Turk J Anaesth Reanim 2013; 41: 111-4 DOI: 10.5152/TJAR.2013.38

Özgün Araştırma / Original Article

Ratlarda Gece veya Gündüz İzofluran Uygulaması Plazma Melatonin Düzeyini Etkiler

Day vs. Night Administration of Isoflurane Affects Plasma Melatonin Levels in Rats

Füsun Özkaya[1], Elvan Öçmen[1], Pınar Akan[2], Özlem Calan[2], Özgür Özel[1], Sibel Ergürz[1], Ali Günerli[1], Ali Necati Gökmen[1]

[1]*Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye*

[2]*Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye*

Özet / Abstract

Amaç: Pineal bezde melatonin sentezi sirkadiyen bir ritim gösterir ve karanlık faz boyunca maksimum düzeyine ulaşır. Anestezi ve cerrahi uygulamalar, melatonin salgısını ve endokrin fonksiyonunu etkilemektedir. Bu çalışmanın amacı ratlarda gece-gündüz izofluran uygulamasının plazma melatonin düzeyi üzerine etkisinin araştırılmasıdır.

Yöntemler: Çalışmaya 15 günlük erkek cinsiyette 26 adet rat alındı ve rastgele 4 gruba ayrıldı. Ratlara kış döneminde 19:00-01:00 (gece grubu) ve 07:00-13:00 (gündüz grubu) saatleri arasında %1,5 izofluran ile anestezi uygulandı ve kontrol gruplarına 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 ile Grup Gn-İ (gündüz-izofluran), Grup Gc-K ile Grup Gn-K (gündüz-kontrol) karşılaştırıldığında plazma melatonin düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla p=0,132, p=0,180, p=0,065). Grup Gn-İ ile Grup Gn-K karşılaştırıldığında plazma melatonin düzeyi Grup Gn-İ'de anlamlı olarak daha yüksek saptandı (p=0,009).

Sonuç: On beş günlük ratlarda altı saatlik %1,5 konsantrasyonda uygulanan izofluranın, gündüz uygulamasında plazma melatonin düzeyini artırdığı, gece uygulamasında ise etkilemediği saptandı.

Anahtar Kelimeler: İzofluran, rat, sirkadiyen ritim, melatonin

Objective: Melatonin synthesis in the pineal gland shows a circadian rhythm and reaches its maximum level during the phase of darkness. Surgery and anaesthesia affect melatonin secretion and endocrine function. The aim of this study was to investigate the effects of isoflurane anaesthesia during night vs. day on plasma melatonin level in rats.

Methods: Twenty–six 15-day-old male rats were included and divided into 4 groups by randomization. Isoflurane (1.5%) was administered between 07:00 pm and 01:00 am (night group) or 07:00 am and 01:00 pm (day group) in winter; 6 L min^{-1} of oxygen was administered to control groups during the same time periods. At the end of 6 hours the rats were sacrificed and 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 with Group Gn-I (day-isoflurane), and Group Gc-K with Group Gn-K (day-control), no significant differences were found in plasma melatonin levels (p=0.132, p=0.180 and p=0.065, respectively). When Group Gn-I was compared with Group Gn-K, plasma melatonin levels were significantly increased in Group Gn-I (p=0.009).

Conclusion: It was concluded that 1.5% isoflurane administered over 6 hours in 15 day old rats increases plasma melatonin levels significantly in the daytime but does not affect them at night.

Key Words: Isoflurane, rat, circadian rhythm, melatonin

Giriş

Anestezi ve cerrahi uygulamaları fizyolojik sirkadiyen ritimleri bozabilmekte ve uyku bozuklukları, yorgunluk ve delirium gibi komplikasyonlara neden olabilmektedir (1). Sirkadiyen ritmin düzenlenmesinde görevli hormonlardan biri melatonindir (2). Melatoninin ayrıca antioksidan, onkostatik, antiinflamatuar ve antikonvülzan etkileri ve reprodüktif aksın düzenlenmesi gibi önemli fizyolojik işlevleri de bulunmaktadır (2, 3). Melatonin sentezi ve salınımı karanlıkta uyarılırken, ışık ile baskılanmaktadır (2).

Yapılan iki farklı çalışmada, gündüz saatlerindeki ameliyatlarda anestezi sonrası ilk gece melatonin düzeylerinin düştüğü gösterilmiştir (4-6). Arai ve ark. (7) izofluran kullanımının melatonin düzeylerinde artışa, sevofluranın ise düşüşe neden olduğunu bildirmişlerdir. Gündüz saatlerinde uygulanan propofol anestezisinin melatoninin sirkadiyen ritminde kaymaya neden olduğu saptanmıştır (8). Ketaminin gece ve gündüz uygulanmasının, veriliş zamanına göre melatoninin sirkadiyen ritminde faz kaymasına neden olduğu, pentobarbitalin ise böyle bir etkisinin gösterilemediği bildirilmiştir (1).

İnhalasyon ajanlarının gece veya gündüz uygulanmasının melatonin düzeylerine etkisi bilinmemektedir. Bu çalışmada, izofluranın yavru ratlarda gece-gündüz uygulamasının plazma melatonin düzeyi üzerine etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Elvan Öçmen, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye Tel: +90 232 412 28 21 E-posta: elvan.ocmen@deu.edu.tr

©Telif Hakkı 2013 Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Derneği - Makale metnine www.jtaics.org web sayfasından ulaşılabilir.
©Copyright 2013 by Turkish Anaesthesiology and Intensive Care Society - Available online at www.jtaics.org

Geliş Tarihi / Received : 09.01.2013
Kabul Tarihi / Accepted : 22.02.2013
Çevrimiçi Yayın Tarihi / Available Online Date : 23.05.2013

Yöntemler

Çalışma, Dokuz Eylül Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu onayı (protokol no: 76/2009, tarih: 20.11.2009) alındıktan sonra Multidisipliner Deney Hayvanları Laboratuvarı'nda, kış döneminde yapıldı. Çalışmaya doğum sonrası 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.

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 O_2 uygulandı.

Gece izofluran grubu (Grup Gc-İ) (n:7): Ratlara 19:00-01:00 saatleri arasında 6 L dk^{-1} O_2 içinde %1,5 izofluran (9) uygulandı.

Gündüz kontrol grubu (Grup Gn-K) (n:6): Ratlara 07:00-13:00 saatleri arasında 6 L dk^{-1} akım hızında O_2 uygulandı.

Gündüz izofluran grubu (Grup Gn-İ) (n:7): Ratlara 07:00-13:00 saatleri arasında 6 L dk^{-1} O_2 içinde %1,5 izofluran uygulandı.

Anestezi Düzeneği 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 O_2 içinde %1,5 konsantrasyonda izofluran (Forane, Abbott Lab, England) girişi sağlandı. Gaz karışımının monitörizasyonu, ortak giriş hattına bağlanan anestetik gaz monitörü (Anesthesia Gas Monitoring 1304, Denmark) ile izlenerek sabit tutuldu, tüm kavanozlar 37°C sabit sıcaklıkta su banyosuna yerleştirildi. Ratların altı saat süre ile bu kavanozlarda gaz karışımı solumaları sağlandı.

Gece gruplarındaki ratların (Kontrol ve İzofluran) ışıktan etkilenmemesi için, ratlar deney süresince karanlık (kırmızı ışıkla aydınlatılan (1)) ortamda tutuldular.

İzofluran grubu: Altı saatlik sürenin sonunda izofluran kesildikten sonra, kırmızı ışıkla aydınlatılan odada, ratların göğüs kafesi hızla açıldı ve sol ventrikül içinden 1-3 mL arasında kan K3-etilen diamin tetra asetikasit (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 bulundukları cam kavanozların içine 6 L dk^{-1} akım hızında O_2 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.

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. Üniversitemiz Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvarları'nda, inceleme öncesinde örneklerin oda sıcaklığına gelmesi sağlanıp melatonin düzeyleri, Rat Melatonin ELISA Kit (Katalog No: E0908Ra, Uscn Life Science Inc, Wuhan, China) kullanılarak enzim ilintili immün test (ELISA) yöntemi ile ölçüldü.

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} O_2 içinde %1,5 izofluran uygulaması altında laparotomi yapıldı, bağırsaklar karın boşluğunun dışına çıkarılarak vena cava inferior görünür hale getirildi ve 26 Gauge iğne ile 0,20 mL ven kanı örneği alındı. Alınan ven kanı örnekleri, ölçümler yapılana kadar buz dolu bir kap içine konularak saklandı. Ratların ven kanı örneklerinde pH, pCO_2, PO_2 ve glukoz düzeyleri Stat Profil Phox Plus L cihazı (Nova Biyomedikal Corp, Waltham, USA) ile ölçüldü. Kan örneği alınan ratlar anestezi altında sakrifiye edildi.

İstatistiksel analiz

Verilerin tanımlayıcı analizinde, dağılımlar değerlendirildi (ortalama±standart sapma, min-max değerleri kontrol edildi). Gruplar arasında melotoninin analitik karşılaştırması için, verinin her grup için normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile değerlendirildi. Varyansların homojenliği Levene Test ile kontrol edildi. Verinin normal dağılıma uygun olduğu saptandığında (yukarıdaki testlerin sonucu p>0,05) parametrik test koşullarını sağladığı için, One-Way Anova testi ve gruplar arası çoklu karşılaştırmalarda Bonferoni düzeltmesi kullanıldı. Karşılaştırmalar için p<0,05 istatistik olarak anlamlı kabul edildi. İncelemeler, SPSS for Windows istatistik programının 18.0 versiyonu kullanılarak yapıldı.

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.

Grup Gc-İ ve Grup Gn-İ gruplarındaki iki rattan alınan ven kan gazları incelemelerinde, pH, PCO_2, PO_2 değerlerinde metabolizma veya solunum bozukluğu görülmedi, kan glukoz değerleri normal sınırlarda bulundu (Tablo 1).

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 saptanmadı (sırasıyla p=0,132, p=0,180, p=0,065). Grup Gn-İ ile Grup Gn-K karşılaştırıldığında, kan melatonin düzeyi Grup Gn-İ'da anlamlı olarak daha yüksek saptandı (p=0,009) (Tablo 2).

Tartışma

Çalışmamızda 15 günlük ratlarda, altı saatlik gündüz %1,5 konsantrasyonda uygulanan izofluranın plazma melatonin düzeyini artırdığını, gece izofluran uygulamasının ise plazma melatonin düzeyini yükseltmesine rağmen bu yükselmenin anlamlı olmadığını saptadık. Bu sonuç, gece ve gündüz izofluran ile anestezi uygulamasının plazma melatonin düzeyinde farklılık oluşturduğunu göstermiştir.

Tablo 1. Ven kan gazları sonuçları

	pH	pO_2 (mmHg)	pCO_2 (mmHg)	Glukoz (mg dL^{-1})
Grup Gc-İ (n:1)	7,26	25,7	41,4	112
Grup Gn-İ (n:1)	7,25	34,5	49,6	111

Tablo 2. Kan melatonin düzeyleri, ortalama±standart sapma

	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 karşılaştırıldığında p<0,05 saptanmıştır.

Melatonin üretimini uyku bozuklukları, ağrı, ilaçlar, stres, cerrahi girişimler ve anestezi uygulaması etkilemektedir (4). Arai ve ark. (7) 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 karaciğer 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. İntravenöz anestetik ajanların da melatonin düzeylerinde değişikliklere neden olabildiğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır (1, 10). Histerektomi için genel anestezi uygulanan hastalarda, anestezi sonrası ilk gece melatonin salınımının azaldığı gösterilmiştir (11). Melatoninin üriner metaboliti olan 6-sulfatoksimelatoninin miktarının, ortopedik cerrahi için tiyopental-izofluran anestezisi sonrasında operasyondan önceki gece düzeyi ile karşılaştırıldığında, postoperatif birinci gece anlamlı olarak azaldığı bildirilmiştir (5). Çalışmamızda da gündüz izofluran uygulanan grupta plazma melatonin düzeyinde artış gözlendi. 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.

Anestezinin melatonin sekresyonu üzerine etkisini açıklamaya çalışan hipotezlerden biri suprakiazmatik nukleusta bulunan NMDA ve $GABA_A$ reseptörlerinin anestezi için kullanılan ilaçlardan etkilenmesi ve ilaçların etki mekanizmalarına ve veriliş zamanlarına göre melatonin düzeylerinin değişmesidir. Çalışmacılar bu hipotezden yola çıkarak bir NMDA antagonisti olan ketamin ve $GABA_A$ agonisti olan pentobarbitalin melatonin salınımı üzerine farklı etkileri olabildiğini göstermişlerdir (1). Hollmann ve ark. (12) sevofluran, izofluran ve desfluranın NMDA reseptör sinyallerini doz bağımlı ve geri dönüşümlü olarak inhibe ettiğini saptamışlardır. Yakın zamanda yapılan çalışmalarda halotan ve izofluranın 1 MAK değerlerinde %350'den fazla $GABA_A$ reseptörlerini potansiyalize ederken, NMDA reseptörlerini %30'dan daha az inhibe ettiği yayınlanmıştır (13, 14). Bu bilgiler farklı zamanlarda uygulanan değişik dozlardaki inhalasyon ajanlarının melatonin salınımı üzerindeki farklı etkilerini açıklamaktadır.

Melatonin salınımı ışık şiddetine bağlıdır ve belirgin bir sirkadiyen ritmi vardır (15). Reber ve ark. (16) gündüz anestezi uygulamasıyla karanlık ortam oluşturmanın melatonin düzeyinde artış oluşturduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda plazma melatonin düzeyinde artış sadece gündüz izofluran uygulanan grupta gözlendi. Bu bilgiler ışığında gündüz anestezi uygulamasıyla oluşturulan karanlık ortamın melatoninin salgılanmasını artırarak plazma düzeyinde artışa neden olabileceğini düşünüyoruz. Martin ve ark. (17) hem izofluran hem de melatonin metabolizmasında yer alan sitokrom P450 enzimlerinin karanlığın başlangıcından saatler sonra işlev gösterdiğini bildirmişlerdir. Buldukları bu sonuç bizim görüşümüzü desteklemektedir. Hem izofluran hem de melatonin metabolizmasında sitokrom P450 enzim ailesi aktif rol oynamaktadır. İzofluranın sitokrom P450 enzim ailesinden CYP2E1, melatonin ise CYP1A1, CYP1A2 ve CYP1B1 enzimleri ile metabolize olduğu bilinmektedir (18, 19). Ayrıca sitokrom P450 enzimlerinin aktivitesi sirkadiyen bir ritim göstermektedir (20). Elde ettiğimiz sonuçlar bize izofluran ve melatonin metabolizmasının gündüz saatlerinde aktif olmadığını düşündürmektedir.

İzofluranın GABA reseptörleri aracılığıyla GABA'nın inhibitör fonksiyonunu arttırarak etki ettiği bildirilmiştir (21). GABA infüzyonunun aktif dönemde melatonin salınımını inhibe ederken, dinlenme döneminde melatonin yapımını azalttığı gösterilmiştir (22). Ancak GABAerjik agonistlerin, suprakiazmatik çekirdekteki (SKÇ) per1 ve per2 gibi CLOCK genlerin ekspresyonunu değiştirerek sirkadiyen ritmin faz kaymasını uyardığı gösterilmiştir (23, 24). Suprakiazmatik çekirdekteki GABA reseptörlerinin aktivasyonu ile CLOCK genlerin ekspresyonu baskılanabilir ve bu baskılanma anestetiklerin oluşturduğu sirkadiyen ritimdeki faz kayması oluşumu için bir mekanizma olabilir. Bu görüşü Kobayashi ve ark. (25) sevofluranın beyinde sirkadiyen gen ekspresyonunu (per2) baskıladığını ve bu baskılamanın 24 saat süresince olduğunu bildirmeleri ile desteklemektedir. Bu mekanizma ile izofluranın, sirkadiyen ritim faz geçişlerini uyaran SKÇ'teki CLOCK genlerin ekspresyonuna direkt etkisiyle melatonin salınımını artırarak plazma düzeyini artırmış olabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda gece izofluran 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 (17). Ayrıca elde ettiğimiz bu sonuç gece saatlerinde anestezi uygulamasının daha az faz kaymasına neden olması ile de meydana gelmiş olabilir.

Ratlar noktürnal hayvanlardır. Dolayısıyla melatoninin pik yaptığı zaman dilimi aktivite dönemleri içindedir, oysaki insanlarda bu zaman dilimi dinlenme dönemine rast gelmektedir. Ancak hem ratlarda hem de insanlarda melatonin gece yarısında en yüksek seviyesine çıkmaktadır (2).

Bu çalışmada altı saatlik anestezi uygulaması için anestetik gereksiniminin en fazla değişkenlik gösterdiği zaman dilimlerini içeren ve günün aydınlık ve karanlık dönemlerinde yer alan altışar saatlik uygulama süreleri, aralarında 12 saat fark olacak şekilde, gece grubu için 19:00-01:00 ve gündüz grubu için 07:00-13:00 saatleri olarak seçilmiştir.

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, izofluranın oluşturduğu sempatik sinir sistemi aktivasyonunun ölçülmemesi de kısıtlılıklar içinde sayılabilir.

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

Sonuç

On beş günlük ratlarda yaptığımız bu çalışma ile altı saatlik %1,5 konsantrasyonda uygulanan izofluranın, gündüz uygulamasının plazma melatonin düzeyini arttırdığını, gece ise etkilemediğini saptadık.

Çıkar Çatışması
Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Hakem değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Etik Komite Onayı: Bu çalışma için etik komite onayı Dokuz Eylül Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan (20.11.2009, protokol no: 76/2009) alınmıştır.

Yazar Katkıları
Fikir - A.N.G.; Tasarım - A.N.G.; Denetleme - A.N.G., A.G.; Kaynaklar - F.Ö., A.N.G.; Malzemeler - F.Ö., A.N.G.; Veri toplanması ve/veya işlemesi - F.Ö., P.A., Ö.C., Ö.Ö., S.E., E.Ö.; Analiz ve/veya yorum - F.Ö., E.Ö., A.N.G.; Literatür taraması - F.Ö., E.Ö., A.N.G.; Yazıyı yazan - F.Ö., E.Ö., A.N.G.; Eleştirel İnceleme - A.N.G., A.G.; Diğer - F.Ö., Ö.Ö., S.E.

Conflict of Interest
No conflict of interest was declared by the authors.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Ethics Committee Approval: Ethics committee approval was received for this study from the ethics committee of Dokuz Eylül University (20.11.2009, protocol no: 76/2009).

Author Contributions
Concept - A.N.G.; Design - A.N.G.; Supervision - A.N.G., A.G.; Funding - F.Ö., A.N.G.; Materials- F.Ö., A.N.G.; Data Collection and/or Processing - F.Ö., P.A., Ö.C., Ö.Ö., S.E., E.Ö.; Analysis and/or Interpretation - F.Ö., E.Ö., A.N.G.; Literature Review - F.Ö., E.Ö., A.N.G.; Writer - F.Ö., E.Ö., A.N.G.; Critical Review - A.N.G., A.G.; Other- F.Ö., Ö.Ö., S.E.

Kaynaklar

1. Mihara T, Kikuchi T, Kamiya Y, Koga M, Uchimoto K, Kurahashi K, et al. Day or night administration of ketamine and pentobarbital differentially affect circadian rhythms of pineal melatonin secretion and locomotor activity in rats. Anesth Analg 2012; 115: 805-13. [CrossRef]
2. Nowak JZ, Zawilska JB. Melatonin and its physiological and therapeutic properties. Pharm World Sci 1998; 20: 18-27. [CrossRef]
3. Naguib M, Gottumukkala V, Goldstein PA. Melatonin and anesthesia: a clinical perspective. J Pineal Res 2007; 42: 12-21. [CrossRef]
4. Ram E, Vishne TH, Weinstein T, Beilin B, Dreznik Z. General anesthesia for surgery influences melatonin and cortisol levels. World J Surg 2005; 29: 826-9. [CrossRef]
5. Karkela J, Vakkuri O, Kaukinen S, Huang WQ, Pasanen M. The influence of anaesthesia and surgery on the circadian rhythm of melatonin. Acta Anaesthesiol Scand 2002; 46: 30-6. [CrossRef]
6. Srinivasan V. Melatonin secretion after surgery. Lancet 2001; 357: 557-8. [CrossRef]
7. Arai YC, Ueda W, Okatani Y, Fukaya T, Manabe M. Isoflurane increases, but sevoflurane decreases blood concentrations of melatonin in women. J Anesth 2004; 18: 228-31. [CrossRef]
8. Dispersyn G, Pain L, Touitou Y. Propofol anesthesia significantly alters plasma blood levels of melatonin in rats. Anesthesiology 2010; 112: 333-7. [CrossRef]
9. Jevtovic-Todorovic V, Hartman RE, Izumi Y, Benshoff ND, Dikranian K, Zorumski CF, et al. Early exposure to common anesthetic agents causes widespread neurodegeneration in the developing rat brain and persistent learning deficits. J Neurosci 2003; 23: 876-82.
10. Castro MR, Pastor AB, Alcantud JF, Salván JH, Osado IR, Roca AP. [Altered plasma melatonin concentrations after administration of propofol in continuous infusion]. Rev Esp Anestesiol Reanim 2007; 54: 469-74.
11. Cronin AJ, Keifer JC, Davies MF, King TS, Bixler EO. Melatonin secretion after surgery. Lancet 2000; 356: 1244-5. [CrossRef]
12. Hollmann MW, Liu HT, Hoenemann CW, Liu WH, Durieux ME. Modulation of NMDA receptor function by ketamine and magnesium. Part II: interactions with volatile anesthetics. Anesth Analg 2001; 92: 1182-91. [CrossRef]
13. Solt K, Eger EJ, Raines DE. Differential modulation of human N-methyl-D-aspartate receptors by structurally diverse general anesthetics. Anesth Analg 2006; 102: 1407-11. [CrossRef]
14. Kelly EW, Solt K, Raines DE. Volatile aromatic anesthetics variably impact human gamma-aminobutyric acid type A receptor function. Anesth Analg 2007; 105: 1287-92. [CrossRef]
15. Wetterberg L. Melatonin and clinical application. Reprod Nutr Dev 1999; 39: 367-82. [CrossRef]
16. Reber A, Huber PR, Ummenhofer W, Gürtler CM, Zurschmiede C, Drewe J, et al. General anaesthesia for surgery can influence circulating melatonin during daylight hours. Acta Anaesthesiol Scand 1998; 42: 1050-6. [CrossRef]
17. Martin C, Dutertre-Catella H, Radionoff M, Debray M, Benstaali C, Rat P, et al. 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. [CrossRef]
18. 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. [CrossRef]
19. Ma X, Idle JR, Krausz KW, Gonzalez FJ. Metabolism of melatonin by human cytochromes p450. Drug Metab Dispos 2005; 33: 489-94. [CrossRef]
20. Khemawoot P, Nishino K, Ishizaki J, Yokogawa K, Miyamoto K. Circadian rhythm of cytochrome P4502E1 and its effect on disposition kinetics of chlorzoxazone in rats. Eur J Pharmacol 2007; 574: 71-6. [CrossRef]
21. Campagna JA, Miller KW, Forman SA. Mechanisms of actions of inhaled anesthetics. N Engl J Med 2003; 348: 2110-24. [CrossRef]
22. Kalsbeek A, Garidou ML, Palm IF, Van Der Vliet J, Simonneaux V, Pévet P, et al. Melatonin sees the light: blocking GABA-ergic transmission in the paraventricular nucleus induces daytime secretion of melatonin. Eur J Neurosci 2000; 12: 3146-54. [CrossRef]
23. Ehlen JC, Novak CM, Karom MC, Gamble KL, Paul KN, Albers HE. 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. [CrossRef]
24. 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 Period1 gene expression. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2009; 296: 1620-30. [CrossRef]
25. 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. [CrossRef]