

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON
ANABİLİM DALI

**İZOFLURANIN RATLARDA GECE VEYA
GÜNDÜZ UYGULANMASININ MELATONİN
DÜZEYİ ÜZERİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

DR. FÜSUN ÖZKAYA

UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2010

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON
ANABİLİM DALI

**İZOFLURANIN RATLARDA GECE VEYA
GÜNDÜZ UYGULANMASININ MELATONİN
DÜZEYİ ÜZERİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

DR. FÜSUN ÖZKAYA

Danışman Öğretim Üyesi: Prof. Dr. Ali GÜNERLİ

<u>İÇİNDEKİLER:</u>	Sayfa No
TEŞEKKÜR	i
TABLO LİSTESİ	ii
ŞEKİL LİSTESİ	iii
RESİM LİSTESİ	iv
GRAFİK LİSTESİ	v
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
İzofluran	10
Santral Sinir Sistemi Üzerine Etkileri	10
Melatonin	11
Melatonin Sentezinin Kontrolü	11
Melatoninin Etki Mekanizması ve İnaktivasyonu	12
Melatoninin Biyolojik Etkileri	13
Anestezinin ve Cerrahinin Melatonin Düzeyi Üzerine Etkisi	14
GEREÇ VE YÖNTEM	16
Çalışma Grupları	16
Volatil Anestezik Ajan Uygulanması	16
Melatonin Düzeylerinin Ölçülmesi	18
İstatistiksel Değerlendirme	18

BULGULAR	19
Venöz Kan Gazları Sonuçları	19
Kan Melatonin Düzeyleri	19
TARTIŞMA	21
SONUÇ VE ÖNERİLER	25
KAYNAKLAR	26
EKLER	33
Ek 1: Etik Kurul İzin Belgesi	33

TEŞEKKÜR:

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım hocalarım; Prof.Dr. Zahide ELAR, Prof.Dr. Emel SAĞIROĞLU, Prof.Dr. Atalay ARKAN, Prof.Dr. Erol GÖKEL, Prof.Dr. Semih KÜÇÜKGÜÇLÜ, Prof.Dr. Sermin ÖZTEKİN'e,

Sadece uzmanlık eğitimim süresince değil sonrasında da danışmanlığına ihtiyaç duyacağım danışman hocam Prof.Dr. Ali GÜNERLİ'ye,

Tez araştırmamın tüm aşamalarında gece gündüz demeden katkı ve yardımlarını esirgemeyen, tüm yoğunluğuna rağmen tez araştırmam süresince bana her zaman vakit ayıran, kendisiyle çalışmaktan büyük keyif aldığım hocam Prof.Dr. Ali Necati GÖKMEN'e,

Tez araştırmamın örneklerini çalışarak katkıda bulunan Biyokimya Anabilim Dalı'ndan Doç.Dr. Pınar AKAN'a,

Tezimin deneysel aşamasında yardımcı olan Deneysel Hayvan Araştırmaları Anabilim Dalı Başkanı Prof.Dr. Osman YILMAZ'a, Uzm.Dr. Duyguhan İŞGÜVEN ve Dr. Özgür ÖZEL'e,

Asistanlığım süresince birlikte çalıştığım, eğitimime katkıda bulunan bölümümüzün tüm öğretim üyelerine ve uzmanlarına,

Birlikte güzel günler geçirdiğim tüm asistan arkadaşlarıma,

Anestezi teknikerlerine, ameliyathane, yoğun bakım, derlenme ünitesi, ağrı ünitesi, gündüz hastanesi hemşirelerine ve tanıma fırsatı bulduğum tüm hastane çalışanlarına,

Hayatımın her safhasında bana destek olan ve bundan sonra da benden desteklerini esirgemeyecek olan annem, babam ve Aysun'a,

Anestezi uzmanı olmamda en büyük pay sahibi olan, benden desteğini, sevgisini ve sabrını esirgemeyen eşim Ozi' ye,

Sonsuz sevgi ve saygılarımı sunar, teşekkür ederim.

Dr.Fusun ÖZKAYA

TABLO LİSTESİ:

	Sayfa No
Tablo 1. İnsanlarda Gözlenen Ritim Örnekleri	6
Tablo 2. İlaçların Melatonin Düzeyi Üzerindeki Etkileri	15
Tablo 3. Venöz Kan Gazları Sonuçları	19
Tablo 4. Kan Melatonin Düzeyleri	19

ŞEKİL LİSTESİ:

	Sayfa No
Şekil 1. Retina-Suprakiazmatik Çekirdek Yolu	8
Şekil 2. Memeli Sirkadiyan Ritminin Şeması	9
Şekil 3. İzofluranın Kimyasal Formülü	10
Şekil 4. N-asetil-5-metoksitriptamin (Melatonin)	11
Şekil 5. Melatonin Sentezinin Kontrolü	12

RESİM LİSTESİ:

Sayfa No

Resim 1. Anestezi Uygulanma Düzeniđi

17

GRAFİK LİSTESİ:

Sayfa No

Grafik 1. Kan Melatonin Düzeyleri

20

KISALTMALAR:

N₂O	: Azot Protoksit
EEG	: Elektroensefalogram
REM	: <i>Rapid Eye Movement</i>
Ca⁺²	: Kalsiyum
SKÇ	: Suprakiazmatik Çekirdek
GABA	: Gamma Aminobütirik Asit
MAK	: Minimum Alveoler Konsantrasyon
O₂	: Oksijen
cAMP	: Siklik Adenozin Monofosfat (<i>Cyclic Adenosine Monophosphate</i>)
NAT	: N-asetil Transferaz
SSG	: Süperiyor Servikal Gangliyon
EDTA	: Etilen Diamin Tetra Asetikasit

ÖZET

İZOFLURANIN RATLARDA GECE VEYA GÜNDÜZ UYGULANMASININ MELATONİN DÜZEYİ ÜZERİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Füsun ÖZKAYA, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, İZMİR

Amaç: Pineal bezde melatonin sentezi sirkadiyan bir ritim gösterir ve karanlık faz boyunca maksimum düzeyine ulaşır. Bu ritim suprakiazmatik çekirdek tarafından algılanan ışık-karanlık dönüşümü ile sağlanır. Anestezi ve cerrahi uygulamalar, melatonin salınımını ve endokrin fonksiyonunu etkilemektedir. Bu çalışmanın amacı, izofluranın ratlarda gece veya gündüz uygulanmasının melatonin düzeyi üzerine etkisinin araştırılmasıdır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 15 günlük erkek cinsiyette 26 adet rat alındı ve rastgele 4 gruba ayrıldı. Ratlara kış döneminde gece izofluran grubuna (n:7) 19:00-01:00 ve gündüz izofluran grubuna (n:7) 07:00-13:00 saatleri arasında % 1.5 izofluran ile anestezi uygulandı ve gece kontrol grubuna (n:6) ve gündüz kontrol grubuna (n:6) aynı zaman süresince 6 L-dk⁻¹ akım hızında oksijen uygulandı. Altı saatlik sürenin sonunda kan örnekleri alındıktan sonra ratlar sakrifiye edildi. Alınan kanlardan santrifüj edilerek elde edilen plazmalarda melatonin düzeyleri enzim ilintili immün test (*ELISA*) yöntemi ile ölçüldü.

Bulgular: Grup Gc-İ (gece-izofluran) ile Grup Gc-K (gece-kontrol), Grup Gc-İ (gece-izofluran) ile Grup Gn-İ (gündüz-izofluran), Grup Gc-K (gece-kontrol) ile Grup Gn-K (gündüz-kontrol) karşılaştırıldığında kan melatonin düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla p=0.132, p=0.180, p=0.065). Grup Gn-İ (gündüz-izofluran) ile Grup Gn-K (gündüz-kontrol) karşılaştırıldığında kan melatonin düzeyi Grup Gn-İ (gündüz-izofluran)'da anlamlı olarak daha yüksek saptandı (p=0.009).

Sonuç: On beş günlük ratlarda altı saatlik uygulanan %1.5 konsantrasyondaki izofluranın, gündüz uygulanmasında melatonin düzeyini arttırdığı ve gece uygulanmasında ise etkilemediği saptandı.

Anahtar Kelimeler: İzofluran, rat, sirkadiyan ritim, melatonin

SUMMARY

INVESTIGATION OF THE EFFECT OF ISOFLURANE ADMINISTRATION AT NIGHT OR IN THE DAY ON MELATONIN LEVELS IN RATS

Fusun OZKAYA, Dokuz Eylul University, Faculty of Medicine
Department of Anesthesiology and Reanimation, IZMIR

Aim: Melatonin synthesis in the pineal gland shows a circadian rhythm and reaches its maximum level during the darkness phase. This rhythm is provided by suprachiasmatic nucleus perception of the light-dark cycle. Surgery and anesthesia effects melatonin secretion and endocrine function. The aim of this study is to investigate the effects of isoflurane administration at night or in the day on melatonin levels in rats.

Material and Methods: 15 days old 26 male rats were included and divided into 4 groups by randomisation. In winter %1.5 isoflurane was administered to the rats in group night isoflurane (n:7) between 07:00 pm-01:00 am and the rats in group day isoflurane (n:7) between 07:00 am-01:00 pm and 6 L·min⁻¹ of oxygen was administered to the rats in group night control (n:6) and group day control (n:6) during the same time periods. At the end of 6 hours rats were sacrificed after blood samples were taken. Blood samples were centrifuged and plasma melatonin levels were measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA).

Results: When Group Gc-I (night-isoflurane) was compared with Group Gc-K (night-control), Group Gc-I (night-isoflurane) with Group Gn-I (day-isoflurane), Group Gc-K (night-control) with Group Gn-K (day-control) significant difference was not found on melatonin levels (sequentially p=0.132, p=0.180, p=0.065). When Group Gn-I (day-isoflurane) was compared with Group Gn-K (day-control), blood melatonin level was significantly greater in Group Gn-I (day-isoflurane) (p=0.009).

Conclusion: It has been ascertained that %1.5 isoflurane administered during 6 hours in 15 days old rats increases melatonin levels significantly in the daytime and does not affect them at nighttime.

Keywords: Isoflurane, rat, circadian rhythm, melatonin

GİRİŞ ve AMAC

Anesteziklerin yenidoğan rat beyinde nöroapoptoz oluşturduğu bilinmektedir.¹ Jevtovic-Todorovic ve ark.nın² 7 günlük ratlarda 6 saat boyunca farklı konsantrasyonlarda veya kombinasyonlarda azot protoksit (N₂O), izofluran ve midazolam uyguladıkları çalışmalarında, izofluranın tek başına (%0.75, 1 veya 1.5) konsantrasyon bağımlı nörodejenerasyona neden olduğunu saptamışlardır. Ayrıca anestezi ilaç kombinasyonunun, yenidoğan ratların öğrenme ve bellek fonksiyonlarında anlamlı azalmaya neden olduğunu da göstermişlerdir.

Doğan³ tarafından anabilim dalımızda yapılan çalışmada; apoptotik nörodejenerasyonu tetiklemek için 7 günlük rat yavrularına 07:00-13:00 (gündüz grubu) ve 19:00-01:00 (gece grubu) saatleri arasında, 6 saat süresince %1.5 izofluran uygulanmış, bu konsantrasyonda uygulanan izofluranın, gelişmekte olan rat beyinde gece ve gündüz gruplarında nöroapoptotik etkisinin olduğu gösterilmiştir. Nöroapoptotik yanıtın, gündüz izofluran uygulanan grupta, gece izofluran uygulanan gruba göre daha fazla olduğu saptanmış, gece daha az etkilenmenin nedeninin melatonin düzeylerindeki artış ile ilişkilendirilebileceği belirtilmiştir.

Melatonin salınımı, canlı türlerine göre farklılık gösteren sirkadiyan bir ritme sahiptir. Bu farklılık, hormonun gece pikinin meydana geldiği saatler ve süreleri ile ilgilidir.⁴ Melatonin antioksidan, onkostatik, antiinflamatuvar ve antikonvülzan etkilere ve sirkadiyan ritimlerin düzenlenmesi, reproduktif aksın düzenlenmesi gibi önemli fizyolojik fonksiyonlara sahip bir hormondur.⁵ Melatonin sentezi ve salınımı karanlıkta uyarılırken, ışık ile baskılanır.⁴ Melatoninin ekzojen uygulanmasının, gelişmekte olan rat beyinde, özellikle serebral korteks ve anterior talamusta, anesteziyle indüklenen apoptotik nörodejenerasyona karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir.⁶

Anestezi ve cerrahi uygulamalar, melatonin salınımını ve endokrin fonksiyonunu etkilemektedir.⁷ Melatonin üretimini uyku bozuklukları, ağrı, ilaçlar, stres ile bağlantılı olarak cerrahi girişimler ve anestezi etkilemektedir.⁷ Plazma melatonin konsantrasyonunun genel anestezi ve cerrahi altında azaldığı^{7,8} ancak ilk saatlerde değişmediği gösterilmiştir.⁹ Yapılan iki farklı çalışmada gündüz saatlerindeki ameliyatlarda tiyopental, izofluran anestezisi uygulanmış ve anestezi sonrası ilk gece melatonin düzeylerinin düştüğü gösterilmiştir.^{7,10} Bir başka çalışmada, minör cerrahi operasyonlarda kullanılan sevofluran, izofluran ve desfluranın kan melatonin düzeyini etkilemediği saptanmıştır.¹¹ Reber ve ark.¹² çalışmalarında ameliyat

sonrası melatonin düzeylerinde 8 saat boyunca devam eden artış saptamışlar, derlenme sürecinde izofluranın propofol oranla melatonin düzeyinde daha az düşüşe neden olduğunu vurgulamışlar, Arai ve ark.¹³ ise kadınlarda anestezi indüksiyonunda izofluran kullanımının melatonin düzeylerinde artışa, sevofluranın ise düşüşe neden olduğunu bildirmişlerdir. Dispersyn ve ark.¹⁴ ratlara uyguladıkları 30 dakikalık propofol anestezisinden sonra, melatonin salınımındaki ilk 3 saatteki azalmayı, anestezi sonlanmasından 20 saat sonraki artışın takip ettiğini ve bunun melatoninin sirkadiyan ritmindeki kaymaya bağlı olabileceğini belirtmiştir.

Pubmed ve *Google Scholar*'da (Nisan 2010 tarihine kadar) yaptığımız literatür taramasında, izofluranın ratlarda gece veya gündüz uygulanmasının melatonin düzeyi üzerine etkisini araştıran çalışma bulunmadığını saptadık.

Çalışmamızda, izofluranın ratlarda gece veya gündüz uygulanmasının melatonin düzeyi üzerine etkisinin araştırılmasını amaçladık.

GENEL BİLGİLER

KRONOBİYOLOJİ VE ANESTEZİ

Canlıların biyolojik faaliyetlerinin birçoğunda belirli bir ritmin gözleendiği çok eski zamanlarda fark edilmiştir. Ancak, biyolojik ritimlerin başlı başına bir bilim dalı olması 19. yüzyılın sonlarına rastlar. Biyolojik ritimleri ve onları yöneten etkenleri araştıran bilim dalı “kronobiyoloji” olarak adlandırılır.¹⁵ Biyolojik ritimler, zaman içinde periyodik ve öngörülebilir olan farklı biyolojik olayları içerir.¹⁶

Canlılardaki biyolojik fonksiyonların ritimleri, genellikle çevre şartlarından döngüsel özellikler gösterenlerle eşzamanlı olarak yürür. Eğer bir canlı engelsiz bir şekilde dış ortamla ilişkili ise ve ritimlerini dış dünyadan gelen uyarılara göre düzenleyebiliyorsa, bu tip ritimlere “bağlı (*entrained*) ritimler” denir. Bunun yanında; eğer canlı, çevresel işaretlerden yalıtılmış bir laboratuvar ortamında yetiştirilirse, bu durumda tam olarak çevresel işaretlerle tutarlı olmasa da, bir iç ritim sürdürdüğü görülmektedir. Bu tip ritimlere de “serbest (*free-running*) ritimler” denir.¹⁷

Canlının çevreden aldığı sinyallerin bir kısmı, ritimlerini düzenlemesi için bir işaret görevi yapar. Örneğin, ışık ve karanlık, canlının gece ve gündüz göstereceği faaliyetleri ayarlaması için çevresel bir işaret olarak kullanılır. Bunun gibi çevresel işaretlere, “zeitgeber” (almanca; *zeit*=zaman, *geber*=vermek) veya “ritim verici” denir.¹⁸ Bu ritim verici faktörler, ayın devri, yılın mevsimleri, güneşin durumu vb. olabileceği gibi, bunların arasında en önemlisi ışıktır.^{18,19}

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.²⁰ Bu ritimler, gün boyunca insan vücudunda, kan basıncını, immün sistem aktivitesini, kanın koagülasyonunu, gastrik ve renal fonksiyonları değiştirirler.^{16,21,22} Vücuttaki hormonlar sirkadiyan ritimlerle düzenlenir.²³ Bu ritimler; temel biyolojik saat çeşitleri olarak sınıflandırılmıştır:^{18,19}

- Sirkadiyan (Sirkadiyan: 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: 330-400 gün

İnsanlarda gözlenen ritim örnekleri Tablo 1’de gösterilmiştir.²⁴

Tablo 1. İnsanlarda gözlenen ritim örnekleri²⁴

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/nonREM</i> uyku basamakları
Sirkadiyan Ritim	
Günde yaklaşık bir döngü	Uyku-uyanıklık, vücut ısı dalgalanmaları, kan basıncı, yorgunluk-dinçlik, ruh durumu, stres, fiziksel ve zihinsel performans
İnfradiyan Ritim	
Her ay döngüsünde bir döngü	<i>Menstruel</i> döngü, insan ve primatlarda ayın evrelerine <i>menstruel</i> döngünün kilitlenmesi, memeli gebelik süresinde 30 günlük ortak çarpanlar, erkeklerde yaklaşık 21-28 günlük testosteron salınım döngüsü
Yılda yaklaşık bir döngü	İnsan ve memeli hayvan doğumları, mevsimsel affektif bozukluk sendromu, serebrovasküler kazalar ve solunum kaynaklı ölümler, ani bebek ölümleri, kazalar, hastalıklar, cinayet, intihar

(EEG: elektroensefalogram, *REM*: *rapid eye movement*)

Canlılardaki ritim mekanizmasının iç bir kaynaktan yönetildiğine dair ilk deneysel kanıtlar, Jan-Jaques d'Ortois de Marian adlı araştırmacıdan 1700'lerde gelmiştir.²⁴ Bu araştırmacı 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 güneş 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

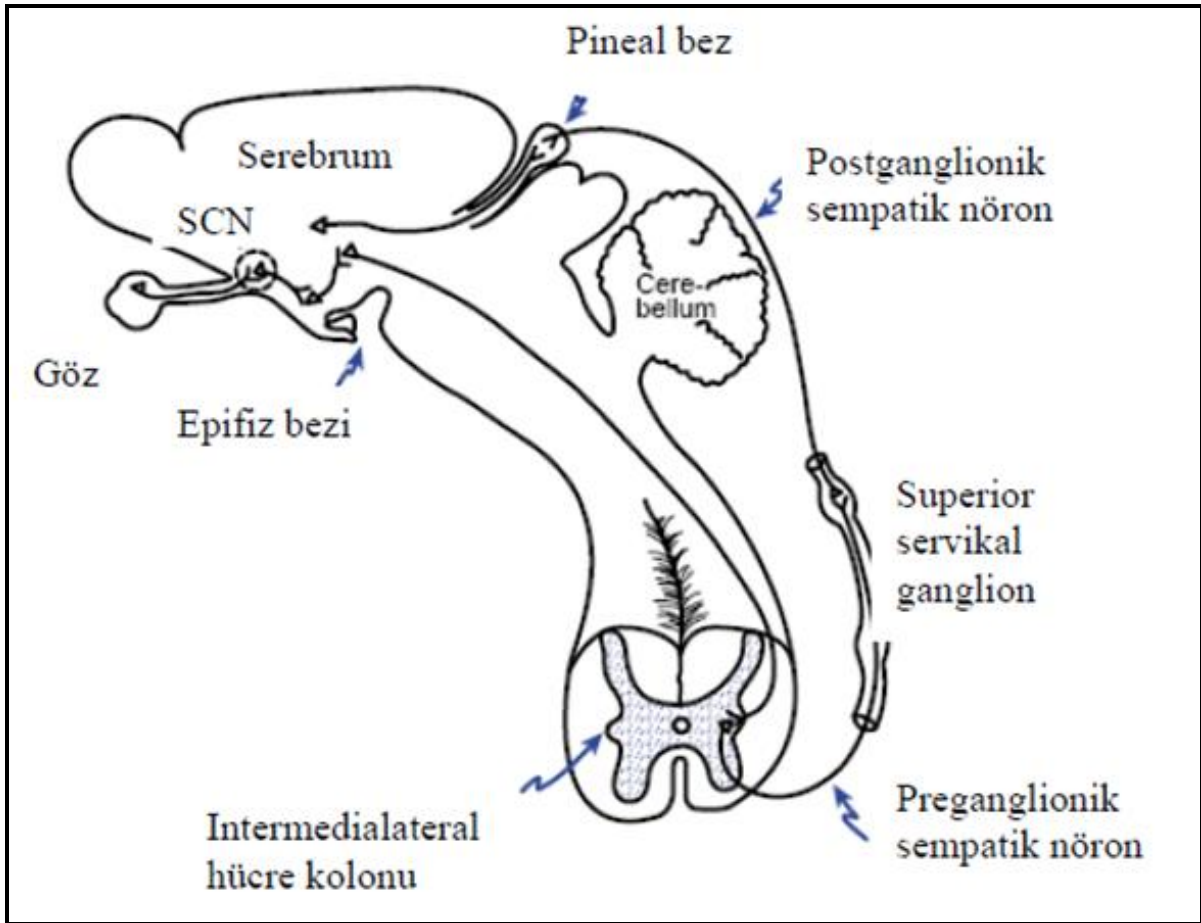
Biyolojik ritimler *jet lag* ve mesai saatleri gibi sosyoekolojik faktörler kadar, hastalık ve ilaçlardan da etkilenir. Varolan klinik veriler, belirti ve bulguların zaman içinde sabit olmadığını ve genellikle tekrarlayan yapıya sahip olduklarını göstermiştir. İnme ve kalp krizleri, günün herhangi bir saatiyle karşılaştırıldığında daha çok sabahları oluşur ve osteoartriti olan hastalar sabahları geceye göre daha az ağrı duyma eğilimindedir.^{25,26} Çalışmalar ayrıca kemoterapi, astım ve osteoartrit tedavilerinin, ilaçlar dikkatlice seçilmiş zamanlarda uygulandığında, daha fazla etkili ve daha az toksik olabileceğini göstermiştir.^{27,28} İlaç uygulaması için gün içinde zaman seçerek tıbbi tedavide sirkadiyan ritmin göz önüne alınmasına "kronoterapi" denir.²³

Sirkadiyan Ritmin Anatomik Temelleri

Sirkadiyan saatlerin çalışması, vücutta belli bazı bölgelerin kontrolünde ise de, aslında tek hücreli canlılarda bile ritimlerin varlığı söz konusu olduğundan, biyolojik saatlerin hücre düzeyindeki salınımlarla düzenlendiği söylenebilir. Biyolojik ritimlerin temelini oluşturan mekanizmalar hücresel düzeyde iş gördüğünden, 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 değişimlerdir.²⁴

Ritmisitenin düzenlenmesi için, santral bir merkeze, ve bu merkezi dış çevreye bağlayan girdi yollarına ve çıkış yollarına (senkronize ediciler) gereksinim vardır. Memelilerde, santral sirkadiyan *pacemaker* hipotalamusun suprakiazmatik çekirdeğinde (SKÇ) yer alır ve ana senkronizer ışıktır (Şekil 1).^{24,29} SKÇ, fotik uzantılar içerir. Retinada yer alan fotoreseptörler retinotalamik yol ile doğrudan SKÇ'e uzanır. Glutamat bu sinaptik bağlantıda

temel sinyal molekülüdür. Fotik bilgi ayrıca dolaylı olarak da genikulohipotalamik yolaktan daha fazla intergenikulat yaprak yoluyla SKÇ'e ulaşabilir. Gamma aminobütirik asit (GABA) tip A ve nöropeptid Y bu sinaptik bağlantıda sinyal molekülü olarak işlev görür.³⁰ 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-GABAerjik girdiler bu yollarda yer alır. Asetilkolin, histamin ve seratonin SKÇ'in kontrolünde yer alır.²³



Şekil 1. Retina-suprakiazmatik çekirdek yolu²⁴

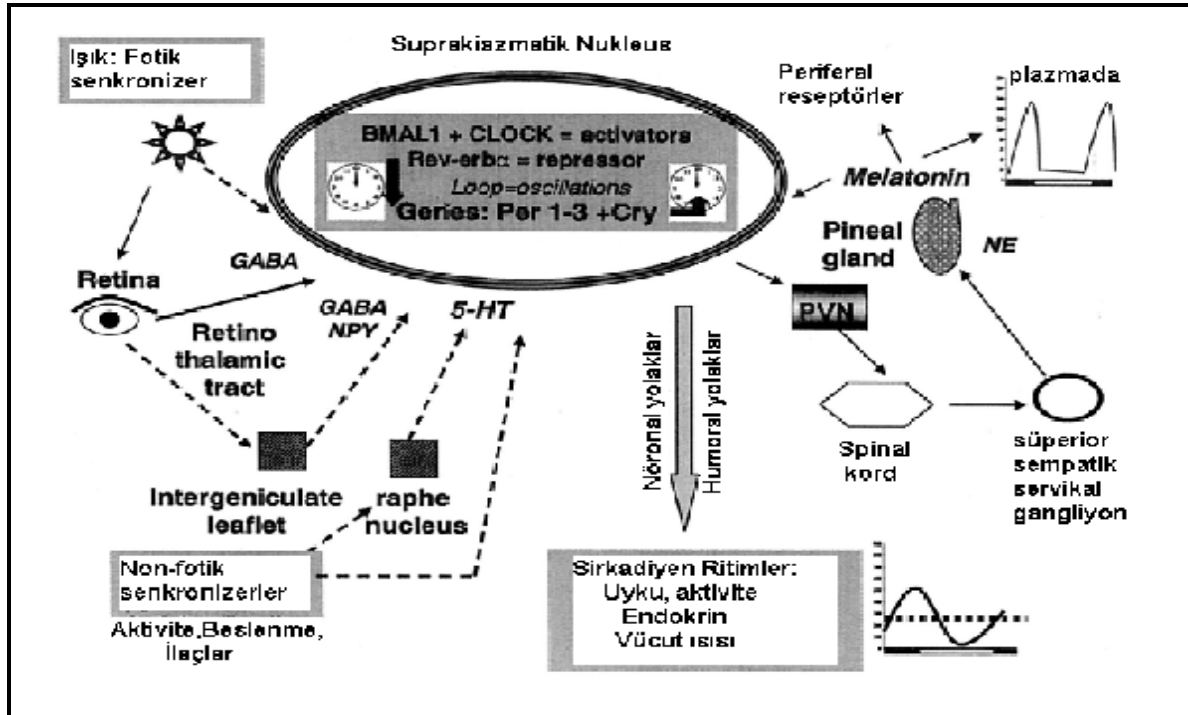
Başka ritim üreten bölgeler olsa da, SKÇ bir "üst saat" gibi iş görür ve diğer ritmik fonksiyon gösteren hücrelerin faaliyetlerini düzenler. SKÇ'in ritimleri düzenlediğine dair kanıtlar ise şöyle sıralanabilir:

- In vitro (vücut dışı) SKÇ hücre kültürleri, sirkadiyan bir elektriksel ritme sahiptirler.
- SKÇ nakli (transplantasyonu) sonrası, alıcının ritmi, vericinin ritmine uyar.

- 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 (ışık varlığında) metabolik olarak aktif, karanlıkta ise göreceli olarak aktif olmadığı anlaşılmıştır.^{17,31}

SKÇ üzerinde yapılan diğer çalışmalar, bu bölgenin çok sayıda sinir ileti maddesi içerdiğini belirlemiştir. Bu bölgede yer alan sinir ileti maddelerinden önemlileri: nöropeptid Y, vazopressin, vazoaktif intestinal polipeptid, gonadotropin salgılatıcı hormon ve somatostatindir.^{19,32}

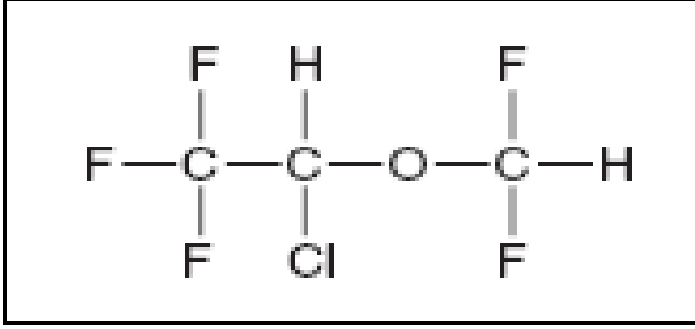
Sonuçta güncel anlayış memeli sirkadiyan ritimlerinin, hipotalamik SKÇ'teki sinyal yollarını hedef alan senkronize ediciler tarafından düzenlendiği yönündedir. Sirkadiyan ritimlerin genetik temelleri tanımlanmıştır ve organlarda veya hücrelerdeki biyolojik süreçlerin neredeyse tamamı herhangi bir düzeyde sirkadiyan saat tarafından etkilenmektedir (Şekil 2).²³



Şekil 2. Memeli sirkadiyan ritminin şeması.²³ (GABA: gamma aminobütirik asit, 5-HT: 5-hidroksitriptamin; NE: norepinefrin; NPY: nöropeptid Y; PVN: Paraventricüler nükleus)

İZOFLURAN

İzofluran, enfluran izomeri olan bir metil etil eter olup onun birçok özelliklerini taşır. Formül yapısı; 1-kloro-2,2,2-trifloretil diflorometil eter'dir (Şekil 3).³³



Şekil 3. İzofluranın kimyasal formülü.³⁴

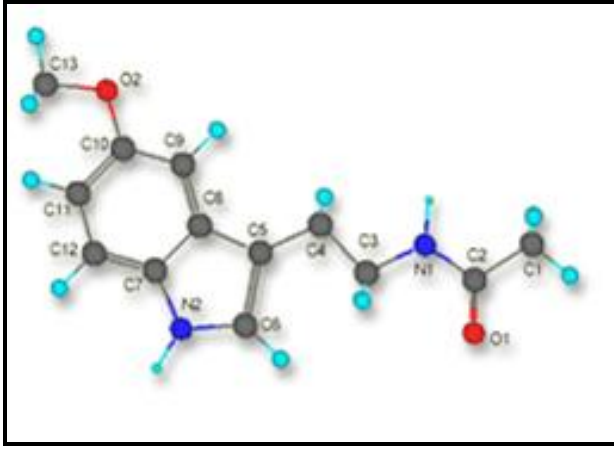
Renksiz, patlayıcı ve yanıcı olmayan, koruyucu içermeyen, kimyasal olarak stabil bir maddedir. İzofluran ultraviyole ışık ve *sodalime* ile bozulmayan, orta keskinlikte kokusu olan, metal ile reaksiyon vermeyen bir gazdır. Molekül ağırlığı 184.5 g, kaynama noktası 48.5°C, özgül ağırlığı 1.5'tir. Buhar basıncı (20°C de) 238 mmHg olup halotaninkine yakındır.³³ Minimum alveoler konsantrasyon (MAK) değeri oksijen (O₂) içinde 1.15, %70 N₂O içinde 0.56'dır. Partisyon katsayıları, kan:gaz için 1.4, su:gaz için 0.6, yağ dokusu:gaz için 94.5'tir. Bu değerler halotan ve enfluranın partisyon katsayılarından düşük olduğu için, uyuma ve uyanma onlardan daha hızlıdır. Bu özellikler anestezi derinliğinin de daha iyi kontrol edilmesine olanak verir.³³

Santral Sinir Sistemi Üzerine Etkileri

İzofluran 1 MAK'dan büyük konsantrasyonlarda serebral kan akımını ve intrakraniyal basıncı artırır. Bu etki halotaninkinden daha az olup, yer tutan lezyon varlığında bile hiperventilasyon ile kontrol edilebilir. İntrakraniyal basınç artışı olan vakalarda izofluranın kullanım üstünlüğü vardır. İzofluran metabolik O₂ gereksinimini azaltır ve 2 MAK'da elektriksel olarak sessiz EEG oluşturur. EEG'ın baskılanması serebral iskemi ataklarında bir dereceye kadar beyin koruması sağlar,³⁵ serebral O₂ tüketimini azaltır.³³

MELATONİN

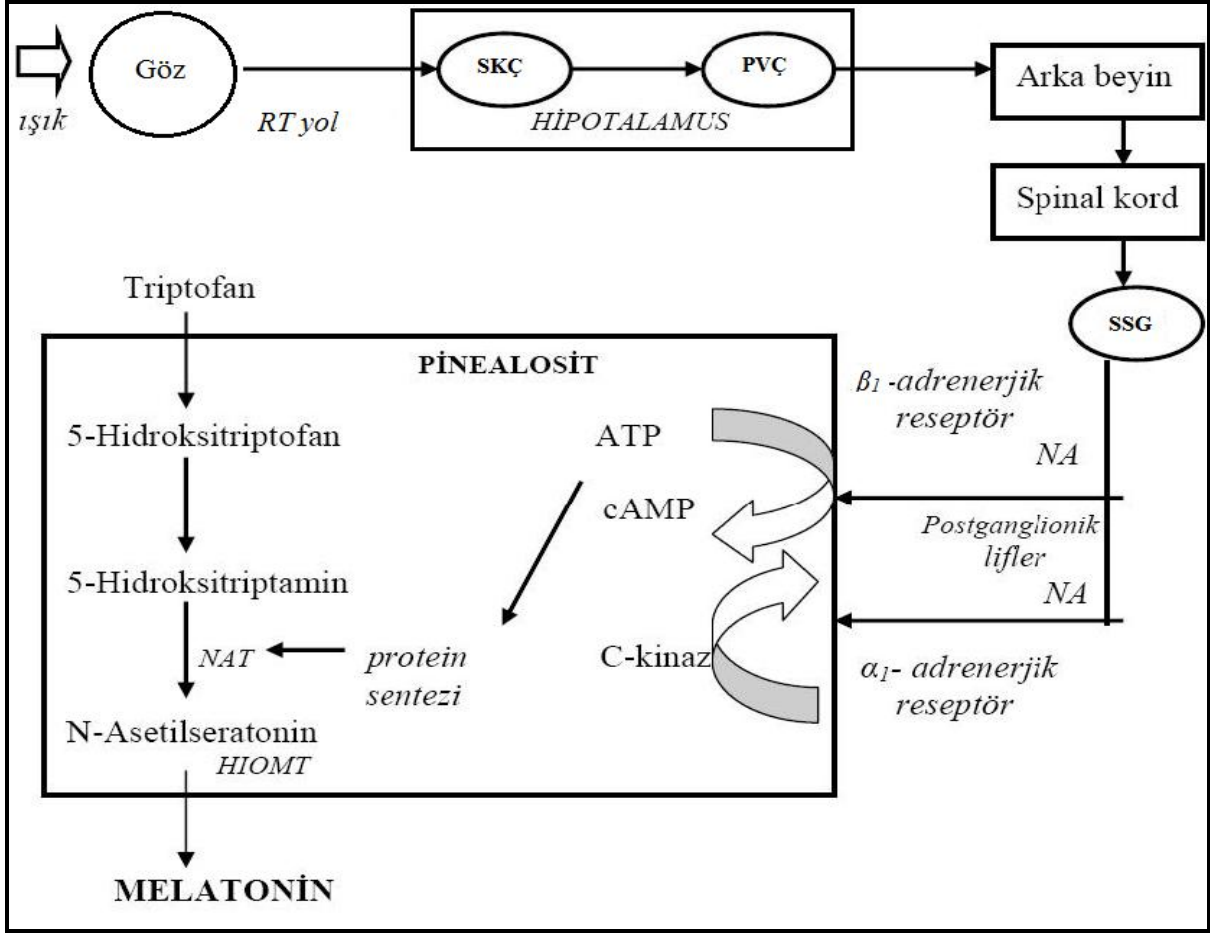
Pineal bez biyolojik olarak aktif birçok birleşik salgılar, melatonin en önemli salgısal ürünüdür. Melatonin (N-asetil-5-metoksitriptamin) (Şekil 4) ilk kez 1958 yılında Lerner tarafından kurbağa ve balıkların melanositlerinde bulunan bir renk pigmenti olarak tanımlanmıştır.³⁶ Melatonin adını, kurbağa derisinde pigment hücrelerindeki melanin granüllerinin agregasyonuna neden olmasından almıştır.³⁷ 232 molekül ağırlıklı, ilkelinden gelişmişine kadar bütün aerobik canlılarda bulunan ve evrim boyunca korunmuş bir moleküldür.³⁸



Şekil 4. N-asetil-5-metoksitriptamin (Melatonin)²⁴

Melatonin Sentezinin Kontrolü

Melatonin salınımı, canlı türlerine göre farklılık gösteren sirkadiyan bir ritme sahiptir. Bu farklılık, hormonun gece pikinin meydana geldiği saatler ve süreleri ile ilgilidir. Serum melatonin konsantrasyonu, geceleri gündüze göre 3-10 kat daha yüksektir. Melatonin salınımının sirkadiyan ritmi endojen kökenlidir, bu da uyarıların SKÇ'ten çıktığını yansıtır.⁴ Melatonin sentezi ve salınımı karanlıkta uyarılırken, ışık ile baskılanır. Gün ışığının bulunduğu saatlerde, retinadaki fotoreseptör hücreleri hiperpolarizedir; bu da noradrenalin salınmasını baskılar. Karanlıkla birlikte polarize olan fotoreseptör hücreler noradrenalin salgırlar. Noradrenalin, hem triptofanın dolaşımdan beze girişini artırmakta, hem de pinealosit membranındaki β_1 reseptörleri aracılığıyla membrandaki adenilat siklazı aktive ederek, hücre içi siklik adenosin monofosfat (*cAMP*) seviyelerini yükseltmektedir. *cAMP* etkisiyle, melatonin sentezinde hız kısıtlayıcı enzim olan N-asetil transferaz (NAT) aktivitesi yükselmekte, böylece melatonin sentez ve salınımı başlamaktadır. Melatonin sentez ve salınımı arttıkça hormon, pasif difüzyonla dolaşıma geçer (Şekil 5).^{4,39}



Şekil 5. Melatonin sentezinin kontrolü³⁹ (SKÇ: Suprakiazmatik çekirdek, RT: Retinotalamik, PVÇ: Paraventriküler çekirdek, SSG: Süperiyör servikal gangliyon, NA: noradrenalin, NAT: N-asetil transferaz, HIOMT: Hidroksiindol-O-metiltransferaz)

Melatoninin Etki Mekanizması ve İnaktivasyonu

Melatonin düzeyi ilk önce saat 20:00 ile gece yarısı arasında bir yükselme gösterir, 02:00-04:00 arasında pik yapar.³⁷ Pineal bezden dolaşıma verilen melatonin lipofilik özelliğinden dolayı direkt olarak veya özel reseptörler aracılığıyla hedef hücelere ulaşır.⁴ İnsanda beynin çeşitli bölgelerinde, bağırsaklarda, overlerde, kan damarlarında ve karaciğerde, melatonin reseptörlerinin varlığı gösterilmiştir. Farmakolojik ve kinetik gruplara ait, zara bağlı iki melatonin bağlanma yeri tanımlanmıştır: MT1 [(yüksek afinite (pikomolar)] yerleri ve MT2 [(düşük afinite (nanomolar)] yerleri.^{40,41} MT1 reseptörlerinin aktivasyonu hedef hücelerde adenilat siklaz aktivitesinin baskılanmasına neden olur. Melatonin; MT1 reseptörü aracılığı ile termoregülasyonda, arteriyel vazokonstriksiyonda, kanser hücelerinin proliferasyonunda, üreme ve metabolik fonksiyonlarda; MT2 reseptörü aracılığıyla ise, SKÇ'teki nöronal termoregülasyonda, retina dopamin salgısının inhibisyonunda,

vazodilatasyonun indüklenmesinde, arteriyel yatakta lökosit rulo formasyonunun oluşumunun engellenmesinde ve immün cevabın artırılmasında rol alır.⁴² Lipofilik özelliği nedeniyle hücrenin tüm fraksiyonlarına kolaylıkla girebilen melatoninin, sitozolik ve nükleer bağlanma yerleri de tanımlanmıştır.⁴³ Örneğin; sitozolik kalmoduline bağlanarak adenilat siklaz, fosfodiesteraz gibi hedef enzimlerle olduğu kadar yapısal proteinlerle de etkileşerek doğrudan Ca^{+2} geçişi üzerinde de etki gösterebilir.⁴³ Melatoninin inaktivasyonu, başlıca karaciğerde gerçekleşir. İndol halkasının 6. konumundan hidroksile olan melatonin, daha sonra sülfat ve glukronik asitle konjuge edilerek idrarla atılır. Melatoninin idrardaki başlıca metaboliti 6-sülfatoksimeatonin olup, plazma melatonin düzeyinin iyi bir göstergesidir. Diğer önemli metaboliti ise; N1-asetil-N2-formil-5-metoksikinuramin (AFMK) molekülüdür.³⁷

Melatoninin Biyolojik Etkileri

Melatonin antioksidan, onkostatik, antiinflamatuvar ve antikonvülzan etkilere ve sirkadiyan ritimlerin düzenlenmesi, reproduktif aksın düzenlenmesi gibi önemli fizyolojik fonksiyonlara sahip bir hormondur.⁵

Ekzojen melatoninin, beyin elektriksel aktivitelerini dengeleyici etkisiyle (alfa beyin dalgasının oluşumunu artırmak suretiyle) uykuya dalma süresini kısalttığı, total uyku periyodu esnasında uykudan uyanış sayısını azalttığı, uyku kalitesini artırdığı ve hipnotik etkiler gösterdiği bildirilmiştir. Bunun yanında melatonin, beyinde monoamin nörotransmitter düzeylerini etkileyerek uyku mekanizmalarını aktive etmektedir.⁴⁴ Melatoninin uyku kalitesi, *REM* ve *nonREM* uyku üzerine etkilerinin, birçok parametrenin rol aldığı oldukça karmaşık bir mekanizma ile olduğu bilinmektedir.⁴² Bu mekanizma içinde başta SKÇ olmak üzere biyolojik osilatörler olarak adlandırılan yapıların önemli rolü vardır.¹⁹

Melatonin, bir anesteziğe benzer şekilde uykuyu etkiler ve melatonin tedavileri insomni, uyku apnesi, ve *jet lag* gibi uyku ilişkili problemlerin tedavisinde kullanılır.⁴⁵ Ayrıca hekimler antik çağlardan beri geceleri hastaların daha az ağrısı olduğunu ve daha az analjeziğe gereksinimleri olduğunu belirtmişlerdir. Melatoninin maksimum analjezik etkisi gece ortaya çıkar ve pinealektomiyle ortadan kalkar. Opioid reseptör blokajı nosisepsiyondaki sirkadiyan ritmi engeller.⁴⁶ Melatonin farelerde morfin toleransını ve bağımlılığını geri çevirebilir.⁴⁷

Melatonin ayrıca hücre aracılı immüniteyi, bazı hormonların üretimini ve ardışık etkilerini etkiler.^{48,49} Melatonin, kan basıncı ve ısının düzenlenmesi gibi bazı santral fizyolojik süreçlerde ve iştah, hafıza ve duygu durum gibi bazı nörofizyolojik fonksiyonlarda yer alan

güçlü bir nörotransmitter olan serotoninle beraber çalışır.^{50,51} Bu değişimler kognitif zafiyet kadar postoperatif dönemde sıklıkla gözlenir. Postoperatif veya yoğun bakım hastalarındaki bazı stresle indüklenen yanıtlar hem melatoninin sirkadiyan sekresyonunun kaybına hem de sirkadiyan ritimdeki ilaçla indüklenen faz kaymasına bağlı olabilir.^{52,53}

Melatoninin ekzojen uygulanmasının, gelişmekte olan rat beyinde, özellikle serebral korteks ve anterior talamusta, kaskatta *B cell lymphoma extra large (bclXL)* protein düzeylerinin *up-regülasyonu*, sitokrom c salınımının azalması ve kaspaz-3 aktivasyonunun inhibisyonu gibi belirli anahtar elemanları inhibe ederek anestezile indüklenen apoptotik nörodejenerasyona karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir.⁶

Anestezinin ve Cerrahinin Melatonin Düzeyi Üzerine Etkisi

Anestezi ve cerrahi uygulamalar, melatonin salınımını ve endokrin fonksiyonunu etkilemektedir. Melatonin üretimini uyku bozuklukları, ağrı, ilaçlar, stres ile bağlantılı olarak cerrahi girişimler ve anestezi etkilemektedir.⁷ Plazma melatonin konsantrasyonunun genel anestezi ve cerrahi altında azaldığı^{7,8} ancak ilk saatlerde değişmediği gösterilmiştir.⁹ Lokal anestezikler, benzodiyazepinler, β -blokerler, kortikosteroidler, Ca^{+2} kanal blokerleri, non-steroid antiinflamatuar ilaçlar, klonidin, sodyum valproat melatonin salınımını azaltırken, opioidler artırmaktadır (Tablo 2).⁵⁴

Yapılan iki farklı çalışmada gündüz saatlerindeki ameliyatlarda tiyopental, izofluran anestezisi uygulanmış ve anestezi sonrası ilk gece melatonin düzeylerinin düştüğü gösterilmiştir.^{7,10} Bir başka çalışmada, minör cerrahi operasyonlarda kullanılan sevofluran, izofluran ve desfluranın kan melatonin düzeyini etkilemediği saptanmıştır.¹¹ Reber ve ark.¹² çalışmalarında ameliyat sonrası melatonin düzeylerinde 8 saat boyunca devam eden artış saptamışlar, derlenme sürecinde izofluranın propofole oranla melatonin düzeyinde daha az düşüşe neden olduğunu vurgulamakta ve bu farkı iki ajanın hepatik kan akımı üzerine olan etkilerinin farklı olmasına bağlamaktadır. Bourne ve ark.⁵⁴ ise melatoninin orta derecede hepatik ekstraksiyon oranına sahip olduğunu bunun sonucunda melatonin klirensinin büyük oranda hepatik kan akımına bağlı olmasının beklenilmemesi gerektiğini savunmaktadırlar. Ayrıca kullanılan anestezik ajanların gastrointestinal sistemde üretilen melatoninin sistemik dolaşımdaki dağılımını nasıl etkilediği bilinmemektedir.⁵⁵ Melatonin salınımının propofol infüzyonu süresince arttığı gösterilmiştir.⁵⁶ Çocuklarda ise tiyopental veya midazolam uygulanması sonrası plazma melatonin konsantrasyonunun değişmediği bildirilmiştir.⁵⁷ Arai ve ark.¹³ kadınlarda anestezi indüksiyonunda izofluran kullanımının melatonin düzeylerinde

artıŖa, sevofluranın ise dūŖuŖe neden olduğunu bildirmiŖlerdir. alıŖmacılar bu sonuçlarının, izofluranın sevoflurandan farklı olarak GABAerjik iletiyi deđiŖtirmesine, ayrıca hepatik kan akımını azaltarak melatonin klirensini azaltmasına, kan basıncı ve kalp atım hızının artıŖına, sempatik sinir sistemi aktivasyonu ile melatonin sentez ve salınımını arttırmasına bağlı olabileceğini belirtmiŖlerdir. Dispersyn ve ark.nın¹⁴ alıŖmasında ratlara uyguladıkları 30 dakikalık propofol anestezisinden sonra, melatonin salınımında ilk 3 saatteki azalmayı, anestezinin sonlanmasından 20 saat sonraki artıŖ takip etmiŖ ve bunun melatoninin sirkadiyan ritmindeki kaymaya bağlı olabileceği belirtilmiŖtir.

Tablo 2. İlaçların melatonin dūzeyi üzerindeki etkileri⁵⁴

İlaçlar	Olası mekanizma	Serum melatonin dūzeyi
Lokal anestezikler	Protein kinaz C baskılaması	↓
Opioidler	NAT aktivitesinin artması	↑
β blokerler	SSS β ₁ reseptör blokajı	↓
Benzodiyazepinler	GABA reseptör agonist etki	↓
Kortikosteroidler	NAT aktivitesinin azalması	↓
Ca ⁺² kanal blokerleri	NAT aktivitesinin azalması	↓
NSAİ ilaçlar	Prostaglandin sentezi inhibisyonu	↓
Klonidin	α ₂ reseptör agonist etki	↓
Sodyum valproat	GABA seviyesinin arttırılması	↓

(SSS: santral sinir sistemi; GABA: gamma aminobütirik asit; NAT: N-asetil transferaz; NSAİ: non-steroid antiinflatuvar)

İleri yaŖtaki hastaların dahil edildiği bir alıŖmada; ameliyat sonrası komplikasyon oluŖmayan ancak deliryum görülenlerde melatonin dūzeyinin ameliyat öncesi döneme göre azaldığı, komplikasyonların eŖlik ettiği hastalarda ise nokturnal melatonin konsantrasyonlarının belirgin olarak arttığı saptanmıŖtır.⁵⁸

GEREC VE YÖNTEM

Çalışma, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu onayı alındıktan sonra (Ek-1) Multidisipliner Deney Hayvanları Laboratuvarı'nda kış döneminde yapıldı. Çalışmaya postnatal 15. günde (P15) olan, *Wistar* cinsi, ağırlıkları 15-20 g arasında değişen, 26 adet erkek rat alındı. Ratlar doğumlarından itibaren 12 saat aydınlık (07:00-19:00), 12 saat karanlık (19:00-07:00) ortamda izlendi.

ÇALIŞMA GRUPLARI

Ratlar rastgele 4 gruba ayrıldı:

- **Gece kontrol grubu (Grup Gc-K)** (n:6):
Ratlara 19:00-01:00 saatleri arasında 6 L·dk⁻¹ akım hızında O₂ uygulandı.
- **Gece izofluran grubu (Grup Gc-İ)** (n:7):
Ratlara 19:00-01:00 saatleri arasında 6 L·dk⁻¹ O₂ içinde % 1.5 izofluran uygulandı.
- **Gündüz kontrol grubu (Grup Gn-K)** (n:6):
Ratlara 07:00-13:00 saatleri arasında 6 L·dk⁻¹ akım hızında O₂ uygulandı.
- **Gündüz izofluran grubu (Grup Gn-İ)** (n:7):
Ratlara 07:00-13:00 saatleri arasında 6 L·dk⁻¹ O₂ içinde % 1.5 izofluran uygulandı.

VOLATİL ANESTEZİK AJAN UYGULANMASI

Anestezi Düzenegi ve Başlangıcı: Her rat için ayrı olmak üzere 450 mL hacimli gaz giriş ve çıkış sistemi bulunan cam kavanozlar kullanıldı. Cam kavanozlara vaporizatör (*Isoflurane, Vapor 19.1, Abbott Lab, Germany*) ile 6 L·dk⁻¹ akım hızında O₂ içinde, bu yaş grubu ratlar için yaklaşık 0.66 MAK'a karşılık gelen⁵⁹ %1.5 konsantrasyonda izofluran (*Forane, Abbott Lab, England*) girişi sağlandı.² Gaz karışımının monitorizasyonu, ortak giriş hattına bağlanan anestezi gaz monitörü (*Anesthesia Gas Monitoring 1304, Denmark*) ile izlenerek sabit tutuldu, tüm kavanozlar 37°C sabit sıcaklıkta su banyosuna yerleştirildi (Resim 1). Ratların altı saat süre ile bu kavanozlarda gaz karışımı solumaları sağlandı.

Gece gruplarındaki ratların ışıktan etkilenmemesi için ratlar deney süresince karanlık ortamda tutuldular. Ratlar kırmızı ışığı göremediklerinden dolayı kan alım aşamalarında kırmızı ışık kullanıldı.



Resim 1. Anestezi uygulanma düzeneđi

Anestezi İdamesi: İnspire edilen O₂ ve uygulanan volatil ajanın konsantrasyon düzeyleri anestezi gaz monitöründen izlenerek sabit tutuldu.

Anestezi Sonlandırılması

İzofluran grubu: Altı saatlik sürenin sonunda izofluran kesildikten sonra hızla ratların göğüs kafesi açıldı ve sol ventrikül içinden 1-3 mL arasında kan K3-etilen diamin tetraasetikasit (K3-EDTA) içeren mor kapaklı tüplere alındı, soğuk zincirle laboratuvara ulaştırıldı, santrifüj için +4°C de saklandı. Kan örnekleri alındıktan sonra ratlar sakrifiye edildi.

Kontrol grubu: Kontrol grubunda altı saat süresince ratların buldukları cam kavanozların içine 6 L·dk⁻¹ akım hızında O₂ uygulandı. Tüm kavanozlar 37°C sabit sıcaklıkta su banyosuna yerleştirildi. Altı saatlik sürenin sonunda servikal dislokasyon yöntemi ile ratlar sakrifiye edildi, ratların göğüs kafesi açıldı ve melatonin düzeyini saptamak amacıyla sol ventrikül içinden 1-3 mL arasında kan K3-EDTA içeren mor kapaklı tüplere alındı, soğuk zincirle laboratuvara ulaştırıldı ve santrifüj için +4°C de saklandı.

Anestezi uygulamasının neden olabileceği solunumsal veya metabolik bozuklukları saptamak için, anestezi uygulaması yapılan gruplardan altı saatin sonunda rastgele seçilen birer rata, 6 L·dk⁻¹ O₂ içinde %1.5 izofluran uygulaması altında laparotomi yapıldı, barsaklar karın boşluğunun dışına çıkarılarak *vena cava inferior* görünür hale getirildi ve 26 Gauge iğne ile 0.20 mL kan örneği alındı. Alınan venöz kan örnekleri ölçümler yapılana kadar buz dolu bir kap içine konularak saklandı. Ratların venöz kan örneklerinde pH, pCO₂, PO₂ ve glukoz düzeyleri *Stat Profil Phox Plus L* cihazı (*Nova Biyomedikal Corp, Waltham, USA*) ile ölçüldü. Kan örneği alınan ratlar anestezi altında sakrifiye edildi.

MELATONİN DÜZEYLERİNİN ÖLÇÜLMESİ

Alınan kanlar, +4°C de (1000 g) soğuk santrifüjde (*Hettich Zentrifugen Mikro 22 R, Tuttlingen, Germany*) 15 dakika süre ile santrifüj edildi. Elde edilen plazmalar *Eppendorf* tüplerine alındı ve örnekler -80°C de saklandı. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvarları'nda analiz öncesinde örneklerin oda ısısına gelmesi sağlanıp melatonin düzeyleri Rat Melatonin *ELISA* Kit (Katalog No: E0908Ra, *Usen Life Science Inc, Wuhan, China*) kullanılarak enzim ilintili immün test (*ELISA*) yöntemi ile ölçüldü.

İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

İstatistiksel analiz *SPSS for Windows* istatistik programının 15.0 versiyonu kullanılarak yapıldı. Sonuçlar ortalama \pm standart sapma biçiminde verildi. Melatonin değerlerinin istatistiksel analizinde; grup varyanslarının eşitliği (homojenliği) için *Levene's* testi kullanıldı. $p>0.05$ olduğunda dağılımın eşit (homojen) olduğu kabul edildi. Gruplar arası karşılaştırmalarda *t-testi* kullanıldı. $p<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya kontrol gruplarında altışar, izofluran gruplarında yedişer rat olmak üzere dört grupta toplam 26 rat alındı. Ratların tümü çalışma protokolünü tamamladı. İzofluran gruplarından birer rat kan gazları analizi amacıyla kullanıldı. Melatonin düzeyi ölçümü toplam 24 rattan alınan kan örneklerinde yapıldı.

VENÖZ KAN GAZLARI SONUÇLARI

Grup Gc-İ ve Grup Gn-İ gruplarındaki iki rattan alınan venöz kan gazları analizlerinde, pH, PCO₂, PO₂ değerlerinde metabolik ve solunumsal bozukluk görülmedi, kan glukoz değerleri normal sınırlarda bulundu (Tablo 3).

Tablo 3. Venöz kan gazları sonuçları

	pH	pO₂ (mmHg)	pCO₂ (mmHg)	Glikoz (mg·dL⁻¹)
Grup Gc-İ (n:1)	7.266	25.7	41.4	112
Grup Gn-İ (n:1)	7.25	34.5	49.6	111

KAN MELATONİN DÜZEYLERİ

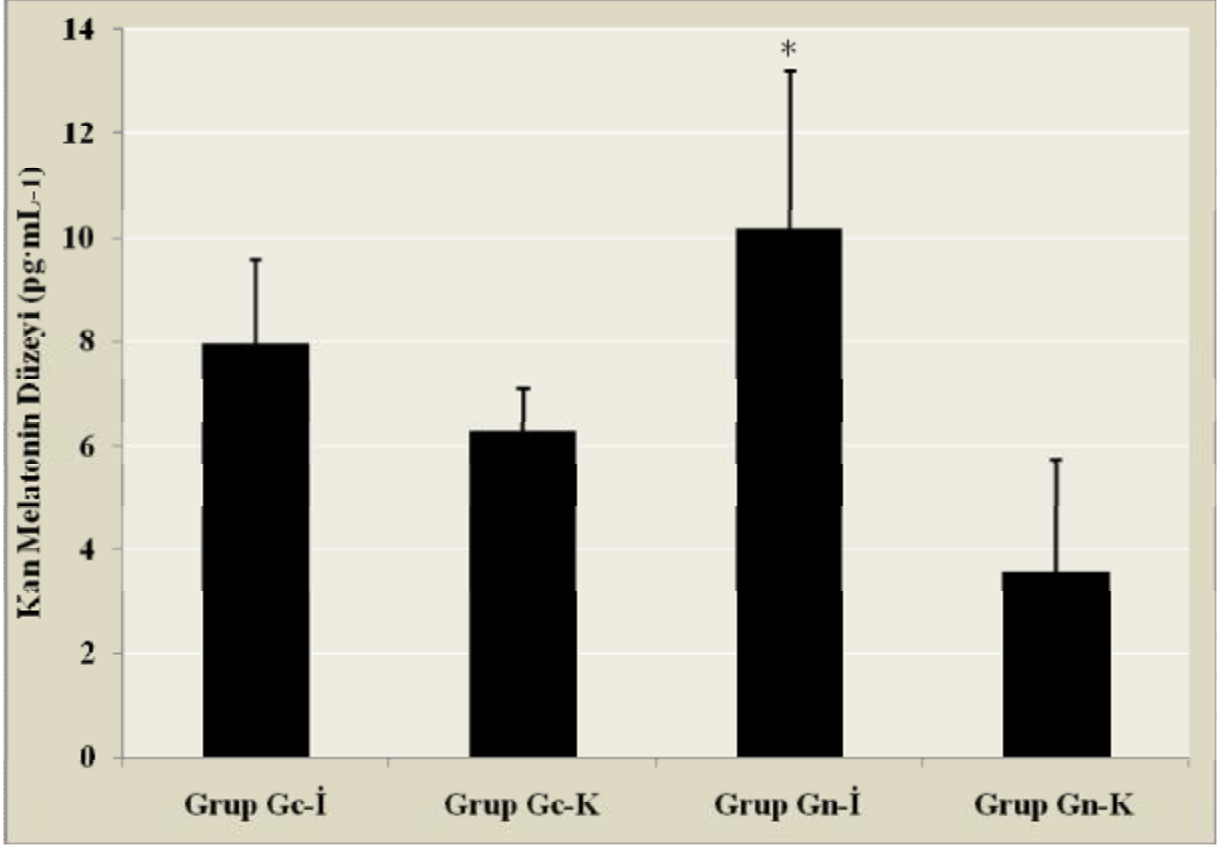
Melatonin düzeyleri pg·mL⁻¹ cinsinden ortalama ± standart sapma olarak Tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo 4. Kan melatonin düzeyleri

	Grup Gc-İ	Grup Gc-K	Grup Gn-İ	Grup Gn-K
Kan Melatonin Düzeyi (pg·mL⁻¹)	7.96 ± 1.63	6.28 ± 0.83	10.19 ± 3.02*	3.57 ± 2.18

* Grup Gn-İ ile Grup Gn-K grupları karşılaştırıldığında p<0.05 saptanmıştır.

Grup Gc-İ ile Grup Gc-K, Grup Gc-İ ile Grup Gn-İ, Grup Gc-K ve Grup Gn-K karşılaştırıldığında kan melatonin düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır (sırasıyla $p=0.132$, $p=0.180$, $p=0.065$). Grup Gn-İ ile Grup Gn-K karşılaştırıldığında, kan melatonin düzeyi Grup Gn-İ’de anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır ($p=0.009$) (Tablo 4, Grafik 1).



Grafik 1. Kan melatonin düzeyleri

* Grup Gn-İ ile Grup Gn-K grupları karşılaştırıldığında $p<0.05$ saptanmıştır.

TARTIŞMA

Çalışmamızda 15 günlük ratlarda altı saatlik uygulanan %1.5 konsantrasyondaki izofluranın gündüz uygulanmasının plazma melatonin düzeyini artırdığını, gece izofluran uygulanmasının ise plazma melatonin düzeyini yükseltmesine rağmen bu yükselmenin anlamlı olmadığını saptadık. Bu sonucumuz gece ve gündüz izofluran ile anestezi uygulanmasının plazma melatonin düzeyinde farklılık oluşturduğunu göstermiştir.

Melatonin üretimini uyku bozuklukları, ağrı, ilaçlar, stres, cerrahi girişimler ve anestezi uygulaması etkilemektedir.⁷ Arai ve ark.¹³ 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 hepatik 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. Histerektomi için genel anestezi uygulanan hastalarda, anestezi sonrası ilk gece melatonin salınımının azaldığı gösterilmiştir.⁸ Melatoninin üriner metaboliti olan 6-sulfatoksimeatoninin miktarının, ortopedik cerrahi için tiyopental-izofluran anestezisi sonrasında operasyondan önceki gece düzeyi ile karşılaştırıldığında postoperatif birinci gece anlamlı olarak azaldığı bildirilmiştir.¹⁰ Diğer bir çalışmada, minör cerrahi operasyonlarda kullanılan sevofluran, izofluran ve desfluranın kan melatonin düzeyini etkilemediği saptanmıştır.¹¹ Plazma melatonin konsantrasyonunun genel anestezi ve cerrahi ile azaldığı^{7,8} ve ilk saatlerde değişmediği gösterilmiştir.⁹ Ancak farklı iki çalışma bunun tam tersini göstermektedir.^{12,56} Melatonin salınımının propofol infüzyonu süresince arttığı⁵⁶ ve yine başka bir çalışmada anesteziden sonraki 8 saat boyunca artışının devam ettiği gösterilmiştir.¹² Çocuklarda ise tiyopental veya midazolam uygulanması sonrası plazma melatonin konsantrasyonunun değişmediği bildirilmiştir.⁵⁷ Çalışmamızda da gündüz izofluran uygulanan grupta melatonin düzeyinde artış gözlemlendi. 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.

Çalışmamızda sadece gece veya gündüz anestezi uygulanmasının plazma melatonin düzeyine olan etkisi araştırılmak istendiği için ratlara gece veya gündüz döneminde spontan solunumda izofluran uygulandı. Melatonin salınımı ışık şiddetine bağlıdır⁶⁰ ve belirgin bir

sirkadiyan ritmi vardır.⁶¹ Reber ve ark.¹² gündüz anestezi uygulanmasıyla karanlık ortam oluşturmanın melatonin düzeyinde artış oluşturduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda melatonin düzeyinde artış sadece gündüz izofluran uygulanan grupta gözlemlendi. Bu bilgiler ışığında gündüz anestezi uygulanmasıyla oluşturulan karanlık ortamın melatoninin salınımını artırarak plazma düzeyinde artışa neden olabileceğini düşünüyoruz.

Martin ve ark.⁶² hem izofluran hem de melatonin metabolizmasında yer alan sitokrom P450 enzimlerinin karanlığın başlangıcından saatler sonra fonksiyon gösterdiğini bildirmişlerdir. Buldukları bu sonuç bizim görüşümüzü desteklemektedir. Hem izofluran hem de melatonin metabolizmasında sitokrom P450 enzim ailesi aktif rol oynamaktadır. İzofluran sitokrom P450 enzim ailesinden CYP2E1,⁶³ melatonin ise CYP1A1, CYP1A2 ve CYP1B1 enzimleri ile metabolize olduğu bilinmektedir.^{64,65} Ayrıca sitokrom P450 enzimlerinin aktivitesi sirkadiyan bir ritim göstermektedir.⁶⁶ Bu bilgiler ışığında, elde ettiğimiz sonuçlar izofluran ve melatonin metabolizmasının gündüz saatlerinde aktif olmamasına bağlanabilir. Ancak bunu kesin olarak söyleyebilmek için idrarda melatonin metabolitlerine bakmamız gereklidir.

İzofluranın GABA reseptörleri aracılığıyla GABA'in inhibitör fonksiyonunu artırarak etki ettiği bildirilmiştir.⁶⁷ Ayrıca GABA reseptörleri, SKÇ'in bağlantısının olduğu birçok beyin alanında saptanmıştır.⁶⁸ SKÇ'in GABA aracılığıyla pineal bezi uyarması ile melatonin sentezlenir ve GABA infüzyonunun aktif dönemde melatonin salınımını inhibe ederken, dinlenme döneminde melatonin yapımını azalttığı gösterilmiştir.⁶⁹ Ancak *muscimol*, triazolam ve fenobarbital gibi GABAerjik agonistlerin, SKÇ'teki *per1* ve *per2* gibi *CLOCK* genlerin ekspresyonunu değiştirerek sirkadiyan ritmin faz kaymasını uyardığı gösterilmiştir.^{70,71} 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.⁷² sevofluranın beyinde sirkadiyan gen ekspresyonunu (*per2*) baskıladığını ve bu baskılamanın 24 saat süresince olduğunu bildirmeleri ile desteklemektedir. Ayrıca Dispersyn ve ark.nın¹⁴ çalışmasında ratlara uyguladıkları 30 dakikalık propofol anesteziinden sonra, melatonin salınımında ilk 3 saatteki azalmayı, anestezi sonlanmasından 20 saat sonraki artış takip etmiş ve bunun melatoninin sirkadiyan ritmindeki kaymaya bağlı olabileceği belirtilmiştir. Bu mekanizma ile izofluranın, sirkadiyan ritim faz geçişlerini uyaran SKÇ'teki *CLOCK* genlerin ekspresyonuna direkt etkisiyle melatonin salınımını artırarak plazma düzeyini artırmış olabileceğini düşünüyoruz.

Çalışmamızda gece izofluran uygulanmasının gece kontrol grubuna göre plazma melatonin düzeyini yükseltmesine rağmen bu yükselmenin anlamlı olmadığını saptadık. Bu sonucumuzu, melatonin metabolizmasında yer alan enzimlerin fonksiyonunun karanlık dönemde artmasıyla⁶² melatonin yıkımının hızlı olmasına bağladık.

Çalışmamızda kontrol grubu ratların serum melatonin düzeyi ortalaması gece grubunda $6.28 \pm 0.83 \text{ pg}\cdot\text{mL}^{-1}$, gündüz grubunda ise $3.57 \pm 2.18 \text{ pg}\cdot\text{mL}^{-1}$ bulundu. Gündüz grubunda gözlenen bu azalma anlamlı olmamakla birlikte, Nowak ve ark.⁷³ yaptığı çalışmada ratlarda ortalama serum melatonin düzeyinin ışığın olduğu dönemde $6 \text{ pg}\cdot\text{mL}^{-1}$, karanlık dönemde ise $75 \text{ pg}\cdot\text{mL}^{-1}$ olduğu bildirilmiştir. Ratlarda (19 saat gündüz/5 saat gece sikluslu) serum melatonin düzeyi karanlığın tam ortasında (saat 01:30'da) ise $60 \text{ pg}\cdot\text{mL}^{-1}$ olarak bildirilmiştir, başka bir çalışmada ise (12 saat ışık/12 saat karanlık sikluslu) kan alınma saati net olmamakla birlikte ışığın olduğu dönemde $10 \text{ pg}\cdot\text{mL}^{-1}$, karanlığın olduğu dönemde $45 \text{ pg}\cdot\text{mL}^{-1}$ bulunmuştur.⁷⁴ Sonuçlarımız diğer çalışmaların sonuçlarına göre daha düşük bulundu. Ancak melatonin düzeyinde gece kontrol grubunda gündüz kontrol grubuna göre iki kat artış saptandı.

Ratlar nokturnal hayvanlardır. Dolayısıyla melatoninin pik yaptığı zaman dilimi aktivite periyodları içindedir, halbuki insanlarda bu zaman dilimi dinlenme periyoduna rast gelmektedir. Ancak hem ratlarda hem de insanlarda melatonin gece yarısında en yüksek seviyesine çıkmaktadır.⁷³ Ratlarda bulduğumuz bu bulguların bu nedenle insan plazma melatoninini için geçerli olmayacağı söylenebilir.

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 ölçülmemesi, beyinde *CLOCK* genlerin ekspresyonlarının ve bu ekspresyonların melatonin ile ilişkisinin gösterilememesi sayılabilir. Ayrıca SSG'dan çıkan sempatik sinir liflerinin, pinealositlerdeki β adrenerjik reseptörlerin uyarılması ile melatonin sentez ve salınımını artırdığı gösterilmiştir.⁴ Bunun yanında stresin uyardığı sempatik sinir sistemi aktivasyonu kandaki melatonin konsantrasyonunu artırmaktadır.⁷⁵ Tüm bu bilgilere ek olarak Anzawa ve ark.⁷⁶ izofluran anestezisinin hipotalamusun posteriyör bölgesinde ve preoptik

alanda mikrodializ yöntemi ile noradrenalin salınımını ölçtükleri çalışmalarında izofluranın noradrenalin salınımını artırdığını saptamışlardır. Noradrenalin, hücre içi *cAMP* seviyelerini artırarak melatonin sentezinde hız kısıtlayıcı enzim olan NAT aktivitesini artırmakta, böylece melatonin sentez ve salınımı başlamaktadır.⁴ Bu bilgiler ışığında, izofluranın oluşturduğu sempatik sinir sistemi aktivasyonunun ölçülmemesi de kısıtlılıklar içinde sayılabilir.

Aydınlık-karanlık (12saat/12saat) döngüsü olan ratlarda, gece ve gündüz uygulanan izofluran anestezisinin, melatonin salınımını etkilediği ilk kez çalışmamızda gösterilmiştir. Klinik açıdan bakılırsa; melatoninin, sirkadiyan ritminin izofluran anestezisi nedeniyle bozulmasına ve cerrahi işlemlerden bağımsız olarak anestezi uygulamasının plazma melatonin düzeyini yükseltmesine bağlı oluşabilecek fizyopatolojik değişikliklerde sorumlu olabileceği düşünülebilir.

SONUC ve ÖNERİLER

On beş günlük ratlarda yaptığımız bu çalışma ile altı saatlik %1.5 konsantrasyondaki izofluranın, gündüz uygulanmasının melatonin düzeyini arttırdığını, gece ise etkilemediğini saptadık.

Genel anestezik ajanlar ile ilgili kronofarmakolojik çalışmaları anestezi pratiğine uyarlamadan önce daha ileri araştırmalara gereksinim vardır.

KAYNAKLAR

1. 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.
2. Jevtovic-Todorovic V, Hartman RE, Izumi Y, Benshoff ND ve ark. Early exposure to common anesthetic agents causes widespread neurodegeneration in the developing rat brain and persistent learning deficits. *J Neurosci* 2003;23:876-82.
3. Doğan A. Sirkadiyen ritmin izofluran uygulanan yenidoğan ratlarda nörotoksisite üzerine etkisinin araştırılması. DEÜTF Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD, Uzmanlık Tezi 2008.
4. Reiter RJ. The Pineal Gland. *Principles of Medical Biology* 1998;10:145-64. doi:10.1016/s1569-2582(97)80032-3.
5. Naguib M, Gottumukkala V, Goldstein PA. Melatonin and anesthesia: a clinical perspective. *J Pineal Res* 2007;42:12–21.
6. 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.
7. Ram E, Vishne T, Weinstein T, Beilin B ve ark. General anesthesia for surgery influences melatonin and cortisol levels. *World J Surg* 2005;29:826-9.
8. Cronin AJ, Keifer JC, Davies MF, King TS ve ark. Melatonin secretion after surgery. *Lancet* 2000;356:1244-5.
9. Fassoulaki A, Kostopanagiotou G, Meletiou P, Chasiakos D ve ark. No change in serum melatonin, or plasma beta-endorphin levels after sevoflurane anesthesia. *J Clin Anesth* 2007;19:120-4.
10. Karkela J, Vakkuri O, Kaukinen S, Huang WQ ve ark. The influence of anaesthesia and surgery on the circadian rhythm of melatonin. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002;46:30-6.

11. Memiş D, Altun G, İnal MT, Alan K ve ark. Sevofluran, izofluran ve desfluran melatonin düzeylerini etkilemiyor. *Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Derneği Dergisi* 2008;36:229.
12. Reber A, Huber PR, Ummenhofer W, Gürtler CM ve ark. General anaesthesia for surgery can influence circulating melatonin during daylight hours. *Acta Anaesthesiol Scand* 1998;42:1050-6.
13. Arai YC, Ueda W, Okatani Y, Fukaya T ve ark. Isoflurane increases, but sevoflurane decreases blood concentrations of melatonin in women. *J Anesth* 2004;18:228-31.
14. Dispersyn G, Pain L, Touitou Y. Propofol anesthesia significantly alters plasma blood levels of melatonin in rats. *Anesthesiology* 2010;112:333-7.
15. Lee Kavanau J. Biological time-keeping mechanisms: a need for broader perspectives? *Med Hypotheses* 2006;67:1358-62.
16. Smolensky MH, Haus E. Circadian rhythms and clinical medicine with applications to hypertension. *Am J Hypertens* 2001;14:280-90.
17. Korf HW, Von Gall C, Stehle J. The circadian system and melatonin: lessons from rats and mice. *Chronobiol Int* 2003;20:697-710.
18. Schibler U. The daily rhythms of genes, cells and organs. Biological clocks and circadian timing in cells. *EMBO rep* 2005;6:9-13.
19. Okamura H. Integration of mammalian circadian clock signals: from molecule to behavior. *J Endocrinol* 2003;177:3-6.
20. Boivin DB, Duffy JF, Kronauer RE, Czeisler CA. Dose-response relationships for resetting of human circadian clock by light. *Nature* 1996;379:540-2.
21. Haus E, Smolensky MH. Biologic rhythms in the immune system. *Chronobiol Int* 1999;16:581-622.
22. 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.

23. Chassard D, Bruguerolle B. Chronobiology and anesthesia. *Anesthesiology* 2004;100: 413-27.
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 ve ark. 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, Sothern 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. 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.
30. Miller JD. On the nature of the circadian clock in mammals. *Am J Physiol* 1993;264:821-32.
31. Earnest DJ, Liang FQ, Ratcliff M, Cassone VM. Immortal time: circadian clock properties of rat suprachiasmatic cell lines. *Science* 1999;283:693-5.
32. Zhang J, Dong X, Fujimoto Y, Okamura H. Molecular signals of mammalian circadian clock. *Kobe j Med Sci* 2004;50:101-9.
33. Kayhan Z. Klinik Anestezi. Genişletilmiş üçüncü baskı, İstanbul, Logos Yayıncılık. 2004:90-1.
34. Longnecker DE. *Anesthesiology*. New York, The McGraw-Hill Companies Inc. 2008:741.

35. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ. Klinik Anesteziyoloji. 4. Baskı, Ankara, Öncü Basımevi. 2008:169.
36. Lerner AB, Case JD, Takahashi Y, Lee TH ve ark. Isolation of melatonin, in the pineal gland factor that lighthens melanocytes. J Am Chem Soc 1958;80:2587-92. doi:10.1021/ja01543a060.
37. Brzezinski A. Melatonin in humans. N Engl J Med 1997;336:186-95.
38. Arendt J. Melatonin. Clin Endocrinol 1988;29:205-29.
39. Çam A, Erdoğan MF. Melatonin. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası 2003;56:103-12.
40. Von Gall C, Stehle JH, Weaver DR. Mammalian melatonin receptors: molecular biology and signal transduction. Cell Tissue Res 2002;309:151-62.
41. Reppert SM, Weaver DR, Ebisawa T, Mahle CD ve ark. Cloning of melatonin-related receptor from human pituitary. FEBS Lett 1996;386:219-24.
42. Turek FW, Gillette MU. Melatonin, sleep and circadian rhythms: rationale for development of specific melatonin agonists. Sleep Med 2004;5:523-32.
43. Benitez-King G, Anton-Tay F. Calmodulin mediates melatonin cytoskeletal effects. Cell Mol Life Sci 1993;49:635-41.
44. Dawson D, Encel N. Melatonin and sleep in humans. J Pineal Res 1993;15:1-12 Abstract.
45. Arendt J, Skene DJ, Middleton B, Lockley SW ve ark. Efficacy of melatonin treatment in jet lag, shift work, and blindness. J Biol Rhythms 1997;12:604-17 Abstract.
46. Yu CX, Zhu B, Xu SF, Cao XD ve ark. The analgesic effects of peripheral and central administration of melatonin in rats. Eur J Pharmacol 2000;403:49-53.
47. Raghavendra V, Kulkarni SK. Possible mechanisms of action in melatonin reversal of morphine tolerance and dependence in mice. Eur J Pharmacol 2000;409:279-89.

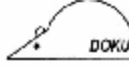
48. Fiorina P, Lattuada G, Silvestrini C, Ponari O ve ark. Disruption of nocturnal melatonin rhythm and immunological involvement in ischaemic stroke patients. *Scand J Immunol* 1999;50:228-31.
49. Luboshitzky R. Endocrine activity during sleep. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000;13:13-20 Abstract.
50. Jean-Louis G, von Gizycki H, Zizi F. Melatonin effects on sleep, mood, and cognition in elderly with mild cognitive impairment. *J Pineal Res* 1998;25:177-83.
51. Beyer CE, Steketee JD, Saphier D. Antioxidant properties of melatonin - an emerging mystery. *Biochem Pharmacol* 1998;56:1265-72.
52. Mundigler G, Delle-Karth G, Koreny M, Zehetgruber M ve ark. Impaired circadian rhythm of melatonin secretion in sedated critically ill patients with severe sepsis. *Crit Care Med* 2002;30:536-40.
53. Shilo L, Dagan Y, Smorjik Y, Weinberg U ve ark. Effect of melatonin on sleep quality of COPD intensive care patients: a pilot study. *Chronobiol Int* 2000;17:71-6.
54. Bourne RS, Mills GH. Melatonin: possible implications for the postoperative and critically ill patient. *Intensive Care Med* 2006;32:371-9.
55. Messner M, Huether G, Lorf T, Ramadori G ve ark. Presence of melatonin in the human hepatobiliary-gastrointestinal tract. *Life Sci* 2001;69:543-51.
56. Castro MR, Pastor AB, Alcantud JF, Salvan JH ve ark. Altered plasma melatonin concentrations after administration of propofol in continuous infusion. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 2007;54:469-74 Abstract.
57. Munoz-Hoyos A, Heredia F, Moreno F, García JJ ve ark. Evaluation of plasma levels of melatonin after midazolam or sodium thiopental anesthesia in children. *J Pineal Res* 2002;32:253-6.
58. Shigeta H, Yasui A, Nimura Y, Machida N ve ark. Postoperative delirium and melatonin levels in elderly patients. *The Am J Surg* 2001;182:449-54.

59. Orliaguet G, Vivien B, Langeron O, Bouhemad B ve ark. Minimum alveolar concentration of volatile anesthetics in rats during postnatal maturation. *Anesthesiology* 2001;95:734-9.
60. McIntyre IM, Norman TR, Burrows GD, Armstrong SM. Human melatonin suppression by light is intensity dependent. *J Pineal Res* 1989;6:149-56 Abstract.
61. 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.
62. Martin C, Dutertre-Catella H, Radionoff M, Debray M ve ark. Effect of age and photoperiodic conditions on metabolism and oxidative stress related markers at different circadian stages in rat liver and kidney. *Life Sci* 2003;73:327-35.
63. Kharasch ED, Thummel KE. Identification of cytochrome P450 2E1 as the predominant enzyme catalyzing human liver microsomal defluorination of sevoflurane, isoflurane, and methoxyflurane. *Anesthesiology* 1993;79:795-807.
64. Ma X, Idle JR, Krausz KW, Gonzalez FJ. Metabolism of melatonin by human cytochromes p450. *Drug Metab Dispos* 2005;33:489-94.
65. Skene DJ, Papagiannidou E, Hashemi E, Snelling J ve ark. Contribution of CYP1A2 in the hepatic metabolism of melatonin: studies with isolated microsomal preparations and liver slices. *J Pineal Res* 2001;31:333-42.
66. Khemawoot P, Nishino K, Ishizaki J, Yokogawa K ve ark. Circadian rhythm of cytochrome P4502E1 and its effect on disposition kinetics of chlorzoxazone in rats. *Eur J Pharmacol* 2007;574:71-6.
67. Campagna JA, Miller KW, Forman SA. Mechanisms of actions of inhaled anesthetics. *N Engl J Med* 2003;348: 2110-24.
68. O'Hara BF, Andretic R, Heller HC, Carter DB ve ark. 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.

69. Kalsbeek A, Garidou ML, Palm IF, Van der Vliet J ve ark. Melatonin sees the light: blocking GABA-ergic transmission in the paraventricular nucleus induces daytime secretion of melatonin. *Eur J Neurosci* 2000;12:3146-54.
70. Ehlen JC, Novak CM, Karom MC, Gamble KL ve ark. 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.
71. 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.
72. 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.
73. Nowak JZ, Zawilska JB. Melatonin and its physiological and therapeutic properties. *Pharm World Sci* 1998;20:18-27.
74. Yu HS, Reiter RJ. Melatonin: biosynthesis, physiological effects, and clinical applications. USA, CRC Press Inc. 1993;130-45.
75. Persengiev SP, Kanchev LN. Melatonin and adrenal cortex steroid production: in vivo and in vitro studies. *Folia Histochem Cytobiol* 1991;29:15-8 Abstract.
76. Anzawa N, Kushikata T, Ohkawa H, Yoshida H ve ark. Increased noradrenaline release from rat preoptic area during and after sevoflurane and isoflurane anesthesia. *Can J Anaesth* 2001;48:462-5.

EKLER

Ek-1. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Onayı

**DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU**
35340, Inciraltı, İzmir-232 412254
http://deu.edu.tr/konseyetik

Toplantı No : 06/21/2009
Toplantı Tarihi : 20 Kasım 2009

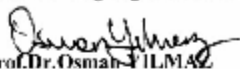
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

76/2009 Protokol No'lu; Anesteziyoloji Anabilim Dalı doktorlarından Dr.Füsun ÖZKAYA'nın yürütücüsü olduğu "Ratlarda gece-gündüz izofluran uygulamasının melatonin düzeyi üzerine etkisinin araştırılması" isimli projede;

- Deney gece gündüz hangi saatlerde yapılacaktır?
- Deney sonlandırma zamanının tüm şartlarda aynı zamanda olması önerilir.
- Proje metnine özet bölümünü eklenmesi gerekmektedir.

Yukarıda belirtilen eksikliklerin metin içinde de belirtilmesinden sonra projenin uygulanmasında etik açıdan sakınca yoktur.

Bilgilerinizi ve gereğini arz ederim.

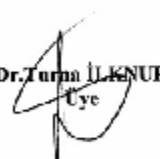

Prof.Dr.Osman YILMAZ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik
Kurul Başkanı

Doç.Dr.Ali Nceati GÖKMEN
Başkan Yardımcısı
(araştırmacı)

Doç.Dr.Alper SOYLU
Üye (top.katılmadı)

Prof.Dr.Ayşe GELAL
Üye (top.katılmadı)

Doç.Dr.Hüseyin ASTARÇIOĞLU
Üye (top.katılmadı)


Doç.Dr.Turhan İLKNUR
Üye

Doç.Dr.Abdullah KUMRAL
Üye

Doç.Dr.A.Hüseyin BASKIN
Üye (top.katılmadı)

Doç.Dr.Tonay İNCEBOZ
Üye

Doç.Dr.H.Alper BAÇIRYANIK
Üye

Doç.Dr.O.Nejat SARIOSMANOĞLU
Üye

Vtr.Hekim Adnan SERPEN
Üye (top.katılmadı)

Ayşe Nur BALIN
Üye

