



T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

PREOPERATİF UYGULANAN MELATONİN VEYA
VİTAMİN C UYGULAMASININ POSTOPERATİF
ANALJEZİ ÜZERİNE ETKİLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Demet LAFLI TUNAY

UZMANLIK TEZİ
TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Hakkı ÜNLÜGENÇ
ADANA-2015



T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

PREOPERATİF UYGULANAN MELATONİN VEYA
VİTAMİN C UYGULAMASININ POSTOPERATİF
ANALJEZİ ÜZERİNE ETKİLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Demet LAFLI TUNAY

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Hakkı ÜNLÜGENÇ

Bu çalışma, Çukurova Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri tarafından
TF2014LTP8 proje numarası ile desteklenmiştir

ADANA-2015

TEŞEKKÜR

Anesteziyoloji ve Reanimasyon uzmanlığı eğitimim süresince katkılarını esirgemeyen Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Dilek Özcengiz'e, tezimin hazırlanmasında değerli önerileri ve yapıcı eleştirileri ile beni destekleyen değerli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Hakkı Ünlügenç'e, asistanlık eğitimim sırasında bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım Anabilim Dalı'ndaki diğer öğretim üyeleri Prof. Dr. Abdulkadir Geylan Işık'a, Prof. Dr. Hayri Tevfik Özbek'e, Prof. Dr. Yasemin Güneş'e, Prof. Dr. Mehmet Özalevli'ye, Prof. Dr. Hasan Murat Gündüz'e, Yrd. Doç. Dr. Mediha Türktan'a, Yrd. Doç. Dr. Ersel Güleç'e, Yrd. Doç. Dr. Zehra Hatipoğlu'na, Uzm. Dr. Murat Türkün Ilgınel'e, Uzm. Dr. Ebru Biricik'e ve Uzm. Dr. Feride Karacaer'e teşekkürlerimi sunarım.

Tezime katkılarından dolayı Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D.'nda görevli Doç. Dr. Barış Güzel'e, Genel Cerrahi A.D.'nda görevli Uzm. Dr. Kubilay Dalcı'ya asistan doktor, servis hemşiresi, postop hemşiresi ve teknisyen arkadaşlarıma yardımlarından dolayı çok teşekkür ederim.

Asistanlığım boyunca sorumluluğu, bilgiyi, üzüntüyü ve sevinci paylaştığımız, çalışma ortamını dostlukları ile aile ortamına çeviren değerli asistan arkadaşlarıma, ameliyathane, Reanimasyon ve Algoloji Bilim Dalı'nda görevli anestezi teknisyeni, hemşire ve personel arkadaşlarıma en içten duygularıyla teşekkür ederim.

Hayatımın her aşamasında yanımda olan aileme ve desteğini her zaman hissettiğim fedakâr ve sabırlı biricik eşim Merthan'a şükranlarımı sunarım.

Dr. Demet LAFLI TUNAY

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	III
İÇİNDEKİLER	IV
TABLO LİSTESİ.....	VII
ŞEKİL LİSTESİ.....	VIII
KISALTMA LİSTESİ	IX
ÖZET	XI
ABSTRACT.....	XIII
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Genel Anestezi	3
2.2. İnhalasyon Anestezikleri	4
2.3. Nonopioid İntravenöz Anestezikler	4
2.4. Opioidler	5
2.4.1. Opioidlerin Sınıflandırılması.....	5
2.4.2. Opioidlerin Etki Mekanizmaları.....	6
2.4.3 Opioidlerin Organ Sistemleri Üzerine Etkileri.....	7
2.5. Ağrı	9
2.5.1. Tanımı.....	9
2.5.2. Ağrının Sınıflandırılması.....	10
2.5.3. Ağrı Reseptörleri	10
2.5.4. Ağrının Ölçülmesi	11
2.5.5. Postoperatif Ağrı	13
2.5.5.1. Postoperatif Ağrı Tedavisi	15
2.6. Preemptif Analjezi	17

2.6.1 Preemptif Analjezide Kullanılan Yöntem ve İlaçlar	20
2.6.2. Preemptif Analjezinin Başarısını Artıracak Faktörler	22
2.7. Melatonin	22
2.7.1. Melatonin sentezi.....	23
2.7.2 Melatonin Reseptörleri ve İletim sistemleri	23
2.7.3. Melatoninin Analjezik Etkileri	25
2.7.4 Melatoninin Nosisepsiyon Üzerine Etkileri	25
2.7.5. Melatoninin Antinosiseptif Etkinliğinin Etki Mekanizması.....	27
2.7.6. Melatoninin Çeşitli Etkileri	28
2.8. Vitamin C	31
2.8.1 Vitamin C'nin Görev Aldığı Metabolik Olaylar	32
2.8.2. Vitamin C'nin Farmakokinetik Özelliği.....	33
2.8.3. Vitamin C'nin Endikasyonları, Kontraendikasyonları ve Yan Etkileri.....	33
2.8.4. Vitamin C'nin Analjezik Etkisi	33
3. GEREÇ ve YÖNTEM	35
3.1 Araştırma Projesi.....	35
3.2 Araştırma Bölgesi.....	35
3.3 Araştırma Evreni ve Evrenin tanıtılması	35
3.3.1 Araştırma Evreni	35
3.3.2 Araştırmaya Kabul Kriterleri.....	35
3.3.3 Araştırmadan Dışlama Kriterleri	35
3.4 Araştırmanın Tipi	35
3.5 Örneklem.....	36
3.6 Araştırmanın Bağımlı ve Bağımsız Değişkenleri	36
3.7 Randomizasyon	36
3.8 Uygulama ve Müdahale Yöntemi	38

3.9 Ölçeklerin Uygulanması.....	39
3.10 İstatistiksel Analiz.....	40
4. BULGULAR.....	42
4.1. Demografik Özellikler	42
4.2. İntraoperatif Dönemde Yapılan Ölçümlerin Analizi.....	44
4.3. Postoperatif Süreçte Yapılan Tetkikler	46
5. TARTIŞMA	71
6. SONUÇLAR.....	79
7.KAYNAKLAR	80

TABLO LİSTESİ

<u>Tablo No</u>	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1 Ağrının sınıflandırılması	10
Tablo 2 Tek Boyutlu Ölçekler	12
Tablo 3 Çok Boyutlu Ölçekler.....	13
Tablo 4. Postoperatif Ağrının Yan Etkileri.....	15
Tablo 5. IV HKA ‘de sıkça kullanılan ilaçlar ve dozları	17
Tablo 6. Hasta Memnuniyet Skalası	39
Tablo 7. Ramsay Sedasyon Skalası	39
Tablo 8. Bulantı-kusma skalası.....	40
Tablo 9. Çalışma takvimi.....	41
Tablo 10. Verilerin gruplara göre demografik dağılımı	42
Tablo 11. Çalışma Grubu Cinsiyet Dağılımı	43
Tablo 12. Çalışma Gruplarında Cerrahi Türleri.....	43
Tablo 13. Peroperatif Sistolik Kan Basınçları	44
Tablo 14. Peroperatif diyastolik kan basınçları	45
Tablo 15. Postoperatif dönemde sistolik kan basınçları	47
Tablo 16. Postoperatif Diastolik kan basınçları.....	49
Tablo 17. Postoperatif Kalp atım Hızı	52
Tablo 18. Zaman içinde bulantı kusma mevcudiyeti ve düzeyi	55
Tablo 19. Takip sürecinde grupların sedasyon skorları	57
Tablo 20. Derlenme zamanı.....	58
Tablo 21. Postoperatif VAS skorları.....	61
Tablo 22. PCA'den talep edilen analjezi.....	64
Tablo 23. PCA'den verilen analjezi sayısı	66
Tablo 24. PCA' den verilen analjezi dozu	68
Tablo 25. Hasta memnuniyeti	69
Tablo 26. Hasta memnuniyeti.....	69
Tablo 27. Ek analjezi ihtiyacı	70
Tablo 28. Ek analjezi ihtiyacı	70

ŞEKİL LİSTESİ

<u>Şekil No</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1. Doğal ve sentetik opioidler.....	5
Şekil 2. Opioidlerin organ sistemleri üzerindeki etkileri	8
Şekil 3. Visüel analog skala görünümü	13
Şekil 4. Nosireseptörden Dorsal köke iletim	18
Şekil 5. Melatonin reseptörü	29
Şekil 6. Vitamin C kimyasal yapısı	31
Şekil 7. Çalışma çizelgesi	37
Şekil 8. Sistolik ortalama kan basınçlarının zaman göre değişimi	48
Şekil 9. Diyastolik ortalama kan basınçlarının zaman göre değişimi	50
Şekil 10. Postoperatif ortalama kap atım hızlarının zaman içinde değişimi.....	53
Şekil 11. Derlenme zamanı.....	58
Şekil 12. Her üç grupta VAS skorlarının zaman içinde değişimi	60
Şekil 13. PCA cihazından talep edilen analjezi miktarının zaman göre değişimi	63
Şekil 14. PCA cihazından verilen analjezi sayısının zamana göre değişimi	67

KISALTMA LİSTESİ

µg:	Mikrogram
5-HT:	5-hidroksitriptamin
ACCS:	Analog renkli devamlı skala
AMP:	Adenozin-3',5'-monofosfat
AMPA:	2-amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazol-propionik asit
ASA:	American Society of Anesthesiology
ASBÜ:	Anestezi Sonrası Bakım Ünitesi
CO ₂ :	Karbondioksit
COX 2:	<i>Cyclooxygenase 2</i>
CREP:	<i>Cyclic AMP responsive element binding protein</i>
CSKA:	Cerrahi sonrası kronik ağrı
DNA:	Deoksiribonükleik asit
DPQ:	Dormount Ağrı Anketi
epi:	Epidural
GABA:	Gamma aminobütirik asit
GMP:	Güanozin monofosfat
HKA:	Hasta kontrollü analjezi
HKEA:	Hasta kontrollü epidural analjezi
i.c.v.:	İntraserebroventriküler
i.p.:	İntraperitoneal
it:	İntratekal
iv:	İntravenöz
kg:	Kilogram
LDL:	<i>Low density lipoprotein</i>
MDA:	Malondialdehid
MEAK:	Minimum etkin analjezi konsantrasyonu

mg: Miligram

ml: Mililitre

MPQ: McGill Ağrı Soru Formu

MSS: Merkezi sinir sistemi

MSTS: Memorial Semptom Tanıma Skalası

NAT: arilalkilamin N-asetiltransferaz

NMDA: N-metil-Daspartat

NNFκB: Nükleer faktör kapa B

NO: Nitrik oksid

NSAİD:Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaç

PaCO₂: Parsiyel karbondioksit basıncı

PET: Pozitro emisyon tomografi

REM: *Rapid eye movement*

ROS: Reaktif oksijen türleri

RZR: Retinoid nükleer hormon reseptörleri

SCN: Suprakiazmatik çekirdek

SF: Serum fiyolojik

tk: Transkutan

VAS: Vizüel analog skala

VİP: Vazoaktif intestinal peptit

WDR: Wide-dynamic-range

YÖK:Yüksek Öğretim kurumu

ÖZET

PREOPERATİF UYGULANAN MELATONİN VEYA VİTAMİN C UYGULAMASININ POSTOPERATİF ANALJEZİ ÜZERİNE ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Amaç: Çalışmamızda 18-65 yaş arası elektif major abdominal cerrahi geçirecek ASA I-II grubu hastalarda preoperatif verilen oral melatonin veya vitamin C uygulamasının postoperatif analjezi üzerine etkisini ortaya koymayı hedefledik.

Gereç ve Yöntem: Plasebo kontrollü, randomize, çift kör çalışmamıza genel anestezi altında major abdominal cerrahi uygulanacak, yaşları 18-65 arasında, ASA I-II grubu 165 erişkin hasta alındı. Hastalar rastgele üç gruba ayrıldı. Birinci gruba (Grup M, n = 55) preoperatif 1 saat önce oral 6 mg Melatonin tablet, ikinci gruba (Grup C, n = 55) oral 2 gr Vitamin C tablet, kontrol grubu olan üçüncü gruba (Grup P, n = 55) oral plasebo tablet verilerek her hastaya aynı genel anestezi uygulandı. Postoperatif ağrı kontrolü her hasta grubunda postoperatif dönemde intravenöz yola takılan, Morfin içeren hasta kontrollü analjezi (HKA) cihazları ile sağlandı. Preoperatif dönemden itibaren hastalar 24 saat boyunca hemodinamik parametreler, vizüel analog skalaları, bulantı/kusma skorları, sedasyon, kaşıntı, hipotansiyon, bradikardi, allerjik reaksiyon gibi diğer yan etkiler ve hasta memnuniyet skalaları ve hasta kontrollü analjezi'den talep edilen ve bolus verilen Morfin'in doz ve sayıları yönünden takip edildi.

Bulgular: Melatonin ve vitamin C alan grupta 24 saatlik toplam VAS skorları plaseboya göre anlamlı oranda düşük bulundu ($p<0.001$; toplam VAS melatonin: $32,5\pm4,45$, vitamin C: $34,8\pm0,72$, plasebo: $42,7\pm8,13$), melatonin ile vitamin C arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0.117$). PCA cihazından toplam talep edilen analjezi miktarı melatonin ve vitamin C'de plaseboya göre anlamlı oranda düşük bulundu ($p<0.001$; sırasıyla $22,3\pm13,7$, $27,2\pm10,6$, $33,7\pm14,4$), melatonin ile vitamin C arasında anlamlı fark bulunmadı ($p=0.114$). Toplam tüketilen analjezi sayısı melatonin ve vitamin C'de plaseboya göre anlamlı oranda düşük bulundu ($p<0.001$; sırasıyla $13,3\pm4,7$, $15,1\pm4,0$, $18,0\pm1,0$), melatonin ile vitamin C arasında anlamlı fark bulunmadı ($p=0.090$).

melatonin ve vitamin C alan grupta bulantı/kusma, bradikardi, hipotansiyon, kaşıntı gibi yan etkilerin daha az olduğu; hasta memnuniyetinin daha iyi olduğu; ek analjezi ihtiyacının daha az olduğu görüldü. Sedasyon skorlarının postoperatif ilk 30 dakikada melatonin alan grupta daha yüksek olduğu, postoperatif 1. saatten sonra ise analjezi tüketiminin daha yüksek olduğu plasebo alan grupta daha yüksek olduğunu görüldü. Derlenme süresi açısından gruplar arasında istatistiki anlamlı fark olduğu saptandı ($p=0.019$; sırasıyla $4,4\pm1,6$, $3,6\pm1,6$, $4,0\pm2,6$).

Sonuç: Preoperatif 1 saat önce oral yolla verilen 6 mg melatonin veya 2 g vitamin C uygulaması ile postoperatif VAS skorları ve analjezi tüketimi düşürebilir, postoperatif analjezide daha az yan etki sağlanabilir.

Anahtar Kelimeler: melatonin, vitamin C, preemptif analjezi, postoperatif analjezi

ABSTRACT

COMPARISON OF EFFECTS OF PREOPERATIVE MELATONIN OR VITAMIN C ADMINISTRATION ON POSTOPERATIVE ANALGESIA

Aim: We aimed to determine the effect of preoperative oral melatonin and vitamin C administration on postoperative analgesia in ASA I-II patients between 18-65 years of age, undergoing elective major abdominal surgery.

Methods: One hundred-sixty five ASA I-II adult patients undergoing elective major abdominal surgery with general anesthesia were included in this placebo-controlled, randomized, double-blind study. Patients were randomly divided into three groups. Oral 6 mg melatonin tablet was given 1 hour before surgery preoperatively to the first group (Group M, n = 55), oral 2 g Vitamin C tablet was given 1 hour before surgery preoperatively to the second group (Group C, n = 55), and oral placebo tablet was given 1 hour before surgery preoperatively to the third group (Group P, n = 55), and standard anesthetic protocol was administered to all patients. At the end of surgery, postoperative pain control was provided via a patient controlled analgesia (PCA) device including morphine for all patients in all groups. Starting from perioperative period, during 24 hours hemodynamic parameters, visual analog scale, nausea / vomiting scores, sedation, pruritus, hypotension, bradycardia, other side effects such as allergic reactions and patient satisfaction scales and dose and number of morphine amounts demanded and given from PCA device were recorded for all patients.

Results: 24 hours total VAS scores were significantly lower in the melatonin and vitamin C groups compared to placebo ($p < 0.001$; total VAS for melatonin: 32.5 ± 4.45 , vitamin C: 34.8 ± 0.72 , placebo: 42.7 ± 8.13), there was no significant difference between melatonin and vitamin C groups ($p = 0.117$). Total amount of analgesia demanded from PCA device was found significantly lower in melatonin and vitamin C groups compared to placebo ($p < 0.001$, respectively, 22.3 ± 13.7 , 27.2 ± 10.6 , 33.7 ± 14.4), and there was no significant difference between vitamin C and melatonin groups ($p = 0.114$). Total consumption of analgesia was found significantly lower in melatonin and vitamin C groups compared to placebo ($p < 0.001$, respectively, 13.3 ± 4.7 , 15.1 ± 4.0 , 18.0 ± 1.0), there was no significant difference between melatonin and vitamin C

groups ($p = 0.090$). Side effects such as nausea / vomiting, bradycardia, hypotension, itching were less; patient satisfaction was better; additional analgesia requirements were less in melatonin and vitamin C groups. Sedation scores were higher in the group receiving melatonin for the postoperative first 30 minutes, after postoperative 1 hour sedation scores were higher in placebo group which has higher analgesic consumption amount. Statistically significant difference was found between groups in terms of recovery time ($p = 0.019$, respectively, 4.4 ± 1.6 , 3.6 ± 1.6 , 4.0 ± 2.6).

Conclusion: With preoperative oral administration of 6 mg melatonin or 2 g vitamin C one hour before surgery, VAS scores and analgesic consumption may be decreased and fewer side effects in postoperative analgesia may be achieved.

Key Words:. melatonin, vitamin C, preemptive analgesia, postoperative analgesia.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Postoperatif ağrı yönetimi, hasta memnuniyetinin artırılması, hastanede kalım süresi, bakım maliyetleri ve komplikasyonların azalmasını sağlar.¹ Postoperatif ağrı; cerrahi ile başlar ve yara iyileşmesi ile giderek azalır. Postoperatif dönemde sempatik, endokrinolojik, metabolik değişiklikler gibi istenmeyen etkilere neden olması sebebiyle ağrı, hızlı ve etkili bir şekilde tedavi edilmelidir. Postoperatif ağrı kontrolü için kullanılan yöntemler, hastanın ihtiyaçlarına göre uyarlanmalı, yaş, hastanın kaygı düzeyi cerrahi prosedür göz önüne alınarak belirlenmelidir. Postoperatif ağrının giderilmesi amacıyla sıklıkla kullanılan opioid analjeziklerin solunum sistemini deprese etmeleri ve gastrointestinal sistem üzerine olan istenmeyen etkileri nedeni ile kullanılan dozlarının azaltılması beraberinde bu istenmeyen etkilerinin de azalmasını sağlayacaktır. Hedeflenmesi gereken yeterli analjezi varlığını, mümkün olan en düşük doz analjezikle sağlamak olmalıdır.² Bu amaçla preemptif analjezi, postoperatif kullanılan analjezik dozunu azaltmak için kullanılabilir. Doku hasarı ile uyarılmış ağrı sinyallerinin iletimi, periferik ve santral ağrı yollarının sensitizasyona yol açar. Preemptif analjezi bu hassasiyet azaltmak için cerrahi girişimden önce başlatılan bir tedavi yöntemidir.³ Nosiseptif sistemde bu etkisi sayesinde preemptif analjezi, postoperatif analjezik tedavinin daha etkili olmasını sağlayabilir. Ağrı oluşumundaki her aşamada (transdüksiyon, transmisyon, spinal modülasyon ve persepsiyon) farklı süreçlerin meydana geldiği görülür. Farklı aşamalara etki edecek farklı ilaçların seçilmesi ve kombine edilmesi, sinerjik etkileşim ile analjezik gereksinimini azaltacağı gibi, başarılı bir analjezi de sağlayacaktır.

Çalışmamızda kullanılan melatoninin antinosiseptif, anksiyolitik, sedatif, antioksidan gibi diğer etkileri yapılan pek çok çalışma ile ortaya konmuştur. Melatoninin akut ağrı, inflamatuvar ağrı ve nöropatik ağrı üzerine antinosiseptif etkileri pek çok hayvan deneyleri ile gayet iyi gösterilmiştir.^{4,5} Klinikte melatonin fibromiyalji, depresyon, migren, irritabl barsak sendromu gibi hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır, bunun yanında akut cerrahi durumlarda anksiyeteyi azaltmak için ve hem preoperatif hem postoperatif analjeziyi iyileştirmek için kullanılmaktadır.^{5,6}

Plazma vitamin C seviyesinin ağrı modülasyonunda rol oynadığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Vitamin C profilaksisinin cerrahi travmaya ve diğer medikal durumlara bağlı ortaya çıkan ağrıyı azalttığı gösterilmiştir.⁷ Tek doz, profilaktik, oral vitamin C'nin postoperatif analjezi tüketimini azalttığı gösterilmiştir.⁸ Vitamin C'nin antioksidan etkisine

bağlı antinosiseptif etkinliğini ortaya koyan hayvan deneyleri mevcuttur.⁹

Çalışmamızda operasyondan 1 saat önce oral yolla verilen 6 mg Melatonin ve 2 gr Vitamin C'nin postoperatif analjezi tüketimini azaltmasını ve olası etkilerini gözlemlemeyi hedefledik.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Genel Anestezi

Genel anestezi; verilen ilaca bağılı bilinç kaybı ile gelişen, hastanın tüm dış uyaranlara karşı tamamen tepkisiz ve yanıtsız olma durumudur. Ventilatuvar fonksiyonların spontan olarak sürdürülmesi genellikle bozulur.¹⁰ Genel anestezinin pek çok amacı vardır¹¹, bunlar:

- Analjezi
- Ağrıya yanıtın ortadan kalkması, amnezi
- Hafızanın kaybı
- İmmobilite
- Motor refleksin ortadan kalkması
- Bilinç kaybı
- İskelet kası gevşemesi

Genel anesteziklerin etki mekanizması henüz net olarak anlaşılmamıştır. Anestetiklerin bilinçsizliği sağlamak için etki gösterdikleri pek çok bölge vardır, özellikle santral sinir sistemini pek çok seviyeden etkilerler. Santral sinir sistemindeki belli bölgelerden serebral korteks, talamus, retiküler aktive edici sistem ve spinal kord fonksiyonları genel anestezi esnasında ortadan kalkar veya değişir. Güncel teorilere göre anestezi esnasında bilinçsizliğe yol açan bölgelerin yalnızca santral sinir sistemindeki hedef bölgelerden oluşmadığı ayrıca nöral ağlar üzerindeki bölgelerin de fonksiyon kaybına uğradığı düşünülmektedir.¹² Genel anestetikler için gamma aminobutirik asit (GABA) ve glutamatla aktiflenen iyon kanallı NMDA reseptör ailesi potansiyel farmakolojik etki bölgeleridir; bunun yanında voltaj bağımlı iyon kanalları, glisin ve 5-hidroksitriptamin (5-HT) reseptörleri diğer etki yerleridir.¹³

Arthur Ernest Guedel 1937 yılında Guedel'in klasifikasyonu olan anestezinin dört evresini tanımlamıştır.¹⁴ Bu evreler çok yavaş gelişen ve her değişikliğin sıra ile izlenebildiği eter anestezisi için tanımlanmıştır. Daha hızlı indüksiyon ve derlenmenin görüldüğü, daha güvenli yeni nesil anesteziklerde bu evreler artık tam olarak görülmemektedir ancak temel prensipleri aynıdır. Evre 1 "indüksiyon" evresi olarak bilinir, indüksiyon ajanının uygulanması ile bilincin kaybolması arasında geçen periyottur. Bu evrede hasta amnezi olmaksızın analjezi aşamasından analjezi ve amnezinin birlikte olduğu aşamaya ilerler. Bu

anda hasta konuşmasına devam edebilir, istemli hareketler giderek azalır, pupillerde hafif genişleme, taşikardi, solunumda yavaşlama, bilinç bulanıklığı, kan basıncında düşme olabilir. Evre 2 ‘‘eksitasyon evresi’’ olarak bilinir, bilinç kaybının ardından başlayan periyottur, değişik derecede eksitasyon ve istemsiz aktivite olabilir. Bu evrede solunum ve kalp hızı düzensizleşir ayrıca kontrol dışı hareketler, kusma, solunumunu tutma ve pupiller dilatasyon görülebilir. Bu spastik hareketler, kusma ve düzensiz soluman hava yolunun güvenliğini sıkıntıya sokabileceğinden olabildiğince hızlı bir şekilde üçüncü evreye geçişi sağlayan, hızlı etkili ilaçlar tercih edilmelidir. Evre 3 ‘‘cerrahi anestezi’’ evresidir, ikinci evreden spontan solunumun durmasına kadar devam eder. Bu evrede iskelet kaslarında paralizi gelişir, kusma durur ve respiratuvar depresyon olur, göz hareketleri yavaşlar ve sonra durur, hastanın bilinci tamamen yok olmuştur ve cerrahiye hazırdır. Evre 4 ‘‘medüller depresyon’’ evresidir, solunum durmasından dolaşım yetmezliğine kadar süren bir tür koma halidir ve bu evre kardiyovasküler ve respiratuvar destek olmaksızın ölümcüldür.¹³

Genel anestezinin inhalasyon anestezikleri, intravenöz anestezikler ve bunların kombinasyonu ile uygulanması mümkündür.

2.2. İnhalasyon Anestezikleri

İnhalasyon anestezikleri, 1950’li yıllarda halotanın keşfi ile modern anestezi kavramına kavuşmuş, cerrahi alanda bir yeniçağın başlamasını sağlamıştır.

Uzun yıllar ideal anestezi madde arayışlarının sürmesi birçok buluşu da beraberinde getirmiştir. Modern inhalasyon anestezikleri olan florlu hidrokarbonlar yanıcı patlayıcı olmayan güvenli ilaçlar olarak 20. Yüzyılın ikinci yarısında anestezi pratiğine girmeye başlamıştır. Halotan, metoksifluran, enfluran, izofluran, sevofluran, desfluran, xenon gibi modern inhalasyon anestetikleri günümüzde kullanılan ve anestezi pratiğinde önemli yer tutan ajanlardır ve daha iyisi geliştirilene kadar kullanımları devam edecektir.¹⁴

2.3. Nonopioid İntravenöz Anestezikler

Genel anestezi santral sinir sistemini deprese eden pek çok sedatif, anksiyolitik ve hipnotik intravenöz ajanla sağlanabilir. Ancak bu ilaçların büyük kısmı cerrahi işlem sırasında genel anestezi sağlamak için gerekli dozda kullanıldığında ciddi kardiyovasküler veya solunumsal depresyona yol açarlar veya derlenme süresi çok uzun olur. İnhalasyon anestezikleriyle kıyaslandığında intravenöz anestezikler daha hızlı ve yumuşak anestezi

indüksiyonu sağlar. Günümüzde bu amaçla kullanılan ajanlar: barbitüratlar, propofol, benzodiyazepinler, flumazenil, fenilsiklidinler, etomidat, α -adrenerjik agonistler-deksmedetomidindir.¹⁴

2.4. Opioidler

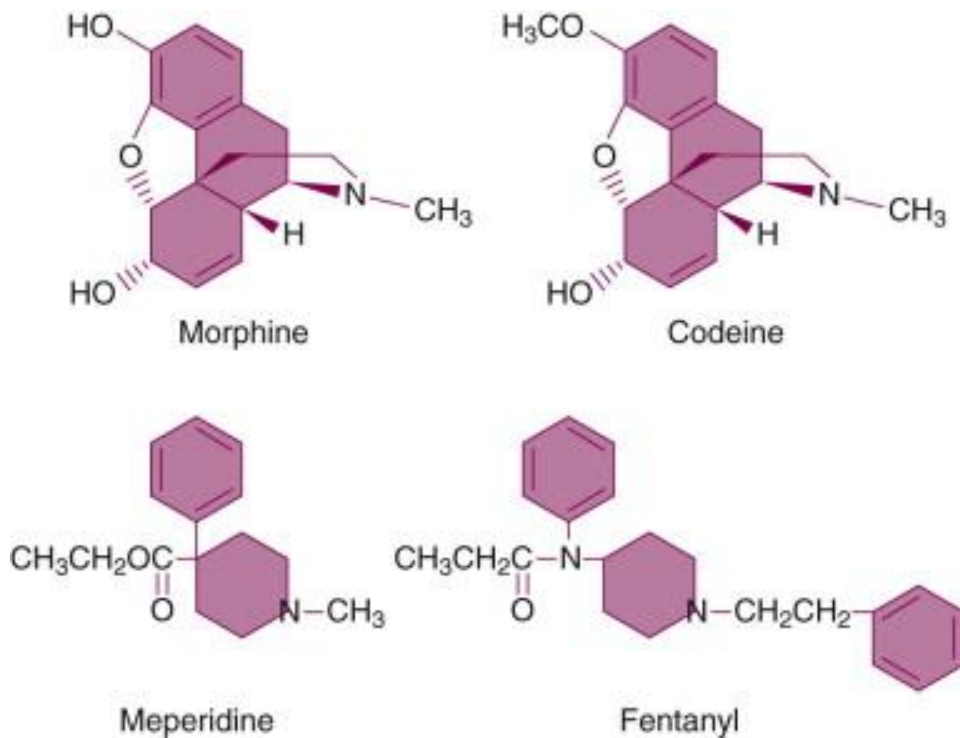
Opioidler, papaver somniforumdan elde edilen ve başta analjezik olarak birçok amaçla kullanılan ilaçlardır. Opioid reseptörlerin keşfedilmesiyle birlikte ağrı tedavisinde yeni ufuklar ortaya çıkmıştır. Opioidler, yüzyıllardır anksiyeteyi yatıştırmak ve analjezi sağlamak amacıyla kullanılmışlardır.¹⁵

2.4.1. Opioidlerin Sınıflandırılması

Opioidler yapılarına göre doğal, sentetik ve yarı sentetik olarak sınıflandırılırlar.¹⁶⁻¹⁷

a) Doğal Opioidler: Afyon, papaver somniferum (haşhaş) bitkisinin kurutulmuş öz suyudur.¹⁸ Doğal opioidler afyondan elde edilir ve iki kimyasal gruba ayrılır:

- Fenantren türevleri: Morfin, kodein, tebain(Şekil 1)
- Benzilizokinolin türevleri: Papaverin



Şekil 1. Doğal ve sentetik opioidler¹⁸

b) Sentetik opioidler: Bu gruptaki ajanların çoğu analjezi ve anestezi için iv olarak kullanılır, anesteziye yalnız fenilpiperidin türevleri önemli bir rol oynar.¹⁸

- Morfinan türevleri: Levorfanol
- Difenilpropilamin veya metadon türevleri: Metadon, d-propoksifen
- Benzomorfan türevleri: Pentazosin, fenazosin
- Fenilpiperidin türevleri: Fentanil, sufentanil, alfentanil, remifentanil, meperidin(Şekil 1)

c) Yarı sentetik opioidler: Tebain türevleri (oksimorfon ve oksikodon) klinikte analjezik amaçla kullanılır. Etorfin morfinden bir kaç bin kat daha potent bir ajandır ve anestezi ve immobilizasyon istenen hastalarda kullanılır.¹⁸

- Tebain türevleri (oksimorfon ve oksikodon), eroïn, dihidromorfon/morfinon

2.4.2. Opioidlerin Etki Mekanizmaları

Opioidler santral sinir sisteminde ve diğer dokularda presinaptik ve postsinaptik alanlardaki stereo-spesifik opioid reseptörlerinde agonistik olarak etki gösterirler. Etkileri yapı-aktivite ilişkili spesifik opioid reseptörlerine bağlanma ve endojen opioidlerle etkileşimleri sonucu ortaya çıkmaktadır. Bu opioid reseptörleri endorfinler tarafından aktive edilen reseptörlerdir.¹⁹

Bugüne kadar dört tane major opioid reseptör tipi tanımlanmıştır; mü (μ , μ_1 ve μ_2 alt tipleri), kapa (κ), delta (δ), sığma (σ). Tüm opioid reseptörleri G protein bağlıdır, opioid reseptörüne bir agonistin bağlanması ile hiperpolarizasyon gelişir. Opioidin etkisi opioide maruziyetin süresiyle ilişkilidir ve opioid toleransı opioide yanıtta değişikliğe yol açar. Opioidler belirli seviyeden sedasyona yol açmasına ve yüksek dozlarda verildiğinde genel anesteziye yol açmasına rağmen primer olarak analjezi sağlama amaçlı kullanılırlar. Spesifik opioidlerin özellikleri hangi reseptöre bağlandıklarına (örn. opioidin spinal ve epidural uygulamasında reseptörler nöroaksiyal yerleşimlidir) ve ilacın bağlanma afinitesine bağlıdır. Agonist-antagonist opioidler (nalbufin, nalorfin, butorfanol ve pentazosin) tam agonistlere göre (örn. fentanil) daha az etkindirler ve bazı durumlarda tam antagonistin etkisini antagonize ederler. Opioid ilaçlar endojen bileşikler taklit ederler. Endorfinler, enkefalinler ve dinorfinler opioid reseptörlere bağlanan endojen peptidlerdir.²⁰

Opioid reseptörlerinin aktivasyonu nosiseptif nöronlardan eksitatör nörotransmitterlerin (asetilkolin, substance P) presinaptik salınımını ve postsinaptik yanıtını inhibe eder. Opioidlerin intratekal veya epidural uygulaması ile ağrı impulslarının iletimi spinal kordun dorsal boynuzu seviyesinde selektif olarak modifiye edilir. Opioid reseptörler ayrıca sistemik olarak uygulanan opioidlere de yanıt verir. *Periaqueductal* gri maddeden spinal kordun dorsal boynuzuna doğru uzanan *descending* inhibitör yolun modülasyonu da opioid analjezisinde ayrıca rol oynar. Opioidler en büyük etkilerini santral sinir sistemi içerisinde göstermelerine rağmen somatik ve sempatik periferel sinirler üzerinde de opiat reseptörler tespit edilmiştir. Opioidle bağlı bazı yan etkiler (örn. gastrointestinal motilitenin depresyonu) opioidin periferel dokulardaki reseptörlere (örn. gastrointestinal yapılara ait duvarlarda) bağlanmasının sonucudur ve santral sinir sistemi dışında opioid etkisine karşı selektif antagonistler mevcuttur (alvimopam ve oral naltrekson). Primer sensoriyel sinirlerin aksonları üzerindeki opioid reseptörlerin dağılımı ve bu reseptörlerin klinik önemi halen tartışmalı bir konudur.²¹

2.4.3 Opioidlerin Organ Sistemleri Üzerine Etkileri

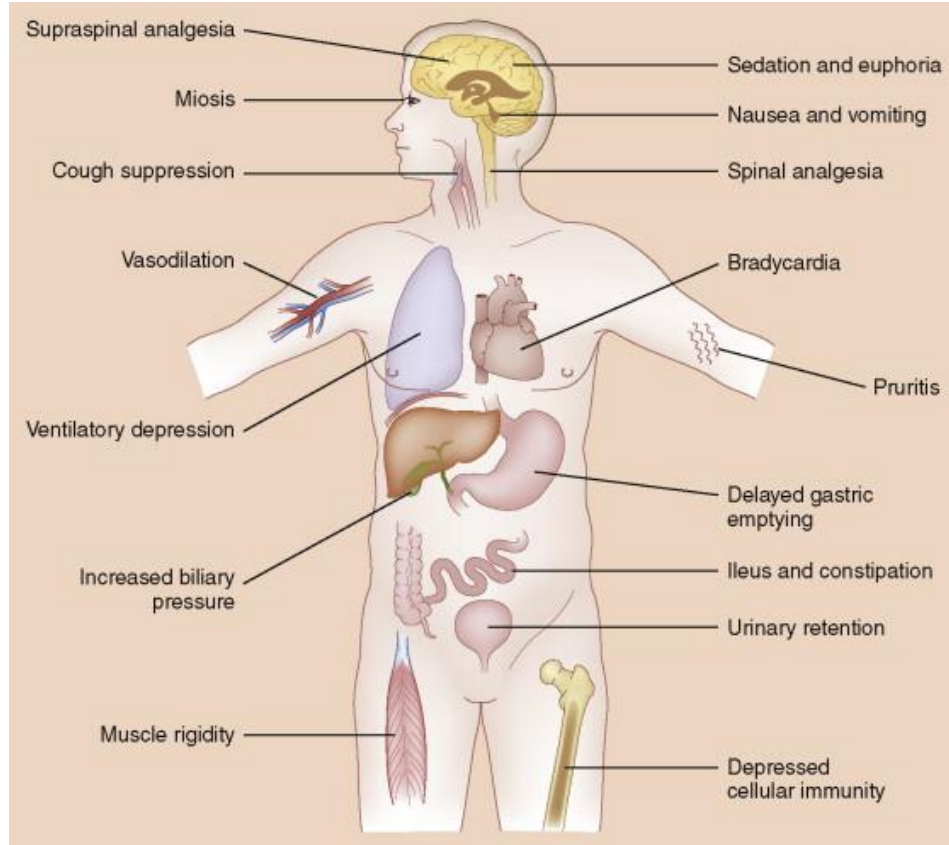
a) Kardiyovasküler

Genelde opioidlerin kalp üzerinde az oranda direkt etkisi vardır. Yapısal olarak atropine benzeyen meperidinin kalp hızını artırma yönünde etkisi vardır. Bunun yanında morfin, fentanil, sulfentanil, remifentanil ve alfentanilin yüksek dozları vagus sinir aracılı bradikardiye yol açabilir. Meperidinin yüksek dozu hariç opioidler tek başlarına uygulandıklarında kardiyak kontraktiletiyi baskılamazlar. Bununla birlikte bradikardiye, venodilatasyona ve sempatik refleks yanıtın azalmasına bağlı olarak arteriyel kan basıncı sıklıkla düşer. Opioidler benzodiyazepinlerle kombine olarak uygulandıklarında bu etkiler daha da belirginleşir. Meperidinin, hidromorfonun ve morfinin bolus dozları bazı hastalarda sistemik vasküler rezistansta ve arteriyel kan basıncında ciddi düşüşe yol açacak histamin salınımına neden olabilir.^{18,20}

b) Respiratuvar

Opioidlerin respirasyon üzerinde depresan etkisi vardır. Opioidler parsiyel karbondioksit basıncını (P_{aCO_2}) artırır. Opioidler solunum merkezinin CO_2 'ye cevap verme yeteneğini ve hipoksiye karşı solunumsal cevabı da azaltır. Bu etkiler opioidin beyin sapındaki respiratuvar merkezin nöronlarına bağlanmasından kaynaklanır. Morfin

ve meperidin yatkınlığı olan hastalarda histamin-ilişkili bronkospazma yol açabilir. Özellikle fentanil, sufentanil, remifentanil ve alfentanil gibi opioidler hızlı bir şekilde yüksek dozlarda uygulandıklarında yeterli maske ile ventilasyonu engelleyecek derecede göğüs duvarı rijiditesine yol açabilir. Opioidlerin trakeal entübasyon esnasında hava yolu stimülasyonunun yol açtığı bronkokonstriktif yanıtı baskılayıcı etkisi vardır.^{18,20}



Şekil 2 Opioidlerin organ sistemleri üzerindeki etkileri¹⁸

c) Serebral

Medüller kemoreseptör *trigger zone*'un stimülasyonu opioid-ilişkili bulantı ve kusmadan sorumludur. Opioidlerin uzamış dozları opioid-ilişkili hiperaljeziye neden olabilir böylelikle hastalar ağrılı uyarana daha duyarlı hale gelir. Opioidler mekanik ventilasyon altında normokarbik tutulan hastalarda serebral oksijen tüketimini, serebral kan akımını, serebral kan volümünü ve intrakranial basıncı düşürür ancak bu etkiler

barbitürat, propofol veya benzodiyazepinlere oranla çok düşüktür. Bununla birlikte beyin tümörü veya kafa travması olan hastalarda bolus opioid uygulamasının ardından serebral arter kan akım hızında ve intrakranial basınçta geçici, esasen klinik olarak önemsiz ve hafif bir artışın olduğunu bildiren bazı çalışmalar mevcuttur¹⁸⁻²³

d) Gastrointestinal

Opioidler gastrointestinal sistemdeki opioid reseptörlerine bağlanarak gastrointestinal motiliteyi yavaşlatır ve peristaltizmi azaltır.

e) Endokrin

Opioidlerin yüksek dozları, cerrahi uyarıya nöroendokrin stres yanıtı olarak ortaya çıkan katekolamin, antidiüretik hormon ve kortizol gibi spesifik hormonların salınımını baskılar.²⁰

2.5. Ağrı

2.5.1. Tanımı

Türk dil kurumu ağrı kelimesini "Vücudun herhangi bir yerinde duyulan şiddetli acı" olarak tanımlamıştır.²⁴ Ağrı ile ilgili tanımlar şüphesiz ki insanlık tarihi kadar eskidir. Antik Yunanda Platon ve öğrencisi Aristo ağrıyı tanımlama çabasına girmişler, ağrının duyuşal değil duygusal bir durum olduğunu, yaralanma sırasında vücuda giren bir ruh olduğunu, tanrıların insanları test ettikleri cezalandırdıkları bir durum olduğunu söylemişlerdir.²⁵ Poena latince kökenli ceza, intikam, işkence gibi anlamları olan bir kelimedir ve İngilizcedeki pain kelimesi buradan gelmiştir. Divan ü Lügat-it Türk adlı ilk sözlüğümüzde (XI. yüzyıl), "ağrımak" ve "ağrığ" kelimeleri kullanımına rastlanmıştır. İbn-i Sina, ağrıyı "bedene zararlı olanı hissetmektir" şeklinde tanımlar.²⁶ Rönesans dönemimde René Descartes vücudu bir makineye benzetmiş, ağrının bu makinenin içinde beyne ilerleyen dışsal değil içsel mekanik bir durum olduğunu söylemiştir.²⁷

Decartes'den uzun yıllar sonra Uluslararası Ağrı Teşkilatı Taksonomi Komitesi (IASP-International Association for the Study of Pain) , vücudun belli bir bölgesinden kaynaklanan, kuvvetli bir doku harabiyetine bağlı olan ya da olmayan, insanın geçmişte edindiği, subjektif, primitif protektif deneyimleri ile ilgili, sensoryal, hoş olmayan emosyonel bir duyum olarak tanımlamıştır.²⁸

2.5.2. Ağrının Sınıflandırılması

Ağrı terminolojisi sınıflandırma yapmayı güçleştirse de pratikte sık kullanılan sınıflandırma (Tablo 1) deki gibidir.

Tablo 1. Ağrının sınıflandırılması

1. Mekanizmalara göre
a. Nörosensitif
b. Psikosomatik
c. Deafferentasyon
d. Nöropatik (nonnörosensitif)
Santral
Periferik
e. Reaktif
2. Süreye göre
a. Akut
b. Kronik
3. Klinikğine göre
a. Fizyolojik
b. Patolojik
4. Ağrı bölgesine göre
a. Yüzeysel
b. Derin
c. Visceral

2.5.3. Ağrı Reseptörleri

Ağrı uyarını özelleşmiş reseptörler (nörosensitif) tarafından algılanır. Santral sinir sistemi tarafından algılanması ise nörosensisyon olarak adlandırılır. Nörosensitifler kuvvetli mekanik, termal ve vücutta salgılanan ve nöromediyatör işlevi gören maddeler tarafından uyarılmaktadır. Nörosensitiflerin vücutta farklı bölgelerde farklı yoğunluklarda bulundukları ve işlevsel olarak termal, mekanik ve polimodal tipleri olduğu bilinmektedir. Termal nörosensitifler uç ısılarda aktif hale gelirken, mekanik olanlar bası ile polimodal olanlarda yüksek yoğunluklu mekanik, kimyasal veya termal uyarılarla aktive olurlar. Genel olarak

nösireseptör uyarılma eşiği dokuya zarar verebilecek uyaran değerinin hemen altındaki değerlerdedir.²⁹

2.5.4. Ağrının Ölçülmesi

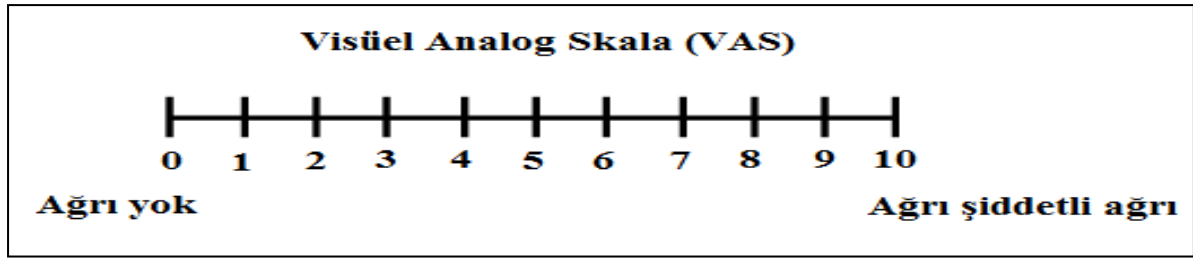
Ağrı tanımından anlaşılacağı üzere; algılanma, tanımlama ve verilen reaksiyon kişiden kişiye değişir. Bu yüzden ağrıyı objektif olarak ölçmek çok kolay değildir. Bu nedenle olgudan çok iyi anamnez almak, olguyu devamlı gözlemek ve uygun ölçüm yöntemlerinden yararlanmak olgunun başlangıçta değerlendirilmesi için yardımcı olacağı gibi, sonraki değerlendirmeler için de referans olacaktır. İdeal değerlendirme için hekimin önyargıdan uzak, farklı değerlendirme yöntemleri kullanmalıdır, güvenilir tama yakın bilgiyi hemen sağlamalıdır, ağrının niteliğinde, duyumsal farkını anlayabilmelidir, aynı skorlar ile deneysel ve klinik ağrı değerlendirilip karşılaştırma yapabilmelidir.

Ağrının ölçülmesine yönelik çok çeşitli ölçüm metodları geliştirilmiştir. Bu metodlar iki grupta toplanmaktadır. Tip I Ölçümler; Objektif izleme dayanan yöntemlerdir. Tip II Ölçümler; Bu ölçümler, ağrının subjektif olarak şiddetini ölçmeye yönelik olup, burada hasta kendisi değerlendirme yapmaktadır. Tek ve çok boyutlu pek çok tipi vardır.

Tablo 2. Tek Boyutlu Ölçekler

Ölçek adı:	Tanım/Uygulama
Sayısal skalalar	En sık kullanılan ölçeklerdir ve hasta ağrısını 0-5,0-10,0-100 şeklinde skalalara işaretler
Görsel analog skalalar (Vizüel analog gösterge çizelgesi)	Bir ucunda ağrısızlık diğer ucunda olabilecek en şiddetli ağrı yazan 10cm'lik bir cetvel üzerinde hasta kendi ağrısını işaretler.
Kategori Skalaları	Sözel seçeneklerin kullanıldığı bu skalada hastanın ağrısını tanımlayan kelimeyi seçmesi istenir.
Burford Ağrı Termometresi	Kolay anlaşılır, numaralarla birleştirilmiş sözlü ifadeleri içerir. Bu bağlamda, 0-1 ağrısızlığı, 2-3 hafif , 4-5 rahatsız edici, 6-7 şiddetli, 8-9 çok şiddetli, 10 ise dayanılmaz ağrıyı tarifler
Analog Renkli Devamlı Skala(ACCS)	Uygun sayıcılı VAS ölçeğine benzer bir skaladır. Skalanın bir yüzünde 100mm'lik bir cetvel diğer tarafında açık pembe renkten koyu kırmızıya kadar tedrici renk bulunur.
Yüz İfadesi(Face Scale)	Bu skala 10cm VAS ve 5 tanımlı skala kullanılmadığı, lisan ve mental kapasite yetersizliklerinde kullanılır.

Çalışmamızda kullandığımız ağrı skalası VAS tek boyutlu ölçeklerdendir. 10cm uzunluğunda ağrı yok ile başlayan ve dayanılmaz ağrı ile biten bir hattan ibarettir. Ağrı şiddetinin değerlendirilmesinde, diğer yöntemler kadar etkindir.³⁰ 5 yaş ve üzeri hastalar tarafından kolay uygulanabilir ve anlaşılır bulunmuştur. VAS değerlendirmeleri yeniden uygulanabilir, hassas ve sözlü ağrı skalaları kadar etkin bulunmuştur. Hastanın gelişigüzel işaretleme yapabilmesi, değerlendirme esasında yanılgılara yol açabilir. Yaşlı hastaların VAS hattını takipte zorlandıkları çocukların ise daha rahat uyum gösterdikleri gözlemlenmiştir.³¹



Şekil 3. Visüel analog skala görünümü³²

Tablo 3. Çok Boyutlu Ölçekler³⁰

Ölçek Adı:	Tanım/Uygulama
McGill Ağrı Soru Formu(MPQ)	En yaygın kanser hastası ağrı ölçüm formudur.
Kısa Ağrı Çizelgesi	Ağrı şiddeti ve kontrolü, psikolojik sıkıntı ve fonksiyonel yetersizlik ölçer.
Dormount Ağrı Anketi(DPQ)	MPQ tamamlayıcı bir skala olup kalitesinin değerlendirilmesi eklenmiştir
Memorial Semptom Tanıma Skalası(MSTS)	MSTS kanser hastalarında yaygın görülen semptomların prevalansını, özelliğini ve verdiği sıkıntıyı değerlendirmekte kullanılır
West Haven-Yale Çok Boyutlu Ağrı Envanteri	Ağrının kognitif-davranışsal modeliyle tutarlı olarak, özellikle kronik ağrısı olan hastalarda kullanmak için geliştirilmiş ok boyutlu bir değerlendirme aracıdır.

2.5.5. Postoperatif Ağrı

Hastaların bir operasyon öncesi en büyük endişeleri ameliyat sonrasında acı çekmektir. Postoperatif ağrı cerrahi travmayla başlayan, giderek azalan ve doku iyileşmesiyle sona eren akut patolojik bir ağrıdır. İyi bir ağrı kontrolü olası pek çok yan etkiyi de önleyebilir (**Tablo 4**). Ağrı nedeniyle sempatik aktivitede artış ve taşikardi, hipertansiyon, miyokardiyal oksijen ihtiyacında artma meydana gelir. Ağrı nedeniyle rahat nefes alamama akciğer enfeksiyonlarını ve atelaktazi riskini arttırabilir, ağrı nedeniyle hareket etmemeyi

tercih eden bir hastada tromboembolik riski arttırabilir. Postoperatif ağrı nedeni ile oluşan bu komplikasyonlar dört ana başlık altında toplanabilir.³³

Kardiyovasküler Sistem: Postoperatif ağrıya bağlı segmental ve suprasegmental reflekslerin uyarılması sempatik nöronları stimüle ederek taşikardiye, strok volümde ve kardiyak outputta azalmaya yol açar. Kalbin iş yükünde ve miyokardiyal oksijen tüketiminde artışa neden olur. Bu durum özellikle koroner iskemisi olanlarda soruna neden olur.³³

Solunum Sistemi: Toraks veya intraabdominal cerrahi, yaş, obezite, pulmoner bir rahatsızlığın önceden var olması postoperatif pulmoner fonksiyon kaybı olasılığını arttıran risk faktörleridir. Ağrıya bağlı karın, toraks ve diyafragmanın kas hareketlerinin sınırlanması fonksiyonel residüel kapasiteyi ve vital kapasiteyi düşürmektedir. Sekresyonu artmış, ağrı nedeni ile öksüremeyen hastada atelettazinin gelişmesi ve ventilasyon / perfüzyon oranının bozulması hipoksi ve pnömoniye kolaylaştırmaktadır. Postoperatif analjezinin etkin şekilde sağlanması ile bu riskler büyük ölçüde azaltılabilir.³³

Gastrointestinal sistem: Hemen hemen tüm cerrahiler gastrointestinal sistemde bulantı, kusma ve atoniye yolaçabilmektedir. Cerrahi stresin yol açtığı sempatik hiperaktivite postoperatif atoniye neden olur. Analjezinin postoperatif gastrointestinal sistem disfonksiyonuna pozitif veya negatif etkileri yõteme ve analjezik maddeye göre değişmektedir. Epidural lokal anesteziğin alt batın ameliyatlarında hem nosiseptif afferentleri hem de sempatik efferentleri bloke ederek motiliteye pozitif katkısı olur. Epidural opiyoid ise sistemik opiyoid kadar olmasa da gastrointestinal sistem motilitesini direkt olarak yavaşlatmaktadır. Ama sağladığı kaliteli analjezi ile sempatik hiperaktiviteyi az da olsa etkileyerek indirekt olarak motilite üzerine pozitif etki yaptığı bilinmektedir.³³

Diğer: Ağrı, hem stres yanıtı yol açarak hem de mobilizasyonu geciktirerek tromboembolik komplikasyonlarda önemli rol oynar. Major cerrahinin nedeni olduğu hiperkoagölasyon postoperatif dönemde de devam ederek tromboembolik komplikasyonlara yol açmakta ve postoperatif mortalite ve morbiditeyi arttırmaktadır. Post operatif ağrı hastalarda depresyon, anksiyete, ölüm korkusu, normal aktivitelere dönüş isteğinde eksiklik, daha başka cerrahi işlemlere karşı isteksizlik ve bazı nadir durumlarda psikotik reaksiyonlar gibi istenmeyen psikolojik sekel riskini de arttırır.³³

Tablo 4. Postoperatif Ağrının Yan Etkileri³⁴

Sistem	Yan Etki
Kardiyovasküler	Taşkardi Hipertansiyon Miyokardiyal oksijen ihtiyacı artışı
Solunumsal	Vital kapasitede azalma Fonksiyonel rezidüel kapasitede azalma Tidal volümde azalma Atelektazi Enfeksiyon riskinde artış
Gastrointestinal	Bulantı ve kusma İleus
Diğer	Üriner retansiyon Derin ven trombozu Pulmoner emboli Anksiyete

2.5.5.1. Postoperatif Ağrı Tedavisi

Postoperatif ağrı tedavisinde rahatsızlığı en aza indirme veya ortadan kaldırma, derlenmeyi kolaylaştırma, yan etkilerden kaçınma veya etkili bir şekilde önleme ve tedaviyi ekonomik sağlamak amaçlanmalıdır. Günümüzde ideal bir postoperatif analjezi yöntemi yoktur. Kullanılan yöntemlerin avantaj ve dezavantajları ile etkili olduğu bölge ve ağrı cinsi arasında farklar bulunur. Postoperatif ağrı özellikle ilk 48 saat içinde çok fazladır, daha sonra giderek azalır. Bu dönemlerde farklı ilaç ve yöntemler kullanılır. Perioperatif analjezi teknikleri postoperatif dönemde de etkilerini gösterirler.³⁵

Postoperatif Analjezinin sorunlu dönemleri;

- Postoperatif ilk dönem; analjezinin ihtiyaca göre yapıldığı dönemdir.(HKA, periferik sinir blokları ve infiltrasyon teknikleri)³⁴

- Ara dönem; major cerrahi sonrası parenteral tedavinin ve kateter tedavilerinin sonlandırılmasından sonraki dönemdir. Analjezik açlık durumu oluşur. Opioidler ve nsaii ilaçlar tercih edilir.⁴²

- Geç dönem (CSKA gelişim dönemi); nöropatik ağrının akut nedenleri iyatrojenik, travmatik, inflamatuvar veya enfeksiyon kaynaklı olabilir. Cerrahi sonrası sinir yaralanma riski yüksektir ve ağrı geç dönemde kronikleşir.³⁴

Postoperatif ağrı kontrol teknikleri;

- Sistemik Opioidlerle Hasta Kontrollü Analjezi (HKA); HKA'nin intramüsküler enjeksiyonlara üstünlüğü literatürlerce desteklenmektedir. HKA ile hemşirenin uyguladığı intravenöz analjezi arasındaki üstünlük tartışmalıdır. Yine intravenöz HKA ile epidural HKA arasındaki üstünlük tartışmalıdır. HKA , sürekli opioid infüzyonu ile desteklendiği zaman daha etkili analjezi sağlanmakta ve bulantı, kusma, kaşıntı ve sedasyon gibi yan etkiler oluşmadan daha yüksek doz morfin kullanılabilir. Ancak, yüksek doz morfin ile solunum depresyonu riskinin arttığı unutulmamalıdır. HKA'de minimum etkin analjezik kan konsantrasyonuna ulaşana kadar doz, titre edilerek, hastaya özgün ayarlanır, sabit plazma konsantrasyonu korunmalıdır.³⁶

HKA'de temel değişkenler

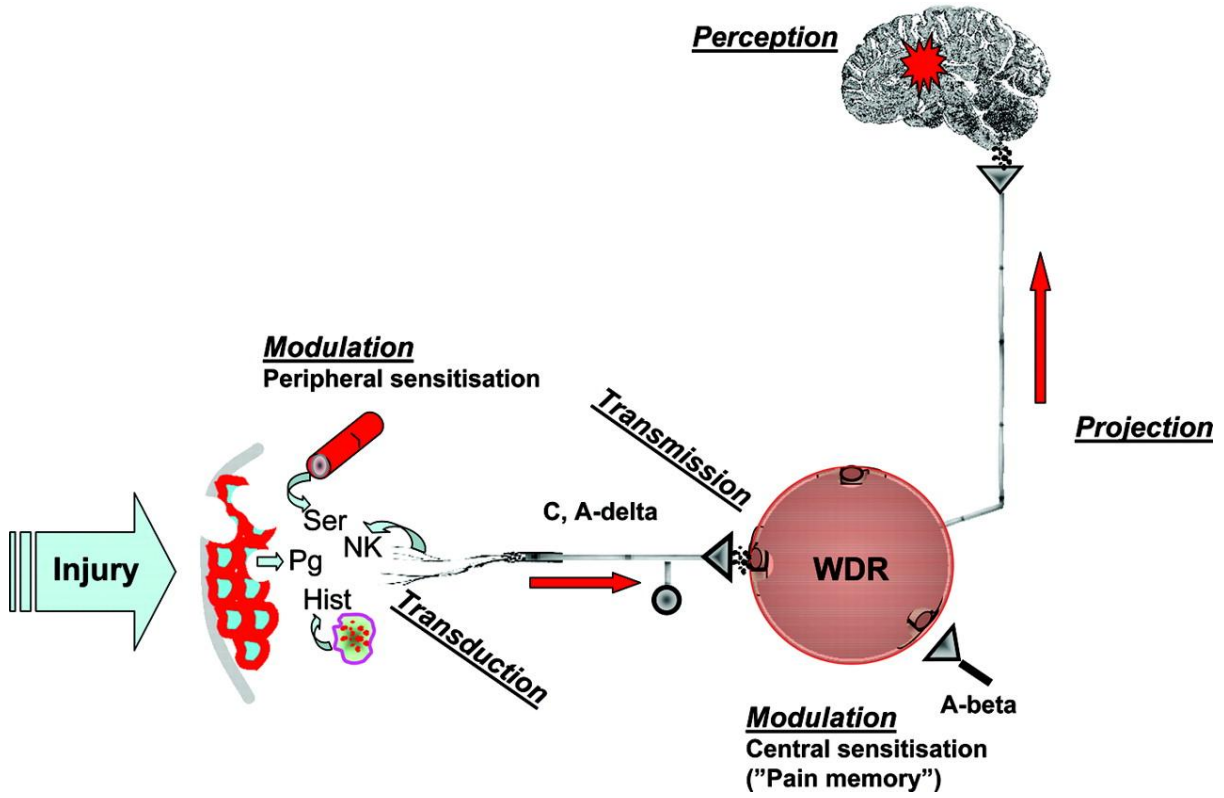
- Yükleme dozu; ASBÜ (Anestezi Sonrası Bakım Ünitesi)'de titre edilir, MEAK tesbit edilir.
- Bolus doz; etkin konsantrasyon korunmalıdır, tek bolus hastanın ağrısını geçirmelidir.
- Kilitli kalma süresi; bir bolus dozun etkisinin çıkmasına yetecek zamanı sağlamalıdır, opioidlerde genelde 5-12 dakikadır.
- İnfüzyon; toplam opioid ihtiyacının %50 sinden az olması önerilir (%50'den fazlasını boluslar oluşturmaktadır) .
- 1 veya 4 saatlik kilit; bu sürede kilitli kalma süreleri arasında yapılabilecek maksimum bolus dozların toplamından az olmalıdır, güvenlik sınırı içindir.³⁶

Tablo 5. IV HKA ‘de sıkça kullanılan ilaçlar ve dozları ³⁷

Opioidler	Bolus Doz	Kilitli Kalma süresi (dakika)	Bazal İnfüzyon*
Morfin	1-2 mg	6-10	0 - 2 mg/saat
Fentanil	20-50 µg	5-10	0 - 60 µg /saat
Tramadol	10-20 mg	6-10	0 - 20 mg/saat
Sunfentanil	4-6 µg	5-10	0 - 8 µg /saat
Hidromorfon	0,2-0,4 mg	6-10	0 - 0,4 mg/saat
Meperidin**	10-20 mg	6-10	0 - 20 mg/saat
*Bazal infüzyon HKA uygulamalarında ilk aşamada tercih edilmezler			
**Meperidin sadece diğer opioidlerin kullanılamadığı hastalarda kullanılmalıdır			

2.6. Preemptif Analjezi

Preemptif analjezi cerrahi işleme bağlı ortaya çıkan nosiseptif iletinin fizyolojik sonuçlarını azaltmak için cerrahi işlemten önce başlayan tedavidir. Nosiseptif yoldaki bu koruyucu etkiden dolayı pre-emptif analjezi cerrahi işlemten sonra başlanan benzer analjezik tedavilerden daha etkin potansiyele sahiptir. Böylelikle postop ağrı azaltılabilir ve kronik ağrı gelişimi engellenebilir.³⁸ Vücutta ağrılı veya noksiyoz uyarı periferel sinirlerin (primer afferent nöronlar) serbest uçlarınca algılanır, bunlar nosiseptör olarak adlandırılır. Nosiseptörlerin periferel uçları transdüser olarak görev görür; uyarının çıktığı yerde kimyasal, mekanik ve termal enerjiyi elektriksel aktiviteye çevirerek santral sinir sisteminin dorsal köküne iletir (**Şekil 4**).³⁹



Şekil 4. Nosireseptörden Dorsal köke iletim³⁹

Nosiseptörler çeşitli dokulardaki yerleşimlerine ve farklı uyarılara verdikleri yanıtlara göre alt gruplara ayrılırlar. Myelinli Aδ nosiseptörler mekanik ve termal ağrıyı algılar ve hızlı, keskin ağrı yanıtını başlatır. Myelinsiz C nosiseptörler güçlü mekanik, termal ve/veya kimyasal uyarıya yanıt verir ve daha gecikmeli bir ayrı yanıtına aracılık eder.⁴⁰ Ağrı sinyalleri arka boynuzda nosiseptörlerden ikincil nosiseptif nöronlara iletilir. Arka boynuzda nosiseptif sinyallerin iletiminden sorumlu bazı maddeler vardır, bunlar; N-metil-D-aspartat (NMDA) ve 2-amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazol-propionik asit (AMPA) reseptörlerine etki eden eksitatör aminoasitlerden aspartat ve glutamat ile *substance-P*'dir.²⁰

Yaralanmanın ciddiyetine bağlı olarak eksternal uyarı nosiseptörleri aktive eder ve doku yaralanması olsun veya olmasın ağrı hissi ortaya çıkar. Doku hasarının eşlik etmediği nosiseptör aktivasyonu, uyarı ve yanıt arasında uyumlu ve oranlı bir ilişkiyle sonuçlanır. Eğer uyarın giderek gerileyen bir ağrıyla sonuçlanırsa ağrı nosiseptif sistemde herhangi bir iz bırakmadan kaybolur. Tam tersine gerçek doku hasarı ile sonuçlanan uyarın hem periferik hem santral ağrı yollarında bir dizi değişiklikleri veya modülasyonları başlatır. Periferde

doku hasarı, periferik sinir uçları ve ekstrasöral yapılardan kaynaklanan ağrı-iletici (algenik) maddelerin (substance-P, prostoglandinler, serotonin, bradikinin, histamin) salınımı ile bir lokal inflamatuvar yanıt doğurur. Bu mediatörler nosiseptörlerin periferik sensitizasyonuna neden olur, bu da nosiseptif uyarıların santral sinir sistemine artan iletimi ve değışen transdüksiyonu ile sonuçlanır.³⁹ Aδ ve C liflerinden gelen sinyaller amplifiye olur (hiperaljezi) ve Aβ liflerinin sinyalleri WDR (*wide-dynamic-range*) nöronlarınca dokunma yerine ağrı olarak algılanır (allodini). Spinal nöronların eksitabilitesinde aktiviteye bağımlı bir artışın meydana gelmesi santral sensitizasyondur. Doku hasarı sonrasında normal afferent uyarıya artmış ve uzamış yanıt ise; santral hipereksitabilite olarak da adlandırılmaktadır. Cerrahi insizyon alanında oluşan değışiklikler, primer hiperaljezi olarak adlandırılır. Bu alana komşu bölgelerde ise; sekonder hiperaljezi ve allodini gözlenir.⁴¹ Özetle doku hasarı ile ilişkili ağrı somatosensöriyel sistemde uzamış modülasyon ve hem periferik hem santral ağrı yollarında artmış yanıt ile sonuçlanır.⁴² Noksioz bir uyarının santral sinir sistemi üzerinde gerçekleştirdiğı nörofizyolojik ve biyokimyasal sonuçları henüz oluşmadan engellenmenin (pre-empt) mümkün olduğunu hatta tercih edilmesi gerektiğini öneren deneysel kanıtlar mevcuttur.³⁸ İnflamatuvar ağrı; periferik dokuda insizyon, yanık gibi travmalar sonucu ortaya çıkar. Nöropatik ağrıda sinir kesisi gibi sinir dokusunun direkt hasarlanması söz konusudur. Preemptif analjezi bir yandan periferik sensitizasyonu ve santral sensitizasyonu engellerken, diğerk taraftan inflamatuvar ve nöropatik ağrı tiplerini de önlemelidir.⁴³

İlk kez 1913 yılında, klinik uygulamada ağrının engellenebileceğı düşüncesi Crile tarafından ortaya konmuştur.⁴⁴ Genel anesteziye ek olarak uygulanan rejyonel anestezinin; cerrahinin merkezi sinir sisteminde yol açacağı değışikliklere bağılı olarak ortaya çıkacak intraoperatif nosisepsiyon ve skar ağrısını önleyebileceğini ve bunun da postoperatif mortaliteyi, ağrının yoğunluğunu, süresini azaltacağını ileri sürmüştür. Crile'nin bu görüşü, ancak 70 yıl sonra Woolf tarafından yapılan hayvan araştırmaları sonunda desteklenmiştir. Woolf yaptığı deneysel çalışmalarda C liflerinin elektiriksel uyarı ile uyarılmasının öncesinde ve sonrasında verilen opioidlerin; medulla spinalis dorsal boynuz nöronlarındaki eksitabilite üzerinde farklı etkiler yaptıklarını saptamıştır. Stresten önce uygulanan antinosiseptif tedavi afferent iletide meydana gelen değışiklikleri engelleyerek "preemptif analjezi" adı verilen kavramın doğmasına yol açmıştır.⁴⁵

Preemptif analjezi ile ilgili yapılan klinik çalışmalarda ortaya çıkan çelişkili sonuçlar nedeni farklı tanımlar ortaya atılmıştır. Cerrahiden önce başlatılan preemptif analjezinin etkili bir yöntem olduğunu savunanlar, bu strateji temel alınarak yapılan birçok çalışmayı örnek göstermektedir.⁴⁶⁻⁴⁷ Preemptif analjezinin klinikte etkin bir yöntem olduğunu savunanlar

postoperatif analjeziye yaklaşımın hem insizyonel hem de inflamatuvar hasarı kapsamı gerektiğini savunmaktadır.⁴⁷ Pasqualicci“ye göre preemtif analjezi ile ilgili çalışmalardaki farklı sonuçların en önemli nedeni; konunun sadece cerrahi öncesi başlanan analjezi olarak algılanılarak yeterli analjezik düzey ve yoğunluğa erişilmemesi ve analjezinin preoperatif dönemden başlayarak postoperatif döneme kadar sürdürülmemesidir.⁴⁸ Kissin“e göre preemtif analjezi; sadece fizyolojik ağrıya yönelik olan konvansiyonel perioperatif analjezi stratejisinin aksine patolojik ağrıya yönelik bir yöntem olarak kabul edilmelidir. Kissin; fizyolojik ağrı tedavisinde yeri olmayan, ancak santral sensizitasyon sürecini değiştirerek patolojik ağrıda etkili olabilen ajanlara dikkat çekmektedir.⁴⁶ Sonuç olarak, santral sensizitasyon iki yolla önlenabilir; glutamat reseptör agonistleri ile direkt etki veya afferent yolun blokajı ile indirekt etki yaparak. Kissin, bu iki yolun kombine edilmesinin klinik sonuçlardaki iyileşmeyi belirgin olarak arttırabileceğini ileri sürmüştür. Moiniche preemtif analjezi ile ilgili klinik çalışmalarda sadece preinsizyonel ve postinsizyonel yöntemlerin karşılaştırıldığı 80 çalışmayı ele alarak bunları uygulama metodu ve uygulanan ajana göre sınıflamıştır. NSAİİ’ lar, intravenöz opioidler, intramusküler veya intravenöz NMDA reseptör agonistleri, çeşitli kaudal, epidural, spinal uygulamaları, periferik lokal anestezi uygulamalarını ayrı ayrı değerlendirmiştir.⁴⁹ Sonuçta hiçbir uygulamada preinsizyonel analjezi uygulanmasının postinsizyonel analjezi uygulamasına göre bir üstünlüğünün olmadığı görülmüştür. Ancak preemtif analjezi yararsızdır sonucunun aksine Moiniche’in bu derlemede elde ettiği sonuç iki yönlüdür. Özellikle tek dozlu bir analjezi yönteminin zamanlanması ile ilgili (preinsizyonel-postinsizyonel) yeni çalışmalara artık ihtiyaç yoktur. Bununla birlikte preemtif analjezi ile ilgili yeni çalışmaların analjezi zamanlaması yerine protektif analjeziye, yani ağrı hipersensitivitesinin önlenmesine yönelik olması gerekir. Niv ve arkadaşlarına göre preemtif analjezi klinik olarak fazla önemli olmasa da istatistiksel olarak anlamlı derecede üstündür.⁵⁰

2.6.1. Preemtif Analjezide Kullanılan Yöntem ve İlaçlar

Kullanılacak yöntem ve ilaç seçilirken ağrı patofizyolojisi ve ağrı yollarının her aşamasında etkili olmasına dikkat edilmelidir.⁵¹

Lokal anesteziyeler:

Tüm impulsların afferent bloğu preemtif analjezi konseptine uygun bir uygulama olarak görülmektedir. Burada önemli olan bloğun santral sensizitasyon öncesi oturması ve postoperatif periyoda kadar etkisini sürdürebilmesidir.⁵²

Non-steroid Antiinflatuar İlaçlar (NSAİİ):

NSAİİ'ların primer etkileri periferik sensitizasyonu önlemek veya azaltmaktır. Bu etkilerini nörotransmitter ve inflamatuvar mediatörlerin salınımını önlemesi ile sağlamaktadırlar. NSAİİ'lar ile yapılan çalışmalarda genelde olumsuz sonuçlar ile karşılaşmıştır. Burada NSAİİ'ların preoperatif dönemde uygulanmasını kısıtlayan yan etkilerinin önemli rol aldığı düşünülmektedir.⁵³

COX-2 İnhibitörleri:

Siklooksijenaz-2 ateş, inflamasyon, ağrı gibi semptomların en önemli mediatörlerindendir. Bu enzimi selektif olarak inhibe eden ilaçlar siklooksijenaz-1 ve 2'yi nonselektif olarak inhibe eden NSAİİ'ların istenmeyen sistematik etkilerini göstermedikleri için preoperatif dönemde çekinmeden kullanılabilir. Periferik sensitizasyon üzerine beklenen olumlu etkilerinin ötesinde "coxib" lerin dorsal boynuz düzeyinde de etkili olduğu ve santral sensitizasyonu da en aza indirebildikleri gösterilmiştir.⁵⁴ COX-2 inhibitörleri, preemptif analjezi ile ilgili olarak gelecekte en çok umut vaat eden ilaçlar olarak görülmekte iken 2004 yılında kardiyak yan etkiler nedeni ile piyasadan kaldırılmıştır.⁵⁵

Opioidler:

Spinal korda afferent iletinin modülasyonunu ve nörotransmitter salınımını azaltarak, postsinaptik reseptörleri bloke ederek veya inhibitör yolları aktive ederek etkilerini sağlayabilirler. Opioidler; supraspinal, spinal ve periferik düzeylerde etki göstererek hem santral hem de periferik sensitizasyonu azaltıcı etki göstermektedir. Bilimsel verilere uygun olarak yapılan çalışmalarda; opioidlerin gerek intravenöz veya intramusküler, gerekse epidural uygulamalarında preemptif uygulama ile daha başarılı sonuçlar sağlandığı gösterilmiştir.⁵⁶⁻⁵⁷ Ancak santral sensitizasyonun başlangıç, devam ve yeniden başlangıç dönemlerinde terapötik düzeyin sağlanıp korunması gerekliliği, opioidlerin istenmeyen etkileri göz önüne alındığında uygulama alanını sınırlamaktadır.⁵⁷

NMDA Reseptör Antagonistleri:

Spinal kordda çok sayıda NMDA reseptör varlığı gösterilmiştir. Bu reseptörlerin uyarılabilmesi, tekrarlayan C lifleri aktivasyonu ile olmaktadır. Oluşan aktivasyon santral hiperaljeziyi doğuran en önemli nedenlerden biridir. NMDA reseptör antagonistleri akut ağrıdan daha çok uzamış inflamatuvar ağrı ve patolojik ağrı etkilidir. Ketamin ve dekstrometorfan ile uygulanan preemptif analjezinin postoperatif dönemde, başlangıca göre daha iyi bir analjezi oluşturduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur.⁵²⁻⁵³

2.6.2. Preemptif Analjezinin Başarısını Artıracak Faktörler

Preemptif Analjezinin Başarısını Artıracak Faktörler;

- Patofizyolojiye uygun yöntem seçimi.
- Multimodal yaklaşım; ağrı oluşumundaki her aşamada (transdüksiyon, transmisyon, spinal modülasyon ve persepsiyon) farklı süreçlerin meydana geldiği görülür. Farklı aşamalara etki edecek farklı ilaçların seçilmesi ve kombine edilmesi, sinerjik etkileşim ile analjezik gereksinimini azaltacağı gibi, başarılı bir analjezi de sağlayacaktır.
- Yapılacak ameliyatın değerlendirilmesi; ameliyatta ağrılı uyarının beklenen yoğunluğu, doku hasarı, sinir kesisi, insizyon yeri ve boyutu, nosiseptif uyarının ne kadar süreceği gibi faktörler ile de değerlendirilmelidir.
- Hastanın özellikleri
- Farmakolojik özellikler; hangi ilacın verileceği, hangi yolla verileceği, yarılanma ömrü, oluşabilecek yan etkiler iyice değerlendirilmelidir.

Preemptif analjezinin sadece bir zamanlama özelliği olmayıp; uygun doz, şekil ve sürede verilmesi gereklidir. Preemptif analjezide amaç ağrılı uyarana karşı oluşan periferik ve santral sensitizasyonu önleyerek primer ve sekonder hiperalejiyi, allodiniyi ve dorsal boynuz hücrelerindeki reseptif alan değişikliklerini azaltmaktır.⁵⁸

2.7. Melatonin

Pineal bezin (epiphysis cerebri) varlığı eski zamanlara dayanmaktadır. M.Ö. 3. yüzyılda Herofilus ilk defa pineal bezi keşfetmiştir. Descartes ve Vasalius bezin yapısını incelemiş ve pineal bezi ‘‘ruhun oturduğu yer’’ olarak ifade etmişlerdir. Lerner, 1950’li yılların sonlarında pineal bez ekstratlarının anfibilere verilmesi ile derilerindeki melanin granüllerinin aglutine olması üzerine bu maddeye melatonin adını vermiştir.⁵⁹⁻⁶⁰

Melatonin (N-acetyl-5-methoxytryptamine) tüm omurgalılarda, primer olarak pineal bez tarafından üretilen, sirkadiyen patern gösteren endojen bir indolamindir.⁵⁹⁻⁶¹⁻⁶² Önceleri melatonin sirkadiyen ve mevsimsel ritmi düzenleyici endokrin fizyolojisindeki rolü yönünden ele alınmaktaydı.⁶³ Bununla birlikte melatoninin endokrin sistem dışında çeşitli dokuların fonksiyonlarını etkilediği ortaya çıktı.⁶³

2.7.1. Melatonin sentezi

Büyük oranda gece üretilen melatoninin sirkadiyen sekresyonu hipotalamik suprakiazmatik çekirdek (SCN) tarafından kontrol edilir.⁶³ Melatonin serotonininden, N-asetilasyon ve O-metilasyonu da içeren iki basamaklı bir yoldan sentezlenir. İlk basamak arilalkilamin N-asetiltransferaz (NAT) enzimi ve ikinci basamak hidroksiindol-O-metiltransferaz enzimi tarafından katalizlenir. Memeli pineal bezinde superior servikal gangliondan çıkan noradrenerjik lifler melatoninin gündüz/gece sentezini ve salınımını kontrol eder. Gece salınan noradrenalin postsinaptik adrenoseptöre bağlanarak siklik adenozin-3',5'-monofosfat (siklik AMP) akümülyasyonunu artırır ve buna bağlı NAT aktivasyonuna yol açar.⁶⁴ Melatonin sentezinde serotoninin N-asetilasyonu hız-kısıtlayıcı basamaktır. Omurgalılarda melatonin esasen pineal bezde sentezlenmekle birlikte bazı spesifik uyanlarla retina, cilt ve gastrointestinal sistemde de dolaşıma karışan melatonin sentezlenir.⁶⁵ Melatonin 5-metoksi grubu ve N-asetil yan zinciri olmak üzere melatoninin özgülüğünü ve amfipatisini belirleyen iki önemli fonksiyonel gruba sahiptir. Melatonin lipofilik yapısı ve pKa'sından dolayı kan-beyin bariyerini rahatça geçer. Sentezlenen melatoninin büyük bir kısmı beyin üçüncü ventrikülünden serebrospinal sıvıya direkt olarak difüze olur, geriye kalan kısmı ise tüm dokulara dağılmak üzere kan dolaşımına salınır.⁶⁶ Dolaşımdaki melatonin 6-hidroksimelatonin bileşiğine dönüşmek üzere P-450 karaciğer enzimince 6-karbon seviyesinden hidroksillenerek metabolize edilir. Bu reaksiyonun ardından melatoninin temel üriner metaboliti olan 6-sulfatoksimelatoninini üretmek üzere sulfirik veya glukuronik asilde konjugasyonu gerçekleşir. Son basamakta konjuge melatoninle çok az miktarda metabolize olmamış melatonin böbrekler yoluyla dolaşımdan uzaklaştırılır.⁶⁷

2.7.2. Melatonin Reseptörleri ve İletim sistemleri

Pek çok doku üzerinde farmakolojik yapıları ile birlikte melatonin bağlanma bölgeleri tanımlanmıştır.⁶⁹⁻⁶⁹ Melatoninin pek çok önemli etkisinin yüksek afiniteli G-protein bağlı spesifik reseptörlerin aktivasyonu üzerinden gerçekleştiği kabul edilmektedir. Dört farklı melatonin reseptör alt tipi mevcuttur. İki membran bağımlı reseptörlerken diğer ikisi nükleer reseptörlerdir. Membran melatonin reseptörleri MT₁ (Mel 1a) ve MT₂ (Mel 1b) melatonin reseptör alt tipi olarak, kinetik özellikleri ve farmakolojik profilleri üzerinden sınıflandırılmaktadır.⁶⁹ MT₁ ve MT₂ melatonin reseptör subtipleri insanlarda ve diğer

memelilerde yer almaktadır. MT₂ melatonin reseptörü insan MT₂ melatonin reseptörüyle karşılaştırıldığında ¹²⁵I-melatonine daha düşük afinite göstermektedir.

Melatonin ayrıca RZR α ve RZR β olarak bilinen retinoid nükleer hormon reseptörlerinin ligandıdır.⁷⁰ Her iki reseptörde santral ve periferik sinir sisteminde yer alır ve hücre farklılaşması ile immün sistemin düzenlenmesinde rol alır.⁷¹ *In situ* hibridizasyon deneylerinde fare beyinlerinde ve spinal kordun dorsal kökünde yer alan pek çok sensorial nöronları içeren bölgelerde RZR β melatonin reseptörlerinin mRNA ekspresyonu gösterilmiş, spinal kordun dorsal kökünde motor kontrolde yer alan nöronlarda ise gösterilememiştir.⁷² Bu sonuçlar RZR β 'nın sensoriyal sistemde transkripsiyon faktörü olarak spesifik bir rol üstlendiği gerçeğini desteklemektedir. Diğer taraftan RZR α melatonin reseptörünün inflamatuvar reaksiyonda rol aldığına inanılmaktadır. Ayrıca Steinhilber ve ark. melatoninin RZR α reseptörü üzerinden B-lenfositlerdeki önemli bir inflamatuvar mediatör olan 5-lipooksijenaz (5-LOX)'ın ekspresyonunu down-regüle ettiğini göstermişlerdir.⁷³ Halen etki mekanizmasındaki hedefler üzerindeki detaylar tam olarak bilinmemesine rağmen melatoninin nükleer reseptörler üzerinden ağrı modülasyonundaki rolü inkar edilemez.

Melatoninin antinositif ve antiinflamatuvar etkileri esasen adenil siklaza negatif bağlı spesifik membran-bağımlı reseptörler üzerinden gerçekleşmektedir. Bu daha önce pek çok deneysel çalışmada gösterilmiştir.⁷⁴ Melatonin reseptörünün aktivasyonu ayrıca siklik guanozin monofosfat (cyclic-GMP)'ı artırır. Ca⁺², diaçilgliserol, inositol fosfat ve araşidonik asit gibi diğer mediatörler de melatonin tarafından negatif yönde modüle edilir.⁶⁵ Melatoninin etkileri ayrıca elektrofizyolojik çalışmalarda oositlerdeki MT₁ ve MT₂ reseptörleri üzerinden gösterilmiştir. Bu çalışmalarda melatoninin fosfolipaz-C kaskadı üzerinden kalsiyum bağımlı klorid akımını aktive ettiği ve bu etkinin spesifik MT₁/MT₂ reseptör antagonistleri tarafından inhibe edildiği ortaya konmuştur.⁷⁵

Bunun yanında melatonin fosfokinaz-C α tarafından kalmodilinin fosforilasyonunu indükleyerek kalmodulinin hedef enzimiyle etkileşimini engelleyebildiği düşünülmektedir.⁷⁶ Bu dikkate değer bir öneridir çünkü kalmodin kinaz II, santral sensitizasyona yol açan periferik noksiyoz uyarıya yanıt olarak, spinal korda CREP (*cyclic AMP responsive element binding protein*) fosforilasyonunun sürdürülmesinde regülatuar rol oynar.

Nositif transmisyonunda görevli MT₁ ve MT₂ melatonin reseptörleri sinir sistemi yapılarında ayırt edilmiştir. Otoradyografi çalışmaları melatonin reseptörlerini talamus, hipotalamus, anterior pitüiter, spinal kordun dorsal boynuzu, spinal trigeminal trakt ve trigeminal nükleusta belirlemiştir.^{77,79} Melatonin için reseptör bağlanma bölgeleri superfisyal laminada en yoğun olmak üzere spinal dorsal boynuz boyunca yerleşimlidir.⁷⁸⁻⁸⁰ Spesifik

olarak melatonin reseptörleri ağrı kontrolünden sorumlu olduğu düşünülen bölgeler olan spinal kordun I-V ve X. laminalarında dağılmıştır.⁷⁵ Melatonin reseptörlerinin sensoriyal nöronlar ve spinal kordaki anatomik dağılımı bu reseptörlerin nosiseptif transmisyonunda rol oynadığı savını desteklemektedir. Doğrusu melatoninin spinal nosisepsiyon üzerinde inhibitör etkisi olduğunu gösteren davranışsal ve elektrofizyolojik çalışmalar mevcuttur.⁸¹⁻⁸²

2.7.3. Melatoninin Analjezik Etkileri

Melatonin esasen pineal bez tarafından üretilen endojen bir indoleamindir. Melatoninin kronobiyotik, antioksidan, antihipertansif, anksiyolitik ve sedatif olduğu ispatlanmıştır, bunun yanında melatoninin analjezik rolunu destekleyen deneysel ve klinik veriler mevcuttur.⁸³⁻⁸⁴

Deneysel çalışmalarda melatonin doz bağımlı olarak potent analjezik etkileri gösterilmiştir.^{85,87} Klinik çalışmalarda melatoninin kronik ağrılı hastalarda (fibromiyalji, irritabl barsak sendromu, migren) analjezik yararı gösterilmiştir.⁸⁸⁻⁸⁹ Melatoninin analjezik etkisinin altında yatan fizyolojik mekanizma açıklığa kavuşturulamamıştır. Analjezik etki Gi-melatonin reseptörleri, Gi-opioid μ reseptörleri veya GABA-B reseptörlerindeki, dolaylı olarak ağrı ve anksiyetede azalmaya yol açan, bilinmeyen değişimlerle ilişkili olabilir. Ayrıca melatoninin tekrarlayan uygulamaları uykuyu düzenler ve böylece anksiyeteyi ve dolayısıyla da ağrı seviyesini azaltıyor olabilir⁹⁰. GABA-B, opioid ve melatonin membran reseptörleri Gi-protein kenetli reseptörlerdir ve uyarı ile ikincil haberci c-AMP konsantrasyonunu azaltırlar.⁹¹⁻⁹² GABA-B reseptörü agonistlerinin analjezik özelliğe sahip oldukları gösterilmiştir.⁹³⁻⁹⁴ Günümüzde melatoninin opioid ve GABA-B reseptörleri üzerindeki modülasyon fonksiyonu ve intrasellüler olarak temel ikincil haberci olan c-AMP üzerinde yarattığı değişiklikler bilinmemektedir.⁹⁰

2.7.4. Melatoninin Nosisepsiyon Üzerine Etkileri

Akut Ağrı

Melatonin farklı noksiyoz uyaranlara önemli oranda azalmış nosiseptif yanıt üretir. Kuyruk sıkıştırma, sıcak-levha veya sıcak-su testleri gibi akut ağrı modellerinin kullanıldığı kemirgen hayvan deneylerinde intraperitoneal (i.p.) veya intraserebroventriküler (i.c.v.) melatoninin potent ve uzun etkili antinoseptif etkinliği olduğu gösterilmiştir.^{95,100} Melatoninin ağrı üzerine etkilerine dair ilk birdiri 1969 yılında yayınlamıştır.¹⁰¹ Bu ve diğer

alışmalar plazma melatonin seviyesinin yüksek olduğu gece saatlerinde hayvanların nosisepsiyona daha az duyarlı olduğu ve kuyruk sıkıştırma testinde morfine daha duyarlı oldukları gösterilmiştir.¹⁰²⁻¹⁰³ Bunun dışında melatonin ilişkili uzun süreli analjezinin naloksanla bloke edildiğinin gösterilmesi melatoninin opioid reseptörlerini etkilediği fikrini doğurmuştur.⁹⁵ Bundan başka intratekal melatonin uygulamasının doz bağımlı olarak spinal *wind-up*'ı inhibe ettiği gösterilmiştir.⁸²

İnflammatuar Ağrı

Melatoninin kronik ve akut inflamasyonu baskıladığını gösteren pek çok çalışma mevcuttur.¹⁰⁴⁻¹⁰⁵ örneğin ratlarda sub-plantar karragenan enjeksiyonuna bağlı nosiseptif yanıtın ve hiperaljezinin önemli oranda melatoninle engellendiği gösterilmiştir. Ayrıca melatonin karragenan ilişkili demi de inhibe etmektedir.¹⁰⁶ Bundan başka indometazin ve melatonin karragenandan önce birlikte uygulandığında yalnızca indometazin uygulamasına göre anti-inflammatuar etkinin daha fazla olduğu görülmüştür.¹⁰⁶ Melatonin tedavisi ayrıca inflamasyonla yakından ilişkili iki bileşik olan nitrik oksid (NO) ve malondialdehid (MDA) seviyelerinde önemli oranda düşüşe sebep olur.¹⁰⁷ Melatonin karragenan kullanılan ratlarda prostaglandin gibi inflammatuar ajanların salınımını bloke edebilir aynı zamanda inflamasyon bölgesine polimorfonükleer hücrelerin toplanmasına aracılık edebilir.¹⁰⁸ Bu bilgiler göstermektedir ki melatonin prostoglandinlerin etkisini inhibe ederek inflammatuar kökenli ağrıyı azaltabilmektedir.

Nöropatik Ağrı

Hayvan modellerinde melatonin nöropatik ağrıyı azaltmaktadır. Farelerde siyatik sinirin kısmi bağlanması ile elde edilen nöropatik ağrı modelinde melatonin termal hiperaljeziyi önemli oranda azaltmıştır ve bu allodinik etkiyi L-arjinin ve naloksan ile tersine çevirerek NO sentazın ve opioid reseptörlerin bu yanıtın sorumlu oldukları ortaya konmuştur.⁸⁶ L5-L6 spinal sinirleri bağlanan ratlarda melatoninin antiallodinik etkisi gösterilmiştir.¹⁰⁹ Bu antiallodinik etki hem MT₂ melatonin reseptörü antagonisti (luzindol ve 4P-PDOT) hem de naltrekson (nonselektif opioid reseptör antagonisti) tarafından engellenmiştir. Melatoninin antinosiseptik etkisinin MT₂ melatonin ve opioid reseptörlerinin aktivasyonu ile ilişkili olabileceği savı bu konuyla ilgili daha fazla çalışma yapılması gerektiği gerçeğini destekler

2.7.5. Melatoninin Antinosiseptif Etkiliğinin Etki Mekanizması

Melatonin reseptör aktivasyonu; melatonin ilişkili antinosisepsiyonda MT₁ ve MT₂ melatonin reseptörleri nosiseptif, inflammatuar ve nöropatik ağrı modellerinde önemli rol oynar.^{109,112} Melatonin reseptörleri Gi-protein adenil siklaz çifti üzerinden kendi ikinci haberci reseptör sistemine bağlıdır.⁶³⁻⁶⁸⁻¹¹³ Melatonin opioidlerle benzer bir şekilde Gi-protein aracılığıyla intrasellüler siklik AMP seviyesini düşürür, yine melatonin opioidlerle aynı şekilde K⁺ ve Ca⁺² iyon kanalı fonksiyonunu değiştirir.⁶⁵

Opioidlerle etkileşim; melatonin ile endojen opioidler arasında, hem insanda hem hayvanda, bir feedback mekanizmasının olduğu düşünülmektedir.¹¹⁴ Çünkü pek çok deneysel çalışmada naloksanın melatoninin antinosiseptif etkilerini azalttığı gösterilmiştir. Ayrıca pek çok hayvan türünde pineal bezde opioidderjik sinir lifleri bulunmuştur.¹¹⁵ Opioid reseptörleri; ile proopiomelanokortin, proenkefalin ve prodinorfinden türeyen opioid peptidleri memeli pineal bezinde bulunmaktadır.¹¹⁶⁻¹¹⁸ Melatonin uygulamasından sonra pitüiter hücrelerin beta-endorfin salgıladığı bulunmuştur.¹⁰⁰⁻¹¹⁷

İyon kanalları üzerine etkileri; Kalsiyum kanalları inflammatuar ve nöropatik ağrı ile ilişkili nöronal sensitizasyonun gelişiminde ve sürdürülmesinde kritik öneme sahiptir.¹¹⁹ Ayar ve ark. rat dorsal kök ganglion nöronları kültüründe melatoninin voltaj-bağımlı kalsiyum kanallarından içe doğru akımı inhibe ettiğini ve intrasellüler serbest Ca⁺² konsantrasyonunun azaldığını bildirmişlerdir.¹²⁰ Nöropatik ağrı tedavisinde kullanılan gabapentinin de kalsiyum kanalları üzerinde benzer etki yarattığı bilinmektedir.

Araşidonikasit ürünleri ile etkileşim; 5-LOX ürünlerinin lökositleri harekete geçirdiği ve aktivasyonu ile doku hasarı ve hiperalejiye yol açtığı bilinmektedir.¹²¹ Daha önceki bildiriler göstermiştir ki siklooksijenaz (COX) ve 5-LOX'un ikili inhibisyonu ratlarda potent analjezik ve antiinflammatuar etki ile sonuçlanmıştır.¹²² Melatoninin insan B lenfositlerinde 5-LOX gen ekspresyonunu baskıladığı görülmüştür.⁷³ Ayrıca melatoninin antiinflammatuar etkisi prostaglandin ürünlerindeki azalma ile ilişkili olabilir çünkü karragenan uygulanmış ratlarda melatonin COX-2 ekspresyonunu engellemektedir.¹⁰⁸⁻¹²³ Li ve ark. melatoninin pineal bez kültüründe araşidonik asit salınımını, mRNA ekspresyonunu ve sitozolik fosfolipaz A₂ proteinin regülasyonunu negatif yönde etkileyerek inhibe ettiğini göstermişlerdir.¹²³

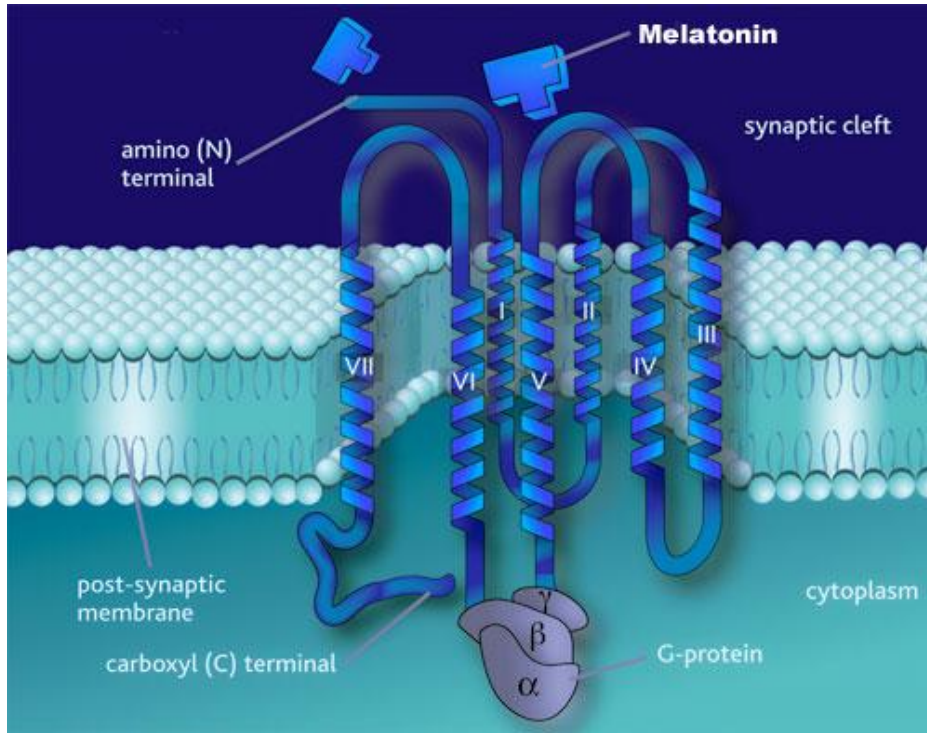
2.7.6. Melatoninin Çeşitli Etkileri

Melatonin ve immün sistem; melatoninin lenfosit ve makrofaj yerleşimli spesifik bağlanma bölgeleri ile olan direkt etkileşiminden ötürü pek çok ilave antiinflatuar etkisi vardır.¹²⁴⁻¹²⁵ Nükleer faktör kapa B (NFκB) immün sistemde önemli rol oynar ve tümör nekrozis faktör-α, interlökin-1, growth faktörler, LPS ve serbest radikaller gibi uyarılarla dakikalar içinde aktive olur.¹²⁶ Pek çok deneysel modelde gösterilmiştir ki¹²⁷ melatonin pro-inflatuar sitokinlerin ve NFκB'nin üretimini inhibe etmektedir.¹²⁸⁻¹²⁹

Melatonin ve GABA'eriik sistem; bazı çalışmalar melatoninin GABA_A reseptörünü modüle ettiğini göstermiştir.¹³⁰ Melatonin rat serebral korteksinde *in vitro* olarak GABA'yı ve GABA_A reseptörünün muskimol (GABA_A reseptörünün agonisti) afinitesini artırır.¹³¹ Melatoninin bu etkisi etkisi çok iyi bilinen diyazepam benzemektedir, çünkü her iki bileşik de GABA bağlanma bölgesini % 60-70 artırır.¹³¹ Melatoninin farelerde sıcak-levha testindeki antinosiseptif etkisi spesifik bir benzodiyazepin reseptör antagonisti olan flumazenil tarafından inhibe edilebilir.⁹⁷ Melatoninin benzodiyazepin benzeri agonist etki ile GABA_A reseptör-selektif sinerjizm gösterdiği düşünülmektedir.

Melatonin, serbest radikaller ve NMDA reseptörleri; son çalışmalar serbest radikallerin ve reaktif türlerin nöropatik ve inflammatuar ağrı gibi çeşitli ağrı tiplerinde rol aldığını desteklemektedir. Reaktif oksijen türlerinin ($\cdot\text{O}_2$, NO, H_2O_2 ve $\cdot\text{OH}$) üretiminin inflamasyon alanında olduğunu ve doku hasarına yol açtığını gösteren pek çok kanıt mevcuttur.¹⁰⁴⁻¹⁰⁸⁻¹²⁷ İnflamasyon esnasında reaktif oksijen ve nitrojen türlerinin fazla üretimi oksidatif strese yol açar, lipid peroksidasyonu artar dolayısıyla MDA seviyesi, konjuge çift-bağlı molekül sayısı kanda yükselir beraberinde endojen antioksidanlardan vitamin C ve E tüketimi olur.¹⁰⁸ Ratlarda spinal sinir ligasyonu ile yapılan nöropatik ağrı modelinde serbest radikal temizleyiciler saatler boyunca, mekanik hipersensitiviteyi tümüyle azaltmaktadır.¹³² Bununla ilişkili olarak melatonin ve metabolik türevleri serbet radikal temizleyici olarak fonksiyon görmektedir.¹²⁷ Melatonin ayrıca beyinde peroksidleri elimine eden temel enzim olan glutatyon peroksidaz enzimi gibi pek çok antioksidan enzimin aktivitesini stimule eder.¹³³ Geceleri melatonin seviyesinin artışı ile antioksidan enzim aktivitelerinin artışı arasında ilişki olduğunu gösteren kanıtlar mevcuttur.¹²¹ Hidroksil radikaller bilinen en noksiyoz oksijen radikali olduğundan beyin glutatyon peroksidazın indüksiyonu melatoninin potent nöroprotektif etkilerini gösterdiği en önemli mekanizma olabilir. Melatonin ayrıca karregen an ile yapılan deneysel akciğer hasarından sonra akciğerde NO üretimini inhibe etmekte ve iNOS ekspresyonunu azaltmaktadır.¹⁰⁴ Melatoninin hipokampal uzun-dönem potensiyalizasyonu önemli oranda inhibe ettiği bildirilmiştir.¹³⁴ Bundan başka melatoninin

çeşitli beyin alanlarında NMDA-ilişkili aktiviteyi deprese ettiğini elektrofizyolojik deneyler ortaya koymuştur.¹³⁵ Melatonin ayrıca rat kortikal hücrelerinde, serebellumda ve striatumda NMDA-bağımlı nöronal NOS (nNOS) aktivasyonunu azaltmaktadır.¹³⁶ Bu nedenle melatoninin beyin üzerine etkilerinin en önemli kısmının NMDA-bağımlı eksitasyonu inhibe etmesi ile ilişkili olduğu söylenebilir ve bu antioksidan aktivitesi ve/veya nNOS inhibisyonu ile de birleştirilebilir.¹³⁷



Şekil 5. Melatonin reseptörü

Melatoninin antioksidan enzimleri uyarıcı ve lipid peroksidasyonunu azaltıcı özellikleri beyin dokusunu oksidatif değişikliklerden koruyucu etkisi olabileceğini düşündürmektedir.¹³⁸

Melatonin ve uyku; kan melatonin düzeyi, geceleri gündüzden daha yüksektir. Melatonin uykunun başlangıcı, latent evresi ve kalitesi ile ilişkilidir.¹³⁹⁻¹⁴⁰

Melatoninin uyku üzerindeki bu etkilerinin hipotermik etkisinin ve termoregülasyona bağlı bir cevabının sonucu olabileceği belirtilmiştir.¹³⁹ Başka bir görüşe göre; melatoninin uyku sürecindeki etkisi derinlemesine incelenmiştir ve aralarındaki ilişki bir hayli karışıktır.¹⁴¹ Melatonin üretimi için gerekli olan sadece gece karanlığıdır. Gece vakti dolaşımında melatonin

seviyesindeki yükselişin başlangıçta uykuya yol açtığı ve bazı kişilerin sakin bir uyku geçirdikleri görülmektedir. Son yıllarda melatoninin doğrudan bir hipnotik olamayacağı yolundaki genel görüş hakimdir. Melatonin ayrıca vücut ısısını da bir miktar azaltır ki bu da uykuya sebep olabilir.¹⁴² Uyku bozukluğu olan yaşlılarda serum melatonin konsantrasyonu ve idrarda 6-hidroksimelatonin sülfat düzeyi aynı yaştaki uyku problemi olmayan kişilere oranla daha düşük bulunmuştur.^{143,145} Yetişkinlere oral 5mg/gün dozda melatonin verildiğinde uykunun başlama hızı ve uyku kalitesi artmaktadır. Melatoninin fizyolojik doz (250 µg)'dan farmakolojik doza (1-10 mg) kadar kullanımı mevcuttur. Uykuya dalmanın kolaylaştırılması ya da uyku süresinin uzatılması için kullanıldığında uyku zamanı yaklaşık olarak 30 dakika öne alınır.¹⁴⁴⁻¹⁴⁶ Melatonin uykusuzluk sorunu olan yaşlı kimselerde, REM uyku düzensizliğinde, huzursuz bacak sendromu olan kişilerde, gecikmiş uyku fazı sendromu olanlarda, uykusuzluk sorunu olan manik kişilerde ve fibromiyaljisi olan hastalarda uyku sürecinin arttırılmasında çeşitli derecelerde başarılı düzeyleriyle kullanılmıştır.¹⁴²

Melatonin ve yaşlanma; melatoninin sirkadiyen ritmi 1 yaş civarında gelişir ve 1-3 yaş arasında en yüksek seviyesine ulaşır; daha sonra yavaş yavaş düşmeye başlar. İlerleyen yaş ile birlikte pineal bezin ritmi bozulur ve gece pik değerleri olmasına rağmen melatonin seviyesi azalmaya başlar.¹⁴⁷⁻¹⁴⁸ Yaşlanma esnasında organlarda oluşan anatomik ve fonksiyonel dejenerasyon serbest radikallerin oluşturduğu hasara bağlanmaktadır. Nörodejeneratif bozuklukların birçoğunda serbest radikal hasarı kesin olarak gösterilmiştir. Melatonin güçlü bir hidroksil radikal toplayıcısı olduğundan, melatonin kaybı beynin oksidatif atakla ileri derecede hasarına neden olur. Böylece yaşlanma, endojen melatonin seviyesindeki belirgin azalmayla ilişkili olup, yaşlanma sürecinde sinir dokusu tahrip edici serbest radikallere daha fazla maruz kalır. Teorik olarak melatonin uygulaması bu durumların oluşumunu geciktirebilir.¹⁴⁹ Birçok organda olduğu gibi pineal bez fonksiyonu da yaşlanma ile birlikte azalır. Yaşlanma sürecinde, geceleri melatonin seviyesinde görülen artışların kademeli olarak azalması bu dejenerasyonun oldukça açık göstergesidir.¹⁴⁹ Pineal melatonin sentezinin yaşlanma ile azalmasını açıklayan en sık önerilen görüş, pinealosit membranı üzerinde bulunan β-adrenerjik reseptör sayısındaki azalmadır. Gece β-adrenerjik reseptörler, pineal bez içine sempatik nöronlardan norepinefrin salgılanmasına aracılık etmekte ve melatonin üretiminin artmasına neden olan bir dizi olayı başlatmaktadır.¹⁴⁴⁻¹⁴⁷⁻¹⁴⁹

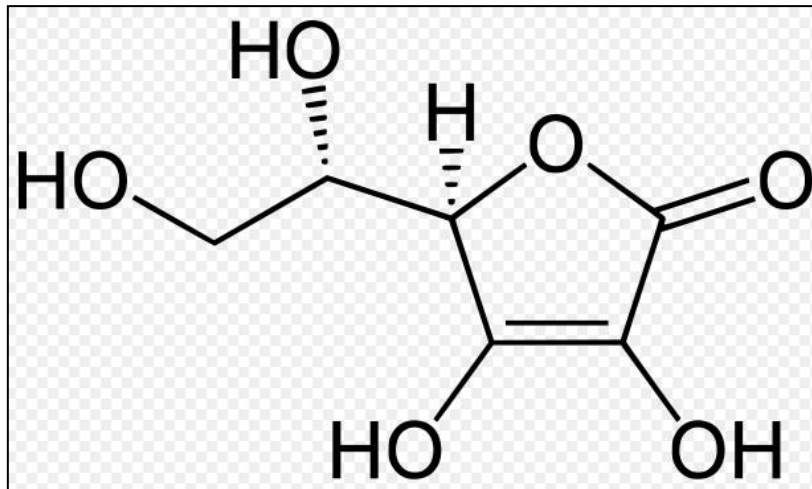
Melatonin ve malignensi; deneysel hayvan çalışmalarında tümör oluşumunu pinealektominin arttırdığı, melatoninin ise azalttığı görülmüştür.¹⁵⁰ Melatonin kanser hücrelerinin çoğalmasını, tümör büyümesini ve metastaz sayısını azaltmaktadır.

İncelemelerde prostat ve meme kanseri olan hastalarda melatonin seviyeleri düşük bulunmuştur.¹⁵¹

2.8. Vitamin C

C vitamini doğal olarak bulunan en güçlü indirgeyici ajanlardan biridir ve vücutta önem taşıyan çeşitli hidroksilasyon reaksiyonlarında görev alır.¹⁵²⁻¹⁵³ Kimyasal olarak glukoza benzeyen C vitamini kapalı formülü $C_6H_8O_6$ olan bir ketolaktondur(Şekil 6). L-askorbik asit ve D-askorbikasit olmak üzere iki şekli mevcuttur. D-askorbik asit inaktiftir. L izomeri ise biyolojik olarak aktif formudur. C vitamini denildiği zaman aktif olan L-askorbik asitten bahsedilir.¹⁵⁴ Bitkiler ve hayvanların birçoğu D-glukozu kullanarak D-glukuronik asit ve L-glonikasit üzerinden bu vitamini sentezlerler.¹⁵³ Ancak insanlarda ve kobay, gine domuzu, kuş, balık gibi hayvanlarda L-gulonolakton oksidaz enziminin olmamasından dolayı C vitamini sentezlenemez.¹⁵⁵

C vitamininin önemli kaynakları arasında, domates, patates (özellikle kabukları), turunçgiller, ekşi ve kabuksuz meyveler, yeşilbiber, çiğ lahana, kavun, karpuz ve yeşil yapraklı sebzeler bulunur. İnce barsaklardan emilen C vitamini 100 mg' a kadar % 95 oranında emilirken, miktar arttıkça emilim azalır. 1 gr C vitamini alındığında emilim oranı, %70' lere kadar düşer. Suda çözünen C vitamini, vücutta depolanamaz ve her gün alınması gerekir. Fazla C vitamini, idrarla oksalat şeklinde atılır.¹⁵²⁻¹⁵³



Şekil 6 Vitamin C kimyasal yapısı

2.8.1 Vitamin C'nin Görev Aldığı Metabolik Olaylar

Vitamin C suda çözünen en güçlü antioksidan moleküldür. İnsanlarda sentez edilmediğinden diyetle alınması gerekir. Organizmada kolayca dehidroaskorbik aside oksitlenebilir. Başlıca fizyolojik rolü kapiller permeabiliteyi azaltmak ve antihemorajik bir etki oluşturmaktadır.¹⁵⁶⁻¹⁵⁷

Askorbik asit, enzimlere elektron taşıyarak redükleyici eşdeğerlerini meydana getirmek yoluyla bir dizi hidroksilasyon ve amidasyon reaksiyonunda kofaktör olarak görev alır. Askorbik asit, serbest radikallerle etkileşen bir hidrojen atomu ($H^{\cdot}$) vericisi rolü oynayarak, toksik olmayan bileşiklere dönüştürür ve antioksidan gibi etkir.¹⁵⁶ Antioksidan etkisi yanında oksidan etki de gösterir. Askorbik asit proteine bağlı ferrik demiri uzaklaştırarak ya da doğrudan indirgeyerek Fenton reaksiyonunda hidrojen peroksit ile etkileşmeye ve sonunda hidroksil radikali ($OH^{\cdot}$) oluşturmaya uygun ferröz demire dönüştürür. Bu özelliğinden dolayı vitamin C, serbest radikal reaksiyonlarının önemli bir katalizörü veya bir prooksidan olarak değerlendirilir.¹⁵⁶ Katekolaminlerin (noradrenalin, adrenalin) sentezinde devreye girer ve cAMP'nin etkilerini potansiyalize eder, vücudun strese olan yanıtında önemli bir vitamindir.¹⁵⁶ Sitokrom P-450 sistemiyle oksidasyonları kolaylaştırarak detoksifikasyon görevi yapar.¹⁵⁶ Methemoglobinin hemoglobin indirgenmesini sağlamaktadır, yani methemoglobin redüktazla aynı görevi yapar.¹⁵⁶ C vitamini kollajen sentezinde rol alan hidroksiprolin ve hidroksilizin aminoasitlerinin oluşumunu sağlayan protokollajen hidroksilazın yapısında, ko-faktör olarak görev yapar.¹⁵⁸ Askorbik asitin, β -hidroksi bütirik asit olarak bilinen ve enerji üretiminde yağ asitlerinin mitokondri içine transferini sağlayan karnitin biyosentezinde gerekli bir yapı olduğu ve karnitin sentezi için gerekli β -bütirotetainin hidroksilasyonunda ko-faktör olarak rol oynadığı düşünülmekle birlikte C vitamini sentezinde rol oynayan glukonolaktonaz enzimi bulunmayan farelerde yapılmış bir çalışmada C vitamini sentezi olmamasına rağmen, karnitin sentezinin devam ettiği gösterilmiştir.^{159,161} Tirozin metabolizmasında, mikrozomal ilaç metabolizmasında, adrenallerde antiinflamatuvar steroidlerin sentezinde, folik asit metabolizmasında ve lökosit fonksiyonlarında, safra asidi sentezinde C vitamini etkili olmaktadır.¹⁶² Oksidatif DNA hasarını ve lipid peroksidasyonunu azaltan C vitamini, santral sinir sistemindeki zararlı oksidanları azaltır. Yine bu mekanizmayla okside LDL'ler aracılığıyla meydana gelen endotelial permabilite artışının önlediği gösterilmiştir.¹⁶³ Sindirim sırasında nitrozaminlerin oluşumunu inhibe eder. Membranda oluşan tokoferol radikallerini rejenere eder.¹⁶⁴

2.8.2. Vitamin C'nin Farmakokinetik Özelliği

Askorbik asit, ağırlıklı olarak ince barsağın üst kısmında duodenum ve proksimal jejunumdan sodyuma bağımlı aktif transport mekanizması yoluyla emilir. Bu absorpsiyon doyurulabilir özelliktedir. Absorbe olan miktar dozla azalmaktadır. Yüksek konsantrasyonlarda emilim pasif difüzyon yoluyla olur.¹⁵⁶ Askorbik asidin plazma konsantrasyonu 12 mg/L'yi aştığında idrardan elimine olur. Oksalat ve dioksoglonik asit idrardan atılan başlıca metabolittir. Askorbik asitin vücuttaki yarı ömrü 10-20 gündür. Besinlerle alınamazsa askorbik asit depoları 2-3 haftada boşalır.¹⁵⁶

2.8.3. Vitamin C'nin Endikasyonları, Kontraendikasyonları ve Yan Etkileri

C vitamini preskorbüt, skorbüt, methemoglobinemi, gastroenteropati, sistinüri ve Ehlers-Danlos sendromu gibi vitamin C yetmezliği durumlarında, C vitamini gereksiniminin arttığı gebelik ve emzirme dönemlerinde, çok sigara içenlerde, tetrasiklin ve asetil salisilik asitle tedavide, bulaşıcı hastalıklarda, cerrahi girişimlerde ve diyaliz hastalarında kullanılır. Asidüri veya normal idrar pH'sı ve oksalüri ile birlikte görülen böbrek taşı vakalarında vitamin C verilmemelidir. Askorbik asit vücutta çok iyi tolere edilir. Yüksek dozlar nadiren diyare veya diürece neden olabilir, bunun dışında yüksek doz C vitamini verilmesinin toksik olmadığı bildirilmiştir. Uzun süre günde 1 g'dan fazla kullanımı böbrek taşı oluşumuna neden olabilir.¹⁵³⁻¹⁶⁵

2.8.4. Vitamin C'nin Analjezik Etkisi

Vitamin C antioksidan özelliğinin yanında nöroprotektif özelliği olan bir vitamindir.¹⁶⁶⁻¹⁶⁷ Ayrıca plazma vitamin C konsantrasyonunun cerrahi işlemlerden sonra azaldığı ve artmış oksidatif strese bağlı cerrahi geçiren hastalarda vitamin C ihtiyacının arttığı kanıtlanmıştır.¹⁶⁸ Literatürde vitamin C'nin akut ağrıyı azalttığına, kompleks rejyonel ağrı sendromunun prevelansını azalttığına ve postherpetik nevraljiye iyi geldiğine dair kanıtlar mevcuttur.^{169,173} Vitamin C'nin antinöroseptif etkisi ve etki bölgeleri henüz net anlaşılmamıştır; bununla birlikte vitamin C ağrıyı azaltmada önemli rol oynayan antioksidasyon ve nöromodülasyon gibi pek çok potansiyel fonksiyonlara sahiptir.¹⁷⁴ Reaktif oksijen türlerinin (ROS) inatçı ağrı türlerinde ağrı yollarının sensitizasyonunda rol aldığına dair kanıtlar mevcuttur. Örneğin nöksiyoz kemirgen pençesi (*hindpaw*) uyarısı veya sinir hasarı sonrası spinal kord ve periferik dokularda artmış ROS üretimi tespit edilmiştir.^{175,177}

Superoksid-üreten NADPH oksidaz Nox1 ve Nox2 enzimi bulunmayan farelerde inflamatuvar ve nöropatik ağrı modellerinde nosiseptif davranışın azaldığı ve NAPH oksidaz aracılı superoksid üretiminin ağrı sensitizasyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.¹⁷⁸⁻¹⁷⁹ Bundan başka hayvan modellerinde serbest radikal temizleyicileri veya superoksid dismutaz benzeri maddeler uygulanarak inflamatuvar ve nöropatik ağrı ekin bir şekilde inhibe edilmiştir.^{180,184} Vitamin C'nin suda çözünür olması ve idrarla kolaylı vücuttan atılabilmesi bunun yanında oral veya parenteral olarak yüksek dozlarda çok düşük yan etki oranı ile uygulanabiliyor olması vitamin C'yi ağrı tedavisi için daha önemli kılmaktadır.¹⁶⁸

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Araştırma Projesi

Bu tez projesi Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Etik Kurulu tarafından bilimsel ve etik açıdan uygun görülüp 21/11/2013 tarihinde onaylanmıştır. tezin numarası **TF2014LTP8** olarak belirlenmiştir.

3.2. Araştırma Bölgesi

Bu tez çalışması Çukurova Üniversitesi Tıp fakültesi Adana Balcalı Hastanesinde Anesteziyoloji ve Reanimasyon Ana Bilim Dalı postoperatif takip ünitesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı servisi ve Genel Cerrahi Ana Bilim Dalı servislerinde gerçekleştirilmiştir.

3.3. Araştırma Evreni ve Evrenin tanıtılması

3.3.1. Araştırma Evreni

Bu Tez araştırmasına 01.03.2014-01.11.2014 tarihleri arasında genel anestezi altında major abdominal cerrahi uygulanan, Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı ve Genel Cerrahi Ana Bilim Dalı takibindeki 165 erişkin hasta alınmıştır.

3.3.2. Araştırmaya Kabul Kriterleri

Bu tez araştırmasına 18-65 yaşları arasında, ASA I(Normal sağlıklı hasta),ASA II(Hafif sistemik hastalığı olan hasta), major abdominal cerrahi uygulanacak olan ve araştırmaya katılmayı ve tedavi almayı gönüllü olarak isteyen hastalar kabul edilmiştir.¹⁸⁵

3.3.3. Araştırmadan Dışlama Kriterleri

Bu tez araştırmasında 18- 65 yaş aralığı dışında olan, gebe veya laktasyon döneminde olan, uygulanacak farmakolojik tedaviye kontrendikasyonu olan, mental-psikiyatrik bozukluğu olan veya çalışmaya uyumu güçleştirecek ya da tıbbi risk oluşturabilecek herhangi bir ek problemi olan hastalar dahil edilmemiştir.

3.4. Araştırmanın Tipi

Bu tez araştırması, klinik randomize, çift kör plasebo kontrollü ilaç çalışmasıdır.

3.5. Örneklem

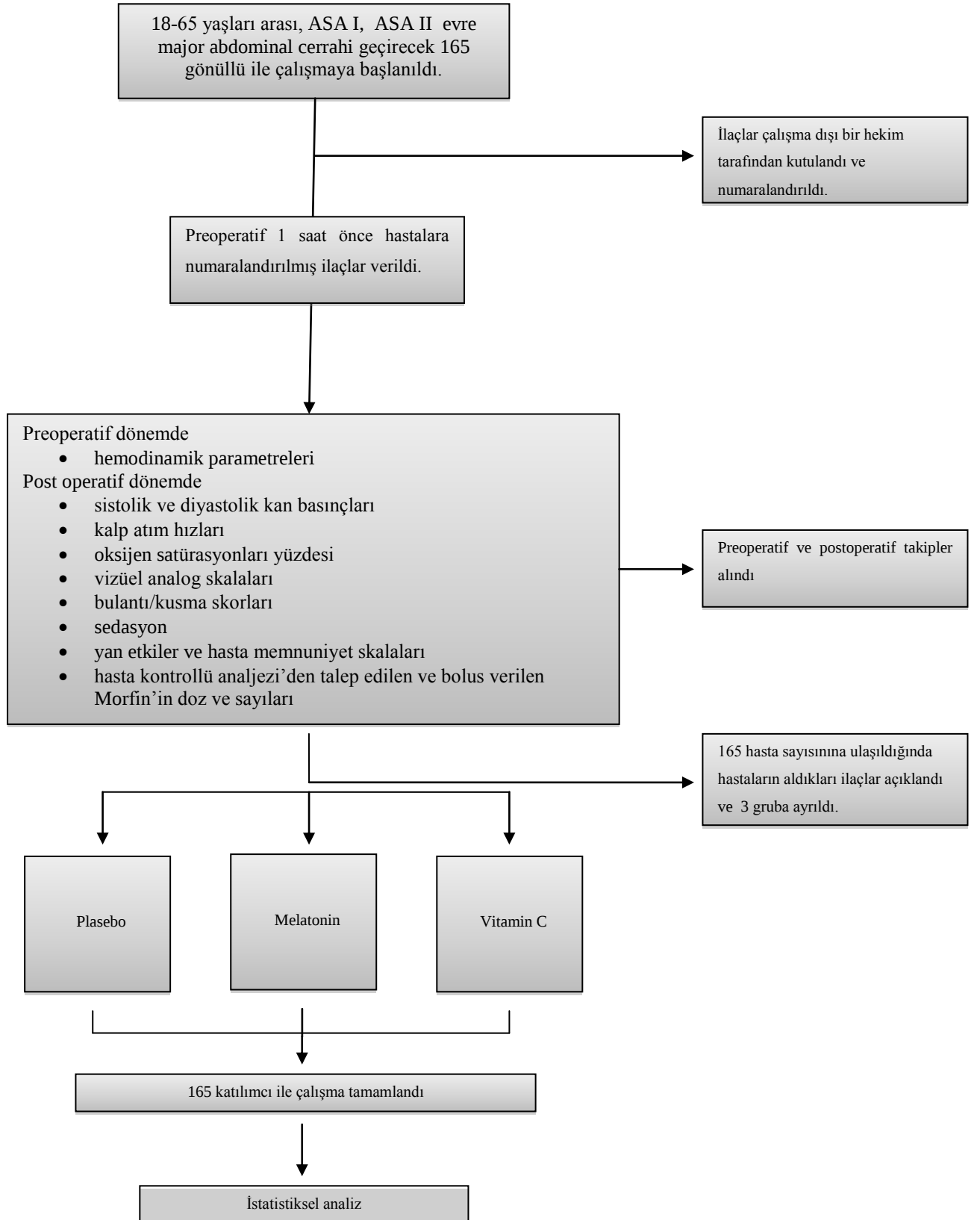
Bu tez araştırması örneklem büyüklüğü belirlenmesinde Kanazi ve arkadaşlarının yaptıkları randomize kontrollü, vitamin C'nin laparoskopik kolesistektomi cerrahisi sonrası morfin kullanımına etkisi çalışması kullanılmıştır.¹⁸⁶ Hesaplama sırasında $\alpha=0.05$ (yanılma payı), $\beta=0.90$ (testin gücü) olarak kabul edilmiş ve örneklem büyüklüğü her grupta 55(toplam 165) hasta olarak hesaplanmıştır.

3.6. Araştırmanın Bağımlı ve Bağımsız Değişkenleri

Bu tez araştırmasında bağımlı değişkenler olarak; sistolik ve diyastolik kan basıncı, kalp atım hızı, vücut ağırlığı, VKİ, farmakolojik tedavi, SO_2 , VAS, memnuniyet, ekstubasyon zamanı, derlenme zamanı PCA'den talep edilen analjezi sayısı, analjezi dozu kullanılmıştır. Kullandığımız bağımsız değişkenler ise; yaş, cinsiyet, uygulanan cerrahi türü olarak belirlenmiştir.

3.7. Randomizasyon

Çalışma grubundaki hastalar önceden kura yöntemiyle numaralandırılmış ve içeriği sadece çalışma dışı bir hekim tarafından bilinen 165 ayrı kutudaki ilaçtan birini operasyondan 1 saat önce alarak, hangi ilacı aldıklarını bilmeden dahil oldular. İzlem yapan hekim verileri hastanın aldığı ilacı bilmeden kayıt altına aldı. Çift kör izlem yöntemi uygulanan çalışmada tüm veri girişi tamamlandıktan sonra gruplar körlemeyi yapan doktor tarafından belirlendi. Hastalar bu aşamadan sonra plasebo, melatonin ve vitamin C alanlar olarak gruplandırılmış oldu. İstatistiki inceleme gruplar belirlendikten sonra yapıldı.



Şekil 7. Çalışma çizelgesi

3.8. Uygulama ve Müdahale Yöntemi

Tez çalışmasında tüm hastalara preoperatif 1 saat önce çalışma ilacı verildi. Ameliyat odasına alınan hastalarda rutin elektrokardiyografi (Drager Fabius GS EKG monitörü), non-invaziv kan basıncı (Drager Fabius GS Kan Basıncı modülü) ve periferik arteriyel oksijen satürasyonu (SpO₂) (Nelcor Oximax N600x) monitorizasyonu sağlandı. Tüm hastalara Tiopental 3-5 mg/kg ile anestezi induksiyonu yapıldıktan ve oksijen + azot protoksit + desfluran ile anestezi idamesi sağlandıktan sonra 0,5 mg/kg Rokuronyum kullanılarak entübe edilmesi ve anestezi idamesinde Desfluran (%5-6) + % 40 Oksijen + % 60 N₂O ile devam edildi. Tüm hastalara operasyon bitiminden 30 dakika önce intravenöz yolla 0.1 mg/kg Morfin ve 4 mg ondansetron hidroklorür, insizyon yeri kapatıldıktan sonra hasta uyandırılmadan intramuskuler Diclofenac Sodium 75 mg yapıldı. Postoperatif ağrı kontrolü her hasta grubunda postoperatif dönemde intravenöz yola takılan, Morfin içeren hasta kontrollü analjezi (HKA) cihazları ile analjezi uygulaması ihtiyaç dahilinde yapıldı. Preoperatif dönemden itibaren operasyon süresince hastalarımızın hemodinamik parametreleri, intraoperatif 5.dk, 15. dk, 30. dk, 45. dk ve 60. dk'lerde ölçülerek kaydedildi. Operasyon bitiminde her 3 grupta anestezik gazlar kesilerek hastalar % 100 oksijen ile ventile edildi. Kas gevşetici etkisini antagonize etmek için intravenöz prostigmin (0,05 mg/kg) ve atropin (0,015 mg/kg) kombinasyonu uygulandı. Spontan solunumu geri dönen olguların oda havası solurken, solunum sayısı ≥ 10 ve SpO₂ ≥ 95 olduğunda, kas gücünün normale döndüğü anlaşıldığında solunumlarının yeterli olduğu düşünülerek trekeal ekstübasyon gerçekleştirildi. Ekstübasyonu takiben hastalar derlenme odasına alındı. Maske ile 4-6 lt /dk oksijen verilerek postoperatif derlenme odasında 1 saat süreyle takip edildi. Takip ünitesinde hastaların ekstübasyon zamanları ve derlenme zamanları kaydedildi. Post operatif dönemde hastaların 5., 10., 30. dakikalarda, 1., 2., 4., 6., 8., 12. ve 24. saatlerde, sistolik ve diyastolik kan basınçları, kalp atım hızları, oksijen satürasyonları yüzdesi, vizüel analog skalaları, bulantı/kusma skorları, sedasyon, kaşıntı, hipotansiyon, bradikardi, allerjik reaksiyon gibi diğer yan etkiler ve hasta memnuniyet skalaları ve hasta kontrollü analjezi'den talep edilen ve bolus verilen Morfin'in doz ve sayıları kaydedildi. Postoperatif dönemde hastaların ilk 1. saatteki takipleri Postoperatif takip ünitesindeki hemşireler tarafından kaydedildi, sonraki saatlerdeki takipleri çalışmayı yürüten hekim tarafından kaydedildi.

3.9. Ölçeklerin Uygulanması

Hastaların ağrı değerlendirilmesi VAS (vizüel analog skala) ile yapıldı. Hastalardan bir ucundan 0 (hiç ağrı yok) ile diğer ucunda 10 (olabilecek en şiddetli ağrı) olan on cm'lik yatay bir çizgi üzerinde o anki ağrı şiddetini işaretlemeleri istendi ve cm cinsinden ölçüldü.

Hastaların memnuniyeti hasta memnuniyet skalası ile ölçüldü. Mükemmel, iyi, orta ve kötü olarak değerlendirmede bulunmaları istendi (**Tablo 6**).

Tablo 6. Hasta Memnuniyet Skalası

Mükemmel	Hiç ağrı yok, hasta rahat (VAS=0)
İyi	Çok hafif ağrı veya rahatsızlık, ek analjezi gerekmeyen (VAS=1-2)
Orta	Hafif derecede analjezi gerekli (VAS=3-4)
Kötü	Orta-şiddetli derecede ağrı veya genel anestezi gerektiren rahatsızlık (VAS>5)

Ramsay sedasyon skalası hastalarda sedasyonun düzeyini tespit için kullanıldı(**Tablo7**).¹⁸⁷

Tablo 7. Ramsay Sedasyon Skalası

1	Uyanık, endişeli, huzursuz veya ikisi birden
2	Uyanık, koopere, oryante, sakin
3	Uyuyor, sözlü uyarıya yanıt veriyor
4	Uyuyor, ağırlı uyarıya ılımlı yanıt veriyor
5	Uyuyor, ağırlı uyarıya yavaş yanıt var
6	Uyuyor, ağırlı uyarıya yanıt yok

Hastaların bulantı kusma durumlarının kaydedilmesi için **Tablo 8**'deki skala kullanıldı.

Tablo 8. Bulantı-kusma skalası

0	Yok
1	Hafif
2	Şiddetli

3.10. İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 20.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sayısal ölçümlerse ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum - maksimum) olarak özetlendi. Kategorik ölçümlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında Ki Kare test istatistiği kullanıldı. Sayısal ölçümlerin normal dağılım varsayımını sağlayıp sağlamadığı Kolmogorov Smirnov testi ile test edildi. Aynı bireyler üzerinde farklı zamanlarda yapılan sayısal ölçümlerinin zaman içindeki değişimini karşılaştırmada Tekrarlı ölçümler analizi kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0.05 olarak alındı.

Tablo 9. Çalışma takvimi

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Proje öneri formunun, bilgilendirilmiş onam formunun, etik kurul formlarının hazırlanması												
Gerekli izinlerin alınması, çalışma vakalarının belirlenmesi, vakaların takibi, istenen vaka sayısına ulaşılması												
Verilerin kodlanması ve bilgisayara girilmesi												
Verilerin değerlendirilmesi												
Tezin yazılması												

4. BULGULAR

4.1. Demografik Özellikler

Çalışmamıza kabul edilen tüm olgular çalışmayı tamamladı. Olguların (n=165) cinsiyet, yaş, boy, kilo, vücut kitle indeksi ve cerrahi operasyon süresi ile ilgili demografik değişkenleri **Tablo 10**'da gösterilmektedir. Hastaların ortalama yaşları $48,01 \pm 9,94$ olarak belirlenmiş olup gruplar arasında yaş ortalamaları açısından istatistik bir fark saptanmamıştır ($p=0,654$). Hastaların ortalama ağırlıkları $72,76 \pm 11,99$ olarak belirlenmiş olup gruplar arasında ağırlık açısından istatistik bir fark saptanmamıştır ($p=0,055$). Hastaların ortalama boyları $165,67 \pm 6,86$ olarak belirlenmiş olup gruplar arasında boy açısından istatistik bir fark saptanmamıştır ($p=0,205$). Hastaların ortalama VKİ'leri $26,41 \pm 3,37$ olarak belirlenmiş olup gruplar arasında VKİ açısından istatistik bir fark saptanmamıştır ($p=0,076$).

Tablo 10. Verilerin gruplara göre demografik dağılımı

	Toplam (n=165) Ort±SS Median (min-max)	Plasebo (n=55) Ort±SS Median (min-max)	Melatonin (n=55) Ort±SS Median (min-max)	Vitamin C (n=55) Ort±SS Median (min-max)	p
Yaş	$48,01 \pm 9,94$ 50,00(21-64)	$47,44 \pm 10,30$ 50,00(21-62)	$47,33 \pm 10,84$ 48,00(22-64)	$49,25 \pm 8,95$ 52,00(30-64)	0,654
Ağırlık	$72,76 \pm 11,99$ 70,00(48-105)	$69,95 \pm 12,00$ 70,00(48-99)	$75,60 \pm 12,57$ 78,00(50-105)	$72,75 \pm 10,86$ 70(50-96)	0,055
Boy	$165,67 \pm 6,86$ 165,00(145-180)	$164,51 \pm 6,90$ 165,00(145-180)	$166,45 \pm 6,79$ 165,00(150-180)	$166,05 \pm 6,85$ 165,00(155-180)	0,205
VKİ	$26,41 \pm 3,37$ 26,511(17,00-38,57)	$25,73 \pm 3,35$ 25,78(17,00-33,46)	$27,19 \pm 3,71$ 26,99(18,82-38,57)	$26,29 \pm 2,88$ 26,20(18,82-33,46)	0,076
Cerrahi süresi	$88,68 \pm 27,54$ 80,00(60-240)	$94,49 \pm 27,55$ 88,00(60-150)	$87,00 \pm 30,33$ 80,00(60-240)	$84,55 \pm 23,89$ 80,00(60-180)	0,133

p=Gruplar arası fark

Çalışmamızda gruplar arasında cinsiyet yönünden istatistiki fark yoktu($p=0,295$) Hastaların %24,8'i erkek ve %75,2'si kadındı (**Tablo 11**).

Tablo 11. Çalışma Grubu Cinsiyet Dağılımı

	Plasebo (n=55) Sayı(%)	Melatonin (n=55) Sayı(%)	VitaminC (n=55) Sayı(%)	Toplam (n=165) Sayı(%)	p
Erkek	10(18,2)	17(30,9)	14(25,5)	41(24,8)	0,295
Kadın	45(81,8)	38(69,1)	41(74,5)	124(75,2)	

p=Gruplar arası fark

Çalışmamızda bulunan 165 hastanın %30,9 tahbso, %23,0'ı intraabdominal kitle,%16,4'ü myomektomi operasyonu geçirmiştir(tablo 3). Ortalama cerrahi süresi $88,68 \pm 27,54$ olarak saptanmış olup gruplar arasında istatistiki fark saptanmamıştır (**Tablo 12**).($p=0,133$)

Tablo 12. Çalışma Gruplarında Cerrahi Türleri

	Plasebo (n=55) Sayı(%)	Melatonin (n=55) Sayı(%)	VitaminC (n=55) Sayı(%)	Toplam (n=165) Sayı(%)
Tahbso	23(41,8)	13(23,6)	15(27,3)	51(30,9)
İntra Abdominal kitle	18(32,7)	10(18,2)	10(18,2)	38(23,0)
Ooferektomi	1(1,8)	3(5,5)	4(7,3)	8(4,8)
Adneksiyal Kitle	2(3,6)	7(12,7)	4(7,3)	13(7,9)
Pelvik kitle	1(1,8)	1(1,8)	1(1,8)	3(1,8)
İntra Abdominal Apse	1(1,8)	4(7,3)	2(3,6)	7(4,2)
Akut Batın	0(0)	6(10,9)	5(9,1)	11(6,7)
Myomektomi	6(10,9)	9(16,4)	12(21,8)	27(16,4)
Diğer	3(5,5)	2(3,6)	2(3,6)	7(4,2)

4.2. İntraoperatif Dönemde Yapılan Ölçümlerin Analizi

İntraoperatif dönemde hastalardan sistolik, diyastolik kan basıncı ölçümleri, kalp atım hızı ve oksijen saturasyonu takipleri alındı. İntraoperatif dönemde her 3 grupta da sistolik kan basıncı ilk 1 saatlik dönemde değerlendirilmiş olup, perop 5. dakika sistolik kan basıncı değerinde gruplar arasında istatistiki anlamlı fark saptanmıştır($p=0,032$). Bu farklılık plasebo grubundaki sistolik kan basıncı ortalamasının diğer gruplara göre yüksekliğinden kaynaklanmıştır. Benzer şekilde perop 30. dakika sistolik kan basıncı ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı farklılık mevcuttur($0,020$). Bu farklılık vitamin C grubunda sistolik kan basıncı değerinin diğer gruplara göre düşük olmasından kaynaklanmıştır. Perop 45. dakika sistolik kan basıncı ölçümünde de istatistiksel anlamlı farklılık mevcuttur($0,009$). Fark plasebo grubunda diğer gruplara göre yüksek sistolik kan basıncı değerinden kaynaklanmaktadır (**Tablo 13**).

Tablo 13. Peroperatif Sistolik Kan Basınçları

Perop sistolik kan basınçları	Grup				
	Plasebo (n=55) Ort±SS	Melatonin (n=55) Ort±SS	Vitamin C (n=55) Ort±SS	Toplam (n=165) Ort±SS	p
Preop	134,82±20,48	135,07±18,00	131,56±11,64	133,82±17,09	0,489
Perop 5. dakika	126,24±23,94	118,07±15,39	117,87±16,15	120,73±19,18	0,032
Perop 15. dakika	114,89±22,11	113,18±17,39	112,82±13,37	113,63±17,89	0,812
Perop 30. dakika	118,76±17,69	117,87±18,29	111,07±8,80	115,90±15,83	0,020
Perop 45. dakika	121,91±20,23	114,93±15,02	112,78±12,04	116,54±16,49	0,009
Perop 60. dakika	120,55±17,97	118,44±14,50	114,22±10,48	117,73±14,79	0,073

p=Gruplar arası aynı zaman dilimindeki fark

Peroperatif diyastolik kan basınçları her üç grupta incelendiğinde perop 5.dakikada gruplar arası istatistiksel fark mevcuttu.(p=0,031) Bu fark plasebo grubunda diyastolik tansiyon ortalamasının diğer gruplardan daha yüksek olmasından kaynaklanmaktaydı. Perop 45.dakikada gruplar arası diyastolik tansiyon ortalaması istatistiksel farklıydı(0,023). Bu fark plasebo grubundaki diyastolik tansiyon ortalamasının diğer gruplardan daha yüksek olmasından kaynaklanmaktaydı. Perop 60. dakikada gruplar arası istatistiksel anlamlı fark mevcuttu(0,040) ve bu fark plasebo grubunda diyastolik tansiyon ortalamasının diğer gruplardan yüksek olmasından kaynaklanmaktaydı (**Tablo 14**).

Tablo 14. Peroperatif diyastolik kan basınçları

Perop diastolik kan basınçları	Grup				
	Plasebo (n=55) Ort±SS	Melatonin (n=55) Ort±SS	Vitamin C (n=55) Ort±SS	Toplam (n=165) Ort±SS	p
Preop	81,89±12,21	81,44±8,21	80,60±6,90	81,31±9,35	0,766
Perop 5. dakika	80,98±15,04	75,75±11,53	75,07±11,32	77,27±12,94	0,031
Perop 15. dakika	72,98±15,94	72,07±12,96	69,49±10,02	71,52±13,20	0,357
Perop 30. dakika	74,38±12,33	72,16±11,96	70,27±7,67	72,27±10,93	0,143
Perop 45. dakika	76,18±13,57	71,31±12,24	70,07±10,57	72,52±12,40	0,023
Perop 60. dakika	75,87±11,87	71,98±11,44	71,00±7,91	72,95±10,70	0,040

p=Gruplar arası aynı zaman dilimindeki fark

4.3. Postoperatif Süreçte Yapılan Tetkikler

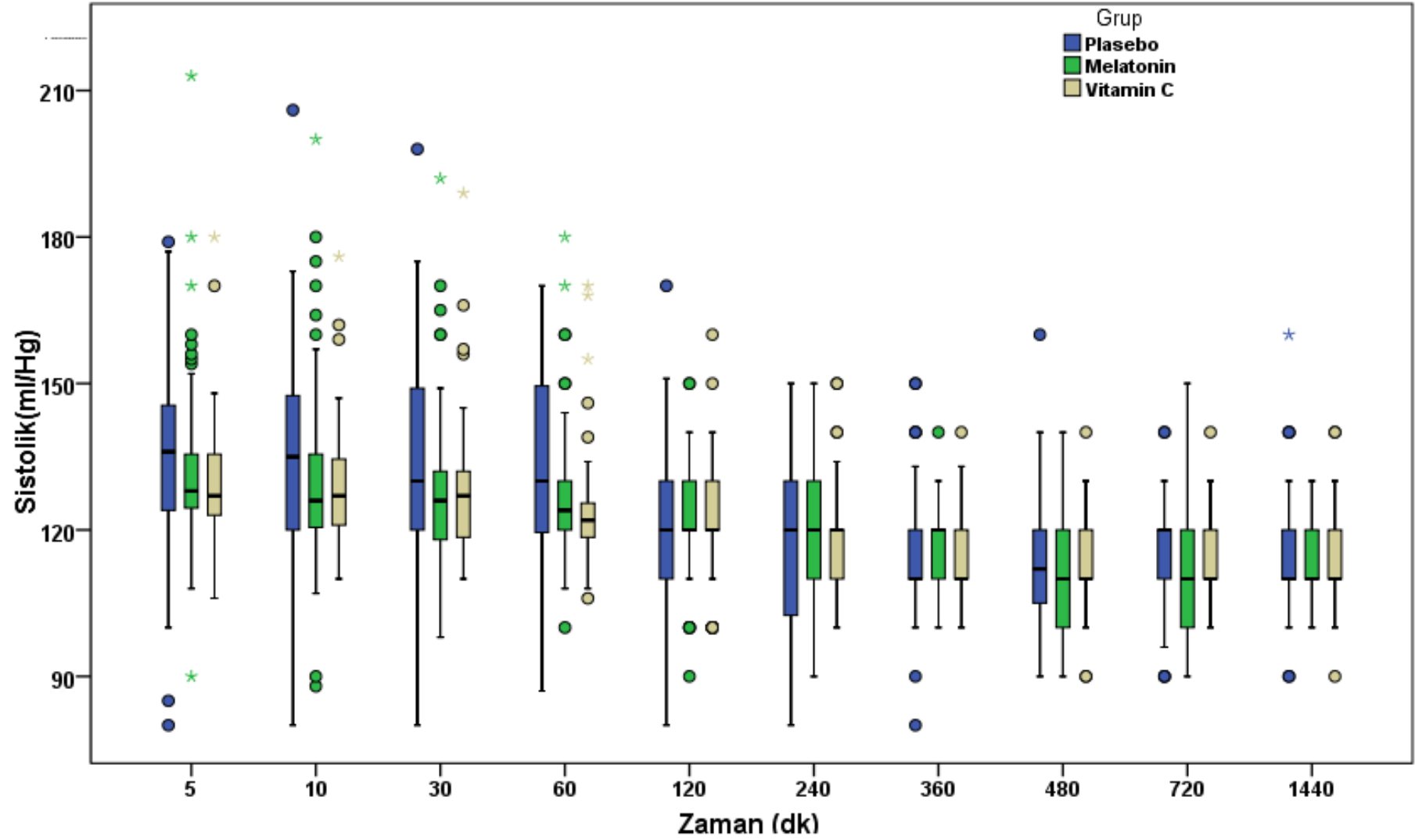
Postoperatif süreçte hastalarda sistolik ve diyastolik kan basınçları, kalp atım hızı, bulantı kusma düzeyi, sedasyon düzeyi, VAS, HKA cihazından talep edilen ve HKA cihazından verilen analjezi dozları takibi 5.dakika, 10.dakika, 30. dakika, 60. dakika, 2.saat, 4.saat, 6.saat, 8.saat, 12.saat ve 24.saat'te kaydedildi. Ayrıca hasta memnuniyeti, ek analjezi ihtiyacı 24.saat sonunda çalışma verilerine eklendi.

Hastaların postoperatif dönemde sistolik kan basınçlarındaki değişim incelediğinde 5.dakika, 10.dakika, 30. dakika, 2.saat, 4.saat, 6.saat, 8.saat, 12.saat ve 24.saat'te istatistiksel anlamlı fark oluşmadığı görüldü($p>0,05$). Postoperatif 60. dakikada ise gruplar arasında sistolik kan basıncı ortalamaları yönünden anlamlı farklılık vardı($p=0,009$).Bu farklılığı yaratan plasebo grubunda sistolik kan basıncı ortalama değerinin diğer gruplardan yüksek olması olarak bulundu (**Tablo 15**). Ölçülen sistolik kan basıncı ortalama değerlerinin zamana göre değişimi **Şekil 8**'de mevcuttur.

Tablo 15. Postoperatif dönemde sistolik kan basınçları

Sistolik Kan Basıncı	Grup				
	Plasebo (n=55) Ort±SS	Melatonin (n=55) Ort±SS	Vitamin C (n=55) Ort±SS	Toplam (n=165) Ort±SS	p
Postop 5. dakika	134,78±20,20	132,44±18,92	130,09±13,17	132,44±17,70	0,383
Postop 10. dakika	135,16±21,87	130,20±19,75	129,40±12,49	131,59±18,54	0,211
Postop 30. dakika	135,24±22,19	127,82±17,22	128,56±14,31	128,56±14,31	0,066
Postop 1. saat	133,18±19,84	127,82±17,22	123,70±12,38	123,69±12,38	0,009
Postop 2. saat	118,02±18,02	123,09±12,30	120,64±11,92	120,58±14,42	0,183
Postop 4. saat	117,80±16,97	118,73±10,90	117,98±11,54	118,17±13,34	0,929
Postop 6. saat	115,24±14,10	115,27±10,69	114,69±9,95	115,07±11,65	0,958
Postop 8. saat	115,24±14,07	112,73±11,30	113,82±10,97	113,93±12,16	0,558
Postop 12. saat	115,27±11,13	111,82±11,72	113,35±9,62	113,48±10,89	0,250
Postop 24. saat	115,40±12,91	114,73±8,58	112,73±10,45	114,28±10,79	0,403

p=Gruplar arası aynı zaman dilimindeki fark



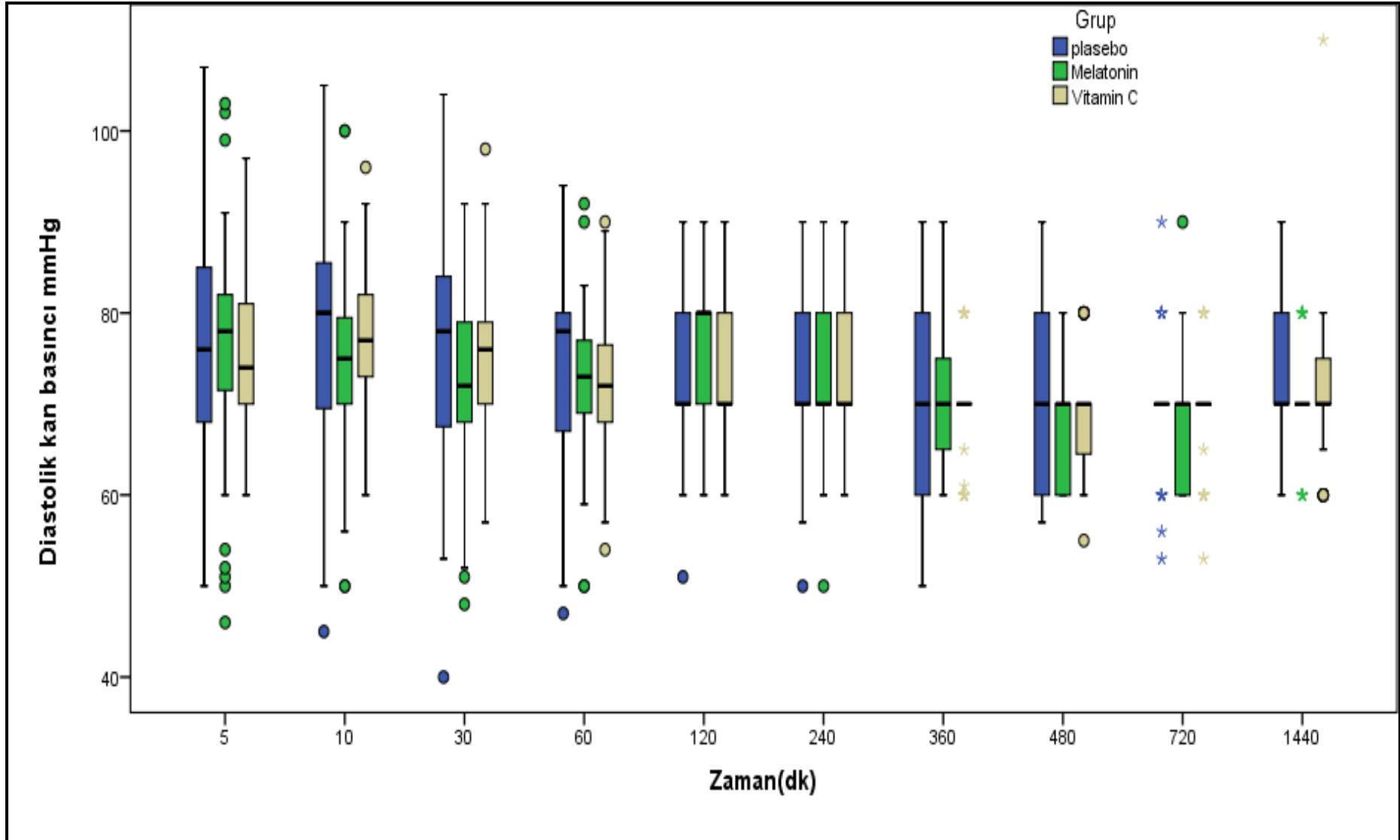
Şekil 8. Sistolik ortalama kan basınçlarının zaman göre değişimi

Hastaların postoperatif dönemde diyastolik kan basınçlarındaki değişim incelendiğinde 5.dakika, 10.dakika, 30. dakika,60.dakika, 2.saat, 4.saat, 6.saat, 8.saat, 12.saat ve 24.saat'te istatistiksel anlamlı fark oluşmadığı görüldü($p>0,05$) (**Tablo 16**). Ölçülen sistolik kan basıncı ortalama değerlerinin zamana göre değişimi **Şekil 9**'de mevcuttur.

Tablo 16. Postoperatif Diastolik kan basınçları

Diastolik Kan Basıncı	Grup				
	Plasebo (n=55) Ort±SS	Melatonin (n=55) Ort±SS	Vitamin C (n=55) Ort±SS	Toplam (n=165) Ort±SS	p
Postop 5. dakika	76,58±12,72	75,95±11,86	75,35±7,79	75,96±10,95	0,841
Postop 10. dakika	77,82±12,05	74,71±9,98	77,29±7,45	76,61±10,03	0,222
Postop 30. dakika	76,58±12,84	72,16±9,72	75,56±7,96	74,77±10,48	0,068
Postop 1. saat	74,16±11,01	72,78±8,09	73,00±7,39	73,32±8,93	0,686
Postop 2. saat	73,71±9,48	75,64±6,88	73,42±7,47	74,25±8,03	0,291
Postop 4. saat	71,96±9,45	72,55±7,51	72,16±7,91	72,22±8,28	0,933
Postop 6. saat	70,25±8,99	70,18±7,58	69,93±6,39	70,12±7,68	0,973
Postop 8. saat	71,13±8,95	68,00±7,30	68,98±6,57	69,37±7,74	0,095
Postop 12. saat	69,98±7,44	68,18±7,72	69,05±6,33	69,07±7,18	0,424
Postop 24. saat	71,78±7,76	70,91±5,86	71,27±8,23	71,32±7,32	0,823

p=Gruplar arası aynı zaman dilimindeki fark



Şekil 9. Diyastolik ortalama kan basınçlarının zaman göre değişimi

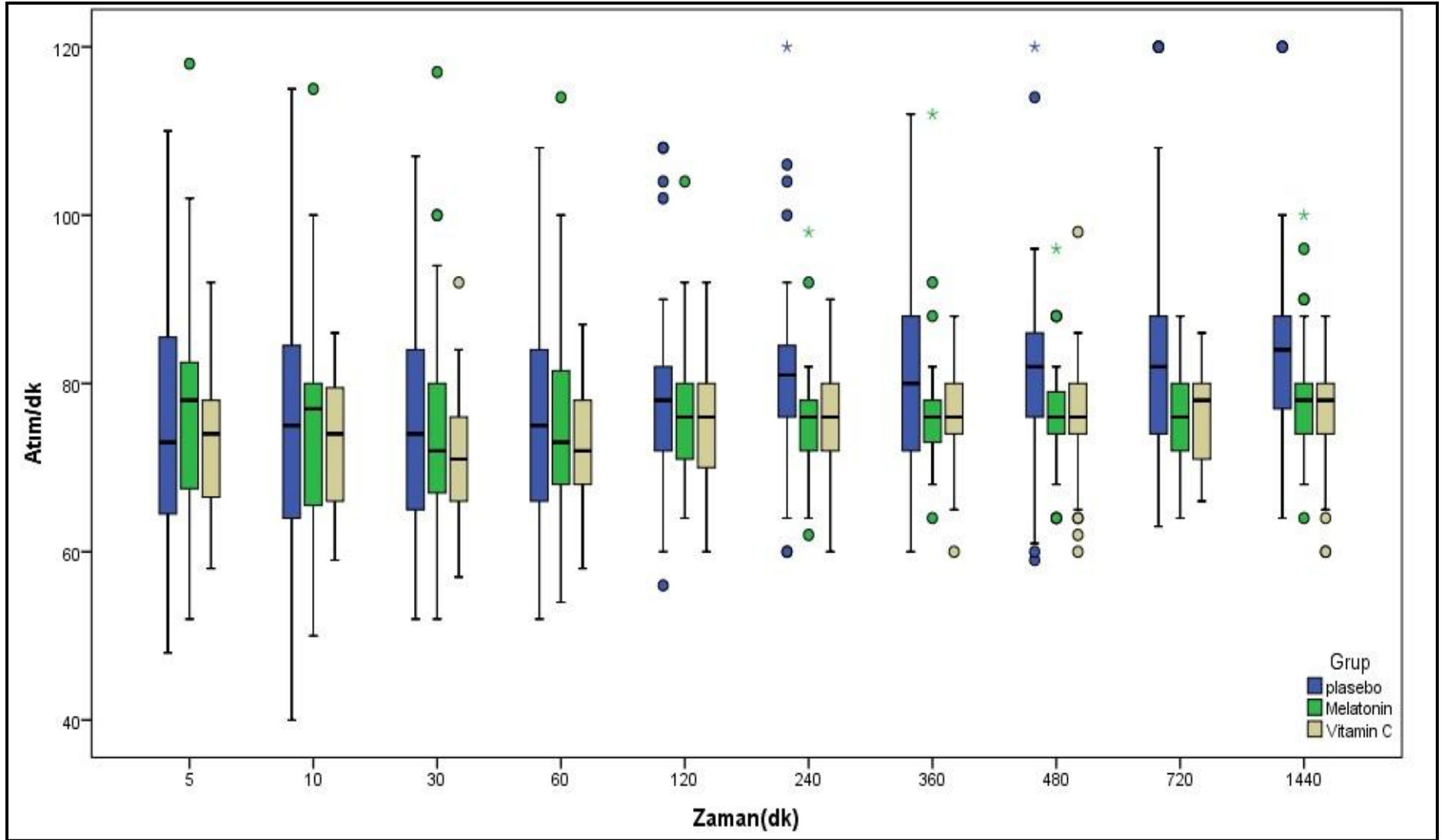
Hastaların postoperatif dönemde kalp atım hızları değişimi incelendiğinde 5.dakika, 10.dakika, 30. dakika, 60.dakika, 2.saat ölçümlerinde istatistiksel anlamlı fark oluşmadığı görüldü($p>0,05$). (Tablo 8). Hastaların 4.saat ortalama kalp atım hızlarında ise gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık vardı($p<0,001$). Farkın nedeni plasebo grubundaki ortalama kalp atım hızının diğer gruplardan yüksek olmasıdır. Hastaların 6.saat ortalama kalp atım hızlarında ise gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık vardı($p=0,001$). Farkın nedeni plasebo grubundaki ortalama kalp atım hızının diğer gruplardan yüksek olmasıdır. Hastaların 8.saat ortalama kalp atım hızlarında ise gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık vardı($p=0,001$). Farkın nedeni plasebo grubundaki ortalama kalp atım hızının diğer gruplardan yüksek olmasıdır. Hastaların 12.saat ortalama kalp atım hızlarında ise gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık vardı($p<0,001$). Farkın nedeni plasebo grubundaki ortalama kalp atım hızının diğer gruplardan yüksek olmasıdır. Hastaların 24.saat ortalama kalp atım hızlarında ise gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık vardı($p<0,001$). Farkın nedeni plasebo grubundaki ortalama kalp atım hızının diğer gruplardan yüksek olmasıdır.

Takip sürecinde plasebo grubu kalp atım hızı istatistiksel anlamlı şekilde zaman içinde artış göstermiştir($p<0,001$). Benzer şekilde vitamin C grubunda da zaman içinde ortalama kalp atım hızı değerinde istatistiksel anlamlı artış oluşmuştur($p<0,001$). Melatonin grubunda ise zaman içinde ortalama kalp atım hızında istatistiksel anlamlı değişim oluşmamıştır($p>0,05$). Hasta grupları arasında zaman içinde kalp atım hızı değişimi de istatistiksel olarak anlamlı farklıdır($p=0,005$)(**Tablo 17**)(**Şekil 10**).

Tablo 17. Postoperatif Kalp atım Hızı

Kalp Atım Hızı	Grup					
	Plasebo (n=55) Ort±SS	Melatonin (n=55) Ort±SS	Vitamin C (n=55) Ort±SS	Toplam (n=165) Ort±SS	p	p**
Postop 5. dakika	74,56±14,34	76,25±12,16	72,82±7,85	74,55±11,77	0,312	0,005
Postop 10. dakika	74,20±14,10	74,45±11,76	72,64±7,35	73,76±11,38	0,665	
Postop 30. dakika	74,91±12,36	74,15±12,03	71,07±7,51	73,38±10,92	0,150	
Postop 1. saat	75,65±13,31	74,85±11,59	72,33±7,19	74,28±11,03	0,257	
Postop 2. saat	77,93±10,76	75,65±7,10	75,40±5,81	76,33±8,19	0,205	
Postop 4. saat	80,91±10,81	75,44±5,61	75,98±5,81	77,44±8,13	<0,001	
Postop 6. saat	81,42±10,62	76,36±6,88	76,36±5,76	78,05±8,33	0,001	
Postop 8. saat	81,22±11,22	76,15±5,99	75,96±6,43	77,78±8,54	0,001	
Postop 12. saat	83,24±12,26	76,44±5,14	76,62±5,46	78,76±8,84	<0,001	
Postop 24. saat	83,25±10,83	78,84±6,35	76,75±6,26	79,61±8,50	<0,001	
p***	<0,001	0,073	<0,001			

p=Gruplar arası aynı zaman dilimindeki fark, p*=Grupların zaman içinde değişiminin benzerliği, p**=İlgili grubun zaman içinde değişiminin farkı



Şekil 10. Postoperatif ortalama kap atım hızlarının zaman içinde değişimi

Hastaların postoperatif dönemde bulantı-kusma düzeyi incelediğinde 5.dakika, 10.dakika, 30. dakika, 60.dakika, 2.saat ve 8. saat ölçümlerinde gruplar arası istatistiksel anlamlı fark oluşmadığı görüldü($p>0,05$)(**Tablo 18**). Hastaların postoperatif 4.saat ortalama bulantı- kusma düzeyi ise gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık göstermekteydi($p=0,005$). Farkın nedeni plasebo grubundaki şiddetli bulantı-kusma'sı olan hasta sayısının diğer gruplardan fazla olmasıdır. Hastaların 6.saat ortalama bulantı-kusma seviyesinde de gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık göstermekteydi($p=0,009$). Farkın nedeni plasebo grubundaki şiddetli bulantı- kusma'sı olan hasta sayısının diğer gruplardan fazla olmasıdır. Hastaların postoperatif 12.saat ortalama bulantı-kusma seviyesinde de gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık göstermekteydi($p<0,001$). Farkın nedeni plasebo grubundaki hafif ve şiddetli bulantı-kusma'sı olan hasta sayısının diğer gruplardan fazla olmasıdır. Hastaların postoperatif 24.saat ortalama bulantı-kusma seviyesinde de gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık göstermekteydi($p=0,003$). Farkın nedeni plasebo grubundaki hafif bulantı-kusma'sı olan hasta sayısının diğer gruplardan fazla olmasıdır.

Tablo 18. Zaman içinde bulantı kusma mevcudiyeti ve düzeyi

Bulantı Kusma		Grup				
		Plasebo (n=55) Sayı(%)	Melatonin (n=55) Sayı(%)	Vitamin C (n=55) Sayı(%)	Toplam (n=165) Sayı(%)	p
Postop 5. dakika	Yok	53(96,4)	54(98,2)	54(98,2)	163(97,6)	0,697
	Hafif	1(1,8)	1(1,8)	1(1,8)	3(1,8)	
	Şiddetli	1(1,8)	0(0)	0(0)	1(0,6)	
Postop 10. dakika	Yok	53(96,4)	55(100)	52(94,5)	160(97)	0,237
	Hafif	2(3,6)	0(0)	2(3,6)	4(2,4)	
	Şiddetli	0(0)	0(0)	1(1,8)	1(0,6)	
Postop 30. dakika	Yok	49(89,1)	53(96,4)	49(89,1)	151(91,5)	0,240
	Hafif	6(10,9)	2(3,6)	6(10,9)	14(8,5)	
	Şiddetli	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	
Postop 1. saat	Yok	50(90,9)	51(92,7)	50(90,9)	151(91,5)	0,670
	Hafif	4(7,3)	4(8,1)	5(9,1)	13(7,9)	
	Şiddetli	1(1,8)	0(0)	0(0)	1(0,6)	
Postop 2. saat	Yok	35(63,6)	39(70,9)	44(80,0)	118(71,5)	0,281
	Hafif	13(23,6)	10(18,2)	9(16,4)	32(19,4)	
	Şiddetli	7(12,7)	6(10,9)	2(3,6)	15(9,1)	
Postop 4. saat	Yok	26(47,3)	39(70,9)	37(1,8)	102(61,8)	0,005
	Hafif	20(36,4)	15(27,3)	17(98,2)	52(31,5)	
	Şiddetli	9(16,4)	1(1,8)	1(1,8)	11(6,7)	
Postop 6. saat	Yok	29(52,7)	44(80,0)	41(74,5)	114(69,1)	0,009*
	Hafif	17(30,9)	10(18,2)	11(20,0)	38(23,0)	
	Şiddetli	9(16,4)	1(1,8)	3(5,5)	13(7,9)	
Postop 8. saat	Yok	30(54,5)	53(96,4)	44(80,0)	127(77,0)	<0,001
	Hafif	20(36,4)	0(0)	9(16,4)	29(17,6)	
	Şiddetli	5(9,1)	2(3,6)	2(3,6)	9(5)	
Postop 12. saat	Yok	37(67,3)	53(96,4)	48(87,3)	138(83,6)	<0,001
	Hafif	12(21,8)	2(3,6)	6(10,9)	20(12,1)	
	Şiddetli	6(10,9)	0(0)	1(1,8)	7(4,2)	
Postop 24. saat	Yok	47(85,5)	55(100)	51(92,7)	153(92,7)	0,003
	Hafif	8(14,5)	0(0)	4(7,3)	12(7,3)	
	Şiddetli	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	

p=Gruplar arası aynı zaman dilimindeki fark

Çalışmadaki her üç grubun Ramsay sedasyon skorlamaları incelendiğinde 5.dakika, 10.dakika, 30. dakika, 60.dakika, 2.saat ve 4.saat ölçümlerinde istatistiksel anlamlı fark mevcuttu. Çalışmamızda sedasyon skorları postoperatif 5., 10. ve 30. dakikalarda melatonin alan grupta istatistiki oranda anlamlı yüksektir. Plasebo grubunda ise postoperatif 1., 2., 8., 12. ve 24. saatlerde sedasyon skorları diğer gruplardan daha yüksek görülmüştür (**Tablo 19**).

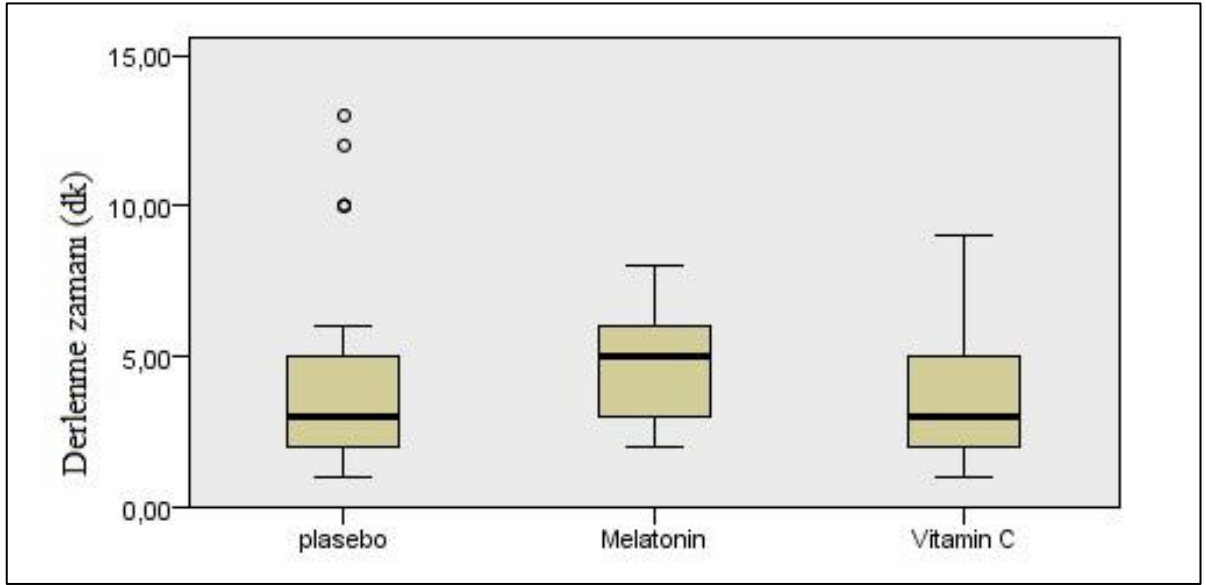
Tablo 19. Takip sürecinde grupların sedasyon skorları

Sedasyon		Grup				
		Plasebo (n=55) Sayı(%)	Melatonin (n=55) Sayı(%)	Vitamin C (n=55) Sayı(%)	Toplam (n=165) Sayı(%)	p
Postop 5. dakika	1	8(14,5)	1(1,8)	1(1,8)	10(6,1)	<0,001
	2	13(23,6)	0(0)	4(7,3)	17(10,3)	
	3	34(61,8)	54(98,2)	50(90,9)	138(83,6)	
Postop 10. dakika	1	12(21,8)	2(3,6)	6(10,9)	20(12,1)	<0,001
	2	24(43,6)	9(16,4)	20(36,4)	53(32,1)	
	3	19(34,5)	44(80)	29(52,7)	92(55,8)	
Postop 30. dakika	1	10(18,2)	3(5,5)	9(16,4)	22(13,3)	<0,001
	2	34(61,8)	27(49,1)	43(78,2)	104(63,0)	
	3	11(20,0)	25(45,5)	3(5,5)	39(23,6)	
Postop 1. saat	1	8(14,5)	4(7,3)	0(0)	12(7,3)	0,006
	2	43(78,2)	49(89,1)	54(98,2)	146(88,5)	
	3	4(7,3)	2(3,6)	1(1,8)	7(4,2)	
Postop 2. saat	1	2(3,6)	4(7,3)	1(1,8)	7(4,2)	0,025
	2	47(85,5)	49(89,1)	54(98,2)	150(90,9)	
	3	6(10,9)	2(3,6)	0(0)	8(4,8)	
Postop 4. saat	1	1(1,8)	3(5,5)	1(1,8)	5()	0,015
	2	49(89,1)	45(81,8)	54(98,2)	148(89,7)	
	3	5(9,1)	7(12,7)	0(0)	12(7,3)	
Postop 6. saat	1	0(0)	2(3,6)	1(1,8)	3(1,8)	0,128
	2	51(92,7)	47(85,5)	53(96,4)	151(91,5)	
	3	4(7,3)	6(10,9)	1(1,8)	11(6,7)	
Postop 8. saat	1	0(0)	1(1,8)	1(1,8)	2(1,2)	0,454
	2	51(92,7)	51(92,7)	53(96,4)	155(93,9)	
	3	4(7,3)	3(5,5)	1(1,8)	8(4,8)	
Postop 12. saat	1	0(0)	1(1,8)	1(1,8)	2(1,2)	0,354
	2	53(96,4)	54(98,2)	53(96,4)	160(97)	
	3	2(3,6)	0(0)	1(1,8)	3(1,8)	
Postop 24. saat	1	0(0)	1(1,8)	1(1,8)	2(1,2)	0,197
	2	53(96,4)	54(98,2)	54(98,2)	161(97,6)	
	3	2(3,6)	0(0)	0(0)	2(1,2)	

p=Gruplar arası aynı zaman dilimindeki fark

Kaşıntı, hipotansiyon ve bradikardiye içeren diğer yan etkilerden plasebo grubunda 3 hastada, melatonin grubunda 1 hastada, vitamin C grubunda ise 2 hastada diğer yan ekiler görülmüştür.

Her üç grubun derlenme zamanı karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı farklılık mevcuttu($p=0,019$). Melatonin ve vitamin C grupları arasında derlenme zamanı ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı farklılık vardı($p=0,029$). (Şekil 11)(Tablo 20)



Şekil 11. Derlenme zamanı

Tablo 20. Derlenme zamanı

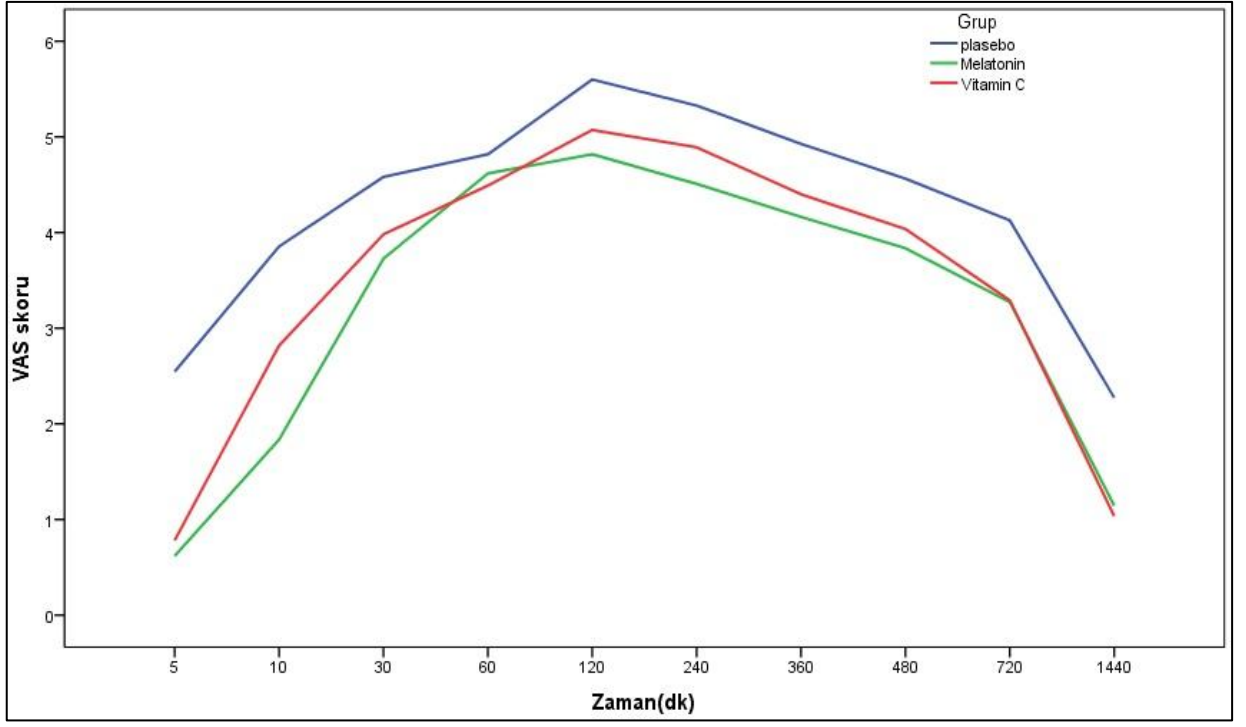
Derlenme zamanı	Grup						
	Plasebo (n=55) Ort±SS	Melatonin (n=55) Ort±SS	Vitamin C (n=55) Ort±SS	p	p ^{p-m}	p ^{p-vitC}	p ^{m-vitC}
Süre	4,05±2,65	4,47±1,68	3,65±1,61	0,019	0,073	0,999	0,029

p=Gruplar arası aynı zaman dilimindeki fark, p^{x-y}=Grupların aynı zaman diliminde birbirlerinden farkları

Her üç grubun vizüel analog skala(VAS) skorları incelendiğinde 5.dakika VAS ortalama skorları arasında istatistiksel anlamlı fark mevcuttu($p<0,001$). Postoperatif 5.dakikadaki fark plasebo grubunda VAS skorunun diğer gruplardan fazla olması nedeniyle oluşmuştur. 10.dakika VAS ortalama skorları arasında da istatistiksel anlamlı fark mevcuttu($p<0,001$). Postoperatif 10.dakikadaki fark plasebo grubunda VAS skorunun diğer gruplardan fazla olması nedeniyle oluşmuştur. 30.dakika VAS ortalama skorları arasında istatistiksel anlamlı fark mevcuttu($p=0,006$). Postoperatif 30.dakikadaki fark plasebo grubunda VAS skorunun diğer gruplardan fazla olması nedeniyle oluşmuştur. 2.saat VAS ortalama skorları arasında istatistiksel anlamlı fark mevcuttu($p<0,001$). Postoperatif 2.saat'teki fark plasebo grubunda VAS skorunun diğer gruplardan fazla olması nedeniyle oluşmuştur. 4.saat VAS ortalama skorları arasında istatistiksel anlamlı fark mevcuttu($p<0,001$). Postoperatif 4.saat'teki fark plasebo grubunda VAS skorunun diğer gruplardan fazla olması nedeniyle oluşmuştur. 6.saat VAS ortalama skorları arasında istatistiksel anlamlı fark mevcuttu($p<0,001$). Postoperatif 6.saat'teki fark plasebo grubunda VAS skorunun diğer gruplardan fazla olması nedeniyle oluşmuştur. 8.saat VAS ortalama skorları arasında istatistiksel anlamlı fark mevcuttu($p<0,001$). Postoperatif 8.saat'teki fark plasebo grubunda VAS skorunun diğer gruplardan fazla olması nedeniyle oluşmuştur. 12.saat VAS ortalama skorları arasında istatistiksel anlamlı fark mevcuttu($p<0,001$). Postoperatif 12.saat'teki fark plasebo grubunda VAS skorunun diğer gruplardan fazla olması nedeniyle oluşmuştur. 24.saat VAS ortalama skorları arasında istatistiksel anlamlı fark mevcuttu($p<0,001$). Postoperatif 24.saat'teki fark plasebo grubunda VAS skorunun diğer gruplardan fazla olması nedeniyle oluşmuştur(**Tablo 21**).

Her üç grubun toplam VAS skorlar incelendiğinde de her üç grupta anlamlı istatistiksel fark mevcuttu($p<0,001$). Plasebo grubunun toplam VAS skor ortalaması $42,62\pm 8,13$ iken, melatonin grubunda $32,55\pm 4,45$, vitamin C grubunda ise $34,80\pm 7,2$ olarak hesaplandı.

Her üç grubun kendi içinde zamana göre değişimi de istatistiksel anlamlı farklı olarak saptandı($p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$)(**Şekil 12**).



Şekil 12. Her üç grupta VAS skorlarının zaman içinde değişimi

Tablo 21. Postoperatif VAS skorları

VAS Postop	Grup						
	Plasebo (n=55) Ort±SS	Melatonin (n=55) Ort±SS	Vitamin C (n=55) Ort±SS	p	p ^{p-m}	p ^{p-vitC}	p ^{m-vitC}
5. dakika	2,55±2,25	0,62±1,59	0,78±1,38	<0,001	<0,001	<0,001	0,918
10. dakika	3,85±1,79	1,84±1,85	2,82±1,69	<0,001	<0,001	0,007	0,013
30. dakika	4,58±1,46	3,73±1,27	3,98±1,150	0,006	0,004	0,103	0,710
1. saat	4,82±1,00	4,62±0,62	4,49±1,54	0,305	0,511	0,467	0,921
2. saat	5,60±0,87	4,82±0,58	5,07±0,77	<0,001	<0,001	0,003	0,149
4. saat	5,33±0,96	4,51±0,61	4,89±0,90	<0,001	<0,001	0,046	0,030
6. saat	4,93±0,90	4,16±0,50	4,40±0,68	<0,001	<0,001	0,002	0,118
8. saat	4,56±0,98	3,84±0,42	4,04±0,58	<0,001	<0,001	0,003	0,116
12. saat	4,13±1,09	3,27±0,48	3,29±0,66	<0,001	<0,001	<0,001	0,998
24. saat	2,27±1,09	1,15±1,00	1,04±0,92	<0,001	<0,001	<0,001	0,912
Total VAS	42,62±8,13	32,55±4,45	34,80±,72	<0,001	<0,001	<0,001	0,117
p*	<0,001	<0,001	<0,001				

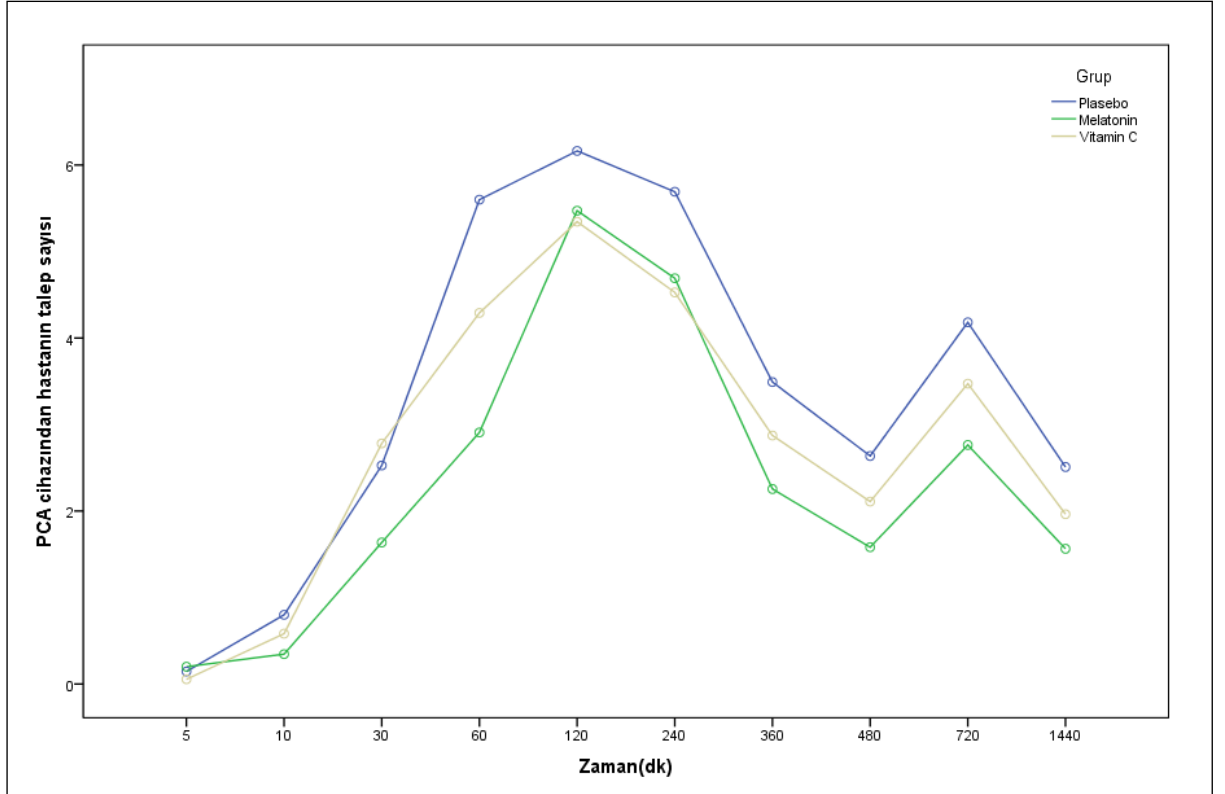
PCA cihazından hastanın talep ettiği analjezi miktarının istatistiksel değerlendirilmesinde postoperatif 5. dakikada gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu($p>0,05$). Postoperatif 30.dakikada talep edilen analjezi miktarları ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı fark yoktur.($p>0,05$). Postoperatif 120.dakikada talep edilen analjezi miktarları ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı fark yoktur.($p>0,05$).

Postoperatif 10.dakikada talep edilen analjezi miktarları arasında istatistiksel anlamlı fark oluşmuştur($p=0,020$). Farkın nedeni olan plasebo grubunda analjezi talep ortalamasının daha fazla oluşudur. Postoperatif 60.dakikada talep edilen analjezi miktarları arasında istatistiksel anlamlı fark oluşmuştur($p=0,020$). Farkın nedeni olan plasebo grubunda analjezi talep ortalamasının daha fazla oluşudur. Postoperatif 4.saatte talep edilen analjezi miktarları arasında istatistiksel anlamlı fark oluşmuştur($p=0,021$). Farkın nedeni olan plasebo grubunda analjezi talep ortalamasının daha fazla oluşudur. Postoperatif 6.saatte talep edilen analjezi miktarları arasında istatistiksel anlamlı fark oluşmuştur($p=0,001$). Farkın nedeni olan plasebo grubunda analjezi talep ortalamasının daha fazla oluşudur. Postoperatif 8.saatte talep edilen analjezi miktarları arasında istatistiksel anlamlı fark oluşmuştur($p=0,001$). Farkın nedeni olan plasebo grubunda analjezi talep ortalamasının daha fazla oluşudur. Postoperatif 12.saatte talep edilen analjezi miktarları arasında istatistiksel anlamlı fark oluşmuştur($p<0,001$). Farkın nedeni olan plasebo grubunda analjezi talep ortalamasının daha fazla oluşudur. Postoperatif 24.saatte talep edilen analjezi miktarları arasında istatistiksel anlamlı fark oluşmuştur($p=0,008$). Farkın nedeni olan plasebo grubunda analjezi talep ortalamasının daha fazla oluşudur(**Tablo 22**).

PCA cihazından talep edilen toplam miktarların ortalamaları arasında da istatistiksel anlamlı farklılık vardır($p<0,001$). Plasebo grubunun toplam talep edilen analjezi ortalaması $33,75\pm14,41$ iken, melatonin grubunda $22,33\pm13,72$, vitamin C grubunda ise $27,20\pm10,60$ olarak hesaplandı(**Tablo 22**).

Her üç grubun zamana göre analjezi talep ortalaması değişimi incelendiğinde gruplar arası analjezi ihtiyacı zaman eğrileri istatistiksel benzer bulundu($p>0,05$).

Her üç grubun kendi içinde analjezi talep miktarı ortalamasının zamana göre değişimi ise istatistiksel olarak anlamlı kabl edilecek şekilde farklıydı($p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$)(Şekil 13)



Şekil 13. PCA cihazından talep edilen analjezi miktarının zaman göre değişimi

Tablo 22. PCA'den talep edilen analjezi

Postop PCA'den talep edilen analjezi	Grup							
	Plasebo (n=55) Ort±SS	Melatonin (n=55) Ort±SS	Vitamin C (n=55) Ort±SS	p	p*	p ^{p-m}	p ^{p-vitC}	p ^{m-vitC}
5. dakika	0,15±0,59	0,20±1,10	0,05±0,23	0,756	0,129	0,984	0,643	0,711
10. dakika	0,80±1,84	0,35±1,24	0,58±0,92	0,020		0,345	0,818	0,590
30. dakika	2,53±3,69	1,64±2,83	2,78±3,24	0,189		0,404	0,913	0,145
1. saat	5,60±5,26	2,,91±3,46	4,29±3,83	0,012		0,006	0,362	0,142
2. saat	6,16±3,37	5,47±4,24	5,35±2,97	0,147		0,720	0,447	0,997
4. saat	5,69±3,17	4,69±,61	4,53±3,00	0,021		0,466	0,145	0,995
6. saat	3,49±2,53	2,25±1,90	2,87±2,05	0,001		0,014	0,413	0,283
8. saat	2,64±2,06	1,58±1,49	2,11±1,60	0,001		0,008	0,360	0,360
12. saat	4,18±2,22	2,76±1,41	3,47±1,48	<0,001		<0,001	0,147	0,034
24. saat	2,51±1,90	1,56±1,42	1,96±1,55	0,008		0,012	0,277	0,411
Toplam talep miktarı	33,75±14,41	22,33±13,72	27,20±10,60	<0,001		<0,001	0,023	0,114
p**	<0,001	<0,001	<0,001					

p=Gruplar arası aynı zaman dilimindeki fark, p*=Grupların zaman içinde değişiminin benzerliği, p**=İlgili grubun zaman içinde değişiminin farkı, p^{*-y}=Grupların aynı zaman diliminde birbirlerinden farkları

PCA cihazından verilen analjezi miktarının istatistiksel değeriendirilmesinde postoperatif 10.dakikada verilen ortalama analjezi sayıları arasında istatistiksel anlamlı fark oluşmuştur($p=0,003$). Farkın nedeni olan vitamin C grubunda verilen analjezi sayısı ortalamasının daha fazla oluşudur. Postoperatif 1.saatte verilen ortalama analjezi sayıları arasında istatistiksel anlamlı fark oluşmuştur($p=0,016$). Farkın nedeni olan plasebo grubunda verilen analjezi sayısı ortalamasının daha fazla oluşudur. Postoperatif 2.saatte verilen ortalama analjezi sayıları arasında istatistiksel anlamlı fark oluşmuştur($p<0,001$). Farkın nedeni olan plasebo grubunda verilen analjezi sayısı ortalamasının daha fazla oluşudur. Postoperatif 4.saatte verilen ortalama analjezi sayıları arasında istatistiksel anlamlı fark oluşmuştur($p<0,001$). Farkın nedeni olan plasebo grubunda verilen analjezi sayısı ortalamasının daha fazla oluşudur. Postoperatif 6.saatte verilen ortalama analjezi sayıları arasında istatistiksel anlamlı fark oluşmuştur($p<0,001$). Farkın nedeni olan plasebo grubunda verilen analjezi sayısı ortalamasının daha fazla oluşudur. Postoperatif 8.saatte verilen ortalama analjezi sayıları arasında istatistiksel anlamlı fark oluşmuştur($p=0,001$). Farkın nedeni olan plasebo grubunda verilen analjezi sayısı ortalamasının daha fazla oluşudur. Postoperatif 12.saatte verilen ortalama analjezi sayıları arasında istatistiksel anlamlı fark oluşmuştur($p=0,002$). Farkın nedeni olan plasebo grubunda verilen analjezi sayısı ortalamasının daha fazla oluşudur. Postoperatif 24.saatte verilen ortalama analjezi sayıları arasında istatistiksel anlamlı fark oluşmuştur($p<0,060$). Farkın nedeni olan plasebo grubunda verilen analjezi sayısı ortalamasının daha fazla oluşudur.

PCA cihazından verilen analjezi miktarının istatistiksel değeriendirilmesinde postoperatif 5. dakika ve 30. dakikada gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu($p>0,05$)(**Tablo 23**).

PCA cihazından verilen toplam analjezi sayısı ortalamaları arasında da istatistiksel anlamlı farklılık vardır($p<0,001$). Plasebo grubunun toplam verilen analjezi sayısı ortalaması $18,07\pm1,06$ iken, melatonin grubunda $13,35\pm4,76$, vitamin C grubunda ise $15,18\pm4,00$ olarak hesaplandı(**Tablo 23**).

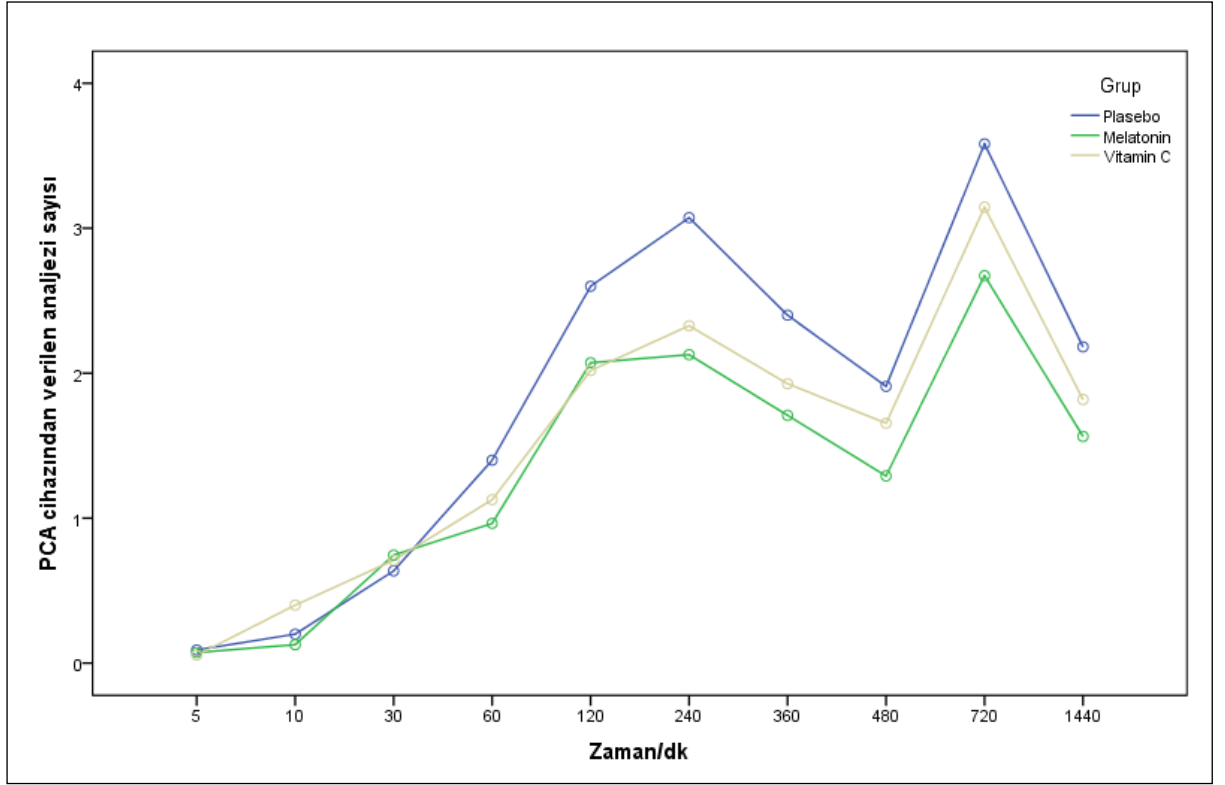
Her üç grubun zamana göre verilen analjezi sayısı değişimi incelendiğinde gruplar arası analjezi ihtiyacı zaman eğrileri istatistiksel farklı bulundu($p<0,001$)(**Tablo 23**).

Tablo 23. PCA'den verilen analjezi sayısı

Postop	Grup							
	Plasebo (n=55) Ort±SS	Melatonin (n=55) Ort±SS	Vitamin C (n=55) Ort±SS	p	p**	p ^{p-m}	p ^{p-vitC}	p ^{m-vitC}
5. dakika	0,09±0,29	0,07±0,26	0,05±0,23	0,765	<0,001	0,999	0,999	0,999
10. dakika	0,2±0,40	0,13±0,34	0,40±0,49	0,003		0,667	0,065	0,003
30. dakika	0,64±0,59	0,75±0,58	0,71±0,53	0,567		0,949	0,999	0,999
1. saat	1,40±0,78	0,96±0,77	1,13±0,72	0,016		0,012	0,170	0,582
2. saat	2,60±0,76	2,07±0,69	2,02±0,81	<0,001		0,001	0,001	0,974
4. saat	3,07±1,05	2,13±1,05	2,33±0,92	<0,001		<0,001	<0,001	0,646
6. saat	2,40±1,01	1,71±0,83	1,93±0,69	<0,001		<0,001	0,015	0,358
8. saat	1,91±0,88	1,29±0,94	1,65±0,84	0,001		0,002	0,333	0,100
12. saat	3,58±1,38	2,67±1,22	3,15±1,13	0,002		0,001	0,203	0,107
24. saat	2,18±1,55	1,56±1,42	1,82±1,34	0,060		0,077	0,562	0,999
Toplam verilen	18,07±1,06	13,35±4,76	15,18±4,00	<0,001		<0,001	0,004	0,090
p***	<0,001	<0,001	<0,001					

p=Gruplar arası aynı zaman dilimindeki fark, p*=Grupların zaman içinde değişiminin benzerliği, p**=İlgili grubun zaman içinde değişiminin farkı, p*=Grupların aynı zaman diliminde birbirlerinden farkları

Her üç grubun kendi içinde PCA cihazından verilen analjezi sayısı ortalamasının zamana göre değişimi ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edilecek şekilde farklıydı($p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$)(Şekil 14).



Şekil 14. PCA cihazından verilen analjezi sayısının zamana göre değişimi

Hastalara verilen analjezi dozu istatistiksel olarak incelendiğinde postoperatif 5. dakika, 30. dakika, 1.saat, 6.saat, 8.saat, 12.saat, 24.saat ortalama analjezi dozu gruplar arasında istatistiksel olarak benzer bulundu($p>0,05$). Postoperatif 10.dakikada ise gruplar arası istatistiksel anlamlı farklılık vardı($p=0,003$). Farklılığı oluşturan vitamin C grubunun diğer gruplara oranla daha fazla analjezi almasıydı. Postoperatif 4. saatte de gruplar arası ortalama verilen analjezi dozu arasında istatistiksel anlamlı fark vardı(0,009). Farklılığı oluşturan plasebo grubunun diğer gruplara oranla daha fazla analjezi almasıydı. Toplam verilen analjezi dozu plasebo grubunda $24,59\pm 8,36$, melatonin grubunda $20,12\pm 6,80$, vitamin C grubunda ise $22,30\pm 7,47$ olarak bulunurken istatistiksel anlamlı farklılık mevcuttu($p=0,007$).(Tablo 24)

Tablo 24. PCA' den verilen analjezi dozu

Postop	Grup				
	Plasebo (n=55) Ort±SS	Melatonin (n=55) Ort±SS	Vitamin C (n=55) Ort±SS	Toplam (n=165) Ort±SS	p
5. dakika	0,11±0,37	0,98±0,36	0,06±0,27	0,09±0,33	0,759
10. dakika	0,30±0,60	0,19±0,51	0,60±0,75	0,36±0,65	0,003
30. dakika	0,88±0,82	1,13±0,93	1,05±0,85	1,02±0,87	0,210
1. saat	1,90±1,14	1,48±1,23	1,65±1,11	1,68±1,16	0,300
2. saat	3,52±1,22	3,16±1,83	2,95±1,27	3,21±1,24	0,047
4. saat	4,20±1,74	3,23±1,70	3,44±1,27	3,62±1,70	0,009
6. saat	3,26±1,49	2,58±1,30	2,80±1,01	2,88±1,30	0,124
8. saat	2,59±1,27	1,95±1,38	2,41±1,27	2,32±1,33	0,081
12. saat	4,86±2,06	4,02±1,78	4,61±1,83	4,49±1,91	0,173
24. saat	2,95±2,15	2,26±1,77	2,62±1,96	2,61±1,97	0,505
Toplam	24,59±8,36	20,12±6,80	22,20±6,55	22,30±7,47	0,007

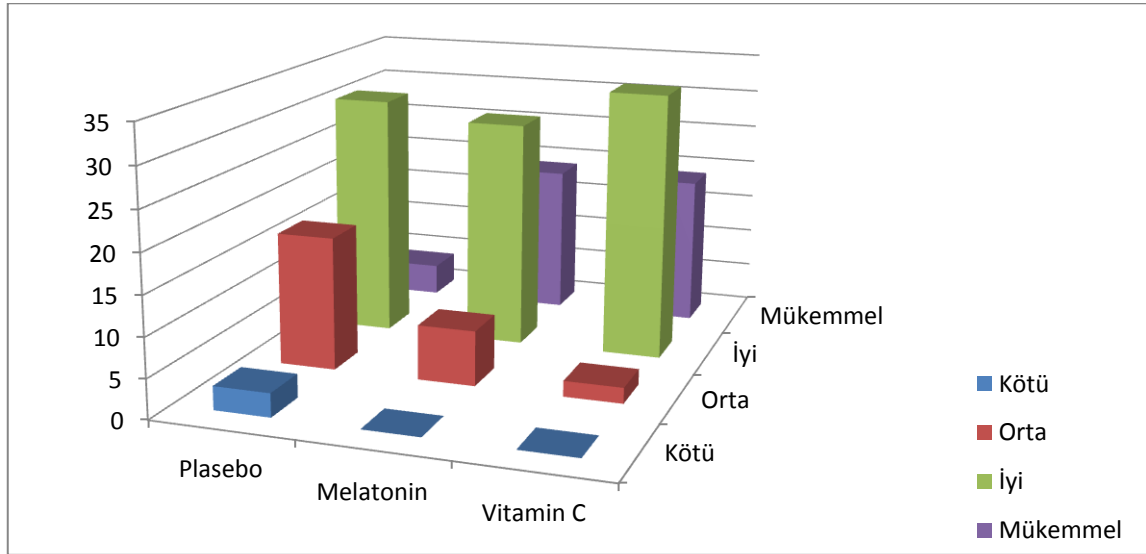
Çalışma grupları hasta memnuniyeti açısından incelendiğinde gruplar arası istatistiksel anlamlı farklılık mevcuttu($p<0,001$). Plasebo grubundaki hastaların durumunu mükemmel olarak değerlendirenleri %7,3, iyi olarak değerlendirenleri

%56,4, orta olarak değerlendirenleri %30,9, kötü olarak değerlendirenleri ise %5,5 olarak bulunurken, melatonin grubundaki hastaların durumunu mükemmel olarak değerlendirenleri %34,5, iyi olarak değerlendirenleri %52,7, orta olarak değerlendirenleri %12,7 iken kötü olarak değerlendiren olmadı. Vitamin C grubundaki hastaların durumunu mükemmel olarak değerlendirenleri %34,5, iyi olarak değerlendirenleri %61,8, orta olarak değerlendirenleri %3,6 iken durumunu kötü olarak değerlendiren hasta olmadı (Tablo 25, Tablo 26).

Tablo 25. Hasta memnuniyeti

Hasta memnuniyeti	Grup			Toplam (n=165) Sayı(%)	P
	Plasebo (n=55) Sayı(%)	Melatonin (n=55) Sayı(%)	Vitamin C (n=55) Sayı(%)		
Kötü	3(5,5)	0(0)	0(0)	3(1,8)	0,000*
Orta	17(30,9)	7(12,7)	2(3,6)	26(15,8)	
İyi	31(56,4)	29(52,7)	34(61,8)	94(57,0)	
Mükemmel	4(7,3)	19(34,5)	19(34,5)	42(25,5)	

Tablo 26. Hasta memnuniyeti

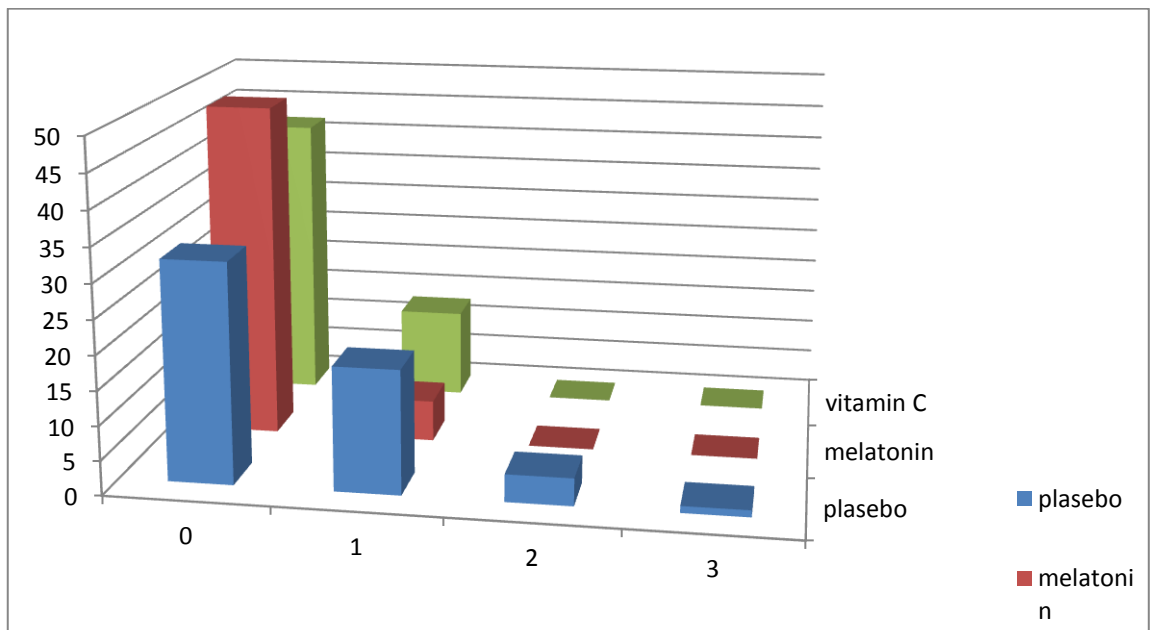


Her üç grupta PCA cihazı ile verile analjezi dışında ek analjezi ihtiyacı olan hastaların istatistiksel olarak değerlendirilmesinde istatistiksel anlamlı farklılık mevcutken, plasebo grubundaki hastaların %41,8'i, melatonin grubundaki hastaların %10,9'u, vitamin C grubundaki hastaların ise %23,6'sı ek analjezi ihtiyacı gösterdi(p=0,001)(Tablo 27, Tablo 28).

Tablo 27. Ek analjezi ihtiyacı

Ek analjezi ihtiyacı	Grup			Toplam (n=165) Sayı(%)	P
	Plasebo (n=55) Sayı(%)	Melatonin (n=55) Sayı(%)	Vitamin C (n=55) Sayı(%)		
0	32(58,2)	49(89,1)	42(76,4)	123(74,5)	0,001*
1	18(32,7)	6(10,9)	13(23,6)	37(22,4)	
2	4(7,3)	0 (0)	0(0)	4(2,4)	
3	1(1,8)	0 (0)	0 (0)	1 (0,6)	

Tablo 28. Ek analjezi ihtiyacı



5. TARTIŞMA

Ağrı tüm medikal durumlarda ortaya çıkabilen ve yönetimi oldukça büyük klinik öneme sahip bir olaydır. Postoperatif birinci günde orta düzeyde ağrı çeken hastaların insidansının % 25 kadar yüksek olduğu; bununla birlikte cerrahi geçiren, hastanede yatan hastalarda orta-ciddi düzeyde ağrı insidansının % 25-50 seviyesinde olduğu bilinmektedir.^{187,190} Morfin, morfin analogları, nonsteroid anti-inflammatuar ilaçlar (NSAİİ) ve asetaminofen yaygın olarak kullanılan ve ağrı tedavisinde etkin olan ilaçlardır. Ancak bu ilaçların büyük çoğunluğunun sahip olduğu önemli yan etkiler de ortadadır. NSAİİ'lerin özellikle mide ve duodenumda klinik olarak ülser ve inflamasyonla kendini gösteren, gastrointestinal hasarlanmaya yol açtığı bilinmektedir.¹⁹¹ Bunun yanında NSAİİ kullanımının kolorektal anastomozun yapıldığı hastalarda anastomotik kaçak riskini artırdığını gösteren ön çalışmalar mevcuttur.¹⁹²⁻¹⁹³ Morfinin konstipasyon, sedasyon, konfüzyon, uyku bozuklukları ve respiratuvar depresyon gibi iyi bilinen yan etkileri mevcuttur.¹⁹⁴ Morfin ayrıca uzun süre kullanıldığında ilaç bağımlılığında potansiyel role sahiptir ve terapötik indeksi daralmaktadır.¹⁹⁴⁻¹⁹⁵ Mevcut olan bu yan etkilerden dolayı bu analjezik ajanların kullanımını azaltıcı metotların bulunması, daha az yan etkili alternatif analjezik ajanların tespit edilmesi veya periferik morfin reseptör antagonisti gibi yan etkileri antagonize edici ilaçların geliştirilmesi klinikte oldukça önemlidir.^{196,198} Biz de çalışmamızda operasyondan 1 saat önce oral yolla verilen 6 mg Melatonin ve 2 gr Vitamin C'nin postoperatif analjezi tüketimini azaltması hipotezinden yola çıktık. Bilinen bir endojen kronobiyotik^{199,201} ve potent antioksidan²⁰²⁻²⁰⁴ olan melatoninin analjezik etkilere sahip olduğu hem deneysel hem klinik çalışmalarda gösterilmiştir. Fibromyalji, inflammatuar barsak sendromu ve migren gibi kronik ağrı durumlarında melatonin ağrıyı azaltmada etkilidir.^{205,219} Melatoninin analjezik etkinliği literatürde hayvan deneylerinde geniş oranda ele alınmıştır. Bu amaçla en çok fare ve ratlar üzerinde yapılan deneylerde, melatonin intratekal, intraperitoneal, intravenöz, subkutan, intraserebroventriküler, intraplantaryal yolla verilmiş; hayvanlarda elektrik, termal, mekanik, kimyasal uyarı ile ağrı oluşturulmuş; çalışmaların büyük çoğunluğunda melatoninin önemli oranda analjezik etkinliğinin olduğunu destekleyen sonuçlar elde

edilmiştir.^{220,236} Zahn ve ark.'nın yaptığı, postoperatif ağrı modeli olarak, ratlarda hem mekanik hem termal uyarıya yanıtın kullanıldığı çalışmada melatonin lumbal spinal kateter ile verilerek spinal melatonin reseptörlerinin antinosiseptif yanıtta oynadığı rol araştırılmıştır.²³⁶ Araştırmacılar melatoninin tek başına verildiğinde insizyon ağrısını gidermede analjezik etkinliğinin olmadığını ancak opioidlerle kombine edildiğinde analjezik yanıt oluşturduğunu bildirmişlerdir.²³⁶ Tüm bu kanıtlar ışığında melatoninin morfinin yanında ilave ajan olarak kullanılması kullanılan morfin dozunu azaltabileceği ve buna bağlı morfine ait yan etkileri hafifletebileceği hipotezini doğrulamaktadır. Melatoninin opioid peptidlerle olan kuvvetli ilişkisi onun analjezik etkinliğini işaret etmektedir.²³⁷⁻²³⁸ Bu hipotez daha önce melatoninin santral sinir sisteminde β -endorfin artışına yol açtığını gösteren bir çalışma tarafından desteklenmiş²³⁷ ve başka bir hayvan çalışmasında da naltrekson (0.5 μ g) ve 4P-PDOT (0.1 μ g) karışımının küçük miktar intratekal dozlarının melatonin ilişkili spinal analjeziyi önemli oranda azalttığı gösterilmiştir.²³⁹

Vitamin C'nin antinosiseptif etkisi ve etki bölgesi henüz net anlaşılmış olmamakla birlikte antioksidasyon, nöromodülasyon gibi ağrıyı azaltmada rol oynayabilecek potansiyel fonksiyonları mevcuttur.²⁴⁰ Plazma vitamin C konsantrasyonunun cerrahiden sonra düştüğü ve cerrahi geçiren hastalarda artmış oksidatif strese dolayısıyla vitamin C ihtiyacının arttığı düşünülmektedir.²⁴¹ Kim ve ark. reaktif oksijen türlerinin (ROS) nöropatik ağrıda rol aldığını ve ROS temizleyicilerinin ağrıyı gidermede etkin olduğunu hayvan deneylerinde göstermişlerdir.²⁴² Rokyta ve ark. analjezikler ile vitamin A, C ve E gibi antioksidanların kombinasyonlarının hayvanlarda mekanik ağrı modelinde ağrıyı azalttığını ve ağrıyı gidermede antioksidan kullanımının analjezik tüketimini düşüreceğini belirtmişlerdir.²⁴³ Byun ve ark.'nın yazdığı bir vaka çalışmasında konvansiyonel tedaviye yanıt vermeyen bir postherpetik nöraljide intravenöz vitamin C infüzyonunun ağrıya hızlı bir şekilde azalmaya yol açtığı bildirilmiştir²⁴⁴, benzer şekilde Chen ve ark.'da vitamin C infüzyonunun zoster ilişkili nöraljide etkin olduğunu bildirmişlerdir.²⁴⁶

Çalışmamızda plasebo alan grupta VAS skorları postoperatif 5. dakikadan itibaren 24 saatlik takipler esnasında, postoperatif 1. saat hariç, tüm saatlerde melatonin ve vitamin C alan gruba göre istatistiki olarak anlamlı oranda yüksek bulunmuştur. Postoperatif 1. saatte VAS skorları plasebo alan grupta yine diğer gruplara göre yüksek

olmakla birlikte istatistiki anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$). Gruplar kendi içlerinde değerlendirildiğinde melatonin verilen grupta VAS skorları plasebo alan gruba göre postoperatif 1. saat hariç 24 saat boyunca diğer tüm zamanlarda istatistiki anlamlı düşük çıkmıştır; melatonin verilen grup vitamin C verilen grupla karşılaştırıldığında ise postoperatif 10. dakika ve 4. saat hariç diğer tüm zamanlarda VAS skorları açısından anlamlı fark bulunmamıştır. VAS skorları açısından vitamin C verilen grup plasebo ile karşılaştırıldığında ise postoperatif 30. dakika ve 1. saat hariç diğer tüm zamanlarda anlamlı düşük skorlar bulunmuştur. Postoperatif 1. saatte gruplar arasında VAS skorları açısından anlamlı fark bulunmamasını hastaların ağrılarının en fazla olduğu zaman diliminin postoperatif 1. saatten itibaren 2. saate kadar olan döneme denk gelmiş olması durumu ile ilişkilendirdik (**şekil 13**). PCA'den talep edilen toplam analjezi sayısına bakıldığında melatonin ve vitamin C alan gruplarda plaseboya göre toplam talep edilen analjezi sayısı anlamlı oranda düşük çıkmış, melatonin ve vitamin C arasında ise fark bulunmamıştır. Aynı şekilde PCA'den verilen toplam analjezi sayısı ve dozu da melatonin alan ve vitamin C alan grupta plaseboya göre anlamlı düşük bulunmuş, iki grup arasında ise anlamlı fark bulunmamıştır. Melatonin verilen grubun analjezi tüketiminin plaseboya göre % 28 daha az, vitamin C verilen grubun analjezi tüketiminin ise % 17 daha az olduğu görülmüştür.

Melatoninin fibromyalji, inflammatuvar barsak sendromu ve migren gibi kronik ağrılı durumlarda kronik ağrı üzerine etkisi insan çalışmalarında ele alınmıştır. Citera ve ark. tarafından yapılan randomize bir çalışmada fibromyaljisi olan 21 kadın hastanın tedavisinde, 4 hafta boyunca, hastalara uyumadan 30 dakika önce oral yolla 3 mg melatonin verilmiş ve uyku kalitelerinde önemli oranda iyileşme ile ağrılı tetik noktalarında önemli oranda azalma görülmüştür.²⁰⁶ Hussain ve ark. fibromyaljisi olan 101 hasta üzerinde yaptıkları çift-kör plasebo kontrollü çalışmada, tedavide melatoninin farklı dozlarını tek başına veya fluoksetinle kombinasyonu ile değerlendirmişler; tüm gruplarda ağrı skorunun tedavi öncesine göre anlamlı derecede düştüğü bunun yanında melatoninin fluoksetine ilave adjuvan ajan olarak kullanımının klinik tabloyu önemli oranda iyileştirdiği belirtilmiştir.²⁴⁷ Mozaffari ve ark. tarafından yapılan bir derlemede inflamatuvar barsak sendromunda (IBS) melatoninin abdominal ağrısı azalttığı belirtilmiştir.²⁴⁸ İki randomize plasebo-kontrollü klinik çalışmada 3 mg melatonin oral yolla IBS olan hastalara ikişer ve sekizer hafta verilmiş ağrı skorlarında anlamlı azalma

olduğu belirtilmiştir.²¹⁷⁻²¹⁸ Peres ve ark.'nın migren profilaksisinde melatonin etkinliğini araştırdıkları çalışmada; hastalar tarafından uyumadan 30 dakika önce alınan 3 mg melatoninin baş ağrısı sıklığını azalttığı, 1 aylık kullanımda baş ağrısı şiddetini ve süresini azalttığı ve önemli oranda klinik iyileşme sağladığı gösterilmiştir.²⁴⁹

Melatoninin perioperatif periyotta potent analjezik ve anksiyolitik etkilere sahip olabildiği ön çalışmalarda ortaya konmuştur. Yousaf ve ark. tarafından yapılan bir derlemede melatoninin önemli oranda preoperatif anksiyolitik etkiye sahip olduğu, analjezik etkinliğinin ise tartışmalı olduğu belirtilmiştir.²⁵⁰ Çalışmaların beşinde melatoninin ağrı skorunu anlamlı oranda azalttığı, üçünde çelişkili sonuçlar olduğu belirtilmiştir.²⁵⁰ Rejyonel veya topikal anestezinin uygulandığı iki çalışmada; 10 mg melatonin preoperatif 90 dakika önce tek doz oral yolla verilmiş, intraoperatif ağrı değerlendirmesi yapılmış ve iki çalışmada da melatoninin plaseboya göre intraoperatif ağrı skorunda istatistiki olarak anlamlı ($p < 0.05$) düşüşe yol açtığı ve intraoperatif opioid gereksinimini anlamlı ($p < 0.05$) oranda azalttığı gösterilmiştir.²⁵¹⁻²⁵² ayrıca Mowafi ve ark.'nın yaptığı çalışmada melatoninin postoperatif 24 saat boyunca tüketilen total analjezi miktarını anlamlı oranda ($p < 0.05$) azalttığı görülmüştür.²⁵² Caumo ve ark.'nın yaptığı iki çalışmada 5 mg melatonin oral yolla cerrahiden bir gece önce ve preoperatif 60 dakika önce olmak üzere iki doz halinde verilmiş ve melatoninin plaseboya göre postoperatif 6, 12, 18, 24, 36 ve 48. saatlerde ağrı skorunda (VAS) istatistiki olarak anlamlı ($p < 0.05$) düşüşe yol açtığı, ayrıca postoperatif 6, 12, 18, 24, 42, 48 ve 54. saatlerde postoperatif analjezi tüketimini (PCA cihazı ile morfin tüketimini) anlamlı oranda ($p < 0.05$) azalttığı gösterilmiştir.²⁵³⁻²⁵⁴ Naguib ve ark. 'nın yaptığı çalışmada; laparoskopik jinekolojik cerrahi geçiren hastalara, preoperatif 100 dakika önce, oral yolla verilen, tek doz, 5 mg melatoninin postoperatif 15, 30, 60 ve 90. dakikalarda ağrı skorunda, intraoperatif opioid tüketiminde ve postoperatif 90 dakika boyunca total tüketilen analjezi dozunda anlamlı farka yol açmadığı gösterilmiştir.²⁵⁵ Bizim çalışmamızla benzer yönde olmayan bu sonuçları örneklem sayısının az olmasına ($n=75$, melatonin alan grup 25 kişi, plasebo alan grup 25 kişiden oluşmakta), yapılan cerrahinin bizim çalışmamıza göre daha az ağrılı bir cerrahi olmasına ve postoperatif VAS ve tüketilen analjezi takiplerinin postoperatif 90 dakika ile sınırlandırılmış olmasına bağlamaktayız. Bizim çalışmamızda melatonin alan grupta VAS skorları

postop 5. Dakikadan itibaren tüm zamanlarda plaseboya göre düşük bulunmuş, analjezi tüketimi ise 60. dakika, 2, 4, 6, 8 ve 12. saatlerde istatistiki anlamlı düşük bulunmuştur. Çalışmamızda melatoninin analjezi tüketimi üzerine etkisini intraoperatif yapılan 0,1 mg/kg morfinin etkisinin ortadan kalktığı postoperatif 60. Dakikadan sonraki zamanlarda daha net gözlemledik. Benzer şekilde Acil ve ark.'nın yaptığı çalışmada preoperatif oral oral yolla verilen tek doz 5 mg melatoninin plaseboya göre, postoperatif takip ünitesindeki takipler esnasında ağrı skoru üzerine anlamlı etkisi gösterilememiştir; yine bu çalışma da laparoskopik cerrahi geçiren hastalarda yürütülmüş, üç gruptan oluşan örneklem büyüklüğü 66 olarak seçilmiş ve yalnızca postoperatif 90 dakikalık takiplerin sonuçlar kaydedilmiştir.²⁵⁶ Borazan ve ark. elektif prostatektomi cerrahisi geçiren 52 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada operasyondan bir gece önce ve bir saat önce oral yolla iki doz halinde verdikleri 6 mg melatoninin intraoperatif fentanil kullanımını, postoperatif ağrı skorlarını ve postoperatif tramadol tüketimini anlamlı oranda azalttığını göstermişlerdir.²⁵⁷ Melatonin alan grubun VAS skoru değerlerinin kontrol grubuna göre postoperatif 1, 2, 4, 6, 12, 18 ve 24. saatlerde anlamlı oranda düşük olduğu belirtilmiştir.

Oral vitamin C desteğinin 0.5-3 gr doz aralığında ağrı tedavisinde rol oynayabileceğini destekleyen klinik çalışmalar mevcuttur. Jensen ve ark. yaptıkları çift kör plasebo kontrollü bir çapraz (*crossover*) çalışmada 14 gün boyunca kullanılan günde 1 gr vitamin C'nin kalça ve diz osteoartriti olan hastalarda ağrı skorunu azalttığını ve hastaların fonksiyonunda iyileşme sağladığını göstermişlerdir.²⁵⁸ Besse ve ark. el bileği, ayak bileği ve ayak cerrahisi sonrasında başlanan ve 45 gün devam eden günlük 1 gr vitamin C tedavisinin kompleks rejyonel ağrı sendromunu (CRPS) azalttığını göstermişlerdir.²⁵⁹ Benzer şekilde Zollinger ve ark. da vitamin C'nin ortopedik cerrahi sonrası CPRS gelişme prevelansını anlamlı oranda azalttığını bildirmişlerdir.²⁶⁰ Kirk ve ark. kronik pankreatitli hastalarda vitamin C'nin de dahil olduğu antioksidan kombinasyonlarının ağrıyı azalttığını ve yaşam kalitesini iyileştirdiğini göstermişlerdir.²⁶¹ Biz çalışmamızda tek doz profilaktik oral vitamin C'nin akut ağrıyı gidermedeki potansiyel rolünü değerlendirmeyi amaçladık. Çalışmamızda vitamin C'nin plaseboya göre VAS skorunu postoperatif 24 saatlik dönemde tüm zamanlarda azalttığını, total tüketilen analjeziyi de anlamlı oranda düşürdüğünü gördük. Kanazi ve ark. (241)'nin yaptığı randomize çift kör plasebo kontrollü bir çalışmada oral yolla

verilen tek doz profilaktik vitamin C'nin (2 gr) laparoskopik kolesistektomi cerrahisi geçiren hastalarda postoperatif opioid tüketimi üzerine etkileri araştırılmıştır. Çalışmada 24 saatlik total morfin tüketiminin vitamin C verilen grupta plaseboya göre anlamlı derecede düşük olduğu görülmüş, toplam tüketilen analjezide plaseboya göre % 27'lik bir düşüş bulunmuştur, bizim çalışmamızda vitamin C için bu oran % 17'dir; bu farkı bu çalışmanın daha az ağrılı bir cerrahide yürütülmesi ile ilişkilendirdik. Bu çalışmada ağrı skorlarında gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Kanazi ve ark. hastaların postoperatif bakım ünitesinde takip edildikleri postoperatif ilk 60 dakikalık dönemde gruplar arasında morfin tüketimi açısından fark olmadığını, vitamin C alan grupta analjezi tüketimindeki azalmanın postoperatif bakım ünitesinden çıkarıldıktan sonraki yani vitamin C alımından sonraki ilk 4 saatlik döneme denk geldiğini belirtmişlerdir.²⁴¹ Benzer şekilde bizim çalışmamızda da vitamin C alan grupta postoperatif 2. saatten itibaren analjezi tüketiminde istatistiki anlamlı fark ortaya çıkmaktadır.

Çalışmamızda bulantı/kusma skorlarında postoperatif 1. ve 2. saatlerde gruplar arasında fark yokken 4, 6, 8, 12, 18 ve 24. saatlerde melatonin ve vitamin C alan gruplarda plaseboya göre istatistiki anlamlı oranda düşüş vardır. Plasebo grubunda saatlik tüketilen analjezi miktarının postoperatif 2. Saatten itibaren en yüksek düzeylere ulaştığını dolayısıyla postop 2. saatten sonra bulantı/kusmanın yoğun yaşandığını görmekteyiz. Çalışmamızda sedasyon skorları postoperatif 5., 10. ve 30. dakikalarda melatonin alan grupta istatistiki oranda anlamlı yüksektir; bunu melatoninin postoperatif 30. dakikaya kadar uzamış olan sedasyon etkisi şeklinde yorumladık. Postoperatif 1. saatten itibaren PCA cihazından analjezi tüketiminin daha yüksek olduğu plasebo grubunda ise postoperatif 1., 2., 8., 12. ve 24. saatlerde sedasyon skorları diğer gruplardan daha yüksek görülmüştür. Çalışmamızda kaşıntı, hipotansiyon ve bradikardiyi içeren diğer yan etkilere baktığımızda plasebo grubunda 3 hastada, melatonin grubunda 1 hastada, vitamin C grubunda ise 2 hastada diğer yan etkiler görülmüştür. Kanazi ve ark.'nın çalışmasında vitamin C ile plasebo arasında bulantı/kusma, sedasyon ve kaşıntı gibi yan etkiler açısından anlamlı fark bulunmamıştır.²⁴¹ Caumo ve ark.'nın çalışmasında melatonin verilen grupta plaseboya göre bulantı/kusma skorunda düşüş görülmekle birlikte istatistiki anlamlı fark bulunmamıştır.²⁵⁴ Borazan ve ark.'nın çalışmasında melatonin alan grupta sedasyon skorları plasebo grubuna göre postoperatif 1. ve 2. saatlerde anlamlı oranda yüksek

görülmüştür.²⁵⁷ Acil ve ark.'nın çalışmasında preoperatif melatonin, midazolam ve plasebo alan gruplar arasında postoperatif dönemde sedasyon skorları açısından fark görülmemiştir.²⁵⁶

Çalışmamızda postoperatif derlenme zamanı açısından gruplar arasında istatistiki anlamlı fark vardı. Melatonin alan grupta ortalama derlenme zamanı 4,5 dakika iken plasebo grubunda 4 dakika, vitamin C grubunda 3,6 dakika idi. Gruplar kendi içinde değerlendirildiğinde derlenme zamanı açısından melatonin ile vitamin C arasında istatistiki anlamlı fark varken melatonin ile plasebo arasında anlamlı fark yoktu. Naguib ve ark. melatonin ile premedikasyonun midazolamın aksine psikomotor fonksiyonları ve derlenmeyi etkilemeksizin erişkinlerde anksiyolitik ve sedatif etkisi olduğunu ve preoperatif melatonin uygulamasının midazolama göre postoperatif daha hızlı derlenme sağladığını ve daha az ekstitasyona yol açtığını bildirmişlerdir.²⁶²⁻²⁶⁴

Çalışmamızda hasta memnuniyeti açısından gruplar arasında istatistiki anlamlı fark mevcuttu. Plasebo alan grupta memnuniyet derecesini iyi ve mükemmel olarak değerlendirenler grubun % 63,6'sını oluştururken melatonin alanlarda bu oran % 87,6, vitamin C alanlarda % 96,4 olarak görüldü. Kanazi ve ark.'nın çalışmasında vitamin C alan grupta plasebo grubuna göre hasta memnuniyeti açısından anlamlı fark bulunmamıştır.²⁴¹ Borazan ve ark.'nın çalışmasında ise postoperatif 24. saatin sonunda değerlendirilen hasta memnuniyetinin melatonin alan grupta anlamlı derecede iyi olduğu görülmüştür.²⁵⁷

Çalışmamızda ek analjezi ihtiyacı açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmakta idi. Melatonin alan grubun % 11'inde ve vitamin C alan grubun % 24'ünde bir kez ek analjezi ihtiyacı olurken plasebo alan grubun % 42'sinde bir, iki veya üç kez ek analjezi ihtiyacı olmuştur. Mowafi ve ark.'nın yaptığı çalışmada preoperatif melatonin verilen hastalarda postoperatif ek analjezi ihtiyaçlarının daha az olduğu belirtilmiştir. Kanazi ve ark. (241)'nin çalışmasında vitamin C alan grupta plasebo grubuna göre ek analjezi ihtiyacı açısından anlamlı fark bulunmamıştır.²⁵²

Literatürde melatonin ile vitamin C'nin analjezik etkinliğini karşılaştıran çalışma mevcut değildir. Ancak melatoninin antioksidan etkisini vitamin C'nin de dahil olduğu diğer antioksidanlarla karşılaştıran az sayıda çalışma vardır.^{265,267} Bu deneysel çalışmalarda melatoninin antioksidan etkisinin vitamin C'den ve vitamin C ve vitamin E kombinasyonlarından daha yüksek olduğu ortaya konmuştur.^{265,267}

Çalışmamızda preoperatif ve postoperatif melatonin ve vitamin C düzeylerine bakılmamış olması, tek tip cerrahi ve tek cinsiyet üzerinde yapılmamış olması çalışmamızın kısıtlılıkları arasında yer almaktadır.

6. SONUÇLAR

Çalışmamızda; yapılan deneysel ve klinik çalışmalardan elde edilen kanıtlar doğrultusunda melatonin ve vitamin C'nin potansiyel antinosiseptif etkinliğini ortaya koymayı hedefledik. Bu amaçla preoperatif 1 saat önce oral yolla 6 mg melatonin ile 2 g vitamin C kullandık, bu dozları daha önce yapılan çalışmaları göz önünde bulundurarak seçtik. Çalışmamızda melatonin ve vitamin C'nin plaseboya göre postoperatif VAS skorlarını, tüketilen analjezi miktarını ve bulantı/kusma skorlarını anlamlı oranda düşürdüğünü; melatonin ve vitamin C arasında ise fark olmadığını bulduk. Sedasyon skorlarının postoperatif ilk 30 dakikada melatonin alanlarda daha yüksek olduğunu, postoperatif 1. saatten sonra ise analjezi tüketiminin daha yüksek olduğu plasebo alan grupta daha yüksek olduğunu gördük; bunun yanında vitamin C alan grupta derlenme süresinin daha kısa olduğunu bulduk. Ayrıca hasta memnuniyetinin melatonin ve vitamin C alanlarda daha iyi olduğunu ve ek analjezi ihtiyacının daha az olduğunu ortaya koyduk.

Farelerde ve ratlarda yapılan toksikolojik çalışmalar melatoninin yüksek dozlarının çok az yan etki ve akut toksisite ile güvenle kullanılabileceği ortaya konmuştur⁹⁸, benzer şekilde vitamin C de suda eriyen, fazlası idrar ile atılabilen, yüksek dozlarda kullanıldığında çok az yan etkiye yol açan bir ajandır.⁵⁵ Son zamanlarda antinosiseptif etkinliği üzerinde durulan ve oldukça düşük yan etki potansiyeline sahip bu iki ajanın postoperatif ağrı tedavisi üzerine etkinliğini bunun yanında optimal dozunu ve uygulanım yolunu araştıran daha ileri klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

7.KAYNAKLAR

- 1- **Recart, Alejandro, et al.** "Efficacy and safety of fast-track recovery strategy for patients undergoing laparoscopic nephrectomy." *Journal of Endourology* 19.10 (2005): 1165-1169.
- 2- **Kehlet, Henrik, and Jørgen B. Dahl.** "The value of" multimodal" or" balanced analgesia" in postoperative pain treatment." *Anesthesia & Analgesia* 77.5 (1993): 1048-1056.
- 3- **Dahl, Jørgen B., and Steen Møiniche.** "Pre-emptive analgesia." *British Medical Bulletin* 71.1 (2004): 13-27.
- 4- **Srinivasan, Venkatramanujam, et al.** "Melatonin in Antinociception: Its Therapeutic Applications." *Current neuropharmacology* 10.2 (2012): 167.
- 5- **Wilhelmsen, Michael, et al.** "Analgesic effects of melatonin: a review of current evidence from experimental and clinical studies." *Journal of Pineal Research* 51.3 (2011): 270-277.
- 6- **Kurdi, Madhuri S., and Tushar Patel.** "The role of melatonin in anaesthesia and critical care." *Indian Journal of Anaesthesia* 57.2 (2013): 137.
- 7- **Bhandari, Navin, et al.** Vitamin C as an Analgesic: A review of the literature. Touro University, 2011
- 8- **Kanazi, Ghassan E., et al.** "Effect of vitamin C on morphine use after laparoscopic cholecystectomy: a randomized controlled trial." *Canadian Journal of Anesthesia/Journal canadien d'anesthésie* 59.6 (2012): 538-543.
- 9- **Lu, Ruirui, et al.** "Additive antinociceptive effects of a combination of vitamin C and vitamin E after peripheral nerve injury." *PloS one* 6.12 (2011): e29240.
10. **ASA.** Reporting postoperative pain procedures in conjunction with anesthesia, 2014
Erişim(<https://www.asahq.org/For-Members/Standards-Guidelines-and-Statements.aspx>,
Erişim tarihi:17/11/14).
- 11-**Vacanti C, et al.** Essential Clinical Anesthesia - *Cambridge University Press*, 2011 p296-305
- 12-**Schneider, Gerhard, and Eberhard F. Kochs.** "The search for structures and mechanisms controlling anesthesia-induced unconsciousness." *Anesthesiology* 107.2 (2007): 195-198.
- 13- **Katzung BG.** *Katzung Basic & Clinical Pharmacology 12th Edition.* 2012,543-565

- 14- **Keçik Y, Alkış N.** *Temel Anestezi*, , **2012**, sayfa 79-115
- 15- **Hudcova, Jana, et al.** "Patient controlled opioid analgesia versus conventional opioid analgesia for postoperative pain." *Cochrane Database Syst Rev* 4 (**2006**).
- 16-**Işık G.** Opioidler & Analjezikler,
Erişim(<http://lokman.cu.edu.tr/anestezi/anestezinot/opiyoid.htm>)
Erişim tarihi:15.09.2014
- 17-**Sekle C.** Characteristics of end-of-life decisions: survey of UK medical practitioners. *Palliative Medicine* **2006**; 20(7): 653-9.
- 18- **Takahiro O, Talmage DE.** *Pharmacology and Physiology for Anesthesia*, Chapter 15, **2012** 253-271
- 19- **Murphy MR.** Opioids. Barash PG, Cullen BF, Stoclitig RK. *Clinical Anesthesia*,3 th Ed, Philadelphia: JB Lipincott Company;**1995**)
- 20- **Butterworth JF, Mackey DC, Wasnick JD.** *Morgan and Mikhail's Clinical Anesthesiology*, 5th edition, McGraw-Hill, **2013**, Chaps 10, 190)
- 21-**Brunton L.** *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 12th ed, McGraw-Hill, **2010**,Chaps 18, 34.
- 22-**Sperry, Richard J., et al.** "Fentanyl and sufentanil increase intracranial pressure in head trauma patients." *Anesthesiology* 77.3 (**1992**): 416-420.,
- 23-**Albanese, Jacques, et al.** "Sufentanil increases intracranial pressure in patients with head trauma." *Anesthesiology* 79.3 (**1993**): 493-497.
- 24-**TDK**, Güncel Türkçe Büyük Sözlük
Erişim(http://www.tdk.gov.tr/index.php?option=com_bts&arama=kelime&guid=TDK.GTS.54ca31f7607c43.54865912)
Erişim tarihi:29.08.2014
- 25- **Linton S.** Understanding pain for better clinical practice: a psychological perspective. Vol. 16. *Elsevier Health Sciences*, **2005**.
- 26- **Akil MÖ.** *İbn-i Sina Tıbbına Bir Bakış, Büyük Türk Filozofu ve Tıp Üstadı İbni Sina* **2014**, TTK

- 27- **Kopf A, Patel NB.** Guide to pain management in low-resource settings. Appendix: Glossary. International Association for the Study of Pain, 71. **2010**
- 28- **IASP,** Classification of Chronic Pain, Second Edition, IASP Task Force on Taxonomy, edited by H. Merskey and N. Bogduk, IASP Press, Seattle, **1994**.
Eriřim(<http://www.iasp-pain.org/Taxonomy?navItemNumber=576>)
Erişimtarihi 19.11.2014
- 29- **Basbaum A I, Jessell TM .** The perception of pain. *Principles of neural science*, 4, 472-491., **2000**
- 30- **Saka Ö.** Ağrıyı Ölçme ve Değerlendirme, *Türkiye Klinikleri J.Fam.Med.-Special Topics*, **2011**;2(2)
- 31- **Wall, P. D., Melzack, R., & Bonica, J. J.** Textbook of pain. (**1989**).
- 32- **Downie, W. W., et al.** "Studies with pain rating scales." *Annals of the rheumatic diseases* 37.4 (**1978**): 378-381.
- 33- **Kurt E,** Postoperatif Ağrı
Erişim(www.gata.edu.tr/Metin/PostoperatifAgri.doc)
Erişim Tarihi:23.11.2014
- 34- **Keçik Y.** *Temel Anestezi*, Güneş Kitabevi, **2012**, s(1005,1033)
- 35- **Kurt E,** Postoperatif Ağrı
Erişim(www.gata.edu.tr/Metin/PostoperatifAgri.doc),
Erişim Tarihi:23.11.2014
- 36- **TARD** Anestezi Uygulama Klavuzları, *Postoperatif Ağrı Klavuzu*, **2006**
- 37- **Jeffrey AG .** Patient-Controlled Analgesia. *Anesth Analg* **2005**;101: S44-61
- 38- **Woolf CJ, Chong MS** Preemptive analgesia-treating postoperative pain by preventing the establishment of central sensitization. *Anesth Analg*, (**1993**) 77, 362–379).
- 39- **Dahl, Jørgen B., and Steen Møiniche.** "Pre-emptive analgesia." *British Medical Bulletin* 71.1 (**2004**): 13-27).
- 40- **Önal A.** Ağrı. In: Önal A, ed. Algoloji. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi. **2004**; 1-21).

- 41-**Jorgen B. Dahl, Steen Moiniche**. Protective premedication: an option with gabapentin and related drugs. *Acta Anaesthesiol Scand* **2004**; 48: 1130-1136).
- 42-**Woolf CJ, Salter MW** Neuronal plasticity: increasing the gain in pain. *Science*, (2000), 1765–1769.).
- 43-**Craig TH**. Multimodal postoperative pain management. *Am J Health-Syst Pharm* **2004**; 61: 4-10).
- 44-**Crile GW**. The kinetic theory of shock and its prevention through anociassociation. *Lancet* **1913**; 185: 7-16.)
- 45-**Woolf CJ** Central mechanisms of acute pain. In Bond MR, Charlton JE, Woolf CJ (eds) *Proc. 6th World Congr on Pain*. Amsterdam: Elsevier, 25–34(1991)
- 46-**Kissin I**. Preemptive analgesia. *Anesthesiology* **2000**; 93: 1138 –1143.
47. **Katz J**. Preemptive analgesia: Evidence, current status and future direction. *Eur J Anaesth* **1995**; 12: 8-13.).
- 48-**Pasquallicci A**. Experimental and clinical studies about the preemptive analgesia with local anesthetics. Possible reasons of the failure. *Minerva Anesthesiol* **1998**; 64: 445-457)
- 49-**Moiniche S, Kehlet H, Dahl JB**. A qualitative and quantitative systematic review of preemptive analgesia for postoperative pain relief. *Anesthesiology* **2002**; 96: 725-741).
- 50-**Niv D, Lang DE, Devor M**. The effect of preemptive analgesia on subacute postoperative pain. *Minerva Anesthesiol* **1999**; 65: 127-140).
- 51-**Kelly JD, Ahmed M, Brull SJ**. Preemptive analgesia II: Recent advances and current trends. *Can J Anesth* **2001**; 48: 1091-1101).
- 52-**Craig TH**. Multimodal postoperative pain management. *Am J Health-Syst Pharm* **2004**; 61: 4-10.).
- 53-**Kelly JD, Ahmed M, Brull SJ**. Preemptive analgesia II: Recent advances and current trends. *Can J Anesth* **2001**; 48: 1091-1101).
- 54- **Kam PCA, Power I**. New selective COX-2 inhibitors. *Pain Reviews* **2000**; 7: 3- 13.).

- 55-**Gilron I, Orr E, Tu D, O'Neill JP, Zamora JE, Bell AC.** A placebo-controlled randomized clinical trial of perioperative administration of gabapentin, rofecoxib and their combination for spontaneous and movement-evoked pain after abdominal hysterectomy. *Pain* **2005**; 113: 191-200).
- 56-**Katz J, Kavanagh BP, Sandler AN.** Preemptive analgesia. Clinical evidence of neuroplasticity contributing to postoperative pain. *Anesthesiology* **1992**; 77: 439-446
- 57- **Ateş Y.** Opioidler. In: Yücel A. ed. Postoperatif Analjezi. 1. basım. İstanbul: Mavimer Matbacılık Yayıncılık Ltd. 2004: 39-54).
- 58-**Şentürk NM, Şentürk E.** Preemptif analjezi. In: Yücel A. ed. Postoperatif Analjezi. 1. basım. İstanbul: Mavimer Matbacılık Yayıncılık Ltd. 2004: 19- 26.).
- 59-**Macchi MM, Bruce JN.** Human pineal physiology and functional significance of melatonin. *Frontiers in Neuroendocrinology* 25;177-195, **2004**
- 60- **Çam A, Erdoğan MF.** Melatonin. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası* 56;103-112, **2003**).
- 61- **Claustrat B, Brun J, Chazot G.** The basic physiology and pathophysiology of melatonin. *Sleep Medicine Reviews* 9;11-24, **2005**.
- 62- **Russel R.** Melatonin: Clinical relevance. *Best Practice and Research Clinical Endocrinology and Metabolism* ;273-285, **2003**.
- 63- **Vanecek J, Vollrath L.** Melatonin inhibits cyclic AMP and cyclic GMP accumulation in the rat pituitary. *Brain Research* 505 (1), 157–159, **1989**.
- 64- **Sugden D.** Melatonin biosynthesis in the mammalian pineal gland. *Experientia* 45 (10), 922–932, **1989**.
- 65- **Vanecek J.** Cellular mechanisms of melatonin action. *Physiological Reviews* 78 (3), 687–721, **1998**.
- 66- **Reppert SM, Perlow MJ, Tamarkin L, Klein DC.** A diurnal melatonin rhythm in primate cerebrospinal fluid. *Endocrinol* 104 (2), 295–301, **1979**.
- 67- **Hirata F, Hayaishi O, Tokuyama T, Seno S.** In vitro and in vivo formation of two new metabolites of melatonin. *Journal of Biological Chemistry* 249 (4), 1311–1313, **1974**.

- 68- **Morgan PJ, Barrett P, Howell E, Helliwell R.** Melatonin receptors: localization, molecular pharmacology and physiological significance. *Neurochemistry International* 24 (2), 101–146, **1994**.
- 69- **Dubocovich ML, Markowska M.** Functional MT1 and MT2 melatonin receptors in mammals. *Endocrine* 27, 101–110, **2005**
- 70- **Becker-Andre M, Wiesenberg I.** Pineal gland hormone melatonin binds and activates an orphan of the nuclear receptor superfamily. *Journal of biological Chemistry* 269 (46), 28531–28534, **1994**
- 71- **Smirnov AN.** Nuclear melatonin receptors. *Biochemistry (Mosc)* 66 (1), 19–26, **2001**.
- 72- **Park HT, Kim YJ, Yoon S, Kim JB, Kim JJ.** Distributional characteristics of the mRNA for retinoid Z receptor beta (RZR beta), a putative nuclear melatonin receptor, in the rat brain and spinal cord. *Brain Research* 747 (2), 332–337, **1997**
- 73- **Steinhilber D, BrungsM, Werz O, Wiesenberg I, Danielsson C, Kahlen JP, Nayeri S, Schrader M, Carlberg C.** The nuclear receptor for melatonin represses 5-lipoxygenase gene expression in human B lymphocytes. *The Journal of Biological Chemistry* 270 (13), 7037–7040, **1995**
- 74- **Browning C, Beresford I, Fraser N, Giles H.** Pharmacological characterization of human recombinant melatonin MT1 and MT2 receptors. *British Journal of Pharmacology* 129 (5), 877–886, **2000**.
- 75- **Zahn PK, Lansmann T, Berger E, Speckmann EJ, Musshoff U.** Gene expression and functional characterization of melatonin receptors in the spinal cord of the rat: implications for pain modulation. *Journal of Pineal Research* 35 (1), 24–31, **2003**.
- 76- **Soto-Vega E, Meza I, Ramírez-Rodríguez G, Benitez-King G.** Melatonin stimulates calmodulin phosphorylation by protein kinase C. *Journal of Pineal Research* 37 (2), 98–106, **2004**
- 77- **WeaverDR, Rivkees SA, ReppertSM.** Localization and characterization of melatonin receptors in rodent brain by in vitro autoradiography. *Journal of Neurosciences* 9 (7), 2581–2590, **1989**.
- 78- **Wan Q, Pang SF.** Segmental, coronal and subcellular distribution of 2 [125I]iodomelatonin binding sites in the chicken spinal cord. *Neuroscience Letters* 180 (2), 253–256, **1994**
- 79- **Williams LM, Hannah LT, Hastings MH, Maywood ES.** Melatonin receptors in the rat brain and pituitary. *Journal of Pineal Research* 19 (4), 173–177, **1995**

- 80- **Wan Q, Liao M, Brown GM, Pang SF.** Localization and characterization of melatonin receptors in the rabbit spinal cord. *Neuroscience Letters* 204 (1–2), 77–80, **1996**.
- 81- **Laurido C, Pelissier T, Soto-Moyano R, Valladares L, Flores F, Hernandez A.** Effect of melatonin on rat spinal cord nociceptive transmission. *NeuroReport* 13 (1), 89–91, **2002**;
- 82- **Nosedá R, Hernández A, Valladares L, Mondaca M, Laurido C, Soto-Moyano R.** Melatonin-induced inhibition of spinal cord synaptic potentiation in rats is MT2 receptor-dependent. *Neuroscience Letters* 360 (1–2), 41–44, **2004**).
- 83- **Jarzynka MJ, Passey DK, Johnson DA et al.** Microtubules modulate melatonin receptors involved in phase-shifting circadian activity rhythms: in vitro and in vivo evidence. *J Pineal Res* **2009**; 46:161–171.-
- 84- **Paradies G, Petrosillo G, Paradies V, Reiter RJ, Ruggiero FM.** Melatonin, cardiolipin and mitochondrial bioenergetics in health and disease. *J Pineal Res* **2010**; 48:297–310).
- 85- **Nosedá R, Hernandez A, Valladares L, Mondaca M, Laurido C, Soto-Moyano R.** Melatonin-induced inhibition of spinal cord synaptic potentiation in rats is MT2 receptor-dependent. *Neurosci Lett* **2004**; 360:41–44
- 86- **Ulugol A, Dokmeci D, Guray G, Sapolyo N, Ozyigit F, Tamer M.** Antihyperalgesic, but not antiallodynic, effect of melatonin in nerve-injured neuropathic mice: possible involvements of the L-arginine-NO pathway and opioid system. *Life Sci* **2006**; 78:1592–1597
- 87- **Mantovani M, Kaster MP, Pertile R, Calixto JB, Rodrigues AL, Santos AR.** Mechanisms involved in the antinociception caused by melatonin in mice. *J Pineal Res* **2006**; 41:382–389
- 88- **Citera G, Arias MA, Maldonado-Cocco JA et al.** The effect of melatonin in patients with fibromyalgia: a pilot study. *Clin Rheumatol* **2000**; 19:9–13.
- 89- **Claustrat B, Brun J, Geoffriau M, Zaidan R, Mallo C, Chazot G.** Nocturnal plasma melatonin profile and melatonin kinetics during infusion in status migrainosus. *Cephalalgia* **1997**; 17:511–517
- 90- **Wilhelmsen, Michael, et al.** "Analgesic effects of melatonin: a review of current evidence from experimental and clinical studies." *Journal of pineal Research* 51.3 (2011): 270-277.)).

- 91- **Odagaki Y, Nishi N, Koyama T.** Functional coupling of GABA(B) receptors with G proteins that are sensitive to N-ethylmaleimide treatment, suramin, and benzalkonium chloride in rat cerebral cortical membranes. *J Neural Transm* **2000**; 107:1101–1116

- 92- **Nash MS, Osborne NN.** Pertussis toxin-sensitive melatonin receptors negatively coupled to adenylate cyclase associated with cultured human and rat retinal pigment epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **1995**; 36:95–102

- 93- **Patel S, Naeem S, Kesingland A et al.** The effects of GABA(B) agonists and gabapentin on mechanical hyperalgesia in models of neuropathic and inflammatory pain in the rat. *Pain* **2001**; 90:217–226

- 94- **McCarson KE, Enna SJ.** Nociceptive regulation of GABA(B) receptor gene expression in rat spinal cord. *Neuropharmacology* **1999**; 38:1767–1773.

- 95- **Lakin ML, Miller CH, Stott ML, Winters WD.** Involvement of the pineal gland and melatonin in murine analgesia. *Life Sciences* 29 (24), 2543–2551, **1981**

- 96- **Sugden D.** Psychopharmacological effects of melatonin in mouse and rat. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 227 (3), 587–591, **1983**

- 97- **Golombek DA, Escobar E, Burin LJ, De-Brito-Sanchez MG, Cardinali DP.** Time-dependent melatonin analgesia in mice: inhibition by opiate or benzodiazepine antagonism. *European Journal of Pharmacology* 194 (1), 25–30, **1991**

- 98- **Yu CX, Weng SM, Chen CHa.** Studies on the analgesic effect and physical dependence of melatonin in mice. *Chinese Journal of Drug Dependence* 8, 58–60, **1999a**.

- 99- **Yu CX, Weng SM, Zhu LK, Peng XP, Chen CHb.** The analgesic effects of melatonin in rat and mice. *Chinese Journal of Pain Medicine* 5, 168–172, **1999b**

- 100- **Yu CX, Wu GC, Xu SF, Chen CHa.** Effect of melatonin on release of endogenous opioid peptides in rat periaqueductal gray. *Sheng Li Xue Bao* 52, 207–210, **2000a**

- 101- **Morris RW, Lutsch EF.** Daily susceptibility rhythm to morphine analgesia. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 58 (3), 374–376, **1969**

- 102- **Lutsch EF, Morris RW.** Light reversal of a morphine-induced analgesia susceptibility rhythm in mice. *Experientia* 27 (6), 420–421, **1971**
- 103- **Rosenfeld JP, Rice PE.** Diurnal rhythms in nociceptive thresholds of rats. *Physiology and Behavior* 23 (2), 419–420, **1979**
- 104- **Cuzzocrea S, Zingarelli B, Gilad E, Hake P, Salzman AL, Szabó C.** Protective effect of melatonin in carrageenan-induced models of local inflammation: relationship to its inhibitory effect on nitric oxide production and its peroxynitrite scavenging activity. *Journal of Pineal Research* 23 (2), 106–116, **1997**
- 105- **Costantino G, Cuzzocrea S, Mazzon E, Caputi AP.** Protective effects of melatonin in zymosan-activated plasma-induced paw inflammation. *European Journal of Pharmacology* 363 (1), 57–63, **1998**
- 106- **El-Shenawy SM, Abdel-Salam OM, Baiuomy AR, El-Batran S, Arbid MS.** Studies on the inflammatory and anti-nociceptive effects of melatonin in the rat. *Pharmacological Research* 46 (3), 235–243, **2002**
- 107- **Bilici D, Akpınar E, Kiziltunç A.** Protective effect of melatonin in carrageenan-induced acute local inflammation. *Pharmacological Research* 46 (2), 133–139, **2002**
- 108- **Cuzzocrea S, Costantino G, Mazzon E, Caputi AP.** Regulation of prostaglandin production in carrageenan-induced pleurisy by melatonin. *Journal of Pineal Research* 27 (12), 9–14, **1999**.
- 109- **Ambriz-Tututi, Granados-Soto V.** Oral and spinal melatonin reduces tactile allodynia in rats via activation of MT2 and opioid receptors. *Pain* 132 (3), 273–280, **2007**
- 110- **Yu CX, Zhu CB, Xu SF, Cao XD, Wu GCb.** Selective MT melatonin receptor antagonist blocks melatonin-induced 2 antinociception in rats. *Neuroscience Letters* 282 (3), 161–164, **2000b**
- 111- **Tu Y, Sun RQ, Willis WD.** Effects of intrathecal injections of melatonin analogs on capsaicin-induced secondary mechanical allodynia and hyperalgesia in rats. *Pain* 109 (3), 340–350, **2004**
- 112- **Wang T, Li SR, Dai X, Peng YL, Chen Q, Wang R.** Effects of melatonin on orphanin FQ/nociceptin-induced hyperalgesia in mice. *Brain Research* 1085 (1), 43–48, **2006**.

- 113- **Carlson LL, Weaver DR, Reppert SM.** Melatonin signal transduction in hamster brain: inhibition of adenylyl cyclase by a pertussis toxin-sensitive G protein. *Endocrinology* 125 (1), 2670–2676, **1989**
- 114- **Lissoni P, Esposti D, Mauri R, Resentini M, Moravito F, Fumagali P, Santagostino A, Delitala G, Fraschini F.** A clinical study on the relationship between the pineal gland and the opioid system. *Journal of Neural Transmission* 65 (1), 63–73, **1986**.
- 115- **Coto-Montes A, Masson-Pevet M, Pevet P, Moller M.** The presence of opioidergic pinealocytes in the pineal gland of the European hamster (*Cricetus cricetus*): an immunocytochemical study. *Cell Tissue Research* 278 (3), 483–491, **1994**
- 116- **Govitrapong P, Sawlom S, Ebadi M.** The presence of delta and mu-, but not kappa or ORL1 receptors in bovine pinealocytes. *Brain Research* 951 (1), 23–30, **2002**
- 117- **Shavali S, Begonia H, Govitrapong P, Sawlom S, Ajjimaporn A, Klongpanichapak S, Ebadi M.** Melatonin exerts its analgesic actions not by binding to opioid receptor subtypes but by increasing the release of beta-endorphin an endogenous opioid. *Brain Research Bulletin* 64 (6), 471–478, **2005**
- 118- **Ebadi M, Govitrapong P, Phansuwan-Pujito P, Nelson F, Reiter RJ.** Pineal opioid receptors and analgesic action of melatonin. *Journal of Pineal Research* 24 (4), 193–200, **1998**
- 119- **Vanegas H, Schaible H.** Effects of antagonists to high-threshold calcium channels upon spinal mechanisms of pain, hyperalgesia and allodynia. *Pain* 85 (1–2), 9–18, **2000**.
- 120- **Ayar A, Duncan JM, Ozcan M, kelestimur H.** Melatonin inhibits high voltage activated calcium currents in cultured rat dorsal root ganglion neurons. *Neuroscience Letters* 313 (1–2), 73–77, **2001**.
- 121- **Levine JD, Lau W, Kwiat G, Goetzl EJ.** Leukotriene B4 produces hyperalgesia that is dependent on polymorphonuclear leukocytes. *Science* 225 (4663), 743–745, **1984**.
- 122- **Rioja I, Terencio MC, Ubeda A, Molina P, Tarraga A, Gonzalez-Tejero A, Alcaraz MJ.** A pyrroloquinazoline derivative with anti-inflammatory and analgesic activity by dual inhibition of cyclo-oxygenase-2 and 5-lipoxygenase. *European Journal of Pharmacology* 434 (3), 177–185, **2002**.

- 123- **Li B, Zhang H, Akbar M, Kim HY.** Negative regulation of cytosolic phospholipase A(2) by melatonin in the rat pineal gland. *The Biochemical Journal* 351 (3), 709–716, **2000**.
- 124- **Pozo D, Reiter RJ, Calvo JR.** Inhibition of cerebellar nitric oxide synthase and cyclic GMP production by melatonin via complex formation with calmodulin. *Journal of Cellular Biochemistry* 65 (3), 430–442, **1997**.
- 125- **Garcia-Perganeda A, Guerrero JM, Rafii-El-Idrissi M, Paz Romero M, Pozo D, Calvo JR.** Characterization of membrane melatonin receptor in mouse peritoneal macrophages: inhibition of adenylyl cyclase by a pertussis toxin-sensitive G protein. *Journal of Neuroimmunology* 95 (1–2), 85–94, **1999**.
- 126- **Li Q, Verma IM.** NF-kappaB regulation in the immune system. *Nature Reviews Immunology* 2 (10), 725–734, **2002**.
- 127- **Reiter RJ, Tan DX, Manchester LC, Qi W.** Biochemical reactivity of melatonin with reactive oxygen and nitrogen species: a review of the evidence. *Cell Biochemistry and Biophysics* 34 (2), 237–256, **2001**.
- 128- **Mohan N, Sadeghi K, Reiter RJ, Meltz ML.** The neurohormone melatonin inhibits cytokine, mitogen and ionizing radiation induced NF-kappa B. *Biochemistry and Molecular Biology International* 37 (6), 1063–1070, **1995**.
- 129- **Konturek SJ, Zayachkivska O, Havryluk XO, Brzozowski T, Sliwowski Z, Pawlik M, Konturek PC, Cześnikiewicz-Guzik M, Gzhegotsky MR, Pawlik WW.** Protective influence of melatonin against acute esophageal lesions involves prostaglandins, nitric oxide and sensory nerves. *Journal of Physiology and Pharmacology* 58 (2), 361–377, **2007**.
- 130- **Golombek DA, Pevet P, Cardinali DP.** Melatonin effects on behavior: possible mediation by the central GABAergic system. *Neuroscience Biobehavior Reviews* 20 (3), 403–412, **1996**.
- 131- **Coloma FM, Niles LP.** Melatonin enhancement of [3H]-gamma-aminobutyric acid and [3H] muscimol binding in rat brain. *Biochemical Pharmacology* 37 (7), 1271–1274, **1988**.

- 132- **Kim HK, Park SK, Zhou JL, Taglialatela G, Chung K, Coggeshall RE, Chung JM.** Reactive oxygen species (ROS) play an important role in a rat model of neuropathic pain. *Pain* 111 (1–2), 116–124, **2004.**
- 133- **Barlow-Walden LR, Reiter RJ, Abe M, Pablos M, Menendez-Pelaez A, Chen LD, Poeggeler B.** Melatonin stimulates brain glutathione peroxidase activity. *Neurochemistry International* 26 (5), 497–502, **1995.**
- 134- **Wang LM, Suthana NA, Chaudhury D, Weaver DR, Colwell CS.** Melatonin inhibits hippocampal long-term potentiation. *European Journal of Neurosciences* 22 (9), 2231–2237, **2005.**
- 135- **El-Sherif Y, Hogan MV, Tesoriero J, Wieraszko A.** Factors regulating the influence of melatonin on hippocampal evoked potentials: comparative studies on different strains of mice. *Brain Research* 945 (2), 191–201, **2002.**
- 136- **Yamamoto H, Tang H.** Effects of 2-amino-7-phosphonohepatanoic acid, melatonin or NG-nitro-L-arginine on cyanide or N-methyl-D-aspartate-induced neurotoxicity in rat cortical cells. *Toxicology Letters* 94 (1), 13–18, **1998.**
- 137- **Escames G, Leon J, Lopez LC, Acuna-Castroviejo D.** Mechanisms of N-methyl-D-aspartate receptor inhibition by melatonin in the rat striatum. *Journal of Neuroendocrinology* 16 (11), 929–935, **2004.**
- 138- **Kerman M, Cirak B, Özgüner MF. et al.** Does melatonin protect or treat brain damage from traumatic oxidative stress? *Exp brain Res* 163;406–410, **2005**
- 139- **Tsuzuki K, Okamoto-Miunu K, Mizuno K.** Effects of humid heat exposure on sleep, thermoregulation, melatonin and microclimate. *Journal of thermal Biology* 29;31–34, **2004.**
- 140- **Scheer F, Czeisler CA.** Melatonin, sleep, and circadian rhythms. *Sleep Medicine Reviews* 9;5–9, **2005.**

- 141- **Claustrat B, Brun J, Chazot G.** The basic phylyology and pathophysiology of melatonin. Sleep Medicine Reviews 9;11-24, **2005**
- 142- **Russel R.** Melatonin: Clinical relevance. Best Practice and Research Clinical Endocrinology and Metabolim ;273-285, **2003**
- 143- **Macchi MM, Bruce JN.** Human pineal physiology and functional significance of melatonin. Frontiers in Neuroendocrinology 25;177-195, **2004**
- 144- **Touitou Y.** Human aging and melatonin. Clinical relevance. Experimental Gerontology 36;1083-1100, **2001**
- 145- **Shigeta H, Yasui A, Nimura Y, Machida N, Kageyama M, Miur M, Menjo M, Ikeda K.** Postoperative delirium and melatonin levels in elderly patients. The American Journal of Surgery 182;449-454, **2001**
- 146- **Rohr UD, Herold J.** Melatonin deficiencies in women. Maturitas 41;S85-S104, **2002**
- 147- **Palaoğlu S, Beşkonaklı E.** Pineal bez ve yaşlanma. Turkish Journal of Geriatrics 1;13-18, **1998**,
- 148- **Shigeta H, Yasui A, Nimura Y, Machida N, Kageyama M, Miur M, Menjo M, Ikeda K.** Postoperative delirium and melatonin levels in elderly patients. The American Journal of Surgery 182;449-454, **2001**
- 149- **Mollaoğlu H, Özgüner MF.** Yaşlanma sürecinde melatoninin rolü. S.D.Ü. Tıp Fak.Derg. 12;52-56, **2005**
- 150- **Özgüner F, Özçankaya R, Delibaş N, Koyu A, Çalışkan S.** Melatonin ve klinik önemi. S.D.Ü. Tıp Fakültesi.. Dergisi 2;1-6, **1995**
- 151- **Macchi MM, Bruce JN.** Human pineal physiology and functional significance of melatonin. Frontiers in Neuroendocrinology 25;177-195, **2004**
- 152- **Prof. Dr. F. Gürdöl, Doç. Dr. E. Ademoğlu.** Biyokimya. Nobel kitabevi, Đst. **2006**
- 153- **Carl A. Burtis, Edward R. Ashwood** Klinik Kimyada Temel Đlkeler, Tietz , 5. Baskıdan Çeviri, , Palme Yayıncılık, Ank. **2005**

- 154- **Alem N.** Askorbik asidin hücre yaşlanması üzerine etkisi (tez). Ankara: Gazi Üniversitesi; **2007**
- 155- **Robert K. Murray, Darly K. Granner, Peter A. Mayes, Victor w. Rodwell** Harper's Biochemistry, 24th Edition, Prentice- Hall Internationals, Inc **1996**
- 156- **Dökmeci İ.** Suda çözünür vitaminler. Farmakoloji Temel Kavramlar. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; **2000**. s.790-810
- 157- **Silalahi J.** Anticancer and health protective properties of citrus fruit components. Asia Pac J Clin Nutr **2002**;11(1):79-84
- 158- **Pinnell SR** .Regulation of collagen biosynthesis by ascorbic acid: a review. Yale J Biol Med. **1985** Nov-Dec;58(6):553-9
- 159- **Hulse JD, Ellis SR and Henderson LM:** Carnitine biosynthesis-beta hydroxylation of trimethyllysine by an α -keto glutarate dependent mitochondrial dioxygenase. J Biol Chem **1978**, 253:1654-1659.
- 160- **Rebouche CJ.** Ascorbic acid and carnitine biosynthesis. Am J Clin Nutr. **1991** Dec;54(6 Suppl):1147S-1152S
- 161- **Furusawa H, et al.** Vitamin C is not essential for carnitine biosynthesis in vivo: verification in vitamin C-depleted senescence marker protein-30/gluconolactonase knockout mice. Biol Pharm Bull. **2008** Sep;31(9):1673-9).
- 162- **Lee HY, et al.** Effect of the coadministration of vitamin C and vitamin E on tyrosine hydroxylase and Nurr1 expression in the prenatal rat ventral mesencephalon. J Vet Med Sci. **2008** Aug;70(8):791-7
- 163- **Santos IM, et al.** oxidative stress in the hippocampus during experimental seizures can be ameliorated with the antioxidant ascorbic acid. Oxid Med Cell Longev. **2009** Sep-Oct;2(4):214-21
- 164- **May JM, Qu ZC** Ascorbic acid prevents increased endothelial permeability caused by oxidized low density lipoprotein. Free Radic Res. **2010** Sep 6.
- 165- **Kayaalp O.** Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, 1. Cilt. 11. baskı. Ankara. Hacettepetas Yayıncılık **2005**. 317- 347

- 166- **Rice ME.** Ascorbate regulation and its neuroprotective role in the brain. *Trends Neurosci* **2000**; 23: 209-16.
- 167- **Rosa KA, et al.** Evidence for the involvement of glutamatergic system in the antinociceptive effect of ascorbic acid. *Neurosci Lett* **2005**; 381: 185-8.
- 168- **Fukushima R, Yamazaki E.** Vitamin C requirement in surgical patients. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* **2010**; 13: 669-76.
- 169- **Kanazi GE, El-Khatib MF, Yazbeck-Karam VG, Hanna JE, Masri B, Aouad MT.** Effect of vitamin C on morphine use after laparoscopic cholecystectomy: a randomized controlled trial. *Can J Anaesth* **2012**; 59: 538-43.
- 170- **Zollinger PE, Tuinebreijer WE, Breederveld RS, Kreis RW.** Can vitamin C prevent complex regional pain syndrome in patients with wrist fractures? A randomized, controlled, multicenter dose-response study. *J Bone Joint Surg Am* **2007**; 89: 1424-31.
- 171- **Besse JL, Gadeyne S, Galand-Desmé S, Lerat JL, Moyen B.** Effect of vitamin C on prevention of complex regional pain syndrome type I in foot and ankle surgery. *Foot Ankle Surg* **2009**; 15: 179-82.
- 172- **Byun SH, Jeon Y.** Administration of vitamin C in a patient with herpes zoster - a case report -. *Korean J Pain* **2011**; 24: 108-11.
- 173- **Chen JY, Chu CC, So EC, Hsing CH, Hu ML.** Treatment of postherpetic neuralgia with intravenous administration of vitamin C. *Anesth Analg* **2006**; 103: 1616-7.)
- 174- **Kanazi GE, El-Khatib MF, Yazbeck-Karam VG, Hanna JE, Masri B, Aouad MT.** Effect of vitamin C on morphine use after laparoscopic cholecystectomy: a randomized controlled trial. *Can J Anaesth* **2012**; 59: 538-43.
- 175- **Schwartz ES, Kim HY, Wang J, Lee I, Klann E, et al.** () Persistent pain is dependent on spinal mitochondrial antioxidant levels. *J Neurosci* **2009** 29: 159–168.
- 176- **Park ES, Gao X, Chung JM, Chung K** () Levels of mitochondrial reactive oxygen species increase in rat neuropathic spinal dorsal horn neurons. *Neurosci Lett* 391: 108–111. **2006**

- 177- **Khalil Z, Liu T, Helme RD** Free radicals contribute to the reduction in peripheral vascular responses and the maintenance of thermal hyperalgesia in rats with chronic constriction injury. *Pain* 79: 31–37. **1999**
- 178- **Ibi M, Matsuno K, Shiba D, Katsuyama M, Iwata K, et al.** Reactive oxygen species derived from NOX1/NADPH oxidase enhance inflammatory pain. *J Neurosci* 28: 9486–9494. **(2008)**
- 179- **Kim D, You B, Jo EK, Han SK, Simon MI, et al.** NADPH oxidase 2- derived reactive oxygen species in spinal cord microglia contribute to peripheral nerve injury-induced neuropathic pain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 107: 14851–14856. **(2010)**
- 180- **Kim HK, Park SK, Zhou JL, Taglialatela G, Chung K, et al.** Reactive oxygen species (ROS) play an important role in a rat model of neuropathic pain. *Pain* 111: 116–124. **(2004)**
- 181- **Hacimuftuoglu A, Handy CR, Goettl VM, Lin CG, Dane S, et al.** Antioxidants attenuate multiple phases of formalin-induced nociceptive response in mice. *Behav Brain Res* 173: 211–216. **(2006)**
- 182-. Lee I, Kim HK, Kim JH, Chung K, Chung JM (2007) The role of reactive oxygen species in apsaicin-induced mechanical hyperalgesia and in the activities of dorsal horn neurons. *Pain* 133: 9–17.
- 183- Wang ZQ, Porreca F, Cuzzocrea S, Galen K, Lightfoot R, et al. (2004) A newly identified role for superoxide in inflammatory pain. *J Pharmacol Exp Ther* 309: 869–878.
- 184-. Schwartz ES, Lee I, Chung K, Chung JM (2008) Oxidative stress in the spinal cord is an important contributor in capsaicin-induced mechanical secondary hyperalgesia in mice. *Pain* 138: 514–524.
- 185- Owens, W. D., Felts, J. A., & Spitznagel Jr, E. L. (1978). ASA physical status classifications: a study of consistency of ratings. *Anesthesiology*, 49(4), 239-243.
- 186-- Kanazi, G. E., El-Khatib, M. F., Yazbeck-Karam, V. G., Hanna, J. E., Masri, B., & Aouad, M. T. (2012). Effect of vitamin C on morphine use after laparoscopic cholecystectomy: a randomized controlled trial. *Canadian Journal of Anesthesia/Journal canadien d'anesthésie*, 59(6), 538-543.
- 187- Ramsay MA, et al. *BMJ* 1974; 2:656-659
- 188- Huang N, Cunningham F, Laurito CE, Chen C: Can we do better with postoperative pain management? *Am J Surg* 2001; 182:440 – 8

- 189- Apfelbaum JL, Chen C, Mehta SS, Gan TJ: Postoperative pain experience: Results from a national survey suggest postoperative pain continues to be undermanaged. *Anesth Analg* 2003; 97:534 – 40
- 190- Audit Commission. *Anaesthesia Under Examination*. Audit Commission, London, 1997
- 191-Dolin SJ, Cashman JN, Bland JM: Effectiveness of acute postoperative pain management: I. Evidence from published data. *Br J Anaesth* 2002; 89:409 –23
- 192- Garcia Rodriguez LA, Jick H. Risk of upper gastrointestinal bleeding and perforation associated with individual nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet* 1994; 343:769–772
- 193-Cahill RA, Sheehan KM, Scanlon RW, Murray FE, Kay EW, Redmond HP. Effects of a selective cyclo-oxygenase 2 inhibitor on colonic anastomotic and skin wound integrity. *Br J Surg* 2004; 91:1613–1618.)
- 194- de Sousa JB, Soares EG, Aprilli F. Effects of diclofenac sodium on intestinal anastomotic healing. Experimental study on the small intestine of rabbits. *Dis Colon Rectum* 1991; 34:613–617.
- 195- Pasternak GW. When it comes to opiates, just say NO. *J Clin Invest* 2007; 117:3185–3187
- 196- X, Cui SG, Li SR, Chen Q, Wang R. Melatonin attenuates the development of antinociceptive tolerance to delta-, but not to mu-opioid receptor agonist in mice. *Behav Brain Res* 2007; 182:21–27.
- 197- Herzog TJ, Coleman RL, Guerrieri JP et al. A doubleblind, randomized, placebo-controlled phase III study of the safety of alvimopan in patients who undergo simple total abdominal hysterectomy. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195:445– 453.
- 198- Viscusi ER, Goldstein S, Witkowski T et al. Alvimopan, a peripherally acting mu-opioid receptor antagonist, compared with placebo in postoperative ileus after major abdominal surgery: results of a randomized, double-blind, controlled study. *Surg Endosc* 2006; 20:64–70.
- 199- Wolff BG, Weese JL, Ludwig KA et al. Postoperative ileusrelated morbidity profile in patients treated with alvimopan after bowel resection. *J Am Coll Surg* 2007; 204:609–616.
- 200- Jarzynka MJ, Passey DK, Johnson DA et al. Microtubules modulate melatonin receptors involved in phase-shifting circadian activity rhythms: in vitro and in vivo evidence. *J Pineal Res* 2009; 46:161–171.

- 201- Paulose JK, Peters JL, Karaganis SP, Cassone VM. Pineal melatonin acts as a circadian zeitgeber and growth factor in chick astrocytes. *J Pineal Res* 2009; 46:286–294.
- 202- Dominguez-Rodriguez A, Abreu-Gonzalez P, Sanchez- Sanchez JJ, Kaski JC, Reiter RJ. Melatonin and circadian biology in human cardiovascular disease. *J Pineal Res* 2010; 49:14–22.
- 203- Jou MJ, Peng TI, Hsu LF et al. Visualization of melatonin's multiple mitochondrial levels of protection against mitochondrial Ca(2+)-mediated permeability transition and beyond in rat brain astrocytes. *J Pineal Res* 2010; 48:20–38.
- 204- Mukherjee D, Roy SG, Bandyopadhyay A et al. Melatonin protects against isoproterenol-induced myocardial injury in the rat: antioxidative mechanisms. *J Pineal Res* 2010; 48:251–262.
- 205- Paradies G, Petrosillo G, Paradies V, Reiter RJ, Ruggiero FM. Melatonin, cardiolipin and mitochondrial bioenergetics in health and disease. *J Pineal Res* 2010; 48:297–310.
- 206- Citera G, Arias MA, Maldonado-Cocco JA et al. The effect of melatonin in patients with fibromyalgia: a pilot study. *Clin Rheumatol* 2000; 19:9–13.
- 207- Dauvilliers Y, Touchon J. Sleep in fibromyalgia: review of clinical and polysomnographic data. *Neurophysiol Clin* 2001; 31:18–33.
- 208- Geenen R, Jacobs JW, Bijlsma JW. Evaluation and management of endocrine dysfunction in fibromyalgia. *Rheum Dis Clin North Am* 2002; 28:389–404.
- 209- Klerman EB, Goldenberg DL, Brown EN, Maliszewski AM, Adler GK. Circadian rhythms of women with fibromyalgia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:1034–1039.
- 210- Korszun A, Sackett-Lundeen L, Papadopoulos E et al. Melatonin levels in women with fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. *J Rheumatol* 1999; 26:2675–2680.
- 211- **Mease P.** Fibromyalgia syndrome: review of clinical presentation, pathogenesis, outcome measures, and treatment. *J Rheumatol Suppl* **2005**; 75:6–21.
- 212- **Papadopoulos IA, Georgiou PE, Katsimbri PP, Drosos AA.** Treatment of fibromyalgia with tropisetron, a 5HT₃ serotonin antagonist: a pilot study. *Clin Rheumatol* **2000**; 19:6–8.
- 213- **Press J, Phillip M, Neumann L et al.** Normal melatonin levels in patients with fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol* **1998**; 25:551–555.
- 214- **Reiter RJ, Acuna-Castroviejo D, Tan DX.** Melatonin therapy in fibromyalgia. *Curr Pain Headache Rep* **2007**; 11:339–342.

- 215- **Wikner J, Hirsch U, Wetterberg L, Rojdmarm S.** Fibromyalgia – a syndrome associated with decreased nocturnal melatonin secretion. *Clin Endocrinol (Oxf)* **1998**; 49:179–183.
- 216- **Andresen V, Camilleri M.** Irritable bowel syndrome: recent and novel therapeutic approaches. *Drugs* **2006**; 66:1073–1088.
- 217- **Lu WZ, Gwee KA, Mochhalla S, Ho KY.** Melatonin improves bowel symptoms in female patients with irritable bowel syndrome: a double-blind placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* **2005**; 22:927–934.
- 218- **Song GH, Leng PH, Gwee KA, Mochhalla SM, Ho KY.** Melatonin improves abdominal pain in irritable bowel syndrome patients who have sleep disturbances: a randomised, double blind, placebo controlled study. *Gut* **2005**; 54:1402–1407.
- 219- **Brun J, Claustat B, Sadiet P, Chazot G.** Nocturnal melatonin excretion is decreased in patients with migraine without aura attacks associated with menses. *Cephalalgia* **1995**; 15:136–139.
- 220- **Claustat B, Brun J, Geoffriau M, Zaidan R, Mallo C, Chazot G.** Nocturnal plasma melatonin profile and melatonin kinetics during infusion in status migrainosus. *Cephalalgia* **1997**; 17:511–517.
- 221- **Le Grand SM, Patumraj S, Phansuwan-Pujito P, Srikiatkachorn A.** Melatonin inhibits cortical spreading depression-evoked trigeminal nociception. *Neuroreport* **2006**; 17:1709–1713.
- 222- **Tu Y, Sun RQ, Willis WD.** Effects of intrathecal injections of melatonin analogs on capsaicin-induced secondary mechanical allodynia and hyperalgesia in rats. *Pain* **2004**; 109:340–350.
- 223- **Noseda R, Hernandez A, Valladares L, Mondaca M, Laurido C, Soto-Moyano R.** Melatonin-induced inhibition of spinal cord synaptic potentiation in rats is MT₂ receptor-dependent. *Neurosci Lett* **2004**; 360:41–44.
- 224- **Naguib M, Hammond DL, Schmid PG et al.** Pharmacological effects of intravenous melatonin: comparative studies with thiopental and propofol. *Br J Anaesth* **2003**; 90:504–507.
- 225- **Naguib M, Baker MT, Spadoni G, Gregerson M.** The hypnotic and analgesic effects of 2-bromomelatonin. *Anesth Analg* **2003**; 97:763–768.
- 226- **Raghavendra V, Kulkarni SK.** Possible mechanisms of action in melatonin reversal of morphine tolerance and dependence in mice. *Eur J Pharmacol* **2000**; 409:279–289.

- 227- **Ulugol A, Dokmeci D, Guray G, Sapolyo N, Ozyigit F, Tamer M.** Antihyperalgesic, but not antiallodynic, effect of melatonin in nerve-injured neuropathic mice: possible involvements of the L-arginine-NO pathway and opioid system. *Life Sci* **2006**; 78:1592–1597.
- 228- **Wang T, Li SR, Dai X, Peng YL, Chen Q, Wang R.** Effects of melatonin on orphanin FQ/nociceptin-induced hyperalgesia in mice. *Brain Res* **2006**; 1085:43–48.
- 229- **Mantovani M, Kaster MP, Pertile R, Calixto JB, Rodrigues AL, Santos AR.** Mechanisms involved in the antinociception caused by melatonin in mice. *J Pineal Res* **2006**; 41:382–389.
- 230- **Li SR, Wang T, Wang R, Dai X, Chen Q, Li RD.** Melatonin enhances antinociceptive effects of delta-, but not mu-opioid agonist in mice. *Brain Res* **2005**; 1043:132–138.
- 231- **Perissin L, Boccalon S, Scaggiante B, Petrelli L, Ortolani F, Porro CA.** Diurnal changes of tonic nociceptive responses in mice: evidence for a proalgesic role of melatonin. *Pain* **2004**; 110:250–258.
- 232- **Ray M, Mediratta PK, Mahajan P, Sharma KK.** Evaluation of the role of melatonin in formalin-induced pain response in mice. *Indian J Med Sci* **2004**; 58:122–130.
- 233- **Pang CS, Tsang SF, Yang JC.** Effects of melatonin, morphine and diazepam on formalin-induced nociception in mice. *Life Sci* **2001**; 68:943–951.
- 234- **Raghavendra V, Agrewala JN, Kulkarni SK.** Melatonin reversal of lipopolysaccharides-induced thermal and behavioral hyperalgesia in mice. *Eur J Pharmacol* **2000**; 395:15–21.
- 235- **El-Shenawy SM, bdel-Salam OM, Baiuomy AR, El-Batran S, Arbid MS.** Studies on the anti-inflammatory and anti-nociceptive effects of melatonin in the rat. *Pharmacol Res* **2002**; 46:235–243.
- 236- **Yu CX, Zhu B, Xu SF, Cao XD, Wu GC.** The analgesic effects of peripheral and central administration of melatonin in rats. *Eur J Pharmacol* **2000**; 403:49–53.
- 237- **Zahn PK, Lansmann T, Berger E, Speckmann EJ, Musshoff U.** Gene expression and functional characterization of melatonin receptors in the spinal cord of the rat: implications for pain modulation. *J Pineal Res* **2003**; 35:24–31.

- 238- **Shavali S, Ho B, Govitrapong P, Sawlom S, Ajjimaporn A, Klongpanichapak S, Ebadi M:** Melatonin exerts its analgesic actions not by binding to opioid receptor subtypes but by increasing the release of beta-endorphin an endogenous opioid. *Brain Res Bull* 64:471-479, **2005**
- 239- **Xu F, Li JC, Ma KC, Wang M:** Effects of melatonin on hypothalamic gamma-aminobutyric acid, aspartic acid, glutamic acid, beta-endorphin and serotonin levels in male mice. *Biol Signals* 4:225-231, **1995**
- 240- **Ambriz-Tututi M, Granados-Soto V:** Oral and spinal melatonin reduces tactile allodynia in rats via activation of MT2 and opioid receptors. *Pain* 132:273-280, **2007**
- 241- **Kanazi, Ghassan E., et al.** "Effect of vitamin C on morphine use after laparoscopic cholecystectomy: a randomized controlled trial." *Canadian Journal of Anesthesia/Journal canadien d'anesthésie* 59.6 (**2012**): 538-543
- 242- **Fukushima R, Yamazaki E.** Vitamin C requirement in surgical patients. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* **2010**; 13: 669-76
- 243- **Kim HK, Park SK, Zhou JL, et al.** Reactive oxygen species (ROS) play an important role in a rat model of neuropathic pain. *Pain* **2004**; 111: 116-24.
- 244- **Byun SH, Jeon Y.** Administration of vitamin C in a patient with herpes zoster - a case report -. *Korean J Pain* **2011**; 24: 108-11
- 246- **Chen JY, Chu CC, So EC, Hsing CH, Hu ML.** Treatment of postherpetic neuralgia with intravenous administration of vitamin C. *Anesth Analg* **2006**; 103: 1616-7
- 247- **Hussain SA, Al-Khalifa II, Jasim NA, Gorial FI.** Adjuvant use of melatonin for treatment of fibromyalgia. *J Pineal Res* **2011**; 50:267–271
- 248- **Mozaffari S, Rahimi R, Abdollahi M.** Implications of melatonin therapy in irritable bowel syndrome; a systematic review. *Curr Pharm Des* **2010**; 16:3646–3655
- 249- **Peres MF, Zukerman E, da Cunha Tanuri F, Moreira FR, Cipolla-Neto J.** Melatonin, 3 mg, is effective for migraine prevention. *Neurology* **2004**; 63:757

- 250- **Yousaf, Farhanah, et al.** "Efficacy and safety of melatonin as an anxiolytic and analgesic in the perioperative period: a qualitative systematic review of randomized trials." *Anesthesiology* 113.4 (2010): 968-976.
- 251- **Ismail SA, Mowafi HA:** Melatonin provides anxiolysis, enhances analgesia, decreases intraocular pressure, and promotes better operating conditions during cataract surgery under topical
- 252- **Mowafi HA, Ismail SA:** Melatonin improves tourniquet tolerance and enhances postoperative analgesia in patients receiving intravenous regional anesthesia. *Anesth Analg* **2008**; 107:1422– 6
- 253- **Caumo W, Levandovski R, Hidalgo MP:** Preoperative anxiolytic effect of melatonin and clonidine on postoperative pain and morphine consumption in patients undergoing abdominal hysterectomy: A double-blind, randomized, placebo- controlled study. *J Pain* **2009**; 10:100 – 8
- 254- **Caumo W, Torres F, Moreira NL Jr, Auzani JA, Monteiro CA, Londero G, Ribeiro DF, Hidalgo MP:** The clinical impact of preoperative melatonin on postoperative outcomes in patients undergoing abdominal hysterectomy. *Anesth Analg* **2007**; 105:1263–71
- 255- **Naguib M, Samarkandi AH:** Premedication with melatonin: A double-blind, placebo-controlled comparison with midazolam. *Br J Anaesth* **1999**; 82:875– 80
- 256- **Acil M, Basgul E, Celiker V, Karagoz AH, Demir B, Aypar U:** Perioperative effects of melatonin and midazolam premedication on sedation, orientation, anxiety scores and psychomotor performance. *Eur J Anaesthesiol* **2004**; 21:553–7
- 257- **Borazan, Hale, et al.** "Effects of preoperative oral melatonin medication on postoperative analgesia, sleep quality, and sedation in patients undergoing elective prostatectomy: a randomized clinical trial." *Journal of anesthesia* 24.2 (2010): 155-160.
- 258- **Jensen NH.** Reduced pain from osteoarthritis in hip joint or knee joint during treatment with calcium ascorbate. A randomized, placebo-controlled cross-over trial in general practice (Danish). *Ugeskr Laeger* **2003**; 165: 2563-6.
- 259- **Besse JL, Gadeyne S, Galand-Desme S, Lerat JL, Moyen B.**Effect of vitamin C on prevention of complex regional painsyndrome type I in foot and ankle surgery. *Foot Ankle Surg* **2009**; 15: 179-82.

- 260- **Zollinger PE, Tuinebreijer WE, Breederveld RS, Kreis RW.** Can vitamin C prevent complex regional pain syndrome in patients with wrist fractures? A randomized, controlled, multicenter dose-response study. *J Bone Joint Surg Am* **2007**; 89: 1424-31.
- 261- **Kirk G, White J, McKie L, et al.** Combined antioxidant therapy reduces pain and improves quality of life in chronic pancreatitis. *J Gastrointest Surg* **2006**; 10: 499-503
- 262- **Samarkandi A, Naguib M, Riad W et al.** Melatonin vs. midazolam premedication in children: a double-blind, placebo-controlled study. *Eur J Anaesthesiol* **2005**; 22:189–196.
- 263- **Naguib M, Samarkandi AH.** Premedication with melatonin: a double-blind, placebo-controlled comparison with midazolam. *Br J Anaesth* **1999**; 82:875–880.
- 264- **Naguib M, Samarkandi AH.** The comparative dose response effects of melatonin and midazolam for premedication of adult patients: a double-blinded, placebo-controlled study. *Anesth Analg* **2000**; 91:473–479.
- 265- **Montilla-Lopez P, Munoz-Agueda MC, Feijoo Lopez M, Munoz-Castaneda JR, Bujalance-Arenas I, Tunez-Finana I.** Comparison of melatonin versus vitamin C on oxidative stress and antioxidant enzyme activity in Alzheimer's disease induced by okadaic acid in neuroblastoma cells. *Eur J Pharmacol.* **2002**; 451: 237-243
- 266- **Gultekin F, Delibas N, Yasar S, Kilinc I.** In vivo changes in antioxidant systems and protective role of melatonin and a combination of vitamin C and vitamin E on oxidative damage in erythrocytes induced by chlorpyrifos-ethyl in rats. *Arch Toxicol.* **2001**; 75: 88-96.
- 267- **Sener G, Sehirli AO, Ayanoglu-Dulger G.** Protective effects of melatonin, vitamin E and N-acetylcysteine against acetaminophen toxicity in mice : a comparative study. *J Pineal Res.* **2003**; 35: 61-68.

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı :Demet LAFLI TUNAY

Doğum Tarih ve Yeri : 1984/MERSİN

Medeni Durumu : Evli

Adres : Gürselpaşa Mah. Abidin Dino Bulvarı 75304 sok. no:17 Seyhan/ADANA

Telefon :03223686060

E.posta : dlafli@yahoo.com

Mezun Olduğu Tıp Fakültesi : Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İngilizce

Görev Yerleri : Mersin Mut TSM

Yabancı Dil(ler) : İngilizce