



**T.C.**  
**SAKARYA ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI**

**FARELERDE AMANTADİNİN PROPOFOL ANESTEZİSİ**  
**SONRASI DERLENME, POSTOPERATİF KOGNİTİF**  
**DİSFONKSİYON VE AĞRI DÜZEYİNE ETKİSİ**

**DR. BURÇİN ALAÇAM**

**UZMANLIK TEZİ**

**ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI**  
**DOÇ. DR. AYÇA TAŞ TUNA**

**2023-SAKARYA**



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

**FARELERDE AMANTADİNİN PROPOFOL ANESTEZİSİ  
SONRASI DERLENME, POSTOPERATİF KOGNİTİF  
DİSFONKSİYON VE AĞRI DÜZEYİNE ETKİSİ**

DR. BURÇİN ALAÇAM

UZMANLIK TEZİ

ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

DOÇ. DR. AYÇA TAŞ TUNA

2023-SAKARYA

## TEZ ONAYI

**Kurum** : Sakarya Üniversitesi/Tıp Fakültesi  
**Program türü** : Uzmanlık Tezi  
**Anabilim Dalı** : Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı  
**Tez Sahibi** : Dr. Burçin ALAÇAM  
**Sınav Tarihi** : **Saat:**  
**Tez Başlığı** : Farelerde amantadinin propofol anestezisi sonrası derlenme, postoperatif kognitif disfonksiyon ve ağrı düzeyine etkisi

Bu çalışma, içerik ve çalışma bakımından Uzmanlık Tezi olarak Oybirliği / Oyçokluğu ile kabul edilmiştir.

|                | Ünvan, Adı-Soyadı (Kurum Adı) | İmza | Kabul/Red* |
|----------------|-------------------------------|------|------------|
| Danışman (Üye) |                               |      |            |
| Üye            |                               |      |            |
| Üye            |                               |      |            |

\*Red kararının gerekçesi onay sayfasının arkasında belirtilmelidir.

### ONAY

Bu tez .././202. tarihinde yukarıdaki jüri tarafından Oybirliği / Oyçokluğu ile kabul edilmiştir.

.././202.

Tıp Fakültesi Dekanı

## BEYAN

Bu çalışma T.C. Sakarya Üniversitesi Girişimsel Olmayan Etik Kurulu'ndan 06/04/2022 tarihinde onay alınarak hazırlanmıştır. Bu tez Sakarya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) Komisyonu Başkanlığı tarafından 2022-7-25-79 numaralı proje ile desteklenmiştir. Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

TARİH

.../.../....

Araş.Gör.Dr.Burçin ALAÇAM

İmza

## TEŞEKKÜR

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nda sürdürdüğüm uzmanlık eğitimim süresince çalışkanlığı, azmi ve duruşuyla ile örnek aldığım, zorlandığım her anımda destekleriyle yalnız hissettirmeyen, tüm bilgi birikimi ve deneyimi ile yolumu aydınlatan tez danışmanım Sayın Hocam Doç. Dr. Ayça Taş TUNA'ya, idareci ve öğretici kimliğinin yanında insanlığıyla her zaman gurur duyduğum, bu uzun süreçte mutlu mutsuz bütün zamanlarımda yanımda olan Sayın Hocam Prof. Dr. Ali Fuat ERDEM'e, mesleki tecrübesini ve bilgilerini paylaşmaktan geri durmayan Sayın Hocam Doç. Dr. Bayazit DİKMEN'e, desteklerini bizden esirgemeyen Sayın Hocam Doç. Dr. Onur BALABAN'a, yeni fikirlerimi daima destekleyen, düşüncelerime yön veren Sayın Hocam Doç. Dr. Onur PALABIYIK'a, çalışma hevesi, azmi ve bizlere yaklaşımı ile hepimize motivasyon kaynağı olan Sayın Hocam Doç. Dr. Havva KOCAYİĞİT'e en içten teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Asistanlık eğitimim süresince birlikte çalıştığım, eğitimime katkıda bulunan çok değerli anestezi uzmanlarına; sevgili asistan arkadaşlarıma, anestezi teknikerleri ve teknisyenlerine; tüm ameliyathane çalışanlarına, yoğun bakım hemşire ekibi ve tüm yoğun bakım çalışanlarına çok teşekkür ederim.

Yaşam ve mutluluk kaynağım biricik kızım Bade'me, hiçbir şartta elimi bırakmayan, desteğini kalbimde her zaman hissettiğim ruh eşim Mehmet'e, kalbimin bir attığı, en büyük şanslarımdan biri canımdan öte biricik ablama, bugünlerimi görmesini çok arzu ettiğim, attığım her adımda gözlerinin gururla parladığına ve beni uzaklardan her daim gözettiğine emin olduğum canım babama, bugünlere gelmemi sağlayan, her koşulda arkamda durduğunu bildiğim canım anneme benimle bu yolu yürüdükleri için sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

**BURÇİN ALAÇAM**  
**SAKARYA,2023**

## İÇİNDEKİLER

|                                                             |      |
|-------------------------------------------------------------|------|
| TEZ ONAYI.....                                              | İ    |
| BEYAN .....                                                 | İİ   |
| TEŞEKKÜR.....                                               | İİİ  |
| İÇİNDEKİLER .....                                           | İV   |
| SİMGE VE KISALTMALAR .....                                  | VI   |
| ŞEKİL LİSTESİ.....                                          | VII  |
| TABLO LİSTESİ.....                                          | VIII |
| RESİM LİSTESİ .....                                         | IX   |
| ÖZET.....                                                   | X    |
| ABSTRACT.....                                               | XI   |
| 1.GİRİŞ VE AMAÇ .....                                       | 1    |
| 2.GENEL BİLGİLER .....                                      | 3    |
| 2.1.Postoperatif Kognitif Disfonksiyon.....                 | 3    |
| 2.1.1.Tanım.....                                            | 3    |
| 2.1.2.Risk faktörleri .....                                 | 4    |
| 2.1.3.Etiyoloji .....                                       | 5    |
| 2.1.4. Patogenez.....                                       | 8    |
| 2.1.5. Klinik bulgular ve tanı .....                        | 9    |
| 2.1.6. Tedavi .....                                         | 12   |
| 2.2.Propofol .....                                          | 14   |
| 2.3.Amantadin .....                                         | 15   |
| 2.4.Ağrı.....                                               | 17   |
| 2.5.Ratlarda Bilişsel Fonksiyon ve Ağrı Modellemeleri ..... | 19   |
| 2.5.1.Morris water maze .....                               | 19   |
| 2.5.2.Radial arm maze .....                                 | 20   |
| 2.5.3. Open field testi.....                                | 20   |
| 2.5.4.Hot plate testi.....                                  | 21   |
| 2.5.5.Tail pinch testi .....                                | 21   |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEM .....                                    | 22   |
| 3.1.Denek Hayvan Seçimi .....                               | 22   |
| 3.2. Kullanılan İlaçlar .....                               | 22   |

|                                 |                                         |
|---------------------------------|-----------------------------------------|
| 3.3. Uygulanan Yöntemler .....  | 22                                      |
| 3.3. İstatistiksel Analiz ..... | 28                                      |
| 4. BULGULAR.....                | 29                                      |
| 5. TARTIŞMA VE SONUÇ .....      | 39                                      |
| 6. KAYNAKLAR .....              | 46                                      |
| 7. EKLER.....                   | <b>HATA! YER İŞARETİ TANIMLANMAMIŞ.</b> |
| ÖZGEÇMİŞ .....                  | <b>HATA! YER İŞARETİ TANIMLANMAMIŞ.</b> |





## SİMGE VE KISALTMALAR

- AAN:** American Academy of Neurology (Amerikan Nöroloji Akademisi)
- ALS:** Amyotrofik Lateral Skleroz
- AMT:** Abbreviated Mental Test (Kısaltılmış Mental Test)
- ANOVA:** Analysis of Variance (Varyans Analizi)
- COX-2:** Siklooksijenaz-2
- DAMP:** Damage-Associated Molecular Pattern (Hasar İlişkili Moleküler Düzen)
- DSM-5:** Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatiksel El Kitabı-5
- FDA:** Food and Drug Administration (Gıda ve İlaç İdaresi)
- GABA:** Gama bütirik asit
- GDNF:** Glial hücrelerden türetilen nörotrofik faktör
- HMGB-1:** High Molecular Group Box 1 Protein
- HMG-CoA:** 3-hidroksi-3-metil-glutaril-koenzim A
- HPT:** Hot Plate Testi (Sıcak tabak testi)
- ISPOCD:** Uluslar arası Postoperatif Kognitif Disfonksiyon Derneği
- MMP:** Matriks metalloproteinaz
- MMSE:** Mini Mental State Examination (Mini-mental Test)
- MRI:** Magnetic Resonance Imaging (Manyetik Rezonans Görüntüleme)
- MWM:** Morris Water Maze (Morris su tankı düzeneği)
- NADPH:** Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat
- NMDA:** N-metil D-aspartat
- OFT:** Open Field test (Açık alan testi)
- POD:** Postoperatif deliryum
- POKD:** Postoperatif kognitif disfonksiyon
- RAM:** Radial Arm Maze (Işınsal kol düzeneği)
- TBH:** Travmatik Beyin Hasarı

## ŞEKİL LİSTESİ

|                                                                                                               |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Şekil 2.1. Propofolün kimyasal formülü.....                                                                   | 14 |
| Şekil 2.2. Amantadinin kimyasal formülü.....                                                                  | 16 |
| Şekil 4.1. Morris water maze testinde T0 zamanında hedef kadranda geçirilen süre (sn) verileri.....           | 31 |
| Şekil 4.2. Morris water maze testinde T1 zamanında hedef kadranda geçirilen süre (sn) verileri.....           | 32 |
| Şekil 4.3. Morris water maze testinde T2 zamanında hedef kadranda geçirilen süre (sn) verileri.....           | 33 |
| Şekil 4.4. Morris water maze testinde T0 zamanında platformu bulana kadar katedilen mesafe (cm) verileri..... | 34 |
| Şekil 4.5. Morris water maze testinde T1 zamanında platformu bulana kadar katedilen mesafe (cm) verileri..... | 35 |
| Şekil 4.6. Morris water maze testinde T2 zamanında platformu bulana kadar katedilen mesafe (cm) verileri..... | 36 |
| Şekil 4.7. Open field testi (Lokomotor aktivite, Katedilen yol).....                                          | 37 |

## TABLO LİSTESİ

|                                                                                                                      |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tablo 4.1.</b> Grupların vücut ağırlıklarına ait veriler.....                                                     | 29 |
| <b>Tablo 4.2.</b> Grupların anesteziden derlenme süreleri ve hot plate testlerine ait verileri.....                  | 30 |
| <b>Tablo 4.3.</b> Morris water maze testinde T0 zamanında hedef kadranda geçirilen süre (sn) verileri.....           |    |
| <b>Tablo 4.4.</b> Morris water maze testinde T1 zamanında hedef kadranda geçirilen süre (sn) verileri.....           |    |
| <b>Tablo 4.5.</b> Morris water maze testinde T2 zamanında hedef kadranda geçirilen süre (sn) verileri.....           |    |
| <b>Tablo 4.6.</b> Morris water maze testinde T0 zamanında platformu bulana kadar katedilen mesafe (cm) verileri..... |    |
| <b>Tablo 4.7.</b> Morris water maze testinde T1 zamanında platformu bulana kadar katedilen mesafe (cm) verileri..... |    |
| <b>Tablo 4.8.</b> Morris water maze testinde T2 zamanında platformu bulana kadar katedilen mesafe (cm) verileri..... |    |
| <b>Tablo 4.9.</b> Open field testi (Lokomotor aktivite, Katedilen yol).....                                          |    |

## RESİM LİSTESİ

|                                                          |    |
|----------------------------------------------------------|----|
| <b>Resim 3.1.</b> Hot Plate düzeneği.....                | 24 |
| <b>Resim 3.2.</b> Morris Water Maze düzeneği.....        | 26 |
| <b>Resim 3.3.</b> Open Field test düzeneği.....          | 26 |
| <b>Resim 3.4.</b> Etovizyon-XT video izleme sistemi..... | 27 |



## ÖZET

**GİRİŞ VE AMAÇ:** Postoperatif kognitif disfonksiyon (POKD), anestezi ilaçlarının rezidüel seviyelerine bağlı olarak ortaya çıkabilen, temelden belirgin değişiklik gösteren bellek bozukluklarını içeren nörolojik bozukluklar bütünüdür.

Amantadin, glutamat inhibisyonu ile nöroinflamasyonu baskılama fizyopatolojisi üzerinden nöroprotektif etkileri bilinen bir N-metil D-aspartat reseptör antagonistidir.

Çalışmamızda, amantadinin, propofol uygulaması öncesinde kullanımının; anesteziden derlenme süresine, postoperatif kognitif disfonksiyona ve stres ilişkili ağrı düzeylerine etkisini göstermeyi amaçladık.

**YÖNTEM:** 24 adet BALB/C cinsi fare rastgele 4 gruba ayrıldı. Derlenme ‘tail pinch’, stres ile ilişkili ağrı düzeyi ise ‘hot plate’, kognitif fonksiyonlar ‘morris water maze’, verilerin doğruluğunu netleştirmek için bazal aktiviteleri ‘open field’ testleri ile değerlendirildi. Fareler 5 gün süreyle her gün morris water maze düzeneğinde eğitildi. Deney günü, Grup K’ye 10 mg/kg %0.9 NaCl, Grup P’ye 75 mg/kg propofol, Grup A’ya 20 mg/kg amantadin, Grup AP’ye ise 75 mg/kg propofol ve 20 mg/kg amantadin intraperitoneal olarak uygulandı. Derlenme sonrası önce hot plate testi uygulandı, sonrasında denekler morris water maze düzeneğine yerleştirilerek bu an 0.saat olarak belirlendi, veriler 0.,1. ve 2. saatlerde kayıt altına alındı.

**BULGULAR:** Deneklerde derlenme sürelerinin Grup AP’de ait derlenme Grup P’ e göre anlamlı olarak azaldığı tespit edildi [ $t(10)=14$ ,  $p<0,001$ ]. Hot plate verilerinin değerlendirilmesinde Grup K’ye göre sürelerin Grup P’de ( $p=0,213$ ), Grup A’da ( $p=0,020$ ) ve Grup AP’de ( $p=0,024$ ) anlamlı olarak uzadığı gözlemlendi. Morris water maze bulgularında hedef kadranda geçirilen süreler Grup K’ye göre Grup A’da ve Grup AP’de anlamlı yüksek ( $p<0,001$ ), Grup P’de anlamlı düşük ( $p<0,001$ ) bulundu. Platformu bulana kadar yüzülen yol, Grup K’ye göre; Grup A ile benzer, Grup P’de anlamlı yüksek ( $p<0,001$ ) tespit edildi. Grup AP verileri ise Grup P verilerine göre anlamlı düşüş gösterdi ( $p<0,001$ ).

**SONUÇ:** Bilişsel fonksiyonların, amantadin kullanılan gruplarda belirgin şekilde daha iyi korunduğunun görülmesi; morbidite ve mortalite oranlarını artıran bir komplikasyon olan POKD’nin, riski yüksek bireylerde amantadin kullanılarak önüne geçilebileceği hipotezimizi destekledi.

**Anahtar Kelimeler:** Amantadin, ağrı, morris water maze, postoperatif kognitif disfonksiyon, propofol

## ABSTRACT

### THE EFFECT OF AMANTADINE ON RECOVERY, POSTOPERATIVE COGNITIVE DYSFUNCTION AND PAIN AFTER PROPOFOL ANESTHESIA IN RATS.

**INTRODUCTION:** Postoperative cognitive dysfunction (POCD) is a neurological disease that is seen in the postoperative period, and long-term memory disorders with marked changes from the base.

Amantadine is known for its neuroprotective effects through glutamate inhibition and suppression of neuroinflammation.

In our study, the use of amantadine before propofol; we aimed to reveal the effect on recovery time from anesthesia, postoperative cognitive dysfunction and stress-related pain levels.

**METHODS:** 24 BALB/C mice were randomly divided into 4 groups. During the evaluations, 'tail pinch' for recovery, 'hot plate' for stress-related pain level, 'morris water maze' for cognitive functions and 'open field' tests for proving on basal locomotor activities of mice were used. Mice were trained daily in Morris water maze set up for 5 days. On the day of the experiment, Group K, 10 mg/kg 0.9% NaCl, Group P, 75 mg/kg propofol, Group A, 20 mg/kg amantadine, Group AP, 75 mg/kg propofol and 20 mg/kg amantadine were administered intraperitoneally in mice. After the recovery, the hot plate test was applied first, then the mice were placed in the morris water maze device, this moment was determined as 0 hour, 1st, 2nd hours.

**RESULTS:** The recovery times of the subjects were significantly reduced in Group AP compared to Group P [ $t(10)=14$ ,  $p<0.001$ ]. Evaluation of hot plate data, when compared with Group K; significantly longer in Group P ( $p=0.213$ ), Group A ( $p=0.020$ ), Group AP ( $p=0.024$ ). According to Morris water maze findings, the time spent target quadrant was compared to Group K, significantly higher in Group A, Group AP ( $p<0.001$ ), lower in Group P ( $p<0.001$ ). The distance traveled until reaching the platform, compared to Group K; to be similar to Group A, significantly higher in Group P ( $p<0.001$ ). Group AP data showed decrease compared to Group P data ( $p<0.001$ ).

**CONCLUSION:** It was observed that cognitive functions were observed to be significantly better preserved in amantadine groups; supported our hypothesis that POCD, a complication that increases morbidity and mortality rates, can be prevented by using amantadine in individuals at high risk.

**Key Words:** Amantadine, pain, morris water maze test, postoperative cognitive dysfunction, propofol

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Postoperatif kognitif disfonksiyon (POKD), akut olarak ortaya çıkan ve beyin ölümü, inme, nörolojik belirtiler ve nöropsikolojik bozukluk dahil pek çok rahatsızlığı kapsayan postoperatif merkezi sinir sistemi disfonksiyonu olarak tanımlanmıştır (Miller ve ark.,1995). Postoperatif kognitif disfonksiyon, genel olarak operasyon sonrası temelden belirgin bir şekilde değişiklik gösteren; planlama, yürütme, dikkat, soyutlama, sözel bellek ve psikomotor işlevlerin oluşturduğu bozulmuş bilişsel faaliyetlerdir (Safavynia ve Goldstein, 2019). Patogenezinde nörotoksitesite, nöroinflamasyon ve nörotransmisyon defektlerinin görülmesi üzerine yapılan çalışmalarda gama aminobütirik asit (GABA) reseptörü, oksidatif stres, reaktif oksijen radikalleri, glial hücre modülasyonu ve inflamatuvar kaskad bozukluğunun rol aldığı belirtilmiştir (Zhou ve Ma, 2014). Postoperatif kognitif disfonksiyon, anestezi ve cerrahiye bağlı olarak ya da kritik hastalıklar sonrasında görülebilmektedir (Riedel ve ark., 2014).

Anestezik ilaçların, rezidüel seviyeleri nedeni ile POKD'yi etkiledikleri ve nöral yapılar üzerine toksik etkilerinin olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (Pappa ve ark., 2014). Postoperatif kognitif disfonksiyon gelişmemesi için kullanılan anestezik ajanın kısa sürede metabolize olması ve yüksek klirensi olması aranan bir özelliktir. Bu koşulları sağlayan en önemli hipnotiklerden biri olan propofol; hızlı indüksiyon sağlaması, sedasyon düzeyini hızla değiştirmesi, çabuk derlenmesi, rezidüel etkisinin az olması ve antiemetik etkileri nedeni ile kısa süreli prosedürlerde ve ayaktan yapılacak girişimlerde anestezi indüksiyonu için tercih edilebilir bir anestezik ajandır (Adler, 2017; Goswami ve ark., 2015; Sanou ve ark., 1996).

Amantadin, N-metil D-aspartat (NMDA) reseptör antagonisti bir ajandır. 1966 yılında antiviral olarak geliştirilmiştir (Hubsher ve ark., 2012). Glutamata antagonistik etki göstererek postsinaptik membranda inhibisyon sağlamakta ve uyanıklığı artırmaktadır. Hem dopaminerjik reseptörler üzerine eksite edici etkisinden hem de aşırı glutamat salınımına bağlı ortaya çıkan nörotoksitesiteyi önleyici özelliğinden dolayı son yıllarda kullanımı artmıştır (Tan ve ark., 2015).

Literatürde amantadinin nöroprotektif bir ajan olduğu ve akut postoperatif ve kronik nöropatik ağrı üzerine olumlu etkileri olduğu pek çok çalışma ile gösterilmiştir (Chizh ve Headly,2005; Galbraith, 1973; Yazdani ve ark., 2016).

Bu çalışmanın amacı, kısa etki süreli bir anestezi ajanı olan propofol uygulaması öncesinde amantadin kullanımının; postoperatif derlenme süresine, POKD'ye ve stres ilişkili ağrı düzeylerine etkisini görmektir. Anlamlı sonuçlar görülmesi halinde POKD'ye bağlı mortalite ve morbidite oranlarını azaltabilmeyi, postoperatif hastane yatış sürelerini kısaltabilmeyi, aspirasyon pnömonisi benzeri bilinç değişiklikleri nedeni ile oluşan komplikasyonların ortaya çıkmadan önüne geçebilmeyi ve sağlık sektöründeki artmış maliyetler üzerine pozitif kazançlar sağlayabilmeyi amaçlamaktayız.



## **2.GENEL BİLGİLER**

### **2.1.Postoperatif Kognitif Disfonksiyon**

#### **2.1.1.Tanım**

Postoperatif dönemde ortaya çıkan kognitif bozukluklar, postoperatif delirium (POD) ve postoperatif kognitif disfonksiyon olarak iki ana başlıkta değerlendirilmektedir. Postoperatif delirium; kişilerde konuşmada ve düşünmede tutarsızlık, dezoryantasyon, dikkati toparlamakta güçlük yaşama, uyku sikluslarında bozulma ile ortaya çıkan klinik bir durumdur. Bazı uzman görüşlerine göre POD, postoperatif 24'üncü ve 96'ncı saatler arasındaki akut dönemde belirmeye başlayan, uyku ve dikkat sorunları ile karakterize; kişinin tolere edememesi ve diğer toplum bireyleri için risk oluşturması halinde farmakolojik tedavi gerektiren kognitif bir bozukluktur (MacLulich ve ark., 2009; [www.nice.org.uk/guidance/cg103](http://www.nice.org.uk/guidance/cg103), Erişim Tarihi: 28 Ekim 2010). Postoperatif kognitif disfonksiyon ise anestezi ve operasyondan haftalar hatta aylar sonrasında ortaya çıkabilen, operasyon öncesine göre temel bilişsel durumdan farklılık gösteren, demanstan Alzheimer benzeri semptomlara kadar geniş bir nörokognitif bozukluk yelpazesine sahip, beyin ölümü ve inme de dahil bulgular ile hastaların yaşam kalitesini düşüren bir klinik ile tanımlanmaktadır (Kotekar ve ark., 2018; Murkin ve ark., 1995; Pappa ve ark., 2017; Rudra ve ark., 2006; Safavynia ve Goldstein, 2019).

Postoperatif kognitif disfonksiyonun ilk olarak 1887 senesinde yapılan bir çalışmada bahsi geçmiş olup anesteziye bağlı olarak ortaya çıktığı öne sürülmüştür (Edwards ve Bause, 2018). 1955 senesinde ise major kardiyak operasyon sonrası yaşlı popülasyonda ortaya çıkan geri dönüşlü bir bilişsel bozukluk olarak tanımlanmıştır (Rundschagen, 2014). Sonraki yıllarda yapılan çalışmalar ise ciddi ve acil operasyon geçirmiş yaşlı hasta kesiminin bir kısmında da serebral fonksiyonlarda kötüleşme görüldüğü ve bu durumun postoperatif uzun dönemde ortaya çıkmasının kalıcı etkilere sebep olabileceğini göstermiştir (Kotekar ve ark., 2018; Needham ve ark., 2017; MacLulich ve ark., 2009).

Postoperatif kognitif disfonksiyon, 65 yaş üzeri hastalarda operasyon sonrası ilk bir haftada %9-54 oranları arasında ortaya çıkmaktadır. Çalışmalarda 3 aylık süreçte görülme sıklığı %10-17, 12 aylık süreçte ise bu oranın %3 olduğunu ortaya koymuştur (Androsova ve ark., 2015; Evered ve ark., 2011; Moller ve ark, 1998). Postoperatif uzun dönemde ortaya çıkmış olan POKD'un morbidite ve mortalite oranlarında anlamlı yükselmelere sebep olduğu görülmekte, bununla birlikte, artan tedavi hizmetleri nedeni ile hastane maliyetlerinde ciddi derecede artışlar olmaktadır (Newman ve ark., 2001; Steinmetz ve ark., 2009).

Postoperatif kognitif disfonksiyon insidansının ve olumsuz ek sonuçlarının, gelişmiş tıbbi tedavi yöntemlerinin de etkisi olarak artış gösteren yaşam sürelerine ve 65 yaş üzeri hasta popülasyonunun her sene içinde en az bir cerrahi prosedüre maruz kalmasına bağlı olarak son yıllarda artış göstermesi beklenmektedir (Sprung ve ark., 2016).

### **2.1.2.Risk faktörleri**

Postoperatif kognitif disfonksiyon sık karşılaşılan bir komplikasyon olmasına karşın, hastalık ile ilişkili risk faktörlerinin halen net olarak belirlenemiyor ve disfonksiyonun cerrahi geçiren hastada gelişiminin öngörülemiyor olması tedavi sürecini zorlaştırmaktadır (Feinkohl ve ark., 2017a). Son yıllarda risk faktörleri ile ilgili hipertansiyondan operasyon tipi ve uygulanan anestezi yöntemine kadar pek çok klinik çalışma yapılmasına rağmen anlamlı sonuç elde edilememiş olup, diyabet, ateroskleroz, metabolik sendrom benzeri kronik inflamatuvar süreçlere maruziyet ve preoperatif mental durum predispozan faktörler olarak belirtilmektedir (Evered ve ark., 2011; Feinkohl ve ark., 2017a; Feinkohl ve ark., 2017b; Kline ve ark., 2012; Mason ve ark., 2010; Safavynia ve Goldstein, 2019). Preoperatif kognitif bozukluk ise eğitim düzeyi, alkol bağımlılığı, düşük sosyoekonomik düzey ve yaşa bağlı gerilemiş bilişsel fonksiyonlar gibi ek bazı faktörlerle ilişkili bulunmaktadır (Feinkohl ve ark., 2017a; Rundschagen, 2014, Moller ve ark, 1998). Aynı zamanda operasyon öncesi bilinen herhangi bir bilişsel bozukluğu olmadığı bilinen yaklaşık %10 dilimlik bir kesimde de postoperatif süreçte kognitif bozukluk geliştiği bildirilmektedir (Needham ve ark., 2017).

60 yaş ve üzeri popülasyon içinde operasyon öyküsü olan hastalar arasında yapılan çalışmalar göstermiştir ki; bireylerin %40'ında postoperatif kognitif fonksiyonlarda defisit meydana gelmektedir (Safavynia ve Goldstein, 2019; Rundschagen, 2014).

POKD, özellikle ileri yaşta geçirilen, major ve sekonder cerrahiler ile preoperatif ve/veya postoperatif dönemde komplikasyon görülmüş cerrahilerde daha sık görülmektedir (Moller ve ark., 1998; Rundschagen, 2014; Safavynia ve Goldstein, 2019; Zhou ve Ma, 2014). Major cerrahiler arasındaki en önemli prosedürün; postoperatif komplikasyon riski yüksek olan, uzamış kardiyopulmoner bypass süresine sahip, aortik kapak değişimini de içeren kardiyak cerrahiler olarak görüldüğü belirtilmektedir (Moller ve ark., 1998; Safavynia ve Goldstein, 2019; Zhou ve Ma, 2014).

POKD, uzun etkili anestezi ajan kullanımına bağlı uzamış derlenme süresi nedeni ile bilişsel fonksiyonların temel haline geç dönmesine bağlı olarak da ortaya çıkabilmektedir (Rundschagen, 2014).

### **2.1.3.Etiyoloji**

Etiyolojisi tam olarak bilinmemekle beraber ortak kanı; indüksiyon ve idame sırasında kullanılan anestezi ajanlara, anestezinin sekonder etkisine bağlı görülen hipotansiyon, hiperventilasyon ve hipoksi benzeri durumlara ve cerrahi stresle tetiklenen merkezi sinir sistemindeki kolinerjik aktarıma bağlı meydana geldiğidir (Murkin ve ark., 1995; Riedel ve ark., 2014; Pappa ve ark., 2014; [www.nice.org.uk/guidance/cg103](http://www.nice.org.uk/guidance/cg103), Erişim Tarihi: 28 Ekim 2010).

Postoperatif kognitif disfonksiyonun etiyolojisi ile ilgili yapılan başlangıç çalışmaları aortik kapak replasmanı içeren, uzamış kardiyopulmoner bypass süresi olan major kardiyak cerrahi geçirmiş popülasyonda kognitif fonksiyonlarda belirgin düşüş olduğunu göstermektedir (Safavynia ve Goldstein, 2019). Yapılan klinik gözlemsel çalışmalar ise POKD'nin genel anestezisi altında geçirilmiş major cerrahi sonrası ya da postoperatif komplikasyonla karşılaşılan vakalarda, inflamatuvar regülasyonun belirgin olarak bozulmasından dolayı, daha sık gözlemlendiğini ortaya koymaktadır (Moller ve ark., 1998; Rundschagen, 2014). Hayvan çalışmalarında cerrahinin strese bağlı immün yanıt geliştirmesinden ötürü POKD'ye yol açtığı görülmektedir

(Rundschagen, 2014,31). Bu iki durum aynı zamanda POKD'nin inflamatuvar süreçte defekt sonucu ortaya çıktığı hipotezini de desteklemektedir (Moller ve ark., 1998; Rundschagen, 2014).

Kardiyak cerrahi ile non-kardiyak cerrahinin POKD oluşturma potansiyeli üzerine yapılan çalışmalarda ise POKD oluşma ihtimalinin cerrahinin tipine bağlı olarak tahmin edilemeyeceği; bununla birlikte kardiyak cerrahide kognitif fonksiyonların zarar gördüğü, non-kardiyak cerrahide ise sıklıkla hipokampal bölgelerin etkilendiği ve koordinasyonun bozulduğu gösterilmektedir (Evered ve Silbert, 2018; Hovens ve ark., 2016; Moller ve ark., 1998).

Genel anestezinin stres ilişkili kolinerjik salınımı sebebiyet vererek nörotoksositeye yol açabildiği pek çok çalışma ile desteklenmektedir (Maldonado, 2013). Bilişsel fonksiyon üzerindeki bu etki, kullanılan ilaçların farmakodinamiğine bağlı olarak değişiklik göstermektedir (Rundschagen, 2014). Bazı prelinik çalışmalar volatil anesteziklerin nörohistolojik değişikliklere sebebiyet verdiğini ortaya koymaktadır (Wan ve ark., 2007; Xie ve ark., 2006). 2018 yılında anestezik ajanlar üzerinde yapılan bir çalışma, mekanizması bilinmemekle birlikte preoperatif deksmedetomidinin POKD gelişimini önlediğini göstermektedir (Su ve ark., 2016). Bir başka çalışmada ise düşük dozlarda kullanılan ketaminin anti-inflamatuvar etkisinden dolayı özellikle kardiyak bypass geçirmiş olan hastalarda POKD'yi, azalttığı belirtilmektedir (Hudetz ve ark., 2009). Genel olarak ise kısa etki süreli ajan kullanımının, hastaların postoperatif dönemde kognitif fonksiyonlarının daha çabuk geri dönüşünün sağlanması nedeni ile POKD gelişimini azalttığı ortak kanı olarak kabul edilmektedir (Rundschagen, 2014).

Çalışmalarda genel anestezi ve rejyonel anestezinin POKD oluşturma olasılıkları kıyaslanmakta olup, geniş çaplı bir meta-analiz; genel anestezinin rejyonel anestezie kıyasla POKD ortaya çıkarma ihtimalinin, güven aralığında artan ama anlamlı olmayan bir eğime sahip olduğunu ortaya koymaktadır (Mason ve ark., 2010). 2018 yılında yayınlanan literatür değerlendirilmesi ile oluşturulmuş beyin sağlığı kılavuzunda da beyin fonksiyonlarını korumak amacı ile genel anestezi ve rejyonel anestezi ayrımı yapılamayacağı belirtilmektedir (Belrose ve Noppens, 2019). Bir sonuca varmak gerekirse, anestezi tipinin POKD gelişmesinde direk

etkisinin mevcut olduğunu söylemek güçtür (Mason ve ark., 2010; Rundschagen, 2014).

Anestezi derinliğinin POKD için bir risk faktörü olabileceği hipotezine dayanılarak yapılmış olan bir meta-analizde; bispektral indeks ile monitorizasyon yapılan hastalar yüzeysel ve derin anestezi ile takip edildikten sonra derin anestezinin POKD'ye yol açmadığı ortaya konulmaktadır (Belrose ve Noppens, 2019; Lu ve ark., 2018).

Öne sürülen bir hipoteze göre, anestezi sırasındaki hiperventilasyon sonucu ortaya çıkan aşırı hipokapni, serebral vazokonstriksiyona sebep olmakta ve bu durum da kognitif fonksiyon bozukluğuna yol açmaktadır (Pappa ve ark., 2014). Yapılan bir çalışma, anestezi altında hipoksiye sekonder yapılan hiperventilasyon uygulamasının, genç hasta popülasyonu da dahil olmak üzere hastaların postoperatif 3. ila 6. günleri arasında bilişsel fonksiyonlarında anlamlı bozulmaya yol açtığını ortaya koymaktadır (Pappa ve ark., 2014; Wollman ve Orkin, 1968). Bununla birlikte, literatürde hiperventilasyon ile POKD'un ilişkilendirilemeyeceğini göstermiş olan çalışmalar da bulunmaktadır (Blenkarn ve ark., 1972; Murrin ve Nagarajan, 1974).

Uluslar Arası Postoperatif Kognitif Disfonksiyon Derneği'nin (ISPOCD) çalışmasında da gösterilmiştir ki hipoksi (2 dakika fazla süreli pulse oksimetre < %80 ölçülmesi) 3 aylık süreçte POKD gelişimine sebebiyet vermemektedir (Moller ve ark., 1998).

Postoperatif kognitif disfonksiyon tanısının literatüre girmesini sağlayan ilk çalışmada, etiyolojik faktör olarak serebral akımın azalmasına bağlı serebral hipoperfüzyon gösterilmektedir (Pappa ve ark., 2014; Rundschagen, 2014). Serebral hipoperfüzyonun ise en sık görülen sebebi hipotansiyondur. Bu hipoteze bağlı olarak POKD ve hipotansiyon ilişkisi araştırılmış ve hem genç popülasyon hem de yaşlı popülasyon üzerinde çok sayıda çalışma yapılmıştır (Pappa ve ark., 2014). Her ne kadar serebral kan akımının azalmasının POKD'ye yol açtığı gösterilmiş olsa da, POKD etiyolojisinde önemli yer tutan çalışmalardan biri olan ISPOCD çalışması da dahil hiçbir çalışma, hipotansiyonun POKD oluşmasındaki yerini ispatlayamamıştır (Moller ve ark., 1998; Pappa ve ark., 2014; Rundschagen, 2014).

#### 2.1.4. Patogenez

Santral sinir sisteminin işlevini düzgün bir şekilde yerine getirebilmesi için yeterli oksijen, besin ve düzenli işlev gören bir metabolizma gerekmektedir. Postoperatif süreçte ilaç kullanımı ya da metabolizmayı bozan her türlü patolojik durum, beynin homeostazını etkileyerek kognitif fonksiyonlarda azalmaya neden olmaktadır (Pappa ve ark., 2014). Kognitif fonksiyonlardaki bu değişikliğin altında yatan en önemli faktör, özellikle öğrenme, bilinç ve hafıza ile ilgili oluşum ve düzenlemede görevli olan kolinerjik nöronlarda meydana gelen hücre ölümü ve akson zedelenmesi olarak bilinmektedir (Needham ve ark., 2017). Yapılan çalışmalarda volatil anestezi ajanların nörotoksik etkileri ve doz bağımlı olarak nöronlardaki kaspaz-3 aktivasyonu ile sinir hücrelerini ölüme götürdükleri belirtilmektedir (Needham ve ark., 2017; Maldonado, 2013; Xie ve ark., 2006).

Hayvan ve insan çalışmalarındaki verilerin hepsi birlikte ele alındığında POKD'ye yol açan nöral aktivitedeki defektin, periferik travma sırasında bozulan kan-beyin bariyerinin sebep olduğu santral nöroinflamasyon olduğu kabul edilmektedir (Needham ve ark., 2017; Pappa ve ark., 2014; Rundschagen, 2014; Safavynia ve Goldstein, 2019). Vücuttaki herhangi bir doku hasarını, bağışıklık sistemi aktivasyonu ve sonucu olarak inflamatuvar kaskad izlemektedir (Pappa ve ark., 2014; Rundschagen, 2014; Safavynia ve Goldstein, 2019). Çalışmalarda, periferik cerrahilerin yol açtığı travmaya yanıt olarak yaralanan bölgedeki hasarlı hücreler tarafından pasif olarak salınan hasar ilişkili moleküler düzen (damage-associated molecular patterns-DAMP) molekülleri aracılığı ile inflamatuvar kaskadın aktive edildiği ve salgılanan sitokinlerin kan beyin bariyerini aştığı gösterilmektedir. DAMP molekülleri arasında en bilineni HMGB-1 (High Mobility Group Box-1)'dir. Bu molekül periferik dolaşımda monosit yüzeyindeki reseptörlere bağlanarak inflamasyonu başlatmakta ve makrofaj hücreleri kan beyin bariyerini aşarak özellikle hipokampal bölgeye göç etmektedir (Pappa ve ark., 2014; Safavynia ve Goldstein, 2019). Ratlarda, rodentlerde ve insanlarda yapılan çalışmalarda hem anesteziye hem de cerrahiye sekonder HMGB-1 protein düzeylerinde anlamlı artışlar gözlenmekte ve bu mekanizma ile salınan pro-inflamatuvar sitokinlerin POKD'ye yol açtığı belirtilmektedir (Engblom ve ark., 2002; Li ve ark., 2013; Liu ve ark., 2018; Safavynia ve Goldstein, 2019). Aynı zamanda pro-inflamatuvar sitokin salınımının,

anti inflammatuar kolinerjik sistem aktivasyonu ile bloke edilmesi halinde kognitif fonksiyonlarda herhangi bir işlev bozukluğu oluşmadığı da bilinmektedir (Evered ve ark., 2011; Pappa ve ark., 2014; Rundschagen, 2014; Safavynia ve Goldstein, 2019; Terrando ve ark., 2011).

Periferik inflamasyon, matriks metalloproteinazları (MMP) aracılığı ile lokal prostaglandin sentezini tetikleyerek kan beyin bariyerinin bütünlüğünü bozmakta, pro-inflamatuar sitokinlerin santral sinir sistemine geçişine izin vermektedir (Engblom ve ark., 2002; Pappa ve ark., 2014). Yapılan çalışmalar ise santral sinir sisteminde yüksek sitokin düzeylerinin, POKD ile ilişkili olduğunu ortaya koymaktadır (Ji ve ark., 2013; Liu ve ark., 2018).

Periferik cerrahi, inflammatuar kaskadı aktive etmek dışında oksidan üretimine sebep olan oksidatif stresi de oluşturmaktadır (Skvarc ve ark., 2018). Yapılan çalışmalarda hipokampal nöronların yüksek metabolik aktiviteye sahip olduğu ve oksidatif stresten en fazla etkilenen hücreler olduğunu ortaya koymaktadır. Oksidatif stresin hipokampal hasarı olarak kognitif fonksiyonlardan hafıza komponentinin etkilendiği görülmektedir (Netto ve ark., 2018).

Antikolinerjik ilaç kullanımının insanlarda POKD'yi arttırdığı bilinmektedir (Kashyap ve ark., 2014). Bu nedenle, insan çalışmaları bulunmamakla birlikte vagal stimülasyonun POKD'yi azaltabileceği hipotezi üzerinde çalışmalar yapılmaktadır (Xiong ve ark., 2009).

#### **2.1.5. Klinik bulgular ve tanı**

Uluslar Arası Postoperatif Kognitif Disfonksiyon Derneği (ISPOCD), POKD'yi, operasyon sonrası dönemde ortaya çıkan mental durum, hafıza, dikkat, konsantrasyon ve oryantasyon özelliklerinden bir ya da birkaçında görülen defisit olarak tanımlamaktadır (Moller ve ark., 1998; Pappa ve ark., 2014; Rundschagen, 2014). Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İşlevsel El Kitabı (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders- DSM) 5. yayınında ise POKD ayrı bir hastalık tanımlaması olarak yer almamaktadır (American Psychiatric Association, 2013).

Postoperatif kognitif disfonksiyon tanısı, pre- ve post-operatif dönemde hastalarda uygulanan mental durum değerlendirme testleri ile hafıza, dikkat, kognitif durumlar, sensorimotor hız ve motor performansın diğer özellikleri değerlendirilerek konulmaktadır (Krenk ve Rasmussen, 2011; Murkin ve ark., 1995; Pappa ve ark., 2014; Ramaiah ve Lam, 2019; Rundschagen, 2014). Uygulanan testlerden önce kişinin ruh halini belirleyen nöropsikolojik değerlendirmelerin, psikolojik durumunu etkileyebilecek çevresel faktörlerin, kullandığı bilişsel etkileri görülebilecek ilaçların belirlenmesi önerilmektedir (Murkin ve ark., 1995; Pappa ve ark., 2014; Ramaiah ve Lam, 2019; Safavynia ve Goldstein, 2019). 1995 yılında Kardiyak Cerrahi Sonrası Santral Sinir Sistemi Değerlendirme Çalışması'na göre mental durum değerlendirme testlerinin ortak olarak, geniş çaplı bilişsel bir değerlendirme alanına sahip olması, spesifik ve güvenilir olması, anlaşılabilir olması, paralel formlarının olması, değerlendirilen bilişsel alanların dengeli dağılıma sahip olması gerekmektedir (Murkin ve ark., 1995). Literatürde sıklıkla kullanılan bilişsel fonksiyon değerlendirme testlerinin başında gelen mini-mental durum değerlendirme testi (mini-mental state examination, MMSE) ve kısaltılmış mental test (abbreviated mental test, AMT) düşük spesifite ve sensitivite nedeni ile uygulanan ek testler ile desteklenmektedir (Needham ve ark., 2017). MMSE, zamansal ve uzaysal yönelim, dikkat, hatırlama, dil becerisi, çizim ve yazma ile ilgili pek çok başlığı barındırırken, POKD için daha çok bireysel bir tarama testi olarak kullanılmaktadır (Needham ve ark., 2017; Safavynia ve Goldstein, 2019,23,33). MMSE, tarama aracı olarak etkili olması, kısa süreli ve kolay uygulanması nedeni ile sık tercih edilmesine rağmen hafif bilişsel bozuklukları saptamada zayıf kalmakta ve postoperatif dönemde zayıf duyarlılık göstermektedir (Needham ve ark., 2017; Moller ve ark., 1998; Evered ve Silbert,2018).

1995 yılında yapılan Kardiyak Cerrahi Sonrası Santral Sinir Sistemi Değerlendirme Çalışması'na göre POKD tanısında önerilen testler (Evered ve Silbert, 2018):

- Rey Görsel Sözel Öğrenme Testi (The Rey Visual Verbal Learning Test) (kelime öğrenme)
- İz Sürme Testi (Trail Making Test Part A, B) (kombine görevleri yerine getirme)



- Grooved Pegboard Test (el becerisi testi)
- Sayı Dizisi Testi ( The Digit Span Test) (sayı dizisi sekanslarını hatırlama)

Uluslar Arası Postoperatif Kognitif Disfonksiyon Derneği (ISPOCD) çalışmasında bilişsel fonksiyonun yedi karakteri değerlendirmekte ve bunun için bazı testler önerilmektedir (Daiello ve ark., 2019; Moller ve ark., 1998):

- Rey Görsel Sözel Öğrenme Testi (kelime sayısı, uzun süreli hafıza)
- Kavram Değiştirme Testi (The Concept Shifting Test) (zamanlama, konsantrasyona bağlı hata sayısı)
- Stroop Renkli Kelime Testi (The Stroop Colour Word Test) (zamanlama, dikkate bağlı hata sayısı)
- Harf Rakam Değiştirme (Letter-Digit Substitution) (doğru yanıt sayısı)
- Kağıt ve Kalem Hafıza Testi (The Paper and Pencil Memory Test) (sensorimotor hız)
- Zarf-Sayı Değişim Testi (Letter-Number Replacement Test) (sensorimotor hız)
- Dört Alan Testi (Four Field Test) (psikomotor reaksiyon zamanı)

Tanı sürecindeki önemli faktörlerden birisinin bilişsel fonksiyon testlerinin uygulandığı zaman olduğu bilinmektedir. Literatürde preoperatif dönemde, cerrahi kararı verildikten sonra birden fazla sayıda fonksiyon değerlendirmesi yaparak bilişsel yörüngedeki değişikliklerin ortaya konulması önerilmektedir. Postoperatif dönemde ise, cerrahi sonrası fiziksel sürecin takibiyle birlikte, operasyondan bir hafta ya da üç ay sonraki süreçte bilişsel değerlendirme yapılması uygun bulunmaktadır (Evered ve Silbert, 2018; Needham ve ark., 2017).

Bazı çalışmalar ise görüntüleme yöntemlerinin risk faktörlerini değerlendirme açısından yardımcı olabileceğini öngörerek pre- ve post-operatif manyetik rezonans görüntüleme (MRI) önermektedir (Floyd ve ark., 2006; Needham ve ark., 2017; Sun ve ark., 2012). MRI sadece, beyaz cevher lezyonlarını ortaya koyarak POKD gelişimi için yüksek risk barındıran yaşlı hastaları preoperatif dönemde saptamaya yaramaktadır (Floyd ve ark., 2006; Needham ve ark., 2017; Sun ve ark., 2012).

### 2.1.6. Tedavi

Postoperatif kognitif disfonksiyon, etiyolojisinde yer alan inflamatuvar hipotez üzerinde pek çok tedavi planı denenmektedir. Bu hipotez üzerinden geliştirilen tedavideki asıl amaç üç ana başlıkta toplanmaktadır:

- Anti-inflamatuvar ilaç kullanımı ile inflamasyonun önüne geçilmesi hedeflenmektedir.
- Antioksidan ilaç kullanımı ile inflamasyon basamaklarındaki oksidatif ürünlerin etkisiz hale getirilmesi hedeflenmektedir.
- Pro-nöral ilaçların kullanımı, preoperatif, perioperatif ve postoperatif dönemde nöronal yapıların korunması hedeflenmektedir (Safavynia ve Goldstein, 2019).

Siklooksijenaz 2 (COX-2) enziminin, araşidonik asit üzerinden inflamatuvar kaskadın başlatıcısı olarak kabul edilen prostaglandinlerin sentezinde görevli olduğu, aynı zamanda kan beyin bariyerinin de stabilizasyonunu bozduğu bilinmektedir (Safavynia ve Goldstein, 2019). COX-2 inhibitörleri kullanılarak yapılan klinik çalışmalarda, POKD gelişiminin, COX-2 inhibitörleri ile üç aylık süreçte azaltmış olmasına rağmen plasebo gruplarındaki bilişsel fonksiyonların yüksek olmasından dolayı inhibitör kullanımına bağlı bu düşüş anlamsız kabul edilmektedir (Zhu ve ark., 2016).

Kolinerjik ajanların, hipokampusta ortaya çıkan ve nöronal hasara neden olan sitokinler üzerinde azaltıcı etki gösterdiği belirtilmektedir (Evered ve ark., 2011; Moller ve ark., 1998; Safavynia ve Goldstein, 2019). Anestezi sırasında kullanılan nöromüsküler blokerlerin etkilerini tersine çevirmek için tercih edilen kolinesteraz inhibitörleri ve sugammadexs, aynı zamanda POKD'nin yalın bir şekilde değerlendirilebilmesine de olanak tanımaktadır. Buna rağmen POKD ve kolinerjik ajanların etkileşimini değerlendiren yayınlanmış bir klinik çalışma bulunmamaktadır (Safavynia ve Goldstein, 2019).

Deksametazon, glukokortikoid etkileri olan, lökositlerin inflamasyon bölgesine göçünü inhibe ederek etki gösteren güçlü bir anti-inflamatuvardır (Tsurufuji ve ark., 1984). Karaman ve arkadaşlarının hafıza kaybı yaratılmış olan hayvanlar üzerinde

yapmış oldukları çalışması, sevofluran anestezisi öncesinde 0.1 mg/kg deksametazon uygulamasının postoperatif dönemde 7. ve 30. günlerde kognitif fonksiyonlarda anlamlı düzelme gözlemlendiğini göstermektedir (Karaman ve ark., 2017). Buna rağmen, kalp cerrahisi sırasında 1 mg/kg dozunda deksametazon uygulanmış hastalarda yapılan bir başka çalışmada ise kognitif fonksiyonlarda 1. ve 12. aylar arasında anlamlı fark bulunmadığı bildirilmektedir (Ottens ve ark., 2014).

Minosiklin, tetrasiklin türevi antibiyotik olmasına rağmen, Alzheimer hastalığında ve serebral iskemide kan beyin bariyerini kolay geçebilmesi nedeniyle kullanılmakta ve hayvan deneyleri ile kanıtlandığı üzere bilişsel bozuklukları azaltmaktadır (Safavynia ve Goldstein, 2019; Wang ve ark., 2016). Major cerrahi geçiren farelerde yapılmış olan bir çalışma, minosiklinin mikrogial aktivasyonu geciktirebildiğini göstermektedir (Li ve ark., 2018). İnsan çalışmaları için sonuçlanmış bir çalışma bulunmamaktadır (Safavynia ve Goldstein, 2019).

Statinler, 3-hidroksi 3-metil-glutaril-koenzim A redüktaz (HMG-CoA redüktaz) inhibisyonu ile nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) üretimini azaltarak oksidatif etkileri indirgeyebilmektedir (Safavynia ve Goldstein, 2019). Literatürde yapılmış olan bir çalışma, koroner bypass operasyonu sonrasında hastalarda statin ve plasebo kullanımını kıyaslayarak, statinin postoperatif 6.günde bellek işlevlerinde belirgin iyileşme sağladığını ortaya koymaktadır (Das ve ark., 2016).

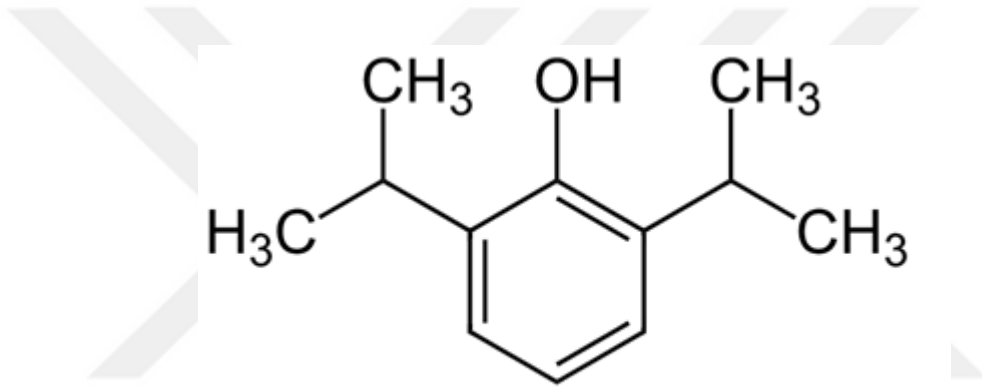
Edaravone, amiyotrofik lateral skleroz (ALS) ve iskemik inme tedavisinde kullanılan, kan beyin bariyerini kolaylıkla geçebilen, serbest oksijen radikallerini temizleyici bir ajandır. Sıçanlarda yapılmış olan bir çalışma, nefrektomi sonrası edaravone uygulanmış olanlarda postoperatif 3. ve 7. günlerde bilişsel fonksiyonlarda iyileşme belirtilmektedir (Abe ve ark., 2014).

Deksmedetomidin, presinaptik  $\alpha_2$  adrenerjik reseptör antagonisti olarak, adrenerjik nöronlardan norepinefrin salınımını inhibe eden bir sedatif ajandır (Purdon ve ark., 2013). Yapılan insan çalışmaları, laparoskopik kolesistektomi sırasında bolus ve ardından infüzyon şeklinde uygulanan deksmedetomidin, MMT ile değerlendirilen POKD'yi postoperatif 1. günde azalttığını belirtilmektedir (Li ve ark., 2015).

Amantadin ile ilgili yapılan hayvan deneylerinde intraperitoneal amantadin ya da amantadinin vücutta sentezine katkı sağladığı bilinen moleküllerden biri olan glial hücreden türetilmiş nörotrofik faktörün (GDNF) intraserebral uygulanmasının postoperatif hafıza bozukluğunu azalttığı gösterilmiştir (Zhang ve ark., 2014).

## 2.2.Propofol

Propofol, fenol halkasına iki isopropil grubunun eklenmesi ile ortaya çıkan bir intravenöz anestezi ajandır (Şekil 2.1). Propofol suda çözünmemesine rağmen, soya fasulyesi yağı, yumurta lesitini ve gliserol eklenerek elde edilmiş yağ emülsiyon formu intravenöz uygulamaya uygun hale getirilmiştir (Butterworth ve ark., 2015).



**Şekil 2.1.** Propofolün kimyasal formülü (Butterworth ve ark.,2015'ten kullanılmıştır).

Propofol farmakokinetiği üç farklı mekanizma ile açıklanmaktadır. Bu mekanizmalar, kandan dokulara hızlı dağılım, kandan hızlı bir metabolik klirens ve ilacın derin periferik dokulardan kana tekrar yavaş salınımıdır (Steinbacher, 2011).

Propofolün klirensinin kan akımından hızlı olması nedeni ile ekstrahepatik bir metabolizmaya sahip olduğu, bu metabolizmada en önemli organ akciğer olarak düşünülmektedir. Propofol, karaciğerde glukronid ve sülfat aracılığı ile konjugasyona uğrayarak suda çözünabilir hale getirilmekte ve böbreklerden elimine edilmektedir. Eliminasyon süresi ise muhtemel derin dokulardaki dağılımından dolayı uzun sürmekte, bu nedenle propofolün uzun süreli infüzyonları lipemik

plazma, metabolik asidoz ve ölümlle sonuçlanabilen propofol infüzyon sendromuna yol açmaktadır. Propofolün farmakokinetiği yaş, cinsiyet, ek hastalıklar ve kullanılan ek ilaçlara bağlı olarak değişim göstermektedir. Yaşlı popülasyonda distrübisyon hacmi azalmış olduğundan indüksiyon dozunun azaltılması, çocuklarda ise hem santral kompartman volümü hem de klirens arttığı için gerekli infüzyon dozunu arttırılması önerilmektedir. Karaciğer hastalıklarında eliminasyon yarı ömrü uzamakta iken böbrek yetmezliği farmakokinetiği etkilememektedir (Miller, 2010).

Propofolün genel anestezi oluşturma mekanizması, GABA'nın inhibitör fonksiyonunu pozitif olarak modüle etmesine bağlı ortaya çıkmaktadır. GABA'nın, GABA<sub>A</sub> reseptörlerine bağlanmasını allosterik olarak arttırır (Butterworth ve ark., 2015). Propofolün GABA reseptörlerinin alfa ünitesi ile etkileşimi sonucu hipnotik aktivitesi, santral GABA reseptörleri ile etkileşimi sonucu ise antikonvülzan aktivitesini ortaya çıkmaktadır (Steinbacher, 2001).

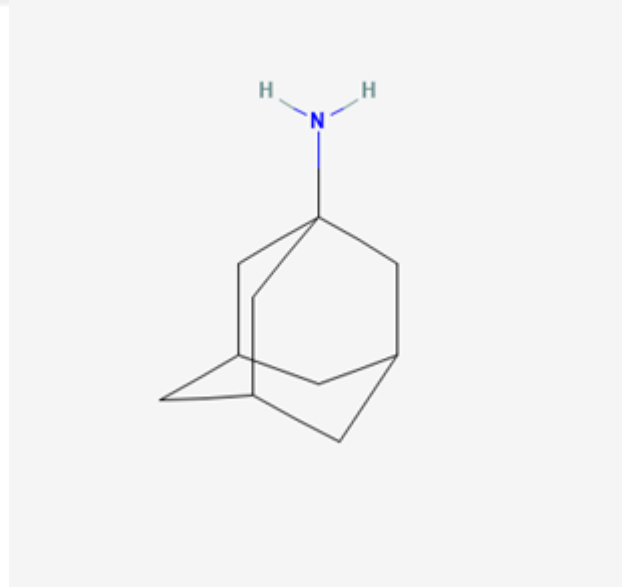
Propofol, serebral otoregülasyonu bozmadan serebral oksijen gereksinimini azaltmaktadır. Kardiyovasküler etkilerinden en önemlisi ise sistemik vasküler direnci düşürerek hipotansiyon ortaya çıkarmasıdır. Miyokardiyal kontraktiletiyi azaltarak kardiyak debiyi düşürmektedir. Respiratuar sistem üzerinde ise doza bağımlı olarak etki göstermekte ve dakika ventilasyonunu, tidal volümü ve fonksiyonel rezidüel kapasiteyi azaltmaktadır. Karaciğer ve böbrekler üzerinde ise belirgin etkileri bulunmamaktadır (Steinbacher, 2001).

Propofolün gününbirlik anestezide tercih edilmesinin en büyük avantajı, hızlı etki başlangıç süresi, minimal yan etki profili, anestezi düzeyinin kontrol edilebilir olması ve anestezik derlenmeyle birlikte psikomotor ve bilişsel işlevlerin hızlı iyileşmesidir (Butterworth ve ark., 2015; Cillo, 1999).

### **2.3.Amantadin**

Amantadin, NMDA reseptör antagonisti antiviral bir ajan olarak kabul görmektedir (Hubsher ve ark., 2012). İlk olarak 1960 yılında yapılan bir çalışmada, suda çözünen simetrik kristalin trisiklik bir amin olan amantadinin, hayvanlarda influenza virüsünün bulaşını engellediği gösterilmektedir (Şekil 2.2) (Davies ve ark., 1964). 1963 yılında ise amantadinin insan üzerinde denenmesini konu alan bir araştırma;

ilacın, influenza enfeksiyonu oranlarında anlamlı bir düşüşe sebep olduğunu ortaya koymaktadır (Jackson ve ark., 1963). Bu çalışma sırasında amantadinin etki mekanizması bilinmemekle birlikte 1965 senesindeki Cochran ve arkadaşlarının araştırması, amantadinin virüs penetrasyonunu engelleyerek etki gösterdiğini tespit etmektedir (Cochran ve ark., 1965). 1966 senesinde ise Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (The Food and Drug Administration; FDA) tarafından kullanımına onay verildiği bilinmektedir (Maugh, 1979). İlerleyen senelerde yapılan çalışmalar amantadinin, viral DNA'yı RNA'ya kopyalayan enzime müdahale ettiğini; güncel çalışmalar ise amantadinin, üzerinde antagonistleri için ek bir fensiklidin bağlanma bölgesi içeren inotropik glutamat reseptörü olan NMDA reseptörleri ile etkileşime geçtiklerini ve presinaptik nöronlardan dopamin salınımında artışa, dopamin geri alımındaki inhibisyona sebep olduklarını göstermektedir (Hubsher ve ark., 2012; Monaghan ve Jane, 2009; Tan ve ark., 2015). Ayrıca amantadinin etkilerinin NMDA reseptörleri inhibisyonu dışında, dopamin artışıyla birlikte mikroglial aktivasyonun; proinflamatuvar faktörlerin salınımını azaltmasıyla birlikte ise nöroinflamasyonun baskılanmasına bağlı olduğu çalışmalar da bildirilmektedir (Zhang ve ark., 2014).



**Şekil 2.2.** Amantadinin kimyasal formülü (Symmetrel, prescribing information, 2009'dan alınarak kullanılmıştır).

Amantadinin; oral (tablet ve şurup) ve intravenöz kullanıma uygun olduğu, oral alım için önerilen dozunun 100-200 mg; belirtilen dozlarda alınması halinde plazma etkin dozuna ulaşma süresinin oral alım için 2-4 saat ve intravenöz uygulama için 15-30 dakika; yarılanma ömrünün ise 12-17 saat olduğu, eliminasyonunun ise böbreklerden gerçekleştiği bilinmektedir (Symmetrel ve Ford, 2009).

Amantadinin influenza virüsünün dışında, hepatit C'nin de dahil olduğu togovirüs, miksovirüs, coronavirüs ve flavivirüs gibi diğer RNA virüs ailelerine karşı da etkili olduğunun görülmesi üzerine yapılan çalışmalar ilacın, farklı hastalıklar üzerindeki rollerini de göstermektedir (Hubsher ve ark., 2012; Tan ve ark., 2015). İnfluenza virüsüne yakalanmış ya da gribal enfeksiyona maruz kalmış Parkinson hastası bireylerde amantadin kullanımının kognitif fonksiyonlar üzerinde olumlu sonuçlar vermesi üzerine amantadinin santral sinir sistemi üzerinde etkileri olabileceği hipotezi ortaya atılarak ve yaklaşık 30 yılı aşkın süreçte yapılan çalışmalar, amantadinin nöroprotektif ve diskinetik özellikleri, travmatik beyin hasarı, bilişsel fonksiyon bozuklukları gibi pek çok patolojik durum üzerinde etkili olabileceğini bildirmektedir (Hubsher ve ark., 2012; Tan ve ark., 2015; Zhang ve ark., 2014). 2018 yılında ise Amerikan Nöroloji Akademisi (American Academy of Neurology, AAN), yayınladığı kılavuzda amantadinin bilişsel bozuklukların tedavisinde kullanımını onaylamıştır (80). Nöroprotektif etkisi dışında akut ve kronik ağrının da tedavisinde amantadin kullanımı ile ilgili yapılmış çalışmalar bulunmaktadır (Chizh ve Headley, 2005; Yazdani ve ark., 2016).

#### **2.4.Ağrı**

Ulusal Ağrı Çalışma Derneği'nin tanımına göre ağrı; hastanın geçmişteki deneyimlerine de bağlı olan, duyuşsal, affektif ve hoş olmayan bir duyu ve sezgi deneyimidir (Bell, 2018).

Ağrının oluşmasından algılanmasına kadar gözlenen kompleks fizyolojik süreçte nosisepsiyon denilmektedir. Nosisepsiyon; transdüksiyon, transmisyon, modülasyon ve persepsiyondan oluşmaktadır. Ağrının periferden alınarak sinirler arası elektriksel iletiye çevrilmesine transdüksiyon; bu sinyalin A delta ve C sinir lifleriyle serebral taşınmasına transmisyon; periferik nosisepsiyonun spinal refleksi tetikleyen

düzenleyici girdiler üretmesine modülasyon; kortekste yanıtlar oluşturarak ağrının algılanmasına ise persepsiyon denilmektedir (Bell, 2018).

Ağrılı uyaran ilk olarak, dorsal kök gangliyondaki nosiseptör serbest sinir uçları tarafından algılanmakta, miyelinsiz yavaş iletilen C lifleri ya da miyelinli hızlı iletilen A delta lifleri tarafından afferent olarak taşınmaktadır. Uyarı spesifik iyon kanalları ve G protein ilişkili reseptör tarafından elektriksel aktiviteye dönüştürülmektedir. Bu aşamada prostaglandinler, lökotrienler, bradikinin, serotonin, histamin, kemokinler, serbest radikaller, sitokinler, substans P ve büyüme faktörleri gibi pek çok inflamatuvar mediatör yer almaktadır. Elektriksel potansiyeli ise voltaj kapılı sodyum ve potasyum kanalları beyne iletmektedir (Bell, 2018).

Ağrı, oluşum mekanizmasına göre nosiseptif, nöropatik ve nosioplastik ağrı başlıklarında değerlendirilmektedir. Nosiseptif ağrı, somatik ya da visseral olan gerçek uyaranlara ya da gerçek uyaranlara ikincil olarak doku hasarına yol açabilen potansiyellere karşı ortaya çıkmaktadır (artrit, yanık, travma, ülser vb.). Nöropatik ağrı ise somatosensoryel sinir sistemindeki hasar ya da hastalıktan doğan ağrı türüdür. Nosiseptif ağrıya kıyasla nöropatik ağrı paterni, içinde allodini ve benzeri pek çok nörolojik semptomu da barındırmaktadır. Nosioplastik ağrı ise ortada belirgin bir patoloji olmaksızın nosiseptif algılamanın anormal işlenmesinden kaynaklanmaktadır (Cohen ve ark., 2021).

Ağrıyı, sürelerine göre nöral yanıtla bağlı hızlı gelişen akut ağrı ve nöral yanıtla ilişkili olabilen ama psikolojik ve davranışsal faktörlerin de rol aldığı, kronik ağrı olarak ikiye ayırmak mümkündür (Bell, 2018; Cohen ve ark., 2021).

Akut postoperatif ağrının etiolojisinde çok faktörlü bir süreç yer almaktadır. Cerrahiye bağlı oluşan doku travması, cerrahi stres ile tetiklenen inflamatuvar süreç ile artan sitokin salınımının ağrı matrisinde hassasiyete yol açması postoperatif ağrının başlıca sebeplerindendir (Small ve Laycock, 2020).

Akut postoperatif ağrı; psikolojik, sosyal ve ekonomik etkileşimlere yol açabilen bir durumdur. Postoperatif ağrının önlenmesi; hem hastanın ameliyat sonrası konforunu sağlayarak hekimlik sorumluluklarının gerçekleştirilebilmesine, hem de postoperatif



serviste kalış sürelerini kısaltarak verimli sağlık hizmeti sunumuna olanak sağlamaktadır (Small ve Laycock, 2020).

## **2.5.Ratlarda Bilişsel Fonksiyon ve Ağrı Modellemeleri**

Hayvan çalışmalarının son dönemde artış göstermesi ile deneklerin bilişsel aktivitelerini değerlendirmek adına pek çok modelleme ortaya konulmaktadır. Bunlardan en sık başvurulananlarının Morris Water Maze ve Radial Arm Maze (RAM) çalışmaları olduğu bilinmektedir (Bird ve Burgess, 2009).

Ağrı çalışmaları ise uyanık hayvanlarda etik dışı kabul edilmektedir. Bununla birlikte hayvanlarda ağrı uyarını monitörize edilemese bile nosiseptif girdilere karşı oluşan fiziksel yanıtlar değerlendirilebilmektedir. Ağrılı uyarana karşı kemirgenlerin kuyruk çekme, tırmanma, saldırma, kaçınma aktiviteleri gibi motor faaliyetleri, yüksek kan basıncı, taşikardi ve defekasyon gibi vejetatif reaksiyonlarından çıkarımlar yapılabilmektedir (Bars ve ark., 2001).

Farklı ağrı modellemelerinde kullanılan uyarılar elektriksel, mekanik ve termal olabilmektedir. Termal modellemede (Hot-Plate Testi) deri üzerindeki ısı ağrı eşiğine kadar artırılarak ortaya çıkan yanıt değerlendirilmektedir (Bars ve ark., 2001).

### **2.5.1.Morris water maze**

1984 senesinde Richard Morris tarafından uzaysal veya yer öğrenimini değerlendirmek için geliştirilmiştir. Temel prosedürler tanımlanmış zamanla ek prosedürler geliştirilmiştir (Morris, 1981). Hipokampusu bağlı mekansal (spatial) öğrenme belleğini ölçmek için kullanılmaktadır (Bird ve Burgess, 2009; Vorhees ve Williams, 2006). Denek hayvanının Morris water maze düzeneğindeki performansı uzun süreli öğrenme ve NMDA reseptör işlevi ile bağlantılı bulunmasından dolayı hipokampal aktivite değerlendirmede kilit düzenek olarak kabul edilmektedir (Vorhees ve Williams, 2006).

Bu cihaz 100 cm çapında siyah bilyeler veya boya kullanılarak opak hale getirilen 22<sup>0</sup>C dereceye ısıtılmış su ile doldurulan dairesel bir havuzdan oluşmakla birlikte düzenek 25 cm derinliğine kadar su ile doldurulmaktadır. Yaklaşık 10 cm çapındaki platform su yüzeyinin 0.5 cm derinliğine yerleştirilerek deneklerin önceden

ayarlanmış üç ayrı noktadan bırakılarak platformun yerini öğrenmeleri sağlanmaktadır. Hayvanın çevresel ipuçlarını kullanarak yön tayini ile platformu değerlendirmesi sonucu hangi beyin bölgesinde lezyon olduğu ve hafıza bozuklukları değerlendirilebilmektedir (Bird ve Burgess, 2009; Vorhees ve Williams, 2006; D’Hooge ve De Deyn, 2001). Maze düzeneğinde çalışma hafızası, çağrışimli hafıza, uzaysal bellek ve uzun süreli bellek değerlendirmesi yapılabilmektedir (D’Hooge ve De Deyn, 2001).

### **2.5.2.Radial arm maze**

Olton ve arkadaşlarının çalışması sonrasında RAM düzeneği, kısa ve uzun süreli belleği değerlendirmek için standart bir modelleme haline getirilmiştir. RAM düzeneği ışınsal şeffaf kollardan ve bu kollarin ortasındaki platformdan oluşmaktadır. Santral platform 30 cm çapında, ışınsal kollar ise 8 adet ve birbirine eşit uzaklıklardadır. Maze dışındaki alanların şeffaf olması, hayvanların ipuçlarını kullanabilmesi açısından oryantasyon destekleyici olarak planlanmıştır. Kollara yem konularak uygulanan düzenekte amaç, deneklerin kısa ve uzun süreli hafızalarını kullanarak ziyaret ettikleri kolları tekrar ziyaret etmeden yeme ulaşabilmesidir. Hipokampal lezyonları olanların bu görevi başaramadıkları ortaya konulmuştur (Bird ve Burgess, 2009).

Bazı kollara yem konularak bir süreli öğrenim sonrasında yemlerin bulunması ile uzun süreli bellek, aynı kola tekrar girmekten kaçınma davranışı ile ise çalışma belleği değerlendirilmektedir. Uzaysal ve çağrışimli bellek için ise şeffaf kollar ile dış bağlantıların ayrımı yapılmaktadır (Bird ve Burgess, 2009).

### **2.5.3. Open field testi**

Motor aktiviteyi değiştiren bileşkenler, morris water maze testinde yanlış pozitif ya da negatif sonuçlara yol açabildiğinden, farelerin açık bir alanda aktiviteleri gözlemlenerek, spontan lokomotor alışkanlıkları değerlendirilmektedir (Bird ve Burgess, 2009).

#### **2.5.4.Hot plate testi**

Tabanda 50-56 °C'ye kadar ısıtılmış bakır veya alüminyum bir yüzey, beraberinde hayvanın hareketini kısıtlamayacak ancak yüzeyi terk etmesini de önleyecek plakaları bulunmaktadır. Yüzeye bırakılan hayvanın arka ayaklarını yalaması, zıplaması ya da dönmesi pozitif yanıt olarak kabul edilmektedir. Hayvanın tabana bırakıldığı andan pozitif yanıt alınan ana kadarki süre kayıt altına alınmaktadır. Ratlarda bu sürenin ortalama olarak 5 ile 20 saniye arasında olduğu belirtilmektedir. Doku hasarını önlemek amacı ile test 25-30 saniyeden uzun tutulmamaktadır (Kartal ve Özyalçın, 2004).

#### **2.5.5.Tail pinch testi**

Haffner metodu olarak da bilinen bu yöntem ile ağrıyı indüklemek için deney hayvanlarının kuyruk köklerine bir metal arter klipsi uygulanmaktadır. Deney hayvanlarının iğneyi ısırma benzeri reaksiyonları pozitif tepki olarak kayıt altına alınmaktadır. Doku hasarını önlemek için testin önerilen süresi en fazla 6 saniye olarak belirtilmektedir (Bianchi ve Franceschini, 1954; Huong ve ark., 1997).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmanın etik kurulu Sakarya Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 06/02/2019 tarih ve 06 sayılı kararı ile onaylanmıştır (Ek-1).

#### 3.1. Denek Hayvan Seçimi

Çalışma, Sakarya Üniversitesi Deneysel Tıp Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde 12.04.2022 – 19.04.2022 tarihleri arasında gerçekleştirildi. Çalışmada 24 adet 25-40 gram ağırlığında BALB/C cinsi erişkin (4-6 ay) erkek fareler kullanıldı. Araştırma başlangıcından önce farelerin 12 saat aydınlık-12 saat karanlık ortamda bekletilerek, ortama adaptasyonları sağlandı. Denekler, ısıları ve ışıkları standardize edilmiş odalarda barındırıldılar ve sıvı kısıtlamasına maruz bırakılmadılar. Denekler için standart pellet yem kullanılarak ad libitum yemleme yapıldı.

#### 3.2. Kullanılan İlaçlar

Çalışmamızda deneklerden kontrol grubuna %0.9 NaCl solüsyonu, propofol grubuna propofol (Propofol-PF %1, Polifarma, Türkiye), amantadin grubuna ise Amantadine Hydrochloride-A1260 (Amantadin hidroklorür, Sigma Chemicals, Amerika) uygulandı. İlaçları sulandırmak için salin solüsyonu kullanıldı.

Farelere çalışmanın standardize edilebilmesi için intraperitoneal olarak yapılacak olan ilaç volümü 10 gram başına 0,1 ml volüm olacak şekilde ayarlandı. İlaçlar günlük olarak hazırlandı.

#### 3.3. Uygulanan Yöntemler

Fareler rastgele dört gruba ayrıldı;

- 1- Grup K: Kontrol grubu (n=6)
- 2- Grup P: Propofol grubu (n=6)
- 3- Grup A: Amantadin grubu (n=6)
- 4- Grup AP: Amantadin+Propofol grubu (n=6)

**Kontrol Grubu (Grup K):**

Farelere 10 ml/kg %0.9 NaCl, intraperitoneal yoldan enjekte edildi. Bu grupta anestezi ajan kullanılmadığı için derlenme süresi beklenmeyerek enjeksiyondan 30 dakika sonra öncelikle hot plate testi uygulandı ve teste pozitif reaksiyon verdikleri süre kayıt altına alındı. Sonrasında fareler morris water maze düzeneğine bırakılarak 0. (T0), 1. (T1), 2. (T2) saatlerde bilişsel fonksiyon değerlendirildi ve elde edilen veriler Etovizyon-XT sistemi ile değerlendirildi.

**Propofol Grubu (Grup P):**

Farelere 75 mg/kg propofol, intraperitoneal yoldan enjekte edildi. Anesteziden derlenme süresi tail pinch testi ile değerlendirilerek, sonuçlar kayıt altına alındı. Derlenme sonrası farelere öncelikle hot plate testi uygulandı ve teste pozitif reaksiyon verdikleri süre kayıt altına alındı. Sonrasında fareler morris water maze düzeneğine bırakılarak 0. (T0), 1. (T1), 2. (T2) saatlerde bilişsel fonksiyon değerlendirildi ve elde edilen veriler Etovizyon-XT sistemi ile değerlendirildi.

**Amantadin Grubu (Grup A):**

Farelere 20 mg/kg amantadin, intraperitoneal yoldan enjekte edildi. Bu grupta anestezi ajan kullanılmadığı için derlenme süresi beklenmeyerek enjeksiyondan 30 dakika sonra öncelikle hot plate testi uygulandı ve teste pozitif reaksiyon verdikleri süre kayıt altına alındı. Sonrasında fareler morris water maze düzeneğine bırakılarak 0. (T0), 1. (T1), 2. (T2) saatlerde bilişsel fonksiyon değerlendirildi ve elde edilen veriler Etovizyon-XT sistemi ile değerlendirildi.

**Amantadin+Propofol Grubu (Grup AP):**

Farelere 75 mg/kg propofol + 20 mg/kg amantadin, intraperitoneal yoldan enjekte edildi. Anesteziden derlenme süresi tail pinch testi ile değerlendirilerek, sonuçlar kayıt altına alındı. Derlenme sonrası farelere öncelikle hot plate testi uygulandı ve teste pozitif reaksiyon verdikleri süre kayıt altına alındı. Sonrasında fareler morris water maze düzeneğine bırakılarak 0. (T0), 1. (T1), 2. (T2) saatlerde bilişsel

fonksiyon değerlendirmesi yapıldı ve elde edilen veriler Etovizyon-XT sistemi ile değerlendirildi.

**Tail Pinch Testi:** Anesteziden derlenme süresi, tail pinch testi ile değerlendirildi. Test “robber dam” forseps ile farelerin kuyruk distalinden 3-4 cm kadar proksimal bölgesine 30 saniyelik sıkma uygulanarak yapıldı. Uygulamaya yanıt alınan süre, anesteziden derlenme süresi olarak kabul edildi. Doku zedelenmesini önlemek amacı ile sıkma işlemi 6 saniyeden kısa tutuldu.

**Hot Plate Testi:** Ağrı düzeyi, hot-plate düzeneği ile değerlendirildi (Resim 3.1). Hot plate metodu, 52° ayarlı olarak akut ağrı oluşturma amacıyla uygulanarak, fareler ısıtılmış tabağa bırakıldı ve zıplama, arka ayak çekme ve ayak yalama refleksleri pozitif sonuç olarak değerlendirilerek, tepki verilen saniyeler kayıt altına alındı. Test doku hasarını engellemek için 20-30 saniyeden kısa tutuldu. Hot plate testine ait veriler, ilaç uygulamalarından yarım saat önce (bazal değer), anesteziden derlenme geręekleştikten hemen sonra (derlenme sonrası değer) değerlendirildi ve kayıt altına alındı.



**Resim 3.1.** Hot plate düzeneği

**Morris Water Maze Testi:** Bütün fareler anestezi uygulama günü öncesinde 5 gün süreyle her gün Morris Water Maze düzeneğinde eğitildi (Resim 3.2). Fareler; alıştırma başlangıcından bir saat önce deney odasına getirilerek ortama adaptasyonları sağlandı ve önceden ayarlanmış üç girişten birinden suya bırakılarak 60 saniye veya kaçış platformuna ulaşana kadar serbestçe yüzmelerine izin verildi. Eğer 60 saniye içinde platform bulamazlarsa platforma ulaşmaları için destek verildi. Farelerin platforma ulaşması halinde 60 saniye kadar platformda tutularak öğrenme desteklendi. Yüzdürme testi sonrasında 5 dakikalık sürede kurutularak kafeslerine geri bırakıldı. 6. gün deney günü olarak belirlendi, bu aşama prob denemesi olarak adlandırıldı. Prob denemesinde, farelerin morris water maze düzeneğine bırakıldıkları an 0.saat (T0 zamanı) olarak belirlendi. Değerlendirmeler 0. (T0), 1. (T1), 2. (T2) saatlerde yapıldı. Denekler, 60 saniye boyunca yüzdürüldü ve Etovizyon-XT video takip etme sistemi kullanılarak maze düzeneğinde uzaysal ve uzun süreli bellek değerlendirildi (Resim 3.3). Morris water maze düzeneğinde platformun olduğu farazi çeyrek kadranda (hedef kadrana) harcanan zaman ile platformu bulana kadar katettikleri mesafe, için hesaplanarak elde edilen veriler kayıt altına alındı.



**Resim 3.2.** Morris water maze



**Resim 3.3.** Etovizyon-XT video izleme sistemi



**Open Field Testi:** Morris water maze testinin doğurabileceği yanlış pozitif ya da negatif sonuçların önüne geçebilmek için bazal lokomotor aktiviteleri open field testi ile morris water maze uygulamasının yapıldığı deney gününde değerlendirilerek hesaplandı. Fareler aparatın ortasına yerleştirildi ve davranışları Etovizyon-XT video izleme sistemi kullanılarak 5 dakikalık bir süre boyunca kaydedildi. Locomotor aktivite, open field test aparatı içinde katledilen toplam mesafe olarak kaydedildi (Resim 3.4).



**Resim 3.4.** Open field test düzeneği

### 3.3. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme SPSS 17,0 programı üzerinden belirlenen testler kullanılarak gerçekleştirildi. Analiz verileri ortalama değer  $\pm$  standart sapma ve en küçük, en yüksek değerler şeklinde belirtildi. Çalışmadaki bütün incelemeler için  $p < 0.05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Ölçülebilen veriler ile ilgili olarak öncelikle Shapiro-Wilk testi kullanılarak, parametrelerin normal dağılım gösterip göstermediği kontrol edildi. Normal varyans saptanan bulgular için gruplar arası farklılığın tespitinde bağımsız olanlarda tek ve çift yönlü ANOVA (analysis of variance, varyans analizi) testi kullanıldı. Değerlendirilen gruplar arasında farklılık olması halinde post hoc Tukey testi kullanılarak karşılaştırma yapıldı.

Derlenme sürelerinin gruplar arasındaki farkını ortaya koyabilmek için Student's t testi kullanıldı.

#### 4. BULGULAR

Çalışmamızda kullanılan 24 adet denekten oluşan 4 grup arasında farelerin vücut ağırlıkları benzerdi ( $p<0.05$ ) (Tablo 4.1).

**Tablo 4.1.** Gruplardaki farelerin vücut ağırlıklarına ait veriler [(ortalama±standart sapma) (ort±SS), (minimum-maximum) (min-max)]

|             | Grup K                | Grup P                | Grup A             | Grup AP              | P     |
|-------------|-----------------------|-----------------------|--------------------|----------------------|-------|
| Ağırlık (g) | 32,83±5,23<br>(26-40) | 31,83±3,71<br>(28-34) | 32±5,17<br>(27-40) | 32,5±5,50<br>(26-40) | 0,984 |

Grupların anesteziden derlenme sürelerine ait veriler incelendiğinde; Grup AP'de Grup P'ye göre anlamlı düzeyde düşük olduğu tespit edildi [ $t(10)=14$ ,  $p<0,001$ ] (Tablo 4.2).

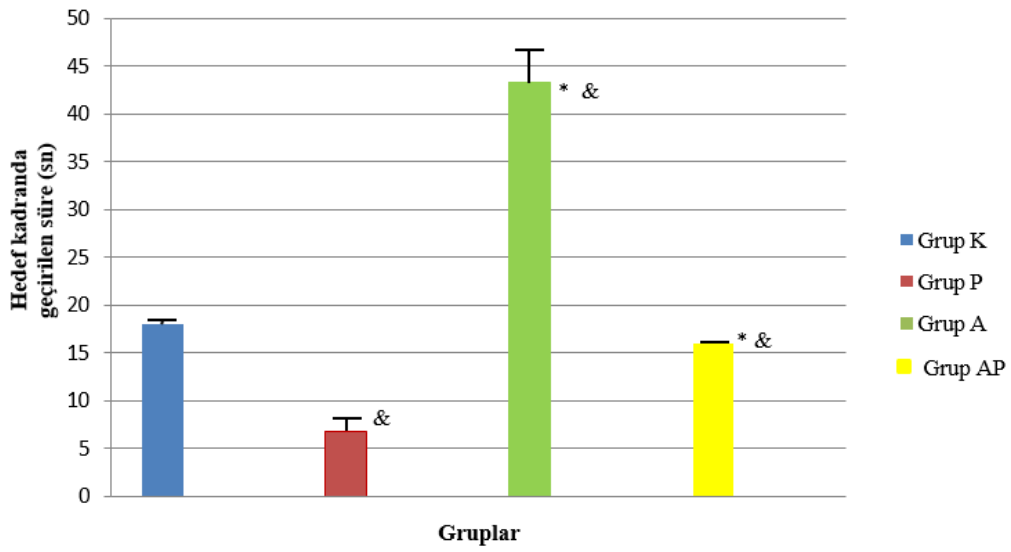
Hot plate testi bazal ölçüm değerleri karşılaştırıldığında gruplar arasında sürelerin benzer olduğu ( $p=0,989$ ), derlenme sonrası değerler karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi [ $F(2,58)=88,24$ , ( $p=0,013$ )] (Tablo 2). Süreler kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; Grup P ile benzer [ $F(2,58)=72,64$ , ( $p=0,213$ )], Grup A'da [ $F(2,58)=66,32$ , ( $p=0,020$ )] ve Grup AP'de [ $F(2,58)=56,28$ , ( $p=0,024$ )] ise anlamlı olarak daha uzun olduğu gözlemlendi (Tablo 4.2).

**Tablo 4.2.** Grupların anesteziden derlenme süreleri ve hot plate testlerinin verileri [(ort $\pm$ SS) (min-max)]

|                                                     | Grup K                    | Grup P                       | Grup A                    | Grup AP                                     | P            |
|-----------------------------------------------------|---------------------------|------------------------------|---------------------------|---------------------------------------------|--------------|
| <b>Anesteziden derlenme süreleri (dk)</b>           | -                         | 84,5 $\pm$ 11,70<br>(82-105) | -                         | 12,42 $\pm$ 4,50 <sup>&amp;</sup><br>(7-20) | <b>0,000</b> |
| <b>Hot plate testi bazal değeri (sn)</b>            | 8,83 $\pm$ 2,48<br>(7-13) | 8,5 $\pm$ 3,39<br>(7-15)     | 8,83 $\pm$ 2,4<br>(5-11)  | 7 $\pm$ 1,78<br>(5-10)                      | 0,989        |
| <b>Hot plate testi derlenme sonrası değeri (sn)</b> | 8,66 $\pm$ 1,86<br>(7-12) | 12,83 $\pm$ 4,02<br>(10-20)  | 16 $\pm$ 5,09*<br>(11-18) | 16,42 $\pm$ 3,99*<br>(11-20)                | <b>0,013</b> |

\* $p<0,05$ ; Grup K ile karşılaştırıldığında, <sup>&</sup> $p<0,05$ ; Grup P ile karşılaştırıldığında

Morris water maze testinde T0 zamanında hedef kadranda geçirilen süreler gruplar arası karşılaştırıldığında; Grup P’de Grup A’ya ve Grup AP’ye göre istatistiksel olarak anlamlı düşüktü [ $F(3,27)=89,28$ ,  $p<0,001$ ,  $p<0,001$ , sırasıyla] (Şekil 3.1). Süreler Grup K ile karşılaştırıldığında ise Grup A ve Grup AP’de süreler anlamlı olarak artış gösterirken ( $p<0,001$ ,  $p<0,001$ , sırasıyla), Grup P’de hedef kadranda süre anlamlı olarak daha kısaydı ( $p<0,001$ ) (Şekil 4.1) (Tablo 4.3).



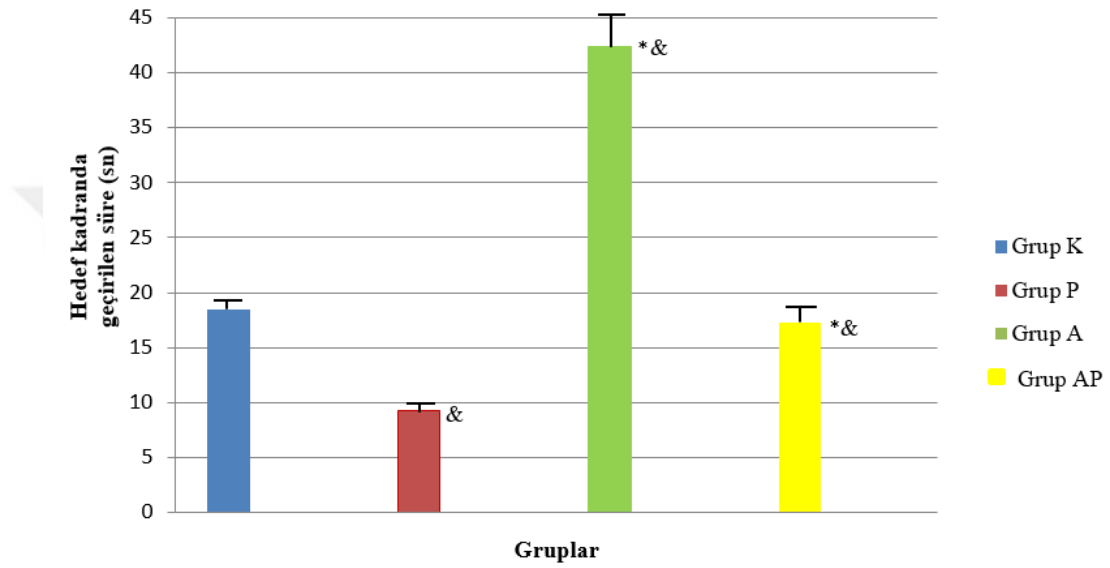
\* $p<0,05$ ; Grup P ile karşılaştırıldığında, & $p<0,05$ ; Grup K ile karşılaştırıldığında

**Şekil 4.1.** Morris water maze testinde T0 zamanında hedef kadranda geçirilen süre (sn) verileri

**Tablo 4.3.** Morris water maze testinde T0 zamanında hedef kadranda geçirilen süre (sn) verileri

|                                           | Grup K  | Grup P    | Grup A     | Grup AP | P     |
|-------------------------------------------|---------|-----------|------------|---------|-------|
| <b>Hedef Kadranda Geçirilen Süre (sn)</b> | 18±0,57 | 6,85±1,18 | 43,28±2,99 | 16±0,43 | 0,001 |

Morris water maze testinde T1 zamanında hedef kadranda geçirilen süreler gruplar arasında değerlendirildiğinde Grup P’de Grup A’ya ve Grup AP’ye göre istatistiksel olarak anlamlı düşüktü [ $F(3,27)=64,82$ ,  $p<0,001$ ,  $p<0,001$ , sırasıyla] (Şekil 3.2). Süreler Grup K ile karşılaştırıldığında ise Grup A ve Grup AP’de süreler anlamlı olarak artış gösterirken ( $p<0,001$ ,  $p<0,001$ , sırasıyla), Grup P’de hedef kadranda süre anlamlı olarak daha kısaydı. ( $p<0,001$ ) (Şekil 4.2) (Tablo 4.4).



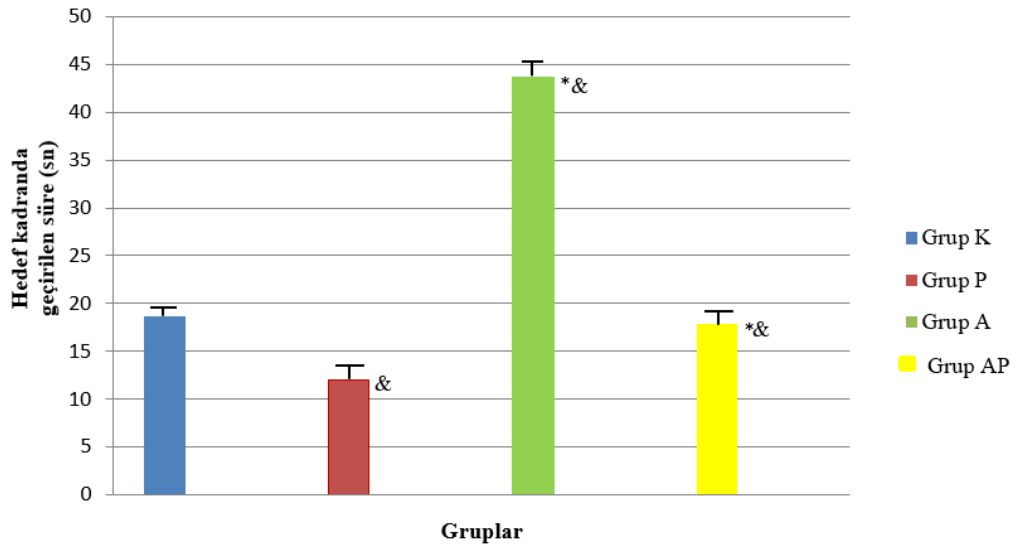
\* $p<0,05$ ; Grup P ile karşılaştırıldığında, \* $p<0,05$ ; Grup K ile karşılaştırıldığında

**Şekil 4.2.** Morris water testinde T1 zamanında hedef kadranda geçirilen süre (sn) verileri

**Tablo 4.4.** Morris water testinde T1 zamanında hedef kadranda geçirilen süre (sn) verileri

|                                           | Grup K     | Grup P    | Grup A     | Grup AP    | P     |
|-------------------------------------------|------------|-----------|------------|------------|-------|
| <b>Hedef Kadranda Geçirilen Süre (sn)</b> | 18,42±0,61 | 9,28±0,77 | 42,42±3,33 | 17,28±0,74 | 0,001 |

Morris water maze testinde T2 zamanında hedef kadranda geçirilen süreler gruplar arasında karşılaştırıldığında; Grup P’de Grup A’ya ve Grup AP’ye göre istatistiksel olarak anlamlı düşüktü [ $F(3,27)=13,48$ ,  $p<0,001$ ,  $p<0,001$ , sırasıyla] (Şekil 3.3). Süreler Grup K ile karşılaştırıldığında ise Grup A ve Grup AP’de sürelerin anlamlı olarak arttığı görüldü ( $p<0,001$ ,  $p<0,001$ , sırasıyla). Grup P’de ise Grup K’ye göre hedef kadranda süre anlamlı olarak azaldı ( $p<0,001$ ) (Şekil 4.3) (Tablo 4.5).



\* $p<0,05$ ; Grup P ile karşılaştırıldığında, & $p<0,05$ ; Grup K ile karşılaştırıldığında

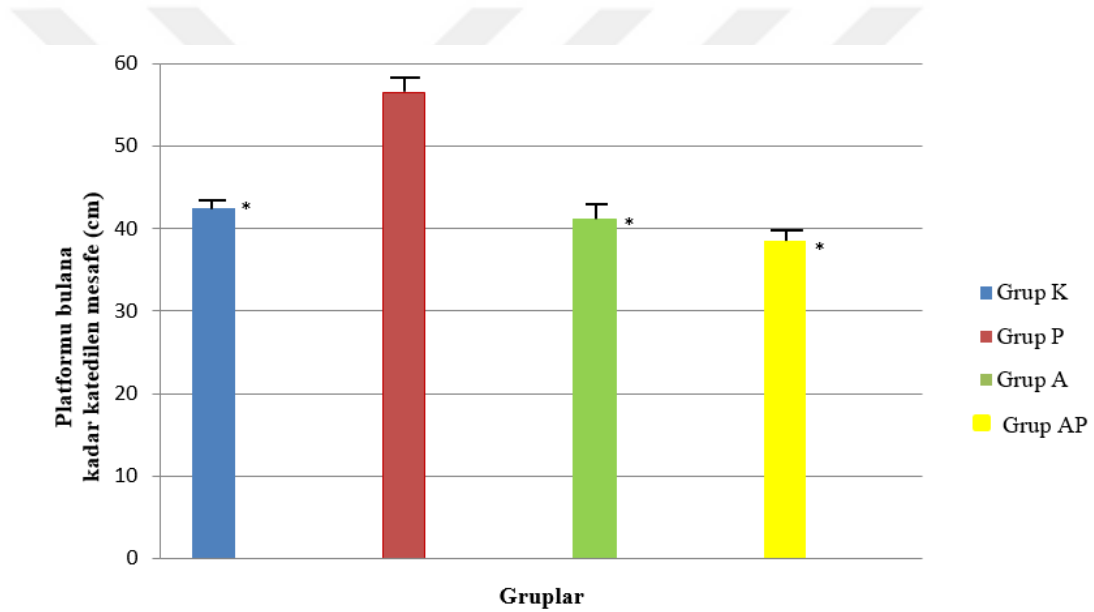
**Şekil 4.3.** Morris water maze testinde T2 zamanında hedef kadranda geçirilen süre (sn) verileri

**Tablo 4.5.** Morris water maze testinde T2 zamanında hedef kadranda geçirilen süre (sn) verileri

|                                           | Grup K     | Grup P  | Grup A     | Grup AP    | P     |
|-------------------------------------------|------------|---------|------------|------------|-------|
| <b>Hedef Kadranda Geçirilen Süre (sn)</b> | 18,71±0,56 | 12±1,02 | 43,71±1,96 | 17,85±0,82 | 0,001 |

Morris water maze testinde hedef kadranda geçirilen süreler her bir grup için T0, T1 ve T2 zamanlarına göre kıyaslandığında; Grup A'da ve Grup AP'de T0, T1 ve T2 zamanlarındaki sürelerin benzer olduğu görüldü ( $p=0,964$ ,  $p=0,824$ , sırasıyla). Grup P'de ise T0 zamanındaki sürenin T1 ve T2 zamanına göre daha düşük olduğu ancak istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edildi ( $p=0,898$ ).

Morris water maze testinde T0 zamanında, platformu bulana kadar katedilen mesafeler gruplar arasında karşılaştırıldığında; Grup P'de Grup K, Grup A ve Grup AP'ye göre anlamlı olarak daha düşük olduğu görüldü [ $F(3,27)=24,32$ ,  $p<0,001$ ,  $p<0,001$ , sırasıyla] (Şekil 4.4) (Tablo 4.6).



\* $p<0,05$ ; Grup P ile karşılaştırıldığında

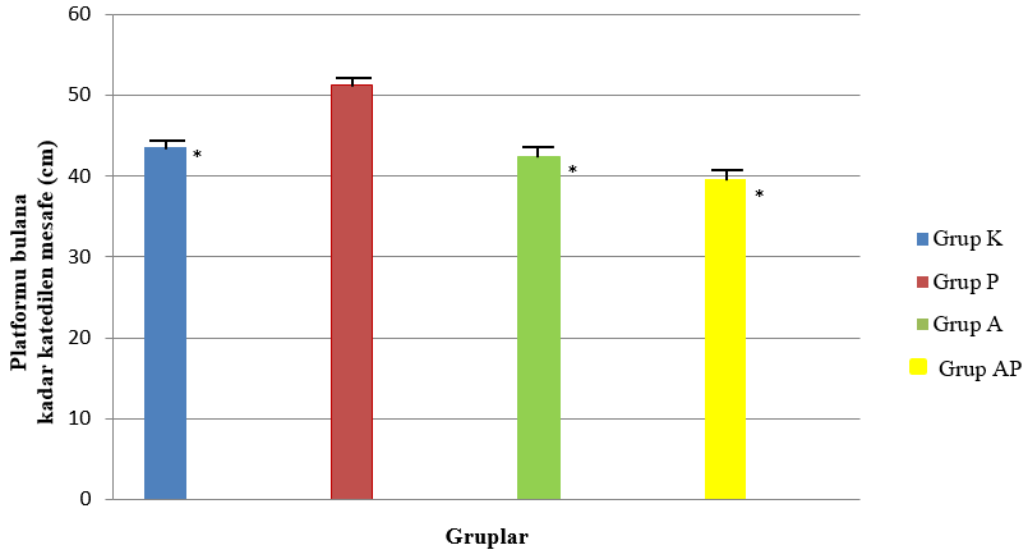
**Şekil 4.4.** Morris water maze testinde T0 zamanında platformu bulana kadar katedilen mesafe (cm) verileri



**Tablo 4.6.** Morris water maze testinde T0 zamanında platformu bulana kadar katedilen mesafe (cm) verileri

|                                                     | Grup K     | Grup P     | Grup A     | Grup AP    | P     |
|-----------------------------------------------------|------------|------------|------------|------------|-------|
| <b>Platformu Bulana Kadar Katedilen Mesafe (cm)</b> | 42,42±0,84 | 56,42±2,25 | 41,14±1,31 | 38,57±1,74 | 0,001 |

Morris water maze testinin T1 zamanında, platformu bulana kadar katedilen mesafeler gruplar arasında kıyaslandığında Grup P’de Grup K, Grup A ve Grup AP’ye göre anlamlı olarak daha düşük olduğu görüldü [ $F(3,27)=17,64$ ,  $p<0,001$ ,  $p<0,001$ , sırasıyla] (Şekil 4.5) (Tablo 4.7).



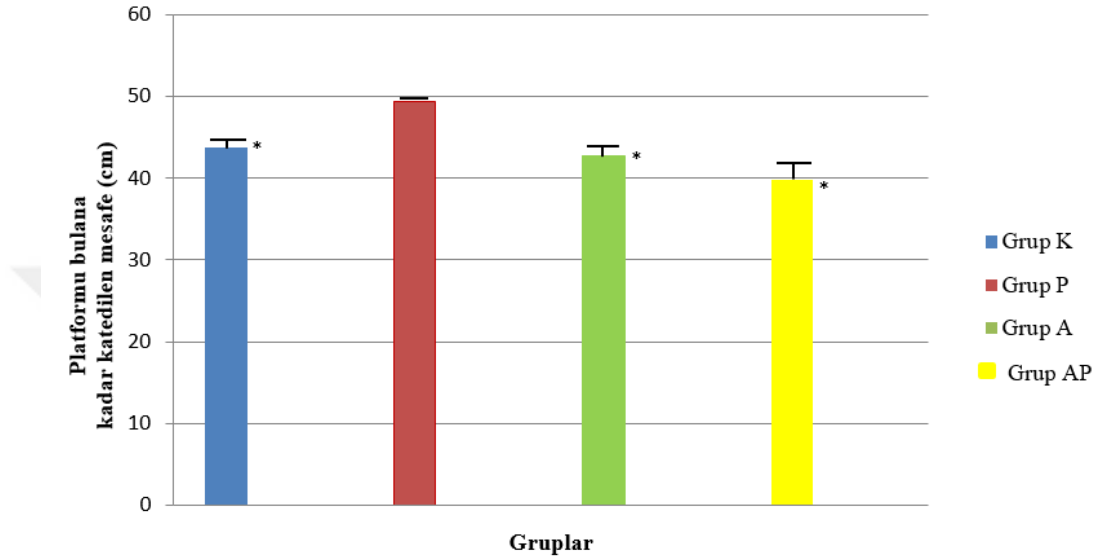
\* $p<0,05$ ; Grup P ile karşılaştırıldığında

**Şekil 4.5.** Morris water maze testinde T1 zamanında platformu bulana kadar katedilen mesafe (cm) verileri

**Tablo 4.7.** Morris water maze testinde T1 zamanında platformu bulana kadar katedilen mesafe (cm) verileri

|                                                     | Grup K     | Grup P     | Grup A     | Grup AP    | P     |
|-----------------------------------------------------|------------|------------|------------|------------|-------|
| <b>Platformu Bulana Kadar Katedilen Mesafe (cm)</b> | 43,57±0,84 | 51,28±0,71 | 42,42±1,34 | 39,57±1,63 | 0,001 |

Morris water maze testinin T2 zamanında, platformu bulana kadar katedilen mesafeler gruplar arasında kıyaslandığında Grup P’de Grup K, Grup A ve Grup AP’ye göre anlamlı olarak daha düşük olduğu görüldü [ $F(3,27)=13,41$ ,  $p<0,001$ ,  $p<0,001$ , sırasıyla] (Şekil 4.6) (Tablo 4.8).



\* $p<0,05$ ; Grup P ile karşılaştırıldığında

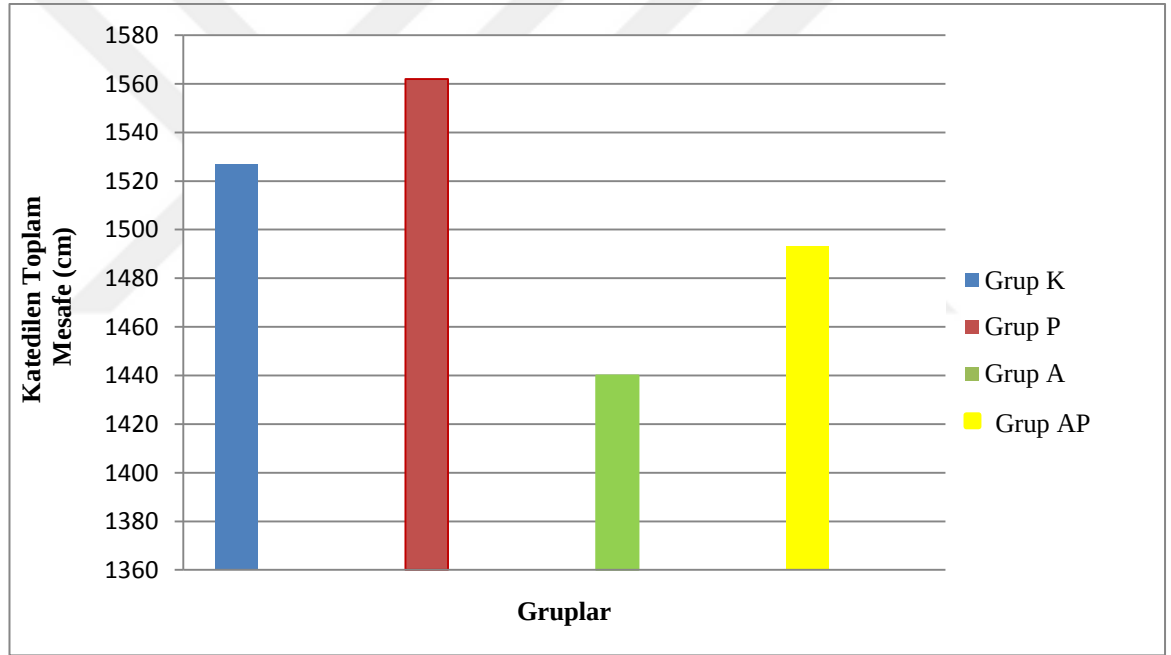
**Şekil 4.6.** Morris water maze testinde T2 zamanında platformu bulana kadar katedilen mesafe (cm) verileri

**Tablo 4.8.** Morris water maze testinde T2 zamanında platformu bulana kadar katedilen mesafe (cm) verileri

|                                                     | Grup K     | Grup P     | Grup A     | Grup AP    | P     |
|-----------------------------------------------------|------------|------------|------------|------------|-------|
| <b>Platformu Bulana Kadar Katedilen Mesafe (cm)</b> | 43,71±0,80 | 49,42±0,52 | 42,71±1,28 | 39,85±1,48 | 0,001 |

Morris water maze testinde platformu bulana kadar katedilen mesafeler, tüm gruplar içinde T0, T1 ve T2 zamanlarına göre kıyaslandığında ise T0 zamanında Grup A ve Grup AP'deki sürelerin T1 ve T2 zamanındaki sürelerle benzer olduğu görüldü ( $p=0,898$ ,  $p=0,756$ , sırasıyla). T0 zamanında Grup P'deki mesafenin T1 ve T2 zamanlarına göre daha uzun olduğu fakat uzamanın istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0,667$ ).

Çalışmamızda uygulanan ilaçların lokomotor aktivite üzerindeki etkisi eş zamanlı olarak Open field testi ile değerlendirildiğinde; open field düzeneğinde katedilen toplam mesafeler kontrol grubuyla kıyaslandığında tüm gruplarda benzer olduğu görüldü [ $F(4,34)=0,28$ ,  $p=0,884$ ] (Şekil 4.7) (Tablo 4.9).



Şekil 4.7. Open Field düzeneğinde katedilen toplam mesafe (cm)

Tablo 4.9. Open Field düzeneğinde katedilen toplam mesafe (cm)

|                              | Grup K      | Grup P      | Grup A      | Grup AP     | P     |
|------------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------|
| Katedilen Toplam Mesafe (cm) | 1527,28±105 | 1566,71±119 | 1438,14±106 | 1491,42±109 | 0,884 |

## 5.TARTIŞMA VE SONUÇ

Amantadinin, propofol anestezisi sonrası uygulanmasının postoperatif dönemde derlenme, kognitif fonksiyonlar ve stres ile ilişkili ağrı düzeyine etkisini araştırdığımız bu çalışmada, amantadin kullanımının, propofol anestezisinden derlenme süresini kısalttığı, hem stresle ilişkili akut ağrı kontrolüne pozitif katkılarının hem de bilişsel fonksiyonların bozulmasına karşı koruyucu etkinliğinin olduğu sonucuna vardık.

Postoperatif kognitif disfonksiyon, kullanılan anestezi ajanlara, uzamış anestezi maruziyetine, cerrahi süresi ve tipine bağlı olarak ortaya çıktığı kabul edilen; planlama, yürütme, dikkat, soyutlama, sözel bellek ve psikomotor işlevlerin oluşturduğu bilişsel faaliyetlerde operasyon sonrası görülen bozukluklar olarak tanımlanmış bir klinik fenomendir. Postoperatif kognitif disfonksiyon gelişimine anestezi ve cerrahinin net etkisi bilinmemekle birlikte genel olarak kabul gören; POKD'nin cerrahi sırasında vücutta gelişen inflamatuvar yanıt ve anestezi maddelerinin oluşturduğu nöroinflamatuvar kaskad değişikliklerine bağlı olarak ortaya çıktığı bilgisidir (Safavynia ve Goldstein, 2019). Anestezinin tek başına kognitif bozulmaya yol açtığını gösteren güçlü kanıtlar olmasa bile anestezi ajanların rezidüel seviyeleri nedeni ile POKD'yi etkiledikleri ve nöral yapılar üzerine reseptör ya da inflamatuvar sitokinler aracılı toksik etkilerinin olduğunu gösteren çalışmalar da ayrıca mevcuttur (Pappa ve ark., 2017; Riedel ve ark., 2014; Rundshagen, 2014).

Postoperatif kognitif disfonksiyonun patogeneğinde GABA reseptörünün işlev kaybına bağlı glutamat toksisitesinin zararlı etkilerinin nötralize edilememesi, NMDA ve AMPA reseptörlerinin inhibisyonu, oksidatif stres durumunda ortaya çıkan reaktif oksijen radikali ürünleri, mikroglial hücre modülasyonu ve santral sinir sistemindeki inflamatuvar kaskad bozukluğunun rol aldığı belirtilmiştir (Safavynia ve Goldstein, 2019; Zhou ve Ma, 2014). Propofol, etkisini GABA reseptörleri üzerinden asetilkolin salınımını engelleyerek ve NMDA reseptörlerinde yaygın inhibisyon meydana getirerek gösteren kısa etki süreli bir anestezi ajandır (Irifune ve ark., 2003, Miller, 2010). Chen ve ark.'nın yapmış olduğu hayvan çalışmasında prenatal propofol uygulanan ratların postnatal süreçte yapılan incelemelerini değerlendirmiş;

propofol uygulamasının NMDA reseptör alt tiplerinin ekspresyonunda azalma sonucu bilişsel fonksiyonlarda düzensizliğe yol açtığını göstermiştir (Chen ve ark., 2019). Bahsedilen mekanizma ile propofolün POKD'ye yol açtığını gösteren pek çok çalışma da literatüre eklenmiştir. Sun ve ark.'nın yayınlamış olduğu bir meta-analiz; akciğer kanserine bağlı cerrahi öyküsü olan hastalarda anestezi ajan olarak tercih edilen propofol ve sevofluran kıyaslamalarını gözden geçirerek, POKD'nin propofol uygulaması ardından daha yüksek oranda gözlemlendiğini ortaya koymuştur (Sun ve ark., 2019). Xiong ve ark.'nın yapmış olduğu hayvan deneyinde ise propofolün oluşturduğu bilişsel bozukluğun hipokampal sinaps kopukluğuna bağlı olarak ortaya çıktığına dikkat çekmiş; Yang ve ark. ise insanlar üzerindeki verilerle yapmış olduğu çalışmada propofol kullanımının yarattığı hipokampal otofajinin POKD'ye yol açtığını göstermiştir (Xiong ve ark., 2014; Yang ve ark., 2017). Biz de bu çalışmada, POKD gelişiminde etkisi olduğu çalışmalarla kanıtlanmış propofölü tercih ettik.

Amantadin, glutamata antagonistik etki gösterdiği, aşırı glutamat salınımına bağlı nörotoksiteyi önlediği bilinen, son yıllarda kullanımı oldukça artan bir NMDA reseptör antagonistidir (Hubsher ve ark., 2012; Tan ve ark., 2015). 1960 yılında yapılan bir çalışmada, suda çözünen simetrik kristalin trisiklik bir amin olan amantadinin, hayvanlarda influenza virüsünün bulaşını engellediği gösterilmiştir (Davies ve ark., 1964). 1966 senesinde ise Gıda ve İlaç İdaresi (The Food and Drug Administration; FDA) tarafından kullanımına onay verilmiştir (Maugh, 1979). İlerleyen dönemlerde Parkinson, Alzheimer ve travmatik beyin hasarı gibi hastalıklar üzerinde yapılan pek çok çalışmada bozulmuş kognitif fonksiyonların tedavisinde denenmiş ve etki mekanizmasının presinaptik nöronlardan dopamin salınımında artışa, dopamin geri alınımında inhibisyona ve NMDA reseptör blokajına bağlandığı ortaya konulmuştur (Huang ve ark., 2014; Hubsher ve ark., 2012; Giacino ve ark., 2017; Tan ve ark., 2015; Zhang ve ark., 2014). Stelmaschuk ve ark. ile Loggini ve ark.'nın yapmış olduğu meta-analizler göstermiştir ki, travmatik beyin hasarı olan çok sayıda insan ve hayvan deneylerinde kognitif fonksiyonların tedavisi için amantadin kullanımı tercih edilmiş ve bu tedavinin kognitif fonksiyonlar üzerine anlamlı pozitif etkileri olmuştur (Loggini ve ark., 2020; Stelmaschuk ve ark., 2015). Çalışmamızda amantadin kullanmamızın amacı; NMDA reseptör antagonizması üzerinden etki göstermesi nedeni ile; POKD patogenezinde yer alan reseptörlere

duyarlı olması, nöroprotektif etkilerinin çalışmalarca pek çok kez gösterilmiş olması, tedavide tercih edilebilir olması ve aynı zamanda; GABA reseptörleri ve NMDA reseptörleri üzerindeki net sonuçlarının inhibisyon lehine olduğu bilinen propofolün etkilerini de bahsedilen reseptörler üzerindeki farmakodinamik özellikleri sebebiyle azaltacağı hipoteziydi.

Nöroprotektif etkisi olan pek çok ajan, propofol ile kombine kullanılarak kognitif fonksiyonların değerlendirilmesi üzerine çok sayıda çalışma yapılmıştır. Yang ve ark.'nın yaptığı hayvan çalışmasında nöroprotektif etkisi bilinen dapsonu, propofol ilişkili POKD değerlendirmesinde kullanarak öğrenme ve bellek işlevleri üzerinde anlamlı koruyucu etkilerinin olduğunu göstermiştir (Yang ve ark., 2017). Emik ve ark. amantadin ile benzer etki mekanizmasına sahip NMDA reseptör antagonistlerinden memantinin propofol ile birlikte kullanımının bozulmuş kognitif fonksiyonlar üzerine düzeltici etkileri olduğunu ortaya koymuştur (Emik ve ark., 2016). Literatür taraması yapıldığında kognitif fonksiyonların, propofolün nöroprotektif aktivitesi olan ajanlarla birlikte kullanımının değerlendirildiği başka çalışmalar yapılmış olmasına rağmen amantadin ile birlikte kullanıldığı hayvan deneyi görülmemiştir.

Çalışmamızda kullanılan amantadin dozu 20 mg/kg olarak belirlenmiş olup hedef dozumuz; Okigbo ve arkadaşlarının korteks travması sonrasında beyin hasarı oluşan ratlar üzerinde amantadinin farklı dozlarının nörokognitif fonksiyonlara etkisinin morris water maze kullanılarak değerlendirildiği çalışmasındaki veriler göz önünde bulundurularak kararlaştırılmıştır. Okigbo ve arkadaşlarının çalışmasında morris water maze'de hedef kadranda geçirilen süreler açısından sham grubuna en yakın sonuçların elde edildiği doz 20 mg/kg olarak belirtilmiştir (Okigbo ve ark., 2019). Bahsedilen araştırma, çalışmamızda da benzer olarak amantadin uygulanması ve nörokognitif fonksiyonların morris water maze kullanılarak değerlendirilmesi nedeni ile hedef doz için örnek çalışma olarak kabul edilmiştir. Çalışmamızın literatürde bu konu ile ilgili yapılmış ilk çalışma olması nedeni ile amantadinin anlamlı etkilerini araştırabilmek için ajanımız tek doz olarak uygulanmıştır.

Amantadin ve benzeri NMDA reseptör antagonisti olan ilaçların propofol ile kombinasyonu üzerine yapılmış olan çalışmalarda, bu ilaç kombinasyonunun

propofolden derlenmeye katkı sağlayarak süreci hızlandırmaya yol açtıkları belirtilmiştir. Emik ve ark.'nın yaptığı çalışmada da olduğu gibi NMDA reseptör antagonisti olan memantin ve propofolü birlikte kullanarak, memantin propofolden derlenme süresini kısalttığı tespit edilmiştir (Emik ve ark., 2016). Yanmaz ve ark. ise NMDA reseptör antagonisti ketaminin üç farklı dozunun propofol ile birlikte uygulandığı hayvan deneyinde, ketaminin yüksek dozlarının propofolden derlenme süresini daha da fazla kısalttığı bulmuşlardır (Yanmaz ve ark., 2020). Biz de çalışmamızda, anesteziyen derlenme sürelerini incelediğimizde amantadinin, propofol anestesiden derlenmeyi hızlandırdığını tespit ettik. Bu etkinin amantadin kullanımının propofol ile aynı reseptör üzerinden etki etmesine bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızdaki hedeflerimizden biri de amantadinin, glutamat bağımlı reseptörler üzerinden etki ediyor olması nedeni ile stres ilişkili akut ağrıda analjezik etkinliği olabileceğini göstermekti. Literatür taraması yapıldığında amantadinin akut nöropatik ağrıda ve kronik ağrıda etkinliğini gösteren çalışmalar olduğunu gördük. Gizzyca ve ark.'nın elektif bel cerrahisi geçiren hastalar üzerinde amantadinin postoperatif ağrı düzeylerine etkilerini araştırdıkları çalışmalarında; amantadin kullanımı ile hem intraoperatif hem de postoperatif dönemde opioid ihtiyacını azalttığını tespit etmişlerdir (Bujak-Gizzycka ve ark., 2012). Pud ve ark.'nın cerrahi geçiren kanser hastalarında yaptıkları çalışmalarında ise; amantadinin bu hastalarda nöropatik ağrı düzeylerini azalttığını bulmuşlardır (Pud ve ark., 1998). Benzer şekilde Yazdani ve ark.'nın mandibula fraktürü geçiren hastalarda yaptıkları çalışmasında da, amantadinin akut ve kronik postoperatif ağrıda etkili olduğunu göstermişlerdir (Yazdani ve ark., 2016).

Hot plate testi (HPT), hayvan deneylerinde ağrı modellemeleri için sıklıkla kullanılan, özellikle fazik ağrı olarak da bilinen akut ağrıların değerlendirilmesinde tercih edilen, kullanımı oldukça kolay olan testlerdendir. Çalışmamızda amantadinin analjezik etkilerini gözlemlemek için ağrı modellemelerinden akut ağrı için tercih edilen, hem bazal eşik değer oluşturmada hem de tekrarlayıcı testlerde kullanım kolaylığı sağlayan, çalışmamızda kullanılan ajanlar da göz önünde bulundurulduğunda duyarlılığı etkilenmeyen HPT kullanmayı tercih ettik.



Xu ve arkadaşlarının fareler üzerinde yapmış olduğu propofol anestezisi uygulanan deneklerde, intraserebral NMDA agonist ve antagonist uygulanmasının değerlendirildiği bir çalışmada hot plate sürelerinde agonist kullanılan grupların kontrol grubu ile benzer ağrı eşik süreleri olduğu, antagonist kullanılan gruplarda ise eşik sürelerinin uzadığı gösterilmiştir (Xu ve ark., 2007). Bizim çalışmamızda da hot plate testine ait sürelerin, amantadin uygulanan gruplarda kontrol grubuna kıyaslandığında belirgin olarak yüksek olduğu gözlemlendi. Bulgular, amantadinin analjezik etkinliği olduğuna dair ileri sürdüğümüz hipotezimizi destekler nitelikteydi. Kognitif fonksiyonları değerlendirmede kullanılan deneysel modellemeler, amantadin ile aynı mekanizma üzerinden etki gösteren diğer NMDA reseptör antagonistlerinin öğrenme ve bellek üzerine sonuçlarını değerlendirmek için çok sayıda çalışmada kullanılmıştır. Cheng ve ark. sisplatin ile neoadjuvan tedavi alan ratlardaki bilişsel fonksiyonları morris water maze ile değerlendirmiş ve sisplatinin NMDA reseptör ekspresyonunda azalamaya yol açarak POKD'ye sebebiyet verdiği; bu etkinin NMDA reseptör antagonisti olan memantin ile geri döndürülebilir olduğu sonucuna varmıştır (Cheng ve ark., 2017). Huang ve ark. travmatik beyin hasarı (TBH) oluşturulmuş ratlarda amantadin uygulaması sonrasında bilişsel fonksiyonları Rotarod Performans Testi ile değerlendirmiş ve amantadin etkisi ile oluşan dopamin seviyelerindeki artışa bağlı öğrenme ve bellek işleyişinde iyileşme olduğunu tespit etmişlerdir (Huang ve ark., 2014). Tan ve ark. sıvı-perküsyon tedavisi ile oluşturulmuş TBH olan ratlarda önerilen en düşük doz ve en yüksek doz olmak üzere 2 farklı dozdaki amantadin uygulamasının bilişsel faaliyetlere etkisinin ölçümü için Zorunlu Yüzme Testi kullanmış ve sonuç olarak amantadinin bütün dozlarda bilişsel fonksiyonlarda koruyucu etkisinin olduğunu göstermişlerdir (Tan ve ark., 2015). Biz de POKD çıkarımı yapabilmek için önerilen davranışsal deney modellemeleri arasından; kognitif fonksiyonlar üzerine çoklu karşılaştırmalar yapılmasına imkan sağlayan, kolay tekrarlanabilen ve basit tasarımı nedeniyle kullanım kolaylığı sunan morris water maze testini tercih ettik. Çalışmamıza benzer şekilde literatürde de amantadin uygulaması sonrasında bilişsel fonksiyon değerlendirilmesi için morris water maze testinin kullanıldığı çalışmalar bulunmaktadır. Wang ve ark. TBH mevcut ratlarda 3 farklı dozda amantadin uygulamasının kognitif fonksiyonlar üzerine etkileri morris water maze kullanılarak değerlendirilmiş ve amantadinin

proinflatuar sitokinlerin salınımını inhibe ederek nöroprotektif etki gösterdiğini ortaya koymuştur (Wang ve ark., 2014).

Literatürdeki kognitif fonksiyonlar üzerine yapılmış deneysel çalışmalar değerlendirildiğinde morris water maze verilerinin çalışmamızı destekler nitelikte olduğu görüldü. Dixon ve ark.'nın TBH'li ratlarda amantadin kullanımının motor fonksiyonlara etki etmeden kognitif alışkanlıkları iyileştirdiği hipotezini savunduğu çalışmasında, sağlıklı ratlarda amantadin uygulamasının morris water mazedede hedef kadranda geçirilen sürenin en uzun; TBH varlığında ise en kısa süreye sahip olduğu ve amantadin uygulamasının bu süreyi uzattığı gösterilmiştir (Bleimeister ve ark., 2019). Benzer şekilde bizim çalışmamızda da sadece amantadin kullanımda hedef kadranda geçirilen sürenin en uzun, propofol kullanımı ile kognitif fonksiyonların bozulmasına bağlı en kısa olduğu görüldü. Amantadin ve propofol kombinasyonu ile azalan sürenin kontrol grubuna daha yakın ölçülmesi bozulan kognitif fonksiyonlarda amantadinin iyileşmeye neden olabileceğini düşündürdü.

Çalışmamızda morris water maze üzerindeki bir diğer sonlanım ise platformu bulana kadar katedilen mesafe idi. Bleimester ve ark.'nın korteks hasarına uğramış olan ratlarda yaptığı amantadinin kognitif fonksiyonlara olan etkisini gösteren çalışmasında, morris water maze düzeneğinde platformu bulma sürelerinin sadece amantadin kullanılanlarda kontrol grubuna en yakın değerleri oluşturduğu, hasara uğramış ratlarda ise bu sürelerin çok daha uzun olduğu tespit edilmiştir (Bleimeister ve ark., 2019). Biz de çalışmamızda literatür verilerine benzer mantıkla amantadin uygulanan farelerin platformu bulmak için katedilen mesafelerin propofol grubuna göre belirgin olarak daha kısa olduğunu bulduk. Çalışmamızda morris water mazedeki veriler genelinde bir değerlendirme yapıldığında, kognitif fonksiyonların amantadin kullanılan farelerde daha iyi korunduğu düşünmekteyiz.

Çalışmamızda morris water mazedede elde edilen verilerin yanlış negatif ya da pozitif olma ihtimalini ortadan kaldıracı için farelerde duygu durumuna ve kaygıya bağlı artabilecek motor aktiviteyi Open Field testini (OFT) kullanarak değerlendirdik.

Open field testi (OFT); evrimsel olarak hayvanların açık, ışıklı, büyük ve parlak alanlara karşı geliştirdiği kaygı ve tiksime içgüdüleri baz alınarak ortaya çıkarılmıştır. Hayvanlarda anksiyete oluşturabilecek özellikler, davranışsal paradigma oluşturmak için OFT'ye yerleştirilmiştir. Seibenhener ve ark.'nın fareler üzerinde open field testi kullanarak yapmış olduğu çalışmasında hiperaktif farelerin kontrol grubuna göre daha fazla mesafe katettiği görülmüş; bu durumun davranışsal olarak farelerin bazal aktivitesini gösterdiğini ortaya koymuştur (Seibenhener ve Wooten, 2015). Biz de çalışmamızda kullandığımız OFT sonuçlarına göre farelerin hareketlerinin çalışmada kullanılan ilaçlara bağlı olarak değişiklik göstermediğini tespit ettik.

Sonuç olarak, Morris water maze ile değerlendirilen bilişsel fonksiyonların, amantadin kullanılan gruplarda belirgin şekilde daha iyi korunduğunun görülmesi; morbidite ve mortalite oranlarını artıran bir komplikasyon olan POKD'nin, riski yüksek bireylerde amantadin kullanılarak önüne geçilebileceği hipotezimizi destekledi. Çalışmada saptanan veriler ışığında, amantadinin, hem propofol sonrası derlenme süresini belirgin şekilde azaltarak postanestezik dönemin süresi üzerinde hem de hot plate sürelerinde uzamaya sebep olarak stres ilişkili akut ağrıda düzenleyici rolü olduğu kanısına varıldı. Tüm değerlendirmelere ek olarak, amantadinin propofol anestezisi sonrasında kullanımına ilişkin ilk çalışma olması nedeni ile tek dozda ilaç uygulaması yapıldı. Diğer doz araştırmaları ile çalışmamızın desteklenebileceğini düşünmekteyiz. Anestezik ajanların kullanımı sonrasında amantadin uygulanmasının etkilerini araştıran çalışma sayısı kısıtlı olup literatürdeki bakış açılarını genişletebilmek adına bu konuyla ilgili ek çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

## 6. KAYNAKLAR

- Abe, K., Itoyama, Y., Sobue, G., Tsuji, S., Aoki, M., Doyu, M., ... & Edaravone ALS Study Group. (2014). Confirmatory double-blind, parallel-group, placebo-controlled study of efficacy and safety of edaravone (MCI-186) in amyotrophic lateral sclerosis patients. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration*, 15(7-8), 610-617.
- Adler, A. C. (2017). Propofol: review of potential risks during administration. *AANA journal*, 85(2), 104.
- American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 5th ed. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing; 2013, p:567-612.
- Androsova, G., Krause, R., Winterer, G., & Schneider, R. (2015). Biomarkers of postoperative delirium and cognitive dysfunction. *Frontiers in aging neuroscience*, 7, 112.
- Bell A. (2018). The neurobiology of acute pain. *The Veterinary Journal*, 237, 55-62.
- Belrose, J. C., & Noppens, R. R. (2019). Anesthesiology and cognitive impairment: a narrative review of current clinical literature. *BMC anesthesiology*, 19, 1-12.
- Bianchi, C., & Franceschini, J. (1954). Experimental observations on Haffner's method for testing analgesic drugs. *British Journal of Pharmacology and Chemotherapy*, 9(3), 280.
- Bird, C. M., Burgess, N. (2009). Spatial Memory: Assessment in Animals In: Squire L, (ed.) *Encyclopedia of Neuroscience*. Elsevier Academic Press: Oxford Elsevier, 187-194.
- Bleimeister, I. H., Wolff, M., Lam, T. R., Brooks, D. M., Patel, R., Cheng, J. P., ... & Kline, A. E. (2019). Environmental enrichment and amantadine confer individual but nonadditive enhancements in motor and spatial learning after controlled cortical impact injury. *Brain research*, 1714, 227-233.

Blenkarn, G. D., Briggs, G., Bell, J., & Sugioka, K. (1972). Cognitive function after hypocapnic hyperventilation. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 37(4), 381-386.

Bujak-Giżycka, B., Kačka, K., Suski, M., Olszanecki, R., Madej, J., Dobrogowski, J., & Korbut, R. (2012). Beneficial effect of amantadine on postoperative pain reduction and consumption of morphine in patients subjected to elective spine surgery. *Pain Medicine*, 13(3), 459-465.

Butterworth, J.F., Mackey, D.C., Wasnick, J.D. Morgan & Mikhail's Clinical Anesthesiology. Çeviren: Çuhruk F.,H., 5.Basım, Güneş Tıp Kitabevi, İstanbul, 2015, s: 185-187.

Chen, D., Qi, X., Zhuang, R., Cao, J., Xu, Y., Huang, X., & Li, Y. (2019). Prenatal propofol exposure downregulates NMDA receptor expression and causes cognitive and emotional disorders in rats. *European Journal of Pharmacology*, 843, 268-276.

Cheng, J., Liu, X., Cao, L., Zhang, T., Li, H., & Lin, W. (2017). Neo-adjuvant chemotherapy with cisplatin induces low expression of NMDA receptors and postoperative cognitive impairment. *Neuroscience Letters*, 637, 168-174.

Chizh, B. A., & Headley, P. M. (2005). NMDA antagonists and neuropathic pain-multiple drug targets and multiple uses. *Current pharmaceutical design*, 11(23), 2977-2994.

Cillo Jr, J. E. (1999). Propofol anesthesia for outpatient oral and maxillofacial surgery. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 87(5), 530-538.

Cochran, K. W., Maassab, H. F., Tsunoda, A., & Berlin, B. S. (1965). Studies on the antiviral activity of amantadine hydrochloride.

Cohen, S. P., Vase, L., & Hooten, W. M. (2021). Chronic pain: an update on burden, best practices, and new advances. *The Lancet*, 397(10289), 2082-2097.

D'Hooze, R., & De Deyn, P. P. (2001). Applications of the Morris water maze in the study of learning and memory. *Brain research reviews*, 36(1), 60-90.

Daiello, L. A., Racine, A. M., Yun Gou, R., Marcantonio, E. R., Xie, Z., Kunze, L. J., ... & Jones, R. N. (2019). Postoperative delirium and postoperative cognitive dysfunction: overlap and divergence. *Anesthesiology*, 131(3), 477-491.

Das, S., Nanda, S. K., Bisoi, A. K., & Wadhawan, A. N. (2016). Effect of preoperative statin therapy on early postoperative memory impairment after off-pump coronary artery bypass surgery. *Annals of Cardiac Anaesthesia*, 19(1), 38.

Davies, W. L., Grunert, R. R., Haff, R. F., McGahen, J. W., Neumayer, E. M., Paulshock, M., ... & Hoffmann, C. E. (1964). Antiviral activity of 1-adamantanamine (amantadine). *Science*, 144(3620), 862-863.

Delirium: prevention, diagnosis and management in hospital and long-term care. (2010). National Institute for Health and Care Excellence (NICE).

Dixon, C. E., Kraus, M. F., Kline, A. E., Ma, X., Yan, H. Q., Griffith, R. G., ... & Marion, D. W. (1999). Amantadine improves water maze performance without affecting motor behavior following traumatic brain injury in rats. *Restorative neurology and neuroscience*, 14(4), 285-294.

Edwards, M. L., & Bause, G. S. (2018). From dental to mental institutions: an american dentist and a british psychiatrist highlight insanity following nitrous-oxide administration. *Journal of Anesthesia History*, 4(2), 133-134.

Emik, U., Unal, Y., Arslan, M., & Demirel, C. B. (2016). The effects of memantine on recovery, cognitive functions, and pain after propofol anesthesia. *Revista Brasileira de Anestesiologia*, 66, 485-491.

Engblom, D., Ek, M., Saha, S., Ericsson-Dahlstrand, A., Jakobsson, P. J., & Blomqvist, A. (2002). Prostaglandins as inflammatory messengers across the blood-brain barrier. *Journal of molecular medicine*, 80, 5-15.

Evered, L., Scott, D. A., Silbert, B., & Maruff, P. (2011). Postoperative cognitive dysfunction is independent of type of surgery and anesthetic. *Anesthesia & Analgesia*, 112(5), 1179-1185.

Evered, L. A., & Silbert, B. S. (2018). Postoperative cognitive dysfunction and noncardiac surgery. *Anesthesia & Analgesia*, 127(2), 496-505.

Feinkohl, I., Winterer, G., Pischon, T. (2017). Diabetes, glycemia and risk of post-operative cognitive dysfunction: A meta-analysis. *Diabetes Metabolism Research and Review*, 33(5), e2284.

Feinkohl, I., Winterer, G., Spies, C. D., & Pischon, T. (2017). Cognitive reserve and the risk of postoperative cognitive dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Deutsches Ärzteblatt International*, 114(7), 110.

Floyd, T. F., Shah, P. N., Price, C. C., Harris, F., Ratcliffe, S. J., Acker, M. A., ... & Melhem, E. R. (2006). Clinically silent cerebral ischemic events after cardiac surgery: their incidence, regional vascular occurrence, and procedural dependence. *The Annals of thoracic surgery*, 81(6), 2160-2166.

Galbraith, A. W. (1973). Treatment of acute herpes zoster with amantadine hydrochloride (Symmetrel). *Br Med J*, 4(5894), 693-695.

Giacino, J. T., Katz, D. I., Schiff, N. D., Whyte, J., Ashman, E. J., Ashwal, S., Armstrong, M. J. (2017). Practice guideline update: disorders of consciousness. *J Chem Inf Model*, 8, 1-58.

Goswami, U., Babbar, S., & Tiwari, S. (2015). Comparative evaluation of the effects of propofol and sevoflurane on cognitive function and memory in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy: A randomised prospective study. *Indian journal of anaesthesia*, 59(3), 150.

He, H. J., Wang, Y., Le, Y., Duan, K. M., Yan, X. B., Liao, Q., ... & Ouyang, W. (2012). Surgery upregulates high mobility group box-1 and disrupts the blood–brain barrier causing cognitive dysfunction in aged rats. *CNS neuroscience & therapeutics*, 18(12), 994-1002.

Hovens, I. B., van Leeuwen, B. L., Mariani, M. A., Kraneveld, A. D., & Schoemaker, R. G. (2016). Postoperative cognitive dysfunction and neuroinflammation; cardiac surgery and abdominal surgery are not the same. *Brain, behavior, and immunity*, 54, 178-193.

- Huang, E. Y. K., Tsui, P. F., Kuo, T. T., Tsai, J. J., Chou, Y. C., Ma, H. I., ... & Chen, Y. H. (2014). Amantadine ameliorates dopamine-releasing deficits and behavioral deficits in rats after fluid percussion injury. *PLoS One*, 9(1), e86354.
- Hubsher, G., Haider, M., & Okun, M. S. (2012). Amantadine: the journey from fighting flu to treating Parkinson disease. *Neurology*, 78(14), 1096-1099.
- Hudetz, J. A., Iqbal, Z., Gandhi, S. D., Patterson, K. M., Byrne, A. J., Hudetz, A. G., ... & Warltier, D. C. (2009). Ketamine attenuates post-operative cognitive dysfunction after cardiac surgery. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 53(7), 864-872.
- Huong, N. T. T., Matsumoto, K., & Watanabe, H. (1997). Involvement of supraspinal GABA-ergic systems in clonidine-induced antinociception in the tail-pinch test in mice. *Life sciences*, 61(11), 1097-1103.
- Irifune, M., Takarada, T., Shimizu, Y., Endo, C., Katayama, S., Dohi, T., & Kawahara, M. (2003). Propofol-induced anesthesia in mice is mediated by  $\gamma$ -aminobutyric acid-A and excitatory amino acid receptors. *Anesthesia & Analgesia*, 97(2), 424-429.
- Jackson, G. G., Muldoon, R. L., & Akers, L. W. (1963). Serological evidence for prevention of influenzal infection in volunteers by an anti-influenzal drug adamantanamine hydrochloride. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 161, 703-707.
- Ji, M. H., Yuan, H. M., Zhang, G. F., Li, X. M., Dong, L., Li, W. Y., ... & Yang, J. J. (2013). Changes in plasma and cerebrospinal fluid biomarkers in aged patients with early postoperative cognitive dysfunction following total hip-replacement surgery. *Journal of anesthesia*, 27, 236-242.
- Karaman, T., Karaman, S., Doğru, S., Tapar, H., Şahin, A., & Süren, M. (2017). Short-term and long-term effects of dexamethasone on cognitive dysfunction induced by sevoflurane in adult rats. *Turkish Journal of Anaesthesiology and Reanimation*, 45(3), 158.



Kartal F, Özyalçın N.S., Hayvanlarda Akut ve Kronik Ağrı Modellerinin Değerlendirilmesi. In: Algoloji, Önal E, ed, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 2004, s:299- 324.

Kashyap, M., Belleville, S., Mulsant, B. H., Hilmer, S. N., Paquette, A., Tu, L. M., & Tannenbaum, C. (2014). Methodological challenges in determining longitudinal associations between anticholinergic drug use and incident cognitive decline. *Journal of the American Geriatrics Society*, 62(2), 336-341.

Kline, R. P., Pirraglia, E., Cheng, H., De Santi, S., Li, Y., Haile, M., ... & Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative††. (2012). Surgery and brain atrophy in cognitively normal elderly subjects and subjects diagnosed with mild cognitive impairment. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 116(3), 603-612.

Kotekar, N., Shenkar, A., & Nagaraj, R. (2018). Postoperative cognitive dysfunction—current preventive strategies. *Clinical interventions in aging*, 2267-2273.

Krenk, L., & Rasmussen, L. S. (2011). Postoperative delirium and postoperative cognitive dysfunction in the elderly-what are the differences?. *Minerva anesthesiologica*, 77(7), 742-749.

Le Bars, D., Gozariu, M., & Cadden, S. W. (2001). Animal models of nociception. *Pharmacological reviews*, 53(4), 597-652.

Li, R. L., Zhang, Z. Z., Peng, M., Wu, Y., Zhang, J. J., Wang, C. Y., & Wang, Y. L. (2013). Postoperative impairment of cognitive function in old mice: a possible role for neuroinflammation mediated by HMGB1, S100B, and RAGE. *Journal of surgical research*, 185(2), 815-824.

Li, W., Chai, Q., Zhang, H., Ma, J., Xu, C., Dong, J., ... & Zhang, K. (2018). High doses of minocycline may induce delayed activation of microglia in aged rats and thus cannot prevent postoperative cognitive dysfunction. *Journal of International Medical Research*, 46(4), 1404-1413.

Li, Y., He, R., Chen, S., & Qu, Y. (2015). Effect of dexmedetomidine on early postoperative cognitive dysfunction and peri-operative inflammation in elderly patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Experimental and therapeutic medicine*, 10(5), 1635-1642.

Liu, X., Yu, Y., & Zhu, S. (2018). Inflammatory markers in postoperative delirium (POD) and cognitive dysfunction (POCD): a meta-analysis of observational studies. *PloS one*, 13(4), e0195659.

Loggini, A., Tangonan, R., El Ammar, F., Mansour, A., Goldenberg, F. D., Kramer, C. L., & Lazaridis, C. (2020). The role of amantadine in cognitive recovery early after traumatic brain injury: a systematic review. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 194, 105815.

Lu, X., Jin, X., Yang, S., & Xia, Y. (2018). The correlation of the depth of anesthesia and postoperative cognitive impairment: a meta-analysis based on randomized controlled trials. *Journal of Clinical Anesthesia*, 45, 55-59.

MacLulich, A. M., Beaglehole, A., Hall, R. J., & Meagher, D. J. (2009). Delirium and long-term cognitive impairment. *International Review of Psychiatry*, 21(1), 30-42.

Maldonado, J. R. (2013). Neuropathogenesis of delirium: review of current etiologic theories and common pathways. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 21(12), 1190-1222.

Mason, S. E., Noel-Storr, A., & Ritchie, C. W. (2010). The impact of general and regional anesthesia on the incidence of post-operative cognitive dysfunction and post-operative delirium: a systematic review with meta-analysis. *Journal of Alzheimer's Disease*, 22(s3), S67-S79.

Maugh, T. H. (1979). Panel Urges Wide Use of Antiviral Drug: NIH group says amantadine should be used for both prevention and therapy of influenza A in the next epidemic. *Science*, 206(4422), 1058-1060.

Miller RD. *Miller's Anesthesia*. Çeviren: Aydın D. Miller Anestezi 6.basım, İzmir Güven Bilimsel Yayınları, İzmir, 2010, s: 317-77.

- Moller, J. T., Cluitmans, P., Rasmussen, L. S., Houx, P., Rasmussen, H., Canet, J., ... & Gravenstein, J. S. (1998). Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly: ISPOCD1 study. *The Lancet*, 351(9106), 857-861.
- Monaghan, D. T., & Jane, D. E. (2009). Pharmacology of NMDA receptors. *Biology of the NMDA Receptor*.
- Morris, R. G. (1981). Spatial localization does not require the presence of local cues. *Learning and motivation*, 12(2), 239-260.
- Murkin, J. M., Newman, S. P., Stump, D. A., & Blumenthal, J. A. (1995). Statement of consensus on assessment of neurobehavioral outcomes after cardiac surgery. *The Annals of thoracic surgery*, 59(5), 1289-1295.
- Murrin, K.R., Nagarajan, T.M. (1974). Hyperventilation and psychometric testing. A preliminary study. *Anaesthesia*, 29(1), 50-58.
- Needham, M. J., Webb, C. E., & Bryden, D. C. (2017). Postoperative cognitive dysfunction and dementia: what we need to know and do. *BJA: British Journal of Anaesthesia*, 119(1), 115-125.
- Netto, M. B., de Oliveira Junior, A. N., Goldim, M., Mathias, K., Fileti, M. E., da Rosa, N., ... & Petronilho, F. (2018). Oxidative stress and mitochondrial dysfunction contributes to postoperative cognitive dysfunction in elderly rats. *Brain, behavior, and immunity*, 73, 661-669.
- Newman, M. F., Kirchner, J. L., Phillips-Bute, B., Gaver, V., Grocott, H., Jones, R. H., ... & Blumenthal, J. A. (2001). Longitudinal assessment of neurocognitive function after coronary-artery bypass surgery. *New England Journal of Medicine*, 344(6), 395-402.
- Okigbo, A. A., Helkowski, M. S., Royes, B. J., Bleimeister, I. H., Lam, T. R., Bao, G. C., Kline, A. E. (2019). Dose-dependent neurorestorative effects of amantadine after cortical impact injury. *Neuroscience letters*, 694, 69-73.
- Ottens, T. H., Dieleman, J. M., Sauër, A. M. C., Peelen, L. M., Nierich, A. P., de Groot, W. J., ... & DExamethasone for Cardiac Surgery (DECS) Study Group.

(2014). Effects of dexamethasone on cognitive decline after cardiac surgery: a randomized clinical trial. *Anesthesiology*, 121(3), 492-500.

Pappa, M., Theodosiadis, N., Tsounis, A., & Sarafis, P. (2017). Pathogenesis and treatment of post-operative cognitive dysfunction. *Electronic physician*, 9(2), 3768.

Pud, D., Eisenberg, E., Spitzer, A., Adler, R., Fried, G., & Yarnitsky, D. (1998). The NMDA receptor antagonist amantadine reduces surgical neuropathic pain in cancer patients: a double blind, randomized, placebo controlled trial. *Pain*, 75(2-3), 349-354.

Purdon, P. L., Sampson, A., Pavone, K. J., & Brown, E. N. (2015). Clinical electroencephalography for anesthesiologists: part I: background and basic signatures. *Anesthesiology*, 123(4), 937-960.

Ramaiah, R., Lam, A.M. (2019). Postoperative Cognitive Dysfunction in the Elderly. *Anesthesiology Clinics*, 27(3), 485-496.

Riedel, B., Browne, K., & Silbert, B. (2014). Cerebral protection: inflammation, endothelial dysfunction, and postoperative cognitive dysfunction. *Current Opinion in Anesthesiology*, 27(1), 89-97.

Rudra, A., Chatterjee, S., Kirtania, J., Sengupta, S., Moitra, G., Sirohia, S., ... & Banerjee, S. (2006). Postoperative delirium. *Indian Journal of Critical Care Medicine*, 10(4), 235-240.

Rundshagen, I. (2014). Postoperative cognitive dysfunction. *Deutsches Ärzteblatt International*, 111(8), 119.

Safavynia, S. A., & Goldstein, P. A. (2019). The role of neuroinflammation in postoperative cognitive dysfunction: moving from hypothesis to treatment. *Frontiers in psychiatry*, 9, 752.

Sanou, J., Goodall, G., Capuron, L., Bourdalle-Badie, C., & Maurette, P. (1996). Cognitive sequelae of propofol anaesthesia. *Neuroreport*, 7(6), 1130-1132.

Seibenhener, M. L., & Wooten, M. C. (2015). Use of the open field maze to measure locomotor and anxiety-like behavior in mice. *Journal of visualized experiments: JoVE*, (96).

- Skvarc, D. R., Berk, M., Byrne, L. K., Dean, O. M., Dodd, S., Lewis, M., ... & Gray, L. (2018). Post-operative cognitive dysfunction: an exploration of the inflammatory hypothesis and novel therapies. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 84, 116-133.
- Small, C., Laycock, H. (2020). Acute postoperative pain management. *British Journal of Surgery*, 107(2), 70-80.
- Sprung, J., Roberts, R. O., Knopman, D. S., Olive, D. M., Gappa, J. L., Sifuentes, V. L., ... & Warner, D. O. (2016). Association of mild cognitive impairment with exposure to general anesthesia for surgical and nonsurgical procedures: a population-based study. *In Mayo Clinic Proceedings*, 91(2), 208-217.
- Steinbacher, D. M. (2001). Propofol: A sedative-hypnotic anesthetic agent for use in ambulatory procedures. *Anesthesia Progress*, 48, 66-71.
- Steinmetz, J., Christensen, K. B., Lund, T., Lohse, N., Rasmussen, L. S., & ISPOCD Group. (2009). Long-term consequences of postoperative cognitive dysfunction. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 110(3), 548-555.
- Stelmaschuk, S., Will, M. C., & Meyers, T. (2015). Amantadine to treat cognitive dysfunction in moderate to severe traumatic brain injury. *Journal of Trauma Nursing*, 22(4), 194-203.
- Su, X., Meng, Z. T., Wu, X. H., Cui, F., Li, H. L., Wang, D. X., ... & Ma, D. (2016). Dexmedetomidine for prevention of delirium in elderly patients after non-cardiac surgery: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*, 388(10054), 1893-1902.
- Sun, H., Zhang, G., Ai, B., Zhang, H., Kong, X., Lee, W. T., ... & Sun, L. (2019). A systematic review: comparative analysis of the effects of propofol and sevoflurane on postoperative cognitive function in elderly patients with lung cancer. *BMC cancer*, 19(1), 1-13.
- Sun, X., Lindsay, J., Monsein, L. H., Hill, P. C., & Corso, P. J. (2012). Silent brain injury after cardiac surgery: a review: cognitive dysfunction and magnetic resonance

imaging diffusion-weighted imaging findings. *Journal of the American College of Cardiology*, 60(9), 791-797.

Symmetrel (amantadine hydrochloride, USP) [prescribing information]. (2009). Chadds Ford, PA: Endo Pharmaceuticals Inc.

Tan, L., Ge, H., Tang, J., Fu, C., Duanmu, W., Chen, Y., ... & Feng, H. (2015). Amantadine preserves dopamine level and attenuates depression-like behavior induced by traumatic brain injury in rats. *Behavioural brain research*, 279, 274-282.

Terrando, N., Eriksson, L. I., Kyu Ryu, J., Yang, T., Monaco, C., Feldmann, M., ... & Maze, M. (2011). Resolving postoperative neuroinflammation and cognitive decline. *Annals of neurology*, 70(6), 986-995.

Tsurufuji, S., Kurihara, A., Kiso, S., Suzuki, Y., & Ohuchi, K. (1984). Dexamethasone inhibits generation in inflammatory sites of the chemotactic activity attributable to leukotriene B<sub>4</sub>. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 119(3), 884-890.

Vorhees, C. V., & Williams, M. T. (2006). Morris water maze: procedures for assessing spatial and related forms of learning and memory. *Nature protocols*, 1(2), 848-858.

Wan, Y., Xu, J., Ma, D., Zeng, Y., Cibelli, M., & Maze, M. (2007). Postoperative impairment of cognitive function in rats: a possible role for cytokine-mediated inflammation in the hippocampus. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 106(3), 436-443.

Wang, H. L., Liu, H., Xue, Z. G., Liao, Q. W., & Fang, H. (2016). Minocycline attenuates post-operative cognitive impairment in aged mice by inhibiting microglia activation. *Journal of cellular and molecular medicine*, 20(9), 1632-1639.

Wang, T., Huang, X. J., Van, K. C., Went, G. T., Nguyen, J. T., & Lyeth, B. G. (2014). Amantadine improves cognitive outcome and increases neuronal survival after fluid percussion traumatic brain injury in rats. *Journal of neurotrauma*, 31(4), 370-377.

- Wollman, S. B., & Orkin, L. R. (1968). Postoperative human reaction time and hypocarbia during anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia*, 40(12), 920-926.
- Xie, Z., Dong, Y., Maeda, U., Moir, R., Inouye, S. K., Culley, D. J., ... & Tanzi, R. E. (2006). Isoflurane-induced apoptosis: a potential pathogenic link between delirium and dementia. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 61(12), 1300-1306.
- Xiong, J., Xue, F. S., Liu, J. H., Xu, Y. C., Liao, X., Zhang, Y. M., ... & Li, S. (2009). Transcutaneous vagus nerve stimulation may attenuate postoperative cognitive dysfunction in elderly patients. *Medical hypotheses*, 73(6), 938-941.
- Xiong, M., Li, J., Alhashem, H. M., Tilak, V., Patel, A., Pisklakov, S., ... & Bekker, A. (2014). Propofol exposure in pregnant rats induces neurotoxicity and persistent learning deficit in the offspring. *Brain sciences*, 4(2), 356-375.
- Xu, A., Duan, S., & Tian, Y. (2007). Effects of intracerebroventricular NMDA and non-NMDA receptor agonists or antagonists on general anesthesia of propofol in mice. *Frontiers of medicine in China*, 1, 207-210.
- Yang, N., Li, L., Li, Z., Ni, C., Cao, Y., Liu, T., ... & Guo, X. (2017). Protective effect of dapsone on cognitive impairment induced by propofol involves hippocampal autophagy. *Neuroscience Letters*, 649, 85-92.
- Yanmaz, L. E., Doğan, E., Şenocak, M. G., Ersöz, U., & Sitkican, O. K. U. R. (2020). Comparison the Effect of Different Ratios of Ketamine and Propofol (Ketofol) Admixture on Anesthesia Induction in New Zealand White Rabbits. *Atatürk Üniversitesi Veteriner Bilimleri Dergisi*, 15(3), 251-256.
- Yazdani, J., Aghamohamadi, D., Amani, M., Mesgarzadeh, A. H., Asl, D. M., & Poursak, T. (2016). Effect of preoperative oral amantadine on acute and chronic postoperative pain after mandibular fracture surgery. *Anesthesiology and Pain Medicine*, 6(3).
- Zhang, J., Tan, H., Jiang, W., & Zuo, Z. (2014). Amantadine alleviates postoperative cognitive dysfunction possibly by increasing glial cell line-derived neurotrophic factor in rats. *Anesthesiology*, 121(4), 773-785.

Zhou, Z., & Ma, D. (2014). Anaesthetics-induced neurotoxicity in developing brain: an update on preclinical evidence. *Brain sciences*, 4(1), 136-149.

Zhu, Y. Z., Yao, R., Zhang, Z., Xu, H., & Wang, L. W. (2016). Parecoxib prevents early postoperative cognitive dysfunction in elderly patients undergoing total knee arthroplasty: a double-blind, randomized clinical consort study. *Medicine*, 95(28).

