

TC
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON
ANABİLİM DALI

**RATLARDA DESFLURAN ANESTEZİSİNİN
GECE VE GÜNDÜZ UYGULANMASININ
MELATONİN DÜZEYİ ÜZERİNE ETKİSİNİN
ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

DR.FİGEN DATLI ÖZER

İZMİR - 2013

TC
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON
ANABİLİM DALI

**RATLARDA DESFLURAN ANESTEZİSİNİN
GECE VE GÜNDÜZ UYGULANMASININ
MELATONİN DÜZEYİ ÜZERİNE ETKİSİNİN
ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

DR.FİGEN DATLI ÖZER

Danışman Öğretim Üyesi:

Prof. Dr. Necati Gökmen

İZMİR - 2013

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım ve anesteziyolojinin temel ilkelerini öğrendiğim hocalarım; Prof. Dr. Atalay Arkan, Prof. Dr. Ali Günerli, Prof. Dr. Zahide Elar, Prof. Dr. Erol Gökel, Prof. Dr. Ali Necati Gökmen, Prof. Dr. Semih Küçükgüçlü, , Prof. Dr. Bahar Kuvaki Balkan, Prof. Dr. Deniz Özzeybek, Prof. Dr. Leyla İyilikçi, Prof. Dr. Hasan Hepağuşlar, Doç. Dr. Ayşe Karcı, Doç. Dr. Uğur Koca, Doç. Dr. Fikret Maltepe, Doç. Dr. Çimen Olguner, Doç. Dr. Ferim Güneç, Doç. Dr. Volkan Hancı, Doç. Dr. Serhan Yurtlu, Yrd. Doç. Dr. Mert Akan, Yrd. Doç. Dr. Yüksel Erkin, Yrd. Doç. Dr. Aydın Taşdöğen'e;

Tez çalışmamın her aşamasında desteğini ve anlayışını esirgemeyen, değerli vaktini cömertçe paylaşan, çok kıymetli danışman hocam Prof. Dr. Necati Gökmen'e;

Tez araştırmamın örneklerini çalışarak katkıda bulunan Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Pınar Akan'a

Tezimin deneysel aşamasında yardımcı olan Deneysel Hayvan Araştırmaları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Osman Yılmaz'a

Tezimin her aşamasında yardımcı olan Uzm. Dr. Elvan Öçmen'e

Uzmanlık eğitimim boyunca, beraber çalıştığımız öğretim üyelerine, uzmanlara ve asistan arkadaşlarıma, anestezi teknikerleri, ameliyathane, yoğun bakım, ağrı ünitesi, derlenme, gündüz hastanesi hemşire ve personeline;

Sevgisini ve desteğini hep hissettiren canım aileme ve eşim Özgür'e;

Sonsuz Teşekkürler...

Dr. Figen Datlı Özer.

<u>İÇİNDEKİLER</u>	Sayfa No
TEŞEKKÜR	i
TABLO LİSTESİ	iii
ŞEKİL LİSTESİ	iii
RESİM LİSTESİ	iii
KISALTMALAR	vi
ÖZET	1
SUMMARY	2
GİRİŞ ve AMAÇ	3
GENEL BİLGİLER	5
Kronobiyoloji ve Anestezi	5
Biyolojik Saat Çeşitleri	5
Sirkadiyan Ritmin Anatomik Temelleri	7
Melatonin	10
Melatoninin Biyolojik Etkileri	14
Anestezinin ve Cerrahinin Melatonin Düzeyi Üzerine Etkisi	16
Desfluran.....	18
Beyin Üzerine Etkileri.....	19
GEREÇ VE YÖNTEM	20
Çalışma Grupları.....	20
Melatonin Düzeyinin Ölçülmesi	21
İstatistiksel Analiz.....	22
BULGULAR	23
Plazma Melatonin Düzeyleri	23
TARTIŞMA	25
SONUÇ VE ÖNERİLER	28
KAYNAKLAR	29
Ek 1: Etik Kurul İzin Belgesi	36

TABLO LİSTESİ

Sayfa No

Tablo 1. İnsanlarda Gözlenen Ritim Örnekleri.....	6
Tablo 2. İlaçların Melatonin Düzeyi Üzerindeki Etkileri	17
Tablo 3. Ortalama Plazma Melatonin Düzeyleri	23

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Retina-Suprakiazmatik Çekirdek Yolu	8
Şekil 2. Memeli Sirkadiyan Sisteminin Şeması	10
Şekil 3. N-asetil-5-metoksitriptamin (Melatonin)	11
Şekil 4. Endojen melatonin sentezi	11
Şekil 5. Melatonin sentezi için fizyolojik yolak.....	13
Şekil 6. Desfluranın kimyasal yapısı.....	18
Şekil 7. Plazma melatonin düzeyi	24

RESİM LİSTESİ

Resim 1. Deney Düzeneği.....	21
-------------------------------------	----

KISALTMALAR

N₂O	: Azot Protoksit
REM	: Hızlı Göz Hareketi
EEG	: Elektroensefalogram
SKÇ	: Suprakiazmatik Çekirdek
GABA	: Gama Amino Bütirik Asit
MAK	: Minimum Alveoler Konsantrasyon
O₂	: Oksijen
cAMP	: Siklik Adenozin Monofosfat
NAT	: N-asetil transferaz
SSG	: Süperiyor Servikal Gangliyon
RIA	: Radyoimmuno assay
GN-D	: Gündüz Desfluran
GN-K	: Gündüz Kontrol
GC-D	: Gece Desfluran
GC-K	: Gece Kontrol
VIP	:Vazoaktif intestinal polipeptit
GnRH	:Gonodotropin salgılatıcı hormon
MT6	:6-sulfatoksimeletonin
LH	:Lüteinize Hormon

ÖZET

RATLARDA GECE-GÜNDÜZ DESFLURAN UYGULAMASININ MELATONİN DÜZEYİ ÜZERİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

FİGEN DATLI ÖZER, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, İZMİR

Amaç: Bu çalışmanın amacı ratlarda gece-gündüz desfluran uygulamasının melatonin düzeyi üzerine etkisinin araştırılmasıdır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 15 günlük 24 adet rat alındı ve rastgele 4 gruba ayrıldı. Ratlara bahar döneminde 19:00-01:00 (gece grubu) ve 07:00-13:00 (gündüz grubu) saatleri arasında 6 L·dk⁻¹ akım hızında %100 oksijen içinde %5,7 desfluran uygulandı. Kontrol gruplarına ise aynı zaman süresince 6 L·dk⁻¹ akım hızında oksijen uygulandı. Altı saatlik sürenin sonunda kan örnekleri alındıktan sonra ratlar sakrifiye edildi. Alınan kanlar santrifüj edildi ve elde edilen plazmalarda melatonin düzeyleri radioimmüno assay yöntemi ile ölçüldü.

Bulgular: Grup gece desfluran (Grup GC-D) ile Grup gece kontrol (Grup GC-K) plazma melatonin düzeyleri karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunamadı (p=0,652) Grup gündüz desfluran (Grup GN-D) ile grup gündüz kontrol (GN-K) plazma melatonin düzeyleri karşılaştırıldığında; Grup GN-D plazma melatonin düzeyi anlamlı yüksek saptandı (p=0,011). Grup GC-K ile GN-K plazma melatonin düzeyleri karşılaştırıldığında Grup GC-K plazma melatonin düzeyi anlamlı yüksek bulundu (p=0,007).

Sonuç: Çalışmamızda 15 günlük ratlarda altı saatlik % 5,7 konsantrasyonda uygulanan desfluranın gündüz uygulamasının plazma melatonin düzeyini artırdığını ve gece uygulamasının plazma düzeyinde değişiklik oluşturmadığını saptadık.

Anahtar Kelimeler: Desfluran, rat, plazma melatonin

SUMMARY

INVESTIGATION OF THE EFFECT OF DESFLURANE ADMINISTRATION DURING DAY AND NIGHT PERIOD ON MELATONIN LEVELS IN RATS

Figen Datlı Özer, Dokuz Eylül University, Faculty of Medicine
Department of Anesthesiology and Reanimation, IZMIR

Objective: The aim of this study is to investigate the effects of night-day application of desflurane on the melatonin level in rats.

Materials and Methods: Twenty-four rats, 15 days old, were included in the study and randomized into four groups. Rats were administered 5.7% desflurane at 6 L/min flow rate in 100% oxygen from 19:00 to 01:00 (night group), and from 07:00 to 13:00 (day group) during the spring. Control groups were administered oxygen at 6 L/min flow rate during the same time periods. At the end of six-hour period, blood samples of the rats were obtained and then the rats were sacrificed. Blood specimens were centrifuged and melatonin concentrations were measured in plasma by radioimmuno assay.

Results: In the comparison of Group night desflurane (GN-D) and Group night control (GN-C) for melatonin levels, no significant difference was detected ($p=0,652$). In the comparison of Group day desflurane (GD-D) and Group day control (GD-C) for melatonin levels, GD-D displayed significantly higher levels of melatonin ($p=0,011$). GN-C showed significantly higher plasma melatonin concentrations compared to GD-C ($p=0,007$).

Conclusion: We determined that six-hour administration of 5.7% desflurane to 15 days old rats during the day increased plasma melatonin concentration, however the same desflurane administration during the night did not cause any change in plasma melatonin concentration.

Key words: Desflurane, rat, plasma melatonin

GİRİŞ VE AMAÇ

Prematüre bebeklere ve çok küçük çocuklara değişik nedenlerle yapılan operasyonlarda genel anestezi uygulaması sıklıkla kullanılmaktadır. Genç/ yavru hayvan modelleriyle yapılan deneysel çalışmalarda sedasyon ve anestezide kullanılan bazı ilaçların santral sinir sisteminde (SSS) histopatolojik değişiklikler oluşturduğu ayrıca öğrenme bellek fonksiyonlarını olumsuz etkilediği bildirilmiştir (1,2). Pedyatrik anestezide kullanılan anestetik ajanların gelişmekte olan santral sinir sistemine etkileri halen en sık araştırılan konular arasında önceliğini korumaktadır (1).

Anestetik ilaçların laboratuvar hayvanlarının beyinlerinde nöroapoptoz ve nörokognitif fonksiyon bozukluğu oluşturduğu bilinmektedir (3). Yedi günlük ratlarda farklı dozlarda veya kombinasyonlarda 6 saat boyunca azot protoksit (N₂O), izofluran ve midazolam uygulanan Jevtovic-Todorovic ve ark.'nın (1) çalışmalarında, izofluranın tek başına (% 0,75, 1 veya 1,5) konsantrasyon bağımlı nörodejenerasyon yaptığı saptanmıştır. Anestetik ilaç kombinasyonunun yenidoğan ratların öğrenme ve bellek fonksiyonlarında anlamlı azalmaya neden olduğunu ve hipokampal sinaptik fonksiyonu bozduğu gösterilmiştir.

Doğan ve ark.'nın (4) yaptıkları çalışmada; 7 günlük rat yavrularına apoptotik nörodejenerasyonu tetiklemek amacıyla 07:00-13:00 (gündüz grubu) ve 19:00-01:00 (gece grubu) saatleri arasında, 6 saat süreyle % 1.5 izofluran uygulanmış ve gelişmekte olan rat beyininde nöroapoptotik etkisi olduğu saptanmıştır. Nöroapoptotik yanıtın, gündüz izofluran uygulanan grupta, gece izofluran uygulanan gruba göre daha fazla olduğu, gece daha az etkilenmenin melatonin düzeylerindeki artış ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir.

Melatonin antiinflamatuvar, onkostatik, antioksidan ve antikonvülzan etkileri olan ve sirkadiyan ritimlerin ve reproduktif aksın düzenlenmesi gibi önemli fizyolojik fonksiyonlara sahip bir hormondur (5). Melatonin salınımı canlı türlerine göre farklılıklar gösteren sirkadiyan bir ritme sahiptir. Bu farklılık, hormonun gece pikinin meydana geldiği saatler ve sürelerle ilgilidir (6). Melatonin sentezi ve salınımı karanlıkta uyarılırken, ışık ile baskılanır (6). Melatoninin eksojen uygulanmasının, gelişmekte olan rat beyininde özellikle serebral korteks ve anterior talamusta, anestezile indüklenen apoptotik nörodejenerasyona karşı koruyucu olduğu ve apoptozis regülatörü olan *Bcl-xL* proteinlerinin seviyesini artırdığı gösterilmiştir (7).

Anestezi ve cerrahi uygulamalar, melatonin salınımını ve endokrin fonksiyonları etkilemektedir. Melatonin üretimini uyku, ağrı, ilaçlar ve stres değiştirmektedir (8). Genel anestezi ve cerrahi uygulamalar kan melatonin konsantrasyonunu azaltmaktadır (8,9). Gündüz tiyopental ve izofluran anestezisi sonrası ilk gece melatonin düzeylerinin azaldığı belirtilmiştir (8, 10). Bir başka çalışmada ise minör cerrahi girişimlerin anestezisinde kullanılan sevofluran, desfluran ve izofluranın kan melatonin düzeyini etkilemediği bildirilmiştir (11).

Özkaya ve ark. (12) tarafından yapılan çalışmada; on beş günlük ratlarda altı saat süresince uygulanan % 1,5 konsantrasyondaki izofluranın, gündüz uygulanmasında melatonin düzeyini artırdığı ve gece uygulanmasında ise düzeyi etkilemediği belirtilmiştir. Dispersyn ve ark. (13) ratlara uyguladıkları otuz dakikalık propofol anestezisinden sonra, melatonin salınımindaki ilk 3 saatteki azalmayı, anestezi sonlanmasından 20 saat sonraki artışın takip ettiğini ve bunun melatoninin sirkadiyan ritmindeki kaymaya bağlı olabileceğini bildirmişlerdir. Arai ve ark. (14) kadınlarda anestezi indüksiyonunda izofluran kullanımının melatonin düzeylerinde artışa, sevofluranın ise azalmaya neden olduğunu göstermişlerdir.

Onay ve ark. (15) tarafından yapılan çalışmada 15 günlük ratlarda altı saatlik % 2,6 konsantrasyonda uygulanan sevofluranın gündüz ve gece uygulamasının plazma melatonin düzeyini artırdığı saptanmıştır.

Tüm bu bilgiler ışığında çalışmamızda, 15 günlük ratlarda gece ve gündüz uygulanan desfluran anestezisinin, melatonin düzeyi üzerine olan etkisini araştırmak amaçlanmıştır.

GENELBİLGİLER

Kronobiyoloji ve Anestezi

Canlıların biyolojik faaliyetlerinin büyük bir bölümünün belirli bir ritim ile düzenlendiği bilinmektedir. Ancak biyolojik ritimlerin bir bilim dalı olması 19. Yüzyılın sonlarında gerçekleşmiştir. Biyolojik ritimleri ve onları yöneten etkenleri araştıran bilim dalı “kronobiyoloji” olarak adlandırılmaktadır (16).

Biyolojik olayların büyük bölümü zaman içinde biyolojik ritimlerle düzenlenir (17). Biyolojik fonksiyonların ritimleri, çevre şartlarının döngüsel özelliğine uyum gösterir. Bir canlı dış ortamla serbest bir şekilde ilişkide ise ve dış dünyadan gelen uyarılarla ritmini düzenleyebiliyorsa bu tip ritimler “bağlı (*entrained*) ritimler” olarak adlandırılırlar. Eğer canlı çevresel koşullardan yalıtılmış laboratuvar ortamında ise, çevresel koşullara tam olarak uyumlu olmasa da bir iç ritim sürdürür. Bu ritimler ise “serbest (*free –running*) ritimler” dir (18).

Çevreden alınan sinyallerin bir kısmı, canlıda biyolojik ritimlerin düzenlenmesi için bir işaretlerdir. Örneğin gece ve gündüz, aydınlık ve karanlık yürütülecek biyolojik faaliyetler için gerekli olan çevresel işaretlerdir. Bu uyarılara “ritim verici” denir. Ritim verici faktörlere mevsimler, ayın devri, güneşin durumu örnek verilebilir. En önemli ritim verici faktörse ışıktır (19,20).

Biyolojik Saat Çeşitleri

Senkronize ediciler olarak tanımlanan aydınlık-karanlık, dinleme-aktivite, açlık-beslenme ve diğer çevresel koşulların döngülerindeki geçici değişiklikler organizmaya geçici işaretler verir ve böylece dönemlerini bu biyolojik ritimlere kabul ettirirler (21).

İnsan vücudunda gün boyunca, kan basıncı, immun sistem aktivitesi, kanın koagülasyonu, gastrik ve renal fonksiyonlar bu ritimlerle değişikliğe uğrarlar (17,22,23). Vücuttaki hormonlar da sirkadiyan ritimlerle düzenlenirler (23).

Temel biyolojik saat çeşitleri olarak sınıflandırılan bu ritimler şunlardır:

- Sirkadiyan (Sirkadian: Dünyanın dönüşü): 24 saat (22-26 saat)
- Ultradiyan: <20 saat
- İnfradiyan: >28 saat (haftalar, aylar veya mevsimler süren bir dönem)
- Sirkaseptan: 7 ± 3 gün
- Sirkadiseptan: 14 ± 3 gün
- Sirkavijintan: 21 ± 3 gün
- Sirkatrivijintan: 30 ± 5 gün
- Sirkatidal: 11-14 saat
- Sirkalunar: 26-30 gün
- Sirannual: 330-400gün

Tablo 1: İnsanlarda gözlenen ritim örnekleri (EEG:elektroensefalogram,REM:rapid eye movement) (24)

Ritim Sıklığı	Fizyolojik Davranışsal Osilasyon
Ultradiyan Ritim	
Saniyede birden fazla döngü	Görme ve işitme sistemleri,EEG dalgaları
Dakikada birden fazla döngü	Kalp hızı,solunum sayısı,mide hareketleri
Saatte birden fazla döngü	Kan dolaşımı,çeşitli enzim aktiviteleri
Günde birden fazla döngü	Yeme-içme,idrar çıkarma,dışkılama, <i>REM/non REM uyku</i> basamakları
Sirkadiyan Ritim	
Günde yaklaşık bir döngü	Uyku-uyanıklık,vücut ısı dalgalanmaları,kan basıncı,yorgunluk dinçlik,ruhdurumu, stres,fiziksel ve zihinsel performans
İnfradiyan Ritim	
Her ay döngüsünde bir döngü	<i>Menstruel</i> döngü,insan ve <i>primatlarda</i> ayın evrelerine <i>menstruel</i> döngünün kilitlemesi,memeli gebelik süresinde 30 günlük ortak çarpanlar,erkeklerde 21-28 günlük testesteron salınım döngüsü
Yılda yaklaşık bir döngü	İnsan ve memeli hayvan doğumları,mevsimsel affektif bozukluk sendromu,serebrovasküler olaylar ve solunum kaynaklı ölümler,ani bebek ölümleri,kazalar,hastalıklar,cinayet,intihar

1700'lerde Jan-Jaques d'Ortous de Marian adlı araştırıcı canlılardaki ritim mekanizmasının iç bir kaynaktan yönetildiğine dair ilk deneysel kanıtları elde etmiştir (24). Bu araştırıcı heliotropik (güneşte yaprak veya çiçeklerini açıp, karanlıkta kapatan) bitkilerde yaptığı çalışmalar sonucu, bu bitkilerdeki ritimlerin, ışık olmasa da faaliyet gösterebildiklerini kanıtlamıştır. De Marian, heliotropik bir bitki türünün iki örneğinden birini tamamen karanlıkta, bir diğerini de normal güneç gören bir yerde muhafaza etmiştir. Bir süre sonra, karanlıkta yetişen bitkinin de aynı güneşteki türdeşi gibi, gündüz vakti yapraklarını açıp, gece kapattığını gözlemlemiştir. Günümüzde birçok canlının iç ve dış kaynaklı ritimlere sahip olduğu bilinmektedir (24).

Biyolojik ritimleri etkileyen etkenler *jet lag* ve mesai saatleri gibi sosyoekolojik faktörler, hastalık ve ilaçlardır. Klinik veriler, belirti ve bulguların zaman içinde değiştiğini ve genellikle tekrarlayan yapıya sahip olduklarını göstermiştir. İnme ve kalp krizleri, günün herhangi bir saatiyle karşılaştırıldığında daha çok sabahları oluşur (25) ve osteoartriti olan hastalar sabahları geceye göre daha az ağrı duyma eğilimindedir (26).

Yapılan çalışmalarda kemoterapi, astım ve osteoartrit tedavilerinin, ilaçlar dikkatlice seçilmiş zamanlarda uygulandığında, daha etkili ve daha az toksik olabileceği gösterilmiştir (27,28). İlaç vermek için zamanın seçilmesinde sirkadiyan ritimlerin dikkate alınması kronoterapi olarak isimlendirilir. Bu şekilde ilaç etkileri optimize edilip, yan etkiler azaltılabilir (29).

Sirkadiyan Ritmin Anatomik Temelleri

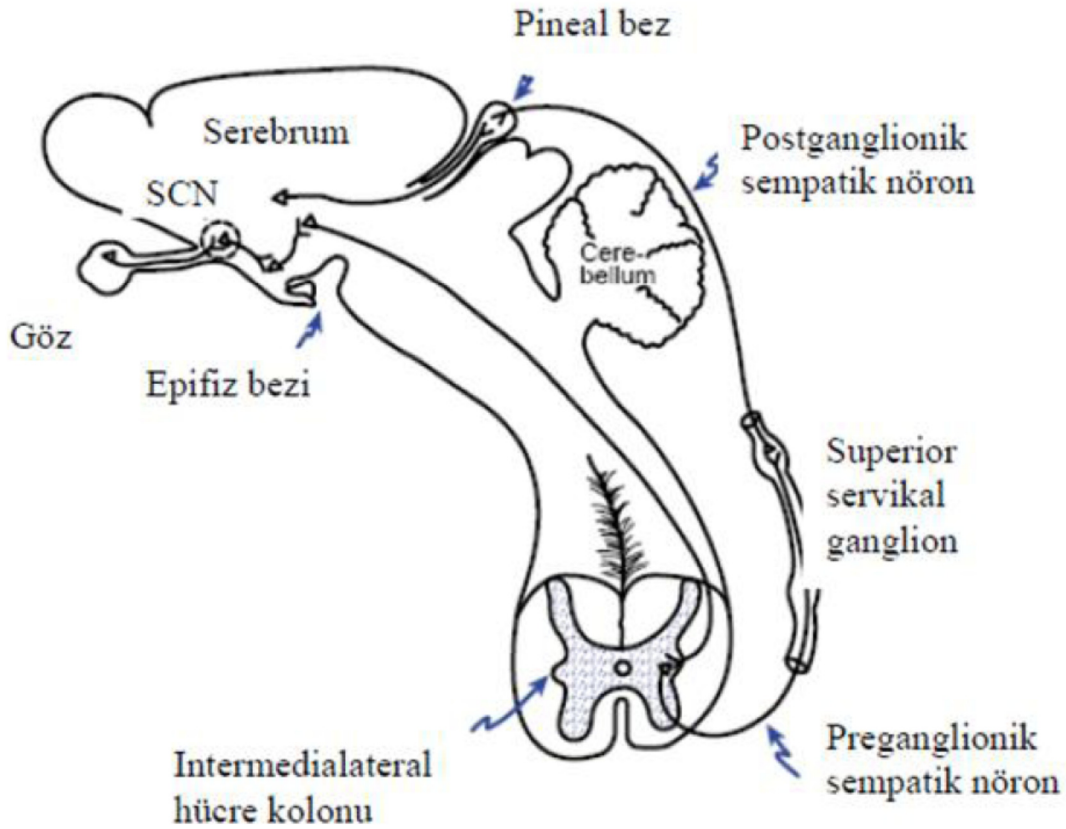
Sirkadiyan ritimlerinin çalışması vücutta belli bazı bölgelerin kontrolündedir. Tek hücreli canlılarda bile ritimlerin varlığı biyolojik saatlerin hücre düzeyindeki salınımlarla düzenlendiğini gösterir. Biyolojik ritimlerin temelini oluşturan mekanizmalar hücresel düzeyde olduğundan hücre fonksiyonu üzerine etkili birçok faktör doğrudan ritimlere de etkir. Bunlardan en önemlileri, başta potasyum (K^+) ve kalsiyum (Ca^{+2}) olmak üzere, hücredeki temel fonksiyonları yürüten iyonların dengeleri ve hücrenin fonksiyonunu kontrol eden önemli birimlerinden biri olan hücre zarının yapısındaki değişmelerdir (24).

Ritmin düzenlenmesi için, santral bir merkeze ve bu merkezi dış çevreye bağlayan girdi ve çıktı yollarına (senkronize ediciler) ihtiyaç vardır. Memelilerde, santral

sirkadiyan *pacemaker*, hipotalamusun suprakiazmatik çekirdeğinde (SKÇ) yer alır ve ana senkronizer ise ışıktır (Şekil 1) (24,30).

Suprakiazmatik çekirdek, fotik uzantılar içerirler. Retinada yer alan fotoreseptörler retinotalamik yol ile doğrudan SKÇ'ye uzanırlar. Glutamat bu sinaptik bağlantıda yer alan temel sinyal molekülüdür. Fotik bilgi ayrıca dolaylı olarak da genikulohipotalamik yoldan daha fazla intergenikulat yaprak yoluyla SKÇ'ye ulaşabilir. Gama amino bütirik asit (GABA) tip A ve nöropeptid Y bu sinaptik bağlantıda sinyal molekülü olarak işlev görürler (31). Sirkadiyan pacemaker ayrıca lökomotor aktivite, ilaçlar ve beslenme gibi non-fotik senkronize edicilerle de ayarlanabilir. *Raphe nükleustan* serotoninerjik afferent aktivite ve intergenikulat yapraktan nöropeptid Y-GABA erjik girdiler bu yollarda yer alırlar.

Asetilkolin, histamin ve seratonin SKÇ'in kontrolünde rol alır (32).



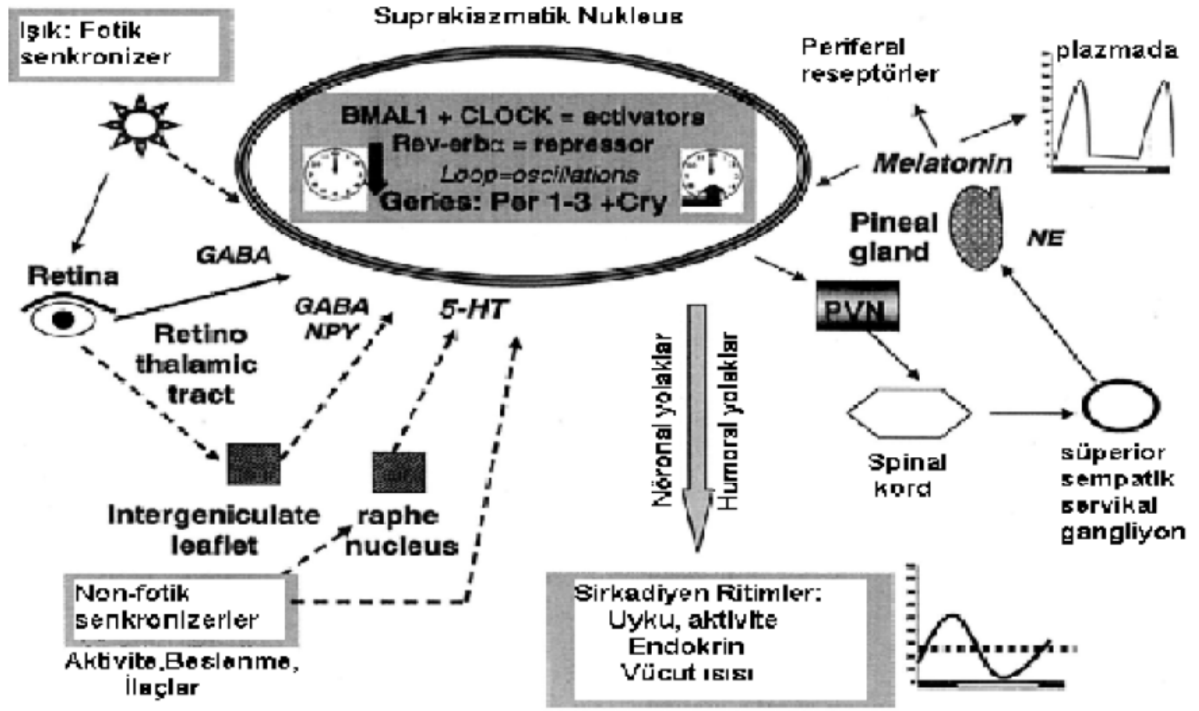
Şekil 1: Retina-suprakiazmatik çekirdek yolu(24)

Başka ritim üreten bölgeler olmakla birlikte, SKÇ bir "üst saat" gibi iş görür ve diğer ritmik fonksiyon gösteren hücrelerin faaliyetlerini düzenler. SKÇ'nin ritimleri düzenlediğine dair kanıtlar aşağıdaki gibi sıralanabilir:

1. İnvitro (vücut dışı) SKÇ hücre kültürleri, sirkadiyan bir elektriksel ritme sahiptirler.
2. SKÇ transplantasyonu sonrası, alıcının ritmi, vericinin ritmine uyar.
3. SKÇ'in metabolik aktivitesi üzerine yapılan çalışmalarda, 2-deoksiglukoz enjeksiyonu ile bu bölgenin glikoz kullanma miktarı ölçülmüştür. Glikoz kullanma, metabolik olarak aktif olmayla eşdeğer olduğundan, bu veriler SKÇ'in hangi durumlarda daha fazla aktif olduğunu göstermek bakımından önemlidir. Bu çalışmalar sonucunda; SKÇ'in, aydınlıkta metabolik olarak aktif, karanlıkta ise göreceli olarak aktif olmadığı anlaşılmıştır (18, 33).

SKÇ üzerinde yapılan diğer çalışmalarda, bu bölgenin çok sayıda sinir ileti maddesi içerdiği belirtilmiştir. Bunlardan en önemlileri: nöropeptid Y, vazopressin, vazoaktif intestinal polipeptid (VIP), gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) ve somatostatindir (20, 34).

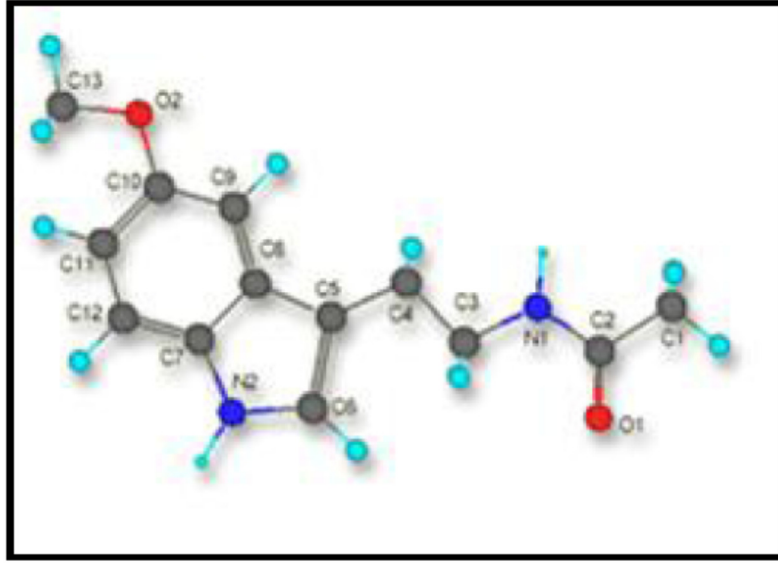
Sonuç olarak memeli sirkadiyan ritimlerin, hipotalamik SKÇ'teki sinyal yollarını hedef alan senkronize ediciler tarafından düzenlendiği belirtilmiştir. Sirkadiyan ritimlerin genetik temelleri tanımlanmış, organlar ve hücrelerdeki biyolojik süreçlerin neredeyse tamamının herhangi bir düzeyde sirkadiyan saat tarafından etkilendiği belirtilmiştir (Şekil 2) (32).



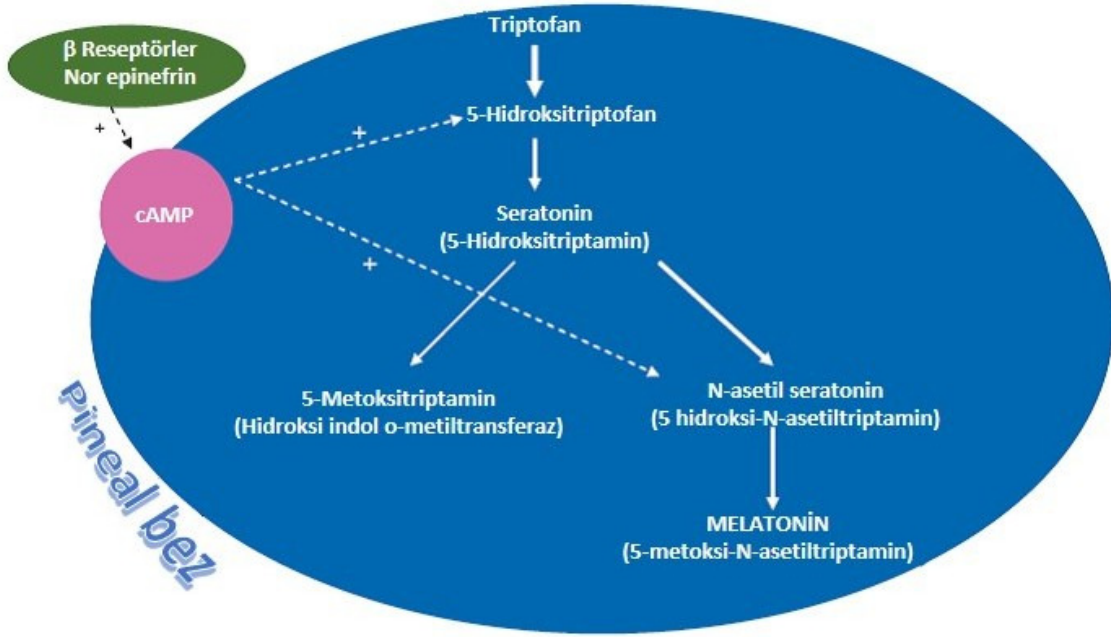
Şekil 2. Memeli sirkadiyan ritminin şeması (32) (GABA: gamma aminobütirik asit, 5-HT: 5-Hidroksitriptamin, NE: norepinefrin, NPY: nöropeptid Y, PVN: Paraventriküler nükleus)

Melatonin

Melatonin ilk olarak 1958'de hipofizin anatomik ve fizyolojik rolünün araştırılmasından sonra izole edilmiştir. Melatoninin sirkadiyan ritim, uyku düzenlenmesi, immun fonksiyon, hücre büyümesi ve diğer endokrin düzenlemelerle ilişkili olduğu bulunmuştur (35).



Şekil 3: N-asetil-5-metoksitriptamin(Melatonin)

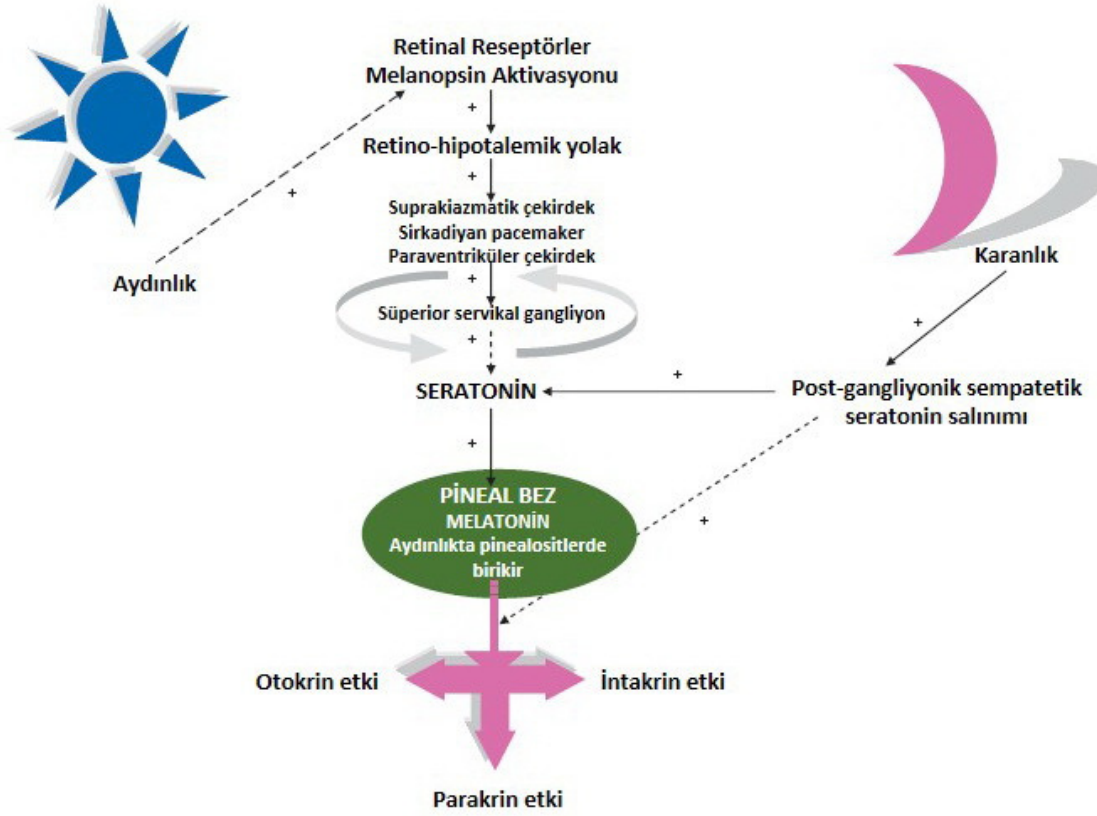


Şekil 4: Endojen melatonin sentezi.(36)

Sempatik innervasyon pineal glandda (özellikle noradrenalin aracılığıyla) melatonin sentezinde belirleyici rol oynar. Triptofandan serotonin sentezi için N Asetil Transferaz enziminin aktivasyonunda ikincil mesajcı olarak cAMP rol alır. Serotonin varlığı hız kısıtlayıcı faktördür. N-Asetil Transferaz etkinliği karanlıkta 100 kat artar.

Melatonin veya N-asetil-metoksitriptamin, tritofan amino asidinden epifiz hücrelerinde sentezlenir. Sentezinde hız kısıtlayıcı enzim N-Asetiltransferaz (NAT) dır. NAT aktivitesi karanlıkla artar ve esas olarak suprakiazmatik çekirdekte bulunur (SKÇ). *Clock* genleri (*CLOCK* ve *BMAL1*) iki protein sentezletir (sırasıyla Period ve Cryptochrome) ve oluşan proteinler gen supresyonu için negatif feedback oluşturur (37). Melatonin sentezi için ana bölge epifiz olsa da, testis, retina, ve gastrointestinal kanal gibi diğer yerlerde daha az oranda dolaşımdaki melatonin düzeylerini etkiler (38). Endojen melatonin ilk olarak doğumdan 6-8 hafta sonra salınır (39) ve 3-5 yılda pik sekresyona ulaşır, bunu pubertede sabit durum ve yetişkinlik boyunca progresif azalma takip eder.

Işığın indüklediği NAT proteolizi, melatonin sentezinde azalmaya yol açar. *Clock*-proteinlerin azalan düzeyleri gen transkripsiyonunu ve gece pik aktivasyonla yeni melatonin sentezini tetikler. Organizmanın biyolojik saatini organize eden çevresel işaretler baskın olarak retina ve retino-hipotalamik yollarla SKÇ üzerinde iş gören aydınlık-karanlık siklusudur (Şek.2). Melatonin sekresyonu karanlığın uzunluğuyla doğru orantılı olarak artar. Artmış ışık yoğunluğu hem üretilen endojen melatonin miktarını artırır. Hem de sirkadiyan saatla salınım paternini kaydırır (melatonin senkronizasyonu). Körlerde melatonin salınım senkronizasyonu yoktur, ve buna 'serbest salınım'denilir (40).



Şekil 5: Melatonin sentezi için fizyolojik yolak. Direk ışık melanopsini (retinadaki ışık pigmenti) aktive eder. Işık pineal glanddan melatonin salınımını inhibe eder, karanlıkta salınımı artırır. Karanlık postgangliyonik seratonin salınımını artırarak pineal glanddan melatonin salınımını uyarır.(36)

Endojen melatonin gece 21:00 civarında salınmaya başlar ve 2:00 ile 4:00 arasında pik yapar. Melatonin salınımı tipik olarak 7:00 ve 9:00 arasında inhibe olur ve endojen kortizolün pikiyle denk gelir. Ortalama plazma melatonin konsantrasyonları 60–70 pg/mL arasındadır (41). Dalgalanan melatonin konsantrasyonları sadece epifiz kaynaklıdır (42). Melatoninin ana metaboliti 6-sulfatoksimeleatoninidir (MT6) melatoninin plazma konsantrasyonları idrar MT6 konsantrasyonlarıyla uyumludur. Tipik MT6 atılım paterni gece yarısından sonra pik yapar ve kişisel farklılıklarla akşam üzeri en alt düzeydedir. Endojen melatoninin ritmik salınımından sempatik innervasyon sorumludur, melatonin salınımı norepinefrinle β_1 ve β_2 reseptörleriyle stimüle edilir. Serotoninin reseptör-modüle edici etkisi vardır ama özel rolü hala net değildir (41).

Melatoninin Biyolojik Etkileri

Sirkadiyan Ritm

Sirkadiyan ritimler endojen bir pacemaker olan SKÇ tarafından ayarlanır (43) ve periferel uyarılarla modüle edilir (44).Aydınlık ve karanlık temel uyarıdır. Melatonin SSS dışında gen ekspresyonunun düzenlenmesiyle sirkadiyan ritmin uç organ etkilerini oluşturur (44).

Çevresel değişikliklere ve nöroendokrin etkilere adaptasyon

Melatonin fizyolojide mevsimsel değişiklikleri, puberte zamanlamasını, çekirdek termoregülasyonu ve sirkadiyan ritimlerin fetal algılanmasını modüle eder (45,46). Melatonin hipofizden prolaktin salınımını uyarır (47) ve LH atımlarını artırır (46). Yüksek melatonin dozları testosteronla indüklenen LH supresyonuyla üreme fonksiyonunu inhibe edebilirken, düşük dozlar sirkadiyan ritmi güçlendirerek fertilitiyi iyileştirebilir (48).

Anti-oksidan aktivite

Melatoninin in vitro etkileri reaktif oksijen türlerine bağlı hücrenel hasarı azaltan hidroksil temizlenmesi ve peroksit radikallerinin nötralizasyonu açısından glutatyon ve tokoferole (Vitamin E) benzer (42,49 ,50). Bu, yaşlanma işleminin temelidir. Anti-apoptotik aktivitede tanımlanmıştır (51). Serebral metabolizma yüksek oksijen turnoveri ve oksidize edilebilen yağ asidlerine gerek duyduğu için serbest radikal hasarını artırır, melatoninin beyin dokusundaki antioksidan özelliği (52) nörodejeneratif hastalık gelişimini sınırlama rolünün önemini ortaya koymuştur. Ayrıca, melatoninin lipid peroksidasyonunu inhibe ettiği (53) ve Alzheimer hastalığının dejeneratif değişikliklerini ve klinik ilerlemesini yavaşlattığı gösterilmiştir (54). Melatonin diğer organlardaki koruyucu etkilere ek olarak dopaminin oksidasyonunu inhibe eder (55,56).

Pro-oksidan aktivite

Melatonin anti-oksidan özelliklere sahip olsa da, pro-oksidatif özellikler de gösterir. Bu oksidatif etkilerin melatoninin anti-mikrobiyal özelliklerinden sorumlu olduğu düşünülmektedir (57). Melatoninin viremiyi azalttığı, viral hastalığın doğal seyrini

geciktirdiği ve hayvan modellerinde mortaliteyi azalttığı saptanmıştır (57). Ayrıca, melatonin hayvan modellerinde mycobacterium tuberculosis'in büyümesini inhibe etmiştir (58). İnterferon G'yi stimüle ederek, melatonin doza bağımlı şekilde klamidya enfeksiyonunun hücre içi yükünü yarıya indirir (59). Melatoninin intraselüler kalsiyum ve cAMP düzeylerini modüle etmesiyle klamidyal üreme azalır (60). Melatonin ayrıca bakterinin lipid içeriğini azaltarak ve bakteri madde eksikliğine neden olan demir bağlama özellikleriyle anti-mikrobiyal etkiler gösterir (61).

Neoplazik büyümenin inhibisyonu

Hayvan alışmaları melatoninin hormona bağımlı kanserlerin gelişimini geciktirdiğini göstermiştir. Melatoninin kanseri engelleme mekanizması açık olmasa da, pro-onkogenik genlerin represyonu (44) ve immun hücre fonksiyonunu optimize eden sirkadiyan eşlemenin bu etkilerden olduğu kabul edilmektedir (62,63).

İmmün regülasyon

Salınımın tipine ve bölgesine bağlı olarak melatonin parakrin, otokrin ve intrakrin etki gösterebilir. Lökosit, mast hücreleri, kemik iliği ve timositlerden periferal olarak salgılanabilir ve geniş bir immunmodülatör etki spektrumuna sahiptir. Bu fizyolojik etkiler arasında CD4 hücrelerinin artması, CD8 hücrelerinin azalması, sitokin regülasyonu, T-hücre sinyali ve nöronal nitrik oksit sentetazın azalmasıyla anti inflamatuvar etkiler vardır (44).

Nöroproteksiyon

Travmatik beyin yaralanması modellerinde melatoninin eksitoksik hasarın inhibisyonu ve iskemi-reperfüzyon hasarının engellenmesiyle belirlenen nöroprotektif etkilere sahip olduğu görülmüştür(64). Melatoninin insanlarda vücut ısısını azalttığı (65) ve bunun kardiyak arrest sonrası daha iyi nörolojik sonuçlara ve bölgesel serebral kan akımında düzelmeye neden olduğu gösterilmiştir (66).

Uyku düzeni

Melatonin uykuyu düzenlese de, melatonin düzeyleriyle değişik uyku fazları arasındaki korelasyon zayıftır (67,68). Salınımın serbest şekilde olduğu vakalarda melatonin gün içinde pik sekresyonu sırasında uykuyu indükler (69,70). Melatonin uygulamasından sonra uyku zamanında doza bağımlı kayma oluşur. Melatoninle ilişkili uyku yararı total uyku zamanında (TUZ), uykunun etkinliğinde ve yavaş dalga uykusunda azalma ile evre 2 uykuda artıştır (35). Uyku fazlarındaki etkilere ek olarak, melatonin sirkadiyan ritmin zarar gördüğü durumlarda senkronizasyonu idame ettirir ve serbest salınım döneminden sonra vakaları resenkronize eder.

Al-Aama ve ark (71)yaptıkları çalışmada tıbbi kurumlara başvuran yaşlı hastalar plasebo veya fizyolojik dozda melatonin almak üzere randomize edilmiş (gece 0.5 mg). Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında deliryum insidansında anlamlı azalma olduğu belirtilmiştir.

Anestezinin ve Cerrahinin Melatonin Düzeyi Üzerine Etkisi

Melatonin üretimini uyku bozuklukları, ağrı, ilaçlar, stres ile bağlantılı olarak cerrahi girişimler ve anestezi etkilemektedir (8). Plazma melatonin konsantrasyonunun, genel anestezi ve cerrahi altında ilk saatlerde değişmeyip daha sonra azaldığı belirtilmiştir (8,72). Melatonin düzeyini, benzodiyazepinler, kortikosteroidler, Ca⁺² kanal blokerleri, lokal anestezikler, beta blokerler, non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar, klonidin, sodyum valproat azaltırken, opioidler arttırmaktadırlar (Tablo 2) (73).

Tablo 2: İlaçların melatonin düzeyi üzerindeki etkileri (SSS: santral sinir sistemi; GABA: gama amino bütirik asit; NAT: N-asetil transferaz; NSAİ: non-steroid antiinflamatuvar) (-) plazma melatonin seviyesini azaltanlar (+) plazma melatonin seviyesini artıranlar (73)

İlaçlar	Olası mekanizma	Serum melatonin düzeyi
Lokal anestezipler	Protein kinaz c baskılanması	-
Opioidler	NAT aktivitesinin artması	+
Beta blokerler	SSS β 1 reseptör blokajı	-
Benzodiazepinler	GABA Reseptör agonist etki	-
Kortikosteroidler	NAT aktivitesinin azalması	-
Kalsiyum kanal blokerleri	NAT aktivitesinin azalması	-
NSAİ ilaçlar	Prostaglandin sentez inhibisyonu	-
Klonidin	α 2 reseptör agonist etki	-
Sodyum valproat	GABA seviyesinin artırılması	-

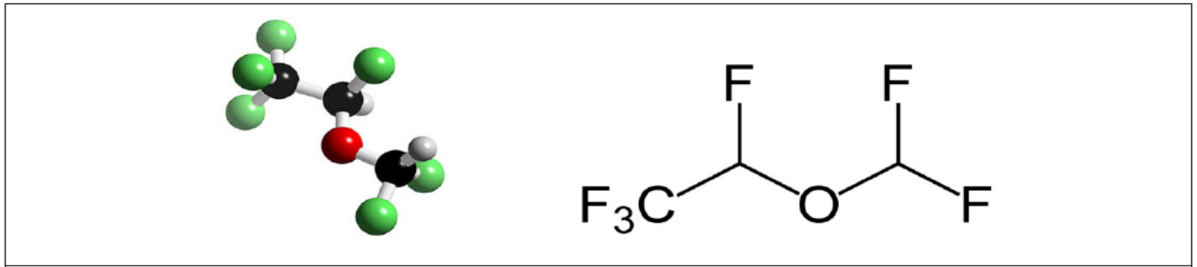
Yapılan iki farklı çalışmada gündüz saatlerindeki ameliyatlarda tiyopental ve izofluran anestezisi sonrası ilk gece melatonin düzeylerinin düştüğü belirtilmiştir (8,10). Reber ve ark. (74) ise çalışmalarında ameliyat sonrası melatonin düzeylerinde 8 saat boyunca devam eden artış saptamışlardır. Aynı çalışmada derlenme sürecinde, izofluranın propofole oranla melatonin düzeyinde daha az düşüşe neden olduğu vurgulanırken bu farkı iki ajanın hepatik kan akımı üzerine olan etkilerinin farklı olmasına bağlamışlardır. Bourne ve ark. (73) çalışmalarında melatoninin orta derecede hepatik ekskresyona sahip olduğunu ve sonuçta melatonin klirensinin büyük oranda hepatik kan akımına bağlı olmasının beklenmemesi gerektiğini savunmaktadırlar. Ayrıca kullanılan anestezi ajanlarının gastrointestinal sistemde üretilen melatoninin sistemik dağılımını nasıl etkilediğinin bilinmediği belirtilmektedir (75). Yapılan diğer bir çalışmada propofol infüzyonu süresince melatonin salınımının arttığı belirtilmiştir (76). Çocuklarda tiyopental veya midazolam uygulanması sonrası plazma melatonin konsantrasyonunun değişmediği gösterilmiştir (77). Arai ve ark. (14) kadınlarda anestezisi indüksiyonunda izofluran kullanımının melatonin düzeylerinde artışa, sevofluranın ise düşüşe neden olduğunu göstermişlerdir. Bu

sonuçların, izofluranın sevoflurandan farklı olarak GABA erjik iletiyi değiştirmesine, hepatik kan akımını azaltarak melatonin klirensini azaltmasına, kan basıncı ve kalp atım hızını artırmasına, sempatik sinir sistemi aktivasyonu ile melatonin sentez ve salınımını tetiklemesine bağlı olabileceğini belirtmişlerdir. Dispersyn ve ark.'nın (13) alışmasında ratlara uyguladıkları 30 dakikalık propofol anestezisinden sonra, melatonin salınımında ilk 3 saatteki azalmayı anestezi sonlanmasından 20 saat sonraki artışın izlediği ve bunun melatoninin sirkadiyan ritmindeki kaymaya bağlı olabileceği bildirilmiştir.

İleri yaştaki hastaların alındığı bir çalışmada, ameliyat sonrası komplikasyon oluşmayan ancak deliryum görülenlerde melatonin konsantrasyonunun ameliyat öncesi döneme göre azaldığı, komplikasyonların eşlik ettiği hastalarda ise nokturnal melatonin konsantrasyonlarının belirgin olarak arttığı saptanmıştır (78).

Desfluran

nc kuşak inhalasyon anesteziklerinden olan sevofluran ve desfluran 1990 larda tanımlanmıştır.Hızlı ve tolere edilebilir anestezi indüksiyonu ve anesteziden uyanma, anestezi derinliğinin hızlı ilerlemesi, toksik etkilerin ve diğer yan etkilerinin daha az olması nedeniyle klinik kullanımda giderek yaygınlaşmaya başlamıştır (79).



şekil 6: Desfluranın kimyasal yapısı

Kaynama noktası 23,5°C olan desfluranın molekül ağırlığı 168,4, özgül ağırlığı ise 1,465'tir. Diğer inhalasyon ajanları ile karşılaştırıldığında yağ/gaz (18,7), kan/gaz (0,42) veya kan/beyin (1,3) partisyon katsayılarının da gösterdiği gibi düşük lipid znrlğne sahiptir (80).

Desfluranın Minimum alveolar konsantrasyon (MAK) değeri erişkinde %6,%70 N₂O eklenmesi ile %3 olarak belirtilmiştir (79).

Desfluran ve izoflurandaki ani ve hızlı yükselmeler sempatik stimölasyonla arteriyel kan basıncı ve kalp hızında yükselmeye neden olabilir (79). Desfluran azalmış CO₂ absorbanı miktarına bağlı olarak (özellikle baralyme) CO (karbonmonoksit) oluşumuna neden olabilir (79).

Beyin Üzerine Etkileri

1 MAK desfluran ve izofluran karşılaştırıldığında desfluranın daha fazla serebral vazodilatasyon yaptığı bulunmuştur. Bu nedenle intrakraniyal basınç artışı olan hastalarda kullanılmamalıdır (79). Desfluran ile oluşturulan hipotansiyon sırasında metabolik gereksinimler için yeterli perfüzyon sağlanır. Elektroensefalografi (EEG) üzerindeki etkileri izofluran ile benzerdir. Desfluran kullanımı ile oluşan epileptik aktivite rapor edilmemiştir (81).

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu onayı alındıktan sonra (Ek-1) Multidisipliner Deney Hayvanları Laboratuvarı'nda yapıldı. Çalışmaya postnatal 15. günde (P15) olan, *Wistar* cinsi, ağırlıkları 15-20 g arasında değişen 24 rat alındı. Ratlar doğumlarından itibaren 12 saat aydınlık (07:00-19:00), 12 saat karanlık (19:00-07:00) ortamda izlendi.

Çalışma Grupları

Ratlar rastgele 4 gruba ayrıldı;

Gece kontrol grubu (Grup GC-K) (n:6):Deneklere 19:00-01:00 saatleri arasında 6 L dk⁻¹ akım hızında oksijen uygulandı.

Gece desfluran grubu (Grup GC-D) (n:6): Deneklere 19:00-01:00 saatleri arasında 6 L dk⁻¹ oksijen içinde % 5,7 Desfluran uygulandı.

Gündüz kontrol grubu (Grup GN-K) (n:6): Deneklere 07:00-13:00 saatleri arasında 6 L dk⁻¹ akım hızında oksijen uygulandı.

Gündüz desfluran grubu (Grup GN-D) (n:6):Deneklere 07:00-13:00 saatleri arasında 6 L·dk⁻¹ oksijen içinde % 5,7 desfluran uygulandı.

Her deney hayvanı için ayrı olmak üzere 450 mL hacimli gaz giriş ve çıkış sistemi bulunan cam kavanozlar 37 °C sabit sıcaklıkta su banyosuna yerleştirildi (Resim 1) ve cam kavanozlara vaporizatör ile 6 L·dk⁻¹ akım hızında oksijen içinde bu yaş grubu ratlar için 0,80 MAK'a denk gelen % 5,7 konsantrasyonda desfluran (Desfluran, Abbott Lab. İstanbul/Türkiye) girişi sağlandı (82). Anestezik gaz monitörü (*Anesthesia Gas Monitoring 1304, Denmark*) ortak giriş hattına bağlandı ve gaz karışımı monitorizasyonu yapıldı. Deneklerin altı saat süre ile bu kavanozlarda gaz karışımı solumaları izlendi ve gaz karışımı sabit tutuldu.

Gece gruplarındaki deneklerin ışıktan etkilenmemesi için ratlar deney süresince karanlık ortamda tutuldular. Deneklerden kan alımı aşamasında kırmızı ışık kullanıldı.

Desfluran grubunda altı saatlik sürenin sonunda desfluran kesildikten sonra hızla deneklerin göğüs kafesi açıldı. Kontrol grubunda ise altı saatlik sürenin sonunda servikal dislokasyon yöntemi ile ratlar sakrifiye edildi ve deneklerin göğüs kafesi açıldı. Her iki

gruptaki deneklerden melatonin düzeyini saptamak amacıyla sol ventrikül içinden 1-3 mL arasında kan *eppendorff* tüplerine alındı. Soğuk zincirle laboratuvara ulaştırıldı. Tüm ratlar kan örnekleri alındıktan sonra sakrifiye edildi.



Resim 1. Anestezi uygulama düzeneği

Melatonin Düzeyi Ölçülmesi

Laboratuvara ulaştırılan kanlar +4°C de (1000 g) soğuk santrifüjde (*Hettich Zentrifugen Mikro 22 R, Tuttingen ,Germany*) 15 dakika süre ile santrifüj edildi. Elde edilen plazmalar *Eppendorf* tüplerine alındı ve -80°C de saklandı. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvarları'nda melatonin düzeyi *Rat Melatonin radioimmunoassay (RIA)* Kit (Melatonin Research RIA, Labor Diagnostica Nord GMBH, İngiltere) kullanılarak *radioimmunassay (RIA)* yöntemi ile ölçüldü.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz *SPSS for Windows* istatistik programının 15.0 versiyonu kullanılarak yapıldı. Sonuçlar ortalama \pm standart hata biçiminde verildi. Melatonin değerlerinin istatistiksel analizinde; grup varyanslarının eşitliği (homojenliği) için *Levene's* testi kullanıldı ve $p>0,05$ olduğunda dağılımın eşit (homojen) olduğu kabul edildi. Gruplar arası karşılaştırmalarda ve t-testi ve dağılımın eşit olmadığı durumda Mann Whitney U testi kullanıldı. $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya post natal 15. günde (P15) olan Wistar cinsi, ağırlıkları 15-20 g arasında değişen 24 adet rat alındı. Tüm hayvanlar deney protokolünü tamamladı.

Plazma Melatonin Düzeyleri

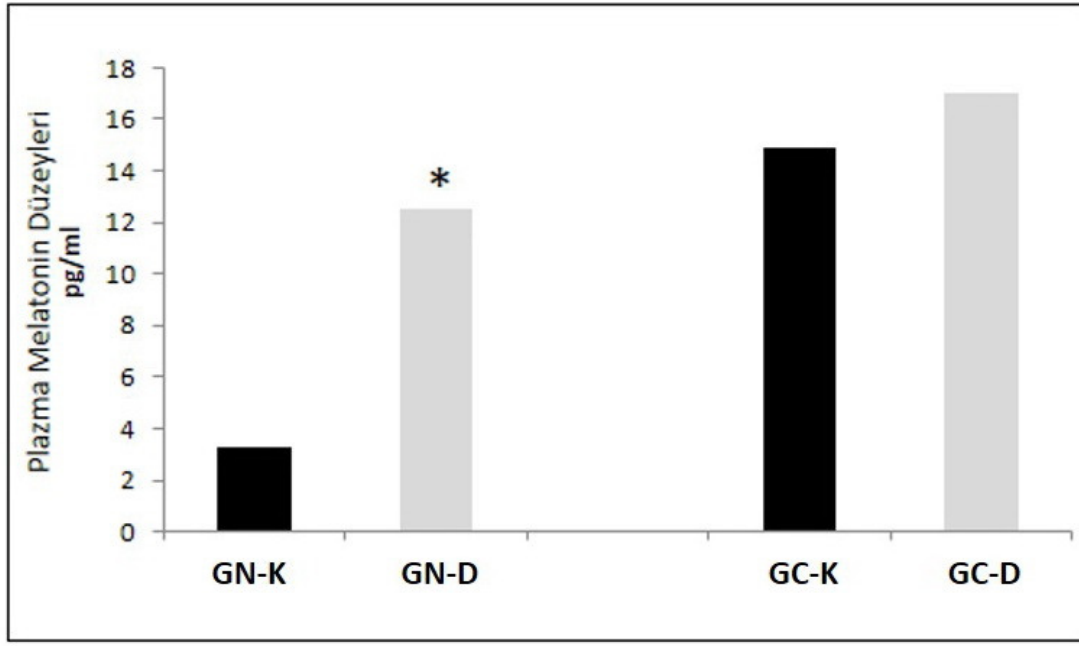
Gündüz kontrol ve gündüz desfluran grupları karşılaştırıldığında gündüz desfluran grubunun ortalama plazma melatonin düzeyleri anlamlı yüksek bulunmuştur ($p=0,011$). Gece kontrol ve gece desfluran grupları karşılaştırıldığında ortalama plazma melatonin düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p=0,652$).

Gündüz kontrol ve gece kontrol grupları karşılaştırıldığında gece kontrol grubunun ortalama plazma melatonin düzeyi anlamlı yüksek bulunmuştur ($p=0,007$). Gündüz kontrol ve gece desfluran grupları karşılaştırıldığında gece desfluran grubunun ortalama plazma melatonin düzeyi anlamlı yüksek bulunmuştur ($p=0,004$). Gece kontrol ve gündüz desfluran grupları karşılaştırıldığında ortalama plazma melatonin düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p=0,629$). Gündüz desfluran ve gece desfluran grupları karşılaştırıldığında ortalama plazma melatonin düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p=0,114$).

Melatonin düzeyleri Tablo 3 ve Şekil 7 'de gösterilmiştir

Tablo 3. Plazma Melatonin Düzeyleri (pg/ml)

Grup	GN-D	GN-K	GC-D	GC-K
Melatonin	1319±186,07*	893±216,11	2133±847,91	2112±972



Şekil 7: Plazma melatonin düzeyleri *Grup GN-D ile Grup GN-K grupları karşılaştırıldığında GN-D grubunun ortalama plazma melatonin düzeyleri anlamlı yüksek saptanmıştır ($p < 0,05$).

TARTIŞMA

Çalışmamızda 15 günlük ratlarda altı saatlik %5.7 konsantrasyondaki desfluranın gündüz uygulanmasının plazma melatonin düzeyini artırdığını, gece desfluran uygulanmasının ise plazma melatonin düzeyini yükseltmesine rağmen bu yükselmenin anlamlı olmadığını saptadık.

Ratlarla yapılan birçok çalışmada inhalasyon anesteziikleri kullanıldığından bu ajanların yaşamın erken dönemindeki MAK değerlerinin belirlenmesi gerekmiştir (83). Erişkin Wistar türü rat için desfluranın MAK değeri % 5,7'dir (84).

Melatonin üretimini uyku bozuklukları, ağrı, ilaçlar, stres, cerrahi girişimler ve anestezi uygulaması etkilemektedir (8). Castro ve ark. (76) melatonin salınımının propofol infüzyonu süresince arttığını, Reber ve ark. (74) ise 60-90 dk izofluran uygulaması sonrası 8.saate kadar melatonin artışının devam ettiğini göstermişlerdir. Arai ve ark. (14) kadınlarda anestezi indüksiyonunda izofluran kullanımının melatonin düzeylerinde artışa, sevofluran kullanımının ise düşüşe neden olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmacılar bu sonuçlarının, izofluranın sevoflurandan farklı olarak GABAerjik iletiyi değiştirmesine, ayrıca hepatic kan akımını azaltarak melatonin klirensini azaltmasına, kan basıncı ve kalp atım hızının artışına, sempatik sinir sistemi aktivasyonu ile melatonin sentez ve salınımını artırmasına bağlı olabileceğini belirtmişlerdir. Çalışmamız da bu sonucu desteklemektedir. Melatonin sekresyonu sempatik stimülasyonla norepinefrinin α ve β reseptörlerini uarması ile gerçekleşir (36). Karanlık, hipofizdeki β_1 adrenerjik reseptörleri aktive eden norepinefrinin retinal fotoreseptörden salınımını uyarır, cAMP'yi artırır ve enzimle katalizlenen melatonin sentezini uyarır. Desfluran sempatik sistem aktivasyonu ile kalp hızında artışa ve taşikardiye neden olur (85). Desfluranın gece ve gündüz uygulaması sonrası saptadığımız melatonin artışına bu volatil anesteziğin sempatik aktivasyon etkisiyle hipofizdeki β_1 adrenerjik reseptörleri uarması neden olmuş olabilir.

Farklı çalışmalarda anestezinin ve cerrahinin melatonin düzeylerini farklı şekilde etkilediği gösterilmiştir (8,9,10). Diğer çalışmalarda saptanan farklı melatonin düzeyleri anestezi uygulaması, ek başka ilaç kullanılması, cerrahi ve melatonin düzeyinin ölçüm zamanı arasındaki farklılıklarla açıklanabilir. Tüm bu çalışmalardaki sonuçlara göre

melatonin salınımına anestezinin etkisi kesin olarak belirlenememiştir. Bu çalışmada cerrahi olmadan veya herhangi bir ağırlı uyaran uygulanmadan sadece anestezinin melatonin üzerindeki etkisine bakılmış olması desfluranın tek başına melatonin düzeylerinde neden olabileceği değişikliğin anlaşılabilmesi açısından önemlidir.

Melatonin salınımı ışık şiddetine bağlıdır (86) ve belirgin bir sirkadiyan ritmi vardır (84). Reber ve ark. (74) gündüz anestezisi uygulanmasıyla karanlık ortam oluşturmanın melatonin düzeyinde artış oluşturduğunu bildirmişlerdir. Onay ve ark. (15) 15 günlük ratlara gece ve gündüz sevofluran uyguladıkları çalışmalarında gece ve gündüz uygulanan sevofluranın anlamlı olarak melatonin salınımını arttırdığını saptamışlardır. Melatonin düzeyindeki artışı, gündüz anestezisi uygulamasıyla oluşan karanlık ortamın, melatoninin salınımını, ve plazma düzeyini artırması ile açıklamışlardır. Çalışmamızda Özkaya ve ark. (12)'nin çalışmalarına benzer olarak melatonin düzeyinde artış gündüz desfluran uygulanan grupta gözlemlendi. Bu bilgiler ışığında gündüz anestezisi uygulanmasıyla oluşturulan karanlık ortamın melatoninin salınımını artırarak plazma düzeyinde artışa neden olabileceğini düşünüyoruz. Desfluranın GABA reseptörleri aracılığıyla GABA'in inhibitör fonksiyonunu arttırarak etki ettiği bildirilmiştir (87). Ayrıca GABA reseptörleri, SKÇ'in bağlantısının olduğu birçok beyin alanında saptanmıştır (88). *Muscimol*, triazolam ve fenobarbital gibi GABAerjik agonistlerin, SKÇ'teki *per1* ve *per2* gibi *CLOCK* genlerin ekspresyonunu değiştirerek sirkadiyan ritmin faz kaymasını uyardığı gösterilmiştir (89,90). SKÇ'teki GABA reseptörlerinin aktivasyonu ile *CLOCK* genlerin ekspresyonu baskılanabilir ve bu baskılanma anesteziklerin oluşturduğu sirkadiyan ritimdeki faz kayması oluşumu için bir mekanizma olabilir. Bu görüşü Kobayashi ve ark. (91) sevofluranın beyinde sirkadiyan gen ekspresyonunu (*per2*) baskıladığını ve bu baskılamanın 24 saat süresince olduğunu bildirmeleri ile desteklemektedir. Ayrıca Dispersyn ve ark.'nın (13) çalışmasında ratlara uyguladıkları 30 dakikalık propofol anestezisinden sonra, melatonin salınımındaki ilk 3 saatteki azalmayı, anestezisi sonlanmasından 20 saat sonraki artış takip etmiş ve bunun melatoninin sirkadiyan ritmindeki kaymaya bağlı olabileceği belirtilmiştir. Desfluranın sirkadiyan ritim faz geçişlerini uyaran SKÇ'teki *CLOCK* genlerin ekspresyonuna GABA reseptörlerini uyarak melatonin salınımını arttırmış olabileceğini düşünüyoruz

Çalışmamızda gece desfluran uygulamasının, gece kontrol grubuna göre plazma melatonin düzeyini yükseltmesine rağmen bu yükselmenin anlamlı olmadığını saptadık. Bu

sonucumuzu, melatonin metabolizmasında yer alan enzimlerin fonksiyonunun karanlık dönemde artmasıyla melatonin yıkımının hızlı olmasına bağladık (92). Ayrıca elde ettiğimiz bu sonuç gece saatlerinde anestezi uygulamasının daha az faz kaymasına neden olması ile de meydana gelmiş olabilir.

Ratlar nokturnal hayvanlardır. Dolayısıyla melatoninin pik yaptığı zaman dilimi aktivite periyodları içindedir, halbuki insanlarda bu zaman dilimi dinlenme periyoduna rastgelmektedir. Ancak hem ratlarda hem de insanlarda melatonin gece yarısında en yüksek seviyesine çıkmaktadır (93).

Çalışmamızda altı saatlik anestezi uygulaması için anestezi gereksiniminin en fazla değişkenlik gösterdiği zaman dilimlerini içeren ve günün aydınlık ve karanlık epizotlarında yer alan altı saatlik uygulama sürelerini, aralarında 12 saat fark olacak şekilde, gece grubu için 19:00-01:00 ve gündüz grubu için 07:00-13:00 saatleri olarak seçtik.

Çalışmamızda bazı kısıtlılıklar bulunmaktadır. Bu kısıtlılıklar içinde; plazma melatonin düzeyinin 24 saat veya daha uzun süre ile izlenememesi, stres hormonu olarak bilinen kortizolün ölçülememesi, beyinde *CLOCK* genlerin ekspresyonlarının ve bu ekspresyonların melatonin ile ilişkisinin gösterilememesi sayılabilir. 24 saat melatonin düzeyini ölçemedik fakat gece ve gündüz altı saatlik anestezi uygulaması için anestezi gereksiniminin en fazla değişkenlik gösterdiği zaman dilimlerini içeren saatleri seçtik. Desfluranın oluşturduğu sempatik yanıtın ölçülememesi de çalışmamızdaki kısıtlılıklardan biridir. Melatonin pineal bezde depolanmamakta, sentezlendikten sonra hemen dolaşıma karışmaktadır (6). Bu nedenle altı saatlik anestezinin sonunda baktığımız plazma melatonin değerleri kontrol gruplarıyla karşılaştırıldığında bize anestezinin etkisini gösterecektir. Ancak bu etkinin anestezisi sonlandıktan sonra daha fazla artıp artmadığı ve ne kadar sürdüğünü göstermek açısından tekrarlayan ölçümler yapmamış olmamız bu çalışmanın kısıtlamalarından biridir. Gündüz saatlerinde uygulanan desfluran anestezisinin neden olduğu uykunun veya desfluranın başka nedenlerle (GABA reseptörleri, sempatik aktivasyon gibi) melatoninin sirkadiyan ritminde bir faz kaymasına neden olup olmadığı ve bunun *per*, *Bmal* veya *Clock* gibi saat genleriyle ilişkisinin gösterilebilmesi için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Aydınlık-karanlık (12saat/12saat) döngüsü olan 15 günlük ratlarda, gece ve gündüz uygulanan desfluran anestezisinin, melatonin salınımını etkilediği ilk kez çalışmamızda gösterilmiştir.

Klinik açıdan desfluran anestezisi ile plazma melatonin düzeyi yükselmesinin oluşabilecek fizyopatolojik değişikliklerden sorumlu olabileceği düşünülebilir. Cerrahi uyarı da melatonin sirkadiyan ritminin bozulmasına neden olabilecektir.

SONUÇ ve ÖNERİLER

On beş günlük ratlarda yaptığımız bu çalışma ile altı saatlik %5.7 konsantrasyondaki desfluranın gündüz uygulanmasının melatonin düzeyini anlamlı olarak artırdığını gece ise melatonin düzeyini artırdığını fakat bunun anlamlı olmadığını saptadık. Gündüz uygulanan operasyonlarda desfluran anestezisi ile melatoninin seviyesinin yükseleceği söylenebilir. Ancak genel anestezi ajanları ile ilgili kronofarmakolojik çalışmaları anestezi pratiğine uyarlamadan önce daha ileri araştırmalara gereksinim vardır.

KAYNAKLAR

1. Jevtovic-Todorovic V, Hartman RE, Izumi Y, Benshoff ND. Early exposure to common anesthetic agents causes widespread neurodegeneration in the developing rat brain and persistent learning deficits. *J Neurosci* 2003;23:876-82.
2. Ikonomidou C, Bittgau P, Koch C, Genz K et al. Neurotransmitters and apoptosis in the developing brain. *Biochem Pharmacol* 2001;62:401-5.
3. Loepke AW, Soriano SG. An assessment of the effects of general anesthetics on developing brain structure and neurocognitive function. *Anesth Analg* 2008;106:1681-707.
4. Doğan A. Sirkadiyen ritmin izofluran uygulanan yenidoğan ratlarda nörotoksisite üzerine etkisinin araştırılması. DEÜTF Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD, Uzmanlık Tezi 2008.
5. Naguib M, Gottumukkala V, Goldstein PA. Melatonin and anesthesia: a clinical perspective. *J Pineal Res* 2007;42:12-21.
6. Reiter RJ. The Pineal Gland. *Principles of Medical Biology* 1998;10:145-64.
7. Yon JH, Carter LB, Reiter RJ, Jevtovic-Todorovic V. Melatonin reduces the severity of anesthesia-induced apoptotic neurodegeneration in the developing rat brain. *Neurobiol Dis* 2006;21:522-30.
8. Ram E, Vishne T, Weinstein T, Beilin B General anesthesia for surgery influences melatonin and cortisol levels. *World J Surg* 2005;29:826-9.
9. Cronin AJ, Keifer JC, Davies MF, King TS. Melatonin secretion after surgery. *Lancet* 2000;356:1244-5.
10. Karkela J, Vakkuri O, Kaukinen S, Huang WQ The influence of anaesthesia and surgery on the circadian rhythm of melatonin. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002;46:30-6.
11. Srinivasan V. Melatonin secretion after surgery. *Lancet* 2001; 357:557-8.
12. Özkaya F, Öçmen E, Akan P, Calan Ö, Özel Ö, Ergürz S ve ark. Ratlarda Gece veya Gündüz İzofluran Uygulaması Plazma Melatonin Düzeyini Etkiler. *Turk J Anaesth Reanim* 2013;41:111-4
13. Dispersyn G, Pain L, Touitou Y. Propofol anesthesia significantly alters plasma blood levels of melatonin in rats. *Anesthesiology* 2010;112:333-7.

14. Arai YC, Ueda W, Okatani Y, Fukaya T. Isoflurane increases, but sevoflurane decreases blood concentrations of melatonin in women. *J Anesth* 2004;18:228-31.
15. Onay V. Ratlarda gece ve gündüz sevofluran uygulanmasının melatonin düzeyi üzerine etkisinin araştırılması. DEÜTF Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD, Uzmanlık Tezi 2011.
16. Lee Kavanau J. Biological time-keeping mechanisms: a need for broader perspectives? *Med Hypotheses* 2006;67:1358-62.
17. Smolensky MH, Haus E. Circadian rhythms and clinical medicine with applications to hypertension. *Am J Hypertens* 2001;14:280-90.
18. Korf HW, Von Gall C, Stehle J. The circadian system and melatonin: lessons from rats and mice. *Chronobiol Int* 2003;20:697-710.
19. Schibler U. The daily rhythms of genes, cells and organs. Biological clocks and circadian timing in cells. *EMBO rep* 2005;6:9-13.
20. Okamura H. Integration of mammalian circadian clock signals: from molecule to behavior. *J Endocrinol* 2003;177:3-6.
21. Boivin DB, Duffy JF, Kronauer RE, Czeisler CA. Dose-response relationships for resetting of human circadian clock by light. *Nature* 1996;379:540-2 Abstract.
22. Haus E, Smolensky MH. Biologic rhythms in the immune system. *Chronobiol Int* 1999;16:581-622.
23. Haus E, Cusulos M, Sackett-Lundeen L, Swoyer J. Circadian variations in blood coagulation parameters, alpha-antitrypsin antigen and platelet aggregation and retention in clinically healthy subjects. *Chronobiol Int* 1990;7:203-16.
24. Yerer MB. Sirkadiyen ritme bağlı olarak fizyolojik melatonin seviyesindeki değişikliklerin göz ve beyin dokusunda antioksidan önemi. Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora tezi 2006.
25. Willich SN, Levy D, Rocco MB, Tofler GH. Circadian variation in the incidence of sudden cardiac death in the Framingham Heart Study population. *Am J Cardiol* 1987;60:801-6 Abstract.
26. Bellamy N, Sothorn RB, Campbell J. Rhythmic variations in pain perception in osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol* 1990;17:364-72 Abstract.
27. Smolensky MH, Reinberg AE, Martin RJ, Haus E. Clinical chronobiology and chronotherapeutics with applications to asthma. *Chronobiol Int* 1999;16:539-63.

28. Reinberg AE. Concepts in chronopharmacology. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1992;32:51-66 Abstract
29. Panda S, Hogenesch JB, Kay SA. Circadian rhythms from flies to human. *Nature* 2002; 417:329–35
30. Zylka MJ, Shearman LP, Weaver DR, Reppert SM. Three period homologs in mammals: differential light responses in the suprachiasmatic circadian clock and oscillating transcripts outside of brain. *Neuron* 1998;20:1103-10.
31. Miller JD. On the nature of the circadian clock in mammals. *Am J Physiol* 1993;264:821-32 Abstract.
32. Chassard D, Bruguerolle B. Chronobiology and anesthesia. *Anesthesiology* 2004;100: 413-27.
33. Earnest DJ, Liang FQ, Ratcliff M, Cassone VM. Immortal time: circadian clock properties of rat suprachiasmatic cell lines. *Science* 1999;283:693-5.
34. Zhang J, Dong X, Fujimoto Y, Okamura H. Molecular signals of mammalian circadian clock. *Kobe j Med Sci* 2004;50;101-9.
35. Buscemi N, Vandermeer B, Hooton N, et al. Efficacy and safety of exogenous melatonin for secondary sleep disorders and sleep disorders accompanying sleep restriction: meta-analysis. *Br Med J* 2006; 332: 385–93
36. J. Bellapart and R. Boots Potential use of melatonin in sleep and delirium in the critically ill *British Journal of Anaesthesia* 108 (4): 572–80 (2012)
37. Fu L, Lee CC. The circadian clock: pacemaker and tumour suppressor. *Nat Rev Cancer* 2003; 3: 350–61
38. Bubenik GA. Localization, physiological significance and possible clinical implication of gastrointestinal melatonin. *Biol Signals Recept* 2001; 10: 350–66
39. Cavallo A, Ritschel WA. Pharmacokinetics of melatonin in human sexual maturation. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 1882–6
40. Lewy AJ, Bauer VK, Ahmed S, et al. The human phase response curve (PRC) to melatonin is about 12 hours out of phase with the PRC to light. *Chronobiol Int* 1998; 15: 71–83
41. Arendt J. Melatonin: characteristics, concerns, and prospects. *J Biol Rhythms* 2005; 20: 291–303
42. Arendt J. Melatonin. *Br Med J* 1996; 312: 1242–3
43. Brzezinski A. Melatonin in humans. *N Engl J Med* 1997; 336: 186–95

44. Hardeland R, Cardinali DP, Srinivasan V, Spence DW, Brown GM, Pandi-Perumal SR. Melatonin—a pleiotropic, orchestrating regulator molecule. *Prog Neurobiol* 2010; 93: 350–84
45. Cagnacci A, Krauchi K, Wirz-Justice A, Volpe A. Homeostatic versus circadian effects of melatonin on core body temperature in humans. *J Biol Rhythms* 1997; 12: 509–17
46. Cagnacci A, Elliott JA, Yen SS. Amplification of pulsatile LH secretion by exogenous melatonin in women. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73: 210–2
47. Waldhauser F, Lieberman HR, Lynch HJ, et al. A pharmacological dose of melatonin increases PRL levels in males without altering those of GH, LH, FSH, TSH, testosterone or cortisol. *Neuroendocrinology* 1987; 46: 125–30
48. Anderson RA, Lincoln GA, Wu FC. Melatonin potentiates testosterone-induced suppression of luteinizing hormone secretion in normal men. *Hum Reprod* 1993; 8: 1819–22
49. Reppert SM, Weaver DR. Melatonin madness. *Cell* 1995; 83:1059–62
50. Marshall KA, Reiter RJ, Poeggeler B, Aruoma OI, Halliwell B. Evaluation of the antioxidant activity of melatonin in vitro. *Free Radic Biol Med* 1996; 21: 307–15
51. Blask DE, Dauchy RT, Sauer LA. Putting cancer to sleep at night: the neuroendocrine/circadian melatonin signal. *Endocrine* 2005;27: 179–88
52. Galano A, Tan DX, Reiter RJ. Melatonin as a natural ally against oxidative stress: a physicochemical examination. *J Pineal Res* 2011; 51: 1–16
53. Longoni B, Salgo MG, Pryor WA, Marchiava PL. Effects of melatonin on lipid peroxidation induced by oxygen radicals. *Life Sci* 1998; 62: 853–9
54. Wu YH, Swaab DF. The human pineal gland and melatonin in aging and Alzheimer's disease. *J Pineal Res* 2005; 38: 145–52
55. Acuna MC, Diaz V, Tapia R, Cumsille MA. Assessment of neurotoxic effects of methyl bromide in exposed workers. *Rev Med Chil* 1997; 125: 36–42
56. Tan DX, Manchester LC, Reiter RJ, Qi W, Kim SJ, El-Sokkary GH. Ischemia/reperfusion-induced arrhythmias in the isolated rat heart: prevention by melatonin. *J Pineal Res* 1998; 25: 184–91
57. Ben-Nathan D, Maestroni GJ, Lustig S, Conti A. Protective effects of melatonin in mice infected with encephalitis viruses. *Arch Virol* 1995; 140: 223–30

58. Wiid I, Hoal-van Helden E, Hon D, Lombard C, van Helden P. Potentiation of isoniazid activity against Mycobacterium tuberculosis by melatonin. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43: 975–7
59. Valero N, Bonilla E, Pons H, et al. Melatonin induces changes to serum cytokines in mice infected with the Venezuelan equine encephalomyelitis virus. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg* 2002; 96: 348–51
60. Rahman MA, Azuma Y, Fukunaga H, et al. Serotonin and melatonin, neurohormones for homeostasis, as novel inhibitors of infections by the intracellular parasite chlamydia. *J Antimicrob Chemother* 2005; 56: 861–8
61. Tekbas OF, Ogur R, Korkmaz A, Kilic A, Reiter RJ. Melatonin as an antibiotic: new insights into the actions of this ubiquitous molecule. *J Pineal Res* 2008; 44: 222–6
62. Blask DE, Sauer LA, Dauchy RT. Melatonin as a chronobiotic/anticancer agent: cellular, biochemical, and molecular mechanisms of action and their implications for circadian-based cancer therapy. *Curr Top Med Chem* 2002; 2: 113–32
63. Tamarkin L, Cohen M, Roselle D, Reichert C, Lippman M, Chabner B. Melatonin inhibition and pinealectomy enhancement of 7,12-dimethylbenz(a)anthracene-induced mammary tumors in the rat. *Cancer Res* 1981; 41: 4432–6
64. Reiter RJ, Tan DX, Gitto E, et al. Pharmacological utility of melatonin in reducing oxidative cellular and molecular damage. *Pol J Pharmacol* 2004; 56: 159–70
65. Cagnacci A, Elliott JA, Yen SS. Melatonin: a major regulator of the circadian rhythm of core temperature in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75: 447–52
66. Capsoni S, Stankov BM, Fraschini F. Reduction of regional cerebral blood flow by melatonin in young rats. *Neuroreport* 1995; 6: 1346–8
67. Shilo L, Dagan Y, Smorjick Y, et al. Patients in the intensive care unit suffer from severe lack of sleep associated with loss of normal melatonin secretion pattern. *Am J Med Sci* 1999; 317:278–81
68. MacFarlane JG, Cleghorn JM, Brown GM, Streiner DL. The effects of exogenous melatonin on the total sleep time and daytime alertness of chronic insomniacs: a preliminary study. *Biol Psychiatry* 1991; 30: 371–6
69. Middleton B, Arendt J, Stone BM. Complex effects of melatonin on human circadian rhythms in constant dim light. *J Biol Rhythms* 1997; 12: 467–77
70. Lewy AJ, Newsome DA. Different types of melatonin circadian secretory rhythms in some blind subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 56: 1103–7

71. Al-Aama T, Brymer C, Gutmanis I, Woolmore-Goodwin SM, Esbaugh J, Dasgupta M. Melatonin decreases delirium in elderly patients: a randomized, placebo-controlled trial. *Int J Geriatr Psychiatry* 2011; 26: 687–94
72. Fassoulaki A, Kostopanagiotou G, Meletiou P, Chasiakos D. No change in serum melatonin or plasma beta-endorphin levels after sevoflurane anesthesia. *J Clin Anesth* 2007;19:120-4.
73. Bourne RS, Mills GH. Melatonin: possible implications for the postoperative and critically ill patient. *Intensive Care Med* 2006;32:371-9.
74. Reber A, Huber PR, Ummerhofer W, Gürtler CM. General anaesthesia for surgery can influence circulating melatonin during daylight hours. *Acta Anaesthesiol Scand* 1998;42:1050-6.
75. Messner M, Huether G, Lorf T, Ramadori G. Presence of melatonin in the human hepatobiliary-gastrointestinal tract. *Life Sci* 2001;69:543-51.
76. Castro MR, Pastor AB, Alcantud JF, Salvan JH. Altered plasma melatonin concentrations after administration of propofol in continuous infusion. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 2007;54:469-74 Abstract.
77. Munoz-Hoyos A, Heredia F, Moreno F, García JJ Evaluation of plasma levels of melatonin after midazolam or sodium thiopental anesthesia in children. *J Pineal Res* 2002;32:253-6.
78. Shigeta H, Yasui A, Nimura Y, Machida N Postoperative delirium and melatonin levels in elderly patients. *The Am J Surg* 2001;182:449-54.
79. Jakobsson J. Desflurane: A clinical update of a third-generationinhaled anaesthetic *Acta Anaesthesiol Scand* 2012; **56**: 420–432
80. Preckel B, Bolten J. Pharmacology of modern volatile anaesthetics. *Best Prac Res Clin Anaesth* 2005;19:331-48.
81. Vakkuri AP, Seitsonen ER, Jantti VL, Sarkela M et al. A rapid increase in the inspired concentration of desflurane is not associated with epileptiform encephalogram. *Anesth Analg* 2005;101:396-400.
82. Steffey EP. Inhalation anesthetics, In: *Lumb and Jones' veterinary anesthesia* 4rd ed, (Thurman J, Tranquilli W, Benson J, eds). Baltimore, Williams & Wilkins. 355-93.
83. Orliaguet G, Vivien B, Langeron O, Bouhemad B et al. Minimum alveolar concentration of volatile anesthetics in rats during postnatal maturation. *Anesthesiology* 2001;95:734–9.

84. Bojkowski CJ, Arendt J, Shih MC, Markey SP. Melatonin secretion in humans assessed by measuring its metabolite, 6-sulfatoxymelatonin. *Clin Chem* 1987;33:1343-8.
85. Arain SR, Shankar H, Ebert T. Desflurane enhances reactivity during the use of the laryngeal mask airway. *Anesthesiology* 2005; 103:495–9
86. McIntyre IM, Norman TR, Burrows GD, Armstrong SM. Human melatonin suppression by light is intensity dependent. *J Pineal Res* 1989;6:149-56 Abstract
87. Campagna JA, Miller KW, Forman SA. Mechanisms of actions of inhaled anesthetics. *N Engl J Med* 2003;348: 2110-24.
88. O'Hara BF, Andretic R, Heller HC, Carter DB. GABAA, GABAC, and NMDA receptor subunit expression in the suprachiasmatic nucleus and other brain regions. *Brain Res Mol Brain Res* 1995;28:239-50 Abstract
89. Ehlen JC, Novak CM, Karom MC, Gamble KL. GABAA receptor activation suppresses Period 1 mRNA and Period 2 mRNA in the suprachiasmatic nucleus during the mid-subjective day. *Eur J Neurosci* 2006;23:3328-36.
90. Legan SJ, Donoghue KM, Franklin KM, Duncan MJ. Phenobarbital blockade of the preovulatory luteinizing hormone surge: association with phase-advanced circadian clock and altered suprachiasmatic nucleus Period 1 gene expression. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2009;296:620-30.
91. Kobayashi K, Takemori K, Sakamoto A. Circadian gene expression is suppressed during sevoflurane anesthesia and the suppression persists after awakening. *Brain Res* 2007;1185:1-7.
92. Ghouri AF, White PF. Effect of fentanyl and nitrous oxide on the desflurane anesthetic requirement. *Anesth Analg* 1991;72: 377-81.
93. Nowak JZ, Zawilska JB. Melatonin and its physiological and therapeutic properties. *Pharm World Sci* 1998;20:18-27.

Ek 1: Etik Kurul İzin Belgesi



DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU

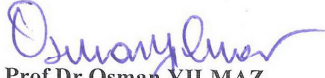
Toplantı No : 07/03/2012
Toplantı Tarihi : 13 Şubat 2013

35340, Inciraltı, İzmir-232 412234

Sayın, Prof.Dr.A.Necati GÖKMEN
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

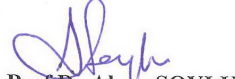
08/2013 Protokol No'lu; yürütücüsü olduğunuz "Ratlarda desfluran anestezisinin gece ve gündüz uygulanmasının melatonin düzeyi üzerine etkisinin araştırılması" isimli projenin uygulanmasında etik açıdan sakınca yoktur.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederiz.


Prof.Dr.Osman YILMAZ

Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu
Başkanı

Prof.Dr.A.Necati GÖKMEN
Başkan Yardımcısı
(Araştırmacı)


Prof.Dr.Alper SOYLU
Üye


Prof.Dr.Ayşe GELAL
Üye

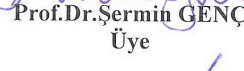
Prof.Dr.O.Nejat SARIOSMANOĞLU
Üye(Topl.Katılmadı)

Prof.Dr.Hüseyin BASKIN
Üye(Topl.Katılmadı)


Prof.Dr.Abdullah KUMRAL
Üye

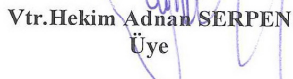

Prof.Dr.Turna İLKNUR
Üye


Prof.Dr.Gülgün OKTAY
Üye


Prof.Dr.Şermin GENÇ
Üye


Doç.Dr.Tonay İNCEBOZ
Üye


Doç.Dr.H.Alper BACRIYANIK
Üye


Vtr.Hekim Adnan SERPEN
Üye


Doç.Dr.Pembe UYGUN KEŞKİNOĞLU
Üye

Zehra KINAM
Üye (Topl.Katılmadı)

NOT: Projede yapılan düzeltmelerin metin içinde **bold** karakter kullanılarak yapılması projenin incelenmesi açısından sağlıklı olacaktır