

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

**GELİŞEN RAT BEYNİNDE SEVOFLURANIN NEDEN OLDUĞU
OKSİDATİF STRES VE NÖROİNFLAMASYONA KARŞI
MAGNEZYUMUN KORUYUCU ETKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ
DR. ÇAĞRI ÖZDEMİR**

**TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. BERRİN IŞIK**

**ANKARA
HAZİRAN 2021**

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

**GELİŞEN RAT BEYNİNDE SEVOFLURANIN NEDEN OLDUĞU
OKSİDATİF STRES VE NÖROİNFLAMASYONA KARŞI
MAGNEZYUMUN KORUYUCU ETKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ
DR. ÇAĞRI ÖZDEMİR**

**TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. BERRİN IŞIK**

**ANKARA
HAZİRAN 2021**

TEŞEKKÜR

GÜTF Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalındaki uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerini bana aktaran, anestezinin temel ilkelerini öğrendiğim, asistanlık eğitimimin her aşamasında, büyük emek ve vakit harcayan, hatalarımı gösterip doğrularımı överek sabırla uğraşan, tez danışmanım Prof. Dr. Berrin IŞIK'a ve hayatının büyük bir kısmını bizler için ayırmasını hoşgörü ile karşılayan değerli ailesine,

Eğitimim süresince birlikte çalıştığım, ailemden daha çok vakit geçirdiğim, hüznümü ve sevincimi paylaştığım başta Anabilim Dalı başkanımız Prof. Dr. Ömer KURTİPEK olmak üzere tüm öğretim üyelerime, uzmanlarıma ve eğitimleri bittiği için bölümde olmayanlar da dahil olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma, dostlarım olan tüm anestezi teknikerlerine, yoğun bakım ünitesi, algoloji bölümü ve diğer cerrahi bölümlerde görev alan birlikte çalıştığım bütün dostlarıma,

Hayatım boyunca hep yanımda olan, desteklerini ve sonsuz sevgilerini esirgemeyen annem Zübeyde ÖZDEMİR, babam İdris ÖZDEMİR ve kardeşim Orhun ÖZDEMİR'e

Hayatımın her anında yanımda olan ve ömrümün sonuna kadar da yanımda olacağını bildiğim biricik eşim, hayat arkadaşım Miray Gözde ÖZDEMİR'e

Yürekten sevgi ve saygılarımı sunar, teşekkür ederim.

Dr. Çağrı ÖZDEMİR

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	v
TABLolar	vi
ŞEKİLLER.....	vii
RESİMLER.....	ix
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	5
2.1. Gebelik döneminde anestezi maruziyeti	5
2.1.1. Gebelik Dışı Cerrahi Endikasyonlar	7
2.1.2. Gebeliğe Bağlı Cerrahi Endikasyonlar	8
2.2. Gebelik Döneminde Anestezi Yönetimi.....	9
2.2.1. Rejyonel Anestezi	10
2.2.2.Genel Anestezi	10
2.2.2.1.Sevofluran	12
2.2.2.1.1. Fiziksel özellikler.....	13
2.2.2.1.2.Farmakokinetik özellikleri	14
2.2.2.1.3.Farmakodinamik özellikleri	15
2.3. Fetal Beyin Gelişimi	17
2.3.1. Fetal Beynin Anestezi Maruziyeti.....	19
2.3.1.1. Nöroapoptozis	22
2.3.1.2. Nöroinflamasyon.....	26
2.3.1.3. Oksidatif stres	28
2.4. Nöroproteksiyon	30

2.4.1. Magnezyum.....	31
2.5. Hayvan Deneylerinde Rat Kullanımı	33
2.5.1. Wistar Rat	34
2.5.2. Ratlarda Gebelik Ve Doğum.....	35
3. GEREÇ VE YÖNTEM	36
3.1. Denek Seçimi	36
3.2. Kullanılan Yöntemler	37
3.3. Deney Grupları.....	40
3.4. Biyokimyasal İnceleme.....	41
3.5. Histopatolojik İnceleme	43
3.6. İstatistiksel Değerlendirme	44
4. BULGULAR	45
5. TARTIŞMA	60
6. SONUÇ	79
7. KAYNAKLAR.....	80
8. ÖZET.....	90
9. SUMMARY	92
10. ETİK KURUL ONAYI	94
11. ÖZGEÇMİŞ	96

KISALTMALAR

BOS: Beyin Omurilik Sıvısı

CO₂: Karbondioksit

dk: Dakika

FKH: Fetal Kalp Hızı

G14: Gestasyonel 14. gün

GABA: γ -aminobütirik asit

GÜDAM: Gazi Üniversitesi Laboratuvar Hayvanları Yetiştirme Ve Deneysel Araştırmalar
Merkezi

IL: İnterlökin

i.p.: İntraperitoneal

l:Litre

MAK: Minimum Alveoler Konsantrasyon

MgSO₄: Magnezyum Sülfat

ml: Mililitre

MSS: Merkezi Sinir Sistemi

NMDA: N-Metil-D-Aspartat

OSİ: Oksidatif stres indeks

ROR: Reaktif Oksijen Radikalleri

TAS: Toplam antioksidan durumu

TOS: Toplam oksidan durumu

TNF: Tümör Nekrozis Faktör

TABLÖLAR

Tablo 1. Ratların fizyolojik özellikleri	34
Tablo 2. Gruplara göre ratların ağırlık verileri.....	45
Tablo 3. Gruplara göre fetüs sayıları.....	46
Tablo 4. Gruplara göre fetüslerin ağırlıkları	47
Tablo 5. Gruplara göre IL-6 değerleri	48
Tablo 6. Gruplara göre IL-10 değerleri	49
Tablo 7. Gruplara göre TNF- α değerleri	50
Tablo 8. Grupların Dunn çoklu karşılaştırma testi ile karşılaştırılması	51
Tablo 9. Gruplara göre ratların TAS değerleri	52
Tablo 10. Gruplara göre ratların TOS değerleri	53
Tablo 11. Gruplara göre ratların OSI değerleri	54
Tablo 12. Gruplara göre fetal beyin dokularında apoptozis sayısı.....	56

ŞEKİLLER

Şekil 1. Sevofluranın kimyasal yapısı	13
Şekil 2. Gestasyonel 5. haftanın sonunda fetal beyin.....	18
Şekil 3. İnsan beynindeki temel nörogelişimsel süreçlerin zamanlaması ve yoğunluğu	19
Şekil 4. Eksitotoksisite ve genel anestezikler.....	20
Şekil 5. Nörotoksisite ve volatil anestezikler	21
Şekil 6. Anesteziye bağlı gelişimsel nörotoksisite	25
Şekil 7. Anestezi, mikrogia ve nöroinflamasyon ilişkisi.....	28
Şekil 8. Oksidatif DNA hasarının sevofluran kaynaklı parthanatosdaki rolü	29
Şekil 9. Magnezyum için bağlanma yerleri ve etki mekanizmaları	32
Şekil 10. Araştırmanın akış çizgisi.....	37
Şekil 11. Gruplara göre ratların ağırlık dağılımı	45
Şekil 12. Gruplara göre fetüs sayılarının dağılımı	46
Şekil 13. Gruplara göre fetüs ağırlıklarının dağılımı	47
Şekil 14. Gruplara göre IL-6 düzeylerinin dağılımı	48
Şekil 15. Gruplara göre IL-10 düzeylerinin dağılımı	49
Şekil 16. Gruplara göre TNF- α düzeylerinin dağılımı	50
Şekil 17. Gruplara göre TAS düzeylerinin dağılımı.....	53
Şekil 18. Gruplara göre TOS düzeylerinin dağılımı.....	54

Şekil 19. Gruplara göre OSI düzeylerinin dağılımı.....	55
Şekil 20. Gruplara göre apoptozis sayılarının dağılımı	57

RESİMLER

Resim 1. İntraperitoneal enjeksiyon uygulaması	38
Resim 2. Laparotomi sonrası fetüsler	39
Resim 3. Gestasyonun 14. gününde fetüs.....	40
Resim 4. Grup K'dan alınan fetal beyin dokusunun histopatolojik görüntüleri ...	57
Resim 5. Grup Mg'dan alınan fetal beyin dokusunun histopatolojik görüntüleri .	58
Resim 6. Grup Sv'den alınan fetal beyin dokusunun histopatolojik görüntüleri ..	58
Resim 7. Grup Sv+Mg'dan alınan fetal beyin dokusunun histopatolojik görüntüleri	59

1. GİRİŞ

Günümüzde, kaygının kontrol altına alınmasından başlayarak daha invaziv işlem ve tedavilerin yapılmasına olanak sağlayan çok geniş bir spektrumda anestezi uygulamaları yapılmaktadır. Anesteziyoloji alanında yaşanan gelişmeler invaziv tanı ve tedavi amaçlı girişimlerin çok daha güvenle yapılabilmesine izin verirken, bir yandan da bu girişimlerin geliştirilmesine yardımcı olmuştur. Bu gelişmelere paralel olarak, anne karnından başlayarak yaşamın her evresinde anestezi maruziyeti de giderek artmaktadır.

Gebelik döneminde anne sağlığını ya da bebek sağlığını ilgilendiren nedenlerle yapılan tanı ve tedavi amaçlı girişimler sırasında anestezi uygulanabilmektedir. Bu dönemdeki anestezi uygulamalarında annede yaşanan fizyolojik değişikliklerin yanı sıra fetal fizyolojinin de iyi bilinmesi gerekir. Tüm dünyada gebelik dönemiyle ilgili genel bir kabul olarak, planlanan girişim acil ya da ivedi değilse işlemin doğum sonrasına ertelenmesi önerilir. Bu mümkün olmadığında eğer seçim yapma şansı varsa II. trimester gebelik dönemi cerrahileri için en uygun zaman aralığı olarak bildirilmektedir. Ancak işlem acil bir nedenden kaynaklanıyor ve zaruri ise bekletilme şansı olmayacaktır.

Gebelik döneminde herhangi bir nedenle anestezi uygulanması zorunlu olduğunda, fetüse zarar vermemek veya zararı en aza indirmek için işlem öncesi planlama yapılmalıdır. Çünkü annenin anestezi maruziyeti doğal olarak fetüsün de anestezi maruziyeti demektir.

Anestezi ilaçlarına duyarlılığın en fazla olduğu dönemlerden biri de fetal dönemdir. Bu dönemde sinaps oluşumu da dahil olmak üzere erken nöral bağlantıların organizasyonu, olgunlaşmamış nöron gövdelerinde devam eden elektrokimyasal aktiviteye bağlıdır. Bu aktiviteyi başlatan nöronlar, kalsiyum kanallarının aktivasyonunu içeren, “aktiviteye bağlı ağ oluşumu” adı verilen bir sistemle önceden belirlenmiş hücrelerle sinaptik bağlantılar kurma eğilimindedir. Olgunlaşmamış nöronlarda, γ -aminobütirik asit (GABA) ve N-metil-D-aspartat (NMDA) glutamat reseptörleri kalsiyum kanallarını dolaylı olarak düzenler. İnhalasyon ve intravenöz anestezik ajanların bu reseptörlerle olan etkileşimi nedeniyle, anestezinin erken nöral gelişimi rayından çıkarabileceğini düşünmek çok da mantıksız değildir.

Bu nedenlerle gelişmekte olan beyin dokusunun anestezi ajanlarından ne şekilde etkilendiğı, klinik çalışmalar, hayvan deneyleri veya hücre kültürü çalışmaları ile yoğun olarak araştırılmaya devam edilmektedir. Literatürde anestezinin gelişmekte olan beyinde nöroapoptozis ve diğer nörodejeneratif değişikliklere neden olduğunu bildiren (1-3) çok sayıda çalışma bulunmasına karşın bu etkilerin geçici ve zararsız olduğunu bildiren çalışmalar da bulunmaktadır. Çalışmalardaki metodolojik farklılıklar, tercih edilen ilaç ve olgu grubunun özellikleri ve bireysel değişkenler nedeniyle kesin bir sonuca ulaşmak güçtür.

Genel anestezide inhalasyon yoluyla en yaygın kullanılan ajanlardan biri de sevoflurandır. Çözünürlüğünün ve kan gaz partiyon katsayısının düşük olması, yanıcı ve tahriş edici olmaması, kolay uygulanabilmesi nedeniyle sıklıkla tercih

edilir. Gelişmekte olan kemirgen beyin dokusunda sevofluran maruziyetinin beyin hücrelerinde inflamasyon ve apoptozise yol açtığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır (4,5). Bununla birlikte oluşan hasarda altta yatan patofizyolojik süreçler ve bunu etkiyebilecek faktörler konusunda bilgiler kısıtlıdır.

Erken doğum eylemlerinde magnezyum sülfat ($MgSO_4$), beyaz cevherde oluşabilecek hasarı önlemede nöroprotektif bir ajan olarak kullanılmaktadır. $MgSO_4$ 'ün presinaptik uyarıcı nörotransmitterlerin salınımının inhibisyonu, NMDA kanalları ve voltaj kapılı kalsiyum kanallarının blokajı, presinaptik adenzinin potansiyalizasyonu ve kortikal depresyonun baskılanması dâhil olmak üzere çeşitli mekanizmalar yoluyla nöronal sağ kalımı destekleyebileceği düşünülmektedir. Deneysel olarak da maternal inflamasyon sonrası yavru ratlarda meydana gelen öğrenme ve hafıza kaybının $MgSO_4$ ile azaltılabileceği gösterilmiştir (6).

Klinikte randomize, kontrollü araştırma modeliyle gebe ve fetüs üzerinde toksisite araştırmaları yapmak etik nedenlerle düşünülemez. Ancak konunun önemi nedeniyle klinik çalışmalarda mevcut veriler retrospektif olarak değerlendirilerek bir kaniya varmaya çalışılır. Prospektif araştırmalar ise laboratuvar koşullarında deney hayvanları üzerinde gerçekleştirilir.

Bu nedenlerle deneysel araştırmamızda intrauterin dönemde tek başına sevofluran anestezisi uygulanan veya sevofluran anestezisi öncesi $MgSO_4$ verilen gebe ratlarda inflamasyon ve oksidatif stres durumunu ve fetal ratların beyin histopatolojilerini değerlendirerek sevofluran maruziyeti ile oluşan muhtemel fetal

beyin hasarını ve MgSO_4 'ün bu hasarda nöroprotektif etkinliğini ortaya koymayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Gebelik döneminde anestezi maruziyeti

Hamilelikte kadınların yaklaşık %1-2'sine gebelik dışı nedenlerle anestezi uygulandığı bildirilmektedir (7). Ancak henüz gebeliğin bilinmediği durumlar da göz önüne alındığında rakamların daha yüksek olması beklenebilir. Gebelerde anestezi maruziyetinin yaklaşık %42'si ilk trimesterde, %35'i ikinci trimesterde ve %23'ü üçüncü trimesterde olmaktadır (8). Gebelik dışı cerrahinin uygulanma sıklığı, cerrahi müdahale sırasında kadının gebelik durumu tespit edilemeyebileceğinden ilk trimesterde tahmin edilenden daha yüksek olabilir. Gebelik döneminde, gebeliğe bağlı olmayan nedenlerle cerrahi gerekliliği genel popülasyondakilere benzerdir. Bu dönemde akut apandisit, kolesistit, meme ve overyen hastalıklar, travma vb. nedenlerle cerrahi gerekebilir. Ayrıca servikal yetersizlik gibi gebeliğe bağlı nedenlerle de cerrahi işlemler yapılabilir. Fetüsü ilgilendiren acil cerrahiler nedeniyle de gebe cerrahi girişime aday olabilir.

Gebelik döneminde anestezi planlanırken sorulması gereken ilk sorular; işlem gerçekten acil mi? ve gebeliğin kaçınıcı haftası? sorularıdır. Eğer sorun doğum sonrasına ertelenebilecek bir durum ise doğum sonrası tedavi en iyi tercih olacaktır. Eğer bu mümkün değilse, ikinci bir çözüm işlemin ikinci trimestere (13-26. haftalar) ertelenmesidir. Mümkünse ertelenebilecek cerrahi girişimler erken kasılmalar ve kendiliğinden düşük olasılığının en az olduğu ikinci trimesterde yapılmalıdır. Teratojenite açısından en riskli dönem ilk trimesterdir. Buradaki

amaç fetal organ ve sistemlerin gelişmesine bir müddet daha izin vermek ve olası teratojen etkilerden kaçınmaktır.

Operasyon esnasında fetal yaşam fonksiyonları [Ör. Fetal kalp hızı (FKH)] yakından izlenmeli, erken doğum önlenmeli, anne veya fetüste yaşamı tehdit eden komplikasyonlar gelişirse doğum eylemi yönetilmelidir. Sürekli FKH izlemi 18 haftalık gebelikten itibaren mümkündür. FKH değişkenliği, fetal iyilik halinin yararlı bir göstergesidir ve 25 ila 27 haftalık gebelikten itibaren izlenebilir. Teknik olarak mümkün olduğunda fetal izleme zorunludur çünkü tek başına maternal hemodinamik stabilite fetal iyilik halinin yeterli bir göstergesi değildir.

Gebelik esnasında ameliyat ve anesteziye maruz kalan kadınlar, maternal ve fetal iyilik hallerine gösterilen titiz ilgiye rağmen, pnömoni, sepsis, venöz tromboemboli ve ölümün yanı sıra fetal kayıp, erken doğum ve düşük doğum ağırlıklı bebekler gibi önemli komplikasyonlar yaşayabilir. Bu komplikasyonların çoğu, ameliyat gerektiren altta yatan maternal duruma atfedilebilir ve tanısal veya terapötik gecikmelerle sonuçlar daha da kötüleşebilir.

Doğum eyleminin; anne ve bebek açısından kontrendike bir durum yoksa, eylemin zamanında veya erken doğum olmasına bakılmaksızın rejyonel anestezi altında gerçekleştirilmesi önerilir (8,9). Bu sayede fetüsün gelişim dönemindeki organ ve sistemlerinin genel anestezi ajanlarına maruziyeti engellenmiş olur. Fakat kontrendikasyon varlığında, rejyonel teknikler için zaman olmadığında, başarısız nöraksiyel teknik sonrası her zaman genel anestezi seçeneği masada bulundurulmalıdır. Gebelik haftası ve fetal beyin gelişimi doğru orantılı olmakla

birlikte bebeğin anestezi maruziyetinden ne ölçüde olumsuz etkilendiği ise yeterince açık değildir.

2.1.1. Gebelik Dışı Cerrahi Endikasyonlar

Gebelikte, obstetrik olmayan cerrahi nedenleri arasında apendektomi en yaygın endikasyondur ve her yıl yaklaşık 500 ila 635 gebelikten birinde görülür (10). Kolesistektomi ikinci sırada yer alır ve 10.000 gebelikte 1 ila 8 arasında gerçekleştirilir. Gebelikteki fizyolojik değişikliklerin bir kısmı hastayı kolelityazise daha yatkın hale getirir. Safra litojenisitesinde artış ve safra kesesi hareketliliğinde azalma, dolaşımdaki yüksek östrojen seviyelerine ikincil olarak ortaya çıkar. Bununla birlikte, gebe hastaların %3'ünde safra taşı gelişirken, sadece sınırlı sayıda cerrahi gerektiren semptomatik safra hastalığı mevcuttur. Adneksiyal hastalık gebelik sırasında nadir değildir. Teşhis edilen adneksiyel kitlelerin %1 ila %8'i malign'dir. Adneksiyel patolojinin konservatif yönetimi, hastalığın ilerlemesine yol açabilir. Over patolojisinin tanı veya tedavisi için cerrahi gerekebilir ve bu durumda laparoskopik yaklaşım giderek daha fazla kullanılmaktadır. Ek olarak, over kistlerinin torsiyonu ve rüptürü gibi komplikasyonlar gebelikte daha yaygındır ve sıklıkla cerrahi müdahaleyi kaçınılmaz kılar. Gebelik fizyolojisinden kaynaklanan kardiyovasküler değişiklikler, duyarlı hastalarda kalp kapak hastalığının dekompanzasyonunu veya aort diseksiyonunu hızlandırabilir (11). Benzer şekilde, merkezi sinir sistemi

(MSS) lezyonları gebelik sırasında ortaya çıkabilir ve intrakraniyal basınçtaki tehlikeli yükselmeleri hafifletmek için girişim yapmak gerekebilir.

Literatürde; gebelik döneminde yaşamı tehdit eden kardiyak ve nörolojik problemlerin, uygun cerrahi girişimlerle, başarıyla sonuçlandığını bildiren çok sayıda yayın bulunmaktadır.

2.1.2. Gebeliğe Bağlı Cerrahi Endikasyonlar

Gebelikteki en önemli obstetrik cerrahi endikasyon sezaryendir. Fetüsün, karın ön duvarına ve uterusu yapılan kesilerden dışarıya çıkarılması için yapılan cerrahi işleme “Sezaryen” denir. Anne ve bebek sağlığı açısından normal doğum tavsiye edilse de acil durumlarda veya normal doğumun anne ya da bebek sağlığına zarar verebileceği durumlarda sezaryen yapılmaktadır.

Maternal kanama riskinin artması (*santral veya parsiyel plasenta previa, plasenta dekolmanı, geçirilmiş vajinal rekonstrüksiyon*), uterin rüptür riski (*geçirilmiş sezaryen, geçirilmiş geniş miyomektomi ve uterin cerrahi*), distosiler (*anormal fetopelvik ilişkiler, fetal prezantasyon anomalisi, makat prezantasyonu, uterin aktivitenin disfonksiyonu*), acil ve hızlı doğum gerekliliği (*fetal distres, annede kanama, umbilikal kord sarkması, amniyonitis, yırtık membranlarla birlikte genital herpes, maternal ölümün yakın olması*) başlıca sezaryen endikasyonlarıdır.

2.2. Gebelik Döneminde Anestezi Yönetimi

Gebelik döneminde herhangi bir nedenle anestezi ihtiyacı, anestezi uzmanları için bazı zorlukları da beraberinde getirir. Sürecin sorunsuz yönetilmesinde; maternal ve fetal fizyolojinin, ilaç farmakodinamik ve farmakokinetik özelliklerinin kapsamlı bir şekilde bilinmesi, hastanın işlemin riskleri ve faydaları konusunda dikkatli ve eksiksiz bir şekilde bilgilendirilmesi gereklidir. Hedef, maternal güvenliğin sağlanması, teratojenik ajanlardan kaçınılması, intrauterin fetal asfiksiden kaçınarak uteroplental perfüzyonun idame ettirilmesi, erken doğum eyleminin önlenmesidir. Perioperatif dönem fetal ve maternal sağlığı korumak için cerrah, anestezi uzmanı ve kadın doğum uzmanından oluşan bir ekiple multidisipliner yaklaşımla yönetilmelidir. İşlemin başarısı ekibin iyi yönetimiyle doğrudan ilişkilidir.

Anestezi yönetiminde uygun anestezi tekniğinin seçimi, işlemin aciliyeti, hastanın mevcut sistemik sorunları, cerrahın ve anestezi uzmanının deneyimi, hastanın onayı gibi çok sayıda faktör göz önüne alınarak yapılmalıdır (12). Ameliyatlar için hem rejyonel hem de genel anestezi güvenli uygulanabilirse de, mümkün olan durumlarda rejyonel tekniklerin tercih edilmesi önerilmektedir (8,9). Preoperatif dönemde sedatifler ile premedikasyondan kaçınılır. Gebeliğin 16-20. haftalarından sonra H₂ reseptör antagonistleri ve partikülsüz antiasitlerle yapılan gastrik asit aspirasyon profilaksisi önerilmektedir (9,13).

2.2.1. Rejyonel Anestezi

Rejyonel tekniklerin genel anesteziye göre avantajları; hava yolunu yönetme ihtiyacını ortadan kaldırarak başarısız entübasyon ve aspirasyon olasılığını azaltması, perioperatif dönemde en az FKH değişkenliğine neden olması, fetüsün potansiyel teratojenlere maruziyetini azaltması ve postoperatif analjezi sağlamasıdır.

Nöral anestezinin yönetimi, sezaryen doğum kontrolünden farklı değildir. En büyük endişe maternal hipotansiyon sonrası plasental perfüzyonun azalması fetal dokuda hipoksiye neden olabilmesidir. Bu nedenle gebelikte verilen lokal anestezi dozları %30 azaltılır. Nöral dokuların lokal anesteziye duyarlılığının arttığı bu dönemde hastalar lokal anestezi sistemik toksisitesi açısından daha yüksek risk altındadır. Çünkü gebelik sırasında albümin düşüklüğüne bağlı protein bağlanması azalır ve serbest ilaç fraksiyonu artar. Nöral anestezi alt ekstremitte cerrahisi, alt karın ve pelvisin bazı prosedürleri için de iyi bir seçenek olabilir.

2.2.2. Genel Anestezi

Obstetrik hastada genel anestezinin tercih edildiği durumlar; hastanın rejyonel anesteziyi reddetmesi, acil veya hızlı doğum gerekliliği ve rejyonel anestezi kontrendikasyonlarının (koagülopati, enfeksiyon, kanama) varlığıdır (14). Genel anestezinin rejyonel anesteziye göre en büyük avantajı, hemodinamik stabilitenin, daha az hipotansiyon riski nedeniyle daha iyi korunabilmesidir.

Genel anestezi indüksiyonu 1950'lerin sonlarında 4-5 mg/kg tiyopental ardından 1 mg/kg süksinilkolin verilmesi ile başlamıştır. Günümüzde indüksiyon için kullanılan ilaçlardan propofol, etomidat, tiyopental veya ketaminin klinik olarak etkili dozlarda teratojen olduğuna dair veri yoktur (15,16). Ancak ketamin, erken gebelik sırasında uterus kasılmalarına neden olabilir ve bu nedenle kaçınılmalıdır.

İndüksiyon ajanları hızlı redistribüsyona uğradıklarından indüksiyondan kısa süre sonra halojenli ajanlarla anestezi idamesine geçilir. Volatil anesteziklerin klinik konsantrasyonlarının çok çeşitli hücresel etkileri vardır, ancak şu ana kadar bu hücresel eylemleri teratojenik sonuçlarla ilişkilendiren hiçbir klinik veri yoktur (15,17,18). Nitroz oksit, B12 vitamininin oksidasyonu yoluyla metiyonin sentetaz aktivitesini inhibe ederek akut megaloblastik anemi, agranülositoz, spinal kord dejenerasyonundan polinöropatiye kadar değişkenlik gösteren hastalıklara neden olabilir. Bununla birlikte, mevcut kanıtlar göstermektedir ki, DNA üretimi nitroz oksitten etkilense de, kısa süreli maternal maruziyet fetal sonucu olumsuz etkilememektedir. Sevofluran ve desfluran ise güvenli ürünler olarak kabul edilir. Hayvan çalışmalarında teratojenik etki gözlenmemiştir. Fakat yakın zamanlı yapılan çalışmalarda gelişimini tamamlamamış beyinde nöroapoptozis (19) ve nöroinflamasyonu (4) artırdığı yönünde sonuçlar bildirilmiştir. Ancak gebelerde yeterli ve iyi kontrollü çalışmalar bulunmamaktadır. Halotan hakkındaki sonuçlar ise çelişkilidir. Enfluran veya izoflurana maruz kalan gebe farelerin yavrularında yarı damak insidansında artış gösterilmiştir. Ancak yarı damak farelerde

kolaylıkla gelişir ve bunun izole bir bulgu olarak ortaya çıkması, türe özgü bir tepkiyi akla getirir.

Kullanılan ilaçların olası tüm etkilerinin bilinmesi anne ve bebeğin zarar görmemesi için önemlidir. Günlük uygulamalarımızda üzerinde fazla durulmamakla birlikte, genel anesteziğin kognitif fonksiyonları uygulama sıklığı, süresi, ilaç dozu ve maruziyet yaşına bağlı olarak etkilediği bilinmektedir (20).

Yaygın olarak kullanılan depolarizan ve nondepolarizan kas gevşeticiler, klinik açıdan önemli miktarlarda fetal dolaşıma ulaşmazlar. Literatürde nöromüsküler bloke edici ajanların uygulanmasından sonra teratojenik etki bildirilmemiştir (15,17,18).

Literatür insan gebeliğinde kullanılan analjezik ajanlar hakkında çok az bilgi verir. İyi belgelenmiş vaka raporları, opioidlerin akut ve kronik ağrı için güvenli kullanımını göstermektedir (21). Bu nedenle anestezi idamesinde remifentanil güvenli görülmektedir.

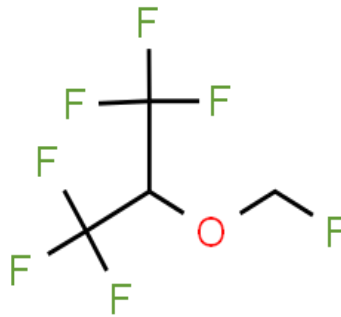
2.2.2.1. Sevofluran

Sevofluran 1970'lerin başında sentezlenmiş olmasına rağmen, 1990'ların başına kadar klinik kullanım için piyasaya sürülmedi. Günümüzde bilinen farmakodinamik ve farmakokinetik özellikleri, önemli yan etkilerinin olmaması,

bu ilacın dünya çapında klinik uygulama için güvenilir bir anestezi ajan olarak kabul edilmesini sağlamıştır.

2.2.2.1.1. Fiziksel özellikler

Sevofluran (1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2 (fluoromethoksi) propan) renksiz, yanıcı olmayan, karakteristik kokulu bir volatil anesteziiktir. Sevofluranın kimyasal formülü şekilde verilmiştir (Şekil 1). Oda sıcaklığında stabildir ve 58,6°C kaynama noktasına ve 157 mmHg buhar basıncına sahiptir. Bu nedenle standart vaporizatörlerde kullanılabilir. Sevofluranın yağ/gaz partisyon katsayısı 47,2 olup, cilt insizyonu sırasında hastaların %50'sinde hareketi önlemek için gerekli olan minimum alveoler konsantrasyon (MAK) değeri %2,05'tir. Sevofluranın yaşa göre MAK değerleri değişmektedir. Yenidoğanlarda ihtiyaç %3,3, bebekler ve genç erişkinlerde %2,5, orta yaşlı yetişkinlerde %1,58 - %2,05 ve 70 yaşın üzeri yetişkinlerde %1,45'dir. Alkali karbon dioksit (CO₂) absorbanlar ile temas ettiğinde sevofluran bozunmaya uğrar. En önemli bozunma ürünü, compound A olarak bilinen florometil-2,2 difloro-1-(triflorometil) vinil eterdir.



Şekil 1. Sevofluranın kimyasal yapısı

2.2.2.1.2. Farmakokinetik özellikleri

Volatil anestezi alım, dağılım ve eliminasyonu beş kompartmanlı memeli modeli ile açıklanır (22). Bu modelde akciğerler, vasküler açıdan zengin organlar, bu organlara bitişik yağ doku, periferik yağ doku ve kas bulunur. Volatil anesteziğin inspiratuvar ve alveoler havadaki konsantrasyonlarının dengeye ulaşması için gereken süre ile kan/gaz partiyon katsayısı arasında ters bir ilişki vardır. Sevofluranın düşük bir kan/gaz partiyon katsayısı 0,69 olup, bu sayede enfluran ve izoflurana kıyasla daha hızlı, nitroz oksit ve desflurana kıyasla nispeten daha yavaş anestezi başlangıcı ve derlenmeye neden olur (22,23). Nispeten hoş kokusu ve solunum yollarını tahriş etmemesi nedeniyle sevofluran hem çocuklarda hem de yetişkinlerde indüksiyon için kullanılabilir.

Sevofluranın %95-98'i akciğer yoluyla atılır. Bu eliminasyonun itici gücü, solunan gaz karışımı ile pulmoner kapiller kan arasındaki kısmi basınç farkıdır. İnsanlarda, sevofluranın %2-5'i karaciğer tarafından metabolize edilerek inorganik florür ve organik florür metaboliti heksafloroizopropanol ortaya çıkar. İkincisi, glukuronik asit ile konjuge edilir ve böbrekler yoluyla hızla atılır. Sevofluranın biyotransformasyonu, ağırlıklı olarak sitokrom P450 CYP 2E142,43 aracılığıyla gerçekleşir. Çoğu çalışmada sevofluran anestesiden sonra nefrotoksik etkiler görülmemiştir, fakat bazı tartışmalı raporlar da (24) bulunmaktadır. Deri yoluyla kayıplar, toplam sevofluran atılımının %1'inden azını oluşturur.

2.2.2.1.3. Farmakodinamik özellikleri

Moleküler düzeydeki anesteziğin temel hedefleri protein reseptörleri gibi görünmektedir (25). Sevofluran, elektrofizyoloji çalışmalarında GABA-A reseptörünün pozitif bir allosterik modülatörü olarak bildirilmiştir (26). Bununla birlikte, NMDA reseptör antagonisti olarak görev yapar (27), glisin reseptör aktivasyonunu güçlendirir ve 5-HT₃ (28) reseptörünü modüle eder. Genel anestezi durumuna katkıda bulunabilen ya da bulunmayan MSS, kardiyovasküler ve solunum sistemleri ve nöromüsküler aktivite dahil olmak üzere çeşitli vücut sistemlerini etkiler. Genel olarak, bu etkiler doz bağımlı ve depresandır.

Sevofluran doz bağımlı olarak solunum fonksiyonunu deprese eder. Dakika ventilasyonu ve solunum sıklığı sevofluran uygulamasında halotan ile olandan daha fazla etkilenir (29). Anestezi derinliği arttıkça, tidal hacim-karbondioksit cevap eğrisinde azalma görülür. Pulmoner vazokonstriksiyonu doz bağımlı inhibe eder.

Kalpde miyokard kasılmasını deprese eder ve sistemik vasküler rezistansı azaltır. Yüksek sevofluran konsantrasyonlarında diğer inhale anesteziiklerde olduğu gibi progresif olarak kan basıncı azalır (30). Sevofluran kalp hızını değiştirmez. Koroner akımda redistribüsyona neden olmaz, miyokard kan akımı azalsa da miyokardiyal perfüzyon etkilenmez. QT aralığının uzamasına neden olabilir.

Karaciğer portal kan akımını azaltır, fakat total kan akımını artırır. Bu sayede toplam hepatik kan akımı ve oksijen sunumu korunmuş olur.

Aseptomatik alanin transaminaz yüksekliğinden fatal hepatik nekroza değışen spektrumda karaciğer hasarı meydana gelebilir. Literatürde sevofluran maruziyeti sonrasında hepatik hasar geliştiğini bildiren vakalar vardır (31).

Sevofluranın uzun dönem etkileri bilinmese de, renal toksisite etkisi tartışmalıdır. Sevofluran renal kan akımını azaltır. Respiratuvar gaz sıcaklığının artışı, düşük akımlı anestezi, kuru baryum hidroksit absorbanı, yüksek sevofluran konsantrasyonu ve uzun anestezi süresi Compound A seviyesini artırabilir. Compound A'nın ratlarda renal kortikomedüller nekroza neden olduğu gösterilmiştir. İnsanlarda yapılan çalışmalarda, anestezi sonrası renal disfonksiyon gösterilmemiştir. Bazı araştırmacılar birkaç saatten uzun sürecek anestezilerde taze gaz akımının en az 2 l/dk olması gerektiğini ve önceden renal disfonksiyonu olan hastalarda sevofluran kullanılmamasını savunur.

Anesteziklerin tüm organ ve sistemler üzerine etkileri olmakla beraber asıl etkileri sinir sistemi üzerine olmaktadır (32). Doz bağımlı olarak serebral metabolizma hızını azaltır. Normokarbide yine doz bağımlı olarak damarları genişletir ve serebral kan akımında artışa neden olur. Sevofluran volatil ajanlar arasında bunu en az yapandır. Nöronal metabolik gereksinimde azalma ile birlikte serebral kan akımında artma lüks perfüzyona neden olur. Yüksek dozlarda (>1,5 MAK) serebral otheregölasyonu bozabilir. Beyin omurilik sıvısı (BOS) oluşumunu minimal etkilese de emilimini bozar. Kafa içi basınç üzerine net etkisini serebral kan akımındaki ani değışiklikler, BOS dinamiklerinde gecikmiş değışiklikler ve arteriyel CO₂ basıncı belirler.

2.3. Fetal Beyin Gelişimi

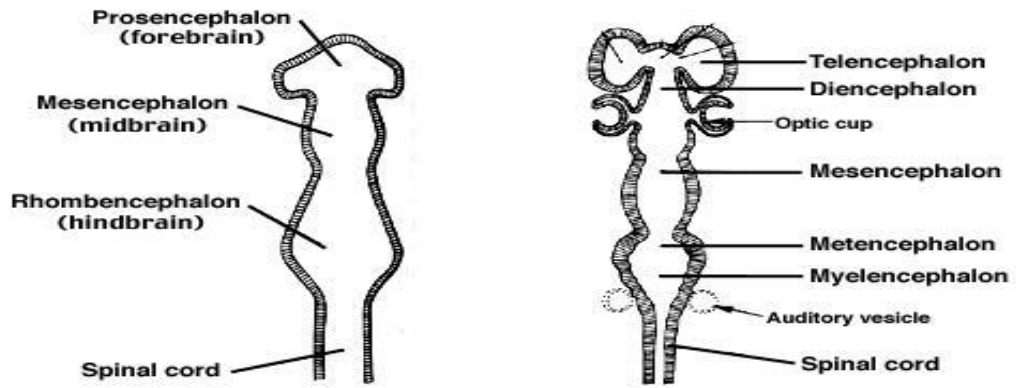
Fetal beyin gelişimi belli sekanslarda gerçekleşir. Nöroblastlar, nöronal gelişimden sorumlu olan nöroepitelyal hücrelerdir. Bu hücreler matür nöronların sahip olduğu membran polaritesi, sinaptik bağlantılar gibi fonksiyonları henüz kazanmamıştır ve sıklıkla gezicidir.

Sinir sistemi nöral plaktan köken alır. Notokord ve paraksiyal mezoderm, üzerindeki ektoderm tabakasını nöral plağa farklılaşmak üzere uyarır. Nöral plaktan gelişen yapılar; nöral katlantılar, nöral tüp ve nöral kristadır. Nöral plak, merkez eksenini boyunca invajine olarak her iki yanında nöral katlantıların bulunduğu orta çizgide uzun eksenini boyunca nöral oluğu oluşturur. Nöral katlantılar embriyonun kranial ucunda daha kabarık görünümündedir, bu da beyin gelişiminin ilk belirtisidir. Üçüncü haftanın sonunda nöral katlantılar birbirine doğru yaklaşarak birleşmeye başlar ve nöral plak, nöral tüpe dönüşür. Nöral plak ve nöral tüp oluşumunu kapsayan nörolasyon süreci 4. haftanın başında (22–23. günler) başlar. Nöral tüp MSS'ne farklılaşır. Nöral krista; periferik sinir sistemi ve otonom sinir sisteminin büyük bölümünü yapan hücreleri oluşturur.

Nöral tüpün duvarları beyin ve medulla spinalisi oluşturmak üzere kalınlaşırken, nöral kanaldan beynin ventriküler sistemi ve medulla spinalisin kanalis sentralis'i oluşur.

Beyin, 4. somit çiftinin kranialindeki nöral tüpten gelişir. Nöral katlantıların tamamen birleşmesinden de önce; gelişen nöral tüpün rostral ucunda

üç farklı kesecik görülür. Rostralden kaudale, 3 primer beyin keseciği ön beyin (prosensefalon), orta beyin (mesensefalon) ve arka beyindir (rhombensefalon). 4. haftanın başlamasıyla ön beyin telensefalon ve diensefalon olmak üzere; iki sekonder beyin kesecikleri-veziküllerine ayrılır. Arka beyin de 5. haftada metensefalon ve miyelensefalona ayrılır (Şekil 2).

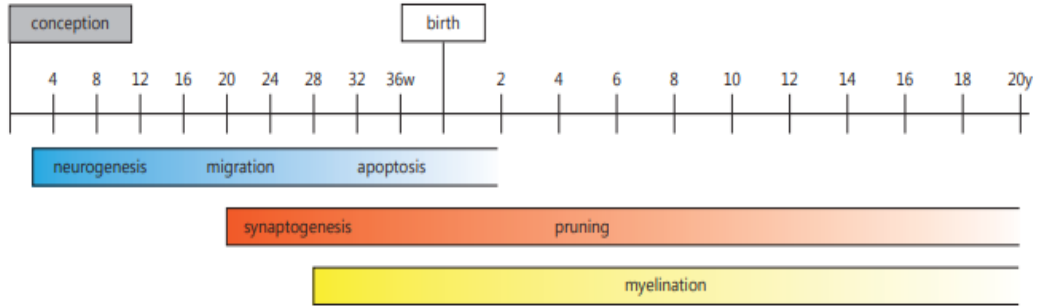


Şekil 2. Gestasyonel 5. haftanın sonunda fetal beyin

Başta frontal ve parietal korteksler olmak üzere kortikal beyaz cevher çocukluktan ergenliğe kadar büyür. Kortikal gri cevher gelişimi 12 yaş civarında frontal ve parietal kortekslerde, 17 yaş civarında temporal kortekslerde pik yapar. Önce duysal ve motor nöronlar ve bunları takiben diğer kortikal bölgeler gelişir.

Nörogenez, döllenmeyi takiben erken gebelik haftalarında başlar. Nöronların göçü, germinal matriks ve subventriküler zondaki gelişmeden sonra 12 ila 20. haftalar arasında başlar. Kortikal nöronlar, son varış yerlerine kadar bir glial hücre iskelesini takip eder. Göçten sonra nöroapoptozis veya programlanmış hücre ölümü, 24. gebelik haftasından başlayarak doğumdan sonra 4. haftaya kadar yüksek bir oranda gerçekleşir. Diğer bir önemli nörogelişimsel süreç olan nöronal

sinapsların çoğalması, gebeliğin 20. haftasında başlayıp hızla devam eder ve yetişkinlere göre %50 daha yüksek sayılarda olup yaklaşık 1-2 yaşında zirveye ulaşır. Daha sonra, bazı sinapslar, sinaptik bağlantıların kaybolduğu bir budama sürecine girer. Dördüncü ana nörogelişimsel süreç, ikinci trimesterin sonunda başlayan ve çocukluk boyunca daha yavaş bir hızda devam eden miyelinizasyondur. Bu işlemlerin her birinin zamanlaması ve göreceli yoğunluğu grafik bir betimleme ile Şekil 3’de gösterilmiştir.

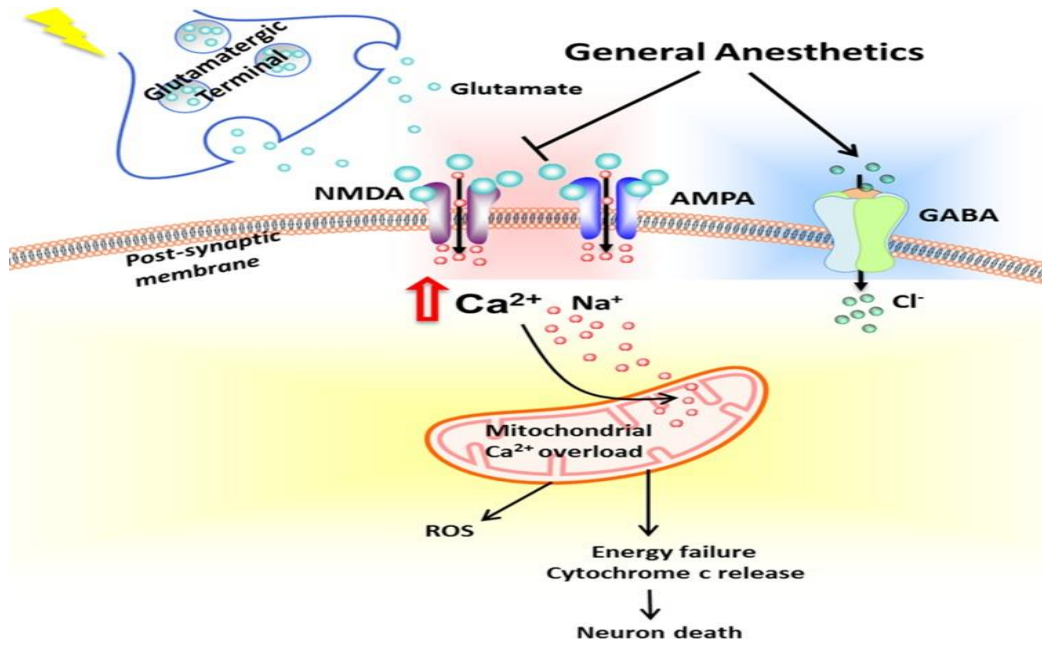


Şekil 3. İnsan beynindeki temel nörogelişimsel süreçlerin zamanlaması ve yoğunluğu (33)

2.3.1. Fetal Beynin Anestezi Maruziyeti

Yaygın olarak kullanılan anestezik ve sedatif ajan sınıflarının tümü, etkilerini göstermek için GABA, NMDA gibi reseptörlere bağlanır. GABA bağlayıcı ajanlar arasında volatil anestezik gazlar, propofol, benzodiazepinler, barbitüratlar, etomidat ve kloral hidrat yer alır. NMDA bağlayıcı ajanlar arasında başlıca nitroz oksit ve ketamin bulunmaktadır. GABA ve glutamat nörotransmitter ve reseptör sistemleri nöral gelişimde önemli bir rol oynar. GABA ve glutamatın yokluğunda, nöronlar "gereksiz" nöroapoptozise uğrar (34). Etki mekanizmaları

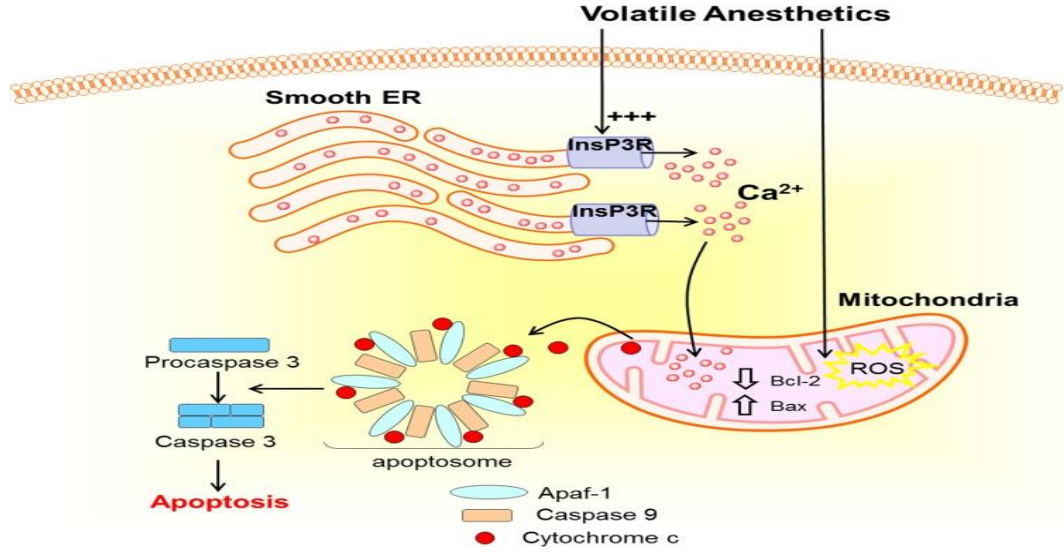
ve normal nörotransmisyonla etkileşimleri nedeniyle, bu ajanların GABA, glutamat ve NMDA yollarını fizyolojik düzeylerin üzerinde uyarmasının, hızla gelişen olgunlaşmamış nöronları ölüme götürebileceğini düşünmek akla yatkındır (Şekil 4).



Şekil 4. Eksitotoksisite ve genel anestezi (35)

Doğum sonrası 7. günde ketamine maruz kalan ratlarda birden çok beyin bölgesinde nöroapoptoziste 15-40 kat artış olduğu gösterilmiştir (36). Yine başka bir çalışmada 6 saat süreyle klinik dozlarda nitroz oksit, izofluran ve midazolama maruz bırakılan yenidoğan ratlarda birden çok beyin bölgesinde nöroapoptoziste 20-60 kat artış olduğu bildirilmiştir (37). Hayatta kalan hayvanlarda, öğrenme, hafıza ve mekânsal ayırım sorunları, uzun vadeli nörodavranışsal eksiklikler saptanmıştır.

In vitro çalışmalar, volatil anesteziklerin neden olduğu nörotoksisitede mitokondrinin rolünü bildirmiştir. İzofluranın, sitozol ve mitokondriye aşırı kalsiyum yüklenmesine neden olduğu ve bunun da ATP üretim başarısızlığına, sitokrom C salınımına ve kaspaz aktivasyonuna yol açtığı gösterilmiştir. Kaspaz 9 ve kaspaz 3 mitokondriden salınır ve nöroapoptozis ile ilişkilidir. Volatil anesteziklerin neden olduğu sitozolik kalsiyum oluşumunun, hücreyi apoptozise doğru yönlendiren kaspaz 3 düzeylerini artırdığı Şekil 5’de gösterilmektedir.



Şekil 5. Nörotoksisite ve volatil anestezikler (35)

Volatil anesteziklerin, mitokondriyal apoptozis yolunu aktive ettiği gösterilmiştir. Kalsiyum kanalının izofluran tarafından aşırı açılması önemli miktarda Ca^{2+} sızıntısına yol açar ve mitokondride aşırı yüklenmeye neden olur, bu da sitokrom C salınımını ve kaspaz bölünme yolunu kötüleştirir. (Apaf-1 Apoptotik proteaz aktive edici faktör 1, Bax Bcl-2-ilişkili X proteini, Bcl-2 B-hücreli lenfoma 2 proteini, Ca^{2+} + kalsiyum iyonu, InsP3R inositol 1,4,5 trifosfat reseptörü, ROR reaktif oksijen türleri.)

Volatil ajanların doğrudan mitokondri düzeyinde oluşturduğu reaktif oksijen radikalleri (ROR) kaynaklı hücre hasarı da literatürde bildirilmiştir (Şekil 5). Fetüsün antioksidan savunmasının gelişmemiş olması onu oksijen radikallerine

karşı duyarlı hale getirir. Oluşan ROR hücre iskeletine verdiği hasarla nöron ölümünü tetikleyebildiği gibi var olan apoptozis yollarını da aktive edebilir.

Son kanıtlar nöroinflamasyonun beyin gelişimindeki önemini vurgulamaktadır. Fakat aşırı inflamatuvar yanıt ciddi doku hasarına ve hücre ölümüne neden olabilir. Artan nöronal sitokin düzeyleri kognitif disfonksiyon ve nöronal hasarla ilişkilendirilmiştir. Anesteziklerin, beyinde nükleer faktör- κ B sinyali yoluyla sitokin oluşumunu tetiklemek için kalsiyum seviyelerini artırabileceği ve oluşan sitokinlerin daha fazla proinflamatuvar sitokin için mikroglia aktivasyonunu indükleyerek sonuçta nöroinflamasyona yol açabileceği de düşünülmektedir. Herhangi bir nedenle oluşan sistemik inflamasyonun da dolaylı yoldan nöroinflamasyona sebep olduğu bildirilmiştir.

Nörodejenerasyon için diğer mekanizmalar nöroenezin baskılanması (38), anormal sinaps oluşumu (39), değişmiş dendritik spinogenezdır.

2.3.1.1. Nöroapoptozis

Yenidoğan ratlar üzerinde yapılan araştırmalarda alkol ve NMDA reseptör antagonistlerinin beyinde apoptozise yol açtığına anlaşılmaması araştırmacıların etkilerini NMDA ve GABA-A reseptörleri üzerinden gösteren genel anestezik ve sedatifler üzerine yoğunlaşmasına yol açmıştır (40).

Apoptozis, dış ve/veya iç hücrel yollarla tetiklenebilir. Dış yol tipik olarak sitokin tümör nekroz faktörü (TNF- α) gibi dış uyaranlar tarafından

tetiklenir. İç apoptotik ölüm yolunu düzenlemede mitokondrinin merkezi rolü iyi bilinmektedir. Mitokondri proapoptotik maddeyi sitoplazmaya bırakarak nöronlar dahil çeşitli hücre tiplerinin apoptozisini etkiler. Bu maddeler arasında en belirgin olanı, kaspaz proteazlarının aktivasyonuna ve hücre ölümüne neden olan sitokrom c'dir. İntrensek yolda, apoptozis, antiapoptotik bcl-2 ailesi proteinleri ve proapoptotik bcl-2 ailesi proteinlerinin iyi bir dengesi ile düzenlenir. Bax apoptotik uyaran tarafından tetiklenebilir ve dış mitokondriyal membranı geçirgen hale getirebilir, bu da sitokrom c'nin mitokondriyal zarlar arası boşluktan sitoplazmaya yeniden dağılımına yol açar. Bcl-2 dahil olmak üzere antiapoptotik bcl-2 ailesi proteinleri, bax'ı inhibe ederek apoptozisin mitokondriyal yolunu koruyabilir.

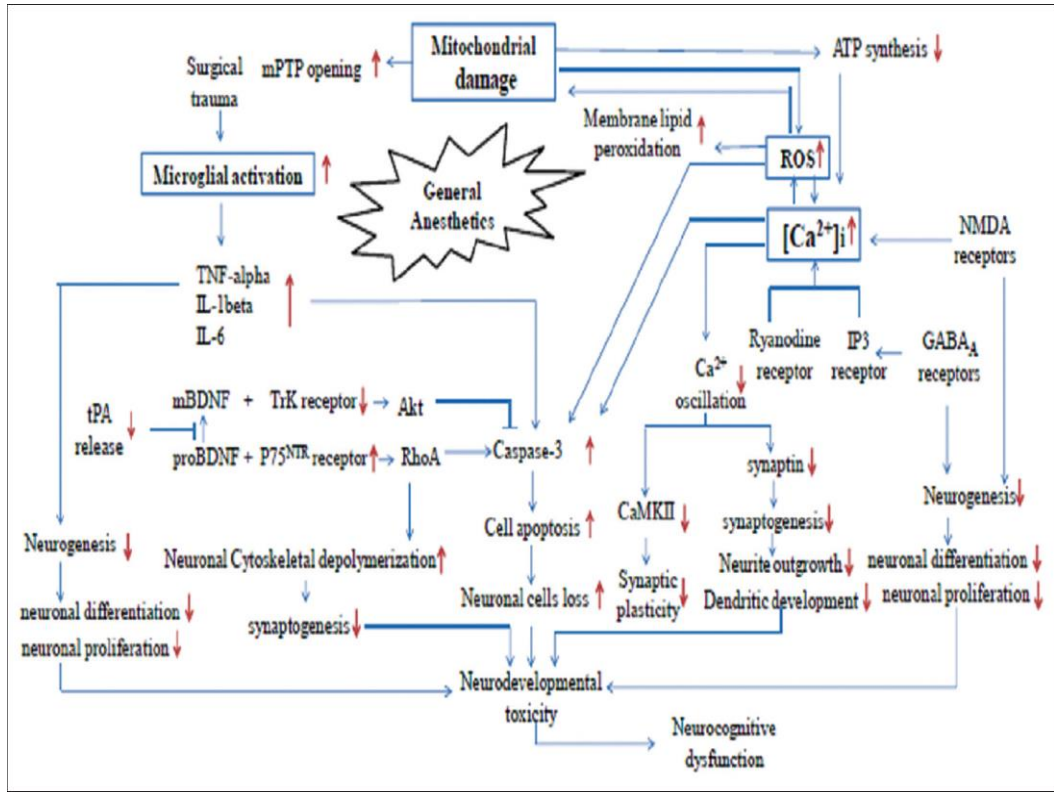
%2,3 sevofluran uygulanan yenidoğan ratlarda apoptozisin intrinsek yolunun aktive olarak hücre ölümünün arttığı bildirilmiştir (41). Ayrıca yenidoğan rat hipokampusünde %2,3 sevofluran sitokrom c, bcl-2 ve bax ekspresyonunu etkileyerek hasarlı mitokondriden sitokrom c'yi sitozole salabilir ve ardından kaspaz-3 aktivasyonuna ve apoptozise yol açabilir. Bulgular sevofluranın, apoptozisin mitokondriyal yolunu başlatacak olan sitokrom c salınımına neden olacak şekilde bax ve bcl-2'yi düzenleyebileceğini göstermektedir. Loop ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen başka bir araştırma, sevofluranın insan T lenfositlerinde mitokondriyal membran potansiyelinin bozulmasına ve sitokrom c'nin mitokondriden sitozole salınmasına neden olduğunu göstermiştir (42).

İnhalasyon anestezikleri sarkoplazmik/endoplazmik retikulumdaki kalsiyum adenosin trifosfatazı aktive ederek kalsiyum geçiş yollarının aktivitesini

daha da artırır. Sitozolik kalsiyum seviyelerindeki diğer artışlar, plazma membranında bulunan kalsiyum ATPaz yoluyla kalsiyum klirensinin inhibisyonundan kaynaklanabilir. Artan sitozolik kalsiyum, mitokondriye kalsiyum yükler, sitokrom-c'yi serbest bırakır ve apoptozis oluşumuna katkıda bulunur. Kalsiyumun artışının kendisi de doğrudan apoptozisi indükleyebilir (43).

Gelişmekte olan beyinde anestezi kaynaklı nöroapoptozis için bir diğer olası mekanizma Şekil 6'da gösterilmektedir. GABA ve NMDA reseptörlerinin anestezi ajanlarıyla fizyolojik düzeylerin üzerinde uyarılması, normal nörotransmisyonu bloke ederek sinaptik yoksunluğa neden olur (34). Sinaptik aktivite kaybı, içsel apoptotik kaskatın doğrudan aktivasyonu yoluyla apoptozise yol açabilir. Anestezi ilaçlarının sinaptik sinyali baskıladığı kesin moleküler mekanizma net değildir, ancak NMDA ve GABA reseptörlerinin sinaptik iletim üzerindeki etkileri olası görünmektedir. İlginç bir şekilde, GABA antagonisti gabazin, in vitro olarak izofluranın apoptotik etkilerini tersine çevirmez. Bu durum klorür geçirgen GABA reseptörlerinin tek başına sorumlu olmayabileceğini düşündürür. Bununla birlikte, birkaç GABAerjik ilacın (midazolam, propofol, tiyopental ve volatil anestezikler gibi) apoptozisi indüklediği düşünüldüğünde, bu mekanizmayı göz ardı etmek için erkendir. Bumetanide Na/K/2Cl yardımcı taşıyıcı inhibitörü sevofluran kaynaklı apoptozisi tersine çevirdiğinden, klorür gradyanları toksisitede rol oynamaktadır. İlginç bir şekilde, tüm nöronlar yaralanmaya karşı savunmasız değildir. Glutamaterjik, GABAerjik ve dopaminerjik nöronlar, yenidoğan ratlara anestezi maruziyetten sonra ölür; ancak kolinerjik nöronlar dirençlidir. Bu nedenle, kolinerjik nöronlar tarafından innerve

edilen nöronların, nörotrofik kolinerjik sinyal baskılanması nedeniyle anesteziik hasara karşı savunmasız olduğu varsayılabilir. Değerlendirilmesi gereken birkaç sinaptik ve hücre içi hedef de vardır. Örneğin, hayatta kalma yanlısı ERK sinyalizasyonunun bastırılması, ketamin, propofol, izofluran ile ilişkilendirilmiştir; bu yolun lityum veya deksmedetomidin ile kurtarılması nöroapoptozise karşı koruma sağlar.



Şekil 6. Anesteziye bağlı gelişimsel nörotoksisite (44)

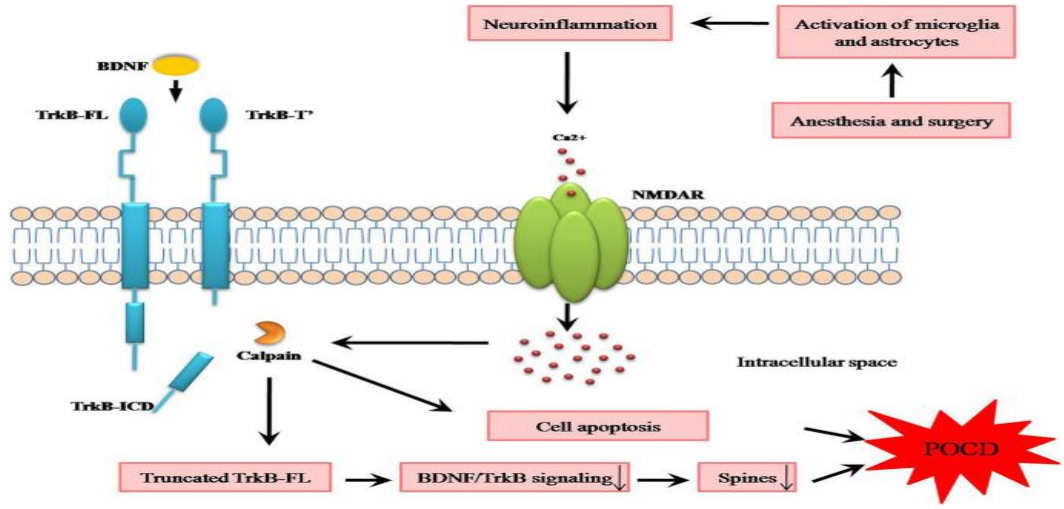
2.3.1.2. Nöroinflamasyon

Anestezi kaynaklı nörotoksisitede bir diğer önemli mekanizma özellikle volatil anestezi uygulama sonrası görülen nöroinflamasyondur (45,46). Anestezinin nöroinflamasyonu indüklediği mekanizmalar henüz kesinlik kazanmamıştır. Anestezi ve sedatif ajanlar tipik olarak yetişkinlerde antiinflamatuvar etkiler gösterirken, gençlerde etkiler büyük ölçüde proinflamatuvar gibi görünmektedir. Bu proinflamatuvar etki sadece dış apoptotik kaskadı uyarmakla kalmaz, aynı zamanda ağrı ve cerrahi gibi diğer inflamatuvar uyaranlarla da sinerji oluşturabilir. Bu proinflamatuvar etkinin nedeni belirsizdir, ancak nörogelişim ile değiştirilmiş GABA sinyalizasyonu ile ilgili olabilir. Doğumda GABA reseptör aktivasyonu uyarıcı olabilir ve bu, yaşlanmayla birlikte yetişkin inhibitör etkisine geçer. GABA sinyalizasyonunun immün etkilerinin gelişimle birlikte proinflamatuvar etkiden antiinflamatuvar etkiye değiştiği anlamına gelebilir.

Anesteziklerin sitozolik kalsiyum düzeyini (47,48) artırdığı gösterilmiştir. Sitozolik kalsiyum yükselmesi, potansiyel olarak nükleer faktör- κ B sinyalinin aktivasyonu yoluyla, proinflamatuvar sitokinlerin artmış seviyeleri ile ilişkilidir. Bu nedenle, anesteziklerin, nükleer faktör- κ B sinyali yoluyla TNF- α ve interlekin 6 (IL-6) oluşumunu tetiklemek için kalsiyum seviyelerini artırabileceğini ve sitokinlerin daha fazla proinflamatuvar sitokin oluşturmak için mikroglia aktivasyonunu indükleyerek sonuçta nöroinflamasyona yol açabileceği varsayılmaktadır.

Nöroinflamasyon dolaylı yoldan sistemik bir inflamasyonun MSS'ye yansımalarıyla da olabilir. Enfeksiyon, travma ve anestezinin meydana getirdiği sistemik inflamasyonun nöroinflamasyona neden olabileceğini bildiren deneysel çalışmalar vardır. Gözlemsel ve vaka-kontrol çalışmaları, ikinci ve üçüncü trimesterde anne serumundaki yüksek sitokinler ile artmış nörogelişimsel bozukluk riski arasında ilişki bulmuştur. Nöroinflamasyon direkt veya dolaylı yoldan oluştuğunda tetiklediği ortak yol mikrogliyal aktivasyondur.

Biriken kanıtlar, mikrogliyal aktivasyonun ve bunu izleyen nöroinflamasyonun bilişsel işlev bozukluğunun gelişiminde önemli roller oynadığını göstermektedir. Mikrogliyal hücreler, MSS'deki yerleşik makrofajlardır ve beynin doğuştan gelen bağışıklığı ve nöroinflamatuvar süreçlerinde önemli rol oynadıkları gösterilmiştir. Mikroglia aktivasyonu yararlı bir iyileştirici etkiye sahip olsa da, IL-1 β , TNF- α ve IL-6 dahil olmak üzere proinflamatuvar sitokinler sitotoksik araçlar oluşturarak komşu nöronlar için toksik olduğu düşünülmektedir. Gerçekten de, beyindeki mikrogliyal aktivasyon ve artmış inflamatuvar sitokinler, Parkinson hastalığı, Alzheimer hastalığı, multipl skleroz ve tip 2 diabetes mellitus dahil olmak üzere çeşitli nörodejeneratif bozukluklarla ilişkilendirilmiştir. Son dekatta yapılan çalışmalar, cerrahi veya anesteziyelerin mikrogliyal aktivasyonu ve nöroinflamasyonu indükleyerek bilişsel bozukluğa katkıda bulunduğunu göstermiştir (Şekil 7), (49,50). Beyindeki mikrogliyal aktivasyonu ve nöroinflamasyonu azaltan müdahaleler, ameliyat veya anesteziye bağlı bilişsel bozukluğu hafifletebilir.

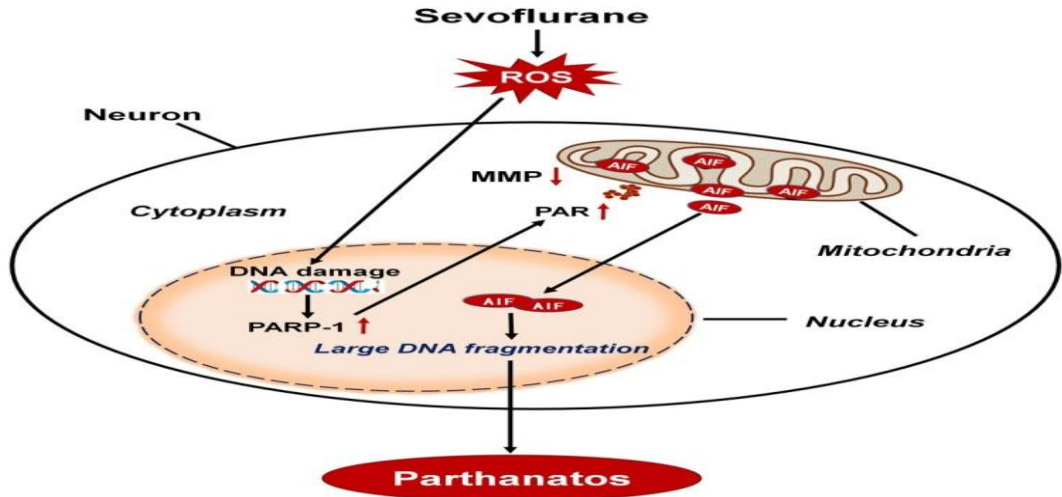


Şekil 7. Anestezi, mikroglia ve nöroinflamasyon ilişkisi (51)

2.3.1.3. Oksidatif stres

Klinik ve preklinik kanıtlar, maternal oksidatif stres (52) ve immün aktivasyonun, fetal nöral gelişimi bozan genomik olmayan değişikliklerin ana kaynağı olduğunu göstermektedir (53,54). ROR kaynaklı oksidatif stres, DNA hasarında çok önemli bir rol oynamaktadır (55). Yetişkin beyniyle karşılaştırıldığında, gelişmekte olan beyin, oksijen tüketimi için yüksek düzeyde mitokondriyal solunuma ve düşük konsantrasyonlarda antioksidanlara sahiptir, bu da onu oksidatif stresin yıkıcı sonuçlarına özellikle duyarlı kılar (56). Oksidatif stresin gelişen beyinde sevofluran kaynaklı nörotoksositeye katkıda bulunabileceği yönündeki kanıtlar giderek artmaktadır (57). Yenidoğan rat modelinde sevofluran maruziyetinin, mitokondriyal disfonksiyon ve NADPH oksidaz aktivasyonu ile hücre içi ROR üretimini tetiklediği, bunun yaygın nörodejenerasyona ve uzun vadeli davranış bozukluklarına neden olduğu bildirilmiştir (57).

Programlanmış hücre ölümünün yeni keşfedilen bir formu olan parthanatos, mitokondriyal membran potansiyelinin azalması ve apoptozis indükleyici faktörün nükleer translokasyonuna neden olan aşırı sitoplazmik polimerize ADP-riboz birikimi ile karakterize hücre ölüm şeklidir. Diğer hücre ölümü türlerinden farklı olarak, parthanatos ne hücre şişmesine neden olur ne de apoptotik cisimlerin ve otofagozom oluşumunu indükler. Artan kanıtlar, parthanatos'un beyin travması, felç, Alzheimer Hastalığı ve Parkinson Hastalığı gibi çeşitli nörolojik hastalıkların patogenezinde rol oynadığını göstermiştir. Hücre içi ROR artışı parthanatos oluşumunda rol oynamaktadır (Şekil 8), (55,58). 2020 yılında yapılan bir çalışmada N-asetil sistein gibi antioksidan etkinliği olan bir ajan verildiğinde sevofluran kaynaklı parthanatos'un azaldığı ve mitokondriyal membran potansiyeli kaybının engellendiği gösterilmiştir (58).



Şekil 8. Oksidatif DNA hasarının sevofluran kaynaklı parthanatosdaki rolü (58)

2.4. Nöroproteksiyon

Herhangi bir sebeple meydana gelebilecek nöron hasarını engellemek için uygulanan tedaviye nöroproteksiyon denilmektedir. Nöron koruyucu tedavinin amacı, hasarın tetiklenmesi ile başlayan ve bir dizi ardışık reaksiyon ile hücreyi ölüme götüren zinciri, bir noktada kırmak ve hücre yaşamının devamını sağlamaktır. Nörodejeneratif hastalıklarda olduğu gibi, anestezi kaynaklı nörodejenerasyon da multifaktöriyel bir süreçtir ve farklı hasar mekanizmaları moleküler düzeyde rol almaktadır. Apoptozis, inflamasyon, eksitotoksisite, mitokondriyal disfonksiyon ve oksidatif stres bu hasar oluşum yolları arasında belki de en önemlileridir. Apoptozis, mevcut tüm basamakların bir paydası gibi düşünülebilir. Apoptozis ile ölmüş hücreler arasında, ölüm emrini almış ama halen canlı olan ve henüz hasar emrini almamış hücreler bulunur. Nöroproteksiyon, bu iki grup hücrenin, hasarı oluşturan etkenden kurtararak canlılıklarını koruma çabasıdır. Günümüzde apoptozisin inhibisyonu, antiinflamatuvar ve antioksidan ilaçlar, mitokondriyal regülatörler, koenzim Q10, antioksidan ajanlar, nörotrofik faktörler, magnezyum, kalsiyum kanal blokörleri, kök hücre transplantasyonu ve gen tedavisi nöron korumada kabul gören yaklaşımlar olarak karşımıza çıkmaktadır.

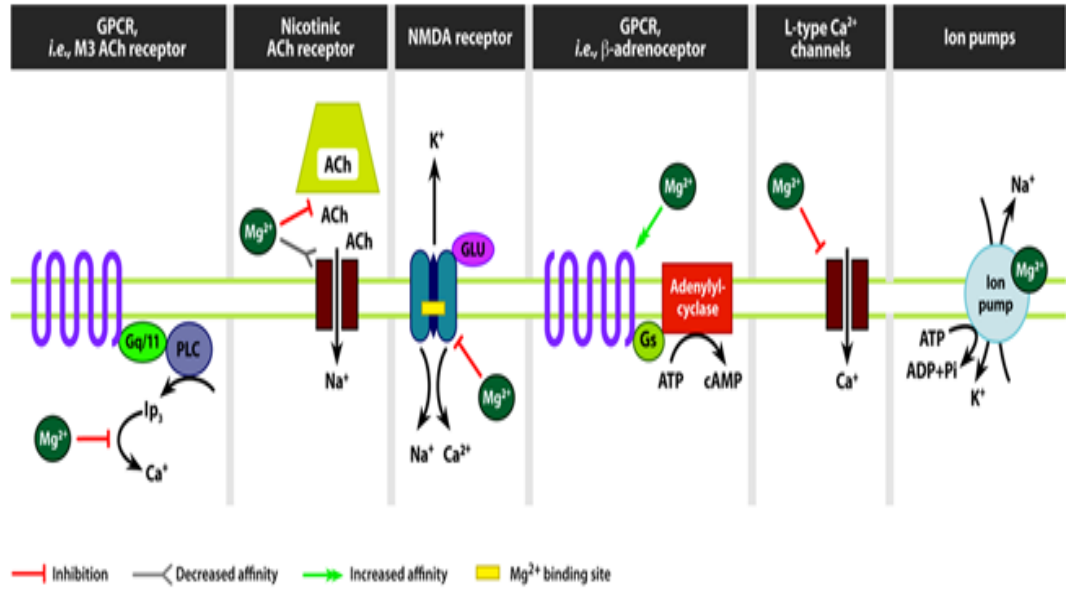
Perioperatif serebral hasar, cerrahi ve anestezi ile ilişkilendirilebilir ve bu dönemde uygulanabilecek farmakolojik nöroproteksiyon konusunda çelişkili sonuçlar bildirilmektedir. Perioperatif farmakolojik beyin koruması üzerine daha önce birçok randomize kontrollü klinik çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalar da

lidokain, tiyopental, S (+) ketamin, propofol, nimodipin, GM1 gangliosid, leksipafant, glutamat/aspartat ve ksenon remasemid, atorvastatin, MgSO₄, eritropoietin, pirasetam, rivastigmin, pegorgotin denenmiştir. Bunlar arasından atorvastatin ve MgSO₄ kullanımı, daha düşük postoperatif nörolojik defisit insidansı ile ilişkilendirilmiştir (59).

2.4.1. Magnezyum

Magnezyum, insan vücudunda en fazla bulunan iyonlar arasında dördüncü sıradadır ve depolama, metabolizma ve enerji kullanımı gibi birçok hücrel fonksiyonda temel rol oynar. Magnezyumun yaklaşık %60'ı kemikte, %20'si kasta ve %20'si yumuşak doku ve karaciğerde bulunur. Toplam vücut magnezyumunun yaklaşık %99'u, hücre dışı alanda veya kemikte birikirken sadece %1'i hücre içinde bulunur. Normal plazma magnezyum konsantrasyonu 1,7 - 2,1 mg/dl'dir (0,7 – 0,9 mmol veya 1,4 - 1,8 mEq/l).

Magnezyum; protein sentezi, nöromusküler fonksiyon ve nükleik asit stabilitesi dahil olmak üzere çeşitli biyolojik süreçler için kofaktör görevi görür. Adenozin 5'-trifosfatazın kendine özgü bir bileşenidir ve birkaç elektrolitin endojen bir düzenleyicisidir. İnositol trifosfat kapılı kalsiyum kanallarının kompetatif olmayan bir inhibitörü olan magnezyum, kalsiyum alım ve dağılımını etkileyerek bir endojen antagonist olarak işlev görür. Magnezyum ayrıca sodyum ve potasyum hareketi üzerinde düzenleyici etkiler gösterir, dolayısıyla membran potansiyelini etkiler. MSS'de magnezyum, NMDA glutamat reseptöründe bir antagonist olarak hareket ederek depresan etkiler uygular (Şekil 9) .



Şekil 9. Magnezyum için bağlanma yerleri ve etki mekanizmaları

Magnezyum, yalnızca iyon kanallarını ve iyon pompalarını değil, aynı zamanda reseptör sinyalleşmesini de modüle ederek, çok sayıda hücresel süreci etkiler (ACh=asetilkolin; ADP=adenozin difosfat; ATP=adenozin trifosfat; cAMP=siklik adenzin monofosfat; Glu=glutamat; GPCR=G-protein-bağlı reseptör; IP3=inositol trifosfat; NMDA=N-metil-D-aspartat; Pi=inorganik fosfat; PLC=fosfolipaz C).

Klinikte eklampsi, preeklampsi, erken doğum, nöbet, aritmi, astım, baş ağrısı, dispepsi, kabızlık magnezyumun kullanıldığı başlıca endikasyonlardır. Magnezyumun tedavide kullanılan intravenöz formu $MgSO_4$ 'dır.

$MgSO_4$, çağdaş obstetrik uygulamada en sık reçete edilen intravenöz ilaçlardan biridir. Magnezyum, maternal morbidite ve mortalitenin önde gelen bir nedeni olan preeklampsili gebelerde nöbetleri önlemek için uzun süredir tercih edilen ilaç olarak kabul edilmektedir. Preeklampitik gebelerde ve erken doğumda olan kadınlarda magnezyum kullanımına ilişkin birçok retrospektif çalışma, magnezyumun erken doğum eyleminde fetal nöroproteksiyon için

kullanılabileceğini göstermektedir (60,61). Çok düşük doğum ağırlıklı bebek doğuran kadınlar arasında, kontrol grubuna kıyasla prenatal olarak magnezyum sülfat verilen annelerin çocuklarında serebral palsi riskinde %86'lık bir azalma bildirilmiştir.

Etki mekanizması tam olarak anlaşılmasa da, biyolojik olarak makul birkaç teori öne sürülmüştür. Magnezyum sülfat, hipoksik iskemik bir uyarandan sonra eksitotoksik hasarı azalttığına inanılan bir NMDA reseptör antagonistidir. Aynı zamanda vazodilatör özelliklere sahiptir. $MgSO_4$ ayrıca voltaj kapılı kanallardan kalsiyum girişini sınırlayarak potansiyel olarak apoptozis aktivasyonunu azaltır (62). Antiinflamatuvar etkinliğiyle proinflamatuvar sitokinlerin üretimini azaltır (63-65). Magnezyumun nöroprotektif etkinliğini bildiren gözlemsel verilerin yayınlanmasına karşın, kesin sonuçlar için daha geniş kapsamlı prospektif randomize kontrollü klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

2.5. Hayvan Deneylerinde Rat Kullanımı

Ratlar bilimsel araştırmalarda farelerden %50 daha fazla tercih edilmektedir. Laboratuvar ratları, kanser veya farmakolojik araştırmalar gibi organlar üzerindeki etkilerin incelenmesi için sıklıkla diseksiyon veya mikro diyalize tabi tutulur.

2.5.1. Wistar Rat

Wistar cinsi ratlar, 1906 yılında Wistar Enstitüsü'nde tıbbi araştırmalarda kullanılmak üzere geliştirilmiştir. Laboratuvarların genellikle ev faresini tercih ettiği bir dönemde denek olarak hizmet etmek için geliştirilen ilk rattır. Tüm laboratuvar rat suşlarının yarısından fazlası, fizyolog Henry Donaldson, bilimsel yönetici Milton J. Greenman ve genetik araştırmacı embriyolog Helen Dean King tarafından kurulan orijinal koloniden kaynaklanmaktadır.

Wistar rat şu anda laboratuvar araştırmalarında kullanılan en popüler ratlardan biridir. Geniş kafa, uzun kulaklar ve vücut uzunluğundan daha kısa kuyruk uzunluğu ile karakterizedir. Sprague Dawley ratı ve Long-Evans ratı da Wistar ratlarından geliştirilmiştir. Erişkin erkek ratlar 400-520 gram (g), dişiler 250-300 g ağırlığındadır (Tablo 1).

Tablo 1. Ratların fizyolojik özellikleri

Parametre	Değer
Yaşam süresi (yıl)	2,5-3,5
Rektal vücut ısısı (°C)	35-37,5
Vücut ağırlığı (g)	250-520
Kalp atım hızı (atım/dk)	250-450
Sistolik arter basıncı (mmHg)	88-184 (116)
Ortalama arter basıncı (mmHg)	78-171 (99)
Diastolik arter basıncı (mmHg)	58-145 (90)
Yavru sayısı	Ortalama 10
Doğum ağırlığı	6 g
Puberteye ulaşma	8-10 hafta
Östrus siklus	4-5 gün
Östrus süresi	12-24 saat
Gebelik süresi	20-22 gün

Dişi ratlar yıl boyu poliöstrik olup 4-5 günde bir düzenli kızgınlık gösterirler. Östrus (ovölasyon) dönemini belirlemek için kullanılan önemli yöntemler arasında davranışsal değişimlerin gözlenmesi, vajinal sitolojinin değerlendirilmesi vardır. Östrus dönemindeki dişi ratlarda hareket artışı, baş ve sırtta vurulduğunda kulakların titretilmesi, pelvik stimölasyon sonrası lordozis hareketi görülür.

Çiftleşme vajinal smearde sperm varlığı, vajinal tıkacın saptanması ya da direk olarak çiftleşme davranışının gözlenmesi ile doğrulanabilir. Vajinal tıkaç güvenilir bir yöntem değildir. Gebelik tanısında vajinal smearde sperm saptanması doğruluğu %90-94'dür.

2.5.2. Ratlarda Gebelik Ve Doğum

Dişi ratlarda pubertenin indikatörü vajinal açıklık ve ilk proöstrustur. Vajinal açıklık ilk defa 33-42. günlerde, vücut ağırlığı yaklaşık 100 g iken meydana gelir. Düzenli östrus siklusları yaklaşık olarak vajinal açıklık başlangıcından itibaren bir hafta sonra meydana gelir.

Gebeliğin 10. gününden itibaren palpasyonla gebelik saptanabilir. Abdominal genişleme gebeliğin 13. gününden itibaren görünür hale gelir. Gebelik döllenmeden doğuma kadar ortalama 21-23 gün sürmektedir. Oda sıcaklığı ve altlığın yavruları sıcak tutmak için uygun olması önemlidir. Yavru sayısını etkileyen faktörler arasında sürü, soy ve anne yaşı sayılabilir. En çok yavru genellikle ikinci doğumda elde edilir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

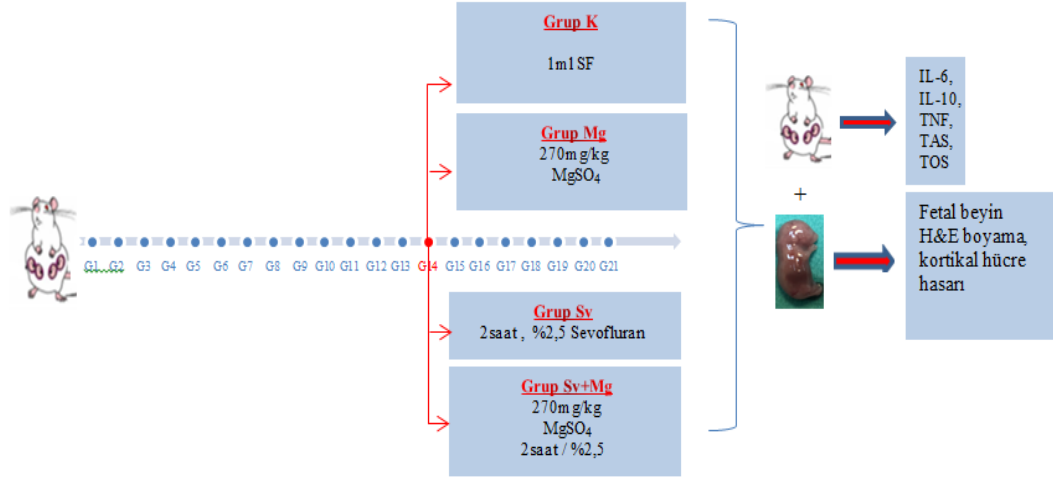
Araştırmamız Gazi Üniversitesi Rektörlüğü Deney Hayvanları Etik Kurulu tarafından 66332047-604.01.02- sayı ve G.Ü. ET-20.049 kod numarası ile onay verildikten sonra Gazi Üniversitesi Laboratuvar Hayvanları Yetiştirme Ve Deneysel Araştırmalar Merkezi (GÜDAM)'da 2020 yılı Aralık ayında gerçekleştirilmiştir.

3.1. Denek Seçimi

Gazi Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi laboratuvarında gerçekleştirilen bu çalışmada 250-300 g ağırlığında 24 adet Wistar cinsi erişkin dişi rat kullanıldı. Ratlar 20-21°C sıcaklıkta, 12 saat gece 12 saat gündüz periyotları sağlanarak özel çelik kafeslerde saklandı. Beslenme ihtiyaçları için deneklere ad libitum su ve standart pellet rat yemi verildi.

Rat üreme döngüsünde yaklaşık 4 gün süren östrus siklusunun hangi döneminde olduğunu anlamak için dişi ratlardan vajinal smear örneği alındı. Alınan vajinal smear örneğindeki hücre tiplerinin oranına göre GÜDAM Veteriner hekimleri tarafından östrus fazı belirlendi. Çiftleşmeye uygun olan her 3 dişi rat ve bir erkek rat bir gece aynı kafeste bırakılarak çiftleşme koşulları sağlandı. Dişi ratlar erkek ratlarla karşılaştıktan sonraki sabah gebeliğin 1. günü kabul edildi. Her kafeste 6 gebe rat olacak şekilde kafeslere ayrıldı. G14'de (gestasyonel 14. gün) deney uygulandı.

3.2. Kullanılan Yöntemler

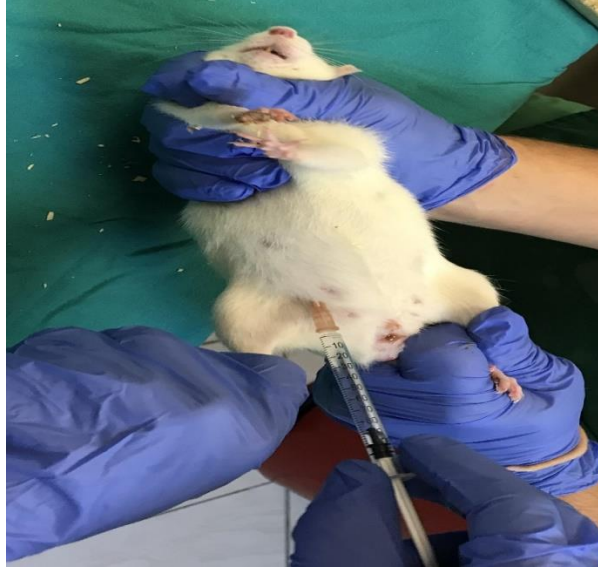


Şekil 10. Araştırmanın akış çizgisi

Çalışmada ilk olarak gebe ratlar tartılarak ağırlıkları kaydedildi. Ratlar randomize olarak 4 gruba (n=6) ayrıldı. Gruplar sevofluran (Sevorane®-Likit %100, AbbVie, Queenborough Kent, England) ve/veya MgSO₄ (Magnezyum Sülfat, Galen İlaç Sanayi Ticaret A.Ş, İstanbul) verilip verilmemesine göre adlandırıldılar. Gruplar; Grup K (Kontrol grubu), Grup Sv (2 saat süre ile %2,5 sevofluran anestezisine maruz kalan grup), Grup Mg (Tek başına MgSO₄ uygulanan grup), Grup Sv+Mg: (2 saat %2,5 Sevofluran maruziyeti öncesi MgSO₄ uygulanan grup) olarak isimlendirildi. Her grup ayrı kafeslere alınarak bakımları sağlandı.

İlgili gruplara intraperitoneal enjeksiyon (i.p.) yapılırken gebe rat uygun bir şekilde tutulduktan sonra, abdomen bölgesinin sağ alt kadranı antiseptikle silinerek 26G iğne uçlu ile insülin enjektörü (1ml tek kullanımlık BEYBİ®, İstanbul, Türkiye) yardımıyla 45 derecelik bir açıyla deriye girildi (Resim 1). Deri

altında bir miktar ilerledikten sonra hafifçe itilerek, karın kasları geçildi. Bu işlem sırasında karın içi organlara ve damarlara zarar verilmemesine dikkat edildi. Damar içinde olunmadığının doğrulanması için piston hafifçe geri çekilip enjektör içine kan gelip gelmediği kontrol edildi. Kan geldiğinde iğne geri çekilip diğer taraf antiseptikle silinerek işlem tekrarlandı. Doğrulamadan sonra ilgili gruplara tedavi protokolüne uygun olarak serum fizyolojik veya uygun miktarda $MgSO_4$ toplamda 1ml hacim olarak verildi.

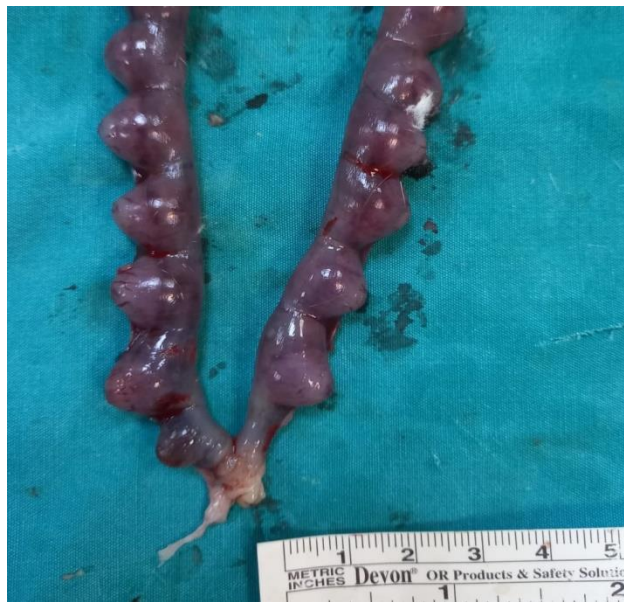


Resim 1. İntraperitoneal enjeksiyon uygulaması

Anestezi maruziyeti vaporizatöre devre yardımıyla bağlanmış oksijen tüpünden gelen 2 l/dk, %100 oksijen tarafından sürüklenen %2,5 konsantrasyonda ayarlanan sevofluran ile oluşturuldu. Anestezi uygulanması sırasında ekspiryum çıkışının ve ratların havayolunun gruptaki bir diğer rat tarafından kapanmamasına özen gösterildi. Yeterli anestezi derinliğine ulaşp ulaşmadıkları “tail pinch testi” ile değerlendirildi. Solunum sayıları 30 dk aralıklarla inspeksiyonla takip edildi.

Ratlar 2 saatlik anestezinin ardından derlenme için içerisinde %100 konsantrasyonda 2 l/dk oksijen akımı olan ayrı bir kafes de bekletildi.

2 saatlik derlenme sonrası 50 mg/kg ketamin (Ketamin hidroklorür, Ketalar®, 1 ml/50 mg, Pfizer®, İstanbul, Türkiye) ve 10 mg/kg ksilazin (Ksilazin hidroklorür, Basilazin®, 1ml/20mg, baVET®, İstanbul, Türkiye) anestezisi altında batın orta hattın laparotomi yapılarak fetüsler alındı ve ardından intrakardiyak kan alınarak erişkin ratlar sakrifiye edildi (Resim 2). Her gebe rattan çıkarılan fetüs sayısı ve bu fetüslerin ağırlıkları kaydedildi. Anneden alınan kan örnekleri 30 dk süresince içerisinde katkı maddesi olmayan (kırmızı kapaklı) plastik tüplerde dik pozisyonunda bekletildi. Ardından 3000 devirde 10 dk süresince santrifüj edildi. Üstte kalan serum ependorflara konuldu. Her gebe rattan alınan 2'şer fetüs (Resim 3) ve ependorflardaki serum örnekleri analiz için ilgili bölümlere gönderildi.



Resim 2. Laparotomi sonrası fetüsler



Resim 3. Gestasyonun 14. gününde fetüs

3.3. Deney Grupları

Grup K (n=6): Bu gruptaki tüm gebe ratlara gebelik döneminin 14. gününde bir defa 1ml serum fizyolojik i.p. olarak uygulandı. 2,5 saat kafeslerinde bekletilen ratlar ardından içerisine oksijen akımı olan ayrı bir kafeste bekletildi. Sürenin bitiminde ketamin-ksilazin anestezisi altında laparotomi yapılarak fetüsler alındı ve ardından intrakardiyak kan alınarak sakrifikasyon yapıldı. Kan örnekleri ve fetüs analiz için ilgili bölümlere gönderildi.

Grup Sv (n=6): Bu gruptaki tüm gebe ratlara gebelik döneminin 14. gününde 2 saat süresince %2,5 konsantrasyonda sevofluran uygulandı. Ratlar 2 saatlik anestezinin ardından derlenme için, içerisine oksijen akımı olan ayrı bir kafeste bekletildi. Sürenin bitiminde ketamin-ksilazin anestezisi altında laparotomi

yapılarak fetüsler alındı ve ardından intrakardiyak kan alınarak sakrifikasyon yapıldı. Kan örnekleri ve fetüs analiz için ilgili bölümlere gönderildi.

Grup Mg (n=6): Bu gruptaki tüm gebe ratlara gebelik döneminin 14. gününde bir defa 270 mg/kg MgSO₄ serum fizyolojik ile 1ml'ye tamamlanarak i.p. olarak verildi. 2,5 saat kafeslerinde takip edilen ratlar sürenin bitiminde ketamin-ksilazin anestezisi altında laparotomi yapılarak fetüsler alındı ve ardından intrakardiyak kan alınarak sakrifikasyon yapıldı. Kan örnekleri ve fetüs analiz için ilgili bölümlere gönderildi.

Grup Sv+Mg (n=6): Bu gruptaki tüm gebe ratlara gebelik döneminin 14. gününde bir defa 270 mg/kg MgSO₄ serum fizyolojik ile 1ml'ye tamamlanarak i.p. olarak verildi. 30 dk boyunca takip edildi ve ardından gebe ratlar anestezi uygulanacak kutuya yerleştirildi. 2 saat süresince %2,5 konsantrasyonda sevofluran uygulandı. Ratlar 2 saatlik anestezinin ardından derlenme için, içerisine oksijen akımı olan ayrı bir kafes de bekletildi. Sürenin bitiminde ketamin-ksilazin anestezisi altında laparotomi yapılarak fetüsler alındı ve ardından intrakardiyak kan alınarak sakrifikasyon yapıldı. Kan örnekleri ve fetüs analiz için ilgili bölümlere gönderildi.

3.4. Biyokimyasal İnceleme

Gebe ratlardan alınan kan örneklerinde IL-6, IL-10, TNF- α inflamasyon belirteçleri ve TAS (toplam antioksidan durumu), TOS (toplam oksidan durumu),

OSİ (oksidatif stres indeks) oksidatif stres belirteçleri incelendi. Alınan kan örnekleri katkı bulunmayan kırmızı kan tüpünde dik şekilde 30 dk bekletilmesinin ardından 3000 devir/dk ile 10 dk boyunca santrifüj edildi. Kanın hücresel elemanlarını içermeyen serum örnekleri ependorflara koyularak -80°C’de dondurulup biyokimyasal analizleri yapılmak üzere teslim edildi.

İnflamasyon belirteçleri için kullanılan ELISA kitleri (Elabscience Biotechnology Co. Ltd, USA), Sandwich-ELISA prensibini kullanır. Bu kitlerde sağlanan mikro ELISA plakaları, rat IL-6, IL-10, TNF- α 'ya özel antikorlarla önceden kaplanmıştı. Mikro ELISA plaka oyuklarına standartlar veya numuneler eklendi ve spesifik antikor ile birleştirildi. Daha sonra, ilgili rat belirteçleri ve Avidin-Yabanturpu Peroksidaz konjugatına özgü biyotinlenmiş bir saptama antikoru, her bir mikro plak kuyucuğuna art arda ilave edilerek inkübasyon oluşturuldu. Serbest bileşenler yıkandı. Substrat solüsyonu her kuyuya eklendi. Yalnızca rat belirteçleri, biyotinlenmiş saptama antikoru ve Avidin-Yabanturpu Peroksidaz konjugatı içeren kuyucuklar mavi renkte görüldü. Enzim-substrat reaksiyonu, durdurma çözeltisinin eklenmesiyle sona erdirildi ve renk sarıya döndü. Optik yoğunluk, 450 nm $\pm$ 2 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçüldü. Optik yoğunluk değeri, rat belirteç konsantrasyonu ile orantılıdır. Buna bağlı olarak numunelerin optik yoğunluk değerini standart eğri ile karşılaştırarak numunelerdeki rat belirteç konsantrasyonları hesaplandı.

TAS seviyeleri, kitler (Rel Assay Diagnostic kits (Türkiye) kullanılarak ölçüldü. Sonuçlar mmol Trolox eşdeğeri / l olarak ifade edildi.

TOS seviyeleri kitler (Rel Assay Diagnostic kits (Türkiye) kullanılarak ölçüldü. Bu yöntemde, serumda bulunan oksidanlar, demirli iyon-o-dianisidin kompleksini demir iyonuna oksitledi. Ferrik iyon, asidik bir ortamda ksilenol turuncuyla renkli bir kompleks oluşturdu. Spektrofotometrik olarak ölçülebilen renk yoğunluğu, numunede bulunan oksidan moleküllerin toplam miktarı ile ilişkiliydi. Tahlil, hidrojen peroksit ile kalibre edildi ve sonuçlar, litre başına mikromolar hidrojen peroksit eşdeğeri ($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ eşdeğeri / l) cinsinden ifade edildi.

TOS'un TAS'a oranı oksidatif stres indeksi (OSI) olarak kabul edildi. Hesaplama için, ortaya çıkan TAS birimi $\mu\text{mol} / \text{L}$ 'ye dönüştürüldü ve OSI değeri aşağıdaki formüle göre hesaplandı:

$$\text{OSI} = \text{TOS} (\mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ eşdeğeri} / \text{l}) / \text{TAS} (\mu\text{mol Trolox eşdeğeri} / \text{l})$$

3.5. Histopatolojik İnceleme

Sakrifiye edilen fetal ratların, kraniotomi sonrası eksize edilen beyin dokuları; %10'luk formaldehit çözeltisinde fiksasyona bırakıldı. Beyin dokuları histopatolojik inceleme için Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'na teslim edildi.

Fiksasyon sonrası sagittal kesitlerle dilimlenen beyinlerden makroskopik nekroz bölgesi görülmeye çalışıldı ve ardından en geniş kesit yüzüne sahip dilim

kasetlendi. Patoloji laboratuvarında dokunun kimyasal takibi sonrası 4 mikrometrelik kesitler alınıp hematoksilen-eozin(H&E) ile boyandı. Optik mikroskopla, alınan beyin örneklerinde, X400 büyütmede, nekroz, inflamasyon tarandı ve apoptotik hücrelerin sayımı ve alanlara oranı not edildi. Her bir rattan mikroskobik görüntüler kaydedildi.

3.6. İstatistiksel Değerlendirme

Verilerin analizi IBM SPSS 15,0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) paket programında yapılmıştır. Rat grupları arasında gebe rat ağırlıkları, fetüs sayıları, fetüs ağırlıkları, IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α , TAS, TOS, OSI, apoptotik hücre sayısı ortanca değerler yönünden farkın önemliliği Kruskal Wallis testi ile değerlendirilmiştir. Kruskal Wallis testi sonucu anlamlı çıkan parametreler Dunn çoklu karşılaştırma testi ile değerlendirilmiştir. Dunn çoklu karşılaştırma testi Bonferroni düzeltmesi yapılmış olan, F-testinin de anlamlı bulunduğu durumlarda kullanılır. Bu şekilde grupların ortalama sıra değerleri birbirleri ile karşılaştırılır. Tanımlayıcı istatistikler ortanca (en az–en çok) olarak verilmiştir. Bunun yanında rat gruplarında gebe rat ağırlıkları, fetüs sayıları, fetüs ağırlıkları, IL-6, IL-10, TNF- α , TAS, TOS, OSI, apoptotik hücre sayısı parametrelerinin dağılımlarına ilişkin kutu-çizgi grafikleri görsel olarak verilmiştir. İstatistiksel olarak anlamlı fark $P<0,05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

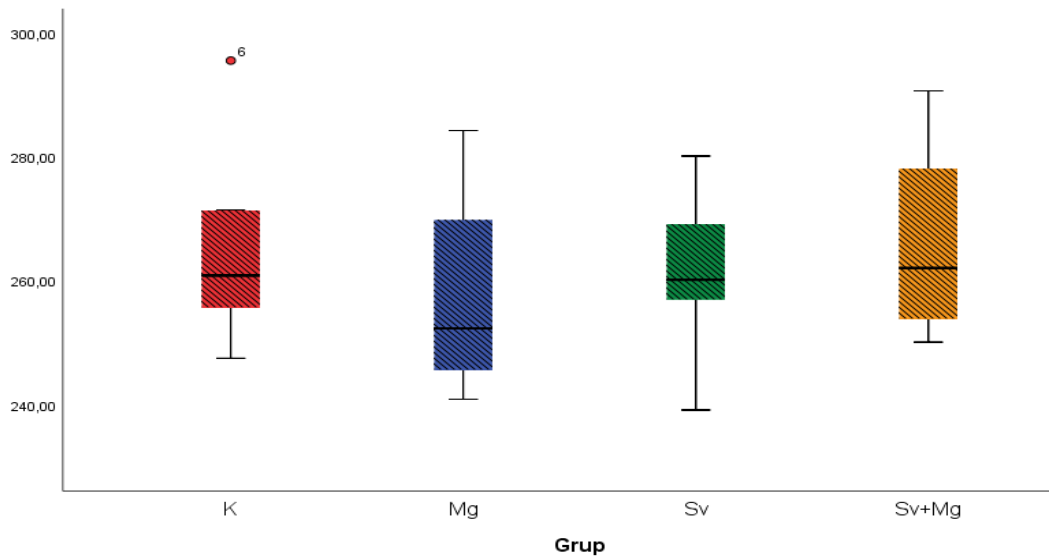
Araştırmaya başlamadan önce gruplardaki tüm gebe ratların ağırlıkları ölçüldü. Gruplar arasında ratların ağırlıkları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,695$), (Tablo 2).

Tablo 2. Gruplara göre ratların ağırlık verileri [Ortanca, En az, En çok (g)]

GRUPLAR	Ortanca	En az	En çok	P* değeri
Grup K (n=6)	260,875	247,520	295,510	0,695
Grup Mg (n=6)	252,345	240,910	284,240	
Grup Sv (n=6)	260,190	239,190	280,130	
Grup Sv+Mg (n=6)	262,085	250,130	290,640	

P*:Kruskal Wallis testi ile anlamlılık düzeyi $p < 0,05$

Şekil 11. Gruplara göre ratların ağırlık dağılımı



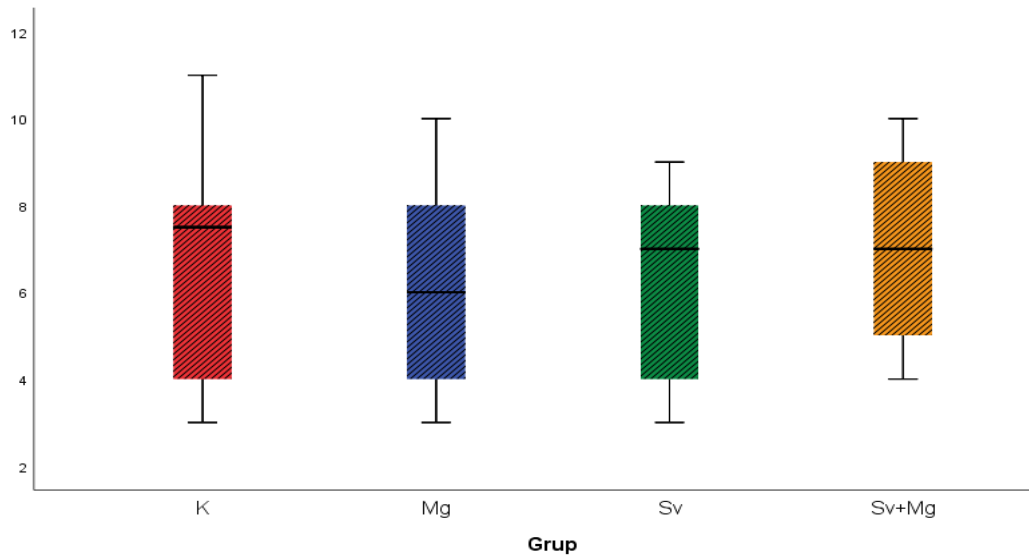
Gestasyonun 14. gününde yapılan girişimsel işlemler ve anestezi uygulamasından sonra her bir gebe rattan alınabilen fetüs sayısı ve ağırlıkları (mg) kaydedildi. Her bir anneden alınan fetüs değerlendirildiğinde gruplar arasında fetüs sayısı (Tablo 3) ve ağırlığına göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark belirlenmemiştir ($p>0,05$), (Tablo 4).

Tablo 3. Gruplara göre fetüs sayıları [Ortanca, En az, En çok]

GRUPLAR	Ortanca	En az	En çok	P* değeri
Grup K (n=6)	7,50	3	11	0,906
Grup Mg (n=6)	6	3	10	
Grup Sv (n=6)	7	3	9	
Grup Sv+Mg (n=6)	7	4	10	

P*:Kruskal Wallis testi ile anlamlılık düzeyi $p< 0,05$

Şekil 12. Gruplara göre fetüs sayılarının dağılımı

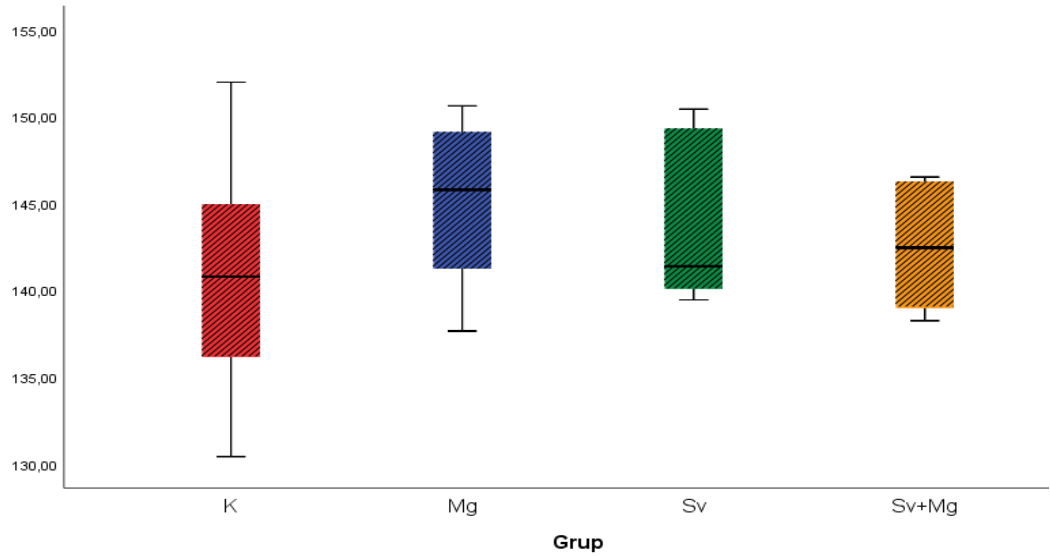


Tablo 4. Gruplara göre fetüslerin ağırlıkları [Ortanca, En az, En çok (mg)]

GRUPLAR	Ortanca	En az	En çok	P* değeri
Grup K (n=6)	140,785	130,42	151,98	0,619
Grup Mg (n=6)	145,785	137,65	150,62	
Grup Sv (n=6)	141,385	139,45	150,43	
Grup Sv+Mg (n=6)	142,450	138,25	146,52	

P*:Kruskal Wallis testi ile anlamlılık düzeyi $p < 0,05$

Şekil 13. Gruplara göre fetüs ağırlıklarının dağılımı



İnflamasyon Belirteçlerinin Gruplar Arası Karşılaştırılması

Sevofluran maruziyeti oluşturulmuş gruplardaki gebe ratlar 2 saat kafeste derlendikten sonra, sadece i.p. enjeksiyon uygulanan gruplar ise 2,5 saat bekletildikten sonra uygun şartlarda alınan ve analiz edilen kan örneklerinde inflamatuvar belirteçler (IL-6, IL-10, TNF- α) değerlendirildi.

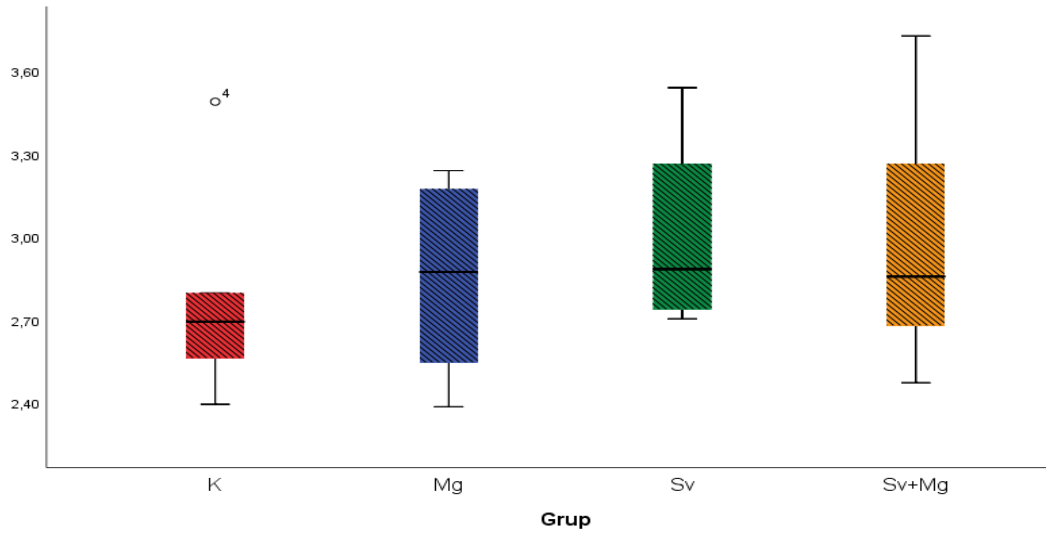
Gruplar IL-6 için karşılaştırıldığında ortalanca değerler açısından en yüksek IL-6 seviyesi Grup Sv’de bulundu. Bunu sırasıyla Grup Mg, Grup Sv+Mg ve Grup K izledi. Gruplar arası bu farklılık parametrik olmayan Kruskal Wallis testi ile değerlendirildiğinde anlamlı bir farklılık bulunamadı ($p=0,492$), (Tablo 5).

Tablo 5. Gruplara göre IL-6 değerleri [Ortanca, En az, En çok (ng/l)]

GRUPLAR	Ortanca	En az	En çok	P* değeri
Grup K (n=6)	2,69	2,40	3,49	0,492
Grup Mg (n=6)	2,87	2,39	3,24	
Grup Sv (n=6)	2,88	2,70	3,54	
Grup Sv+Mg (n=6)	2,85	2,47	3,73	

P*:Kruskal Wallis testi ile anlamlılık düzeyi $p < 0,05$

Şekil 14. Gruplara göre IL-6 düzeylerinin dağılımı



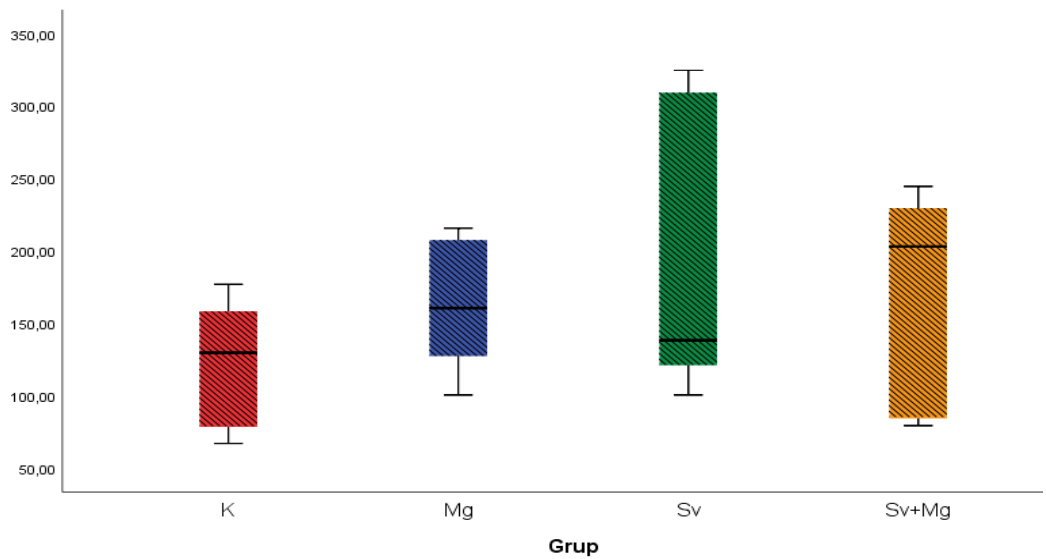
Gruplar IL-10 için karşılaştırıldığında ortalama değerler açısından en yüksek IL-10 seviyesi Sv+Mg grubunda idi. Bunu sırasıyla Mg, Sv ve K grupları izledi. Gruplar arası bu farklılık parametrik olmayan Kruskal Wallis testi ile değerlendirildiğinde anlamlı bir farklılık bulunamadı ($p=0,534$), (Tablo 6).

Tablo 6. Gruplara göre IL-10 değerleri [Ortanca, En az, En çok (pg/ml)]

GRUPLAR	Ortanca	En az	En çok	P* değeri
Grup K (n=6)	129,61	66,88	176,91	0,534
Grup Mg (n=6)	160,44	100,37	215,70	
Grup Sv (n=6)	138,22	100,37	324,71	
Grup Sv+Mg (n=6)	203,08	79,30	244,56	

P*:Kruskal Wallis testi ile anlamlılık düzeyi $p < 0,05$

Şekil 15. Gruplara göre IL-10 düzeylerinin dağılımı



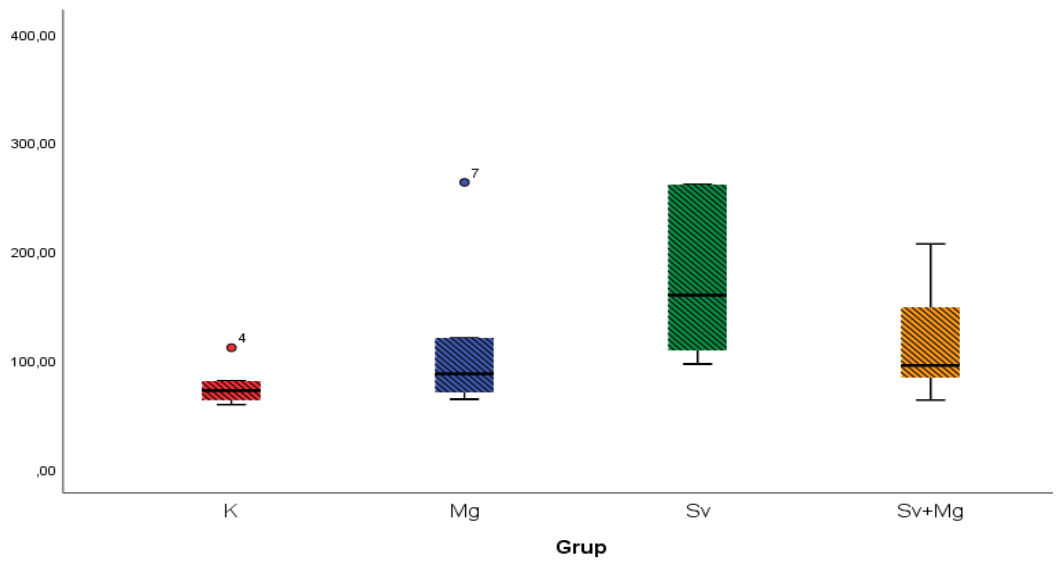
Gruplar TNF- α için karşılaştırıldığında ortalanca değerler açısından en yüksek TNF- α seviyesi Sv grubunda idi. Bunu sırasıyla Sv+Mg, Mg ve K grupları izledi. Gruplar arası bu farklılık parametrik olmayan Kruskal Wallis testi ile değerlendirildiğinde fark anlamlı bulundu ($p=0,044$) (Tablo 7).

Tablo 7. Gruplara göre TNF- α değerleri [Ortanca, En az, En çok (pg/ml)]

GRUPLAR	Ortanca	En az	En çok	P* değeri
Grup K (n=6)	71,9430	58,96	111,33	0,044
Grup Mg (n=6)	87,3564	63,96	263,43	
Grup Sv (n=6)	159,6414	96,38	911,97	
Grup Sv+Mg (n=6)	95,0750	63,12	206,80	

P*:Kruskal Wallis testi ile anlamlılık düzeyi $p < 0,05$

Şekil 16. Gruplara göre TNF- α düzeylerinin dağılımı



İstatistiksel açıdan anlamlı farklılığı yaratan durumu anlayabilmek için parametrik olmayan Bonferroni metodu (parametrik olmayan Dunn Metodu) kullanıldı. Bu yolla her bir grubun ortanca değerleri birbirleri ile karşılaştırıldı. Sonuç olarak sevofluran maruziyeti olan Sv grubunun ortanca değeri kontrol grubundan istatistiksel açıdan farklıydı. Diğer ikili kıyaslamalarda bu anlamlılık görülmedi (Tablo 8).

Tablo 8. Grupların Dunn çoklu karşılaştırma testi ile karşılaştırılması

A

A) Her Düğüm Örnek Ortalama Grup Sıralamasını Gösterir

B) Her Nokta, Örnek 1 Ve Örnek 2 Dağıtımlarının Aynı Olduğu Hipotezi Test Eder. Asemptomatik Durumlar (2-Tarafli Testler) Gösterilmektedir. Önemli seviye 0,05'dir.

Çoklu Testlerin Bonferonni Düzeltmesi İle Önem Değerleri Düzenlenmiştir

B	Test İst.	Standart Hata	Standart Test İst.	Anlamlılık	Düzeltilmiş Anlamlılık
K-Mg	-5,417	4,082	-1,327	,184	1,000
K-Sv+Mg	-6,000	4,082	-1,470	,142	0,849
K-Sv	-11,583	4,082	-2,838	,005	0,027
Mg-Sv+Mg	-,583	4,082	-,143	,886	1,000
Mg-Sv	-6,167	4,082	-1,511	,131	,785
Sv-Sv+Mg	5,583	4,082	1,368	,171	1,000

Gruplar Arası Oksidan-Antioksidan Durumun Karşılaştırılması

Sevofluran maruziyeti oluşturulmuş gruplardaki gebe ratlar 2 saat kafeste derlendikten, sadece i.p. enjeksiyon uygulanan gruplar ise 2,5 saat bekletildikten sonra uygun şartlarda alınan ve analiz edilen kan örneklerinde oksidan-antioksidan belirteçler (TAS, TOS, OSİ) değerlendirildi.

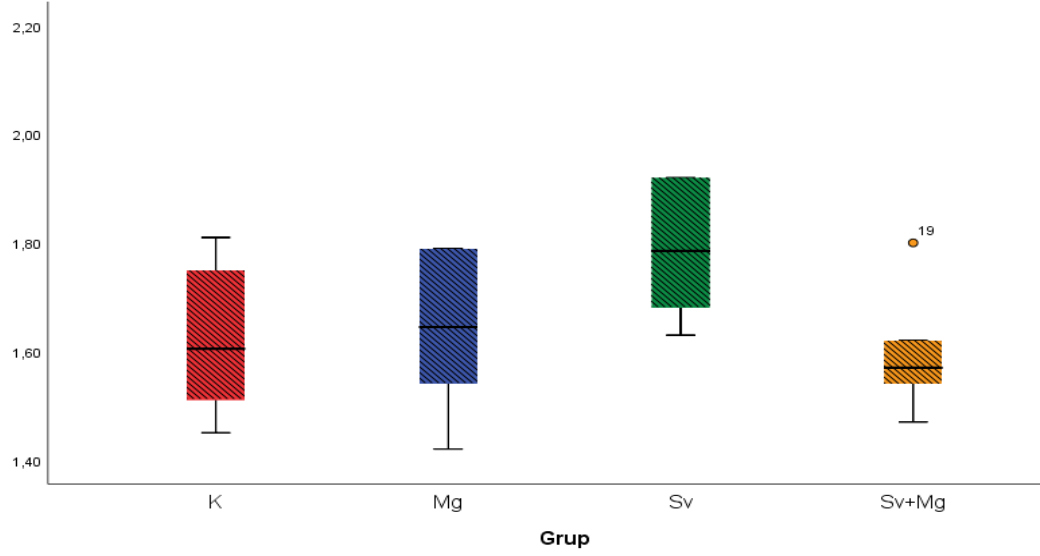
Gruplar TAS için karşılaştırıldığında ortalama değerler açısından en yüksek TAS seviyesi Sv grubunda idi. Bunu sırasıyla Mg, K, Sv+Mg grupları izledi. Gruplar arası bu farklılık parametrik olmayan Kruskal Wallis testi ile değerlendirildiğinde anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p=0,153$), (Tablo 9).

Tablo 9. Gruplara göre ratların TAS değerleri [Ortanca, En az, En çok (mmol/l)]

GRUPLAR	Ortanca	En az	En çok	P* değeri
Grup K (n=6)	1,60	1,45	1,81	0,153
Grup Mg (n=6)	1,64	1,42	3,15	
Grup Sv (n=6)	1,78	1,63	2,35	
Grup Sv+Mg (n=6)	1,57	1,47	1,80	

P*:Kruskal Wallis testi ile anlamlılık düzeyi $p < 0,05$

Şekil 17. Gruplara göre TAS düzeylerinin dağılımı



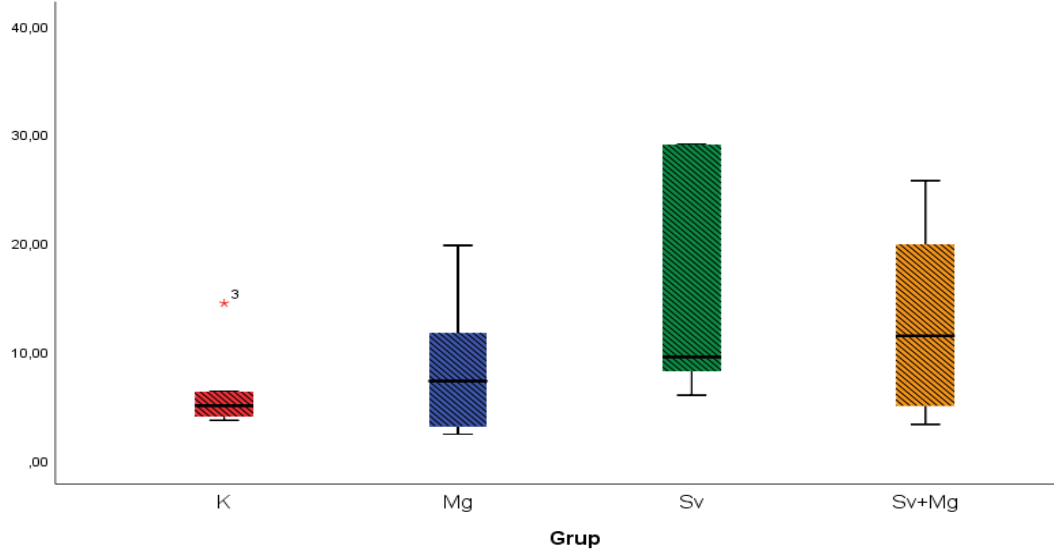
Gruplar TOS için karşılaştırıldığında ortalanca değerler açısından en yüksek TOS seviyesi Sv+Mg grubunda idi. Bunu sırasıyla Sv, Mg ve K grupları izledi. Gruplar arası bu farklılık parametrik olmayan Kruskal Wallis testi ile değerlendirildiğinde anlamlı bir farklılık bulunamadı ($p=0,256$) (Tablo 10).

Tablo 10. Gruplara göre ratların TOS değerleri [Ortanca, En az, En çok ($\mu\text{mol/l}$)]

GRUPLAR	Ortanca	En az	En çok	P* değeri
Grup K (n=6)	4,99	3,65	14,44	0,256
Grup Mg (n=6)	7,26	2,38	19,77	
Grup Sv (n=6)	9,49	5,97	67,95	
Grup Sv+Mg (n=6)	11,43	3,28	25,73	

P*:Kruskal Wallis testi ile anlamlılık düzeyi $p < 0,05$

Şekil 18. Gruplara göre TOS düzeylerinin dağılımı



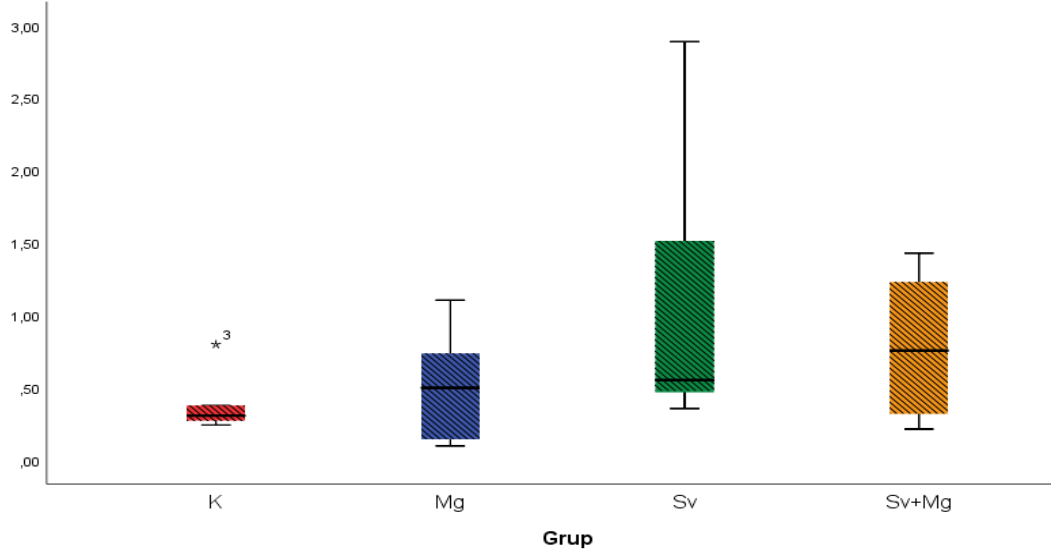
Gruplar OSİ değerlerine göre karşılaştırıldığında ortalanca değerler açısından en yüksek TAS seviyesi Sv+Mg grubunda idi. Bunu sırasıyla Sv, Mg ve K grupları izledi. Gruplar arası bu farklılık parametrik olmayan Kruskal Wallis testi ile değerlendirildiğinde anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p=0,258$), (Tablo 11).

Tablo 11. Gruplara göre ratların OSİ değerleri [Ortanca, En az, En çok]

GRUPLAR	Ortanca	En az	En çok	P* değeri
Grup K (n=6)	0,306	0,24	0,80	0,258
Grup Mg (n=6)	0,498	0,10	1,10	
Grup Sv (n=6)	0,552	0,36	2,89	
Grup Sv+Mg (n=6)	0,756	0,21	1,43	

P*:Kruskal Wallis testi ile anlamlılık düzeyi $p < 0,05$

Şekil 19. Gruplara göre OSİ düzeylerinin dağılımı



Histopatolojik Değerlendirme

Apoptozis morfolojisi sitoplazmada daralma, eozinofilik kondansasyon ve nükleer hiperkromazi olarak tariflenebilir. Kortikal bölgelerde apoptozis aranarak, ilk apoptozis görüldükten sonra ardışık büyük büyütme alanlarındaki apoptozis sayılarak 1 mm²'deki apoptozis sayıları belirtilmiştir. 1mm² yaklaşık 4 büyük büyütme alanına (0,26 mm²) denk gelmektedir.

Değişken grupların beyin kesitleri incelenip inflamasyon, oksidatif stres veya apoptozis ile ilişkilendirilebilecek mikroskopik nekroz alanları, gliosis ve inflamasyon alanları aranmıştır.

İnceleme sonucunda gruplar arasında histopatolojik görüntüler benzerdi ve inflamasyon, patolojik apoptozis, otofaji gibi anestezi ilişkili hasarı düşündürecek

kanıtlara rastlanılmadı. Özellikle periventriküler beyaz cevher alanlarında yoğunlaşmış apoptozis dikkati çekmekle birlikte bunun embriyonel gelişim aşamasında görülen apoptozis sınırlarında olduğu düşünülmüştür. Yaklaşık 4 büyük büyütme alanı olan 1mm²'deki apoptozis sayıları aşağıdaki tabloda verilmektedir (Tablo 12).

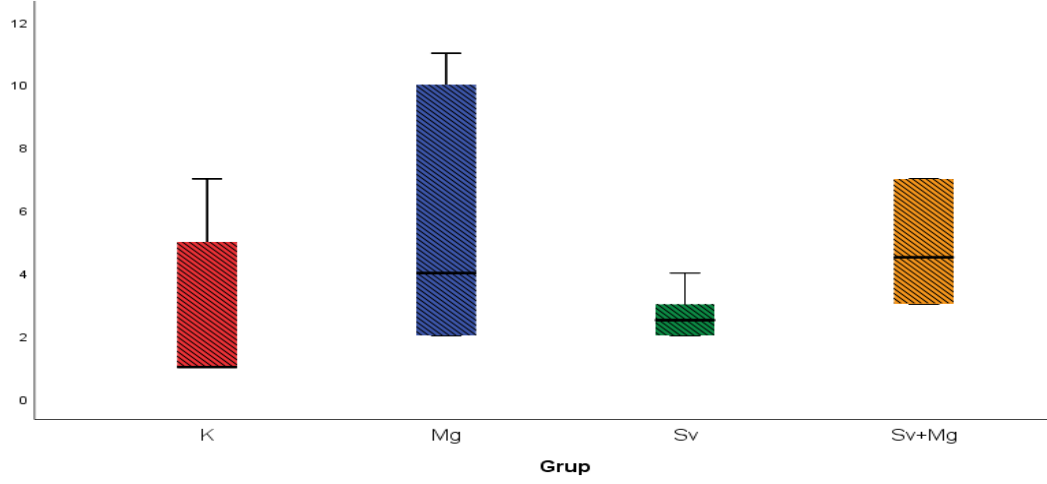
Gruplar apoptozis sayılarına göre karşılaştırıldığında ortalanca değerler açısından en fazla Sv+Mg grubunda idi. Bunu sırasıyla Mg, Sv ve K grupları izledi. Gruplar arası bu farklılık parametrik olmayan Kruskal Wallis testi ile değerlendirildiğinde anlamlı bir farklılık bulunmadı (p=0,114).

Tablo 12. Gruplara göre fetal beyin dokularında apoptozis sayısı [Ortanca, En az, En çok]

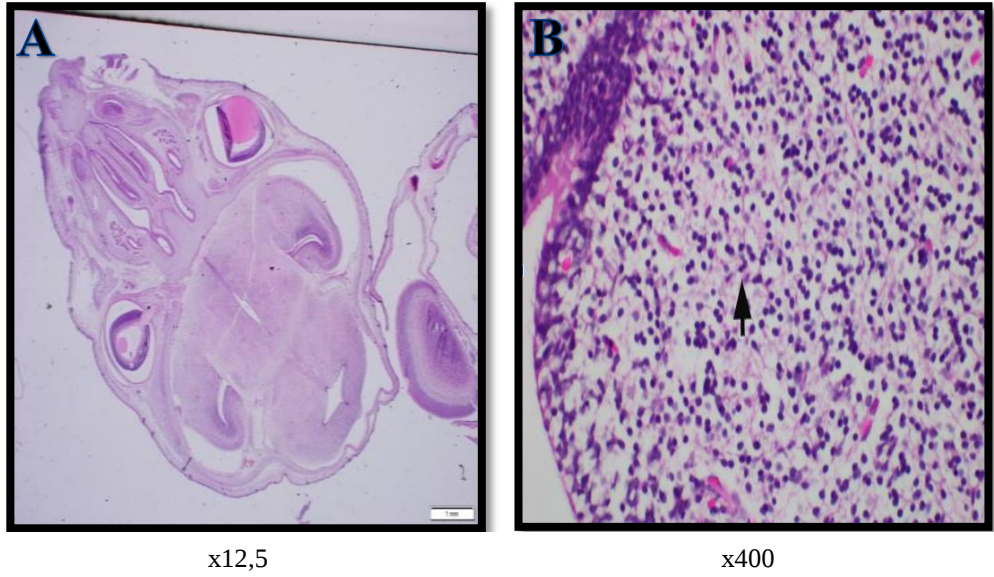
GRUPLAR	Ortanca	En az	En çok	P* değeri
Grup K (n=6)	1	1	7	0,114
Grup Mg (n=6)	4	2	11	
Grup Sv (n=6)	2,5	2	4	
Grup Sv+Mg (n=6)	4,5	3	7	

P*:Kruskal Wallis testi ile anlamlılık düzeyi p< 0,05

Şekil 20. Gruplara göre apoptozis sayılarının dağılımı

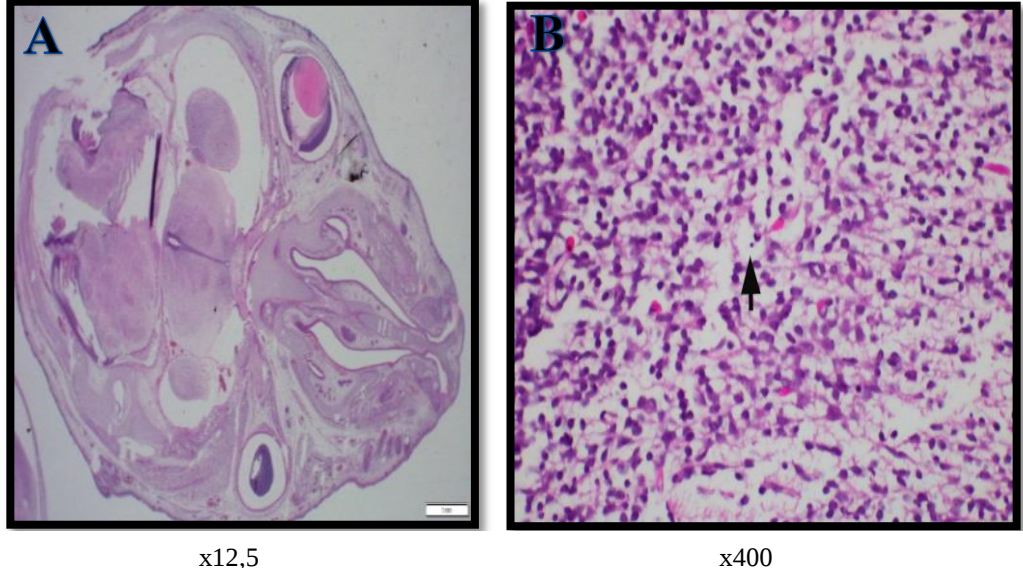


Resim 4. Grup K'dan alınan fetal beyin dokusunun histopatolojik görüntüleri



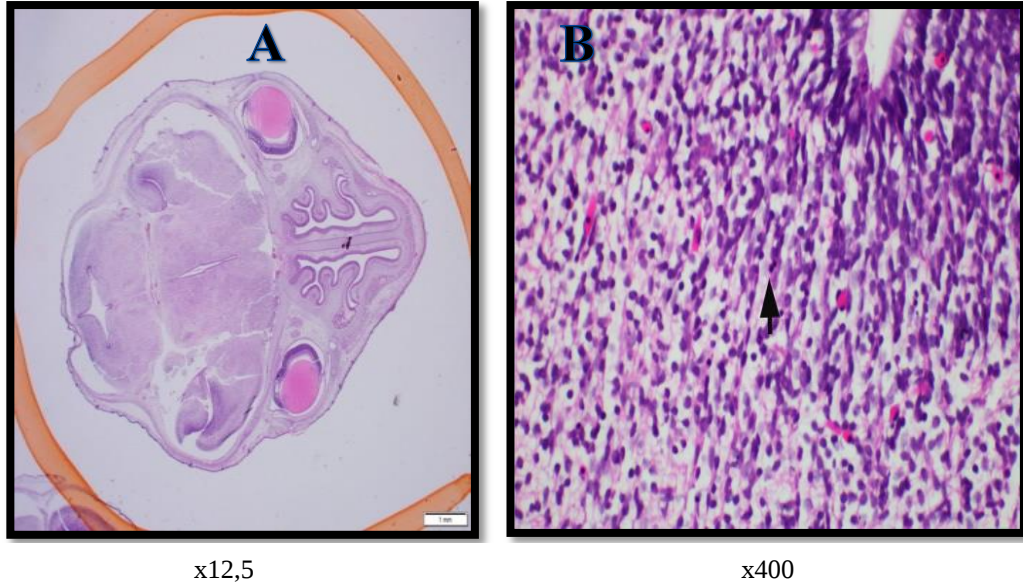
Grup-K, G14'de fetal rat beyin dokusu sagittal kesitleri görülmektedir. H&E boyama sonrası A: x 12,5, B: x 400 büyütmedir. Apoptotik hücre ok ile gösterilmiştir.

Resim 5. Grup Mg'dan alınan fetal beyin dokusunun histopatolojik görüntüleri



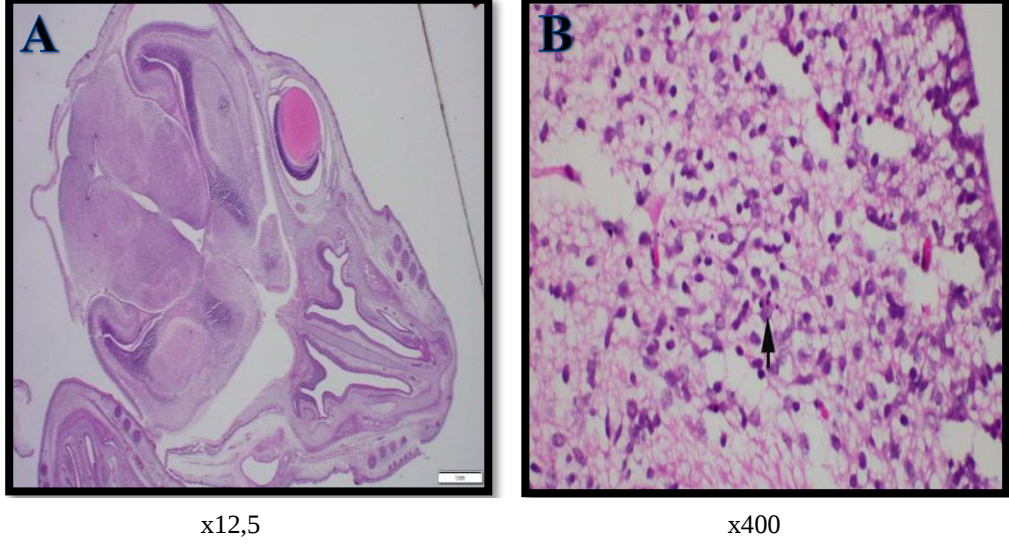
Grup-Mg, G14'de fetal rat beyin dokusu sagittal kesitleri görülmektedir. H&E boyama sonrası A: x 12,5, B: x 400 büyütmedir. Apoptotik hücre ok ile gösterilmiştir.

Resim 6. Grup Sv'den alınan fetal beyin dokusunun histopatolojik görüntüleri



Grup-Sv, G14'de fetal rat beyin dokusu sagittal kesitleri görülmektedir. H&E boyama sonrası A: x 12,5, B: x 400 büyütmedir. Apoptotik hücre ok ile gösterilmiştir.

Resim 7. Grup Sv+Mg'dan alınan fetal beyin dokusunun histopatolojik görüntüleri



Grup-Sv+Mg, G14'de fetal rat beyin dokusu sagittal kesitleri görülmektedir. H&E boyama sonrası A: x12,5, B: x400 büyütmedir. Apoptotik hücre ok ile gösterilmiştir.

5. TARTIŞMA

Bu araştırmada dişi ratlara gebeliğin 14. gününde tek başına veya $MgSO_4$ ile birlikte uygulanan sevofluranın gebe ratlardaki inflamatuvar ve oksidatif etkileri ile fetüslerin beyin histopatolojileri üzerine etkileri karşılaştırmalı olarak değerlendirildi. Gebe ratlarda inflamatuvar durum serumda IL-6, IL-10, $TNF-\alpha$ düzeylerine bakılarak, oksidan ve antioksidan durum ise TAS, TOS, OSİ düzeylerine bakılarak değerlendirildi. Histopatolojik inceleme fetal beyin dokusunun H&E ile boyanması sonrası hücre hasarının taranmasıyla yapıldı.

Bu değerlendirmeler sonucunda: gebe rat grupları karşılaştırıldığında, TAS, TOS, OSİ, IL-6 ve IL-10 düzeyleri arasında istatistiksel olarak fark bulunmazken, $TNF-\alpha$ düzeyleri, tek başına sevofluran uygulanan grupta, kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Fetal beyin dokularında inflamasyon veya hücre hasarı gözlenmezken, apoptotik hücre sayısı fizyolojik sınırlar içinde saptandı.

Günümüzde tıp ve teknolojiye yaşanan gelişmeler ile birlikte teşhis ve tedavi amaçlı girişimlerin sayısı artmaktadır. Bunun bir sonucu olarak fetal dönemden yaşlılığa kadar her yaş grubunda anestezi maruziyeti de giderek artmaktadır. Hedef organı MSS olan ve kognitif fonksiyonları geçici bir süre baskılayan anestezi ilaçlarının, gelişen beyin üzerinde olumsuz ve kalıcı etkilerinin olup olmadığı ise bitmeyen bir tartışmanın konusudur. Özellikle son dekatta nörobilimde yaşanan gelişmeler ve anestezi ilaçlarının etki

mekanizmalarına ait bilgiler artıkça, anestezinin gelişmekte olan beyin üzerinde ne gibi etkilerinin olduğu daha çok sorgulanmaya başlanmıştır. Çok farklı metotlarla yapılan gerek kohort insan çalışmaları, gerek deneysel araştırmalar birbirleriyle çelişen sonuçlar sunmaktadır (1,66,67). Anestezi ilaçlarının gelişen insan beynine etkilerinin değerlendirildiği prospektif, randomize kontrollü çalışmaların yapılması etik nedenlerle uygun değildir. Bu noktada deney hayvanları üzerinde prospektif, randomize kontrollü deneylerin yapılması tek seçenektir.

Ratlar; insan doku ve sistemlerine metabolik benzerlikleri, hızlı üremeleri, küçük olmaları, maliyet açısından uygun olmaları nedeniyle deneysel araştırmalarda sıklıkla tercih edilirler. Memeli bir hayvan olan ratların gebelik fizyolojilerinin, insan gebeliğiyle benzer olması nedeniyle fetal dönem araştırmaları için uygun bir seçenektir. Ayrıca rat beyinde nöral dokunun gelişim aşamaları insan beyninin gelişimine benzerlik gösterir. İnsan beynine zarar veren bazı ajanların rat beyinde de nörotoksik olduğu gösterilebilmiştir (68). Anestezinin indüklediği nöroapoptozis modeli için Wistar Albino cinsi ratların uygun bir deney hayvanı olduğu ortaya konulmuştur (69,70). Bu nedenle araştırmamız intrauterin anestezi maruziyetinin fetal beyin üzerine etkilerini değerlendirmek amacıyla Wistar Albino cinsi dişi ratlar üzerinde gerçekleştirilmiştir.

Gebeliğin 1. trimesterinde organogenezin yoğun bir şekilde devam etmesi, 3. trimesterdeki anestezi maruziyeti ve cerrahi stresin erken doğum eylemi riskini artırması nedeniyle 2. trimester gebelik dönemindeki cerrahiler için en uygun

zaman olarak kabul edilmiştir (71,72). Sinaptogenez, 3. trimester ve doğum sonrası erken dönemde yoğunlaştığından gelişen beynin anesteziye duyarlılığının değerlendirildiği çalışmalar genellikle bu dönemlere yoğunlaşmıştır. Satomoto (73) ve Shan (74) tarafından yapılan çalışmalarda gebeliğin 3. trimesterinde anesteziye maruz kalan fetal ratlarda doğum sonrası nörotoksisite bildirilmiştir. Çalışmamızda sinaptogeneze yoğunlaşmak yerine gebelik dönemi cerrahilerinde en uygun zaman olarak kabul edilen ikinci trimesterdeki anestezi maruziyetlerinde oluşabilecek akut hasara odaklandık. G14'de kemirgenlerde çok sayıda nöral kök hücre proliferasyonu meydana gelmesi ve bunun insan fetüsünde ikinci trimesterde meydana gelen beyin gelişimine eşdeğer (71,75,76) olması nedeniyle araştırmamızı G14'de yaptık. Sonuç olarak ikinci trimesterde klinikle uyumlu doz ve sürelerde sevofluran maruziyetinde biyokimyasal ve histopatolojik hasara rastlamadık. Lee ve ark. (66) da ikinci trimester gebe ratlarda tek veya tekrarlayan sevofluran maruziyetinin uzun dönem etkilerini araştırmış, sonuçlarımıza benzer şekilde hasar olmadığını bildirmiştir. Li ve ark. (77) aynı gestasyonel günde yüksek doz (%3,5) veya düşük doz (%2) sevofluran uygulanmış gebe ratların yavrularında, yüksek dozda hasar bildirmişken düşük dozda hasar olmadığını bildirmiştir. Bu sonuçların aksine Zheng (1) ve Hirotsu (78) tarafından yapılan çalışmalarda ise, G14 ve G15'te (%2,5 sevofluran 2 saat G14 / %1-2 sevofluran 3 saat G15,5) sevoflurana maruz kalmanın yavrularda öğrenme bozuklukları ve nörotoksisiteye neden olabileceği gösterilmiştir. Li'nin çalışmasında olduğu gibi ikinci trimesterde yüksek doz sevofluranın toksik etkileri farklı çalışmalarda da vurgulanmıştır. Fakat Zhen ve Hirotsu'nun çalışmaları metodolojik olarak çalışmamıza benzese de farklı sonuçlar seçilen

türün farklılığı (fare veya rat), uygulanan anestezi protokolü (tam gebelik yaşı, anestezi ajan seçimi, doz ve süre), biyokimyasal testlerinin duyarlılığı ve testlerin gerçekleştirildiği zamandan (fetal veya yenidoğan) kaynaklanıyor olabilir.

Çocuklarda ve gebelerde en sık tercih edilen volatil anestezi ajan olması nedeniyle sevofluranın muhtemel nörotoksik etkileri birçok araştırmada sorgulanmıştır (4,5,41). Yayınlanan raporlarda metodolojik farklılıklar nedeniyle bildirilen sonuçlar çelişkilidir (1,65,106). Çalışmamızda klinik uygulamalarla uyumlu olduğu için 1,1 MAK'a denk gelen %2,5 sevofluranı 2 saat süresince uygulayarak sevofluran maruziyetinin nörotoksik etkilerini araştırdık. Bu koşullarda meydana gelen maruziyetin kullandığımız tanı teknikleriyle akut dönemde hasar oluşturmadığını saptadık. Wu ve ark. (67) G14'de 2 saat süresince % 3 konsantrasyonda uygulanan sevofluranın fetal beyinde ve yenidoğan ratlarda negatif bir etki göstermediğini, bu zararın ancak tekrarlayan uygulamalarla olabileceğini göstermiştir. Lee ve ark. (66) yakın zamanlı bir çalışmada %2,5 konsantrasyonda tek sefer veya tekrarlayan sevofluran maruziyetinin de yavru farelerde hasar yaratmayacağını bildirmiştir. Çalışmamız sonucunda ulaştığımız veriler Wu ve Lee'nin bildirdiği sonuçlar ile uyumludur. Bu da fetal dönemde (G14) tek seferde 1 MAK'da sevofluran maruziyetinin hasar oluşturmayacağını düşündürmektedir.

Yiyao Wang ve ark. (79) ise diğer iki çalışmanın aksine daha yüksek doz (%4) sevofluran ile nöral hücrelerde proliferasyon kaybı ve yenidoğan ratların davranış testlerinde bozulma bildirmiştir. FDA (Food and Drug Administration)

uyarısı göz önüne alındığında maruziyet süresi ve sıklığı nörotoksisite de anahtar faktör olarak kabul edilse de ilaç dozu da önemli farklılıklar yaratabilir (80). Bu nedenle Yiyao Wang'ın çalışmasında bildirilen hasarın uygulanan yüksek doz sevofluran kaynaklı olduğunu düşünmekteyiz. Zheng ve ark. (1) fareler üzerinde yaptıkları araştırmada; G14'de 2 saat süresince %2,5 sevofluran maruziyetinin fetal farelerin beyinlerinde IL-6 seviyelerinde artış ile birlikte olan nöroinflamasyon ve hücrel hasar ile ilişkisini göstermiştir. Ayrıca doğum sonrası 31. günde yavru farelerde öğrenme ve hafıza bozuklukları olduğunu da ortaya koymuştur. Daha önce de değindiğimiz gibi Zhen ve çalışmamızın sonuçlarının uyumlu olmaması metodolojik farklılıklardan kaynaklanıyor olabilir.

Literatürde gebenin tekrarlayan veya uzun süreli anestezi ajanlara maruziyetinin gelişen beyin üzerinde olumsuz etkileri olduğu bildirilmiştir. Gebelik döneminde ameliyatlara mümkün olan en kısa sürede icra edilmeye çalışılsa da güvenli bir ameliyat süresi, güvenli bir anestezi süresi anlamına gelmez. Rat gebeliğinde 4-6 saat maruziyet süresi hamile bir kadında 48 saatlik anesteziye eşdeğerdir (71). Wang S. ve ark. (81) gebe ratlarda nöronal apoptozis veya hasarı gözlemlemek için en az 2 saat anestezi maruziyetinin gerekli olduğunu göstermiştir. Bu verilerden yola çıkarak 2 saatlik maruziyetin sevofluranın nörotoksik etkilerini tespit etmek için yeterli olduğunu düşünmekteyiz.

FDA'nın son uyarısına göre, 3 saatten uzun süren veya birden fazla tekrarlayan anesteziye maruz kalan 3 yaş altındaki çocuklar veya üçüncü trimesterde anestezi maruziyeti olan hamile kadınların bebeklerinde, beyin

gelişimi olumsuz etkilenebilir (82). FDA uyarısı göz önüne alındığında, maruziyet süresi ve sıklığı nörotoksisite oluşumunda en önemli faktörler olarak kabul edilse de ilaç dozu da önemli farklılıklar yaratabilir (80). Gelişen beyinde inhalasyon anestezikleri ile ilişkili nörotoksisite çalışmalarında toksisiteyi göstermek amacıyla klinik uygulamaların üstünde dozlar ve süreler kullanılmasına karşın gebelik süresince yapılan cerrahilerde diğer ameliyatlarda olduğu gibi anestezi idamesi 1 MAK'da ve 1-3 saat arasında yapılır. Bu çalışmada daha önce ratlarda 1,1 MAK'a (1) denk geldiği gösterilmiş %2,5 sevofluran konsantrasyonu tercih edilmiştir.

Bu araştırmada deneklerin yeterli anestezi düzeyine ulaştıkları Tail-Pinch testi ile değerlendirilmiştir. Tail-Pinch testi literatürde farklı basınç değerleriyle uygulanmaktadır. Bu farklılıklara rağmen amaç anestezi derinliğinin hesaplanmasıdır. Uygulanan test sonucuna yanıt alınamaması, hareketsizliğin devam etmesi anestezi düzeyinin yeterli olduğunun bir kanıtıdır (83-85).

Son kanıtlar nöroinflamasyonun beyin gelişimindeki önemini vurgulamaktadır. Fakat aşırı inflamatuvar yanıt, ciddi doku hasarına ve hücre ölümüne neden olabilir. Literatürde anestezi ajanlarının inflamasyonu artırıcı ya da azaltıcı yönde etki oluşturduğunu bildiren çelişkili sonuçlar rapor edilmiştir (1,4,78). Anestezik ve sedatif ajanlar tipik olarak yetişkinlerde antiinflamatuvar etkiler gösterirken, gençlerde etkiler büyük ölçüde proinflamatuvar gibi görünmektedir. Bu proinflamatuvar etki sadece dış apoptotik kaskadı uyarmakla kalmaz, aynı zamanda ağrı ve cerrahi gibi diğer inflamatuvar uyaranlarla da sinerji oluşturabilir. Bu proinflamatuvar etkinin nedeni belirsizdir, ancak nörogelişim ile

değiştirilmiş GABA sinyalizasyonu ile ilgili olabilir. Doğumda GABA reseptör aktivasyonu uyarıcı olabilir ve yaşlanmayla birlikte yetişkin inhibitör etkinliğine geçiş yapar. GABA sinyalizasyonunun immün etkilerinin gelişimle birlikte proinflamatuvar etkiden antiinflamatuvar etkiye değiştiği anlamına gelebilir. Nöroinflamasyon dolaylı yoldan sistemik bir inflamasyonun (enfeksiyon, travma, anestezi vb.) MSS'ye yansımalarıyla (86) olabilir. Gözlemsel ve vaka-kontrol çalışmaları, ikinci ve üçüncü trimesterde anne serumunda ki yüksek sitokinler ile artmış nörogelişimsel bozukluk riski arasında ilişki bulmuştur (87). Fan ve ark. (88) sevofluran anestezisi sonrası gelişen postoperatif kognitif disfonksiyonun artan serum sitokin seviyeleriyle ilişkili olduğunu bildirmiştir. Diğer bir olasılık sevofluran anestezisinin doğrudan MSS'ni etkilemesidir. Shen ve ark. (4) sevofluran anestezisinin nükleer faktör-B aktivasyonu yoluyla sitozolik kalsiyumu artırdığı ve bu artışın MSS'de proinflamatuvar sitokin seviyeleri ile ilişkili olduğunu bildirmiştir. Anesteziklerin TNF- α ve IL-6 oluşumunu tetiklemek için kalsiyum seviyelerini artırabileceğini ve sitokinlerin daha sonra proinflamatuvar sitokinler oluşturmak için mikroglia aktivasyonunu indükleyerek sonuçta nöroinflamasyona yol açabileceğini varsaymıştır. Nöroinflamasyon direkt veya dolaylı yoldan oluştuğunda tetiklediği ortak yol mikrogial aktivasyondur.

İnflamasyonun değerlendirilmesinde insan serumunda IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, IL-17, TNF- α düzeyleri araştırılmıştır. Ratlarda da daha önce yapılan çalışmalarda inflamasyonun ve nöroinflamasyonun değerlendirilmesinde IL-6 (1,4,78), IL-10 (89), TNF- α (4) düzeyi araştırılmıştır. Bu nedenle araştırmamızda

sevofluran kaynaklı nöroinflamasyonu göstermek amacıyla IL-6, IL-10, TNF- α belirteçleri tercih edilmiştir.

Giderek artan sayıda araştırma, gebelikte sevofluran kaynaklı oksidatif stresin gelişmekte olan beyinde nöronal hasar yapabileceğine işaret etmektedir (57,90). Yetişkin beyni ile karşılaştırıldığında, gelişen beyin oksijen tüketimi için yüksek oranda mitokondriyal solunuma ihtiyaç duyar. Fakat erişkine kıyasla yetersiz antioksidan savunmaya sahiptir. Bu da gelişmekte olan beyni oksidatif stresin yıkıcı etkilerine duyarlı kılar (56,91). Yenidoğan ratlarda sevofluran maruziyetinin, mitokondriyal disfonksiyon ve NADPH oksidazın aşırı aktivasyonu ile ROR'yi artırdığı ve bunun yaygın nörodejenerasyon ve uzun vadeli davranış bozukluklarına neden olduğu gösterilmiştir (57,92). Maruziyetin neden olduğu nöronal apoptozisin hücre içi ROR birikimi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (93,94). Oksidan ve antioksidan durumun tayininde serumda süperoksit dismutaz, katalaz, ferritin, peroksinitrit gibi birçok parametre bakılmaktadır. TAS ve TOS ise oksidan ve antioksidan durumu bütüncül olarak ele almaktadır. OSİ ise bu parametrelerin oranlanması ile elde edilen matematiksel bir ifadedir. Deneysel çalışmalarda farklı modellerde bu parametrelere yer verilmiş (95-97), fakat oksidan durumun bütüncül olarak değerlendirilmesine olanak veren TAS, TOS parametreleri kullanılmamıştır. Araştırmamızda anestezi kaynaklı oksidatif stresin gösterilmesinde TAS, TOS ve OSİ (98,99) belirteçleri kullanılmıştır.

Apoptozis, organizmada fizyolojik olarak meydana gelen, programlanmış hücre ölümüdür. Apoptozis, gelişen beyinde özellikle 2 dönemde

yoğunlaşmaktadır (100). Erken apoptozis, embriyogenezin ortasında zirveye çıkar ve progenitör hücre boyutu, morfogenez, proliferasyon ve farklılaşma için önemlidir. Oysa doğum sonrası dönemdeki artış, sinaptogenez ve anormal nöronal bağlantıların ortadan kaldırılması için kritiktir. Apoptozis normal koşullarda gelişen nöronların %50-70'inin yok edilmesinden sorumludur (101,102). Bu dönemlerde oluşabilecek bir toksik maruziyet fizyolojik apoptozisi patolojik düzeylere getirebilir. Araştırmamızda ikinci trimester maruziyetinin sonuçları incelendiğinden G14 tercih edilmiştir. Anestezi maruziyetinin nöral apoptoziste artışa neden olabileceğini bildiren çalışmalar bulunmaktadır (4,41,79,103) ve beynin bazı alanlarının daha fazla etkilendiği laboratuvar çalışmaları ile ortaya konulmuştur. Mekânsal hafıza ve öğrenme için anahtar yapı olması nedeniyle genelde hipokampus incelenmiştir. Fakat Satomoto ve ark. (119) yenidoğan ratlarda sevofluran maruziyetinden hemen sonra beyinde birçok alanda apoptozis görmüştür. Özellikle kaudat/putamen, retrosplenial korteks, dorsal hipokampal komissür ve neokortekste en fazla bulunmuştur. Ayrıca amigdala, hipokampus, frontal kortekste, talamus, subikulum, inferior kollikulus ve pontin çekirdeklerinin de ciddi şekilde hasar gördüğü gösterilmiştir. Bu nedenle histopatolojik değerlendirmede bütüncül bakmak daha doğru sonuçlar verebilir. Öte yandan erken dönemde gelişimini tamamlayamamış ve fizyolojik apoptozis ile sınırları netleşmeyen dokularda inceleme yapmak kimi zaman imkânsızdır. Araştırmamızda beynin gelişimi açısından erken denilebilecek bir zaman (intrauterin 14. gün) tercih edilmesi nedeniyle histopatolojik değerlendirmede kortekste total apoptotik hücre sayımını ve inflamasyon taramasını tercih ettik.

Gündelik pratikte genel anestezi uygulamalarının alternatifinin olmadığı göz önüne alındığında, anestezi ajanlarının olası olumsuz etkilerini azaltabilecek nöroprotektif ajan arayışı devam edecektir. Şimdiye kadar anestezik ilaçların oluşturduğu nörotoksisiteyi engellemek veya azaltmak amacıyla birçok ilaç ve ajan denenmiş, fakat klinikte kendine yer bulamamıştır. Erken doğumda fetal nöroproteksiyon için sıklıkla uygulanan ve çoğu obstetrik anestezistin aşına olduğu $MgSO_4$ umut verici bir seçenek olabilir (104). $MgSO_4$ yaygın olarak erken doğum eylemi, eklamptik nöbetlerin önlenmesi ve tedavisi için kullanılmaktadır. Bu endikasyonlarda nöroprotektif etkinliğinin gösterilmesi dikkati başka nöronal hasar oluşturan nedenlere çevirmiştir. Literatürde $MgSO_4$ 'ün, MSS'ni oksidatif stresten ve iskemik olaylardan koruduğu, maternal inflamasyonla ilişkili öğrenme ve hafıza problemlerini azalttığı gösterilmiştir (6,105). Buradan yola çıkarak anestezi kaynaklı nörotoksisitede nöroprotektif etkinin araştırılması için ilgili gruplara i.p. 270 mg/kg dozunda $MgSO_4$, sevofluran ile birlikte veya tek başına verilmiş daha sonra kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır.

Nöroinflamasyon bilişsel bozukluğa yol açabilen yaygın patolojik bir fenomendir (106). Ghiani ve ark. (126) G15 ve G16'da intraperitoneal lipopolisakkarit uygulayarak maternal inflamasyon oluşturmuş ve oluşan inflamasyonun fetal beyinde hasara yol açtığı bildirilmiştir. Fetal beyinlerde olgunlaşmamış nöronal belirteçlerin anormal dağılımı ve nöral progenitörler için belirteçlerin azalması ile birlikte kortikal plak ve hipokampüste kalınlaşma görülen patolojik değişiklikler olup, bu tür etkilere, maternal serum ve fetal beyinlerde yüksek proinflamatuvar sitokin seviyeleri eşlik etmiştir.

Herhangi bir nedenle inflamatuvar sitokinler açığa çıkıp mikroglialar aktive olduğunda, özellikle TNF- α , IL-6, IL-10 salınabilir. Bu sitokinler nöroinflamasyonu başlatır ve bilişsel bozukluklara yol açar. Bu nedenle sevofluran maruziyetinin, ikinci trimester gebe ratların serumlarında bulunan IL-6, IL-10 ve TNF- α düzeyleri üzerindeki etkilerini değerlendirdik. Shen ve ark. (4) 6 günlük rat yavrularında üç gün, günde ikişer saat %3 sevofluran maruziyetinin beyin dokularında IL-6 ve TNF- α düzeylerini artırdığını bildirmiştir. Aynı yaş grubunda tek seferde 2 saat %3 sevofluran maruziyeti ve 60 günlük farelerde üç gün, günde 2 saat %3 sevofluran maruziyetinin IL-6, TNF- α düzeylerini artırmadığını bildirmiştir. Çalışmada gelişen beyinde sadece tekrarlayan sevofluran maruziyetinin gelişme döneminde nöroinflamasyonu indükleyebileceği sonucuna varılmıştır. Hirotzu ve ark. ise %1-2 maternal sevofluran maruziyetinin farelerde IL-6 düzeyini artırırken IL-17, IL-1 β ve TNF- α 'da değişiklik yapmadığını bildirdi. Başka bir çalışma da ise Zheng ve ark. (1) G14'de 2 saat süreyle %2,5 sevofluran ile anestezi uygulanan gebe ratların fetüslerinde sevofluran uygulanan grupta kontrol grubuna göre beyinde IL-6 düzeyleri anlamlı olarak yüksek olduğunu saptadı.

Hennesy ve ark. (107) sağlıklı ve progresif nörodejenerasyona sahip olan farelere TNF- α vererek, bu sitokinin bilişsel işlev, hastalık oluşumu ve altta yatan hastalık üzerindeki etkilerini araştırmıştır. Araştırma sonucunda tek doz TNF- α sağlıklı farelerin belleklerinde hasar oluşturmamış, nörodejenerasyona sahip farelerde ise hipotermi, kilo kaybı, hareketsizlik gibi akut bozukluklara neden olmuştur. Fakat beyin dokusunda nöronal ölüm, sinaptik kayıp veya tau

hiperfosforilasyona rastlanılmamıştır. Veriler akut olarak yükselmiş TNF- α 'nın beyin fonksiyonu üzerinde, dejenere beyinde güçlü akut etkilere sahip olduğunu, ancak nörodejenerasyon oluşturmak için daha uzun süreli maruziyetin gerekli olabileceğini bildirmiştir. Araştırmamızda anestezi maruziyeti sonucu gebe rat kanında TNF- α düzeyleri yükselse de buna diğer sitokinler eşlik etmemiştir. Var olan yüksekliğin fetal beyinde hasar oluşturduğunu gösteren histopatolojik bulguların olmaması kısa süreli ve tek seferlik yükselmelerin zararlı olmayabileceğini düşündürmektedir. Gingberg ve ark. (108) tarafından maternal inflamasyonun fetal beyin üzerine etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada sitokinler arasında ilk yükselen TNF- α idi. Bu nedenle anestezinin akut sonuçlarına odaklanan çalışmamızda anestezi sonrası 2 saat muhtemel farklı sitokin artışları için yeterli bir zaman olmayabilir. Farklı çalışmalarda IL-6 ve IL-10 düzeylerinin yüksek bildirilmesi bu hipotezi destekler niteliktedir. Sonuçlarımız Hennessy ve ark.'nın sonuçlarıyla benzerlik göstermektedir. Çalışmamızda gebe ratlardan alınan kan örneklerinde TNF- α dışında diğer inflamatuvar parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmaması ve fetal beyinde histopatolojik olarak nöroinflamasyonu düşündürecek bulgulara rastlanılmaması nedeniyle 1 MAK sevofluranın 2 saat süresince tek uygulamada bu tanısal parametrelerle fetüs açısından zararlı olmadığı düşüncesindeyiz. Ancak sonuçlarımız Shen ve ark.'nın çalışmaları ile uyumlu olsa da bunun aksini gösteren araştırmaların varlığı çalışmalara devam edilmesi gerektiğini ortaya koymaktadır.

Oksidatif stresin gelişen beyinde hasar oluşturan faktörlerden biri olduğu bildirilmiştir (109). Gebelik döneminde anestezi maruziyetinin oksidatif stres

üzerine etkisini inceleyen çalışmalar sınırlıdır. Bu amaçla araştırmamızda 2. trimester anestezi maruziyetinin gelişmekte olan fetal beyin üzerine etkilerini değerlendirdik. Zhang ve ark. (110) 6 günlük yenidoğan ratlarda 6 saatlik %3 sevofluran anestezisinin rat beyninde süperoksit dismutaz seviyelerini düşürüp, malondialdehit seviyelerini artırarak oksidatif stres oluşturduğunu göstermiştir. Liu ve ark. (93) aynı sonuca 7 günlük ratlarda ulaşmıştır. Fakat çalışmalarda tercih edilen anestezi maruziyet süresi klinik uygulamalarla uyumlu olmayıp, sevofluran konsantrasyonu 1 MAK'ın üzerinde uygulanmıştır. Çalışmamızda elde edilen sonuçlar 1,1 MAK konsantrasyonda 2 saat süre ile sevofluran anestezi uygulamasının fetal ratlarda biyokimyasal ve patolojik olarak akut dönemde oksidan hasara neden olmadığını göstermektedir.

İkinci trimesterdeki anestezi maruziyetinin etkilerini araştırdığımız çalışmamızda fetal beyinde histolojik olarak patolojik bulgulara rastlamadık. S.Q. Wang ve ark. (111), 4 saat %2,5 sevoflurana maruz kalan P7 ratlarda, anesteziden 7 hafta sonra nöron kaybı olmaksızın önemli uzaysal öğrenme ve hafıza bozukluğu bildirmiştir. Benzer şekilde Bercker ve ark. (112), P6 Wistar ratlara 6 saat süresince %3-5 sevofluran uygulanmasına rağmen sevofluranın hücre ölümünde artışa neden olmadığını gösterdi. Yu ve ark. (103) G18'de ratları 3 saat süreyle %2,5 sevoflurana maruz bırakmanın yenidoğanlarda nöronal apoptozisi artırdığını, ancak genç ratlarda nöronal gelişimi veya bilişsel işlevi bozmadığını, 6 saatlik bir maruziyetin ise genç ratlarda nöronal gelişimi ve bilişsel işlevi bozduğunu göstermiştir. Yu ve ark. bu çalışmada yenidoğan dönemindeki apoptozisin gelişim sürecinde bertaraf edilmiş olabileceğini vurgulamıştır. Elde

ettiğimiz veriler S.Q. Wang ve Bercker'in çalışmalarının sonuçları ile tutarlıdır. Araştırmamızda seçilen sevofluran dozu ve uygulama süresinde hiçbir grupta akut dönemde patolojik apoptozisi indüklenmemiş, inflamasyon saptanmamıştır. Yuan Wang ve ark. (113) Yu'nun çalışmasına ek olarak doz artırılmasının etkisini araştırmış ve G14 ratlarda yüksek dozda (%3,5) 2 saat sevofluranın nöral kök hücrelerde apoptozisi artırdığını ve davranış testlerinin etkilendiğini bildirmiştir, Fakat düşük doz (%2) sevofluran maruziyetinde bunlar görülmemiştir. Yüksek dozda sevofluran maruziyeti sonucu oluşan apoptozis yenidoğan dönemine doğru giderek azalmakla birlikte davranış testleri düzelmemiştir. Lu ve ark. (80) sevofluranın yenidoğan ratlarda %2 ve 3 saat maruz kalmanın nöronal apoptozis, uzun vadeli bilişsel işlev bozukluğuna katkıda bulunmayacağını, hasarın %3 konsantrasyonda ve 6 saat maruziyet ile olabileceğini bildirmiştir. Bu araştırmaların sonuçlarına bakıldığında uygulanan sevofluran dozu ve maruziyet süresi klinik koşulların üstüne çıktığında oluşan hasar artmaktadır. Fakat oluşan hasarın uzun dönemde sekel bırakıp bırakmayacağı henüz netlik kazanmamıştır. Çünkü gelişim döneminde hasarın bir kısmı bahsedilen çalışmalarda olduğu gibi bertaraf edilebilir. Maruz kalınan doz ve maruziyet süresi dışında tekrarlayan maruziyet de çalışmalarda vurgulanan bir diğer konudur. Wu ve ark. (67) G14'de 2 saat boyunca %3 sevoflurana tek seferlik değil, tekrarlanan maruziyetin, fetal beyin dokusunda azalmış histon asetilasyonu ve azalmış BDNF seviyelerinin eşlik ettiği uzun vadeli bilişsel bozukluğa yol açtığını ve nöronal hücrelerde kayba neden olduğunu bildirmiştir.

Yiyao Wang ve ark. (79) yenidoğan ratlarda %3-4 konsantrasyonda sevofluran maruziyetinin nöral hücre proliferasyonu ve büyümesini azalttığını, apoptozisi artırdığını göstermiştir. Histolojik değerlendirme yapılmış ratların kardeşlerinde ilerleyen dönemde yapılan bilişsel testlerde öğrenme yeteneği ve hafızanın hasar gördüğü bildirilmiştir. Zhou ve ark. (114) yenidoğan ratlarda 6 saat %2,3 sevofluran maruziyetinin nöronal apoptozisi artırdığını gösterse de maruziyet süresi klinik koşullarla bağdaşmamaktadır. Zhang ve ark. (110) 6 günlük yenidoğan ratlarda uzun bir maruziyet süresi seçerek 6 saatlik %3 sevofluran anestezisinin rat beyinde apoptozisi artırdığını göstermiştir. Fakat Suehara ve ark. (115) G17'de 6 saat gibi uzun bir süre %1,5 sevofluran maruziyeti oluşturmaya rağmen subklinik dozlar seçilmesi nedeniyle nöron veya sinaps gelişiminin etkilenmediğini bildirmiştir. Zhang'a benzer şekilde Li ve ark. (77) G14'de %3,5 sevoflurana 2 saat maruziyetinin, nöral kök hücrelerde artmış apoptozis ve azalmış proliferasyon yeteneğini göstermiştir. Fakat bu dozlar klinik uygulamaların çok üzerindedir.

Bu deneysel araştırmada; $MgSO_4$ 'ü literatürde ilk olarak, nöroprotektif etkinliği kanıtlanmış dozda, sevofluran maruziyeti öncesi 270 mg/kg i.p. olarak vererek gelişen beyinde anestezi kaynaklı nörotoksisitede etkinliğini değerlendirmeyi amaçladık. Fei ve ark. (116) 270 mg/kg i.p. enjeksiyonun gebe ratlarda intrahepatik kolestaz sonrası oluşan oksidatif stres ve inflamasyonu azalttığını göstermiştir. Khatib ve ark. (105) aynı dozun maternal geç gestasyonel inflamasyonda inflamasyon kaynaklı fetal beyin hasarını azalttığını göstermiştir. Çalışmalarda anesteziklerin sitozolik kalsiyum düzeylerini artırdığı gösterilmiştir

(47,48). Sitozolik kalsiyumun yükselmesi, potansiyel olarak nükleer faktör- κ B sinyal yolağının aktivasyonu yoluyla, artan proinflamatuvar sitokin seviyeleri ile ilişkilidir. Magnezyumun sitozolik kalsiyumun girişini engelleyerek nöroprotektif rol oynadığı vurgulanmıştır. Bununla birlikte, yaygın bilginin aksine, Dribben ve ark. (117), yenidoğan farelerde yüksek doz magnezyum uygulamasından sonra nöroapoptosis bildirerek bu iyimserliği azaltmıştır. Araştırmamızda seçilen metotta nörotoksisite gözlenmediğinden $MgSO_4$ 'ün nöroprotektif etkinliği değerlendirilememiştir. Fakat Dribben ve ark.'nın sonuçlarının aksine çalışmamızda magnezyumun apoptozisi indüklediğine dair bir bulguya da rastlanmamıştır. Bu toksik etki yüksek ihtimalle $MgSO_4$ 'ün terapötik doz aralığı dışında kullanılmasından kaynaklanmış olabilir. Anestezi ilişkili nörotoksisite mekanizmaları aydınlatılana kadar, anestezik ajanların erken nörogelişim üzerindeki potansiyel yan etkilerini hafifleten bir ilaç üretmek zor olabilir. Gelişmekte olan beyinde sevofluran maruziyetinin olası negatif etkilerinin ve magnezyumun bu etkiler üzerine tedavi amaçlı kullanımını değerlendirdiğimiz araştırmamızın bulgularının, klinik açıdan da anlamlılığının ortaya konulabilmesi için daha fazla sayıda rat üzerinde, nöronal fonksiyonları, inflamasyonu, programlanmış hücre ölümünü daha sofistike metodlarla ortaya koyan deneysel çalışmalara gereksinim vardır.

Araştırmamızda uygulanan metot ve biyokimyasal tekniklerle bu tarz bir maruziyetin fetal beyinde akut dönemde hasar yaratmadığı sonucuna vardık. Akut ve kronik dönemdeki etkilerle ilgili farklı sonuçların varlığı, seçilen denek hayvanı, maruziyet süresi ve tekrarı, seçilen anestezik ajan ve dozu, kullanılan

tanısal teknikler gibi birçok değişkenden kaynaklanabilir. Anestezinin indüklediği nörotoksisiteden sorumlu tek mekanizmanın nöroapoptozis olmadığı kanıtlanmıştır (118). Bu gibi önceden öngörölebilecek değişkenlerin yanında olası farklı patofizyolojik süreçlerin olabileceği de akılda bulundurulmalıdır. Otofaji (77), kök hücre proliferasyonunun ve gelişiminin azalması (119), parthanatos (58), uyarıcı sinapsların azalması(1), sinaptik plastisitenin bozulması (120) sorumlu tutulan diğer bazı yolaklardır.

Li ve ark. (77) G14'de %3,5 sevoflurana 2 saat maruziyet sonucunda nöral kök hücrelerde azalmış proliferasyon yeteneğini bildirmiştir. Bu sevofluranın neden olduğu yüksek seviyelerde otofajinin kök hücre proliferasyonunun inhibisyonundan kısmen sorumlu olabileceği sonucunu desteklemektedir. Aynı şartlarda %2 sevofluran ise hasar oluşturmamıştır. Otofajik mekanizmaya müdahale etmek, MSS'nin karmaşık yapısını oluşturmak için gerekli olan proliferasyon, farklılaşma ve hücre ölümünün uygun şekilde düzenlenmesini bozar (77).

Zheng ve ark. (1) anestezik ajanların uyarıcı sinapsları da azalttığını göstermiştir. Sinaptik iletimdeki değişikliklerin nörogelişimsel bozukluklarla ilişkili olduğu gösterildiğinden (121), erken anestezik maruziyetlerin nöral gelişimle ilgili bozukluklara neden olması mümkündür. Yine benzer bir çalışmada da öğrenme eksikliklerinin sadece nörogenez, nöral göç ve nöroapoptozis anormalliklerinden değil, aynı zamanda sinaptogenezden de kaynaklanacağı vurgulanmıştır (122).

Chen ve ark. (123) G13,5 ve G15,5 günleri arasında %3 sevofluranın tekrarlayan maruziyetlerinde aksonal büyümenin azaldığını ve bilişsel testlerin olumsuz yönde etkilendiğini göstermiştir.

Anestezi maruziyeti sonucu oluşan anormal dendritik omurga yapısı ve işlevi, nörogelişimsel bozukluklarla ilişkili en belirgin özelliklerden biridir. Hayvan modellerini kullanan çalışmalar, dendritik çıkıntı anormallikleri ile öğrenme ve hafıza kusurları arasında yakın bir ilişki olduğunu göstermiştir (124).

Bu araştırmanın laboratuvar imkânlarından kaynaklanan bazı kısıtlamaları da bulunmaktadır. Birincisi, sevofluran maruziyeti sırasında ratların hemodinamik monitörizasyon eksikliğidir. Ancak daha önce yapılan ve aynı anestezi protokolünün ratların arteriyel kan basıncı ve kan gazı seviyelerinin önemli ölçüde etkilenmediğinin ortaya konulmuş olması dikkate alınmıştır (5). İkinci bir kısıtlamamız; hipoksemiden kaçınmak için anestezi sırasında %100 oksijen kullanımıdır. Yüksek oksijen konsantrasyonlarının nörotoksik olduğu gösterilmiştir ve sonuçlarımızı etkilemiş olabilir (125). Ancak deney sırasında ratların yakın gözlem altında solunum fonksiyonlarının bozulmaması, ölüm gerçekleşmemesi kayda değerdir. Deneylerde inflamasyon, oksidatif stres ve apoptozise odaklanılmıştır çünkü bu değişkenlerin nörotoksositeye katkıda bulunduğu gösterilmiştir. Fakat gebe farelerde sevofluran anestezisi başka değişikliklere de (örneğin mikrogliya aktivasyonu) neden olabilir ve gelecekteki çalışmalarda araştırılması gerekir. Son olarak sevofluran anestezisinin öğrenme ve hafıza işlevi üzerindeki kısa ve uzun vadeli etkileri davranışsal yöntemlerle belirlenebilirdi.

Bu nedenle gelecekte bu kısıtlılıkların giderildiği, davranış testlerinin de gerçekleştirilebileceği metotlarla çalışmalar planlanmaktayız.

6. SONUÇ

Gebe ratlarda G14'de tek seferde %2,5 konsantrasyonda 2 saat uygulanan sevofluran anestezisi ile birlikte veya tek başına MgSO₄ uygulanan ratlar ve fetüsleri üzerinde gerçekleştirilen bu randomize, kontrollü deneysel araştırma sonucunda; sadece sevofluran uygulanan gebe ratlarda kontrol grubuna göre TNF- α dışında inflamatuvar ve oksidatif belirteçleri artmamıştır. Tek seferde ve kısa süreli maruziyet sonucu oluşan TNF- α düzeyindeki artış literatürde bildirildiği gibi araştırmamızda da histopatolojik bir hasara neden olmamıştır.

Sevofluran maruziyeti olan fetüslerin beyin dokularında histopatolojik olarak kontrol grubuna göre anlamlı değişikliklere rastlanılmamıştır. Sonuçlarımız, ikinci trimesterde kısa süreli klinik dozlarda sevofluran maruziyetinin sistemik ve nöroinflamasyonu indükleyecek düzeyde zararlı olmadığını göstermektedir ve buna benzer anestezi uygulamalarında nöroprotektif bir ajana gerek olmadığını düşündürmektedir.

Ayrıca bu bulgular diğer çalışmalarda gösterilen sevofluran anestezisinin neden olduğu nöroinflamasyon ve sevofluran anestezisinin neden olduğu bilişsel bozukluk ve histopatolojik hasar arasında otofaji, kök hücre proliferasyonu ve gelişiminin azalması gibi başka patolojik olayların da olması gerektiğini düşündürmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Zheng H, Dong Y, Xu Z, Crosby G, Culley Deborah J, Zhang Y, et al. Sevoflurane Anesthesia in Pregnant Mice Induces Neurotoxicity in Fetal and Offspring Mice. *Anesthesiology*. 2013;118(3):516-26.
2. Rappaport BA, Suresh S, Hertz S, Evers AS, Orser BA. Anesthetic neurotoxicity--clinical implications of animal models. *N Engl J Med*. 2015;372(9):796-7.
3. Creeley CE, Dikranian KT, Dissen GA, Back SA, Olney JW, Brambrink AM. Isoflurane-induced apoptosis of neurons and oligodendrocytes in the fetal rhesus macaque brain. *Anesthesiology*. 2014;120(3):626-38.
4. Shen X, Dong Y, Xu Z, Wang H, Miao C, Soriano SG, et al. Selective anesthesia-induced neuroinflammation in developing mouse brain and cognitive impairment. *Anesthesiology*. 2013;118(3):502-15.
5. Dong Y, Zhang G, Zhang B, Moir RD, Xia W, Marcantonio ER, et al. The common inhalational anesthetic sevoflurane induces apoptosis and increases beta-amyloid protein levels. *Arch Neurol*. 2009;66(5):620-31.
6. Lamhot VB, Khatib N, Ginsberg Y, Anunu R, Richter-Levin G, Weiner Z, et al. Magnesium sulfate prevents maternal inflammation-induced impairment of learning ability and memory in rat offspring. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;213(6):851.e1-8.
7. Crowhurst JA. Anaesthesia for non-obstetric surgery during pregnancy. *Acta Anaesthesiol Belg*. 2002;53(4):295-7.
8. Van De Velde M, De Buck F. Anesthesia for non-obstetric surgery in the pregnant patient. *Minerva Anesthesiol*. 2007;73(4):235-40.
9. Kuczkowski K. Nonobstetric surgery in the parturient: Anesthetic considerations. *Journal of clinical anesthesia*. 2006;18:5-7.
10. Guttman R, Goldman RD, Koren G. Appendicitis during pregnancy. *Can Fam Physician*. 2004;50:355-7.
11. Anderson RA, Fineron PW. Aortic dissection in pregnancy: importance of pregnancy-induced changes in the vessel wall and bicuspid aortic valve in pathogenesis. *Br J Obstet Gynaecol*. 1994;101(12):1085-8.
12. Rollins M, Lucero J. Overview of anesthetic considerations for Cesarean delivery. *British Medical Bulletin*. 2012;101(1):105-25.
13. Carvalho B. Nonobstetric surgery during pregnancy. 2006:23-30.
14. Robins K, Lyons G. Intraoperative awareness during general anesthesia for cesarean delivery. *Anesth Analg*. 2009;109(3):886-90.

15. Goodman S. Anesthesia for nonobstetric surgery in the pregnant patient. *Semin Perinatol* 26: 136-145. *Seminars in perinatology*. 2002;26:136-45.
16. Jauniaux E, Gulbis B, Shannon C, Maes V, Bromley L, Rodeck C. Placental propofol transfer and fetal sedation during maternal general anaesthesia in early pregnancy. *Lancet*. 1998;352(9124):290-1.
17. Fanzago E. Anaesthesia for non obstetric surgery in pregnant patients. *Minerva Anesthesiol*. 2003;69(5):416-27.
18. Rosen MA. Management of anesthesia for the pregnant surgical patient. *Anesthesiology*. 1999;91(4):1159-63.
19. Neira A, Aguirre LF, Gómez RM, Barbosa FR, Pérez JA, Muñoz AM. Effects of multiple exposures to sevoflurane at sub-MAC doses on neuroapoptosis and cognitive function during the neonatal period. *Colombian Journal of Anesthesiology*. 2014;42(3):154-65.
20. Isik B. Relation of The Anaesthesia and Cognitive Functions. *Turkiye Klinikleri J Anesthesia Reanimation*. 2004;2:94-102.
21. Wunsch MJ, Stanard V, Schnoll SH. Treatment of pain in pregnancy. *Clin J Pain*. 2003;19(3):148-55.
22. Yasuda N, Lockhart SH, Eger EI, 2nd, Weiskopf RB, Liu J, Laster M, et al. Comparison of kinetics of sevoflurane and isoflurane in humans. *Anesth Analg*. 1991;72(3):316-24.
23. Shiraishi Y, Ikeda K. Uptake and biotransformation of sevoflurane in humans: a comparative study of sevoflurane with halothane, enflurane, and isoflurane. *J Clin Anesth*. 1990;2(6):381-6.
24. Kharasch ED, Hankins DC, Thummel KE. Human kidney methoxyflurane and sevoflurane metabolism. Intrarenal fluoride production as a possible mechanism of methoxyflurane nephrotoxicity. *Anesthesiology*. 1995;82(3):689-99.
25. Franks NP, Lieb WR. Molecular and cellular mechanisms of general anaesthesia. *Nature*. 1994;367(6464):607-14.
26. Sebel Luke E, Richardson James E, Singh Sunil P, Bell Shannon V, Jenkins A. Additive Effects of Sevoflurane and Propofol on γ -Aminobutyric Acid Receptor Function. *Anesthesiology*. 2006;104(6):1176-83.
27. Brosnan RJ, Thiesen R. Increased NMDA receptor inhibition at an increased Sevoflurane MAC. *BMC Anesthesiol*. 2012;12:9.
28. Suzuki T, Koyama H, Sugimoto M, Uchida I, Mashimo T. The Diverse Actions of Volatile and Gaseous Anesthetics on Human-cloned 5-Hydroxytryptamine₃ Receptors Expressed in *Xenopus* Oocytes. *Anesthesiology*. 2002;96:699-704.
29. Isik B, Turk Ozterlemez N. "Pediatrik Anestezi." *Barash Klinik Anestezi*, Güneş Tıp Kitabevi, 2020, pp.1219-1260.

30. Ebert TJ, Harkin CP, Muzi M. Cardiovascular responses to sevoflurane: a review. *Anesth Analg*. 1995;81(6 Suppl):S11-22.
31. Zizek D, Ribnikar M, Zizek B, Ferlan-Marolt V. Fatal subacute liver failure after repeated administration of sevoflurane anaesthesia. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2010;22(1):112-5.
32. Işık B., Alagöl A. Effect of Sevoflurane and Isoflurane Anaesthesia on Cognitive Function in Early Postoperative Period. *The Journal Of Inonu University Of Faculty Of Medicine*. 2007;14:149-55.
33. Tymofiyeva O, Hess CP, Xu D, Barkovich AJ. Structural MRI connectome in development: challenges of the changing brain. *Br J Radiol*. 2014;87(1039):20140086.
34. Sanders RD, Hassell J, Davidson AJ, Robertson NJ, Ma D. Impact of anaesthetics and surgery on neurodevelopment: an update. *Br J Anaesth*. 2013;110 Suppl 1(Suppl 1):i53-72.
35. 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;33(2):321-35.
36. Ikonomidou C, Bosch F, Miksa M, Bittigau P, Vöckler J, Dikranian K, et al. Blockade of NMDA receptors and apoptotic neurodegeneration in the developing brain. *Science*. 1999;283(5398):70-4.
37. 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;23(3):876-82.
38. Stratmann G, Sall JW, May LD, Bell JS, Magnusson KR, Rau V, et al. Isoflurane differentially affects neurogenesis and long-term neurocognitive function in 60-day-old and 7-day-old rats. *Anesthesiology*. 2009;110(4):834-48.
39. Sanchez V, Feinstein SD, Lunardi N, Joksovic PM, Boscolo A, Todorovic SM, et al. General Anesthesia Causes Long-term Impairment of Mitochondrial Morphogenesis and Synaptic Transmission in Developing Rat Brain. *Anesthesiology*. 2011;115(5):992-1002.
40. Isık B. "Yenidoğan Anestezisi." *Barash Klinik Anestezi* , Güneş Tıp Kitabevi, 2020, pp.1178-1218
41. Zhou X, Li W, Chen X, Yang X, Zhou Z-B, Lu D, et al. Dose-dependent effects of sevoflurane exposure during early lifetime on apoptosis in hippocampus and neurocognitive outcomes in Sprague-Dawley rats. *International Journal of Physiology, Pathophysiology and Pharmacology*. 2016;8:111-9.
42. Loop T, Dovi-Akue D, Frick M, Roesslein M, Egger L, Humar M, et al. Volatile anesthetics induce caspase-dependent, mitochondria-mediated apoptosis in human T lymphocytes in vitro. *Anesthesiology*. 2005;102(6):1147-57.

43. Isik B. Postoperative cognitive dysfunction and Alzheimer disease. *Turkish Journal of Medical Sciences*. 2015;45:1015-9.
44. Durga P. Neuronal apoptosis of the developing brain: Influence of anesthetics. *Indian Journal of Cerebral Palsy*. 2016;2:71.
45. Zhang L, Zhang J, Yang L, Dong Y, Zhang Y, Xie Z. Isoflurane and sevoflurane increase interleukin-6 levels through the nuclear factor-kappa B pathway in neuroglioma cells. *Br J Anaesth*. 2013;110 (Suppl 1):i82-91.
46. Wang N, Wang M. Dexmedetomidine suppresses sevoflurane anesthesia-induced neuroinflammation through activation of the PI3K/Akt/mTOR pathway. *BMC Anesthesiology*. 2019;19(1):134.
47. Yang H, Liang G, Hawkins Brian J, Madesh M, Pierwola A, Wei H. Inhalational Anesthetics Induce Cell Damage by Disruption of Intracellular Calcium Homeostasis with Different Potencies. *Anesthesiology*. 2008;109(2):243-50.
48. Zhang G, Dong Y, Zhang B, Ichinose F, Wu X, Culley DJ, et al. Isoflurane-Induced Caspase-3 Activation Is Dependent on Cytosolic Calcium and Can Be Attenuated by Memantine. *The Journal of Neuroscience*. 2008;28(17):4551-60.
49. Wang Q, Zhao Y, Sun M, Liu S, Li B, Zhang L, et al. 2-Deoxy-d-glucose attenuates sevoflurane-induced neuroinflammation through nuclear factor-kappa B pathway in vitro. *Toxicol In Vitro*. 2014;28(7):1183-9.
50. Qiu LL, Ji MH, Zhang H, Yang JJ, Sun XR, Tang H, et al. NADPH oxidase 2-derived reactive oxygen species in the hippocampus might contribute to microglial activation in postoperative cognitive dysfunction in aged mice. *Brain Behav Immun*. 2016;51:109-18.
51. Qiu L-L, Pan W, Luo D, Zhang G-F, Zhou Z-Q, Sun X-Y, et al. Dysregulation of BDNF/TrkB signaling mediated by NMDAR/Ca²⁺/calpain might contribute to postoperative cognitive dysfunction in aging mice. *Journal of Neuroinflammation*. 2020;17(1):23.
52. Shim SY, Kim HS. Oxidative stress and the antioxidant enzyme system in the developing brain. *Korean J Pediatr*. 2013;56(3):107-11.
53. Knuesel I, Chicha L, Britschgi M, Schobel SA, Bodmer M, Hellings JA, et al. Maternal immune activation and abnormal brain development across CNS disorders. *Nat Rev Neurol*. 2014;10(11):643-60.
54. Cao M, Cortes M, Moore CS, Leong SY, Durosier LD, Burns P, et al. Fetal microglial phenotype in vitro carries memory of prior in vivo exposure to inflammation. *Front Cell Neurosci*. 2015;9:294.
55. Zheng L, Wang C, Luo T, Lu B, Ma H, Zhou Z, et al. JNK Activation Contributes to Oxidative Stress-Induced Parthanatos in Glioma Cells via Increase of Intracellular ROS Production. *Mol Neurobiol*. 2017;54(5):3492-505.

56. Wu Y, Song J, Wang Y, Wang X, Culmsee C, Zhu C. The Potential Role of Ferroptosis in Neonatal Brain Injury. *Frontiers in Neuroscience*. 2019;13(115).
57. Yonamine R, Satoh Y, Kodama M, Araki Y, Kazama T. Coadministration of Hydrogen Gas as Part of the Carrier Gas Mixture Suppresses Neuronal Apoptosis and Subsequent Behavioral Deficits Caused by Neonatal Exposure to Sevoflurane in Mice. *Anesthesiology*. 2013;118(1):105-13.
58. Piao M, Wang Y, Liu N, Wang X, Chen R, Qin J, et al. Sevoflurane Exposure Induces Neuronal Cell Parthanatos Initiated by DNA Damage in the Developing Brain via an Increase of Intracellular Reactive Oxygen Species. *Frontiers in Cellular Neuroscience*. 2020;14(413).
59. Mack WJ, Kellner CP, Sahlein DH, Ducruet AF, Kim GH, Mocco J, et al. Intraoperative magnesium infusion during carotid endarterectomy: a double-blind placebo-controlled trial. *J Neurosurg*. 2009;110(5):961-7.
60. Nelson KB, Grether JK. Can magnesium sulfate reduce the risk of cerebral palsy in very low birthweight infants? *Pediatrics*. 1995;95(2):263-9.
61. Schendel DE, Berg CJ, Yeargin-Allsopp M, Boyle CA, Decoufle P. Prenatal magnesium sulfate exposure and the risk for cerebral palsy or mental retardation among very low-birth-weight children aged 3 to 5 years. *Jama*. 1996;276(22):1805-10.
62. Türkyilmaz C, Türkyilmaz Z, Atalay Y, Söylemezoglu F, Celasun B. Magnesium pre-treatment reduces neuronal apoptosis in newborn rats in hypoxia-ischemia. *Brain Res*. 2002;955(1-2):133-7.
63. Mazur A, Maier JA, Rock E, Gueux E, Nowacki W, Rayssiguier Y. Magnesium and the inflammatory response: potential physiopathological implications. *Arch Biochem Biophys*. 2007;458(1):48-56.
64. Aryana P, Rajaei S, Bagheri A, Karimi F, Dabbagh A. Acute Effect of Intravenous Administration of Magnesium Sulfate on Serum Levels of Interleukin-6 and Tumor Necrosis Factor- α in Patients Undergoing Elective Coronary Bypass Graft With Cardiopulmonary Bypass. *Anesth Pain Med*. 2014;4(3):e16316.
65. Burd I, Breen K, Friedman A, Chai J, Elovitz MA. Magnesium sulfate reduces inflammation-associated brain injury in fetal mice. *Am J Obstet Gynecol*. 2010;202(3):292.e1-9.
66. Lee S, Chung W, Park H, Park H, Yoon S, Park S, et al. Single and multiple sevoflurane exposures during pregnancy and offspring behavior in mice. *Paediatr Anaesth*. 2017;27(7):742-51.
67. Wu Z, Li X, Zhang Y, Tong D, Wang L, Zhao P. Effects of Sevoflurane Exposure During Mid-Pregnancy on Learning and Memory in Offspring Rats: Beneficial Effects of Maternal Exercise. *Frontiers in Cellular Neuroscience*. 2018;12(122).

68. Patel P, Sun L. Update on neonatal anesthetic neurotoxicity: insight into molecular mechanisms and relevance to humans. *Anesthesiology*. 2009;110(4):703-8.
69. Culley DJ, Baxter M, Yukhananov R, Crosby G. The memory effects of general anesthesia persist for weeks in young and aged rats. *Anesth Analg*. 2003;96(4):1004-9, table of contents.
70. Zhang X, Xue Z, Sun A. Subclinical concentration of sevoflurane potentiates neuronal apoptosis in the developing C57BL/6 mouse brain. *Neurosci Lett*. 2008;447(2-3):109-14.
71. Palanisamy A. Maternal anesthesia and fetal neurodevelopment. *Int J Obstet Anesth*. 2012;21(2):152-62.
72. Günaydin B. Anesthetic management for non-obstetric surgery during pregnancy. *Turkish Journal of Anaesthesiology & Reanimation*. 2012;40(1):1.
73. Satomoto M. [Neonatal exposure to sevoflurane induces abnormal social behaviors and deficits in fear conditioning in mice]. *Masui*. 2010;59 Suppl:S196-205.
74. Shan Y, Sun S, Yang F, Shang N, Liu H. Dexmedetomidine protects the developing rat brain against the neurotoxicity wrought by sevoflurane: role of autophagy and Drp1-Bax signaling. *Drug Des Devel Ther*. 2018;12:3617-24.
75. de Graaf-Peters VB, Hadders-Algra M. Ontogeny of the human central nervous system: what is happening when? *Early Hum Dev*. 2006;82(4):257-66.
76. Workman AD, Charvet CJ, Clancy B, Darlington RB, Finlay BL. Modeling transformations of neurodevelopmental sequences across mammalian species. *J Neurosci*. 2013;33(17):7368-83.
77. Li X, Wu Z, Zhang Y, Xu Y, Han G, Zhao P. Activation of Autophagy Contributes to Sevoflurane-Induced Neurotoxicity in Fetal Rats. *Frontiers in Molecular Neuroscience*. 2017;10(432).
78. Hirotsu A, Iwata Y, Tatsumi K, Miyai Y, Matsuyama T, Tanaka T. Maternal exposure to volatile anesthetics induces IL-6 in fetal brains and affects neuronal development. *European Journal of Pharmacology*. 2019;863:172682.
79. Wang Y, Li Y, Xing Q, Han XG, Dong X, Lu Y, et al. Sevoflurane anesthesia in pregnant rats negatively affects nerve function in offspring potentially via inhibition of the Wnt/ β -catenin pathway. *Mol Med Rep*. 2017;15(5):2753-9.
80. Lu Y, Huang Y, Jiang J, Hu R, Yang Y, Jiang H, et al. Neuronal apoptosis may not contribute to the long-term cognitive dysfunction induced by a brief exposure to 2% sevoflurane in developing rats. *Biomed Pharmacother*. 2016;78:322-8.
81. Wang S, Peretich K, Zhao Y, Liang G, Meng Q, Wei H. Anesthesia-induced neurodegeneration in fetal rat brains. *Pediatr Res*. 2009;66(4):435-40.

82. Andropoulos DB, Greene MF. Anesthesia and Developing Brains - Implications of the FDA Warning. *N Engl J Med*. 2017;376(10):905-7.
83. Anand KJ, Garg S, Rovnaghi CR, Narsinghani U, Bhutta AT, Hall RW. Ketamine reduces the cell death following inflammatory pain in newborn rat brain. *Pediatr Res*. 2007;62(3):283-90.
84. Antelman SM, Szechtman H. Tail pinch induces eating in sated rats which appears to depend on nigrostriatal dopamine. *Science*. 1975;189(4204):731-3.
85. Rampil IJ. Anesthetic potency is not altered after hypothermic spinal cord transection in rats. *Anesthesiology*. 1994;80(3):606-10.
86. Huang C, Irwin MG, Wong GTC, Chang RCC. Evidence of the impact of systemic inflammation on neuroinflammation from a non-bacterial endotoxin animal model. *J Neuroinflammation*. 2018;15(1):147.
87. Jiang NM, Cowan M, Moonah SN, Petri WA. The Impact of Systemic Inflammation on Neurodevelopment. *Trends in Molecular Medicine*. 2018;24(9):794-804.
88. Fan CH, Peng B, Zhang FC. The postoperative effect of sevoflurane inhalational anesthesia on cognitive function and inflammatory response of pediatric patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2018;22(12):3971-5.
89. Qin J-H, Zhang X-R, He L, Zhu J, Ma Q-J. Effect of sevoflurane and halothane anesthesia on cognitive function and immune function in young rats. *Saudi Journal of Biological Sciences*. 2018;25(1):47-51.
90. Liu B, Bai W, Ou G, Zhang J. Cdh1-Mediated Metabolic Switch from Pentose Phosphate Pathway to Glycolysis Contributes to Sevoflurane-Induced Neuronal Apoptosis in Developing Brain. *ACS Chem Neurosci*. 2019;10(5):2332-44.
91. Bhat AH, Dar KB, Anees S, Zargar MA, Masood A, Sofi MA, et al. Oxidative stress, mitochondrial dysfunction and neurodegenerative diseases; a mechanistic insight. *Biomed Pharmacother*. 2015;74:101-10.
92. Sun Z, Satomoto M, Adachi YU, Kinoshita H, Makita K. Inhibiting NADPH oxidase protects against long-term memory impairment induced by neonatal sevoflurane exposure in mice. *BJA: British Journal of Anaesthesia*. 2016;117(1):80-6.
93. Liu B, Gu Y, Xiao H, Lei X, Liang W, Zhang J. Altered metabolomic profiles may be associated with sevoflurane-induced neurotoxicity in neonatal rats. *Neurochem Res*. 2015;40(4):788-99.
94. Xu G, Lu H, Dong Y, Shapoval D, Soriano SG, Liu X, et al. Coenzyme Q10 reduces sevoflurane-induced cognitive deficiency in young mice. *Br J Anaesth*. 2017;119(3):481-91.
95. Baysal Z, Togrul T, Aksoy N, Cengiz M, Çelik H, Boleken ME, et al. Evaluation of total oxidative and antioxidative status in pediatric patients

undergoing laparoscopic surgery. *Journal of Pediatric Surgery*. 2009;44(7):1367-70.

96. Topdağı Ö, Tanyeli A, Akdemir FNE, Eraslan E, Güler MC, Çomaklı S. Preventive effects of fraxin on ischemia/reperfusion-induced acute kidney injury in rats. *Life Sciences*. 2020;242:117217.

97. Karabayırlı S, Surgit O, Kasikara H, Koca Bicer C, Ergin M, Irem Demircioglu R, et al. The effects of adding ischemic preconditioning during desflurane inhalation anesthesia or propofol total intravenous anesthesia on pneumoperitoneum-induced oxidative stress. *Acta Chirurgica Belgica*. 2017;117(1):36-44.

98. Karabayırlı S, Keskin EA, Kaya A, Koca C, Erel O, Demircioglu RI, et al. Assessment of fetal antioxidant and oxidant status during different anesthesia techniques for elective cesarean sections. *J Res Med Sci*. 2015;20(8):739-44.

99. Erbas M, Demiraran Y, Yildirim HA, Sezen G, Iskender A, Karagoz I, et al. Comparison of effects on the oxidant/antioxidant system of sevoflurane, desflurane and propofol infusion during general anesthesia. *Revista Brasileira de Anestesiologia*. 2015;65:68-72.

100. Cheng Y, He L, Prasad V, Wang S, Levy RJ. Anesthesia-Induced Neuronal Apoptosis in the Developing Retina: A Window of Opportunity. *Anesthesia and analgesia*. 2015;121(5):1325-35.

101. Oppenheim RW. Cell Death During Development of the Nervous System. *Annual Review of Neuroscience*. 1991;14(1):453-501.

102. Rakic S, Zecevic N. Programmed cell death in the developing human telencephalon. *Eur J Neurosci*. 2000;12(8):2721-34.

103. Yu Z, Wang J, Wang H, Wang J, Cui J, Junzhang P. Effects of Sevoflurane Exposure During Late Pregnancy on Brain Development and Beneficial Effects of Enriched Environment on Offspring Cognition. *Cell Mol Neurobiol*. 2020;40(8):1339-52.

104. Costantine MM, Drever N. Antenatal exposure to magnesium sulfate and neuroprotection in preterm infants. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2011;38(2):351-66, xi.

105. Khatib N, Ginsberg Y, Shalom-Paz E, Dabaja H, Gutzeit O, Zmora O, et al. Fetal neuroprotective mechanism of maternal magnesium sulfate for late gestation inflammation: in a rodent model. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2020;33(22):3732-9.

106. Wan Y, Xu J, Ma D, Zeng Y, Cibelli M, Maze M. Postoperative impairment of cognitive function in rats: a possible role for cytokine-mediated inflammation in the hippocampus. *Anesthesiology*. 2007;106(3):436-43.

107. Hennessy E, Gormley S, Lopez-Rodriguez AB, Murray C, Murray C, Cunningham C. Systemic TNF- α produces acute cognitive dysfunction and

exaggerated sickness behavior when superimposed upon progressive neurodegeneration. *Brain, behavior, and immunity*. 2017;59:233-44.

108. Ginsberg Y, Khatib N, Weiner Z, Beloosesky R. Maternal Inflammation, Fetal Brain Implications and Suggested Neuroprotection: A Summary of 10 Years of Research in Animal Models. *Rambam Maimonides Med J*. 2017;8(2):e0028.

109. Ikonomidou C, Kaindl AM. Neuronal death and oxidative stress in the developing brain. *Antioxid Redox Signal*. 2011;14(8):1535-50.

110. Zhang Y, Li M, Cui E, Zhang H, Zhu X, Zhou J, et al. Dexmedetomidine attenuates sevoflurane-induced neurocognitive impairment through $\alpha 2$ -adrenoceptors. *Molecular medicine reports*. 2021;23(1):38.

111. Wang SQ, Fang F, Xue ZG, Cang J, Zhang XG. Neonatal sevoflurane anesthesia induces long-term memory impairment and decreases hippocampal PSD-95 expression without neuronal loss. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2013;17(7):941-50.

112. Bercker S, Bert B, Bittigau P, Felderhoff-Müser U, Bühner C, Ikonomidou C, et al. Neurodegeneration in newborn rats following propofol and sevoflurane anesthesia. *Neurotox Res*. 2009;16(2):140-7.

113. Wang Y, Yin SW, Zhang N, Zhao P. High-concentration sevoflurane exposure in mid-gestation induces apoptosis of neural stem cells in rat offspring. *Neural Regen Res*. 2018;13(9):1575-84.

114. Zhou X, Song F-H, He W, Yang X-Y, Zhou Z-B, Feng X, et al. Neonatal exposure to sevoflurane causes apoptosis and reduces nNOS protein expression in rat hippocampus. *Molecular medicine reports*. 2012;6(3):543-6.

115. Suehara T, Morishita J, Ueki M, Ueno M, Maekawa N, Mizobuchi S. Effects of sevoflurane exposure during late pregnancy on brain development of offspring mice. *Paediatr Anaesth*. 2016;26(1):52-9.

116. Han F, Xu L, Huang Y, Chen T, Zhou T, Yang L. Magnesium sulphate can alleviate oxidative stress and reduce inflammatory cytokines in rat placenta of intrahepatic cholestasis of pregnancy model. *Arch Gynecol Obstet*. 2018;298(3):631-8.

117. Dribben WH, Creeley CE, Wang HH, Smith DJ, Farber NB, Olney JW. High dose magnesium sulfate exposure induces apoptotic cell death in the developing neonatal mouse brain. *Neonatology*. 2009;96(1):23-32.

118. Yu D, Li L, Yuan W. Neonatal anesthetic neurotoxicity: Insight into the molecular mechanisms of long-term neurocognitive deficits. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*. 2017;87:196-9.

119. Wang Y, Yin S, Xue H, Yang Y, Zhang N, Zhao P. Mid-gestational sevoflurane exposure inhibits fetal neural stem cell proliferation and impairs postnatal learning and memory function in a dose-dependent manner. *Dev Biol*. 2018;435(2):185-97.

120. Shen FY, Song YC, Guo F, Xu ZD, Li Q, Zhang B, et al. Cognitive Impairment and Endoplasmic Reticulum Stress Induced by Repeated Short-Term Sevoflurane Exposure in Early Life of Rats. *Front Psychiatry*. 2018;9:332.
121. Meredith RM. Sensitive and critical periods during neurotypical and aberrant neurodevelopment: a framework for neurodevelopmental disorders. *Neurosci Biobehav Rev*. 2015;50:180-8.
122. Lunardi N, Ori C, Erisir A, Jevtovic-Todorovic V. General anesthesia causes long-lasting disturbances in the ultrastructural properties of developing synapses in young rats. *Neurotox Res*. 2010;17(2):179-88.
123. Chen B, Liu Y, Cai Y, Tang D, Xu S, Gao P, et al. Hippocampus is more vulnerable to neural damages induced by repeated sevoflurane exposure in the second trimester than other brain areas. *Acta Biochimica et Biophysica Sinica*. 2020;52(8):864-74.
124. Amrock LG, Starner ML, Murphy KL, Baxter MG. Long-term effects of single or multiple neonatal sevoflurane exposures on rat hippocampal ultrastructure. *Anesthesiology*. 2015;122(1):87-95.
125. Felderhoff-Mueser U, Bittigau P, Sifringer M, Jarosz B, Korobowicz E, Mahler L, et al. Oxygen causes cell death in the developing brain. *Neurobiol Dis*. 2004;17(2):273-82.

8. ÖZET

GELİŞEN RAT BEYNİNDE SEVOFLURANIN NEDEN OLDUĞU OKSİDATİF STRES VE NÖROİNFLAMASYONA KARŞI MAGNEZYUMUN KORUYUCU ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Bilim ve teknolojiye yaşanan gelişmeler, tanı ve tedavi amaçlı girişimlerin daha güvenle yapılmasına izin verirken, anne karnından başlayarak yaşamın her evresinde anestezi maruziyeti de artmaktadır. Fetal dönemde gelişmekte olan beyinde anestezi maruziyetinin beyin fonksiyonlarını nasıl etkilediği ve muhtemel nöral hasarı engellemek için nöroprotektif bir ajanın gerekliliği yeterince açık değildir. Güvenli olduğu varsayılan ikinci trimesterdeki anestezi maruziyetinin nörotoksik etkilerinin araştırıldığı çalışmalarda bildirilen sonuçlar çelişkili olup henüz fikir birliğine varılmamıştır.

Bu deneysel araştırmada gebe ratlara ikinci trimester G14'de sevofluran anestezisi uygulandı. Oluşan inflamatuvar ve oksidatif stres maternal kanda interlökin-6 (IL-6), interlökin-10 (IL-10) ve tümör nekroz faktör- α (TNF- α) düzeyleri ile değerlendirildi. Hücrel hasar fetal beyin histopatolojisi ile araştırıldı. Ratlar randomize 4 gruba (n=6) ayrıldı (Grup K, Grup Mg, Grup Sv, Grup Sv+Mg). Anestezi sevofluran ile 2 saat %2,5 konsantrasyonda uygulandı. Nöroprotektif etkinliği değerlendirmek için ilgili gruplara anesteziden önce 270 mg/kg i.p. MgSO₄ verildi. Anesteziden 2 saat sonra histopatolojik ve biyokimyasal değerlendirmeler yapıldı.

Sevofluran maruziyeti olan fetal ratlarda hasar düşündürecek bulgulara rastlanmadı. Gebe rat serumunda TNF- α dışında inflamasyon ve oksidatif stres belirteçlerinde anlamlı fark bulunmadı. Kısa süreli TNF- α yüksekliği literatürde bildirildiği gibi apoptozis ve diğer hücre hasar mekanizmalarını başlatacak düzeyde değildi. MgSO₄ verilen gruplarda kontrol grubuna göre anlamlı bir farklılık yoktu. MgSO₄'ın nöroprotektif etkinliği daha yüksek doz kullanılarak veya daha uzun süreli anestezi uygulamalarında araştırılmalıdır.

Anestezinin neden olduğu nörotoksisite, gelişimsel döneme, anestezik ajana maruz kalma süresine ve sayısına bağlı olabilir. Sonuç olarak araştırmamızda ikinci trimesterde klinikle uyumlu doz ve sürelerde sevofluran maruziyeti masum gibi görünse de daha kapsamlı deneysel modellere ihtiyaç vardır.

9. SUMMARY

EVALUATION OF THE PROTECTIVE EFFECT OF MAGNESIUM AGAINST OXIDATIVE STRESS AND NEUROINFLAMMATION CAUSED BY SEVOFLURANE IN THE DEVELOPING RAT BRAIN

Advances in science and technology allow more secure diagnostic and therapeutic interventions. In parallel with the developments, exposure to anesthesia increases in every stage of life starting from pregnancy. It is not clear enough how anesthetic exposure affects the developing brain and the necessity of a neuroprotective agent to prevent possible neural damage. The results reported in studies investigating the neurotoxic effects of anesthesia exposure in the second trimester, which is assumed to be safe, are contradictory and no consensus has yet been reached.

In this experimental study, sevoflurane anesthesia was applied to pregnant rats in the second trimester G14. Inflammatory and oxidative stress induced by anesthesia was evaluated in maternal blood by levels of interleukin-6 (IL-6), interleukin-10 (IL-10) and tumor necrosis factor- α (TNF- α). Cellular damage was investigated by fetal brain histopathology. Rats were randomly divided into 4 groups (n = 6) (Group K, Group Mg, Group Sv, Group Sv + Mg). Anesthesia was applied with sevoflurane at 2.5% concentration for 2 hours. In order to evaluate the neuroprotective activity, 270 mg / kg i.p MgSO₄ was given to the relevant groups before anesthesia. Histopathological and biochemical evaluations were made 2 hours after anesthesia.

No findings indicating neuronal damage were found in fetal rats exposed to sevoflurane compared to the control group. In the serum of pregnant rats, there was no significant difference in inflammation and oxidative stress markers except TNF- α . Short-term TNF- α elevation was not at a level to initiate apoptosis and other cell damage mechanisms as reported in the literature. There was no significant difference in the groups given MgSO₄ compared to the control group. The neuroprotective efficiency of MgSO₄ should be investigated by using a higher dose or in longer anesthesia applications.

The neurotoxicity caused by anesthesia may depend on the developmental period, the anesthetic agent, the duration and number of exposure. In conclusion, although the clinical dose and duration of anesthesia exposure in the second trimester seems innocent in our study, more comprehensive experimental models are needed.

10. ETİK KURUL ONAYI

Evrak Tarih ve Sayısı: 26.08.2020-E.89046



T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başkanlığı



Sayı : 66332047-604.01.02-
Konu : Değerlendirme ve Onay

Sayın Prof. Dr. Berrin IŞIK
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Başkanlığı - Öğretim Üyesi

Araştırmacı grubu Berrin IŞIK, Çağrı ÖZDEMİR, Gülce KOCA ve Mehmet Arda İNAN'dan oluşan, G.Ü.ET-20.049 kod numaralı ve "*Gelişen Rat Beyninde Sevofluranın Neden Olduğu Oksidatif Stres ve Nöroinflamasyona Karşı Magnezyumun Koruyucu Etkisinin Değerlendirilmesi*" başlıklı araştırma öneriniz incelenmiş ve Gazi Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Yönergesindeki ilkelere uygun olduğu saptanarak onaylanmasına oybirliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinizi rica ederim.

It is unanimously approved that the research project numbered G.Ü.ET-20.049 and entitled "*Evaluation of the Protective Effect of Magnesium Againsts Oxidative Stress and Neuroinflammation Caused by Sevoflurane in the developing rat brain*" is in compliance with Gazi University Animal Experiments Local Ethics Committee regulations.

With my best regards.

e-imzalıdır
Prof. Dr. Abdulkadir BEDİRLİ
Kurul Başkanı

Hayvan Türü : Rat Wistar Albino
Hayvan Sayısı : 24

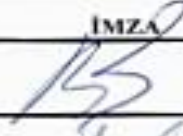
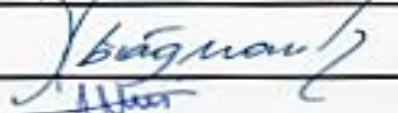
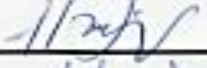
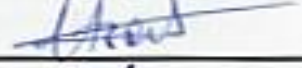
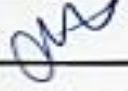
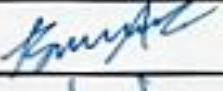
Ek: 1 Liste



Emniyet Mahallesi Bandırma Caddesi No: 361 06560 Yenimahalle/ANKARA
Tel: 0 (312) 202 20 57 - 0 (312) 2... Faks: 0 (312) 202 38 78
E-posta: etik@gauni.edu.tr, etik@gauni.edu.tr, etik@gauni.edu.tr

Bilgi için: Nurel Güner
Genel Evrak Sorumlusu
Tel: 0312 202 20 57

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU TOPLANTI KATILIM
LİSTESİ

TOPLANTI TARİHİ : 24/07/2020		TOPLANTI SAYISI : 05	
ADI-SOYADI		İMZA	
Prof.Dr.Abdulkadir BEDİRLİ (Başkan)			
Doç.Dr.Mürşide Ayşe DEMİREL (Başkan Yrd.)			
Prof.Dr.Suna ÖMEROĞLU			
Prof.Dr.Tuncay PEKER			
Prof.Dr.Fatma AKAR		KATILAMADI	
Prof.Dr.Emin Ümit BAĞRIACIK			
Prof.Dr.Mecit Orhan ULUDAĞ			
Doç.Dr.Emre BARIŞ			
Doç.Dr.İpek SÜNTAR			
Doç.Dr.Neşet Volkan ASAR			
Öğr.Gör.Dr.Şeyda DİKER			
Öğr.Gör.Dr.Burcu EKİM		KATILAMADI	
Vet.Hek.Burcu AVCI			
Osman İÇ			

11.ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı: Çağrı ÖZDEMİR

Doğum tarihi: 12.06.1990

Adres: 18. Cadde 19/ 11 Bahçelievler /Ankara

Telefon: 05544239196

E-mail: mdcagriozdemir@gmail.com

Öğrenim Durumu

2016-GÜTF Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalında araştırma görevlisi olarak çalışmaktadır.

2008-2015: Samsun Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi

2004-2007: Giresun Aksu Lisesi

2002-2004: Mehmet Akif Ersoy İlköğretim Okulu

1997-2002: Cumhuriyet İlköğretim Okulu

Yabancı Dili: İngilizce

Çalıştığı Kurumlar

2016-2021: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon ABD

2015-2016: Ordu Devlet Hastanesi Acil Servis, Pratisyen Hekim

Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

Türk Anesteziyoloji Ve Reanimasyon Derneği (TARD)

Bilimsel Etkinlikler

Yayınlar

A1. Emmez G, Arık E, **Özdemir C**, Bayram M, Günaydın D.B.

Arnold Chiari Tip 1 Malformasyonlu gebede spinal anestezi yönetimi

Journal of Anesthesiology and Reanimation Specialists' Society.2018;26(2):95-97

A2. Dursun A. D, **Özdemir C**, Comu F M, Kucuk A, Arslan M

The Effect of Different Doses Apelin 13 on Erythrocyte Deformability in Rats.

ACTA PHYSIOLOGICA, 2019 vol.227, 28.

A3. Alkan M, Türk Özterlemez N, **Özdemir C**, Arslan M, Kurtipek Ö

“Anesthetic Management in a Patient with 17 α -Hydroxylase/17,20 Lyase Deficiency (Congenital Adrenal Hyperplasia)”

Gazi Medical Journal 2018; 29: 152-153 <http://dx.doi.org/10.12996/gmj.2018.44>

A4. **Özdemir C**, Bağcaz D. S, Gungor I, Alkan M,

Management of Abdominal Aortic Injury in Lumbar Disc Surgery: A Case Report.

Gazi Medical Journal, 2020 vol.31, 211-213. doi:10.12996/gmj.2020.56

A.5. Güngör İ, **Özdemir C**

Alan Enjeksiyonları, Türkiye Klinikleri; 2019. p.83- 90.

B. Sözlü Sunum ve Poster Sunumları

B1. Kaptan A.İ, Türk Österlemez N, Emmez G. H. , Pampal H. K, Işık B, **Özdemir C**

“Orbita Kaynaklı Dev Kitleli Olan Çocukta Anestezi Yönetimi” 52.Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Derneği Kongresinde olgu sunumu yarışmasında sözlü bildiri olarak sunulmuştur. Antalya, 2018

B2. Yalçın A. G, **Özdemir C**, Işık B

“Post-Tiroidektomi Stridor ve Akut Solunum Sıkıntısı Gelişen Hastanın Anestezi Yönetimi” 52.Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Derneği Kongresinde sözlü bildiri olarak sunulmuştur. Antalya, 2018

B3. Turhan S. Ö, **Özdemir C**, Karabulut G, Işık B

“Rop Olgusunda Anestezi Yönetimi”

52.Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Derneği Kongresinde poster olarak sunulmuştur. Antalya, 2018

B4. **Özdemir C**, Işık B, Bedirli N, Kurtipek Ö

“İntraoperatif ağrının monitörizasyonu ve hemodinamik değişiklikler ile korelasyonu: Vaka Serisi” 53.Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Derneği Kongresinde sözlü bildiri olarak sunulmuştur. Antalya, 2019

B5. Dursun A.D, **Özdemir C**, Sezen Ş.C, Küçük A, Arslan M

“Farklı dozlarda uygulanan Apelin-13’ün analjezik minimum etkin dozu ve böbrek dokusu üzerine etkilerinin araştırılması” 53.Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Derneği Kongresinde deneysel çalışmalar yarışmasında sözlü bildiri olarak sunulmuştur. Antalya, 2019

B6. Özdemir C, Küçük A, Yığman Z, Dursun A.D, Arslan M.

“Deneyssel olarak Alzheimer oluşturulan yaşlı ratlarda borik asidin beyin dokusu ve kognitif fonksiyonlar üzerine etkisinin değerlendirilmesi” 54.Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Derneği Kongresinde sözlü bildiri olarak sunulmuştur. Antalya, 2020

B7. Arslan M, Küçük A, **Özdemir C,** Arpacı A.H, Sezen Ş.C, Kavutçu M.

“Sevofluran uygulanan ratlarda alt ekstremitte iskemi reperfüzyon hasarında borik asidin akciğer dokusu üzerine etkisi” 54.Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Derneği Kongresinde sözlü bildiri olarak sunulmuştur. Antalya, 2020

B8. Dursun A.D, Küçük A, Arslan M, Yığman Z, **Özdemir C**

“Deneyssel olarak Alzheimer oluşturulan yaşlı ratlarda seryum oksitin beyin dokusu ve kognitif fonksiyonlar üzerine etkisinin değerlendirilmesi” 54.Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Derneği Kongresinde poster olarak sunulmuştur. Antalya, 2020

B9. Yıldırım E, **Özdemir C,** Gök G, Yeşil S, Bayramlı E, Arslan M

“Majör ürolojik cerrahilerde postoperatif ağrı ve tiyol-disülfid homeostazı arasındaki korelasyon” 54.Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Derneği Kongresinde klinik çalışma yarışmasında sözlü bildiri olarak sunulmuştur. Antalya, 2020

B10. Göbüt H, **Özdemir C,** Küçük A, Sezen Ş.C, Alkan M, Kavutçu M, Arslan M

“Çekal perforasyon oluşturulan sıçanlarda sepsis tedavisinde seryum oksidin böbrek ve akciğer dokusu üzerine etkisinin araştırılması” 54.Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Derneği Kongresinde sözlü bildiri olarak sunulmuştur. Antalya, 2020

B11. İnan G, Özdemir C, Emmez G, Ülkü G, Özköse Ş.Z

“Closed Loop TCI For The Management Of Cockayne Syndrome in a 29 Years Old Patient With Geriatric Features” presented as a free paper at the 5th World Congress Of Total Intravenous Anaesthesia Target Controlled Infusion in Timisoara, Romanya, 28 -30 Ekim 2017

B12. Özdemir C, Tuzlalı H, Işık B

“Anesthetic Management in Patient with Mckusick-Kaufman Syndrome” ARUD tarafından organize edilen 5.Balkan Anestezi Günlerinde poster olarak sunulmuştur. Gaziantep, 2018

B13. Özdemir C, Turhan S.Ö, Emmez G, Işık B

“Erector Spinae Plane Block In Abdominal Surgery: Pediatric Case Series” ARUD tarafından organize edilen 6.Balkan Anestezi Günlerinde sözlü bildiri olarak sunulmuştur. İzmir, 2019

B13. Karabıyık L, Macit Aydın, E, Taş kılıç, D, Özdemir C

“Aynı Olayda Farklı Sonlanan İki Metanol İntoksikasyonu Olgusu” 23. Ulusal Multidisipliner Yoğun Bakım Kongresinde sözlü bildiri olarak sunulmuştur. Eskişehir, 2018

B14. Güneş I, Dursun A.D, Özdemir C, Küçük A, Mortaş T, Arslan M, Özer A

“Miyokard iskemi reperfüzyon hasarı oluşturulan ratlarda seryum oksitin böbrek ve karaciğer dokusu üzerine etkisi” 8. Abant Anestezi Sempozyumunda sözlü bildiri olarak sunulmuştur.E-sempozyum, 29-30 Mayıs 2021

Katıldığı Kongre, Sempozyumlar Ve Aldığı Sertifikalar:

- ❖ 19 Mayıs Üniversitesi Entrepreneurial Leadership Panel, 5 Şubat 2015, Samsun.
- ❖ Avrupa Resüsitasyon Konseyi İleri Yaşam Desteği Kursu, 18 Şubat 2017, Ankara
- ❖ 51. Ulusal Türk Anesteziyoloji Ve Reanimasyon Kongresi, 25-25 Ekim 2017, Antalya
- ❖ Anesteziyoloji Ve Reanimasyon Uzmanları Derneği 5. Balkan Ülkeleri Anestezi Günleri, 9-13 Mayıs 2018, Gaziantep.
- ❖ Ankara Üniversitesi & Gazi Üniversitesi, Klinik Anesteziye Ultrasonografi, 21 Nisan 2018, Ankara.
- ❖ Türk Anesteziyoloji Ve Reanimasyon Derneği İntraoperatif Akciğer Koruyucu Mekanik Ventilasyon Yönetimi Kursu, 30 Haziran-1 Temmuz 2018, Ankara
- ❖ Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, Bir Deneysel Çalışma Nasıl Planlanır, Yapılır, Yazılır? Yuvarlak Masa Toplantısı, 12-13 Ekim 2018, İstanbul.
- ❖ Akciğer Sağlığı Ve Yoğun Bakım Derneği, İleri Mekanik Ventilasyon Uygulamaları Kursu, 3 Kasım 2018, Ankara
- ❖ Uluslararası Katılımlı 15. Ulusal Ağrı Kongresi, 15-18 Kasım 2018, Antalya.
- ❖ Kocaeli Üniversitesi, USG Eşliğinde İleri Düzey Fasial Plane Uygulama Kursu, 14-15 Aralık 2018, Kocaeli.
- ❖ Bahçeşehir Üniversitesi, Türk Anesteziyoloji Ve Reanimasyon Derneği Taze Donmuş Kadavrada İleri Havayolu Kursu, 10 Mart 2019, İstanbul.
- ❖ Anesteziyoloji Ve Reanimasyon Uzmanları Derneği 6. Balkan Ülkeleri Anestezi Günleri, 3-6 Nisan 2019, İzmir.
- ❖ Türk Anesteziyoloji Ve Reanimasyon Derneği 7. Asistan Okulu, 5-7 Nisan 2019, Antalya
- ❖ Gazi Üniversitesi Tıpta İletişim Becerileri Temel Eğitim Programı, 08-09 Nisan 2019, Ankara.

- ❖ Türk Anesteziyoloji Ve Reanimasyon Derneği 5. Transplantasyon Anestezisi Kursu, 18-19 Nisan 2019, Ankara
- ❖ Gazi Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Etik Kursu Eğitim Programı, GÜDAM, 16-18 Haziran 2019, Ankara.
- ❖ 53. Ulusal Türk Anesteziyoloji Ve Reanimasyon Kongresi, 7-10 Kasım 2019, Antalya
- ❖ Interdisciplinary Meeting on Perioperative Bleeding Management and Patient
- ❖ Blood Management in Mother and Child, 7 Aralık 2019, Ankara
- ❖ 54. Ulusal Türk Anesteziyoloji Ve Reanimasyon Kongresi, 28-30 Ekim 2020, E-Kongre
- ❖ Türk Yoğun Bakım Derneği, 20. Ulusal Yoğun Bakım E- Kongresi, 10-15 Kasım 2020
- ❖ Anesteziyoloji Ve Reanimasyon Uzmanları Derneği 7. Balkan Ülkeleri Anestezi Günleri, 30 Nisan – 2 Mayıs 2021, E-Kongre
- ❖ Türk Resüsitasyon Derneği, Yenilenen Resüsitasyon Kılavuzları 4. E-Sempozyum, 9 – 10 Nisan 2021
- ❖ Türk Algoloji Ve Ağrı Derneği, Ulusal Ağrı E-Sempozyumu, 9-10 Nisan 2021
- ❖ Türk Yoğun Bakım Derneği, 23. Uluslararası Yoğun Bakım E-Sempozyumu 19-22 Mayıs 2021
- ❖ VIII. Abant Anestezi E-Sempozyumu, 29-30 Mayıs 2021
- ❖ 2. Temel Sağlık Hukuku Eğitimi Atölye Çalışması 7-8 Haziran 2021
- ❖ 2. ERAS E - Kongresi, 11-13 Haziran 2021

Kazanılan Ödüller

- ❖ Anesteziyoloji ve Reanimasyon Uzmanlar Derneği tarafından organize edilen “Asistanlar yarışıyor” adlı organizasyonda birincilik ödülü Ocak 2018.
- ❖ Türkiye Anesteziyoloji ve Reanimasyon Derneği tarafından organize edilen “Vaka Sunumu” yarışmasında ikincilik ödülü, Kasım 2018
- ❖ Türkiye Anesteziyoloji ve Reanimasyon Derneği tarafından organize edilen “Deneysel Sunu Yarışması” adlı organizasyonda ikincilik ödülü, Ekim 2019.
- ❖ Türkiye Anesteziyoloji ve Reanimasyon Derneği tarafından organize edilen “Poster Yarışması” adlı organizasyonda birincilik ödülü, Ekim 2020.