



Premedikasyonda Kullanılan Alprazolam ve Melatoninin Oksidatif Stres, Glikokaliks Bütünlüğü ve Kognitif Fonksiyon Üzerindeki Etkileri

Effects of Alprazolam and Melatonin Used for Premedication on Oxidative Stress, Glicocalyx Integrity and Neurocognitive Functions

Meltem Güner Can¹ , Halim Ulugöl¹ , Işın Güneş² , Uğur Aksu³ , Melis Tosun¹ , Gülsüm Karduz³ , Kübra Vardar³ , Fevzi Toraman¹

¹Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

²Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye

³İstanbul Üniversitesi Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü, İstanbul, Türkiye

Cite this article as: Can MG, Ulugöl H, Güneş I, Aksu U, Tosun M, Karduz G, et al. Effects of Alprazolam and Melatonin Used for Premedication on Oxidative Stress, Glicocalyx Integrity and Neurocognitive Functions. Turk J Anaesthesiol Reanim 2018; 46: 233-7.

ORCID IDs of the authors: M.G.C. 0000-0002-7417-1967; H.U. 0000-0003-1647-6479; I.G. 0000-0001-6438-8153; U.A. 0000-0002-4134-3136; M.T. 0000-0001-5870-9256; F.T. 0000-0002-7455-6648.

Amaç: Bu çalışmada açık kalp cerrahisinde premedikasyon amaçlı uygulanan alprozolam ile melatoninin oksidatif stres, glikokaliks bütünlüğü ve postoperatif nöro-kognitif fonksiyonlar üzerine etkilerini karşılaştırmayı amaçladık.

Yöntemler: Açık kalp cerrahisi geçirecek 42 hasta retrospektif olarak çalışmaya dahil edildi. Çalışmada kliniğimizde daha önce yapılan bir çalışmada kullanılıp, -70°C de saklanan plazmalar kullanıldı. Hastalar iki gruba ayrılarak, Grup A premedikasyon amaçlı preoperatif alprazolam, Grup M melatonin verilen hastalardan oluşturuldu. İndüksiyon öncesi, yoğun bakıma kabul ve 24. saat olmak üzere 3 zaman noktasında alınmış kanlarda glikokaliks bütünlüğü ve oksidatif stres parametreleri değerlendirildi. Ayrıca nörokognitif fonksiyonlar Mini Mental Durum Değerlendirme testi ile değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmamızda oksidatif strese endojen yanıtı gösteren total tiyol düzeylerinde melatonin grubunda belirgin bir artış ve oksidan hasar belirteci olan serbest hemoglobin düzeylerinde düşüş gözlenmiştir ($p<0,05$). Her iki grup arasında diğer oksidatif stres parametreleri, entübasyon süresi, hastanede kalma süresi, kros klemp süresi, bypass süresi ve operasyon süresi ile mini mental test sonuçları açısından anlamlı farklılık gösterilememiştir ($p>0,05$).

Sonuç: Oksidatif stres parametreleri üzerindeki olumlu etkileri göz önüne alındığında anksiyolitik, antioksidan özellikleri ile hemodinami ve solunum üzerindeki güvenli etkileriyle melatonin; premedikasyon amaçlı kullanılabilir iyi bir ajandır.

Anahtar Kelimeler: Oksidatif stres, premedikasyon, koroner arter bypass cerrahisi

Objective: The purpose of this investigation was to compare the effect of alprazolam and melatonin on oxidative stress, glicocalyx integrity and neurocognitive function in patients undergoing coronary artery bypass grafting (CABG).

Methods: Overall, 42 patients undergoing CABG were retrospectively included in this study. Blood samples which preserved at -70°C for a previous study were used for this study. The participants were divided into two groups. Patients in the Group A were administered alprazolam before the operation, whereas melatonin was used for premedication in the Group M. Blood samples were collected at three time points [T0: before anaesthesia induction, T1: admittance to intensive care unit (ICU), T2: 24 h after ICU admission], and oxidative stress parameters and glicocalyx integrity were evaluated. Furthermore, Mini-Mental State Examination was recorded to measure neurocognitive function.

Results: The total thiol levels which were measured as an antioxidant parameter were significantly higher, and free Hb values were significantly lower in the Group M compared to the Group A ($p<0,05$). No significant differences were found in order to oxidative stress parameter levels, extubation time, length of hospital stay, durations of cross-clamp, cardiopulmonary bypass and operation and Mini-Mental State Examination results between the two groups ($p>0,05$).

Conclusion: In light of positive effects on oxidatif stress parameters, melatonin may be considered as a good and safe premedication agent with its anxiolytic, antioxidant and minimal haemodynamic and respiratory effects.

Keywords: Oxidative stress, premedication, coronary artery bypass grafting

Giriş

Ateroskleroza bağlı gelişen kardiyovasküler hastalıklar dünyadaki ölümlerin en önemli nedenidir (1). Koroner arter bypass cerrahisi (CABG); medikal ve perkutan koroner girişimle tedavi edilemeyen ciddi anjina olgularının tedavisinde efektif olduğu rapor edilen önemli bir tedavi modalitesidir (2). CABG cerrahisi esnasında oluşan fizyolo-

jik olmayan hemodinamik şartlara ek olarak cerrahi travma, kardiyopulmoner bypass (KPB) ve organ reperfüzyon hasarı nedeni ile inflamatuvar yanıt ve oksidatif stres biyobelirteçlerinde belirgin artış gözlenir (3-6). Bu süreç sonucunda oluşan serbest oksijen radikallerinin hücre hasarı oluşumunda önemli payı vardır ve oluşan bu hücre hasarı doğrudan postoperatif komplikasyonlar ve mortalite ile ilişkili bulunmuştur (7,8). Bu nedenledir ki son zamanlarda çalışmalar antioksidan özellikli ilaçların kullanımı üzerinde yoğunlaşmaktadır.

Benzodiyazepinler; cerrahi hastalarda anksiyoliz, amnezi ve sedasyon oluşturmak için premedikasyonda kullanılan en popüler ilaçlardır. Alprazolam hızlı etki başlangıcı ve kısa etki süresi ile kötüye kullanım ve bağımlılık riski en düşük olan potent bir benzodiyazepindir (9). Son yıllarda premedikasyon için popüleritesi artan bir diğer ilaç da melatonindir (N-asetil-5-metoksitriptamin). Melatonin; triptofandan sentezlenip hipofizden sirkadyen bir ritimle salgılanan bir hormondur. Bu hormon; yüksek lipofilitesi sayesinde hücre membranlarını kolayca geçer ve mitokondri dahil tüm subse-lüler kompartmanlarda etki gösterir (10) ve sedatif, anksiyolitik, analjezik, antiinflamatuvar özelliklere sahiptir. Melatonin ayrıca antioksidan enzimler üzerinde regülatör etki ile etkin bir antioksidan ve serbest oksijen radikali yakalayıcı olarak da fonksiyon gösterir (11, 12).

Cerrahi strese maruziyet otonomik, visseral, immünolojik yanıtlara yol açarak oksidatif strese, nörokimyasal ve hormonal anormalliklere neden olur. Bu yanıtları baskılamak için premedikasyonda çok çeşitli ilaçlar uygulanabilir. Premedikasyon amaçlı uygulanan anksiyolitiklerin birbirlerine üstünlükleri gösterilememiştir. Biz çalışmamızda açık kalp cerrahisinde premedikasyon amaçlı uygulanan alprozolam ile melatoninin sistemik oksidatif stres, glikokaliks bütünlüğü ve postoperatif nöro-kognitif fonksiyonlar üzerine etkilerini karşılaştırmayı amaçladık.

Yöntemler

Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Etik Kurul onamı (ATADEK-2018-1/11) alındıktan sonra retrospektif olarak tasarlanan çalışmamıza Şubat 2016-Nisan 2016 tarihleri arasında açık kalp cerrahisi geçiren ve premedikasyonda alprazolam ya da melatonin kullanılan 42 hasta dahil edildi. Çalışmada daha önce kliniğimizde yapılan postoperatif kognitif fonksiyonları araştırdığımız klinik araştırma için alınan ve -70°C de saklanan plazma örnekleri kullanıldı. Daha önceki çalışmanın protokolüne uygun olarak hastalar iki gruba ayrıldı. Melatonin grubu (Grup-M) (n=21); cerrahiden 24 saat önce 3 mg ve ameliyat sabahı 3 mg olmak üzere toplam 6 mg melatonin verilen, alprazolam grubu (Grup-A) (n=21) ise cerrahiden 24 saat önce 0,5 mg alprozolam oral verilmiş olan hastalardan oluşturuldu. Her iki gruba da ameliyat sabahı cerrahiden 30 dk önce 0,06 mg kg⁻¹ midazolam intramüs-küler olarak uygulanmıştı. Standart anestezi protokolü uygulanan hastalardan oksidatif stres durumunu değerlendirmek için T0: induksiyon öncesi, T1: yoğun bakım kabul ve T2:

postoperatif 24. saatte olmak üzere alınmış kan örneklerinden iskemik modifiye albümin (IMA), Advanced oxidative protein products (AOPP), total tiyol (T-SH), serbest hemoglobin (fHb) ve siyalik asit değerleri çalışıldı. Hastaların preoperatif ve postoperatif nöro-kognitif durumlarını değerlendirmek için Mini Mental Durum Değerlendirme (Mini-Mental State Examination, MMSE) testi yapılarak elde edilmiş değerler kullanıldı. Ayrıca hastaların entübasyon süreleri, kros klemp ve bypass süreleri, operasyon süreleri ile hastanede kalma süreleri dosyalardan tespit edildi.

Protein oksidasyonu

Advanced oxidative protein products (AOPP) seviyelerini spektrofotometrik yöntemle ölçmek için Hanasand ve arkadaşlarının geliştirdiği yöntemin modifiye şekli kullanıldı (13). AOPP konsantrasyonları mikromol L⁻¹ cinsinden ifade edildi.

Total tiyol

Total tiyol (T-SH) düzeylerinin ölçümü için spektrofotometrik yöntem kullanılarak, konsantrasyonlar umol L⁻¹ cinsinden ifade edildi.

Serbest hemoglobin

Serbest hemoglobin düzeylerinin ölçümü için Harboe (14) yöntemi kullanılarak, konsantrasyonlar g L⁻¹ olarak ifade edildi.

İskemik modifiye albumin

İMA düzeylerinin ölçümü için Bar-Or metodu (15) kullanılarak, konsantrasyonlar ABS ünite olarak ifade edildi.

Siyalik asit

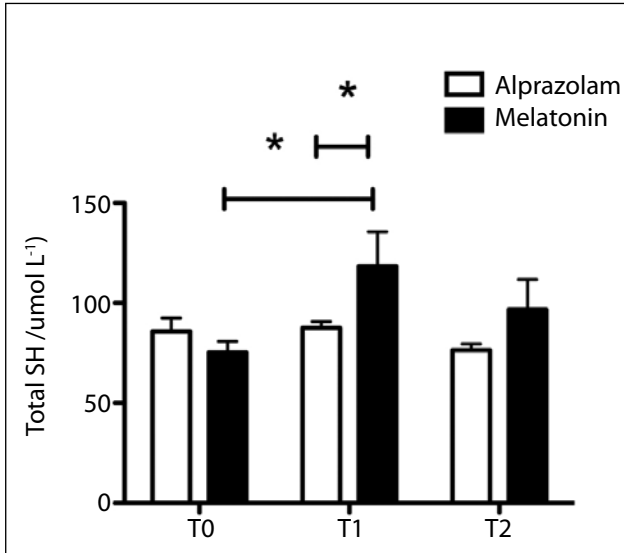
Siyalik asit düzeylerinin ölçümü için Sydow yöntemi (16) kullanılarak, konsantrasyonlar mg mL⁻¹ olarak ifade edildi.

İstatistiksel analiz

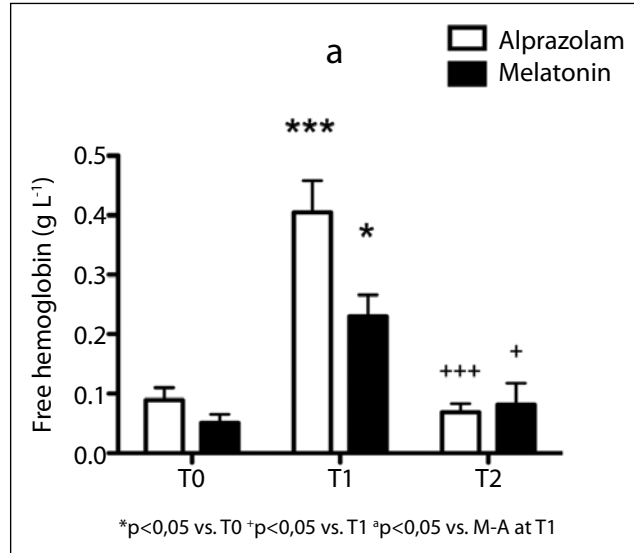
Örneklem büyüklüğünü belirlemek için G-Power analiz programı kullanıldı. Çalışmanın gücü en az %80 olarak belirlendi. Birincil çıktı olarak kan siyalik asit seviyesi kabul edildi ve yüzde değişimleri %20 olarak önceden belirlendi. Gruplara ait veri setleri, normal dağılıma uyduğunun test edilmesini takiben (Kolmogorov-Smirnov testi ile), ortalama ± standart sapma olarak sunuldu. Ardından aynı grubun farklı zaman noktalarında karşılaştırılması için tekrarlayan ANOVA testi (Posthoc Bonferroni), farklı grupların aynı zaman noktalarının karşılaştırılması için ise unpaired-t testi kullanıldı. İstatistiksel analiz için Graphpad Prism 6,0 kullanıldı. P<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Demografik veriler açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktu (Tablo 1). Oksidatif strese karşı endojen defans yanıtının göstergesi olan total tiyol düzeyleri; melatonin grubunda bazal düzeylere ve T1 zaman noktasında alprazolam grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu (p<0,05) (Şekil 1). Oksidatif stres parametrelerinden serbest hemoglobin; T1 zaman noktasında hem alprazolam grubunda hem melatonin grubunda T0 zaman noktasına göre yüksek, yine T1 zaman nok-



Şekil 1. Zaman noktalarında total SH düzeyleri



Şekil 2. Zaman noktalarında serbest hemogloblin düzeyleri

Tablo 1. Demografik veriler

	Grup A	Grup M	p
Yaş	66,1±9,2	68,8±9,4	0,458
Cinsiyet (K/E)	8/13	8/13	1.000
Boy (cm)	163,9±9,6	166,8±11,5	0,373
Kilo (kg)	79,6±17,9	79,9±16,9	0,950
VYA (m ²)	1,9±0,5	1,9±0,0	0,768

Değerler Ort±SS şeklinde verilmiştir. VYA: vücut yüzey alanı; K: kadın; E: erkek

tasında melatonin grubunda alprazolam grubuna göre ise düşük bulundu ($p<0,05$) (Şekil 2). Sialik asit, AOPP ve IMA düzeyleri açısından hiçbir zaman noktasında gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmazken, yine her iki grup arasında entübasyon süresi, hastanede kalma süresi, kros klemp süresi, bypass süresi ve operasyon süresi ile mini mental test sonuçları açısından da anlamlı farklılık gösterilemedi (Tablo 2).

Tartışma

Melatonin hemodinami ve solunum üzerinde minimal etkisi olan, oksidan hasarı azaltan, antiinflamatuvar ve analjezik özellikli iyi bir anksiyolitikdir (11, 12). Koroner arter bypass cerrahisi esnasında ve sonrasında gözlenen oksidatif stres, hasta için zararlı sonuçlar doğurabilen bir durumdur. Miyokardiyal iskemi-reperfüzyon hasarı (17, 18), kanın KPB esnasında fizyolojik olmayan yüzeye teması (19) ve anksiyete; oksidatif stres oluşumuna katkıda bulunan faktörlerdir. Bilinmektedir ki iskemi-reperfüzyon hasarı sonucunda lokal homeostaz bozulmakta, apoptozis ve nekrozla hücre ölümü gerçekleşmekte ve bu da bir çok klinik probleme yol açabilmektedir (20). Bu nedenle oksidan hasarı azalttığı bilinen premedikasyon ajanlarının kullanımı ve oksidatif stres/antioksidan mekanizma belirteçlerinin monitorizasyonu hasta için olumlu sonuç-

Tablo 2. İki grup için parametrelerin istatistiksel değerlendirilmesi

	Grup A	Grup M	p
Entübasyon süresi (dk)	591,2±243,2	587,9±223,0	0,963
Yoğun bakımda kalış (st)	28,3±12,4	29,4±12,1	0,774
Hastanede kalış (gün)	9,0±4,8	10,6±3,7	0,214
Kross klemp süresi (dk)	47,3±15,8	56,6±25,4	0,167
KPB süresi (dk)	82±24,4	134,7±184,5	0,202
Operasyon süresi (dk)	209,4±29,8	213±38,0	0,767
Preoperatif MMT	24,4±3,2	23,0±4,7	0,292
Yoğun bakım çıkış MMT	23,3±3,9	22,6±4,3	0,598
Hastane çıkış MMT	23,8±3,4	23,4±5,4	0,796

Değerler Ort±SS şeklinde verilmiştir. KPB: kardiyopulmoner by-pass; MMT: mini mental test

lar doğurabilir. Çalışmalarda birçok belirteç kullanılmakla birlikte bizim çalışmamızda kullandığımız AOPP, sialik asit, IMA ve serbest hemogloblin düzeyleri; oksidatif stresin gösterilmesinde oldukça değerli parametrelerdir. Diğer yandan total tiyol düzeyi de antioksidan defans mekanizmasının major belirleyicisi olarak faydalı bilgiler sağlar.

Açık kalp cerrahisinde anestezi ve postoperatif bakımdaki gelişmelere rağmen oluşan artmış oksidatif stres düzeyi ile ilişkili olarak; oksidan yanıtı azaltıp, antioksidan defans mekanizmasını iyileştirecek bir tedavi modalitesi araştırmaları her geçen gün popülerite kazanmaktadır. Melatonin bu amaçla kullanılan, etkinliği birçok çalışmada gösterilmiş (11, 21, 22) ve farklı mekanizmalar üzerinden oksidatif stresi kontrol altına alabilen bir moleküldür. Bu molekül direkt olarak serbest oksijen radikali yakalayıcı olarak, antioksidan enzim indüksiyonu, pro-oksidan enzim inhibisyonu yaparak ve mitokondriyal oksidatif

fosforilasyonun etkinliğini artırarak istenen etkiyi oluşturur (23). Alprazolam için de antioksidan özellikten bahsedilmekle birlikte, bu çalışmalar çoğunlukla hayvan çalışmaları olup yalnız bir çalışmada insanlarda antioksidan özellik araştırılmış ancak bu etkisi gösterilememiştir (24). Bizim çalışmamızda oksidatif strese endojen yanıtı gösteren total tiyol düzeylerinde melatonin grubunda belirgin bir artış ve oksidan hasar belirteci olan serbest hemoglobin düzeylerinde düşüş gözlenmiştir. T1 noktasında bazal değerlere göre izlenen serbest hemoglobin artışı cerrahi stres kaynaklı olarak değerlendirilmiştir. Diğer oksidatif stres belirteçlerinde ise hiçbir zaman noktasında anlamlı farklılık bulunmamıştır. Bizim sonuçlarımızı destekler şekilde, CABG yapılan hastalarda yapılan bir çalışmada melatonin kullanımının, antioksidan savunma sisteminin temel düzenleyici molekülü olan '*nuclear factor-like 2*' aktivasyonu yaptığı ve iskemi reperfüzyon hasarı üzerinde olumlu etkiler oluşturması nedeniyle kullanılabileceği belirtilmiştir (25).

Anksiyete, deliryum, kognitif disfonksiyon ve uyku bozukluğu gibi nöropsikiyatrik bozukluklar; cerrahi ve anesteziye bağlı gelişmelere rağmen önlenemeyen ve CABG sonrası uzun dönem yaşam kalitesini etkileyebilecek morbiditelerin önemli nedenlerindedir. Premedikasyonda kullanılan ilaçların bu konudaki etkileri net değildir. Ancak yapılan çalışmalarda melatonin sekresyonu ile deliryum, yoğun bakım psikozu, davranış ve uyku bozuklukları arasında ilişki olduğu ve melatoninin kardiyak by-pass hastalarında uyku paterni için endojen regülatör olduğu belirtilmiştir (26, 27). Kalp cerrahisi sonrası kognitif disfonksiyonu göstermede yalnızca mini mental test kullanımının duyarlılığının düşük olduğunu gösteren çalışmalar bulunmakta (28), ayrıca eğitim düzeyi ve yaş gibi faktörlerin de test sonuçlarını etkilediği bilinmektedir. Biz çalışmamızda mini mental test ile nörokognitif fonksiyonları değerlendirdik ancak her iki grup arasında anlamlı fark bulamadık. Çalışmamız retrospektif dizayn edildiği ve hasta popülasyonunu belirleme olanağı olmadığı için mini mental test uygulanması ve sonuçların yorumlanmasının nörokognitif fonksiyonlar ile ilgili bilgi vermek için yeterli olmayabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızın bir takım limitasyonları mevcut olup bunlardan bir tanesi hasta sayısının düşük olması olarak belirtilebilir. Çalışmanın retrospektif dizayn edilmiş olması çalışılacak hasta popülasyonunu belirleme yönünden kısıtlayıcı bir etken olmuştur. Ayrıca premedikasyon amaçlı kullanılan melatonin dozu ile ilgili veriler yetersiz olmakla birlikte, cerrahi ilişkili oksidatif stres azaltmak için gerekli dozun 10 mg kg⁻¹ olduğu belirtilmiştir (29, 30). Bizim çalışmamızda kullanılan melatonin dozu ise oldukça düşüktür ve yetersiz kalmış, diğer oksidatif stres parametreleri bu nedenle etkilenmemiş olabilir. Bir diğer konu ise melatonin düzeyinin çeşitli faktörlerden etkilenmesidir. Benzodiyazepinler, opioidler ve beta blokerlerin melatonin salınımını etkilediği bilinmekte (26, 27) ancak ekzojen uygulanan melatonin üzerine etkisi bilinmemektedir. Bu nedenle CABG yapılan hastalarda sıkça kullanılan bu ilaçların çalışma sonuçlarının yorumlanmasında karıştırıcı etkisi bulunabilir.

Sonuç

Anksiyolitik, antioksidan özellikleri ile hemodinami ve solunum üzerindeki güvenli etkileri göz önüne alındığında melatonin; premedikasyon amaçlı kullanılacak iyi bir ajandır. Melatonin salınımının koroner arter hastalarında azaldığı (31) bilindiğinden bu durum bile premedikasyonda melatonin kullanımı için bir dayanak oluşturabilir. Uzun dönem yaşam kalitesi ve morbiditeyi azaltmada katkısı olabileceğinden, farklı dozlar ve fazla hasta sayısı yeni çalışmaların yapılmasına ihtiyaç olduğunu düşünüyoruz.

Etik Komite Onayı: Bu çalışma için etik komite onayı Acibadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi'nden (ATADEK-2018-1/11) alınmıştır.

Hasta Onamı: Çalışmanın retrospektif tasarımı nedeniyle hasta onamı alınamamıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - F.T., H.U., I.G.; Tasarım - F.T., M.G.C., U.A.; Denetleme - F.T., M.G.C., U.A.; Kaynaklar - M.T., H.U., G.K., K.V.; Malzemeler - M.T., I.G.; Veri Toplanması ve/veya İşlenmesi - M.G.C., H.U., I.G., M.T.; Analiz ve/veya Yorum - M.G.C., M.T., G.K., K.V.; Literatür Taraması - M.T., H.U., G.K., K.V.; Yazıyı Yazan - F.T., M.G.C.; Eleştirel İnceleme - F.T., M.G.C., U.A.; Diğer - U.A., H.U., M.T., G.K., K.V.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Ethics Committee Approval: Ethics committee approval was received for this study from the ethics committee of Acibadem Mehmet Ali Aydınlar University (ATADEK-2018-1/11).

Informed Consent: Due to the retrospective design of the study, informed consent was not taken.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - F.T., H.U., I.G.; Design - F.T., M.G.C., U.A.; Supervision - F.T., M.G.C., U.A.; Resources - M.T., H.U., G.K., K.V.; Materials - M.T., I.G.; Data Collection and/or Processing - M.G.C., H.U., I.G., M.T.; Analysis and/or Interpretation - M.G.C., M.T., G.K., K.V.; Literature Search - M.T., H.U., G.K., K.V.; Writing Manuscript - F.T., M.G.C.; Critical Review - F.T., M.G.C., U.A.; Other - U.A., H.U., M.T., G.K., K.V.

Conflict of Interest: Authors have no conflicts of interest to declare.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

Kaynaklar

1. Ruff CT, Braunwald E. The evolving epidemiology of acute coronary syndromes. *Nat Rev Cardiol* 2011; 8: 140-7. [CrossRef]
2. Hillis LD, Smith PK, Anderson JL, Bittl JA, Bridges CR, Byrne JG, et al. American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2011 ACCF/

- AHA guideline for coronary artery bypass graft surgery: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012; 143: 4-34. [\[CrossRef\]](#)
3. Esposito K, Nappo F, Marfella R, Giugliano G, Giugliano F, Ciotola M, et al. Inflammatory cytokine concentrations are acutely increased by hyperglycemia in humans: role of oxidative stress. *Circulation* 2002; 106: 2067-72. [\[CrossRef\]](#)
 4. Meng QH, Zhu S, Sohn N, Mycyk T, Shaw SA, Dalshaug G, et al. Release of cardiac biochemical and inflammatory markers in patients on cardiopulmonary bypass undergoing coronary artery bypass grafting. *J Card Surg* 2008; 23: 681-7. [\[CrossRef\]](#)
 5. Schulze MB, Rimm EB, Li T, Rifai N, Stampfer MJ, Hu FB. C-reactive protein and incident cardiovascular events among men with diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 889-94. [\[CrossRef\]](#)
 6. Del Aguila LF, Claffey KP, Kirwan JP. TNF-alpha impairs insulin signaling and insulin stimulation of glucose uptake in C2C12 muscle cells. *Am J Physiol* 1992; 276: 849-55.
 7. Quaniers JM, Leruth J, Alber a, Limet RR, Defraigne JO. Comparison of inflammatory responses after off-pump and on-pump coronary surgery using surface modifying additives circuit. *Ann Thorac Surg* 2006; 81: 1683-90. [\[CrossRef\]](#)
 8. Hennein HA, Ebba H, Rodriguez JL, Merrick SH, Keith FM, Bronstein MH, et al. Relationship of the proinflammatory cytokines to myocardial ischemia and dysfunction after uncomplicated coronary revascularization. *Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 108: 626-35.
 9. Verster JC, Volkerts ER. Clinical pharmacology, clinical efficacy, and behavioral toxicity of alprazolam: A review of the literature. *CNS Drug Rev* 2004; 10: 45-76.
 10. Menendez-Pelaez A, Reiter RJ. Distribution of melatonin in mammalian tissues: the relative importance of nuclear versus cytosolic localization. *J Pineal Res* 1993; 15: 59-69. [\[CrossRef\]](#)
 11. Reiter J, Tan DX, Manchester LC. Biochemical reactivity of melatonin with reactive oxygen and nitrogen species: a review of the evidence. *Cell Biochem Biophys* 2001; 34: 247-56. [\[CrossRef\]](#)
 12. Tan DX, Manchester LC, Hardeland R, Lopez-Burillo S, Mayo JC, Sainz RM, et al. Melatonin: a hormone, a tissue factor, an autocoid, a paracoid, and an antioxidant vitamin. *J Pineal Res* 2003; 34: 75-8. [\[CrossRef\]](#)
 13. Hanasand M, Omdal R, Norheim KB. Improved detection of advanced oxidation protein products in plasma. *Clin Chim Acta* 2012; 413: 901-6. [\[CrossRef\]](#)
 14. Harboe M. A method for determination of hemoglobin in plasma by near-ultraviolet spectrophotometry. *Scand J Clin Lab Invest* 1959; 11: 66-70. [\[CrossRef\]](#)
 15. Bar-Or D, Lau E, Winkler JV. A novel assay for cobalt-albumin binding and its potential as a marker for myocardial ischemia- a preliminary report. *J Emerg Med* 2000; 19: 311-5. [\[CrossRef\]](#)
 16. Sydow G. A simplified quick method for determination of sialic acid in serum. *Biomed Biochim Acta* 1985; 44: 1721-3.
 17. Grech ED, Dodd NJF, Jackson MJ, Marrison WL, Faragher EB, Ramsdale DR. Evidence for free radical generation after primary percutaneous transluminal coronary angioplasty recanalization in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1996; 77: 122-7. [\[CrossRef\]](#)
 18. Kato K, Shao Q, Elimban V, Lukas A, Dhalla NS. Mechanism of depression in cardiac sarcolemmal Na⁺ - K⁺ -ATPase by hypochlorous acid. *Am J Physiol* 1998; 275: 826-31. [\[CrossRef\]](#)
 19. Eiselt J, Racek J, Opatrny Jr K. Paired filtration dialysis and free radicals. *Cas Lek Cesk* 2001; 140: 238-41.
 20. Aivaditi C, Vourliotakis G, Georgopoulos S. Oxidative stress during abdominal aortic aneurysm repair biomarkers and antioxidant's protective effect: a review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2011; 15: 245-52.
 21. Allegra M, Reiter RJ, Tan DX, Gentile C, Tesoriere L, Livrea MA. The chemistry of melatonin's interaction with reactive species. *J Pineal Res* 2003; 34: 1-10. [\[CrossRef\]](#)
 22. Hardeland R, Poeggeler B, Niebergall R, Zelosko V. Oxidation of melatonin by carbonate radicals and chemiluminescence emitted during pyrrole ring cleavage. *J Pineal Res* 2003; 34: 17-25. [\[CrossRef\]](#)
 23. Reiter RJ, Tan X, Osuna C, Gitto E. Actions of melatonin in the reduction of oxidative stress: a review. *J Biomed Sci* 2000; 7: 444-58. [\[CrossRef\]](#)
 24. Güner Can M, Ilgaz Koçyiğit Ö, Aksu U, Özer A, Toraman F. Effect of Alprazolam on Redox Status in Renal Transplantation Donors and Recipients. *Ann Transplant* 2017; 22: 354-60. [\[CrossRef\]](#)
 25. Haghjooy Javanmard S, Ziaei A, Ziaei S, Ziaei E, Mirmohammad-Sadeghi M. The effect of preoperative melatonin on nuclear erythroid 2-related factor 2 activation in patients undergoing coronary artery bypass grafting surgery. *Oxid Med Cell Longev* 2013; ID: 676829.
 26. Yin YQ, Luo AL, Guo XY, Li LH, Huang YG. Postoperative neuropsychological change and its underlying mechanism in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Chin Med J (Engl)* 2007; 120: 1951-7.
 27. Yin YQ, Luo AL, Guo XY, Li LH, Ren HZ, Ye TH, et al. Perioperative melatonin circadian secretion in patients undergoing coronary artery bypass grafting surgery. *Zhonghua Yixue Zazhi* 2004; 84: 456-9.
 28. Burkner EJ, Blumenthal JA, Feldman M, Thyrum E, Mahanna E, White W, et al. The Mini Mental State Exam as a predictor of neuropsychological functioning after cardiac surgery. *Int J Psychiatry Med* 1995; 25: 263-76. [\[CrossRef\]](#)
 29. Gitto E, Romeo C, Reiter RJ, Impellizzeri P, Pesce S, Basile M, et al. Melatonin reduces oxidative stress in surgical neonates. *J Pediatr Surg* 2004; 39: 184-9. [\[CrossRef\]](#)
 30. De Seabra MLV, Bignotto M, Pinto LR, Tufik S. Randomized, double-blind clinical trial, controlled with placebo, of the toxicology of chronic melatonin treatment. *J Pineal Res* 2000; 29: 193-200. [\[CrossRef\]](#)
 31. Guo X, Kuzumi E, Charman SC, Vuylsteke A. Perioperative melatonin secretion in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Anesth and Analg* 2002; 94: 1085-91. [\[CrossRef\]](#)