



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

**NEONATAL SIÇANLARDA TEKRARLAYAN
SEDASYONLARDA KETAMİN KULLANIMINDAN ÖNCE
DEKSMEDETOMİDİN VERİLMESİNİN PREADÖLESAN
DÖNEMDE KETAMİN İLİŞKİLİ ÖĞRENME, BELLEK VE
ELEKTROFİZYOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER ÜZERİNE
ETKİSİNİN İNCELENMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Naci NECCAR

Antalya, 2023



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

**NEONATAL SIÇANLARDA TEKRARLAYAN
SEDASYONLARDA KETAMİN KULLANIMINDAN ÖNCE
DEKSMEDETOMİDİN VERİLMESİNİN PREADÖLESAN
DÖNEMDE KETAMİN İLİŞKİLİ ÖĞRENME, BELLEK VE
ELEKTROFİZYOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER ÜZERİNE
ETKİSİNİN İNCELENMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Naci NECCAR

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Neval BOZTUĞ

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya, 2023

TEŞEKKÜR

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'ndaki eğitimim süresince ve tez çalışmamda bilgisiyle, tecrübeleriyle, üstün anesteziyet yetenekleriyle beni yetiştiren ve bana yol gösteren Sayın Prof. Dr. Neval BOZTUĞ'a,

Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Ayşe Gülbin ARICI ve şahsında tüm hocalarıma ve uzmanlarımıza,

Tez çalışmamı başlamadan önceki, tez dönemindeki ve sonrasındaki süreçlerde fikirleri ve bilgileriyle bana yol gösteren Biyofizik Anabilim Dalı'ndan Sayın Prof. Dr. Narin DERİN hocama ve bu süreçte yardımlarını esirgemeyen Biyofizik Anabilim Dalı Araş. Gör. Tuğberk DENİZALTI, Araş. Gör. Mustafa MUNZUROĞLU ve Araş. Gör. Ayşegül GEMİCİ'ye,

Çalışmalarına destek olan Deney Hayvanları Araştırma ve Uygulama Merkezi Dr. Öğr. Üyesi Doğa BESNE, Vet. Tek. İbrahim ÇALIŞKAN, Kadir ÖZKAN, Nebahat GEZER, Meyrem YILDIRIM ve tüm ekibine,

Uzmanlık eğitimim boyunca tüm sıkıntıları ve sevinçleri birlikte yaşadığım, beraber çalışmaktan gurur ve mutluluk duyduğum, 6 Şubat depremlerinde ailecek yaşadığımız zor süreçte her türlü destekleriyle ne kadar şanslı bir insan olduğumu gösteren tüm asistan arkadaşlarıma ve asistanlık sürecimde uzman olup kliniğimizden ayrılan tüm arkadaşlarıma, tez sürecimdeki yardımları sebebiyle Dr. Kübra DOĞAN, Dr. Derya YAMAN, Dr. Ayşenur ŞİMŞEK, Dr. Neslihan ARI ve Dr. Beren DURAN CEVRİN'e

Asistanlık eğitimim boyunca bizim için canla başla çalışan, kliniğimizin çok değerli sekreterleri Saime ÖZCAN, Ayşegül AYCAN ve Elif ONAT DİKMEN'e,

Tüm anestezi teknikerlerine ve ameliyathane ekibine, tüm yoğun bakım hemşireleri ve personeline,

Bugüne gelebilmem için canla başla çalışan, maddi ve manevi olarak her daim yanımda olan, canım aileme ve destekleri için Fırat CENEVİZ'e

Sonsuz teşekkürü borç bilirim...

İÇİNDEKİLER

Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	v
Şekiller Dizini	vi
Tablolar Dizini	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Genel Anestezik Ajanların Santral Sinir Sisteminde Etki Mekanizmaları ...	2
2.2. Ketamin	8
2.2.1. Fizikokimyasal Özellikleri.....	9
2.2.2. Farmakokinetik	9
2.2.3. Farmakodinamik	11
2.2.4. Klinik Kullanımı	17
2.3. Deksmetomidin.....	22
2.3.1. Fizikokimyasal Özellikler.....	23
2.3.2. Metabolizma ve Farmakokinetik	24
2.3.3. Farmakoloji.....	25
2.3.4. Farmakodinamik	25
2.3.5. Klinik Kullanımı ve Yan Etkileri	29
2.3.6. Yoğun Bakım Ünitesi.....	30
2.4. Öğrenme ve Bellek	30
2.5. Öğrenme-Bellek ve Sinaptik Plastisite.....	35
2.6. Öğrenme-Bellek ve Hippokampus	37
2.7. Öğrenme ve Belleğin Değerlendirilmesi	39
2.7.1. Sıçanların Lokomotor ve Bilişsel Yetilerinin Değerlendirilmesi.....	39
2.7.2. Açık Alan Testi (Open Field Test).....	40
2.7.3. Morris Su Tankı (Morris Water Maze) Testi.....	42
2.7.4. Yükseltilmiş Artı Labirent Testi (Elevated Plus Maze)	43
3. GEREÇ VE YÖNTEM	44
3.1. Çalışma Grupları	44
3.2. Anestezi Uygulaması.....	45
3.2.1. Anestezi Düzenegi, İlaç Uygulamaları ve İzlem	45

3.3. Öğrenme ve Bellek Ölçümleri.....	47
3.3.1. Öğrenme Deneyleri.....	47
3.4. Elektrofizyolojik Kayıt Alınması	49
3.5. İstatistiksel Analiz	52
4. BULGULAR.....	53
4.1. Genel Bakış	53
4.2. Öğrenme Deneyi Bulguları	53
4.2.1. Morris Su Tankı Testi Bulguları.....	53
4.2.2. Açık Alan Testi Bulguları.....	56
4.2.3. Yükseltilmiş Artı Labirent Testi.....	56
4.3. UDG Kaydı ile İlişkili Sonuçlar	58
4.3.1. EPSP Ortalama Değerleri	58
4.3.2. Population Spike (PS) Ortalama Değerleri	59
5. TARTIŞMA.....	61
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	72
7. ÖZET.....	73
8. ABSTRACT	75
9. KAYNAKÇA.....	77
10. EKLER.....	96
Ek 1. Akdeniz Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi,	
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Onayı	96

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AAT	Açık Alan Testi
AMPA	Alfa-amino-3-hidroksi-5-metil-4 izoksazolpropiyonik asit
BİS	Bispektral İndeks
CA1	Cornu Ammonis 1
CMRO2	Oksijen Serebral Metabolizma Oranı
DEX	Deksmedetomidin
DG	Dentat Girus
EEG	Elektroensafalogram
EPSP	Eksitator postsinaptik potansiyel
GABA	Gama Aminobütirik Asit
HDD	Hayvan Davranış Deneyi
IPSC	İnhibitör Postsinaptik Akım
İKB	İntrakraniyal Basınç
KET	Ketamin
LTP	Long Term Potentiation
MAK	Minimum Alveolar Konsantrasyon
MST	Moris Su Tankı
NMDA	N-Metil-D-Aspartat
NMDAR	N-Metil-D-Aspartat Reseptörü
PaCO2	Parsiyel Arteriyel Karbondioksit Basıncı
PCP	Fensiklidin
PS	Populasyon Spike
SKA	Serebral Kan Akımı
SSS	Santral Sinir Sistemi
UDB	Uzun Dönem Baskılanma (LTD)
UDG	Uzun Dönem Güçlenme (LTP)
YALT	Yükseltilmiş Artı Labirent Testi
YBÜ	Yoğun Bakım Ünitesi
YFU	Yüksek Frekanslı Uyarı

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Sinaptik iletimin fizyolojik süreci	4
Şekil 2: Genel anestezi ajanlarının olası sinaptik hedefleri	5
Şekil 3: Genel anestezi ajanları ve etkilediği mediatörler	7
Şekil 4: Ketamin izomer yapıları.....	9
Şekil 5: Ketamin uygulanmasını takiben plazma konsantrasyonu- zaman grafiği	10
Şekil 6: Ketamin uygulama dozları	20
Şekil 7: Deksmetomidinin kimyasal yapısı	23
Şekil 8: Uzun dönem belleğin sınıflaması ve beyinde bağlantılı olduğu sahalar .	33
Şekil 9: UDG oluşumu sırasında nöronal yollar	36
Şekil 10: Sıçanların davranış tanımlamaları	41
Şekil 11: Açık alan testi (ATT) düzenek örneği	41
Şekil 12: Yükseltilmiş artı labirent testi (YALT) düzenek örneği	43
Şekil 13: Yavru sıçanlara intraperitoneal ilaç enjeksiyonu	46
Şekil 14: Enjeksiyon sonrası yavru sıçanların takip edildikleri düzenek	46
Şekil 15: Morris Su Tankı Testi Protokolü.....	48
Şekil 16: MST deney düzeneklerimiz.....	48
Şekil 17: Uzun dönem güçlenme (UDG) kayıtlarının alınması sırasında stereotaksik düzeneğe sabitlenmiş bir sıçan (A) ve kullanılan elektrotların yerleşimleri (B). .	49
Şekil 18: EPSP eğimi ve PS genliğinin hesaplanması	52
Şekil 19: Kontrol, Sham, DEX, KET ve DEX+KET gruplarının ilk 5 gün boyunca platformu bulma süreleri	53
Şekil 20: MWM testinde deney gruplarının 6. gün hedef kadranda geçirdikleri süreler.....	54
Şekil 21: MWM testinde deney gruplarının 6. günde aldıkları toplam yol.	55
Şekil 22: Kontrol, Sham, DEX, KET ve DEX+KET gruplarının 6. gün ortalama hızları.....	55
Şekil 23: Dentat girus alan potansiyeli.	58
Şekil 24: Ortalama EPSP yüzde değişim değerleri.....	59
Şekil 25: PS genlik yüzde değişimlerinin zamana bağlı olarak değişimi.....	59
Şekil 26: PS yüzde değişim ortalama değerleri	60

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1: Deney protokolünün zaman ilişkili çizelgesi	45
Tablo 2: Açık alan testinde girilen kare sayısı, toplam yol, ortalama hız, iç kadranda geçirilen sürenin dış kadranda geçirilen süreye oranı sonuçları	56
Tablo 3: YAL Testi açık kolda geçirilen süre, açık kolda geçirilen süre indeksi, açık kola giriş sayısı ve kapalı kolda geçirilen süre sonuçları	57



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Yenidoğan ve çocukluk döneminde anestezi ajan uygulanması gereken işlemlerin çoğunda sedasyon ve analjezi amacıyla Ketamin kullanımı yaygındır. Yapılan bazı çalışmalarda yenidoğan döneminde tekrarlayan sedasyonlarda Ketamin kullanımının öğrenme ve bellek üzerine olumsuz etkileri gösterilmiştir. Ketamin kullanımı sonrasında öğrenme ve bellek üzerine olumsuz etkileri olduğu görülen çalışmalarda Ketamin enjeksiyonu öncesinde Deksmetomidin kullanılarak Ketamin ilişkili öğrenme ve bellek bozukluklarının kısmi olarak geri döndürüldüğü gösterilmiştir (1). Ancak bu konuda hippokampal sinaptik plastisite ve uzun süreli hafıza kayıtları ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır.

Çalışmamızın amacı; yenidoğan döneminde tekrarlayan sedasyonlar uygulamalarında Ketamin kullanımı öncesinde Deksmetomidin uygulayarak Ketaminin öğrenme ve bellek üzerindeki olası olumsuz etkilerini azaltıp azaltmayacağını görmek ve erken çocukluk döneminde elektrofizyolojik kayıt alınarak uzun süreli bellek üzerindeki etkilerini ortaya koymaktır.

Bu doğrultuda 3 temel amaç belirlendi:

- 1. Temel amaç:** yenidoğan dönemindeki sıçanları belirlenen günlerde Ketamin, Deksmetomidin ve Deksmetomidin-Ketamin ilaç kombinasyonuna maruz bırakmak.
- 2. Temel amaç:** yenidoğan döneminde Ketamin, Deksmetomidin ve Deksmetomidin-Ketamin ilaç kombinasyonuna maruz kalmış sıçanlara preadölesan dönemde Morris Su Tankı (MST) Testi, Açık Alan Testi (AAT) ve Yükseltilmiş Artı Labirent Testi (YALT) uygulamak.
- 3. Temel amaç:** öğrenme testleri sonrasında Uzun Dönem Güçlenme (UDG) kayıtları almak.

UDG (LTP) kayıtları genel anlamda öğrenme ve bellek için nöronal temel kabul edilmektedir. Bu durum göz önüne alınarak çalışmamızda öğrenme-bellek testlerinden sonra UDG kayıtlarının alınması planlandı.

2. GENEL BİLGİLER

Anestezi terimi ilk kez 1846'da Oliver Wendell Holmes tarafından ağrısız cerrahiyi mümkün kılan ve 'hipnoz, amnezi, analjezi' terimlerini içeren durumu tanımlamak amacıyla kullanılmasını önermiştir (2).

Genel anestezi, 'geçici bilinç kaybı, reflekslerin baskılanması ve kas gevşemesi' ile karakterize bir durumdur. Genel anestezi etkili ilaçlar santral sinir sisteminde (SSS), kortikal merkezlerden başlayarak, sırasıyla Bazal Ganglionlar, serebellum, Medulla Spinalis ve medüller merkezleri takip eden inisi bir depresyon oluşturmaktadır (3).

Genel anestezi ilaçları, klinik kullanımda çoğunlukla intravenöz ve inhalasyon yoluyla verilmektedir. Bu yollar haricinde çeşitli yollarla da (oral, subkutan, nazal, transdermal, rektal gibi) uygulanabilmektedir (4).

Genel anestezi; indüksiyon, idame ve uyanma olmak üzere üç aşamada incelenir. Erişkinlerde indüksiyon aşamasında sıklıkla intravenöz (IV) yol tercih edilirken, pediatrik hasta grubunda ise uyanık durumda damar yolu uygulamasının zor olması nedeni ile sıklıkla inhalasyon anestezi ile indüksiyon uygulanmaktadır.

Pediatrik hasta popülasyonunun anestezisinde kullanılan ajanların gelişmekte olan SSS'ne etkileri sürekli araştırılmaktadır (5). Bu anestezi ajanlarının gelişmekte olan SSS'ne olan etkilerini bilmek, pediatrik anestezi uygulamalarına büyük katkı sağlayarak yol gösterici olacaktır.

2.1. Genel Anestezi Ajanlarının Santral Sinir Sisteminde Etki

Mekanizmaları

Genel anestezi ajanlarının işlevleri ile SSS (Santral Sinir Sistemi)'nin belirli bölgeleri arasındaki ilişki son zamanlarda keşfedilmeye başlanmıştır (6).

Beynin belirli bölgeleri ile genel anestezi ajanlarının işlevsel bölgeleri arasındaki ilişkiyi kanıtlamak için yeterli kanıt olmamasına rağmen, bu konuda yapılan çalışmaların sayısı artmaktadır. Genel anestezi ajanlarının amnezi etkisi Hippokampus ile yakından ilişkilidir (7)(8). Sedasyon etkinliği Neokorteks (9) ve Talamus ile ilişkilidir ve Hipotalamus büyük olasılıkla hipnotik eylem ile ilişkili kısımdır (10).

Hippokampus; afferent ve efferent yapılar, Gyrus Dentatus, Fimbria Hippocampi, nörotransmitterler gibi birçok katmandan meydana gelen limbik bir yapıdır. Anestezik ajanların SSS'deki sinaptik transmisyon üzerine etkilerinin en iyi gösterilebildiği bölge Hippokampus bölgesidir. Bu sebeple anestezik ajanların sıçan beyinde ve özellikle Hippokampus bölgesindeki yaptığı etkiler sık olarak incelenmiştir (11).

Yapılan çalışmalar, anesteziye erken yaşlarda maruz kalmanın ardından meydana gelen hafıza bozukluklarının, öğrenme ve hafıza fonksiyonlarının yapısal bir alt tabakası olarak bilinen hippocampal dentritik spinlerde işlev bozukluğuna yol açabileceğini göstermiştir (12). Aynı zamanda, yaşlanma sırasında kognitif fonksiyon bozuklukları ve bellek bozukluklarının temelinde de Hippokampus ve prefrontal korteksteki değişikliklerin rol aldığı gösterilmiştir (13).

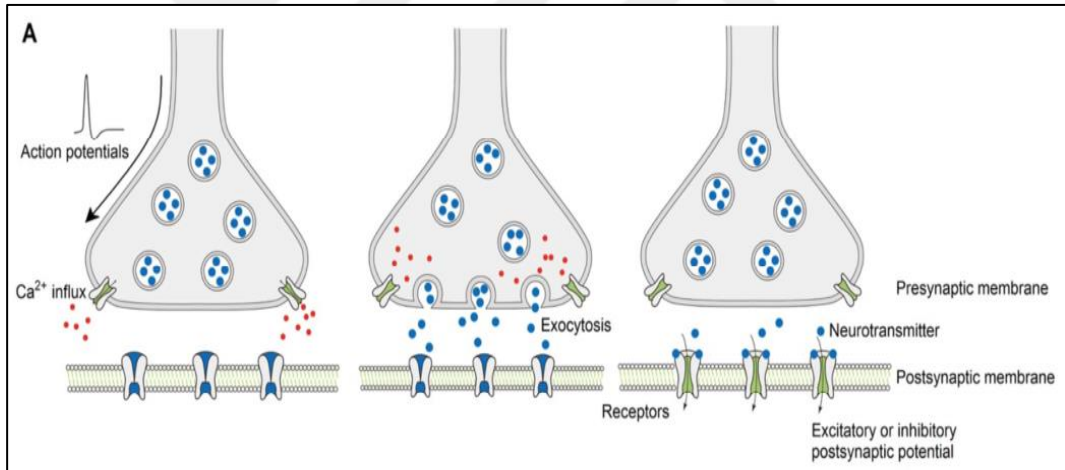
Genel anestezik ajanlar Santral Sinir Sistemi (SSS)'nde iki farklı mekanizma yoluyla etki göstermektedir (14):

- 1- Gama aminobütirik asit (GABA) reseptörleri aracılığıyla inhibisyonda artış yoluyla (barbitüratlar, propofol, benzodiazepinler, etomidat, izofluran, enfluran, halotan ve desfluran)
- 2- N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörlerinin uyarılabilirliğinde azalma yoluyla (Ketamin, Xenon, N₂O)

GABA, memeli SSS'inde en fazla bulunan inhibitör nörotransmitterdir. GABA ve GABA sentezleyici enzimler, Hippokampüsteki internöronlarda bulunur ve bu nöronlar GABA'yı serbest bırakarak piramidal hücre deşarjının ve eksitator sinaptik akımların inhibitör kontrolünü sağlamakla görevlidir (15). Bu sebeple, GABAerjik internöronlar, Hippokampus ve diğer kortikal bölgelerdeki nöral aktivitenin senkronizasyonunu ve uyarılabilirliğini düzenlemede etkin bir rol oynar. Bununla birlikte, sık kullanılan anestezik ajanların, beyin fonksiyonlarında rol oynayan inhibitör internöronlar üzerindeki moleküler ve hücresel etkileşimleri henüz tam olarak aydınlatılamamıştır (16).

Genel anestezik ajanlar, merkezi sinir sisteminin çeşitli nöral fonksiyonlarını etkileyerek genel anesteziye neden olmaktadır (17). Merkezi sinir

sisteminin önemli işlevleri arasında sinaptik iletim, nöronlar ve/veya diğer hücreler arasında bilgi iletimi yer almaktadır (18). Sinapsların plastisitesi, hafıza ve diğer beyin fonksiyonları için çok önemli olan sinaptik iletim için gereklidir (19). Kimyasal sinapsın tipik iletimi, presinaptik ve postsinaptik bileşenleri içerir. Bir presinaptik aksiyon potansiyeli sırasında, aktif bölgedeki voltaj kapılı Ca^{+2} kanalları açılır ve Ca^{+2} 'nin presinaptik bölgeye girmesine neden olur. Hücre içi Ca^{+2} konsantrasyonundaki artış, veziküllerin presinaptik zarla kaynaşmasına ve ekzositoz olarak adlandırılan bir süreç olan sinaptik yarığa nörotransmitter salınmasına neden olan bir biyokimyasal olayı tetikler (20). Nörotransmitterler sinaptik yarık boyunca yayılır ve postsinaptik hücre zarı üzerindeki reseptörlerine bağlanarak iyon kanallarının açılmasına veya kapanmasına yol açar. Ortaya çıkan bu iyon akışı, postsinaptik hücrenin zar potansiyelinin ve iletkenliğinin değişmesine neden olur (21).

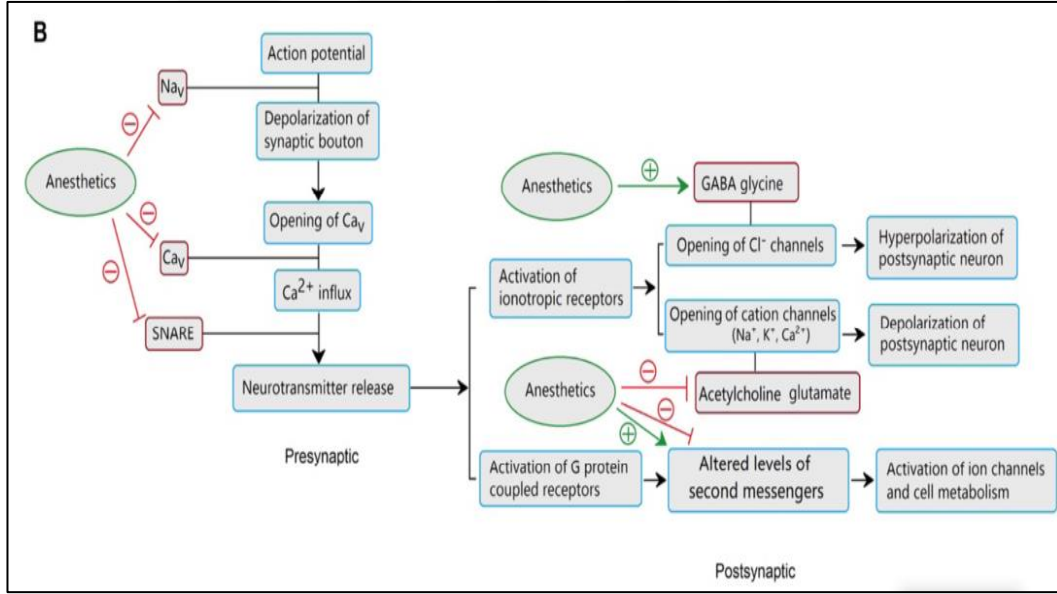


Şekil 1: Sinaptik iletimin fizyolojik süreci (22)

Genel anestezi ajanlarının, merkezi sinir sisteminin farklı bölümlerinin sinaptik iletimi üzerindeki spesifik etkileri, farklı farmakolojik etkilerine ve altta yatan nöral toksisitelerine de sebep olmaktadır (23). Bu nedenle, genel anestezi ajanlarının spesifik iyon kanallarının ve ilgili moleküler hedeflerin modülasyonları yoluyla sinaptik iletim üzerindeki etkilerinin tam olarak anlaşılması önemlidir. Genel anestezi ajanlarının tanımlanmış nöral yollarda sinaptik iletimi nasıl modüle ettiğini keşfetmek için birçok araştırma yapılmıştır (22).

Genel anestezi ajanlarının çoğu klinik amaçlı kullanım dozlarında uyarıcı iletimi baskılar (14). Genel anestezi ajanlarının sinaptik etkileri, hızlı uyarıcı sinaptik iletilerin baskılanmasını ve hızlı inhibitör sinaptik iletimlerin arttırılmasını içerir (17). Genel anestezi ajanlarının, membran uyarılabilirliğini azaltma (24), presinaptik aksiyon potansiyeli iletimini azaltma (25) ve iletilerin salınımını inhibisyonu (26) gibi eksitator iletim üzerinde depresan etkileri olduğu bulunmuştur. Postsinaptik reseptörlerin genel anestezi ajanlarının hedeflerinden biri olduğu gösterilmiştir. İnhalasyon anestezi ajanlarının, bazı sinapslarda postsinaptik glutamat reseptörlerini bloke ettiği gösterilmiştir (27).

Elektrofizyolojik kanıtlar, genel anestezi ajanlarının sinapslar üzerinde hem presinaptik (salınım) hem de postsinaptik (reseptör) mekanizmalarla etki gösterdiğini desteklemektedir (28). Genel anestezi etki için hem presinaptik hem de postsinaptik hedefler önemli olsa da, bu hedefler arasındaki göreceli önem konusu net değildir (29).



Şekil 2: Genel anestezi ajanlarının olası sinaptik hedefleri (22)

Presinaptik bölgeden, her bir aksiyon potansiyeline yanıt olarak salgılanan nörotransmitter miktarındaki azalma, bir dizi farklı faktörden kaynaklanabilir. Genel anestezi ajanlarının, aksiyon potansiyellerinin aksonal kavşağı tamamen uyarmasını önleyebilir ve böylece postsinaptik nöronlara giden sinaptik dürtüyü azaltabilir (30). Bu durum, normal sinaptik temasların bir kısmının durmasına yol

açabilir ve postsinaptik nöronların uyarılmasının azalmasıyla sonuçlanabilir. Aynı zamanda presinaptik buton içine kalsiyum girişini engelleyerek veya ekzositotik mekanizma üzerinde doğrudan etki ederek, presinaptik etkiyi engelleyebilir. Presinaptik ve postsinaptik etkiler, merkezi sinir sisteminde (MSS) çeşitli bölgelerde ve farklı genel anestezi etki kategorilerinin eylemlerinde farklı şekilde önemli olabilir (31).

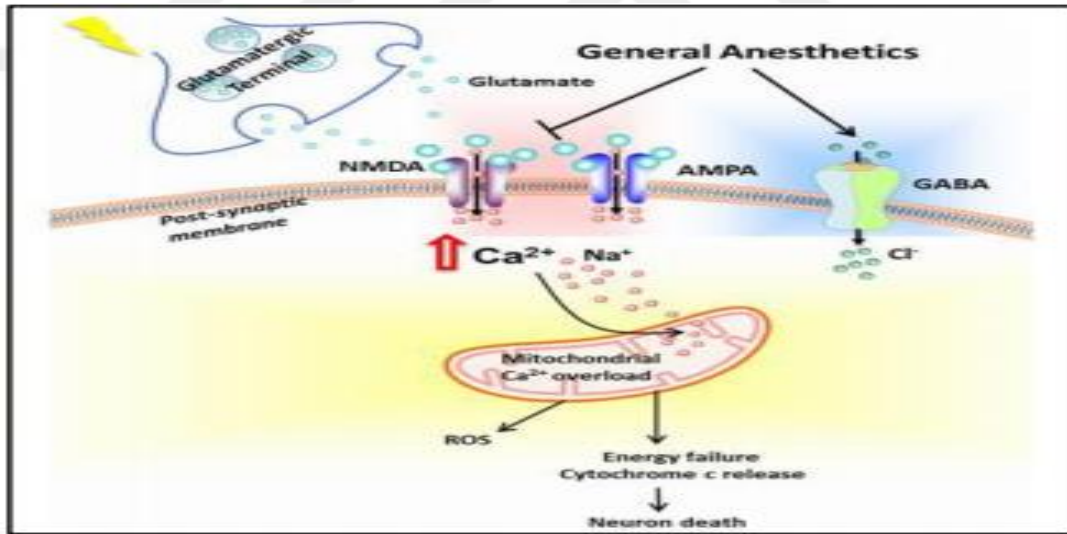
Volatil anestezi ajanlar, spinal ve hippocampal nöronlarda eksitator postsinaptik potansiyelleri (EPSP'ler) azaltır ve presinaptik bir mekanizma yoluyla glutamat aracılığıyla kortikal nöron duyarlılığını azaltır (32). Glutamaterjik sinaptik iletimde, presinaptik bölgenin genel anestezi ajanlar için ana hedef olabileceği gösterilmiştir (33). Bazı durumlarda intravenöz genel anestezi ajanlar için presinaptik etkiler önemlidir. İntravenöz genel anestezi ajanlar, inhibitör postsinaptik akımların (IPSC) frekansını ve GABA salınımını artırmak için presinaptik bölgelerdeki γ -aminobütirik asit (GABA) terminalleri üzerine etki gösterir (34). Propofol ve barbitüratların uygulanması sonrası presinaptik sinir terminallerindeki Ca^{+2} konsantrasyonu ölçülerek nörotransmitter salınımı üzerindeki etkilerinin araştırılmasıyla, bu intravenöz genel anestezi ajanların, uyarıcı presinaptik sinir terminallerinden Ca^{+2} akışını inhibe ederek nörotransmitter salınımını inhibe ettiği gösterilmiştir (35).

Propofol, etomidat, pentobarbital gibi intravenöz anestezi ajanlar, konsantrasyona bağlı bir şekilde K^+ ile uyarılmış GABA salınımını artırır (34).

Memeli beynindeki uyarıcı sinaptik iletme, esas olarak amino asit olan glutamat aracılık eder. İyonotropik ve metabotropik reseptörlere sahiptir (36). İyonotropik reseptörler, ligand kapılı iyon kanallarıdır ve NMDA ve NMDA olmayan reseptörler olarak iki ana kategoriye ayrılır (37). Anestezi ajanlar NMDA reseptörlerini farklı şekilde inhibe edebilirler (38). Supratentoriyal bölgede etkisi muhtemelen anestezi kaynaklı bilinç kaybı iken (39), anestezi kaynaklı hareketsizlikten sorumlu hedef bölge esas olarak omuriliklidir (6). Özellikle NMDA reseptörleri, bir yandan nöroplastisitede kilit rol oynarken diğer yandan nöronal eksitotoksisiteye sebep olmaları nedeniyle son birkaç on yılda büyük ilgi görmüştür. Son zamanlardaki araştırmaların önemli bir amacı, normal sinaptik iletim ve plastisite için gerekli olan NMDA reseptör fonksiyonuna müdahale

etmeden eksitotoksik NMDA reseptörü aktivasyonunu bloke edebilen klinik olarak ilgili NMDA reseptörü antagonistlerini belirlemektir (40).

GluN1/GluN2 alt birimlerinden oluşan NMDA reseptörlerinin aktivasyonu için, iki molekül koagonist glisin (41) ve iki molekül agonist glutamat gerekmektedir (42). Glisin doğal olarak sinir sisteminin hücre dışı ortamında bulunur (43). Glutamat merkezi sinir sistemindeki ana uyarıcı nörotransmitter olup, glutamaterjik sinapsların presinaptik terminallerinden salınır ve GluN2 alt birimlerinde lokalize iki bağlanma bölgesini işgal ederek NMDA reseptörlerini aktive eder (44). Koagonist ve agonist bağlanması üzerine iyon kanalı katyonlar (özellikle Na^+) için seçici olarak açılır. İyon kanalının Ca^{+2} göreceli geçirgenliği Na^+ ya göre 10 kat daha fazla olduğundan (45), önemli miktarda kalsiyum nöronlara girer. Kalsiyum, birçok nöroplastisite tipinde yer alan önemli bir hücre içi sinyal molekülüdür (46), fakat fazla miktarda bulunduğunda, eksitotoksik hücre ölümünün önemli bir aracı iyonu olmaktadır (47).



Şekil 3: Genel anestezi ajanları ve etkilediği mediatörler (48)

Anestezi maruziyetinin gelişmekte olan beyin üzerindeki etkisi, kapsamlı bir tartışma ve devam eden araştırma konusu olmaya devam etmektedir. Gelişmekte olan memeli beyininde anestezi nörotoksitesi ile ilgili preklinik çalışmalar yayınlanmış ve insan olmayan primatlar da dahil olmak üzere çeşitli hayvan modellerinde yapısal anormallikler ve fonksiyonel değişiklikler gösterilmiştir (49).

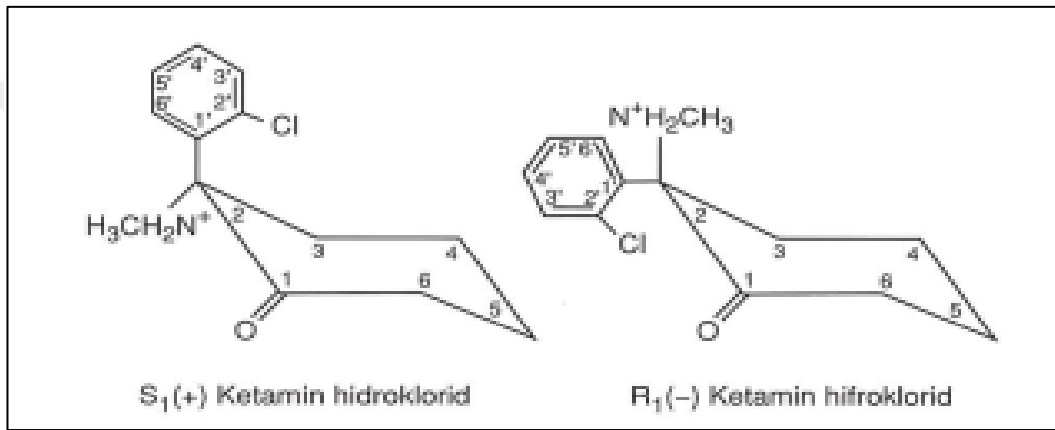
Bu yan etkiler yaygın olarak kullanılan tüm genel anestezi ajanlarında görülür. Bu sebeple, tekrarlayan veya uzun süreli anestezi maruziyeti olan küçük çocukların güvenliğine yönelik önemli endişeler dile getirilmiştir (50). Ayrıca prelinik çalışmalarda, erken yaşamlarında genel anestezi ajanlara maruz kalan hayvanlarda, özellikle hafıza ve öğrenme alanlarında bir dizi uzun vadeli nörogelişimsel değişiklik ve ayrıca davranışın bazı yönlerinde değişiklikler bulunmuştur. Anestezi ajanların merkezi sinir sistemindeki sinyal yolları ve hücrel homeostaz üzerindeki yaygın etkileri göz önüne alındığında, hasarın altında yatan mekanizmalar tam olarak aydınlatılamamıştır (51).

Anestezi ilaçlara maruz kalma, küçük çocuklarda yapısal veya işlevsel olumsuz nörolojik etkilere neden oluyorsa, alternatif veya hafifletici stratejilerin dikkate alınması gerekir. Anestezinin durdurulması etik değildir ve ayrıca gelişmekte olan hayvanlarda ve küçük çocuklarda tedavi edilmeyen ağrı ve patolojilerin daha fazla zarar vermesi muhtemeldir. Ayrıca, anestezi nörotoksisite risklerinin azaldığı bir yaşın olup olmadığı halen belirsizliğini korumaktadır (52). Önemli bazı prelinik çalışmalar, opioidlerin veya alfa-2 adrenerjik reseptör agonistlerinin yaygın olarak kullanılan anestezi ilaçlardan daha az toksik olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca deksmedetomidin gibi alfa-2 adrenerjik reseptör agonistinin yüksek doz anestezi ajanlarla birlikte uygulandığı bazı çalışmalarda çeşitli derecelerde koruma sağladığını göstermiştir. Gelişen memeli beyinde, genel anestezi ajanların olumsuz etkilerini önleme amaçlı ileri çalışmalara ihtiyaç vardır (53).

2.2. Ketamin

Ketamin 1962 yılında Stevens tarafından sentezlendi. İnsanlarda ilk kez 1965 yılında Corssen ve Domino tarafından kullanıldı. Ketamin, 1970 yılında klinik kullanım için piyasaya sürüldü ve halen çeşitli klinik ortamlarda kullanılmaktadır. N-metil-D-aspartat reseptörünün (NMDAR) fensiklidin (PCP) bölgesindeki antagonistik eylemler yoluyla SSS'nin yaygın depresyonu yerine dissosiyatif anestezi yaratır. Ketamin, R (-)-ketamin ve S (+)-ketamin izomerlerinin rasemik bir karışımıdır. Genellikle kardiyovasküler ve solunum sistemlerini baskılamaz, ancak diğer fensiklidinlerde bulunan bazı olumsuz psikolojik etkilere sahiptir (54).

S (+)-izomeri, daha hızlı bir klirens, iyileşme ve daha az psikomimetik yan etki ile bir analjezik olarak 3 ila 4 kat daha güçlüdür. Yine de S (+)-ketamin, -analjezinin yanı sıra- psikotropik etkiler, bilişsel bozukluk, hafıza bozukluğu ve azalmış reaksiyon süresine neden olur. Hiperaleji ve opiat toleransı üzerindeki etkileri, kronik ağrı durumlarında kullanımı, potansiyel nöroprotektif etkileri, total IV anestezinin artan popülaritesi ve bazı ülkelerde S (+)-ketamin mevcudiyeti nedeniyle ketamine olan ilgi giderek artmıştır. Son zamanlarda, antidepresan etkileri nedeniyle ketamin artan bir ilgi görmektedir (55).



Şekil 4: Ketamin izomer yapıları (54)

2.2.1. Fizikokimyasal Özellikleri

Ketamin, 238 kD'lik bir moleküler ağırlığa sahiptir, kısmen suda çözünür ve pKa'sı 7.5 olan beyaz kristal bir tuz oluşturur. Tiyopentalin 5 ila 10 katı lipid çözünürlüğüne sahiptir. Ketamin proteinlere sadece %12 oranında bağlanır. Biyoyararlanımı ise parenteral uygulamadan sonra %93 iken, ilk geçiş metabolizması nedeniyle oral kullanımdan sonra sadece %20'dir (56).

2.2.2. Farmakokinetik

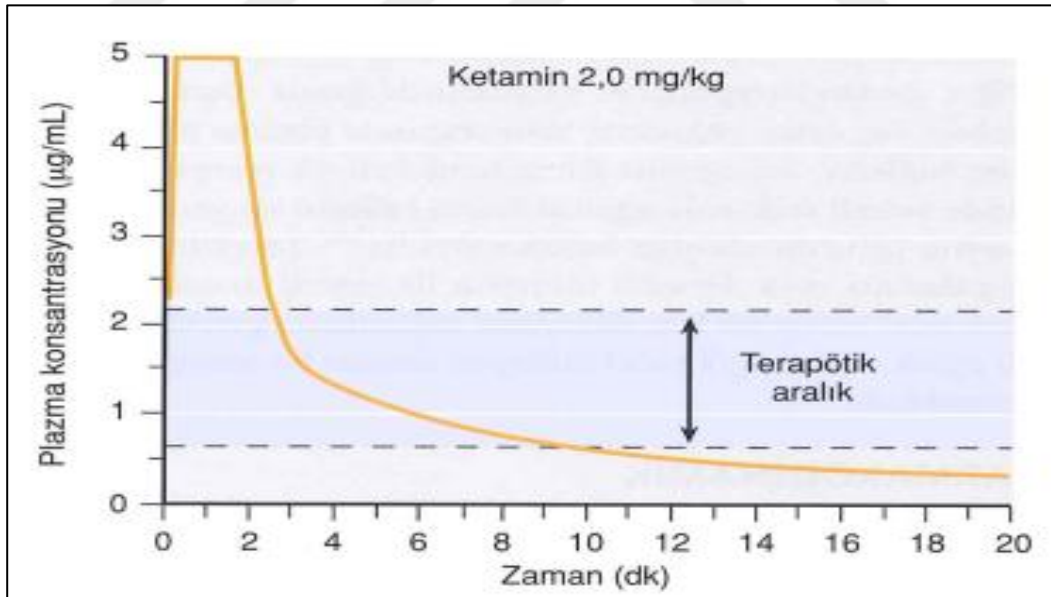
Ketamin, hepatik mikrozomal enzimler tarafından metabolize edilir (57). N-demetilasyon ile norketamin (metabolit I) oluşur. Daha sonra hidroksinorketamine hidroksillenir ve suda çözünür glukuronid türevlerine konjuge edilerek idrar aracılığıyla atılır. Ketaminin ana metabolitlerinin aktivitesi hakkında ayrıntılı çalışmalar mevcut değildir, ancak norketamin (metabolit I) ana bileşiğe göre önemli

ölçüde daha az (%20-%30) aktiviteye sahiptir. Norketaminin son zamanlarda yeni oluşturulan modellemesinin, tek bolus veya Ketamin infüzyonu tarafından sağlanan analjeziyi uzatmaya katkıda bulunduğunu öne sürmekte, ancak bu sonuç halen sorgulanmaktadır.

Önceki sonuçların aksine, S-norketaminin, S-Ketamin kaynaklı analjeziye olumsuz bir katkıda bulunabildiği, ancak bilişsel bozulmaya katkısı olmadığı gösterilmiştir. Bu durum, Ketamin infüzyonlarının sonlandırılmasının ardından Ketaminle ilişkili eksitator fenomenlerin (hiperaljezi ve allodini gibi) gözlemlenmesini açıklayabilir (58).

Ketaminin farmakokinetiği, anestezik dozlarının (2-2.5 mg/kg IV), subanestezik dozlarının (0,25 mg/kg IV) bolus uygulamasından sonra ve sürekli infüzyondan sonra (kararlı durum plazma düzeyi 2000 ng/ml) incelenmiştir.

Dozdan bağımsız olarak, Ketaminin plazmadan eliminasyonu, iki bölmeli bir modelle açıklanabilir. 11 ila 16 dakikalık nispeten kısa dağılım yarı ömrüne yansıyan hızlı dağılım dikkate değerdir.



Şekil 5: Ketamin uygulanmasını (2 mg/kg) takiben plazma konsantrasyonu- zaman grafiği. Ağrılı uyaran varlığında amnezi ve hipnoz oluşturmak için gerekli plazma düzeyleri 0,7-2,2 µg/ml'dir. Kanda 0,5 µg/ml'den düşük konsantrasyonlarda uyanma görülür (54).

Ketaminin yüksek lipid çözünürlüğü, yaklaşık 3 L/kg'lık büyük dağılım hacmine sahip olmasını sağlamaktadır (59). Klirensi de yüksektir (890 ila 1227 ml/dk), bu da 2 ila 3 saatlik kısa eliminasyon yarı ömrünü açıklar. Ortalama toplam vücut klirensi (1,4 L/dk) yaklaşık olarak karaciğer kan akışına eşittir. Düşük doz alfentanil, Ketaminin dağılım hacmini ve klirensini artırır. Ayrıca alfentanil, Ketaminin beyne dağılımını arttırır. Clements'in farmakokinetik modelinde, hedef kontrollü bir infüzyon cihazı kullanan gönüllülere düşük doz Ketamin uygulamak için kullanıldığında en iyi doğruluğu sağladığı görülmüştür.

İki izomerin farmakokinetiği farklıdır. S (+) ketamin, R (-) ketaminden daha büyük eliminasyon klirensine ve daha büyük dağılım hacmine sahiptir. S (+) ketaminin farmakokinetiği, hedef kontrollü bir infüzyon cihazında propofol ile kombinasyon halinde 1 saatlik işlemler için test edildiğinde, farmakokinetik parametrelerin doğruluğunun çok daha küçük bir Vc (üç kompartman modeli için santral kompartman) 167 mL/kg ile iyileştirildiği gösterilmiştir. Ketamin klirensinin normal dağılmadığı ve bunun yaşla ilgili olmadığı da belirtilmiştir (60). Ayrıca EEG supresyonda, S (+) enantiomeri, R (-) veya rasemik karışımdan daha güçlü olarak görünmektedir. Ketamin giderek daha fazla alternatif yollarla, özellikle ağızdan ve burun içi sprey yoluyla verilmektedir. Bu yollardan herhangi biri ile uygulama, önemli ölçüde ilk geçiş metabolizmasına tabidir. Oral uygulama yoluyla biyoyararlanım %20 ila %30'dur ve intranazal yolla yaklaşık %40 ila %50'dir. Klinik ve deneysel çalışmalarda, S (+) ketaminin geri çekilmesinden sonra hiperaljezik etkiler kaydedilmiştir (59)(61). Ayrıca, antinosiseptif son noktalardan herhangi biri için konsantrasyon ve etki arasında herhangi bir gecikme gözlenmemiştir. Bu, S (+) Ketaminin kan-beyin bariyerini neredeyse anında geçtiğini ve hızlı reseptör kinetiğine sahip olduğunu gösterir (54).

2.2.3. Farmakodinamik

1. Santral Sinir Sistemi Üzerine Etkileri: Ketamin doz bağımlı olarak bilinç kaybı ve analjezi sağlar. Ketamin, NMDAR, opioid reseptörleri ve monoaminerjik reseptörler dahil olmak üzere birçok reseptörde etki eder. Yüksek Ketamin konsantrasyonlarında sigma opioid reseptörleri de etkilenir, muskarinik reseptörler bloke edilir ve GABAerjik nörotransmisyon kolaylaştırılır. En önemli

eylemi, GABAerjik sisteme NMDAR aracılı glutamerjik girdinin engellenmesidir ve bu da kortekste ve limbik sistemde, sonunda bilinç kaybına yol açan değişen bir uyarıcı aktiviteye yol açar. Spinal kord düzeyinde, Ketaminin NMDAR üzerinde güçlü antinosiseptif etkileri vardır ve asetilkolin salınımını inhibe eder (58)(61).

Anestezi durumuna dissosiyatif anestezi adı verilmiştir, çünkü tek başına Ketamin alan hastalar, normal uykuya benzer diğer anestezi durumlarının aksine, kataleptik bir durumda görünürler. Ketamin ile anestezi uygulanan hastalar derin bir analjeziye sahiptir, ancak gözlerini açık tutar ve birçok refleksi sürdürür. Kornea, öksürük ve yutkunma reflekslerinin tümü mevcut olabilir, ancak koruyucu oldukları varsayılmamalıdır. Operasyon veya anestezi hatırlanmaz, ancak yarattığı amnezi benzodiazepinler kadar belirgin değildir. Ketamin düşük moleküler ağırlığa, fizyolojik pH'a yakın bir pKa'ya ve nispeten yüksek lipid çözünürlüğüne sahip olduğundan, kan-beyin bariyerini hızla geçer ve uygulamadan 30 ila 60 saniye içinde etki başlangıcına sahiptir. Maksimum etki yaklaşık 1 dakika içinde ortaya çıkar (54).

Ketamin uygulamasından sonra, pupiller orta derecede genişler ve nistagmus oluşur. Gözyaşı ve tükürük salgısında artış görülür. Aynı zamanda, sıklıkla kollar, bacaklar, gövde ve başın koordineli ama görünüşte amaçsız hareketleriyle birlikte artan iskelet kası tonusu yaygındır. Bireyler arasında büyük değişkenlik olmasına rağmen, 0,6 ila 2 µg/ml'lik plazma seviyeleri, genel anestezi için minimum konsantrasyonlar olarak kabul edilir; çocuklar biraz daha yüksek plazma seviyelerine (0,8-4 µg/ml) ihtiyaç duyabilir. Genel anestezi dozunun (2 mg/kg) tek bir IV uygulamasından sonra Ketamin anestezisinin süresi 10 ila 15 dakikadır ve kişilere, bulunduğu yere ve zamana tam oryantasyon 15 ila 30 dakika içinde gerçekleşir.

S (+) enantiomeri, rasemik karışımdan daha hızlı (birkaç dakika) iyileşme sağlar (62). Bunun nedeni, eş anestezik bir etki oluşturmak için gereken daha küçük doz ve %10 daha hızlı hepatik biyotransformasyondur. Ketaminin kan konsantrasyonu ile SSS etkisi arasında iyi bir korelasyon olduğundan, Ketaminin nispeten kısa etki süresi büyük olasılıkla beyinden ve kandan vücuttaki diğer dokulara yeniden dağıtılmasından kaynaklanmaktadır (54).

Yaygın bir uygulama olan benzodiazepinlerin birlikte uygulanması ketaminin etkisini uzatabilir. Bir benzodiazepin ile kombinasyon halinde kullanıldığında, S (+) ve R enantiomeri farkındalık açısından incelendiğinde, ilk 30 dakikada farklılık olmadığı, ancak 120 dakikada S (+) enantiomerinin rasemik karışımdan önemli ölçüde daha iyi olduğu görülmüştür. Analjezi, bilinç kaybından çok daha düşük kan konsantrasyonlarında gerçekleşir.

Ketamin önemli düzeyde postoperatif analjezi sağlar. Ağrı eşiklerinin yükseldiği plazma seviyesi 0,1 µg/ml veya daha fazladır (63). Bu, Ketamin genel anesteziinden sonra önemli bir postoperatif analjezi süresinin olduğunu ve sonuç olarak analjezi oluşturmak için subanestezik dozların kullanılabileceği anlamına gelir. Ketamin, nosiseptif merkez hipersensitizasyonunu inhibe eder ve opioid uygulamasından sonra akut toleransı da azaltır. NMDAR, opioidlerin neden olduğu hiperaljezi ve antinosiseptif toleransın uyarılmasında önemli bir rol oynar. Önleyici Ketamin uygulaması, merkezi duyarlılığı ve opioidlerin neden olduğu ağrı duyarlılığında uzun süreli artışı önleyebilir. Ketamin, tıpkı diğer NMDAR antagonistleri gibi, opioid kaynaklı hiperaljeziyi önleyebilir (64).

Ketaminin SSS etkisinin birincil bölgesi, talamoneokortikal projeksiyon sistemi olduğu düşünülmektedir. Ketamin, Hippokampüste dahil olmak üzere limbik sistemin bazı kısımlarını uyarırken, korteksin (özellikle bağlantı bölgeleri) ve Talamusun bazı bölümlerindeki nöronal işlevi seçici olarak bastırır. Bu süreç, orta beyin ve talamik bölgelerde spesifik olmayan yolların ‘fonksiyonel düzensizliğini’ yaratır. Ketamin, uyarıcı glutamaterjik NMDA reseptörünün antagonizması yoluyla etki eder. NMDA reseptörü, Ketaminden önemli ölçüde etkilenen bölgeler olan temporal korteks, Hippokampus, bazal Ganglionlar, serebellum ve beyin sapında yüksek bir ekspresyona sahiptir. Ketaminin, nosisepsiyonun afektif-duygusal bileşenlerinin spinal kord seviyesinden daha yüksek beyin merkezlerine iletilmesi için önemli olan, medial medüller retiküler oluşumdaki impulsların iletimini baskıladığına dair kanıtlar da mevcuttur. Isı ağrısı yaşayan gönüllülerde fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (MRI) çalışmaları, ketaminin ikincil somatosensoriyel korteks (S2), insula ve ön singulat korteksin aktivasyonunu azaltarak ağrı algılama üzerinde doza bağlı bir etki

ürettiğini göstermiştir. Ketamin, beyinde ve omurilikte opioid reseptörlerini işgal eder ve bu özellik bazı analjezik etkilerden sorumlu olabilir (65).

S (+) enantiomeri, analjezik etkisinin bir kısmından sorumlu olan opioid μ -reseptör aktivitesine sahiptir. NMDA reseptör etkileşimi, Ketaminin genel anesteetik etkilerine ve bazı analjezik etkilerine aracılık edebilir. Ketaminin spinal kord analjezik etkisinin, dorsal boynuzdaki geniş dinamik aralıklı nöronal aktivitenin inhibisyonuna bağlı olduğu varsayılmaktadır. Ketaminin analjezik etkisi; ağrı algısından ve ağrının duygusal olarak işlenmesinden sorumlu ağrı matrisi bölgelerinde azalmış bağlantılar gibi birden fazla yoldan kaynaklanabilir. Ek olarak, Ketamin, endojen ağrı inhibisyonunda yer alan beyin bölgelerindeki bağlantıyı da etkilediği gösterilmiştir (66).

Ketamini antagonize etmek için bazı ilaçlar kullanılmış olsa da hiçbir spesifik reseptör antagonisti, ketaminin tüm SSS etkilerini tersine çevirememektedir.

Ketamin serebral metabolizmayı, SKA'yı ve İKB'yi artırır. EEG'de tespit edilebilen teta dalgası aktivite gelişimi ve hippocampüste petit mal nöbet benzeri aktivite ile tespit edilebilen uyarıcı SSS etkileri nedeniyle, ketamin CMRO₂'yi artırır. SKA'da, CMRO₂'deki artışın gerektirdiğinden daha yüksek bir artış olduğu görülmektedir. SKA'daki artış ve sempatik sinir sistemi tepkisindeki genelleştirilmiş artışla, ketamin sonrası İKB'de bir artış olur. CMRO₂ ve SKA'daki artış, tiyopental veya diazepam kullanılarak bloke edilebilir. Karbondioksit serebrovasküler yanıt, ketamin ile korunuyor gibi görünmektedir; PaCO₂'nin düşürülmesi, ketamin sonrası İKB'deki artışı azaltır (54).

S (+) Ketamin, serebral iskemi/reperfüzyondan 4 saat sonra sıçan beyinlerinde apoptoz düzenleyici proteinlerin ekspresyonunu etkileyebildiği görülmüştür. Ketamin ile gözlemlenen nöroproteksiyon, nekrotik hücre ölümünün azaltılmasına ek olarak anti apoptotik mekanizmalar içerebilir (67).

Bunun aksine, Ketamin, propofol ve volatil anesteetik ajanlar gibi diğer anesteetikler, yenidoğan hayvanların beyinde apoptozu artırır ve dentritik dikenlerin morfolojisinde değişikliklere neden olur. Bu bulgu, yenidoğanlarda Ketamin kullanımına ilişkin tartışmalara yol açmıştır (68). Anesteziyoloji ve FDA'nın Anesteetik ve Yaşam Destek İlaçları Danışma Komitesi dergisindeki bir

başyazı, mevcut verilere dayanarak değişen klinik uygulamalara dikkat çekmiştir (50).

Ketamin, diğer fensiklidinlere benzer şekilde, Ketamin anesteziinden uyanma sırasında ortaya çıkan ve uyanma reaksiyonları olarak adlandırılan istenmeyen psikolojik reaksiyonlar üretir. Ciddiyet ve sınıflandırma açısından farklılık gösteren bu reaksiyonların ortak bulguları; canlı rüya görme, beden dışı deneyimler (vücuttan dışarı süzülme hissi) ve yanılsamalar (gerçek harici bir duyuusal deneyimin yanlış yorumlanması) olarak görülmektedir. Bu rüya ve yanılsama olayları genellikle heyecan, kafa karışıklığı, öfori ve korku ile ilişkilendirilir. Uyanma sürecinde ortaya çıkarlar ve genellikle birkaç saat içinde azalırlar. Psikik derlenme reaksiyonları, işitsel ve görsel aktarıcı çekirdeklerin Ketamin kaynaklı depresyonuna ikincil olarak ortaya çıkar ve işitsel ve görsel uyarıların yanlış algılanmasına veya yanlış yorumlanmasına yol açar. Psikik derlenme reaksiyonlarının görülme sıklığı %3 ile %100 arasında değişir.

Klinik olarak anlamlı aralık, anestezi olarak sadece Ketamin veya oransal olarak daha fazla Ketamin alan yetişkin hastaların muhtemelen %10 ila %30'udur. Derlenme reaksiyonlarının insidansını etkileyen faktörler yaş, doz, cinsiyet, psikolojik duyarlılık ve eş zamanlı kullanılan ilaçlardır. Pediatrik hastalar, yetişkin hastalar kadar yüksek oranda rahatsız edici derlenme reaksiyonları bildirmezler; erkekler ayrıca kadınlara kıyasla daha az sıklıkta insidans bildirmektedir. Daha büyük dozlar ve büyük dozların hızlı uygulanması, hastaları sık sık yan etki insidansına yatkın hale getiriyor gibi görünmektedir. Son olarak, belirli kişilik tipleri derlenme reaksiyonlarına eğilimli görünmektedir.

Eysenck Kişilik Envanterinde psikotizmde yüksek puan alan hastalar uyanma reaksiyonları geliştirmeye eğilimlidir ve genellikle evde rüya gören bireylerin, Ketamin sonrası hastanede postoperatif rüyalar görme olasılığı daha yüksektir. Ketamine karşı postoperatif reaksiyonların insidansını ve şiddetini azaltmak için çok sayıda ilaç kullanılmış olsa da benzodiazepinler en etkili ilaç grubu gibi görünmektedir (54). Ketamin, istenmeyen psikolojik tepkilerin yanı sıra antidepresan etkileri nedeniyle giderek daha fazla tanımlanmaktadır. Bu endikasyon için sıklıkla kullanılan doz, 40 dakikalık infüzyon şeklinde verilen 0.5 mg/kg'dır. Genellikle 3 ila 12 gün süren dramatik bir ruh hali değişikliği ile sonuçlanır. Her 2

ila 4 günde bir idame dozu bu etkiyi uzatabilir. Ketaminin antidepresan etkilerinin kesin etki mekanizması bilinmemektedir (69).

2. Solunum Sistemi Üzerine Etkileri: Ketamin santral solunum merkezi üzerinde minimal etkili olup karbon dioksite olan yanıtı değiştirmez. 2 mg/kg IV bolus şeklinde uygulandıktan sonra dakika ventilasyonu üzerinde kısa süreli (1-3 dakika) baskılama gösterebilir. Yüksek dozlarda uygulandığında apne riski mevcuttur ancak çok nadir görülür. Bir fare modelinde, S (+) ketaminin supraspinal bölgelerde μ -opioid reseptör sistemi ile etkileştiği görülmüştür. Bu etkileşmenin, S (+) ketamin sebepli solunum depresyonuna ve supraspinal antinosisepsiyonuna katkıda bulunduğu görülmüştür (70). Adjuvan, sedatif veya anesteziik ilaçların ek olarak kullanılmasıyla klinik olarak önemli solunum depresyonu oluşabilir. Çocuklarda özellikle Ketaminin bolus dozları sonrasında solunum depresyonu görülebilir. Ketamin, bronşiyal düz kasları gevşeterek, reaktif havayolu hastalığı ya da bronkospazmı olan hastalarda kullanıldığında akciğer kompliyansını iyileştirir.

Bronkospazm oluşturulmuş deneklerde bu durumu önleme amaçlı uygulandığında, halotan ve enfluran kadar etkili olduğu görülmüştür. Bu etki mekanizması, Ketaminin sempatik sistemi uyarması sonucu gerçekleşmektedir ayrıca Ketaminin yapılan çalışmalarda izole bronşiyal düz kaslarda, karbakol ve histaminin spazm etkisini doğrudan baskıladığı gösterilmiştir. Tedavi yanıtsız status astmaticus durumunda kullanılabilir. Ketamin uygulandıktan sonra özellikle çocuklarda bazen solunumsal problem yaratacak kadar ciddi salivasyon artışı ortaya çıkmaktadır. Antikolinerjik ilaçlar (atropin, glikopirolat) kullanılarak bu etki azaltılabilir (54).

3. Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri: Ketamin kalp hızını, arteriyel kan basıncını ve kardiyak debiyi bifazik şekilde arttırarak etki gösterir. Negatif inotropik etkisi ve doğrudan kardiyodepresif olmasının yanı sıra dolaylı uyarıcı etkisini sempatik sistem aktivasyonuna bağlı olarak gösterir. Sistemik katekolamin artışına, vagal sinir inhibisyonuna, periferik nöronlardan ve miyokardiyum gibi nöronal olmayan dokulardan noradrenalin geri alımının inhibisyonuna ve sempatik Ganglionlardan noradrenalin salınmasına neden olur (71). Tekrarlayan veya yüksek doz Ketamin uygulaması sonrasında presinaptik katekolamin depolarını tüketerek kardiyodepresyon yaratır. Kardiyovasküler uyarı düşük doz Ketamin infüzyonunu

takiben gelişir ve sistemik veya pulmoner hipertansiyon, taşikardi, kalp debisi ve miyokardiyal oksijen tüketiminin artması ile sonuçlanır. S (+) Ketamin infüzyonu kesilmesini takiben kardiyovasküler depresyon ön plana çıkıp kardiyak debiyi infüzyon öncesi değerinin altına düşürebilmektedir ancak Ketaminin kardiyovasküler uyarıcı etkisi daha baskındır. S (+) Ketaminin uyarıcı etkisi kardiyak debide artış ile ortaya çıkar ve kardiyovasküler sistem üzerindeki etkisi çok hızlı başlayıp, 1-2 dakikalık bir yarı ömre sahiptir (72). Hemodinamik değişkenlerdeki artma sonucunda, artmış iş ve miyokardiyal oksijen tüketimi meydana gelir. Sağlıklı bir kalp oksijen sunumunu kardiyak debiyi arttırarak ve koroner vasküler direnci azaltarak arttırabilir ve böylelikle oksijen tüketimine uygun koroner kan akımı sağlamış olur. Konjenital kardiyak hastalığı olan kişilerde, Ketamin ile indüksiyon sonrası şant yönü, fraksiyon veya sistemik oksijenasyonda belirgin değişiklik gözlenmez. Pulmoner arter basıncı yüksek hastalarda, Ketamin sistemik dirence göre pulmoner vasküler dirençte daha belirgin bir artışa sebep olabilir. Ketaminin SSS'ye doğrudan uygulanması sonucunda ani bir sempatik hemodinamik değişikliğe neden olur. Aynı zamanda venöz kanda tespit edilebilecek şekilde sempatonöronal noradrenalin deşarjına neden olur ve bu duruma, barbitüratlar, benzodiazepinler ve droperidol eklenmesiyle engel olunabilir.

Ketamin, katekolaminlerin intranöronal geri alımını ve ektranöronal noradrenalin alımını engeller ve bu etki kokainin yaptığı etkiye benzerdir. Kardiyovasküler sistemin uyarılması bazı olumsuzluklara yol açabilir. Bu sebeple ketamine bağlı taşikardi ve sistemik hipertansiyonu önlemek amacıyla farmakolojik ajanlar kullanılabilir. Ketamin uygulaması öncesinde benzodiazepin kullanımı bu hemodinamik etkileri azaltmakta en verimli yöntem olarak vurgulanmaktadır. Propofol ve inhalasyon anestezikleri aynı sebeple kullanılabilir (54).

2.2.4. Klinik Kullanımı

Ketaminin kendine has göreceli olumsuz etkileri ve hastaların %10-20'sinde istenmeyen derlenme etkilerine sahip olması nedeniyle rutin anestezide kullanımı sınırlıdır. Ancak optimal sempatomimetik etkileri ve bronkodilatör özelliğiyle endike olduğu durumlarda anestezi indüksiyonu ve idamesinde önemli bir ilaç

konumundadır. Premedikasyon, indüksiyon, sedasyon ve genel anestezi idamesinde sık kullanılması yanında, analjezik amaçlı düşük doz kullanımı, ağrı tedavisi, opioid toleransı ve hiperaljezi gibi durumlarda endike olması kullanımına olan ilgiyi arttırmıştır (54).

2.2.4.1. Anestezi İndüksiyonu ve İdamesi

Ketaminin kardiyovasküler uyarıcı özelliği, hipovolemisi olanlarda, hemorajik şok tablosunda olanlarda, sepsis kaynaklı kardiyovasküler depresyonu olanlarda ve instabil kardiyovasküler hastalarda optimal ilaç olarak kullanmasını sağlamaktadır. Reaktif havayolu hastalığı olan kişilerde hem bronkodilatasyon hem de derin analjezi sağlayarak yüksek oksijen konsantrasyonlarının kullanımına olanak sağlaması nedeniyle iyi bir tercih olarak görülmektedir. Özellikle kan kaybı ile seyreden travma hastalarında hızlı seri anestezi açısından önemli bir ilaçtır ve septik şoktaki hastalarda da kullanılmaktadır. Travma veya sepsis kaynaklı hastalarda katekolamin depoları tükenmişse, Ketamin kaynaklı miyokardiyal depresan etki görülebilir. Bu hasta grubunda uygun preoperatif hazırlık yapılma aşamasında daha dikkatli olunmalı ve özellikle intravasküler kan hacminin replase edilmesi önerilmektedir. Kardiyak tamponad ve restriktif perikardit gibi acil kardiyak durumlarda da kullanımı önerilmektedir. Sempatik uyarıcı etkileri ile kalp hızı ve sağ atrium basıncını optimal hale getirebilmesi nedeniyle indüksiyon ve idame aşamalarında önemli bir ilaç olarak kullanılmaktadır. Özellikle sağdan sola şanti mevcut olan konjenital kalp hastalığı olan hastalarda sıklıkla kullanımı mevcuttur. Kapak veya iskemik kalp hastalığı olan hastalarda midazolam veya propofol ile infüzyon şeklinde kullanıldığında yeterli bir kardiyak anestezi sağlayabilmektedir. Tek başına benzodiazepin veya benzodiazepin-sufentanil kombinasyonu ile birlikte kullanıldığında, taşikardi, hipertansiyon ve postoperatif bilişsel bozukluklar gibi istenmeyen etkileri azalttığı ya da ortadan kaldırdığı izlenmiştir. Bu kombinasyonların avantajı, iyi bir amnezi, optimal analjezi ve ayılma esnasında istenmeyen etkilerden koruma olarak sıralanabilir. Kalp dışı cerrahi işlemlerde düşük doz Ketamin ile propofol kombinasyonu popüleritesi giderek artan bir tekniktir. Stabil hemodinamiyi koruma ve spontan soluk alıp vermenin korunduğu minimal solunum depresyonu bu kombinasyonun avantajı

olarak öne çıkmakta. Ketamin malign hipertermi riski mevcut olan hasta gruplarında da güvenli bir şekilde kullanılmakta (54).

2.2.4.2. Ağrı Tedavisi

Ketaminin analjezik etkileri, birincil olarak NMDA reseptörleri ve opioid reseptörleri aracılığıyla gerçekleşmektedir.

Akut Ağrı: Operasyon sonrası analjezi amaçlı kullanılan opioidler geleneksel olarak tedavinin ayrılmaz bir parçasıdır. Ancak, opioidler hiperaljezi etkileri nedeniyle analjezik gereksinimlerinin artmasına neden olur. Nörofizyolojik mekanizmalar, nörokininler ve NMDA reseptörünün aracılık ettiği inhibitör ve uyarıcı yollardaki değişikliklere dayanmaktadır (73)(74). Bu mekanizmaların subanestezik ve tekrarlanan Ketamin dozlarıyla bloke edilmesinin, artan ağrı duyarlılığı ve opioid toleransının gelişimini önlediği gösterilmiştir (75). Ameliyat sonrası ağrı yönetiminde subanestezik Ketamin dozları, ameliyattan sonraki ilk 24 saat içinde morfin gereksinimini azaltmada ve ameliyat sonrası bulantı ve kusmayı azaltmada etkilidir. Optimal uygulama yolu ve dozlama rejimi belirsizliğini korumaktadır.

Kronik ağrı: Ketamin, opioidler, antidepresanlar ve antikonvülsanlar gibi standart analjeziklerin yetersiz kaldığı kronik ağrılı hastalarda ağrı tedavisi için uygun bir seçenek olabilir. Kanseri ağrısı, fibromiyalji, iskemik ağrı, fantom veya orofasiyal ağrı ve karmaşık bölgesel ağrı sendromlarında meydana gelen allodin ve hiperpatinin azaltılması hedeflenir (76).

Uygulama yolları; IV, SC (0,125-0,3 mg/kg/saat), epidural (20-30 mg/gün), oral (30 mg-1 g/gün, ortalama 200 mg) veya IM. Tedaviye yanıt vermeyenlerin oranı değişken olup, bu oran %70'e kadar çıkabilmektedir. Psikomotor yan etkiler, ketaminin analjezik olarak kullanımının azalmasına neden olmaktadır. Bu insidans, midazolam ile kombine uygulanmasından, dozun yavaşça arttırılmasından, sessiz ve rahat bir atmosfer yaratılmasından veya gündüz yerine gece uygulanmasından etkilenebilir.

Şu anda Ketamin için en yaygın kabul gören endikasyon, kronik nöropatik ağrının akut şiddetlendiği durumdur. Bu hastalar genellikle ağrı kontrolü için yüksek opioid dozlarından kaynaklanan hiperaljeziden şikayetçidirler (73).

Ketaminin, opioid toleransının gelişiminde kısmen rol oynadığı görülen NMDA reseptörünü bloke ederek hiperaljeziyi azalttığı düşünülmektedir (76).

2.2.4.3. Sedoanaljezi

Ketaminin klinik kullanım aşamalarında istenmeyen etkilerinden korunmak ve doz azaltılmasını sağlamak amacıyla bir benzodiazepin veya barbitürat ile kombine halde kullanımı yaygındır. Ayrıca sıkıntı yaratabilecek hipersalivasyon durumlarında glikopirolat veya düşük doz atropin eklenmektedir. Rejyonel anestezi uygulanan çocuk ve yetişkin hastalarda lokal anestezinin etki süresini uzatmak amacıyla kullanılabilir. Özellikle acil servislerde 0.1-0.6 mg/kg dozunda kısa süreli ve ağırlı işlemlerde tercih edilmektedir. Yoğun bakım hastalarında, analjezik ve sedatif etkisinin yanında, hemodinami ve bronkospazm üzerine olumlu etkileri nedeniyle sedasyon amaçlı kullanımı yaygındır. Ayrıca güvenli ve yeterli şekilde ventile edilen kafa travmalı hastalarda da kullanımının son zamanlarda güvenli olduğu gösterilmiştir.

Ketamin özellikle pediatrik hastalarda ameliyathane dışı anesteziye sedasyon amaçlı yaygın olarak kullanılmaktadır. Erişkinlere göre daha az derlenme sırasında olumsuzluklar görülmesi ve solunumu koruyucu etkileri pediatrik grupta bu ilacın yaygın kullanılmasına teşvik etmektedir (54).

2.2.4.4. Dozlar ve Uygulama Yolları

Ketamine	Induction	IV	1-2 mg/kg
		IM	3-5 mg/kg
	Maintenance	IV	10-20 mcg/kg/min
	Analgesia or sedation	IV	2.5-15 mcg/kg/min

Şekil 3: Ketamin uygulama dozları (77)

Ketamin birçok farklı yoldan verilebilen bir ajan olup, intravenöz (IV), intramüsküler (IM), subkutan (SC), oral, rektal ve nazal yoldan dozları değiştirilerek verilebilmektedir. Epidural ve intratekal uygulamaları da mevcut olup koruyucu içermeyen çözeltilerin kullanılması gerekmektedir. Genellikle hızlı ve optimal etki amacıyla IV ve IM şekilde uygulanmaktadır. Doz, veriliş yolu ile

istenen terapötik etkiye bağlı olarak değişmektedir. İntranazal uygulanan Ketaminin IV uygulamaya benzer etki başlangıcı olduğu belirtilmektedir. Sedasyon amaçlı oral yoldan 3-10 mg/kg ve 2-4 mg/kg IM dozda Ketamin verilebilir (54).

2.2.4.5. Yan Etkiler ve Toksisite

Ketaminin geniş bir terapötik aralığı vardır ve bu durum toksik doza çıkmayı zorlaştırır, hatta imkansız hale getirir. Normal dozun 10 katını aldıktan sonra hastaların sorunsuz bir şekilde iyileştiği görülmüştür. Hayvanlarda gözlemlenen ortalama öldürücü doz (LD50), ortalama insan IV dozunun yaklaşık 100 katı ve ortalama insan IM dozunun 20 katıdır.

Ketaminin diğer potansiyel olumsuz etkileri arasında hipersalivasyon, hiperrefleksi, kas hipertonisitesi, geçici klonus, artmış göz içi basıncı, kusma, geçici döküntüler ve ajitasyon yer alır. Ketaminin semptomimetik uyarısının etkisi olarak hipertansiyon, taşikardi, pulmoner basınç artışı ve hatta pulmoner ödem görülebilir. Halotan, katekolaminler veya tiroid hormonları ile kombinasyon halinde kullanıldığında hipertansiyon ve aritmiler şiddetlenebilir.

Spontan solunumun sürekli olması ketaminin olumlu bir etkisi olmasına rağmen, daha yüksek konsantrasyonlarda solunum depresyonu görülür ve mekanik ventilasyon gerekir. Laringospazm sıklıkla ketaminin bir yan etkisi olarak belirtilir, ancak nadiren görülür. Özellikle çocuklarda, genellikle ses tellerinin enstrümantasyon veya sekresyonlarla uyarılmasından kaynaklanır. Geniş bir literatür taramasında ketamin anestezisi sırasında entübasyon gerektiren laringospazm riskini 5.000 kişide 1 (%0,02) olarak göstermektedir ki bu, diğer anestezi ajanlara kıyasla yaklaşık 100 kat daha düşüktür (78)(79). Psikotomimetik reaksiyonlar arasında göğüs ağrısı, çarpıntı, anksiyete, ajitasyon, rabdomiyoliz, deliryum, psikoz, distoni, şizofreni benzeri semptomlar, baş dönmesi, nöbetler ve paranoya yer almaktadır (79).

2.2.4.6. Kontrendikasyonlar

Ketamin kullanırken dikkate alınması gereken bazı durumlar mevcuttur:

- i. BOS'un ciddi obstrüktif durumları (örn. şiddetli kafa travması, merkezi konjenital veya kitle lezyonları; ancak bu durum özellikle yapay ventilasyon ile kombinasyon halinde de tartışmalıdır).
- ii. Anjina, kalp yetmezliği veya malign hipertansiyon gibi şiddetli kardiyovasküler hastalık (ketaminin kardiyostimülan etkilerinden dolayı; ancak bu durum özellikle diğer anestezi ajanlarla kombinasyon halinde tartışmalıdır) ve preeklampsi.
- iii. Göz içi basınç yüksekliği ve ciddi patolojiler (örn. glokom veya akut göz küresi yaralanması; ancak şimdiye kadar sadece hayvan çalışmalarında görülmüştür).
- iv. Var olan psikotik hastalıklar (psikozların potansiyel aktivasyonu nedeniyle).
- v. Hipertiroidizm veya tiroid ilacı kullanımı (şiddetli taşikardi veya hipertansiyon potansiyeli nedeniyle).
- vi. Porfiriler (porfirik reaksiyonu tetikleme olasılığı nedeniyle).
- vii. İlk trimester konusu tartışmalıdır. Ketamin gebelik için B kategorisinde yer alır. Hayvan üreme çalışmaları fetüs için bir risk göstermemiştir ve hamile kadınlarda veya hayvanlarda olumsuz etki gösteren yeterli ve iyi kontrollü çalışma yoktur. Gebe kadınlarda yapılan yeterli ve iyi kontrollü çalışmalar, herhangi bir trimesterde fetüs için bir risk göstermede başarısız olmuştur (79).

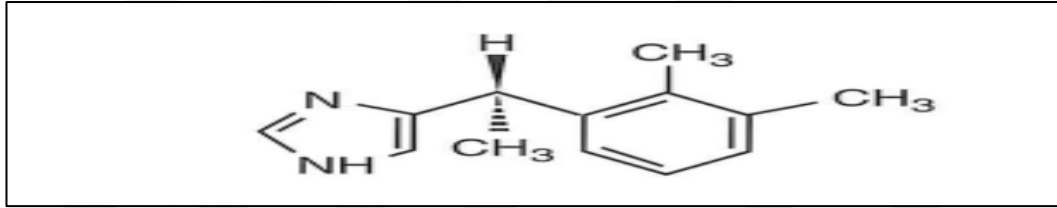
2.3. Deksmetomidin

Alfa 2 (α_2) adrenerjik reseptör agonistleri, sedatif, anksiyolitik, hipnotik, sempatolitik ve analjezik etkilere sahiptir. Anestezide kullanım potansiyeli ilk defa, klonidin ile tedavi edilen hastalarda fark edilmiştir (80). Deksmetomidin, seçicilik oranı göz önüne alındığında α_1 -reseptörüne kıyasla 1600:1 (α_2 : α_1) oranında daha seçici olarak α_2 -reseptörüne bağlanmakta olan bir α_2 agonisttir, bu oran klonidinde 220:1 şeklindedir. 1999'da Amerika Birleşik Devletleri'nde klinik olarak kullanıma girmiştir ve FDA tarafından mekanik ventilasyon uygulanan

yetişkin YBÜ hastaları için yalnızca kısa süreli (<24 saat) bir sedatif olarak onaylanmıştır.

Deksmedetomidin, pediatrik ve yetişkin hasta grubunda yoğun bakım ünitesinde ve yoğun bakım ünitesi dışında, ameliyathanede sedasyon ve ek analjezi, tanısal ve operasyonel işlemlerde sedasyon ve yoksunluk/detoksifikasyon iyileştirmesi gibi uygulamalar dahil olmak üzere çeşitli ortamlarda uzun süreli sedasyon ve anksiyoliz için kullanılır (81)(82). Deksmedetomidin yaygın olarak IV verilir, ancak koopere olamayan çocuk ve yetişkinlerde oral, dil altı, intranazal ve hatta intramüsküler premedikasyon olarak da uygulanabilir. Ayrıca hem nöraksiyal (intratekal, epidural ve kaudal) hem de periferik sinir bloklarında lokorejyonel tekniklerde yardımcı ilaç olarak kullanılmıştır (83).

2.3.1. Fizikokimyasal Özellikler



Şekil 7: Deksmedetomidinin kimyasal yapısı

Deksmedetomidin, veteriner hekimlikte sedasyon ve analjezi için uzun zamandır kullanılan bir madde olan medetomidinin S-enantiyomeridir (84). Deksmedetomidin, tam bir α_2 -agonistik etki yapar (85). PKa değeri 7.1'dir. Deksmedetomidin, klonidine benzer şekilde α_2 -reseptör agonistlerinin imidazol alt sınıfına aittir. Suda serbestçe çözünür ve ml başına 9 mg sodyum klorür ve 100 μ g Deksmedetomidin içeren berrak bir izotonik çözelti halinde bulunur. İnfüzyondan önce bu çözelti; salin, %5 glikoz, mannitol veya Ringer laktat çözeltisi eklenerek 4 μ g/ml veya 8 μ g/ml'lik bir konsantrasyona seyreltilir. Amfoterisin B, lipozomal amfoterisin B, diazepam, fenitoin, gemtuzumab, irinotekan veya pantoprazol ile kombine edilmemelidir (54).

2.3.2. Metabolizma ve Farmakokinetik

Deksmetomidinin, neredeyse tamamı metabolize olarak idrar ve dışkı yoluyla elimine olur ve neredeyse tam bir biyotransformasyona uğrar. Biyotransformasyon hem doğrudan glukuronidasyonu hem de sitokrom P450 aracılı metabolizmayı içerir. Deksmetomidinin ana metabolik yolları şunlardır: inaktif metabolitlere doğrudan N-glukuronidasyon, hidroksilasyon (esas olarak CYP2A6 aracılı) ve N-metilasyon. CYP2A6'daki polimorfizm klinik doz rejimlerini etkilemez (86). Deksmetomidin %94 oranında proteine bağlıdır ve tam kan ile plazma arasındaki konsantrasyon oranı 0,66'dır. Deksmetomidinin kardiyovasküler değişkenler üzerinde etkileri vardır, potansiyel olarak bradikardi, geçici hipertansiyon veya hipotansiyona neden olur ve kendi farmakokinetiğini değiştirebilir. Yüksek dozlarda, belirgin vazokonstriksiyona neden olur; bu etkinin de muhtemelen ilacın dağılım hacmini azalttığı düşünülmektedir. Gözlenen hipertansiyon, yükleme dozunu azaltarak veya uygulama süresini artırarak önlenabilir.

Temelinde, Deksmetomidin doğrusal olmayan bir farmakokinetik yapı gösterir (87). Çeşitli hasta popülasyonlarında yapılan birçok çalışma, klinik farmakokinetik ve farmakodinamiği araştırmış ve bunların sonuçları gözden geçirilmiş ve özetlenmiştir. Bulgulardan biri, şu anda uygulanan vücut ağırlığı ayarlama dozunun yalnızca obez olmayan bir popülasyonda doğru olduğudur. Obez hastalar için yağsız kütle daha uygun olabilir, ancak bu hala araştırmaya tabidir (88).

Değişik derecelerde karaciğer yetmezliği olan kişilerde (Child-Pugh Sınıf A, B veya C), Deksmetomidinin klirens değerleri sağlıklı kişilere göre daha düşüktür. Hafif, orta ve şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalar için ortalama klirens değerleri, normal sağlıklı kişilerde gözlenen değerlerin sırasıyla %74, %64 ve %53'üdür.

Deksmetomidinin farmakokinetiği böbrek yetmezliğinden (kreatinin klirensi <30 ml/dk) veya yaştan etkilenmez. Şiddetli böbrek hastalığı olan hastalarda, daha düşük derecede plazma proteinlerine bağlanma nedeniyle sedatif etki daha güçlü olabilir. Klirens, boy yüksekliğinin bir fonksiyonudur. Deksmetomidinin eliminasyon yarı ömrü 2 ila 3 saattir; zaman duyarlı yarılanma

ömrü, 10 dakikalık infüzyondan sonra 4 dakika ile 8 saatlik infüzyondan sonra 250 dakika arasında değişir. Deksmetomidin ile sedatize edilen postoperatif hastalar, gönüllülerde görülen farmakokinetiklere benzer farmakokinetikler sergiler ve klinik olarak anlamlı sitokrom P450 aracılı ilaç etkileşimi bulunmamıştır (54).

2.3.3. Farmakoloji

Deksmetomidin, membrana bağlı G-proteinine kenetli α_2 -adrenoreseptörler üzerinde seçici olmayan bir α_2 -agonistik olarak etki eder. Hücre içi yollar, adenilat siklazin inhibisyonunu ve kalsiyum ve potasyum iyon kanallarının modülasyonunu içerir. İnsanlarda α_2 -adrenoreseptörlerinin üç alt tipi tanımlanmıştır: α_2A , α_2B ve α_2C . α_2A -adrenoreseptörleri birincil olarak periferde dağılırken, α_2B ve α_2C beyin ve spinal kordda bulunur. Periferik kan damarlarında postsinaptik olarak bulunan α_2 -adrenoreseptörler vazokonstriksiyona neden olurken, presinaptik α_2 -adrenoreseptörler norepinefrin salınımını inhibe ederek vazokonstriksiyonu potansiyel olarak azaltır. α_2 -adrenoreseptör agonistlerine verilen genel yanıt, SSS ve spinal kordda bulunan α_2 -adrenoreseptörlerin uyarılmasıyla ilgilidir. Bu reseptörler, α_2 -adrenoreseptörlerinin sempatoz, sedasyon ve antinoseptif etkilerinde rol oynar. α_2 -agonistleri, etkilerinin α_2 -adrenerjik antagonistler (örn., atipamezol) tarafından kolaylıkla tersine çevrilebilmesi avantajına sahiptir. Atipamezol şu anda insanlarda kullanım için onaylanmamıştır (54).

2.3.4. Farmakodinamik

1. Santral Sinir Sistemi Üzerine Etkileri:

Sedasyon: Alfa 2 agonistleri, sedatif-hipnotik etkilerini lokus seruleustaki α_2 reseptörleri aracılığıyla ve analjezik etkilerini lokus seruleus ve spinal korddaki α_2 reseptörler aracılığıyla üretirler (89). Deksmetomidin, lokus seruleusun ventrolateral preoptik çekirdeğinin işlevsel aktivitesinde azalma yaparak etkisini gösterir. Sonuç olarak, tuberomamiller çekirdekte GABAerjik ve galanin salınımı artar, kortikal ve subkortikal sahalarda histamin salınımında azalmaya neden olur (90). Alfa 2 agonistler, L-tipi veya P-tipi kalsiyum kanalları yoluyla iyon iletimini engeller ve voltaj kapılı kalsiyumla aktive olan potasyum kanalları yoluyla iletimi

kolaylaştırır. Deksmetomidin, etkilerini GABA sistemi yoluyla uygulayan propofol veya benzodiazepin gibi sedatif ilaçlardan farklı reseptörler aracılığıyla sedasyonu indükler.

Deksmetomidinin sedatif etkisi, endojen uykuyu teşvik eden yollarla yoluyla etki ederek doğal uyku düzenleri oluşturur (91). Hastaların, endotrakeal entübasyon sırasında çok kolay uyanabilen ve komutları takip etme ve iş birliği yapma becerisine sahip olduğu tarif edilmiştir. Rahatsız edilmeden, hastaların anlık olarak uykuya daldıkları kaydedilmiştir (92). Bu özellik, “günlük uyandırma” testlerinin güvenli bir şekilde yapılmasını sağlar. Bu kritik test -ventilasyon uygulanan YBÜ hastalarının zihinsel durumlarını değerlendirmek ve sedasyonu titre etmek için tüm sedatifler kesildiğinde uygulanır- ventilasyonda ve YBÜ'de kalış sürelerini kısaltır (93). Yeterli ancak uyandırılabilir sedasyonun elde edildiği plazma konsantrasyonu yaklaşık 0,2 ila 0,3 ng/ml'dir. Uyanıklık sağlanamayan derin sedasyonun 1,9 ng/ml'nin üzerindeki plazma konsantrasyonlarında meydana geldiği düşünülmektedir (94). YBÜ'de deliryum yaşayan hasta sayısı Deksmetomidin ile sedasyon yapıldığında propofol veya lorazepam veya midazolam ile karşılaştırıldığında önemli ölçüde daha düşüktür (95)(96). Deksmetomidinin hangi mekanizma ile bilinci koruduğu hala net olmamakla birlikte, bir anesteziik maddeye maruz kaldıktan sonra $\alpha 5\gamma$ -aminobütirik asit tip A reseptör ekspresyonunun baskılanmasının rol oynayabileceğini öne süren veriler mevcuttur (97).

Analjezi: Alfa 2 agonistlerinin analjezik etkisine, dorsal boynuzdaki $\alpha 2C$ ve $\alpha 2A$ reseptörünün uyarılması aracılık eder ve pronosiseptif transmitterlerin, P maddesinin ve glutamat salınımının azalması ve internöronların hiperpolarizasyonunu uyarak ağrı iletimini doğrudan baskılar (98). Deksmetomidinin sistemik kullanımı, ameliyat sırasında ve ameliyat sonrasında opioid kullanımını azaltan bir etkiye sahiptir (99). Bu özellik, bariyatrik cerrahi geçiren hastalarda olduğu gibi, ameliyat sonrası apne veya hipoventilasyona eğilimli hastalarda avantajlıdır (100). Ameliyat sonrası YBÜ ortamında, Deksmetomidin infüzyonu plasebo ile karşılaştırıldığında hastaların narkotik gereksinimlerinin %50 oranında azaldığı görülmüştür (92). Genel anestezi sırasında, inhalasyon anesteziiklerinin MAK'ını azaltır (101).

Deksmedetomidin sıklıkla merkezi veya periferik nöral blokajda bir adjuvan olarak kullanılır. İnguinal herni onarımı yapılan çocuklarda %0,25'lik 1 ml/kg bupivakaine adjuvan olarak 1 µg/kg kaudal olarak uygulandığında, herni kesesinin traksiyonuna olan yanıt azalır ve postoperatif analjezi uzar (102). Deksmetomidinin, gönüllülerde ulnar sinir bloğu ve tibial sinir bloğunda ropivakaine adjuvan bir ilaç olarak uygulanması araştırılmıştır. Her iki çalışma da duyusal blokajda yoğunlaşma ve uzama gösterilmiştir. Bu etkinin muhtemelen miyelinsiz C-liflerinin (duyusal) ve daha az ölçüde A-liflerinin (motor fonksiyonu) uzun süreli hiperpolarizasyonu ile ortaya çıktığı düşünülmektedir (103)(104).

Nöroprotektif etkiler: SSS koruyucu etkileri iyi derecede tanımlanamamıştır. Tamamlanmamış serebral iskemi ve reperfüzyona sahip hayvan modellerinde, Deksmetomidinin serebral nekrozu azalttığı ve nörolojik sonucu iyileştirdiği gösterilmiştir. Yaygın görüş, Deksmetomidinin hasar sırasında intraserebral katekolamin çıkışını azalttığı yönündedir. Nöroprotektif etkiler, proapoptotik ve antiapoptotik proteinlerin modülasyonuna bağlanabilir (105). Ayrıca, yaralanma sırasında eksitator nörotransmitter glutamatın azalması koruyucu etkilerin bazılarını açıklayabilir (106).

Transsfenoidal hipofizektomi uygulanan hastalarda, deksmedetomidinin lomber serebral sıvı basıncı üzerinde etkisi olmadığı görülmüştür (107). Diğer çalışmalarda, Transkraniyal Doppler ile ölçülen orta serebral arterdeki SKA hızının artan deksmedetomidin konsantrasyonları ile azaldığı ancak CO₂ yanıtı ve otoregülasyonun korunduğu görülmüştür (108). SKA'daki azalmaya CMRO₂ 'deki azalma eşlik etmez. Yakın zamanlarda, gönüllülerde yapılan bir çalışmada; 0,6 ng/ml ve 1,2 ng/ml serum seviyelerine ulaşmak için gereken deksmedetomidinin uygulaması (hiperventilasyon olsun veya olmasın), SKA'da öngörülen bir azalma ve buna eşlik eden CMRO₂ 'de azalma sağladığı görülmüştür. Bu bulgu, serebral oksijen arz-talep ilişkisinin sürdürülmesi konusunda, hasarlı beyinlerde daha fazla çalışmanın yapılması gerektiğini düşündürmektedir (109).

Deksmedetomidin, nörofizyolojik izlemeyi içeren nörocerrahi prosedürlerinde kullanılmıştır. İntraoperatif olarak Deksmetomidin kullanıldığında kortikal uyarılmış potansiyeller, amplitüdler ve latensler minimal düzeyde etkilenmiştir. Nöbet odaklarının epileptiform aktivitesi Deksmetomidin

ile azalmadığından, nöbet cerrahisi sırasında anestezi yardımcı madde olarak da uygun olabilir (110).

2.Solunum Sistemi Üzerindeki Etkileri: Etkif sedasyon oluşturan konsantrasyonlarda Deksmetomidin uygulanan spontan solunumdaki gönüllü kişilerde, dakika ventilasyonunu azalttığı, ancak pH, arteriyel oksijenasyon veya CO₂ solunum-cevap eğrisinin eğiminde değışiklik oluşturmadağı görölmüştür. Deksmetomidin ve remifentanilin solunumsal parametreler üzerine etkilerini karşılaştıran yine sağlıklı gönüllülerle yapılan bir çalışmada, ciddi uyarana yanıtsızlık sağlayan dozlarda bile hiperkapnik solunumsal yanıt etkilenmemiştir. Normal uyku esnasında da görülen hiperkapnik uyanma fenomeni Deksmetomidin etkisi altında da gösterilmiştir (111).

3. Kardiyovasküler Sistem Üzerindeki Etkileri: Gönüllüler üzerinde yapılan bir çalışmada, Deksmetomidinin doz artımını (0.7'den 15 ng/ml'ye) sağlayabilecek şekilde hedef-kontrollü infüzyon kullanılmış. En düşük iki doz, OAB'de düşüş göstermiş (%13) ve artan dozlarda daha fazla (%12) görölmüştür. Artan Deksmetomidin dozlarında kardiyak debi (%35) ve kalp hızı (maksimum %29) giderek azalmıştır (54). 401 hastadan oluşan faz III çalışmasında, Deksmetomidin ile ilişkili yan etkiler, hipotansiyon (%30), hipertansiyon (%12) ve bradikardi (%9) olarak bulunmuştur (84) . Deksmetomidinin periferik α_2 reseptörlerini etkilerken vazokonstriktif etki göstermesi, arteriyel kan basıncında başlangıçtaki artışın sebebi olarak görölmektedir. Yüksek doz intravenöz yükleme dozları sonucunda hipotansiyon ve bradikardi görölebilmektedir. Yükleme dozunun verilmemesi veya dozunun 0.4 μ g/kg'dan daha düşük tutulması daha güvenli bir hipotansiyon sınırı oluşturmaktadır. Takip edilen bazı hastalarda, IV ve IM deksmedetomidin uygulamasının küçük bir grupta ciddi bradikardi (<40 atım/dakika) ve az da olsa kardiyak arreste sebep olduğı bildirilmiştir. Bu etkiler genellikle ciddi bir komplikasyon oluşturmada kendiliğinden veya gerektiğinde antikolinergikler uygulanarak kontrol altına alınmıştır (54). Deksmetomidin 24 saatten uzun bir süre boyunca infüzyon halinde verilip kesildiğinde bile geri tepkisel etkiler gözlenmemiştir (112). Deksmetomidinin perioperatif oksijen tüketimini azalttığı ve cerrahi stres karşısında sempatik cevabı baskıladığı gösterilmiştir ve bu sebeple miyokardiyal iskemi riskini azaltmada yararlı

olabileceği düşünülmektedir. Bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır (113).

2.3.5. Klinik Kullanımı ve Yan Etkileri

Deksmedetomidinin, kısa süreli sedatif ajan olarak, YBÜ’de entübe haldeki erişkin hastalarda kullanımına onay verilmiştir. Anksiyolitik, analjezik, sedatif, sempatolitik ve minimal solunumsal depresyon etkileri nedeniyle birçok klinik prosedürde kullanımı yaygınlaşmıştır. Girişimsel radyoloji, farklı girişimsel işlemlerde ve görüntülemeler esnasında da kullanımı mevcuttur. Yapılan bir çalışmada MR görüntüleme esnasında 1-7 yaş aralığındaki 140 çocukta midazolam ve propofol ile karşılaştırıldığında etkin bir sedasyon sağladığı gösterilmiştir (54) (114).

Premedikasyon amaçlı kullanımında 0,33-0,67 µg/kg IV dozlarda cerrahi operasyondan 15 dakika önce uygulandığında, bradikardi ve hipotansiyon gibi yan etkileri minimal düzeyde tutarak etkin bir sedasyon sağlamıştır (115). Nazal veya bukkal yolla yüksek biyoyararlanıma sahip olup, küçük çocuklarda kompliyans ve absorpsiyonu iyileştirdiği gösterilmiştir. 3-4 µg/kg dozda ve cerrahiden 1 saat önce uygulanması önerilmektedir.

Yapılan bir çalışmada lokal ya da rejyonel anestezi uygulanan hastalarda, deksmedetomidin (1 µg/kg, 10 dakikadan uzun süre) ve propofol (75 µg/kg/dk, 10 dakika boyunca) intraoperatif sedasyon amaçlı ayrı olarak uygulanmış. Deksmedetomidin daha geç etki göstermiş ancak eşit düzeyde sedasyon sağladıkları ve yakın düzeyde kardiyorespiratuar etkiler gösterdikleri görülmüştür. Deksmedetomidin 0.7 µg/kg/dk infüzyon hızında, operasyon sırasında BIS değerini 70-80 aralığında tutmuştur (54).

Deksmedetomidin normal sedasyon dozunun 10 kat fazlası olarak uygulandığında, çok derin sedasyon veya genel anestezi olarak kullanılmıştır (116). Deksmedetomidinin hafif sedasyon düzeyinde kooperasyon avantajı ve minimal solunumsal etki ile sağladığı analjezi sonucunda, uyanık karotis endarterektomi, uyanık kraniyotomi, derin beyin stimülasyonu, önemli fonksiyonel sahalara yakın nöroşirurjik cerrahiler gibi riskli cerrahilerde uygun bir hipnotik ilaç olarak kullanılmasına olanak sağlamaktadır (108). Cerrahinin sonuna doğru 1 µg/kg

deksmedetomidin IV dozda uygulandığında, öksürme, ajitasyon, hipertansiyon, taşikardi ve titreme gibi istenmeyen genel anestezi yan etkilerinden koruduğu ve ekstübasyon zamanını uzatmadığı bildirilmiştir (117).

Kokain çekilme etkileri, bağımlılık tedavisi, hızlı opioid detoksifikasyonu ve uzun süreli kullanımda ortaya çıkan benzodiazepin ve opioid toleransında kullanımı ve etkileri olumlu bulunmuştur (118). Yoğun bakımda ve pediatrik hasta grubunda, mekanik ventilasyon sürecinde ortaya çıkan opioid ve benzodiazepin ilişkili çekilme sendromunda da kullanımı tanımlanmıştır (119).

2.3.6. Yoğun Bakım Ünitesi

YBÜ’de yeterli sedasyon amacıyla 0.1-1 µg/kg/saat infüzyon dozları uygulanmaktadır. YBÜ’de yükleme ve bolus dozların yerine daha düşük infüzyon dozları önerilmektedir. Bunun sebebi olarak hasta profili ve kritik hastalıkları göz önüne alındığında, ciddi yan etkilerden koruma ve daha stabil bir hemodinami sağlamak amaçlanmaktadır. Opioid ihtiyacını %50’den fazla azaltması, özellikle entübe hastaların weaning sürecinde iyi bir kooperasyon sağlaması ve miyokardiyal iskemi riski fazla olan hastaların hemodinamisini sedasyon altında daha stabil hale getirmesi kullanım avantajları olarak yer almaktadır (54).

YBÜ’de deliryum, uzamış yatış ve artmış mortalite ile ilişkili risk faktörlerindendir (120). MV uygulanan hastalarda sedasyon amaçlı Deksmetomidin infüzyonu ile lorazepam karşılaştırılmış, deliryum ve koma olmadan daha uzun bir ömür ve daha uzun süre ideal sedasyon Deksmetomidin lehine bulunmuştur (95). Minimal solunum baskılanması ve optimal sedasyon sağlayabilme özelliği sayesinde hastaların MV ’den ayrılması aşamasında ciddi katkısı mevcuttur (121). FDA tarafından onay verilen Deksmetomidin infüzyon süresinin maksimum 24 saat olmasına rağmen, daha uzun sürelerde hatta 30 güne kadar güvenle kullanıldığı bildirilen çalışmalar mevcuttur (96).

2.4. Öğrenme ve Bellek

Genler ve çevrenin birbiriyle etkileşimi sonucunda davranışlar ortaya çıkmaktadır. Öğrenme ve bellek, çevrenin davranışları etkilemesi sonucu ortaya çıkan en önemli mekanizmadır. Bu sayede birçok davranış öğrenilmektedir ve öğrendiklerimiz ve hatırladıklarımız sonucunda kendi kimliğimiz oluşmaktadır

(122). Memeli SSS'nin en önemli özelliği, fazla miktarda bilgi depolama ve bu bilgileri işleme yeteneğine sahip olmasıdır. Biyolojik ve modern davranışsal çalışmalar öğrenme ve belleğin tek bir işlem sonucu oluşmadığını kanıtlamıştır (123). Dünya ve çevre hakkındaki bilginin kazanılma işlemi veya deneyimlere dayanarak davranışın değiştirilmesi olayına 'öğrenme' denilmektedir. **Bellek** ise bilginin kodlanması, depolanması ve daha sonrasında tekrar bilinçli ya da bilinçsiz şekilde hatırlanmasıdır. Bu iki kavram birbiriyle sıkı ilişkili olup bir arada değerlendirilmelidir (122). Beyindeki birçok farklı anatomik bölge ve yollarla bellek işlevlerinin bağlantılı olduğu görülmektedir. Bellek; içerik, süre, işlem seviyesi gibi değişkenlere göre alt sınıflara ayrılarak incelenebilmektedir (123).

Zamana Göre Bellek Sınıflaması

Belleğin zamana göre ayrılması ilk defa 19. yüzyıl sonlarına doğru Ebbinghaus, Hering, Atkinson ve Shiffrin tarafından yapılmıştır. Oluşan anıların kalıcılığı saniyeler, saatler, bazen de yıllarca devam edebilmektedir (124).

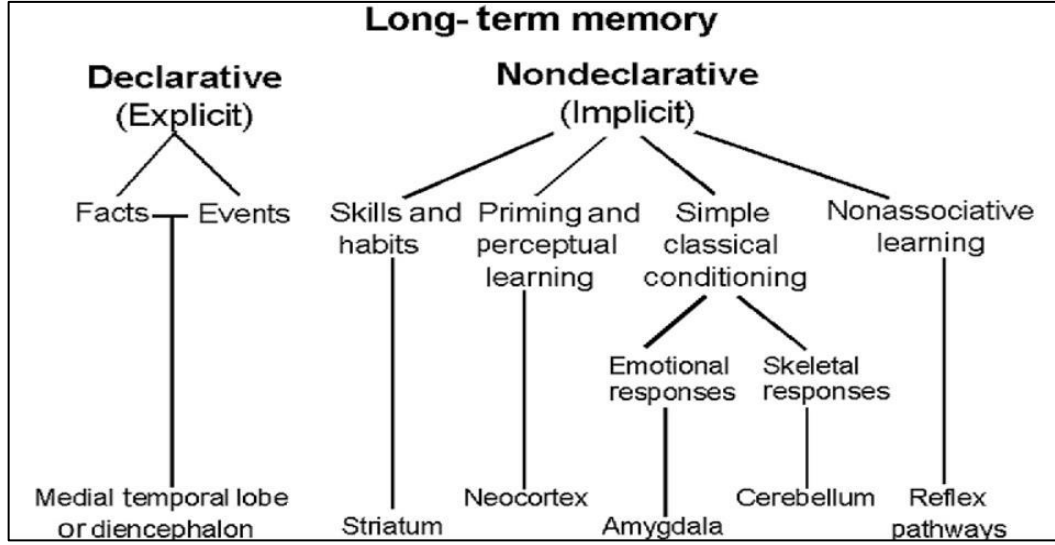
1- Kısa süreli bellek: Duyusal ve algısal etkenler belleğin hızlı ve erken evrelerini oluşturmaktadır. Duyusal veriler saniyeler ya da dakikalar içinde kısa süreli belleğe dönüştürülmektedir. Duyusal bellek (sensory memory), işler bellek (working memory) ve kısa dönem depolama (short-term storage), kısa süreli belleğin temel komponentlerini oluşturmaktadır. Kısa süreli bellek, yeni algılanan duyusal verilerle ilişkisinin yanı sıra uzun dönem bellek depolarından geri çağrılan bilgileri de kapsamaktadır. Bu durum kısa süreli belleğin iki yönlü özelliğini göstermekte olup hem bir veri giriş merkezi hem de çıkış merkezi görevini üstlenmesini sağlamıştır. İlk defa karşılaşılan bir kişinin yüzü gibi yeni algılanan duyusal veriler, kısa süreli belleğin ilk komponentini oluşturmaktadır (125). Kısa dönem belleğe geçiş sırasındaki ilk aşama, algılanan duyusal girdinin kısa dönem depolanmasıdır. Bu süreçte duyusal girdinin gücü ve açıklığı kısa süreli belleğe geçişi belirginleştirir. Girdinin türüne göre işitsel (ekoik) ve görsel (ikonik) olarak duyusal belleği ayırabiliriz.

Kısa süreli depolanmada, depolanan bilgi herhangi bir işlemde geçmeden depolanabilir. Eğer bilgi işleniyorsa işler bellek olarak tanımlanır ve bilginin geçici depolanması ve manipülasyonunu içeren bir kavramdır. Kısa süreli bellek,

prefrontal korteks, pariyetal korteks ve dorsolateral beyin bölgeleriyle bağlantılıdır (124).

2- Orta uzun süreli bellek: Bu tür bellekte depolanan anılar, bellekteki izleri daha kalıcı hale getirilemezse zamanla kaybolur. Kalıcı hale getirilirse uzun süreli bellek olarak tanımlanır. İlkel hayvanlar üzerinde yapılan bazı çalışmalar, bu bellek türünün ya presinaptik uçlarda ya da postsinaptik membranda yer alan ve birkaç dakikadan birkaç haftaya kadar uzayabilen geçici fiziksel veya kimyasal değişikliklerden ya da her ikisinden dolayı oluşabileceğini göstermiştir.

3- Uzun süreli bellek: Orta uzun süreli belleğin, daha uzun süreli tipleri ile gerçek uzun süreli bellek (long-term memory, LTM) ayrımında kesin sınırlar bulunmamaktadır. Uzun süreli belleğin, sinyal iletiminde artma veya inhibisyona yol açan sinapslardaki kimyasal farklılaşmalar yerine yapısal farklılaşmaların sonucunda ortaya çıktığı benimsenmektedir. İlkel hayvanlardan elde edilen elektron mikrograflar, uzun süreli belleklerin oluşması sırasında sinaps yapısında çok sayıda fiziksel değişikliğin oluştuğunu göstermiştir. Hayvanlara presinaptik nöronda protein sentezi için gerekli DNA işleyişini bloke eden ilaçlar uygulandığında, beklenen yapısal değişikliklerin olmadığı ve kalıcı bellek yollarının gelişemediği görülmüştür. Uzun süreli belleğin oluşması direkt olarak, sinapsların sinyal iletimindeki duyarlılıklarını artıran fiziksel yeniden yapılanmaya bağlı olduğu bulunmuştur. Bu fiziksel değişikliklerin en önemlileri, iletici salgılanması sırasında vezikül boşaltma bölgelerinin sayısındaki artış, presinaptik uç miktarında artış, transmitter taşıyan veziküllerin sayısında artış, dendritlerde meydana gelen yapısal değişikliklerdir (126). Uzun dönem belleğin saklanan bilginin içeriğine göre sınıflandırılması ve ilişkili oldukları beyin bölgeleri Şekil 8’de gösterilmiştir.



Şekil 8: Uzun dönem belleğin sınıflaması ve beyinde bağlantılı olduğu sahalar (127)

3.A- Deklaratif (eksplisit) bellek

Yer ve mekanın, olayların, insanların ve gerçeklerle ilişkili bilgilerin bilinçli bir şekilde hatırlandığı bellektir. Deklaratif bellek oldukça değişken yapıda olup, bilgilerin farklı parçaları farklı koşullarla ilişkili olabilir. Medial temporal lob ya da diensefalonda işleyiş bozukluğu olduğunda deklaratif belleğin kaybına bağlı olarak nörolojik amnezi ortaya çıkmaktadır (128).

Deklaratif bellek, epizodik bellek (olaylar ve kişisel deneyimlerle ilgili) ve semantik bellek (gerçekler için olan tip) olarak ayrılmaktadır. Tulving tarafından yapılan tanımlamaya göre; semantik bellek gerçeklerle ilgili bellekten oluşurken, epizodik bellek bireysel tecrübeler ve otobiyografik bellekten meydana gelir (129). Semantik ve epizodik bellek 4 kavram ile tanımlanır: kodlama, depolama, pekiştirme, geri çağırma. Kazanılan yeni bilginin belleğe işlenmesi ve daha önce işlenen bilgilerle bağlantı kurulmasına **kodlama**, bilgilerin bellekte saklanmasına **depolama**, kararsız olan bilginin sinaptik kimyasal olaylarla güçlenip kalıcı hale gelmesine **pekiştirme** ve saklanan bilginin hatırlanmasına **geri çağırma** denir (122). Tulving'e göre epizodik bellekte hasar varsa semantik bilgi yine de elde edilebilir. Fakat epizodik bellek, semantik bilgi olmadan oluşamaz. Bu yüzden semantik sistemin bozukluğu hem semantik hem epizodik belleği sekteye uğratar. Ancak epizodik sistem semantik sistem için gerekli değildir (130).

3.B- Non-deklaratif (implisit) bellek

Non-deklaratif bellek klasik şartlanma, beceriler ve alışkanlıkları kapsar ve çoğunlukla tamamen bilinç dışıdır. Deklaratif ve non-deklaratif bellek tipleri farklı şekillerde ve beynin farklı kısımlarında işlenseler de deklaratif bellek sürekli tekrarlarla refleksif belleğe dönüşebileceği için, bu iki bellek bağlantılıdır. Piyano çalmak ya da araba kullanmak gibi kompleks davranışların birçok bölümü alışkanlık yanıtlarına dönüşür (131). Non-deklaratif bellek, deklaratif belleğin aksine esnek değildir ve öğrenmenin meydana geldiği orijinal uyarı koşullarıyla yakın temas içindedir (122)

Deklaratif olmayan bellek dört ana başlık altında sınıflandırılabilir:

1) Asosiyatif (çağrışımlı) öğrenme: İki farklı uyaran arasındaki ilişkinin ya da bir uyarı ile bir davranış arasındaki ilişkinin öğrenildiği öğrenme şeklidir. İki temel bileşenden oluşmaktadır. Refleksif süreçleri temel alan ve iki farklı uyarıyı birbiriyle eşleştiren duruma **klasik koşullanma** denir. Dokunma, ışık, ses gibi etkisiz veya zayıf yanıt oluşturan bir uyaran ile şok veya yiyecek gibi etkin bir yanıt (salya ve tükürük artışı, ekstremiteler çekme) oluşturabilecek koşulsuz bir uyaran seçilir. Koşulsuz tepkiler içsel olup, öğrenmeden bağımsızlardır. Çağrışımlı öğrenmede; koşullu uyaran ile koşulsuz uyarının birlikte tekrarlayan uygulamaları neticesinde koşullu uyarana karşı farklı bir yanıt oluşması hedeflenir ve oluşan bu yanıt koşullu yanıttır. Diğer koşullanma **operant (edimsel) koşullanmadır**. Edimsel koşullanmayı anlatan deney düzeneğinde, aç bir sıçan deney bölmesine yerleştirilir ve bu sıçan deney odasındaki herhangi bir duvarda var olan kola dokunduğunda ödül olarak yemek verilir. Bu davranış ve ödüllendirme birkaç kez tekrarlandıktan sonra sıçan, acıktıkça duvardaki kola dokunmaya başlar. Deney düzeneğinde de görüldüğü üzere edimsel koşullanma ceza ve ödül sisteminin temelini oluşturur ve davranış sonuç ilişkisine açıklık getirir. Eğer sonuç olumluysa davranış tekrarlanır, olumsuz ise davranış terk edilir.

2) Non-asosiyatif öğrenme: Bu tür öğrenmede organizma bir tek uyaran hakkında bilgi toplar. Basit bir öğrenmedir. Çoğunlukla omurgasız hayvanlarda korkma, göz kırpması, fleksiyon gibi refleks cevaplar üzerinde araştırma yapılmıştır. Habitüasyon (alışma) ve sensitizasyon (duyarlılaşma) öğrenme alt tiplerinde incelenmektedir. Non-deklaratif belleğin en basit hali **habitüasyon (alışma)** olarak

anılmaktadır. İlk kez denk gelinen çevresel bir uyarıya karşı canlılar tarafından yanıt geliştirilir ve bu uyaran zarar verici nitelikte değilse tekrarlayan uygulamalar sonucunda canlı bu uyarıya alışır ve tepkisi azalarak kaybolur. Canlının karşılaştığı uyarıya karşı beklenen temel tepkiden daha abartılı bir tepki vermesine **sensitizasyon (duyarlılaşma)** denilmektedir. Genellikle rahatsızlık oluşturan bir uyaranı takiben zayıf nitelikte başka bir uyaran uygulandığında, bu zayıf uyarana verilen tepkide artış görülmektedir. Her iki non-asosiyatif öğrenme biçimi de kısa süreli veya uzun süreli yanıt üretebilir ve öğrenilen durumlar için oluşan bellek türü sadece uyarının tekrarlanma sıklığına bağlıdır (132).

3) Motor öğrenme (prosedürel): Bu öğrenme tipi bilinçdışı geri çağırma, beceri ve alışkanlıklar ve bilinçdışı öğrenmenin tipik örnekleridir. Yürümek ve konuşmak gibi kolaylıkla yerine getirilen beceriler, çocukluk çağından öğrenilen ve oldukça kompleks motor hareketleri içeren becerilerdir. Motor öğrenme için bilinçdışı gerçekleşen davranışlarla çevresel uyarılar arasında kompleks bağlantılar mevcuttur ve bu tip öğrenmede motor korteks ve bazal gangliyonlar birlikte rol alır.

4) Hazırlama (priming): Kazanılmış deneyimlerin neticesinde bir ipucuyla, sözcük veya herhangi bir durumu tanımlamayı sağlayan gelişmiş bir yetenektir. Herhangi bir öğreti ile ilk kez karşılaşıldığında; öğreti beyne iletilir ve ilgili bölümde işleme tabi tutulur ve bu öğreti ya da öge ile tekrar karşılaşıldığında daha hızlı hatırlanılmaktadır. Hazırlama, rastgele bir uyaran ile tekrar karşılaşıldığında, daha hızlı ve daha verimli bir yanıt oluşmasını sağlamaktadır. Bazı parçaları eksik olan bir resimden tümünü tahmin edebilme veya bir sözcüğün sadece ilk harfi söylendiğinde geri kalanı tahmin edebilmek örnek olarak verilebilir (133).

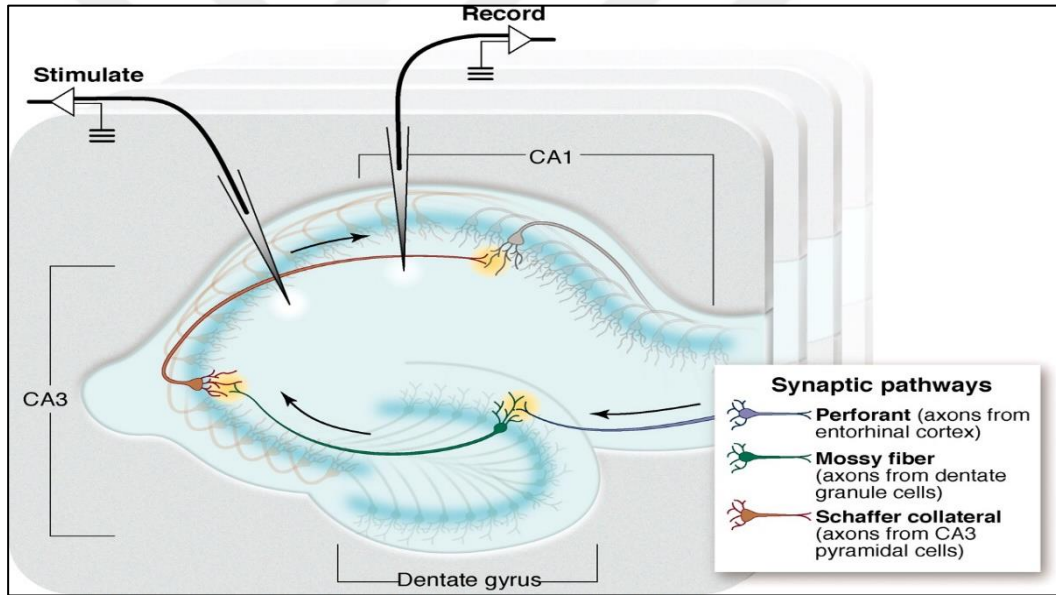
2.5. Öğrenme-Bellek ve Sinaptik Plastisite

Öğrenme ve bellek oluşumu; kimyasal, elektrofizyolojik ve sinaptik değişiklikleri, gen ekspresyonunu ve yeni proteinlerin oluşmasını kapsar. Bilimsel çevreler bilinç, davranma, öğrenme ve bellek oluşumunun moleküler temellerini aydınlatmaya çalışmaktadır. Ancak nöral ağın kompleks anatomisi ve fizyolojisi nedeniyle bellek oluşumunun temelinde yatan moleküler mekanizmayı anlamak oldukça güç. Donald Hebb'in hipotezi bellek oluşumunun hücrel mekanizması için en temel hipotez olarak görülmektedir. Bu hipoteze göre anılar, merkezi sinir

sisteminde nöronlar arasındaki sinaptik bağlantıların gücündeki değişiklikler olarak saklanmaktadır (134).

Sinaps, nöronlar arasında bağlantının olduğu, nöronların birbiriyle etkileşim içinde olduğu alandır ve merkezi sinir sistemindeki sinaptik bağlantının sayısı, yapısı ve gücü canlılar için önemlidir. Nöronlar arasındaki sinaptik bağlantının değişme kapasitesine **sinaptik plastisite** denir. Sinaptik plastisite, belleğin ve davranışın temelinde olan mekanizmadır. Sinaptik plastisitenin, uzun dönem güçlenme (UDG) ve uzun dönem baskılanma (UDB) olmak üzere iki önemli çeşidi vardır (135).

UDG, sinaptik gücün aktivite bağımlı olarak uzun zamanlı artmasıdır ve Hippokampus ile ilgili yaptığı çalışmalarla ilk kez Tim Bliss ve Terje Lomo tarafından tanımlanmıştır. Glutamat, NMDA reseptörü ile bağlantılıdır.



Şekil 9: UDG oluşumu sırasında nöronal yollar (136)

Hippokampus, serebral korteks ve amigdalada ortaya çıkan çağrışımlı öğrenme, uzaysal öğrenme ve uyum değişikliklerinin temeli hücresel mekanizmalardır (137).

UDG'yi aydınlatmak amacıyla yapılan çalışmalar özellikle Hippokampusün CA1 bölgesindeki Schaffer kollateralleri üzerine yoğunlaşmıştır. Hippokampüste UDG oluşumunda nöral ağda üç nöron grubu yer almaktadır. Veri, perforant yolak aracılığıyla entorinal korteksten başlayıp dentat girusa taşınır ve dentat granül

hücreleri ile sinaps oluştururlar. Daha sonra bilgi, mossy lifleri (dentat granül hücrelerinin aksonlarından oluşur) aracılığıyla Hippokampusün CA3 bölgesine taşınarak bu bölgedeki piramidal hücreler ile sinaps oluşturur. CA3 bölgesindeki sinaptik oluşumları takiben Schaffer kollateralleri olarak tanımlanan piramidal hücre aksonları aracılığıyla aynı taraftaki CA1 bölgesine ulaştırılır. Bu bölgedeki piramidal hücrelerle gerçekleşen sinaptik oluşumları takiben piramidal hücrelerin aksonları aracılığıyla bilgi, kortikal ve subkortikal yapılara taşınmak üzere Hippokampüsten çıkar (138).

UDG oluşumunu aydınlatmak amacıyla çok sayıda çalışma yapılmıştır ve bu çalışmalar neticesinde UDG'nin, eksitator bir nörotransmitter olan glutamatin NMDA ve AMPA reseptör alt tipleriyle ilişkisi olduğu görülmüştür (139). Kanal proteinleri ile kenetlenmiş iyonotropik reseptörlerdir. NMDA reseptörünün ortasında bir Mg^{+2} tıkaçı yer almaktadır ve Mg^{+2} 'nin bağlanması voltaj bağımlı bir aktivite oluşturur. Böylece istirahat membran potansiyelinde Mg^{+2} kendi bağlanma yerinde kalır ve reseptöre glutamat bağlansa bile kanal açılmaz.

Hücre depolarize olursa yani membran potansiyeli artarsa Mg^{+2} bağlanma yerinden ayrılır ve ortamda glutamat varsa kanal uyarılıp açılabilir. AMPA reseptörü Na^{+} kanalı ile kenetlidir. Bu reseptörün uyarılması sonucu hücre içine fazla Na^{+} girişine ve EPSP oluşumuna sebep olur. Ortaya çıkan aksiyon potansiyeli nöronal iletinin devamını sağlar. AMPA reseptörlerinin uyarılması sonucu oluşan EPSP sonucunda hücre depolarize olur ve NMDA reseptörü Mg^{+2} kaynaklı engelden kurtulur. Sonrasında Mg^{+2} tıkaçının açılmasıyla postsinaptik sinir ucuna Ca^{+2} girişi artar ve Ca^{+2} etkisiyle ilgili hücre içi sinyal yolları aktive olur ve UDG oluşumu sağlanır (140)

2.6. Öğrenme-Bellek ve Hippokampus

Öğrenme ve bellek sürecinde birçok farklı beyin bölgesi işlevseldir. Frontal, oksipital, pariyetal, temporal loblar ile korteks, limbik sistem ve hippokampusün kendileriyle ve farklı yapılarla aralarında oluşan nöronal bağlantılar bu süreçte katkıda bulunur (134).

Limbik sistem, bellek oluşumunda en önemli rolü üstlenmektedir ve kişinin korunması ve türün devamlılığının sağlanmasına katkıda bulunur (141). Limbik sistem davranışta da önemli rol oynamaktadır. Deneysel çalışmalarda limbik

sisteme olan hasarın, davranışlar ve bellek üzerinde belirgin olumsuz etkileri olduğunu göstermişlerdir (142). Limbik sistem tek bir oluşumdan ziyade, birbirleriyle etkileşim içinde olan sistemler bütünüdür. Dopamin, serotonin noradrenalin, glutamat, GABA ve asetilkolin gibi nörotransmitter sistemlerini içeren ve bağımlılık, stres, bellek ve plastisite oluşumunda birbiriyle etkileşim içinde olan bir nöronal ağıdır. Hippokampal oluşum, medial prefrontal korteks, limbik striatum (nükleus akkumbens) ve amigdaloid kompleks limbik sistemi oluşturmaktadır (141)(142). Limbik sistem, serebral korteksin birçok yerinden uyarılar alır ve algıladığı birçok deneyimi tek tecrübe halinde bütünleştiren çok yönlü asosiasyon alanları içermektedir.

Hippokampus, dentat girus ve subikulum tarafından oluşan ve parahippokampus tarafından çevrelenen primitif kortikal oluşuma, hippokampal formasyon adı verilmektedir. Hippokampus, kısa dönem belleği uzun dönem belleğe çevirmede önemli rol üstlenir. Temporal bölge, uzun süreli bellek ile ilgili muhtemel anatomik bölge olarak düşünülmektedir. Bilateral Hippokampus hasarı olan canlılarda anterograd amnezi oluşma ihtimali olup, bu sebeple yeni öğrenilecek olan uzun süreli bellek kayıtları oluşturulamaz. Hippokampüste yer (place) hücreleri olarak bilinen hücreler, üç boyutlu (uzaysal) bellek oluşumunda rol oynamaktadır ve bulunduğumuz konumu tanımlamamıza olanak sağlamaktadır. Bu sayede dış ortam algılanır ve üç boyutlu olarak bulunduğumuz lokasyonları hatırlarız (142). Hippokampus, birçok bölgeden girdi alıp ve birçok bölgeye çıktı göndermekle birlikte; görsel, işitsel ve somatosensoryal korteksten direkt ve indirekt yollarla, olfaktör sistemden de doğrudan girdiler alır. Dış bölgelerden gelen girdiler Hippokampusün kendi içindeki nöral yolaklarda iletdikten sonra tekrar korteks, amigdala gibi beyin bölgelerine gönderilir. Hippokampal sistemdeki nöral ağ çeşitli nöromodülatörler (serotonerjik, dopaminerjik, kolinerjik, noradrenerjik projeksiyon lifleri) içerir. Hippokampal internöronların arasındaki sinapslar çoğunlukla GABA'eriiktir ve Hippokampus piramidal nöronları ise glutamaterjiiktir (143).

Hippokampusün temel fonksiyonları çevresel uyarıları algılama, zamanlama, ilişkilendirme ve bellek yapılanması olarak tanımlanabilir. Uzaysal öğrenmedeki görevini net olarak ortaya koymak için yapılan çalışmalarda

Hippokampusün fonksiyonları üç bölüme ayrılmıştır. İlk fonksiyon konumsal verilerin yorumlanması, ikinci fonksiyon ise zamanlama (timing)'dır. Hippokampus, epizodik belleğin kodlanmasında görev alır ve canlının yaşamındaki önemli olayların veya kişisel tecrübelerinin zamansal ilişkisini kodlar ve sıralar. Ayrıca iki uyarı arasındaki zamansal ilişkiyi kurmada da rol üstlenir. Üçüncü fonksiyonu çoklu bağlantıları (multimodal associations) kurmaktır. Farklı duyuşal girdileri düzenler, birbiriyle ilişkisini kurar ve kodlar. Bir uyarının yeri, tadı, kokusu, ödöl veya ceza ile sonuçlanması gibi birçok farklı özelliği Hippokampus tarafından yorumlanır ve uyarıyla bağdaştırılır (125).

2.7. Öğrenme ve Belleğin Değerlendirilmesi

Nörobijolojik araştırmalar beynin temel morfolojik ve işlevsel yapılarının farklı memeli sınıflarında birbirine benzer olduğunu ortaya koymaktadır ve davranış seviyesinde de yakın benzerlikler bulunmaktadır. Hayvan ve insan beyninin işleyişinin aydınlatılması ve insanlardaki davranış bozukluklarına çözüm üretilmesi amacıyla, davranışsal süreç ve mekanizmaların araştırılması önemlidir. Bu nedenle hayvan çalışmalarından elde edilen bilgiler insanlar açısından değerlidir.

Laboratuvar ortamında yapılan nörobijolojik ve davranışsal çalışmalar esnasında en yaygın kullanılan deney hayvanı genellikle sıçanlardır. Sıçanların avantajları, üretim ve bakımı oldukça kolay ve ekonomik olmalarıdır (144).

2.7.1. Sıçanların Lokomotor ve Bilişsel Yetilerinin Değerlendirilmesi

Hayvan davranış deneyi (HDD) modelleri sıçanlarda otonom fonksiyonlar, öğrenme, hafıza, anksiyete ve lokomotor hareketler gibi birçok özelliğın değerlendirilmesine olanak sağlamaktadır. Sıçanların lokomotor ve bilişsel yetilerinin değerlendirilmesinde tanımlanmış birçok hayvan davranış deneyi (HDD) modeli bulunmaktadır. Ancak bilimsel yeterlilik kriterlerinin hepsini kapsayan bir HDD modeli yoktur ve çoğu %100 sonuç verememektedir. HDD'ler bilimsel teknolojik gelişmelerin katkısıyla giderek daha ideal kriterlerde yapılmaktadır (145).

12 saatlik gece-gündüz ritminin uygulandığı bir odada, 23±1°C oda ısısında ses, ışık ve barınma koşullarının standardize edildiği ortamlarda HDD'lerinin

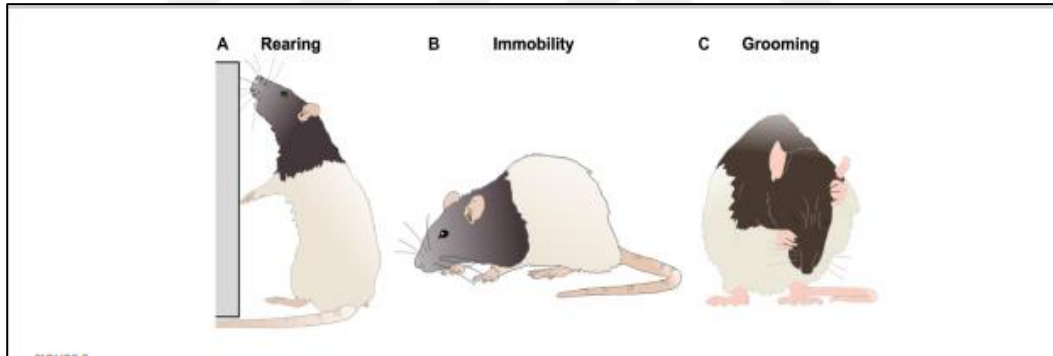
yapılması tavsiye edilmektedir. Deney hayvanları ile ilgili belirli seçim, barınma ve beslenme kriterleri deneylerin optimal sonuçlar vermesi açısından önemlidir. Seçilecek yavru sıçanların aynı anneden, tek gebelikte doğan ve aynı şartlarda beslenip aynı zamanda süten kesilerek anneden ayrılması önerilmektedir. Annelerinden ayrılan yavruların kardeşleriyle aynı kafeste standart yem ile beslenmesi, davranış deneylerinin yapılacağı zaman birbirine yakın ağırlıkta olmalarını ve nöromotor gelişiminin aynı düzeyde olmasını sağlamak amacıyla önemlidir. Tecrübeli anne sıçanların yavrularının seçilmesi deneye alınacak sıçanların anne tarafından reddedilme veya yenmesini engellemek için avantaj sağlamaktadır. Bir diğer önemli husus, sıçanların mümkün olduğunca aynı kişi tarafından, aynı şekilde düzeneklere konması ve odada sürekli aynı noktada durması, kıyafet ve kokusunu bile deneyler süresince aynı şekilde koruması önerilmektedir (146).

Uzaysal öğrenmenin değerlendirilmesinde son yıllarda erkek cinsiyet daha çok tercih edilmektedir. Sebep olarak dişilerin, menstrüel hormonal farklılık ve hippocampus gelişimindeki farklılıkları öne sürülmektedir. Sıçanlarda davranış deneylerinin, 80-85. günlerden sonra yapılması önerilmektedir. Sebep olarak bu zaman diliminde nöromotor (çevresel) gelişiminin tamamlandığı gösterilmiştir. Ancak deneyler için yapılan çalışmalarda ağırlığın bir gösterge olduğu da savunulmuştur. Ortalama 180-400 gr ağırlığındaki erişkin sıçanların deneylerde etkin sonuçlar verdiği gösterilmiştir.

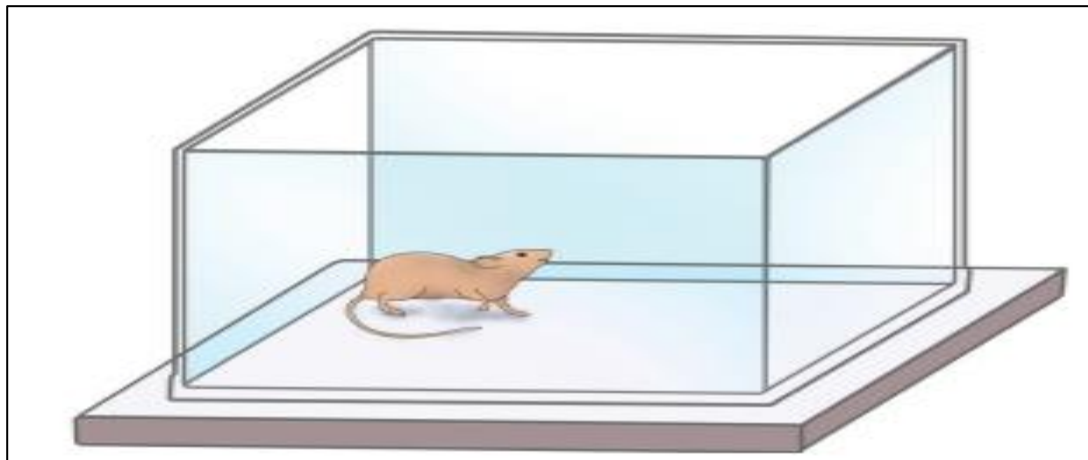
2.7.2. Açık Alan Testi (Open Field Test)

AAT sıçanların sedasyonunu, duygusal durumunu ve lokomotor aktivitelerini ölçmede kullanılan bir testtir ve postnatal 10. haftada yapılması önerilmektedir (147). 1930'lu yıllarda Hall tarafından geliştirilmiştir ve yaygın olarak kullanılmaktadır. Sıçanlarda ATT sonucu ortaya çıkan lokomotor aktivitedeki olumlu değişiklikler iyileşmenin, olumsuz değişiklikler ise beyin fonksiyonlarında bozulmanın işareti olabilmektedir. ATT ile sıçanların sağlık durumları da değerlendirilebilmekte olup, stresli ya da sağlıklı hayvanlar daha az hareket halindedir.

Bu test düzeneği sıçanların davranışının ölçülmesine olanak tanır. Kaçmanın mümkün olmadığı duvarlarla çevrili açık bir alana hayvan yerleştirilir. Hayvanın uyum sağladığı çevresinden uzaklaştırılıp açık alan düzeneğine aktarılmasından sonra yapacağı davranışlar ortaya çıkar. Ortalama beş dakika boyunca, loş ışık altında ve açık alan aparatının ortasına yerleştirilmek suretiyle hayvanın davranışları kayıt altına alınmaktadır. Hayvanın anksiyete benzeri davranışlar gösterip göstermediğini belirlemek için hareket, iki ayak üstüne kalkma (rearing) sıklığı ve öz bakım (grooming) sıklığı gibi parametreler incelenir. Tigmotaksis, duvarlara yakın yürümek anlamına gelmekte olup kaygı benzeri davranışların belirtisidir. Düzeneğin orta bölgesinde daha fazla vakit geçiren hayvanın kaygısı daha düşüktür. Ayrıca stresli hayvanlar rearing ve grooming gibi basmakalıp davranışlarda sergilerler. AAT, birçok farklı davranış parametresinin basit bir düzenekle değerlendirilmesine olanak sağladığı için günümüzde halen popülerliğini korumaktadır (148).



Şekil 10: Sıçanların davranış tanımlamaları (149)



Şekil 11: Açık alan testi (AAT) düzenek örneği (145)

2.7.3. Morris Su Tankı (Morris Water Maze) Testi

MST yaklaşık 117–210 cm çapında ve 35-90 cm yükseklikte dairesel bir tanktır ve yaklaşık 45 cm yüksekliğe kadar ılık matlaştırılmış su ile dolu haldedir. MST deneyi optimal oda ısısında ($23\pm1^{\circ}\text{C}$) ve $21-26^{\circ}\text{C}$ aralığında su sıcaklığında yapılması önerilmektedir. Deney süresince hayvanların bilgisayar yardımlı video kamera ile tank içindeki takibi yapılır. Tank sanal olarak dört alana bölünür. 10x10 cm ebatlarında ve su seviyesinin yaklaşık 2 cm altında kalacak şekilde ayarlanan, şeffaf pleksiglastan yapılmış, su içinde gözükmeyecek renkte gizli bir platform dört alandan herhangi birinin ortasına sabitlenir. Tank, içerisinde sabit ve farklı görsel izler bulunduran geniş bir odada bulunmaktadır. Deneyleri yapan kişinin de bu noktada mümkün olduğunca aynı pozisyonda ve lokasyonda durması önerilir. Deney ortalama 4 ila 6 gün aralığında ve her bir hayvan için günde 4 deneme ile yapılmaktadır. Sıçanlar tanka atılırken, tankın etrafında rastgele seçilmiş 4 farklı noktadan herhangi birinden başlayarak ve yüzleri tank duvarına bakacak şekilde suya bırakılır. Sırasıyla diğer sıçanlar da aynı bölgeden bırakılır. Sıçan deneye başladıktan sonra tank içinde platformu bulana kadar ya da 30 ile 180 sn arasında değişen sürelerde suda tutulup çıkarılır. Sıçanların suda kalma süreleri deneyler arasında farklı olabilmekte ancak önemli konu her hayvan için eşit süre verilmesi gerekmektedir (150).

Sıçanlar, platformu bulup üstüne çıktıktan sonra bekletilme süreleri değişmekle birlikte ortalama 10-15 sn'dir. Aynı gruptaki tüm sıçanlar sırasıyla ilk turu geçirdikten sonra başka bir noktadan 2.tur başlatılır. Her tur arası belli bir süre beklenmiş olmaktadır. Bu süreler farklı çalışmalarda değişebilmektedir (151).

MST testi, ilk kez Richard G. Morris tarafından, Hippokampüse bağımlı mekansal öğrenmenin test edilebilmesi ve uzun dönem uzaysal belleğin değerlendirilebilmesi için oluşturulmuştur. Bellek ve mekansal öğrenme araştırmalarında fazlaca kullanılmaktadır (152).

Sıçanların performansı genellikle video kamera ve görüntü analizi yapan bilgisayar sistemi ile değerlendirilmektedir. Sıçanların suda izledikleri rota, atıldığı yerden platforma varıncaya kadar geçen zaman ve katedilen mesafe, sanal 4 bölgedeki harcadığı süre ve yüzme hızı kayıt altına alınmaktadır (153).

Çoğu zaman öğrenme deneyleri bitiminden bir gün sonra probe-trial testi uygulanır. Öğrenmenin seviyesini belirlemek için yapılmaktadır. Bu test yapılırken daha önce yerleştirilen platform kaldırılır ve sıçanların 1 dakika içinde daha önce platformun bulunduğu bölgede ne kadar süre geçirdiği kaydedilmektedir. Platformun yerini iyi öğrenmiş bir hayvanın geçirdiği vaktin veya mesafenin en az %35'ini platform alanında geçirmesi umulmaktadır (154).

2.7.4. Yükseltilmiş Artı Labirent Testi (Elevated Plus Maze)

Yerden yüksekliği ve uzunlukları 50 cm olan, genişlikleri 10 cm'lik açık ve kapalı alanlar içeren artı şeklindeki labirent kullanılmaktadır. Deney düzeneğinin yerden yükseltilmiş olması, sıçanların daha önce bilmedikleri çevreyi tanıma davranışları esnasında anksiyetelerini arttırıcı bir sebeptir. YALT sırasında sıçanlar sıklıkla alanın merkezine doğru ve yüzü açık olan kollardan birine bakar şekilde bırakılırlar. Sıçanların doğuştan gelen yüksek ve açık alanlardan korkuyor olmaları sebebiyle düzeneğe belirtildiği gibi bırakılmaktalar. Kapalı kollarda uzun süre geçirmesi, açık kollarda bulunma sayısında azalma, hareketsizlik süresindeki uzama, merkezi bölgede gezinme süresindeki azalma ve rearing hareketindeki artış anksiyete lehine davranış değerlendirmeleri olarak yorumlanmaktadır.



Şekil 12: Yükseltilmiş artı labirent testi (YALT) düzenek örneği (145)

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu onayı alındıktan sonra (Ek-1) çalışmaya başlandı. Multidisipliner Deney Hayvanları Laboratuvarı'nda barınma, beslenme ve anestezi ilaç uygulamaları yapıldı. Öğrenme ve bellek testleri ise Biyofizik Anabilim Dalı Öğrenme Laboratuvarı'nda uygulandı.

Çalışmaya, Wistar cinsi toplam 75 adet dişi ve erkek yenidoğan sıçan dahil edildi. Yavru sıçanlar doğumlarından itibaren, 12 saat gündüz/12 saat gece olacak şekilde aydınlatma altında, 22-24°C oda ısısında ve %40-60 nem oranı korunarak standart laboratuvar koşullarında takip edildi. Yavru sıçanlar, anestezi uygulamaları sonrasında emzirme amaçlı tekrar anne sıçanların yanına bırakılması gerekliliğinden dolayı mümkün olduğunca az dokunulmaya çalışıldı ve yavrulara dokunacak kişi sayısı azami şekilde ve aynı kişilerden oluşturuldu. Bu kişiler tarafından sık eldiven değiştirilerek yavru sıçanlara işlemler yapıldı. Anne sıçan tarafından yavruların yenmesini (kanibalizm) engellemek amacıyla bu kurallara özen gösterildi. Postnatal 30-35.günde yavru sıçanlar cinsiyetine göre dişi ve erkek olarak ayrı kafeslere alınıp annelerinden ayrıldı (155).

3.1. Çalışma Grupları

Proje kapsamında çalışmaları yürütmek amacıyla beş ayrı deney grubu oluşturuldu. Kontrol grubu hariç enjeksiyon yapılan tüm gruplar %50 oksijen ile anne sıçandan ayrı bir düzenekte derlenene kadar takip edildi.

Kontrol grup (n=15): Herhangi bir enjeksiyon uygulanmamıştır.

Sham grup (n=15): Postnatal 7.,9. ve 11. günlerde intraperitoneal salin (%0.9 izotonik) enjeksiyonu uygulanan grup.

DEX grup (n=15): Postnatal 7.,9. ve 11. günlerde intraperitoneal 20 mcg/kg Deksmetomidin enjeksiyonu uygulanan grup.

KET grup (n=15): Postnatal 7.,9. ve 11. günlerde intraperitoneal 75 mg/kg Ketamin enjeksiyonu uygulanan grup.

DEX+KET grup (n=15): Postnatal 7.,9. ve 11. günlerde intraperitoneal 20 mcg/kg Deksmetomidin enjeksiyonunu takiben 5 dakika sonra intraperitoneal 75 mg/kg Ketamin uygulanan grup.

Tüm gruplardaki sıçanlar postnatal 45.günde (P45) öğrenme deneylerine alındı. İlk olarak Morris su tankı (MST) testi uygulandı. İlk 5 gün training (eğitim) uygulandı. Deneyin 6.gününde (P50) probe trialleri alındı. Açık alan testi (AAT) ve yükseltilmiş artı labirent testi (YALT) probe trialleri alındıktan hemen sonra (P50) uygulandı. Öğrenme deneyleri biten sıçanların postnatal 51. günden (P51) itibaren elektrofizyolojik kayıtları alındı.

Deney grupları	Enjeksiyon günleri	MST	Probetrial+AAT+YALT	UDG
Kontrol	-	P45-P49	P50	P51
Sham	P7, P9, P11 % 0,9 İzotonik	P45-P49	P50	P51
DEX	P7, P9, P11 20 mcg/kg Deksmetomidin	P45-P49	P50	P51
KET	P7, P9, P11 75 mg/kg Ketamin	P45-P49	P50	P51
DEX+KET	P7, P9, P11 20 mcg/kg Deksmetomidin+ 75 mg/kg Ketamin	P45-P49	P50	P51

Tablo 1: Deney protokolünün zaman ilişkili çizelgesi

3.2. Anestezi Uygulaması

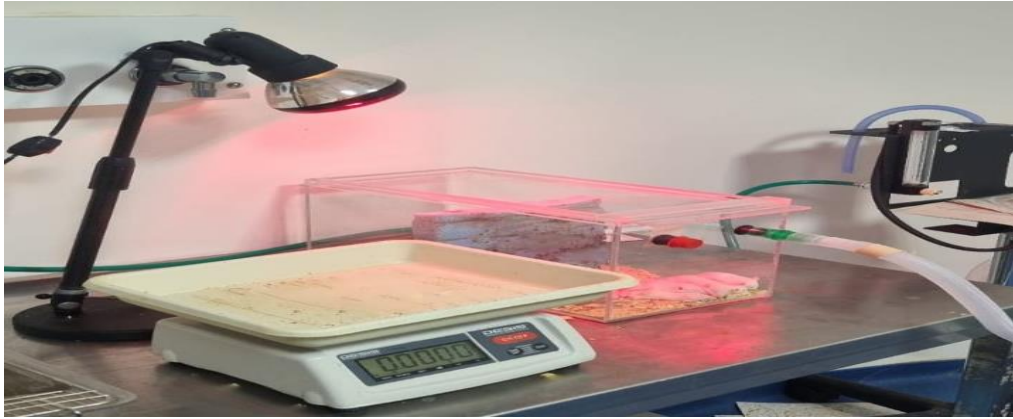
3.2.1. Anestezi Düzenegi, İlaç Uygulamaları ve İzlem

Kontrol grubu hariç diğer tüm gruplar salin ve ilaç uygulamasından sonra oksijen gaz girişi mevcut olan özel bir chambera alındı. Farklı annelerden olan yavruların karışmaması için chamber, iki bölmeli olacak şekilde özel olarak tasarlandı. Yavru sıçanları hipotermiden korumak için ısı kaynağının uzaklığı

ayarlandı. Belirtilen günlerde Sham grubuna 0.5 cc salin i.p. (% 0.9 NaCl), DEX grubuna 20 mcg/kg i.p. Deksmetomidin, KET grubuna 75 mg/kg i.p. Ketamin ve DEX+KET grubuna önce 20 mcg/kg i.p. Deksmetomidin 5 dakika sonra 75 mg/kg i.p. Ketamin uygulandı. Enjeksiyon yapılan tüm yavru sıçanlar annelerinden ayrı bir şekilde özel hazırlanan chambera alındı. Bir saat boyunca chamber içine %50 oksijen verilerek takip edildi. Anestezi derinliği, solunum frekansları ve cilt rengi izlenerek takip edildi.



Şekil 13: Yavru sıçanlara intraperitoneal ilaç enjeksiyonu



Şekil 14: Enjeksiyon sonrası yavru sıçanların takip edildikleri düzenek

3.2.2. Anestezi Sonlandırılması

Bir saatlik takip süresinin ardından oksijen desteği kesildi. Yavruların derlenmesinden emin olunduktan sonra annelerinin yanına geri bırakıldı.

3.3. Öğrenme ve Bellek Ölçümleri

Tüm gruplardaki sıçanlar postnatal 30-35.günlerinde cinsiyetlerine göre ayrı kafeslere aktarılıp, yem ve su içme yetileri takip edildi. Öğrenme ve bellek testlerinin başlamasından 2 gün öncesine kadar Deney Hayvanları Laboratuvarı'nda standart koşullarda bakılmaya devam edildi. Postnatal 43.gün sıçanlar öğrenme testlerine adaptasyon amaçlı Biyofizik Anabilim Dalı Öğrenme Laboratuvarı'na taşındı. Sıçanların bakımı aynı standart koşullarda devam etti. 2 gün boyunca sıçanlara handling (ele alıştırma) uygulandı. Handling işlemi sadece deneyler boyunca sıçanlara dokunacak kişi tarafından uygulandı.

3.3.1. Öğrenme Deneyleri

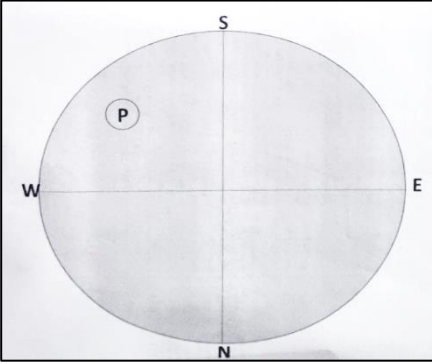
Noldus Ethovision XT video izleme sistemi kullanılarak sıçanların öğrenme deneyleri esnasındaki hareketleri video kamera ile kaydedildi. Ardından veriler toplanarak analiz edildi.

3.3.1.1. Morris Su Tankı (MST) Testi

MST testi için yüksekliği 60 cm, çapı 150 cm olan dairesel siyah mat tabanlı su tankı kullanıldı. Uzaysal hafıza değerlendirileceğinden tankın çevresine görülebilecek şekilde ve yerleri sürekli aynı kalan görsel ipuçları yerleştirildi. Dairesel su tankı, $22\pm1^{\circ}\text{C}$ sıcaklığında suyla doldurularak ve 31 cm derinlikte olacak şekilde dolduruldu. Bilgisayar yardımıyla sanal olarak 4 eşit kadrana bölündü. Hedef kadranın ortasına, su yüzeyinden 2 cm aşağıda olacak şekilde ve 9 cm çapında bir platform yerleştirildi. Deney sırasında sıçanlar protokole uygun şekilde tanka bırakıldı ve 120 sn tankta yüzmelerine izin verildi. Bu süre içinde platformu bulan sıçanlar 10 sn süreyle platform üzerinde bırakıldı. 120 sn içinde platformu bulamayan sıçanlar ise yardımcı olarak platforma yönlendirilerek yine 10 sn platformda bırakıldı. Günde 4 deneme (trial), 5 dk aralıklarla ve 5 gün boyunca uygulandı. 5 günlük denemelerin bitiminde platform kaldırıldı ve 6. gün deney süresince öğrenmenin değerlendirilmesi amacıyla, platformsuz su tankında 30 sn'lik yüzdürme test aşaması (probe trial) uygulandı. Deney süresince sıçanların

platformu bulma süreleri (escape latans), katettikleri yol, hedef kadranda geçirdikleri süre ve yüzme hızları analiz edildi (156).

	T1	T2	T3	T4
1	N	E	SE	NW
2	SE	N	NW	E
3	NW	SE	E	N
4	E	NW	N	SE
5	N	SE	E	NW
6	NE			



Şekil 15: Morris Su Tankı Testi Protokolü. Sol sütun deney günlerini, üst sıra ise sırasıyla her denemede hangi noktadan atılacağını belirtmektedir.



Şekil 16: MST deney düzeneklerimiz

3.3.1.2. Açık Alan (Open Field) Testi

ATT, tabanı 80x80 cm ebatlarında ve duvar yüksekliği 40 cm olan kare şeklindeki siyah mat tabanlı düzenekte uygulandı. Deney düzeneği bilgisayar yardımıyla sanal olarak 16 küçük kareye bölündü. Deneyin başlangıcında sıçanlar tek tek bu düzeneğin ortasına konularak, 5 dk boyunca sergiledikleri hareketler video kayıt sistemi yardımıyla kayıt altına alındı. Her denemeden sonra düzenek %70'lik alkol ile temizlendi. Her hayvan için düzeneğin merkezinde ve dışında

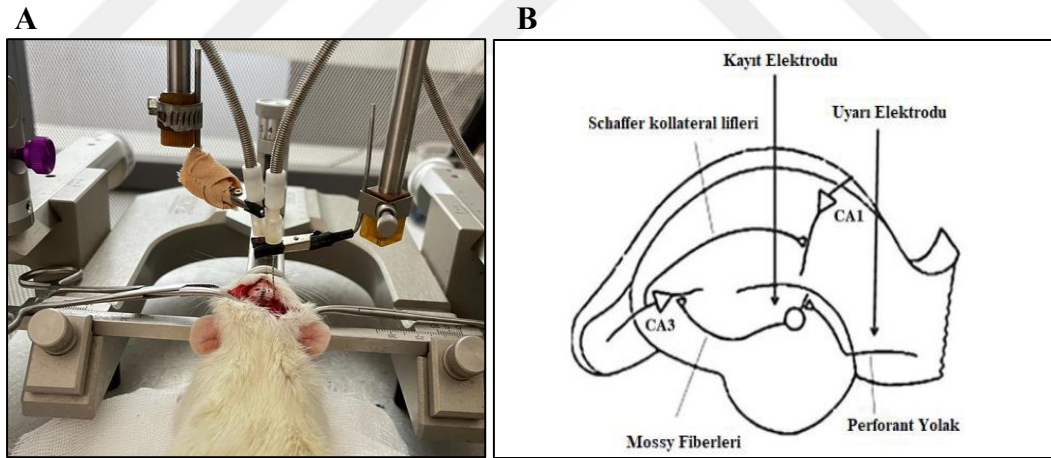
geçirilen süre oranı, girilen kare sayısı, geçilen toplam mesafe ve ortalama hız ölçüldü (157).

3.3.1.3. Yükseltilmiş Artı Labirent (Elevated Plus Maze) Testi

Yükseltilmiş artı labirent testi, genişliği 10 cm, uzunluğu 50 cm olan, 4 kollu labirent kullanılarak gerçekleştirildi (158). Labirentin kollarından karşılıklı olan iki tanesi açık diğer ikisi ise 30 cm yüksekliğinde siyah plakalar ile kapatıldı. Test düzeneği taban seviyesinden 50 cm yüksekte olacak şekilde konumlandırıldı ve dört kolun her biri eşit şiddette ışık ile aydınlatıldı. Test sırasında sıçanların 5 dakika boyunca düzenekte serbest şekilde dolaşmalarına izin verildi ve bu süreç Noldus Ethovision XT sistemiyle kayıt altına alındı (159). Test sonunda, sıçanların açık ve kapalı kollarda geçirdikleri süre, açık kola giriş sayısı ve açık kolda geçirilen süre indeksi (%) hesaplandı (158).

3.4. Elektrofizyolojik Kayıt Alınması

Elektrofizyolojik kayıtlar Faraday kafesi içerisine yerleştirilmiş düzenek ile gerçekleştirildi.



Şekil 17: Uzun dönem güçlenme (UDG) kayıtlarının alınması sırasında stereotaksik düzeneğe sabitlenmiş bir sıçan (A) ve kullanılan elektrotların yerleşimleri (B).

UDG kaydının alınması sırasında uygulanan cerrahi işlemler:

Sıçanlar, yaklaşık olarak 1.5 g/kg dozunda intraperitoneal üretan anestezisi kullanılarak uyutuldu. Anestezi altındaki sıçanların vücut sıcaklıklarının 37.0 ± 0.2 °C aralığında tutulması sağlandı. Kulak çubukları ve ağız yerleştirme aparatı

kullanılarak sıçanların baş bölgesi stereotaksik sisteme (Kopf Instruments, Tjunga, CA, ABD) sabitlendi. Bunu takiben, kafatası üzerindeki deri bileşenleri orta hat insizyonu yoluyla açılarak uzaklaştırıldı ve pamuklu çubuklar kullanılarak kafatası yüzeyi görünür hale getirildi. Lamba ve bregma noktalarının ayırt edilebilir hale getirilmesiyle birlikte, kafatası yüzeyi stereotaksik sistemde zemin ile paralel ve dorsoventral (DV) hat simetrik olacak şekilde konumlandırıldı. Bregma noktası referans alınarak uyarı elektrotu için perforant yolak (orta hattın 4.3 mm laterali, bregmanın 8.1 mm arkası), kayıt elektrotu için ise dentat girus (orta hattın 2.3 mm laterali, bregmanın 3.8 mm arkası) işaretlendi (160). Bu koordinatlar, sıçanların kafatası büyüklüğüne bağlı olarak yeniden hesaplanarak modifiye edildi (160)(161). Sonrasında, elektrikli matkap kullanılarak (High Speed Stereotaxic Drill, Kopf Instruments) kafatası yüzeyinde işaretlenen koordinatlar üzerinde 0,5 mm çapında delikler açıldı. Bu işlem sırasında aşağı yukarı yönlü düşük genlikli hareketler ile kafatasının aşılıp korteks yüzeyine ulaşp ulaşmadığı tekrarlı olarak kontrol edildi. Ayrıca, lambda noktasının 3 mm posterior kısmında bir delik açılmış ve bu deliğe kortikal yüzey ile temas eden bir vida (#0-80 1/8 paslanmaz çelik) takıldı. Uyarı (platin kaplı, 0,010 inch bipolar twisted, Plastic One, paslanmaz çelik, ucu dışında izole edilmiş) ve kayıt elektrotları (0,005 inch, paslanmaz çelik, Plastic One) sırasıyla stereotaksik düzeneğin sağ ve sol kollarındaki elektrot tutuculara sabitlenmiş, toprak elektrot (AgCl disk elektrot) ise kuyruk sokumunun üst kısmına kuyruk ile elektrot arasında pasta olacak şekilde yerleştirildi. Perforant yolağa ulaşacak şekilde konumlandırılan uyarı elektrotu uyarı izolatörüne (MASTER 9, A.M.P.I, ISO Flex) bağlıdır. Dentat Girus (DG)'a ulaşacak şekilde konumlandırılmış olan monopolar kayıt elektrotu, toprak ve referans elektrotları ise diferansiyel amplifikatöre bağlıdır (Powerlab, ADInstruments).

Kayıtlar, 40 Hz örnekleme hızında 1 Hz-3 kHz band geçiren filtre ile Labchart yazılımının (Powerlab, ADInstruments) Scope modülü kullanılarak alındı. Tipik bir DG dalgasında aksiyon potansiyelini üreten nöron sayısının bir göstergesi olan popülasyon spike (PS) genliği, dalganın birinci ve ikinci pozitif piklerini birleştiren çizgiden dalganın birinci negatif çukuruna çizilen bir doğrunun genliği olarak hesaplandı (162)(163)(164).

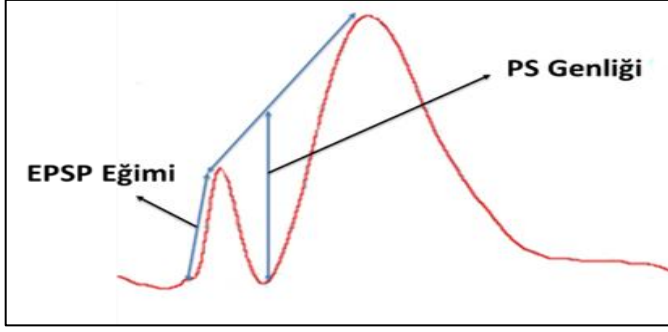
Sinaptik dendritik aktivite göstergesi olan eksitator postsinaptik potansiyel (EPSP) eğimi ilk pozitif sapmanın başlangıcı ile ilk pozitif tepe noktası arasındaki eğimdir (%20-%80) (163)(165). Uyarı ve kayıt elektrotları pozitif yönlü eksitator postsinaptik potansiyeli (EPSP) takiben pozitif yönlü popülasyon spike'ı (PS) görüldüğü DG'nin karakteristik kaydı elde edilene kadar dakikada 0.1 mm olacak şekilde indirildi. Dentat girus'tan elde edilen kayıtlar izlenerek, elektrotların optimal konumları belirlendi ve deneyin kalan kısmında elektrotlar bu konumlarda sabit tutuldu (166). Perforant yolak, uyarı elektrotunun 10 saniyede bir 0,1 ms süreli çift fazlı kare dalga pulslu stimülasyonlarıyla uyarılmış, bu uyarıya verilen cevaplar kayıt elektrotları ile yine 10 saniyede bir kaydedildi (167).

Input-Output (I/O) Eğrisi ile Optimal Uyarı Şiddetinin Belirlenmesi

Uyarı akımı 0.1 ile 1.5 mA aralığında 0.1 mA'lık artışlarla her artışta 3 kayıt alınarak uygulandı ve bu aralıkta en yüksek PS genliğini tetikleyen akım miktarı belirlenerek bu akım miktarının yarısı optimal uyarı şiddeti olarak kullanıldı. Optimal uyarı şiddetiyle 10 dakika boyunca perforant yolak uyarıldı ve bu uyarıya verilen cevaplar DG'den kayıt altına alındı (168).

Yüksek Frekanslı Uyarımın Gerçekleştirilmesi ve Uzun Dönemli Güçlenme Kaydının Alınması

Optimal uyarı şiddetinin belirlenmesinin ardından her 10 saniyede bir 20 kez 400 Hz frekanslı (10 burst, 0.2 ms uyarı süresi, kare dalga) şeklinde yüksek frekanslı uyarım (YFU) uygulandı. DG nöronlarından elde edilen elektrofizyolojik dalgaların EPSP ve PS parametrelerinin bazal kayıtlara göre değişip değişmediği, değiştiği takdirde bu değişimin nitel ve nicel karakterlerinin belirlenmesi amacıyla 60 dakika boyunca kayıt alındı (166)(168). Hem bazal kayıt hem de YFU sonrası kayıta her on ardışık yanıtın ortalaması alındı.



Şekil 18: EPSP eğimi ve PS genliğinin hesaplanması

3.5. İstatistiksel Analiz

Sonuçlar ortalama $\pm$ standart hata olarak verildi ve $p<0.05$ olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Grupların ikili karşılaştırmasında Mann Whitney-U testi, çoklu karşılaştırmalarda ise Kruskal Wallis testi kullanıldı.

4. BULGULAR

4.1. Genel Bakış

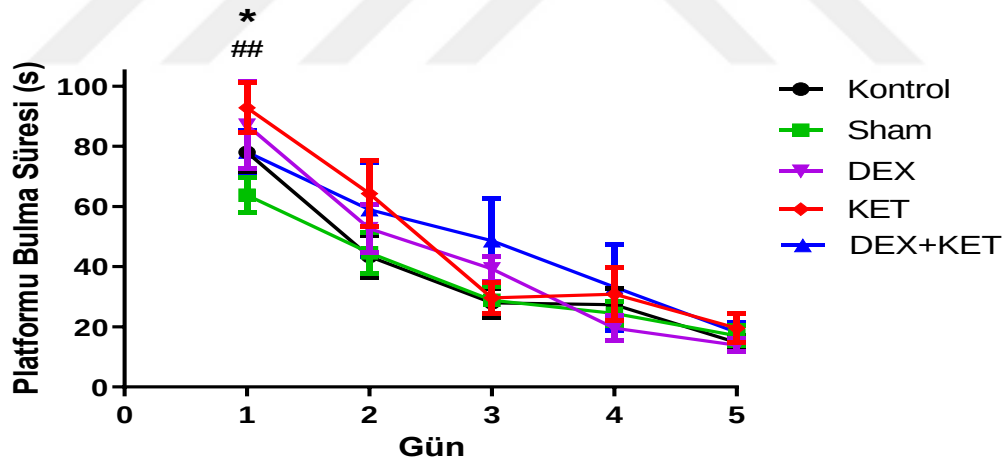
Deney grupları arasında, davranış deneyleri ve elektrofizyolojik kayıtlar göz önüne alındığında anlamlı farklılıklar saptandı.

4.2. Öğrenme Deneyi Bulguları

4.2.1. Morris Su Tankı Testi Bulguları

Platformu Bulma Süresi (İlk 5 Gün)

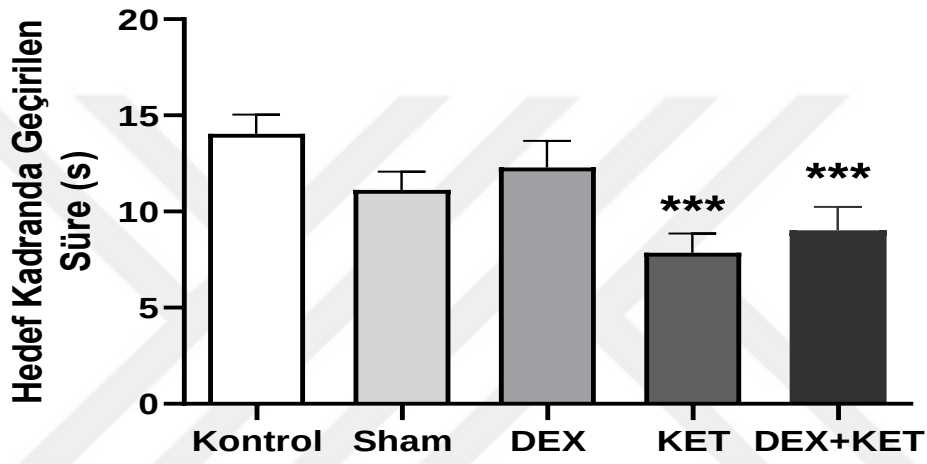
Deney gruplarının ilk 5 gün boyunca platformu bulma süreleri Şekil 19’da görülmektedir. Tüm grupların platformu bulma süreleri arasında yalnızca birinci gün anlamlı bir fark olduğu görülmektedir ($p<0.05$). İkili karşılaştırmalara bakıldığında, KET grubunun platformu bulma süresinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu görülmektedir ($p<0.05$) (Şekil 19). Benzer şekilde, KET grubunun platformu bulma süresi Sham grubuna göre anlamlı derecede yüksektir ($p<0.01$) (Şekil 19).



Şekil 19: Kontrol, Sham, DEX, KET ve DEX+KET gruplarının ilk 5 gün boyunca platformu bulma süreleri * $p<0,05$, KET ve Kontrol gruplarının karşılaştırılması; ## $p<0,01$, KET ve Sham gruplarının karşılaştırılması.

Hedef Kadranda Geçirilen Süre (6. Gün)

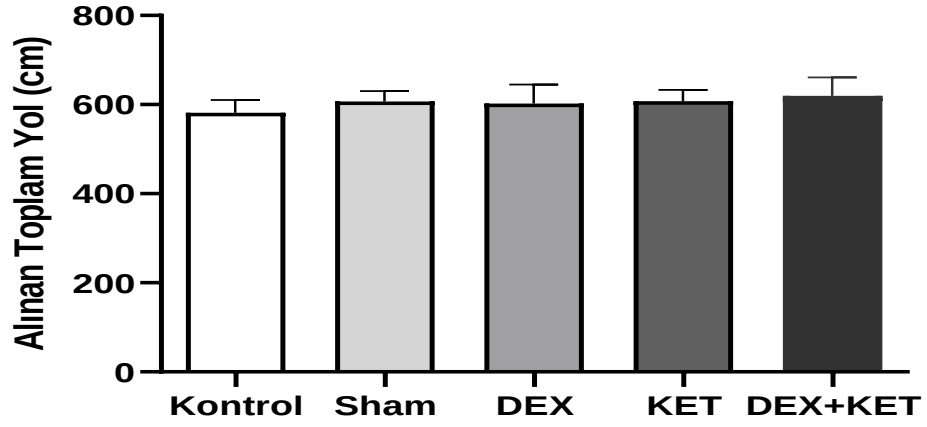
Kontrol ($14,05 \pm 0,99$), Sham ($11,12 \pm 0,96$), DEX ($12,29 \pm 1,39$), KET ($7,85 \pm 1,01$) ve DEX+KET ($9,03 \pm 1,21$) gruplarının 6. gün hedef kadranda geçirdikleri süre Şekil 20’de görülmektedir. Tüm grupların hedef kadranda geçirdikleri süreler arasında anlamlı bir fark olduğu görülmektedir ($p < 0.01$). İkili karşılaştırmalara bakıldığında, DEX+KET ve KET gruplarının hedef kadranda geçirdiği sürelerin Kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğu görülmektedir ($p < 0.001$) (Şekil 20).



Şekil 20: MWM testinde deney gruplarının 6. gün hedef kadranda geçirdikleri süreler *** $p < 0,001$, Kontrol grubuna göre anlamlı fark.

Alınan Toplam Yol (6. Gün)

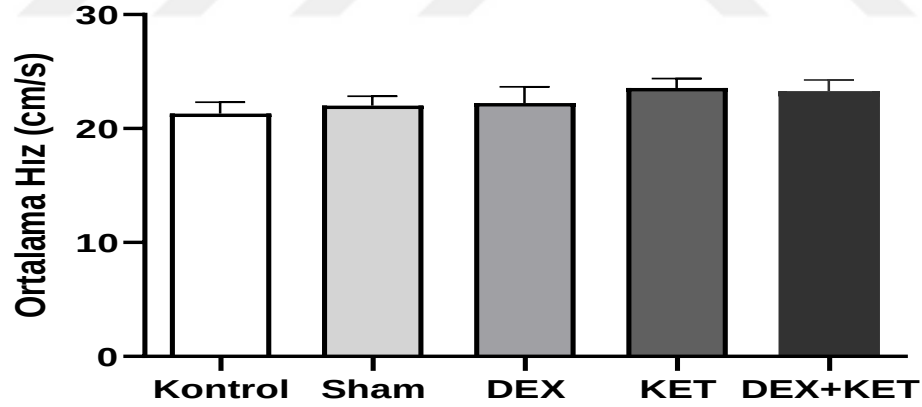
Kontrol ($581,77 \pm 28,66$), Sham ($607,24 \pm 22,87$), DEX ($602,24 \pm 43,03$), KET ($607,99 \pm 24,71$) ve DEX+KET ($619,56 \pm 41,21$) gruplarının 6. gün aldıkları toplam yol Şekil 21’de görülmektedir. Kontrol, Sham, DEX, KET ve DEX+KET gruplarının 6. gün aldıkları toplam yol arasında anlamlı bir fark görülmemektedir.



Şekil 21: MWM testinde deney gruplarının 6. günde aldıkları toplam yol

Ortalama Hız (6. Gün)

Kontrol ($21,31 \pm 1,00$), Sham ($22,02 \pm 0,82$), DEX ($22,23 \pm 1,43$), KET ($23,57 \pm 0,81$) ve DEX+KET ($23,30 \pm 0,97$) gruplarının 6. gün ortalama hızları Şekil 22 'de görülmektedir. Kontrol, Sham, DEX, KET ve DEX+KET gruplarının 6. gün ortalama hızları arasında anlamlı bir fark görülmemiştir.



Şekil 22: Kontrol, Sham, DEX, KET ve DEX+KET gruplarının 6. gün ortalama hızları

4.2.2. Açık Alan Testi Bulguları

Açık alan testi bulguları Tablo 2’de görülmektedir. Toplam yol, ortalama hız, iç kadranda geçirilen sürenin dış kadranda geçirilen süreye oranı skorlarında gruplar arası farklılıklar olduğu görülmüştür ($p<0,05$). KET grubunun girdiği kare sayısı Kontrol grubuna göre düşüktür ancak bu fark anlamlı değildir. DEX+KET grubunda da KET grubunda olduğu kadar olmasa da bir miktar düşüş vardır ancak bu fark da anlamlı bulunmamıştır. KET ve DEX+KET grupları tarafından alınan toplam yol Kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşüktür ($p<0,01$). Buna ilaveten, KET grubunun aldığı toplam yol ve ortalama hızı Sham, DEX ($p<0,01$) ve Kontrol ($p<0,05$) gruplarına göre anlamlı derecede düşüktür. DEX+KET grubunun ortalama hızı KET grubuna göre anlamlı derecede yüksektir ($p<0,05$). KET grubunun iç kadranda geçirdiği sürenin dış kadranda geçirdiği süreye oranı Kontrol, Sham ve DEX gruplarına göre anlamlı derecede düşüktür ($p<0,05$).

	Kontrol	Sham	DEX	KET	DEX+KET
Girilen Kare Sayısı (n)	75.46±8.15	77.40±5.94	78.89±6.63	50.17±9.61	69.50±7.49
Toplam Yol (cm)	2147.36±186.82	2239.45±70.85	2157.62±150.19	1600.27±137.71 **,##, ++	1931.57±162.97 **
Ortalama Hız (cm/sn)	7.34±0.70	7.40±0.30	7.20±0.50	5.06±0.43 *,##, ++	6.63±0.45 γ
İç Kadran / Dış Kadranda Geçirilen Sürelerin Oranı	7.00±2.02	5.83±0.75	8.17±2.09	3.29±0.47 *,#, +	4.57±1.19

Tablo 2: Açık alan testinde girilen kare sayısı, toplam yol, ortalama hız, iç kadranda geçirilen sürenin dış kadranda geçirilen süreye oranı sonuçları. * $p<0,05$, ** $p<0,01$ K grubuna göre fark, # $p<0,05$, ## $p<0,01$ Sham grubuna göre fark; + $p<0,05$, ++ $p<0,01$ DEX grubuna göre fark; γ $p<0,05$ KET grubuna göre fark.

4.2.3. Yükseltilmiş Artı Labirent Testi

Yükseltilmiş artı labirent testinde açık kolda geçirilen süre, açık kolda geçirilen süre indeksi, açık kola giriş sayısı ve kapalı kolda geçirilen süre değerleri Tablo 3’te verilmiştir. Açık kolda geçirilen süre ($p<0,01$), açık kolda geçirilen süre indeksi ($p<0,01$) ve kapalı kolda geçirilen süre ($p<0,001$) skorlarında gruplar arası

farklılıklar belirlenmiştir. KET ve DEX+KET gruplarının açık kolda geçirdiği süre ve açık kolda geçirilen süre indeksi K grubuna göre anlamlı derecede düşüktür ($p<0,01$). Ayrıca, KET grubun açık kolda geçirdiği süre ve açık kolda geçirilen süre indeksinin Sham ($p<0,01$) ve DEX ($p<0,05$) gruplarına göre anlamlı derecede düşük olduğu belirlenmiştir. DEX+KET grubunun açık kolda geçirdiği süre indeksi Sham ve DEX gruplarına göre anlamlı derecede düşüktür ($p<0,01$). Açık kola giriş sayısına bakıldığında, KET ve DEX+KET gruplarının açık kola giriş sayılarında düşüş olduğu ancak bu düşüşün anlamlı olmadığı görülmektedir. Kapalı kolda geçirilen süre değerlendirildiğinde, KET ($p<0,01$) ve DEX+KET ($p<0,001$) gruplarının Kontrol grubuna göre daha uzun süre geçirdikleri görülmektedir. KET ($p<0,01$) ve DEX+KET ($p<0,001$) grupları Sham grubuna göre de kapalı kolda daha uzun süre geçirmişlerdir. Son olarak, DEX grubu tarafından kapalı kolda geçirilen sürenin KET ($p<0,05$) ve DEX+KET ($p<0,001$) gruplarına göre anlamlı derecede düşük olduğu belirlenmiştir ($p<0,05$).

	Kontrol	Sham	DEX	KET	DEX+KET
Açık Kolda Geçirilen Süre (sn)	76.37±6.89	72.13±9.74	75.10±17.25	34.87±6.95 ** , ## , +	43.95±7.62 **
Açık Kolda Geçirilen Süre İndeksi (%)	27.46±3.04	25.51±3.80	25.33±3.48	11.78±2.79 ** , ## , +	10.02±1.29 ** , ## , ++
Açık Kola Giriş Sayısı	16.38±1.96	17.30±2.07	19.10±5.33	10.90±1.49	11.30±1.09
Kapalı Kolda Geçirilen Süre (sn)	191.67±9.75	188.37±11.08	196.66±19.11	245.42±12.81 ** , # , +	254.74±4.66 *** , ### , +

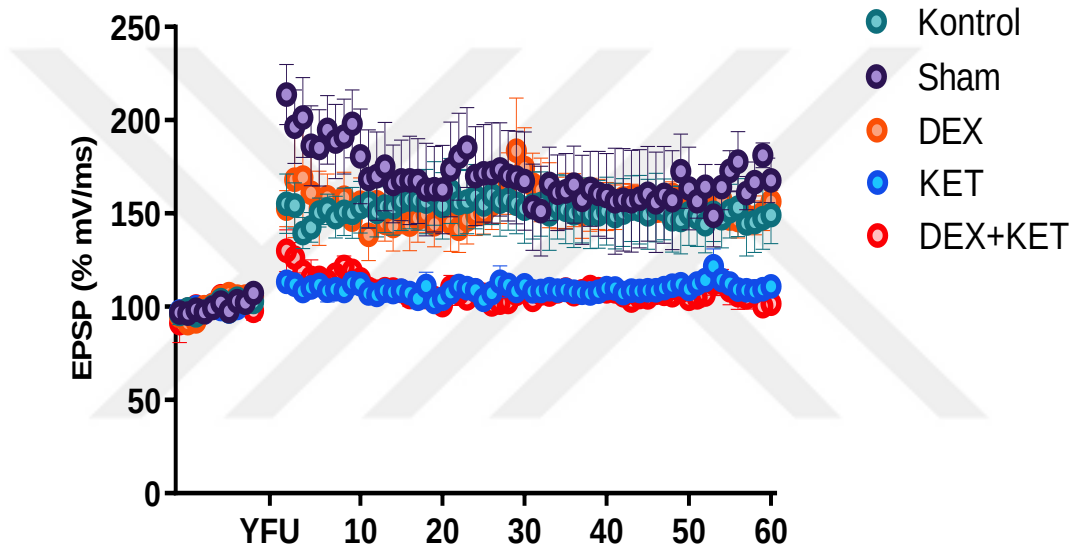
Tablo 3: Yükseltilmiş Artı Labirent Testi açık kolda geçirilen süre, açık kolda geçirilen süre indeksi, açık kola giriş sayısı ve kapalı kolda geçirilen süre sonuçları. * $p<0,05$, ** $p<0,01$, *** $p<0,001$, K grubuna göre fark, # $p<0,05$, ## $p<0,01$ Sham grubuna göre fark; + $p<0,05$, ++ $p<0,01$ DEX grubuna göre fark

4.3. UDG Kaydı ile İlişkili Sonuçlar

UDG, YFU'dan sonraki 0-60'ıncı dakikalar arasındaki potansiyellerin bazal dönem kayıt ortalamalarına göre yüzdelik değişim olarak ifade edilmiş, PS genliği ve EPSP eğimleri hesaplanmıştır.

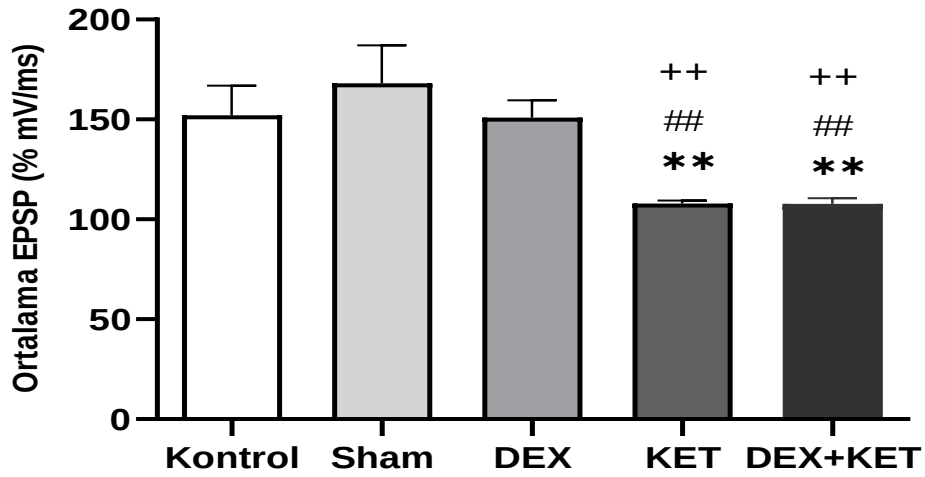
4.3.1. EPSP Ortalama Değerleri

Kontrol (152.01 ± 14.91), Sham (168.01 ± 18.99), DEX (150.89 ± 8.77), KET (107.88 ± 1.51) ve DEX+KET (107.79 ± 2.72) gruplarının EPSP değerlerinin zamana bağlı olarak EPSP değişimi Şekil 23'te görülmektedir.



Şekil 23: Dentat girus alan potansiyeli. EPSP eğimi, bazal kayıt ortalamasına göre yüzdelik değişim olarak ifade edilmektedir.

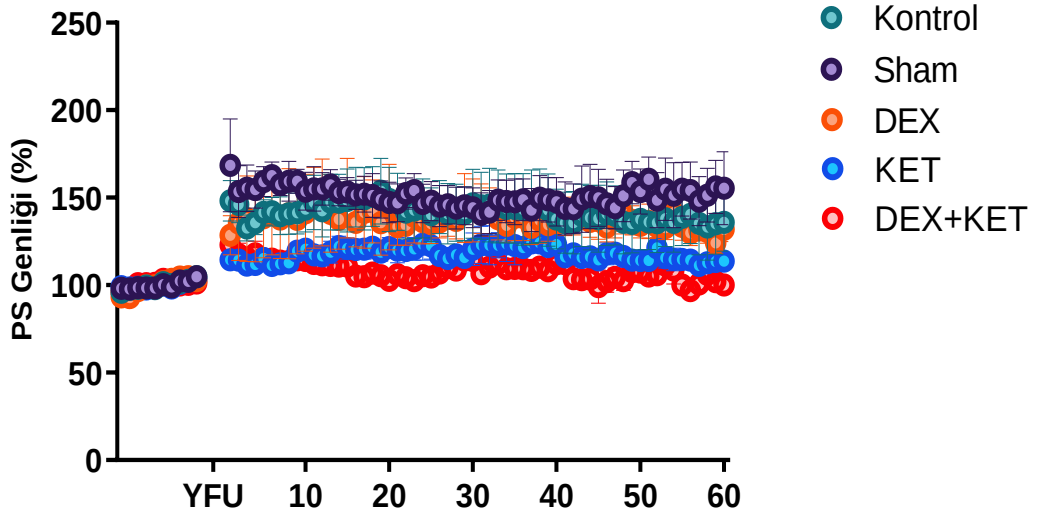
YFU sonrası 60 dakikalık kayıta elde edilen EPSP değerlerinin, bazal kayıta alınan değerlere göre değişimine bakıldığında, Kontrol, Sham, DEX, KET ve DEX+KET gruplarında anlamlı derecede bir fark olduğu belirlenmiştir ($p < 0.05$) (Şekil 24). İkili karşılaştırmalara bakıldığında, KET ve DEX+KET gruplarının fEPSP değerinin Kontrol grubuna göre anlamlı derecede düştüğü görülmüştür ($p < 0.01$) (Şekil 24). Benzer şekilde, KET ve DEX+KET gruplarının fEPSP değerlerinin hem DEX hem de Sham gruplarına göre anlamlı derecede düşük olduğu saptanmıştır ($p < 0.01$) (Şekil 24).



Şekil 24: Ortalama EPSP yüzde değişim değerleri (n=5). ** p<0,01 Kontrol grubuna göre fark; ## p<0,01 Sham grubuna göre fark; ++ p<0,01 DEX grubuna göre fark

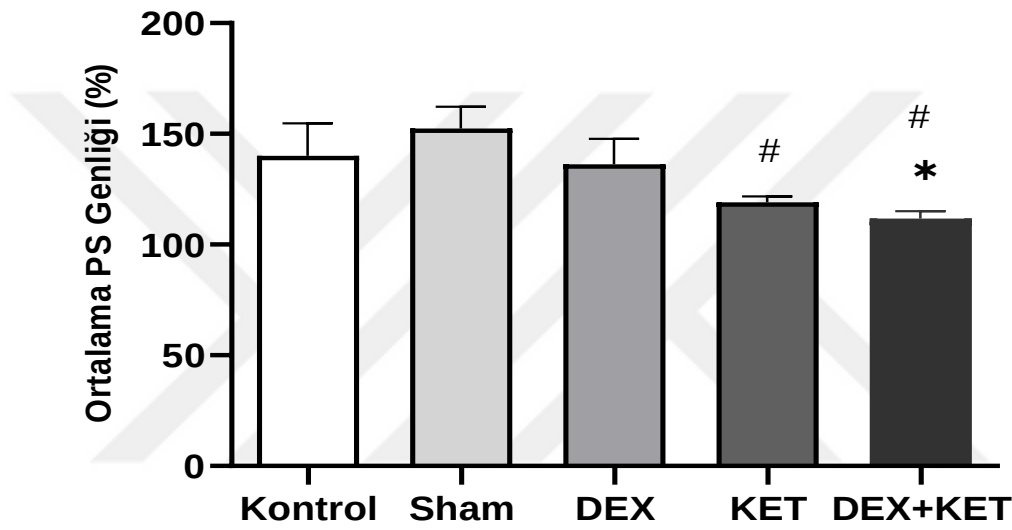
4.3.2. Population Spike (PS) Ortalama Değerleri

Kontrol (140.13 ± 14.66), Sham (152.48 ± 9.75), DEX ($136,20 \pm 11,54$), KET ($119,10 \pm 2,67$) ve DEX+KET ($111,82 \pm 3,35$) gruplarının PS genlik yüzde değişim değerlerinin zamana bağlı olarak PS genliği değişimi Şekil 25'te görülmektedir.



Şekil 25: PS genlik yüzde değişimlerinin zamana bağlı olarak değişimi

YFU sonrası 60 dakikalık kayıta elde edilen PS genlik yüzde değişimlerinin, bazal kayıta alınan değerlere göre değişimine bakıldığında, Kontrol, Sham, DEX, KET ve DEX+KET gruplarında anlamlı derecede bir fark olduğu belirlenmiştir ($p<0.01$) (Şekil 26). İkili karşılaştırmalara bakıldığında, DEX+KET grubunun PS yüzde değişiminin kontrol grubuna göre anlamlı derecede düştüğü görülmüştür ($p<0.05$) (Şekil 26). Ayrıca, KET ve DEX+KET gruplarının PS yüzde değişimlerinin Sham gruplarına göre anlamlı derecede düşük olduğu görülmüştür ($p<0.05$) (Şekil 26).



Şekil 26: PS yüzde değişim ortalama değerleri (n=5). * $p<0,05$ Kontrol grubuna göre fark; # $p<0,05$ Sham grubuna göre fark.

5. TARTIŞMA

Yenidoğanlar ve çocuklar genel olarak kendi kendini kontrol etme ya da içinde bulunduğu durumu anlama yeteneğinden uzak olduğundan, minimal invazif operasyonlar veya radyolojik işlemler sırasında iş birliği yapmakta zorluk çekmektedirler (169). Bu sebeple yenidoğanlar ve çocuklar cerrahi prosedürler sırasında daha fazla anestezi ilaçlara maruz kalmaktadır (1)(169). Öğrenme ve bellek beyin önemli nörobilişsel işlevlerinden olup, yenidoğan ve çocuklarda anestezinin öğrenme ve bellek üzerindeki etkileri önemli ve sürekli araştırılmaya tabi tutulan bir husustur (5)(144)(170).

Ketamin, optimal anestezi etkileri nedeniyle pediatrik anestezide köklü ve tercih edilen bir ilaçtır (1)(171). Gelişmekte olan sinir sisteminin bazı nörotoksik etkilere karşı olgun beyinden daha duyarlı olduğu gösterilmiştir ve sebep olarak normal beyin gelişimi ile ilişkili karmaşık mekanizmalar ve zamansal duyarlılık öne sürülmektedir. Klinik uygulamalarda uygulanan dozlarda Ketaminin, gelişmemiş sıçan beyinde yaygın apoptotik nörodejenerasyonu tetiklediği ve tekrarlanan enjeksiyonlarının hippocampal nörodejenerasyona ve kalıcı öğrenme ve hafıza bozukluğuna sebep olduğu gösterilmiştir (172)(173). Bu çalışmalar neticesinde elde edilen sonuçlar, pediatrik anestezide sık kullanılan Ketaminin güvenliği konusunda endişelere ve tartışmalara yol açmıştır (174).

Deksmedetomidin, güçlü bir α -2-adrenoseptör agonisti olup çeşitli pediatrik tıbbi prosedürler sırasında ağrı ve ajitasyonun önlenmesi için genel anestezide yardımcı olarak kullanılan bir ajandır. Tek başına ya da propofol veya Ketamin gibi diğer anestezi ilaçlarla kombinasyon halinde uygulanmaktadır. Hemodinami ve solunum aktivitesi üzerinde belirgin bir etki göstermediği ve kısmi güvenli olduğu gösterilmiştir. Fakat, geniş farmakolojik ve güvenlik spektrumları eksik olduğundan çocuklarda kullanım alanları dar olup, daha çok radyolojik prosedürler sırasında sedasyon ve pediatrik yoğun bakım ünitelerinde ağrı ve titremenin azaltılmasıyla sınırlıdır (175).

Son yıllarda deksmedetomidinin nöroprotektif etkisi üzerine birçok çalışma yayınlanmıştır (53)(172)(174)(175). Kliniklerde sık kullanılan GABAerjik ve/veya glutamaterjik sistemler aracılığıyla etki eden anesteziklerin gelişmekte olan beyin

üzerindeki nörotoksitesine ilişkin son çalışmalar, pediatrik anestezi açısından önemli sonuçlara sahip olup alternatif anestezi ajanların değerlendirilmesine yol açmıştır (176). Bu çalışmalar doğrultusunda deksmedetomidinin, pediatrik popülasyonda Ketamin ilişkili apopitoz, öğrenme ve bellek bozukluğu üzerine nöroprotektif etkileri araştırılmaya başlanmıştır. Bu iki ajanın birlikte kullanımına ilişkin yayınlanan çalışmalar ve kanıtlar neticesinde kombinasyon rejiminin, hem hayvanlarda hem de insanlarda daha stabil bir anestezi oluşturduğu gösterilmiştir (172)(174).

Bizim kliniğimizde de yenidoğan ve pediatrik popülasyonda sedoanaljezi gerektiren, radyolojik görüntüleme ve girişimsel işlemlerde Ketamin kullanımı yaygındır. Yapılan çalışmalar doğrultusunda kendi çalışmamızda, gelişen sıçan beyinde Ketaminin öğrenme ve bellek ile ilişkili etkilerini ortaya koymak ve beyin çoğu bölgesinde nöroprotektif olduğu gösterilen Deksmetomidin ile kombinasyon sağlayıp etkilerini araştırmayı planladık. Etik koşullar ve zamansal süreç göz önünde bulundurularak çalışmamızı sıçanlar üzerinde uygulayacak şekilde planladık.

Bu çalışmada, sıçanları postnatal 7,9 ve 11. günlerde tekrarlayan enjeksiyonlar şeklinde 20 mcg/kg, i.p Deksmetomidin (DEX), 75 mg/kg, i.p Ketamin (KET) ve 20 mcg/kg, i.p Deksmetomidin uygulanmasından 5 dakika sonra 75 mg/kg, i.p Ketamin kombinasyonuna maruz bıraktık ve gelişen beyin üzerindeki etkilerini değerlendirdik. Önceki çalışmalar dikkate alınarak ilaç dozları (172)(175)(177) ve maruziyet günleri belirlendi (144)(172)(177)(178). Başlangıç günü olarak neonatal sıçanlarda sinaptogenezin en fazla olduğu postnatal 7. günü (P7) seçtik. Lokomotor ve keşfetme hareketleri ile yaşa bağlı davranışların en iyi gözlemlendiği dönem postnatal 30-45. günlerdir (144)(175)(179). Bu çalışmalar doğrultusunda öğrenme testlerini postnatal 45. günde başlatacak şekilde planladık.

Sıçanların, uzaysal öğrenme ve hafıza durumlarını değerlendirmek için hippocampal lezyonlara duyarlı olduğu kanıtlanmış MST testi kullandık (180). MST testinde ilk 5 günde sıçanların öğrenme yetenekleri, probe trial (6.gün) ise bellek durumunu ortaya koymaktadır. AAT ile sıçanların lokomotor aktiviteleri ve anksiyete benzeri davranışlarını değerlendirdik (147). YALT ile de sıçanların

doğuştan var olan yükseklik korkusu bilinerek anksiyete benzeri davranışlar değerlendirildi (145).

MST testinde ilk 5 gün değerlendirildiğinde sadece 1. gün KET grubunun platformu bulma süresi Kontrol ve Sham gruplarına göre anlamlı olarak yüksek çıktı. Bunun sebebinin rastlantısal olduğunu düşünmekteyiz. Çünkü 1. gün sıçanlar ilk defa bu testle karşılaştılar ve öğrenme henüz oluşmamıştı. Geri kalan 4 günde tüm gruplar arasında anlamlı bir fark görülmedi. Probe trial (6. gün) de platform kaldırıldığı için hedef kadranda geçirilen sürenin yüksek olması ve platformu arama çabaları sıçanların hafızasının iyi olduğunun bir göstergesi olarak kabul edildi. KET grubunun hedef kadranda geçirdiği süre diğer gruplara göre anlamlı olarak daha kısa çıktı. Alınan yol ve ortalama hızları arasında farklılık saptanmadı. DEX grubunda ise Kontrol ve Sham grubu arasında bir farklılık saptanmadı. DEX+KET grubunda ise sadece hedef kadranda geçirilen sürede KET grubuna göre bir miktar artış gözlemlendi ancak bu sonuç anlamlı olarak bulunmadı. Bu veriler ışığında KET'in uzaysal öğrenme ve hafızayı bozduğu sonucu bulundu. DEX'in ise bu olumsuz etkileri geri çeviremediğini gösterdik. Bu durum, KET kaynaklı olumsuz hippocampal etkilenmede bizim verdiğimiz dozda DEX'in Hippokampus üzerinde olumlu bir etkisi olmadığını düşündürdü.

AAT'de girilen kare sayısına bakıldığında, KET grubunun diğer gruplara göre daha az kareye girdiği ancak tüm gruplar arasında anlamlı bir fark oluşmadığı görüldü. Toplam yol değerlendirildiğinde, KET ve DEX+KET grubunun diğer gruplara göre anlamlı olarak daha az yol aldığı görüldü. Ortalama hıza bakıldığında, KET grubunun anlamlı olarak tüm gruplardan daha düşük hıza sahip olduğu görüldü. DEX grubunda ise hiçbir parametrede anlamlı bir etkilenme görülmedi. Bu sonuçlarla, KET grubunun lokomotor aktivitelerinin azaldığı gösterilmiştir. DEX+KET grubunda ise toplam yol ve ortalama hızda KET grubuna göre artış görülmektedir. Ancak sadece ortalama hızda artış anlamlı olarak bulundu. Bu sonuçlarla DEX'in KET kaynaklı lokomotor aktivite azalmasını kısmi olarak geri döndürdüğü görüldü. Ama genel lokomotor aktiviteyi tam olarak iyileştiremedi. Bu konuda daha fazla örneklem sayısına ihtiyaç olduğu ve farklı DEX dozları ile karşılaştırılması gerektiği düşünülebilir. AAT'de lokomotor aktivite yanı sıra anksiyete benzeri davranışta değerlendirilmektedir. Bu sebeple iç kadranda/dış

kadranda geçirilen sürelerin oranına bakıldı. İç kadranda daha çok vakit geçiren hayvanların anksiyete benzeri davranışlarının daha düşük olduğu bilinmektedir. Bu çalışmada KET grubunun, DEX+KET grubu haricinde diğer gruplara göre anlamlı bir şekilde dış kadranda daha çok süre geçirdiği görüldü. DEX grubunda bu parametrede anlamlı bir değişiklik görülmedi. DEX+KET grubunda ise dış kadranda geçirilen sürenin KET grubuna göre daha az olduğu görüldü ancak anlamlı olarak bulunmadı. Bu sonuçlar DEX'in anksiyete benzeri davranışlara neden olmadığı ancak KET grubunda görülen anksiyete benzeri davranışları da önleyemediği kanaati oluştu.

YALT'da, anksiyete benzeri davranışları daha fazla olan sıçanlar açık kollar yerine kapalı kollarda daha çok vakit geçirmektedir. Bu çalışmada KET ve DEX+KET grubunun açık kollarda daha az, kapalı kollarda ise daha çok vakit geçirdiği ve diğer gruplar ile arasında anlamlı fark olduğu görüldü. Açık kola giriş sayısında ise hiçbir grup arasında anlamlı fark görülmedi. Bu veriler doğrultusunda, DEX'in anksiyete benzeri davranış yaratmadığı, KET'in anksiyete benzeri davranış arttırdığını ve DEX'in KET kaynaklı anksiyete benzeri davranışları engelleyemediği bu testle de desteklenmiş oldu.

Öğrenme ve belleğin temelini, nöronal aktivite neticesinde gerçekleşen sinaptik bağlantıdaki değişiklikler meydana getirmektedir. Sinaptik etkinlikteki değişiklikler sinaptik plastisite olarak adlandırılmakta ve presinaptik liflerin tekrarlayan uyarılmaları ile meydana gelmektedir. Sinaptik plastisitedeki uzun süreli artışı gösterme yöntemlerinden biri UDG kayıtlarıdır (181).

Bu çalışmamızda Bitiktaş (2014)'ın (165) çalışmasını örnek alarak Ketamin ve Deksmetomidinin öğrenme ve hafıza ile ilişkisini, Hippokampusün perforant yol-dentat girus sinapslarındaki elektrofizyolojik UDG kayıtları ile EPSP eğimi ve PS genliğini ölçerek değerlendirdik. UDG, yüksek frekanslı uyarıyı (HFS) takiben minimum 60 dakika devam eden sinaptik etkinlikteki artış olarak tanımlanmaktadır. EPSP, hepsi aynı zamanda ve aynı doğrultuda uyarılar alan tüm postsinaptik nöronların geçici depolarizasyonunun birbirine eklenen bir sonucudur. Eğer membrandaki depolarizasyon bir aksiyon potansiyeli oluşturursa, bu aksiyon potansiyellerinin birikmiş hali PS olarak kayıt altına alınır. Aksiyon potansiyeli oluşturan nöron sayısı ne kadar fazla ise o kadar büyük PS kaydedilmiş olur (165).

Bizim çalışmamızda YFU sonrası 60 dakikalık kayıta elde edilen EPSP değerlerinin, bazal kayıta alınan değerlere göre değişimine bakıldığında, KET ve DEX+KET grubunun EPSP eğimindeki değişimlerinin diğer gruplara göre anlamlı derecede azaldığı görüldü. DEX grubunda ise anlamlı bir azalma görülmedi. Aynı şekilde YFU sonrası 60 dakikalık kayıta elde edilen PS genlik yüzde değişimlerinin, bazal kayıta alınan değerlere göre değişimine bakıldığında, KET ve DEX+KET grubunda PS yüzde değişimlerinin Sham grubuna göre anlamlı olarak azaldığı görüldü. DEX grubunda ise yine anlamlı bir azalma görülmedi. Bu durum uzun süreli bellekte Ketamin ilişkili bozukluklar olduğunu ve Deksmetomidinin bu durumu olumlu yönde etkilemediği görüldü. PS yüzde değişimlerinde KET grubunda kontrol grubuna göre anlamlı bir azalma olmaması ve DEX+KET grubunda ise anlamlı olarak azalma olması dikkat çekti. Sham grubunun kontrol grubundan farklı olarak neonatal dönemde işlem görmeleri sebebiyle aralarında bir farklılık olabileceği düşünülebilir.

Bizim çalışmamıza sonuç olarak Ketaminin, uzaysal öğrenme ve hafızayı bozduğu, lokomotor aktiviteyi azalttığı ve anksiyete benzeri davranışları arttırdığı görüldü. Deksmetomidin, uzaysal öğrenme, hafıza, lokomotor aktivite ve anksiyete benzeri davranışları etkilemedi. Deksmetomidin ve Ketamin kombinasyonunda ise uzaysal öğrenme ve hafıza bozuldu, lokomotor aktivitede Ketamin uygulanan gruba göre ortalama hızın anlamlı olarak arttığı ancak genel olarak lokomotor aktivitenin azaldığı ve anksiyete benzeri davranışlar sergilediği görüldü. Bizim çalışmamızda Deksmetomidinin, Ketamin kaynaklı uzaysal öğrenme, hafıza, lokomotor aktivite üzerine olan olumsuz etkilerini düzeltilmediği ve anksiyete benzeri davranışları olumlu yönde etkileyemediği görüldü.

Mevcut çalışmalar gözden geçirildiğinde, Duan X. ve ark (172) yaptığı çalışmada P7, P8, P9. günde uygulanan Ketaminin (75 mg/kg), beyin büyümesinin hızlı olduğu dönemdeki neonatal sıçanların CA1 bölgesindeki ve dentat giruslarındaki nöronlarda anlamlı apoptoza neden olduğunu gösterdi. Ayrıca 60. günde MST testiyle sıçanların hafızasında ve uzaysal öğrenme yeteneklerinde önemli bir düşüşle bu bulguyu desteklediler. Ketaminin gelişmekte olan sıçan beyni için nörotoksik olduğunu ve beyin fonksiyonunu ciddi şekilde bozduğunu belirttiler. Bizim çalışmamızdaki sonuçlar bu bulguları destekler nitelikteydi.

Ayrıca bizim çalışmamızda DG'den alınan elektrofizyolojik kayıtlarda Ketaminin UDG'yi düşürdüğünü gösterdik. Bu çalışmada DG'de gösterilen Ketamin kaynaklı yaygın nöronal apoptozun bizim çalışmamızdaki uzun dönem bellek bozulmasını destekleyecek nitelikte bir kanıt olduğunu düşünmekteyiz. Guo ve ark. (182) P7'de sıçanlara tek doz 25 mg/kg ve 50 mg/kg Ketamin uygulaması sonrası, 10 haftalık sıçanlara MST testi uygulamışlar ve yetişkinlikte uzaysal öğrenme ve hafızayı etkilemediğini göstermişlerdir. Bizim çalışmamızdan farklı olarak bu çalışmada, daha düşük dozlarda ve tek doz olarak Ketamin kullanılmıştır. Ayrıca, bu çalışmada yenidoğanlarda düşük dozda veya yüksek dozda Ketamin maruziyetinin UDG indüksiyonundaki bozulmayı yetişkinlik dönemine kadar uzattığı gösterilmiştir. Yapılan çalışmalar doğrultusunda da bu sonuç, Ketaminin NMDA reseptörü üzerinde indüklediği antagonizmanın, uzun süreli sinaptik plastisitenin baskılanmasına katkıda bulunduğuna dair olası bir mekanizma olarak yorumlanmıştır. Ayrıca literatürü göz önüne alarak hipokampusun yanı sıra subikulum ve kortikal alanlar arasındaki bağlantıların bütünlüğünün de uzaysal hafızanın tüm bileşenlerinin sentezi için gerekli olduğunu vurgulamışlardır. Bizim çalışmamızdaki Ketamin ilişkili UDG verileri ile paralellik göstermektedir. Bir başka benzer çalışmada Huang L. ve ark. (173) P7, P8, P9'da 25, 50 ve 75 mg/kg Ketamin uyguladıkları sıçanlara 60.günde MST uygulanmış ve sadece 75 mg/kg Ketamin uygulanan grupta anlamlı şekilde hafıza ve bellek bozukluğu olduğu ve DG'de apoptoza rastlandığını belirtilmişlerdir. Bu veriler, gelişmekte olan beyinde 75 mg/kg dozunda Ketaminin hipokampal nörodejenerasyona ve PKC γ -ERK sinyal yolu ile ilişkili kalıcı öğrenme ve hafıza bozukluğuna yol açtığını göstermektedir. Akillioğlu ve ark. (183) gelişen beyinde sıçanlarda P5-P10. günler arası tekrarlayan enjeksiyonlarda NMDA reseptörünün blokajı ile yükseklik korkusunun arttığını, keşif davranışının ve lokomotor aktivitenin azaldığını ve mekansal öğrenmenin azaldığını gösterdiler. Bizim çalışmamızdaki KET grubunda bulunan ATT ve YALT sonuçları ile paralellik göstermiştir. Turktan M. ve ark. (177) sıçanlara P7'de tek doz 75 mg/kg dozda uyguladıkları Ketamin sonrası uzaysal öğrenme ve bellekte azalma, lokomotor aktivitede artış ve anksiyete benzeri davranışlarda değişiklik olmadığını göstermişlerdir. Bizim çalışmamızdan farklı olarak bu çalışmada tek doz Ketamin uygulanmıştır. Tekrarlayan dozlarda

Ketaminin tek doz Ketamine göre, lokomotor aktivite ve anksiyete benzeri davranışlarda olumsuz etkilerinin olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca bu çalışmada sadece erkek sıçanlar kullanılmış olup, bizim çalışmamızda dişi ve erkek sıçanlar kullanıldı. Fredriksson ve ark. (184) sıçanlarda P10. günde 50 mg/kg KET uygulamasının, başlangıçta lokomotor aktivitede azalma olduğunu göstermesine rağmen yetişkinlik döneminde lokomotor aktivitede artışa sebep olduğunu göstermiştir. Lecointre ve ark. (185) Ketaminin lokomotor aktivite üzerindeki etkilerinin doz, yaş ve cinsiyete bağlı olarak değişebildiğinden bahsetmektedir. Bu çalışmalar sonucunda yenidoğanlarda ve pediatrik popülasyonda mümkün olduğunca Ketamin dozunun azaltılması ve uzun süreli tekrarlayan enjeksiyonlardan kaçınılması gerektiği söylenebilir.

Bizim çalışmamızda sadece Deksmetomidin (20 mcg/kg) uygulanan grupta Kontrol ve Sham grubu ile benzer sonuçlar elde edildi. Deksmetomidin kaynaklı olumsuz bir etkilenme olmadığı yine gösterilmiş oldu. Yapılan birçok çalışmada Deksmetomidinin nöroprotektif bir ajan olduğu ve tek başına gelişen beyinde nöronal hasar ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir. Laudenbach V ve ark (186) ve Paris A ve ark (187), neonatal farelerde Deksmetomidinin (sırasıyla 10 mcg/kg ve 3 mcg/kg) eksitotoksik beyin hasarının şiddetini azalttığını göstermişlerdir. Sirvio ve ark. (188) farklı dozlarda Deksmetomidin uyguladığı çalışmasında; 0,3 ve 0,9 µg/kg DEX uygulamasının uzaysal öğrenme ve hafızayı bozduğunu ancak 3,0 ve 9,0 µg/kg DEX'in anlamlı bir etkiye neden olmadığını göstermiştir. Bu çalışmada düşük doz DEX'in olumsuz etkileri bulunmuş. Bizim çalışmamızın sonuçları 3,0 ve 9,0 µg/kg DEX verilen grup ile benzer olarak bulundu. Sanders ve ark. (189) DEX'in doza bağımlı nöroprotektif etkileri olduğunu göstermişlerdir. Benzer şekilde Turktan M ve ark. (177) çalışmasında P7. günde tek doz 10 µg/kg DEX uygulamasının tek başına uzaysal öğrenme ve hafıza üzerinde anlamlı bir artış yapmadığını ve lokomotor aktiviteyi etkilemediğini göstermiştir. Ayrıca bu çalışmada bizim çalışmamızdan farklı bir sonuç olarak DEX anksiyete benzeri davranışı arttırdığı tespit edilmiştir. Ji ve ark. (190) yapmış olduğu çalışmada ise sıçanlarda 10 µg/kg DEX uygulamasının anksiyete benzeri davranışları ve lokomotor aktiviteyi etkilemediğini göstermiştir. Zhang Y ve ark. (175) P7. günde tek doz 20 µg/kg DEX'in lokomotor fonksiyon veya anksiyete

üzerinde hiçbir etkisi olmadığını ileri sürmüşlerdir. Bizim çalışmamızla benzer sonuçlar görüldü. Literatürdeki farklı sonuçlar nedeniyle anksiyete benzeri davranışlar üzerine farklı DEX dozlarının ve günlerinin etkili olabileceği ve daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu düşüncesindeyiz.

Bizim çalışmamızda DG'den alınan UDG kayıtları ile 20 mcg/kg DEX'in tek başına uzun dönem hafıza üzerine olumlu bir etkisi olmadığını gösterdik. Tachibana ve ark. (176) çalışmasında, P7. gün tek doz 5 mcg/kg ve 10 mcg/kg DEX uygulamasının yetişkinlikte hippocampal sinaptik plastisiteyi veya sinaptik iletimi bozmadığını göstermiştir. Daha düşük DEX dozlarına rağmen bizim çalışmamızla aynı sonuçlar görülmüştür. Ayrıca yazarların DEX'in olgunlaşma sonrasında hippocampal sinaptik aktiviteyi bozmadığı yönündeki bulguları, DEX'in gelişmekte olan beyinde en azından hippocampüste göreceli güvenliğini doğrulayabilir ve ek kanıt sağlayabilir görüşünü desteklemektedir. Pediatrik anestezide DEX'in kullanılması için lehte önerileri mevcuttur. Zhang Y ve ark. (175) yaptığı çalışmada P7 sıçanlarda 20 µg/kg DEX enjeksiyonunun sıçan yavrularında uzaysal öğrenmeyi ve hafızayı, potansiyel olarak GDNF/NCAM/CREB sinyalleme sinapslarının aktivasyonu yoluyla hippocampal nörojenez ve sinaptik plastisiteyi teşvik ederek arttırdığını bulmuşlardır. Diğer gruplardaki DEX dozlarına göre (10 ve 40 µg/kg) nörojenez ve astrogenez önemli ölçüde arttırdığı gösterilmiştir. Bizim çalışmamızdan farklı olarak tekrarlayan değil, tek doz enjeksiyon yapılmıştır. UDG kayıtlarımızda aynı doz DEX verilmesine rağmen hippocampal nörojenez ve sinaptik plastisitede bir artış ile ilişkili kayıt oluşturamadık. Bu konuda daha fazla elektrofizyolojik ve histokimyasal araştırmaya ihtiyaç duyulduğu söylenebilir.

Bizim çalışmamızda DEX+KET grubunda Ketamin ilişkili olumsuz etkilerin DEX tarafından engellenemediğini gösterdik. Duan X. ve ark (172) yaptığı çalışmada P7, P8, P9. günde tekrarlayan dozlarda Deksmetomidin (25 mcg/kg) ve Ketamin (75 mg/kg) kombinasyonu uygulaması sonrası MST testi ile Deksmetomidinin, sıçanların öğrenme ve hafıza yeteneklerinde Ketaminin neden olduğu düşüşü tersine çevirdiğini göstermişlerdir. Ayrıca neonatal dönemde DEX+KET verilen sıçanlarla tek başına Ketamin verilen sıçanları karşılaştırdıklarında, CA1 ve DG'de belirgin derecede azalmış nöronal apoptoz

oranı gözlemlemişler ve DEX'in KET kaynaklı nöroapoptozu gözle görülür biçimde hafıflettiğini öne sürmüşlerdir. Bizim çalışmamızda ise DEX'in KET kaynaklı bozulan uzaysal öğrenme, hafıza ve DG'den alınan UDG kayıtlarında bozulmuş olan uzun süreli belleği olumlu yönde geri çeviremediğini gördük. UDG kaydı bize DG'de oluşan nöronal apoptozun geri çevrilemediği hakkında fikir sundu. Bu çalışmadan farklı olarak daha düşük dozda DEX kullandık ve histokimyasal çalışma yerine elektrofizyolojik kayıtlar kullandık. Turktan M ve ark. (177) çalışmasında P7. günde tek doz 10 µg/kg DEX + 75 mg/kg KET uygulaması sonrasında sıçanlarda, yatay lokomotor aktiviteyi ve anksiyete benzeri davranışları artırırken, uzaysal öğrenmeyi ve hafızayı bozduğunu göstermişlerdir. Bu durum DEX'in KET'in uzaysal öğrenme, hafıza ve lokomotor aktivite üzerindeki etkilerini engelleyemediğini göstermektedir. Bu çalışmada bizden farklı olarak tek doz ilaç uygulanmış ve daha düşük doz DEX verilmiştir. Bizim çalışmamızda DEX'in anlamlı olarak KET ilişkili olumsuzlukları geri döndürememesi yönüyle bu çalışmanın sonuçlarıyla örtüşmektedir. Ayrıca bizim çalışmamızdan farklı olarak lokomotor aktivitede artış gösterilmiştir. Ancak bizim sonuçlarımızda KET grubunda genel lokomotor aktivite düşük bulunmuş olup DEX'in sadece anlamlı olarak DEX+KET grubunda ortalama hızı arttırdığını gösterdik. Bu sebeple daha düşük DEX dozu kullanılarak lokomotor aktivite üzerine olumlu etkiler görülebileceği düşünülebilir. Ayrıca bu çalışmada hippocampus dokuları çıkarılarak NMDAR alt birimlerinin (GluN1, GluN2A ve GluN2B) ve α2 adrenoseptör alt birimlerinin (α2A, α2B ve α2C) gerçek zamanlı PCR ile mRNA ekspresyon çalışmaları yapılmış ve DEX+KET uygulanan grupta α2 adrenoseptör ve NMDAR alt birimlerinin azaldığı gösterilmiştir. DEX ve KET'in tek başına uygulanmasına paralel olarak α2 adrenoseptör ve NMDAR alt ünite ekspresyonunda azalma olduğu gösterilmiştir. DEX ve KET uygulamasından farklı olarak, DEX+KET uygulamasında α2B adrenoseptör ekspresyonunun azaldığını bu sonucunda hippocampal α2B adrenoseptör alt ünitesinin beyin gelişiminde rol oynayabileceğini düşünmüşlerdir. Beyin gelişimi sırasında NMDAR ile α2 adrenoseptör sistemleri arasında da etkileşimin olduğunu düşünmüşler ve literatürde bu çalışmanın, yenidoğan döneminde KET ve DEX uygulamasını takiben yetişkinlikte NMDAR-α2 adrenoseptör ekspresyonunu ve davranışını

gösteren ilk çalışma olduğunu belirtmişlerdir. Bu çalışmada da yazarların belirttiği gibi daha ileri fizyolojik ve moleküler çalışmalara ihtiyaç vardır.

Tachibana ve ark. (176) yaptığı çalışmada, sıçanların hippocampüsteki alfa 2-adrenerjik reseptör seviyelerinin doğum sonrası ilk hafta boyunca değişmeden kaldığını ve daha sonra yavaş bir şekilde artışa geçtiğini ve bu nedenle P7. günün alfa-2 adrenerjik reseptörlerde nispeten düşük bir hassasiyet periyodunu temsil edebileceğini vurgulamışlardır. Bu durumu göz önüne alarak alfa-2-adrenerjik reseptörün P7. günde DEX tarafından uyarılmasının, hippocampal sinaptik gelişim üzerinde geçici ancak uzun süreli olmayan bir etkiye sahip olabileceğini belirtmişlerdir. Bu durum göz önüne alındığında bizim çalışmamızda DEX kaynaklı nöroproteksiyon görülmemesinin bir sebebi olarak yorumlanabilir. Ayrıca bu çalışma doğrultusunda postnatal 7. günden sonra birer gün atlanarak, P9 ve P11. günlerde enjeksiyonlar uyguladık. Sonuç olarak bu konuda daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulduğu kanaatine vardık.

Laudenbach V ve ark (186) ve Paris A ve ark (187), neonatal farelerde in vitro olarak NMDA blokajı sonrası Deksmetomidinin (sırasıyla 10 mcg/kg ve 3mcg/kg) korteks ve beyaz cevherde eksitotoksik beyin hasarının şiddetini azalttığını göstermişlerdir. Ayrıca 10 mcg/kg doz haricinde 1 ve 30 mcg/kg DEX verildiğinde aynı olumlu sonuçların oluşmadığını belirtmişlerdir (186). Pontén ve ark. (191) klonidinin, neonatal farelerde Ketamin ilişkili apoptotik etkileri geri çevirdiğini göstermiştir. Bu durum $\alpha 2$ adrenoseptör agonistik etkinin olumlu katkılarına örnek olarak gösterilmektedir. Sanders ve ark. (189) Deksmetomidinin, sıçanlarda gelişmekte olan beyinde izofluran kaynaklı nöroapoptoz üzerinde kortikal nöroproteksiyon sağladığını bulmuşlardır. Bu verilerle Deksmetomidinin uzun dönem olumlu sonuçlarının sıçanların birden fazla beyin bölgesi üzerindeki etkilerinden kaynaklanıyor olabileceği düşünülmüştür (172). Bu sebeple, DEX'in anestezi sonrası nöroprotektif etkilerini göstermede, farklı beyin bölgelerinin de incelenmesi ve farklı dozlar kullanılarak yeni çalışmalara ihtiyaç duyulduğu görülmektedir.

Bizim çalışmamızda gelişen beyinde DEX+KET enjeksiyonu sonrası DEX'in uzun süreli bellek üzerine nöroprotektif etkilerinin etkisini göstermek amacıyla, sıçanlarda in vivo olarak hippocampüsten elektrofizyolojik UDG

kayıtları aldık. Bildiğimiz kadarıyla bu durum, literatürde ilk defa bizim çalışmamızda gösterilmiş oldu.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları mevcut. Çalışmamızda Deksmetomidinin nöroprotektif etkilerini göstermek amacıyla sadece belirlediğimiz dozu uyguladık. Bu sebeple farklı dozlarda Deksmetomidinin etkilerini ortaya koyamadık. İkinci olarak neonatal sıçanlarda çalışma yapmamız ve bu sıçanların çok küçük olması nedeniyle hemodinamik izlem ve herhangi bir kan parametresi çalışılamadı. Ayrıca hippokampus bölgesinden sadece elektrofizyolojik kayıt aldık. Bu kayıtları destekleyecek ve kanıt düzeyini arttıracak histokimyasal ve moleküler veriler çalışmadık.



6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Neonatal sıçanlarda yaptığımız bu çalışma ile Ketaminin gelişmekte olan sıçan beyinde ve tekrarlayan dozlarda uygulanmasının, preadölesan dönemde öğrenme, bellek, lokomotor aktivite ve anksiyete benzeri davranış bozukluklarına neden olduğunu bulduk. Elektrofizyolojik kayıtlarla uzun süreli hafızanın bozulduğunu ve nörotoksik olduğunu gösterdik.

Deksmedetomidinin gelişmekte olan sıçan beyinde, tek başına ve tekrarlayan dozlarda uygulanmasının olumsuz bir etkisine rastlamadık. Ancak Deksmedetomidinin Ketamin ilişkili hasarı olumlu yönde değiştiremediğini davranış deneyleri ve elektrofizyolojik kayıtlarla göstermiş olduk.

Çalışmamızın sonucuna göre klinik uygulamalarda yenidoğana Ketamin anestezisi uygulanması planlanıyorsa mümkün oldukça geç dönemde uygulanması, yeterli düzeyde düşük doz kullanılması ve tekrarlayan maruziyetten kaçınılmasını önermekteyiz. Literatürde yapılan çalışmalar ile gösterilmiş olan Deksmedetomidinin, nöroprotektif bir ajan olarak Ketamin ilişkili hasarı önlemede kullanılabileceğini biz çalışmamızda gösteremedik.

Deksmedetomidinin özellikle gelişmekte olan beyinde anestezi kaynaklı nörotoksik etkileri geri çevirmede kullanımının aydınlatılması amacıyla daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Bu çalışmaların literatürden destek alınarak farklı dozların seçilmesi ve elektrofizyolojik, histokimyasal ve moleküler yöntemlerle desteklenmesi ihtiyacı mevcuttur.

7. ÖZET

Neonatal Sıçanlarda Tekrarlayan Sedasyonlarda Ketamin Kullanımından Önce Deksmetomidin Verilmesinin Preadölesan Dönemde Ketamin İlişkili Öğrenme, Bellek ve Elektrofizyolojik Değişiklikler Üzerine Etkisinin İncelenmesi

Amaç: Bu çalışmanın amacı; yenidoğan dönemindeki Ketamin uygulamalarından önce Deksmetomidin verilerek preadölesan dönemde öğrenme, bellek ve elektrofizyolojik değişiklikler üzerine etkilerini araştırmaktır.

Yöntem: 75 yenidoğan erkek ve dişi Wistar sıçan çalışmaya alındı ve 5 gruba randomize edildi. Enjeksiyon yapılmayan grup (Kontrol), postnatal 7., 9., 11. günlerde tekrarlayan dozlarda salin (% 0.9 izotonik) uygulanan grup (Sham), postnatal 7., 9., 11. günlerde tekrarlayan dozlarda 20 mcg/kg, i.p Deksmetomidin uygulanan grup (DEX), postnatal 7., 9., 11. günlerde tekrarlayan dozlarda 75 mg/kg, i.p Ketamin uygulanan grup (KET) ve postnatal 7., 9., 11. günlerde tekrarlayan dozlarda önce 20 mcg/kg, i.p Deksmetomidin ve 5 dakika sonra 75 mg/kg, i.p Ketamin uygulanan grup (DEX+KET). Tüm gruplara %50 O₂ uygulandı. Tüm gruplarda Morris su tankı (MST) testlerine postnatal 45. günde başlandı. Postnatal 50. gün probe trial ve ardından açık alan testi (ATT) ve yükseltilmiş artı labirent testi (YALT) uygulandı. Postnatal 52. gün anestezi altında Uzun Dönem Güçlenme (UDG) kayıtları alındı ve anestezi altında dekapite edildi.

Bulgular: Yenidoğan sıçanlara tekrarlayan dozlarda Deksmetomidin, Ketamin ve Deksmetomidin-Ketamin enjeksiyonu uygulaması sonrası yapılan davranış deneylerinde, MST testinde, AAT ve YALT’da gruplar arasında anlamlı farklar bulundu. DEX grubunun tüm testlerde Kontrol ve Sham grubu ile benzer sonuçlara sahip olduğu bulundu. MST testlerinde, KET ve DEX+KET gruplarındaki sıçanların hedef kadranda daha kısa süre zaman geçirdiği görüldü. AAT’de, KET ve DEX+KET gruplarındaki sıçanların aldığı toplam yol ve iç kadranda/dış kadranda geçirilen sürelerin oranının azaldığı görüldü. Ayrıca KET grubunun ortalama hızının azaldığı, DEX+KET grubunun ise ortalama hızının arttığı görüldü. YALT’da, KET ve DEX+KET gruplarında açık kolda geçirilen süre

ve açık kolda geçirilen süre indeksinin azaldığı, kapalı kolda geçirilen sürenin arttığı bulundu.

UDG kayıtlarında, bazal kayıta alınan değerlere göre değişimine bakıldığında, DEX grubunda, EPSP eğimlerindeki ve PS genliğindeki değişimin Kontrol ve Sham grubu ile benzer olduğu bulundu. KET ve DEX+KET grubunda, EPSP eğimlerindeki ve PS genliğindeki değişimin Sham grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak azaldığı bulundu. (EPSP değerleri; Kontrol (152.01 ± 14.91), Sham (168.01 ± 18.99), DEX (150.89 ± 8.77), KET (107.88 ± 1.51) ve DEX+KET (107.79 ± 2.72). PS değerleri; Kontrol (140.13 ± 14.66), Sham (152.48 ± 9.75), DEX (136.20 ± 11.54), KET (119.10 ± 2.67) ve DEX+KET (111.82 ± 3.35))

Sonuçlar: Neonatal sıçanlarda yaptığımız bu çalışma ile Ketaminin gelişmekte olan sıçan beyinde ve tekrarlayan dozlarda uygulanmasının, preadölesan dönemde öğrenme, bellek, lokomotor aktivite ve anksiyete benzeri davranış bozukluklarına neden olduğunu bulduk. Elektrofizyolojik kayıtlarla uzun süreli hafızanın bozulduğunu ve nörotoksik olduğunu gösterdik.

Deksmedetomidinin gelişmekte olan sıçan beyinde, tek başına ve tekrarlayan dozlarda uygulanmasının olumsuz bir etkisine rastlanılmadı. Ancak Deksmedetomidinin Ketamin ilişkili hasarı olumlu yönde değiştiremediğini davranış deneyleri ve elektrofizyolojik kayıtlarla göstermiş olduk.

Anahtar Kelimeler: Ketamin, Deksmedetomidin, UDG, Öğrenme, Bellek, Sıçan

8. ABSTRACT

The Evaluation Of The Effect Of Deksmetomidine Administration Before The Use Of Ketamine In Repeated Sedations In Neonatal Rats On Ketamine-Related Learning, Memory And Electrophysiological Changes In The Preadolescent Period

Objective: The aim of this study is to investigate the learning, memory and electrophysiological changes occurring in the pre-adolescent period with Deksmetomidine prior to Ketamine applications in the neonatal period.

Materials and Methods: 75 newborn male and female Wistar rats were included in the study and randomized into five groups; Control group (no injection), Sham group (administration of repeated doses of saline (0.9% isotonic) on postnatal days 7, 9, 11), DEX group (administration of 20 mcg/kg, i.p. Deksmetomidine in repeated doses on postnatal days 7, 9, 11), KET group (administration of 75 mg/kg i.p. Ketamine in repeated doses on postnatal days 7, 9, 11) and DEX+KET group (administration of 20 mcg/kg, i.p. Deksmetomidine in repeated doses on postnatal days 7, 9, 11 and administration of 75 mg/kg i.p. Ketamine after 5 minutes). 50% O₂ was applied to all groups. Morris water tank (MWT) tests started on the 45th postnatal day in all groups. Probe trial was performed on the 50th postnatal day, followed by open field test (OFT) and elevated plus maze test (EPM test). Long Term Potentiation (LTP) records were taken under anesthesia on the 52nd postnatal day and decapitated under anesthesia.

Results: In behavioral experiments performed after repeated doses of Deksmetomidine, Ketamine and Deksmetomidine-Ketamine injection to newborn rats, significant differences were found between groups in the MWT test, OFT and EPM test. It was found that the DEX group had similar results to the Control and Sham groups in all tests. In MWT tests, it was observed that rats in the KET and DEX+KET groups spent less time in the target quadrant. In OFT, it was observed that the total distance traveled and the ratio of time spent in the inner quadrant/outer quadrant of the rats in the KET and DEX+KET groups decreased. Additionally, it was observed that the average speed of the KET group decreased,

while the average speed of the DEX+KET group increased. In EPM test, it was found that the time spent in the open arm and the time spent in the open arm index decreased, and the time spent in the closed arm increased in the KET and DEX+KET groups.

When the changes in LTP recordings compared to the values taken in the baseline recordings were examined, it was found that the changes in EPSP slopes and PS amplitudes in the DEX group were similar to the Control and Sham groups. It was found that the change in EPSP slopes and PS amplitude was significantly reduced in the KET and DEX+KET groups compared to the Sham group. (EPSP values; Control (152.01 ± 14.91), Sham (168.01 ± 18.99), DEX (150.89 ± 8.77), KET (107.88 ± 1.51) and DEX+KET (107.79 ± 2.72). PS values: Control (140.13 ± 14.66), Sham (152.48 ± 9.75), DEX (136.20 ± 11.54), KET (119.10 ± 2.67) and DEX+KET (111.82 ± 3.35))

Conclusions: With this study, we found that the application of Ketamine in the developing rat brain and in repeated doses causes learning, memory, locomotor activity and anxiety-like behavioral disorders in the preadolescent period. We have found by electrophysiological recordings that long-term memory is impaired and neurotoxic.

No adverse effects of deksmedetomidine were observed on the developing rat brain when administered alone or in repeated doses. However, we have shown through behavioral experiments and electrophysiological recordings that Deksmidetomidine cannot positively change Ketamine-related damage.

Keywords: Ketamine, Deksmidetomidine, LTP, Learning, Memory, Rat

9. KAYNAKÇA

1. Asadi P, Ghafouri H-B, Yaszadeh M, Kasnavieh SMH, Modirian E. Ketamine and Atropine for Pediatric Sedation. *Pediatr Emerg Care*. 2013 Feb;29(2):136–9.
2. John F. Butterworth, Mackey DC, Wasnick JD. Morgan & Mikhail's Clinical Anesthesiology 6. Edition. McGraw- Hill, editor.
3. DUYGUHAN İŞGÜVEN. Desfluran'ınYenidoğan RatlaNörotoksitesinin, Öğrenme Ve BellekÜzeriEtkisinin Araştırılması. 2010;
4. Watkins WD SD. No Title. In: Churchill Livigstone, editor. Miller Anestezi 4 bs. New York; 1994. p. 43-65.
5. Apai C, Shah R, Tran K, Pandya Shah S. Anesthesia and the Developing Brain: A Review of Sevoflurane-induced Neurotoxicity in Pediatric Populations. *Clin Ther*. 2021 Apr;43(4):762–78.
6. Sonner JM, Antognini JF, Dutton RC, Flood P, Gray AT, Harris RA, et al. Inhaled Anesthetics and Immobility: Mechanisms, Mysteries, and Minimum Alveolar Anesthetic Concentration. *Anesth Analg*. 2003 Sep;718–40.
7. Cheng VY, Martin LJ, Elliott EM, Kim JH, Mount HTJ, Taverna FA, et al. α 5GABA A Receptors Mediate the Amnestic But Not Sedative-Hypnotic Effects of the General Anesthetic Etomidate. *J Neurosci*. 2006 Apr 5;26(14):3713–20.
8. Caraiscos VB, Newell JG, You-Ten KE, Elliott EM, Rosahl TW, Wafford KA, et al. Selective Enhancement of Tonic GABAergic Inhibition in Murine Hippocampal Neurons by Low Concentrations of the Volatile Anesthetic Isoflurane. *J Neurosci*. 2004 Sep 29;24(39):8454–8.
9. McKernan RM, Whiting PJ. Which GABAA-receptor subtypes really occur in the brain? *Trends Neurosci*. 1996 Apr;19(4):139–43.
10. Krosgaard-Larsen P, Frølund B, Liljefors T, Ebert B. GABAA agonists and partial agonists: THIP (Gaboxadol) as a non-opioid analgesic and a novel type of hypnotic. *Biochem Pharmacol*. 2004 Oct;68(8):1573–80.
11. Brioni JD, Varughese S, Ahmed R, Bein B. A clinical review of inhalation anesthesia with sevoflurane: from early research to emerging topics. *J*

- Anesth. 2017 Oct 5;31(5):764–78.
12. Head BP, Patel HH, Niesman IR, Drummond JC, Roth DM, Patel PM. Inhibition of p75 Neurotrophin Receptor Attenuates Isoflurane-mediated Neuronal Apoptosis in the Neonatal Central Nervous System. *Anesthesiology*. 2009 Apr 1;110(4):813–25.
 13. Kolosova NG, Vitovtov AO, Muraleva NA, Akulov AE, Stefanova NA, Blagosklonny M V. Rapamycin suppresses brain aging in senescence-accelerated OXYS rats. *Aging (Albany NY)*. 2013 Jun 29;5(6):474–84.
 14. Jevtovic-Todorovic V, Hartman RE, Izumi Y, Benshoff ND, Dikranian K, Zorumski CF, et al. Early Exposure to Common Anesthetic Agents Causes Widespread Neurodegeneration in the Developing Rat Brain and Persistent Learning Deficits. *J Neurosci*. 2003 Feb 1;23(3):876–82.
 15. Pastalkova E, Serrano P, Pinkhasova D, Wallace E, Fenton AA, Sacktor TC. Storage of Spatial Information by the Maintenance Mechanism of LTP. *Science (80-)*. 2006 Aug 25;313(5790):1141–4.
 16. Nishikawa K, MacIver MB. Agent-selective Effects of Volatile Anesthetics on GABAAR-mediated Synaptic Inhibition in Hippocampal Interneurons. *Anesthesiology*. 2001 Feb 1;94(2):340–7.
 17. Hemmings HC, Akabas MH, Goldstein PA, Trudell JR, Orser BA, Harrison NL. Emerging molecular mechanisms of general anesthetic action. *Trends Pharmacol Sci*. 2005 Oct;26(10):503–10.
 18. Schafer DP, Lehrman EK, Stevens B. The “quad-partite” synapse: Microglia-synapse interactions in the developing and mature CNS. *Glia*. 2013 Jan 24;61(1):24–36.
 19. Garcia R. Stress, hippocampal plasticity, and spatial learning. *Synapse*. 2001 Jun 1;40(3):180–3.
 20. Südhof TC. The Molecular Machinery of Neurotransmitter Release (Nobel Lecture). *Angew Chemie Int Ed*. 2014 Nov 17;53(47):12696–717.
 21. Ramakrishnan NA, Drescher MJ, Drescher DG. The SNARE complex in neuronal and sensory cells. *Mol Cell Neurosci*. 2012 May;50(1):58–69.
 22. Hao X, Ou M, Zhang D, Zhao W, Yang Y, Liu J, et al. The Effects of General Anesthetics on Synaptic Transmission. *Curr Neuropharmacol*. 2020 Nov

- 4;18(10):936–65.
23. Iqbal F, Thompson AJ, Riaz S, Pehar M, Rice T, Syed NI. Anesthetics: from modes of action to unconsciousness and neurotoxicity. *J Neurophysiol*. 2019 Aug 1;122(2):760–87.
 24. Pittson S, Himmel AM, MacIver MB. Multiple synaptic and membrane sites of anesthetic action in the CA1 region of rat hippocampal slices. *BMC Neurosci*. 2004 Dec 3;5:52.
 25. Ouyang W, Hemmings HC. Depression by isoflurane of the action potential and underlying voltage-gated ion currents in isolated rat neurohypophysial nerve terminals. *J Pharmacol Exp Ther*. 2005 Feb;312(2):801–8.
 26. Miao N, Frazer MJ, Lynch C. Volatile anesthetics depress Ca²⁺ transients and glutamate release in isolated cerebral synaptosomes. *Anesthesiology*. 1995 Sep;83(3):593–603.
 27. Dickinson R, Peterson BK, Banks P, Simillis C, Martin JCS, Valenzuela CA, et al. Competitive inhibition at the glycine site of the N-methyl-D-aspartate receptor by the anesthetics xenon and isoflurane: evidence from molecular modeling and electrophysiology. *Anesthesiology*. 2007 Nov;107(5):756–67.
 28. Buggy DJ, Nicol B, Rowbotham DJ, Lambert DG. Effects of intravenous anesthetic agents on glutamate release: a role for GABAA receptor-mediated inhibition. *Anesthesiology*. 2000 Apr;92(4):1067–73.
 29. Hemmings HC. Sodium channels and the synaptic mechanisms of inhaled anaesthetics. *Br J Anaesth*. 2009 Jul;103(1):61–9.
 30. Berg-Johnsen J, Langmoen IA. The effect of isoflurane on unmyelinated and myelinated fibres in the rat brain. *Acta Physiol Scand*. 1986 May;127(1):87–93.
 31. Kotani N, Akaike N. The effects of volatile anesthetics on synaptic and extrasynaptic GABA-induced neurotransmission. *Brain Res Bull*. 2013 Apr;93:69–79.
 32. Richards CD, Smaje JC. Anaesthetics depress the sensitivity of cortical neurones to L-glutamate. *Br J Pharmacol*. 1976 Nov;58(3):347–57.
 33. MacIver MB, Mikulec AA, Amagasu SM, Monroe FA. Volatile anesthetics depress glutamate transmission via presynaptic actions. *Anesthesiology*.

- 1996 Oct;85(4):823–34.
34. Murugaiah KD, Hemmings HC. Effects of intravenous general anesthetics on [3H]GABA release from rat cortical synaptosomes. *Anesthesiology*. 1998 Oct;89(4):919–28.
 35. Ito S, Sugiyama H, Kitahara S, Ikemoto Y, Yokoyama T. Effects of propofol and pentobarbital on calcium concentration in presynaptic boutons on a rat hippocampal neuron. *J Anesth*. 2011 Oct;25(5):727–33.
 36. Goodwani S, Saternos H, Alasmari F, Sari Y. Metabotropic and ionotropic glutamate receptors as potential targets for the treatment of alcohol use disorder. *Neurosci Biobehav Rev*. 2017 Jun;77:14–31.
 37. Levine MS, Cepeda C, André VM. Location, location, location: contrasting roles of synaptic and extrasynaptic NMDA receptors in Huntington's disease. *Neuron*. 2010 Jan 28;65(2):145–7.
 38. Ogata J, Shiraishi M, Namba T, Smothers CT, Woodward JJ, Harris RA. Effects of anesthetics on mutant N-methyl-D-aspartate receptors expressed in *Xenopus* oocytes. *J Pharmacol Exp Ther*. 2006 Jul;318(1):434–43.
 39. Alkire MT, Hudetz AG, Tononi G. Consciousness and anesthesia. *Science*. 2008 Nov 7;322(5903):876–80.
 40. VYKLYCKY V, KORINEK M, SMEJKALOVA T, BALIK A, KRAUSOVA B, KANIAKOVA M, et al. Structure, Function, and Pharmacology of NMDA Receptor Channels. *Physiol Res*. 2014 Feb 26;S191–203.
 41. Kleckner NW, Dingledine R. Requirement for Glycine in Activation of NMDA-Receptors Expressed in *Xenopus* Oocytes. *Science* (80-). 1988 Aug 12;241(4867):835–7.
 42. Clements JD, Westbrook GL. Activation kinetics reveal the number of glutamate and glycine binding sites on the N-methyl-d-aspartate receptor. *Neuron*. 1991 Oct;7(4):605–13.
 43. IJIMA K, TAKASE S, TSUMURAYA K, ENDO M, ITAHARA K. Changes in Free Amino Acids of Cerebrospinal Fluid and Plasma in Various Neurological Diseases. *Tohoku J Exp Med*. 1978;126(2):133–50.
 44. Erreger K, Geballe MT, Kristensen A, Chen PE, Hansen KB, Lee CJ, et al.

- Subunit-Specific Agonist Activity at NR2A-, NR2B-, NR2C-, and NR2D-Containing N -Methyl-d-aspartate Glutamate Receptors. *Mol Pharmacol*. 2007 Oct;72(4):907–20.
45. Mayer ML, Westbrook GL. Permeation and block of N-methyl-D-aspartic acid receptor channels by divalent cations in mouse cultured central neurones. *J Physiol*. 1987 Dec 1;394(1):501–27.
 46. Malenka RC, Nicoll and RA. Long-Term Potentiation--A Decade of Progress? *Science* (80-). 1999 Sep 17;285(5435):1870–4.
 47. Mattson MP. Excitotoxic and Excitoprotective Mechanisms: Abundant Targets for the Prevention and Treatment of Neurodegenerative Disorders. *NeuroMolecular Med*. 2003;3(2):65–94.
 48. Wu L, Zhao H, Weng H, Ma D. Lasting effects of general anesthetics on the brain in the young and elderly: “mixed picture” of neurotoxicity, neuroprotection and cognitive impairment. *J Anesth*. 2019 Mar 11;
 49. Lin EP, Lee J-R, Lee CS, Deng M, Loepke AW. Do anesthetics harm the developing human brain? An integrative analysis of animal and human studies. *Neurotoxicol Teratol*. 2017 Mar;60:117–28.
 50. FDA Drug Safety Communication. FDA review results in new warnings about using general anesthetics and sedation drugs in young children and pregnant women. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-review-results-new-warnings-about-using-general-anesthetics-and>
 51. Vutskits L, Xie Z. Lasting impact of general anaesthesia on the brain: mechanisms and relevance. *Nat Rev Neurosci*. 2016 Nov 18;17(11):705–17.
 52. Hofacer RD, Deng M, Ward CG, Joseph B, Hughes EA, Jiang C, et al. Cell age-specific vulnerability of neurons to anesthetic toxicity. *Ann Neurol*. 2013 Jun;73(6):695–704.
 53. Perez-Zoghbi JF, Zhu W, Grafe MR, Brambrink AM. Deksmetomidine-mediated neuroprotection against sevoflurane-induced neurotoxicity extends to several brain regions in neonatal rats. *Br J Anaesth*. 2017 Sep;119(3):506–16.
 54. Forkin KT, Nemergut EC. Miller’s Anesthesia, 8th Edition. In:

- Anesthesiology. 2016. p. 661–76.
55. Bovill JG. Anesthetic pharmacology: Reflections of a section editor. *Anesth Analg.* 2007;105(5):1186–90.
 56. Dundee JW, Bovill J. Ketamine. *Lancet* (London, England). 1970 Aug 8;2(7667):310–1.
 57. Clements JA, Nimmo WS. Pharmacokinetics and analgesic effect of Ketamine in man. *Br J Anaesth.* 1981 Jan;53(1):27–30.
 58. Olofsen E, Noppers I, Niesters M, Kharasch E, Aarts L, Sarton E, et al. Estimation of the contribution of norKetamine to Ketamine-induced acute pain relief and neurocognitive impairment in healthy volunteers. *Anesthesiology.* 2012 Aug;117(2):353–64.
 59. Binning AR, Przesmycki K, Sowinski P, Morrison LMM, Smith TW, Marcus P, et al. A randomised controlled trial on the efficacy and side-effect profile (nausea/vomiting/sedation) of morphine-6-glucuronide versus morphine for post-operative pain relief after major abdominal surgery. *Eur J Pain.* 2011 Apr;15(4):402–8.
 60. White M, de Graaff P, Renshof B, van Kan E, Dzoljic M. Pharmacokinetics of S(+) Ketamine derived from target controlled infusion. *Br J Anaesth.* 2006 Mar;96(3):330–4.
 61. Noppers I, Olofsen E, Niesters M, Aarts L, Mooren R, Dahan A, et al. Effect of rifampicin on S-Ketamine and S-norKetamine plasma concentrations in healthy volunteers after intravenous S-Ketamine administration. *Anesthesiology.* 2011 Jun;114(6):1435–45.
 62. Kharasch ED, Labroo R. Metabolism of Ketamine stereoisomers by human liver microsomes. *Anesthesiology.* 1992 Dec;77(6):1201–7.
 63. Sigtermans M, Dahan A, Mooren R, Bauer M, Kest B, Sarton E, et al. S(+)-Ketamine effect on experimental pain and cardiac output: a population pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling study in healthy volunteers. *Anesthesiology.* 2009 Oct;111(4):892–903.
 64. Weinbroum AA. Non-opioid IV adjuvants in the perioperative period: pharmacological and clinical aspects of Ketamine and gabapentinoids. *Pharmacol Res.* 2012 Apr;65(4):411–29.

65. Niesters M, Hoitsma E, Sarton E, Aarts L, Dahan A. Offset analgesia in neuropathic pain patients and effect of treatment with morphine and Ketamine. *Anesthesiology*. 2011 Nov;115(5):1063–71.
66. Niesters M, Khalili-Mahani N, Martini C, Aarts L, van Gerven J, van Buchem MA, et al. Effect of subanesthetic Ketamine on intrinsic functional brain connectivity: a placebo-controlled functional magnetic resonance imaging study in healthy male volunteers. *Anesthesiology*. 2012 Oct;117(4):868–77.
67. Pfenninger E, Himmelseher S. [Neuroprotection by Ketamine at the cellular level]. *Anaesthesist*. 1997 Mar;46 Suppl 1:S47-54.
68. Rovnaghi CR, Garg S, Hall RW, Bhutta AT, Anand KJ. Ketamine analgesia for inflammatory pain in neonatal rats: a factorial randomized trial examining long-term effects. *Behav Brain Funct* [Internet]. 2008 Aug 7;4:35. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18687139>
69. Lee EE, Della Selva MP, Liu A, Himelhoch S. Ketamine as a novel treatment for major depressive disorder and bipolar depression: a systematic review and quantitative meta-analysis. *Gen Hosp Psychiatry*. 2015;37(2):178–84.
70. Sarton E, Romberg R, Nieuwenhuijs D, Teppema LJ, Vuyk J, Schraag S, et al. [The effect of anesthetics on control of respiration]. *Anaesthesist*. 2002 Apr;51(4):285–91.
71. Timm C, Linstedt U, Weiss T, Zenz M, Maier C. [Sympathomimetic effects of low-dose S(+)-Ketamine. Effect of propofol dosage]. *Anaesthesist*. 2008 Apr;57(4):338–46.
72. Olofsen E, Sigtermans M, Noppers I, Niesters M, Mooren R, Bauer M, et al. The dose-dependent effect of S(+)-Ketamine on cardiac output in healthy volunteers and complex regional pain syndrome type 1 chronic pain patients. *Anesth Analg*. 2012 Sep;115(3):536–46.
73. Mao J, Price DD, Phillips LL, Lu J, Mayer DJ. Increases in protein kinase C gamma immunoreactivity in the spinal cord of rats associated with tolerance to the analgesic effects of morphine. *Brain Res*. 1995 Apr 24;677(2):257–67.
74. de Conno F, Caraceni A, Martini C, Spoldi E, Salvetti M, Ventafridda V. Hyperalgesia and myoclonus with intrathecal infusion of high-dose

- morphine. *Pain*. 1991 Dec;47(3):337–9.
75. Laulin J-P, Maurette P, Corcuff J-B, Rivat C, Chauvin M, Simonnet G. The role of Ketamine in preventing fentanyl-induced hyperalgesia and subsequent acute morphine tolerance. *Anesth Analg*. 2002 May;94(5):1263–9, table of contents.
 76. Hocking G, Cousins MJ. Ketamine in chronic pain management: an evidence-based review. *Anesth Analg*. 2003 Dec;97(6):1730–9.
 77. John F. Butterworth, David C. Mackey JDW. *Morgan & Mikhail's Clinical Anesthesiology* 7th Edition. 7th ed. Lange; 2022.
 78. Green SM, Krauss B. Ketamine is a safe, effective, and appropriate technique for emergency department paediatric procedural sedation. *Emerg Med J*. 2004 May;21(3):271–2.
 79. Sinner B. B. Sinner and B. M. Graf(*. In: *Handbook of Experimental Pharmacology*. 2008. p. 313–33.
 80. Maze M, Tranquilli W. Alpha-2 adrenoceptor agonists: defining the role in clinical anesthesia. *Anesthesiology*. 1991 Mar;74(3):581–605.
 81. Gerlach AT, Dasta JF. Deksmedetomidine: an updated review. *Ann Pharmacother*. 2007 Feb;41(2):245–52.
 82. Tobias JD. Deksmedetomidine: applications in pediatric critical care and pediatric anesthesiology. *Pediatr Crit Care Med* [Internet]. 2007 Mar;8(2):115–31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17273114>
 83. Nguyen V, Tiemann D, Park E, Salehi A. Alpha-2 Agonists. *Anesthesiol Clin*. 2017;35(2):233–45.
 84. Bhana N, Goa KL, McClellan KJ. Deksmedetomidine. *Drugs*. 2000 Feb;59(2):263–8; discussion 269-70.
 85. Virtanen R, Savola JM, Saano V, Nyman L. Characterization of the selectivity, specificity and potency of medetomidine as an alpha 2-adrenoceptor agonist. *Eur J Pharmacol*. 1988 May 20;150(1–2):9–14.
 86. Wang L, Wang S, Qi J, Yu R, Zhuang J, Zhuang B, et al. Impact of CYP2A6 gene polymorphism on the pharmacokinetics of deksmedetomidine for premedication. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2018 Sep;11(9):917–22.

87. Dyck JB, Maze M, Haack C, Azarnoff DL, Vuorilehto L, Shafer SL. Computer-controlled infusion of intravenous deksmedetomidine hydrochloride in adult human volunteers. *Anesthesiology*. 1993 May;78(5):821–8.
88. Weerink MAS, Struys MMRF, Hannivoort LN, Barends CRM, Absalom AR, Colin P. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Deksmetomidine. *Clin Pharmacokinet*. 2017 Aug;56(8):893–913.
89. Guo TZ, Jiang JY, Buttermann AE, Maze M. Deksmetomidine injection into the locus ceruleus produces antinociception. *Anesthesiology* [Internet]. 1996 Apr;84(4):873–81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8638842>
90. Nelson LE, Lu J, Guo T, Saper CB, Franks NP, Maze M. The alpha2-adrenoceptor agonist deksmedetomidine converges on an endogenous sleep-promoting pathway to exert its sedative effects. *Anesthesiology*. 2003 Feb;98(2):428–36.
91. Angst MS, Ramaswamy B, Davies MF, Maze M. Comparative analgesic and mental effects of increasing plasma concentrations of deksmedetomidine and alfentanil in humans. *Anesthesiology*. 2004 Sep;101(3):744–52.
92. Venn RM, Bradshaw CJ, Spencer R, Brealey D, Caudwell E, Naughton C, et al. Preliminary UK experience of deksmedetomidine, a novel agent for postoperative sedation in the intensive care unit. *Anaesthesia*. 1999 Dec;54(12):1136–42.
93. Jakob SM, Ruokonen E, Grounds RM, Sarapohja T, Garratt C, Pocock SJ, et al. Deksmetomidine vs midazolam or propofol for sedation during prolonged mechanical ventilation: two randomized controlled trials. *JAMA*. 2012 Mar 21;307(11):1151–60.
94. Ebert TJ, Hall JE, Barney JA, Uhrich TD, Colino MD. The effects of increasing plasma concentrations of deksmedetomidine in humans. *Anesthesiology*. 2000 Aug;93(2):382–94.
95. Pandharipande PP, Pun BT, Herr DL, Maze M, Girard TD, Miller RR, et al. Effect of sedation with deksmedetomidine vs lorazepam on acute brain dysfunction in mechanically ventilated patients: the MENDS randomized

- controlled trial. *JAMA*. 2007 Dec 12;298(22):2644–53.
96. Riker RR, Shehabi Y, Bokesch PM, Ceraso D, Wisemandle W, Koura F, et al. Deksmetomidine vs midazolam for sedation of critically ill patients: a randomized trial. *JAMA*. 2009 Feb 4;301(5):489–99.
 97. Wang D-S, Kaneshwaran K, Lei G, Mostafa F, Wang J, Lecker I, et al. Deksmetomidine Prevents Excessive γ -Aminobutyric Acid Type A Receptor Function after Anesthesia. *Anesthesiology*. 2018 Sep;129(3):477–89.
 98. Ishii H, Kohno T, Yamakura T, Ikoma M, Baba H. Action of deksmedetomidine on the substantia gelatinosa neurons of the rat spinal cord. *Eur J Neurosci*. 2008 Jun;27(12):3182–90.
 99. McCutcheon CA, Orme RM, Scott DA, Davies MJ, McGlade DP. A comparison of deksmedetomidine versus conventional therapy for sedation and hemodynamic control during carotid endarterectomy performed under regional anesthesia. *Anesth Analg*. 2006 Mar;102(3):668–75.
 100. Hofer RE, Sprung J, Sarr MG, Wedel DJ. Anesthesia for a patient with morbid obesity using deksmedetomidine without narcotics. *Can J Anaesth*. 2005 Feb;52(2):176–80.
 101. Aho M, Lehtinen AM, Erkola O, Kallio A, Korttila K. The effect of intravenously administered deksmedetomidine on perioperative hemodynamics and isoflurane requirements in patients undergoing abdominal hysterectomy. *Anesthesiology*. 1991 Jun;74(6):997–1002.
 102. Xiang Q, Huang DY, Zhao YL, Wang GH, Liu YX, Zhong L, et al. Caudal deksmedetomidine combined with bupivacaine inhibit the response to hernial sac traction in children undergoing inguinal hernia repair. *Br J Anaesth*. 2013 Mar;110(3):420–4.
 103. Marhofer D, Kettner SC, Marhofer P, Pils S, Weber M, Zeitlinger M. Deksmetomidine as an adjuvant to ropivacaine prolongs peripheral nerve block: a volunteer study. *Br J Anaesth*. 2013 Mar;110(3):438–42.
 104. Rancourt M-PM, Albert NT, Côté M, Létourneau D-R, Bernard P-M. Posterior tibial nerve sensory blockade duration prolonged by adding deksmedetomidine to ropivacaine. *Anesth Analg*. 2012 Oct;115(4):958–62.

105. Engelhard K, Werner C, Eberspächer E, Bachl M, Blobner M, Hildt E, et al. The effect of the alpha 2-agonist deksmedetomidine and the N-methyl-D-aspartate antagonist S(+)-Ketamine on the expression of apoptosis-regulating proteins after incomplete cerebral ischemia and reperfusion in rats. *Anesth Analg*. 2003 Feb;96(2):524–31, table of contents.
106. Talke P, Bickler PE. Effects of deksmedetomidine on hypoxia-evoked glutamate release and glutamate receptor activity in hippocampal slices. *Anesthesiology*. 1996 Sep;85(3):551–7.
107. Talke P, Tong C, Lee HW, Caldwell J, Eisenach JC, Richardson CA. Effect of deksmedetomidine on lumbar cerebrospinal fluid pressure in humans. *Anesth Analg*. 1997 Aug;85(2):358–64.
108. Bekker A, Sturaitis MK. Deksmmedetomidine for neurological surgery. *Neurosurgery*. 2005 Jul;57(1 Suppl):1–10; discussion 1-10.
109. Drummond JC, Dao A V, Roth DM, Cheng C-R, Atwater BI, Minokadeh A, et al. Effect of deksmedetomidine on cerebral blood flow velocity, cerebral metabolic rate, and carbon dioxide response in normal humans. *Anesthesiology*. 2008 Feb;108(2):225–32.
110. Talke P, Stapelfeldt C, Garcia P. Deksmmedetomidine does not reduce epileptiform discharges in adults with epilepsy. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2007 Jul;19(3):195–9.
111. Hsu Y-W, Cortinez LI, Robertson KM, Keifer JC, Sum-Ping ST, Moretti EW, et al. Deksmmedetomidine pharmacodynamics: part I: crossover comparison of the respiratory effects of deksmedetomidine and remifentanyl in healthy volunteers. *Anesthesiology*. 2004 Nov;101(5):1066–76.
112. Venn M, Newman J, Grounds M. A phase II study to evaluate the efficacy of deksmedetomidine for sedation in the medical intensive care unit. *Intensive Care Med*. 2003 Feb;29(2):201–7.
113. Jälönen J, Hynynen M, Kuitunen A, Heikkilä H, Perttilä J, Salmenperä M, et al. Deksmmedetomidine as an anesthetic adjunct in coronary artery bypass grafting. *Anesthesiology*. 1997 Feb;86(2):331–45.
114. Koroglu A, Teksan H, Sagir O, Yucel A, Toprak HI, Ersoy OM. A comparison of the sedative, hemodynamic, and respiratory effects of

- deksmedetomidine and propofol in children undergoing magnetic resonance imaging. *Anesth Analg*. 2006 Jul;103(1):63–7, table of contents.
115. Aantaa R, Kanto J, Scheinin M, Kallio A, Scheinin H. Deksmetomidine, an alpha 2-adrenoceptor agonist, reduces anesthetic requirements for patients undergoing minor gynecologic surgery. *Anesthesiology*. 1990 Aug;73(2):230–5.
 116. Ramsay MAE, Luteran DL. Deksmetomidine as a total intravenous anesthetic agent. *Anesthesiology*. 2004 Sep;101(3):787–90.
 117. Yazbeck-Karam VG, Siddik-Sayyid SM, Barakat HB, Korjian S, Aouad MT. Haloperidol Versus Ondansetron for Treatment of Established Nausea and Vomiting Following General Anesthesia: A Randomized Clinical Trial. *Anesth Analg*. 2017 Feb;124(2):438–44.
 118. Maccioli GA. Deksmetomidine to facilitate drug withdrawal. *Anesthesiology*. 2003 Feb;98(2):575–7.
 119. Phan H, Nahata MC. Clinical uses of deksmedetomidine in pediatric patients. *Paediatr Drugs*. 2008;10(1):49–69.
 120. Ely EW, Shintani A, Truman B, Speroff T, Gordon SM, Harrell FE, et al. Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit. *JAMA*. 2004 Apr 14;291(14):1753–62.
 121. Siobal MS, Kallet RH, Kivett VA, Tang JF. Use of deksmedetomidine to facilitate extubation in surgical intensive-care-unit patients who failed previous weaning attempts following prolonged mechanical ventilation: a pilot study. *Respir Care*. 2006 May;51(5):492–6.
 122. Kandel, E.R., Kuppermann, I., Iversen S. No Title. *Principles of Neural Science* 4th Ed McGraw-Hill Health Professions Division. 2003;Part IX, 62. konu.
 123. Gasparini L, Govoni S, Battaini F. A review on the neurobiological basis of memory. *Arch Gerontol Geriatr*. 1998 Jan;26:225–34.
 124. Türk Psikiyatri Dergisi [Internet]. [Erişim Tarihi: 17 Eylül 2021] [Internet]. Available from: <http://www.turkpsikiyatri.com/default.aspx?modul=turkceOzet&gFPrkMakale=591>

thebiology-of-explicit-memory-storage/.

138. Kaptan Z, Üzüm G. The Role of Adult Hippocampal Neurogenesis in Learning and Memory Function. Turkish J Neurol [Internet]. 2016;22(4):149–55. Available from: <https://dx.doi.org/10.4274/tnd.68889>
139. Topuz RD. Morris su labirenti uzaysal öğrenme ve bellek modelinde, sıçan Hippokampusünde histon asetilasyonu ve histon deasetilaz inhibitörünün etkisi. Trakya Üni Sağlık Bilimleri Enst Tıbbi Farmakoloji AD Doktora Tezi. Tez Danışmanı: Prof. Dr. Cetin Hakan Karadağ. Edirne 2015.;
140. Lu C, Malenka RC. NMDA Receptor-Dependent Long-Term Potentiation and Long-Term Depression (LTP / LTD). 2012;1–16.
141. MORGANE P, GALLER J, MOKLER D. A review of systems and networks of the limbic forebrain/limbic midbrain. Prog Neurobiol. 2005 Feb;75(2):143–60.
142. Waxman SG (2002). Korrelatif Nöroanatomi. 24. Baskı Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti. Çev. Ed. Mehmet Yıldırım Bölüm 19. Orijinal adı: Correlative Neuroanatomy Lange Medical Books/McGraw-Hill. 2002.
143. Sweatt JD. Hippocampal function in cognition. Psychopharmacology (Berl). 2004 Jun 2;174(1).
144. DOĞAN Kübra. Sıçanlarda erken ve geç yenidoğan dönemlerinde farklı sevoflurane uygulamalarının preadölesan dönemde öğrenme ve bellek üzerine etkileri. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon ABD Doktora Tezi. Tez danışmanı Prof.Dr.Hanife KARAKAYA KABUKÇU. Antalya 2022.;
145. Aykaç A, Süer K, Taşkiran C. Anksiyete araştırmalarında kullanılan sıçan davranış modelleri. Marmara Med J. 2015;28(1):001.
146. D’Hooge R, De Deyn PP. Applications of the Morris water maze in the study of learning and memory. Brain Res Rev. 2001 Aug;36(1):60–90.
147. Szyndler J, Piechal A, Blecharz-Klin K, Skórzewska A, Maciejak P, Walkowiak J, et al. Effect of kindled seizures on rat behavior in water Morris maze test and amino acid concentrations in brain structures. Pharmacol Rep. 2006;58(1):75–82.
148. Acikgoz B, Dalkiran B, Dayi A. An overview of the currency and usefulness

- of behavioral tests used from past to present to assess anxiety, social behavior and depression in rats and mice. *Behav Processes*. 2022 Aug;200:104670.
149. Leonardis E, Breston L, Lucero-Moore R, Sena L, Kohli R, Schuster L, et al. Interactive Neurorobotics: Behavioral and Neural Dynamics of Agent Interactions. *bioRxiv*. 2022 Jan 1;2022.05.17.492233.
 150. Yun Y-J, Lee B, Hahm D-H, Kang S-K, Han S-M, Lee H-J, et al. Neuroprotective Effect of Palmul-Chongmyeong-Tang on Ischemia-Induced Learning and Memory Deficits in the Rat. *Biol Pharm Bull*. 2007;30(2):337–42.
 151. Kiray M, Bagriyanik HA, Pekcetin C, Ergur BU, Uysal N, Ozyurt D, et al. Deprenyl and the relationship between its effects on spatial memory, oxidant stress and hippocampal neurons in aged male rats. *Physiol Res*. 2006;55(2):205–12.
 152. Bromley-Brits K, Deng Y, Song W. Morris Water Maze Test for Learning and Memory Deficits in Alzheimer’s Disease Model Mice. *J Vis Exp*. 2011 Jul 20;(53).
 153. DURSUN I, JAKUBOWSKADOGRU E, UZBAY T. Effects of prenatal exposure to alcohol on activity, anxiety, motor coordination, and memory in young adult Wistar rats. *Pharmacol Biochem Behav*. 2006 Oct;85(2):345–55.
 154. Lieben CK., Oorsouw K van, Deutz NE., Blokland A. Acute tryptophan depletion induced by a gelatin-based mixture impairs object memory but not affective behavior and spatial learning in the rat. *Behav Brain Res*. 2004 May;151(1–2):53–64.
 155. SEMENDEROĞLU F. THE AFFECT OF SEPERATION AND BEING AWAY FROM THE MOTHER ON RATS PUPPIES’ PHYSICAL AND MENTAL DEVELOPMENT. *J Acad Soc Sci Stud [Internet]*. 2013;Volume 6 I(6). Available from: <http://www.jasstudies.com/DergiTamDetay.aspx?ID=645>
 156. Zhang J, Li Y, Chen Z-G, Dang H, Ding J-H, Fan Y, et al. Glia Protein Aquaporin-4 Regulates Aversive Motivation of Spatial Memory in Morris Water Maze. *CNS Neurosci Ther*. 2013 Dec;19(12):937–44.

157. Liso Navarro AA, Sikoglu EM, Heinze CR, Rogan RC, Russell VA, King JA, et al. Effect of diet on brain metabolites and behavior in spontaneously hypertensive rats. *Behav Brain Res.* 2014 Aug;270:240–7.
158. Ari C, D'Agostino DP, Diamond DM, Kindy M, Park C, Kovács Z. Elevated Plus Maze Test Combined with Video Tracking Software to Investigate the Anxiolytic Effect of Exogenous Ketogenic Supplements. *J Vis Exp.* 2019 Jan 7;(143).
159. Walf AA, Frye CA. The use of the elevated plus maze as an assay of anxiety-related behavior in rodents. *Nat Protoc.* 2007;2(2):322–8.
160. Paxinos G WC. *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates* - 7th Edition. Elsevier 2013.
161. Pavlides C, McEwen BS. Effects of mineralocorticoid and glucocorticoid receptors on long-term potentiation in the CA3 hippocampal field. *Brain Res.* 1999 Dec;851(1–2):204–14.
162. Aidil-Carvalho MF, Carmo AJS, Ribeiro JA, Cunha-Reis D. Mismatch novelty exploration training enhances hippocampal synaptic plasticity: A tool for cognitive stimulation? *Neurobiol Learn Mem.* 2017 Nov;145:240–50.
163. González-H G, Contreras-García IJ, Sánchez-Huerta K, Queiroz CMT, Gallardo Gudiño LR, Mendoza-Torreblanca JG, et al. Levetiracetam Reduced the Basal Excitability of the Dentate Gyrus without Restoring Impaired Synaptic Plasticity in Rats with Temporal Lobe Epilepsy. *Brain Sci* [Internet]. 2020 Sep 11;10(9):634. Available from: <https://www.mdpi.com/2076-3425/10/9/634>
164. Sánchez-Huerta K, Pacheco-Rosado J, Gilbert ME. Adult Onset-Hypothyroidism: Alterations in Hippocampal Field Potentials in the Dentate Gyrus are Largely Associated with Anaesthesia-Induced Hypothermia. *J Neuroendocrinol.* 2015 Jan;27(1):8–19.
165. Bitiktaş S (2014). İntrahippokampal L-Tiroksin İnfüzyonunun Sinaptik Plastisitenin Göstergeleri Üzerine Olan Etkisinin Moleküler ve Elektrofizyolojik Düzeyde İncelenmesi. (Doktora).Erciyes, Kayseri.
166. Omid G, Rezvani-Kamran A, Ganji A, Komaki S, Etaee F, Asadbegi M, et

- al. Effects of *Hypericum scabrum* extract on dentate gyrus synaptic plasticity in high fat diet-fed rats. *J Physiol Sci*. 2020 Dec 24;70(1):19.
167. Nazari M, Komaki A, Salehi I, Sarihi A, Shahidi S, Komaki H, et al. Interactive effects of AM251 and baclofen on synaptic plasticity in the rat dentate gyrus. *Brain Res*. 2016 Nov;1651:53–60.
 168. Süer C, Dolu N, Artis AS, Sahin L, Yilmaz A, Cetin A. The effects of long-term sleep deprivation on the long-term potentiation in the dentate gyrus and brain oxidation status in rats. *Neurosci Res*. 2011 May;70(1):71–7.
 169. Etzioni DA, Liu JH, Maggard MA, Ko CY. The Aging Population and Its Impact on the Surgery Workforce. *Ann Surg*. 2003 Aug;238(2):170–7.
 170. Liang X, Zhang Y, Zhang C, Tang C, Wang Y, Ren J, et al. Effect of repeated neonatal sevoflurane exposure on the learning, memory and synaptic plasticity at juvenile and adult age. *Am J Transl Res*. 2017;9(11):4974–83.
 171. Mellon RD, Simone AF, Rappaport BA. Use of anesthetic agents in neonates and young children. *Anesth Analg*. 2007 Mar;104(3):509–20.
 172. Duan X, Li Y, Zhou C, Huang L, Dong Z. Deksmedetomidine provides neuroprotection: Impact on Ketamine-induced neuroapoptosis in the developing rat brain. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2014;58(9):1121–6.
 173. Huang L, Liu Y, Jin W, Ji X, Dong Z. Ketamine potentiates hippocampal neurodegeneration and persistent learning and memory impairment through the PKC γ -ERK signaling pathway in the developing brain. *Brain Res* [Internet]. 2012 Oct 2;1476:164–71. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22985497>
 174. Lv J, Ou W, Zou X-H, Yao Y, Wu J-L. Effect of deksmedetomidine on hippocampal neuron development and BDNF-TrkB signal expression in neonatal rats. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2016 Dec;Volume 12:3153–9.
 175. Zhang Y, Gao Q, Wu Z, Xue H, Liu B, Zhao P. Deksmedetomidine promotes hippocampal neurogenesis and improves spatial learning and memory in neonatal rats. *Drug Des Devel Ther*. 2019;13:4439–49.
 176. Tachibana K, Hashimoto T, Kato R, Uchida Y, Ito R, Takita K, et al. Neonatal administration with deksmedetomidine does not impair the rat hippocampal synaptic plasticity later in adulthood. *Paediatr Anaesth*.

- 2012;22(7):713–9.
177. Turktan M, Yilmaz MB, Hatipoglu Z, Ilgaz S, Barc ED, Oksuz H, et al. Molecular determinants of behavioral changes induced by neonatal Ketamine and deksmedetomidine application. *J Neural Transm.* 2019;126(12):1577–88.
 178. Pancaro C, Segal BS, Sikes RW, Almeer Z, Schumann R, Azocar RJ, et al. Deksmetomidine and Ketamine show distinct patterns of cell degeneration and apoptosis in the developing rat neonatal brain. *J Matern Neonatal Med.* 2016 Dec 1;29(23):3827–33.
 179. Nakamura E, Kinoshita H, Feng G-G, Hayashi H, Satomoto M, Sato M, et al. Sevoflurane Inhalation Accelerates the Long-Term Memory Consolidation via Small GTPase Overexpression in the Hippocampus of Mice in Adolescence. Rubino T, editor. *PLoS One.* 2016 Sep 15;11(9):e0163151.
 180. Jia Z, Geng L, Xie G, Chu Q, Zhang W. Sevoflurane impairs acquisition learning and memory function in transgenic mice model of Alzheimer's disease by induction of hippocampal neuron apoptosis. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8(9):15490–7.
 181. Bliss TVP, Lømo T. Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *J Physiol.* 1973 Jul 1;232(2):331–56.
 182. Guo D, Gan J, Tan T, Tian X, Wang G, Ng KTP. Neonatal exposure of Ketamine inhibited the induction of hippocampal long-term potentiation without impairing the spatial memory of adult rats. *Cogn Neurodyn* [Internet]. 2018;12(4):377–83. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11571-018-9474-4>
 183. Akillioglu K, Babar Melik E, Melik E, Kocahan S. The investigation of neonatal MK-801 administration and physical environmental enrichment on emotional and cognitive functions in adult Balb/c mice. *Pharmacol Biochem Behav* [Internet]. 2012;102(3):407–14. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pbb.2012.06.006>
 184. Fredriksson A, Archer T, Alm H, Gordh T, Eriksson P. Neurofunctional

- deficits and potentiated apoptosis by neonatal NMDA antagonist administration. *Behav Brain Res*. 2004 Aug 31;153(2):367–76.
185. Lecointre M, Vézier C, Bénard M, Ramdani Y, Dupré N, Brasse-Lagnel C, et al. Age-dependent alterations of the NMDA receptor developmental profile and adult behavior in postnatally Ketamine-treated mice. *Dev Neurobiol*. 2015 Mar 17;75(3):315–33.
 186. Laudénbach V, Mantz J, Lagercrantz H, Desmonts J-M, Evrard P, Gressens P. Effects of α 2-Adrenoceptor Agonists on Perinatal Excitotoxic Brain Injury. *Anesthesiology*. 2002 Jan 1;96(1):134–41.
 187. Paris A, Mantz J, Tonner PH, Hein L, Brede M, Gressens P. The effects of deksmedetomidine on perinatal excitotoxic brain injury are mediated by the α 2A-adrenoceptor subtype. *Anesth Analg*. 2006 Feb;102(2):456–61.
 188. Sirviö J, Riekkinen P, Ekonsalo T, Lammintausta R, Riekkinen PJ. The effects of deksmedetomidine, an α 2 agonist, on learning and memory, assessed using passive avoidance and water maze tasks in rats. *Neuropharmacology* [Internet]. 1992 Feb;31(2):163–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1348113>
 189. Sanders RD, Sun P, Patel S, Li M, Maze M, Ma D. Deksmedetomidine provides cortical neuroprotection: impact on anaesthetic-induced neuroapoptosis in the rat developing brain. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2010 Jul;54(6):710–6.
 190. Ji M-H, Jia M, Zhang M-Q, Liu W-X, Xie Z-C, Wang Z-Y, et al. Deksmedetomidine alleviates anxiety-like behaviors and cognitive impairments in a rat model of post-traumatic stress disorder. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry*. 2014 Oct;54:284–8.
 191. Pontén E, Viberg H, Gordh T, Eriksson P, Fredriksson A. Clonidine abolishes the adverse effects on apoptosis and behaviour after neonatal Ketamine exposure in mice. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2012 Sep;56(8):1058–65.

10. EKLER

Ek 1. Akdeniz Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi,
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Onayı

*“Kişisel Verilerin Korunması Kanunu
kapsamında ilgili belge açık erişime
kapatılmıştır”*