

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

**BARİATRİK CERRAHİ UYGULANAN OLGULARDA;
MELATONİN, KORTİZOL, VÜCUT ISISI
DEĞİŞİKLİKLERİNİN VE MELATONİN SEVİYESİ İLE
ANALJEZİ İHTİYACI ARASINDAKİ İLİŞKİNİN
İNCELENMESİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. NESLİHAN ALTUNKAYA

TEZ DANIŞMANI

DOÇ. DR. MEHMET ALİ ERDOĞAN

MALATYA 2017

TEŞEKKÜR

Bu tez, İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon birimi tarafından 2016/49 proje numarası ile desteklenmiştir.

Pojemize verdikleri maddi destek için İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'ne teşekkür ederiz.



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLO LİSTESİ	IV
ŞEKİL ve RESİM LİSTESİ	V
GRAFİK LİSTESİ	VI
KISALTMALAR	VII
ÖZET	IX
ABSTRACT	XI
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Ağrı	3
2.2. Ağrı Sınıflaması	3
2.2.1 Akut Ağrı	4
2.2.2 Kronik Ağrı	4
2.3. Ağrı Reseptörleri	4
2.4. Ağrının Nörofizyolojisi ve Anatomisi	6
2.5. Postoperatif Ağrı	7
2.5.1.Tanım	7
2.5.2. Postoperatif Ağrının Organizmada Oluşturduğu Fizyopatolojik Değişiklikler... ..	8
2.5.3. Postoperatif Ağrı Tedavi Yöntemleri	10
2.6. Laporoskopik Cerrahide Postoperatif Ağrı	11
2.7. Hasta Kontrollü Analjezi	12
2.7.1. Hasta Kontrollü Analjezide Kullanılan Terimler	13
2.7.2. Hasta Kontrollü Analjezi Endikasyonları	14
2.7.3. Hasta Kontrollü Analjezi Kontrendikasyonları	14
2.7.4. HKA’de Kullanılan Ajanlar	14
2.7.5. Hasta Kontrollü Analjezi Uygulama Yöntemleri	14
2.8. Opioid Analjezikler	15
2.8.1. Sistemik Etki Mekanizmaları	15
2.8.2. Opioid Reseptörleri	16
2.8.3. Opioidlerin Sınıflandırılması	16

2.9. Parasetamol.....	19
2.9.1. Farmakokinetik Özellikleri.....	20
2.9.2. Farmakodinamik Özellikleri.....	20
2.10. Melatonin.....	22
2.10.1. Melatonin Sentezi	22
2.10.2. Melatonin Reseptörleri ve Etkileri	23
2.10.3. Melatoninin Analjezik Etkileri	24
2.10.4. Melatoninin Antinosiseptif Etkisinin Etki Mekanizması	24
2.10.5. Melatoninin Diğer Etkileri.....	25
2.11. Kortizol.....	26
2.11.1. Kortizolün Etkileri.....	28
2.11.2. Stres Yanıt ve Kortizol	28
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	30
4. BULGULAR	38
5. TARTIŞMA.....	43
6. SONUÇLAR.....	48
7. KAYNAKLAR.....	49

TABLO LİSTESİ

Tablo 1-Opioid Reseptörleri ve Klinik Etkileri	16
Tablo 2 Olguların demografik verileri	38
Tablo 3 Tüm izlem periyotlarındaki melatonin değerleri (ortalama±Standart sapma). Preoperatif değerleri ile karşılaştırıldığında tüm izlem periyotlarında anlamlı fark izlendi ($p<0.05$).	39
Tablo 4 Tüm izlem periyotlarındaki kortizol değerleri (ortalama±Standart sapma). Preoperatif değerleri ile karşılaştırıldığında intraoperatif, postoperatif 2., 10., gece 02:00 izlem periyotlarında anlamlı fark izlendi ($p<0.05$).....	40
Tablo 5 Olguların bulantı verileri	42
Tablo 6 Preoperatif ve postoperatif uyku VAS değerleri	42

ŞEKİL ve RESİM LİSTESİ

Şekil 1: A delta ve C liflerinin çıkan yolları (Dr. Yeşim Kutlutürk tarafından çizilmiştir ve izni ile kullanılmıştır.)	5
Şekil 2: Ağrının ileti mekanizması (Dr. Yeşim Kutlutürk tarafından çizilmiştir ve izni ile kullanılmıştır).	7
Şekil 3: Transdüksiyon (Dr. Yeşim Kutlutürk tarafından çizilmiştir ve izni ile kullanılmıştır.)	8
Şekil 4: Melatonin	22
Şekil 5: Kortizol	27
Resim 1: Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografisi (HPLC) cihazı ve ekipmanları	32
Resim 2: SPE ekstraksiyon sistemi	33

GRAFİK LİSTESİ

Grafik 1 Melatonin stardart kalibrasyon grafiği	34
Grafik 2 Bir bireye ait plazma melatonin kramatogramı pik çıkış zamanı 7.59 dakika (Retantion time RT 7.59min)	35
Grafik 3 Melatonin düzeyi-morfin tüketimi ilişkisi	38
Grafik 4 Melatonin seviyesinin 24 saatlik değişim grafiği.	39
Grafik 5 Olguların kortizol düzeylerinin 24 saatlik değişimi.....	40
Grafik 6 Olguların 24 saatlik vücut ısısı değişimi.....	41
Grafik 7 Olguların postoperatif VAS skorları.	41



KISALTMALAR

11 β-HSD-1	: 11 β - hidroksisteroid dehidrogenaz tip 1
11 β-HSD-2	: 11 β - hidroksisteroid dehidrogenaz tip 2
5-LOX	: 5-lipooksijenaz
ACTH	: Adrenokortikotropik hormon
ADH	: Antidiüretik hormon
ASA	: American Society of Anesthesiology
BİS	: Bispektral indeks
BKİ	: Beden Kitle İndeksi
c-AMP	: Siklik adenosin monofosfat
CO₂	: Karbondioksit
COX	: Siklooksijenaz
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
g	: Gram
GABA	: Gamma aminobutirik asit
GH	: Growth hormon
GnRH	: Gonadotropin salıverici hormon
GR	: Glukokortikoid reseptörü
HHA	: Hipotalamus-hipofiz-adrenal
HKA	: Hasta Kontrollü Analjezi
HKİA	: Hasta Kontrollü İntravenöz Analjezi
HPLC	: Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografisi
IASP	: Uluslararası ağrı teşkilatı taksonomi komitesi
IM	: İntramüsküler
IV	: İntravenöz
KBG	: Kortizol bağlayıcı globulin
KTZ	: Kemoreseptör triger zonun
MAK	: Minimum alveolar konsantrasyon
MR	: Mineralokortikoid reseptörü
MRR	: Melatonin related receptor
MSS	: Merkezi sinir sistemi

MT1	: Melatonin receptor 1
MT2	: melatonin receptor 2
NSAİİ	: Non steroidal antiinflamatuvar ilaç
O₂	: Oksijen
QC	: Kalite kontrol
sa.	: saat
SCN	: suprakiazmatik çekirdek
VAS	: Vizüel analog skala
VIP	: Vazoaktif İntestinal Peptid



ÖZET

Amaç

Major cerrahi operasyonlar, postoperatif dönemde endokrin-metabolik ve cerrahi stres yanıtı ile karakterizedir. Majör cerrahi sonrasında ağrı, yorgunluk, uyku, genel durum ve bilişsel fonksiyon bozukluğu sık görülmektedir.

Postoperatif morbidite üzerine uyku ve sirkadiyen ritim bozukluğunun etkili olabileceği düşünülmektedir. Melatonin; anksiyolitik, sedatif, analjezik etkiye sahip olup endokrin ritmin düzenlenmesinde önemli rolü vardır. Stres yanıt oluştuğunda organizmanın hayatta kalabilmesi için kortizolün de önemli rolü vardır.

Bu prospektif gözlemsel çalışmadaki amacımız; laparoskopik bariatrik cerrahi uygulanan olguların, endojen melatonin düzeyi, kortizol seviyeleri ve vücut sıcaklıklarını değerlendirmek, melatonin düzeyi ile postoperatif morfin tüketimi arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

Materyal ve Metot

Laparoskopik bariatrik cerrahi planlanan 18-65 yaş arası, American Society of Anesthesiology (ASA) I-II, obez, vücut kitle indeksi 40 kg/m^2 nin üzerinde olan toplam 30 olguda gerçekleştirildi.

Premedikasyon verilmeden operasyona alınan olgulara: 2-3 mg/kg propofol, 1 µg/kg fentanil ve kas gevşemesi için 0.6 mg/kg rokuronyum ile standart genel anestezi uygulandı. Anestezinin idamesi 1 MAK sevofluran, %40 O₂ - %60 hava ile sağlandı, BİS değeri 40-60 arasında tutuldu.

Preoperatif, intraoperatif 2. saat ve postoperatif 2., 6., 10., gece 02:00 ve postoperatif 24. saatte melatonin ve kortizol için 5 ml kan örnekleri alındı. Vücut sıcaklıkları bu izlem periyodlarında kaydedildi.

Postoperatif ağrı yönetimi için 1 g iv parasetamol (Perfalgan® 1 g/100 mL flakon) 30 dakikada yavaş infüzyon şeklinde, operasyon sonunda cilt kapatılmadan önce ve postoperatif ilk 24 saat (sa.) 6 saatte bir olmak üzere uygulandı ve tüm hastalara 10 mL Morfin Sülfat (100mg) + 90 mL SF ile hazırlanmış hasta kontrollü analjezi (HKA) 1mg bolus ve 15 dk. kilitli kalma süresi ile ayarlanarak, postoperatif 24 sa. süresince uygulandı.

Morfin tüketimi, bulantı-kusma, kaşıntı ve sedasyon skorları postoperatif 2., 6., 10., gece 02:00 ve postoperatif 24. saatte kaydedildi.

Bulgular

Olguların demografik verileri benzerdi. Preoperatif plazma melatonin düzeyi ortalaması 78.96 ± 39.82 pg/mL idi. Melatonin sekresyonunun 24 saatlik dönemde sirkadiyen ritmini koruduğu ve bu dönemdeki en yüksek melatonin düzeyinin (39.09 ± 31.02) gece 02:00'de olduğu saptandı. Melatonin düzeylerinde preoperatif döneme göre tüm ölçüm zamanlarında anlamlı azalma mevcuttu. Olguların plazma melatonin düzeyleri ile postoperatif morfin tüketimi değerleri arasında tüm izlem periyodlarında anlamlı korelasyon görüldü. Preoperatif plazma kortizol düzeyi ortalaması 15.78 ± 6.70 µ/dl idi. Kortizol salınımının 24 saatlik dönemde sirkadiyen ritmini koruduğu, en düşük kortizol düzeyinin (9.82 ± 6.29) gece 02:00'de olduğu saptandı. Kortizol düzeyinin preoperatif değerlere göre intraoperatif dönem ve postoperatif 6. saate kadar yükseldiği tespit edildi. Kortizol düzeyleri preoperatif dönemle karşılaştırıldığında postoperatif 6. ve 24. saatler hariç diğer izlem periyodları arasında anlamlı fark vardı ($p < 0.05$). Olguların vücut sıcaklıkları tüm ölçüm periyodlarında benzerdi.

Sonuç

Sonuç olarak, laparoskopik bariatrik cerrahi uygulanan obez olgularda yapılan bu prospektif gözlemsel çalışmada; melatoninin diüurnal bir ritim sergilediği ancak plazma melatonin seviyelerinin, intraoperatif ve postoperatif dönemde preoperatif değerine göre azalma paterni izlediği belirlendi. Melatonin seviyesindeki azalma ile morfin tüketimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu gösterildi. Kortizol de diüurnal ritimde idi, seviyeleri postoperatif 6. saate kadar arttı, 6. saatten sonra azalarak gece 02:00 da en düşük değerine ulaştı ve postoperatif 24. saatte bazal değerine yaklaştı.

Anahtar kelimeler: Melatonin, bariatrik cerrahi, kortizol, postoperatif analjezi

ABSTRACT

Objective

Major surgical operations are characterized by endocrine-metabolic and surgical stress response during postoperative period. Pain, fatigue, sleep, general condition and cognitive dysfunction are common after major surgery.

It is suggested that sleep and circadian rhythm disturbance may be had an influence on postoperative morbidity. Melatonin, which has anxiolytic, sedative, and analgesic effects, plays an important role in regulation of endocrine rhythm. Cortisol also plays an important role in the survival of the organism when a stress response occurs.

In this prospective observational study; we aimed to evaluate the endogenous melatonin levels, cortisol levels and body temperature, and to investigate the relationship between melatonin level and postoperative morphine consumption in laparoscopic bariatric surgery patients.

Materials and Methods

A total of 34 patients, between the age of 18-65, ASA I-II, obesity, body mass index over 40 kg /m², scheduled for laparoscopic bariatric surgery were enrolled into study.

Patients were taken into operating room without any premedication. General anesthesia was induced with 2-3 mg / kg propofol, 1 µg / kg fentanyl, and 0.6 mg / kg rocuronium for muscle relaxation. Anesthesia was maintained with 1 MAK sevofluran and mixture of 40% O₂- 60% air. BIS value was kept between 40-60.

Five ml blood sample were taken preoperatively, intraoperatively at 2 hours, postoperatively at 2, 6, 10, 24 hours and at 02:00 postoperatively to assess melatonin and cortisol levels. Body temperatures were also recorded during these monitoring periods.

One g iv acetaminophen (Perfalgan® 1 g / 100 mL vial) was infused slowly in 30 minutes, at the end of the operation before wound closure and in every 6 hours until 24 hours postoperatively for postoperative pain management. Also, PCA using 10 mL of morphine sulfate (100 mg) plus 90 mL of SF (1 mg bolus with a 15min lockout), was set up for postoperative 24 h. Morphine consumption at postoperative 2, 6, 10, 24 hours and at 02:00 were recorded.

Results

The demographic data of the patients were similar. The mean preoperative plasma melatonin level was 78.96 ± 39.82 pg/mL. We found that melatonin secretion maintained circadian rhythm in the 24-hour period and that the highest melatonin level (39.09 ± 31.02) was at 02:00 in this period. There was a significant decrease in melatonin levels at all measurement times compared to the preoperative levels. Significant correlations were observed between plasma melatonin levels and postoperative morphine consumption values in all follow-up periods. The mean preoperative plasma cortisol level was 15.78 ± 6.70 µ/dl. We found that cortisol secretion maintained circadian rhythm in the 24-hour period and that the lowest cortisol level (9.82 ± 6.29) was at 02:00 in this period. According to preoperative values, we found an increase at intraoperatively and until postoperative 6 hours. Compared with preoperative values, there was a significant difference in follow-up periods except postoperative 6th and postoperative 24th hours. The body temperatures of the cases were similar in all measurement periods.

Conclusion

In conclusion, in this prospective observational study in obese patients undergoing laparoscopic bariatric surgery, melatonin showed diurnal rhythm but reduced melatonin levels were observed in intraoperative and postoperative period compared to preoperative value. A statistically significant relationship was found between the decrease in melatonin level and increase in consumption of morphine. Cortisol was also present in the diurnal rhythm, level increased till 6 hours postoperatively, decreased after 6 hours and reduced the lowest value at 02:00 and reached the almost baseline level at 24 hours postoperatively.

Keywords: Melatonin, bariatric surgery, cortisol, postoperative analgesia

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Biyolojik ritimdeki değişiklikler antik çağdan beri gözlemlenmektedir. Ancak biyolojik ritim bilimi olan kronobiyolojinin gerçek anlamda ortaya konulması 18. yüzyılı bulmuştur. Biyolojik ritimler sirkadiyen ritimle kontrol edilmektedir. Memelilerde primer sirkadiyen ritim hipotalamus tabanında suprakiazmatik nükleusta lokalizedir. Sirkadiyen ritimler periferik dokularda da bulunur. Genetik ve biyokimyasal tekniklerle ritim geni olarak adlandırılan, sirkadiyen ritmin oluşumunda doğrudan ilişkili birçok gen tanımlanmıştır. Dolaşımdaki hormonlar, bunların reseptörleri, büyük fizyolojik fonksiyonların tümü, çok sayıda ilacın farmakokinetik ve farmakodinamikleri ve astım gibi çeşitli hastalıkların semptomları için sirkadiyen değişiklikler bildirilmiştir. Biyolojik ritmin lokal anestezikler, hipnotikler ve kas gevşeticiler gibi anestezik ajanların etkisini ve farmakolojisini değiştirebildiği gösterilmiştir (1-2).

Melatonin pineal bezden salgılanan bir hormondur, aydınlık ve karanlık ortamlara göre endokrin ritmin düzenlenmesinde görevlidir, günlük biyoritim göstermektedir. Anksiyolitik, sedatif, analjezik etkileriyle iyi bir anestezik donanımına sahiptir. Melatonin salgılanmasındaki düzensizlik uyku bozukluğuna, yoğun bakım ünitesinde psikoza ve birçok davranış bozukluğuna neden olmaktadır (3).

Major cerrahi operasyonlar, postoperatif dönemde endokrin-metabolik ve cerrahi stres yanıt ile karakterizedir. Minimal invaziv cerrahi ve humoral blokaj tekniklerinin kullanımıyla cerrahi stres yanıtın modifikasyonu sağlanarak postoperatif hastaların bakımı konusunda önemli ilerleme kaydedilmiştir. Buna rağmen hala birçok hasta major cerrahiden sonrada ağrı, yorgunluk, uyku, genel durum ve bilişsel fonksiyon bozukluğundan yakınmaktadır. Postoperatif morbidite üzerine uyku bozukluklarının ve sirkadiyen ritim bozukluğunun etkili olabileceği düşünülmektedir (4).

Postoperatif ağrı cerrahi kesi ile başlayan ve zamanla dokunun iyileşmesi ile azalan akut bir ağrıdır (5). Postoperatif ağrıyı en aza indirmek etik bir zorunluluktur (6). İyi bir postoperatif ağrı tedavisi; hasta memnuniyetinin artmasını sağlar, hastanede kalış zamanını, bakım maliyetlerini ve komplikasyonları azaltır (7). Postoperatif ağrı için sıklıkla kullanılan opioid analjeziklerin spontan solunumu deprese etmeleri ve gastrointestinal sisteme olan yan etkileri sebebiyle kullanılan dozlarının azaltılması istenir. Tüketilen dozun azaltılması istenmeyen yan etkilerin de azalmasına olanak sağlayacaktır.

Amaç yeterli analjeziyi mümkün olan en düşük doz analjezik dozuyla sağlamak olmalıdır (8).

Cerrahi bölgeden çıkan uyarıların hipotalamik-hipofizer hormon salınımını ve sempatik sistemi aktive etmesi ile katekolaminler ve kortizol gibi katabolik hormonların salınımı artar. Plazma kortizol seviyesi de cerrahi uyarı ile hızlı şekilde ve uyarının şiddeti ile paralel olarak artar (9).

Günümüzde evrensel bir sağlık problemi olarak görülen obezitenin her geçen gün insidansı hızla artmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), obezitenin tanımı için kilogram cinsinden vücut ağırlığının metre cinsinden boyun karesine oranı olarak bilinen Beden Kitle İndeksi (BKİ)'nin kullanılmasını önermektedir ve BKİ'si 30'un üzerinde olanlar obez, 40'in üzerinde olanlar ise morbid obez olarak tanımlanmaktadır (10). Obezite günümüzde tedavi edilmesi gerekli bir hastalık olarak düşünülmektedir. Bariatrik cerrahi dışındaki tedaviler vardır ancak kalıcı tedavi sağlamaktan uzaktır (11). Bu durum bariatrik cerrahinin vaka sayısının ve öneminin artışına sebep olmuştur.

Bu çalışmamızdaki birincil amacımız; genel anestezi altında laparoskopik bariatrik cerrahi uygulanan olguların, endojen melatonin düzeyi ile postoperatif morfin tüketimi arasındaki ilişkiyi araştırmak, ikincil amacımız ise preoperatif, intraoperatif ve postoperatif 24 saatlik periyotta endojen melatonin, kortizol düzeyi ve vücut sıcaklıklarının değişimlerini incelemektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Ağrı

Subjektif bir algılayış olan ağrının birbirinden çok farklı tanımları yapılmıştır. Uluslararası Ağrı Teşkilatı Taksonomi Komitesi (IASP-International Association for the Study of Pain)'nin yaptığı ağrı tanımı şöyledir; vücudun belli bir bölgesinden kaynaklanan, kuvvetli bir doku hasarına bağlı olan ya da olmayan, subjektif, insanın geçmişte edindiği, primitif protektif tecrübeleri ile ilgili, sensoryal, hoş olmayan emosyonel bir duyum, davranış şeklidir (12).

2.2. Ağrı Sınıflaması

Ağrının sınıflaması ağrıya yaklaşımda önemli unsurlardan biridir. Ağrının sınıflaması genellikle şu şekilde yapılır (13).

- Süresine göre;
 - Akut ağrı
 - Kronik ağrı
- Kaynaklandığı bölgeye göre
 - Visseral ağrı
 - Sempatik ağrı
 - Somatik ağrı
- Mekanizmalarına göre
 - Nosiseptif ağrı
 - Nöropatik ağrı
 - Deaferantasyon ağrısı
 - Psikosomatik ağrı
 - Reaktif ağrı
- Kliniğine göre
 - Fizyolojik
 - Patolojik

2.2.1 Akut Ağrı

Başlangıcı ani olan, sebep olan lezyon ile zaman, yer, şiddet bakımından yakın bir ilişkinin olduğu, doku hasarıyla başlayıp, yara iyileşmesiyle gittikçe azalan veya yok olan ağrıdır. Ağrıyla beraber otonom sinir sistemi aktivasyonuna bağlı olarak hipertansiyon, taşikardi, solukluk gibi belirtiler olabilir. Renal kolik, myokard infarktüsü, diş çekimi gibi ağrılar ve çalışmamızın esas konusu olan postoperatif ağrı bu gruptadır. Bu süre 3-6 ayı aştıktan sonra kronik özellik kazanabilir (14).

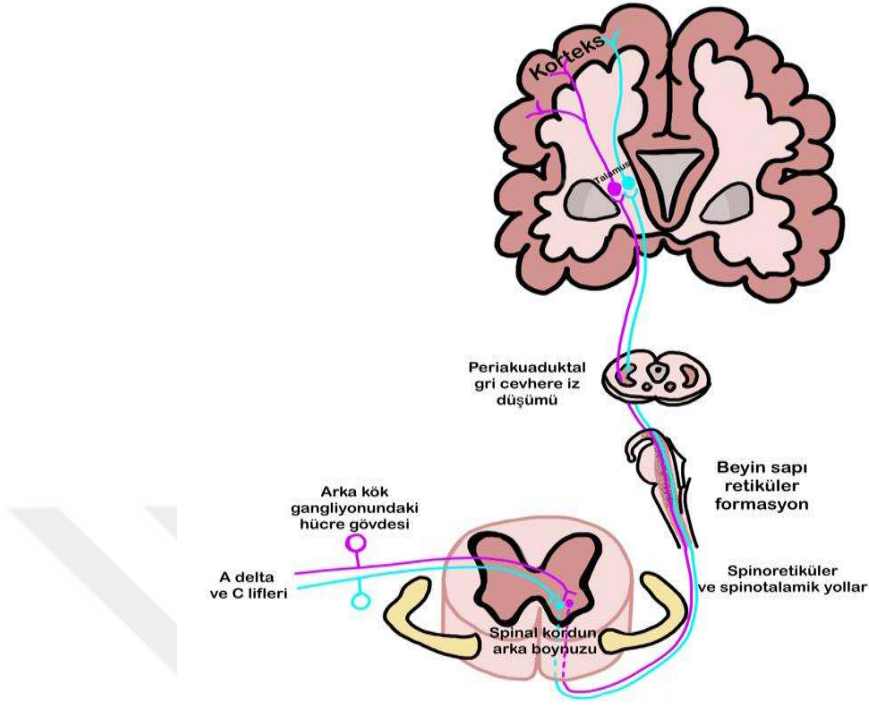
2.2.2 Kronik Ağrı

Hasarın neden olduğu hastalığın iyileşme sürecini aşan ağrılardır. Kronik ağrı kişinin hayat kalitesini azaltır ve kişi anormal davranışlar sergileyebilir. Travmanın sinir hasarı ile giden geç sonuçları, dejeneratif, otoimmün, neoplastik durumlar ve psikojenik sebepler kronik ağrı nedenleri arasında sayılabilir. Kronik ağrılı çoğu kişide, akut ağrıdaki kadar otonomik yanıtlar beklenmez. Sempatik tonus artışı, nöroendokrin fonksiyonda artış vardır ve belirgindir. Kronik ağrıda çevresel ve kişisel etkenler rol oynamaktadır (14).

2.3. Ağrı Reseptörleri

Ağrının santral sinir sistemi tarafından algılanması ve vücudun buna cevabının tümüne “nositepsiyon” denir. Bu olayın başlangıcı, ağrıyı algılamaya özelleşmiş sinir uçlarından başlar ve bu özelleşmiş yapılara nosiseptör denir (15).

Nosiseptörler, vücutta salgılanan kuvvetli mekanik, termal ve nöromediyatör işlevi gören maddelerce uyarılmaktadır. Nosiseptörlerin uyarılması sonrası depolarizasyon başlar ve bu depolarizasyon primer afferent liflerle (A delta ve C lifleri) zararlı impulslar olarak merkezi sinir sistemi (MSS)’ ne aktarılır (15).



Şekil 1: A delta ve C liflerinin çıkan yolları (Dr. Yeşim Kutlutürk tarafından çizilmiştir ve izni ile kullanılmıştır.)

Nöromediyatörlerin sınıflandırılması: Nöromediyatörler kimyasal yapılarına göre üçe ayrılmıştır:

- 1-Aminoasit yapısında olanlar:** Glisin, glutamik asit, GABA, aspartik asit.
- 2-Peptid yapısında olanlar:** Somatostatin, P maddesi, endojen opioid peptidler, vazoaktif intestinal peptid.
- 3-Amin yapısında olanlar:** Noradrenalin, adrenalin, dopamin, serotonin, asetilkolin, histamin.

Bu nöromediyatörlerin dokularda dağılımı net olmamakla birlikte muhtemelen şöyledir:

- İnen kontrol sisteminde;** noradrenalin, serotonin, dopamin, enkefalin.
- Primer afferent terminallerinde;** VİP, somatostatin ve P maddesi.
- İnternöronlarda;** GABA, asetilkolin, P maddesi, somatostatin, enkefalin.

2.4. Ağrının Nörofizyolojisi ve Anatomisi

Ağrının algılanması periferde yer alan, ağrıya duyarlı nosiseptörlerin aktivasyonu veya hasarlanan dokudan salınan mediyatörlerle, medulla spinalise afferent transmisyon ve dorsal boynuz üzerinden yüksek merkezlere iletimlerle gerçekleşmektedir (16).

Doku hasarlanması ile ağrının algılanma seviyesine kadar gerçekleşen elektrokimyasal olayların tümüne nosisepsiyon denir. Nosisepsiyon vücutta herhangi bir yerde olan destrüksiyonun nosiseptörler tarafından santral sinir sistemine iletilip algılanması ve buna karşı gerekli önlemlerin alınmasıdır. Ağrı nosisepsiyon içinde bir algılama durumudur (17).

Ağrı ileti sisteminin tümünü kapsayan nosisepsiyon dört fizyolojik olay sonucudur:

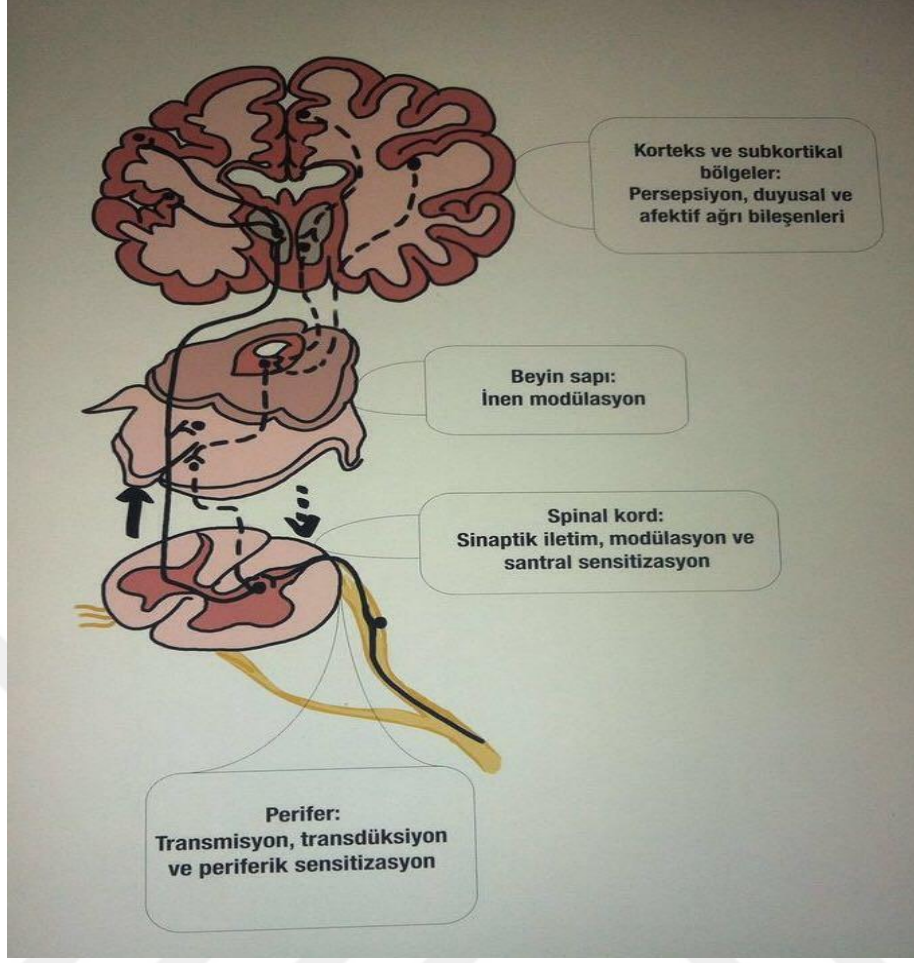
1-Transdüksiyon: Sensoriyal sinir uçlarında noksiyus uyarının elektriksel aktiviteye dönüştürüldüğü aşamadır. Örnek olarak kimyasal, mekanik ve termal bir uyarın kendileri ile ilgili reseptörleri uyardığı gibi nosiseptörleri de uyarır ve sonuç olarak uyarınların elektrik enerjisine dönüştürülmesine transdüksiyon denir (18-19).

2-Transmisyon: Nosiseptörlerce algılanan uyarının santral sinir sistemine iletilmesidir. Transmisyonda nöral yollar üç bileşen şeklindedir: Spinal korda ulaşan primer sensöriyal afferent nöronları, talamo kortikal projeksiyon, spinal korddan beyin sapı ve talamusa kadar uzanan çıkış kontrol sistemi nöronları (18).

3-Modülasyon: Transmisyon iletinin inen nöral yollar ile azaltılması yani iletimde değişiklikler yapılmasıdır. Omurilik düzeyinde oluşan bir olaydır (19).

4-Persepsiyon: Emosyonel, subjektif ve kişisel psikolojik özellikler ile ağrının algılandığı son aşamadır (18).

Nosiseptörler, tüm deri, deri altı dokularında yer alır, yapısal olarak çıplak ve serbest sinir uçlarıdır. Bunların hücre cisimleri trigeminal ve spinal ganglionlarda yer alır. Bu sinir uçları miyelinsiz C lifleri ile küçük, miyelinli A-delta liflerinin distal uzantılarından meydana gelir. A-delta liflerinin uçları genellikle uyarıldıkları tipe göre termal veya mekanik nosiseptörler olarak adlandırılır. Bu nosiseptörlerden kalkan afferent uyarılar A-delta lifleri boyunca 2.5-20 m/sn hız ile iletilir. Bu nosiseptörlerin aktivasyonu iğneleyici, keskin ve iyi lokalize edilebilen bir ağrı oluşturur. C liflerinin uçları olan nosiseptörler ise polimodal nosiseptör diye adlandırılır. Şiddetli kimyasal, mekanik, aşırı sıcak ve soğuk uyarılarla aktive olurlar ve impulsları çok yavaş bir hızla (2.5 m/sn hızın altında) iletilir. Daha donuk, daha yaygın bir ağrı ve hiperestezi oluştururlar (20).



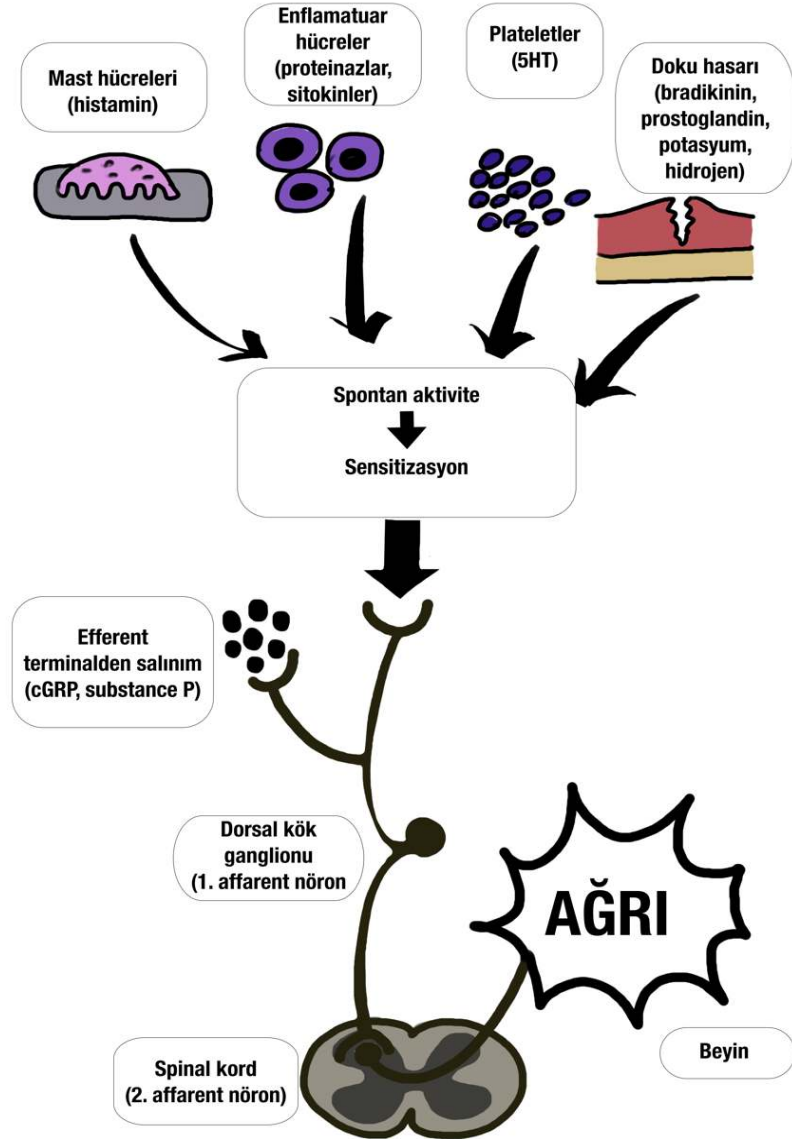
Şekil 2: Ağrının ileti mekanizması (Dr. Yeşim Kutlutürk tarafından çizilmiştir ve izni ile kullanılmıştır).

2.5. Postoperatif Ağrı

2.5.1.Tanım

Cerrahi travma ile başlayarak, giderek azalan ve en sonunda doku iyileşmesi ile sona eren akut patolojik bir ağrıdır. Son yıllarda postoperatif ağrının patofizyolojisi ve kontrolü için yeni ilaçlar ve yeni yöntemler bulunmasına karşın hala önemli bir sağlık sorunudur. Postoperatif ağrı sadece hastaya acı ve rahatsızlık veren bir durum olmaktan daha öte bir kavramdır (21). Postoperatif ağrı bir çok sistemin aktivitesini olumsuz yönde etkileyerek fonksiyonlarını bozmaktadır. Bütün bu değişiklikler homeostazisi olumsuz yönde etkiler (22-23). Ağrının postoperatif iyileşmeyi olumsuz yönde etkilediği biliniyor. Bundan dolayı postoperatif ağrı kontrolü çok önemli bir yere sahiptir.

TRANSDÜKSİYON



Şekil 3: Transdüksiyon (Dr. Yeşim Kutlutürk tarafından çizilmiştir ve izni ile kullanılmıştır.)

2.5.2. Postoperatif Ağrının Organizmada Oluşturduğu Fizyopatolojik Değişiklikler

Solunum Sistemi Üzerine Etkileri:

Pulmoner disfonksiyon, cerrahi ve anestezi sonrası mortalite ve morbiditeyi etkileyen önemli belirteçlerden biridir. Toraks ve intraabdominal cerrahi, obezite, yaş, pulmoner bir hastalığın önceden olması postoperatif pulmoner disfonksiyon olma

ihtimalini arttıran risk faktörleridir.

Ağrılı uyaranlarla birlikte özellikle göğüs ve karın bölgesindeki operasyonlar sonucunda spinal refleksi cevaben kas spazmı gelişir. Kas spazmı ile birlikte istemsiz olarak toraks, karın ve diyafragmanın kas hareketlerinin azalması, interkostal kasların tonusunun artmasına sebep olur. Göğüs duvarı hareketlerinin sınırlanmasıyla tidal volüm ve fonksiyonel rezidüel kapasite azalarak ateletazi oluşabilir. Bu durum bazen hipoksemiye hipoveilasyona sebep olmakta ve intrapulmoner şantın oluşumunu kolaylaştırmaktadır. Sonuçta solunum işinin artmasıyla vücudun oksijen (O₂) tüketimi ve karbondioksit (CO₂) üretimi artar (24-25).

Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri:

Ağrının oluşturduğu sempatik aktivite artışı ile taşikardi ve hipertansiyon görülür. Ayrıca sistemik vasküler dirençte, strot volümde, kardiyak iş yükünde ve miyokard oksijen tüketiminde artış olur. Ağrı miyokardın oksijen gereksinimini ve böylece var olan iskemiye de artırır. Ağrı kontrolünün yetersiz olması kardiyak aritmilere, hipertansiyona ve miyokard iskemisine sebep olur. Miyokard enfarktüsü riskinin erken ameliyat sonrası dönemde, geç döneme kıyasla daha fazla olduğu bildirilmiştir (26-27).

Gastrointestinal ve Üriner Sistem Üzerine Etkileri:

Sempatik tonus ve sfinkter tonusu artar. Ek olarak barsak ve mesane motilitesinin de azalmasıyla sırasıyla ileus ve idrar retansiyonu görülebilir. Mide asidi sekresyonunun artmasıyla stres ülseri gelişebilir. Bulantı, kusma ve kabızlık gibi şikayetler sık izlenir. Abdomendeki gerginlik hali solunum fonksiyonlarını olumsuz yönde etkiler (28).

Endokrin Sistem Üzerine Etkileri:

Sempatik tonus ve hipotalamik stimülasyonun sonucunda hormonal stres yanıtı olarak katekolamin ve katabolik hormonların (kortizol, ACTH, GH, glukagon, cAMP, aldosteron, renin, anjiotensin II) salınımı artar, anabolik hormonların (insülin, testosteron) salınımı ise azalır. Şiddetli ağrıda, artmış katekolamin cevabı alınır ve katekolaminlerin plazma seviyeleri normalin birkaç kat üzerine yükselir. Hastalarda negatif azot dengesi meydana gelir, karbonhidrat toleransı azalır, lipoliz artar. Kortizol, antidiüretik hormon (ADH) ve aldosteron gibi hormonların artışıyla sodyum ve su tutulumu artar. Artmış olan bu hormonal değişiklikler neticesinde sodyum ve su retansiyonu, kan şekerinde, serbest yağ asitlerinde, laktat ve keton cisimlerinde artış meydana gelir. Metabolik substratlar

depolardan elde edilir. Bu olaylar devam ederse katabolik bir olay ve negatif nitrojen dengesi görülür (26-27).

Hematolojik Etkileri:

Ağrıya neden olacağı endişesiyle hastanın fiziksel aktivitesini kısıtlaması yani hareketsizliği venöz staza yol açarak kanın alt ekstremitelerde göllenmesine sebep olur. Staz, kan viskozitesini ve trombosit agregasyonunu artırır. Staz ve pıhtılaşmanın artması derin ven trombozu ve pulmoner emboli ihtimalini artırır. Stres, lökositlerde artış yaparken lenfositlerde ise azalmaya neden olur. Retiküloendotelial sistemde depresyon yapar, bu da hastayı enfeksiyonlara karşı savunmasız hale getirir (26-27).

2.5.3. Postoperatif Ağrı Tedavi Yöntemleri

Postoperatif ağrı tedavisinde hedef, hastanın rahatsızlığını minimale indirme veya tamamen ortadan kaldırma, derlenmeyi hızlandırma, yan etkilerden kaçınma veya önleme ve tedaviyi ekonomik hale getirmek olmalıdır. Postoperatif ağrı için ideal bir tedavi şekli bulunmamaktadır. Hastanın yaşı, fizik durumu, ağrının şiddeti ve beklenen süresi, cerrahi girişimin yeri ve niteliği, yöntemin hastada oluşturabileceği riskler gözönünde bulundurulmalı ve mümkünse analjezi yöntemi anestezi uygulanmasının bir parçası gibi kabul edilerek anestezi verilmeden planlanmalıdır (25, 29-31).

Postoperatif analjezi yöntemleri şu şekildedir:

1. Opioid uygulamaları:

- İntramuskuler enjeksiyon
- Subkutan enjeksiyon
- Oral (tablet, karışım)
- Hasta Kontrollü Analjezi (HKA)
- İntravenöz (İV) (intermittan bolus, sürekli infüzyon)
- Epidural (intermittan bolus, sürekli infüzyon)
- Sublingual
- Rektal
- Oral transmukozal
- İntranazal
- Transdermal

2. Non opioid analjezik uygulaması:

- Parasetamol (oral, rektal, iv.)
- Metamizol (oral, rektal, intramusküler (im.), iv.)
- Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİ) (oral, rektal, im., iv., intraartiküler)

3. Adjuvan analjezik uygulaması:

- Ketamin
- Magnezyum sülfat
- Klonidin
- Gabapentin
- Neostigmin

4. Bölgesel yöntemler:

- Epidural (lokal anestezipler ve/veya opioidler ve/veya adjuvanlar)
- Spinal (lokal anestezipler ve/veya opioidler ve/veya adjuvanlar)
- Periferik sinir bloğu (lokal anestezipler ve/veya opioidler ve/veya adjuvanlar)
- Paravertebral (lokal anestezipler ve/veya opioidler ve/veya adjuvanlar)
- Yara yeri infiltrasyonu (lokal anestezipler ve/veya opioidler ve/veya adjuvanlar)
- İntraplevral (lokal anestezipler ve/veya opioidler ve/veya adjuvanlar)
- İntraartiküler (lokal anestezipler ve/veya opioidler)

5. Nonfarmakolojik yöntemler:

- Transkütan elektriksel sinir stimülasyonu (TENS)
- Akupunktur
- Krioanaljezi

6. Psikolojik yöntemler (32)

2.6. Laparoskopik Cerrahide Postoperatif Ağrı

Postoperatif ağrı laparoskopik cerrahide konvansiyonel cerrahiye göre daha az görülmekte ancak laparoskopik cerrahi tamamen ağrısız bir ameliyat değildir. Ağrı; cerrahi manüplasyona bağlı, doku travması, ameliyat boyunca uygulanan intraabdominal basınç seviyesi ve basınç artışına, intraperitoneal verilen karbondioksitin (CO₂) irrite etmesine, pariyetal peritondaki mikrorüptürlere bağlı görülen visseral orijinli ağrı ile trokarların karın duvarına giriş yerlerinden kaynaklanan insizyonlara bağlıdır. Bu ağrı somatik tiptedir.

Bazen ağrı insizyon bölgesinden, visseral yapılardan ve subdiyafragmatik bölgeden (omuz ağrısı şeklinde) kaynaklanabilir. Omuz ağrısının şiddeti genelde hafiftir, 24 saate kadar uzayabilmektedir. İnsizyonel ağrının şiddeti hafif veya orta düzeyde olmakta ve postoperatif dönemin hemen sonrasında fazlaca hissedilirken zamanla şiddeti azalmaktadır (33).

Ağrı, bireyler arasında belirgin değişiklikler göstermektedir. Bunun nedeni tam olarak bilinmemekle beraber sosyo kültürel ve kişiye özel faktörler haricindeki olası sebepler şöyle sıralanabilir; insizyon boyutlarındaki farklılıklar, opereasyonun süresi, cerrahi işlemin bitiminde boşlukta kan, safra ya da insuflasyondaki CO₂'ye maruziyet süresi ve operasyon bölgesinde rezidü gaz kalmasıdır. Bunlarla birlikte cerrahın tecrübesi, kan kaybı miktarı ve lokal ağrı medyatörlerini dilüe edecek serum fizyolojik miktarının ne ölçüde kullanıldığı gibi etmenler de sıralanabilir. Bu nedenle laparoskopi sonrasındaki ağrıyı spesifik tek bir faktöre bağlamak güçtür (34). Ağrı on iki saate veya birkaç güne kadar uzayabilir (35). Postoperatif dönemde ağrının azaltılmasında en önemli etkenlerden biri cerrahi bitiminde desüflasyon ile karbondioksitin özenle uzaklaştırılmasıdır (36-37).

Batın içinde geniş periton yüzeyine verilen gazın basıncı, ısı nem oranı, volümü, insuflasyonun hızı ve desuflasyon sonrasında rezidü olarak batın içinde kalan gaz hacmi de postoperatif ağrı oluşumunda etkilidir (38). Karbondioksit insuflasyonu süre ve volümüyle orantılı olarak periton hasarı sonrasında peritoneal ayrılma ile meydana gelen değişiklikler yüzünden bağırsak yüzeylerindeki mezotel hücrelerinde kayıplar yaşanır (39). Hasarlanmış periton nedeniyle örtüsüz kalan alanlardan aktif kininler ve prostoglandinler açığa çıkar ve bu da postoperatif ağrıya neden olur. Peritoneal bütünlüğün bozulmasıyla birlikte bazı kimyasal ajanların ortamda artmasının ağrı algısını arttırdığından da bahsedilmektedir.

Laparoskopi sonrası postoperatif ağrının azaltılması için rektus kılıfının bloğu, CO₂'nin dışarı çıkması için intraabdominal dren konulması, intraperitoneal lokal anestezi uygulanması, trokar giriş yerine lokal anestezi ilaç verilmesi, NSAİİ ve opioid kullanarak dengeli analjezi ile ağrı azaltılabilir (40).

2.7. Hasta Kontrollü Analjezi

Hasta kontrollü analjezi (HKA), hekimin önceden seçtiği ilacı programladığı dozda, hastanın ağrısı oldukça kendi kendine uygulayabildiği bir devredir. Hastanın bir butona basması ile önceden belirlenen dozun uygulanmasını sağlayan ve özel bir pompanın

kullanıldığı infüzyon tekniğidir. HKA’de kullanılan iki yöntem vardır:

a) Bazal infüzyonlu HKA: Bu yöntemle sürekli bazal infüzyon devam ederken; diğer taraftan da ağrısı oldukça, hasta tarafından infüzyon pompasının butonu kullanılarak ek dozlar yapılarak kullanılmaktadır.

b) Bazal infüzyonsuz HKA: Bazal infüzyon olmaksızın sadece hastaların butonu kullandıkları ve kendilerine aralıklı olarak analjezik uyguladıkları şeklidir (41).

HKA’nin avantajları; analjezik ilacın plazmadaki konsantrasyonunun sabit bir seviyede tutulması, daha az dozda ilaçla ve daha az yan etki ile yeterli analjezi sağlanması, hastanın fiziksel aktivitesini daha hızlı kazanması, hemşirelerin sık rahatsız edilmemesi, hızlı ağrı giderilmesi, hastanın kendi ağrısını kontrol edebilmesi, dozun tam titrasyonu ve intramusküler enjeksiyonlardan kaçınma sayılabilir (42).

2.7.1. Hasta Kontrollü Analjezide Kullanılan Terimler

Terminolojik olarak, HKA’de sık kullanılan bazı terimler vardır: (43-44).

1) Yükleme dozu (Loading dose): Sistem çalışmaya başladığında hastanın ağrısını hızla azaltmak için analjeziğin serum seviyesini analjezik etkinlik oluşturacak seviyeye çıkarmak için verilen analjezik miktarıdır.

2) Bolus doz (Demand dose): Hastanın kendisine belirli zaman aralıklarında verebildiği doz miktarıdır. Buna HKA dozu veya idame dozu da denir. Hastanın cihaza bağlı bir butona basması ile bolus dozu verilmeye başlanır (başarılı istek). Analjezik ilacın yan etkilerinden kaçınmak amacıyla hastanın her butona basışında bolus dozunun hastaya verilmesine müsaade edilmez (başarısız istek). Analjezik yöntemin etkinliğinin sorgulanmasında başarılı istekler kadar başarısız istek sayısı da önemlidir. Bu istek/bolus oranı (demand/delivery ratio) hastanın ağrı düzeyi, HKA’yi anlama seviyesi ve anksiyete derecesi hakkında da doktora bilgi verir.

3) Bazal infüzyon: Birçok HKA cihazında sabit hızlı infüzyon, sabit hızlı infüzyon+bolus ve bolus isteğine göre ayarlanan infüzyon seçenekleri vardır. Bolus isteğine göre ayarlanan infüzyon seçeneği analjezi kalitesini artırmak ve yan etkileri azaltmak için tasarlanmıştır.

4) Kilitli kalma süresi (Lockout time): HKA cihazının hastanın devam eden yeni isteklerine cevap vermediği dönemdir. Doz aşımı olasılığını engeller.

5) Limitler: Bir veya dört saatlik doz sınırına gelindiğinde devreye girer.

2.7.2. Hasta Kontrollü Analjezi Endikasyonları

Hasta kontrollü analjezinin birincil endikasyonu, parenteral analjezi ihtiyacı olan ve öngörülemeyen ağrı beklentisi olan hastalardır. Ayrıca, akut şiddetli ağrıda hızlı doz titrasyonu ve doz ayarı için uygulanabilir bir yoldur (45).

2.7.3. Hasta Kontrollü Analjezi Kontrendikasyonları

Kullanılacak ilaçlara karşı allerji öyküsü, ilaç bağımlılığı öyküsü, mental ya da fiziki nedenlerle cihazı kullanamayacak düzeyde olan hastalar, psikiyatrik hastalığı olanlar, deneyimsiz sağlık personeli, parenteral analjezik ihtiyacının 24 saatten az olduğu hastalar ve hastanın istememesi yer alır (45).

2.7.4. HKA’de Kullanılan Ajanlar

- Lokal anestezikler
- Antiemetikler
- NSAİİ’ler
- Klonidin
- Ketamin
- Opioidler

Bunlar arasında en sık kullanılan ilaç grubunu opioid analjezikler oluşturur (46).

2.7.5. Hasta Kontrollü Analjezi Uygulama Yöntemleri

HKA yöntemi iv., im., subkutan, rektal, oral, epidural, intranazal ve sublingual gibi yollarla uygulanabilir (47).

2.7.5.1. Hasta Kontrollü İntravenöz Analjezi (HKİA)

Erken postoperatif dönemde hızlı bir analjezi oluşturulmak istenirse, analjezikler küçük bolüs dozlarda iv. yolla verilir. Analjeziklerin iv. uygulaması ile maksimum konsantrasyona, oral veya im. uygulamadan çok daha kısa sürede ulaşılır. Çünkü, bu

uygulamada absorbsiyon işlemi elimine olmuştur. Esas avantajı ise hızlı etki başlangıcı ve ağrının hızlı şekilde giderilmesidir. Ancak, aralıklı enjeksiyonlarla plazma konsantrasyonunda anlamlı dalgalanmalar görülür. Plazma seviyesinin hızla düşmesiyle analjezik etki kısa sürebilir (48).

HKİA yöntemi ilk kez 1968 yılında Sechzer tarafından tasarlanmış, ilk ticari alet 'Cardiff palliator' ise 1976 senesinde klinik kullanıma girmiştir. Kişiler arası farmakokinetik ve farmakodinamik farklılıkların etkisini en aza indirmek için ağrı duyduğunda hastanın önceden doktor tarafından belirlenen düşük dozda analjezik ajanı kendisinin titre etmesi esasına dayanır. Bu yöntemin esas avantajları; otonomi, uygulamada gecikmenin olmaması, yüksek etkinlik ve enjeksiyonun ağrısız şekilde olmasıdır.

HKİA kullanılan ilaca bağlı olarak solunum depresyonu, kaşıntı, bulantı-kusma, ilaca akut tolerans, sedasyon, hipotansiyon gibi yan etkiler gözlenebilir (48).

2.8. Opioid Analjezikler

2.8.1. Sistemik Etki Mekanizmaları

Opioidler birçok amaçla özellikle de analjezik amaçlı kullanılan etkili ilaçlardır. Santral sinir sisteminde ve diğer dokularda presinaptik ve postsinaptik alanlardaki stereospesifik opioid reseptörlerinde agonistik etki yaparlar. Etkileri yapı-aktivite ilişkili spesifik opioid reseptörlerine bağlanma ve endojen opioidlerle etkileşimleri ile ortaya çıkmaktadır. Bu opioid reseptörleri endorfinler ile aktiveleşen reseptörlerdir. Santral sinir sistemi üzerindeki etkilerini daha çok μ reseptörleri aracılığıyla gösterirler. Opioid analjezikler medulla spinalisteki ağrıyı modüle eden nöronları etkileyerek primer afferent nosiseptörlerden duyuşal dorsal boynuz projeksiyon hücrelerine olan iletiyi engellerler. Analjezik dozlarda bilinç kaybına sebep olmaz, kalp ritmi, kan basıncı ve kalp hızında doğrudan anlamlı etkiler oluşturmazlar.

Tüm μ reseptör agonisti olan opioidler, dozla ilişkili solunum depresyonuna sebep olurlar. Solunum depresyonu primer olarak opioidin solunum merkezindeki doğrudan depresan etkisiyledir. Opioidler solunum merkezinin CO₂'ye yanıt vermesini ve hipoksiye verilen solunumsal cevabı da azaltır.

Ağrılı hastada sıkıntı ve kaygıyı azaltarak öfori durumu ve sedasyon oluşturlar. Kas tonusunu arttırarak ciddi rijiditeye sebep olabilirler. Öksürük refleksini özellikle

kodein daha belirgin olarak baskılar. Beyin sapındaki kemoreseptör triger zonun (KTZ) uyarılmasıyla bulantı ve kusmaya sebep olurlar (49).

2.8.2. Opioid Reseptörleri

Opioid reseptörleri 1973’de tanımlanmıştır. Tanımlandıktan birkaç yıl sonra endojen opioidler bulunmuştur. Şimdiye kadar 5 tip reseptör kanıtlanmıştır. Bunlar; mü (μ), delta (Δ), kappa (κ), sigma (Σ), ve epsilon (ϵ) reseptörleridir. Opioidler kendilerine özgü reseptörlere bağlanarak etkilerini gösterirler (50).

Tablo 1-Opioid Reseptörleri ve Klinik Etkileri

Reseptör	Klinik Etki	Agonistler
Mü	Supraspinal analjezi μ_1 , solunum depresyonu μ_2 , fiziksel bağımlılık, kas rijiditesi	Morfin Beta endorfin Met-enkefalin
Kappa	Solunum depresyonu, spinal analjezi, sedasyon, myozis	Morfin Nalbufin Butorfanol Dinorfin
Sigma	Disfori, deliryum, midriyazis, taşikardi hipertansiyon, halusinasyonlar, respiratuar stimülasyon	Pentazosin Nalorfin
Delta	Analjezi, solunum depresyonu, epileptojenik etki	Lo-enkefalin Beta-endorfin
Epsilon	Stres yanıt	Beta-endorfin

2.8.3. Opioidlerin Sınıflandırılması

Opioidler yapılarına göre; doğal, sentetik ve yarı sentetik opioidler olarak 3 grupta incelenebilir (51).

1) Doğal Opioidler

- Fenantren türevleri: Morfin, tebain, kodein
- Benzilizokinolin türevleri: Papaverin

2) Sentetik Opioidler

- Morfinan türevleri: Levorfanol
- Difenilpropilamin veya metadon türevleri: Metadon, d-propoksifen
- Benzomorfan türevleri: Fenazosin, pentazosin
- Fenilpiperidin türevleri: Fentanil, alfentanil, remifentanil, meperidin, sufentanil

3) Yarı Sentetik Opioidler

- Tebain türevleri (oksimorfon ve oksikodon), eroïn, dihidromorfon/morfinon.

2.8.3.1. Morfin

Sertürner 1806'da afyondan izole ettiği maddeye, Yunan rüya tanrısı Morpheus' tan esinlenerek morfin ismini verdi (52). Güçlü, doğal, mü reseptör agonistidir. Ticari ambalajlarında hidroklorür veya sülfat tuzu halinde bulunur.

2.8.3.1.1. Farmakokinetiği

Morfinin lipiddeki çözünürlüğü düşüktür, bu özelliği onu fentanil ve diğerlerinden ayırır. pKa değeri fizyolojik pH'nın üzerindedir (8.0) ve intravenöz infüzyonundan sonra %10-20 oranında küçük bir bölümü iyonize olmaz. Beyin ve diğer dokulara penetrasyonu diğer opioidlere göre daha yavaştır. %20-40 gibi oranda plazma proteinlerine, büyük oranda da albümine bağlanır (52).

Morfinin büyük bir bölümü karaciğerde fenolik hidroksil grubu üzerinden glukronatlanarak morfin-3-glukronat haline dönüşür. Oluşan bu metabolit inaktiftir ve morfini antagonize edebilir, bu etkisi morfine karşı oluşan analjezi direncininden sorumludur. Morfinin az bir kısmı alkolik hidroksil grubu üzerinden glukronatlanarak morfin-6- glukronata dönüşür; bu etki gücü morfinden daha fazla olan bir metabolittir ve santral sinir sistemine geçebilir. İnsanda morfinin 2/3'ü morfin-3-glukronat şeklinde, daha az bir kısmı morfin-6-glukronat şeklindedir. Oluşan bu metabolitler böbrekten atılır. Böbrek yetmezliği olanlarda bu metabolitler vücutta birikir. Morfin karaciğer tarafından safraya az miktarda ve glukronat konjugatları şeklinde atılır. Verilen dozun yaklaşık %10'luk bölümü feçesle atılır. Morfinin eliminasyon yarı ömrü 2-3,5 saattir (53).

2.8.3.1.2. Farmakolojik Etkileri

Gastrointestinal motiliteyi azaltarak gastrik boşalmayı uzatırlar. Morfin (80mcg/kg) özofagusta primer peristaltizmi artırır ancak, amplitüdü değiştirmez ve pasaj süresine etkisi önemsizdir. Özofagus alt sfinkterde relaksasyon zamanını kısaltır (52,54). Morfinin intratekal verilmesi detrüsör kontraktilesini doz bağımlı şekilde azaltır (55). Sistemik özellikle de intratekal uygulamayla diğer opioidlere göre biraz daha fazla idrar retansiyonuna yapar. Doz bağımlı olarak cerrahi travmaya cevap olarak sentezi artan Adrenokortikotropik hormon (ACTH) ve kortizol seviyesini azaltır. Sempatoadrenal aktivasyon ve histaminin deşarjı sonucunda bazı stres hormonları seviyesinin artmasına ve sempatik sinir uçlarından katekolamin salınımına sebep olabilir (52).

2.8.3.1.3. Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri

Morfin yüksek miktarlarda uygulandığında bradikardi ve hipotansiyon yapar. Bradikardi vagal stimülasyon ile ilgilidir. Hipotansiyon, bradikardi, histamin salınımına bağlı venodilatasyon, beyin sapındaki vazomotor merkezin depresyonu ile ilgili olduğu düşünülmektedir. Hipotansiyon gelişiminde morfinin enjeksiyon hızı da oldukça etkilidir (53).

2.8.3.1.4. Solunum Sistemi Üzerine Etkileri

Morfin kullanımı solunumu deprese edebilir. Solunum depresyonu, fentanile kıyasla daha geç başlayıp daha uzun sürer, bu etkisi 24 saate kadar uzayabilir. Bu morfinin lipide çözünürlüğünün daha az olmasıyla ilgilidir. Solunumun hem derinliğini hem de hızını azaltır. Solunum hızındaki azalma ise daha belirgindir. Solunumun deprese olmasının sebebi, beyin sapında bulunan solunum merkezinin normal stimulanı olan, kandaki karbondioksit karşı olan hassasiyetin azalmasıdır (53). Yenidoğanda kullanımı meperidine kıyasla daha fazla solunum depresyonuna sebep olur. Neonatal ratlarda adult ratlara kıyasla morfinin beyindeki seviyesi daha yüksek belirlenmiştir (56). Bu durum yenidoğanda kan-beyin bariyerinin tam gelişmemesine bağlanmıştır.

Bazı çalışmalarda morfinin solunum yollarındaki mukusun transportu üzerine depresan etkide bulunduğu belirtilmiştir (54).

2.8.3.1.5. Santral Sinir Sistemi Üzerine Etkileri

Morfin serebral kan akımını, serebral oksijen tüketimini ve intrakranial basıncı azaltır. Bulbusta bulunan öksürük merkezini deprese eder. 4. ventrikül tabanında area postrema'daki kemoreseptör triger zonu uyarıp bulantı ve kusma yapar. Hipotalamusta termoregülasyonu bozarak hipotermiye eğilim yapar. Hipotalamusa etki ederek hipofizden prolaktin, antidiüretik hormon, somatotrop hormon salgılanmasını aktifler. ACTH ve Gonadotropin salıverici hormon (GnRH) salgılarını azaltır (52).

2.9. Parasetamol

Parasetamol analjezik ve antipiretik etkisi ile aspirine alternatif, ancak aspirin gibi anti-inflamatuar etkinliği olmayan fenasetinin aktif metabolitidir. Bu nedenle inflamatuvar hadiselerde etkin değildir. Aspirin kadar yan etkisi olmaması nedeniyle birçok alanda kullanılmaktadır. Analjezik ve antipiretik etkisi aspirine yakındır bu etkiyi santral ve periferik yolla prostaglandin sentezini inhibe ederek yapmaktadır. Anti-inflamatuar etkinliğinin olmaması siklooksijenaz enzimini zayıf şekilde inhibe etmesine ve lezyon yerlerinde bu enzimin yüksek miktarlarda bulunmasına bağlanmıştır. Antipiretik özelliği ise bu enzimin beyinde daha düşük seviyelerde bulunmasına bağlı olabilir. Ayrıca diğer NSAİİ'ler gibi nötrofil aktivasyonunu engel olmaz.

Tek ya da tekrarlayan dozlar solunum sistemini ya da kardiyovasküler sistemi etkilemez. Asit baz dengesizlikleri, gastrik rahatsızlık oluşturmaz ve kan fonksiyonlarını etkilemez. Parasetamolün 1 gramının iv. infüzyonunu takiben, 20. dakikadan itibaren serebrospinal sıvıda anlamlı düzeyde parasetamol konsantrasyonları belirlenmiştir (57). Multimodal tedavi uygulandığında, nonopioid ilaçlar opioide olan gereksinimi %20-60 oranında azaltabilmektedir (58). Böylelikle yüksek doz opioide kullanıma bağlı morbiditenin azaltılabileceği öngörülebilir.

2.9.1. Farmakokinetik Özellikleri

Parasetamol farmakokinetiği, tek uygulamayı ve 24 saatlik peryotta tekrarlanan alımlarını takiben, 2 grama kadar lineer şekildedir. 15 dakikalık 1 gram (g) parasetamol i.v. infüzyonu sonrasında belirlenen doruk plazma konsantrasyonu yaklaşık 30 µg/ml dir. Parasetamolün dağılım hacmi yaklaşık 1 L/kg dır ve plazma proteinlerine yaygın olarak bağlı bulunmaz.

Parasetamol esas olarak glukronik asit konjugasyonu ve sülfirik asit konjugasyonu ile karaciğerde metabolize olur. Çok az bir fraksiyonu sitokrom P450 ile reaktif bir ara ürün olan N-asetil benzokinonimine metabolize olur. Bu ara ürün normal şartlar altında azalan glutatyon tarafından hızlıca detoksifiye edilir ve sistein ve merkaptürik asit ile konjuge edildikten sonra idrarla atılır. Fakat şiddetli toksisitede bu toksik metabolitin miktarı artar. Glutatyon oluşumunda öncül madde olan asetilsistein antidot olarak kullanılabilir. Etkin tedavi için aşırı ilaç alımından sonra ilk 10 saat içinde asetilsistein verilmelidir (58).

Parasetamolün metabolitleri esas olarak idrar yolu ile atılır. Parasetamolün nefrotoksisite riski doz bağımlıdır (59). Uygulanan dozun %90'ı 24 saat içinde başlıca glukronid (%60-80) ve sülfat (%20-30) konjugatları şeklinde atılır. %5 ten daha azı değişime uğramadan elimine olur. Toplam vücut klirensi 18 L/saat ve plazma eliminasyon yarı ömrü 2,7 saattir. Bebek ve çocuklarda parasetamolün yarı ömrü yetişkinlere göre 1,5-2 saat daha kısadır. Ancak yenidoğanlarda bebeklere göre yaklaşık 3,5 saat daha uzundur. Ciddi böbrek yetmezliğinde (kreatinin klerensi < 30 ml/dk) eliminasyonu az miktarda gecikir. Bu sebepten ciddi böbrek yetmezliği olanlarda uygulamalar en az 6 saat ara ile yapılmalıdır. Parasetamolün farmakokinetiği ve metabolizması yaşlılarda farklı değildir, ayrıca doz ayarı yapılması gerekmez (58).

2.9.2. Farmakodinamik Özellikleri

Parasetamol, esas olarak merkezi sinir sistemi (MSS) üzerinde santral siklooksijenaz (COX) enzimini inhibe eden opioid olmayan bir ajandır (60). Parasetamolün etki mekanizması halen tam olarak ortaya konulmamıştır. Ağrı kesici etkisini alımdan 5-10 dakika sonra göstermeye başlar ve bu etkisi genellikle 4-6 saat sürer. Doruk analjezik etkisine ise 1 saatte ulaşılır. Parasetamol alımından 30 dakika (dk.) içinde antipiretik etki

gösterir ve bu etkisi en az 6 saat devam eder.

Parasetamol kullanımında, nonsteroid antiinflamatuvar ilaç alımından sonra tipik olarak gözlenen ve periferik siklooksijenaz 1 (COX-1) enzim inhibisyonu ile ortaya çıkan yan etkiler görülmez (61). Yakın zamanda, kalp ve beyin gibi spesifik dokularda yüksek seviyelerde bulunan üçüncü bir COX enzimi tanımlanmıştır. Selektif olarak parasetamol ya da NSAİİ'ler gibi ilaçlarla enzim inhibe olmakta ancak COX-2'e selektif inhibe edici ilaçlarla inhibe olmamaktadır. COX-3'ün parasetamolün ateş ve ağrıyı azaltmada kullandığı primer bir santral mekanizma olduğu düşünülüyor (62).

Parasetamolün etki mekanizmasının prostaglandin sentezini inhibe etmesi dışında santral mekanizmaları da kullandığı düşünülmektedir. Parasetamolün etki mekanizmasını açıklayan en olası hipotezlerden biri, parasetamolün muhtemelen COX-3 enzimi yoluyla ve muhtemelen serotoninerjik sistemleri aktive etmesiyle gerçekleşen bir etkisinin olduğu şeklindedir (61).

Parasetamol platelet agregasyonu, ürik asit salınımı veya kanama zamanı üzerine etkisizdir (63). Yapılan çalışmalarda parasetamolün tek yada tekrarlayan terapötik dozlarda kullanımının kardiyovasküler sistem veya solunum sistemi üzerine etkisinin olmadığı ve asit baz bozukluklarına sebep olmadığı gösterilmiştir (63). Tek başına kronik parasetamol alımı nefrotoksisite riski oluşturmaz (64). Parasetamol, NSAİİ ilaçlar gibi terapötik dozlarda akut renal toksisite yapmaz.

Elde edilen veriler günde 4 grama kadar olan parasetamolün renal olarak güvenli olduğunu ve renal hastalık varlığında ilk seçilecek analjezik olduğunu göstermektedir (65). Önerilen dozlarda parasetamolün hepatik güvenilirlik profili vardır fakat önerilenden fazla alınan dozlar çok ciddi karaciğer hasarı riski taşır. Parasetamol, hepatosellüler yetersizlik, ciddi renal yetersizlik, kronik malnutrisyon, dehidratasyon, kronik alkolizm durumlarında ve alkol alanlarda dikkatlice kullanılmalıdır (66).

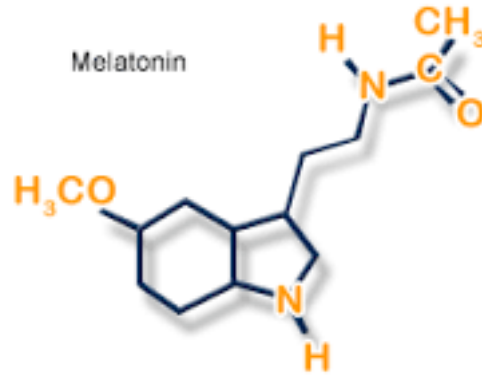
Parasetamol gastrik irritasyon, erozyon ya da kanama riski taşımaz. Opioidlerin aksine, parasetamolde reseptörlere bağlanma ile meydana gelen santral etkili yan etkiler görülmez. Bu sebeple bulantı, kusma, solunum depresyonu ya da sedasyon görülmez.

IV parasetamolün pik plazma konsantrasyonu oral formuna göre çok daha fazla bulunmuştur. Oral parasetamol postoperatif ağrıda etkin bir ajandır. Ancak yapılan çalışmalar oral formunun kullanımının orta şiddetli ağrılarda ya da cerrahiden birkaç gün sonra ikinci basamak tedavi ile sınırlı olduğunu yansıtmaktadır. Enjektabl bir formun olması, parasetamolün postoperatif ağrıdaki önemini arttırmaktadır (67). Postoperatif

ağrıda ilk uygulanan doz operasyon sırasında olmalıdır. Çünkü analjezik etkisi enjeksiyonun ancak bir saat sonrasında maksimum seviyeye ulaşmaktadır. Uygulama protokolü her 4-6 saatte bir 15 dakikalık infüzyonlar şeklindedir.

2.10. Melatonin

Melatonin (N-asetil-5-metoksitriptamin), sirkadiyen ritimde pineal bezden salınan endojen bir hormondur (68). Hafif karanlık döngüde hipotalamusun supraikazmatik çekirdekleri tarafından indüklenen salgının sirkadiyen bir ritmi vardır (69). Önceleri melatoninin sirkadiyen ve mevsimsel ritmi düzenleyici endokrin sistem fizyolojisindeki rolü üzerinde duruluyordu. Ancak melatoninin endokrin sistem dışında birçok dokunun fonksiyonlarını etkilediği çalışmalarla ortaya konuldu (70).



Şekil 4: Melatonin

2.10.1. Melatonin Sentezi

Yüksek oranda gece saatlerinde üretilen melatoninin sirkadiyen ritmi hipotalamustaki suprakiazmatik çekirdek (SCN) ile kontrol edilir (70). Melatonin serotonininden, N-asetilasyon ve O-metilasyon yolu ile iki basamaklı olarak sentezlenir. Triptofan alımı da melatonin sentezi için önemlidir. Çünkü serotonin, triptofandan elde edilir (71).

Melatoninin gündüz/gece sentez ve salınımını memeli pineal bezinde superior servikal gangliondan çıkan noradrenerjik liflerin kontrolü altındadır (72). Melatonin sentezinde serotoninin N-asetilasyon basamağı hız-kısıtlayıcıdır. Omurgalılarda melatonin sentezi esas olarak pineal bezde yapılmaktadır. Cilt, retina ve gastrointestinal sistemde de

melatonin sentezlenip dolaşıma katılır (73).

Melatonin lipofilik yapısı ve pKa'sından ötürü kan-beyin bariyerini kolaylıkla geçer. Sentezlenen melatoninin büyük bir bölümü beynin üçüncü ventrikülünden serebrospinal sıvıya difüze olur, geriye kalanı ise kan dolaşımına salınıp tüm dokulara dağılır (74).

Melatonin sentez ve salınımında ortam ışık seviyesi, gece-gündüz döngüsü ve hipotalamustaki suprakiazmatik çekirdek önemlidir. Aydınlik ortamda retina kaynaklı uyarılar melatonin sentezleyen nöronları baskırlar. Karanlıkta ise bu baskılama olmaz. Söz konusu nöronların pineal bezi aktifleştirmesiyle melatonin sentez ve salınımı uyarılır. Melatonin salgısının pik yaptığı saatlerde ortamın çok fazla aydınlık olması melatonin salınımını tamamiyle inhibe edebilir (75).

Normalde insanlarda melatonin gece geç saatlerde salgılanır. Plazma melatonin seviyesi gece saat 02.00 ile 04.00 arasında pik yapar. Erişkinde sekresyon genellikle saat 21.00–22.00 saatlerinde başlar, saat 07.00–09.00 arası son bulur. Postmortem çalışmalarda melatonin seviyesinin gece ölen insanlarda daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Melatoninin plazma konsantrasyonu doğumdan sonra hızla artar ve ortalama 3–5 yaşlarda pik seviyeye ulaşır. Artış gece saatlerinde daha yüksek olur ve puberteden önce bariz bir düşüş olur. 35–40 yaşlarına kadar bu değerler çok değişmez ve ileri yaşlarda düşüşe geçer (76). Melatoninin çoğu karaciğerde metabolize edilip idrarla atılır (77).

2.10.2. Melatonin Reseptörleri ve Etkileri

Melatonin, etkilerinin büyük çoğunluğunu hedef hücrelerin membranlarındaki özel melatonin reseptörlerine bağlanarak gösterir. Memelilerde üç tip melatonin reseptörü tanımlanmıştır: Melatonin receptor 1 (MT1) ve melatonin receptor 2 (MT2) melatonin related receptor (MRR). Tanımlanan her üç reseptör de G-proteini aracılı reseptörlerdir. Melatonin MT1 reseptörüne bağlandığında hücre içindeki adenil siklaz inhibe olur ve fosfolipaz C aktifleşir. MT2 reseptörüne bağlandığında ise adenil siklaz inhibisyonu ve çözünebilir guanil siklaz inhibisyonu meydana gelir. Melatoninin insanda da bazı hayvan türlerinde olduğu gibi MT3 adlı başka bir reseptörü olabileceği düşünülüyor (78-79).

Melatonin güçlü ve etkin bir antioksidandır. Çeşitli dokularda antioksidan enzimlerin miktarını artırır. Prooksidan enzimleri ise inhibe eder. Melatoninin antikanserojen ve onkostatik özellikleri olduğu da gösterilmiştir (80). Talamus, omurilik,

hipotalamus, trigeminal nükleus gibi ağrı ile alakalı santral sinir sistemi bölgelerinde melatonin reseptörlerinin ve bağlanma bölgelerinin olduğu tespit edilmiştir (81). Omuriliğin tüm seviyelerinde gri cevher arka boynuzda yoğun olarak melatonin bağlanma bölgeleri olduğu bildirilmiştir (82).

2.10.3. Melatoninin Analjezik Etkileri

Melatonin esas olarak pineal bezden üretilen endojen bir indoleamindir. Melatoninin antihipertansif, kronobiyotik, antioksidan, anksiyolitik ve sedatif etkilerinin olduğu ispatlanmıştır, bunun yanı sıra melatoninin analjezik etkisinin olduğunu destekleyen deneysel ve klinik çalışmalar vardır (83-84).

Deneysel çalışmalarda melatonin doz bağımlı şekilde potent analjezik etkileri olduğu gösterilmiştir (85-86). Yapılan klinik çalışmalarda melatoninin kronik ağrılarda (fibromiyalji, migren, irritabl barsak sendromu) analjezik etkileri gösterilmiştir (87-88).

Melatoninin analjezik etkisinin fizyolojik mekanizması açıklığa henüz tam kavuşturulamamıştır. Analjezik etki Gi-melatonin reseptörleri, Gi-opioid μ reseptörleri veya GABA-B reseptörlerindeki ağrı ve anksiyetede azalmayı sağlayan, bilinmeyen değişimlerle ilişkili olabilir. Ayrıca melatonin uykuyu düzenler ve böylece anksiyeteyi ve dolayısıyla da ağrıyı azaltıyor olabilir. Opioid, GABA-B ve melatonin membran reseptörleri Gi-protein kenetli reseptörlerdir ve uyarı ile ikincil haberci c-AMP konsantrasyonu düzeyini azaltırlar (89-90). GABA-B reseptörü agonistlerinin analjezik etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Günümüzde melatoninin opioid ve GABA-B reseptörleri üzerindeki fonksiyonu ve intrasellüler temel ikincil haberci olan c-AMP'de yaptığı değişiklikler net olarak bilinmemektedir (91).

2.10.4. Melatoninin Antinosiseptif Etkisinin Etki Mekanizması

Melatonin reseptör aktivasyonu; melatonin ile alakalı antinosisepsiyonda MT₁ ve MT₂ reseptörleri nosiseptif, inflamatuvar ve nöropatik ağrıda önemlidir (92-93). Melatonin reseptörleri Gi-protein adenil siklaz üzerinden kendi ikinci haberci reseptör sistemine bağlanır (70). Melatonin opioidlerle benzer şekilde Gi-protein aracılığıyla intrasellüler c-AMP düzeyini düşürür ve Ca⁺², K⁺ iyon kanalı fonksiyonunu değiştirir (73).

Birçok hayvan türünde pineal bezde opioidderjik sinir lifleri olduğu bulunmuştur (94). Opioid reseptörleri ile proenkefalin, proopiomelanokortin ve prodinorfinden türeyen opioid peptidleri memeli pineal bezinde bulunmaktadır (95-97).

İyon kanalları üzerine etkileri; kalsiyum kanalları nöropatik ve inflamatuvar ağrı ile ilişkili nöronal sensitizasyonun gelişiminde ve devam etmesinde önemli yere sahiptir. Ayar ve ark. (98) rat dorsal kök ganglion nöronlarında melatonin voltaj-bağımlı kalsiyum kanallarından içe doğru akımı inhibe ettiğini ve intrasellüler serbest Ca^{+2} düzeyinin azaldığını bildirmişlerdir. Nöropatik ağrı tedavisinde verilen gabapentinin de kalsiyum kanalları üzerinde benzer etkisi olduğu bilinmektedir.

5-lipooksijenaz (5-LOX) ürünlerinin lökositleri aktivasyonu ile doku hasarı ve hiperaljezi oluşturduğu bilinmektedir. Daha önceki deneysel çalışmalar göstermiştir ki siklooksijenaz (COX) ve 5-LOX'un ikili inhibisyonu ratlarda potent analjezik ve antiinflamatuvar etki yaratmıştır (99). Melatonin insan B lenfositlerinde 5-LOX gen ekspresyonunu baskıladığı tespit edilmiştir (100). Ayrıca melatonin antiinflamatuvar etkisi prostaglandin ürünlerindeki azalma ile ilgili olabilir çünkü karragenan uygulanmış ratlarda melatonin COX-2 ekspresyonunu baskılamaktadır. Li ve ark. (101) melatonin pineal bez kültüründe mRNA ekspresyonunu, araşidonik asit salınımını ve sitozolik fosfolipaz A₂ proteinin regülasyonunu negatif şekilde etkileyerek inhibe ettiğini tespit etmişlerdir.

2.10.5. Melatoninin Diğer Etkileri

Melatoninin kanser hücreleri üzerine olan saf anti-kanser etkinliği de belirlenmiştir. Günümüzde melatonin ve kanser ilişkisi çalışmalarının büyük kesimi meme kanseri üzerinde yapılmaktadır. Mevcut çalışmalar melatoninin gece saatlerinde uygulanmasının kanserde daha başarılı olduğunu göstermiştir. Kanser gelişiminde melatoninin gece salgısının bozulmasının önemli olduğu şeklinde veriler elde edilmiştir. Özellikle gece ışıklı ortamda çalışan kadınlarda kanser insidansının arttığı tespit edilmiştir. Hatta ışığın yoğunluğu ile tümör büyüme hızı arasında doğru orantının olduğunu gösteren çalışmalar vardır (102).

Melatonin bağışıklık sistemini güçlendirir bu etkisiyle yalnızca kansere karşı değil, başka birçok hastalığa karşı da organizmanın savunmasına yarar sağlar. Yapılan çalışmalarda melatoninin, interlökin-2, interferon-gama gibi sitokinlerin salınımını

artırarak immün sistemin en önemli komponentlerinden biri olan T yardımcı lenfositleri aktifleştirdiği belirlenmiştir (102).

Melatonin ve uyku; kan melatonin düzeyi, gece saatlerinde gündüze göre daha yüksektir. Melatonin uykunun başlangıcı, latent evresi ile ilişkilidir ve uykunun kalitesini etkilemektedir (103).

Melatonin günümüze kadar olan antioksidanların en güçlüsü olarak kabul edilmektedir. Melatonine gençlik aşısı diyenler de vardır (104).

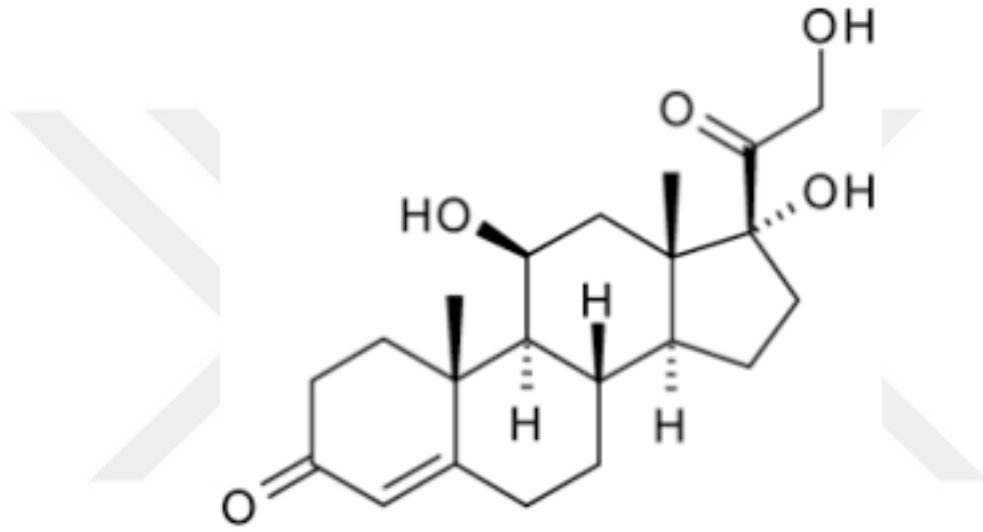
2.11. Kortizol

Kortizol adrenal korteksin zona fasikülata tabakasından salgılanan lipofilik yapıda, bir moleküldür. Stres yanıt oluştuğunda organizmanın hayatta kalabilmesi için kortizol çok önemli role sahiptir (105).

Kortizol hormonunun salınımı Hipotalamus-hipofiz-adrenal (HHA) aksın kontrolündedir (105). Kortizol yapımı insanlarda yaklaşık olarak 5.7 mg/m²/gün seviyesindedir. Vücut yapısı, cinsiyet ve yaş ile değişmekle birlikte sağlıklı insanlarda günlük 10-17 mg kadar kortizol üretildiği yönünde veriler vardır (106). Stresiz şartlarda normal kortizol salınımı diüurnal şekildedir. Kortizolün en yüksek değerleri sabahın erken saatlerinde (04.00-08.00) iken, en düşük değerler ise gecenin geç saatlerinde (02.00-04.00) tespit edilmiştir. Stres varlığında, akut veya kronik bazı hastalıklarda veya Cushing sendromunda kortizolün diüurnal ritminin bozulduğu tespit edilmiştir (107-108).

Kortizolün ölçülen normal seviyesi 5-20 µg/dL'dir (108). Kortizolün dolaşımdaki plazma yarı ömrü 70-120 dk. iken, biyolojik yarı ömrü ise 6-8 saat ölçülmüştür (109). Dolaşımdaki kortizolün %90 gibi büyük kısmı plazma proteinlerine bağlı şekilde taşınmakta, bu plazma proteinleri kortizol bağlayıcı globulin (KBG), α1 asit glikoprotein ve albumindir. Yaklaşık %10 gibi az kesimi ise serbest halde bulunur ve bu form, biyolojik olarak aktif kısımdır. Kortizol plazma proteinlerinden en fazla KBG'e bağlı taşınır (110). KBG karaciğerde üretilir, α-globulin yapısındadır. KBG, ya da diğer adı ile transkortin, hepatositlerden salgılanmakta ve her bir KBG bir kortizol molekülü bağlar. Kritik hastalıklarda çeşitli nedenlere bağlı KBG konsantrasyonları azalmakta ve dolaşımdaki serbest kortizol oranı artmaktadır. Bunun bir nedeni karaciğerden KBG üretiminin azalmasıdır. Bir başka nedeni de inflamasyon esnasında nötrofiller tarafından salgılanan nötrofil elastazın KBG'yi bağlayıp kortizolü serbest bırakmasıdır (111).

Glukokortikoidler etkilerini kendilerine ait reseptörlerine bağlandıktan sonra gösterirler. Bu reseptörler nukleuslu hücrelerin sitosolünde yerleşmiştir (110). Glukokortikoid reseptörü (GR), GR α ve GR β gibi 2 forma sahiptir. GR ve mineralokortikoid reseptörü (MR)'nın yapısal olarak birbirine benzer yanları vardır. Glukokortikoidler yalnızca glukokortikoid etkiye sahip olmayıp az miktarda mineralokortikoid aktivite de gösterirler. Kortizol reseptöre bağlanıp, kortizol-reseptör kompleksi oluşturduktan sonra vücutta çok sayıda genin transkripsiyonunu etkiler (112-113).



Şekil 5: Kortizol

Kortizol büyük oranda karaciğer ve böbrekten metabolize edilir (114). Kortizol metabolizmasında rol alan iki enzim vardır: 11 β -hidroksisteroid dehidrogenaz tip 2 (11 β -HSD-2) bu enzim yüksek oranda böbrekte mevcut olup aktif kortizolu inaktif kortizona çevirmekle görevlidir. 11 β -hidroksisteroid dehidrogenaz tip 1 (11 β -HSD-1) ise yüksek oranda karaciğerde olup inaktif kortizonu aktif kortizole çevirmekle görevlidir (115). Kortizol 5 α ve 5 β redüktaz enzimleri ile geri dönüşümsüz şekilde inaktive edilir. Kortizolün sadece %1'lik gibi az bir kısmı idrardan değişime uğramadan atılır (116-117).

2.11.1. Kortizolün Etkileri

Glukokortikoidlerin birçok sistem üzerine örneğin kardiyovasküler sistem, metabolizma ve immün sistem üzerine pek çok etkileri vardır (118-119). Kortizolün glukoz metabolizması üzerine ters-düzenleyici etkisi vardır, bu etki ile hiperglisemiye ve insülin direncine neden olmaktadır. Bu etki, insülin salgısının baskılanması, periferik dokularca glukoz ve amino asitlerin reuptake edilmesinin inhibe edilmesi, karaciğerde glukoneojenez ile glukoz sentezinin artırılması ile ilişkilidir. Glukokortikoidler ek olarak lipolizi aktive edip, protein sentez inhibisyonu yaparlar ve protein yıkımını arttırmırlar. Karaciğerde ise protein sentezini artırma yönünde etki yapar. Yağ dokusunda lipolizin artışıyla serbest yağ asitleri dolaşıma geçer, kas yıkımı meydana gelir (105).

Kortizol vasküler düz kaslarda katekolaminler ve anjiyotensin II gibi vazopressörlere olan duyarlılığı artırır, kan basıncını yükseltir, miyokardiyal kasılmada ve vasküler tonusun sağlanmasında rol oynar (120-121).

Kortizol, pekçok dokuda nükleik asit sentez inhibisyonu yapar, karaciğerde ise RNA sentezlenmesini uyarır (105).

Kortizolün fazla miktarda salgılanması veya farmakolojik dozlarının üzerinde alınması, ekstremitelerde lipolize, yüz ve beden ile boyun bölgesi arkasında lipogeneze yol açar. Bu durum “buffalo hörgücü” olarak isimlendirilen Cushing Sendromu’nda görülen ensede yağ toplanması durumunu açıklamaktadır (105).

Kortizol, immünsüpressif ve antiinflamatuvar etkileriyle hücrel immüniteyi baskılama yönünde etkiler (122).

Kortizol, vücuttaki suyun dağılımını ve suyun atılımını düzenler bu etkiyi ADH salınımını uyararak ve glomerüler filtrasyon hızını arttırarak yapar. Mide asit sekreyonunu arttırır (105).

2.11.2. Stres Yanıt ve Kortizol

Cerrahi işlem tek başına vücutta stres yaratan bir durumdur. Stres yanıt veya reaksiyon; çeşitli zararlı uyarılarla başlatılan vücudun homeostazını sağlamak için bir seri nöroendokrin, otonom ve metabolik yanıtın alınmasıdır. Cerrahi alandan çıkan uyarıların hipotalamik-hipofizer hormon aksını ve sempatik sistemi aktive etmesiyle kortizol ve katekolaminler gibi katabolik hormonların salınımı artış gösterirken, testosteron ve insulin

gibi anabolik hormonların salınımı azalır (123).

Cerrahi uyarının başlamasıyla plazma adrenalin ve noradrenalin seviyeleri artar ve erken düzelme döneminde en yüksek seviyelere ulaşır. Bu artış etkili bir postoperatif analjezi stratejisi ile azaltılabilir, fakat tamamen önlenemez (124).

Plazma kortizol seviyesi de cerrahi uyarı ile hızlı şekilde ve uyarının şiddeti ile doğru orantılı olarak artar. Plazma kortizolü tek başına komplike olmayan pelvik cerrahi gecirildikten 12 saat sonra normal seviyesine dönerken, kardiyak cerrahi geçirildikten sonra günlerce yüksek kalabilmektedir (123). Kortizol artışının büyük ölçüde ACTH artışına bağlı olduğu düşünülmekle birlikte, hipotalamus-hipofiz, hipofiz-adrenokortikal kontrol mekanizmaları yeterince iyi çalışmadığı için, ACTH ve kortizol seviyelerindeki artış birbirleriyle uyumsuzdur. Kortizol seviyelerinde laparoskopik kolesistektomi operasyonları sonrası açık kolesistektomiye kıyasla daha az bir yükselme olmasına karşın yine de artış görülmektedir. Dışarıdan verilen steroidler de ACTH salgısını baskılayamaz. Kortizolün kendisi metabolik olayları fazlaca etkilemezken özellikle katekolaminlerin metabolik etkilerini artırmaktadır (123).

Anestezik maddelerin kendileri de stres yanıt oluşturabilir ayrıca anestezi esnasında yapılan bazı işlemler örneğin laringoskopi ve entübasyon, özellikle süksinilkolin kullanılması katekolamin seviyesinde artışa neden olmaktadır. Sodyum nitroprusit ile sağlanan kontrollü hipotansiyon sırasında da baroreseptörlerle uyarılan sempatik aktivite taşikardi ve plazma katekolamin düzeyinde yükselmeye sebep olmaktadır (125).

Sonuç olarak, postoperatif mortalite ve morbiditeyi azaltacağından, cerrahiye metabolik ve endokrin yanıtı kontrol etmek anesteziğin beklentilerinden biri ise de bu konuda tam anlamıyla bir başarı sağlanamamaktadır (123).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Prospektif gözlemsel bu çalışma; İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurul onayı (2015/212) ve hastaların yazılı onamı alındıktan sonra, laparoskopik bariatrik cerrahi planlanan 18-65 yaş arası, ASA I-II, obez, vücut kitle indeksi 40 kg/m^2 nin üzerinde olan toplam 30 olguda gerçekleştirildi. Hipnotik, nöroleptik, antideprasan, beta bloker, steroid kullananlar ve çalışma protokolünde kullanılan ilaçlara karşı allerji öyküsü, kardiyovasküler, nörolojik, psikiyatrik hastalığı, opioid toleransı veya uyku bozukluğu olan olgular çalışma dışı bırakıldı.

Premedikasyon uygulanmayan tüm olgular operasyon odasına alındı, postoperatif dönemde takılacak olan HKA cihazı ve VAS hakkında bilgi verildi. Elektrokardiyografi, periferik oksijen satürasyonu, noninvaziv kan basıncı ve bispektral indeks (BİS) monitorizasyonu yapıldı. Tüm operasyonlar sabah saat 8:00 ile 8:30 arasında başlatıldı.

Periferik venöz yol 20 G kateter ile el sırtından açılarak ilk kan örneği alındı ve %0,9 NaCl infüzyonu başlandı. Tüm olgulara standart genel anestezi uygulandı. Anestezi indüksiyonu öncesi yüz maskesi ile en az üç dakika süreyle %100 O_2 verilerek preoksijenasyon yapıldı. Anestezi indüksiyonu 2-3 mg/kg propofol ve $1 \mu\text{g/kg}$ fentanil ile yapıldı ve kas gevşemesi için 0.6 mg/kg rokuronyum uygulandı. İndüksiyondan sonra her hastaya iv. 5 mg morfin yapıldı, sol radial artere kanül takılarak invaziv arteriyel monitörizasyon yapıldı. İntraoperatif ve postoperatif periyotlarda kan örnekleri bu kataterden alındı. Cerrahi süre boyunca gözler bir bantla kapatıldı. Anestezinin idamesi 1 MAK sevofluran, %40 O_2 - %60 hava ile sağlandı, BİS değeri 40-60 arasında tutuldu. Mekanik ventilasyon end-tidal CO_2 konsantrasyonu 35-40 mmHg olacak şekilde basınç kontrollü mod ile sürdürüldü.

Melatonin ve kortizol analizi için kan örnekleri, anestezi indüksiyonundan önce, intraoperatif 2. saatte, postoperatif 2., 6., 10. ve 24. saatte ve gece saat 02:00'da alındı. Melatonin için alınan kan örnekleri santrifüj edildi, plazmalarına ayrıldı ve -20°C de analiz için toplandı.

Plazma melatonin analizi İnönü Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Analitik Kimya Anabilim Dalı araştırma laboratuvarında Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografisi (HPLC) yöntemi kullanılarak yapıldı.

Kullanılan Cihaz ve Kimyasal Maddeler

HPLC cihazı ve ekipmanları (Resim 1).

- Dörtlü pompa (Shimadzu 20 ADXR)
- Degasser (Shimadzu DGU-20 A₅)
- Otomatik örnekleme sistemi (Shimadzu SIL-20AXR)
- Floresan dedektör (Shimadzu SPD-M 20A)
- Kolon Fırını (Shimadzu CTO-10ASVP)

Kolonlar

- Analitik kolon (C18 hidrokarbon zincirine bağlı silika içeren, partikül büyüklüğü 5 µm olan, 250 x 4.6 mm boyutlarında, 150 Å, ODS-2 ters faz kolon (Kromasil-100-5)).
- SPE kolonu (Supelco HLB 30 mg/1 ml SPE tube)
- SPE ekstraksiyon ünitesi (Şekil 2)
- NANOpureUV Saf Su Cihazı (Milli-Q, Millipore)
- pH-metre (Mettler Toledo MP 220)
- Hassas Terazî
- Solvent Süzme Aparatı (Waters, Division of Millipore Milford, ABD)
- Membran filtre 47 mm, 0,45 µ por çapında
- Otomatik Pipetler (Brand)
- Numune Süzme Filtresi (PTFE, por büyüklüğü: 0,2 µm, çapı: 13 mm (Sigma-Aldrich))
- Vorteks (NM 110, Türkiye)
- Sodyum Asetat (Merck, Almanya)
- Metanol HPLC Grade (Merck, Almanya)
- Asetonitril HPLC Grade (Sigma-Aldrich, Almanya)
- Asetik asit (BPH Limited Poole, İngiltere)
- Melatonin (Sigma-Aldrich, M5250-106, Çin)
- Eppendorf tüpü (1000, 1500 µl hacimlerinde)
- Cam (10 ml) ve poletilen tüpler (5 ml)



Resim 1: Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografisi (HPLC) cihazı ve ekipmanları

Yöntemler

Çözeltilerin Hazırlanması

Mobil Faz (75 mM sodyum asetat / asetonitril (72:28, v/v) (pH: 5).

75 mM sodyum asetat: 6,15 gr sodyum asetat 800 ml HPLC grade suda çözüldü ve hacim 1 litreye tamamlandı ve bundan 720 ml alındı. Asetonitril'den 280 ml alındı. Böylece son hacim 1000 ml'ye tamamlandı. Asetik asit ile pH: 5'e ayarlandı.

Melatonin Standardının Hazırlanması

Analit için 1 mg/ml stok standart çözeltisi %50:50 Metanol:su (v/v) karışımı ile hazırlandı ve kullanılana kadar -20°C muhafaza edildi. Her örnek grubundaki analitlerin analizinde, stok çözeltiden günlük olarak seyreltilerek hazırlandı.

Analitin kalibrasyon eğrisi, stok standart çözeltisinden %50:50 Metanol:su (v/v) ile seyreltilerek 0,2 pg/ml ile 50 pg/ml aralığında beş noktalı hazırlandı. Elde edilen pik alanları esas alınarak regresyon analizi yapıldı ve melatonin standart kalibrasyon grafiği

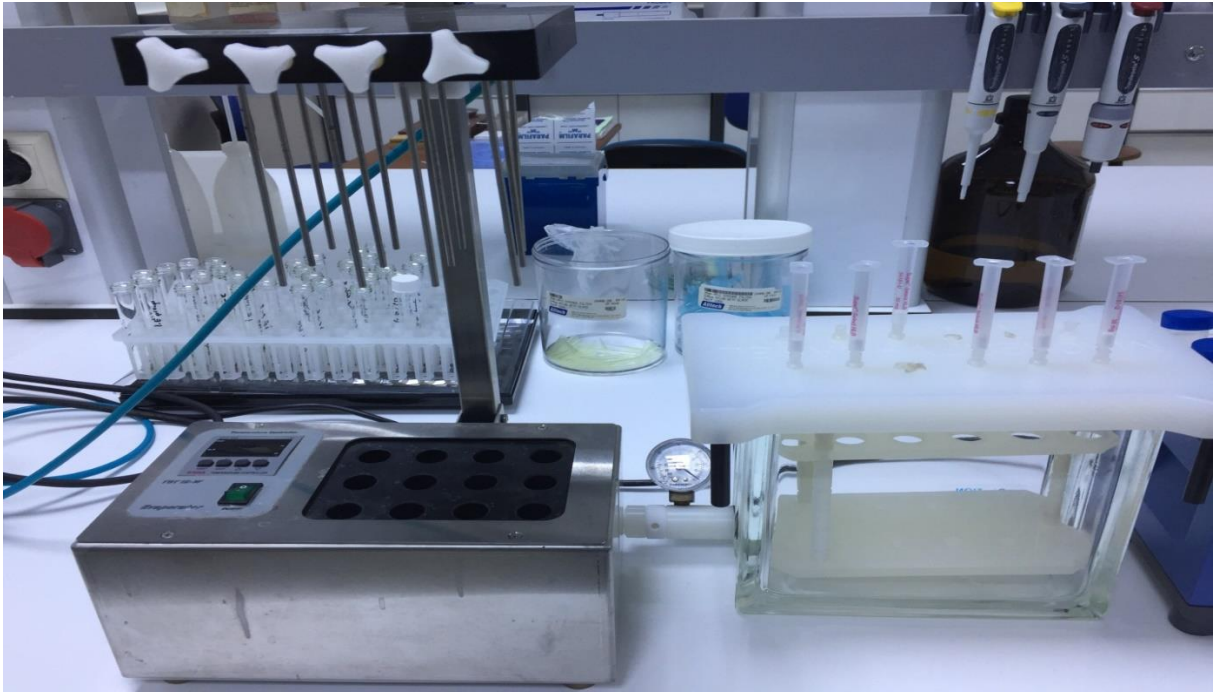
izildi (ekil 3). Elde edilen kalibrasyon grafiği kullanılarak bilinmeyen örneklerle ait kromotogramlardan melatonin konsantrasyonları bulundu.

Kalite kontrol (QC) rnekleri ise plazma örneklerine analitin  konsantrasyon düzeyinde spike edilerek hazırlandı. Kantitasyon limiti ise 0,2 pg/ml olarak tayin edildi.

Örneklerin Hazırlanması

Solid Faz Ekstraksiyon Kolonlarının Hazırlanması

SPE kolonları daha iyi bir ayrıştırmanın sağlanması için kolonun hazırlanması amacı ile artlandırıldı. artlandırmak için önce kolonlara 1 mL metanol (%100) geçirildi. Daha sonra 1 mL ultra saf su geçirildi. Bu işlem için otomatik SPE ekstraksiyon sistemi kullanılarak vakum altında SPE kartuları artlandırıldı. Akış oranı 1-2 ml/dk olarak ayarlandı (Resim 2).

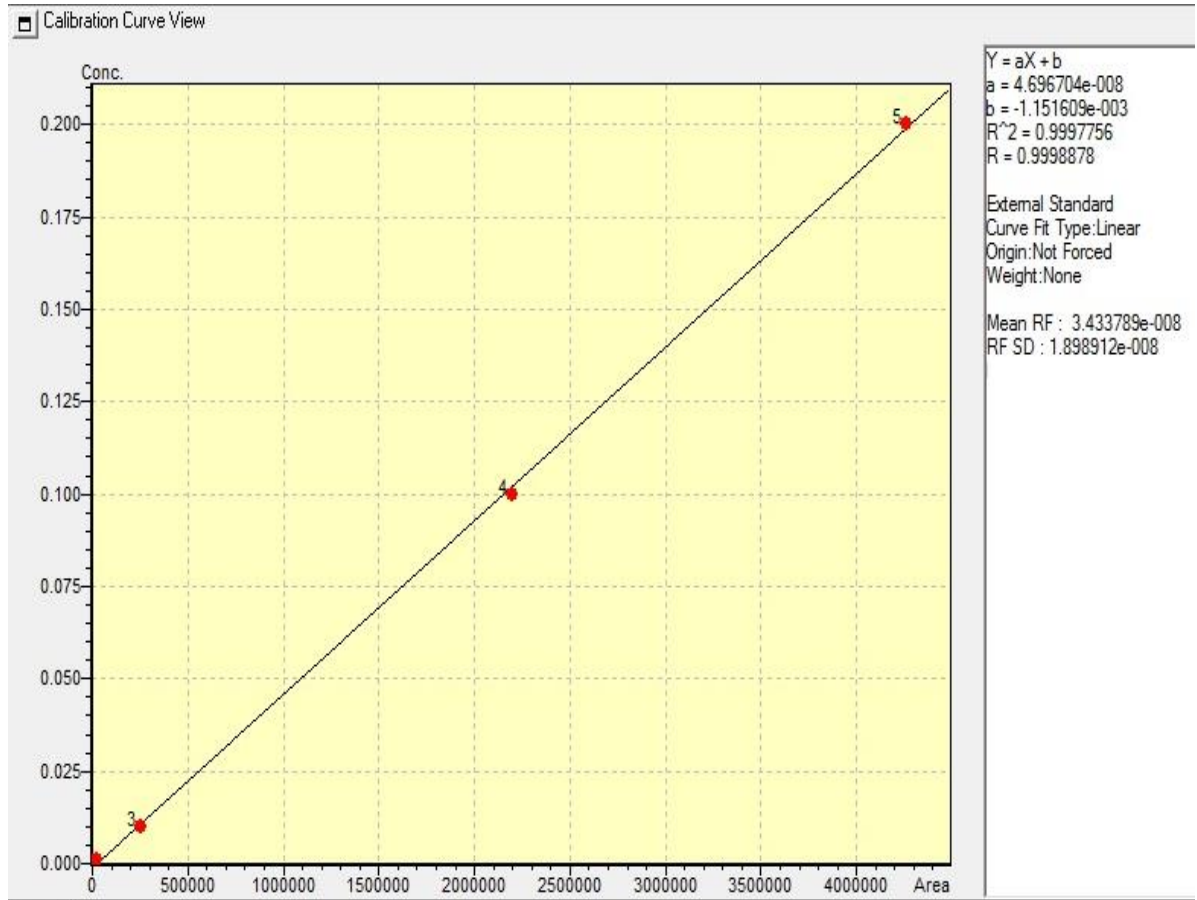


Resim 2: SPE ekstraksiyon sistemi

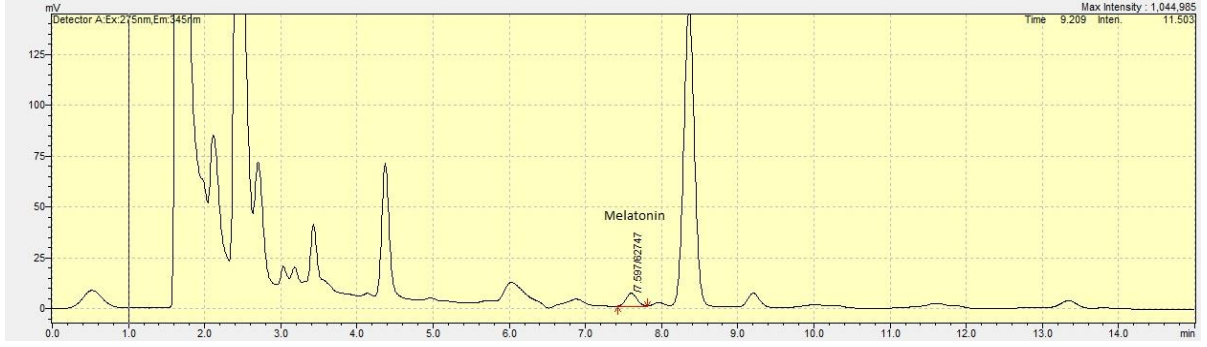
Plazma Melatonin lm için rnek Hazırlanması

1 ml'lik eppendorf tüpü içerisine 1000 μ L plazma konuldu, zerine 20 μ L 1 M NaOH eklendi ve pH:7.4 civarında ayarlandıktan sonra 5-6 saniye vorteksenerek homojen bir karışım elde edildi. Bu rnek karışımı önceden artlandırılmış SPE ekstraksiyon kolonlarından geçirildi. Melatonin dışındaki tüm matriks bileşenleri atık olarak dışarı szld. Böylece ölçmek istediğimiz melatonin ekstraksiyon kolonunda tutulmuş oldu.

Ekstraksiyon kolonunda tutulan melatonin, kolondan 2 mL metanol:su (%90:10) geçirilerek reçinelerden tutulmuş olan melatonin elüe edilerek SPE kartuşları altında bulunan cam deney tüplerinde biriktirildi. Daha sonra bu cam tüpler içindeki metanol:su, otomatik ısıtma sistemli azot tüpü bağlı inert ortamlı solvent uzaklaştırma sisteminde 36°C’de uçuruldu. Tüplerin altında solvent kalmayana kadar uçurma işlemine devam edildi. Alt kısmında melatoninin bulunduğu cam tüpler üzerine 100 µL hacminde asetonitril:su (%50:50) eklenerek 30 saniye vortekslendi ve bundan 40 µL alınarak HPLC sistemine enjekte edildi.



Grafik 1: Melatonin stardart kalibrasyon grafiği



Grafik 2: Bir bireye ait plazma melatonin kromatogramı pik çıkış zamanı 7.59 dakika (Retention time RT 7.59min)

Analiz

HPLC Sisteminin Özellikleri

- Analitik Kolon: Phenomenex _nertsil marka C18 5 µm partikül büyüklüğünde, 150 x 4,6 mm boyutlarında, 150 Å, ODS-2 ters faz (RP) kolon kullanıldı.
- Mobil Faz: 75 mM sodyum asetat+asetonitril (72:28, v/v) (pH: 5), izokratik çalışma.
- Akım hızı: 1 mL /dakika.
- Enjeksiyon hacmi: 40 µL
- Floresan dedektör (FLD): Eksitasyon dalga boyu: 275 nm, Emisyon dalga boyu: 345 nm.
- Çalışma süresi: 15 dakika.
- Kalibrasyon: Eksternal standart kullanıldı.

Melatonin Ölçümü için Geri Kazanım (%Recovery)

Genel olarak kimyasal analizlerde, metod performansının değerlendirilmesi ve izlenmesine yönelik validasyon ve analitik kalite kontrol çalışmaları, geri kazanım çalışmaları üzerinden gerçekleştirilir. Analitik yöntemin doğruluğu, yöntem ile elde edilen deneme sonuçlarının gerçek değere yakınlığıdır. Doğruluk için gerçek değer farklı yoldan elde edilebilir. Bunlardan biri de % Geri kazanım çalışması yapmaktır.

Geri kazanım çalışmasında, bilinen miktarda (konsantrasyonda) analit örneğe ilave edilerek (spike) örnek analiz edilir ve tespit edilen analit miktarı (konsantrasyonu) ile ilave edilen miktar oranlanır. Yüzde geri kazanım formülü aşağıdaki şekildedir.

$$\% \text{ Geri Kazanım} = \frac{\text{Geri Kazanım Konsantrasyonu}}{\text{Eklenen Konsantrasyon}} \times 100$$
$$\% \text{ Geri Kazanım} = 24,1 / 25 \times 100 = \%96,4$$

Buradan % Geri Kazanım hesaplandı ve %96,4 olarak bulundu.

Vücut sıcaklığı ölçümleri de kan örnekleriyle aynı izlem periyotlarında kayıt edildi. İntaoperatif vücut sıcaklığı anestezi cihazındaki ısı probu ile faringeal olarak ölçüldü. Diğer tüm izlem periyotlarında ise temassız alından kızılötesi ısı ölçer (DT-8806,SIEMENS) ile yapıldı.

Tüm olgular için çalışma periyodu boyunca izole özel bir oda planlandı, ancak kliniğimizin rutin uygulamaları nedeniyle ilk 24 saat takip yoğun bakımda izole bir odada yapıldı. Karanlık bir ortam sağlamak için gece 23:00 ile sabah 06:00 arasında izole yoğun bakım odasının ışığı ve kapısı kapatıldı ancak odanın hasta izleme penceresi ve monitörlerin açık olması nedeniyle tam karanlık bir ortam sağlanamadı. Gece kan örneklerini almak için odanın ışığı açılmadı. Odanın penceresinden yansıyan ışık; kan örneklerinin alınması ve hemşire takiplerinin kaydı için yeterli idi.

Postoperatif analjezi yönetimi için 1 g iv parasetamol (Perfalgan® 1 g/100 mL flakon) 30 dakikada yavaş infüzyon şeklinde, operasyon sonunda cilt kapatılmadan önce ve postoperatif ilk 24 sa. 6 saatte bir olmak üzere uygulandı. Ek olarak, tüm hastalara 10 mL Morfin Sülfat (100mg) + 90 mL SF ile hazırlanmış HKA (1mg bolus ve 15 dk. kilitli kalma süresi), postoperatif 24 sa. süresince uygulandı. Postoperatif 2., 6., 10., 24.saatte ve gece 02:00'de yapılan ziyaretlerde VAS düzeyleri ve morfin tüketimi takip edildi. HKA'nın kilitli kalma periyodu ve çalışma ilaçlarının uygulama saati dışındaki takiplerde, VAS değerleri ≥ 4 ise hastalara ek 0.5 mg/kg tramadol yapılması planlandı.

Ağrının şiddeti VAS skalası (0: Ağrı yok 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10: Dayanılmaz ağrı) kullanılarak değerlendirildi. VAS ve morfin tüketimi, postoperatif 2., 6., 10., 24. saatte ve saat 02:00 de bakıldı.

Bulanti ve kaşıntı 4 puanlık kategorik skorumla sistemiyle ölçüldü (0: Hiç yok, 1: Hafif, 2: Orta, 3: Ciddi. Bulanti-kusmanın tedavisi için 10 mg metoklopramid kullanılması planlandı.

Sedasyon 4 puanlık bir sedasyon skalası kullanılarak değerlendirildi (0: Uyanık, 1: Uykuya meyilli, 2: Uyuyor fakat kolayca uyandırılabilir, 3: Derin uyuyor).

Olguların uyku değerlendirilmesi preoperatif ve postoperatif dönemlerde subjektif bir yöntem olan bir 10 cm VAS skalası (0: hiç uyumadım, 10: mükemmel uyudum) ile yapıldı.

İstatistiksel analizler için IBM SPSS istatistik sürümü 23.0 kullanıldı. Veriler, genel değişken dağılımına bağlı olarak ortalama $\pm$ standart sapma olarak ifade edildi. Normallik,

Shapiro Wilk testi kullanılarak değerlendirildi. Operasyon ncesi ve sonrası veriler Paired Samples T testi ile karşılaştırıldı. $P < 0.05$ değerleri anlamlı kabul edildi.

Bu çalışmadaki birincil amacımız; genel anestezi altında laparoskopik bariatrik cerrahi uygulanan olguların, endojen melatonin düzeyini ölçmek ve postoperatif morfin tüketimi arasındaki ilişkiyi araştırmaktır. İkincil amacımız ise endojen melatonin, kortizol düzeyinin ve vücut sıcaklıklarının; preoperatif, intraoperatif ve postoperatif 24 saatlik periyotta değişimlerini incelemektir.



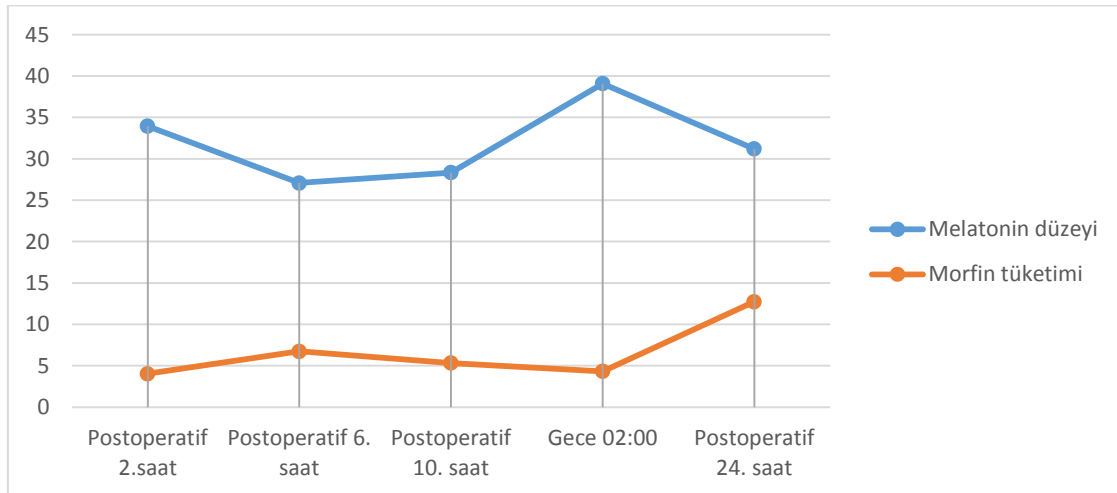
4. BULGULAR

Çalışmaya uygunluk için 34 olgu değerlendirildi, 30 olgu dahil edildi. 2 olgu kanama ve farklı cerrahi prosedür uygulaması, 1 olgu HKA cihazında oluşan arıza ve 1 olguda çalışmadan ayrılmak istemesi nedeniyle çalışmadan çıkarıldı. Olguların demografik verileri benzerdi (Tablo 2).

Tablo 2: Olguların demografik verileri

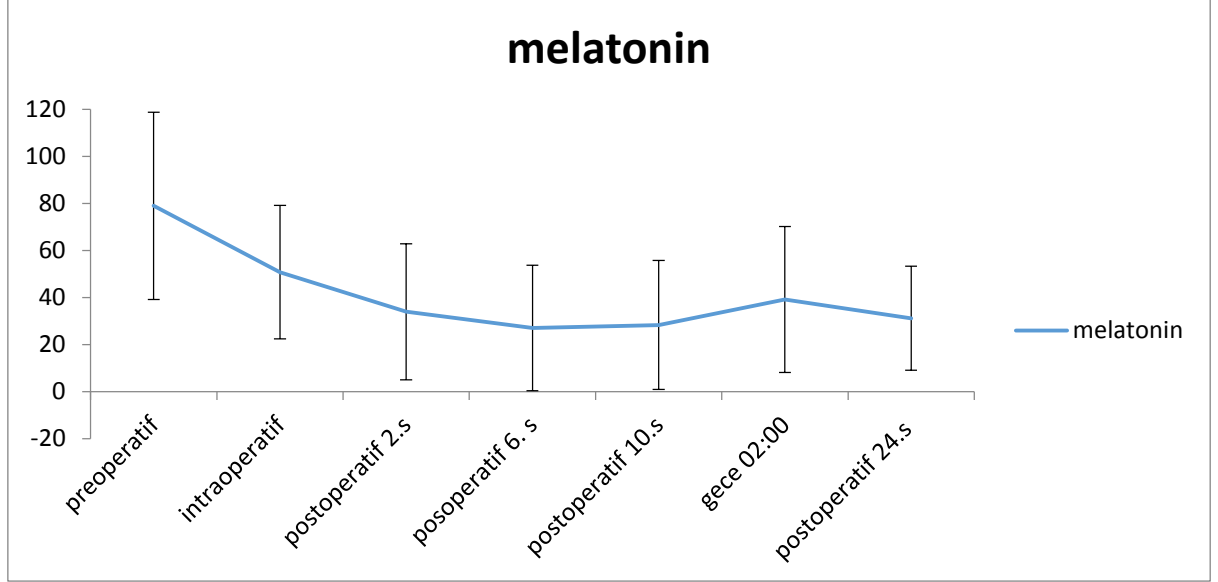
	Ortalama±Standart sapma (n=30)
Yaş	37.47 ± 9.43
Boy (cm)	167.27 ± 16.04
Ağırlık (kg)	126.73 ± 16.04
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	45.53 ± 4.65
ASA ½	13/17
Cerrahi süre (dk)	174,17 ± 50,23
Anestezi süresi (dk)	202,33 ± 50,15

Olguların plazma melatonin düzeyleri ile postoperatif morfin tüketimi karşılaştırıldığında tüm izlem periyotlarında anlamlı farklılık görüldü (Grafik 3).



Grafik 3: Melatonin düzeyi-morfin tüketimi ilişkisi

Olguların preoperatif plazma melatonin düzeyi ortalaması 78.96 ± 39.82 pg/mL idi. Melatonin intraoperatif ve postoperatif tüm izlem periyotlarında preoperatif değerine göre azalma eğilimindeydi (Grafik 4). Preoperatif değerleri ile karşılaştırıldığında tüm izlem periyotlarında anlamlı fark izlendi (Tablo 3).



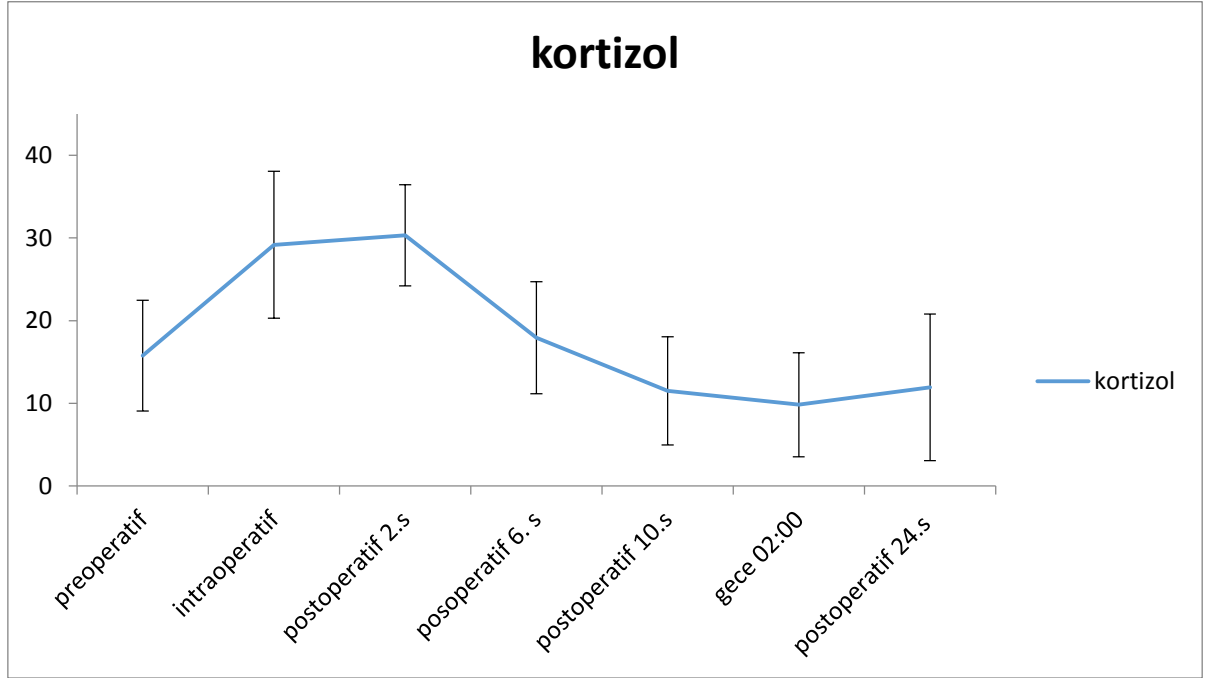
Grafik 4 Melatonin seviyesinin 24 saatlik değişim grafiği.

Tablo 3 Tüm izlem periyotlarındaki melatonin değerleri (ortalama±Standart sapma). Preoperatif değerleri ile karşılaştırıldığında tüm izlem periyotlarında anlamlı fark izlendi ($p<0.05$).

Melatonin (pg/mL)	Ortalama ± Standart sapma	P değeri
Preoperatif	78,96 ± 39,813	
İntraoperatif	50,75 ± 28,381	<0.0001
Postoperatif 2.saat	33,93 ± 28,894	<0.0001
Postoperatif 6. Saat	27,08 ± 26,694	<0.0001
Postoperatif 10. Saat	28,33 ± 27,469	<0.0001
Gece 02:00	39,09 ± 31,023	<0.0001
Postoperatif 24. Saat	31,19 ± 22,050	<0.0001

Olguların preoperatif plazma kortizol düzeyi ortalaması 15.78 ± 6.70 µ/dl idi. Kortizol salınımının 24 saatlik dönemde sirkadiyen ritmini koruduğunu en düşük kortizol düzeyinin (9.82 ± 6.29) gece 2’de olduğunu kaydettik. Preoperatif değerlerine göre

intraoperatif ve postoperatif 6. saate kadar yükseldiğini tespit ettik (Grafik 5). Kortizol düzeyleri preoperatif dönemle karşılaştırıldığında postoperatif 6. ve 24. saatler hariç diğer izlem periyodları arasında anlamlı fark vardı (Tablo 4).

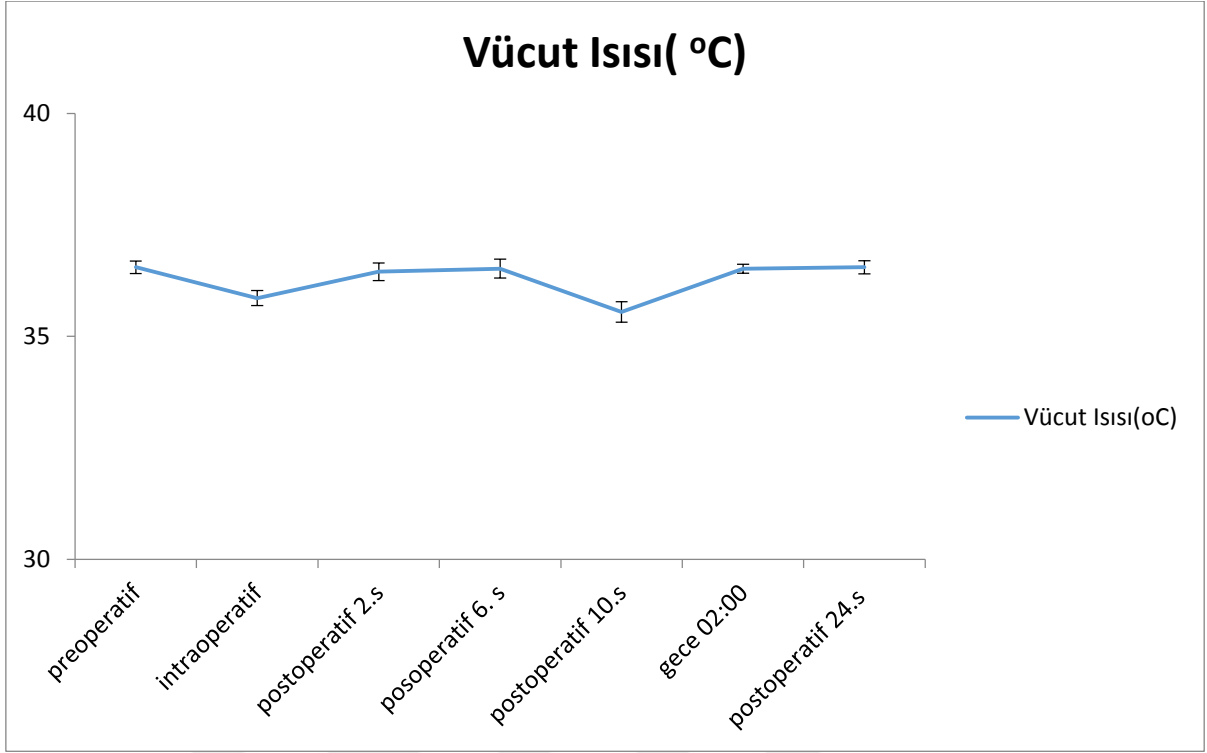


Grafik 5: Olguların kortizol düzeylerinin 24 saatlik değişimi.

Tablo 4 Tüm izlem periyotlarındaki kortizol değerleri (ortalama±Standart sapma). Preoperatif değerleri ile karşılaştırıldığında intraoperatif, postoperatif 2., 10., gece 02:00 izlem periyotlarında anlamlı fark izlendi (p<0.05).

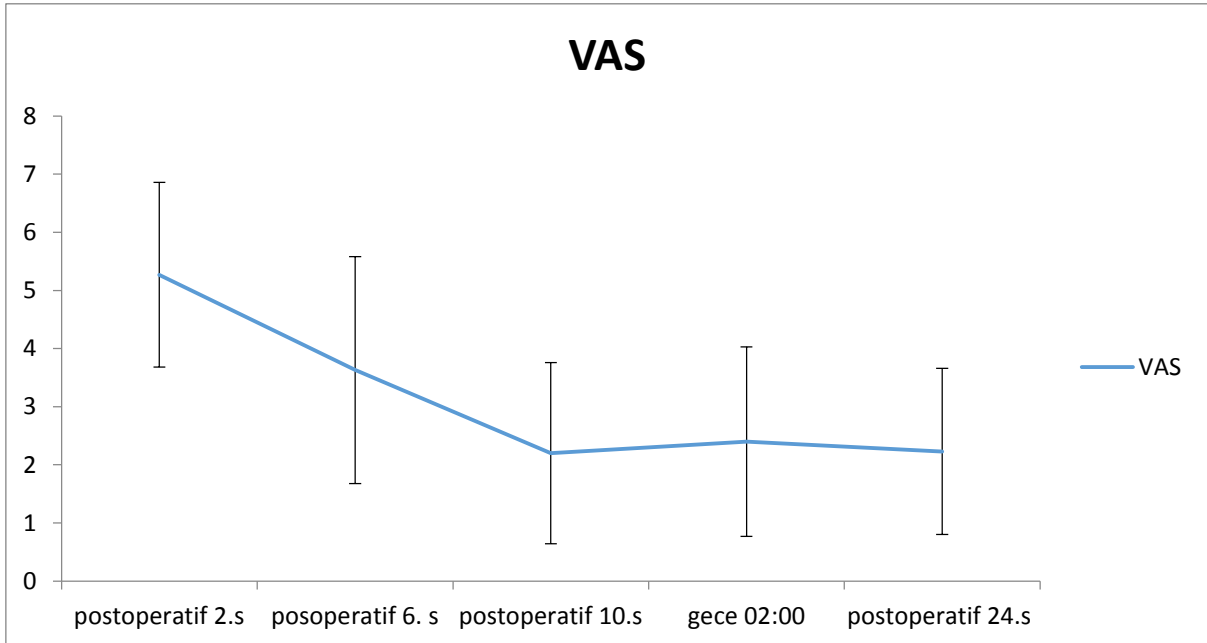
Kortizol (µ/dl)	Ortalama Standart sapma	P değeri
Preoperatif	15,78 ±6,709	
İntraoperatif	29,16 ±8,889	<0.0001
Postoperatif 2.saat	30,32 ±6,118	<0.0001
Postoperatif 6. saat	17,93 ±6,785	0.107
Postoperatif 10. saat	11,50 ±6,543	0.023
Gece 02:00	9,82 ±6,299	0.006
Postoperatif 24. ssat	11,94 ±8,862	0.094

Olguların vücut sıcaklıkları tüm ölçüm periyodlarında benzerdi (Grafik 6).



Grafik 6: Olguların 24 saatlik vücut ısısı değişimi

Olguların postoperatif VAS skorları Grafik 7’de verilmiştir.



Grafik 7 Olguların postoperatif VAS skorları.

Postoperatif 2. ve 6. saatte 3'er olguda şiddetli bulantı görüldü (Tablo 5).

Tablo 5 Olguların bulantı verileri.

Bulantı	Preoperatif	Postoperatif 2.saat	Postoperatif 6.saat	Postoperatif 10.saat	Gece 02:00	Postoperatif 24.saat
Yok	30	12	15	20	25	22
Hafif	0	15	12	10	5	8
Şiddetli	0	3	3	0	0	0

Postoperatif 2. saatte 1 olguda, postoperatif 6. saatte 2 olguda ve postoperatif 10., 24. saat, gece 02:00 ise 1 olguda hafif düzeyde kaşıntı görüldü. Hiçbir olguda kaşıntı için müdahale gerekmedi.

Hastalarımızın ortanca preoperatif uyku VAS ile ortanca postoperatif uyku VAS değeri arasında anlamlı fark vardı (Tablo 6).

Tablo 6 Preoperatif ve postoperatif uyku VAS değerleri

Değişkenler	Ortanca (Minimum- Maximum)	p
Preoperatif uyku VAS (Ortanca (Min-Max))	7 (3-9)	
Postoperatif uyku VAS (Ortanca (Min-Max))	5 (1-7)	<0.001

5. TARTIŞMA

Laparoskopik bariatrik cerrahi uygulanan obez olgularda yapılan bu prospektif gözlemsel çalışmada; melatoninin diüurnal ritim sergilediği ancak preoperatif plazma melatonin seviyelerinin, intraoperatif ve postoperatif dönemde preoperatif değerine göre azalma paterni izlediği belirlendi. Melatonin seviyesindeki azalma ile morfin tüketimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu gösterildi. Bu çalışmada kortizolün de diüurnal bir ritm izlediği görüldü. Preoperatif dönemle karşılaştırıldığında; postoperatif 6. ve 24. saatler hariç tüm izlem periyodlarında anlamlı fark gözlemlendi. Vücut sıcaklığı değişiklikleri tüm izlem periyodlarında benzerdi.

Major cerrahi operasyonlar, postoperatif dönemde endokrin-metabolik ve cerrahi stres yanıtı ile karakterizedir. Minimal invaziv cerrahi ve humoral blokaj tekniklerinin kullanımıyla cerrahi stres yanıtın modifikasyonu sağlanarak postoperatif hastaların bakımı konusunda önemli ilerleme kaydedilmiştir. Buna rağmen hala birçok hasta major cerrahiden sonra ağrı, yorgunluk, uyku, genel durum ve bilişsel fonksiyon bozukluğundan yakınmaktadır. Postoperatif morbidite üzerine uyku bozukluklarının ve sirkadiyen ritm bozukluğunun etkili olabileceği düşünülmektedir. (4, 126, 127).

Biyolojik ritmdeki değişiklikler antik çağdan beri gözlemlenmektedir. Biyolojik ritmin lokal anestezipler, hipnotikler ve kas gevşeticiler gibi anestezi ajanlarının etkisi ve farmakolojisi üzerine tesir ettiği gösterilmiştir. Biyolojik ritimler sirkadiyen ritmle kontrol edilmektedir. Memelilerde primer sirkadiyen ritm (clock ritm) hipotalamus tabanında suprakiazmatik nükleusta lokalizedir. Sirkadiyen ritimler periferik dokularda da bulunur (128).

İnsanlarda vücut sıcaklığının düzenlenmesi ve kortizol sekresyonu gibi temel süreçlerin ritmindeki değişiklikler gösterilmiştir. Dolaşımdaki hormonlar, bunların reseptörleri, büyük fizyolojik fonksiyonların tümü, çok sayıda ilacın farmakokinetik ve farmakodinamikleri ve astım gibi çeşitli hastalıkların semptomları için sirkadiyen değişiklikler bildirilmiştir (1, 129)

Met-enkefalin, β -endorfin, bradikinin, 5-hidroksitriptamin, glutamat, nitrik oksit, substans P ve sitokinler de dahil olmak üzere birçok mediyatör ağrıya rol oynar ve 24 saatlik sürede dalgalı bir seyir izler. Dolayısıyla, sirkadiyen bir ağrı ifadesinin bildirilmesi şaşırtıcı değildir (130). Aya ve ark. (131) doğum ağrısı algılamasındaki sirkadiyen değişimi göstermiştir. Gündüz saatlerindeki VAS (75.6 ± 15.1) skorlarını, geceki VAS

skorlarından (85.7 ± 14.1 mm) daha düşük ölçtüler. Ayrıca ağrı skorunun (72.9 ± 14.9) en düşük olduğu periyodun da sabah saatleri olduğunu gözlemlediler.

Graves D ve ark. (132) diürenal ritm ve morbid obezitenin; postoperatif morfin gereksinimleri üzerine etkisini araştırdılar. Morbid obezitenin morfin gereksinimi üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığını gördüler. Morfin gereksinimlerinde önemli bir günlük ritmin olduğunu tespit ettiler. En yoğun analjezik kullanımının saat 09:00 ve en düşük ise saat 03:00 olduğunu gördüler. Postoperatif opioid ihtiyacında sirkadiyen bir ritm olduğu sonucuna vardılar. Auvil-Novak ve ark. (133) jinekolojik kanser operasyonu uygulanan hastaların postoperatif morfin tüketimini inceledikleri çalışmalarında; morfin ihtiyacının en fazla olduğu periyodun 08:00 ile 12:00 arasında olduğunu, en az ihtiyacın ise 00:00 ile 04:00 arasında olduğunu gösterdiler. Çalışmamızda da benzer sonuçlar elde ettik. Gece 02:00'de morfin tüketiminin en az olduğu ve ilerleyen saatlerde morfin tüketiminde artış olduğu görüldü.

Yapılan deneysel çalışmalar, genel anesteziğin maksimum hipnotik etkisinin genellikle insanlarda geceye karşılık gelen dinlenme safhasında elde edildiğini göstermiştir (134). Günün farklı zamanlarında uygulanan ketaminin etkisini inceleyen bir hayvan çalışmasında; ketamin uygulaması ile en uzun uyku süresinin saat 22:00'de ve en kısa fazın ise saat 10:00'da olduğu belirlenmiştir. Ketaminin etkisindeki günlük değişimin sirkadiyen ritm gösterdiği rapor edilmiştir (135).

Boom ve ark. (136) gönüllülerde deneysel bir ısı ağrısı modelini kullanarak, fentanil infüzyonunun analjezik etkisinin sirkadiyen ritmle olan ilişkisini incelediler. Fentanilin antinositif etkisinde sirkadiyen bir ritm gözlemlediler. Tepe analjezik etkisi, etki süresi ve hiperaljezi oluşumu için varyasyonlar olduğunu buldular. Bulgularının en muhtemel nedeninin, hipotalamustaki sirkadiyen saatin düzenlediği kronofarmakodinamik etki olduğunu belirttiler. Çalışmamızda anestezi ajanların farmakokinetiğinin ve farmakodinamiğinin sirkadiyen ritmle değişebileceğini düşünerek, tüm olgularımızı aynı saatte operasyona alarak ve aynı anestezi ajanları uygulayarak standart bir grup oluşturduk.

Genel anestezi ve kortizol ile ilgili literatürdeki veriler tartışmalıdır. Bu durum, uygulanan anesteziğin ve yapılan ameliyatların bir çalışmadan diğerine farklılık göstermesi ile açıklanabilir. Ameliyatın minor veya major olması, bu farklılıklardan sorumlu olabilir ve genel anestezinin gerçek etkisinin açıkça saptanamamasına neden olabilir. Bu nedenle, anestezi ve/veya cerrahinin endojen döngüsel kortizol ritminin

bozulmasına neden olup olmadığını belirlemek zordur. Ancak anestezinin kortizol sekresyonuna olan etkileri arasında farklılık olabileceği bildirilmiştir (137). Biz çalışmamızda kortizolün sirkadiyen ritminin değişmediğini gördük. Erken postoperatif dönemde kortizol seviyesi çok yükselmiş olsada sirkadiyen ritimde olduğu gibi gece 02:00'deki değerinin en düşük seviyede olduğu ve gece 02:00'den sonra tekrar yükseldiği görüldü.

Guo ve ark. (138) koroner arter bypass grefti uygulanan hastalarda perioperatif ve postoperatif 1., 2. ve 3. gün melatonin ve kortizol düzeylerini inceledikleri çalışmalarında; tüm hastalarda plazma melatonin konsantrasyonlarını perioperatif dönemde minimum duyarlılık konsantrasyonunun altında ölçtüler, ameliyattan hemen sonraki dönemde ise melatonin konsantrasyonlarının bazal değerlerine göre azaldığını gördüler. Ayrıca postoperatif ilk gün sirkadiyensiz bir ritm tespit ederken postoperatif 2. gün ve 3. günlerde sirkadiyen ritmin oluştuğunu gösterdiler. Çalışmamızda ise 24 saatlik dönemde (preoperatif, intraoperatif ve postoperatif ilk gün) melatonin sekresyonunun sirkadiyen ritimde olduğu ancak preoperatif düzeyine göre bir azalma paterni izlediğini gördük. Bu sonuçlar Guo ve ark.'larınıninkine göre farklılık göstermektedir. Guo ve ark.; intraoperatif plazma kortizol konsantrasyonunda anlamlı bir değişiklik gözlemlemediler. Bununla birlikte, kortizol konsantrasyonlarının bazal değerlere göre ameliyattan hemen sonraki dönemde, gece yarısı, 03.00 ve 06.00'da anlamlı derecede yüksek olduğunu belirttiler. Postoperatif 2. ve 3. günlerde, bazal değere kıyasla, kortizol konsantrasyonlarında anlamlı bir farklılık saptamadılar. Oysa çalışmamızda kortizol seviyeleri preoperatif değerlerine göre intraoperatif ve postoperatif ilk 6 saatte anlamlı derecede artış gösterdi. Postoperatif 6. saat ile postoperatif 24 saat arasında ise preoperatif değerlerine göre anlamlı azalma izledi. Sonuçlarımızın Guo ve ark.'nın sonuçlarından farklı olmasının muhtemel nedeni; torakotomi, kardiyopulmoner by-pass tekniği ve hipoterminin uygulandığı kardiyopulmoner by-pass grefti operasyonu ile laparoskopik bariatrik cerrahi arasındaki endokrin-metabolik ve cerrahi stres yanıtının farklı olmasıdır.

Ram ve ark.'nın (139) laparoskopik cerrahi geçirecek hastalarda tespit ettiği melatonin ve kortizol düzeylerinin değişim paterni ile çalışmamızdaki sonuçlar örtüşmektedir. Plazma melatonin seviyesi, cerrahinin yapıldığı gece azalmıştır, kortizol seviyesinde artmıştır. Bu fark kortizol ve melatonin arasındaki negatif korelasyon ile açıklanabilir.

Shigeta H ve ark.'nın (140) yaşı hastalarda yaptıkları bir çalışmada, çalışmamıza benzer şekilde, melatonin düzeylerinin genel anestezi gerektiren ameliyatlardan sonra azaldığını gösterdiler.

Postoperatif ilk gece uykusu, bölünmelerle ve toplam uyku süresinin %80'e kadar azalması ile karakterizedir. Bu uyku inhibisyonunun nedeni net olarak tespit edilememiştir. Sirkadiyen ritm bozulması uyku miktarını ve kalitesini bozduğundan postoperatif uyku bozukluğunun sirkadiyen ritm bozukluğu ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (141). Birçok araştırmacı, melatoninin uyku indüksiyonu için vazgeçilmez olduğunu ve uyku kaybının genellikle pineal bezden melatonin salgılanmasının bozulmasına bağlandığını göstermiştir (142). Postoperatif 7 hasta üzerinde yapılan, melatonin konsantrasyonları ile ameliyat sonrası uyku bozukluğu arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışmada; postoperatif birinci gün salgılanan nokturnal melatonin konsantrasyonları; postoperatif 2. veya 3. güne göre daha düşük bulunmuştur (143).

İster akut ister kronik olsun herhangi bir stresin melatonin salınımını artırdığı belirtilse de; Cronin AJ ve ark. (144, 145) bu iddialara katılmadıklarını bildirmiştir. Melatonin salgısının postoperatif azalmasının muhtemel nedenini; cerrahi stresin doğrudan uykuyu azaltması veya daha olasılıkla gece uykusunu azaltma yoluyla sirkadiyen ritmin zayıflamasına bağlamışlardır. Çalışmamızda da melatonin seviyesindeki azalmanın olası nedeni; Cronin AJ ve ark.'nın belirttiği gibi uyku bozukluğu olabilir. Ayrıca olgularımızı takip ettiğimiz yoğun bakım ortamında optimal karanlık bir ortam oluşturamamamız da bu sonuca neden olmuş olabilir (75).

Hayvan çalışmalarında iv. olarak verilen melatoninin tiyopental ve propofole benzer hipnotik etkilerinin olduğu gösterilmiştir (146). Oral melatoninin hafif kognitif fonksiyon bozukluğu olan hastaların tedavisinde faydalı olabileceği bildirilmiştir (147).

Ekzojen melatonin uygulamasının, sirkadiyen ritmlerin düzenlenmesi dahil olmak üzere, sedatif, analjezik, anti-inflamatuvar ve antioksidan etkileri ile premedikasyon için çekici bir seçenek haline gelebileceği iddia edilmektedir. Caumo W ve ark. (148) abdominal histerektomi uygulanacak hastalara operasyondan önceki gece ve operasyondan 1 saat önce 5 mg ekzojen oral melatonin kullandılar; klinik olarak anlamlı anksiyolitik ve analjezik etkiler gözlemlendiler. Caumo ve ark.'ları (149) başka bir çalışmada ise, abdominal histerektomi planlanan hastalarda melatonin ve klonidinin preoperatif anksiyolitik, postoperatif ağrı ve morfin tüketimine etkisini incelediler. Melatonin ve klonidin ile anksiyete ve postoperatif ağrı düzeyinin plasebo grubuna göre anlamlı şekilde

azaldığını buldular. Ayrıca postoperatif morfin tüketimi de tedavi gruplarında anlamlı şekilde daha az idi. Ismail SA ve ark. (150) topikal anestezi altında katarakt cerrahisi uygulanan hastalara preoperatif oral 10 mg melatonin premedikasyonu ile, anksiyolitik etki, analjezi artışı ve daha iyi bir ameliyat ortamı elde ettiler. Çalışmamızda olgularımıza ekzojen melatonin vermedik. Ancak endojen melatonin seviyesinin intraoperatif ve postoperatif dönemde preoperatif değerlerine göre azaldığını gördük. Melatonin seviyesindeki azalma ile postoperatif morfin tüketimi arasında bir korelasyon olduğunu tespit ettik.

Vücut sıcaklığının sirkadiyen ritmine odaklanan çalışmalar sınırlıdır. Sessler ve ark., sağlıklı gönüllüler üzerinde, izofluran anestezisinin, vücut sıcaklığı değişiminin amplitüdünü azaltmasına rağmen, sirkadiyen vücut sıcaklığı ritmini veya zirve zamanını değiştirmediğini ortaya koymuştur (151).

Gögenur ve ark. (4) vücut sıcaklığı ritminin perioperatif dönemde anlamlı olarak bozulduğunu ayrıca ortalama sıcaklığın gece ve postoperatif 1. ve 2. günde anlamlı şekilde arttığını buldular. Bu çalışmalardan farklı olarak çalışmamızda tüm izlem periyodlarında vücut sıcaklığı benzerdi. Bunun muhtemel nedeni vücut sıcaklığını ölçme yöntemimiz olabilir. Çalışmamızda postoperatif dönemde ölçülen vücut sıcaklığı periferik yol ile ölçülmüştür.

Çalışmamızın bazı limitasyonları bulunmaktadır. Melatonin ve kortizolün operasyonun 24 saat öncesindeki bazal, postoperatif 2. ve 3. gün sekresyon değerleri ile vücut sıcaklığı ölçümlerinin yapılmamış olmasıdır. Bunun sebebi ise rutin uygulamalarımız sırasında bu olguların operasyon sabahı hastaneye kabul edilmesi, postoperatif 24 saat sonrasında ise olguların serviste takip edilmesidir. İkinci limitasyonumuz ise postoperatif dönemde yoğun bakımda takip edilen olgulara, izole odanın yapısından dolayı, optimal karanlık ve sakin ortamın sağlanamaması olabilir.

Sonuç olarak, laparoskopik bariatrik cerrahi uygulanan obez olgularda yapılan bu prospektif gözlemsel çalışmada; preoperatif plazma melatonin seviyelerinin, intraoperatif ve postoperatif dönemde azaldığı ancak melatoninin sirkadiyen ritminin bozulmadığı ayrıca melatonin seviyesindeki azalma ile morfin tüketimi arasında anlamlı bir ilişki olduğu gösterildi.

6. SONUÇLAR

Major cerrahi operasyonlar, postoperatif dönemde endokrin-metabolik ve cerrahi stres yanıtı ile karakterizedir. Bariatrik cerrahi major bir cerrahidir ve major cerrahiden sonra ağrı, yorgunluk, uyku, genel durum ve bilişsel fonksiyon bozukluğu sık görülmektedir.

Postoperatif morbidite üzerine uyku ve sirkadiyen ritim bozukluğunun etkili olabileceği düşünülmektedir. Melatonin; anksiyolitik, sedatif, analjezik etkiye sahip olup endokrin ritmin düzenlenmesinde önemli rolü vardır. Stres yanıt oluştuğunda organizmanın hayatta kalabilmesi için kortizolün de önemli bir rolü vardır.

Sonuç olarak, laparoskopik bariatrik cerrahi uygulanan obez olgularda yapılan bu prospektif gözlemsel çalışmada; melatoninin diüurnal bir ritim sergilediği ancak preoperatif plazma melatonin seviyelerinin, intraoperatif ve postoperatif dönemde preoperatif değerine göre azalma paterni izlediği belirlendi. Melatonin seviyesindeki azalma ile morfin tüketimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu gösterildi. Kortizol de diüurnal ritimde idi, seviyeleri postoperatif 6. saate kadar arttı, 6. saatten sonra azalarak gece 02:00'de en düşük değerine ulaştı ve postoperatif 24. saatte bazal değerine yaklaştı. Vücut sıcaklığı değişiklikleri izlem periyodlarında benzerdi.

7. KAYNAKLAR

- 1- Chassard D, Bruguerolle B. Chronobiology and anesthesia. *Anesthesiology* 2004; 100: 413-27.
- 2- Wager-Smith K, Kay SA: Circadian rhythm genetics: From flies to mice to humans. *Nat Genet* 2000; 26: 23–7.
- 3- Naguib M, Gottumukkala V, Goldstein PA. Melatonin and anesthesia: a clinical perspective. *J. Pineal Res.* 2007; 42: 12-21.
- 4- Gögenur I, Ocak U, Altunpinar O, Middleton B, Skene DJ, Rosenberg J. Disturbances in melatonin, cortisol and core body temperature rhythms after major surgery. *World J Surg* 2007; 31 :290-8.
- 5- Turhan D. K. S. Ç. Postoperatif Ağrı Tedavisi, Türkiye Klinikleri J Anest Reanim-Special Topics, 2008; 1, 117-22.
- 6- Winfried Meissner S. M. J. R. S. Z. Quality improvement in postoperative pain management, *Dtsch Arztebl In.* 2008; 105: 865-70.
- 7- Recart A, et al. Efficacy and safety of fast-track recovery strategy for patients undergoing laparoscopic nephrectomy. *Journal of Endourology* 2005; 19:1165-69.
- 8- Kehlet H, Dahl JB. The value of multimodal or balanced analgesia in postoperative pain treatment. *Anesth & Analg* 1993; 77: 1048-56.
- 9- Weissman C. The metabolic response to stress: an overview and update. *Anesthesiology* 1990; 73: 308-27.
- 10- Baysal A, Baş M, editörler. Yetişkinlerde Ağrılık Yönetimi. 1. Baskı. İstanbul: Ekspres baskı; 1999
- 11- Kral JG, Christou NV, Flum DR, Wolfe BM, Schauer PR, Gagner M, et al. Medicare and bariatric surgery. *Surg Obes Relat Dis* 2005; 1: 35-63.
- 12- Gürel D. F. S. Ağrının Fizyolojisi, Türkiye Klinikleri J Fam Med-Special Topics 2011; 2: 10-4.
- 13- Erdine S. Ağrının Nörofizyolojisi. 1.Baskı, İstanbul: Emre Matbaacılık, 1993:33.
- 14- M. M. B. Eliot Cole, Pain Management: Classifying, Understanding, and Treating Pain Hospital Physician; 2002; 23-30.
- 15- Aygen Türkmen N. T. Geriatric anesthesia, *Türk Geriatri Dergisi*, 2007; 10, 49- 56.

- 16- Aydın O. N. Ağrı ve ağrı mekanizmalarına güncel bakış, ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi 2002; 2: 37-48.
- 17- Gürel S, Ağrının Fizyolojisi, Türkiye Klinikleri J Fam Med-Special Topics, 2011; 2: 10-4.
- 18- Yücel A, Özyalçın S. Çocukluk Çağında Ağrı, 2002;17-19.
- 19- Erdine S. Ağrı Mekanizmaları ve Ağrıya Genel Yaklaşım. Ağrı. Nobel Tıp Kitapevi, 2007; 37-49.
- 20- Sarıhan E, Kanseri ağrısı ve tedavi prensipleri, Nobel Med, 2012; 8: 5-15.
- 21- Erdine S. Ağrı. Genişletilmiş 2. baskı. Nobel Tıp Kitabevi 2002; 20-2.
- 22- Howard, R; Carter, B; Curry, J, et al, Postoperative pain, Pediatric Anesthesia, 2008;18: 36-63.
- 23- Wu CL, Fleisher LA: Outcomes research in regional anesthesia and analgesia. Anesth Analg 2000; 91: 1232.
- 24- Eti Z. Postoperatif Ağrı Tedavisi, In: Erdine S, ed. Ağrı İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi, 2007:150-167.
- 25- Güzeldemir E. Ağrı ve tedavisi İstanbul 2002; 4-33.
- 26- Babacan A. Preemptif ve Postoperatif Analjezi. 6. Ulusal Ağrı Kongresi Özet Kitabı 2003;68-72.
- 27- Özatamer O, Alkış N. Anesteziye Güncel Konular. Nobel Tıp Kitabevi 2002;197-202, 339-50, 515-30.
- 28- Lubenow TR, Ivankovich AD, mccarthy RJ. Management of acute postoperative pain. İn: Barash PG, Cullen BF; 1577Stoelting RK. Clinical Anesthesia. 3 th Ed, Philadelphia: JB Lippincott Company 1995: 1547.
- 29- Beilin B, Shavit Y, Trabekın E, et al. The effects of postoperative pain management on immune response to surgery. Anesth Analg 2003; 97: 822-7.
- 30- Barash PG. Cullen BF, Stoelting RK: Clinical Anesthesia, epidural and spinal anesthesia, chapter 25, Lippincott Williams&Wilkins, USA 2006: 710-711.
- 31- Esener Z. Klinik Anestezi. 3. Basım Samsun: Logos Yayıncılık, 2007.
- 32- Rawall N. Postoperatif ağrı tedavisi. Erdine S. (editor) Ağrı'da. 2.baskı. İstanbul. Nobel tıp kitap evleri; 2002:118-35.

- 33- Mitra S1, Khandelwal P, Roberts K, et al. Pain relief in laparoscopic cholecystectomy a review of the current options. *Pain Pract.* 2012; 12: 485-96.
- 34- Mouton WG1, Bessell JR, Millard SH, et al. A randomized controlled trial assessing the benefit of humidified insufflation gas during laparoscopic surgery. *Surg Endosc.* 1999;13: 106-8.
- 35- Sharrna KC, Kabinoff G, Ducheine Y, et al. Brandstetter RD. Laparoscopic surgery and its potential for medical complications *Heart Lung* 1997; 26:52-67.
- 36- Alexander JJ, Hull MG. Abdominal pain after laparoscopy. The value of gas drain. *Br J Obstet Gynaecol* 1987; 94: 267.
- 37- Shrivastav P, Nadkarni P, Craft I. Prevention of shoulder pain after laparoscopy. *Lancet* 1992; 339:744.
- 38- Wills VL, Hunt DR. Pain after laparoscopic cholecystectomy. *Br J Surg* 2000; 87: 273-84.
- 39- Ryan GB, Groberty J, Majno G. Mesothelial injury and repair. *Am J Path.* 1973;71: 93-112.
- 40- Fatma Alkan 2014 Uzmanlık tezi Laparoskopik kolesistektomi ve kolektomilerde peroperatif hasta ısıtılmasının Postoperatif ağrı üzerine etkisi.
- 41- Yücel A. Hasta kontrollü Analjezi. 1. Baskı, İstanbul; Ufuk Matbaacılık, 1997: 1-5,67- 80.
- 42- Davies NJH, Cashman JN. Lee's Synopsis Of Anaesthesia 13. Baskı *Akut Ağrı Tedavisi* 2008; 303-30.
- 43- Collier CE. Pain Management in the Pacu. Jacobsen WK. Manuel of post Anaesthesia Care. Philadelphia: WB Saunders Company, 1992; 195-211
- 44- Macintyre PE. Safety and efficacy of patient-controlled analgesia. *Br J Anaesth* 2001; 87: 36-46
- 45- Bruera E, Ripamonti C. Current status of patient-controlled analgesia in cancer patients. *Oncology (Williston Park).* 1997; 11: 373-384.
- 46- Macintyre PE. Safety and efficacy of patient-controlled analgesia. *Br J Anaesth* 2001; 87: 36-46.
- 47- Miaskowski C. Patient-controlled modalities for acute postoperative pain management. *J Perianesth Nurs.* 2005;20: 255-67.
- 48- Eti Z. Postoperatif Ağrı Tedavisi, In: Erdine S, ed. Ağrı İstanbul: Nobel Tıp

- Kitapevi, 2007:150-167
- 49- Morgan GE, Mikhail MS. Clinical Anesthesiology. 3th Ed, London: Appleton and Lange Publishing, 1998; Nonvolatil anestezi ajanlar, Opioidler: 164-168
 - 50- Miller Ronald D, Cucchiara Roy F, Jr. Miller Edward D, Savarase John J. Anesthesia: 5th ed. Vol I; Chapter 10:273-376.
 - 51- Akaya T, Sayın MM, Temizsoylu M. Granisetron ve Granisetron + Deksametazon'un Postoperatif Antiemetik ve Analjezik Özelliklerinin Karşılaştırılması. Turk Anest Rean. Cem. Mecmuası 2001; 29: 113-127.
 - 52- Miller R.D., Miller's Anesthesia, Volume 1.7. Edition, Philadelphia Pennsylvania, Churchill 2010, 782-791.
 - 53- Kayaalp O. Narkotik anestezi. Tıbbi Farmakoloji. 7. baskı 1997; 2:1928-1929.
 - 54- Selwyn DA, Raphael JH, Lambert DG, Langton JA. Effects of morphine on human nasal cilia beat frequency in vitro. Br J Anaesth 1996; 76: 274-77.
 - 55- Kuiper PW, Kamphuis ET, Van Venrooij GE, et al: İntratekal opioids and lower urinary tract function: A urodynamic evaluation. Anesthesiology, 2004; 100:1497-503.
 - 56- Avorn J, Chen M et al. Scientific versus commercial sources of influence on the prescribing behavior of physicians. Am J Med 1982; 73: 4-8.
 - 57- Section 4 autocoids analgesic-antipyretic and antiinflammatory agents Goodman&Gilman's the pharmacological basis of therapeutics 10.th ed. McGraw-Hill medical publishing division. 2001:703-4.
 - 58- Carlsson K-H. Depression by morphine and the non- opioid analgesic agents. Metamizol (dipyrone), lysine acetlysalicylate, and paracetamol, of activity in rat thalamus neurones evoked by electrical stimulation of nociceptive afferents pain 1988; 32: 313-26.
 - 59- Blantz RC. Acetaminophen: acut and chronic effects on renal function. American Journal Kidney Disease 1996; 28 (Suppl. I): S3-S6.
 - 60- Bonnefont J. Mechanism of Antinociceptive Effect of Paracetamol. Drugs 2003;63 Special Issue 2: 1-4.
 - 61- Insel PA. Analgesic-antipyretic and antiinflammatory agents and drugs employed in the treatment of gout. In: Goodman and Gilman, eds. The pharmacological basis of therapeutics. McGraw Hill, 9th edition, 1996: 617-57.

- 62- Blantz RC. Acetaminophen: acute and chronic effects on renal function. *American Journal Kidney Disease* 1996; 28 (Suppl.I): S3-S6.
- 63- Whelton A. Renal and related cardiovascular effects of conventional and COX-2 specific NSAIDs and non-NSAID analgesics. *American Journal Therapeut* 2000; 7: 63-74.
- 64- Prescott LF. Paracetamol: past, present and future. *American Journal Therapeut* 2000;7: 143-7.
- 65- Piguet V, Desmeules J, Dayer P. Lack of acetaminophen ceiling effect on R-III nociceptive flexion Reflex. *European Journal of Clinical Pharmacology* 1998; 53:321-4.
- 66- Barbanj MJ, Antonian RM, Amaro SC. Dexketoprofen trometamol: clinical evidence supporting its role as a painkiller. *Expert Rev. Neurother.* 2008; 1625-1640.
- 67- Mazario J, Roza C, Herrero JF. The NSAID dexketoprofen trometamol is as potent as mu-opioids in the depression of wind-up and spinal cord nociceptive reflexes in normal rats. *Brain Res* 1999; 816: 512-517.
- 68- Claustrat B, Leston J. Melatonin: Physiological effects in humans. *Neurochirurgie* 2015; 61 (2-3): 77-84.
- 69- Claustrat B, Brun J, Chazot G. The basic physiology and pathophysiology of melatonin [physiological review]. *Sleep Med Rev* 2005; 9: 11-24
- 70- Vanecek J, Vollrath L. Melatonin inhibits cyclic AMP and cyclic GMP accumulation in the rat pituitary. *Brain Research* 1989; 505: 157-159.
- 71- Nosedá R, Hernández A, Valladares L, Mondaca M, Laurido C, Soto-Moyano R. Melatonin-induced inhibition of spinal cord synaptic potentiation in rats is MT2 receptor-dependent. *Neurosci Lett* 2004; 360: 41-4.
- 72- Sugden D. Melatonin biosynthesis in the mammalian pineal gland. *Experientia* 1989; 45: 922-32.
- 73- Vanecek J. Cellular mechanisms of melatonin action. *Physiological Reviews* 1998; 78: 687-721.
- 74- Reppert SM, Perlow MJ, Tamarkin L, Klein DC. A diurnal melatonin rhythm in primate cerebrospinal fluid. *Endocrinol* 1979; 104: 295-301.
- 75- Claustrat, A., Brun, J. and Chazot, G. The basic physiology and pathophysiology of melatonin. *Sleep Medicine Reviews* 2005; 9: 11-24.

- 76- Çam A, Erdoğan MF. Melatonin. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, 2003;56:103-12.
- 77- Reiter RJ. Pineal melatonin: cell biology of its synthesis and of its physiological interactions. *Endocr Rev* 1991; 12: 151–80.
- 78- Reppert SM. Melatonin receptors: molecular biology of a new family of G protein-coupled receptors. *J Biol Rhythms* 1997; 12: 528–31.
- 79- Barrett P1, Conway S, Morgan PJ. Digging deep-structure-function relationships in the melatonin receptor family. *J Pineal Res* 2003; 35: 221–30.
- 80- Reiter RJ. Pineal melatonin: cell biology of its synthesis and of its physiological interactions. *Endocr Rev* 1991; 12: 151–80.
- 81- Srinivasan, R. Zakaria, Harbinder JS, Singh J, Acuna-Castroviejo D. Melatonin, its agonists in pain modulation: clinical application. *Archives Italiennes de Biologie* 2012; 150: 274–89.
- 82- Zahn PK, Lansmann T, Berger E, Speckmann EJ, Mushoff U. Gene expression and functional characterization of melatonin receptors in the spinal cord of the rat: implications for pain modulation. *J Pineal Res* 2003; 35: 24–31.
- 83- Jarzynka MJ, Passey DK, Johnson DA, Fitz N, Radio N, Konduru NV, Rasenick M, Benloucif S, Melan M. Microtubules modulate melatonin receptors involved in phase-shifting circadian activity rhythms: in vitro and in vivo evidence. *J Pineal Res* 2009; 46: 161–171.
- 84- Paradies G, Petrosillo G, Paradies V, Reiter RJ, Ruggiero FM. Melatonin, cardiolipin and mitochondrial bioenergetics in health and disease. *J Pineal Res* 2010; 48: 297–310.
- 85- Ulugol A, Dokmeci D, Guray G, Sapolyo N, Ozyigit F, Tamer M. Antihyperalgesic, but not antiallodynic, effect of melatonin in nerve-injured neuropathic mice: possible involvements of the L-arginine-NO pathway and opioid system. *Life Sci* 2006; 78:1592–1597.
- 86- Mantovani M, Kaster MP, Pertile R, Calixto JB, Rodrigues AL, Santos AR. Mechanisms involved in the antinociception caused by melatonin in mice. *J Pineal Res* 2006; 41:382–389.
- 87- Citera G, Arias MA, Maldonado-Cocco JA et al. The effect of melatonin in patients with fibromyalgia: a pilot study. *Clin Rheumatol* 2000; 19: 9–13.

- 88- Claustrat B, Brun J, Geoffriau M, Zaidan R, Mallo C, Chazot G. Nocturnal plasma melatonin profile and melatonin kinetics during infusion in status migrainosus. *Cephalalgia* 1997; 17: 511–7.
- 89- Odagaki Y, Nishi N, Koyama T. Functional coupling of GABA(B) receptors with G proteins that are sensitive to N-ethylmaleimide treatment, suramin, and benzalkonium chloride in rat cerebral cortical membranes. *J Neural Transm* 2000; 107:1101–16.
- 90- Nash MS, Osborne NN. Pertussis toxin-sensitive melatonin receptors negatively coupled to adenylate cyclase associated with cultured human and rat retinal pigment epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995; 36:95–102.
- 91- Wilhelmsen M, et al. Analgesic effects of melatonin: a review of current evidence from experimental and clinical studies. *Journal of Pineal Research* 2011; 51:270–77.
- 92- Ambriz-Tututi M, Granados-Soto V. Oral and spinal melatonin reduces tactile allodynia in rats via activation of MT2 and opioid receptors. *Pain* 2007; 132: 273–80.
- 93- Tu Y, Sun RQ, Willis WD. Effects of intrathecal injections of melatonin analogs on capsaicin-induced secondary mechanical allodynia and hyperalgesia in rats. *Pain* 2004; 109: 340–350.
- 94- Coto-Montes A, Masson-Pevet M, Pevet P, Moller M. The presence of opioidergic pinealocytes in the pineal gland of the European hamster (*Cricetus cricetus*): an immunocytochemical study. *Cell Tissue Research* 1994; 278: 483–91.
- 95- Govitrapong P, Sawlom S, Ebadi M. The presence of delta and mu, but not kappa or ORL1 receptors in bovine pinealocytes. *Brain Research* 2002; 951: 23–30.
- 96- Shavali S, Begonia H, Govitrapong P, Sawlom S, Ajjimaporn A, Klongpanichapak S, Ebadi M. Melatonin exerts its analgesic actions not by binding to opioid receptor subtypes but by increasing the release of beta-endorphin an endogenous opioid. *Brain Research Bulletin* 2005; 64: 471–78.
- 97- Ebadi M, Govitrapong P, Phansuwan-Pujito P, Nelson F, Reiter RJ. Pineal opioid receptors and analgesic action of melatonin. *Journal of Pineal Research* 1998; 24: 193–200.

- 98- Ayar A, Duncan JM, Ozcan M, Kelestimur H. Melatonin inhibits high voltage activated calcium currents in cultured rat dorsal root ganglion neurons. *Neuroscience Letters* 2001; 313: 73–77.
- 99- Rioja I, Terencio MC, Ubeda A, Molina P, Tarraga A, Gonzalez-Tejero A, Alcaraz MJ. A pyrroloquinazoline derivative with anti-inflammatory and analgesic activity by dual inhibition of cyclo-oxygenase-2 and 5-lipoxygenase. *European Journal of Pharmacology* 2002; 434: 177–85.
- 100- Steinhilber D, Brungs M, Werz O, Wiesenberg I, Danielsson C, Kahlen JP, Nayeri S, Schrader M, Carlberg C. The nuclear receptor for melatonin represses 5-lipoxygenase gene expression in human B lymphocytes. *The Journal of Biological Chemistry* 1995; 270: 7037–40.
- 101- Li B, Zhang H, Akbar M, Kim HY. Negative regulation of cytosolic phospholipase A (2) by melatonin in the rat pineal gland. *The Biochemical Journal* 2000; 351: 709–16.
- 102- Topal T, Öter Ş, Korkmaz A. Melatonin ve Kanserle İlişkisi. *Genel Tıp Derg* 2009;19: 137-43.
- 103- Tsuzuki K, Okamoto-Miunu K, Mizuno K. Effects of humid heat exposure on sleep, thermoregulation, melatonin and microclimate. *Journal of thermal Biology* 2004; 29: 31-4.
- 104- Mehmetoğlu İ. Bilimsel Gerçekler Işığında Gıdalar ve Sağlıklı Beslenme. Yelken Basım Yayım Dağıtım. Konya, 2006; 182-183.
- 105- Stewart PM. The adrenal cortex. In: *Williams Textbook of Endocrinology*. 10th edition, Saunders, Philadelphia. 2003; 491-551.
- 106- Purnell JQ, Brandon DD, Isabelle LM, Loriaux DL, Samuels MH. Association of 24-hour cortisol production rates, cortisol-binding globulin, and plasma-free cortisol levels with body composition, leptin levels, and aging in adult men and women. *J Clin Endocr Metab*. 2004; 89: 281-87.
- 107- Aron DC, Findling JW AD, Tyrrell JB. Glucocorticoids and adrenal androgens. In: Gardner DG, Shoback D (eds), *Greenspan's Basic and Clinical Endocrinology*. 8th edition, The McGraw-Hill Companies Inc., USA. 2007; 346-395.
- 108- Clark AJL, Grossman A. Adrenal insufficiency. In: DeGroot LJ, Jameson JL. (Eds), *Endocrinology*. 5th edition, WB Saunders, Philadelphia. 2006; 2343-51.

- 109- Arlt W, Stewart PM. Adrenal corticosteroid biosynthesis, metabolism, and action. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2005; 34: 293-313.
- 110- Venkatesh B, Cohen J, Hickman I, et al. Evidence of altered cortisol metabolism in critically ill patients: a prospective study. *Intensive Care Med.* 2007; 33: 1746-53.
- 111- Cooper MS, Stewart PM. Corticosteroid insufficiency in acutely ill patients. *N Engl J Med.* 2003; 348: 727-34.
- 112- Marik PE. Mechanisms and clinical consequences of critical illness associated adrenal insufficiency. *Curr Opin Crit Care.* 2007; 13: 363-69.
- 113- Rogerson FM, Fuller PJ. Interdomain interactions in the mineralocorticoid receptor. *Mol Cell Endocrinol.* 2003; 200: 45-55.
- 114- Morita H, Isomura Y, Mune T, et al. Plasma cortisol and cortisone concentrations in normal subjects and patients with adrenocortical disorders. *Metabolism.* 2004; 53: 89-94.
- 115- White PC, Mune T, Agarwal AK. 11 beta-Hydroxysteroid dehydrogenase and the syndrome of apparent mineralocorticoid excess. *Endocr Rev.* 1997; 18: 135-56.
- 116- Palermo M, Gomez-Sanchez C, Roitman E, Shackleton CH. Quantitation of cortisol and related 3-oxo-4-ene steroids in urine using gas chromatography/mass spectrometry with stable isotope-labeled internal standards. *Steroids.* 1996; 61: 583-589.
- 117- Kornel L, Miyabo S. Studies on steroid conjugates: IX. Urinary excretion of sulfate conjugated metabolites of cortisol in man. *Steroids.* 1975; 25: 697-706.
- 118- Marik PE, Zaloga GP. Adrenal insufficiency in the critically ill: a new look at an old problem. *Chest.* 2002; 122: 1784-96.
- 119- Oelkers W. Adrenal insufficiency. *N Engl J Med.* 1996; 335: 1206-12.
- 120- Collins S, Caron MG, Lefkowitz RJ. Beta-adrenergic receptors in hamster smooth muscle cells are transcriptionally regulated by glucocorticoids. *J Biol Chem.* 1988; 263: 9067-70.
- 121- Sakaue M, Hoffman BB. Glucocorticoids induce transcription and expression of the alpha 1B adrenergic receptor gene in DTT1 MF-2 smooth muscle cells. *J Clin Invest.* 1991; 88: 385-89.
- 122- Barnes PJ. Anti-inflammatory actions of glucocorticoids: molecular mechanisms.

- Clin Sci (Lond). 1998; 94: 557-72.
- 123- Weissman C. The metabolic response to stress: an overview and update
Anesthesiology 1990; 73: 308-27.
 - 124- Schriker T, Carli F, Schriber M. Propofol/ Sufentanil anaesthesia supresses the
metabolic and endocrine response during, not after, lower abdominal surgery.
Anesth Analg. 2000; 90: 450-55.
 - 125- Shirkman AJ, Smith G, Achola KS. Cardiovascular and catecholamine responses to
laryngoscopy with and without tracheal intubation. Br J Anaesth. 1987; 59: 295-
299.
 - 126- Miyazaki T, Kuwano H, Kato H, et al. Correlation between serum melatonin
circadian rhythm and intensive care unit psychosis after thoracic esophagectomy.
Surgery 2003; 133: 662–8.
 - 127- Karkela J, Vakkuri O, Kaukinen S, et al. The influence of anaesthesia and surgery
on the circadian rhythm of melatonin. Acta Anaesthesiol Scand 2002; 46: 30–36.
 - 128- Brainard J, Gobel M, Bartels K, Scott B, Koeppen M, Eckle T. Circadian rhythms
in anesthesia and critical care medicine: potential importance of circadian
disruptions. Semin Cardiothorac Vasc Anesth. 2015 Mar; 19: 49-60. doi:
10.1177/1089253214553066. Epub 2014 Oct 7.
 - 129- Boivin DB, Duffy JF, Kronauer RE, Czeisler CA: Dose-response relationships for
resetting of human circadian clock by light. Nature 1996; 379:540–2.
 - 130- Kerdelue' B, Palkovitz M, Karteszi M, et al. Circadian variations in substance P,
luberin (LHRH) and thyreoliberin (TRH) contents in hypothalamic and
extrahypothalamicbrain nuclei of adult male rats. Brain Res 1981; 206: 406–14.
 - 131- Aya AG, Vialles N, Mangin R, et al. Chronobiology of labour pain perception: an
observational study. Br J Anaesth 2004; 93: 451–53.
 - 132- Graves D, Batenhorst R, Bennett R, et al. Morphine requirements using patient-
controlled analgesia: influence of diurnal variation and morbid obesity. Clin Pharm
1983; 2:49–53.
 - 133- Auvil-Novak SE, Novak R, Smolensky MH, et al. Twenty-four hour variation in
self-administration of morphine sulfate and hydromorphone by postsurgical
gynecologic cancer patient. Ann Rev Chronopharmacol 1988; 5: 343–46.

- 134- Chassard D, Duflo F, Siqueira MQ, Allaouchiche B, Boselli E. Chronobiology and anaesthesia. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2007; 20:186–190.
- 135- Sato Y, Kobayashi E, Hakamata Y, et al. Chronopharmacological studies of ketamine in normal and NMDA epsilon1 receptor knockout mice. *Br J Anaesth* 2004; 92: 783–792.
- 136- Boom M, Grefkens J, van Dorp E, Olofsen E, Lourensse G, Aarts L, Dahan A, Sarton E. Opioid chronopharmacology: influence of timing of infusion on fentanyl's analgesic efficacy in healthy human volunteers. *J Pain Res.* 2010; 21: 183-90. doi: 10.2147/JPR.S13616.
- 137- Dispersyn G, Pain L, Challet E, Touitou Y. General anesthetics effects on circadian temporal structure: an update. *Chronobiol Int.* 2008; 25: 835-50. doi: 10.1080/07420520802551386.
- 138- Guo X, Kuzumi E, Charman SC, et al. Perioperative melatonin secretion in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Anesth Analg* 2002; 94:1085–91.
- 139- Ram E, Vishne TH, Weinstein T, Beilin B, Dreznik Z. General anesthesia for surgery influences melatonin and cortisol levels. *World J Surg.* 2005; 29:826-9.
- 140- Shigeta H, Yasui A, Nimura Y, Machida N, Kageyama M, Miura M, Menjo M, Ikeda K. Postoperative delirium and melatonin levels in elderly patients. *Am J Surg.* 2001; 182: 449-54.
- 141- Wu Y, Wang J, Wu A, Yue Y. Do fluctuations in endogenous melatonin levels predict the occurrence of postoperative cognitive dysfunction (POCD)? *Int J Neurosci.* 2014; 124: 787-91. doi: 10.3109/00207454.2014.882919. Epub 2014 Jan 24.
- 142- Rosenberg-Adamsen S, Kehlet H, Dodds C. Postoperative sleep disturbances: mechanisms and clinical implications. *Br J Anaesth* 1996; 76: 552–59.
- 143- Cronin AJ, Keifer JC, Davies MF, et al. Melatonin secretion after surgery. *Lancet.* 2000; 356: 1244–45.
- 144- Srinivasan V. Melatonin secretion after surgery. *Lancet.* 2001; 17; 357(9255):557-8.
- 145- Massion AO, Teas J, Herbert JR. Melatonin and Cancer. In: Shaffi M, Shaffi S, eds. *Melatonin in psychiatric and neoplastic disorders.* Washington DC: American Psychiatric Press, 1998: 261–94.

- 146- Naguib M, Hammond DL, Schmid PG 3rd, Baker MT, Cutkomp J, Queral L, Smith. Pharmacological effects of intravenous melatonin: comparative studies with thiopental and propofol. *Br J Anaesth*. 2003; 90: 504-7.
- 147- Cardinali DP, Vigo DE, Olivar N, Vidal MF, Furio AM, Brusco LI. Therapeutic application of melatonin in mild cognitive impairment. *Am J Neurodegener Dis*. 2012; 1: 280-91. Epub 2012 Nov 18.
- 148- Caumo W, Torres F, Moreira NL Jr, Auzani JA, Monteiro CA, Londero G, Ribeiro DF, Hidalgo MP. The clinical impact of preoperative melatonin on postoperative outcomes in patients undergoing abdominal hysterectomy. *Anesth Analg*. 2007; 105: 1263-71.
- 149- Caumo W, Lavandovski R, Hidalgo MP. Preoperative anxiolytic effect of melatonin and clonidine on postoperative pain and morphine consumption in patients undergoing abdominal hysterectomy: a double-blind, randomized, placebo controlled study. *J Pain* 2009; 10: 100-8.
- 150- Ismail SA, Mowafi HA. Melatonin provides anxiolysis, enhances analgesia, decreases intraocular pressure, and promotes better operating conditions during cataract surgery under topical anesthesia. *Anesth Analg*. 2009; 108: 1146-51. doi: 10.1213/ane.0b013e3181907ebe.
- 151- Sessler DI, Lee KA, McGuire J. Isoflurane anesthesia and circadian temperature cycles in humans. *Anesthesiology* 1991; 75: 985-9.