönemde ortaya çıkış zamanına göre ikiye ayrılabilir. Postoperatif 2. haftadan önce görülen POKD erken POKD, postoperatif 1. aydan sonra görülen POKD, geç POKD olarak sınıflandırılabilir. Erken POKD insidansı % 26-79 iken; geç POKD insidansı ise % 0-37 arasında değişmektedir (23). Postoperatif kognitif disfonksiyon yaşlı popülasyonda daha sık görülmektedir (24). Moller ve arkadaşları (25) tarafından yapılan bir araştırmada 60 yaş üzerinde olan ve abdominal cerrahi geçiren 1218 hasta incelenmiş ve 1. haftada %25.8, 3. ayda %9.9 oranında POKD gözlenmiştir.

POKD'nun etyolojisi yeterince bilinmemekle beraber bu konuda pek çok faktör suçlu bulunmuştur. Son dönemde en çok üzerinde durulan faktör, peroperatif dönemde meydana gelen asetilkolin, serotonin, glutamat ve aspartat gibi nörotransmitter sistemlerindeki dengesizliklerdir. Bu nörotransmitterlerden biri olan asetilkolinin bilinç üzerinde önemli etkilere sahip olduğu bilinmektedir ve santral antikolinerjik defekt veya yetersiz asetilkolin

salınımının POKD'ye neden olabileceği düşünülmektedir (26). Bunlara ek olarak sitokinler gibi inflamatuvar mediyatörlerin salınması, serotonerjik fonksiyonlarda meydana gelen azalmanın da POKD'ye neden olabileceği düşünülmektedir (27, 28).

Nikotinic sistemin öğrenme, hafıza ve kognisyon üzerine etkileri insan ve hayvan çalışmalarıyla gösterilmiştir. Dikkat üzerine doğrudan etki ederken; öğrenme ve hafıza üzerine ise presinaptik nikotinic asetilkolin reseptörlerinden (nAChRs) asetilkolin, glutamat, dopamin, noradrenalin, serotonin ve GABA salınımını kolaylaştırarak etki eder (29).

Postoperatif kognitif disfonksiyonun birçok risk faktörü bulunmaktadır. İlerlemiş yaş, kognitif fonksiyonları bozan eşlik eden bir hastalığın olması ve çoklu ilaç kullanımı (4'den fazla ilacın kullanıldığı durumlar) bilinen risk faktörlerindendir (30). Bunlara ek olarak anestezi süresi, eğitim seviyesi, ikinci bir operasyon, postoperatif infeksiyonlar, solunum yolu komplikasyonları, geçirilen cerrahinin tipi, perioperatif medikasyon, intraoperatif iskemi muhtemel risk faktörleri arasında sayılabilirler (25,31). Nedenleri arasında inflamatuvar yanıt, mikroemboli, genetik yatkınlık, hipoperfüzyon, pompa kullanımı yer almaktadır ancak nedenleri bunlarla sınırlı değildir. Postoperatif kognitif disfonksiyon gelişimi için dönemsel risk faktörleri tablo 1'de sıralanmıştır.



**Tablo 1. Post-Operatif Kognitif Disfonksiyon Risk Faktörleri (32)**

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

Postoperatif kognitif disfonksiyon tanısının konulmasında standardize edilmiş ve genel olarak kabul edilmiş bir metod olmadığından çalışmaları değerlendirmek ve karşılaştırmak da zor olmaktadır. Çalışmaların bir diğer zor tarafı da kontrol grubu oluşturulmasının zorluğudur. Bütün bunlara rağmen zor da olsa anesteziden önce ve sonra yapılan bir dizi nörofizyolojik test ile tanı konulmaktadır (33) .

Kognitif fonksiyonlar klinik muayenede kabaca 4 grupta incelenir (22) .

1. Genel entelektüel fonksiyonlar (kişi, yer, zaman oryantasyonu, genel bilgi, muhakeme ve persepsiyon bozuklukları)
2. Hafıza ve davranış fonksiyonları
3. Dil ve bununla ilişkili fonksiyonlar
4. Diğer lateralize ve lokalize kognitif fonksiyonlar

Bu testlerden bazıları genel anesteziye derlenmeyi tespit etmekte, sözel uyarana yanıt, yer-zaman ve kişi oryantasyonuna bakarak kognitif fonksiyonların bir kısmının geri dönüşümünü incelemektedir. Problem çözme, muhakeme, sonuç çıkarma, kısa süreli bellek ve öğrenme gibi yetiler; entelektüel yeterliliğin değerlendirildiği nöropsikolojik testlerle değerlendirilmektedir. Psikomotor fonksiyonlar ise reaksiyon zamanı gibi testlerle ölçülmektedir. Bu testlerin hepsinde hastaya göre değişen subjektif veriler elde edilmektedir (22).

## **2. 2. Propofol**

Propofol (2, 6- diisopropifenol ) iki izopropil grubunun eklendiği bir fenol halkasından oluşur. Propofol suda çözünmemekle birlikte % 1'lik solüsyonu % 10 soya fasulyesi yağı, % 2.25 gliserol ve % 1.2 saflaştırılmış yumurta lesitini içerir. Suda yağ emülsiyonu şeklinde iv uygulamaya uygundur. İlaç ilk kez 1977'de Kay ve Rolly tarafından kullanılmıştır (34) .

Propofol karaciğerde hızlı bir şekilde glukuronid ve sülfat ile yapılan konjugasyon reaksiyonu ile suda çözünür hale getirilir ve böbreklerle atılır. Metabolitlerinin aktif olmadığı düşünülmektedir. Propofolün klirensi karaciğer kan akımından yüksektir (1,5-2,1 L/ dk). Bu da karaciğer dışında bir yıkım merkezi olduğunu düşündürmektedir. Karaciğer dışı metabolizmada en önemli rolü akciğerlerin üstlendiği düşünülmektedir. Propofol kendi konsantrasyonu ile doğru orantılı olarak sitokrom-P450 enziminde inhibisyona yol açar ve bu enzimle ilişkisi olan ilaçların da metabolizmasını değiştirir (34).

Propofolün farmakokinetiği hem iki hem de üç kompartmanlı modellerde tanımlanmıştır. İki kompartmanlı model esas alındığında başlangıçta olan distrübisyona bağlı olarak propofolün yarılanma ömrü 2-8 dk'dır. Eliminasyon yarı ömrü ise 1-3 saattir. Propofolün dağılımı en iyi şekilde üç kompartman modeliyle tarif edilebilir. Bu modelde ilk başlangıç ve dağılım yarı ömürleri sırasıyla 1-8 dk ve 30-70 dk'dır. Eliminasyon yarı ömrü ise 4-23.5 saattir (34) . Propofolün eliminasyon yarı ömrünün uzun olması, propofolün sınırlı perfüzyonu olan derin kompartmanlara sahip olduğunu göstermektedir. Bu kompartmanlardan santral kompartmana geri dönüş ise yavaş olmaktadır. Bu durum propofolün uzun süre infüzyon şeklinde verilmesi durumunda birikerek derlenme süresinin uzun olmasını açıklamaktadır. Santral kompartmanlardaki distrübisyon volümü hacmi ise 150-700 L'dir (34).

Propofolün farmakokinetiği yaş, cinsiyet, ağırlık, önceden var olan hastalıklar ve birlikte verilen ilaçlar gibi birçok faktörden etkilenir. Ayrıca propofol karaciğer kan akımını bozarak kendi klirensini de azaltmaktadır. Propofolün eliminasyon yarı ömrü cinsiyetten etkilenmezken dağılım hacmi ve klirensi kadınlarda daha yüksektir. Yaşlılarda propofolün klirens hızları daha düşüktür fakat distrübisyon volümü de azalmış olduğundan, 50 yaş ve üzeri hastalarda propofolün indüksiyon dozunun ve idame infüzyon hızının azaltılması önerilmektedir (34). Çocuklarda santral kompartman volümü %50 oranında ve klirens ise %25 oranında artmış olduğundan, çocuklarda gereken infüzyon dozu erişkinlerden daha yüksektir (34) .

Karaciğer hastalarında eliminasyon yarı ömrü hafifçe uzarken klirens aynıdır. Renal yetmezlikte propofolün kinetiği etkilenmez (35) .

Propofol 2-2,5 mg/kg dozunda verildiğinde hipnoz 5-10 dakika sürer. İntrakranial ve intraoküler basıncı azaltır. Serebral metabolik oksijen ihtiyacını azaltır. Subhipnotik dozlarda santral kaynaklı ağrının tanı ve tedavisinde kullanılır (34) .

Propofolün 2,5 mg/kg'lık indüksiyon dozunu takiben hastaların % 25-30'unda apne oluşur. Apne oluşumundan önce genellikle taşipne ve tidal volümde azalma gözlenir. Propofolün indüksiyon dozundan sonra solunum sayısı 2 dk boyunca artar; dakika volümü ise 4 dk boyunca azalır ve bu durum propofolün tidal volume olan etkisinin solunum sayısına olan etkisinden daha uzun sürdüğünü gösterir (34). Propofolün kardiovasküler sistem üzerindeki en belirgin etkisi arteriyel kan basıncındaki azalmadır. Kardiyovasküler hastalığın olup olmamasından bağımsız olarak 2-2,5 mg/kg'lık dozun ardından sistolik kan basıncında % 25-40'lık bir azalma meydana gelir. Benzer değişiklikler ortalama arteriyel basınç ve diastolik arteriyel basınçta da görülür (34).

### **2. 2. 1. Santral Sinir Sistemi ve Kognitif Fonksiyonlara Etkisi**

Propofol hipnotik bir ajandır ve hipnotik etkisi GABA'nın, GABA<sub>A</sub> reseptöründeki  $\beta$ -alt ünitesine bağlanarak oluşturduğu klor akışını potansiyalize etmesine bağlıdır. Membrandan geçişte lokalize  $\beta 1$  (M286),  $\beta 2$  (M286) ve  $\beta 3$  (M265) alt ünitelerinin propofolün hipnotik etkisi için önemli olduğu gösterilmiştir. Alfa ( $\alpha$ ) ve gamma ( $\gamma_2$ ) alt üniteler de propofolün GABA reseptörü üzerindeki etkisinin modülasyonuna katkıda bulunuyor gibi görülmektedir.

Hipokampüsteki GABA<sub>A</sub> reseptörlerine olan bu etki ile propofol hipokampusta ve prefrontal kortekste Ach salınımını inhibe eder. Bu etki propofolün sedatif özellikler için önemli görünmektedir. Propofol, sodyum kanallarının kapı mekanizmasının modülasyonu ile glutamat reseptörlerinin subtipi olan NMDA'da yaygın inhibisyon oluşturmaktadır ki bu etki de SSS etkilerine katkıda bulunmaktadır. Propofol spinal kord üzerinde dorsal boynuzdaki GABA<sub>A</sub> ve glisin reseptörleri üzerine de etkilidir (34). Bu reseptörlerin modülasyonunun kognitif disfonksiyon yaptığı bilinmektedir. Yapılan çalışmalar sonucunda propofolün kognitif fonksiyonları 6 saate kadar baskıladığı bildirilmiştir (35).

### **2. 3. Eksitatör Aminoasitler**

Beyinde oldukça yüksek konsantrasyonlarda bulunan glutamat ve aspartat gibi eksitatör aminoasitler (EAA) memeli santral SSS'nin ana nörotransmitterleridir. Eksitatör aminoasitler sinir terminallerindeki sinaptik geçişi yönlendirir ve nöron içine iyon geçişini kontrol ederler. Bunun yanı sıra eksitatör aminoasitlerin nöronal yaşam, sinaptogenesis, nöronal plastisite, öğrenme ve hafıza üzerinde etkilerinin olduğu bildirilmiştir (36,37).

#### **2. 3. 1. Glutamat**

Beyinde en çok bulunan nörotransmitter glutamattır ve korteks, bazal ganglionlar, duyuşal yollarda daha yoğun bulunmaktadır. Beyindeki eksitatör iletimin % 75'inden sorumludur ve diğer eksitatör reseptör tiplerinin hepsi üzerinde etkisi vardır (38). Glutamatın anormal düşüklüğü normal eksitasyonun bozulmasına, aşırı yükselmesi ise kalsiyum (Ca<sup>+2</sup>) homeostazını bozarak

eksitotoksositeye ve hücre ölümüne yol açabilir (36,39). Bu yüzden sinaptik aralıktaki glutamat seviyelerini düzenleyen hassas bir denge söz konusudur. Glutamat salınımı  $Ca^{+2}$ 'a bağımlı egzozitozla gerçekleşirken, nöronal geri alınımı ve sinaptik veziküllerde toplanması çeşitli taşıyıcı proteinler aracılığı ile gerçekleştirilir. Fizyolojik koşullarda glutamat kuvvetli ve hızlı etki gösteren bir toksin olduğu halde glutamin sentaz mekanizması sayesinde glutamatın beyne direkt uygulanması bile hasar yaratmayacaktır (40). Patolojik durumlarda çok yüksek seviyelerde glutamat salınımına neden olan ve sistemin yetersiz çalışmasına yol açan nedenler eksitotoksik hasara ve nöron kaybına yol açacaktır (36, 41).

Eksitator aminoasitler etkilerini belirli reseptörlere bağlanarak gösterirler (42). Bu reseptörle Alfa-amino-3-hidroksi-5-metil-izoksazolpropoionik asit (AMPA) reseptörleri, NMDA reseptörleri, kainat reseptörleri ve metabotropik reseptörler olmak üzere dörde ayrılırlar. Bunlardan AMPA reseptörleri, NMDA reseptörleri ve kainat reseptörleri sodyum ( $Na^{+1}$ ), potasyum ( $K^{+1}$ ) ve  $Ca^{+2}$  'a olan farklı geçirgenlikleri nedeni ile iyonotropik reseptör olarak sınıflandırılırlar (43).

#### **2. 4. NMDA Reseptörü**

N-metil D- aspartat resptörleri ve antagonistlerin Jeff Watkins ve ark (44) tarafından keşfedilmiştir. Postsinaptik yerleşim gösteren NMDA reseptörleri beyin korteksi, amigdala, hipokampus, striatum ve septumda fazla sayıda bulunurlar. Motor fonksiyonların, aktivitenin koordinasyonu ve programlanması ile duyuşal ileti ve bu iletilerin integrasyonunda rol alırlar (45).

N-metil D- aspartat reseptörü üzerinde  $\text{Ca}^{+2}$  geçişine izin veren kanallar vardır (46). Bu kanalların; endojen magnezyum ( $\text{Mg}^{+2}$ ) ile voltaj bağlı kanal blokajı ve  $\text{Ca}^{+2}$ 'a karşı yüksek geçirgenlik gibi iki önemli özellikleri vardır. Magnezyum ile kanal blokajı tipik nöronal istirahat potansiyelinde NMDA reseptör aracılı akımın % 90'ından fazlasını inhibe eder. Ancak postsinaptik depolarizasyon kanalın içindeki voltaj alanını değiştirir,  $\text{Mg}^{+2}$ 'u bağlandığı yerden ayırır ve NMDA reseptör aracılı akım artar. Beraber oluşan pre ve postsinaptik aktivite NMDA reseptörü içinden  $\text{Ca}^{+2}$  akımını artırır. Bu da sinaptik bağlantıların stabilizasyonu, nekrotik ve apoptotik nöronal ölüm gibi farklı sonuçlara yol açabilecek birtakım intrasellüler sinyal yollarını aktive eder (47). Bu sebeple NMDA reseptör aktivitesinin inhibisyonu hem yararlı hem de zararlı sonuçlara yol açabilir.

N-metil D-aspartat reseptörlerinin; NMDA ve diğer agonist tanıma bölgesi, katyon bağlanma bölgesi ( $\text{Mg}^{+2}$  bağlanır), glisin bağlanma bölgesi, poliamin bağlanma bölgesi, çinko bağlanma bölgesi ve kanal antagonist bağlanma bölgesi olmak üzere altı bölgesi tanımlanmıştır. Bu kanalları aktive edici maddeler içinde en önemlisi glutamattır. Glisin ve poliaminler ise bu kanallarda aktiviteyi artırırken; poliamin antagonistleri ve en önemlisi  $\text{Mg}^{+2}$  NMDA reseptörünü bloke edici etkiye sahiptir (45).

Kendi içlerinde moleküler heterojenite gösteren NMDA reseptörlerinin alt tipleri bulunmaktadır. Tanımlanmış 3 çeşit NMDA reseptör alt birimi mevcuttur (48-50). Glisin bağlayıcı bölge olan NR1 tek tiptir ve reseptörlerin tümünde mevcuttur (51, 52). NR2 (NR2A-NR2D) alt birimi glutamat bağlar ve 4 alt tipi

bulunur (53). Reseptörün NR3 (NR3A-NR3B) alt birimi de glisin bağlayabilir (54). Kullanılan agonist ve antagonistler bu alt tipleri ayırt edebilme yeteneğine sahip değildirler.

Dakikalar içinde glutamat ve aspartatın kontrolsüz bir şekilde salınımı AMPA ve NMDA iyonotropik reseptörlerinin aktivasyonu, membran depolarizasyonu, sonrasında  $Ca^{+2}$ ,  $Na^{+1}$  ve su moleküllerinin hücre içerisine geçmesi eksitator aminoasitlerin eksitotoksikite hipotezidir. Hücre içi  $Ca^{+2}$ , lipaz, endonükleaz, proteazlar ve protein kinaz C gibi pek çok enzimin aktif konuma geçmesinin hücre hasarına ve hücre ölümüne yol açtığı düşünülmektedir (55). Lizise uğrayan hücreden daha fazla glutamat salgılanır ve bu durum progresif hücre ölümü ile sonuçlanır (36, 37).

Farklı yollarla NMDA reseptörlerine bağlanıp kanalı inaktif hale getiren maddelere “NMDA reseptör” antagonistleri denir (56). Etki ettikleri bölgeye bağlı olarak reseptör antagonistleri 3 tiptir. Bunlar;

- I) Kompetitif antagonistler:** Fosfonat yapısında olup blokajı glutamatın bağlanma bölgesine tutunarak yarışmalı olarak yaparlar. Kan beyin bariyerini güçlükle geçerler. Non-kompetitif ilaçlar ile düşük dozlarda dahi ortaya çıkabilen sınırlayıcı etkileri mevcuttur (56) .
- II) Non-kompetitif antagonistler:** Kompetitif antagonizma gibi glutamat ile yarışmalı değildir, glutamat mevcudiyeti gerektirir. Reseptör üzerinde aktif bölge dışında bir bölgeye tutunurlar. Glutamat reseptör içine ne kadar çok alınır ve uyarılırsa nonkompetitif antagonizma o kadar güçlü olur (56).

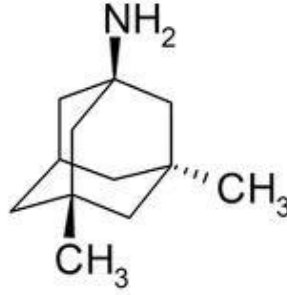


**III) Un-kompetitif antagonistler:** Magnezyum iyonları memeli santral sinir sisteminde NMDA reseptörlerini dinlenme membran potansiyelinde bloke ederler. Bu blokaj voltaj bağımlıdır. Membran depolarizasyonunda ise kanal blokajı iyon bağımlıdır; fensiklidin (PCP) ve ketamin kanalın içindeki bu iyon bağlanma bölgesine yüksek afinite ile bağlanır. Memantin, dekstorfän, deksmetorfän düşük afiniteli, dizocilpine (MK-801) ise yüksek afiniteli kanal blokerlerine örnek verilebilir. Bu ajanlar içerisinde MK-801 ve PCP; NMDA reseptörünün bağlanma bölgesinden yavaş ayrılmalarından dolayı psikomimetik, hafıza ve öğrenme bozukluğu gibi yan etkiler daha fazla görülmektedir. Aynı zamanda MK-801, PCP gibi şizofreni semptomlarına benzer semptomlar oluşturabilir. Bütün bu etkiler yüksek afiniteli kanal blokerlerinin kullanımını kısıtlamıştır. Bu ajanlardan farklı olarak düşük afiniteli kanal blokerlerinden biri olan memantin, kanaldan hızlı ayrılma kinetiğine sahiptir ve bu da psikomimetik yan etkilerinin az olmasına ve klinik olarak daha iyi tolere edilmesine neden olur (57). Memantin (Ebixa, Axura ve Namenda) çeşitli düzeylerde Alzheimer hastalığında, değişen kognitif disfonksiyonların tedavisinde kullanılmaktadır.

## **2. 5. Memantin: (1-amino-3,5-dimetil amantadine hidroklorid )**

Memantin ilk kez kan şekeri düşürebilecek bir ajan arayışıyla sentezlenmiş ancak bu konuda başarılı olamamıştır. İlk kez 1972 yılında bu ajanın

Parkinson Hastalığı, spastisite, koma ve serebrovasküler olaylar gibi SSS hastalıklarında etkili olduğunu bildirilmiştir (58).



**Şekil 1: Memantin yapısal formülü  $C_{12}H_{21}N$ , Moleküler ağırlığı: 179.30 (59)**

Memantin non-kompetitif, düşük afiniteli bir NMDA reseptör antagonistidir (58). Memantin etkisini NMDA reseptör kanalı açık iken, kanaldaki akımı bloke ederek gösterir ve bu özelliğinden dolayı “açık kanal blokeri” adını alır. Memantin kanalı bloke ettikten sonra kanal kapanır ve tuzak mekanizması ile memantin kanalın içinde kalır böylece başka agonist bağlanamaz (60). Bununla beraber memantin NMDA reseptörlerinin fizyolojik fonksiyonlarını değiştirmeden, patolojik aktivasyonunu engeller.

Memantin gastrointestinal sistemden emilir. Oral alımı takiben 3-6. saatlerde maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşmaktadır. Birlikte alınan yiyecek ve içecekler biyoyararlanımını etkilemez. Mutlak biyoyararlanımı % 100'dür. Plazma proteinine bağlanma oranı ortalama % 45 olarak bildirilmiştir. Dağılım hacmi ise yaklaşık 10 L/kg'dır. Kan-beyin bariyerini geçer (61).

Eliminasyon yarı ömrü 60-100 saattir. Yaklaşık olarak % 80'i dolaşımda değişmeden bulunur. Başlıca metabolitleri; N-3, 5-dimetil-gludantan, 4- ve 6-hidroksimemantin'in karma izomeri ve 1-nitrozo-3,5-dimetil-adamantan'dır. Bu

metabolitlerin hiçbirisi, NMDA reseptörü için antagonistik özellikte değildir. Metabolizmasında sitokrom P450 sisteminin rolü tespit edilememiştir. Memantin % 75-90 oranında değişmeden renal yolla atılır. Hem renal tübüler sekresyona hem de katyonik transport proteinleri yoluyla reabsorbsiyona uğrar (61).

Memantin yan etkileri konstipasyon, konfüzyon, baş ağrısı, kusma, senkop, ataksi, ciltte döküntü, vertigo ve anemi olarak bildirilmiştir ve sık değildir (61). Böbrek yetmezliği, epileptik nöbet hikayesi, yakın zamanda myokard enfarktüsü, konjestif kalp yetmezliği veya kontrol altında olmayan hipertansiyon varlığında dikkatli kullanılmalı ve memantin dozu ayarlanmalıdır.

Memantin çeşitli nörolojik bozuklukların tedavisinde kullanılabileceği fikri öne sürüldükten sonra, hayvan modellerinde gerçekleştirilen çalışmalarda sinaptik plastisitede meydana gelen değişiklikleri geri çevirebileceği gösterilmiştir (62). Son iki dekad içinde yapılan faz 2-3 çalışmalarında Alzheimer ve vasküler demans türlerini içeren hasta grupları yer almaktadır. Yapılan klinik çalışmalarda memantin öğrenme, hafıza ve ağrı üzerine olumlu etkileri ve nöroprotektif özellikte olduğu gösterilmiştir (8). Bütün bunların sonucu olarak memantin 2003 yılında Alzheimer hastalığı tedavisi için Food and Drug Administration (FDA) onayı almıştır. Günümüzde Parkinson, epilepsi ve Alzheimer hastalığı tedavisinde yer almaktadır (63).

Memantin kronik ağrı tedavisinde kullanımı ile ilgili araştırmalar da bulunmaktadır (64). Ratlarda diyabetik nöropati ağrısını azalttığı görülmüştür (65).

## **2. 6. Ratlarda Kognitif Fonksiyon Modelleri**

Ratlarda kognitif fonksiyonlardan biri olan bellek bozukluğunun düzeyini değerlendirmek amacıyla çeşitli davranışsal çalışmalar yapılmaktadır. Ratlarda bellek bozukluğunu sınamak amacıyla en sık kullanılan yöntemler RAM ve Morris Water Maze çalışmalarıdır (66) .

### **2. 6. 1. Radial Arm Maze Düzeneği**

Olton ve ark. (66) tarafından geliştirilen Radial arm maze (RAM) uzaysal hafızayı değerlendirmede kullanılan standart bir model haline gelmiştir.

Radial arm maze düzeneği ortadaki 30 cm çapında bir santral platform çevresinden birbirinden ışınsal tarzda eşit uzaklıklarla (örneğin: 80x12,5 cm) ayrılmış 8 kolu bulunan, yerden 66 cm yükseklikte, pleksiglastan yapılmış şeffaf bir alettir. Maze dışındaki alanlar ratların oryantasyonu açısından görülebilir olmalıdır ve ratlar bu ipuçlarını kullanarak hareket ederler. Düzenekte bütün kollara yem konulan versiyonda ratlar bir koldan diğerine girerek ve daha önce ziyaret ettikleri kolları ziyaret etmeden yem toplamayı öğrenirler. Çoğu sağlıklı ratın bunu başarabildiği ancak hipokampal lezyonu olan ratların bu görevi başaramadıkları bildirilmiştir (66).

Maze üzerinde çeşitli hafıza parametreleri; örneğin uzun dönem, çalışma belleği ile çağrışım ve uzaysal bellekler değerlendirilebilir. Uzun dönem ve çalışma belleği bazı kollara yem konularak değerlendirilmektedirler. Uzun dönem hafıza, birçok öğrenme dizisinden sonra hangi kollarda yem olmadığının öğrenilmesi ile değerlendirilir. Çalışma hafızası ise; basit bir dizide daha önce girilen koldan kaçınılmasıyla değerlendirilebilir. Çağrışım ve uzaysal bellek değerlendirilirken de ratlar maze içindeki ve dışındaki ipuçlarını kullanırlar.

Uzaysal bellekte sadece maze dışındaki ipuçları kullanılırken, çağrışımlı bellekte her ikisi de kullanılmaktadır (66).



**Resim 1. Radial Arm Maze Düzenegi**

### **2. 6. 2. Morris Water Maze Düzenegi**

Test, boya ile opaklaştırılan yuvarlak bir yüzme havuzunun içine bırakılan deney hayvanının, su altına gizlenmiş kaçma platformunu, çevredeki işaretleri kullanarak bulması ve bu sayede sudan kurtulması esasına dayanır (67). Hayvanın platformu görmesini engellemek amacı ile su opaklaştırılır. Platform suyun 1-2 cm altında tutularak hayvanın çevresel ipuçlarını kullanıp yön tayini yaparak platformu bulması beklenir (68, 69). Bu test ile ratlarda hangi beyin bölgelerinde lezyon olduğu ve hafıza bozuklukları değerlendirilebilir (66).

### **2. 7. Ağrı**

Ağrı travmatik veya bir duyu çesidi değil aynı zamanda bir deneyimdir. Uluslararası Ağrı Çalışma Derneği, ağrıyı “hoş olmayan, gerçek veya tehditi ile birlikte bulunan, hastanın geçmişteki deneyimleriyle ilgili, duysal, affektif, hoş

olmayan bir duyu ve hissi deneyim” olarak tanımlamaktadır. Nosisepsiyon terimi ise travmatik veya noksius uyarıya nöral yanıtı tanımlamak için kullanılır. Nosisepsiyonun hepsi ağrı oluşturur fakat her ağrı nosisepsiyon kaynaklı değildir. Bu nedenle ağrıyı klinik olarak iki kategoriden birine ayırmak gerekir (70).

- 1) Esas olarak nosisepsiyon kaynaklı akut ağrı
- 2) Nosisepsiyon kaynaklı olabilen fakat psikolojik ve davranışsal faktörlerin de rol oynadığı kronik ağrı

**1) Akut ağrı:** Akut ağrı hasarlanma, bir hastalık prosesi veya kas ya da organların anormal fonksiyonu sonucunda oluşan noksisus uyarı olarak tanımlanabilir. En sık formları postoperatif, posttravmatik ve obstetrik ağrıdır. Myokard infarktüsü, pankreatit ve böbrek taşı ağrısı bu gruptadır (70).

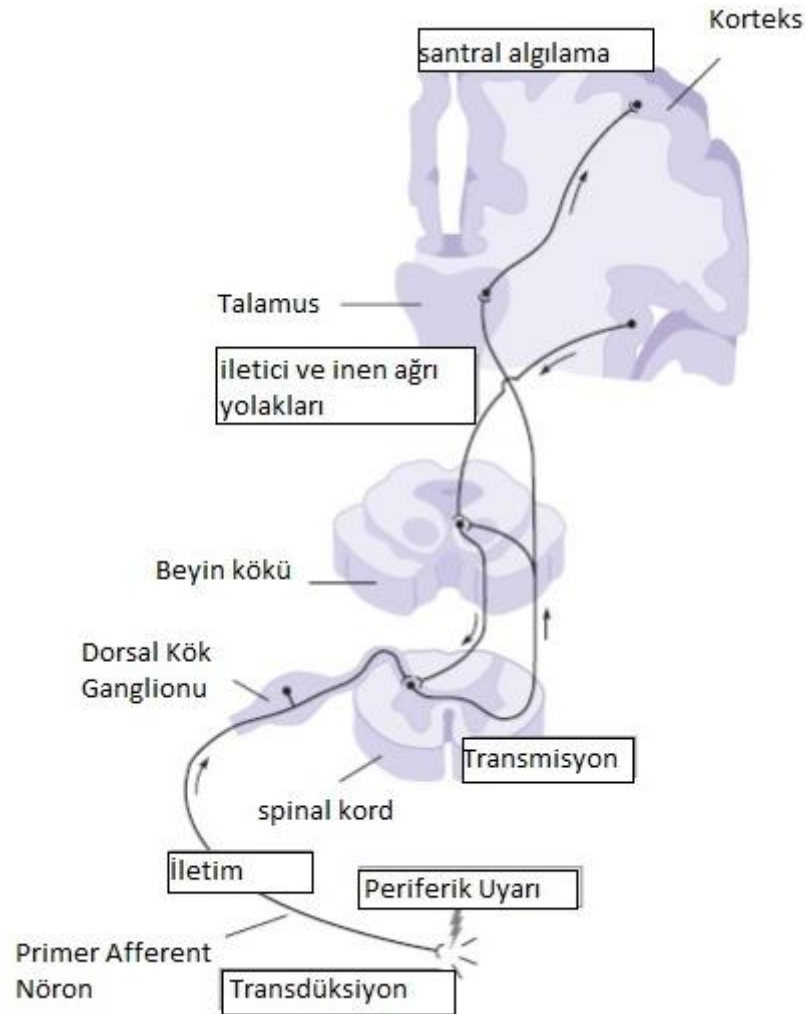
**2) Kronik ağrı:** Akut hastalığın genel seyrinden daha uzun süren veya iyileşme için makul bir zaman geçtikten sonra da devam eden ağrı olarak tanımlanır; bu süre 1 ile 6 ay arasında değişir. En sık kas-iskelet sistemi bozuklukları, kronik viseral bozukluklar, periferik sinirler, sinir kökleri veya dorsal sinir kökü ganglionundaki lezyonlar, SSS lezyonları ve sinir sistemini invaze eden kanser ağrıları yer alır (70).

### **2. 7. 1. Ağrı Yolakları**

Ağrı periferden serebral kortekse noksius uyarıları taşıyan üç nöronlu yolakla iletilir. Primer afferent nöronlar, noksius uyarı periferik dokulardan alırlar, sinirin aksonu boyunca ilerleyen uyarı, her spinal kord seviyesindeki vertebral foramenlerde bulunan dorsal kök ganglionuna iletilir. Dorsal boynuzda, primer afferent nöron, ikinci sıra nöronu ile sinaps yapar, bu nöronun aksonları medulla

spinaliste orta hattı geçip karşı taraftaki spinotalamik traktustan yukarı çıkarak talamusa gelir. İkinci sıra nöronlar ise üçüncü sıra nöronlar ile talamik nükleusda sinaps yapar, bunlar ise kapsüle internal kapsülden ve korona radiatadan geçerek serebral korteksin post-santral girusuna ulaşırlar (70).

Spinotalamik traktus esas ağrı yolağını oluşturur, spinal kordun beyaz cevherinde anterolateral yerleşimdedir. Ağrı lifleri ipsilateral ve kontralateral taraflardan yukarıya çıkarlar; bu yüzden bazı olgularda kontralateral spinotalamik traktusun ablasyonunu takiben ağrı algılanmaya devam eder (70).



## **Şekil 2. Ağrı Yolakları**

### **2. 7. 2. Nosisseptörler**

Aktif doku hasarının başlaması ve ağrının algılanmasıyla son bulan kompleks fizyolojik olayların tümüne nosisepsiyon denir. Transdüksiyon, transmisyon, modülasyon, persepsiyon olmak üzere dört bölümden oluşur. Transdüksiyon ağrılı uyarının sensoryel sinir sonlarında elektrik sinyaline dönüştürülmesi ve spinal korda iletilmesini içerir. Ağrıyı algılayıp ileten reseptörlere nosisseptör (ağrı reseptörü) denir. Nosisseptörler genellikle serbest sinir uçları olarak adlandırılır. Bunlar doku hasarına yol açan stimulus ile aktive olan kapsülsüz sinir uçlarıdır. Ağrılı uyarın (mekanik, termal, kimyasal enerji) periferik nosisseptörlerce elektriksel aktiviteye dönüştürürler (transdüksiyon) ve bu elektriksel aktivite A delta ve C sinir lifeleri boyunca yayılabilme özelliğine sahiptirler (transmisyon). Bu nöronlar spinal kordda nosisseptif bilgiyi daha yukarı merkezlere taşıyan projeksiyon nöronları ile sinaps yapar. Burada periferik nosisepsiyon ile inen modülatör inputlar (serotonin, noradrenalin ve enkefalin gibi) birleşir. Bazı impulslar spinal refleksi başlatır. Bunlar iskelet kaslarının tonus artışı, frenik sinir fonksiyonlarında artış veya gastrik motilitede azalmaya neden olabilir. Diğer impulslar spinotalamik ve spinoretiküler yollarla daha yüksek merkezlere iletilir. Burada suprasegmental ve kortikal yanıtlar oluşur ve sonuçta ağrının algılanması (persepsiyon ) sağlanmış olur (71).

### **2. 8. Ratlarda Ağrı Modelleri**



Yapılan çalışmalarda uyanık hayvanlarda ağrı mleri etik, psikolojik ve teknik problemleri içerir. Ağrı monitorize edilemez ancak nosiseptif stimulusa karşı cevaplar değerlendirilebilir. Deneysel ağrı modellerinin amacı, insanlarda uygulaması uygun olmayan ağrı çalışmalarında deneysel değişkenleri kontrol altında tutabilmek, çok sayıda benzer denek kullanabilmek, kısa sürede anlamlı sonuç elde ebilmek, birden fazla risk faktörü ve patalojiyi alışabilmektir. Hayvanlarda ağrı eşiğinin ve analjezinin değerlendirilmesi zordur (72). Ağrılı uyarana karşı hayvanının kuyruk çekme, tırmanma ve sakınma gibi motor, taşikardi defekasyon, kan basıncında artış gibi vejetatif, veya kaçma, saldırma, anormal yeme gibi davranışsal reaksiyonları doğrultusunda anlam çıkarılabilir (73, 74).

Ratlarda akut ağrı çalışmalarında çeşitli uyarılar kullanılmaktadır. Yeterli uyarı oluşturabilmek için şiddeti belirlenebilen, tekrar üretilen ve non-invaziv olma özelliklerine sahip olan bir uyarı olmalıdır (73).

Farklı ağrı modellerinde kullanılan nosiseptif stimuluslar elektriksel, termal, mekanik olarak sınıflandırılır. Bu uyarılar kısa sürelidir ve fazik uyarılar olarak adlandırılırlar. Kimyasal bir ajan kullanılarak (formalin, salin, EDTA, kapsaisin, asetik asit) uzun süreli bir uyarının kullanıldığı ağrı modelleri ise tonik ağrı modelleri adını alır (73).

Termal uyarıda deri üzerindeki ısı ağrı eşiğine kadar arttırılır ve cevap değerlendirilir.

### **2. 8. 1. Hot-plate testi**

İlk olarak 1944 yılında Woolfe ve Mcdonald tarafından tanımlanmış olmasına rağmen 1953’de tanımlanan modifiye formu daha sık kullanılmaktadır. 50-56° C’ye kadar ısıtılmış bir yüzeyden (bakır veya alüminyum) oluşur. Hayvanın ısıtılan bölgeden ayrılmamasını sağlayacak ancak hareket kabiliyetini de kısıtlamayacak cam silindirler kullanılır. Yüzeye bırakılmasından hayvanın arka ayağını çekmesi zıplama, yalanma, dönme hareketi pozitif kabul edilip ne kadar sürede olduğu kaydedilir. Nadiren hayvan sadece ön ayaklarını yalayabilir veya ön ayaklarla başlayan reaksiyon arka ayağın yalanmasıyla sonlanabilir. Bir farenin normal reaksiyon süresi ortalama 5 ile 20 saniye arasında değişir. Doku hasarına neden olabileceğinden test 25-30 sn den fazla uygulanmamalıdır (75).

### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

Bu çalışmanın etik kurul onayı Gazi Üniversitesi Rektörlüğü Deney Hayvanları Etik Kurulu'ndan, G.Ü.ET 10.096 kod numarası ile alınmıştır (Ek 1).

#### **3.1. Denek Seçimi**

Araştırma; Gazi Üniversitesi Deneysel Araştırma Merkezi (GÜDAM)'da 28.02.2011-04.03.2011 tarihleri arasında gerçekleştirildi. Çalışmada 24 adet 170-270 g ağırlığında Wistar cinsi erişkin dişi rat kullanıldı. Ratlar araştırma başlangıcına kadar 12 saat aydınlık-12 saat karanlık ortamda barındırılarak ortama adaptasyonları sağlandı. Denekler ışık ve sıcaklığı standardize edilmiş ortamda bırakıldı. Standart pellet yem kullanıldı. Ratlara sıvı kısıtlaması uygulanmazken, çalışmanın yapılacağı günler yem kısıtlaması uygulandı.

#### **3.2. Kullanılan Yöntemler**

Çalışmaya başlamadan önce bütün gruptaki ratlar tartıldı ve ağırlıkları kaydedildi. Ratlar çalışmadan önceki iki saat boyunca aç bırakıldı ve çalışma başlamadan önce RAM'ın her kolunun sonuna pelet yemler konuldu. Ratlara çalışmanın ilk 3 günü boyunca RAM üzerinde 300 saniye boyunca eğitim verildi (Resim 2). Ratların RAM üzerinde kollara giriş çıkış sayı ve süreleri kaydedildi (Resim 3).

Çalışmanın dördüncü gününde ise bütün gruptaki ratların RAM ve hot-plate bazal değerleri ölçüldükten sonra ratlar rastgele 4 gruba ayrıldı.

Birinci gruba 1 mL % 0.9 sodyum klorür (SF) intraperitoneal (ip) olarak uygulandı (Grup K-Kontrol grubu, n=6).

İkinci gruba memantin (Memantine hydrochloride sigma-Aldrich Chemie St. Louis- USA) 1mg/kg-1mL SF içinde ip olarak uygulandı . (Grup M-Memantin grubu, n=6).

Üçüncü gruba 150 mg/kg dozunda propofol % 1 (Propofol % 1, Fresenius Kabi AB, Germany) ip uygulandı (Grup P-Propofol grubu, n=6).

Dördüncü gruba 1mg/kg-1mL SF içinde memantin ip uygulandıktan 30 dakika sonra propofol 150 mg/kg ip uygulandı (Grup MP-memantin+propofol grubu, n=6).

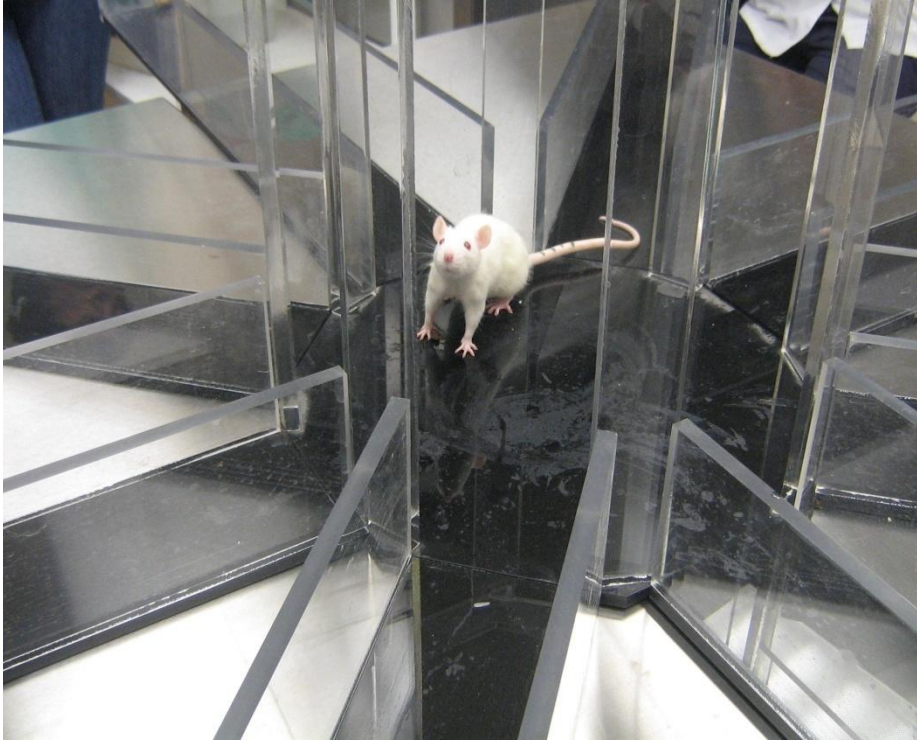
Birinci gruptaki ratlara ilaç uygulandıktan 30 dakika sonra ratlar RAM üzerine konularak kognitif fonksiyonları değerlendirildi. Değerlendirme 0. (T<sub>0</sub>) -1. (T<sub>1</sub>) -2. (T<sub>2</sub>) saatlerde RAM değerleri ile hot-plate üzerinde kaldıkları süreler ölçüldü ve değerler kaydedildi (Resim 4, Resim 5).

İkinci gruptaki ratlara memantin ilaç uygulandıktan 30 dakika sonra ratlar RAM üzerine konuldu, T<sub>0</sub>, T<sub>1</sub>, T<sub>2</sub>. Ölçüm zamanlarında kollara giriş çıkış süre ve sayıları ile hot plate üzerinde kaldıkları süreler ölçüldü ve değerler kaydedildi.

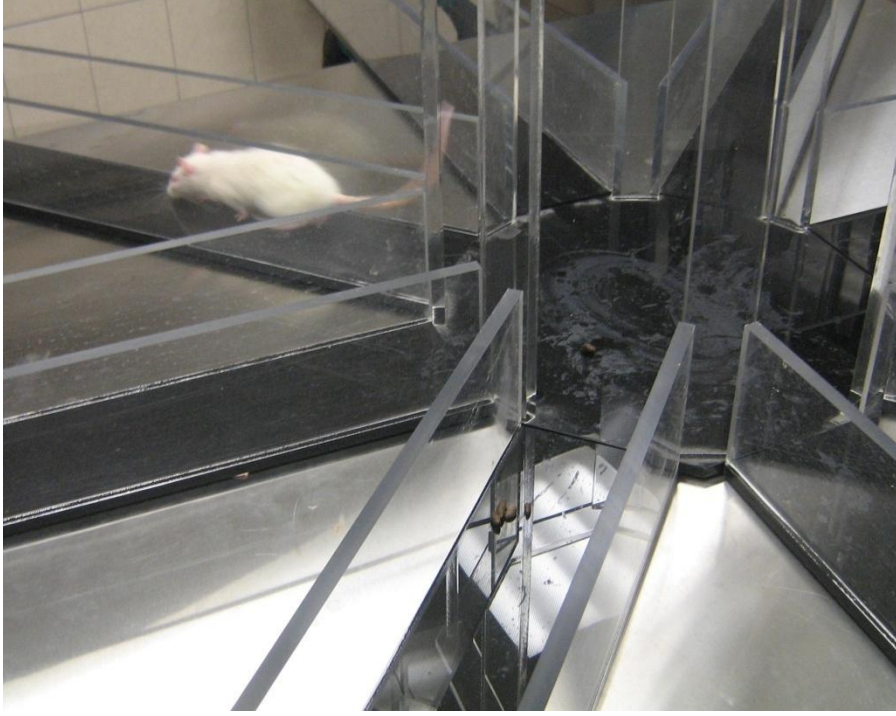
Üçüncü gruptaki ratlara, ilaç uygulaması yapıldı ve uygulama saati kaydedildi. Ratların derlenmeleri beklendi. Anesteziden derlenme tail pinch ('rubber dam' forseps ile kuyruğun dibinin 3-4 cm distalini 30 sn sıkma) testi ile değerlendirildi ve derlenme saati kaydedildi (76). Derlenme gerçekleştikten sonra

ratlar RAM üzerine konuldu. Derlenme sonrası ilk ölçüm 0. saat ( $T_0$ ) olarak kabul edildi. 1. ( $T_1$ ) -2. ( $T_2$ ) saatlerde ölçümleri yapıldı ve kaydedildi.

Dördüncü gruba ilaçlar uygulandıktan sonra anesteziden derlenmeleri beklendi. Anesteziden derlenme yine forseps ile test edilerek değerlendirildi. Derlenme gerçekleşikten sonra 0. ( $T_0$ ), 1. ( $T_1$ ) -2. ( $T_2$ ) saatlerde ölçümler yapıldı ve değerler kaydedildi.



**Resim 2: Radial Arm Maze Santral Platformdaki Rat**



**Resim 3: Ratların kollara giriş çıkışı**



**Resim 4: Ratların hot-plate içine konulması**



**Resim 5: Hot-plate testi uygulaması**

### 3. 3. İstatiksel Analiz

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

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

Tail pinch verisi için gruplar arasında fark olup olmadığını belirlemede Student's t testi ile karşılaştırma yapıldı.

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



#### 4. BULGULAR

Çalışmamıza dahil edilen deneklerin vücut ağırlığı (g) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0.05$ ), (**Tablo 2**).

**Tablo 2. Grupların vücut ağırlığı değerlerine ait veriler [Ort  $\pm$  SS, (En az-En çok)]**

|                    | <b>Grup K</b><br><b>(n=6)</b>  | <b>Grup M</b><br><b>(n=6)</b>  | <b>Grup P</b><br><b>(n=6)</b>   | <b>Grup MP</b><br><b>(n=6)</b>  | <b>P</b> |
|--------------------|--------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|----------|
| <b>Ağırlık (g)</b> | 184,83 $\pm$ 8,13<br>(176-198) | 197,33 $\pm$ 9,56<br>(186-210) | 193,00 $\pm$ 18,13<br>(172-213) | 212,33 $\pm$ 28,96<br>(183-263) | 0,097    |

*p değeri: Çoklu karşılaştırmalarda*

Anesteziden derlenmenin değerlendirildiği tail pinch testinde süre Grup MP' de Grup P' ye göre belirgin olarak kısa tespit edildi (**Tablo 3**).

Hot plate bazal ölçüm değerleri karşılaştırıldığında, gruplar arası fark saptanmadı (**Tablo 3**). İlaç uygulamasından sonra ölçülen hot plate değerleri tüm ölçüm zamanlarında Grup K ile karşılaştırıldığında diğer gruplarda anlamlı olarak artmış bulundu.

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

**Tablo 3. Grupların tail pinch ve hot plate değerlerine ait veriler [Ort ± SS, (En az-En çok)].**

|                                     | <b>Grup K</b><br>(n=6) | <b>Grup M</b><br>(n=6)    | <b>Grup P</b><br>(n=6)     | <b>Grup MP</b><br>(n=6)    | <b>P</b> |
|-------------------------------------|------------------------|---------------------------|----------------------------|----------------------------|----------|
| <b>Tail pinch (dk)</b>              | -                      | -                         | 229,50±25,11<br>(215-278)  | 152,20±25,13+<br>(125-175) | 0,001    |
| <b>Hot plate bazal (sn)</b>         | 4,82±2,03<br>(2,3-8,2) | 5,50±2,63<br>(3,1-9,9)    | 6,98±1,82<br>(4,6-9)       | 6,08±2,03<br>(3,6-9,5)     | 0,374    |
| <b>Hot plate T<sub>0</sub> (sn)</b> | 6,03±2,23<br>(3,3-8,6) | 17,94±8,26*,?<br>(7,7-25) | 22,98±4,94*,?<br>(12,9-25) | 23,40±3,58*,?<br>(17,0-25) | <0,0001  |
| <b>Hot plate T<sub>1</sub> (sn)</b> | 5,83±1,99<br>(3,3-7,9) | 23,98±2,95*,?<br>(18-25)  | 17,42±7,66*,?<br>(5,5-25)  | 20,00±7,87*,?<br>(7-25)    | <0,0001  |
| <b>Hot plate T<sub>2</sub> (sn)</b> | 5,73±1,91<br>(3,3-7,9) | 24,17±2,04*,?<br>(20-25)  | 18,67±6,65*,?<br>(8-25)    | 17,30±8,95*,?<br>(6-25)    | <0,0001  |

**\*:**  $p<0,05$  (grup K ile karşılaştırıldığında),

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

**?:**  $p<0,05$  (Hot plate bazal ölçüm ile karşılaştırıldığında)

Anestezi uygulaması öncesi günlerde RAM değerleri gruplar arasında benzer bulundu (**Tablo 4**).

Grup P’de Grup K’ya göre saat T<sub>0</sub>-T<sub>1</sub>-T<sub>2</sub> zamanlarında giriş-çıkışlar belirgin azaldı ( $p<0,0001$ ,  $p<0,0001$ ,  $p=0,029$ , sırasıyla ). Grup MP’de Grup K’ya göre sadece saat 0. saat ölçüm zamanında giriş-çıkışlar belirgin azaldı ( $p=0,001$ ).

Grup P’de Grup M’ye göre saat T<sub>0</sub> ve T<sub>1</sub> zamanlarında giriş-çıkışlar belirgin azaldı ( $p<0,0001$ ,  $p<0,0001$ , sırasıyla ). Grup MP’de Grup M’ye göre sadece T<sub>0</sub>

zamanında giriş-çıkışlar belirgin azaldı ( $p<0,0001$ ). Grup MP’de Grup P’ye göre sadece  $T_1$  zamanında giriş-çıkışlar belirgin arttı ( $p=0,030$ ).

Grup içi değerlendirmede; Grup K ve Grup M’ de 1. gün ölçüm zamanı ile diğer ölçüm zamanları karşılaştırıldığında giriş-çıkışlar benzer bulundu. Grup P’ de ise  $T_0$  ve  $T_1$  zamanında giriş-çıkışlar belirgin olarak azaldı ( $p=0,011$ ,  $p=0,011$ , sırasıyla). Grup PM’de sadece  $T_0$  zamanında giriş-çıkışlar belirgin olarak azaldı ( $p=0,006$ ).**(Tablo 4)**

**Tablo 4. Grupların radial arm maze giriş çıkışa ait veriler [Ort  $\pm$  SS, (En az-En çok)].**

|                                                     | Grup K<br>(n=6)           | Grup M<br>(n=6)           | Grup P<br>(n=6)               | Grup MP<br>(n=6)              | P       |
|-----------------------------------------------------|---------------------------|---------------------------|-------------------------------|-------------------------------|---------|
| <b>Gün 1 (giriş-çıkış)<br/>(sn)</b>                 | 7,50 $\pm$ 3,21<br>(2-11) | 6,33 $\pm$ 1,63<br>(4-8)  | 7,67 $\pm$ 2,58<br>(5-12)     | 7,50 $\pm$ 4,03<br>(0-11)     | 0,858   |
| <b>Gün 2 (giriş-çıkış)<br/>(sn)</b>                 | 5,50 $\pm$ 3,27<br>(1-11) | 6,17 $\pm$ 3,13<br>(3-11) | 8,00 $\pm$ 4,19<br>(4-15)     | 5,83 $\pm$ 3,49<br>(0-10)     | 0,625   |
| <b>Gün 3 (giriş-çıkış)<br/>(sn)</b>                 | 5,67 $\pm$ 2,16<br>(2-8)  | 4,00 $\pm$ 1,41<br>(2-6)  | 6,00 $\pm$ 4,60<br>(0-11)     | 6,50 $\pm$ 4,76<br>(0-11)     | 0,649   |
| <b>Saat <math>T_0</math> (giriş-çıkış)<br/>(sn)</b> | 6,00 $\pm$ 2,97<br>(3-11) | 6,83 $\pm$ 2,48<br>(3-10) | 0,17 $\pm$ 0,40*,&/?<br>(0-1) | 0,00 $\pm$ 0,00*,&/?<br>(0-0) | <0,0001 |
| <b>Saat <math>T_1</math> (giriş-çıkış)<br/>(sn)</b> | 5,67 $\pm$ 2,33<br>(3-9)  | 5,50 $\pm$ 1,38<br>(3-7)  | 0,0 $\pm$ 0,0*,&/?<br>(0-0)   | 2,60 $\pm$ 2,07 +<br>(0-5)    | <0,0001 |
| <b>Saat <math>T_2</math> (giriş-çıkış)<br/>(sn)</b> | 5,50 $\pm$ 2,07<br>(3-8)  | 4,17 $\pm$ 1,72<br>(2-7)  | 2,17 $\pm$ 1,83*<br>(0-5)     | 2,40 $\pm$ 1,52<br>(0-4)      | 0,017   |

\*:  $p<0,05$  (grup K ile karşılaştırıldığında), &:  $p<0,05$  (grup M ile karşılaştırıldığında),

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

?:  $p<0,05$  (1. gün ölçüm ile karşılaştırıldığında)

## 5. TARTIŞMA

Ratlarda memantinin anesteziden derlenme ve postoperatif ağrı üzerine etkilerinin araştırıldığı bu çalışma sonucunda memantinin propofol anestezisinden derlenme süresini kısalttığı, kognitif fonksiyonların daha erken döndüğü ve akut ağrı kontrolünde etkili olduğu sonucuna varıldı.

Postoperatif kognitif disfonksiyon, postoperatif dönemde ortaya çıkan dikkat, bilinç, yönelim, algı, bellek, yargılama ve iç görüde meydana gelen bozukluklar olarak bilinmektedir. Risk faktörleri arasında hastanın ileri yaşı, eğitim seviyesi, anestezi süresi, intraoperatif serebral iskemi, postoperatif komplikasyonların varlığı, birden fazla operasyon geçirmiş olması, SSS üzerine etkileri olan ilaçların kullanılmış olması, hospitalizasyon gibi pek çok faktör bulunmaktadır (31,77). Bunların yanı sıra cerrahi sürenin uzamasının da katkıda bulunduğu fark edilmiştir. Operasyon türünün POKD etkilediği iyi bilinmektedir. Özellikle kardiyak cerrahi sonrası POKD çok sık ortaya çıkmaktadır. Günümüzde operasyon türlerinin, anestezi uygulamalarının ve POKD konusundaki farkındalığın artmasına bağlı olarak daha sık görülen bir tablo olarak dikkat çekmiştir (21). Bunların sonucu olarak da postoperatif dönemdeki kognitif bozukluklara olan ilgi artmaktadır ve anestezi dışında psikiyatri, nöroloji, fizyoloji gibi birçok bilim alanının da ilgisini çekmektedir (21).

Postoperatif kognitif disfonksiyon ile ilgili klinik araştırmalarda cerrahi tür ve süresi, yaş dağılımı, anestezi etkileşimi, cerrahiye bağlı kanama, enfeksiyon gibi perioperatif ve postoperatif faktörlerin standardizasyonu sağlamak güçtür. Yapılan deneysel çalışmalarda anestezinin kognitif fonksiyonlar üzerine etkileri

gösterilmiştir (78). Bu nedenle bu deneysel araştırmayı tek değişkenin anestezi ajan olduğu diğer tüm ilişkili faktörlerin standardize edildiği RAM düzeneğinde ratlarda yapmayı kararlaştırdık.

Deneysel hayvan modellerinde kognitif fonksiyonları değerlendirmede RAM yaygın kullanılan yöntemlerden biridir (78). Culley ve ark (78) izofluran nitroz oksit anestezisinin ratlarda öğrenme bozukluğu üzerine etkilerini araştırdıkları çalışmalarında 12 kollu RAM düzeneği kullanmışlardır. Bu çalışma sırasında bizim çalışmamızdaki gibi peş peşe 3 gün RAM düzeneğinde 10 dk ratları bırakarak adaptasyon ve eğitim almalarını sağlamışlar, çalışmanın sonucunda genel anestezinin yaşlı ratlarda önceden öğrenilen uzaysal hafızayı geri dönüşümlü olarak bozduğunu ifade etmişlerdir.

Postoperatif kognitif disfonksiyon gelişimi iv veya inhalasyon anesteziğin kullanımına bağlanmaktadır. Bu ajanların operasyon sonrasında birkaç gün içinde kan dolaşımında saptanamaması üzerine SSS’de uzunca bir süre devam edecek şekilde yapısal değişiklikler oluşturabilecekleri düşünülmüştür. Cerrahi sırasında verilen anestezi ajanlar beyin aktivitesini en az iki mekanizmayla etkileyerek hastanın davranış durumunu değiştirmektedirler. Birincisi doz bağımlı global olarak beyni etkilemesi, ikincisi ise bölgeye özel nöronal aktivitenin inhibisyonu, fonksiyonel ilişkinin kesintiye uğratılması ve nöral ağların kesintiye uğratılması şeklinde tarif edilmektedir (79). Daha önceki anlayışların aksine anestezinin klinik durumu anestezi ajanların moleküler-hücresel ağda ve yapısal anatomik düzeylerde farklı hedeflerle ilişkisi olan birçok komponenti içermektedir (80). Bu komponent nörotransmitter aracılı iyon

kanalları, özellikle GABA, glutamat ve NMDA kanalları birçok anestezi tarafından modüle edilir ve hem sinaptik hem de ekstrasinaptik alanlarda, reseptörler ile anestezi ajanların hedefleri olarak teşhis edilmektedirler (81).

Loepke ve Soriano (82) tarafından genel anesteziklerin beyin gelişimi ve nörokognitif fonksiyona etkilerini irdeleyen bir derlemede klinik olarak kullanılan intravenöz (benzodiazepin, barbiturat, ketamin, propofol, etomidat) ve inhalasyon ajanları kimyasal yapı olarak birbirinden farklı olmalarına rağmen nöronal inhibisyon yapan etkilerin benzer olduğunu ifade etmektedirler. Bu etkininde GABA ve/veya NMDA reseptörleri üzerinden gerçekleştiğini belirtmektedirler. Genel anesteziklerin gelişen beyin yapıları ve nörokognitif fonksiyon üzerine etkilerinin değerlendirildiği bu derlemede olgunlaşmamış hayvan modellerinde birçok anestezi ajanının nöronal yapı üzerine dejeneratif etki oluşturduğu ve neonatal dönemde anestezi verilmesi sonrası yetişkin hayvanlarda geç dönem kognitif bozukluk oluşturabildiğini ifade etmektedirler (82).

Inhalasyon anesteziklerinin özellikle de izofluranın GABA reseptör aktivitesini artırdığı bunun da nöronlarda eksitotoksisiteye neden olduğu Alzheimer gibi nörodejeneratif hastalıklarda da benzer mekanizma olabileceğini belirtilmektedir (83). Burada eksitotoksisite oluşumunda aracı rolünü ise NMDA reseptörleri üstlenmektedir. İzofluran, ketamin ve azot protoksit gibi NMDA antagonisti karaktere sahip ajanların hepsi toksik özellik gösterirken bu tabloyu intraselüler Ca dengesini bozarak yaptıkları gösterilmiştir. Kalsiyum dengesindeki bu bozulmanın ise Alzheimer hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıkların oluşumunda önemli rol oynaması nedeniyle anesteziye bağlı bu geç dönem

etkiden sorumlu tutulmaktadır. Bunun tersi olarak diğer iki NMDA reseptör antagonisti xenon ve memantin, ise gelişmekte olan beyinlerde nörotoksisiteye karşı koruyucu etki yaptıkları gösterilmiştir (83).

Bu araştırmada kullandığımız propofolün etki mekanizmasını incelediğimizde sedatif etkileri, hipokampüste GABA<sub>A</sub> reseptörü  $\beta$  alt ünitesine bağlanarak klor akışını potansiyalize etmesine ve hipokampus, prefrontal kortekste Ach salınımını bloke etmesine bağlanmıştır. Buna ek olarak propofol, sodyum kanallarının kapı mekanizmasının modülasyonu ile glutamat reseptörlerinin subtipi olan NMDA reseptörlerinde yaygın inhibisyon oluşturmaktadır (34). Bu reseptörlerin modülasyonunun ise POKD meydana getirdiğı bilinmektedir. Propofolün POKD yaptığını kanıtlayan pek çok çalışma yapılmıştır. Kunimatsu ve ark (84) tarafından oral cerrahi geçiren hastalarda anestezi ajan olarak propofol kullanıldığında, postoperatif POKD geliştiğini ifade etmektedirler. Bunu destekler nitelikteki bir başka çalışmada ise Nishikawa ve ark. (85) laparoskopik cerrahi geçiren hastalara epidural anesteziye ilave olarak propofol ve sevofluran anestezilerini karşılaştırmışlar, epidural anesteziye ek olarak propofol anestezisi alan grupta postoperatif deliryum skorlarının daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdir. Larsen ve ark (86), ASA I-II grubundan 60 hastada propofol, desfluran ve sevofluran ile yaptıkları çalışmada kognitif fonksiyonlar ve derlenmeyi incelemişlerdir. Propofol grubu hastalar desfluran ve sevofluran anestezisi alan hastalardan daha hızlı uyanma ve derlenme göstermişlerdir. Desfluran ve sevofluran anestezisi arasında ise desfluran anestezisinden sonra göz açma süresinin kısa olması dışında fark

gösterilememiştir. Bu çalışmaları göz önüne alarak çalışmamıza POKD özelliği bilinen ve erken derlenme sağlayan propofol anestezisi ile yapmayı planladık. Anestezik ajan olarak propofol seçmemizin bir diğer nedeni de NMDA reseptörleri, GABA<sub>A</sub> reseptörleri ve Ach reseptörleri üzerinde yaygın inhibisyon oluşturan etki mekanizması ve bu etkilerin bir kısmını NMDA reseptör antagonisti olan memantin ile geri çevirebileceği hipotezidir.

Yaptığımız literatür taramasında propofol anestezisinden derlenme ve anestezi sonrası kognitif disfonksiyon gelişimine yönelik olarak memantin kullanımı ile ilgili veriye rastlamadık. Bu nedenle de değişkenlerin minimale indirildiği sadece anestezi ajanı propofolün değişken olduğu ratlarda propofol anestezisi sonrası memantin anestezi den derlenme, kognitif fonksiyon ve ağrı üzerine etkilerini araştırmayı amaçladık.

İlk kez Mobius tarafından NMDA reseptör antagonistlerinden olan memantin hayvan modellerinde test edilmiştir ve kognitif fonksiyonlar ve nöron plastisitesindeki defisitleri düzelttiği görülmüştür (87). Memantin non-dissosiyatif anestezik tipinde bir NMDA reseptör antagonistidir ve NMDA reseptör kanalına afinitesi daha düşük iken daha güçlü voltaj bağımlı kanal blokeri ve hızlı kanal açıcı kinetikleri vardır (88). Dissosiyatif anestezik tipteki diğer NMDA reseptör antagonistlerinden farklı farmakolojik özellikler göstermektedir. Memantin bu eşsiz özelliğinden dolayı hafıza ve öğrenme üzerine kritik etkileri olan fizyolojik NMDA reseptörlerini etkilemeden, patolojik NMDA reseptörlerinin aktivasyonunu bloke etmektedir (89). Memantin 2002 yılında Avrupada EMEA'dan, 2003 yılında da Amerikada FDA tarafından Alzheimer hastalığının



tedavisinde kullanılmak üzere onay almıştır (90). O zamandan beri hem çeşitli farmakolojik öğrenme ve hafıza modellerin kullanıldığı çalışmalarda memantin performansı düzeltebileceği ve hem de Alzheimer hastalarında tedavide kullanılabileceği gösterilmiştir (91). Memantin Alzheimer hastalığı gibi nörodejenratif hastalıklarda kognitif fonksiyonlara etkisi farklı uygulama yöntemleri ve dozlarda çalışılmıştır. Memantin 5 mg/kg dozunda akut olarak uygulanması herhangi bir davranışsal veya motor etki ortaya çıkarmamıştır (92). Ancak 10 mg/kg dozunda uygulanması hiperlokomosyon ve “food-motivated task” testinde bozulmalara yol açmaktadır. Memantin, 20 mg/kg’lık tek dozu ataksiye yol açmaktadır (93, 94). Pasif kaçınma testinde eğitim periyodunun hemen ardından veya 60 dakika öncesinde memantin 10 ve 20 mg/kg dozu verildiğinde öğrenilmiş davranışları ve caydırıcı hafızayı bozduğu gözlenmiştir (95). Bu sonuçlar memantin düşük dozlarda daha faydalı sonuçlar ortaya çıkarırken daha yüksek dozlarda davranışlara daha zararlı etkileri olduğunu işaret etmektedir (96). Kognitif bozukluk yaptığı bilinen donazepil ve rimonabat uygulanan bir çalışmada, öğrenilmiş davranışlar RAM üzerinde test edilmiş ve memantin 0.1, 0.3, 0.56, mg/kg dozlarının RAM testinde hataları azalttığı 1.0, 3.0, ve 10 mg/kg’lık dozlarının ise defisitleri arttırdığı gözlenmiştir (97). Camarasa ve ark (98) tarafından yapılan bir çalışmada ise amfetamin verilerek kognitif disfonksiyon oluşturulan ratlarda, memantin 5mg/kg ip olarak uygulanmış, Morris Water Maze’de ratların performanslarını arttırdığı göstermişlerdir. Bu sonuçlardan farklı olarak; Li ve ark (99) ise 5 gün boyunca maze üzerinde izlendiği ve 5 günün sonunda, skopolamin vererek disfonksiyon

oluşturdukları ratlara, skopolaminden 15 dakika önce iv olarak uygulanan NMDA reseptör antagonistleri olan dizocilpine ve CGS-19755'in disfonksiyonu daha da arttırdığı tespit edilmiştir. Garibova ve ark (100) da scopolaminle hafıza defekti oluşturulan ratlara 1mg/kg dozunda 10 gün uygulanan memantin pasif kaçınma testinde hafızayı koruduğunu tespit etmişlerdir. Bu çalışmalarda standart bir memantin dozunun olmadığı dikkat çekmektedir. Çalışmamızı 1mg/kg'lık intraperitoneal dozu ile gerçekleştirdiğimiz için diğer doz uygulamalarının etkileri hakkında yorum yapamıyoruz ancak benzer bir çalışmanın farklı memantin dozları ile yapılması gerektiği kanısındayız.

Genel olarak anesteziden derlenmenin de beyin dokularındaki anestezik ajan konsantrasyonun azalmasına yani ajanın eliminasyon hızına bağlı olduğu kabul edilir (101). Çalışmamızda memantin verilen ratlarda propofolden erken derlenmenin eliminasyon hızında artıştan ziyade NMDA reseptörüne her iki ajanın ortak etkileşimleri ile olabileceği düşüncesindeyiz. Bu etkileşimin anestezik düzeyine etkisini destekleyen bir çalışmada Brosnan tarafından gerçekleştirilen çalışmadır. Brosnan ve ark. (102) izofluran anestezisi altındaki ratlara GABA<sub>A</sub> reseptör antagonisti picrotoksin kullanmış, daha sonra bu ratlara NMDA reseptör antagonisti MK-801 (Dizolciline) uygulamışlar ve standart kuyruk klemplemsi ile izofluran MAK değerine baktığında, picrotoksin izofluran MAK'ı artırırken, intravenöz MK-801 uygulamasına bağlı MAK azalmıştır. Çalışmasının sonucunda NMDA reseptör inhibisyonun anestezik immobilité üzerine büyük etkisi olduğunu, NMDA antagonistlerinin kullanılmasının da MAK'ı etkilediğini vurgulamaktadırlar. Kuroda ve ark (103) NMDA reseptör antagonisti MK-801

(Dizolcipine) in izofluran MAK üzerine etkilerini araştırdıkları çalışmalarında MK801 in izofluran MAK düzeyini düşürdüklerini bu etkiyi GABA üzerindeki reseptör etkileşimine bağlı olduğunu belirtmektedirler.

Çalışmamızda değerlendirdiğimiz bir diğer parametre ise NMDA reseptör antagonistlerinin kognitif fonksiyonlar üzerine etkisini araştırmak oluşturmaktadır. Uyanıklık sonrası 1 saat aralıklarla RAM düzeneğinde kognitif fonksiyonları değerlendirdiğimizde sadece propofol uyguladığımız ratlarda hiç arama hareketi gözlenmezken, memantin + propofol uyguladığımız ratlarda 1. saatte aramanın başladığını ( $p < 0.0001$ ) ancak 2. saat ölçümlerinde propofol grubunda da arama hareketlerinin başladığını ve gruplar arası fark olmadığını gözlemledik. Sanou ve ark (35) dikkat, planlama, geç hafıza ve konuşmanın değerlendirildiği bir dizi test ile kognitif derlenmeyi değerlendirdikleri bir çalışmada ise propofol ile genel anesteziden sonra kognitif derlenmenin 1 ve 3 saat sürdüğünü ve preanestezik duruma ise 6 saatte döndüğünü tespit etmişlerdir. Marshall ve ark (104) yaptığı benzer bir çalışmada ise propofol ve alfentanil verilen bir grupta kelime hafızası testinde 5 saat kadar düşme saptanmıştır. Son çalışma her ne kadar insan üzerinde yapılmış olsa da bizim çalışmamızda propofolden derlenmenin memantin uygulanan ratlarda 1. saat de başladığı, uygulanmayanlarda ise ancak 2. saatte başladığı gözlemlendi. Ancak biz ölçümlemimizi anesteziden uyanma sonrası 2 saat ile sınırlandırdığımız için preanestezik değerlere ulaşma için gereken süreyi değerlendirmedik.

Memeli beyinlerinde, NMDA reseptörlerinin hafıza, öğrenme ve gelişim sırasındaki nöronal ağların formasyonunda önemli görevleri olduğu, sinaptik

plastisite ve sinaps formasyonu gibi fizyolojik fonksiyonlara katıldığı için POKD konusunu açıklamaya yardımcı olduğunu düşünmekteyiz. Çalışmamız sonucunda kognitif fonksiyonların anestezi sonrası geri dönüşünde memantin uygulamasının olumlu etkileri olduğu kanaatine vardık.

Memantin, anestezi ile etkileşimini ilk kez Zhang ve ark (105) tarafından nörotoksik etkileri geri çevirebileceği şeklinde gösterilmiştir. Zhang ve ark.'ları bu çalışmalarında memantin izofluranın oluşturduğu caspas 3 aktivasyonu ve apoptozu in vivo ve in vitro olarak önlediğini göstermişlerdir. Skopolamin, amfetamin, alüminyum gibi nörotoksik oldukları bilinen ajanlarla ve Alzheimer modeli oluşturularak kognitif disfonksiyon oluşturulmuş klinik durumlarda da memantin etkisi araştırılmış ve kognitif fonksiyonlara olumlu etkisinin olduğu bildirilmiştir (98, 99, 106). Alüminyum verilerek nörotoksisite ve kognitif disfonksiyon oluşturulan 120 ratın kullanıldığı bu çalışmada ratlara 5, 10, 20 mg/kg/gün memantin 60 gün süreyle verilmiş açık alan testi uygulanmış, pasif kaçınma davranışı, RAM, Morris Water Maze performansları izlenmiştir. Sonuçta ratların RAM görevlerini tamamlamaları daha kısa sürmüştür (106). Propofol her ne kadar skopolamin, amfetamin, alüminyumda farklı bir şekilde kognitif disfonksiyon oluşturuyor olsa da, NMDA reseptör antagonistleri ile aynı yolları paylaşmaktadır ve bu da araştırmamızda beklediğimiz sonuca ulaşmamızdaki en önemli çıkış noktası olmuştur. Hudetz ve ark (107) tarafından yapılan bir diğer çalışmada NMDA reseptör antagonisti olan ketamin, kardiyak cerrahi geçiren 96 hastada kullanılarak POKD üzerine etkileri araştırılmış, ketaminin postoperatif 1. haftada POKD'yi azalttığını gözlemlemişlerdir

Çalışmamızın bir diğer konusuda memantinin akut ağrı üzerine olan etkisinin araştırılmasıdır. Nöropatik ağrıda NMDA reseptörlerinin rol aldığının gösterilmesi ile NMDA reseptör antagonistleri ağrı tedavisi için klinik kullanımda yeni bir umut oluşturmuşlardır. Bu amaçla en çok ketamin kullanılmasına rağmen psikomimetik yan etkileri, uyutucu olması ve halüsinasyona neden olması nedeniyle kullanımı kısıtlı kalmıştır. Memantin ise hastalarda iyi tolere edilmesi ile ağrı giderilmesinde yeni bir umut olmuştur. Grande ve ark (108) yaptığı klinik çalışmada metastatik spinal tümör rezeksiyonu sonrası nöropatik ağrı yaşayan bir hastada memantin tedavisinin ağrı giderilmesinde etkili olduğunu göstermişlerdir (65,108). Villetti ve ark (65) yaptıkları deneysel modellerde NMDA reseptör antagonisti olan CHF3381, memantin ve gabapentin üzerinde araştırma yapmıştır. İzole ettikleri rat spinal kordunda memantin ve CHF3381 nin benzer antinosiseptif etkisinin olduğunu, 10-15 mg/kg i.p. memantin termal ve mekanik hiperaljeziyi geri çevirdiğini görmüşler. Yapılan bu çalışmalara göre memantin nöropatik ağrı gelişebileceği düşünülen cerrahilerde erken dönemde başlanmasının ağrı hafızası oluşmadan ağrının giderilmesinde etkili olacağı belirtilmektedir (65, 109).

Memantin kronik ağrı ve ya nöropatik ağrıda kullanılabileceğini gösteren bu çalışmalarda yola çıkarak cerrahi stresin neden olduğu ağrı da etkili olacağını düşündük. Akut ağrı amacı ile 52°C standart ısının olduğu hot plate yöntemi kullanıldı. Bizim çalışmamızda memantin tedavisi uygulamaya başlamadan önce bütün grupların bazal ağrı düzeyleri ölçüldü ve bütün grupların değerleri benzerdi. Anesteziden uyanmayı takiben 1'er saat ara ile ölçüm aldığımızda grup içi bazal değerler ve kontrol grubunun değerlerine göre

memantin, popofol ve memantin+propofol gruplarının her üçünde de ölçüm süreleri önemli derecede uzundu ( $p<0.0001$ ). Ancak bu grupların kendi arasında ise süreler açısından anlamlı fark yoktu. Bu tablo bize memantinin akut ağrı üzerine de etkili olduğunu düşündürmektedir. Bilindiği gibi propofolün bir miktar analjezik özelliği vardır (34). Bu gruplar arasında fark olmamasını izah edebilir. Çalışma dizaynımızda analjezik etki değerlendirmesi için hot plate üzerinde maksimum 25 sn süre ile kalmasına izin verdik. Bu nedenle propofol ve memantin analjezik özelliğinin aditif etki oluşturup oluşturmadığı net olarak değerlendiremedik. Her 3 grubun ölçüm değerleri bu süreye yakın olduğu için yorum yapamıyoruz. Analjezik etkinliği sadece 2 saat süre ile takip ettiğimiz için de analjezi süresi üzerine etkileri net değerlendirilmemiştir. Akut ağrı üzerine memantin etkisinin incelendiği Wook ve ark (110) çalışmada, formalin enjeksiyonu ile trigeminoservikal ağrı modeli oluşturulan ratlara formalin enjeksiyonundan 30 dk. önce ip olarak verilen 10 mg/kg memantin, (ki bu doz bizim dozumuzun 10 katı), ağrıyı azalttığı tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızın aksine Zhan ve ark (111) tarafından yapılan memantin postoperatif ağrı kontrolünde kullanıldığı bir rat çalışmada ratlarda plantar insizyon oluşturulmuş ve takılan bir intratekal katater aracılığıyla memantin intratekal olarak uygulanmış ancak herhangi bir yarar sağlamamıştır. Chen ve ark.'ları (112) memantin lokal anestezi etkisini karşılaştırdıkları çalışmalarında memantin lidokainden daha iyi bir lokal analjezi oluşturduğunu ve bu analjezik etkiye NMDA reseptörlerinin katkıda bulunduğuna belirtmektedirler. Akut ağrı üzerine

sınırlı sayıda çalışma olması ve sonuçların çelişkili olması nedeniyle ek çalışmalar gerektiği kanaatindeyiz

## 6.SONUÇ

1. Memantinin propofol anestezisinden uyanma süresini belirgin olarak kısaltmıştır
2. Radial arm maze ile POKD değerlendirmesini de memantin kullanılan ratlarda yaklaşık 1 saat öncesinde arama hareketlerinin başladığı ancak 2. saat ölçümlerde memantin kullanılmayan grup ile benzer değerler elde edilmiştir.
3. Akut ağrı üzerine etkili olduğu gözlenmiştir ve bu etkinin propofolün analjezik etkisi ile benzer olduğu gözlenmiştir.
- 4.Akut ağrı üzerine olan etkisinin ne kadar sürdüğü değerlendirilmemiştir.

Bu çalışmanın POKD gelişimi yönünden risk taşıyan hasta grubunda memantinin preoperatif ya da peroperatif kullanımı ile riskin azaltılabileceğine yönelik insan çalışmalarına öncü olabileceği kanaatindeyiz. Anestezi pratiğine yeni ufuklar açabilmesi için de yeni çalışmalarla desteklenmelidir.



## 7. KAYNAKLAR

1. Tsai TL, Sands LP, Leung JM. *An Update on Postoperative Cognitive Dysfunction. Adv Anesth.* 2010;28: 269-84.
2. Krenk L, Rasmussen. *Postoperative Delirium and Postoperative Cognitive Dysfunction in the Elderly -What are the differences? Minerva Anesthesiol.* 2011; 77: 742-9.
3. Smith PL, Treasure T, Newman SP, Joseph P, Ell PJ, Schneidau A, et al. *Cerebral consequences of cardiopulmonary bypass. Lancet.* 1986; 1: 823-5.
4. Lingamaneni R, Birch ML, Hemming HC Jr. *Widespread inhibition of sodium channel-dependent glutamate release from isolated nerve terminals by isoflurane and propofol. Anesthesiology* 2001; 95: 1460-6.
5. Onogi H, Ishigaki S, Nakagawasai O, Arai-Kato Y, Arai Y, Watanabe H. *Influence of Memantine on Brain Monoaminergic Neurotransmission Parameters in Mice: Neurochemical and Behavioral Study. Biological Pharmaceutical Bulletin* 2009; 32: 850-5.
6. Culmsee C, Junker V, Kremers W, Thal S, Kriegelstein J. *Combination Therapy in Ischemic Stroke: Synergistic Neuroprotective Effects of Memantine and Clenbuterol. Stroke-Journal of American Heart Association* 2004; 35: 1197-202.
7. Wu HM, Tzeng NS, Qian L, Wei S, Hu X, Chen S. *Novel Neuroprotective Mechanisms of Memantine: Increase in Neurotrophic Factor Release from*

*Astroglia and Anti-Inflammation by Preventing Microglia Activation. Neuropsychopharmacology 2009; 34: 2344-57.*

8. Berrino L, Oliva P, Massimo F, Aurilio C, Maione S, Grella A. Antinociceptive effect in mice of intraperitoneal N-methyl-D –aspartat Receptor Antagonists in the Formalin Test. *European Journal of Pain* 2003; 7:1317.

9. Ancelin ML, De Roquefeuil G, Ritchie K. Anesthesia an Postoperative cognitive dysfunction in elderly. A rewiev of clinical and epidemiological observations. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2000; 48: 459-72.

10. Cann C, Wilkes AR, Hall JE, Kumar RA. Are we using our brains? Diagnosis of Postoperative Cognitive Dysfunction. *Anaesthesia* 2010; 65: 1166-9.

11. Bedford PD. Adverse Cerebral Effects of Anaesthesia on Old People. *Lancet.* 1955; 2: 259–63.

12. Moller JT, Cluitmans P, Rasmussen LS, Houx P, Rasmussen H, Canet J, et al. Long-term Postoperative Cognitive Dysfunction in the Elderly: ISPOCD 1 study. *Lancet* 1998; 351:857–61.

13. Monk TG, Weldon BC, Garvan CW, Dede DE, Van der Aa MT, Heilman KM, et al. Predictors of Cognitive Dysfunction After Major Noncardiac Surgery. *Anesthesiology* 2008; 108: 18–30.

14. Cottrell JE. We Care, Therefore We Are: Anesthesia-Related Morbidity and Mortality: the 46th Rovenstine Lecture. *Anesthesiology.* 2008; 109:377–88.

15. Kazmierski J, Kowman M, Banach M, Fendler W, Jaszewski R, Rysz J, et al. The Use of DSM-IV and ICD-10 Criteria and Disgnostic Scales for Delirium

- Among Cardiac Surgery Patients: Results from the IPDACS study. The J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2010;22:426-32.
16. Rudolph JL, Inouye SK, Jones RN, Yang FM, Fong TG, Levkoff SE, et al. *Delirium: an Independent Predictor of Functional Decline After Cardiac Surgery. J Am Geriatr Soc* 2010; 58: 643-9.
  17. Ansaloni L, Catena F, Chattat R, Fortuna D, Franceschi C, Mascitti P, et al. *Risk Factors and Incidence of Postoperative Delirium in Elderly Patients After Elective and Emergency Surgery. Br J Surg* 2010; 97: 273-80.
  18. Leung JM. *Postoperative Delirium: Are There Modifiable Risk Factors? Eur J Anaesthesiol* 2010; 27: 403-5.
  19. Radtke FM, Franck M, Hagemann L, Seeling M, Wernecke KD, Spies CD. *Risk Factors for Inadequate Emergence After Anesthesia: Emergence Delirium and Hypoactive Emergence. Minerva Anesthesiol* 2010; 76: 394-403.
  20. Kain ZN, Caldwell-Andrews AA, Maranets I, McClain B, Gaal D, Mayes LC, et al. *Preoperative Anxiety and Emergence Delirium and Postoperative Maladaptive Behaviors. Anesth Analg* 2004; 99: 1648–54.
  21. Kain ZN, Caldwell-Andrews AA, Mayes LC, Weinberg ME, Wang SM, MacLaren JE, et al. *Family-centered Preparation for Surgery Improves Perioperative Outcomes in Children: A Randomized Controlled Trial. Anesthesiology* 2007; 106: 65–74.
  22. Samuel HG, Stephan PS. *Clinical Examination of Cognitive Function. In: Robert H W, Setti SR. eds Neurosurgery* 1996: 49-58.

23. Borowicz LM, Goldsborough MA, Selnes OA, et al. Neuropsychologic Changes After Cardiac Surgery: A Critical Review. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1996; 10: 105-12.
24. Jin F, Chung F. Minimizing Perioperative Adverse Events in Elderly. *Br J Anaesth* 2001; 87: 608-24.
25. Moller JT, Cluitmans P, Rasmussen LS, Houx P, Rasmussen H, Canet J, et al. Long-term Postoperative Cognitive Dysfunction in the Elderly ISPOCD 1 Study. ISPOCD Investigators. International Study of Post-Operative Cognitive Dysfunction. *Lancet* 1998; 351: 857-61.
26. Dodds C, Allison J. Postoperative Cognitive Deficit in Elderly Surgical Patients. *Br J Anaesth* 1998; 81: 449-62.
27. Wu CL, Hsu W, Richman JM, Raja SN. Postoperative Cognitive Function as an Outcome of Regional Anesthesia and Analgesia. *Reg Anesth Pain Med* 2004; 29: 257-68.
28. Selnes OA, McKhann GM. Cognitive Changes After Coronary Artery Bypass Surgery. *Current Opinion in Psychiatry* 2002; 15: 285-90.
29. Işık B. Anestezinin Kognitif Fonksiyonlarla İlişkisi. *T Klin J Anest Reanim* 2004; 2: 94-102.
30. Bjorkelund KB, Hommel A, Thorgren KG, Gustafson L, Larsson S, Lundberg D. Reducing Delirium in Elderly Patients with Hip Fracture; a Multi-Factorial Intervention Study. *Acta Anaesthesiol Scand* 2010; 54: 678-88.
31. Casati A, Fanelli G, Pietropaoli P, Proietti R, Tufano R, Danelli G, et al. Continuous Monitoring of Cerebral Oxygen Saturation in Elderly Patients

*Undergoing Major Abdominal Surgery Minimizes Brain Exposure to Potential Hypoxia. Anesth Analg. 2005; 101: 740–7.*

32. Breslin DS, Reid JE, Mirakhur RK, Hayes AH, Mc Brien ME. *Sevoflurane-Nitrous Oxide Anaesthesia Supplemented With Remifentanyl: Effect On Recovery And Cognitive Function. Anaesthesia 2001; 56: 114-9.*

33. Rasmussen LS. *Postoperative Cognitive Dysfunction: Incidence and Prevention. Best Pract Res Clin Anaesthesiol 2006; 20: 315–30.*

34. Miller RD, *Miller's Anestezi 2010-6. Baskı bölüm 10:Opioid Olmayan Anestezikler: 317-77.*

35. Sanou J, Goodall G, Capuron L, Bourdalle-Badie C, Maurette P. *Neuroreport. Cognitive sequelae of Propofol Anaesthesia 1996; 7: 1130-2.*

36. Choi DW. *Calcium-Mediated Neurotoxicity: Relationship to Spesific Channel Types and Role in Ischemic Damage. TINS. 1988; 11: 465-9.*

37. Nishizawa Y. *Glutamate Release and Neuronal Damage in Ischemia. Life Sci. 2001; 69: 369-81.*

38. Fonnum F. *Glutamat: a Neurotransmitter in Mammalian Brain. J Neurochem 1984; 42: 1-11.*

39. Beal MF. *Does Impairment of Energy Metabolism Result in Excitotoxic Neuronal Death in Neurodegenerative Illness. Ann Neurol 1992; 31: 119-213.*

40. Coyle IT, Bird SI, Evans RH, Gulley RL, Nadler JV, Nicklas WJ, et al *Excitatory Amino Acid Neurotoxins: Selectivity, Specifity, and Mechanism of Action. Neurosci Res Prog Bull. 1981; 19: 331-427.*

41. Albin RL, Greenamyre JT. *Alternative Excitotoxic Hypothesis. Neurology.* 1992; 42: 733-38.
42. Managhan DT, Holets VR, Toy DW, Cotman CW. *Anatomical Distribution of Four Pharmacological Distinct 3H-L-Glutamate Binding Sites. Nature.* 1986; 321: 519-22.
43. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Moore PK *Pharmacology* 5th ed. Churchill Livingstone; 2003; 244-61.
44. Watkins JC. *Pharmacology of Excitatory Amino Acid Transmitters. Adv Biochem Psychopharmacol.* 1981; 29: 205.
45. Kayaalp SO. *Rasyonel Tedavi Yöntünden Tıbbi Farmakoloji. 11. Baskı Hacettepe-Tas, Ankara, 2005:725-64.*
46. Rea K, Roche M, Finn DP. *Supraspinal Modulation of Pain by Cannabinoids: the Role of GABA and Glutamate. British Journal of Pharmacology* 2007; 152: 633–48.
47. Johnson JW, Kotermanski SE. *Mechanism of Action of Memantine. Current Opinion in Pharmacology* 2006; 6: 61-7.
48. Nakanishi S. *Molecular Diversity of Glutamate Receptors and Implications for Brain Function. Science.* 1992;258:597-603.
49. Mori H, Mishina M. *Structure and Function of the NMDAR Channel. Neuropharmacology.* 1995;34: 1219-37.
50. Seeburg PH, Burnashev N, Köhr G, Kuner T, Sprengel R, Monyer H., *The NMDAR Channel: Molecular Design of a Coincidence Detector. Recent Prog Horm Res.* 1995; 50: 19-34.

51. Kuryatov A, Laube B, Betz H, Kuhse J . *Mutational Analysis of the Glycine-Binding Site of the NMDAR: Structural Similarity with Bacterial Amino Acid-Binding Proteins. Neuron. 1994; 12: 1291-300.*
52. Hirai H, Kirsch J, Laube B, Betz H, Kuhse J. *The Glycine Binding Site of the N-methyl-D-aspartate Receptor Subunit NR1: Identification of Novel Determinants of Co-agonist Potentiation in the Extracellular M3–4 Loop region. Proc Natl Acad Sci USA. 1996; 93: 6031-6.*
53. Anson LC, Chen PE, Wyllie DJ, Colquhoun D, Schoepfer R. *Identification of Amino Acid Residues of the NR2A Subunit That Control Glutamate Potency in Recombinant NR1/NR2A NMDARs. J Neurosci. 1998; 18: 581-9.*
54. Hara MR, Snyder SH. *Cell Signaling and Neuronal Death Annual Review of Pharmacology and Toxicology. 2006; 47: 117-41.*
55. MacDermott AB, Mayer ML, Westbrook GL, Smith SJ, Barker JL. *NMDA Receptor Activation Increases Cytoplasmic Calcium Concentration in Cultured Spinal Cord Neurons. Nature 1986; 321: 519-22.*
56. Kim AH, Kerchner GA, Choi DW. "Blocking Excitotoxicity". In *CNS Neuroprotection. 2002; 3-36.*
57. Lipton SA. *Paradigm Shift in Neuroprotection by NMDA Receptor Blockade: Memantine and Beyond. Nat Rev Drug Discov. 2006; 5: 160–70.*
58. Parsons CG, Danysz W, Quack G. *Memantine is a Clinically Well Tolerated N-methyl-D-aspartate (NMDA) Receptor Antagonist: Review of Preclinical Data. Neuropharmacol. 1999; 38: 735-67.*

59. Sonkusare SK, Kaul C.L, Ramarao P. *Dementia of Alzheimer's Disease and Other Neurodegenerative Disorders—Memantine, a New Hope Pharmacological Research* 2005; 51: 1–17.
60. Palmer GC: *Neuroprotection by NMDA Receptor Antagonists in a Variety of Neuropathologies. Current Drug Targets* 2001;2: 241-71.
61. Jarvis B, Figgitt DP. *Memantine. Drugs & Aging.* 2003; 20: 465-76.
62. Mobius H. *Pharmacological Rationale for Memantine in Chronic Cerebral Hypoperfusion, Especially Vascular Dementia. Alzheimer Disease and Associated Disorders* 1999; 13: 172-78.
63. McShane R, Areosa S, Minakaran N. *Memantin for Dementia. The Cochrane Library* 2009; 1: 1-43.
64. Lipton SA: *Paradigm Shift in NMDA Receptor Antagonist Drug Development: Molecular Mechanism of Uncompetitive Inhibition by Memantine in the Treatment of Alzheimer's Disease and Other Neurologic Disorders. Journal of Alzheimer's Disease.* 2004;6: 61-74.
65. Villetti G, Bergamaschi M, Bassani F, Bolzoni PT, Maiorino M, Pietra C, et al. *Antinociceptive Activity of the N-methyl-D-aspartate Receptor Antagonist N-(2-Indanyl)-glycinamide hydrochloride (CHF3381) in Experimental Models of Inflammatory and Neuropathic Pain. Pharmacol Exp Ther* 2003; 306: 804-14.
66. Bird C M, Burgess N. *Spatial Memory: Assessment in Animals In: Squire L, (ed.) Encyclopedia of Neuroscience. Elsevier Academic Press: Oxford Elsevier.* 2009: 187-94.



67. D'Hooge R, De Deyn PP. Applications of the Morris Water Maze in the Study of Learning and Memory. *Brain Res Rev* 2001; 36: 60-90.
68. Klenerová V, Jurcovicová J, Kaminský O, Sída P, Krejčí I, Hlinák Z, et al. Combined Restrain and Cold Stress in Rats: Effects on Memory Processing in Passive Avoidance Task and on Plasma Levels of ACTH and Corticosterone. *Behav Brain Res* 2003; 142: 143-9.
69. Ohl F. Animal Models of Anxiety. *Handb Exp Pharmacol* 2005; 169: 35-69.
70. Morgan G, Mikhail M, Murray M, *Clinical Anesthesiology 4th ed.* Los Angeles: The McGraw-Hill Companies Inc; 2008:359-413
71. Tüzüner F, Alkış N, Aşık İ, Yılmaz AA, Tüzüner Anestezi Yoğun Bakım, Ağrı, *Mn Medikal ve Nobel 2010, bölüm 71, Ağrının Nörofizyolojisi:1513-22.*
72. Cewley JN. Behavioral Phenotyping of Transgenic and Knockout Mice: Experimental Design and Evaluation of General Health, Sensory Functions, Motor Abilities, and Specific Behavioral Tests, *Brain Res.* 1999; 835: 18-26.
73. Le Bars D, Gozariu M, Cadden SW. Animal Models of Nociception. *Pharmacol rew.* 2001; 53: 597-652.
74. Kesim M, Duman E, Kadioğlu M, Yarıs E. Hayvanlarda DeneySEL Akut Ağrı Modelleri. *Ağrı* 2002; 14: 16-21.
75. Kartal F, Özyalçın Ns. Hayvanlarda Akut ve Kronik Ağrı Modellerinin Değerlendirilmesi. *Algoloji, Önal E, ed, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul 2004:299-324.*
76. R. J. Katz, Kevin Roth. Tail Pinch- Induced Stress Arousal Facilities Brain Stimulation Reward. *Physiology and Behaviour* 1979; 42: 193-4.

77. Rasmussen LS, Steentoft A, Rasmussen H, Kristensen PA, Moller JT. *Benzodiazepines and Postoperative Cognitive Dysfunction in the Elderly. ISPOCD Group. International Study of Postoperative Cognitive Dysfunction. Br J Anaesth.* 1999; 83: 585–9.
78. Culley DJ, Baxter M, Yukhananov R, Crosby G. *The Memory Effect of General Anesthesia Persist for Weeks in Young and Aged Rats. Anaesth Analg* 2003; 96: 1004-9.
79. Heinke, W, Koelsch S. *The effects of Anaesthetics on Brain Activity and Cognitive Function. Curr Opin Anaesthesiol* 2005; 18: 625-31.
80. Perouansky M. *General Anaesthetics and Long-Term Neurotoxicity. Handb Exp Pharmacol* 2008;18: 143-57.
81. Hemmings, H.C. Jr, Akabas, M.H, Goldstein P.A, Trudell J.R, Orser, B.A, Harrison, N.L. *Emerging Molecular Mechanisms of General Anaesthetic Action. Trends Pharmacol Sci* 2005; 26: 503-10.
82. Loepke AW, Soriano SG . *An Assessment of the Effects of General Anesthetics on Developing Brain Structure and Neurocognitive Function. Anesth Analg.* 2008; 106: 1681-707.
83. Wei H, Xie Z. *Anesthesia, Calcium Homeostasis and Alzheimer's Disease. Curr Alzheimer Res.* 2009; 6: 30-5.
84. Kunitatsu T, Misaki T, Hirose N, Tsuboi E, Takahashi I, Ohki H, et al *Postoperative Mental Disorder Following Prolonged Oral Surgery. Oral Sci.*2004; 46: 71-4.

85. Nishikawa K, Nakayama M, Omote K, Namiki A *Recovery Characteristics and Post-operative Delirium After Long-Duration Laparoscope-assisted Surgery in Elderly Patients: Propofol-based vs. Sevoflurane-based Anesthesia. Acta Anaesthesiol Scand.* 2004; 48: 162-8.
86. Larsen B, Seitz A, Larsen R. *Recovery of Cognitive Function After Remifentanyl-propofol Anesthesia: A Comparison with Desflurane and Sevoflurane Anesthesia.* *Anesth Analg.* 2000; 90: 168-74.
87. Möbius HJ. *Pharmacologic Rationale for Memantine in Chronic Cerebral Hypoperfusion, Especially Vascular Dementia. Alzheimer Dis Assoc Disord.* 1999; 3: 172-8.
88. Parsons CG, Quack G, Bresink I, Baran L, Przegalinski E, Kostowski W, *Comparison of the Potency, Kinetics and Voltage-Dependency of a Series of Uncompetitive NMDA Receptor Antagonists in Vitro with Anticonvulsive and Motor Impairment Activity in Vivo* *Neuropharmacology.* 1995; 34: 1239-58.
89. Zajackowski W, Quack G, Danysz W. *Infusion of (+) -MK-801 and Memantine -- Contrasting Effects on Radial Arm Maze Learning in Rats with Entorhinal Cortex Lesion* *Eur J Pharmacol.* 1996; 296: 239-46.
90. McShane R, Areosa S, Minakaran N, *Memantin for Dementia. The Cochrane Library* 2009; 1: 1-43.
91. Reisberg B, Doody R, Stoffler A, Schmitt F, Ferris S, Mobius HJ. *Memantine Study Group Memantine in Moderate-to-Severe Alzheimer's Disease. N Engl J Med* 2003; 348:1333–41.

92. Van Dam D, Abramowski D, Staufenbiel M, De Deyn PP. Symptomatic Effect of Donepezil, Rivastigmine, Galantamine and Memantine on Cognitive Deficits in the APP23 model. *Psychopharmacology* 2005;180: 177–90.
93. Creeley C, Wozniak DF, Labruyere J, Taylor GT, Olney JW. Low Doses of Memantine Disrupt Memory in Adult Rats. *J Neurosci* 2006; 26: 3923–32.
94. Sukhanov IM, Zakharova ES, Danysz W, Besspalov AY. Effects of NMDA Receptor Channel Blockers, MK-801 and Memantine, on Locomotor Activity and Tolerance to Delay of Reward in Wistar-Kyoto and Spontaneously Hypertensive Rats. *Behav Pharmacol* 2004;15: 263–71.
95. Réus GZ, Valvassori SS, Machado RA, Martins MR, Gavioli EC, Quevedo J. Acute Treatment with Low Doses of Memantine Does not Impair Aversive, Non-associative and Recognition Memory in Rats. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 2008; 376: 295–300.
96. Yuedea CM, Dong H, Csernansky JG. Anti-dementia Drugs and Hippocampal Dependent Memory in Rodents. *Behav Pharmacol* 2007; 18: 347–63.
97. Wise LE, Lichtman AH. The uncompetitive N-methyl-D-aspartate (NMDA) Receptor Antagonist Memantine Prolongs Spatial Memory in a Rat Delayed Radial Arm Maze Memory Task *Eur J Pharmacol.* 2007; 575: 98–102.
98. Camarasa J, Marimón JM, Rodrigo T, Escubedo E, Pubill D. Memantine Prevents the Cognitive Impairment Induced by 3,4-Methylene dioxy methamphetamine in Rats *European Journal of Pharmacology* 2008;589: 132-9.

99. Li HB, Matsumoto K, Tohda M, Yamamoto M, Watanabe H. *NMDA Antagonists Potentiate Scopolamine-induced Amnestic Effect. Behavioural Brain Research* 1997; 83: 225-8.
100. Garibova TL, Voronina TA, Litvinova SA, Kuznetsova AL, Kul'chikov AE, Alesenko AV. *Features of Memantine Action Profile in Cholinergic Deficit and Intracerebral Posttraumatic Hematoma (hemorrhagic stroke) Models in Rats Eksp Klin Farmakol.* 2008; 71: 8-13.
101. Morgan G, Mikhail M, Murray M. *Clinical Anesthesiology.* 4 th ed. Los Angeles: The McGraw-Hill Companies Inc; 2008;155-78.
102. Brosnan RJ. *GABA(A) Receptor Antagonism Increases NMDA Receptor Inhibition by Isoflurane at a Minimum Alveolar Concentration. Vet Anaesth Analg.* 2011; 38: 231-9.
103. Kuroda Y, Strebel S, Rafferty C, Bullock R *Neuroprotective Doses of N-methyl-D-aspartate Receptor Antagonists Profoundly Reduce the Minimum Alveolar Anesthetic Concentration (MAC) for Isoflurane in Rats. Anesth Analg.* 1993; 77: 795-800.
104. Marshall CA, Jones RM, Bajorek PK, Cashman JN *Recovery Characteristics Using Isoflurane or Propofol for Maintenance of Anaesthesia: a Double-blind Controlled Trial Anaesthesia.* 1992; 47: 461-6.
105. Zhang G, Dong Y, Zhang B, Ichinose F, Wu X, Culley DJ, et al. *Isoflurane-induced Caspase-3 Activation is Dependent on Cytosolic Calcium and Can Be Attenuated by Memantine J Neurosci.* 2008; 28: 4551-60.

106. Abdel-Aal RA, Assi AA, Kostandy BB. *Memantine Prevents Aluminum induced Cognitive Deficit in Rats Behavioural Brain Research* 2011; 225: 31–8.
107. Hudetz JA, Iqbal Z, Gandhi SD, Patterson KM, Byrne AJ, Hudetz AG, et al. *Ketamine Attenuates Post-operative Cognitive Dysfunction After Cardiac Surgery Acta Anaesthesiol Scand.* 2009; 53: 864-72.
108. Grande LA, O'Donnell BR, Fitzgibbon DR, Terman GW. *U ltra-Low Dose Ketamine and Memantine Treatment for Pain in an Opioid- Tolerant Oncology Patient. International Anesthesia Research society* 2008; 107: 1380-3.
109. Buvanendran A, Kroin JS. *Early Use of Memantine for Neuropathic Pain Anesth Analg.* 2008; 107: 1093-4.
110. Park JW, Suh GI, Shin HE, Park GE. *Influence of Memantine on Nociceptive Responses of the Trigemincervical Complex After Formalin Injection Cephalalgia.* 2012; 32: 308-16.
111. Zahn PK, Brennan TJ. *Lack of Effect of Intrathecally Administered N-methyl-D-aspartate Receptor Antagonists in a Rat Model for Postoperative Pain Anesthesiology.*1998; 88: 143-56.
112. Chen YW, Chu CC, Chen YC, Wang JJ, Hung CH. *The Local Anesthetic Effect of Memantine on Infiltrative Cutaneous Analgesia in the Rat. Anaesth Analg* 2011; 113: 191-5.

## 8. ÖZET

### **MEMANTİNİN PROPOFOL ANESTEZİSİ SONRASI DERLENME, KOGNİTİF FONKSİYON VE AĞRI DÜZEYİNE ETKİSİ**

Postoperatif kognitif disfonksiyon anestezi sonrasında sıklıkla görülen bir durumdur. Anestezik ajanlardan propofol, postoperatif kognitif disfonksiyon yaptığı kanıtlanmış bir ajandır. Memantin ise hafıza ve öğrenmeye olumlu katkıları olmasının yanında; nöroprotektif olduğu bilinen ve kronik ağrı tedavisinde kullanılan bir ajandır. Bu çalışmada memantin, propofol anestezisi sonrasında derlenme, kognitif disfonksiyon ve ağrı düzeyine etkilerinin araştırılması amaçlandı.

24 adet Wistar cinsi ratlar rastgele 4 gruba ayrıldı. İlk gruba % 0,9 NaCl 1mL (Grup K) , ikinci gruba memantin 1mg/kg 1 mL SF içinde (Grup-M), üçüncü gruba 150 mg/kg propofol (Grup-P), dördüncü gruba 1mg/kg memantin 1mL SF ve propofol 150mg/kg (Grup-MP) uygulandı. Ratların derlenmesi ‘tail pinch’, kognitif fonksiyonları ‘radial arm maze’ ve ağrı düzeyleri ‘hot-plate’ ile değerlendirildi. Ratlarda derlenme Grup-MP’de Grup-P’ye göre anlamlı süresi kısa idi (  $p < 0,05$ ). Radial arm maze üzerinde Grup-MP’ de Grup-P’ye göre kollara giriş-çıkış sayısı 1. Saatte anlamlı yüksek idi ( $p < 0,05$ ). Hot-plate değerleri ise Grup-K hariç bütün gruplarda, grup içi karşılaştırıldığında, kontrol değerlerine göre anlamlı olarak yüksek bulundu ( $p < 0,05$ ).

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

## **9. SUMMARY**

### **EFFECTS OF MEMANTINE ON RECOVERY, COGNITIVE FUNCTIONS AND PAIN AFTER PROPOFOL ANESTHESIA IN RATS**

Postoperative cognitive dysfunction is a frequent complication after anesthesia. On the contrary propofol is an anesthetic agent that has been proved to cause cognitive dysfunction. Memantine has beneficial effects on memory deficits and learning process. It has also neuroprotective effects and is used for treatment of chronic pain syndromes. This study was designed to determine the effects of memantine on recovery, cognitive functions and pain after propofol anesthesia.

Twenty Four Wistar rats were divided into 4 groups randomly: Group K (n=6) % 0,9 NaCl 1mL, Group M (n=6) memantine 1mg/kg in 1mL SF, Group P (n=6) 150 mg/kg propofol, Group MP (n=6) 1mg/kg memantine in 1mL SF, after 30 minutes 150 mg/kg propofol. Recovery, cognitive functions and pain were evaluated by tail pinch teste, RAM and hot-plate respectively.

In this study recovery durations of the rats in Group MP was shorter than rats in Group P ( $p < 0,05$ ). Cognitive functions of rats in Group MP was higher than Group P at the first hour after recovery ( $p < 0,05$  ). Hot-plate response time at all time points were significantly longer when compared at basal values in all groups Group K.

In this study we thought that memantine has beneficial effects on recovery, cognitive functions and pain after propofol anesthesia.



## 10. EKLER

### 10. 1. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Etik Kurulu Onayı



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

SAYI : B.30.2.GÜN.0.05.06.00/181-18831  
KONU :  
KONU:

10.11.2010

Sayın

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

Araştırmacı grubu Yusuf ÜNAL, Ülkü EMİK, Mustafa ARSLAN ve Cengiz Bekir DEMİREL'den oluşan, G.Ü.ET-10.096 kod numaralı ve "*Memantin'in Propofol Anestezisi Sonrası Derlenme ve Ağrı Düzeyine Etkisi*" başlıklı araştırma öneriniz incelenmiş ve Gazi Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Yönergesindeki ilkelere uygun olduğu saptanarak onaylanmasına oybirliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinizi saygılarımla rica ederim.

It is unanimously approved that the research project numbered G.Ü.ET-10.096 and entitled "*Effects of Memantin after Propofol Anesthesia to Recovery and Pain*" is in compliance with Gazi University Animal Experiments Local Ethics Committee regulations.

With my best regards.

EK : 1 Liste

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

## 11. ÖZGEÇMİŞ

**Adı** : Ülkü

**Soyadı** : Sabuncu

**Doğum yeri ve tarihi** : Tarsus- 02/02/1983

**Eğitimi** : Araştırma Görevlisi Dr.  
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Anestezi ve Reanimasyon AD. 2008- Halen  
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2007  
Abdül Kerim Bengi Anadolu Lisesi, 2001  
Sadık Eliyeşil İlkokulu 1994

**Yabancı dil** : İngilizce, İtalyanca

**Üye olduğu bilimsel kuruluşlar** : Yok

**Bilimsel Etkinlikler** : European Resuscitation Council, ALS  
Provider Course, 24 Kasım 2010, Ankara

VIII: Deney Hayvanları Uygulama  
ve Etik Kursu, 22-30 Kasım 2010

Mekanik Ventilasyon Kursu, 25-26  
Ekim 2011, Antalya

Anaesthetic management for  
Successive Spinal Cord Surgeries During Pregnancy  
and Postpartum Coşkun D, Mahli A, Emik U, Özdemir  
R, Emmez H, Günaydın B.15 th WFSA Worl  
Congress of Anaesthesiologist 2012, Buenos Aires,  
Argentina.