



# Ratlarda Gece-Gündüz Desfluran Uygulamasının Melatonin Düzeyi Üzerine Etkisi

Effect of Day and Night Desflurane Anaesthesia on Melatonin Levels in Rats

Figen Datlı Özer<sup>1</sup>, Elvan Özçmen<sup>1</sup>, Pınar Akan<sup>2</sup>, Hale Aksu Erdost<sup>1</sup>, Sezen Korkut<sup>1</sup>, Ali Necati Gökmen<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

<sup>2</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

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

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

**Bulgular:** Tüm gruplar karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark saptandı (p=0,007). Gündüz kontrol ve gece kontrol grupları karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark olduğu görüldü (p=0,042). Ayrıca gündüz kontrol ve gece desfluran grupları arasında anlamlı fark saptandı (p=0,024). Diğer gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı.

**Sonuç:** On beş günlük ratlarda yaptığımız bu çalışma ile altı saatlik %5,7 konsantrasyondaki desfluranın gece veya gündüz uygulamasının melatonin düzeyini etkilemediğini saptadık.

**Anahtar kelimeler:** Melatonin, desfluran, rat

**Objective:** The aim of this study is to investigate the effect of day and night administration of desflurane anaesthesia on melatonin levels in rats.

**Methods:** Twenty-four 15-day-old rats were included in the study and were divided into four groups. The rats were anaesthetised between 19:00–01:00 (night group) and 07:00–13:00 (day group) with 5.7% desflurane concentration in 6 L min<sup>-1</sup> 100% oxygen. 6 L min<sup>-1</sup> oxygen was administered to the control groups. At the end of 6 h of anaesthesia, blood samples were taken, and rats were sacrificed. Blood samples were centrifuged and melatonin levels from plasma samples were measured with radioimmunoassay.

**Results:** There was a statistically significant difference between the groups (p=0.007). Between group day control and group night control there was a statistically significant difference (p=0.042). Further, there was a significant difference between group day control and night desflurane (p=0.024). We could not find any difference between other groups.

**Conclusion:** This study showed that 6 hours of 5.7% desflurane anaesthesia during day and night hours did not significantly change melatonin levels.

**Keywords:** Melatonin, desflurane, rats

## Giriş

Prematüre bebeklere ve çok küçük çocuklara değişik nedenlerle yapılan operasyonlarda genel anestezi sıklıkla kullanılmaktadır. Genç/yavru hayvan modelleriyle yapılan deneysel çalışmalarda sedasyon ve anestezide kullanılan bazı ilaçların santral sinir sisteminde (SSS) histopatolojik değişiklikler oluşturduğu ayrıca öğrenme bellek fonksiyonlarını olumsuz etkilediği bildirilmiştir (1-3). Istaphanous ve ark. (4) ve Kodama ve ark. (5) neonatal farelerde volatil anesteziklerin nörotoksik etkileri olduğunu göstermişlerdir.

Melatonin antiinflamatuvar, onkostatik, antioksidan ve antikonvülzan etkileri olan ve sirkadiyan ritimlerin ve reproduktif aksın düzenlenmesi gibi önemli fizyolojik fonksiyonlara sahip bir hormondur (6). Melatonin sentezi ve salınımı karanlıkta uyarılırken, ışık ile baskılanmaktadır (7). Melatoninin eksojen uygulanmasının, gelişmekte olan rat beyininde özellikle serebral korteks ve anterior talamusta, anestezikle indüklenen apoptotik nörodejenerasyona karşı koruyucu olduğu ve apoptozis regülatörü olan Bcl-x proteinlerinin seviyesini artırdığı gösterilmiştir (8).

Anestezi ve cerrahi uygulamalar, melatonin salınımını ve endokrin fonksiyonları etkilemektedir. Melatonin üretimini uyku, ağrı, ilaçlar ve stres de etkilemektedir (9). Günümüze kadar yapılan klinik çalışmalarda genel anestezi ve cerrahi uygulamaları

gündüz saatlerinde yapılmış ve kan melatonin konsantrasyonu üzerine farklı etkileri olduğu gösterilmiştir (9-11).

Gece ve gündüz anestezi uygulamasının etkilerini yaptıkları çalışma ile gösteren Özkaya ve ark. (12); on beş günlük ratlarda izofluran anestezisinin, gündüz uygulanmasında melatonin düzeyini arttırdığı ve gece uygulanmasında ise düzeyi etkilemediği belirtilmiştir. Dispersyn ve ark. (13) ratlara gündüz uyguladıkları propofol anestezisinin melatoninin sirkadiyan ritimde kaymaya neden olduğunu bildirmişlerdir.

Gece desfluran anestezisi uygulamasını melatonin düzeyine etkisini gösteren çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle çalışmamızda, 15 günlük ratlarda gece ve gündüz uygulanan desfluran anestezisinin, melatonin düzeyi üzerine olan etkisini araştırmak amaçlanmıştır.

## Yöntemler

Çalışma, Dokuz Eylül Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul onayı alındıktan sonra (protokol no:08/2013) Multidisipliner Deney Hayvanları Laboratuvarı'nda yapıldı. Çalışmaya postnatal 15. günde (P15) olan Wistar cinsi, ağırlıkları 15-20 gr arasında değişen 26 rat alındı. Ratlar doğumlarından itibaren 12 saat aydınlık (07:00-19:00), 12 saat karanlık (19:00-07:00) ortamda izlendi.

## Çalışma grupları

Ratlar rastgele 4 gruba ayrıldı;

- Gece kontrol grubu (Grup GC-K) (n:6): Deneklere 19:00-01:00 saatleri arasında 6 L dk<sup>-1</sup> akım hızında %100 oksijen uygulandı.
- Gece desfluran grubu (Grup GC-D) (n:7): Deneklere 19:00-01:00 saatleri arasında 6 L dk<sup>-1</sup> %100 oksijen içinde %5,7 konsantrasyonda desfluran uygulandı.
- Gündüz kontrol grubu (Grup GN-K) (n:6): Deneklere 07:00-13:00 saatleri arasında 6 L dk<sup>-1</sup> akım hızında %100 oksijen uygulandı.
- Gündüz desfluran grubu (Grup GN-D) (n:7): Deneklere 07:00-13:00 saatleri arasında 6 L dk<sup>-1</sup> %100 oksijen içinde %5,7 konsantrasyonda desfluran uygulandı.

**Anestezi düzeneği ve başlangıcı:** Her deney hayvanı için ayrı olmak üzere 450 mL hacimli gaz giriş ve çıkış sistemi bulunan cam kavanozlar kullanıldı. Cam kavanozlara vaporizatör ile 6 L dk<sup>-1</sup> akım hızında oksijen içinde %5,7 konsantrasyonda desfluran (Desfluran, Abbott Lab. İstanbul/Türkiye) girişi sağlandı (14). Gaz karışımının monitorizasyonu, ortak giriş hattına bağlanan anestezik gaz monitörü (Anesthesia Gas Monitoring 1304, Danimarka) ile izlenerek sabit tutuldu. Tüm kavanozlar 37°C sabit sıcaklıkta su banyosuna yerleştirildi. Deney hayvanlarının altı saat süre ile bu kavanozlarda gaz karışımı solumaları sağlandı. Gece gruplarındaki deneklerin ışıktan etkilenmemesi için ratlar deney süresince karanlık ortamda tutuldular. Ratlar kırmızı ışığı göremediklerinden kan alım aşamalarında kırmızı ışık kullanıldı.

Altı saatlik sürenin sonunda desfluran kesildikten sonra hızla deneklerin göğüs kafesi açıldı ve sol ventrikül içinden 1-3 mL arasında kan *Eppendorff* tüplerine alındı. Soğuk zincirle laboratuvara ulaştırıldı.

Kontrol grubundaki denekler altı saatlik sürenin sonunda servikal dislokasyon yöntemi ile sakrifiye edildi, deneklerin göğüs kafesi açıldı ve melatonin düzeyini saptamak amacıyla sol ventrikül içinden 1-3 mL arasında kan *Eppendorff* tüplerine alındı, soğuk zincirle laboratuvara ulaştırıldı.

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

## İstatistiksel analiz

İstatistiksel analiz, IBM SPSS istatistik programının 22.0 versiyonu (IBM Statistical Package for the Social Sciences Statistics; Armonk, New York, USA) kullanılarak yapıldı. Sonuçlar medyan (min-maks) biçiminde verildi. Melatonin değerlerinin istatistiksel analizinde; gruplar Kruskal-Wallis testi ile karşılaştırıldı. Gruplar arası karşılaştırmalarda Bonferoni düzeltilmeli Mann-Whitney U testi kullanıldı. P<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## Bulgular

Çalışmaya alınan tüm ratlar deney protokolünü tamamladı.

Grupların melatonin değerleri Tablo 1'de medyan (min-max) olarak verildi.

Tüm gruplar Kruskal-Wallis testi ile karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark saptandı (p=0,007).

GN-K ve GC-K grupları karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark olduğu görüldü (p=0,042). Ayrıca GN-K ve GC-D grupları arasında anlamlı fark saptandı (p=0,024).

Diğer gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı (GN-K x GN-D p=0,066; GC-K x GN-D p=0,629; GC-K x GC-D p=0,652; GN-D x GC-D p=0,684).

Tablo 1. Grupların melatonin değerleri (pg mL<sup>-1</sup>). \* Gruplar, gündüz kontrol grubuyla karşılaştırıldığında p<0,05

Grup	Melatonin medyan (min-maks)
Gündüz kontrol	891 (617- 1193)
Gece kontrol	2127 (1193-3000)*
Gündüz desfluran	1314 (1011- 1581)
Gece desfluran	2001 ( 1227-3000)*
Min: minimum; maks: maksimum	

## Tartışma

Çalışmamızda, 15 günlük ratlarda altı saatlik %5,7 konsantrasyondaki desfluranın gündüz ve gece uygulamasının plazma melatonin düzeyinde anlamlı bir fark oluşturmadığını saptadık.

Melatonin üretimini uyku bozuklukları, ağrı, ilaçlar, stres, cerrahi girişimler ve anestezi uygulaması etkilemektedir (9). Castro ve ark. (15) melatonin salınımının propofol infüzyonu süresince arttığını, Reber ve ark. (16) ise 60-90 dk izofluran uygulaması sonra 8. saate kadar melatonin artışının devam ettiğini bildirmişlerdir. Arai ve ark. (17) kadınlarda anestezi indüksiyonunda izofluran kullanımının melatonin düzeylerinde artışa, sevofluran kullanımının ise düşüğe 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. Yağar ve ark. (18) günün farklı saatlerinde kalp cerrahisi uygulanan hastaların melatonin düzeylerinde farklılık saptayamamışlardır. Ancak bu çalışmada zaman aralıkları 08:00-09:00, 11:00-13:00 ve 16:00-19:00 olarak seçilmiştir.

Melatonin sekresyonu sempatik stimülasyonla norepinefrinin  $\alpha$  ve  $\beta$  reseptörlerini uyarması ile gerçekleşir (19). Karanlık, hipofizdeki  $\beta_1$  adrenerjik reseptörleri aktive eden norepinefrinin retinal fotoreseptörden salınımını uyarır, siklik AMP'yi artırır ve enzimle katalizlenen melatonin sentezini uyarır. Desfluran ise sempatik sistem aktivasyonu ile kalp hızında artışa ve taşikardiye neden olur (20). Desfluranın sempatik aktivasyon etkisiyle hipofizdeki  $\beta_1$  adrenerjik reseptörleri uyarması sonucu melatonin artışı beklenebilir. Ancak çalışmamızda bunu gösterecek bir bulgu saptamadık.

Genel anestezi sirkadiyan ritimleri bozduğu düşünülen bir uyku-uyanıklık durumudur. Farklı çalışmalarda anestezinin ve cerrahinin melatonin düzeylerini farklı şekilde etkilediği gösterilmiştir (9-11). 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 belirlenememiş, cerrahinin etkisi ekarte edilememiştir. Bu çalışmada cerrahi veya herhangi bir ağırlı uyaran uygulanmadan sadece anestezinin melatonin üzerindeki etkisine bakılmış olması desfluranın tek başına melatonin düzeylerinde neden olabileceği değişikliğin anlaşılabilmesi açısından önemlidir.

Melatonin salınımı ışık şiddetine bağlıdır (21) ve belirgin bir sirkadiyan ritmi vardır (22). Reber ve ark. (16) gündüz anestezi uygulanmasıyla karanlık ortam oluşturmanın melatonin düzeyinde artış oluşturduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda farklı olarak melatonin düzeyinde gündüz desfluran uygulaması sonrası artış gözlenmedi. Bizim bu sonucumuzdan farklı olarak Özkaya ve ark. (12) gündüz izofluran uygulamasının

melatoninin plazma konsantrasyonu arttırdığını göstermişlerdir. Çalışmacılar bulgularını gündüz anestezi uygulamasıyla oluşturulan karanlık ortamın melatoninin salgılanmasını artırarak plazma düzeyinde artışa neden olması ile açıklamışlardır. Bu farklı sonuçların uygulanan değişik dozlardaki inhalasyon ajanlarının GABA ve NMDA reseptörleri, dolayısıyla melatonin salınımı üzerindeki farklı etkileri nedeniyle olabileceğini düşünüyoruz.

Desfluranın GABA reseptörleri aracılığıyla GABA'nın inhibitör fonksiyonunu artırarak etki ettiği bildirilmiştir (23). Ayrıca GABA reseptörleri, suprakiazmatik çekirdek (SKÇ) ile bağlantısının olduğu beyinin birçok alanında saptanmıştır (24). *Muscimol*, triazolam ve fenobarbital gibi GABAerjik agonistlerin, SKÇ'teki *per1* ve *per2* gibi *CLOCK* genlerin ekspresyonunu değiştirerek sirkadiyan ritmin faz kaymasını uyardığı gösterilmiştir (25, 26). Cheeseman ve ark. (27) bal arılarında gündüz uygulanan izofluran anestezişinin *per*, *cry* ve *CLOCK* genlerini etkileyerek deneklerin zaman algılarında sapmaya neden olduğunu göstermişlerdir. SKÇ'teki GABA reseptörlerinin aktivasyonu ile *CLOCK* genlerin ekspresyonu baskılanabilir ve bu baskılanma anestezişinin oluşturduğu sirkadiyan ritimdeki faz kayması oluşumu için bir mekanizma olabilir. Ayrıca Dispersyn ve ark. (13) çalışmasında ratlara uyguladıkları 30 dakikalık propofol anestezişinden sonra, melatonin salınımındaki ilk 3 saatteki azalmayı, anestezi sonlanmasından 20 saat sonraki artış takip etmiş ve bunun melatoninin sirkadiyan ritmindeki kaymaya bağlı olabileceği belirtilmiştir. Ancak çalışmamızda anestezişinin bu etkisini saptayamadık.

Gece desfluran uygulamasının anlamlı bir melatonin artışına neden olmaması melatonin metabolizmasında yer alan enzimlerin fonksiyonunun karanlık dönemde artmasıyla melatonin yıkımının hızlı olmasına (28) ve/veya gece saatlerinde anestezi uygulamasının daha az faz kaymasına neden olması ile de meydana gelmiş olabilir.

Bu çalışmayı sınırlayan faktörler; plazma melatonin düzeyinin 24 saat veya daha uzun süre izlenememesi sayılabilir. Çalışmaya dahil ettiğimiz yavru ratların ağırlıkları 15-20 gr arasındadır ve yavru ratlarda tekrarlayan melatonin ölçümü için yeterli kan miktarı bulunmamaktadır ( $54-70 \text{ mL kg}^{-1}$ ) (29). Bu nedenle plazma melatonin düzeyindeki değişikliği tek ölçümle değerlendirmek zorunda kaldık. Melatonin pineal bezde depolanmamakta, sentezlendikten sonra hemen dolaşıma karışmaktadır (7). Ancak anestezişinin indüklediği melatonin salınımının anestezişinin kaçınıcı saatinde olduğu ve bunun ne kadar zaman sonra kanda saptanabileceği kesin olarak bilinmemektedir. Ayrıca bu etkinin anestezi sonlandıktan sonra daha fazla artıp artmadığı ve ne kadar sürdüğünü göstermek açısından tekrarlayan ölçümler yapmamış olmamız bu çalışmanın kısıtlamalarından biridir. Özkaya ve ark. (12) izofluran anestezişinin sonrası hemen aldıkları örneklerde gündüz anestezişinin sonrası melatonin artışı göstermiş olsalar da bu çalışmada desfluranın böyle bir etkisini saptayamadık. Desfluran melatonin düzeyini etkilemi-

yor olabileceği gibi daha geç bir yükselmeye de neden oluyor olabilir. Anestezi bitiminde tek örnek aldığımız için bu etkiyi saptayamamış olabiliriz.

Desfluranın oluşturduğu sempatik yanıtın ölçülememesi de çalışmamızı sınırlayan bir diğer faktördür. Gündüz saatlerinde uygulanan desfluran anestezisinin neden olduğu uykunun veya desfluranın başka nedenlerle (GABA reseptörleri, sempatik aktivasyon gibi) melatoninin sirkadiyan ritminde bir faz kaymasına neden olup olmadığı ve bunun *per*, *Bmal* veya *Clock* gibi saat genleriyle ilişkisinin gösterilebilmesi için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır. Çalışmamızda, aydınlık-karanlık (12 saat/12 saat) döngüsü olan 15 günlük ratlarda, gece ve gündüz uygulanan desfluran anestezisinin, melatonin salınımını etkilemediği gösterilmiştir. Klinik açıdan bakıldığında; melatoninin, sirkadiyan ritminin desfluran anestezisi nedeniyle bozulmadığı ve cerrahi işlemlerden bağımsız olarak anestezi uygulamasının plazma melatonin düzeyini yükseltmesine bağlı oluşabilecek postoperatif kognitif disfonksiyon (30) ve uyku düzensizlikleri gibi değişikliklerden sorumlu olamayacağı düşünülebilir.

## Sonuç

On beş günlük ratlarda yaptığımız bu çalışma ile altı saatlik %5,7 konsantrasyondaki desfluranın gece veya gündüz uygulanmasının melatonin düzeyini etkilemediğini saptadık. Genel anestezi ajanları ile ilgili kronofarmakolojik çalışmaları anestezi pratiğine uyarlamadan önce daha ileri araştırmalara gereksinim vardır.

**Etik Komite Onayı:** Bu çalışma için etik komite onayı Dokuz Eylül Üniversitesi'nden alınmıştır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Fikir - A.N.G.; Tasarım - A.N.G., E.Ö.; Denetleme - A.N.G.; Kaynaklar - A.N.G.; Malzemeler - A.N.G., P.A., F.D.Ö.; Veri Toplanması ve/veya İşlenmesi - F.D.Ö., E.Ö., H.A.E., S.K.; Analiz ve/veya Yorum - F.D.Ö., E.Ö., H.A.E., P.A., A.N.G.; Literatür Taraması - F.D.Ö., E.Ö.; Yazıyı Yazan - F.D.Ö., E.Ö.; Eleştirel İnceleme - E.Ö., H.A.E., A.N.G.; Diğer - F.D.Ö., E.Ö., H.A.E., A.N.G.

**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 Dokuz Eylül University.

**Peer-review:** Externally peer-reviewed.

**Author Contributions:** Concept - A.N.G.; Design - A.N.G., E.Ö.; Supervision - A.N.G.; Resources - A.N.G.; Materials - A.N.G., P.A., F.D.Ö.; Data Collection and/or Processing - F.D.Ö., E.Ö., H.A.E., S.K.; Analysis and/or Interpretation - F.D.Ö., E.Ö., H.A.E., P.A., A.N.G.; Literature Search - F.D.Ö., E.Ö.; Writing Manuscript - F.D.Ö., E.Ö.; Critical Review - E.Ö., H.A.E., A.N.G.; Other - F.D.Ö., E.Ö., H.A.E., A.N.G.

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

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

## Kaynaklar

1. Jevtovic-Todorovic V, Hartman RE, Izumi Y, Benshoff ND. Early exposure to common anesthetic agents causes widespread neurodegeneration in the developing rat brain and persistent learning deficits. *J Neurosci* 2003; 23: 876-82. [CrossRef]
2. Ikonomidou C, Bittgau P, Koch C, Genz K, Hoerster F, Felderhoff-Mueser U, et al. Neurotransmitters and apoptosis in the developing brain. *Biochem Pharmacol* 2001; 62: 401-5. [CrossRef]
3. Loepke AW, Soriano SG. An assessment of the effects of general anesthetics on developing brain structure and neurocognitive function. *Anesth Analg* 2008; 106: 1681-707. [CrossRef]
4. Istaphanous GK, Howard J, Nan X, Hughes EA, McCann JC, McAuliffe JJ, et al. Comparison of the neuroapoptotic properties of equipotent anesthetic concentrations of desflurane, isoflurane, or sevoflurane in neonatal mice. *Anesthesiology* 2011; 114: 578-87. [CrossRef]
5. Kodama M, Satoh Y, Otsubo Y, Araki Y, Yonamine R, Masui K, et al. Neonatal desflurane exposure induces more robust neuroapoptosis than do isoflurane and sevoflurane and impairs working memory. *Anesthesiology* 2011; 115: 979-91. [CrossRef]
6. Naguib M, Gottumukkala V, Goldstein PA. Melatonin and anesthesia: a clinical perspective. *J Pineal Res* 2007; 42: 12-21. [CrossRef]
7. Reiter RJ. The Pineal Gland. *Principles of Medical Biology* 1998; 10: 145-64. [CrossRef]
8. 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. [CrossRef]
9. Ram E, Vishne T, Weinstein T, Beilin B. General anesthesia for surgery influences melatonin and cortisol levels. *World J Surg* 2005; 29: 826-9. [CrossRef]
10. Cronin AJ, Keifer JC, Davies MF, King TS. Melatonin secretion after surgery. *Lancet* 2000; 356: 1244-5. [CrossRef]
11. Karkela J, Vakkuri O, Kaukinen S, Huang WQ. The influence of anaesthesia and surgery on the circadian rhythm of melatonin. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002; 46: 30-6. [CrossRef]
12. Özkaya F, Özçmen E, Akan P, Calan Ö, Özel Ö, Ergürz S, ve ark. Ratlarda Gece veya gündüz izofluran uygulaması Plazma Melatonin Düzeyini Etkiler. *Turk J Anaesthesiol Reanim* 2013; 41: 111-4.
13. Dispersyn G, Pain L, Touitou Y. Propofol anesthesia significantly alters plasma blood levels of melatonin in rats. *Anesthesiology* 2010; 112: 333-7. [CrossRef]
14. Steffey EP. Inhalation anesthetics, In: Lumb and Jones' veterinary anesthesia 4rd ed, (Thurman J, Tranquilli W, Benson J, eds). Baltimore, Williams & Wilkins. 355-93.
15. Castro MR, Pastor AB, Alcantud JF, Salvan JH. Altered plasma melatonin concentrations after administration of propofol in continuous infusion. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 2007; 54: 469-74.
16. Reber A, Huber PR, Ummenhofer W, Gürtler CM. General anaesthesia for surgery can influence circulating melatonin during daylight hours. *Acta Anaesthesiol Scand* 1998; 42: 1050-6. [CrossRef]

17. Arai YC, Ueda W, Okatani Y, Fukaya T. Isoflurane increases, but sevoflurane decreases blood concentrations of melatonin in women. *J Anesth* 2004; 18: 228-31. [\[CrossRef\]](#)
18. Yağar S, Altinkaya Çavuş M, Dönmez A, Karadeniz Ü, Açık G, Saydam GS, ve ark. Açık Kalp Cerrahisi Geçiren Hastalarda Anestezi Zamanının Plazma Kortizol ve Melatonin Düzeylerine Etkisi Var mı? *GKDA Derg* 2015; 21: 77-81.
19. Buscemi N, Vandermeer B, Hooton N, Pandya R, Tjosvold L, Hartling L, et al. Efficacy and safety of exogenous melatonin for secondary sleep disorders and sleep disorders accompanying sleep restriction: meta-analysis. *Br Med J* 2006; 332: 385-93. [\[CrossRef\]](#)
20. Arain SR, Shankar H, Ebert T. Desflurane enhances reactivity during the use of the laryngeal mask airway. *Anesthesiology* 2005; 103: 495-9. [\[CrossRef\]](#)
21. McIntyre IM, Norman TR, Burrows GD, Armstrong SM. Human melatonin suppression by light is intensity dependent. *J Pineal Res* 1989; 6: 149-56. [\[CrossRef\]](#)
22. 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.
23. Campagna JA, Miller KW, Forman SA. Mechanisms of actions of inhaled anesthetics. *N Engl J Med* 2003; 348: 2110-24. [\[CrossRef\]](#)
24. O'Hara BF, Andretic R, Heller HC, Carter DB. GABAA, GABA<sub>B</sub>, and NMDA receptor subunit expression in the suprachiasmatic nucleus and other brain regions. *Brain Res Mol Brain Res* 1995; 28: 239-50. [\[CrossRef\]](#)
25. Ehlen JC, Novak CM, Karom MC, Gamble KL. GABAA receptor activation suppresses Period 1 mRNA and Period 2 mRNA in the suprachiasmatic nucleus during the mid-subjective day. *Eur J Neurosci* 2006; 23: 3328-36. [\[CrossRef\]](#)
26. 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. [\[CrossRef\]](#)
27. Cheeseman JF, Winnebecka EC, Millar CD, Kirkland LS, Sleight J, Goodwind M, et al. General anesthesia alters time perception by phase shifting the circadian clock. *PNAS* 2012; 109: 7061-6. [\[CrossRef\]](#)
28. Ghouri AF, White PF. Effect of fentanyl and nitrous oxide on the desflurane anesthetic requirement. *Anesth Analg* 1991; 72: 377-81. [\[CrossRef\]](#)
29. Soylu SM. Rat Fizyolojisi. In: Küçük Deney Hayvanlarından Rat. Eds Orhan Yücel. Ankara 2012, p.22-5.
30. Wu Y, Wang J, Wu A, Yue Y. Do fluctuations in endogenous melatonin levels predict the occurrence of postoperative cognitive dysfunction (POCD)? *Int J Neurosci* 2014; 124: 787-91. [\[CrossRef\]](#)