

## Genel Anestezi Santral Sinir Sistemine zararlı mıdır?

### Is General Anesthesia Harmful for the Central Nervous System?

**Mustafa Nuri Deniz**

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

#### **ÖZET**

Günümüzde genel anestezinin santral sinir sistemine etkisi sağlıklı genç yetişkinlerde önemli bir sorun olarak karşımıza çıkmazken, yapılan bir çok hayvan deneyi yanında az ama önemli klinik çalışmalar, yaşamın erken veya geç dönemlerinde santral sinir sistemi üzerine anestetik toksisite kuşkusunu güçlendirmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Genel anestezi, santral sinir sistemi, toksisite

#### **ABSTRACT**

Nowadays, while the effects of general anesthesia on central nervous system is not considered to be an important problem on healthy young adults, alongside many experiments on animals, few but significant clinical studies strengthen the suspicion of anesthetic toxicity on the central nervous system in early or late ages.

**Keywords:** General anesthesia, Central nervous system, toxicity

*İletişim / Correspondence:*

*Dr. Mustafa Nuri Deniz*

*Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye*

*E-mail: mnurideniz@hotmail.com*

*Başvuru Tarihi: 07.03.2019*

*Kabul Tarihi: 04.04.2019*

Genel anestezinin (GA) santral sinir sistemine (SSS) etkisi ile ilgili bir çok çalışma yapılmıştır. Yapılan bu çalışmalar genelde hayvan deneyleri şeklindedir. Böyle olmakla birlikte hayvan deneylerine göre az ama çok değerli klinik çalışma ve gözlem sonuçları da yayınlanmıştır. 1951 yılında yayınlanan bir çalışmada, hayatının ilk 2 yılında cerrahi geçiren ve genel anestezi alan çocuklarda postoperatif fizyolojik bozuklukların daha büyük çocuklara göre daha fazla olduğu belirtilmiştir. O zamanki bilgiler ışığında bu fizyolojik bozuklukların anestezi tekniklerinden ve anestezi ajanlarından ziyade ameliyatın fiziksel ve duygusal travmasından olduğu kabul edilmiştir (1). Teknolojideki hızlı gelişmeler ve artan bilgi birikimi bildiklerimizi tekrar gözden geçirmemiz gerektiğini göstermektedir.

İlk olarak Wells BA ve ark. (2) tarafından tanımlandığından beri, birkaç dekattır volatil anesteziğin (VA) nöroprotektif olduğu kabul edilmektedir. Kraniotomilerde yapılan çalışmalarda desfluran kullanılmasının doku parsiyel oksijen basıncını koruduğu dolayısı ile doku oksijenizasyonunu, laktik asidozu ve Ph azalmasını düzelttiği (3); beyin iskemisi sırasında uygulanan sevofluranın 28 güne kadar nöroprotektif olduğu (4); intraserebral kanamadan sonra isofluran uygulanan sıçanlarda da beyin ödeminde, apoptotik hücre ölümünde ve davranışsal bozukluklarda azalma olduğu (5, 6); subaraknoid hemoraji veya orta serebral arter oklüzyonlarında isofluranın nöroprotektif etkileri olduğu (7); tekrarlayan ketamin kullanımının zararlı uyarıların olmadığı durumlarda gelişmekte olan beyinler için zararlı olduğu ancak aynı beyinlerde güçlü ağrı uyarı varlığında ise nöroprotektif olabileceği (8) ileri sürülmüştür. VA'lerin bu koruyucu etkilerinin, hem iskemi öncesinde (preconditioning) (9-11) hem de sonrasında (postconditioning) (12, 13) kullanıldığında ortaya çıktığı belirtilmesinden sonra hasarlanma durumlarında iv ve VA'lerin SSS'nin nöroprotektif etkisi olduğunu fikri kabul edilmiştir. Ancak, son yıllarda yapılan çalışmalar iv ve VA'lerin tam da nöroprotektif olmadığını düşünmemize yol açmıştır.

Bilindiği gibi nöronal gelişimin tüm önemli öğeleri çeşitli nörotransmitterler arasındaki ince dengeye bağlıdır (14). Beyin gelişiminin erken

evrelerinde nöronlar, fonksiyonel nöronal devreler oluşturmak için anlamlı bağlantılar yapmak zorundadır (15). Eğer nöronlar bu anlamlı bağlantıları gerçekleştirilmede başarısız olursa, beyin gelişiminde doğal bir süreç olan programlı hücre ölümü bir başka deyişle "apoptozis" meydana gelmektedir. Bu doğal süreç sıkı bir şekilde kontrol edilmektedir ve nöronların küçük bir yüzdesinde görülmektedir (15). Yani apoptozis yaşam boyunca beyinde her an var olan ama kontrol altında olan bir süreçtir.

En son yapılan çalışmalar GA'nin etkisi ile ilgili olarak iki nörotransmitteri öne çıkarmıştır (16-18). Glutamat ve GABA GA'nin SSS de yaptığı etkiler, bu nörotransmitterler göz önüne alınarak yeni baştan değerlendirilmeye başlanmıştır. Glutamat ve GABA nörotransmitterleri memelilerdeki nöronal migrasyon, farklılaşma, maturasyon ve sinaptogenezin tüm yönlerini kontrol etmektedirler (19). Beynin büyümesi sırasında aslında beyindeki major inhibitör nörotransmitteri olan GABA, eksitator bir nörotransmitter gibi davranır ve GABA reseptörü üzerinden oluşan membran depolarizasyonu, sinaptogenezin erken evrelerinde önemli rol oynamaktadır (20). Birçok anestezi ajanının birincil hedefinin GABA reseptörleri olduğu anlaşılmadan sonra (20) GABA ve glutamat'ı etkileyen anestezi ilaçlarının SSS de ki nöronlara potansiyel zararı olduğu görüşü öne çıkmıştır. Ayrıca yapılan çalışmalar hücre zarında bulunan GABA reseptörlerinin ve endoplazmik retikulum üzerinde lokalize olan inositol trifosfat ile ryanodin reseptörlerinin anesteziğin ile uyarıldığı, bu uyarının hücre içine kalsiyum akışına ve mitokondriyal kalsiyum depolarından kalsiyum salınımına neden olduğu, bu durumda kaspazların aktivasyonunu sağlayan sitokrom c'nin salınmasına yol açtığı ve artmış kaspaz aktivasyonunun da apoptoza neden olduğu anlaşılmıştır (21, 22). Anesteziye bağlı nöron hasarlanmasının bir olası mekanizmasının reaktif oksijen radikallerinin (ROR) oluşumu olabileceği belirtilmektedir (23). Ayrıca yapılan bir çok hayvan deneyinde anestezi ve sedatif ajanlara maruziyetin nöroapoptozisi indüklediğini ve çeşitli beyin bölgelerinde sinaps sayısını azalttığını bu durumun da özellikle yaşlılarda kognitif defisitleri artırdığını ve küçük çocuklarda

kognitif gelişimi kötü etkileyebileceği gösterilmiştir (24).

İnsan beyninin doğumda yaklaşık 335 gr, 6. ayda ise yaklaşık 2 katı, 12. ayda ise yaklaşık 3 katı olması insan beyninin doğumdan sonra gelişiminin devam ettiğinin önemli bir göstergesidir. Bu dönem beyin büyümesinin veya sinaptogenezinin en hızlı olduğu dönem olarak bilinir (25). İnsanlarda da sinaptogenezis en hızlı ve en fazla 3. trimesterde başlar, yaşamın ilk bir kaç ayında daha yoğun olmak üzere postnatal ilk bir kaç yılda gerçekleşir. (26). Nöronal sinaptogenezinin tüm yönlerini kontrol eden Glutamat ve GABA nörotransmitterleri (19) anestezi maddeler tarafından etkilendiğinden en fazla hasarın da bu hızlı sinaptogenezis döneminde yani beyin en hızlı büyüdüğü bu dönemde oluştuğu belirtilmektedir (27, 28). Ketamin'e maruz kalmanın primatlarda öğrenme, psikomotor hız, kavram oluşumu ve motivasyon gibi bilişsel gelişimin tüm önemli aşamalarında uzun süreli rahatsızlığa neden olduğu (29), hatta maymunlarda postnatal yaşamın ilk ayında sevofluran'a bir çok kez maruziyetin, ilerleyen zamanlarda anksiyete ile ilgili davranışların daha sık yaşanmasına sebep olduğu belirtilmiştir (30). Birçok klinik kanıtlar, erken aşamada genç çocukların anesteziye maruz kalmalarının, davranışsal ve kognitif fonksiyonlarda potansiyel zararlı etkilerini ortaya koymuştur. Çocuklarda anestezi ile uzun dönem kognitif disfonksiyon arasındaki ilişkiyi başarılı bir şekilde yorumlayan ilk kişiler Backman ve Kogf'tur. Konjenital nevositik nevüs çıkarılmasında halotan ve ketamin ile anestezi uygulanmış olan çocuklardan daha çok 3 yaşın altında olanlarda etkilenme olduğunu ve etkilenmenin işlemde 18 ay sonrasına kadar sürdüğünü belirtmişlerdir (31). Anestezinin genç hayvanlarda öğrenme ve hafızayı bozduğu (32, 33), nörotoksik etkiyi özellikle beyin gelişme döneminde yaptığı belirtilmektedir (34). Sun ve ark. (35) 3 yaşın altında anestezi alan çocuklarda öğrenme güçlüğü için yardım alma ihtiyaçlarının anestezi almayan çocuklardan daha fazla olduğunu söylemişlerdir. Anesteziye maruz kalan çocuklarda anestezi almayan çocuklara göre akademik başarı puanlamasında anlamlı farklılık bulunmasa da, dil yeteneklerinde ince fakat anlamlı farklılık ve kognitif yetersizlik oluşabileceği (36), birden fazla genel anesteziye maruz kalışla genel anesteziye

maruziyet süresinin de çocukların kognitif fonksiyonlarında olumsuz etki yapacağı bazı çalışmalarda belirtilmiştir. Bu çalışmalardan biri de Wilder ve ark.'nın (37), yaptığı geniş retrospektif kohort çalışmadır. Bu çalışmada araştırmacılar iki ya da daha fazla genel anesteziye maruz kalan çocuklarda daha fazla okuma, yazma ve matematik öğrenme güçlüğü olduğunu ve bu riskin uzun maruziyetle artmış olduğunu tespit etmişler. İng ve ark. (38) acil olmayan cerrahi girişimlerin 3 yaşından küçük çocuklarda ertelenmesini önermektedirler. GA'nin nörotoksik etkisi anlaşıldıktan sonra 2007 yılında başlayıp 2013 yılında sonlanan ve sonuçları 2016 yayınlanan, rejyonel anestezi ve sevofluran ile GA uygulanıp herni operasyonu yapılan çocukların kognitif fonksiyonlarının değerlendirildiği çok merkezli ve uluslararası bir çalışmada, her iki grup arasında bir fark olmadığı görülmüş (39). Bu çalışmanın sonuçlarına göre yaklaşık 54 dakika sevofluran ile GA'ye maruz kalmanın çocuklarda kognitif fonksiyonlar açısından bir olumsuzluk oluşturmayacağı belirtilmiştir (39).

Çocuklarda olduğu gibi yaşlılarda da GA'ye bağlı kognitif fonksiyonlar çok etkilenmektedir. Hayvan ve insan kök hücre modellerinde propofol'un nöroapoptoziyi indüklediği ve sinir kök hücrelerinde proliferasyonunu, nörogenezi, dendrit gelişimini ve bilişsel işlevi etkilediği görülmüştür (40). GA sonrası postoperatif kognitif disfonksiyon (POKD) oluşabilmektedir. Krzisch ve arkadaşları propofol ile anestezi uygulanan yetişkin farelerde (8-10 haftalık) hipokampal nöronların dendritik olgunlaşmasının azaldığını göstermişlerdir (41). GA alan yaşlı hastalar ile rejyonel anestezi alan yaşlı hastalar karşılaştırıldığında POKD artışının anlamlı olduğu belirtilmiştir (42, 43). Yapılan çalışmalar GA'den etkilenme olasılığının 60 yaşından sonra arttığını göstermektedir (44, 45). Yaşlılarda sadece GA almaya bağlı görülen POKD geç dönemde ortaya çıkmaktadır, ama alınan anestezi süresinin uzamasının eğitim düzeylerinin azalmasının, maruz kalınan operasyon sayısının artmasının, postoperatif infeksiyon veya solunum komplikasyonu geçirilmesinin POKD'ların erken ortaya çıkmasına sebep olabileceği belirtilmiştir (46). Yaş arttıkça GA'ye bağlı bu etkilenme daha olası ve fazla olmaktadır. Çünkü yaş arttıkça kişilerin sahip oldukları bilişsel rezerv azalmaktadır.

Nörotransmitter sentezi, nörogenesis, miyelin kılıf, bileşimi değişmekte ve elektrik sinyallerinin iletilmesi yavaşlamaktadır. Postmortem ve in vivo çalışmalar beynin yaşla birlikte kapsamlı olarak küçüldüğünü göstermektedir. Kesitsel çalışmalar da yaşlanmayla birlikte prefrontal korteksin (PFK) diğer kortikal bölgelere göre daha fazla etkilendiğini göstermiştir (47-49). Yaşla birlikte her iki frontal lob ve posterior bölgelerde GABA konsantrasyonları da azalmaktadır (48). Kognitif performansın frontal GABA konsantrasyonları ile ilişkili olması (50) ve GA'lerin GABA'yı etkilemesi de düşünüldüğünde, rezervi düşmüş olan yaşlılarda kognitif fonksiyonların etkilenmesinin daha kolay olabileceğini düşündürmektedir.

Anesteziklerin nörotoksik etkileri olduğu anlaşılmasından sonra bu etkilerden korunmak için bir çok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmaların bazılarında Asetil L-Karnitin ile sinir kök hücrelerinde oluşabilecek oksidatif zararın hafifletilebileceği (51), Lityum'un propofol'un indüklediği hücre ölümünü engellemede etkili olduğunu (52) ve Eritropoietinin, yenidoğan sıçanlarda nörodejenerasyonu doza bağlı bir şekilde azalttığı (53) belirtilmektedir. POKD gelişebileceğini düşündüğümüz hastaların anesteziyle etkilenen azalmış rezervlerini tekrar aktive edip yavaşlamış nöron aktivitesini arttırmak için hastaların postoperatif dönemde yalnız bırakılmaması aile, arkadaşlar ve bakıcılarla etkili iletişim ve yeniden yönlendirme sağlanması, çeşitli sesli ve görsel uygun uyarıların verilmesinin yanında erken mobilize olmalarına dikkat edilmesi gerektiği belirtilmektedir (54). Ayrıca preoperatif bakı sırasında kognitif rezerve düşük olduğu farkedilen yaşlılara GA uygulanması sırasında deksmedetomidin'in nöroprotektif etkileri olmasından dolayı uygun dozlarda kullanılması önerilmektedir (55). Ama deksmedetomidinin ratlarda yüksek dozlarda kullanımının kurtarıcı kinazların fosforilasyonunu azalttığı ve nöroapoptozise neden olduğu gösterildiğinden, bu etkinin doza bağımlı olduğu, yüksek dozlarda kullanılmaması gerektiği belirtilmektedir (56). Keza vitamin C'nin kullanımının anesteziklerin neden olabileceği nörotoksitesiteyi engellemede yararlı olduğu belirtilmektedir (57). Bu nedendir ki yaşlılarda anestezi uygulamasında vitamin C

kullanılması önerilebilir. Son yıllarda yaygın olarak kullanılan Sugammadeksin, sevofluran kullanılan ratların korteksinde oluşan apoptozu arttırdığı belirtilmektedir. Bu nedenle Sugammadeks kullanımında dikkatli olunması gerekmektedir (58).

Karnwal A ve Lippmann M (59), anestezinin neden olduğu nörotoksitesite ile ilgili yapılan çalışmalarda kan basıncındaki dalgalanmalar, asit baz dengesizliği, hipoksi ve hiperkarbi, doğum ve doğum sorunları ve yenidoğan sağlığı ve yönetimi gibi pek çok faktörün tam olarak hesaba katılmadığı, nörotoksik etkiler bebeklik döneminde alınan anestezi ile doğrudan ilişkili olmayıp çocuğun çevresi, eğitim olanakları ve sosyal destek ile bağlantılı olabileceğini belirtmişlerdir. Ama GA amacıyla kullanılan ilaçların SSS'nin etkilendiği durumlarda nöroprotektif etkili olduğu, bu durumlar dışında nörotoksik olabileceği akılda tutulmalı, özellikle riskli yaş gruplarında dikkatli olunmalıdır.

Anesteziklerin toksik etkisinin olabileceğini reddetmemek ve altta yatan mekanizmaları anlamaya çalışmak, gelişmekte olan insan beynindeki nörotoksitesiteden kaçınmak için etkili yeni koruyucular veya terapötik stratejiler geliştirmeye yardımcı olmak, izlenmesi gereken en doğru yol olduğunu düşünüyorum.

#### KAYNAKLAR

- 1-Jackson K. Psychological preparation as a method of reducing emotional trauma of anesthesia in children. *Anesthesiol* 1951; 12:293-300.
- 2-Wells BA, Keats AS, Cooley DA. Increased tolerance to cerebral ischemia produced by general anesthesia during temporary carotid occlusion. *Surgery* 1963; 54:216-23.
- 3- Hoffman WE, Charbel FT, Edelman G, Ausman JI. Thiopental and desflurane treatment for brain protection. *Neurosurgery* 1998; 43:1050-3.
- 4-Pape M, Engelhard K, Eberspächer E et al The long-term effect of sevoflurane on neuronal cell damage and expression of apoptotic factors after cerebral ischemia and reperfusion in rats. *Anesth Analg*. 2006; 103:173-79.
- 5- Khatibi NH, Ma Q, Rolland W, Ostrowski R et al. Isoflurane posttreatment reduced brain injury after an intracerebral hemorrhagic stroke in mice. *Anesth Analg* 2011; 113:343-8.

- 6- Chen H, Burris M, Fajilan A, Spagnoli F, Tang J, Zhang JH. Prolonged exposure to isoflurane ameliorates infarction severity in the rat pup model of neonatal hypoxia-ischemia. *Transl. Stroke Res* 2011; 2;382–90.
- 7- Li H, Yin J, Li L, Deng J, Zuo Z. Isoflurane postconditioning reduces ischemia-induced nuclear factor- $\kappa$ B activation and interleukin 1 $\beta$  production to provide neuroprotection in rats and mice. *Neurobiol. Dis* 2013; 54:216–24.
- 8- Yan J, Jiang H. Dual effects of ketamine: Neurotoxicity versus neuroprotection in anesthesia for the developing brain. *J. Neurosurg. Anesthesiol* 2014; 26:155–60.
- 9- Zheng S, Zuo Z. Isoflurane preconditioning induces neuroprotection against ischemia via activation of p38 mitogen-activated protein kinase. *Mol Pharmacol* 2004; 65:1172-80.
- 10- Zheng S, Zuo Z. Isoflurane preconditioning reduces Purkinje cell death in an in vitro model of rat cerebellar ischemia. *Neuroscience* 2003; 118(1):99-106.
- 11- Kapinya KJ, Löwl D, Fütterer C et al. Tolerance Against Ischemic Neuronal Injury Can Be Induced by Volatile Anesthetics and Is Inducible NO Synthase Dependent. *Stroke* 2002; 33:1889-98.
- 12- McMurtrey RJ, Zuo Z. Isoflurane preconditioning and postconditioning in rat hippocampal neurons. *Brain Res* 2010; 1358:184-90.
- 13- Lee JJ, Li L, Jung H-H, Zuo Z. Postconditioning with isoflurane reduced ischemia-induced brain injury in rats. *Anesthesiol* 2008; 108:1055-62.
- 14- Komuro H, Rakic P. Modulation of neuronal migration by NMDA receptors. *Science*. 1993; 260:95– 7.
- 15- Jevtovic-Todorovic V. General Anesthetics and Neurotoxicity: How Much Do We Know? *Anesthesiol Clin* 2016; 34(3):439-51
- 6-Frank NP, Lieb RW. Seeing the Light: Protein Theories of General Anesthesia. *Anesthesiology* 2004; 101: 235-7
- 7-Hemmings HC Jr, Akabas MH, Goldstein PA, Trudell JR, Orser BA, Harrison NL. Emerging molecular mechanisms of general anesthetic action. *Trends Pharmacol Sci* 2005; 26(10):503-10.
- 8-Rudolph U, Antkowiak B. Molecular and neuronal substrates for general anaesthetics. *Nat Rev Neurosci* 2004; 5(9):709-20.
- 19- Jevtovic-Todorovic V, Hartman RE, Izumi Y et al. Early exposure to common anesthetic agents causes widespread neurodegeneration in the developing rat brain and persistent learning deficits. *J Neurosci* 2003; 23:876–82.
- 20-Ben-Ari Y. Excitatory actions of GABA during development: the nature of the nurture. *Nat Rev Neurosci*. 2002; 3:728–39.
- 21- Zhang Y, Dong Y, Wu X et al. The mitochondrial pathway of anesthetic isoflurane-induced apoptosis. *J Biol Chem* 2010 5; 285(6):4025-37.
- 22- HMT Batista, GBM Silveira, Sampaio LA et al. Are General anesthetics neurotoxic? *International Archives of Medicine* 2015; Vol. 8 No. 53 :1-8
- 23-Bilotta F, Novelli M, Yörükoğlu D. Anestetik Nörotoksisite. Ed. Keçik Y Temel Anestezi. Ankara: Güneş Tıp Kitabevi; 2016:1121–4
- 24-Hansen TG, Lönnqvist PA. The rise and fall of anaesthesia-related neurotoxicity and the immature developing human brain. *Acta Anaesthesiol Scand* 2016; 60(3):280-3.
- 25- Brown JK, Omar T, O'Regan M. Brain development and the development of tone and muscle. In: KJC, HF, editor. *Neurophysiology and the Neuropsychology of Motor Development*. Mackeith Press; 1997. p. 1-41.
- 26- Dobbing J, Sands J. The brain growth spurt in various mammalian species. *Early Hum Dev*. 1979; 3:79–84.
- 27- Rizzi S, Carter LB, Ori C, Jevtovic-Todorovic V. Clinical anesthesia causes permanent damage to the fetal guinea pig brain. *Brain Pathol* 2008; 18:198–210.
- 28- Yon JH, Daniel-Johnson J, Carter LB, Jevtovic-Todorovic V. Anesthesia induces neuronal cell death in the developing rat brain via the intrinsic and extrinsic apoptotic pathways. *Neuroscience* 2005; 35:815–27.
- 29- Paule MG, Li M, Allen RR, et al. Ketamine anesthesia during the first week of life can cause long-lasting cognitive deficits in rhesus monkeys. *Neurotoxicol Teratol* 2011; 33:220–30.
- 30- Raper J, Alvarado MC, Murphy KL, Baxter MG. Multiple Anesthetic Exposure in Infant

Monkeys Alters Emotional Reactivity to an Acute Stressor. *Anesthesiol* 2015; 123(5):1084–92.

31- Backman ME, Kopf AW. Iatrogenic effects of general anesthesia in children: considerations in treating large congenital nevocytic nevi. *J Dermatol Surg Oncol* 1986; 12:363–7

32- Shen X, Dong Y, Xu Z, et al. Selective anesthesia-induced neuroinflammation in developing mouse brain and cognitive impairment. *Anesthesiol* 2013; 118:502–15.

33- Stratmann G, Sall JW, May LD et al Isoflurane differentially affects neurogenesis and long-term neurocognitive function in 60-day-old and 7-day-old rats. *Anesthesiol* 2009; 110:834–48.

34- Jevtovic-Todorovic V, Hartman RE, Izumi Y et al. Early exposure to common anesthetic agents causes widespread neurodegeneration in the developing rat brain and persistent learning deficits. *J Neurosci* 2003; 23:876–82.

35- Sun LS, Li G, Dimaggio C, et al. Anesthesia and neurodevelopment in children: time for an answer? *Anesthesiol* 2008; 109:757–61

36- Ing CH, DiMaggio CJ, Malacova E et al. Comparative analysis of outcome measures used in examining neurodevelopmental effects of early childhood anesthesia exposure. *Anesthesiol* 2014; 120:1319–32

37- Wilder RT, Flick RP, Sprung J at all. Early exposure to anesthesia and learning disabilities in a population-based birth cohort. *Anesthesiol* 2009; 110(4):796-804.

38- Ing CH, DiMaggio CJ, Whitehouse AJ, et al. Neurodevelopmental Outcomes After Initial Childhood Anesthetic Exposure Between Ages 3 and 10 Years. *J Neurosurg Anesthesiol* 2014 ; 26(4):377-86

39- Davidson AJ. Neurodevelopmental outcome at 2 years of age after general anaesthesia and awake-regional anaesthesia in infancy (GAS): an international multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2016 16; 387(10015): 239–50.

40- Bosnjak ZJ, Logan S, Liu Y, Bai X. Recent Insights Into Molecular Mechanisms of Propofol-Induced Developmental Neurotoxicity: Implications for the Protective Strategies. *Anesth Analg* 2016 Nov;123(5):1286-96

41- Krzisch M, Sultan S, Sandell J et al. Propofol anesthesia impairs the maturation and survival of

adult-born hippocampal neurons. *Anesthesiol* 2013; 118:602–10.

42- Williams-Russo P, Sharrock NE, Mattis S, Szatrowski TP, Charlson ME: Cognitive effects after epidural vs general anesthesia in older adults. A randomized trial. *JAMA* 1995; 274(1):44-50.

43- Nielson WR, Gelb AW, Casey JE, Penny FJ, Merchant RN, Manninen PH. Long-term cognitive and social sequelae of general versus regional anesthesia during arthroplasty in the elderly. *Anesthesiol* 1990; 73(6):1103-9

44- Krenk L, Rasmussen LS, Kehlet H. New insights into the pathophysiology of postoperative cognitive dysfunction. *Acta Anaesthesiol Scand* 2010;54:951–6

45- Monk TG, Weldon BC, Garvan CW, et al. Predictors of cognitive dysfunction after major noncardiac surgery. *Anesthesiol* 2008; 108:18–30

46- Moller JT, Cluitmans P, Rasmussen LS et al. Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly ISPOCD1 study. ISPOCD investigators. International Study of Post-Operative Cognitive Dysfunction. *Lancet* 1998; 351(9106):857-61.

47- Raz, N. Aging of the brain and its impact on cognitive performance: Integration of structural and functional findings. In F. I. M. Craik & T. A. Salthouse (Eds.), *The handbook of aging and cognition* 2000:pp. 1–90. Mahwah, NJ: Erlbaum.

48- Raz, N. The aging brain observed in vivo: Differential changes and their modifiers. In R. Cabeza, L. Nyberg, & D. C. Park (Eds.), *Cognitive neuroscience of aging: Linking cognitive and cerebral aging* 2004:pp. 17–55. New York: Oxford University Press.

49- Andres, P., Guerrini, C., Phillips, L. H., & Perfect, T. J. Differential effects of aging on executive and automatic inhibition. *Dev Neuropsychol* 2008; 33:101–23.

50- Porges EC, Woods AJ, Edden RA at all. Frontal Gamma-Aminobutyric Acid Concentrations Are Associated With Cognitive Performance in Older Adults. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging* 2017; 2(1):38-44.

51- Liu F, Rainosek SW, Sadovova N et al. Protective effect of acetyl-L-carnitine on propofol-induced toxicity in embryonic neural stem cells. *Neurotoxicology*. 2014; 42:49–57.

52- Straiko MM, Young C, Cattano D et al. Lithium protects against anesthesia-induced developmental neuroapoptosis. *Anesthesiol* 2009; 110:862–8.

53- Zacharias R, Schmidt M, Kny J et al. Dose-dependent effects of erythropoietin in propofol anesthetized neonatal rats. *Brain Res.* 2010; 1343:14–9.

54-Young J, Murthy L, Westby M, Akunne A, O'Mahony R; Guideline Development Group. Diagnosis, prevention, and management of delirium: summary of NICE guidance. *BMJ* 2010; 28 vol:341:247-9.

55- Perez-Zoghbi JF, Zhu W, Grafe MR, Brambrink AM. Dexmedetomidine-mediated neuroprotection against sevoflurane-induced neurotoxicity extends to several brain regions in neonatal rats. *Br J Anaesth* 2017; 1;119(3):506-16.

56- Perez-Zoghbi JF, Zhu W, Grafe MR and Brambrink AM. Dexmedetomidine-mediated neuroprotection against sevoflurane-induced neurotoxicity extends to several brain regions in neonatal rats. *Br J Anaesth* 2017; 119 (3): 506–16.

57- Xu KX, Tao J, Zhang N, Wang JZ. Neuroprotective properties of vitamin C on equipotent anesthetic concentrations of desflurane, isoflurane, or sevoflurane in high fat diet fed neonatal mice. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8(7):10444-58

58-Satomoto M, Sun Z, Adachi YU, Makita K. Sugammadex-Enhanced Neuronal Apoptosis following Neonatal Sevoflurane Exposure in Mice. *Anesthesiol Res Pract* 2016; 2016:9682703. Epub 2016 Nov 8.

59- Karnwal A ve Lippmann M Letters to the Editor. *Anest and Analg*. April 2017 • Volume 124. Number 4.