



T.C.

NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ

MERAM TIP FAKÜLTESİ

Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

Uzmanlık Tezi

**RİNOPLASTİ CERRAHİSİNDE MELATONİN PREMEDİKASYONUN VE SUBANESTEZİK
DOZLARDA KETAMİN UYGULAMASININ POSTOPERATİF UYKU KALİTESİ ÜZERİNE
ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Ömer Keklicek

Danışman

Prof. Dr. Atilla EROL

KONYA 2024

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

Uzmanlık Tezi

RİNOPLASTİ CERRAHİSİNDE MELATONİN PREMEDİKASYONUN VE SUBANESTEZİK DOZLARDA KETAMİN UYGULAMASININ POSTOPERATİF UYKU KALİTESİ ÜZERİNE ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Ömer KEKLİCEK

ORCID: 0009-0001-9830-2896

Danışman

Prof. Dr. Atilla EROL

ORCID: 0000-0002-2376-2759

Bu tez çalışması N.E.Ü. Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) tarafından 221518040 numaralı proje ile desteklenmiştir

KONYA 2024

TEŞEKKÜR

Necmettin Erbakan Üniversitesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalında uzmanlık eğitimim süresince; kliniğinde çalışmaktan her zaman onur ve gurur duyduğum, iyi bir anesteziyoloji ve reanimasyon uzmanı olarak yetişmemizi sağlayan, engin tecrübe ve bilgilerini bizlere aktaran ve saygın kişiliğiyle bizlere örnek olan tez danışmanım Prof. Dr. Atilla EROL ve eğitim sürecim boyunca desteklerini hiçbir zaman bizlerden esirgemeyen başta Anabilim Dalı başkanımız Prof. Dr. Aybars Tavlan olmak üzere değerli hocalarım; Prof. Dr. Sema Tuncer Uzun, Prof. Dr. Alper Yosunkaya, Prof. Dr. Ruhiye Reisli, Prof. Dr. Ahmet Topal, Prof. Dr. Gamze Sarkılar Prof. Dr. Alper Kılıçaslan, Doç. Dr. Funda Gök, Doç. Dr. Şule Arıcan, Doç. Dr. Gülçin Büyükbezirci, Doç. Dr. Resul Yılmaz'a teşekkürlerimi sunarım.

Çok zor ve ağır zamanları birlikte geçirdiğimiz eş kıdemlerim başta olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma;

Asistanlık sürecimde yardım ve desteklerinden dolayı anestezi, ağrı bilim dalı ve reanimasyon çalışanlarına;

Hayatın her anında her zaman desteğini hissettiğim günlere gelmemde büyük emekleri olan her zaman yanımda olduklarını bildiğim canım annem Fatma Keklice, babam Veli Keklice ve kardeşlerime çok teşekkür ediyorum.

Bu zorlu ve yorucu eğitim sürecinin her anında destek olan en yakın dostum, arkadaşım, yoldaşım ve bir tanecik sevgili eşim Dr. Büşra Hilal Keklice'e sonsuz teşekkürler.

Dr. Ömer KEKLİCEK

KONYA 2024

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
ETİK KURUL ONAYI.....	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	viii
TABLolar DİZİNİ.....	ix
KISALTMALAR.....	x
ÖZET.....	xiv
ABSTRACT.....	xv
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 Uyku ve Uyanıklık.....	3
2.1.1 Tanımı.....	3
2.1.2 Teoriler.....	3
2.1.3 Fizyoloji.....	4
2.1.4 Uyanıklık.....	5
2.1.5 Anatomi.....	6
2.1.6 Medyatörler.....	6
2.1.7 Uyku evreleri.....	8
2.1.8 Sirkadiyen ritim ve uyku.....	10
2.2 Uyku Bozuklukları ve Sınıflaması.....	12
2.2.1 Postoperatif uyku bozuklukları.....	12
2.2.2 Genel anestezi etkileri.....	13
2.3 Uyku Bozukluklarının Değerlendirilmesi.....	14
2.3.1 Richard campbell uyku kalitesi ölçeği (RCUÖ).....	15
2.3.2 Pittsburgh uyku kalitesi indeksi (PUKİ).....	15
2.3.3 Aktigrafi.....	16
2.3.4 Polisomnografi.....	16
2.4 Rinoplasti Cerrahisi.....	17

2.4.1	Teknikler	17
2.4.2	Rinoplasti anestezisi	18
2.4.3	Komplikasyonlar	18
2.5	Melatonin	19
2.5.1	Tanım ve tarihçe	19
2.5.2	Sentez	19
2.5.3	Dolaşım ve metabolizma	21
2.5.4	Etki mekanizması	22
2.5.5	MLT sistemler üzerine etkileri.....	23
2.5.5.1	Kardiyovasküler sistem	23
2.5.5.2	Gastrointestinal sistem	23
2.5.5.3	Santral sinir sistemi.....	24
2.5.5.4	İmmün sistem	24
2.5.5.5	Sirkadiyen ritim ve uyku	25
2.6	Ketamin.....	26
2.6.1	Tarihçe	26
2.6.2	Farmakoloji	26
2.6.3	Farmakokinetik	27
2.6.4	Farmakodinamik	27
2.6.5	Ketaminin sistemler üzerine etkisi.....	30
2.6.5.1	Kardiyovasküler sistem	30
2.6.5.2	Solunum sistemi	31
2.6.5.3	Sirkadiyen ritim ve uyku	32
3.	GEREÇ ve YÖNTEMLER.....	34
3.1	Numeric Rating Skala (NRS).....	36
3.2	Modifiye Aldrete Skoru.....	37
3.3	İstatiksel Analiz	38

4. BULGULAR	39
4.1 Preoperatif Veriler	39
4.2 İnteroperatif Veriler	41
4.3 Postoperatif Veriler	42
5. TARTIŞMA	48
6. SONUÇ	54
KAYNAKLAR	55

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2. 1 Uyku-uyanıklığın nöroanatomi.....	8
Şekil 2. 2 Uykunun evreleri (STAGE 1=REM, STAGE 2=N1 STAGE 3=N2, STAGE 4=N3)	9
Şekil 2. 3 EEG dalgaları.....	10
Şekil 2. 4 Sirkadiyen ritmin moleküler mekanizması	11
Şekil 2. 5 Richard campbell uyku kalitesi ölçeği.....	15
Şekil 2. 6 Rinoplasti teknikleri.....	18
Şekil 2. 7 Melatonin kimyasal yapısı	19
Şekil 2. 8. Melatonin sentez ve metabolizması.....	21
Şekil 2. 9 Melatonin reseptörlerinin etki mekanizması	22
Şekil 2. 10 Fensiklidin, (R-S) Ketamin, (S) Ketamin, (R) Ketamin kimyasal yapısı.....	26
Şekil 2. 11 Ketamin Glutamat NMDA reseptör ilişkisi.....	28
Şekil 2. 12 Ketaminin hızlı antidepresan etki mekanizması	33
Şekil 3. 1. Hasta seçimi ve akış şeması.....	36
Şekil 3. 2. Numeric Rating Skala (NRS).....	37
Şekil 3. 3. Modifiye aldrete skoru parametreleri	37
Şekil 4. 1. Grupların vital değerlerinin çizgi grafiği.....	42
Şekil 4. 2. Grupların RCUÖ toplam puan ortalamaları pasta grafiği.....	45
Şekil 4. 3. Grupların uyku bozuklukları RCUÖ 50 değerine göre yüzdesi.....	46
Şekil 4. 4. Cinsiyete göre uyku bozukluklarının yüzdesi çubuk grafiği	47

TABLULAR DİZİNİ

Tablo 4. 1. Preoperatif veriler	39
Tablo 4. 2. Grupların preoperatif uyku kaliteleri.....	40
Tablo 4. 3. Grupların bazal vital değerleri.....	40
Tablo 4. 4. Grupların intraoperatif verileri.....	41
Tablo 4. 5. Eksübasyon sonrası vital değerler	42
Tablo 4. 6. Ekstübasyon sonrası gelişen komplikasyonlar	43
Tablo 4. 7. PABÜ' de gelişen komplikasyonlar.....	43
Tablo 4. 8. Hastaların postoperatif 1. gün uyku kaliteleri	44
Tablo 4. 9. Hastaların operasyon sonu tüketim, derlenme ve ağrı verileri	45
Tablo 4. 10. Grupların preoperatif ve postoperatif uyku karşılaştırması	46
Tablo 4. 11. Postoperatif uyku bozukluğu için risk faktörleri.....	47
Tablo 4. 12. Cinsiyete göre uyku karşılaştırması	47

KISALTMALAR

- 5-HT:** 5-hidroksitriptamin
- AANAT:** Arilalkilamin N-asetiltransferaz
- AASM:** Amerikan uyku tıbbı akademisi
- ABCG2:** ATP Bağlayıcı Kaset G Alt Ailesi Üyesi 2
- ACT:** Aktive pıhtılaşma zamanı
- AFMK:** N1 -asetil- N2- formil-5-metoksikinuramine
- AMK:** N1-asetil-5-metoksikinuramin
- AMPA:** α -amino-3-hidroksi-5-metilizoksazol-4-propiyonik asit
- AR:** Adrenerjik reseptör
- ARAS:** Asendan retiküler aktivatör sistem
- BCRP:** Meme kanseri rezistans proteini
- BD:** Bipolar bozukluk
- BDNF:** Beyin kaynaklı nörotrofik faktör
- BH4:** Tetrahidrobiopterin
- BMAL1:** Brain and Muscle ARNTL-Like 1
- cAMP:** Siklik adenzin 3',5'-monofosfat
- CK1 δ / ϵ :** Casein kinase 1 delta / epsilon
- CLOCK:** Circadian locomotor output cycles kaput
- Cm:** Santimetre
- CRP:** C reaktif protein
- Cry:** Cryptochrome
- DAB:** Diyastolik arter basıncı
- DRN:** Dorsal rafe nükleus
- EEG:** Elektroensefalografi
- EKG:** Elektrokardiyografi

EMG: Elektromiyografi
EOG: Elektrookülografi
FSH: Folikül uyarıcı hormon
GABA: Gama aminobütirik asit
GIS: Gastrointestinal sistem
GnRH: Gonadotropin salgılayan hormon
HCN: Hiperpolarizasyonla aktive olan siklik nükleotit
HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein
HIOMT: Hidroksiindol-o Metiltransferaz
HNK: Hidroksinorketamin
Hz: Herz
ICSD: Uluslararası uyku bozuklukları sınıflandırması
IL: İnterlökin
İDO: İndolamin 2 3-dioksijenaz
İV: İntravenöz
Kg: Kilogram
LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein
LH: Luteinize edici hormon
LTP: Long-term potentiation
LTD: long-term depression
M²: Metrekare
MAK: Minimal alveolar konsantrasyonu
MCH: Melanin yoğunlaştırıcı hormon
MDB: Majör depresif bozukluk
mg: Miligram
m-Glu : Metabotropik glutamat reseptör

MLT: Melatonin

mmHg: Milimetre civa

MnPO: Median preoptic nucleus

MPOA: Medial preoptik alan

MSA: Medial septal alan

m-TOR : Rapamisinin mekanik hedefi

NADH: Nikotinamid adenin dinükleotit

NAT: N-asetil transferaz

NE: Norepinefrin

NMDA: N-metil-D-aspartik asit

NO: Nitrik oksit

NREM: Hızlı olmayan göz hareketi

NRS: Nümerik derecelendirme skalası

NSAİİ: Non-steroidal anti-inflamatuar ilaçlar

O₂: Süperoksit

OAB: Ortalama arter basıncı

PABÜ: Postanestezik bakım ünitesi

PCP: Fensiklidin

Per: Periyod

PSG: Polisomnografi

PSQI: Pittsburgh uyku kalitesi indeksi

PUB: Postoperatif uyku bozuklukları

PUKİ: Pittsburgh uyku kalite indeksi

PVN: Paraventriküler çekirdek

RAS: Retiküler aktive edici sistem

RCUÖ: Richards-Campbell Uyku Ölçeği

REM: Hızlı göz hareketi
RHT: Retinohipotalamik yol
ROT: Reaktif oksijen türleri
SAB: Sistolik arter basıncı
SCG: Süperior servikal ganglion
SCN: Suprakiazmatik nükleus
SPI: Cerrahi pletismografik indeks
SpO₂: Periferik oksijen saturasyon değeri
SS: Standart sapma
SWA: Slow-wave activity
SWS: Slow-wave sleep
TNF- α : Tümör nekroz faktör
VKİ: Vücut kitle indeksi
VLPO: Ventrolateral preoptik çekirdek
VTA: Ventral tegmental alan
 κ : Kappa
 μ : Mü
 μg : Mikrogram

ÖZET

T.C. Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi

Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

(Uzmanlık Tezi)

RİNOPLASTİ CERRAHİSİNDE MELATONİN PREMEDİKASYONUN VE SUBANESTEZİK DOZLARDA KETAMİN UYGULAMASININ POSTOPERATİF UYKU KALİTESİ ÜZERİNE ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Ömer KEKLİCEK

KONYA-2024

Amaç: Postoperatif uyku bozuklukları cerrahi hastalarında sık gözüken morbiditeyi ve hastane yatış süresini uzatan önemli bir cerrahi ve/veya anestezi komplikasyonudur. Bu komplikasyonu önlemek ve tedavi etmek için medikal veya non medikal birçok yöntem araştırılmaktadır. Bu çalışma en çok yapılan kozmetik cerrahilerinden biri olan rinoplasti cerrahisi geçirecek hastalarda melatonin ve ketaminin postoperatif uyku bozuklukları üzerine etkisini araştırmayı amaçlamıştır.

Yöntem: Yeterli çalışma gücü baz alınarak rinoplasti yapılacak 183 hasta çalışmaya alındı. Hastalar melatonin (m) ve ketamin (k) verilmesine göre 61' rer kişilik M, K ve MK olarak 3 gruba ayrıldı. M grubuna preoperatif ve postoperatif 0,1 mg/kg oral melatonin, K grubuna intraoperatif 0,3 mg/kg iv ketamin, MK grubuna preoperatif ve postoperatif 0,1 mg/kg oral melatonin ve intraoperatif 0,3 mg/kg iv ketamin verildi. Hastaların preoperatif son gün uyku kaliteleri (RCUÖ) ile, demografik verileri ve ASA skorları kaydedildi. 0.01 mg/kg iv midazolam ile premedikasyon uygulanan hastalara non invaziv (Ekg, SpO₂, KB, NMT) monitörizasyon yapıldıktan sonra iv 2 mg/kg propofol, 1 µg/kg fentanil, 1 mg/kg lidokain ve 0.6 mg/kg rokuronyum ile anestezi induksiyonu yapıldı. İdamede ise iv 0.1-0.3 µg/kg/dk remifentanil (SPI, 40-60 arası olacak şekilde) ve 0.5-1 MAK sevofluran inhalasyonu ameliyat öncesi vital değerlerin (KH, SAB ve OAB) %20'si içinde tutulmasına özen gösterilerek uygulandı. Hastalara aynı cerrahi ekip tarafından rinoplasti cerrahisi yapıldı. Hastaların bazal, entübasyon sonrası ,30 dakika aralıklı ve ekstübasyon sonrası vital değerleri (KH, SAB, DAB OAB), cerrahi süre, ekstübasyon süresi, remifentanil ve sevofluran tüketimi kayıt edildi. Ekstübasyon sırasında öksürme, soluk tutma, desatürasyon, kusma ve laringospazm erken komplikasyon olarak ve PABÜ'de geç komplikasyonlar olarak kayıt edildi. PABÜ'de Modifiye Aldrete skorları, skora ulaşma süreleri ve 1. Saat NRS skorları kaydedildi. Postoperatif 1.günde hastaların uyku kaliteleri RCUÖ ile ve NRS skorları değerlendirildi.

Bulgular: Hastaların entübasyon sonrası, 30. dakika, ekstübasyon sonrası vital değerleri ortalaması MK grubunda diğer iki gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düşüktü. Bazal ve 60. dakika verilerinde gruplar arası anlamlı fark yoktu. Remifentanil ve sevofluran tüketimi MK grubunda diğer iki gruptan düşüktü fakat istatistiksel olarak sadece M grubu ile arasındaki fark anlamlıydı. M ve K grupları arasında tüketim açısından fark yoktu. Modifiye Aldrete skoru ve skora ulaşma süreleri açısından gruplar arası fark yoktu. PABÜ ve 24. Saat NRS skorları MK grubunda diğer iki gruba göre daha düşüktü. 24.saat NRS skorlarında ise M ve MK gruplarının değerleri K grubundan anlamlı derece düşüktü. Grupların ekstübasyon sonrası ve PABÜ komplikasyonları arasında bir fark saptanmadı. Postoperatif 1. gün sabahında bakılan RCUÖ toplam puanında MK grubu diğer iki gruptan daha yüksek puana sahipti. RCUÖ cut off değeri 50 alındığında rinoplasti hastalarında preoperatif ilk gece uyku bozukluğu %17,5 postoperatif ise %20,2 bulundu. MK grubunda uyku bozukluğu diğer iki gruptan anlamlı derecede düşük bulundu

Sonuç: Bu randomize, kontrollü, prospektif, çalışma rinoplasti cerrahisi geçiren hastaların postoperatif uyku bozuklukları üzerine melatonin ve ketaminin etkilerini araştırmıştır. Sonuçlarımız melatonin ve ketaminin postoperatif uyku kalitesi üzerine etkilerinin benzer olduğunu, kombinasyonun sonuçları daha çok iyileştirdiğini göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: Rinoplasti, Uyku Bozukluğu, Melatonin, Ketamin

ABSTRACT

T.C. Necmettin Erbakan University Faculty of Medicine
Department of Anesthesiology and Reanimation
(Specialization Thesis)

COMPARISON OF THE EFFECTS OF MELATONIN PREMEDICATION AND KETAMINE AT POSTOPERATIVE SLEEP QUALITY IN RHINOPLASTY SURGERY

Dr. Ömer KEKLİCEK

KONYA-2024

Purpose: Postoperative sleep disorders are an important complication of surgery and/or anesthesia, which is common in surgical patients and prolongs the morbidity and hospital stay. Many medical or non-medical methods are being investigated to prevent and treat this complication. This study aimed to investigate the effects of melatonin and ketamine on postoperative sleep disorders in patients who will undergo rhinoplasty, one of the most commonly performed cosmetic surgeries.

Method: Based on sufficient working strength, 183 patients who would undergo rhinoplasty were included in the study. The patients were divided into 3 groups as M, K and MK of 61 people according to the administration of melatonin and ketamine. Group M was given 0.1 mg/kg oral melatonin preoperatively and postoperatively, group K was given 0.3mg/kg iv ketamine intraoperatively, group MK was given preoperative and postoperative 0.1 mg/kg oral melatonin and intraoperatively 0.3mg/kg iv ketamine. Preoperative last day sleep quality of the patients was recorded by RCU, demographic data and ASA scores were recorded. After non-invasive (ECG, SpO₂, BP, NMT) monitoring in patients who were premedicated with 0.01 mg/kg iv midazolam, anesthesia was induced with iv 2 mg/kg propofol, 1 µg/kg fentanyl, 1 mg/kg lidocaine and 0.6 mg/kg rocuronium. In maintenance, iv 0.1-0.3 µg/kg/min remifentanyl (SPI, between 40-60) and 0.5-1 MAK sevoflurane inhalation were administered, taking care to keep it within 20% of preoperative vital values (HR, SAB and MAP). Rhinoplasty surgery was performed on the patients by the same surgical team. Basal, post-intubation, 30-minute intervals and post-extubation vital values (HR, SAB, DAB MAP), surgery time, extubation time, remifentanyl and sevoflurane consumption were recorded. Coughing, breath holding, desaturation, vomiting and laryngospasm during extubation were recorded as early complications and late complications in PABU. Modified Aldrete scores, time to score and 1st hour NRS scores were recorded in PABU. On the first postoperative day, the sleep quality of the patients was evaluated with RCU and NRS scores.

Results: Post-intubation, 30th minute, post-extubation vital values of the patients were statistically significantly lower in the MK group compared to the other two groups. There was no significant difference between groups in baseline and 60th minute data. Remifentanyl and sevoflurane consumption were lower in the MK group than the other two groups, but the difference was statistically significant only with the M group. There was no difference in consumption between M and K groups. There was no difference between the groups in terms of the modified Aldrete score and the time to reach the score. PABU and 24th hour NRS scores were lower in the MK group than in the other two groups. In the 24th hour NRS scores, the values of the M and MK groups were significantly lower than the K group. There was no difference between the post-extubation and PABU complications of the groups. The MK group had a higher score than the other two groups in the total score of RCWS measured on the morning of the first postoperative day. When the RCUÖ cut-off value was taken as 50, preoperative first night sleep disturbance was found to be 17.5% and postoperatively 20.2% in rhinoplasty patients. Sleep disturbance was found to be significantly lower in the MK group than in the other two groups.

Conclusion: This randomized, controlled, prospective, study investigated the effects of melatonin and ketamine on postoperative sleep disturbances in patients undergoing rhinoplasty surgery. Our results showed that the effects of melatonin and ketamine on postoperative sleep quality were similar, and the combination improved the results more.

Keywords: Rhinoplasty, Sleep Disorder, Melatonin, Ketamine.

1. GİRİŞ

Postoperatif uyku bozuklukları cerrahi hastalarında sık görülen bir durumdur. Cerrahi hastalarındaki anestezi türü, ileri yaş, kadın cinsiyeti, servis ortamı, postoperatif ağrı, anksiyete, bulantı ve kusma postoperatif uyku bozuklukları için risk faktörü olabilmektedir. Postoperatif dönemde uyku bozukluğu gelişen hastalar deliryum, artmış ağrı hassasiyeti, glikoz intoleransı, yara iyileşmesinde gecikme ve artmış kardiyovasküler olaylar ile karşılaşabilmektedir. Bu potansiyel komplikasyonları azaltmak için risk faktörlerini ortadan kaldırmak, davranışsal terapiler ve farmakolojik tedaviler düzenlemek gibi önlemler alınabilir [1].

Son yıllarda cerrahinin ve genel anestezinin postoperatif sirkadiyen ritim üzerindeki etkileri ve sonuçları üzerinde durulmaktadır. Cerrahinin türü, kapsamı ve süresi, genel anestezide kullanılan inhalasyon ajanları ve iv anestezikler sirkadiyen ritmi belirli derecelerde etkileyerek uykunun, uyku-uyanıklık döngüsünün, bazı hormonların salgılanmasının, vücut ısısının ve kognitif fonksiyonların bozulmasına neden olabilmektedir [2], [3].

1887'den beri gelişimini sürdüren rinoplasti cerrahisi günümüzde en çok yapılan kozmetik cerrahilerin başlarında gelir [4]. Majör ve minör komplikasyonların görülme oranı sırası ile %2 ve %8 olsa da cerrahinin çok yapılması etkilenen hasta sayısını artırmaktadır [5]. Cerrahinin kendisinden kaynaklı solunum paternindeki değişiklikler, postnazal akıntı, ağrı, ağız kuruluğu ve genel anestezi rinoplasti hastalarında özellikle postoperatif ilk 3 gün uyku bozukluklarına neden olabilmektedir [6].

Bir N-metil-D aspartat (NMDA) reseptörü antagonisti olan ketamin genel anestezide yaygın olarak kullanılmakla birlikte, son yıllarda tedaviye dirençli majör depresif bozukluktaki uyku bozuklukları ve depresyon tedavisinde de kullanılmaktadır. Ketamin tedavisi, prefrontal kortekste hücre dışı glutamatı artırarak, sinaptik gücü ve plastisiteyi artırır ve ruh halini hızlıca düzeltir. Hızlı antidepresan etkisi toplam uyku, yavaş dalga aktivitesi, hızlı göz hareketi (REM) uykusunun artması ve uyanmanın azalmasıyla da ilişkilidir [7], [8].

Melatonin, epifiz bezi tarafından salgılanan, sirkadiyen ritim ve uykuyu düzenleyen bir hormondur. Plazma melatonin seviyelerinin postoperatif dönemde ve hastanede yatan hastalarda azaldığı, bunun da uyku bozukluklarına neden olduğu bildirilmiştir. Melatonin psikiyatrik bozukluklarda uykuya başlamanın gecikmesi, uyku etkinliği ve uyku kalitesi gibi parametreleri iyileştirerek uyku ve sirkadiyen anormalliklerin tedavisinde kullanılır [9].

Genel amacımız farmakolojik yöntemleri kullanarak postoperatif uyku bozukluklarını önlemek veya tedavi etmek ve uyku bozukluklarının ağrı, yara iyileşmesi, kardiyovasküler

sistem ve maliyet üzerindeki olumsuz etkilerini ortadan kaldırmaktır. Bu çalışmadaki amacımız rinoplasti cerrahisi geçirecek hastalarda melatonin premedikasyonun ve subanestezi dozlarında ketamin uygulamasının postoperatif uyku kalitesi üzerine etkilerini birincil amaç olarak araştırmaktır. İkincil amaç olarak da postoperatif derlenme ve akut ağrı üzerine etkilerini araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Uyku ve Uyanıklık

2.1.1 Tanımı

Uyku, bakış açısına ve bağlama bağlı olarak çeşitli şekillerde tanımlanabilir. Bu tanımlamalar arasında birkaçına bakacak olursak:

Davranışsal Tanım: Uyku, çevreye karşı azalan tepki verme ve bilinçli algıdan kopma ile karakterize, tersine çevrilebilir bir davranış halidir [10].

Nörofizyolojik Tanım: Uyku, spesifik fizyolojik değişikliklerle birlikte hızlı olmayan göz hareketi (NREM) uykusu ve hızlı göz hareketi (REM) uykusu dahil olmak üzere beyin aktivitesinin farklı aşamalarıyla karakterize edilen karmaşık bir nörofizyolojik süreçtir[11].

Onarıcı Tanım: Uyku, bedenin ve zihnin iyileşmesine ve yenilenmesine olanak tanıyan, fiziksel ve zihinsel esenliği destekleyen hayati bir onarıcı süreçtir [12].

Homeostatik Tanım: Uyku, enerji dengesi, hormon regülasyonu, bağışıklık sistemi fonksiyonu ve sinaptik plastisite gibi çeşitli vücut fonksiyonlarını düzenlemeye ve eski haline getirmeye yardımcı olan homeostatik bir mekanizmadır [13].

Döngüsel Tanım: Uyku, içsel biyolojik saatlerden ve dış çevresel ipuçlarından etkilenen sirkadiyen bir ritmi izleyerek, döngüsel bir şekilde uyanıklıkla değişen, doğal olarak yinelenen bir durumdur [14].

Bu tanımlar, uykuyu anlama ve tanımlama konusunda farklı bakış açıları sağlar, önemli olan uykunun çeşitli fizyolojik, nörolojik ve davranışsal yönleri kapsayan karmaşık bir fenomen olduğunu bilmektir [15].

2.1.2 Teoriler

Uykunun tam mekanizmaları açıklanamasa da uykunun oluşumunu ve düzenlenmesini açıklamak için öne sürülen birkaç hipotez vardır:

Sirkadiyen Ritim Hipotezi: Bu hipotez, kabaca 24 saatlik bir döngü boyunca çeşitli fizyolojik süreçleri düzenleyen dahili bir biyolojik saat olan sirkadiyen ritmin rolünü vurgular. Sirkadiyen ritim, ışık ve karanlık gibi çevresel ipuçlarından etkilenir. Gündüz uyanıklığı teşvik eder ve geceleri uykuyu teşvik eder. Vardiyalı çalışma veya jet lag gibi sirkadiyen ritimdeki aksamalar uyku bozukluklarına yol açabilir[16].

Sinaptik Homeostaz Hipotezi: Bu hipotez, uykunun beyindeki sinaptik homeostazı yeniden sağlamadaki rolüne odaklanır. Uyanıklık sırasında beyindeki sinaptik bağlantıların birikerek sinaptik güçte bir artışa yol açtığını öne sürer. Uyku, beyin bu aşırı sinaptik bağlantıları küçültmesi veya ortadan kaldırması için bir fırsat sağlar, böylece dengeyi yeniden sağlar ve sinaptik işlevi optimize eder [17].

Glenfatik Sistem Hipotezi: Bu hipotez, uykunun metabolik atık ürünlerin beyinden temizlenmesinde çok önemli bir rol oynadığını ileri sürer. Beyindeki bir atık temizleme sistemi olan glenfatik sistem, uyku sırasında daha aktif hale gelir ve Alzheimer hastalığı ile ilişkili olan amiloid-beta da dahil olmak üzere toksik yan ürünlerin çıkarılmasını kolaylaştırır. Bu hipotez, uykunun beyin sağlığını ve bakımını desteklediğini öne sürer [18], [19].

Enerji Tasarrufu Hipotezi: Bu hipotez, uykunun birincil işlevlerinden birinin enerjiyi korumak olduğunu öne sürer. Uyku sırasında uyanıklığa göre metabolizma hızı ve enerji tüketimi azalır. Vücut, uyku sırasında enerjiyi koruyarak doku onarımı, bağışıklık işlevi ve hafıza sağlamlaştırma gibi işlemler için kaynakları tahsis edebilir [20].

2.1.3 Fizyoloji

Uykunun oluşturulması ve düzenlenmesi, beyinde birbirine bağlı olan homeostatik süreç ve sirkadiyen ritim arasındaki hassas dengeyi içerir. Homeostatik süreçler ve sirkadiyen ritim arasındaki etkileşim, uykunun zamanlamasını ve süresini belirler. Homeostatik uyku dürtüsü uyanıklık sırasında kademeli olarak artarken sirkadiyen ritim gün içinde uyanıklığı destekler ve vücudu gece uykusuna hazırlar. Bu iki sistem arasındaki denge, uyku-uyanıklık döngüsünü düzenlemeye yardımcı olur ve genel uyku homeostazını ve dış ortamlarla uyumu korumak için uykunun uygun zaman ve sürede gerçekleşmesini sağlar [12].

Uyku, hipotalamusun preoptik bölgesindeki adenozin ve nitrik oksit ve Gama aminobütirik asit (GABA)'erjik nöronlar gibi homeostatik uyku faktörleri tarafından uyanmayı teşvik eden sistemlerin inhibisyonu ile oluşur. EEG'de büyük amplitüdü, yavaş dalgalar gözlenir [21]. Serebral korteksin elektriksel aktivitesindeki farklılıkların EEG ile ölçümü uyku ile uyanıklığı ayırt etmek için kullanılır. Kortikal nöronların elektriksel aktivitesi NREM dönemine göre REM döneminde fazladır [22], [23].

Uykunun oluşturulması, ön hipotalamustaki ventrolateral preoptik çekirdeğin (VLPO) içinde başlatılır. Tetikleyiciler tam olarak açıklanmasa da VLPO'da eksprese edilen adenozin ön plandadır. VLPO nöronlarını in vivo olarak aktive eden adenozin uyanıklık sırasında bazal ön beyinde birikir ve uyku ile birlikte azalır [24], [25]. Bazal ön beyin uyarılma sistemini inhibe

eden ve VLPO'yu uyaran adenozin, uyku ihtiyacının homeostatik düzenleyicisi olarak işlev görür [26]. VLPO efferentleri inhibitör nörotransmitterlerden olan GABA ve galanin içerir ve monoaminerjik uyarılma sistemini inhibe eder [27]. NREM ve REM uyku fazlarının değişimi, retiküler formasyondaki "REM-on" glutamaterjik nöronların; dorsal raphe ve locus sereleustaki "REM-off" norepinefrin/serotonin nöronlarının karşılıklı etkileşimi gibi çeşitli mekanizmalar ile gerçekleşmektedir [28], [29]. GABA reseptör modülasyonu, melatonin reseptörü agonizmi, histamin 1 reseptörü antagonizmi ve hipokretin/oreksin antagonizmi uykusuzluk için onaylanmış farmakolojik tedavilerin başlıcalarıdır [30].

2.1.4 Uyanıklık

Uyanıklık; beyin sapında yer alan kolinerjik ve monoaminerjik yollar ile sağlanır. Monoaminerjik yol asendan retiküler aktivator sistem (ARAS) olarak da adlandırılır. Uyanıklık ve bilinçten sorumlu nöron grubu ARAS; mezensefalon, pons ve bulbustaki çeşitli nöral yapıların oluşturduğu fonksiyonel retikuler formasyon alanında yer alır [31], [32]. Üst ponstan çıkan kolinerjik yol, uyanıklığın ve dikkatin sürdürülmesinde çok önemli bir rol oynar. Kolinerjik nöronlar, talamustaki intralaminar ve orta hat çekirdekleri gibi belirli bölgeleri aktive eden asetilkolin salgılar. Bu talamik çekirdekler sırayla, duyuşal bilginin serebral kortekse iletimini geliştirir, uyanıklığı destekler ve duyuşal uyarıların işlenmesini kolaylaştırır [33].

Monoamin yolu ise üst beyin sapındaki norepinefrin, serotonin, dopamin ve histamin gibi nörotransmitterleri içeren hücre gruplarını içerir. Bu hücre grupları, locus sereleusta (norepinefrin), raphe çekirdeklerinde (serotonin), ventral tegmental alanda (dopamin), tuberomamiller çekirdekte (histamin), pedunculo pontin tegmentumda, ponsun laterodorsal tegmentumunda (asetilkolin) ve perifornik alanda (öreksin) bulunur. Bu nörotransmitterlerin beyinde yaygın projeksiyonları vardır ve uyarılma, ruh hali ve motivasyonun düzenlenmesinde önemli bir rol oynarlar [34], [35]. Monoaminerjik yol, hipotalamus, limbik sistem ve serebral korteks dahil olmak üzere beynin çeşitli bölgelerine uzanır. Hipotalamusta uyku-uyanıklık döngüsü ve enerji dengesinin önemli düzenleyicileri olan oreksin/hipokretin ve melanin yoğunlaştırıcı hormon gibi peptitleri içeren hücrelerden girdi alır. Bu hücrelerin aktivasyonu, monoamin nörotransmitterlerin salınmasıyla birlikte uyanıklığı artırır [36], [37].

Genel olarak artan uyarılma etkisi, hem üst ponstaki kolinerjik nöronlardan kaynaklanan ve talamusu aktive eden kolinerjik yolu hem de üst beyin sapındaki hücre gruplarından kaynaklanan ve beyin boyunca geniş bir alana yayılan monoaminerjik yolu içerir. Bu yollar,

uyanıklığı, dikkati ve duyuşal bilginin serebral kortekse iletimini düzenlemek için birlikte çalışır [38].

2.1.5 Anatomi

Uyku uyanıklık döngüsünün düzenlenmesinde SSS'deki önemli bölgeler karmaşık ve birbirine bağılı bir şekilde çalışarak uyku ve uyanıklığın uygun zamanlaması ve kalitesini sağlar. Bu bölgelerdeki aksamalar ya da işlev bozuklukları uyku bozukluklarına ve uyku-uyanıklık döngüsünde bozulmalara yol açar [39].

Bazal ön beyin kolinerjik nörotransmisyon yoluyla kortikal aktiviteyi etkiler. Burada bulunan glutamat ve GABA gibi heterojen nörotransmitterler ile hem uykuyu hem de uyanıklığı teşvik eder [40], [41]. Retiküler aktive edici sistem duyuşlardan gelen afferentleri alır ve bazal ön beyin, talamus ve hipotalamusa uyarıcı sinyaller göndererek uyanıklığı sağlar [42]. Talamik nöronlar, kortekse bilgi aktarır ve korteksteki bilgiyi iletir. NREM uykusunda görülen bazı kortikal ritimlerin üretilmesine yardımcı olur. NREM uykusu sırasında hiperpolarize olarak gelen duyuşal uyarılara tepkileri azaltır [43], [44]. Lateral hipotalamus, uyanıklığı teşvik eden hipokretin 1 ve 2'yi içerir. Tuberomamiller çekirdeğin histaminerjik nöronlarından gelen tonik deşarjı uyanıklığı indüklerken, optogenetik kaynaklı sessizlikler uykuyu indükler [45], [46]. Lokus sereleustan çıkan nöronlar nöradrenalin salgılayarak korteksi uyarır ve uyanıklığa katkı sağlar. Lokus sereleus N3 evresinde aktifken, REM uykusu sırasında sessizleşir ve kolinerjik aktivite artar. REM sırasındaki tonik kas inhibisyonun lokus sereleus'un kaudal kısmının kontrolü altında olduğu düşünölmektedir [47], [48].

2.1.6 Medyatörler

Uyku ve uyanıklığın düzenlenmesinde çeşitli nörotransmitterler ve nöromodölatörler yer alır. ATP parçalanma ürünü olan adenzin uyanıklık sırasında beyinde oluşun ve uykuyu destekleyen inhibitör bir nöromodölatördür. Kafein, adenzin reseptörlerini bloke ederek uyanıklığın artmasına neden olur [49]. Uzamış uyanıklıkta bazal ön beyin ve diğer bölgelerde adenzin seviyeleri yükselir ve ardından dinlenme uykusu sırasında düşer [50].

Histamin beyinde öncelikle tuberomamiller çekirdekte sentezlenir. H1 reseptörleri üzerinden kortikal aktiviteyi artırır ve uyanıklığı sürdürür. GABAerjik sistem üzerinde inhibitör etkileri vardır NREM uykuyu inhibe eden histaminin REM üzerindeki etkileri tartışmalıdır [51], [52].

Norepinefrin (NE), uyarılma ile ilgili ana nörotransmitterlerden biridir. NE uyanıklık sırasında yüksek, NREM uykusu sırasında düşük ve REM uykusu sırasında en düşük

seviyededir [53], [54]. Çalışmalar, α 1- ve β -adrenerjik reseptör (AR) agonistlerinin, medial septal alana (MSA) ve medial preoptik alana (MPOA) uygulandığında güçlü uyanmayı artırıcı etkileri olduğunu doğrulamıştır [55], [56].

Serotonin uyku/uyanıklık üzerindeki etkileri karmaşık ve çelişkilidir [57]. NREM uykusu sırasında, dorsal raphe nükleusundaki serotonin nöronlarının aktivitesi nispeten yüksektir ve düzenli bir ateşleme modeli sergilerler. Bununla birlikte, uyku NREM'den REM uykusuna geçerken, bu 5-hidroksitriptamin (5-HT) nöronlarında ateşlemede belirgin bir azalma veya durma olur. Ateşleme etkinliğindeki bu düşüşün inhibitör olduğu ve REM uykusunun başlamasında ve sürdürülmesinde rol oynadığı düşünülmektedir.[58], [59]. REM uykusu sırasında serotonin nöronlarının GABAerjik nöronlar ile ateşlenmesinin kesilmesi, kas atonisi, canlı rüya görme ve artmış beyin aktivitesi gibi REM uykusu özelliklerinin oluşmasına izin verir [60].

Hipotalamustan sentezlenen bir nöropeptit olan oreksin uyanıklıkta etkindir. Bu nöronların nörodejeneratif kaybı, kas tonusu ile uyanıklığı sürdürmemeye, katapleksi ve narkolepsi ile karakterizedir [61], [62]. Oreksinin, VLPO' ya enjeksiyonu uykuyu azaltır ve uyanıklık süresini artırır [63].

Melanin yoğunlaştırıcı hormon (MCH) nöronları oreksin nöronları ile aynı bölgeleri innerve eder ve inhibitör etki gösterir. MCH nöronları REM sırasında yüksek aktif iken, NREM sırasında daha az aktif ve uyanıklıkta tamamen sessiz konumdadır. REM uykusu miktarı, MCH'nin lateral ventriküllere enjeksiyonu ile artar [64], [65].

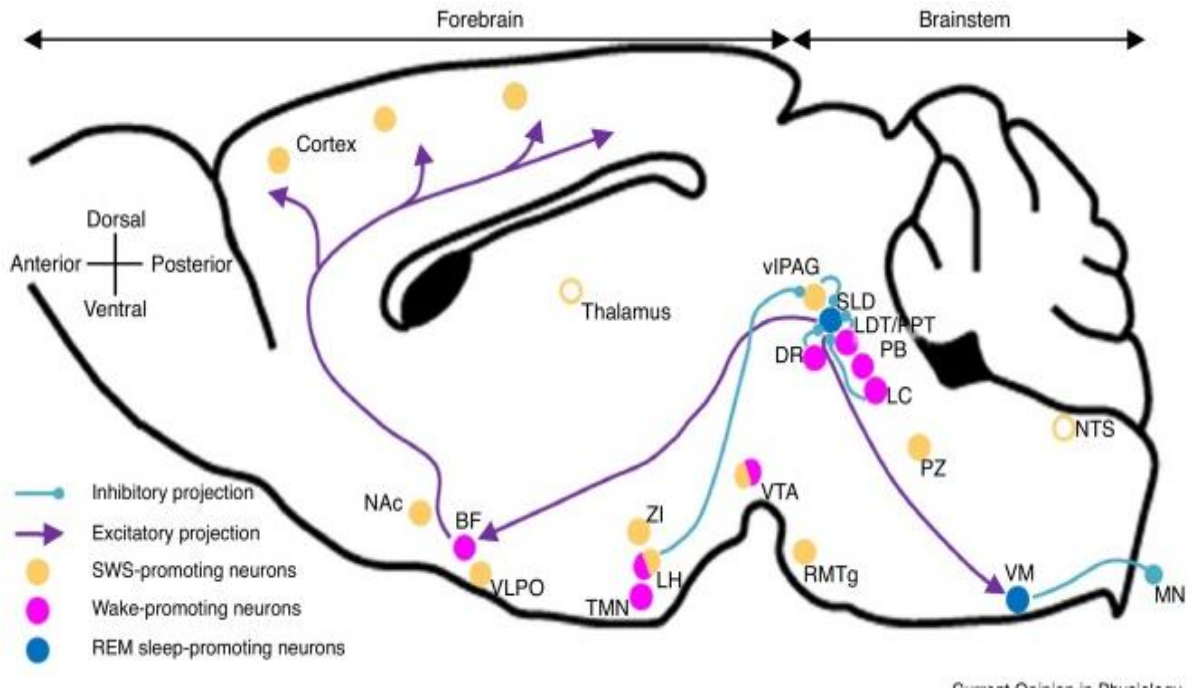
Dopamin uyanık halindeki motor davranış, dikkat, motivasyon, ödül ve beslenme gibi çok sayıda davranışsal ve psikolojik süreçte yer alır [66]. Dopaminin striatumdaki konsantrasyonu, yavaş dalga uykusu ve aydınlığın dinlenme fazına göre uyanıklık ve karanlığın aktif fazında daha yüksektir [67]. Substantia nigra pars compacta, ventral tegmental alan (VTA) ve dorsal rafe nükleusundaki (DRN) dopaminerjik nöronların uyanıklığın başlatılması ve sürdürülmesinde önemli yeri vardır [68], [69]. Parkinson hastalarında gözükten uykusuzluk, uyku bölünmesi, REM uyku davranış bozuklukları dopaminin uykudaki önemini doğrulamaktadır [70].

SSS yaygın bulunan eksitatör nörotransmitter glutamat, uyanma ve REM uykusu sırasında, NREM uykusuna göre daha yüksek seviyelerdedir. Uyanıklıkta bilişsel süreçlerde, duyuşsal algıda, motor fonksiyonlarda ve artan nöronal aktiviteden sorumlu iken REM

döneminde rüya oluşumunda ve bu aşamada kortikal ve subkortikal yapıların aktivasyonundan sorumludur [71], [72].

SSS'nin önemli inhibitör nörotransmitteri olan GABA, beyin sapındaki "REM-on" ve "REM-off" nöronlarını inhibe etmede, NREM-REM uyanıklık arasındaki geçişlerde ve sirkadiyen ritim ile uykunun homeostatik regülasyonunun rol alır [28], [73].

Melatonin, önemli bir fizyolojik uyku düzenleyicisidir. Endojen melatonin üretiminin başlamasından 2 saat sonra uyku eğiliminde keskin artış ortaya çıkar. Suprakiazmatik nükleus'te (SCN) sirkadiyen ritmin uyanıklığı teşvik eden sinyalini azaltır ve uykuyu destekler [74], [75]. Şekil 2.1 de gösterilen beyin kesitine göre uyku uyanıklığın düzenlenmesinde yer alan nöronlar birçok hormon ile etkileşim içerisindedir.



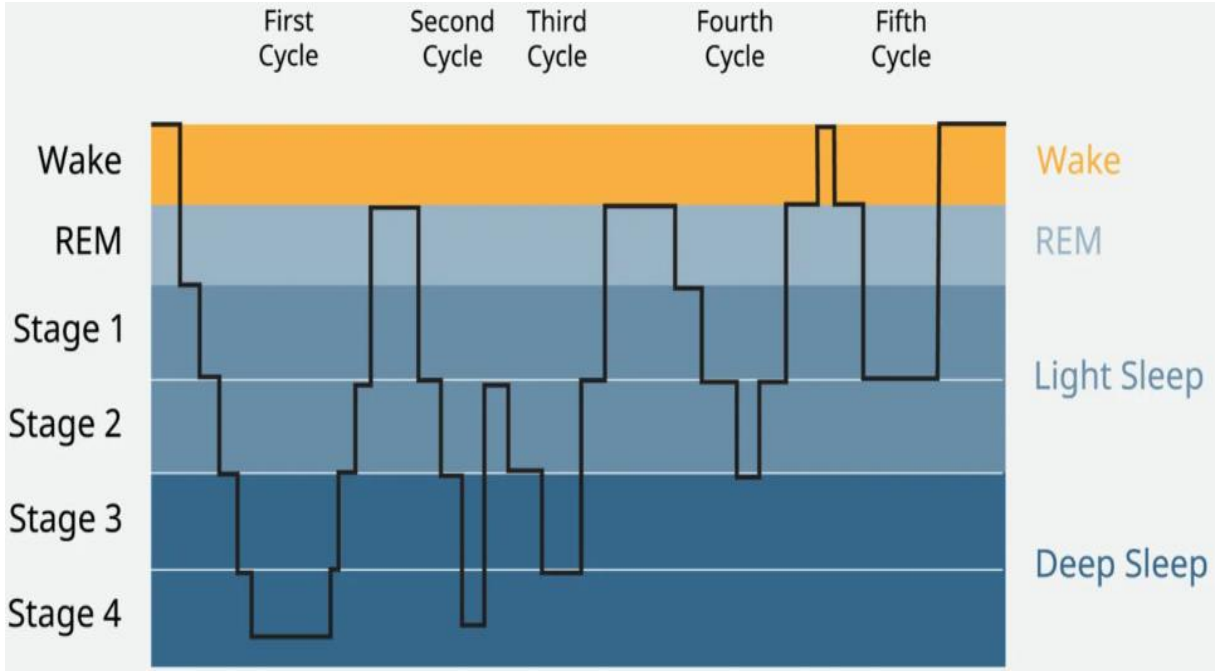
Şekil 2. 1 Uyku-uyanıklığın nöroanatomi [76]

2.1.7 Uyku evreleri

Normal uykunun temel yapısal organizasyonu döngüsel REM ve NREM adı verilen iki ana evreden oluşur. Bu evrelerin beyin dalga modellerinde, göz hareketlerinde ve kas tonusundaki varyasyonlar dahil olmak üzere farklı özellikleri vardır. Beyin aktivitesinin elektriksel modellerini izleyen elektroensefalografik (EEG) kayıtların kullanımı uyku döngülerini ve evrelerini açığa çıkarmıştır [77], [78].

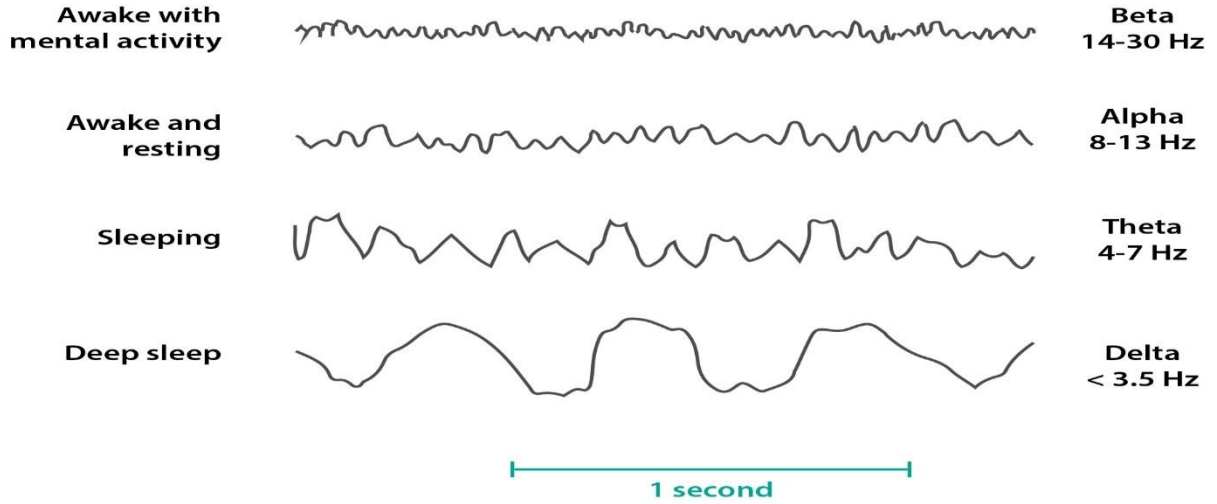
Uyku, NREM' in 1. Evresi olan N1 ile başlar, ardından N2 ve N3 evreleri gelir ve son olarak REM'e geçer. NREM toplam uykunun yaklaşık %75 ila %80'ini, REM %20 ila %25'ini oluşturur.

Bu olay gece boyunca tekrarlar. İlk döngü yaklaşık 70 ila 100 dakika sürerken kalan döngüler 90 ila 120 dakika sürer. Bir gecede 4-5 döngü görülür. Şekil 2.2 de gösterildiği gibi başlangıç döngülerde kısa süren REM gecenin ilerleyen saatlerinde %30'lara kadar çıkar ve NREM N1 olarak gözlemlenir [79], [80].



Şekil 2. 2 Uygunun evreleri (STAGE 1=N1 STAGE 2=N2, STAGE 3+4=N3) [81]

N1 evresi, kişi uykulu hissettiğinde ortaya çıkar. EEG'de ritmik alfa dalgaları 8 -13Hz aralığında karakterizedir. N2 evresinde oküler hareketler, kalp atış hızı, vücut ısısı ve beyin aktivitesi gibi dinamikler zayıflamaya başlar. EEG'de genlik artar ve frekans daha da yavaşlar, hem uyku içcikleri (7-14 Hz) hem de K-kompleksleri görülür. N3 evresi, derin uyku veya yavaş dalga uykusu (SWA) olarak kabul edilir; göz ve kas hareketi olmaz, kas ve dokular iyileşir. EEG'de yüksek voltajlı, yavaş dalga frekansı ile karakterize güçlü delta (0,5-4 Hz) aktivitesi görülür. REM durumu olarak adlandırılan son aşamada ise, hızlı göz hareketleri ve hızlı nefes alma ile karakterize edilir. Bu dönemde vücut gevşer ve rüya görmeye başlar. EEG'de hipokampusta üretilen güçlü senkron teta dalgası (4-7 Hz) hakimdir.[82], [83]. Şekil 2.3'te uykunun evrelerine göre ve uyanıklığa göre dalgaların genlikleri ve frekansları görselleştirilmiştir. Derin uyku esnasında frekans azalmış genlik ise azalmıştır.



Şekil 2. 3 EEG dalgaları [84]

NREM uykusu sırasında aktif, uyanırken neredeyse inaktif olan VLPO ve MNPO (Medyan Preoptik Alan) hipotalamik alanları NREM oluşumundan sorumludur. Bazal ön beynin belirli bölgeleri ve lateral hipotalamus GABAerjik nöromodülasyon yoluyla NREM uykusuna, melanin yoğunlaştırıcı hormon (MCH) sentez eden nöronlar ile REM uykusuna katkı sağlar [76], [85]. Dorsomedial hipotalamus (DMH), gündüz hem NREM hem de REM uykusunu azalttığı, ancak gece artırdığı için uyku regülasyonunda da önemli bir rol oynar [86].

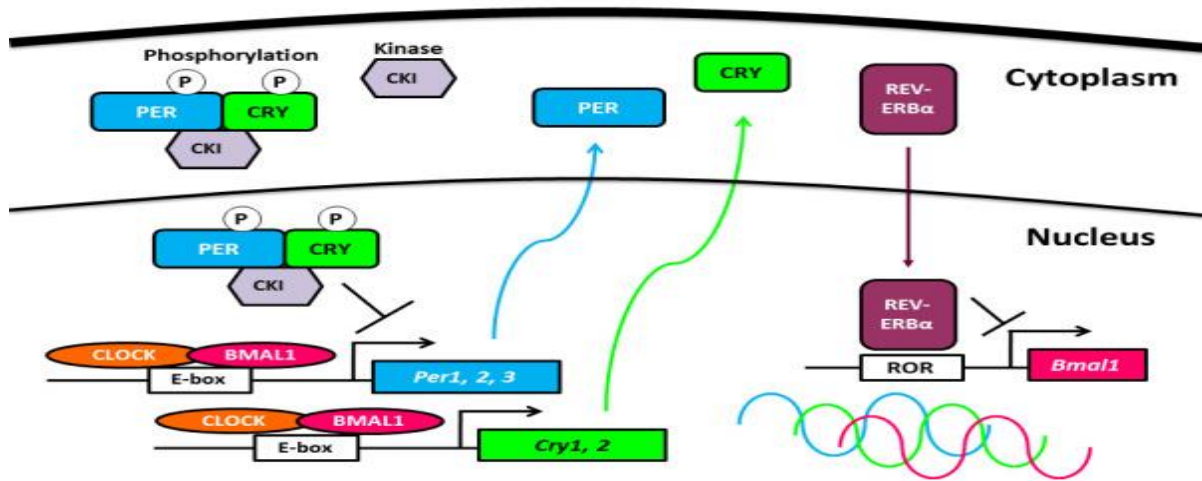
Dorsolateral pons, REM uykusu sırasında yüksek aktivite ile REM uykusunun oluşumunda önemli yere sahiptir. REM sırasında ponstaki asetilkolin seviyeleri artar [87]. REM uykusu, omurgalılarıdaki duyu-motor gelişimi, öğrenme, hafıza güçlendirme ve rüya görme ile ilişkilidir [88], [89]. Kolinerjik agonistlerin pons ve locus coeruleus'un ventral bölgesine mikroenjeksiyonu, saniyeler içinde REM uykusuna benzer bir tablo göstererek asetilkolinin REM oluşumundaki etkisine dikkat çeker [90].

2.1.8 Sirkadiyen ritim ve uyku

Sirkadiyen ritim, biyolojik süreçlerin 24 saatlik bir döngü içinde tekrarlayan doğal ritmidir. Bu ritim ışık tarafından düzenlenir ve enerji toplama ve kullanım süreçlerini güneşin doğuşu ve batışıyla senkronize eder [91]. Siyanobakterilerden insanlara kadar neredeyse tüm canlılarda bulunur ve değişen şartlara uyum sağlamak için tüm fizyolojiyi etkiler [92]. Sirkadiyen sistem birbiriyle ilişkili merkezi (SCN) ve periferik dokularda (karaciğer, pankreas, bağırsaklar, iskelet kası ve adipoz doku) yer alan saatlerle kontrol edilir [93]. SCN, hipotalamusun ventral ve medial kısmında, üçüncü ventriküle bitişik ve optik kiazmanın üzerinde bulunan, retina girdisi alan ventral çekirdek ve çekirdeği kısmen saran dorsal kabuktan oluşur [94]. SCN, zamanlama bilgisini beynin başka yerlerine ve neredeyse tüm periferik doku

ve organlara ileterek sirkadiyen ritmin koordinasyonunda çok önemli bir rol oynar.[95] Retinada yer alan ışığa duyarlı retinal ganglion hücrelerinin aksonları SCN ye uzanarak retinohipotalamik yolu (RHT) oluşturur. Bu yoldan salınan glutamat, sirkadiyen saatin aktivitesini ve senkronizasyonunu etkilerken hipofiz adenilat siklaz aktive edici polipeptit saat genlerini koordine eder [96]. SCN' nin kana salınan (öncelikle kortizol ve melatonin) ve sinaptik ağ yolu ile metabolizmayı düzenlediği düşünülmektedir.[97]. Gelen ışık ile SCN paraventriküler çekirdeği ve süperior servikal ganglionu inhibe ederek sempatik sinir sistemini inhibe eder ve melatonin salınmaz. Işığın kaybolması, paraventriküler çekirdeği ve süperior servikal ganglionu aktive ederek sempatik sinir sistemini uyarır ve melatonin salınır bu da uyku haline neden olur [98].

Hücre düzeyinde işleyen sirkadiyen ritim, transkripsiyonel aktivatör olan circadian locomotor output cycles kaput (CLOCK), Brain and Muscle ARNTL-Like 1 (BMAL1) ve inhibitör olan Periyod (Per 1,2,3), Cryptochrome (Cry 1, 2) gibi çekirdek saat genleri tarafından düzenlenir [99], [100]. Bu genler hücresel düzeyde pozitif-negatif geribildirime ve transkripsiyon-translasyon otheregölasyonuna sahiptir. Şekil 2.4'te görüldüğü gibi şematize edilmeye çalışılmıştır [101]. CLOCK ve BMAL1 birleşerek heterodimerik bir kompleks oluşturur, hedef genlerin promotörlerinde bulunan E-kutusuna bağlanır ve Per-Cry genlerinin transkripsiyonlarını aktive eder. Sitoplazmada biriken Per ve Cry proteinleri Casein kinase 1 delta / epsilon (CK1δ/ ε) ile kompleks oluşturarak çekirdeğe girerler ve kendi transkripsiyonlarını baskırlar [102], [103].



Şekil 2. 4 Sirkadiyen ritmin moleküler mekanizması [104]

Sirkadiyen ritim endojen olarak, uyku/uyanıklık döngülerini düzenler. Bu döngü istenen uyku süresi ile senkronize olmadığında, uyku veya uyanıklık şikayetine yol açığında

sirkadiyen bozukluklar ortaya çıkar [105]. Bu bozukluklar, vardiyalı çalışmak, yapay ışığa maruz kalmak ve görme engelli olmak gibi durumlardan kaynaklanabilir [106]. Modern yaşamla ilişkili sirkadiyen ritim bozukluklarına ek olarak, Cry çekirdek saat aktivatörlerinin (CLOCK ve BMAL1) aktivitesini azaltan mutasyonlar, gecikmiş uykuya başlama ve uzun süreli uyanıklık süresinin bir nedeni olarak tanımlanmıştır [107].

2.2 Uyku Bozuklukları ve Sınıflaması

Uyku bozuklukları normal uyku düzeninin bozulmasıyla karakterize, en sık karşılaşılan klinik sorunlardan biridir. Yetersiz veya dinlendirici olmayan uyku, normal fiziksel, zihinsel, sosyal ve duygusal işleyişi etkiler [108]. Uyku süresinin kısalması ve kalitesinin bozulması, metabolik ve endokrin değişikliklere neden olarak koroner arter hastalıkları, obezite, diabetes mellitus ve hipertansiyon gibi sistemik hastalıklara yatkınlık oluşturmaktadır [109].

Uyku bozukluklarını sınıflandırmak, bozukluklar arasında ayırım yapmayı, uygun tedaviye izin veren semptomları, etyolojiyi ve patofizyolojiyi anlamak için kolaylık sağlar [110]. Amerikan Uyku Tıbbı Akademisi (AASM) belirli uyku bozukluklarının tanımlanmasında klinisyenlere rehberlik eden Uluslararası Uyku Bozuklukları Sınıflandırmasını (ICSD) yayınlar. Bu sınıflandırmaları kullanmak, uyku bozuklukları için standart sınıflandırma ve tanı sağlar [111]. Uyku bozuklukları ile ilgili ilk sınıflama 1979 yılında yapılmıştır. En güncel sınıflandırma 2014 yılında ICSD3 olarak çıkmış, uyku bozukluklarını 7 ana başlık altında toplamıştır [112].

1. İnsomniler
2. Uyku İle İlişkili Solunum Bozuklukları
3. Hipersomni İle Seyreden Santral Hastalıklar
4. Sirkadiyen Ritim Uyku-Uyanıklık Bozuklukları
5. Parasomniler
6. Uyku İle İlişkili Hareket Bozuklukları
7. Diğer Uyku Hastalıkları

2.2.1 Postoperatif uyku bozuklukları

Her ne kadar ICSD 3 sınıflaması içerisinde doğrudan yer almasa da postoperatif uyku bozuklukları (PUB) uyku yoksunluğu, sirkadiyen bozulma ve anormal yapı şeklinde olabilir [113]. Yapılan çalışmalar PUB'un %15 ila %72 gibi geniş bir skalada gözlemlendiğini göstermiştir [114], [115]. PUB yakın tarihli yapılan bir meta analize göre %60 gibi yüksek bir

prevalansa sahiptir [116]. Postoperatif dönemde bozulan uyku özellikle ilk 1 hafta rahatsız edicidir ve preoperatif dönemdeki kaliteye ulaşması yaklaşık 2 ay sürmektedir [117].

Hastalar postoperatif dönemde daha kısa uyku süresi, parçalanmış uyku, REM ve N3'te azalma ile karşılaşır [118]. Hastane servisleri spot ışık, gürültü, kalabalık ortam, monitarizasyon aletleri gibi nedenlerden dolayı kaliteli uyku için elverişsiz yerlerdir [119], [120]. Hasta kaynaklı kalitesiz uyku nedenleri hasta bakımları, yabancı ortam, anksiyete, cerrahi türü (obezite, ortopedik), ileri yaş, kronik hastalık varlığı, polifarmasi, ameliyat, anestezi, postoperatif bulantı, kusma, ağrı varlığı gibi sıralanabilir [121], [122].

Uyku bozukluğu yaşayan hastalarda yara iyileşmesinde gecikme, anksiyete, ağrı eşliğinde düşme ve cerrahi komplikasyonlarında artma ile karakterizedir [123]. PUB azalan insülin duyarlılığının bir sonucu olarak glukoz intoleransına, kısa süreli uyku ise C-reaktif proteini (CRP) ve interlökin (IL)-1 β , IL-6 ve IL-17 gibi proinflamatuvar sitokinleri artırarak klinik seyri olumsuz etkiler [124], [125]. Postoperatif aşırı sempatik aktivite ve yüksek stres hormonu salınımı ve salgılanması artan IL-1, TNF- α ve IL-6 yavaş dalga uykusunu ve REM süresini azaltarak ve uykuyu bozar [126], [127].

Ameliyat öncesi anksiyete veya depresyon PUB olumsuz etkiler. Major depresif bozukluk tanımlı hastalarda meydana gelen çekirdek saat düzensizliği bu hastalardaki uykusuzluk ve depresyonun nedenlerindedir [128], [129].

2.2.2 Genel anestezi etkileri

Genel anestezi; hipnoz, analjezi, amnezi ve kas gevşemesi ile karakterize tüm vücudu etkileyen, inhale ve iv ajanların yaygın kullanıldığı anestezi durumudur [130]. Genel anestezi rejyonel anesteziye göre artmış perioperatif opioid kullanımı ve santral apne nedeni ile PUB için risk faktörüdür [131]. Genel anestezi NREM ile ortak nöronal ve genetik substratlar kullanır ve hareketi ve duyuşsal tepkiyi azaltır [132].

Genel anesteziye kullanılan anestetik ilaçlar uykununkine benzer yavaş delta salınımları ve gama salınımları gibi EEG özellikleri sergileyerek uyku-uyanıklık döngüsünü etkiler ve postoperatif uyku düzenini bozar [133]. Genel anestetikler, beyindeki uyku aktivatör çekirdeklerini aktive ederek ve uyanıklık aktivatör çekirdeklerini inhibe ederek sedasyon, hipnoz ve bilinç kaybı yaparlar [134]. Genel anesteziye induksiyon sırasında sık kullanılan propofol anestezi sırasında ve hemen sonrasında uyanıklığı inhibe edip NREM uykusunu artırırken ortalama NREM süresini azaltır [135]. Bu etkisini anestezi sonrası dönemde MCH aktivitesini artırarak ve oreksin aktivitesini azaltarak sağladığı düşünülür [136]. Propofolün

sirkadiyen ritim üzerine etkisi; uykuyu, vücut ısısını ve lokomotor aktiviteyi bozmasıdır. SCN'de sirkadiyen ritmin düzenlenmesi PER, CRY, BMAL ve CLOCK'un genlerinin CAMK-CREB sinyal yolunu kullanması ile gerçekleşir ve propofol bu sinyal yolunu inhibe eder [137], [138]. Uykunun yavaş delta salınımları, kortikal nöronlarda nispeten kısa hareketsizlik dönemleri ile senkronize iken, propofolün yavaş delta salınımları kortikal nöronlarda uzun süreli hareketsizlik dönemleri ile senkronize değildir [139], [140].

PUB sadece erişkinleri değil aynı zamanda bebekleri de etkilemektedir. Bebeklerde yapılan gözlemsel kör bir çalışmada propofol-remifentanil anestezisi ve sevofluran-fentanil anestezisi PUB'a yol açmıştır. Propofol-remifentanil grubu sevofluran grubu ile karşılaştırıldığında daha fazla uyku bozukluğuna yol açmıştır [141]. Genel anestezi sirkadiyen ritmi etkileyerek uykuyu etkiler. Sevofluran sirkadiyen ritmin bir bileşeni olan mPer2 transkripsiyonunun artışını histonların deasetilasyonunu indükleyerek baskılar ve sirkadiyen ritmi bozar [142]. Sevofluran, sirkadiyen ritimde zaman bağımsız faz kaymasına neden olurken propofol zaman bağımlı faz kayması oluşturur [143].

Opioidler ağrının şiddetlenmesine katkıda bulunan REM ve NREM bozukluklarına yol açabilirler [144]. Morfin VLPO GABAerjik nöronlar üzerinde bulunan μ -opioid reseptörleri üzerinden yavaş dalga uykusunu engeller [145]. Opioidler uyanıklığı sağlayan ventral tegmental alan (VTA) dopamin nöronlarını ve lateral hipotalamus oreksin nöronlarını uyarırken nukleus akumbensteki uykuyu teşvik eden D2 reseptörü nöronları ve adenozin 2A reseptörü nöronları inhibe ederler [146]. İntraoperatif remifentanil kullanımı postoperatif altıncı aya kadar uyku bozukluğuna neden olabilir [147]. Opioid tedavisi uykuyu ve uykuda solunumu bozsa da şiddetli, refrakter huzursuz bacak sendromu tedavisinde bir seçenek olarak kullanılmaktadır [148].

2.3 Uyku Bozukluklarının Değerlendirilmesi

Uyku bozuklukları, birçok sağlık problemleri ile ilişkili olmasına ek, yaşam kalitesinde önemli ölçüde azalmaya neden olabilir. Birçok uyku bozukluğu tedavi edilebilir. Bu nedenle hastaların testlere erişebilmeleri önemlidir. Uyku bozuklukları bazen anamnez, klinik muayene ve anketler ile tanı alabilirken, bazı karmaşık uyku bozuklukları daha kompleks yöntemler ile tanı alır [149]. Uyku bozukluklarının klinik değerlendirmesinde objektif veya subjektif birçok yöntem bulunur. Bu yöntemlerden objektif olanlara polisomnografi, aktigrafi ve subjektif olanlara Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi (PUKİ), Richard Campbell Uyku Kalitesi Ölçeği (RCUÖ) örnek olarak verilebilir [150].

2.3.1 Richard campbell uyku kalitesi ölçeği (RCUÖ)

RCUÖ genellikle yoğun bakım ünitelerinde uyku kalitesini değerlendirmek için kullanılsa da ev ortamındaki uyku kalitesini değerlendirmek için de kullanılabilir [151]. Ölçek ayrıca preoperatif ve postoperatif dönemdeki cerrahi hastalarının uyku kalitesini belirlemek için kullanılmıştır [152], [153].Yüksek iç tutarlılık ve polisomnografi (PSG) ile orta düzeyde korelasyon gösterir. Orijinal ölçek algılanan uyku derinliğini, uyku gecikmesini, uyanma sayısını, uyku etkinliğini ve kalitesini değerlendiren 5 maddeden oluşur. Gece gürültüsünü içeren 6. madde ile güncellenmiştir. 6. madde değerlendirmede devre dışında bırakılır. Her madde 0 mm ile 100 mm arasında değişen bir görsel analog (şekil 2.5) ölçekte puanlanır ve daha yüksek puanlar daha iyi uykuyu temsil eder. Beş maddenin ortalama puanı, toplam puan olarak bilinir ve genel uyku algısını temsil eder [154], [155]. Ölçekten alınan “0-25” arası puan çok kötü uykuyu, “76-100” arası puan çok iyi uykuyu belirtir. Ölçeğin Cronbach α değeri 0,82 olarak bulunsa da ülkemizde yapılan geçerlilik güvenilirlik çalışmasında Cronbach α değeri 0,91 bulunmuştur [156]. İyi uyku için RCUÖ 50 cut off değeri alındığında sensitivite %88,24 ve spesifite %86,67 olarak bulunmuştur [157].

Richards- Campbell Uyku Kalitesi Ölçeği	
Aşağıda her bir uyku ifadesi için 0 ila 100 arasında puanlanan bir çizelge verilmiştir. Bu çizelgede “0” her bir ifade için en kötü duruma, “100” en iyi duruma karşılık gelmektedir. Lütfen her bir ifade için dün geceki uykuyu algınızı verilen çizelge üzerinde derecelendiriniz.	
1-Dün gece uykum	Hafifti Derindi 0---5---10---15---20---25---30---35---40---45---50---55---60---65---70---75---80---85---90---95---100
2-Dün gece uykuya dalma	Zar zor daldım Neredeyse yatar yatmaz uydum 0---5---10---15---20---25---30---35---40---45---50---55---60---65---70---75---80---85---90---95---100
3-Dün gece uyanma sıklığı	Bütün gece döndüm durdum Çok uyanmadım 0---5---10---15---20---25---30---35---40---45---50---55---60---65---70---75---80---85---90---95---100
4-Dün gece uyanık kalma süresi	Ne zaman uyansam ya da uyandırılısam uyuyamadım Ne zaman uyansam ya da uyandırılısam hemen uyudum 0---5---10---15---20---25---30---35---40---45---50---55---60---65---70---75---80---85---90---95---100
5-Dün gece uykunun kalitesi	Kötü bir geceydi neredeyse hiç uyumadım Güzel bir geceydi neredeyse hiç uyanmadım 0---5---10---15---20---25---30---35---40---45---50---55---60---65---70---75---80---85---90---95---100
6-Dün gece gürültü seviyesi	Gece gürültü çok fazlaydı Gece gürültü çok azdı 0---5---10---15---20---25---30---35---40---45---50---55---60---65---70---75---80---85---90---95---100

Şekil 2. 5 Richard campbell uyku kalitesi ölçeği [156]

2.3.2 Pittsburgh uyku kalitesi indeksi (PUKİ)

1989 yılında geliştirilmiş genel uyku kalitesini, uyku bileşenlerini geçen aya göre yedi alanda değerlendiren, likert yanıt formatında, geçerlilik güvenilirlik çalışmasında Cronbach α

değeri 0,70 çıkan yaygın olarak kullanılan bir ankettir [158]. Ülkemizde yapılan geçerlilik güvenilirlik çalışmasında Cronbach α değeri 0,80 bulunmuştur [159]. PUKİ değerlendirmede öznel uyku kalitesi, uykuya geçme süresi, uyku süresi, alışılmış uyku etkinliği, uyku bozukluğu-uykuyu etkileyen durumlar, uyku verici ilaç/madde kullanımı ve gündüz işlev bozukluğu/uyuklama hali olmak üzere 7 bileşenli 19 öz bildirim sorusu kullanılır. Değerlendirmede 18 madde puanlamaya alınır. Toplam PUKİ puanı, 0-21 arasında değişir. Toplam puan 5 ve altında ise iyi uyku kalitesi, 5'ten büyük ise kötü uyku kalitesi olarak gösterir. 5 in üzerinde puan en az iki bileşende ciddi ya da üç bileşeninde orta derecede bozulma olduğunu gösterir [160].

2.3.3 Aktigrafi

Aktigrafi, zaman içindeki uzuv hareketi aktivitesinin oluşumunu ve derecesini kaydeden ve bütünleştiren noninvaziv bir prosedürdür. Uyku düzenlerini ve sirkadiyen ritimleri belirlemek için bileğe takılarak kullanılır. Matematiksel algoritmalar kullanarak uyku gecikmesi, toplam uyku süresi, uyku başlangıcından sonra uyanma ve uyku etkinliği gibi PSG ile doğrudan ölçülen belirli uyku parametrelerinin tahminlerini üretir [161]. Her ne kadar kullanımı kolay olsa da elektroensefalografi (EEG), elektrookülografi (EOG), elektromiyografi (EMG) ve elektrokardiyografi (EKG) ölçümleri olmadığı için uyku mimarisini oluşturan NREM-REM ve solunum işlevi hakkında bilgi vermez. Aktigrafi yöntemlerinin avantajı, veri toplama süresinin her hastaya uyarlanabilir olması, gündüz uyku aktivitesinin yakalanabilmesi, pediatrik ve yaşlı hastalarda uygulanabilmesidir. [162].

2.3.4 Polisomnografi

PSG, uyku kalitesini ve uykuyu bozan nedenleri incelemek için kullanılan objektif altın standart testtir. Bu teknik, beyin dinamiklerini (EEG), göz hareketlerini (EOG), kas aktivitesini (EMG), kalp fizyolojisini (EKG) ve solunum fonksiyonlarını ölçen çok sayıda yüzey elektrot kullanır [163]. EEG uyku evrelerini tanımlamak için frontal, santral ve oksipital bölgelerden kaydedilir. EOG ve çene EMG'si, REM uykusunu belirlemek için yardımcı eder. Nazal basınç ve oronazal termal akış sensörleri hipopneleri ve apneleri saptar. Nabız oksimetresi oksijen saturasyonunu, EKG kalp ritmini ve anterior tibial EMG periyodik uzuv hareketlerini saptar [164]. PSG'yi evrensel olarak standardize etmek için, AASM standart kayıt tekniği ve puanlama kılavuzları geliştirilmiştir [165].

PSG'nin en yaygın endikasyonu uyku ile ilişkili solunum bozukluklarını belirlemek ve tedavide kullanılan pozitif hava yolu basıncını değerlendirmektir. Bununla birlikte, PSG,

narkolepsi, idiyopatik hipersomni, parasomniler ve uyku sırasında periyodik uzuv hareketlerinin değerlendirilmesinde kullanılabilir [166]. Uykusuzluk ve sirkadiyen ritim bozukluklarında doğrudan kullanılması da klinik öykünün tanı için yeterli olmadığı durumlarda ayırt edici tanılar için kullanılabilir [167].

PSG'nin uygulanmasındaki ve yorumlanmasındaki güçlükler dezavantajlarını oluşturmaktadır. Hastaların tanımadıkları bir ortamda, rahatsız edici sensörler ve kablolar ile kısıtlı hareket ortamında uyumaya çalışması ve bunun tekrarlayan düzeylerde gerçekleşebilmesi PSG'nin bildirilen kısıtlılıklarıdır [168], [169].

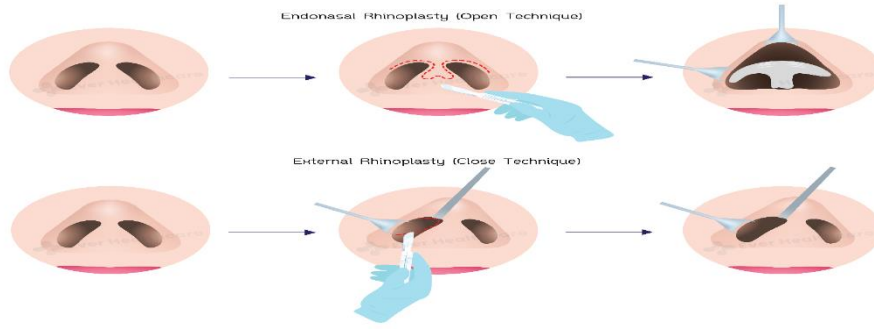
2.4 Rinoplasti Cerrahisi

Rinoplasti cerrahisi burnu yeniden şekillendirmek veya yeniden yapılandırmak için yapılan cerrahi bir işlemdir. Nazal cerrahi M.Ö. 600'lü yıllarda burun defektleri için yapılan rekonstrüksiyonlara dayanmaktadır [170]. Modern çağın rinoplastisi ise 1887 yılında intranasal insizyonlarla başlar [171]. Yüzyıllardır gelişmeye devam eden tekniklerle uygulanan rinoplasti günümüzde en sık yapılan cerrahilerin başında gelir [172]. Çok sık uygulanan bir prosedür olmasına rağmen, burun anatomisinin karmaşıklığı, cerrahi tekniklerin çeşitliliği ve bireyselliği nedeni ile en değişken prosedürlerden biridir [173].

2.4.1 Teknikler

Rinoplasti cerrahisinde açık (eksternal) ve kapalı (endonazal) olmak üzere başlıca iki yaklaşım bulunmaktadır. Şekil 2.6 [174]. Açık teknik burun delikleri arasındaki küçük doku şeridi olan kolumella boyunca bir kesi ile cerrahın osteo-kıkırdak yapılarına doğrudan ve geniş erişimini sağlamasıdır [175]. Açık rinoplasti cerrahın altta yatan nazal anatomiyi ortaya çıkararak, nazal asimetriyi veya yapılardaki anormallikleri tam olarak inceleyebilmesini sağlar. Dezavantaj olarak transkolumellar insizyona bağlı skar oluşumu ve ödem daha çok gözükür [176].

Kapalı yaklaşım burun içi insizyonlarla karakterize, cildin değişmediği ve kolumellanın sabit kaldığı 1891 yılında tanımlanan bir tekniktir [177]. Kapalı tekniğin avantajları; ekstra bir yara izi kalmaması, modifikasyona ihtiyaç duyulan alanlarda sınırlı diseksiyon postoperatif ödemin az olması ve ameliyat süresinin kısa olması olarak sıralanabilir [178]. Dezavantajı ise sınırlı cerrahi erişim ve görünürlük sunarak kesin modifikasyonların yapılmasını zorlaştırması ve potansiyel olarak komplikasyon riskini artırmasıdır [179].



Şekil 2. 6 Rinoplasti teknikleri [176]

2.4.2 Rinoplasti anestezisi

Rinoplasti cerrahisi genel anestezi veya sedasyon destekli lokal anestezi altında gerçekleştirilir. Genellikle ameliyat sırasında cerraha önemli rahatlık sağlayan genel anestezi ilk tercihtir [180]. Genel anestezi altında olsun ya da olmasın cerrahi bölgedeki kanamayı azaltmak için lidokain ve adrenalin sık kullanılan bir kombinasyondur [181].

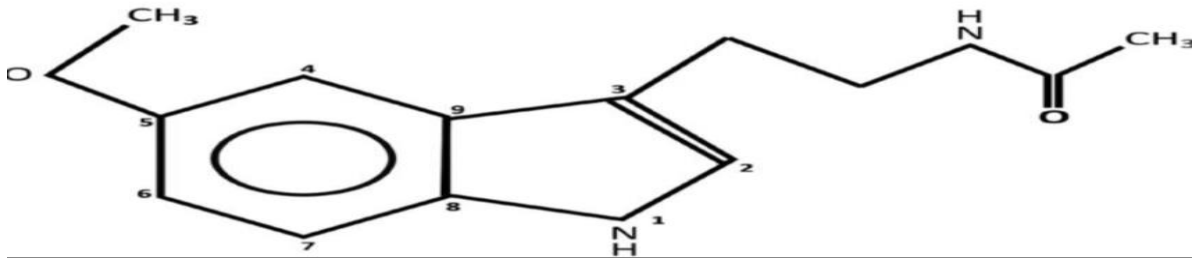
Genel anestezi uzun sürmesi beklenen karmaşık cerrahilerde hastanın hareketsizliği, kontrollü analjezi ve havayolu güvenliği sağlaması açısından güvenilir bir seçenektir [182]. Genel anestezi lokal anesteziye göre kullanılan opioidler ve volatil anesteziklere bağlı olarak daha fazla bulantı-kusma yapmaktadır. Bulantı-kusma, bilinç kaybı, fiziksel aktivitede gecikme ve geç ağrı kontrolü gibi birçok faktör iyileşme süresini uzatmaktadır [182], [183]. Lokal anestezi seçilmiş hasta gruplarında ve hasta kooperasyonun tam olduğu durumlarda uygun seçenektir. Lokal enjeksiyon; septumun anterior, posterior ve medialine, kolumellaya, bilateral infrakartilajinöz insizyon alanına, valf bölgesine ve lateral osteotomi hatlarına adrenalinli lidokain max 7 mg/kg olacak şekilde uygulanır [184], [185]. Avantajları havayolu enstrümantasyonlarından, pozitif basınçlı ventilasyondan ve genel anestezinin diğer komplikasyonlarından kaçınmaktır. Dezavantajı ise hasta farkındalığı, hasta uyumsuzluğu, ağrı, hipoventilasyon, yetersiz havayolu güvenliği ve aspirasyon riski olarak sıralanabilir [186].

2.4.3 Komplikasyonlar

Rinoplasti cerrahisinde yeniden yatış veya acil servis başvurusu gerektirecek majör komplikasyonlar %2'den az görülmektedir. Majör komplikasyon için bildirilmiş tek risk faktörü yaşın 40'tan büyük olmasıdır. En sık gözüken majör komplikasyonlar; %0,2 oranında epistaksis veya septal hematoma dahil hematomlar, %0,2 oranında hafif selülitte beyin apsisi ve menenjitte kadar gidebilen enfeksiyonlar ve %0,1 oranında dispne, aspirasyon pnömonisi ve pulmoner ödem gibi pulmoner komplikasyonlardır [5]. Cerrahinin doğası gereği ağızda biriken kan ve sekresyonlar laringospazm ve aspirasyona bağlı pulmoner komplikasyonların sıklığını

artırır [187]. Laringospazma bağlı gelişebilen pulmoner ödem için potansiyel risk faktörleri; erkek cinsiyet, kısa kalın boyun, hassas öğürme refleksi, kardiyak anomaliler, mallampati 3 durumu, obstrüktif uyku apnesi, kaslı vücut, yaşı 40'tan küçük olması ve intravenöz lidokain eksikliği olarak belirtilmiştir [188]. Minör komplikasyonlar ise %8'e varan oranlarda görülür ve %15'lere varan hasta memnuniyetsizliğine katkıda bulunur. Rinoplasti sonrası çok boyutlu postoperatif hasta deneyimlerinin ele alındığı bir çalışmada hastaların ilk 3 gün genel aktivite, uyku ve ruh hali gibi durumlarında büyük bozulmaların olduğu gözlemlenmiştir [6].

2.5 Melatonin



Şekil 2. 7 Melatonin kimyasal yapısı [189]

2.5.1 Tanım ve tarihçe

Melatonin (MLT) diğer adı ile 5 metoksi -N-asetiltryptamin, 1958'de Aaron Lerner tarafından sığır epifizinden keşfedilen küçük bir indol molekülüdür [190]. Neredeyse tüm organizmalarda bulunan MLT başlangıçta gözlemlenen işlevi amfibilerin dermal melanozomları içindeki melanin granüllerinin organizasyonuna neden olarak amfibilerin derisini aydınlatmaktı [191]. İlkel bakteriler olan siyanobakteriler ve a-proteobakterilerde keşfedilen MLT'nin ilk işlevinin serbest oksijen radikallerini detoksifiye etmek olduğu tahmin edilmektedir [192]. Amfibilerin derisini aydınlatma rolü öğrenilen MLT hiperpigmente cilde sahip insanlarda bu bölgelerdeki pigmentasyonu azaltmak amacı ile kullanıldıysa da memelilerdeki pigment agregasyonu üzerindeki kısıtlı etkisinden dolayı başarısız sonuçlar edinilmiştir [193].

2.5.2 Sentez

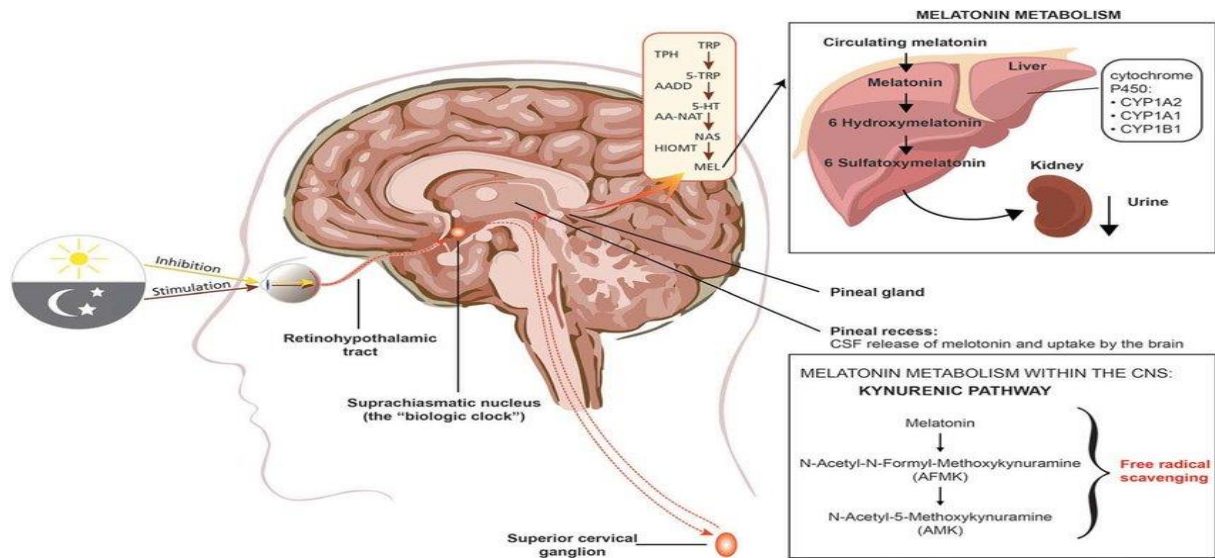
Memelilerde; retina, trombositler, kemik iliği, lenfositler, deri, serebellum ve gastrointestinal sistem gibi çeşitli dokularda lokal olarak üretilen MLT intrakrin, otokrin ve parakrin etkiler meydana getirmektedir [194], [195]. MLT ayrıca endokrin eylemlere sahip bir hormon olarak hizmet etmesi için epifiz bezinden sentezlenir ve doğrudan kana salınır. Epifiz bezi, MLT üretiminden sorumlu pinealosit içeren, embriyolojik olarak, diensefalunun nöroektoderminden köken alan, diensefalon tavan plağının en kaudal bölümünden gelişen

anatomik olarak talamusun arka-üst bölümünde bulunan mercimek tanesi büyüklüğünde bir nöroendokrin organdır [196], [197]. Epifizdeki MLT sentezi suprakiazmatik nükleus (SCN) tarafından aydınlık/karanlık döngüsüne göre senkronize edilir [198]. Karanlık retinadaki fotoreseptörlerce algılanır ve monosinaptik retinohipotalamik yol ile hipotalamustaki SCN iletilir. Buraya gelen impulslar paraventriküler çekirdeğe (PVN) geçer ve oradan da medial ön beyin sapında ve retiküler formasyonda birleşerek omuriliğin intermediolateral çekirdeğine giderler. Buradan sempatik sinir sisteminin preganglionik adrenerjik sinirleri ile alınan uyarılar süperior servikal ganglionu (SCG) götürülür. SCG' den kaynaklanan son sempatik bilgi ise pineal beze ulaşır. Pineal beze ulaşan sempatik sinirlerin terminalinden norepinefrin ve serotonin salgılanır. Salgılanan norepinefrin pinealositlerde β - ve α -noradrenerjik reseptörler ile etkileşime girerek cAMP-PKA-CREB ve PLC-Ca⁺⁺-PKC yollarını aktive eder. Artan Siklik adenozin 3',5'-monofosfat (cAMP) NAT'ı (N-asetil transferaz veya Arilalkilamin N-asetiltransferaz, AANAT) artırarak MLT sentezini artırır [199], [200]. β 1 reseptörlerin uyarılması sentezin yaklaşık %85'ni, α 1 reseptörlerinin uyarılması sentezin yaklaşık %15'i gerçekleştirir [201].

MLT sentezi, esansiyel bir amino asit olan triptofanın epifiz bezine aktif olarak alınmasıyla başlar. Triptofan pineal bez tarafından plazmadan alındıktan sonra pinealositlerde BH4 (Tetrahidrobiopterin) ve O₂'yi (Süperoksit) kofaktör, B6 vitaminini de koenzim olarak kullanan triptofan hidroksilaz ile hidroksillenerek 5-hidroksitriptofanı oluşturur. 5-hidroksitriptofan, dekarboksile olarak 5-hidroksitriptamine (Serotonin) dönüşür. Serotonin daha sonra NAT enzimi aracılığı ile asetillenerek N-asetilserotonine dönüşür. N-asetilserotonin ise HIOMT (Hidroksiindol-o Metiltransferaz) ile N-asetil 5-metoksi triptamine yani MLT'e dönüşür. (Şekil 2.8) [202]. MLT sentezi ve salgılanması karanlıkta artarken aydınlıkta inhibe olur. Aydınlik bilgi karmaşık bir sinir ağının kullanımı ile SCN aracılığıyla retinadan epifiz bezine iletilir. Foto inhibisyon mavi ışık aralığında (460 ila 480 nm) belirginleşir [203]. Sağlıklı insanlarda melatonin karanlık ile saat 20:00 ile 22:00 arasında sentezlenir ve 00:00 ile 03:00 arasında en yüksek seviyeye arasında pik yaparak ortalama 80-120 pg/ml seviyelerine ulaşır. Gecenin ikinci yarısında kademeli olarak azalır ve gündüz 0-20 pg/ml seviyelerine düşer. Bir günde %80'i gece olmak üzere yaklaşık 29 mg MLT salgılanır [204], [205]. MLT sentezini norepinefrin ve serotonin geri alım inhibitörleri artırırken, b-adrenerjik antagonistler, benzodiazepinler ve Non-steroidal anti-inflamatuar ilaçlar (NSAİİ) azaltmaktadır [206].

2.5.3 Dolaşım ve metabolizma

MLT pinealositlerde depolanmaz, sentezlenirken kana ve beyin omurilik sıvısına (BOS) salınır. Suda kısmen ve lipidlerde yüksek oranda çözünen MLT kanda albümine bağlanarak dolaşır. MLT'in kandaki yarılanma ömrü, ortalama 40 dakikadır [207]. MLT, enzimatik, psödoenzimatik veya ROS ve NOS ile etkileşim yoluyla metabolize edilir. Karaciğerde sitokrom P450 izoformları (CYP1A2) tarafından 6-hidroksimelatonin'e dönüştürülen MLT sonrasında karaciğer ve böbreklerde 6-sülfatoksimeatonin'e konjuge edilerek idrar ile atılır. (Şekil 2.8) Santral sinir sisteminde MLT indolamin 2,3-dioksijenaz (İDO) enzimi tarafından N1-asetil-N2-formil-5-metoksikinuramin'e (AFKM) metabolize edilir. Daha sonra ise arilamin formamidaz veya hemoperoksidaz yardımı ile N1-asetil-5-metoksikinuramin'e (AMK) indirgenerek atılır [208], [209]. Oral uygulanan MLT ilk geçiş eliminasyonuna uğradığı için biyoyararlanımı değişkenlik gösterir. Kan seviyesi 1-5 mg arası oral dozdan 1 saat sonra gece ulaşılan plazma düzeyinin 10-100 katına çıkar ve 4-8 saat içinde düşer [210]. Melatonin uyku bozuklukları için 1-10 mg'lık tek bir dozu standart olarak kabul edilse de optimal dozaj ve uygulama yolu net değildir. Deneysel hayvan çalışmalarında, 800 mg/kg'a kadar olan dozlarda akut toksik etki bildirilmemiştir [211], [212]. 30 yaşın üzerindeki yetişkinlerde yüksek dozda melatonini (≥ 10 mg) araştıran sistematik bir incelemede ciddi olumsuz olaylarda saptanabilir bir artışa neden olmadığı, ancak risklerin arttığı gösterilmiştir [213]. Ayrıca 0.05 mg/kg melatonin ile premedikasyonun, minimal yan etki ile preoperatif anksiyoliz ve sedasyon ile ilişkili olduğu bulunmuştur [214].



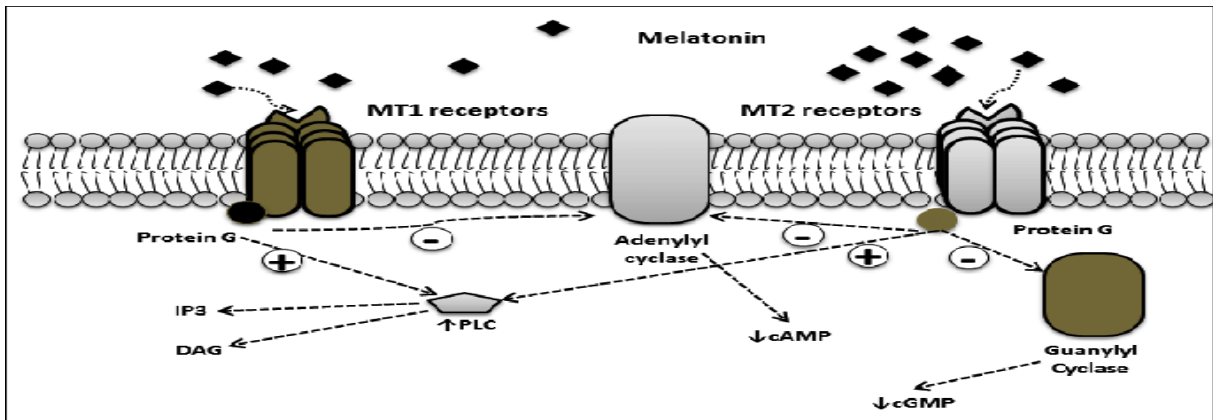
Şekil 2. 8. Melatonin sentez ve metabolizması [215]

2.5.4 Etki mekanizması

Lipit çözünürlüğü yüksek olan MLT hücre, organel ve nükleer zarları kolay geçerek reseptör aracısız, hücre ve nükleer zarlardaki reseptörler ile etkileşime girerek reseptör aracılı etki gösterir [216]. Antioksidan ve serbest radikal temizleyici etkisinin reseptör aracılı olmayan, fizyolojik konsantrasyonlar üzerinde oluşan etkiler olduğu bilinmektedir [217] .

MLT yanı sıra ikincil ve üçüncül metabolitlerinin de çok sayıda reaktif oksijen türleri (ROT) nötralize edebilmesi in vitro ve in vivo koşullarda glutatyon, nikotinamid adenin dinükleotit (NADH), C ve E vitamini gibi diğer antioksidanlardan 2 ila 10 kata kadar fazla ROT'u nötralize etmesini sağlar [218], [219]. Ayrıca MLT oksijen ve nitrojen reaktif türlerini doğrudan şelatlayarak ve hücre içi antioksidan enzimatik sistemi harekete geçirerek nötralize eder. Bu etkiler serebellumda nöral ve kardiyovasküler fonksiyonların fizyolojik düzenlenmesinde, mitokondriyal DNA'nın mutasyonlardan ve delesyonlardan korunmasında ve antiinflamatuvar etkilerinde rol oynamaktadır [220], [221] .

Reseptör aracılı etkilerini hücre zarında bulunan spesifik G proteinine bağlanan yüksek afiniteli MT1 ve MT2 reseptörleri ile gerçekleştirmektedir. Ayrıca reseptör olarak kabul edilmeyen MT3 bağlanma bölgesi bulunmaktadır [222], [223]. MT1 ve MT2 reseptörleri adenilat siklaz, fosfolipaz A2, fosfolipaz C, kalsiyum ve potasyum kanalları üzerinden etki ederken MT3 reseptörleri fosfo-inositidler üzerinden etki eder. (Şekil 2.9) [224]. MT1 ön hipofiz, SCN, korteks, talamus, substantia nigra, amigdala, hipokampusta; MT2 ise esas olarak retinada ve ikincil olarak hipokampus, korteks, paraventriküler çekirdek ve serebellumda yer alır [225], [226]. MLT bu etki mekanizmaları ile hipotalamus-hipofiz aksına, uyku/uyanıklık döngüsüne, kanın glisemik, lipit ve vazomotor regülasyonuna etki ederek ve antiapoptotik, antioksidan, antidepresan ve antiinflamatuvar etkilere neden olarak pleiotropik etki gösterir [227].



Şekil 2. 9 Melatonin reseptörlerinin etki mekanizması [228]

2.5.5 MLT sistemler üzerine etkileri

2.5.5.1 Kardiyovasküler sistem

Melatonin kardiyovasküler sistem üzerinde ateroskleroz oluşumunu, oksidatif stresi, inflamasyonu, kan basıncını, kardiyomiyositler ve trombosit fonksiyonunu etkileyerek etki gösterir. MLT kan basıncını normotansif ve hipertansif insanlarda katekolamin düzeyini azaltarak, arter duvarındaki reseptörler ile vazodilatasyon yaparak, otonomik aktivitenin modülasyonu sağlayarak, endotelial nitrik oksit sentazın metilasyonunu önleyerek doğrudan veya dolaylı azaltır [229], [230]. Kolesterol-trigliserid seviyelerini, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) oksidasyonunu ve oksitleyici LDL birikimini azaltır. Yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) ve ateroskleroz üzerindeki etkileri ise tartışmalıdır [231], [232]. Yapılan bir çalışmada ST elevasyonlu miyokard infarktüs hastalarında 24 saat içinde troponin I zirvesi ile ifade edilen enfarktüs boyutu kontrol grubundan önemli derecede daha küçük bulunmuştur. Revaskülarize edilen miyokard infarktüsün erken evresinde MLT alan hastalarda enfarktüs boyutunda azalma görülürken miyokard infarktüsün geç evresinde MLT alan hastalarda daha geniş enfarktüs alanı gözlemlenmiştir. Reperfüzyon hasarını antioksidan enzimleri artırarak, fosforile protein kinaz B'yi uyararak ve kaspaz kaskadının inhibisyonu ile mezenkimal hücrelerin apoptozunu azaltarak azaltır [233], [234]. Tüm bu etkiler ile kardiyovasküler sisteme fayda sağlama konusunda umut vericidir.

2.5.5.2 Gastrointestinal sistem

Gastrointestinal sistem'de (GIS), MLT üretimi ve salınımından sorumlu ana hücreler, serotonin üreten enterokromaffin hücreleridir. Üretim o kadar fazladır ki epifiz bezinin yaklaşık 400 katıdır [235]. Gastrointestinal motiliteyi düşük dozlarda artırırken yüksek dozlarda azaltır [236]. Nitrik oksit sentaz ve siklooksijenaz aktivitesini artırarak akut mide hasarı oluşumunu engeller ve kronik ülserlerin iyileşmesini hızlandırır. Aynı zamanda gastrik asit sekresyonunu inhibe ederek özofagus mukozal bütünlüğünü korurken duodenal bikarbonat sekresyonunu uyarır ve gastrin salınımını artırır, bu da alt özofagus sfinkterinin kontraktilesini uyarır. Bu etkiler ile mukozal koruyucu etki oluşturur [237]. GIS'te fazla miktarda bulunan MLT in vivo ve in vitro kemo-ve radyoterapötik etkinlik göstererek GIS maligniteleri gibi çeşitli malignitelerinde antiproliferatif, antimetastatik ve sitotoksik dahil olmak üzere anti-kanser etkinliği gösterir [238], [239].

2.5.5.3 Santral sinir sistemi

Santral Sinir Sisteminde birçok noktada üretilen MLT aynı zamanda nöronlar ve glial hücreler dahil SSS' de yaygın şekilde dağılmış olan MT1 ve MT2 reseptörleri ile birçok fonksiyonunu gerçekleştirir [240], [241]. MLT'nin regülasyonunda rol oynadığı SHANK3 proteini, dendritik omurga gelişimi, sinaps oluşumu ve olgunlaşması gibi beyin plastisitesinde rol oynayan, disfonksiyonu genellikle şizofreni, otizm spektrum bozukluğu ve alzheimer hastalığı ile ilişkilendirilen bir proteindir [242], [243]. Düşük antioksidan enzim seviyelerine sahip nöral dokuda pro-oksidanlar ve antioksidanların seviyesini dengeleyerek ve inflamasyonda önemli rol oynayan NF- κ B sinyal yolunu baskılayarak ve proinflamatuvar sitokinlerin üretimini azaltır. Bu da IL-1 α , IL-1 β , IL-6, TNF-a, interferon-y v.b. proinflamatuvar mediatörlerin salındığı travmatik beyin hasarında MLT'i iyi bir nöroprotektan ajan yapar [244], [245]. Çeşitli transkripsiyon faktörlerini ve sinyal yollarını tetikleyen MLT, SSS'de yaygın bulunan glioma gibi malignitelerin proliferasyonunu ve invazyonunu engeller [246], [247]. Yapılan bir çalışmada MLT ve bir kemoterapötik ajanın kombinasyonu, ATP Bağlayıcı Kaset G Alt Ailesi Üyesi 2/Meme kanseri rezistans proteini'nin (ABCG2/BCRP) ekspresyonunu ve fonksiyonunu azaltarak A172 malign glioma hücrelerine ve beyin tümörü kök hücrelerine karşı potansiyel bir sinerjistik toksik etki göstermiştir [248]. Sonuç olarak MLT nörotransmisyon, sinaps plastisitesi, nörotrofizm, nöroproteksiyon ve nöroplastisite, sirkadiyen ve mevsimsel ritimler, üreme, enerji metabolizması, uyku, kan basıncı gibi işlevleri düzenleyerek SSS'ne etki eder [249].

2.5.5.4 İmmün sistem

Berman MLT'nin keşfedilmesinden yaklaşık 30 yıl önce epifiz bezi-bağışıklık ilişkisini kediler üzerinde yaptığı bir deney ile keşfetmiştir [250]. MLT'nin keşfinden yaklaşık 30 yıl sonra fareler üzerinde yapılan bir deneyde MLT'nin üretimin baskılanması ile immün fonksiyonların baskılandığı gösterilmiştir [251]. Timus, doğal öldürücü hücreler, mast hücreleri ve eozinofilik lökositlerin çeşitli konsantrasyonlarda MLT içermesi immün sistem üzerindeki etkisini doğrular niteliktedir [252], [253]. Enfeksiyon durumunda bağışıklık sisteminde bulunan lökositlerin kandaki seviyesinden 100 ila 1000 kat daha fazla MLT ürettiği; üretilen MLT de bakteriyel fagositoza katkıda bulunduğu bilinmektedir [254], [255]. Lenfositler MLT'nin IL-2 ve/veya IL-2R'nin intra-, oto- ve parakrin regülasyonunda rol oynadığı gösterilmiştir [256].

MLT fare makrofaj hücrelerinde lipopolisakkarit ile uyarılan TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10 ve NO üretimini, NF- κ B p50'nin nükleer translokasyonunu, DNA bağlamasını inhibe

ederek ve STAT-1 sinyalini baskılayarak inhibe eder [257], [258]. Fareler üzerinde yapılan deneylerde MT CD4+, IgG1 ve IgM miktarını, B hücre proliferasyonunu ve Th1 yanıtını (IL-2 ve IFN- γ üretimi) artırırken IL-10 gibi Th2 sitokinlerini azaltmıştır [259], [260], [261] .

Araştırmalar, MLT'nin immünomodülatör etkilere sahip olduğunu, bağışıklık sisteminin farklı bileşenleri üzerinde hem uyarıcı hem de inhibe edici etkilere sahip olabildiğini göstermiştir. Bununla birlikte, melatoninin bağışıklık sistemi üzerindeki etkilerinin hala araştırıldığını ve kesin mekanizmaların tam olarak anlaşılmadığını not etmek önemlidir. Bazı çalışmalar potansiyel faydalar önerirken, diğerleri çelişkili sonuçlar göstermektedir [262].

2.5.5.5 Sirkadiyen ritim ve uyku

Sirkadiyen ritim, uyku-uyanıklık döngüsünü belirlemek ve düzenlemek için önemli bir role sahiptir. Sirkadiyen ritimler, uyku-uyanıklık döngüsünü senkronize etmek için MLT hormonu da dahil olmak üzere bir dizi biyokimyasal ve hormonal süreçle etkileşime girer [263]. Sirkadiyen ritim uyku düzenleyici proteinlerin ifadesini düzenler ve uyku-uyanıklık döngüsünün düzenli bir şekilde ilerlemesini sağlar. MLT gece ve karanlık ortamda artan bir hormondur ve uyku sürecini başlatır. Yüksek MLT seviyeleri uyku halini teşvik ederken, düşük melatonin seviyeleri uyanıklığı artırır [264]. Uykunun bozulması ve uyku döngülerindeki ani değişiklikler, MLT salınımının çevresel ipuçlarıyla senkronize olamamasına neden olur [265].

MLT'nin merkezi ve periferik osilatörler ile senkronizasyonu, kişinin kendi iç ve dış ortamına uyumunu yansıtır (örneğin, melatoninin kortizol ve insülin sekresyonu üzerindeki senkronize etkileri, bireyin sabah 8'de tamamen uyanmasını ve güne yemek yiyerek ve gıda alımından biraz enerji alarak başlamasını sağlar) [266]. MLT uyku başlangıcını destekler ve bireyin uykuya dalmasını kolaylaştırır. Bu özellik ile vardiyalı çalışma ve jet lag gibi uyku bozukluklarında kullanılır [267]. MLT REM ve NREM uykusunun süresi ve oranını etkiler. REM uykusunu arttırarak kalite üzerine anlamlı etkiler yapar [268].

Üreme ritminin üzerinde de etkileri olan MLT, gonadotropin salgılayan hormonun (GnRH) ritmik salınımı etkileyerek, luteinize edici hormon (LH) ve folikül uyarıcı hormon (FSH) salgılanmasını kontrol eder. Bu ritmik patern, insanlarda orta derecede gözlenen mevsimsel üreme dalgalanmalarına aracılık eder [269], [270].

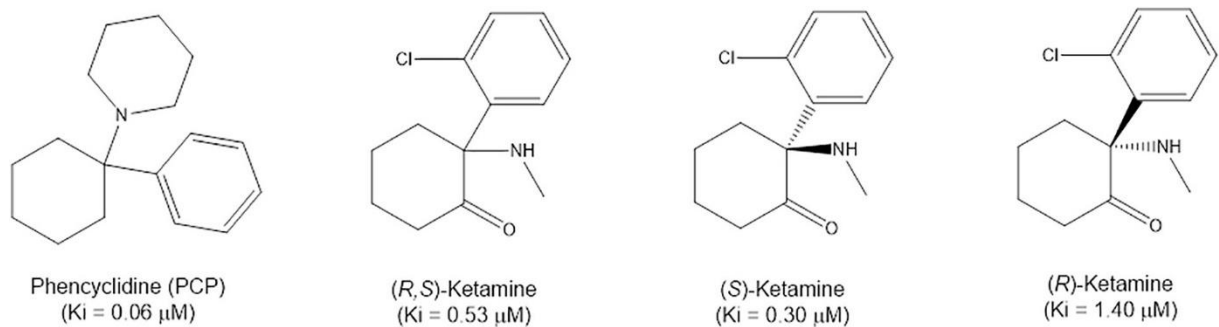
2.6 Ketamin

2.6.1 Tarihçe

Ketaminin "fenilsikloheksilaminler" ailesine ait bir bileşendir ve aynı aileden olan fensiklidinden (PCP) sentezlenmiştir [271]. PCP, 1956 yılında Harnold V. Maddox ve diğerleri tarafından analjezik özellikleri olan anestezik ajan olarak üretilmiştir [272]. PCP'nin kardiyovasküler ve solunum fonksiyonlarını baskılamaması insanlarda güvenli bir anestetik olduğu kanısına vardırılmış fakat kullanım sonrası yoğun, uzun eksitasyona ve psikotik reaksiyona yol açması insan kullanımını sınırlandırmıştır [273]. PCP'nin kullanımını sınırlayan yan etkiler ve olağandışı farmakolojisi yeni bir ajanın bulunmasına yol açmıştır ve bu ajan 1962 yılında PCP' den sentezlenen ketamindir [274]. PCP'nin 1/10 kadar potent olan ketamin anestezik ilaç olarak kullanım onayını 1970 yılında almış ve güvenli anestezik özelliğiyle Vietnam savaşında kullanılmıştır [275].

2.6.2 Farmakoloji

Ketamin, 238 g/mol moleküler kütleye 7,5 pKa değerine sahip, suda ve yağda çözünebilir ve hafif asidik sulu çözeltide bulunan aril-siklo-alkilamin bileşiğidir. Ketaminin S (+) ve R (-) olmak üzere farmakolojik ve klinik farklılıklar gösteren iki optik izomeri bulunmaktadır. Şekil 2.10 da kimyasal yapıları verilmiştir. S (+) ketaminin, N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörü üzerindeki PCP bağlanma bölgelerine afinitesi R (-) ketamin'den daha fazladır ve S (+) 3 kat daha potenttir [276]. S (+) izomeri daha az kardiyak stimülasyon, psikomimetik yan etki, uyanma, deliryum ve daha iyi analjezi, iyileşme ile ilişkilendirilmiştir. Ticari form olarak iki izomerin karışımı olan rasemik form sıklıkla kullanılmaktadır [277]. Su ve lipid çözünürlüğü yüksek olan ketaminin uygulama yolları ve biyoyararlanımı; intravenöz (IV-%100), intramusküler (IM-%93), nazal (%8-45), oral (%17-29), subkutan, rektal (%11-25) ve epidural uygulanabilirliğe sahiptir [278], [279].



Şekil 2. 10 Fensiklidin, (R-S) Ketamin, (S) Ketamin, (R) Ketamin kimyasal yapısı [280]

2.6.3 Farmakokinetik

Suda ve yağda çözünürlüğü olan ketamin birçok yolla uygulanabilir olsa da gerek biyoyaralanım gerek etki başlangıç hızı nedeni ile optimal uygulama intravenöz (İV) yoldur [281]. Lipit çözünürlüğü yüksek plazma proteinleri olan α_1 -asit glikoproteine ve albümine %10-30 gibi düşük oranda bağlanarak taşınır [282]. 3-5L/kg gibi büyük bir dağılım hacmine sahip olmasına rağmen kan beyin bariyerini hızlıca geçerek iv uygulama ile 1-2 dk içerisinde anestezi etkisi başlar ve 20-60 dk kadar sürer. Oral uygulanması, karaciğerde ilk geçiş eliminasyonuna uğramasına, biyoyaralanımının düşmesine ve etki başlangıcının gecikmesine yol açar [283]. Ketaminin anestezi indüksiyon dozu iv 1 ila 4,5 mg/kg arasındadır ve ortalama dozu iv 2 mg/kg'dır. Ketaminin subanestezi dozda kullanımı akut ağrı için onay almıştır. Klinik uygulamada kullanılan yaygın subanestetik dozu intravenöz infüzyonlu veya infüzyonsuz iv 0,3-0,5 mg/kg bolus şeklindedir [284].

Metabolizması başlıca karaciğerde p450 enzim sistemine dahil olan CYP2B6, CYP3A4 ve CYP2C9 enzimleri ile aktif bir metabolit olan norketamine N -demetilasyonudur [285], [286]. Ayrıca karaciğer, böbrek, bağırsak ve akciğerde doğrudan hidroksi-ketamine dönüştürülür [287], [288]. Norketaminin bazı psikoaktif ve anestezi özellikleri ketaminin üçte biri ile beşte biri arasındadır [289]. Norketamin hidroksinorketamine (HNK) ve dehidronorketamine dönüşerek katabolizmaya uğrar [287].

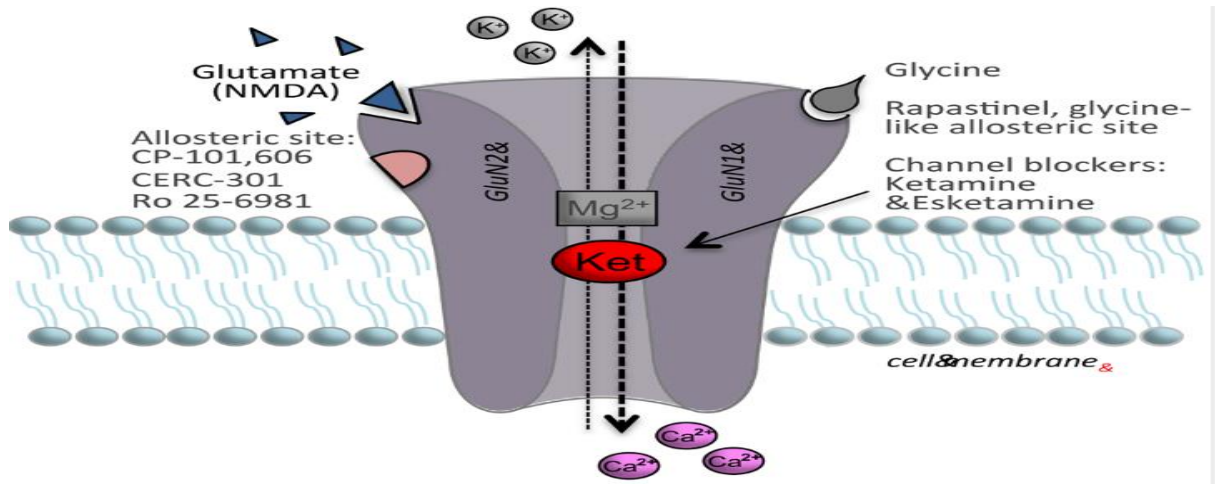
Ketamin ve metabolitlerinin; %2'si norketamin, %16'sı dehidronorketamin, %80'i inaktif metabolit konjugatlar olarak ve %2'si değişmeden büyük çoğunlukla idrar ve az miktarda safra ile atılır [290], [291]. Ketaminin eliminasyon klirensi karaciğer kan akımına, veriliş yoluna ve dozuna bağlı olmakla birlikte genelde 2-3 saat arasında değişmekteyken norketaminin eliminasyon yarı ömrü 4-7 saat arasında değişir [292], [293]. P450 enzim sistemini etkileyen ilaçlar ketamin ve norketaminin metabolizma ve klirensinin büyük oranlarda etkileyebilir [294].

2.6.4 Farmakodinamik

Ketaminin nörofarmakolojisi oldukça karmaşıktır anlamak için reseptörlerin etkilerini ve reseptörler üzerindeki etkisini bilmeyi gerektirir. Ketaminin etkilediği başlıca reseptörler NMDA ve NoN NMDA Glutamat reseptörleri, G proteini-kenetli olan mü (μ) ve kappa (κ) opioid reseptörleri, nikotinik ve muskarinik asetilkolin reseptörleri ve γ -aminobütirik asit (GABA) reseptörleridir [295], [296].

Ketamin merkezi sinir sistemindeki temel uyarıcı nörotransmitterlerden biri olan glutamat reseptörleri üzerinden etki eder. Glutamat reseptörleri, glutamatın hücre içine girişini düzenleyerek sinir hücreleri arasındaki iletişimi kontrol eder. İyon kanallarının açılmasına yol açan ve membran depolarizasyonundan sorumlu olan iyonotropik reseptörler NMDA, AMPA (alfa-amino-3-hidroksi-5-metil-4-isokzol propionat) ve kainat reseptörleridir [297].

Şekil 2. 11 de şematize edildiği gibi Ketamin, NMDA reseptörünün kanalına bağlanır ve NMDA reseptörünün rekabetçi olmayan bir antagonisti olarak görev yapar. NMDA reseptörünün ketamin tarafından inhibisyonu, Ca^{2+} ve/veya Na^{+} iyonlarının girişini önleyerek nöronal membran depolarizasyonunu önler [298].



Şekil 2. 11 Ketamin Glutamat NMDA reseptör ilişkisi [299]

NMDA reseptörü: Öğrenme, hafıza, sinir hücrelerinin plastisitesinin kontrolü ve sinir ağlarının oluşumu gibi süreçlerde önemli rol oynar. Ketamin farklı mekanizmalar ile NMDA reseptörünü etkiler. Non-kompetitif antagonizma ile NMDA reseptörlerinin PCP bölgesine bağlanır, kanal açılmasını ve tekrarlanan stimülasyona verilen yanıtın amplifikasyonunu azaltır [300], [301]. NMDA reseptörü ile olan etkileşim dissosiyatif anestezi (zihinsel ayrışma, algı değişiklikleri), amnezi, analjezi ve duygusal algının engellenmesinden sorumludur [302]. Dissosiyatif anestezi limbik sistem ile talamo-neo-kortikal bölge arasındaki ayrışma ile ortaya çıkan elektroensefalogramda yüksek frekanslı salınımlı, düzensiz piramidal nöronal aktivite ile ilişkili katatoni, analjezi ve amnezi ile karakterize anestezi şeklidir [303], [304]. Pratikte yavaş nistagmusu ve korneal refleksi olan fiziksel dış uyaranlara yanıtsız hastalar oluşur [292].

NMDA reseptörleri periferik doku veya sinir yaralanmasında oluşan ağrıda önemli yere sahiptir. Omuriliğin dorsal boynuzunda bulunanlar, nosiseptif iletim, aktivasyon eşliğinde düşme ve sinaptik plastisite ile ilişkilendirilmiş, nöropatik ağrının mekanizmasında hedef haline gelmiştir. [305], [306]. Ayrıca NMDA reseptörlerinin sürekli aktivasyonu, omurilik nöronlarını

girdilere duyarlılaştırarak kronik ağrının merkezi sensitizasyonunu artırır [307], [308]. Bu mekanizmalara dayanarak, en güçlü NMDA reseptör antagonisti ketamin, akut, kronik ve nöropatik ağrı dahil olmak üzere çeşitli ağrı durumlarında kullanılmaktadır [309].

AMPA reseptörleri, sinaptik iletimde ve sinaptik plastisitede rol oynayan bir tür iyonotropik glutamat reseptörüdür. GluA1, GluA2, GluA3 ve GluA4 dahil olmak üzere çeşitli alt birimlerden oluşurlar. AMPA reseptörlerinin aktivasyonu, postsinaptik zarın depolarizasyonuna ve uyarıcı sinaptik sinyallerin oluşmasına yol açan kalsiyum iyonlarının akışına izin verir [310], [311].

Ketaminin AMPA reseptörleri üzerindeki mekanizmaları hala araştırılmaktadır, ancak uyarıcı bir nörotransmitter olan glutamat salınımını arttırdığı ve AMPA reseptörlerinin aktivasyonunun artmasına yol açtığı düşünülmektedir. AMPA reseptörlerinin bu aktivasyonu, sinaptik plastisiteyi veya sinapsların deneyime yanıt olarak güçlenme ve uyum sağlama yeteneğini destekleyebilen bir dizi moleküler olayı tetikler [312], [313]. Ayrıca ketamin beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) ve rapamisin protein kompleksinin memeli hedefi (mTOR) gibi anahtar sinyal yollarının aktivasyonu ile hipokampus ve prefrontal kortekste sinaptogenezi ve bağlantıyı geliştirir [314]. Hidroksinorketamin (HNK) ketaminin yol açtığı yan etkilere neden olmadan benzer antidepresan etki oluşturur [313], [315]. HNK NMDA reseptörlerini etkilemez, bunun yerine hipokampusun CA1 bölümünde AMPA reseptörleri ile sinaptik iletimde etkili bir artışa, hipokampal sinaptozomlarda GluA1 ve GluA2 alt birimlerinin hızlı bir şekilde düzenlenmesine yol açar [316]. Son yıllarda bu mekanizmalar ile subanestezik (0,5mg/kg) dozda uygulanan ketaminin, tedaviye dirençli depresyonu olan bireylerde güçlü, hızlı ve sürekli antidepresan etkilerine ışık tutulmaya çalışılmıştır [317], [318].

Ketaminin kendisi doğrudan opioid reseptörlerini hedeflemezen, opioid sistemi ile çeşitli şekillerde etkileşime girer;

Opioid reseptör sinyalinin modülasyonu: Opioidlerin reseptörlerine bağlanmasını arttırdığı ve bunun sonucunda opioid sisteminin aktivasyonunun artmasına neden olduğu gösterilmiştir [319], [320].

Sinerjistik etkiler: Ketamin, daha düşük opioid dozlarında opioidlerin analjezik özelliklerini geliştirerek, etkili ağrı kesici özelliklerini korur [321]. Ketaminin supraspinal bölgelerde μ -opioid sistemi ile etkileşir. Spinal seviyede, intratekal ketamin uygulaması, endojen opioid kaynaklı antinosisepsiyonu önemli ölçüde artırmıştır. Psikotomimetik etkilerin oluşumunda κ -opioid reseptörler ile etkileşimin katkı sağladığı düşünülmektedir [322], [323].

GABA_A reseptörleri, anestezi ilaçlarının hipnotik özelliği için ilk hedefdir [324]. Ketaminin GABA_A reseptörüne agonistik özellikleri vardır. Yüksek dozlarda GABA_A ile indüklenen klor iyonu geçişini artırır ve ketaminin neden olduğu anestezide kısmen GABA_A reseptörleri aracılık eder.[325], [326]

Ketamin NMDA reseptörlerinin indüklediği asetilkolin salınımını baskılar ve nöromusküler kavşaktaki nikotinik asetilkolin reseptörlerini non kompetitif ve voltaj bağımlı antagonizma ile baskılar. Reseptörlere olan afinitesi düşüktür bu yüzden etkisi sınırlıdır. SSS’de dopamin ve serotonin geri alımını inhibe ederek santral dopaminerjik ve serotonerjik aktivitede artış meydana getirir [327], [328].

Ketamin bazı reseptörleri etkileyerek hipnoz, inotropi, bronşial dilatatör ve lokal anestezi özellikler gösterir. HCN (Hiperpolarizasyonla aktive olan siklik nükleotit) kanallarını bloke ederek hipnoz, L tipi voltaj bağımlı kalsiyum kanallarını bloke ederek negatif inotropi ve bronşial dilatatör, voltaj bağımlı sodyum kanallarını bloke ederek parasempatik aktivitede azalma ve lokal anestezi etki gösterir [329], [330].

2.6.5 Ketaminin sistemler üzerine etkisi

2.6.5.1 Kardiyovasküler sistem

Ketaminin kardiyovasküler sistem üzerinde iki fazlı bir etkisi vardır. Bunlar doğrudan kardiyodepresif etki ve indirekt uyarıcı etkidir [331]. Negatif inotrop etki yüksek doz ketamin uygulamasından sonra veya presinaptik katekolamin depoları tükendiği zaman tekrarlanan dozlardan sonra ortaya çıkar [332]. Bu etki İzole insan kalbi çalışmalarında gösterilmiştir [333]. Kardiyovasküler stimülasyon, düşük doz ketamin infüzyonundan sonra adrenerjik sinirlerde norepinefrin geri alımının inhibisyonu ile ortaya çıkan; taşikardi, sistemik ve pulmoner hipertansiyon, kardiyak output ve miyokardiyal oksijen tüketiminde artış ile karakterize durumdur [334], [335]. Analjezik konsantrasyonlarda iv ketamin infüzyonu kardiyak debide %40-50'lik bir artış sağlar [336]. Sempatomimetik etkisi ile şoktaki hastalar için ideal bir ajan haline gelse de şiddetli iskemik kalp hastalığı olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır [337].

Düşük doz ketamin uygulaması, enflamasyonun ana düzenleyicisi olan nükleer faktör-kappa B' nin (NF-κB) aktivasyonunu inhibe ederek tümör nekroz faktör-alfa (TNF-α), interlökin-1 beta (IL-1β) ve interlökin-6 (IL-6) gibi proinflamatuvar sitokinlerin üretimini baskılar [338]. Bu sitokinler adenililsiklaz enziminin fonksiyonunu azaltarak ve nitrik oksit (NO) üretimini artırarak, beta-adrenerjik reseptör hipofonksiyonuna ve kardiyak kontraktilitede

azalmaya neden olurlar [339], [340]. Ketaminin bu antiinflamatuvar özelliği ile sepsis ve kalp yetmezliği gibi proinflamatuvar sitokin düzeylerinin arttığı durumlarda kullanımı kardiyak fonksiyonları iyileştirebilir [341].

Ketamin kardiyoinhibitör vagal nöronların aktivitelerini GABA'erjik ve glisinerjik nörotransmisyonla uyarılan artışları ve beyin sapındaki kardiorespiratuvar etkileşimleri inhibe eder. Bu etkiler ile pulmoner kan akışını inspirasyon ile eşleştirmeye ve spontan solunum yapan bireylerde akciğerlerdeki oksijen için uygun difüzyon gradyanını korumaya yardımcı olan respiratuvar sinüs aritmisini azaltır [342], [343]. Gelişmiş ülkelerde ketaminin gençler tarafından giderek daha fazla kötüye kullanılması endişelere yol açmaktadır [344]. Uzun süreli kötüye kullanım ventriküler miyokardiyal apoptozu, fibrozisi ve sempatik aktiviteyi artırarak ani kardiyak ölüme yol açan malign aritmileri tetiklemektedir [345].

2.6.5.2 Solunum sistemi

Anesteziye geçiş sırasında, birçok hipnotik ve sedatif ilaçlar santral sinir sistemi depresyonuna yol açarak solunum yollarını deprese eder [346], [347]. Ayrıca bu ilaçlar hipoglossal ve frenik sinirlerin aktivitelerini doza bağlı baskılarken, düşük doz ketamin uygulaması, böyle bir baskılamadan uzak potansiyel havayolunun koruyucusu olmuştur [348]. Yüksek dozlarda ketamin, kortikal ve beyin sapı aktivitesinde global bir bozulma yaparak bradipne yapar[349].

Ketamin orta dereceli bir bronkodilatasyon etkisi ile hem hiperkapnik refleksi hem de rezidüel fonksiyonel kapasiteyi koruyarak solunum depresyonuna neden olmaz [350]. Özellikle konjenital veya edinilmiş zor havayolları olan çocuklarda başarılı fiberoptik yardımcı entübasyon için yeterli analgo-sedasyon sağlar [351], [352]. Bronkodilatör etkisi olan ketaminin, bronkospastik ataklara karşı koruması, hipoksiye karşı pulmoner vazokonstriksiyon refleksini koruması ve akut astım semptomlarını gidermesi nedeni ile induksiyon sırasında astımlı hastalarda tercih edilir [353], [354]. Bu çalışmaların tersine in vitro yapılan bir çalışmada ketaminin insan bronşiyal preparatlarının bazal tonusunu etkilemediği, ancak histamin ve asetilkolin tarafından üretilen bronşiyal spazmı antagonize ettiğini bildirilmiştir [355]. Ketaminin sık görülen yan etkilerinden biri olan hipersalivasyon, sedasyonun korkulu rüyası olan laringospazm insidansını artırır. Bu yüzden laringospazm riski olan bireylerde ve özellikle çocuklarda atropin ve glikopriolat gibi antisialagogların uygulanması düşünülmelidir [356]. Sedasyon, antidepresan etki ve analjezi için intranasal kullanımlarda nazal tahriş ve anozmi gelişen vakalar bildirilmiştir [357], [358].

2.6.5.3 Sirkadiyen ritim ve uyku

NMDA reseptörü aktivitesi, sirkadiyen ritim, hafızanın pekiştirilmesi ve uyku için önemli bir yere sahiptir [359]. Uyku döngüsünün kısmen NMDA reseptörünün NR2B alt tipinin fosforilasyonu yoluyla kontrol edildiği, uyku yoksunluğunun NMDA reseptör alt birimi GRIN1'in hipokampal hücre yüzeyi ekspresyonunu ve reseptör akımını azalttığı, bunun da uzun dönem potansiyalizasyon-depresyonu (LTP-LTD) bozduğu gözlemlenmiştir [360], [361].

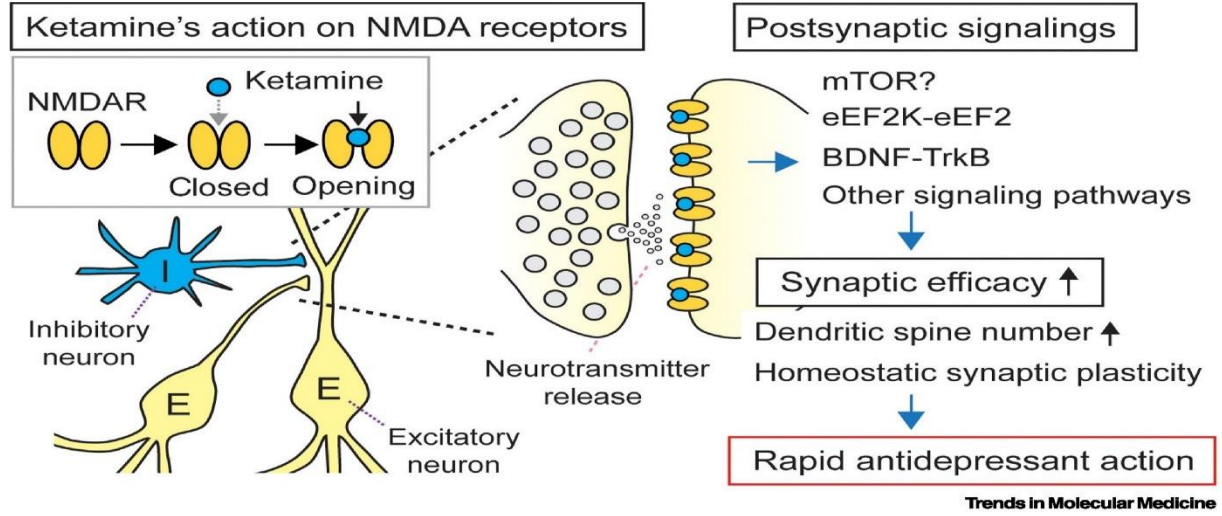
Bozuk uyku düzeninin ve sirkadiyen ritmin ilişkilendirildiği majör depresif bozukluk (MDB) ve bipolar bozukluk (BD) gibi hastalıklarda ketamin depresif belirtileri hızla azaltır [362], [363]. Bu antidepresan ilişkiler uyanma, toplam uyku süresi, SWS, SWA, REM uykusundaki değişiklikler dahil olmak üzere uyku yapısındaki değişikliklerle ilişkilendirilmiştir [364]. Depresif hastaların yaklaşık %70-80'i, sabah erken uyanma, uykuyu başlatmak ve sürdürmekte zorluk yaşar. Bu hastalarda homeostatik ve sirkadiyen düzen bozulmuştur [365], [366]. Ketaminin subanestezik dozlarda kullanımının uyku kalitesini artırmada antidepresan, anti-inflamatuar, analjezik ve sirkadiyen sistem üzerine olan etkisi ile olduğu düşünülür [367].

Ketamin sirkadiyen ritmi etkilemek için CLOCK genlerini, uyku kalitesini etkilemek için ise BDNF ve SWS2'yi etkiler [368]. Ketamin tedavisi ile prefrontal kortekste artan glutamat, sinaptik gücü ve plastisiteyi artırarak duygudurumun hızla iyileşmesine yol açar [369]. Artan glutamat AMPA nörotransmisyonunu, mTOR sinyal yolunun aktivasyonunu ve BDNF'nin artmış aktivitesini içerir [370], [371]. BDNF nöroplastisitede önemli bir yere ve SSS'de yüksek ekspresyona sahip bir nöropeptittir. Artmış BDNF aktivitesi artmış SWA ve SWS ile ilişkilidir [372].

Glutamat reseptörlerinin aktivasyonu, çekirdek saat genleri Per1 ve Per2'nin mRNA seviyelerini artırır ve sirkadiyen ritmin düzenlenmesinde rol oynar. Ketamin SCN'de Fos benzeri immünoreaktivitenin fotik indüksiyonunu inhibe eder ve ışığa faz kayması tepkilerini azaltır [373], [374]. Ketaminin sirkadiyen ritim üzerine etkileri Clock/Bmal1 aracılı transkripsiyonun inhibisyonu, döngü sırasında Per2, Cry1 ve Dbp gen ekspresyonunda ve salınım genliğinde doza bağlı azalma, yüksek dozlarda Bmal1 ve Dbp ekspresyonunda faz kayması olarak sıralanabilir [371]. Clock/Bmal 1 inhibisyonunda bir kinaz olan glukoz sentez kinaz 3 betanın inhibisyonu yer alır [375].

Depresif hastalıkların patofizyolojisinde etkili olduğu bilinen sirkadiyen ritim bozukluğu uyku terapileri ile düzeltilmeye çalışılmış, sirkadiyen ritim üzerinde etkileri olduğu

bilinen ketamin gibi ilaçlar bu hastalıkların tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır [371]. Şekil 2. 12 de ketaminin hızlı antidepresan etki mekanizması şematize edilmiştir.



Şekil 2. 12 Ketaminin hızlı antidepresan etki mekanizması [376]

Ketamin ve metaboliti olan HNK bu etkilerden sorumludur. Hayvan çalışmalarında HNK enantiyomeri kullanılmış yan etkilere neden olmaksızın antidepresan etkilere neden olmuştur [377]. SCN' de yer alan lateral habenula sirkadiyen osilatör olarak işlev görür. Lateral habenüller çekirdek nöronlarının artan aktivitesi ruh hali düzenlemesi üzerinde olumsuz etkiye sahiptir. Ketamin çekirdek aktivitesini azaltarak ruh halini düzenler [378].

Perioperatif uyku bozukluğunun klinik belirteçleri REM azalması ve yavaş dalga uykusu parçalanmasıdır. Ketamin NREM uyku sırasında yavaş dalga aktivitesini uyararak ve derin uykunun ortalama süresini uzatarak derin uykuyu korur [379], [380]. Dorsal ve lateral hipotalamusta yer alan oreksin A uyku-uyanıklık döngüsünde önemli bir yeri olan bir nöropeptitdir [381]. Gece salınımı artan oreksin ve nöronları REM'de aktif, NREM'de ise daha az aktiftir [382]. Ketamin, anestezi sırasında hipotalamustaki oreksini azaltmış postoperatif dönemde normal seviyelere getirmiştir. Anesteziden hemen sonra NREM uykuyu inhibe eden ketamin postoperatif ilk günün karanlık fazında NREM uykuyu arttırmıştır [383].

Ayrıca azalmış REM uyku yüzdesi, REM aktivitesi ve REM süresi intihar düşünceleri ile ilişkilendirilmiş, ketamin uygulaması sirkadiyen ritim ve uyku-uyanıklık sistemini etkileyerek anti-intihar etkiler göstermiştir [384], [385].

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamız 19.09.2022 ile 19.03.2023 tarihleri arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği'nde rinoplasti cerrahisi geçiren hastalarda, melatonin ve ketaminin PUB'a etkilerinin araştırılması amacıyla prospektif, randomize, kontrollü, tek kör olarak yürütüldü. Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı (14 Eylül 2022 tarihli, 2022/927 sayılı karar) ve T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurum onayları alınarak yapıldı.

Çalışmaya bilgilendirilmiş onam verebilen ve semptomları güvenilir bir şekilde araştırma ekibine bildirebilen, Amerikan Anestezi Derneği Fiziksel Sınıflandırma skoru (ASA) fiziksel statüsü I-II olan 18-65 yaş rinoplasti cerrahisi geçirecek hastalar dahil edilmiştir. Anestezi için kontrendikasyonları olan, bilişsel bozukluk veya bir iletişim engeli olan, VKİ >30 olan, OSAS'ı, bilinen bir psikiyatrik bozukluğu, böbrek yetmezliği, karaciğer yetmezliği, kardiyovasküler hastalığı olan (kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı, aritmi vb), malignitesi, gebelik veya emzirme durumu olan, melatonin ve ketamine karşı alerji hikayesi olan, Amerikan Anestezi Derneği Fiziksel Sınıflandırma skoru (ASA) ≥ 3 olan, çalışmaya katılmayı kabul etmeyen hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

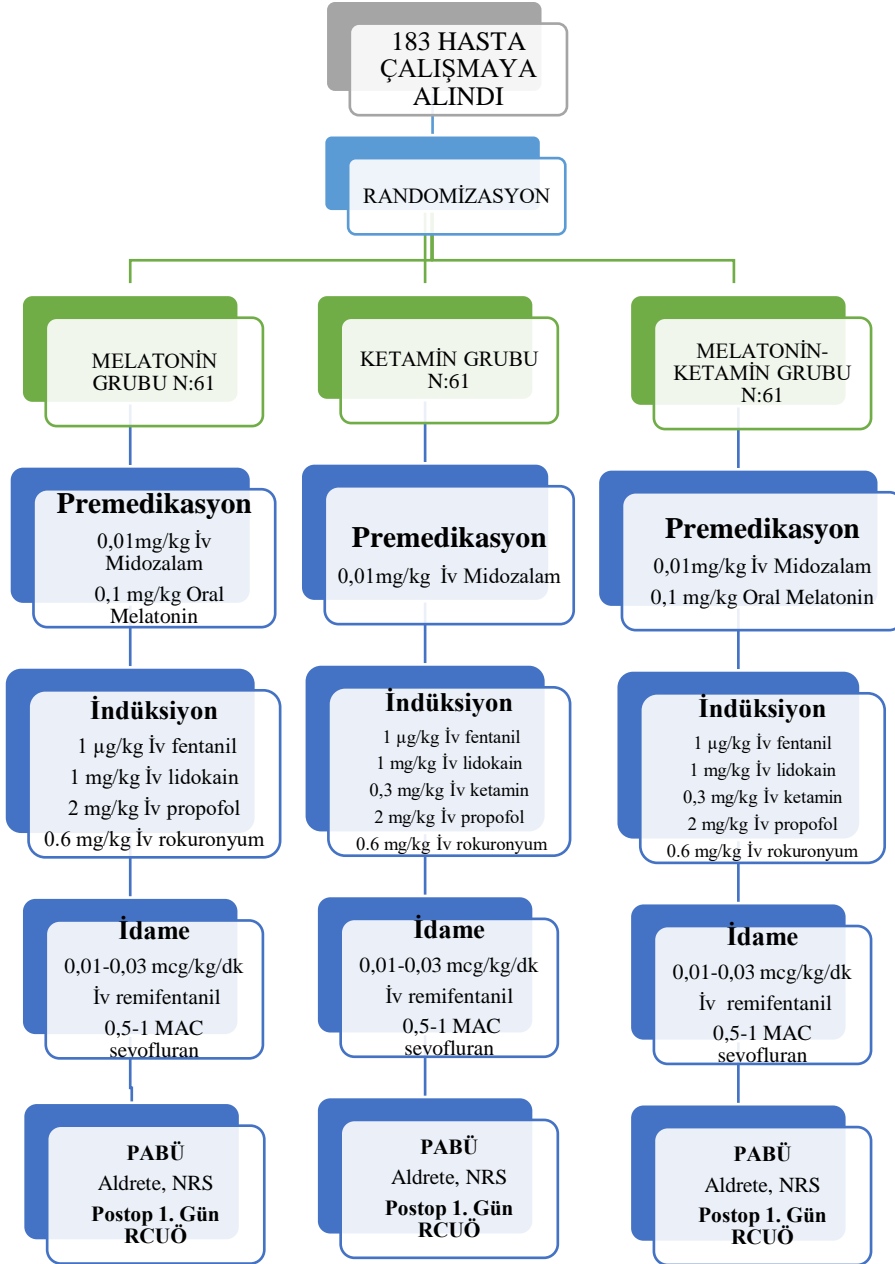
Örneklem büyüklüğü %85 güç, %5 tip I hata seviyesi ve 0,25 etki büyüklüğü ile üç grubu karşılaştırmak için toplam 180 hasta (her grup için 60 hasta) olarak hesaplandı. Hastalar çalışmaya dahil olmayan bir araştırmacı tarafından kapalı opak zarf tekniğinden faydalanılarak kura ile randomize edilip gruplara ayrıldı. Hastalar her grupta 60'ar kişi olacak şekilde belirlendi. Veri kaybının olacağı göz önünde bulundurularak her gruba fazladan 1'er hasta eklendi. 1.grup Melatonin (M) grubu olarak belirlendi ve hastalara premedikasyon odasında operasyondan 60 dk önce ve postoperatif 1. gün gece 21 de 0,1 mg/kg oral melatonin verildi. 2.grup Ketamin (K) grubu olarak belirlendi ve anestezi induksiyonu sırasında 0.3mg/kg iv ketamin yapıldı. 3.grup Melatonin-Ketamin (M-K) grubu olarak belirlendi ve hastalara premedikasyon odasında operasyondan 60 dk önce ve postoperatif 1. gün gece 21 de 0,1 mg/kg oral melatonin ve anestezi induksiyonu sırasında 0.3mg/kg iv ketamin eklendi.

Tüm hastalara aynı genel anestezi yöntemi uygulandı ve aynı cerrahi ekip tarafından açık rinoplasti operasyonu gerçekleştirildi. Hastaların preoperatif son gece uyku kaliteleri RCUÖ kullanılarak, demografik verileri yani cinsiyet, yaş, boy, kilo, vücut kitle indeksi (VKİ), ASA skorları kaydedildi. Bütün gruplar premedikasyon odasında 0.01 mg/kg iv midazolam ile

sedatize edildi. Melatonin (M) ve Melatonin-Ketamin (M-K) gruplarına operasyondan 60 dk önce birkaç yudum su ile 0,1mg/kg oral melatonin verildi. Hastalara ameliyathanede elektrokardiyogram, periferik oksijen satürasyonu, non-invaziv kan basıncı ölçümü ve nöromüsküler transdüser (NMT) ile kas gevşemesi monitörizasyonu yapıldı. İndüksiyon öncesi hastaların bazal hemodinamik parametreleri kalp hızı (KH), sistolik arter basıncı (SAB), diyastolik arter basıncı (DAB) ve ortalama arter basıncı (OAB) kayıt edildi. Hastaların anestezi indüksiyonu iv 2 mg/kg propofol, 1 mg/kg lidokain ve 0.6 mg/kg rokuronyum ile yapıldı. 2. Grup Ketamin(K) ve 3.Grup Melatonin-Ketamin (M-K) grubuna anestezi indüksiyonunda düşük doz 0,3 mg/kg iv ketamin eklendi. Hastalar uygun hasta yüz maskesi ile manual/bag ventilasyonda %100 FiO2 ile ventile edildi. Hastalarda kas gevşemesi NMT monitörizasyonu (Train of four (TOF)=%0) ile doğrulandığında ve yeterli anestezi derinlik sağlandığında endotrakeal entübasyon uygulandı. Entübasyon sonrası hemen, 30 dk aralıklarla ve ekstübasyon sonrası anında KH, SAB, DAB ve OAB kayıt edildi. Anestezi idamesinde 0,1-0,3 µg/kg/dk remifentanil iv infüzyonu ve 0,5-1 MAK (minimum alveolar konsantrasyon) sevofluran inhalasyonu akım 1lt/dk ayarlanarak sağlandı. Operasyon boyunca idame dozları, KH ve SAB bazale göre %20-30 azalma veya artış ile OAB >50 mmHg tutulmasına özen gösterilerek ayarlanmaya çalışıldı. Remifentanil dozu, hemodinamik parametrelere ek olarak cerrahi pletismografik indeks (SPI) 40-60 arası olacak şekilde ayarlandı. Operasyon bitiminden 30 dakika önce postoperatif analjezi için 2 mg/kg tramadol ve 10 mg/kg parasetamol iv yavaş bolus olarak uygulandı. Hastalara antiemetik olarak iv 0.1 mg/kg ondansetron yapıldı. Kas gevşemesi TOF değerine göre \geq % 90 olacak şekilde gerekirse iv sugammadeks eklenerek hastalar ekstübe edildi. Ekstübasyon sonrası toplam remifentanil ve sevofluran tüketimi ml olarak, cerrahi süre ve tüm anestezi ajanlarının kapatılmasından uyanmaya kadar geçen ekstübasyon süresi dakika olarak kaydedildi. Ekstübasyon sırasında öksürme, soluk tutma, desatürasyon, kusma ve laringospazm erken komplikasyon olarak kaydedildi.

Ekstübasyon sonrası anestezi sonrası bakım ünitesine alınan hastaların öksürme, soluk tutma, desatürasyon, kusma ve laringospazm gibi geç komplikasyonları uyanıklık durumunu değerlendiren Modifiye Aldrete Skorları, skora ulaşma süreleri ve 1. saat NRS skorları kaydedildi. Bulantı şiddeti hastalar tarafından 4 puanlık bir ölçekle (0:yok, 1:hafif, 2:orta, 3:şiddetli) değerlendirildi. Orta ve çok şiddetli bulantı-kusma varlığında hastalara 0.1 mg/kg dozda ek ondansetron iv olarak uygulandı. Kurtarma analjezisi istirahat NRS skoru >4 ise 0.5 mg/kg meperidin iv verilerek sağlandı. 30 dakika sonra hasta tekrar değerlendirildi ve NRS> 4 ise 0.5 mg/kg ek iv meperidin uygulandı. Bütün hastalarda aynı protokol uygulandı.

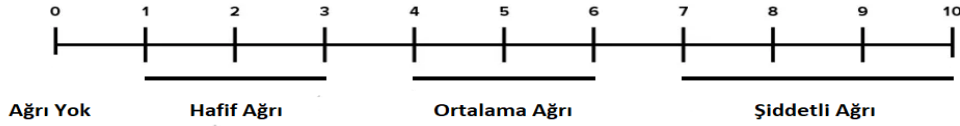
Postoperatif 1.günde hastalar yatağında ziyaret edilerek uyku kaliteleri RCUÖ ile, ağrı skorları NRS ile değerlendirildi. Hasta seçimi ve akış şeması şekil 3.1 de verilmiştir.



Şekil 3. 1 Hasta seçimi ve akış şeması

3.1 Numeric Rating Skala (NRS)

Klinik olarak ağrının değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılan NRS ölçeği, sıfır "ağrı yok" ve 10 "hayal edilebilecek en kötü ağrı" anlamına gelen 0-10 arası bir ölçek kullanarak var olan ağrı şiddetini değerlendirir. Yazılı ve sözlü olarak uygulanabilen ölçekte 1-4 arası hafif ağrıyı, 4-7 arası ortalama ağrıyı ve 7-10 arası şiddetli ağrıyı ifade eder. Şekil 3.2 [386].



Şekil 3. 2 Numeric Rating Skala (NRS)

3.2 Modifiye Aldrete Skoru

Modifiye Aldrete Skoru, genel anestezi veya sedasyon uygulandıktan sonra hastanın anestezi sonrası bakım ünitesinden yattığı kliniğe devrine veya taburculuğuna hazır olup olmadığını değerlendirmek için kullanılan bir skordur. Orijinal skor, 1970 yılında nabız oksimetresinin icadından önce geliştirildiği için oksijenasyon cilt rengi ile tahmin ediyordu. Modifiye Aldrete skorunda ise oksijenasyon nabız oksimetre ile değerlendirilmektedir. Aldrete skorundaki değerler 9 ve üzerine ulaştığında hasta devredilebilir. Şekil 3.3 [387].

Modifiye Aldrete Skoru	
Değerlendirilmesi gerekenler	SKOR
AKTİVİTE	
Sözel uyarılarla dört ekstremitayı hareket ettirebiliyor.	2
Sözel uyarılarla iki ekstremitayı hareket ettirebiliyor.	1
Sözel uyarılarla ekstremitelerini hareket ettiremiyor	0
SOLUNUM	
Derin nefes alabilir ve rahat öksürebiliyor.	2
Dispne, yüzeysel, sınırlı soluk alıp verme, Apne	1 0
DOLAŞIM	
Sistemik kan basıncı anestezi öncesi dönemin \pm %20 mmHg	2
Sistemik kan basıncı anestezi öncesi dönemin \pm %20-%49 mmHg	1
Sistemik kan basıncı anestezi öncesi dönemin \pm %50 mmHg	0
ŞUUR	
Tamamen uyanık	2
Uyandırılabilir	1
Yanıt yok	0
OKSİJEN SATÜRASYONU	
Oda havasında SpO ₂ >%92	2
SpO ₂ >%90 olması için oksijen desteğinin gerekmesi	1
Oksijen desteği ile SpO ₂ <%90	0
TOPLAM	10

Şekil 3. 3 Modifiye aldrete skoru parametreleri

3.3 İstatiksel Analiz

Araştırma kapsamında elde edilen veriler IBM SPSS 23.0 (IBM Corp., Armonk, New York, ABD) istatistik paket programı ile analiz edildi. Kategorik değişkenlerin tanımlayıcı istatistikleri, sayı ve yüzde olarak, nicel değişkenlerin tanımlayıcı istatistikleri ortalama \pm standart sapma değerler şeklinde sunuldu. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında çapraz tablolardan yararlanılıp “Pearson Ki-kare Testi” ve “Fisher Exact Testi” uygulandı. Anlamli çıkan sonuçlar için “Bonferonni Düzeltmesi” yapılarak alt grup testi yapıldı. Numerik değişkenlerde Kolmogorov- Smirnov, Shapiro-Wilk, skewness ve kurtosis testleri kullanılarak normallik analizi yapıldı. Normal dağılıma uyduğu saptanan değişkenlere “One Way Anova Testi” uygulandı. Anlamli fark bulunan değerlerde gruplar arası homojenlik “Levene Testi” ile değerlendirilerek Tukey veya Games-Howell Post hoc testleri ile alt gruplar arası fark saptandı. Normal dağılmayan değişkenler için “Kruskall-Wallis-H Testi” kullanıldı. Hangi gruplarda farklılıklar olduğunu belirlemek için “Post Hoc- Games-Howell testi” yapıldı. Bağımlı gruplarda normal dağılımına göre “Bağımlı gruplarda t testi” veya “Wilcoxon İşaretli Sıralar” Testi uygulandı. PUB’a etki eden parametreleri değerlendirmek için logistik regresyon analizi yapıldı ve Exp (B), 95% C.I.for EXP (B) Lower, Upper değerleri verildi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi olarak $p < 0,05$ olarak belirlendi.

4. BULGULAR

4.1 Preoperatif Veriler

Rinoplasti cerrahisi geçiren hastaların %64,5'ni kadınlar %35,5'ni erkekler oluşturuyordu. Hastaların ASA skoru çoğunlukla 1 idi. Sigara içme oranı erkeklerde kadınlara göre daha fazlaydı ve genel olarak oran %33,9 olarak bulundu. Operasyonun ortalama süresi yaklaşık 103 dakika, ekstübasyon süresi 14 dakikaydı. Preoperatif kaydedilen cinsiyet, ASA skoru, ek hastalık, sigara kullanımı, yaş, boy, kilo ve VKI değerlerinde, postoperatif bakılan cerrahi sürede ve ekstübasyon süresinde gruplar arası fark bulunamadı ($p>0,05$). Tablo 4.1 de grupların demografik verileri, ek hastalıkları, sigara içme durumları, cerrahi süre ve ekstübasyon süreleri n(%) veya ort/sd olarak verildi.

Tablo 4. 1 Preoperatif veriler

	Melatonin (M) Grubu (n=61)	Ketamin (K) Grubu (n=61)	Melatonin-Ketamin (MK) Grubu (n=61)	Total	P
Cinsiyet, n (%)					
Erkek	23(37,7)	20(32,8)	22 (36,1)	65 (35,5)	0,86
Kadın	38(62,3)	41(67,2)	39 (63,9)	118 (64,5)	
ASA, n (%)					
1	31(50,8)	37(60,7)	35(57,4)	103 (56,3)	0,53
2	30(49,2)	24(39,3)	26(42,6)	80 (43,7)	
Ek Hastalık n (%)					
Var	9(14,8)	5(8,2)	8(13,1)	22 (12)	0,51
Yok	52(85,2)	56(91,8)	53(86,9)	161 (88)	
Sigara n (%)					
Var	23(37,7)	19(31,1)	20(32,8)	62 (33,9)	0,72
Yok	38(62,3)	42(68,9)	41(67,2)	121 (66,1)	
Yaş (yıl), Ort±SD	26,5±6,9	25,2±6,7	26,7±6,9	26,1 ±6,8	0,41
Boy (cm) Ort±SD	169±6,9	168±7,6	169±7,7	169±7,4	0,62
Kilo (kg) Ort±SD	63±11,2	65±13,3	66±10,9	64,6±11,8	0,23
VKI Ort±SD	21,7±3,2	22,7±3,4	23±2,9	22,5±3,2	0,08
Cerrahi Süre Dk Ort±SD	106,8±32,8	101,9±26,9	100,5±29,9	103±29,9	0,48
Ext Süre Dk Ort±SD	13,9±4,1	13,8±4	13,5±3,8	13,8±3,9	0,79

Veriler ortalama (\pm standart sapma) olarak gösterilmiştir. ASA: American Society of Anesthesiologists sınıflaması, VKI: vücut kütle indeksi

Tablo 4. 2 Grupların preoperatif uyku kaliteleri

Preoperatif Son gün	Melatonin (M) Grubu (n=61)	Ketamin (K) Grubu (n=61)	Melatonin-Ketamin (MK) Grubu (n=61)	P
RCUÖ 1 Ort±SD	70,7±16,5	68,4±18,3	68,3±20,5	0,7
RCUÖ 2 Ort±SD	69,6±18,5	67,2±19,9	70,4±19,9	0,6
RCUÖ 3 Ort±SD	69,8±18,9	68,1±18,5	69,1±19,9	0,8
RCUÖ 4 Ort±SD	70±18,7	70,1±20,3	70±18,3	0,9
RCUÖ 5 Ort±SD	70,9±18,2	66,8±18,2	70,5±18,3	0,4
RCUÖ T Ort±SD	70,2±17	68,2±18	69,7±17,7	0,8

Veriler ortalama (\pm standart sapma) olarak gösterilmiştir. RCUÖ: Richard Campel Uyku Ölçeği 1,2,3,4,5 sorularının puanı, T: toplam puan

Tablo 4.2’de grupların preoperatif son gün ilk 5 soru ve toplam RCUÖ puanları ort/sd olarak ve gruplar arası farklar verildi. Preoperatif son günün uyku kalitesini belirlemeye yönelik yapılan RCUÖ’de gruplar arası herhangi bir fark bulunmadı ($p>0,05$). Hastaların toplam ölçek puanı ortalaması 70 civarındaydı ve hastalar ortalama olarak iyi uyku kalitesine sahipti.

Tablo 4. 3 Grupların bazal vital değerleri

Bazal Değerler	Melatonin (M) Grubu (n=61)	Ketamin (K) Grubu (n=61)	Melatonin-Ketamin (MK) Grubu (n=61)	P
SAB (mmHg) Ort±SD	128,6±13	127,3±13,9	132,5±14,5	0,09
DAB (mmHg) Ort±SD	77,6±9,5	76,3±11,5	79,5±11,8	0,25
OAB (mmHg) Ort±SD	95,2±10,4	94,1±10,5	97,2±11,9	0,27
KH (atım/dk) Ort±SD	85,9±16,1	87,3±13,6	88,1±14,6	0,72

Veriler ortalama (\pm standart sapma) olarak gösterilmiştir.

SAB: sistolik arter basıncı, DAB: diyastolik arter basıncı, OAB: ortalama arter basıncı, KH: kalp atım hızı

Tablo 4.3’te grupların bazal SAB, DAB, OAB, KH verilerinin ort/sd ve p değerleri verildi. Grupların operasyon öncesi bazal vital değerlerinde anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$).

4.2 İntrooperatif Veriler

Tablo 4. 4 Grupların intraoperatif verileri

	Melatonin (M) Grubu (n=61)	Ketamin (K) Grubu (n=61)	Melatonin-Ketamin (MK) Grubu (n=61)	P
Entübasyon Sonrası				
SAB (mmHg) Ort±SD	109,7±13,2	105,5±13,2	103,3±16,2	0,04
DAB (mmHg) Ort±SD	63,1±11,2	63,9±10,8	59±10	0,03
OAB (mmHg) Ort±SD	78,4±9,8	78,5±10,5	72,7±9,1	0,01
KH (atım/dk) Ort±SD	79,3±8,7	79±9,2	74,1±6,3	0,01
30. Dakika				
SAB (mmHg) Ort±SD	89,1±11,7	84,8±10,8	84,3±9,2	0,02
DAB (mmHg) Ort±SD	47,4±9	43,4±7,9	44,6±8,3	0,03
OAB (mmHg) Ort±SD	63,9±9,5	61±7,4	60,2±6,2	0,04
KH (atım/dk) Ort±SD	68,3±10,7	69,3±10,4	64,8±6,7	0,01
60. Dakika				
SAB (mmHg) Ort±SD	85,1±9,3	84,6±8,3	82,9±10,1	0,36
DAB (mmHg) Ort±SD	46,2±8,5	47,8±8,5	44,5±8,1	0,09
OAB (mmHg) Ort±SD	62,4±7,9	62,5±6,8	60,9±6,5	0,39
KH (atım/dk) Ort±SD	62,5±9,3	62,5±8,1	62±6,3	0,92

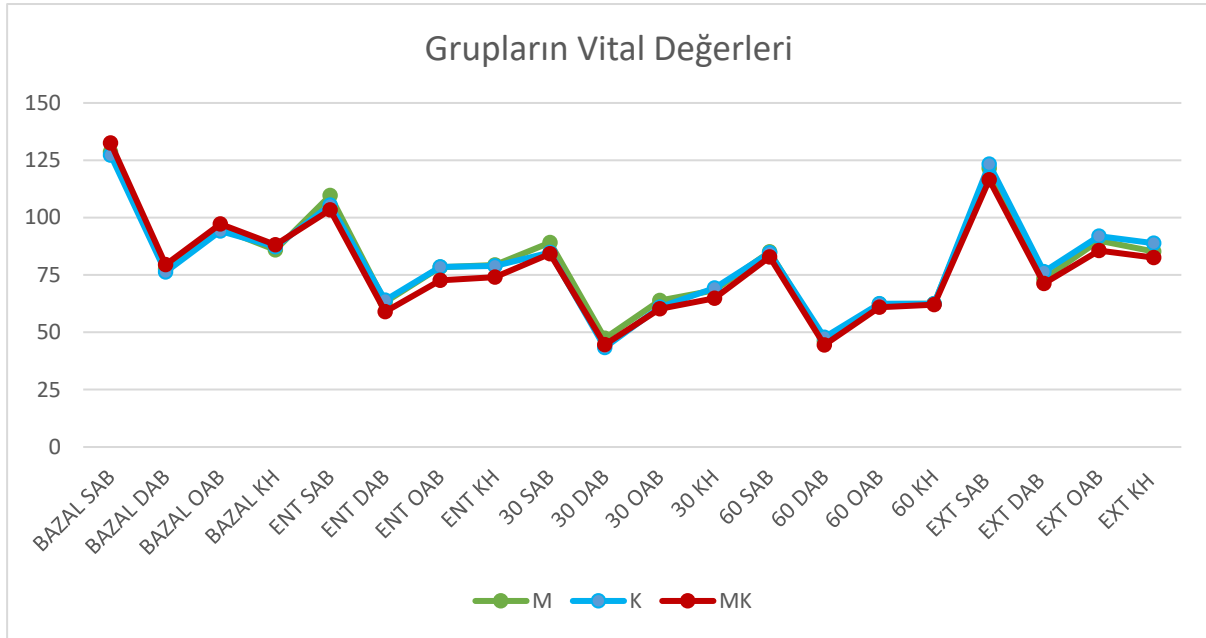
Veriler ortalama (±standart sapma) olarak gösterilmiştir.

SAB: sistolik arter basıncı, DAB: diyastolik arter basıncı, OAB: ortalama arter basıncı, KH: kalp atım hızı

Tablo 4.4' te grupların entübasyon sonrası, 30. ve 60. dk SAB, DAB, OAB, KH verilerinin ort/sd ve p değerleri verildi. İki'den fazla bağımsız gruplarda yapılan teste göre entübasyon sonrası ve 30. dk SAB, DAB, OAB ve KH' de anlamlı fark saptanırken ($p<0,05$), 60. Dk verilerinde fark saptanmadı ($p>0,05$).

Yapılan alt grup testlerine göre entübasyon sonrası SAB M grubunda MK grubuna göre 6 birim yüksek, DAB K grubunda MK grubuna göre 5 birim yüksekti. OAB M ve K gruplarında MK grubuna göre sırası ile 5,6 ve 5,8 birim yüksekti. KH M ve K gruplarında MK grubuna göre sırası ile 5,2 ve 4,9 birim yüksekti ve bu farklar istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$).

30. dk SAB M grubunda MK grubuna göre 4,8 birim, DAB M grubunda K grubuna göre 4 birim, OAB M grubunda MK grubuna göre 3,6 birim ve KH K grubunda M-K grubuna göre 4,6 birim yüksekti ve bu farklar istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$). Şekil 4.1’de grupların vital değerleri çizgi grafiği şeklinde birlikte sunuldu.



Şekil 4. 1. Grupların vital değerlerinin çizgi grafiği

SAB: sistolik arter basıncı, DAB: diyastolik arter basıncı, OAB: ortalama arter basıncı, KH: kalp atım hızı, ENT: entübasyon, EXT: ekstübasyon

4.3 Postoperatif Veriler

Tablo 4. 5. Eksübasyon sonrası vital değerler

Eksübasyon Sonrası	Melatonin (M) Grubu (n=61)	Ketamin (K) Grubu (n=61)	Melatonin-Ketamin (MK) Grubu (n=61)	P
SAB (mmHg) Ort±SD	121,5±13,7	123,3±13,9	116,5±10,3	0,01
DAB (mmHg) Ort±SD	73,3±12,4	76,4±11,8	71,2±9,6	0,04
OAB (mmHg) Ort±SD	89,9±12,7	91,9±12,1	85,6±9,1	0,01
KH (atım/dk) Ort±SD	85,2±12,2	88,8±11,6	82,5±11,7	0,01

Veriler ortalama (\pm standart sapma) olarak gösterilmiştir.

SAB: sistolik arter basıncı, DAB: diyastolik arter basıncı, OAB: ortalama arter basıncı, KH: kalp atım hızı

Tablo 4.5’te ekstübasyon sonrası SAB, DAB, OAB, KAH verilerinin ort/sd ve p değerleri verildi. Ekstübasyon sonrası SAB, DAB ve OAB K grubunda MK grubuna göre sırası ile 6,6-5,2 ve 5,3 birim yüksekti. Ekstübasyon sonrası nabız da K grubunda MK grubuna göre

6,2 birim yüksekti ve bu yükseklikler istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$). M ve K grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$).

Tablo 4. 6. Ekstübasyon sonrası gelişen komplikasyonlar

Ekstübasyon	Melatonin (M) Grubu (n=61)	Ketamin (K) Grubu (n=61)	Melatonin-Ketamin (MK) Grubu (n=61)	Total (N=183)	P
Öksürük n (%)					
Var	2 (3,3)	4 (6,6)	7 (11,5)	13 (7,1)	0,24 ^a
Yok	59 (96,7)	57 (93,4)	54 (88,5)	170 (92,9)	
Soluk Tutma n (%)					
Var	7 (11,5)	7 (11,5)	11 (18)	25 (13,7)	0,51 ^a
Yok	54 (88,5)	54 (88,5)	50 (82)	158 (86,3)	
Desatürasyon n (%)					
Var	3 (4,9)	2 (3,3)	5 (8,2)	10 (5,5)	0,61 ^a
Yok	58 (95,1)	59 (96,7)	56 (91,8)	173 (94,5)	
Kusma n (%)					
Var	0	1 (1,6)	2 (3,3)	3 (1,6)	0,77 ^b
Yok	61	60 (98,4)	59 (96,7)	58 (98,4)	
Spazm n (%)					
Var	3 (4,9)	2(3,3)	2 (3,3)	7 (3,8)	0,88 ^b
Yok	58 (95,1)	59 (96,79)	59 (96,7)	176 (96,2)	

Veriler ortalama (\pm standart sapma) olarak gösterilmiştir. a=Ki-kare analizi b= Fisher's Exact testi

Tablo 4.6'da grupların ekstübasyon sonrası gelişen komplikasyonları n(%) olarak ve gruplar arası farklar verildi. Ekstübasyon sonrası spazm M grubunda; öksürük, soluk tutma, desatürasyon ve kusma MK grubunda fazla olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). Soluk tutma total grupta en çok karşılaşılan komplikasyon iken, kusma en az karşılaşılan komplikasyon oldu. Yapılan ki kare testine göre sigara içen hastalarda uyanma sırasında öksürük %13 oranında gözlemlenirken içmeyenlerde %5 oranında gözlemlendi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0,05$).

Tablo 4. 7 PABÜ' de gelişen komplikasyonlar

PABÜ	Melatonin (M) Grubu (n=61)	Ketamin (K) Grubu (n=61)	Melatonin-Ketamin (MK) Grubu (n=61)	Total (N=183)	P
Öksürük n (%)					
Var	2 (3,3)	1(1,6)	1(1,6)	4 (2,2)	1 ^b
Yok	59 (96,7)	60 (98,4)	60 (98,4)	179 (97,8)	
Soluk Tutma n (%)					
Var	1(1,6)	2 (3,3)	1(1,6)	4 (2,2)	1 ^b
Yok	60 (98,4)	59 (96,7)	60 (98,4)	179 (97,8)	
Desatürasyon n (%)					
Var	1(1,6)	0	2 (3,3)	3 (1,6)	0,77 ^b
Yok	60 (98,4)	61	59 (96,7)	180 (98,4)	
Kusma n (%)					
Var	3(4,9)	7(11,5)	9 (14,8)	19 (10,4)	0,18 ^a
Yok	58(95,1)	54 (88,5)	52 (85,2)	164 (89,6)	

Veriler ortalama (\pm standart sapma) olarak gösterilmiştir. a=Ki-kare analizi b= Fisher's Exact testi

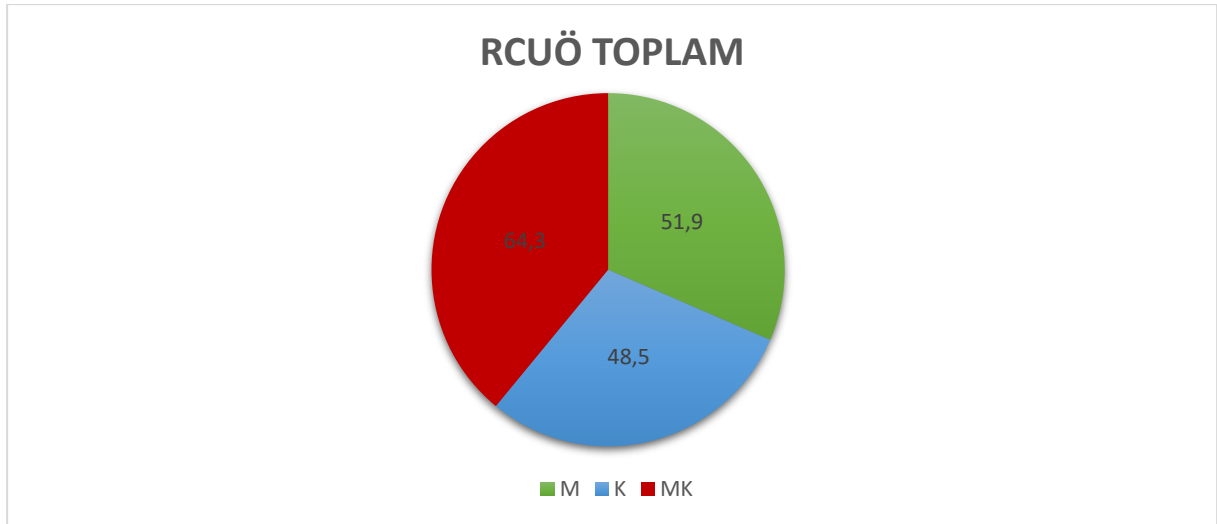
Tablo 4.7’de grupların PABÜ’de gelişen komplikasyonları n(%) olarak ve gruplar arası farklar verildi.. Hastaların PABÜ komplikasyonları kıyaslandığında tüm gruplarda en çok görülen komplikasyon yüzde 10,4 ile kusma oldu. Kusma K ve MK grubunda en çok görülmesine rağmen gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p>0,05). Öksürük, soluk tutma, desatürasyon komplikasyonlarında gruplar arası fark yoktu (p>0,05). PABÜ’da spazm hiçbir hastada gözlemlenmedi.

Tablo 4. 8. Hastaların postoperatif 1. gün uyku kaliteleri

Postoperatif 1. gün	Melatonin (M) Grubu (n=61)	Ketamin (K) Grubu (n=61)	Melatonin-Ketamin (MK) Grubu (n=61)	P
RCUÖ 1 Ort±SD	54,5±10,8	51,9±12,9	57,8±9,3	0,01
RCUÖ 2 Ort±SD	61,2±11,8	55,6±12,1	61,5±9	0,01
RCUÖ 3 Ort±SD	56,3±9,3	55,7±9,4	60,2±9,1	0,02
RCUÖ 4 Ort±SD	60,8±13	57,7±13,7	64,1±8,5	0,03
RCUÖ 5 Ort±SD	56,9±12,1	55,1±12	60,8±9,2	0,04
RCUÖ T Ort±SD	51,9±12,9	48,5±12,6	64,3±8,7	0,01

Veriler ortalama (±standart sapma) olarak gösterilmiştir. RCUÖ: Richard Campel Uyku Ölçeği 1,2,3,4,5 sorularının puanı, T: toplam puan

Tablo 4.8’de grupların postoperatif 1. gün ilk 5 soru ve toplam RCUÖ puanları ort/sd olarak ve gruplar arası istatistiksel farklar verildi. Postoperatif 1. Gün sabahında bakılan RCUÖ’nün ilk 5 sorusunun ve toplam puanın gruplar arasındaki non-parametrik karşılaştırmasında gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0,05). Gruplar arası yapılan Games-Howell alt testine göre MK grubu tüm sorularda ve toplamda K grubundan daha yüksek puan aldı. M ve K grubunun arasında 2. Soru haricinde fark yoktu. MK grubu tüm alt test kıyaslamalarında M ve K gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek puana sahipti. RCUÖ’nün uykuya dalmayı değerlendirdiği 2. Sorusunda M grubu K grubundan daha yüksek puan aldı ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0,05). Postoperatif ilk gece hastaların RCUÖT ortalaması yaklaşık 55 civarındaydı. Şekil 4.2’de grupların postoperatif 1. gün toplam RCUÖ puanı ortalamaları pasta grafiği şeklinde verildi.



Şekil 4. 2. Grupların RCUÖ toplam puan ortalamaları pasta grafiği

RCUÖ: Richard Campel Uyku Ölçeği

Tablo 4. 9. Hastaların operasyon sonu tüketim, derlenme ve ağrı verileri

Tüketim	Melatonin (M) Grubu (n=61)	Ketamin (K) Grubu (n=61)	Melatonin-Ketamin (MK) Grubu (n=61)	P
Remifentanil (µg/kg/dk) Ort/Sd	0,24±0,04	0,22±0,05	0,21±0,04	0,01
Sevofluran (ml/dk) Ort/Sd	0,15±0,03	0,14±0,03	0,13±0,02	0,01
Aldrete Ort/Sd	9,6±0,5	9,7±0,4	9,6±0,5	0,8
Derlenme süresi (dk) Ort/Sd	25,6±5,8	26,6±5,5	25,6±7,3	0,5
NRS PABÜ Ort/Sd	3,8±1	3,9±0,9	3±1,1	0,01
NRS 24. Saat Ort/Sd	1,2±0,7	1,7±0,8	1,1±0,9	0,01

Veriler ortalama (±standart sapma) olarak gösterilmiştir. PABÜ: postanestezi bakım ünitesi, NRS: Numeric Rating Skala

Tablo 4.9’da grupların operasyon sonu remifentanil, sevofluran tüketimi, Aldrete skorları, derlenme süreleri, NRS PABÜ ve NRS 24. Saat verilerinin ort/sd, p değerleri verildi. Remifentanil ve sevofluran tüketiminde gruplar arası fark vardı ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$). Yapılan alt grup testlerine göre MK grubundaki tüketim diğer iki gruptan düşüktü fakat istatistiksel olarak sadece M grubu ile arasındaki fark anlamlıydı ($p<0,05$). M ve K grupları arasında tüketim açısından fark yoktu ($p>0,05$). Aldrete skoru ve derlenme sürelerinde gruplar arası fark görülmedi. PABÜ ve 24. Saat NRS skorlarına bakıldığında gruplar arası anlamlı fark vardı ($p<0,05$). Alt grup testlerine göre PABÜ NRS skorları MK grubunda diğer

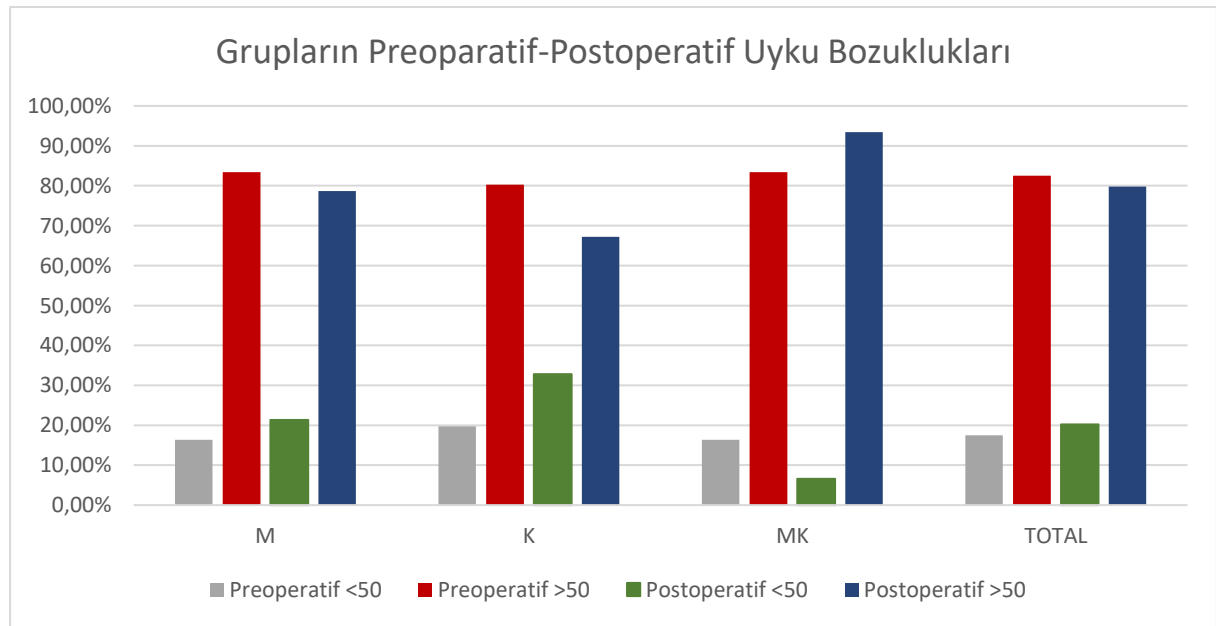
iki gruba göre daha düşüktü. 24.saat NRS skorlarında ise M ve MK gruplarının değerleri K grubundan anlamlı derece düşüktü ($p<0,05$).

Tablo 4. 10. Grupların preoperatif ve postoperatif uyku karşılaştırması

	Melatonin (M) Grubu (n=61)	Ketamin (K) Grubu (n=61)	Melatonin-Ketamin (MK) Grubu (n=61)	Total (N=183)	P
Preoperatif n (%)					
<50	10 (16,4)	12 (19,7)	10 (16,4)	32 (17,5)	0,91
>50	51 (83,4)	49 (80,3)	51 (83,4)	151 (82,5)	
Postoperatif n (%)					
<50	13(21,3)	20 (32,8)	4 (6,6)	37 (20,2)	0,01
>50	48 (78,7)	41 (67,2)	57 (93,4)	146 (79,8)	

Veriler ortalama (\pm standart sapma) olarak gösterilmiştir

Tablo 4.10’da RCUÖ cut off 50 değerine göre grupların preoperatif ve postoperatif uyku kalitelerinin ki kare tablosu ve p değerleri verildi. Cut off 50 alındığında rinoplasti hastalarında preoperatif son gece uyku bozukluğu % 17,5 olarak bulundu. Gruplar arası herhangi bir fark yoktu ($p>0,05$). Postoperatif dönemde ise tüm gruplarda uyku bozukluğu % 20,2 oranındaydı. Gruplar arası bakıldığında postoperatif uyku bozukluğu MK grubunda % 6,6, M grubunda % 21,3 ve K grubunda % 32,8 oranındaydı ve istatistiksel olarak anlamlı derecede fark vardı ($p<0,05$). Bonferonni düzeltmesi yapıldığında M ile K grubu arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı, MK grubunun diğer iki gruptan anlamlı derecede düşük olduğu görüldü ($p<0,05$). Şekil 4.3’te grupların preoperatif ve postoperatif uyku bozuklukları cut off 50 değerine göre sütun grafiği olarak verildi.



Şekil 4. 3. Grupların uyku bozuklukları RCUÖ 50 değerine göre yüzdesi

Tablo 4. 11. Postoperatif uyku bozukluğu için risk faktörleri

	P	Exp(B)	95% C.I.for EXP(B)	
			Lower	Upper
Kadın Cinsiyet	0,03	2,8	1,1	7,5
Sigara İçme	0,03	0,4	0,17	0,94
NRS PABÜ	0,44	1,2	0,72	1,8
NRS 24	0,01	0,39	0,20	0,76
PABÜ Öksürük	0,17	0,20	0,02	1,9
PABÜ Kusma	0,34	0,56	0,17	1,8
PABÜ Soluk Tutma	0,33	0,28	0,02	3,7
Cerrahi süre	0,13	0,99	0,97	1,0

Veriler p değeri, exp(B) ve %95 güven aralığı şeklinde verilmiştir

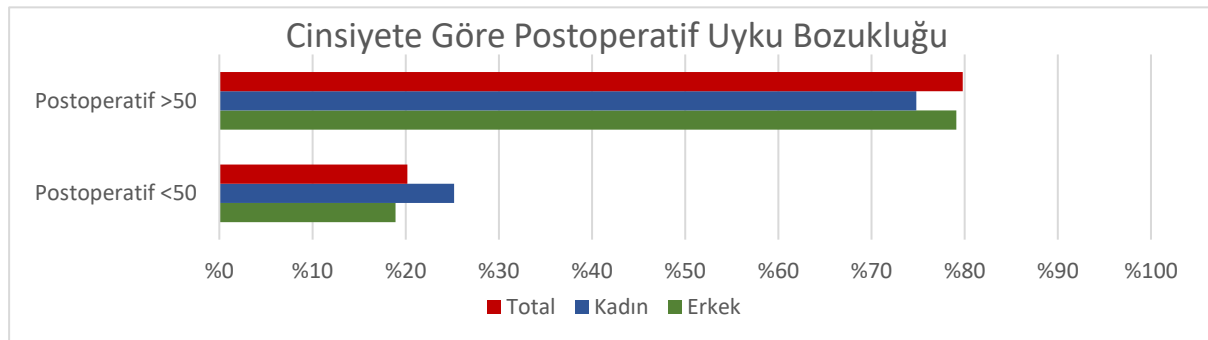
Tablo 4.11’ de postoperatif uyku bozukluğunun predispozan faktörlerini belirlemek için oluşturulan modellemeye p, exp(B) ve %95 güven aralığı verildi. Postoperatif uyku bozukluğu için tablo 4.11 de yapılan modellemeye göre kadın cinsiyet, sigara içme ve 24. Saatteki yüksek NRS skorları uyku bozukluğu için predispozan faktörlerdir (p<0,05). Kadın cinsiyet erkek cinsiyete göre 2,8 kat risk faktörüdür. Cerrahi süre, PABÜ’de karşılaşılan öksürük, soluk tutma, kusma ve NRS skorları predispozan olarak anlamlı bulunmadı.

Tablo 4. 12. Cinsiyete göre uyku karşılaştırması

	Erkek	Kadın	Total	P
Preoperatif n (%)				
<50	10 (15,4)	22(18,6)	32 (17,5)	0,57
>50	55 (84,6)	96 (81,4)	151 (82,5)	
Postoperatif n (%)				
<50	7 (18,9)	30 (25,2)	37 (20,2)	0,02
>50	57 (79,1)	89 (74,8)	146 (79,8)	

Veriler ortalama (\pm standart sapma) olarak gösterilmiştir

Tablo 4.12’de cut off 50 değerine göre cinsiyetler arası ki kare testinin sonuçları verildi. Postoperatif ve preoperatif uyku bozukluğu kadın hastalarda daha sık gözükmesine rağmen, yapılan ki kare testine göre istatistiksel olarak postoperatifteki fark anlamlı bulunmuş (p<0,05) preoperatifteki fark anlamlı bulunmamıştır. Şekil 4.4’te cinsiyete göre ve total uyku bozuklarının yüzdesi çubuk grafiği olarak verildi.



Şekil 4. 4. Cinsiyete göre uyku bozukluklarının yüzdesi çubuk grafiği

5. TARTIŞMA

Çalışma sonuçlarımız preoperatif melatoninin intraoperatif subanesteziik dozlarda ketamin ile kombinasyonunun ayrı ayrı melatonin ve ketamin kullanımına göre postoperatif uyku bozuklukları üzerinde daha fazla olumlu etkileri olduğunu gösterdi. Gruplar arası; entübasyon sonrası ve 30. dk vital parametreler, postoperatif ağrı skorları ve intraoperatif anesteziik ajan kullanımında farklar vardı. Melatonin ve ketaminin ayrı ayrı kullanımı PUB üzerinde anlamlı farklar göstermedi. M ve K gruplarının anesteziik ajan kullanımı, entübasyon sonrası ve 60. dk vital parametreleri arasında istatikselsel olarak anlamlı fark yokken, postoperatif 24. saat NRS skorları ve intraoperatif 30. dk DAB verileri arasındaki farklar istatikselsel olarak anlamlıydı.

Rinoplasti cerrahisi, en yaygın estetik cerrahilerden biridir ve oldukça karmaşık cerrahi prosedürleri vardır. 2013 yılının verilerine göre dünya çapındaki toplam cerrahi prosedürlerin %8,8'ini oluşturur [388]. Genellikle kozmetik amaçlı yapılan bu cerrahinin büyük bir popülasyonunu genç kadın hastalar oluşturur. İran'da 2005 ve 2015 yıllarında rinoplasti cerrahisi geçiren hastaları retrospektif olarak araştıran bir çalışmada, kadınlar sırası ile yaklaşık %79 ve %78'lik oranlar ile çoğunluğu oluşturdu. Hastaların çoğunluğunu genç popülasyon oluşturmaktaydı ve yaş ortalaması sırası ile yaklaşık 25 ve 27 idi [389]. On binin üzerinde hastanın derlendiği bir meta-analiz çalışmasında vakaların %75'ni kadınlar %25'ni erkekler oluşturdu [390]. Bizim çalışmamızda diğer çalışmalara benzer olarak kadın hastalar %65 oran ile erkek hastalardan fazlaydı. Hastaların yaş ortalaması 26 idi. Fakat erkek hastaların sayısında meta-analize göre %10 oranında bir artış mevcuttu. Hastaların %56'sı ASA 1 %44'ü ASA 2 hastalardı. Hastaların ASA 2 olma sebebinin en sık nedeni sigara içme idi. Sigara içme oranı %34 idi ve ülkemizdeki genç nüfusun prevalansı ile benzerdi [391].

Perioperatif uyku bozuklukları yaklaşık %9 ila %79 gibi geniş bir skalada oldukça yaygın gözükür. Artroskopik kalça cerrahisi geçiren hastaların preoperatif uyku bozukluğu %8.8, PUB %17.8 oranında bulundu. Ameliyat sonrası uyku bozukluğu yüksek postoperatif ağrı, bulantı ve kusma gibi nedenlerden dolayı preoperatif uyku bozukluklarından daha sık gözükür. Hastaların uyku bozuklukları cerrahi sonrası uzun dönem devam edebilir. Ağrı eşliğinde düşme, gecikmiş iyileşme ve artmış morbidite gibi birçok sorunu beraberinde getirir [392]. Çalışmamızda preoperatif son gece uykusunu değerlendirdiğimizde RCUÖ 50 cut of değerine göre hastalarımızın %17,5'nin uyku bozukluğu çektiğini gözlemledik. Postoperatif ilk geceyi değerlendirdiğimizde ise tedavilere rağmen uyku bozukluğu yaklaşık olarak %20 oranında gözlemlendi. Preoperatif dönemde oranın yüksek çıkmasında anksiyetenin ve servis ortamının

etkili olduğu kanaatindeyiz. Postoperatif dönemde tedaviye rağmen her 5 hastadan birinde uyku bozukluğu olmasının servis ortamı, cerrahiye bağlı solunum paternindeki değişiklik, post-nazal akıntı, ağrı ve zaruri supin pozisyonda uyuma gibi nedenlere bağlı olduğu kanaatindeyiz. Yaklaşık 1500 hastanın incelendiği büyük bir meta analize göre PUB için; preoperatif uyku bozukluğu, erkek cinsiyet (postoperatif \geq altı ayda), yüksek ağrı skorları, anksiyete ve depresyon varlığı predispozan faktörler olarak belirtilmiştir [116]. Zhang ve ark yaptıkları bir meta-analizde perioperatif uyku bozukluğunda kadın cinsiyetin erkek cinsiyete göre 1,5 kat predispozan faktör olduğunu bildirmişlerdir [393]. Çalışmamızda PUB için cinsiyet, sigara içme, NRS skoru, cerrahi süre ve PABÜ' de karşılaşılan öksürük, soluk tutma, kusma ile oluşturulan modellemeye göre kadın cinsiyet, sigara içme ve 24. saatteki yüksek NRS skorları uyku bozukluğu için predispozan faktörler olarak bulundu. Cerrahi süre, PABÜ' de karşılaşılan öksürük, soluk tutma ve kusma predispozan olarak bulunmadı. NRS skorunun yüksek olması önceki çalışmalarda da predispozan faktör olarak bulunmuştur. Diğer çalışmalardan farklı olarak rinoplasti cerrahisi düzeyinde sigara içme kötü uyku kalitesi için predispozan faktör olarak tanımlanmıştır. Sigara içmenin mukosilyer aktivite üzerindeki etkisinin solunum paternindeki değişime uyumu zorlaştırması ve nikotin yoksunluğunun etkileri olduğu kanaatindeyiz. Rinoplasti cerrahisinin postoperatif döneminde karşılaşılan uyku bozukluklarının predispozan nedenlerini araştırmak için ileri düzey klinik çalışmalar yapılmasına ihtiyaç vardır.

Uyku kalitesini değerlendirmek için objektif ve subjektif olarak birçok yöntem vardır ve bu yöntemlerin avantajları ve dezavantajları bulunmaktadır. Özel ihtiyaçlara göre bunlar birleştirilmeli ve uygulanabilir hale getirilmelidir. En güvenilir yöntem PSG olsa da pahalı olması, özel donanım ve tıbbi destek gerektirmesi, yalnızca bir kez veya birkaç gün uygulanabilir olması kullanımını sınırlandırmaktadır [394]. Biz çalışmamızda preoperatif ve postoperatif ilk gece uykusunu değerlendirmek için anket yöntemine başvurduk. Anket yöntemi olarak ise yatan hastaların kendi uyku kalitelerini değerlendirebildiği, tek gece uykusuna dayalı olarak uyku kalitesini ölçebildiği ve klinik ortamda kolay uygulanabilirliği nedeni ile RCUÖ'yü tercih ettik [395]. Danimarka'da ortopedik cerrahi geçiren hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada RCUÖ ortalaması 54 olarak bulunmuştur [395]. Yapılan başka çalışmalarda RCUÖ ortalama puanı acil servislere 22, yoğun bakım hastalarında 52 ve yataklı bir serviste 77 olarak bulunmuştur [396], [397]. Bizim çalışmamızda ortalama RCUÖ puanı preoperatif son gece yaklaşık 70 postoperatif ilk gece 55 olarak bulunmuş yapılan çalışmalar ile benzer çıkmıştır. Uyku bozukluklarını ve kalitesini değerlendirmek için doğruluğu yüksek, kolay uygulanabilir, düşük maliyetli testlerin araştırılmasına ihtiyaç vardır.

Melatonin premedikasyonu sedatif etki ile preoperatif anksiyeteyi ve propofolün indüksiyon dozunu önemli ölçüde azaltır. Hayvanlarda yapılan bir çalışmaya göre melatoninin ayrıca ketaminin anestezi etkilerini de artırdığı gösterilmiştir [398]. Yaklaşık 1800 hastanın incelendiği bir meta analize göre melatoninin uyku kalitesini ve uyanma davranışını iyileştirdiğini ve oksidatif stresi ve anestezi gereksinimleri azalttığı gösterilmiştir [399]. Abdominal cerrahi geçiren hastalarda yapılan bir çalışmada melatonin kullanımı ile intraoperatif ortalama arter basıncının, kalp hızının plasebodan daha düşük olduğunu gösterdi [400]. Başka bir çalışma anestezi indüksiyonundan 120 dakika önce uygulanan melatoninin, laringoskopi ve trakeal entübasyona verilen hemodinamik yanıtı azalttığını ve indüksiyon için gereken propofol dozunu, intraoperatif fentanil tüketimini azalttığını göstermiştir [401]. Ketamin uygulaması da intraoperatif opioid ve inhalasyon anesteziği tüketimini azaltır. Perioperatif düşük doz ketamin uygulaması, büyük cerrahi geçiren hastalarda opioid koruyucu bir etki gösterir [402]. Son yıllarda ketamin abdominal, torasik ve majör ortopedik cerrahilerde postoperatif ağrıyı ve opioid tüketimini azaltmak için kullanılmaktadır. Opioid dirençli ağrısı olan 100 hastaya PABÜ’de düşük doz (maksimum doz 0,25/mg/kg) ketamin verilerek uygulamadan 30 dakika sonra ağrı skorlarında önemli azalmalar olduğu gösterilmiştir [403]. Chen ve ark Laparoskopik kolesistektomi cerrahisi geçiren hastalarda yaptığı bir çalışmada düşük doz ketaminin sevofluranın MAC değerini azalttığı gösterilmiştir [404]. Jinekolojik laparoskopik cerrahi geçiren hastalarda yapılan bir çalışmada kontrol grubuna göre ketamin grubunda ilk 24 saatte hidromorfon tüketiminin önemli ölçüde azaldığı ve postoperatif uyku kalitesinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir [405]. Bonaventura ve arkadaşları, ketaminin μ -opioid reseptörü ile orta düzeyde bir afiniteye sahip olduğunu bildirmiştir. Bu nedenle, yapılan çalışmada ketamin grubunda kontrol grubuna göre intraoperatif remifentanil tüketimi daha düşük bulunmuştur [406]. Elektrokonvülsif tedavi yapılan depresyon hastalarında 0,3 mg/kg iv ketaminin düşük komplikasyon insidansı ile antidepresan etkinliği gösterdiği ve uyku kalitesi sonuçlarını iyileştirdiği gösterilmiştir [407]. Tüm bu çalışmalar ameliyat sonrası ağrı şiddetinin, ameliyat sonrası opioid tüketim miktarının azaltılması ve hasta memnuniyetinin artırılması için ketaminin ve melatoninin etkili olduğunu göstermiştir. Çalışmamızda subanestezi doz olan 0,3 mg/kg iv ketamini kullanarak en düşük komplikasyon ile uyku kalitesi üzerindeki en yüksek etkinliği almayı amaçlandı. Bizim çalışmamızda tüm hastalara 2 mg/kg dozunda iv propofol kullanılmış vakanın sonunda tüketilen remifentanil ve sevofluran karşılaştırılmıştır. Melatonin ve ketaminin ayrı ayrı kullanıldığı M ve K grubunda entübasyon sonrası, 30. dakikada ve ekstübasyon sonrası ölçülen SAB, DAB, OAB ve KH değerleri birbirine benzerdi ve anlamlı

fark yoktu. Fakat melatonin ve ketaminin kombine edildiği MK grubunda diğer iki gruba göre bu değerler anlamlı olarak düşük bulundu. Yine aynı şekilde remifentanil ve sevofluran tüketimi MK grubunda diğer iki gruba göre daha düşüktü fakat M grubu ile arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı. Tüketim M grubunda K grubuna göre yüksekti fakat istatistiksel fark yoktu. Daha önceki çalışmalarda melatonin ve ketaminin ayrı ayrı kullanımının intraoperatif parametrelerde, opioid ve anestezi ajan tüketiminde önemli değişikliklere neden olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda bu iki ajanın ayrı ayrı kullanımının benzer etkiler oluşturduğu, kombinasyonun ise sinerjik etki ile daha önemli değişiklikler oluşturduğu gözlemlenmiştir.

Melatonin diğer anksiyolitik ajanlar ile karşılaştırıldığında benzer etkiler gösterse de bu ajanlara göre melatoninin ciddi bir yan etkisi bildirilmemiştir [399]. Melatoninin yan etkilerini araştıran deneysel, randomize, çift kör bir çalışmada, sağlıklı deneklere intravenöz melatonin 10 ya da 100 mg şeklinde uygulanmış herhangi ciddi olumsuz bir yan etki ile karşılaşmamıştır. 10 randomize çalışmayı içeren sistematik bir incelemede çeşitli ameliyat türlerinden 30-45 dakika önce 2-10 mg melatonin uygulanmış psikomotor bozukluk, sedasyon, oryantasyon bozukluğu ve amnezi gibi hafif yan etkiler kaydedilmiştir [408], [409]. Çalışmamızda 0,1 mg/kg oral melatonin kullanarak dozu hastalar arasında standardize hale getirmeye çalıştık. Hastalarımızda aspirasyon riskini azaltmak, induksiyon sırasında pik dozu elde etmek için operasyondan 60 dk önce ve fizyolojik sentezlenmeye yakın bir saat olan postoperatif 21:00 da max 10 mg olacak şekilde oral melatonin verildi. Ketamin kullanımıyla ilgili ortaya çıkan psikotomimetik olaylar ve postoperatif bulantı ve kusma en yaygın yan etkilerdir. 4500 katılımcının incelendiği bir meta-analizde ketaminin bu yan etkisinin opioid ile ilişkili olmadığı bildirilmiştir [410]. Wang ve arkadaşları tiroidektomi cerrahisi geçiren hastalara bolus+ infüzyon şeklinde ketamin uygulamış meydana gelen komplikasyonları karşılaştırmıştır. Bu çalışmaya göre ketamin grubu ile kontrol grubunun postoperatif kusma insidansı sırası ile %10,0 ve %6,7 olarak çıkmış aradaki fark ise istatistiksel olarak anlamlı çıkmamıştır [411]. Çalışmamızda ekstübasyon sırasında ve PABÜ'de gelişen komplikasyonlarda gruplara arası fark olmadığı görüldü. PABÜ'de gelişen kusma K ve MK gruplarında sırası ile yaklaşık %11 ve %15 oranındaydı. M grubundaki kusma %5 oranındaydı ve diğer iki gruptan azdı. K ve MK gruplarında kusmanın fazla olması her iki grupta ketamin kullanılmış olmasının bağladık ve bu sonuçlar önceki çalışmalar ile uyumludur.

Ameliyatı takiben oluşan stres yanıtı, genellikle REM uykusunun tamamen ortadan kalkması ve postoperatif dönemde hafif uykunun artmasıyla uyku bozukluklarına neden olur

ve bu da yaşam kalitesini ciddi şekilde etkiler [412]. Chung ve arkadaşları postoperatif ilk gece uyku etkinliğinin REM ve N3 uykusunun olumsuz etkilendiğini göstermişlerdir [413]. Cronin ve arkadaşlarının yaptığı çalışma, vücuttaki melatonin konsantrasyonunun azalması ile perioperatif uyku bozukluklarının oluştuğunu ve melatonin takviyesinin neden uyku kalitesini iyileştirebildiğini göstermiştir [414]. Meta-analizler ekzojen melatonin uygulamasının uyku mimarisini sağlam tutarken, toplam uyku süresini artırarak ve uyku latansını azaltarak ikincil uyku bozukluklarının tedavisinde hem etkili hem de güvenli olabileceğini doğrulamıştır. Bununla birlikte melatoninin uykuyu indüklediğini ve sirkadiyen fazı faydalı bir şekilde değiştirdiğini öne süren çalışmalar heterojendir [415], [416]. Rahman ve arkadaşları gecikmiş uyku-uyanma fazı bozukluğu ve depresyonu olan hastalara 5 mg melatonin verilmesinin depresif semptomları önemli ölçüde azalttığını ve uykuyu iyileştirdiğini; yine aynı şekilde Nagtegaal ve arkadaşları 5 mg melatonin uygulamasının endojen melatonin salgılama süresini 1,5 saat artırdığını bulmuştur. PSG analizinde hastaların uykuya başlama sürelerinin ve uyku latansının kısaldığı gösterilmiştir [417], [418].

1970'lerde klinik kullanıma giren ketamin o zamandan beri perioperatif anestezi ve analjezi için kullanılsa da son yıllarda hızlı etkili antidepresan özelliği ile ilgiyi üzerine çekmiştir. Ayrıca son zamanlarda yapılan çalışmalar bu ilacın perioperatif uyku bozukluklarındaki ve sirkadiyen düzensizlikteki yeni potansiyel uygulamalarına ışık tutmuştur [419], [420]. Ketaminin uyku üzerindeki etkilerini araştıran çalışmalarda N-REM uyku sırasında yavaş dalga aktivitesini uyardığı, derin uykunun ortalama süresini uzattığı ve koruduğu gösterilmiştir [421], [422]. Antidepresan olarak kullanılan ketamin depresif hastalarda uyanıklığı azaltarak yavaş dalga aktivitesini, toplam uykuyu ve REM uykusunu artırarak etki göstermektedir. Elektro konvulsif tedavi alan MDP tanılı hastalarda yapılan bir çalışmada subanestezik dozda ketamin eklenen grupta kontrol grubuna göre uyku kalitesi anlamlı derecede iyileşmiştir. Özellikle uyku latansının kısalması ve uyku etkinliğinin artması ketamin grubunda belirgin özellik olmuştur [423]. Wang ve arkadaşları tiroidektomi cerrahisi geçiren hastalarda yaptıkları çalışmaya göre, bolus enjeksiyonunu takiben sürekli esketamin infüzyonunun tiroidektomi sırasında sufentanil tüketimini azalttığı, kontrol grubuna göre ameliyat sonrası ilk 24 saat boyunca daha düşük ağrı skorları sergilediği gösterilmiştir. Ayrıca ameliyat gecesi uyku kalitesi ketamin grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur [411]. Çalışmamızda M grubunun postoperatif toplam RCUÖ puanı ortalaması yaklaşık 52, K grubunun 49 olarak bulunmuş fakat istatistiksel olarak fark bulunamamıştır. MK grubunun postoperatif toplam RCUÖ puanı ortalaması yaklaşık 64 ile M ve K grubundan yüksek bulunmuş ve istatistiksel olarak anlamlı çıkmıştır.

RCUÖ cut off değerini 50 aldığımızda K grubunun kötü uyku kalitesi yaklaşık %33, M grubunun %21 ve MK grubunun %7 bulunmuştur. K grubunun oranı M grubundan yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı çıkmamıştır. M ve K gruplarının kötü uyku kalitesi preoperatif döneme göre artış göstermiştir. MK grubunda kötü uyku kalitesi M ve K gruplarına göre oldukça düşük bulunmuş ve MK grubunun uykusu preoperatif döneme göre de büyük oranda iyileşmiştir. MK grubunun uyku kalitesinin preoperatif döneme göre iyileşmesini, hastaların preoperatif dönemde yaşadıkları anksiyetenin postoperatif dönemde ortadan kalkmasına, var olan burun fonksiyon bozukluğunun düzelmesine, ketaminin ve melatoninin sirkadiyen ritim ve uyku üzerindeki pozitif sinerjik etkisine ve hastaların analjezik yönetiminin etkisinden kaynaklı olabileceğini düşünmekteyiz. K grubunda kötü uyku kalitesinin yüksek çıkmasında ketaminin düşük dozlarda ve sadece tek doz bolus şeklinde uygulanmış olmasının etkili olabileceğini, yeterli doz ve zamanlama için yeni çalışmaların yapılması gerektiği düşünmekteyiz. MK grubunun, M ve K grubundan daha iyi uyku kalitesine sahip olmasında melatonin ve ketaminin uyku ve sirkadiyen ritim bozukluklarını iyileştirmedeki farklı mekanizmalarının sinerjik etkisinin rolü olduğu kanaatindeyiz.

6. SONUÇ

Rinoplasti estetik cerrahiler içerisinde en çok yapılan cerrahilerin başındadır ve popülaritesi de her geçen gün artıyor gibi görünmektedir. PUB cerrahi hastalarında yüksek oranlarda görünmekte ve birçok morbiditeyi beraberinde getirmektedir. Dünya çapında yapılan rinoplasti sayısını, preoperatif ve PUB oranlarını göz önünde bulundurduğumuzda etkilenen popülasyonun oldukça büyük olduğunu düşünebiliriz. Melatoninin uzun yıllardır, ketaminin ise son yıllarda uyku bozuklukları üzerindeki etkilerini inceleyen birçok çalışma bulunmaktadır. Çalışmaların sonuçları her ne kadar heterojen olsa da bu iki ilacın uyku bozuklukları üzerindeki etkisi olumlu yöndedir. Biz çalışmamızda bu iki ilacı ayrı ayrı ve kombine ederek kullanıp etkilerini karşılaştırdık. Sonuçlarımıza göre kombinasyon tedavisinin postoperatif uyku kalitesi üzerine etkisi, ayrı ayrı tedaviye göre oldukça yüksektir. Yan etkilerde anlamlı artışlar yaşanmamıştır. PUB’u önleyici veya tedavi edici, medikal ve bilişsel davranışçı terapi gibi yöntemlerin daha çok incelenmesi etkilenen insan sayısını olumlu yönde etkileyecektir. Özel olarak melatonin ve ketamin kombinasyonunun uyku bozuklukları üzerine etkisini ortaya koymak için çok sayıda geniş çaplı randomize kontrollü çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır.

Kısıtlamalar

Çalışmamızın bazı kısıtlamaları ve sınırlamaları vardır. Çalışmamızın tek merkezli olması evrene genellemeyi sınırlandırmaktadır. Uykuyu değerlendirmede kullandığımız RCUÖ subjektif bir yöntem olup, polisomnografi gibi objektif testlerin kullanılması daha doğru sonuçlar verecektir. Ayrıca biz çalışmamızda postoperatif ilk gece uykusunu değerlendirdik. Uyku bozukluğu yaşayan hastaların daha uzun dönem takibi daha uygun olacaktır.

KAYNAKLAR

- [1] X. Su and D. X. Wang, "Improve postoperative sleep: what can we do?," *Curr Opin Anaesthesiol*, vol. 31, no. 1, p. 83, Feb. 2018, doi: 10.1097/ACO.0000000000000538.
- [2] I. Gögenur, "Postoperative circadian disturbances," *Dan Med Bull*, vol. 57, no. 12, Dec. 2010.
- [3] R. C. Poulsen, G. R. Warman, J. Sleight, N. M. Ludin, and J. F. Cheeseman, "How does general anaesthesia affect the circadian clock?," *Sleep Med Rev*, vol. 37, pp. 35–44, Feb. 2018, doi: 10.1016/J.SMRV.2016.12.002.
- [4] M. Fichman and I. T. P. Buena, "Rhinoplasty," *Oral and Maxillofacial Surgery for the Clinician*, pp. 775–813, Mar. 2023, doi: 10.1007/978-981-15-1346-6_38.
- [5] J. Layliev, V. Gupta, ... C. K.-A. surgery, and undefined 2017, "Incidence and preoperative risk factors for major complications in aesthetic rhinoplasty: analysis of 4978 patients," *academic.oup.comJ Layliev, V Gupta, C Kaoutzanis, N Ganesh Kumar, J Winocour, JC Grotting, KK HigdonAesthetic surgery journal, 2017•academic.oup.com*, Accessed: Jul. 24, 2023. [Online]. Available: <https://academic.oup.com/asj/article-abstract/37/7/757/3779775>
- [6] K. Neaman, A. Boettcher, ... V. D.-A. S., and undefined 2013, "Cosmetic rhinoplasty: revision rates revisited," *academic.oup.comKC Neaman, AK Boettcher, VH Do, C Mulder, M Baca, JD Renucci, DL VanderWoudeAesthetic Surgery Journal, 2013•academic.oup.com*, Accessed: Jul. 24, 2023. [Online]. Available: <https://academic.oup.com/asj/article-abstract/33/1/31/210401>
- [7] W. C. Duncan, E. D. Ballard, and C. A. Zarate, "Ketamine-Induced Glutamatergic Mechanisms of Sleep and Wakefulness: Insights for Developing Novel Treatments for Disturbed Sleep and Mood," *Handb Exp Pharmacol*, vol. 253, p. 337, 2019, doi: 10.1007/164_2017_51.
- [8] D. Qiu *et al.*, "Effect of Intraoperative Esketamine Infusion on Postoperative Sleep Disturbance After Gynecological Laparoscopy: A Randomized Clinical Trial," *JAMA Netw Open*, vol. 5, no. 12, p. E2244514, Dec. 2022, doi: 10.1001/JAMANETWORKOPEN.2022.44514.
- [9] E. Moon, K. Kim, T. Partonen, and O. Linnaranta, "Role of Melatonin in the Management of Sleep and Circadian Disorders in the Context of Psychiatric Illness," *Curr Psychiatry Rep*, vol. 24, no. 11, pp. 623–634, Nov. 2022, doi: 10.1007/S11920-022-01369-6/FIGURES/1.
- [10] M. A. Carskadon and W. C. Dement, "Normal Human Sleep: An Overview," *Principles and Practice of Sleep Medicine: Fifth Edition*, pp. 16–26, 2010, doi: 10.1016/B978-1-4160-6645-3.00002-5.
- [11] C. D. Harris, "Neurophysiology of sleep and wakefulness," *Respir Care Clin N Am*, vol. 11, no. 4, pp. 567–586, 2005, doi: 10.1016/J.RCC.2005.08.001.
- [12] J. E. Brinkman, V. Reddy, and S. Sharma, "Physiology of Sleep," *StatPearls*, Apr. 2023, Accessed: Jul. 05, 2023. [Online]. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482512/>
- [13] I. Tobler and P. Achermann, "Sleep homeostasis," *Scholarpedia*, vol. 2, no. 10, p. 2432, 2007, doi: 10.4249/SCHOLARPEdia.2432.
- [14] M. Schupp, M. D. Frca, and C. D. Hanning, "Physiology of sleep Key points," *British Journal of Anaesthesia | CEPD Reviews |*, vol. 3, 2003, doi: 10.1093/bjacepd/mkg069.
- [15] S. Chokroverty, "Sleep Disorders Medicine: Basic Science, Technical Considerations, and Clinical Aspects: Third Edition," *Sleep Disorders Medicine: Basic Science, Technical Considerations, and Clinical Aspects: Third Edition*, pp. 1–676, Jul. 2009, doi: 10.1002/(sici)1097-4598(200003)23:3<442::aid-mus20>3.3.co;2-x.

- [16] N. Goel, M. Basner, H. Rao, and D. F. Dinges, "Circadian Rhythms, Sleep Deprivation, and Human Performance," *Prog Mol Biol Transl Sci*, vol. 119, p. 155, 2013, doi: 10.1016/B978-0-12-396971-2.00007-5.
- [17] G. Tononi and C. Cirelli, "Sleep and synaptic homeostasis: a hypothesis," *Brain Res Bull*, vol. 62, no. 2, pp. 143–150, Dec. 2003, doi: 10.1016/J.BRAINRESBULL.2003.09.004.
- [18] N. A. Jessen, A. S. F. Munk, I. Lundgaard, and M. Nedergaard, "The Glymphatic System: A Beginner's Guide," *Neurochem Res*, vol. 40, no. 12, pp. 2583–2599, Dec. 2015, doi: 10.1007/S11064-015-1581-6.
- [19] O. C. Reddy and Y. D. Van Der Werf, "brain sciences The Sleeping Brain: Harnessing the Power of the Glymphatic System through Lifestyle Choices," 2020, doi: 10.3390/brainsci10110868.
- [20] R. J. Berger and N. H. Phillips, "Energy conservation and sleep," *Behavioural Brain Research*, vol. 69, no. 1–2, pp. 65–73, Jul. 1995, doi: 10.1016/0166-4328(95)00002-B.
- [21] R. E. Brown, R. Basheer, J. T. McKenna, R. E. Strecker, and R. W. McCarley, "Control of Sleep and Wakefulness," *Physiol Rev*, vol. 92, pp. 1087–1187, 2012, doi: 10.1152/physrev.00032.2011.
- [22] J. M. Siegel, "The neurobiology of sleep," *Semin Neurol*, vol. 29, no. 4, pp. 277–296, 2009, doi: 10.1055/S-0029-1237118.
- [23] A. L. Loomis, E. N. Harvey, and G. Hobart, "Potential rhythms of the cerebral cortex during sleep," *Science (1979)*, vol. 81, no. 2111, pp. 597–598, 1935, doi: 10.1126/SCIENCE.81.2111.597.
- [24] R. Strecker, S. Morairty, ... M. T.-B. brain, and undefined 2000, "Adenosinergic modulation of basal forebrain and preoptic/anterior hypothalamic neuronal activity in the control of behavioral state," *Elsevier*, Accessed: Jul. 05, 2023. [Online]. Available: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0166432800002588>
- [25] N. Chamberlin, E. Arrigoni, T. Chou, T. S.- Neuroscience, and undefined 2003, "Effects of adenosine on gabaergic synaptic inputs to identified ventrolateral preoptic neurons," *Elsevier*, Accessed: Jul. 05, 2023. [Online]. Available: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S030645220300246X>
- [26] R. M.-S. medicine and undefined 2007, "Neurobiology of REM and NREM sleep," *Elsevier*, Accessed: Jul. 07, 2023. [Online]. Available: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1389945707000810>
- [27] S. Gaus, R. Strecker, B. Tate, R. Parker, C. S.- Neuroscience, and undefined 2002, "Ventrolateral preoptic nucleus contains sleep-active, galaninergic neurons in multiple mammalian species," *Elsevier*, Accessed: Jul. 06, 2023. [Online]. Available: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0306452202003081>
- [28] R. E. Brown, R. Basheer, J. T. McKenna, R. E. Strecker, and R. W. McCarley, "Control of sleep and wakefulness," *Physiol Rev*, vol. 92, no. 3, pp. 1087–1187, Jul. 2012, doi: 10.1152/PHYSREV.00032.2011.
- [29] J. Monti, S. Pandi-Perumal, B. Jacobs, and D. Nutt, "Serotonin and sleep: molecular, functional and clinical aspects," 2008, Accessed: Jul. 08, 2023. [Online]. Available: <https://books.google.com/books?hl=tr&lr=&id=qX1R89oe4c8C&oi=fnd&pg=PR9&ots=78pRlzQ4g4&sig=DNazDOjvaFTSDODKiG8Hp345nDc>
- [30] A. Avidan, A. Y. Neubauer, A. Y. Avidan, and D. N. Neubauer, "Chronic insomnia disorder," *journals.lww.com*, vol. 23, no. 4, pp. 1064–1092, Aug. 2017, doi: 10.1212/01.con.0000522244.13784.bf.

- [31] G. Moruzzi, H. M.-E. and clinical, and undefined 1949, "Brain stem reticular formation and activation of the EEG," *Elsevier*, 1949, Accessed: Jul. 06, 2023. [Online]. Available: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0013469449902199>
- [32] "Uykunun Mikro Yapısı ve Mimarisi".
- [33] A. E. Hallanger, A. I. Levey, H. J. Lee, D. B. Rye, and B. H. Wainer, "The origins of cholinergic and other subcortical afferents to the thalamus in the rat," *Journal of Comparative Neurology*, vol. 262, no. 1, pp. 105–124, 1987, doi: 10.1002/CNE.902620109.
- [34] C. Saper, T. Scammell, J. L.- Nature, and undefined 2005, "Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms," *nature.com*, 2005, Accessed: Jul. 06, 2023. [Online]. Available: <https://www.nature.com/articles/nature04284>
- [35] J. Feriante and J. F. Araujo, "Physiology, REM Sleep," *StatPearls*, Feb. 2023, Accessed: Jul. 08, 2023. [Online]. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK531454/>
- [36] B. Milevskiy, L. Kiyashchenko, J. S.- Neuron, and undefined 2005, "Behavioral correlates of activity in identified hypocretin/orexin neurons," *cell.com*, Accessed: Jul. 06, 2023. [Online]. Available: [https://www.cell.com/fulltext/S0896-6273\(05\)00395-8](https://www.cell.com/fulltext/S0896-6273(05)00395-8)
- [37] K. E. Krout, R. E. Belzer, and A. D. Loewy, "Brainstem projections to midline and intralaminar thalamic nuclei of the rat," *Journal of Comparative Neurology*, vol. 448, no. 1, pp. 53–101, Jun. 2002, doi: 10.1002/CNE.10236.
- [38] J. R. L. Schwartz and T. Roth, "Neurophysiology of Sleep and Wakefulness: Basic Science and Clinical Implications," *Curr Neuropharmacol*, vol. 6, pp. 367–378, 2008.
- [39] K. Prokofeva *et al.*, "Structure and Function of Neuronal Circuits Linking Ventrolateral Preoptic Nucleus and Lateral Hypothalamic Area," *Journal of Neuroscience*, vol. 43, no. 22, pp. 4075–4092, May 2023, doi: 10.1523/JNEUROSCI.1913-22.2023.
- [40] G. G. Berntson, R. Shafi, and M. Sarter, "Specific contributions of the basal forebrain corticopetal cholinergic system to electroencephalographic activity and sleep/waking behaviour," *European Journal of Neuroscience*, vol. 16, no. 12, pp. 2453–2461, 2002, doi: 10.1046/J.1460-9568.2002.02310.X.
- [41] C. Anacleit *et al.*, "Basal forebrain control of wakefulness and cortical rhythms," *Nat Commun*, vol. 6, Nov. 2015, doi: 10.1038/NCOMMS9744.
- [42] C. Falup-Pecurariu, Ștefania Diaconu, D. Țiņ, and O. Falup-Pecurariu, "Neurobiology of sleep (Review)," *Exp Ther Med*, vol. 21, no. 3, Jan. 2021, doi: 10.3892/ETM.2021.9703.
- [43] M. M. Halassa, "Thalamocortical dynamics of sleep: Roles of purinergic neuromodulation," *Semin Cell Dev Biol*, vol. 22, no. 2, pp. 245–251, Apr. 2011, doi: 10.1016/J.SEMCDB.2011.02.008.
- [44] M. Livingstone, D. H.- Nature, and undefined 1981, "Effects of sleep and arousal on the processing of visual information in the cat," *nature.com*, Accessed: Jul. 08, 2023. [Online]. Available: <https://www.nature.com/articles/291554a0>
- [45] A. Fujita *et al.*, "Hypothalamic tuberomammillary nucleus neurons: electrophysiological diversity and essential role in arousal stability," *Soc Neuroscience*, vol. 37, no. 39, pp. 9574–9592, Sep. 2017, doi: 10.1523/JNEUROSCI.0580-17.2017.
- [46] P. Coulon, T. Budde, and H. C. Pape, "The sleep relay-the role of the thalamus in central and decentral sleep regulation," *Pflugers Arch*, vol. 463, no. 1, pp. 53–71, Jan. 2012, doi: 10.1007/S00424-011-1014-6.
- [47] P. Ramm, "The locus coeruleus, catecholamines, and REM sleep: a critical review," *Behav Neural Biol*, vol. 25, no. 4, pp. 415–448, Apr. 1979, doi: 10.1016/S0163-1047(79)90212-7.

- [48] N. K. Khroud, V. Reddy, and A. Saadabadi, "Neuroanatomy, Locus Ceruleus," *StatPearls*, Oct. 2022, Accessed: Jul. 08, 2023. [Online]. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513270/>
- [49] Z. L. Huang, Z. Zhang, and W. M. Qu, "Roles of Adenosine and Its Receptors in Sleep–Wake Regulation," *Int Rev Neurobiol*, vol. 119, pp. 349–371, Jan. 2014, doi: 10.1016/B978-0-12-801022-8.00014-3.
- [50] T. Porkka-Heiskanen, R. E. Strecker, M. Thakkar, A. A. Bjørkum, R. W. Greene, and R. W. McCarley, "Adenosine: A mediator of the sleep-inducing effects of prolonged wakefulness," *Science (1979)*, vol. 276, no. 5316, pp. 1265–1267, May 1997, doi: 10.1126/SCIENCE.276.5316.1265.
- [51] C. Saper, T. Chou, T. S.-T. in neurosciences, and undefined 2001, "The sleep switch: hypothalamic control of sleep and wakefulness," *cell.com*, vol. 24, no. 12, 2001, Accessed: Jul. 07, 2023. [Online]. Available: [https://www.cell.com/trends/neurosciences/fulltext/S0166-2236\(00\)02002-6](https://www.cell.com/trends/neurosciences/fulltext/S0166-2236(00)02002-6)
- [52] J. John, M. Wu, L. Boehmer, J. S.- Neuron, and undefined 2004, "Cataplexy-active neurons in the hypothalamus: implications for the role of histamine in sleep and waking behavior," *cell.com*, Accessed: Jul. 07, 2023. [Online]. Available: [https://www.cell.com/fulltext/S0896-6273\(04\)00247-8](https://www.cell.com/fulltext/S0896-6273(04)00247-8)
- [53] M. Shouse, R. Staba, S. Saquib, P. F.-B. research, and undefined 2000, "Monoamines and sleep: microdialysis findings in pons and amygdala," *Elsevier*, doi: 10.1016/S0006-8993(00)02013-8.
- [54] I. Léna *et al.*, "Variations in extracellular levels of dopamine, noradrenaline, glutamate, and aspartate across the sleep-wake cycle in the medial prefrontal cortex and nucleus accumbens of freely moving rats," *J Neurosci Res*, vol. 81, no. 6, pp. 891–899, Sep. 2005, doi: 10.1002/JNR.20602.
- [55] C. B.- Neuropsychopharmacology and undefined 2006, "Neural substrates of psychostimulant-induced arousal," *nature.com*, Accessed: Jul. 08, 2023. [Online]. Available: <https://www.nature.com/articles/1301159>
- [56] C. B.-B. research reviews and undefined 2008, "Noradrenergic modulation of arousal," *Elsevier*, Accessed: Jul. 08, 2023. [Online]. Available: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165017307002895>
- [57] B. E. Jones, "Arousal and sleep circuits," *Neuropsychopharmacology*, 2019, doi: 10.1038/s41386-019-0444-2.
- [58] M. Trulson, B. J.-B. research, and undefined 1979, "Raphe unit activity in freely moving cats: correlation with level of behavioral arousal," *Elsevier*, Accessed: Jul. 08, 2023. [Online]. Available: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0006899379901574>
- [59] D. McGinty, R. H.-B. research, and undefined 1976, "Dorsal raphe neurons: depression of firing during sleep in cats," *academia.edu*, Accessed: Jul. 08, 2023. [Online]. Available: https://www.academia.edu/download/67101742/0006-8993_2876_2990480-720210505-3038-eukxna.pdf
- [60] M. Wu, S. Gulyani, E. Yau, E. Mignot, B. P.- Neuroscience, and undefined 1999, "Locus coeruleus neurons: cessation of activity during cataplexy," *Elsevier*, Accessed: Jul. 08, 2023. [Online]. Available: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0306452298006009>
- [61] T. C. Thannickal *et al.*, "Reduced number of hypocretin neurons in human narcolepsy," *cell.com*, vol. 27, pp. 469–474, 2000, Accessed: Jul. 08, 2023. [Online]. Available: [https://www.cell.com/neuron/pdf/S0896-6273\(00\)00058-1.pdf](https://www.cell.com/neuron/pdf/S0896-6273(00)00058-1.pdf)

- [62] C. Peyron, J. Faraco, W. Rogers, B. Ripley, S. O.-N. medicine, and undefined 2000, "A mutation in a case of early onset narcolepsy and a generalized absence of hypocretin peptides in human narcoleptic brains," *nature.com*, Accessed: Jul. 08, 2023. [Online]. Available: https://www.nature.com/articles/nm0900_991
- [63] V. Mavanji *et al.*, "Promotion of Wakefulness and Energy Expenditure by Orexin-A in the Ventrolateral Preoptic Area," *Sleep*, vol. 38, no. 9, pp. 1361–1370, Sep. 2015, doi: 10.5665/SLEEP.4970.
- [64] T. S. Kilduff and L. De Lecea, "Mapping of the mRNAs for the hypocretin/orexin and melanin-concentrating hormone receptors: Networks of overlapping peptide systems," *Journal of Comparative Neurology*, vol. 435, no. 1, pp. 1–5, Jun. 2001, doi: 10.1002/CNE.1189.
- [65] O. K. Hassani, P. Henny, M. G. Lee, and B. E. Jones, "GABAergic neurons intermingled with orexin and MCH neurons in the lateral hypothalamus discharge maximally during sleep," *European Journal of Neuroscience*, vol. 32, no. 3, pp. 448–457, Aug. 2010, doi: 10.1111/J.1460-9568.2010.07295.X.
- [66] M. Lazarus, Z. L. Huang, J. Lu, Y. Urade, and J. F. Chen, "How do the basal ganglia regulate sleep-wake behavior?," *Trends Neurosci*, vol. 35, no. 12, pp. 723–732, Dec. 2012, doi: 10.1016/J.TINS.2012.07.001.
- [67] J. Oh, C. Petersen, C. M. Walsh, J. C. Bittencourt, T. C. Neylan, and L. T. Grinberg, "The role of co-neurotransmitters in sleep and wake regulation," *Mol Psychiatry*, vol. 24, no. 9, pp. 1284–1295, Sep. 2019, doi: 10.1038/S41380-018-0291-2.
- [68] A. Jounhong Ryan Cho *et al.*, "Dorsal raphe dopamine neurons modulate arousal and promote wakefulness by salient stimuli," *cell.com*, vol. 94, no. 6, pp. 1205–1219, Jun. 2017, doi: 10.1016/j.neuron.2017.05.020.
- [69] A. Eban-Rothschild, G. Rothschild, W. J. Giardino, J. R. Jones, and L. De Lecea, "VTA dopaminergic neurons regulate ethologically relevant sleep-wake behaviors," *Nat Neurosci*, vol. 19, no. 10, pp. 1356–1366, Oct. 2016, doi: 10.1038/NN.4377.
- [70] C. H. Adler and M. J. Thorpy, "Sleep issues in Parkinson's disease," *Neurology*, vol. 64, no. 12 SUPPL. 3, Jun. 2005, doi: 10.1212/WNL.64.12_SUPPL_3.S12.
- [71] C. J. Watson, R. Lydic, and H. A. Baghdoyan, "Sleep duration varies as a function of glutamate and GABA in rat pontine reticular formation," *J Neurochem*, vol. 118, no. 4, pp. 571–580, Aug. 2011, doi: 10.1111/J.1471-4159.2011.07350.X.
- [72] C. H. Schenck and M. W. Mahowald, "Motor dyscontrol in narcolepsy: Rapid-eye-movement (REM) sleep without atonia and REM sleep behavior disorder," *Ann Neurol*, vol. 32, no. 1, pp. 3–10, 1992, doi: 10.1002/ANA.410320103.
- [73] J. Monti, S. Pandi-Perumal, B. Jacobs, and D. Nutt, "Serotonin and sleep: molecular, functional and clinical aspects," 2008, Accessed: Jul. 08, 2023. [Online]. Available: <https://books.google.com/books?hl=tr&lr=&id=qX1R89oe4c8C&oi=fnd&pg=PR9&ots=78pRlzQ7b9&sig=pw0EGwXfW2RdRRNFdiEOD79ILEs>
- [74] N. Z.-C. and M. L. Sciences and undefined 2007, "Sleep and sleep disturbances: biological basis and clinical implications," *Springer*, vol. 64, no. 10, pp. 1174–1186, May 2007, doi: 10.1007/s00018-007-6529-9.
- [75] P. Lavie, "Melatonin: Role in Gating Nocturnal Rise in Sleep Propensity," *J Biol Rhythms*, vol. 12, no. 6, pp. 657–665, 1997, doi: 10.1177/074873049701200622.
- [76] H. S. Gompf and C. Anaclet, "The neuroanatomy and neurochemistry of sleep-wake control," *Curr Opin Physiol*, vol. 15, pp. 143–151, Jun. 2020, doi: 10.1016/J.COPHYS.2019.12.012.

- [77] W. Dement and N. Kleitman, "Cyclic variations in EEG during sleep and their relation to eye movements, body motility, and dreaming," *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, vol. 9, no. 4, pp. 673–690, 1957, doi: 10.1016/0013-4694(57)90088-3.
- [78] A. L. Loomis, E. N. Harvey, and G. A. Hobart, "Cerebral states during sleep, as studied by human brain potentials," *J Exp Psychol*, vol. 21, no. 2, pp. 127–144, Aug. 1937, doi: 10.1037/H0057431.
- [79] P. Mcnamara, P. Johnson, D. McLaren, E. Harris, C. Beauharnais, and S. Auerbach, "Rem And Nrem Sleep Mentation," *Int Rev Neurobiol*, vol. 92, no. C, pp. 69–86, Jan. 2010, doi: 10.1016/S0074-7742(10)92004-7.
- [80] M. Schupp, M. D. Frca, and C. D. Hanning, "Physiology of sleep Key points," *British Journal of Anaesthesia | CEPD Reviews* |, vol. 3, 2003, doi: 10.1093/bjacepd/mkg069.
- [81] "5 Stages of Sleep: Psychology, Cycle & Sequence." Accessed: Jan. 30, 2024. [Online]. Available: <https://www.simplypsychology.org/sleep-stages.html>
- [82] I. Hussain *et al.*, "Quantitative Evaluation of EEG-Biomarkers for Prediction of Sleep Stages," *Sensors 2022, Vol. 22, Page 3079*, vol. 22, no. 8, p. 3079, Apr. 2022, doi: 10.3390/S22083079.
- [83] D. Purves, G. Augustine, D. Fitzpatrick, and W. Hall, "Neurosciences," 2019, Accessed: Jul. 07, 2023. [Online]. Available: <https://books.google.com/books?hl=tr&lr=&id=JDSZDwAAQBAJ&oi=fnd&pg=PP1&ots=gsb3mk03lx&sig=jpEiaEHadVSIXKYja3uDUA24Lg>
- [84] "The Wave - The characteristics of an EEG — Firstclass." Accessed: Jan. 30, 2024. [Online]. Available: <https://www.firstclassmed.com/articles/2017/eeg-waves>
- [85] R. A. España and T. E. Scammell, "Sleep neurobiology from a clinical perspective," *Sleep*, vol. 34, no. 7, pp. 845–858, Jul. 2011, doi: 10.5665/SLEEP.1112.
- [86] G. Aston-Jones, S. Chen, Y. Zhu, M. O.-N. neuroscience, and undefined 2001, "Uyarılmanın sirkadiyen düzenlenmesi için bir nöral devre," *nature.com*, 2001, doi: 10.1038/89522.
- [87] M. Steriade, S. Datta, D. Pare, ... G. O.-J. of, and undefined 1990, "Neuronal activities in brain-stem cholinergic nuclei related to tonic activation processes in thalamocortical systems," *Soc Neuroscience*, pp. 2541–2559, 1990, Accessed: Jul. 07, 2023. [Online]. Available: <https://www.jneurosci.org/content/10/8/2541.short>
- [88] C. Del Rio-Bermudez, J. Kim, G. Sokoloff, M. S. B. Correspondence, and D. Rio-Bermudez, "Theta oscillations during active sleep synchronize the developing rubro-hippocampal sensorimotor network," *cell.com*, vol. 27, 2017, doi: 10.1016/j.cub.2017.03.077.
- [89] L. Perogamvros, T. T. Dang-Vu, M. Desseilles, and S. Schwartz, "Sleep and dreaming are for important matters," *Front Psychol*, vol. 4, no. JUL, 2013, doi: 10.3389/FPSYG.2013.00474/FULL.
- [90] P. Shiromani, J. Siegel, ... K. T.-E., and undefined 1986, "Alterations in blood pressure and REM sleep after pontine carbachol microinfusion," *Elsevier*, Accessed: Jul. 08, 2023. [Online]. Available: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0014488686900695>
- [91] S. Sukumaran, R. R. Almon, D. C. DuBois, and W. J. Jusko, "Circadian Rhythms in Gene Expression: Relationship to Physiology, Disease, Drug Disposition and Drug Action," *Adv Drug Deliv Rev*, vol. 62, no. 9–10, p. 904, Jul. 2010, doi: 10.1016/J.ADDR.2010.05.009.
- [92] A. Jagannath, L. Taylor, Z. Wakaf, S. R. Vasudevan, and R. G. Foster, "The genetics of circadian rhythms, sleep and health," *Hum Mol Genet*, vol. 26, no. R2, p. R128, Oct. 2017, doi: 10.1093/HMG/DDX240.

- [93] E. Poggiogalle, H. Jamshed, and C. M. Peterson, "Circadian Regulation of Glucose, Lipid, and Energy Metabolism in Humans," *Metabolism*, vol. 84, p. 11, Jul. 2018, doi: 10.1016/J.METABOL.2017.11.017.
- [94] D. K. Welsh, J. S. Takahashi, and S. A. Kay, "Suprachiasmatic Nucleus: Cell Autonomy and Network Properties," *Annu Rev Physiol*, vol. 72, p. 551, Mar. 2010, doi: 10.1146/ANNUREV-PHYSIOL-021909-135919.
- [95] P. McNamara, S. Seo, R. Rudic, A. S.- Cell, and undefined 2001, "Regulation of CLOCK and MOP4 by nuclear hormone receptors in the vasculature: a humoral mechanism to reset a peripheral clock," *Elsevier*, Accessed: May 28, 2023. [Online]. Available: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0092867401004019>
- [96] S. Michel, J. Itri, J. H. Han, K. Gniotczynski, and C. S. Colwell, "Regulation of glutamatergic signalling by PACAP in the mammalian suprachiasmatic nucleus," *BMC Neurosci*, vol. 7, Feb. 2006, doi: 10.1186/1471-2202-7-15.
- [97] J. A. Mohawk, C. B. Green, and J. S. Takahashi, "Central and Peripheral Circadian Clocks in Mammals," <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-060909-153128>, vol. 35, pp. 445–462, Jun. 2012, doi: 10.1146/ANNUREV-NEURO-060909-153128.
- [98] J. Bass and J. S. Takahashi, "CIRCADIAN RHYTHMS: Redox redux," *Nature*, vol. 469, no. 7331, p. 476, Jan. 2011, doi: 10.1038/469476A.
- [99] M. Hastings, A. Reddy, E. M.-N. R. Neuroscience, and undefined 2003, "A clockwork web: circadian timing in brain and periphery, in health and disease," *nature.comMH Hastings, AB Reddy, ES MaywoodNature Reviews Neuroscience, 2003•nature.com*, doi: 10.1038/nrn1177.
- [100] S. Reppert, D. W.- Nature, and undefined 2002, "Coordination of circadian timing in mammals," *nature.comSM Reppert, DR WeaverNature, 2002•nature.com*, Accessed: Jul. 20, 2023. [Online]. Available: <https://www.nature.com/articles/nature00965>
- [101] L. Aguilar-Arnal and P. Sassone-Corsi, "Chromatin landscape and circadian dynamics: Spatial and temporal organization of clock transcription," *Proc Natl Acad Sci U S A*, vol. 112, no. 22, pp. 6863–6870, Jun. 2015, doi: 10.1073/PNAS.1411264111.
- [102] E. A. Griffin, D. Staknis, and C. J. Weitz, "Light-independent role of CRY1 and CRY2 in the mammalian circadian clock," *Science (1979)*, vol. 286, no. 5440, pp. 768–771, Oct. 1999, doi: 10.1126/SCIENCE.286.5440.768.
- [103] K. Kume *et al.*, "mCRY1 and mCRY2 are essential components of the negative limb of the circadian clock feedback loop," *Cell*, vol. 98, no. 2, pp. 193–205, Jul. 1999, doi: 10.1016/S0092-8674(00)81014-4.
- [104] A. Hida, S. Kitamura, and K. Mishima, "Pathophysiology and pathogenesis of circadian rhythm sleep disorders," *J Physiol Anthropol*, vol. 31, no. 1, p. 7, 2012, doi: 10.1186/1880-6805-31-7.
- [105] N. W. Gentry, L. H. Ashbrook, Y. H. Fu, and L. J. Ptáček, "Human circadian variations," *J Clin Invest*, vol. 131, no. 16, Aug. 2021, doi: 10.1172/JCI148282.
- [106] R. Allada and J. Bass, "Circadian Mechanisms in Medicine," *N Engl J Med*, vol. 384, no. 6, p. 550, Feb. 2021, doi: 10.1056/NEJMRA1802337.
- [107] A. Patke, P. Murphy, O. Onat, A. Krieger, T. Ö.- Cell, and undefined 2017, "Mutation of the human circadian clock gene CRY1 in familial delayed sleep phase disorder," *cell.comA Patke, PJ Murphy, OE Onat, AC Krieger, T Özçelik, SS Campbell, MW YoungCell, 2017•cell.com*, Accessed: Jul. 21, 2023. [Online]. Available: [https://www.cell.com/fulltext/S0092-8674\(17\)30346-X](https://www.cell.com/fulltext/S0092-8674(17)30346-X)
- [108] D. Leger, "Sleep and quality of life in insomnia," *Sleep and Quality of Life in Clinical Medicine*, pp. 47–51, 2008, doi: 10.1007/978-1-60327-343-5_6/COVER.

- [109] D. A. Cohen *et al.*, “Uncovering Residual Effects of Chronic Sleep Loss on Human Performance,” *Sci Transl Med*, vol. 2, no. 14, p. 14ra3, Jan. 2010, doi: 10.1126/SCITRANSLMED.3000458.
- [110] M. J. Thorpy, “Classification of Sleep Disorders,” *Neurotherapeutics*, vol. 9, no. 4, p. 687, Oct. 2012, doi: 10.1007/S13311-012-0145-6.
- [111] B. Karna, A. Sankari, and G. Tatikonda, “Sleep Disorder,” *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL)*, Jan. 2023, Accessed: Jul. 08, 2023. [Online]. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560720/>
- [112] M. J. Sateia, “International classification of sleep disorders-third edition: highlights and modifications,” *Chest*, vol. 146, no. 5, pp. 1387–1394, Nov. 2014, doi: 10.1378/CHEST.14-0970.
- [113] I. Gögenur, G. Wildschjøtz, and J. Rosenberg, “Circadian distribution of sleep phases after major abdominal surgery,” *Br J Anaesth*, vol. 100, no. 1, pp. 45–49, 2008, doi: 10.1093/BJA/AEM340.
- [114] J. P. Wang, S. F. Lu, L. N. Guo, C. G. Ren, and Z. W. Zhang, “Poor preoperative sleep quality is a risk factor for severe postoperative pain after breast cancer surgery: A prospective cohort study,” *Medicine*, vol. 98, no. 44, p. e17708, Nov. 2019, doi: 10.1097/MD.00000000000017708.
- [115] I. H. Halle, T. Krystadwestgaard, A. Wahba, T. Oksholm, T. Rustøen, and K. H. Gjeilo, “Trajectory of sleep disturbances in patients undergoing lung cancer surgery: A prospective study,” *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, vol. 25, no. 2, pp. 285–291, Aug. 2017, doi: 10.1093/ICVTS/IVX076.
- [116] N. Butris *et al.*, “The prevalence and risk factors of sleep disturbances in surgical patients: A systematic review and meta-analysis,” *Sleep Med Rev*, vol. 69, p. 101786, Jun. 2023, doi: 10.1016/J.SMRV.2023.101786.
- [117] S. J. Closs, “Assessment of sleep in hospital patients: a review of methods,” *J Adv Nurs*, vol. 13, no. 4, pp. 501–510, Jul. 1988, doi: 10.1111/J.1365-2648.1988.TB02857.X.
- [118] X. H. Wu *et al.*, “Low-dose Dexmedetomidine Improves Sleep Quality Pattern in Elderly Patients after Noncardiac Surgery in the Intensive Care Unit: A Pilot Randomized Controlled Trial,” *Anesthesiology*, vol. 125, no. 5, pp. 979–991, Nov. 2016, doi: 10.1097/ALN.0000000000001325.
- [119] E. Para *et al.*, “Cerrahi Hastalarında Ameliyat Sonrası Uyku Kalitesi ve Uyku Düzenini Etkileyen Faktörler Postoperative Sleep Quality and Affecting Factors Sleep Patterns in Surgical Patients,” doi: 10.34087/cbusbed.
- [120] M. E. Akpınar, B. Gurpınar, M. Celikoyar, and I. Kocak, “Transcervical Tongue Base Reduction with Hypoepiglottoplasty: Long-Term Results,” *Indian Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery*, vol. 63, no. 2, pp. 178–181, Apr. 2011, doi: 10.1007/S12070-011-0138-5.
- [121] A. Gadie, M. Shafto, Y. Leng, R. A. Kievit, and Cam-CAN, “How are age-related differences in sleep quality associated with health outcomes? An epidemiological investigation in a UK cohort of 2406 adults,” *BMJ Open*, vol. 7, no. 7, Jul. 2017, doi: 10.1136/BMJOPEN-2016-014920.
- [122] T. İnce Parpucu, T. Keskin, F. Başkurt, and Z. Başkurt, “The Effect of Sleep Quality and Sleepiness on Fatigue Activities of Daily Living and Physical Activity in the Elderly,” *Journal of Turkish Sleep Medicine*, vol. 10, no. 2, pp. 104–109, May 2023, doi: 10.4274/JTSM.GALENOS.2022.92408.
- [123] O. Doğan, Ş. Ertekin, and S. Doğan, “Sleep quality in hospitalized patients,” *J Clin Nurs*, vol. 14, no. 1, pp. 107–113, Jan. 2005, doi: 10.1111/J.1365-2702.2004.01011.X.
- [124] K. Stamatakis, N. P.- Chest, and undefined 2010, “Effects of sleep fragmentation on glucose metabolism in normal subjects,” *Elsevier*, Accessed: Jul. 09, 2023. [Online]. Available: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0012369210600207>

- [125] W. M. A. van Leeuwen *et al.*, "Sleep restriction increases the risk of developing cardiovascular diseases by augmenting proinflammatory responses through IL-17 and CRP," *PLoS One*, vol. 4, no. 2, Feb. 2009, doi: 10.1371/JOURNAL.PONE.0004589.
- [126] P. Bryant, J. Trinder, N. C.-N. R. Immunology, and undefined 2004, "Sick and tired: does sleep have a vital role in the immune system?," *nature.com*, 200AD, doi: 10.1038/nri1369.
- [127] M. De Zambotti, ... N. C.-J. of sleep, and undefined 2011, "Sleep onset and cardiovascular activity in primary insomnia," *Wiley Online Library*, vol. 20, no. 2, pp. 318–325, Jun. 2011, doi: 10.1111/j.1365-2869.2010.00871.x.
- [128] S. K. Satyanarayanan, H. Su, Y.-W. Lin, and K.-P. Su, "Circadian Rhythm and Melatonin in the Treatment of Depression," *Curr Pharm Des*, vol. 24, no. 22, pp. 2549–2555, Aug. 2018, doi: 10.2174/1381612824666180803112304.
- [129] J. Z. Li *et al.*, "Circadian patterns of gene expression in the human brain and disruption in major depressive disorder," *Proc Natl Acad Sci U S A*, vol. 110, no. 24, pp. 9950–9955, Jun. 2013, doi: 10.1073/PNAS.1305814110.
- [130] L. G. Powlovich, E. C. Nemergut, and S. R. Collins, "Barash's Clinical Anesthesia, 8th ed," *Anesth Analg*, vol. 127, no. 3, p. e41, Sep. 2018, doi: 10.1213/ANE.0000000000003548.
- [131] P. Kjølhedde, P. Langström, P. Nilsson, ; Ninnie, B. Wodlin, and L. Nilsson, "The impact of quality of sleep on recovery from fast-track abdominal hysterectomy," *jcsm.aasm.org*, vol. 8, no. 4, pp. 395–402, Aug. 2012, doi: 10.5664/jcsm.2032.
- [132] A. Tung, M. Szafran, ... B. B.-T. J. of the, and undefined 2002, "Sleep deprivation potentiates the onset and duration of loss of righting reflex induced by propofol and isoflurane," *pubs.asahq.org*, Accessed: Jul. 09, 2023. [Online]. Available: <https://pubs.asahq.org/anesthesiology/article-abstract/97/4/906/40436>
- [133] O. Akeju and E. N. Brown, "Neural oscillations demonstrate that general anesthesia and sedative states are neurophysiologically distinct from sleep," *Curr Opin Neurobiol*, vol. 44, pp. 178–185, Jun. 2017, doi: 10.1016/J.CONB.2017.04.011.
- [134] G. A. Mashour and A. G. Hudetz, "Bottom-up and top-down mechanisms of general anesthetics modulate different dimensions of consciousness," *Front Neural Circuits*, vol. 11, p. 258337, Jun. 2017, doi: 10.3389/FNCIR.2017.00044/BIBTEX.
- [135] X. L. Yin *et al.*, "Melatonin pretreatment prevents propofol-induced sleep disturbance by modulating circadian rhythm in rats," *Exp Neurol*, vol. 354, p. 114086, Aug. 2022, doi: 10.1016/J.EXPNEUROL.2022.114086.
- [136] T. Kushikata *et al.*, "Ketamine and propofol have opposite effects on postanesthetic sleep architecture in rats: relevance to the endogenous sleep–wakefulness substances orexin and melanin-concentrating hormone," *J Anesth*, vol. 30, no. 3, pp. 437–443, Jun. 2016, doi: 10.1007/S00540-016-2161-X/METRICS.
- [137] S. Yokota, M. Yamamoto, ... T. M.-J. of, and undefined 2001, "Involvement of calcium–calmodulin protein kinase but not mitogen-activated protein kinase in light-induced phase delays and Per gene expression in the," *Wiley Online Library*, vol. 77, no. 2, pp. 618–627, 2001, doi: 10.1046/j.1471-4159.2001.00270.x.
- [138] J. Kozinn, L. Mao, A. Arora, ... L. Y.-T. J. of the, and undefined 2006, "Inhibition of glutamatergic activation of extracellular signal–regulated protein kinases in hippocampal neurons by the intravenous anesthetic propofol," *pubs.asahq.org*, Accessed: Jul. 09, 2023. [Online]. Available: <https://pubs.asahq.org/anesthesiology/article-abstract/105/6/1182/6892>

- [139] L. D. Lewis *et al.*, “Rapid fragmentation of neuronal networks at the onset of propofol-induced unconsciousness,” *Proc Natl Acad Sci U S A*, vol. 109, no. 49, Dec. 2012, doi: 10.1073/PNAS.1210907109.
- [140] M. Koenig, P. Kaplan, N. T.-N. clinics, and undefined 2006, “Clinical neurophysiologic monitoring and brain injury from cardiac arrest,” *neurologic.theclinics.com*, Accessed: Jul. 09, 2023. [Online]. Available: [https://www.neurologic.theclinics.com/article/S0733-8619\(05\)00092-7/abstract](https://www.neurologic.theclinics.com/article/S0733-8619(05)00092-7/abstract)
- [141] J. Steinmetz, R. Holm-Knudsen, K. Eriksen, D. Marxen, and L. S. Rasmussen, “Quality differences in postoperative sleep between propofol-remifentanil and sevoflurane anesthesia in infants,” *Anesth Analg*, vol. 104, no. 4, pp. 779–783, Apr. 2007, doi: 10.1213/01.ANE.0000255694.00651.5B.
- [142] K. Kadota *et al.*, “Time-dependent repression of mPer2 expression in the suprachiasmatic nucleus by inhalation anesthesia with sevoflurane,” *Neurosci Lett*, vol. 528, no. 2, pp. 153–158, Oct. 2012, doi: 10.1016/J.NEULET.2012.07.061.
- [143] G. Dispersyn, L. Pain, ... E. C.-C., and undefined 2008, “General anesthetics effects on circadian temporal structure: an update,” *Taylor & Francis*, vol. 25, no. 6, pp. 835–850, 2008, doi: 10.1080/07420520802551386.
- [144] T. Roehrs, M. Hyde, B. Blaisdell, M. Greenwald, and T. Roth, “Sleep Loss and REM Sleep Loss are Hyperalgesic,” *Sleep*, vol. 29, no. 2, pp. 145–151, Feb. 2006, doi: 10.1093/SLEEP/29.2.145.
- [145] Q. Wang, X. Yue, W. Qu, R. Tan, ... P. Z.-, and undefined 2013, “Morphine inhibits sleep-promoting neurons in the ventrolateral preoptic area via mu receptors and induces wakefulness in rats,” *nature.com*, Accessed: Jul. 12, 2023. [Online]. Available: <https://www.nature.com/articles/npp2012244>
- [146] D. Eacret, S. C. Veasey, and J. A. Blendy, “Bidirectional Relationship between Opioids and Disrupted Sleep: Putative Mechanisms,” *Mol Pharmacol*, vol. 98, no. 4, pp. 445–453, Oct. 2020, doi: 10.1124/MOL.119.119107.
- [147] S. Rehberg *et al.*, “Sleep disturbances after posterior scoliosis surgery with an intraoperative wake-up test using remifentanil,” *Anesthesiology*, vol. 109, no. 4, pp. 629–641, 2008, doi: 10.1097/ALN.0B013E31818629C2.
- [148] R. Aurora, D. Kristo, S. Bista, J. Rowley, R. Z.- Sleep, and undefined 2012, “The treatment of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder in adults—an update for 2012: practice parameters with an evidence-based systematic,” *academic.oup.com*, doi: 10.5665/sleep.1988.
- [149] M. Engstrøm, E. Rugland, and M. S. Heier, “Polysomnografi ved utredning av søvnlidelser,” *Tidsskrift for Den norske legeforening*, vol. 133, no. 1, pp. 58–62, Jan. 2013, doi: 10.4045/TIDSSKR.12.0172.
- [150] C. A. Kushida *et al.*, “Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures: An update for 2005,” *Sleep*, vol. 28, no. 4, pp. 499–521, Apr. 2005, doi: 10.1093/SLEEP/28.4.499.
- [151] M. Ritmala-Castren, A. Axelin, K. C. Richards, M. L. Mitchell, T. Vahlberg, and H. Leino-Kilpi, “Investigating the construct and concurrent validity of the Richards-Campbell Sleep Questionnaire with intensive care unit patients and home sleepers,” *Australian Critical Care*, vol. 35, no. 2, pp. 130–135, Mar. 2022, doi: 10.1016/J.AUCC.2021.04.001.
- [152] K. Cerrahi *et al.*, “The Use of Visual Material on Sleep Hygiene in Improving Sleep Quality in Patients Prior to Colorectal Surgery: A Randomized Controlled Study,” *Turkiye Klinikleri Journal of Nursing Sciences*, vol. 14, no. 1, pp. 1–10, 2022, doi: 10.5336/NURSES.2021-82360.

- [153] Ş. Altun, K. Özlü, O. Ve Kaya, and A. Tarihi, "ARAŞTIRMA DOES THE FEAR OF SURGERY PREVENT PATIENTS FROM SLEEPING? Özlem ŞAHİN ALTUN* Zeynep KARAMAN ÖZLÜ** Zeynep OLÇUN*** Merve KAYA****".
- [154] S. Bihari, R. Doug McEvoy, E. Matheson, S. Kim, R. J. Woodman, and A. D. Bersten, "Factors affecting sleep quality of patients in intensive care unit," *Journal of Clinical Sleep Medicine*, vol. 8, no. 3, pp. 301–307, Jun. 2012, doi: 10.5664/JCSM.1920.
- [155] A. M. Turci, D. Bevilacqua-Grossi, C. F. Pinheiro, M. M. Bragatto, and T. C. Chaves, "The Brazilian Portuguese version of the revised Maastricht Upper Extremity Questionnaire (MUEQ-Br revised): Translation, cross-cultural adaptation, reliability, and structural validation," *BMC Musculoskeletal Disord*, vol. 16, no. 1, Feb. 2015, doi: 10.1186/S12891-015-0497-2.
- [156] Z. Karaman Özlü and N. Özer, "Richard-Campbell Sleep Questionnaire Validity and Reliability Study," *Journal of Turkish Sleep Medicine*, vol. 2, no. 2, pp. 29–32, Jun. 2015, doi: 10.4274/JTSM.02.008.
- [157] R. D. Naik, K. Gupta, M. Soneja, A. Elavarasi, V. Sreenivas, and S. Sinha, "Sleep Quality and Quantity in Intensive Care Unit Patients: A Cross-sectional Study," *Indian J Crit Care Med*, vol. 22, no. 6, pp. 408–414, Jun. 2018, doi: 10.4103/IJCCM.IJCCM_65_18.
- [158] T. Mollayeva, P. Thurairajah, K. Burton, S. Mollayeva, C. M. Shapiro, and A. Colantonio, "The Pittsburgh sleep quality index as a screening tool for sleep dysfunction in clinical and non-clinical samples: A systematic review and meta-analysis," *Sleep Med Rev*, vol. 25, pp. 52–73, Feb. 2016, doi: 10.1016/J.SMRV.2015.01.009.
- [159] A. MY, "Pittsburgh Uyku Kalitesi indeksinin Gecerligi ve Guvenirligi," *Turk Psikiyatri Dergisi*, vol. 7, pp. 107–115, 1996, Accessed: Jul. 22, 2023. [Online]. Available: <https://cir.nii.ac.jp/crid/1572543024182338176>
- [160] D. J. Buysse, C. F. Reynolds, T. H. Monk, S. R. Berman, and D. J. Kupfer, "The Pittsburgh sleep quality index: A new instrument for psychiatric practice and research," *Psychiatry Res*, vol. 28, no. 2, pp. 193–213, 1989, doi: 10.1016/0165-1781(89)90047-4.
- [161] M. T. Smith *et al.*, "Use of Actigraphy for the Evaluation of Sleep Disorders and Circadian Rhythm Sleep-Wake Disorders: An American Academy of Sleep Medicine Systematic Review, Meta-Analysis, and GRADE Assessment," *Journal of Clinical Sleep Medicine*, vol. 14, no. 7, pp. 1209–1230, Jul. 2018, doi: 10.5664/JCSM.7228.
- [162] S. Ancoli-Israel *et al.*, "The SBSM Guide to Actigraphy Monitoring: Clinical and Research Applications," *Behavioral sleep medicine*, vol. 13 Suppl 1, pp. S4–S38, Jul. 2015, doi: 10.1080/15402002.2015.1046356.
- [163] M. Marino *et al.*, "Measuring Sleep: Accuracy, Sensitivity, and Specificity of Wrist Actigraphy Compared to Polysomnography," *Sleep*, vol. 36, no. 11, p. 1747, Nov. 2013, doi: 10.5665/SLEEP.3142.
- [164] S. P.-R. care and undefined 2010, "What every clinician should know about polysomnography," *rc.rcjournal.comSP PatilRespiratory care, 2010•rc.rcjournal.com*, 2010, Accessed: Jul. 22, 2023. [Online]. Available: <https://rc.rcjournal.com/content/55/9/1179.short>
- [165] R. B. Berry *et al.*, "AASM Scoring Manual Updates for 2017 (Version 2.4)," *J Clin Sleep Med*, vol. 13, no. 5, pp. 665–666, 2017, doi: 10.5664/JCSM.6576.
- [166] M. Hirshkowitz, "Polysomnography Challenges," *Sleep Med Clin*, vol. 11, no. 4, pp. 403–411, Dec. 2016, doi: 10.1016/J.JSMC.2016.07.002.

- [167] L. C. Markun and A. Sampat, "Clinician-Focused Overview and Developments in Polysomnography," *Curr Sleep Med Rep*, vol. 6, no. 4, p. 309, Dec. 2020, doi: 10.1007/S40675-020-00197-5.
- [168] S. Ge, R. Wang, and D. Yu, "Classification of four-class motor imagery employing single-channel electroencephalography," *PLoS One*, vol. 9, no. 6, Jun. 2014, doi: 10.1371/JOURNAL.PONE.0098019.
- [169] J. C. Rains, "Polysomnography Necessitates Experimental Control of the 'First Night Effect,'" *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, vol. 41, no. 9, pp. 917–918, Oct. 2001, doi: 10.1111/J.1526-4610.2001.01173.X.
- [170] D. J. Brain, "The early history of rhinoplasty," *Facial Plast Surg*, vol. 9, no. 2, pp. 81–88, 1993, doi: 10.1055/S-2008-1064600.
- [171] H. F.-T. J. of L. & Otolaryngology and undefined 2003, "External rhinoplasty: a critical analysis of 500 cases," *cambridge.org*, vol. 117, pp. 473–477, 2003, Accessed: Jul. 12, 2023. [Online]. Available: <https://www.cambridge.org/core/journals/journal-of-laryngology-and-otology/article/external-rhinoplasty-a-critical-analysis-of-500-cases/44508778941F51EDC6DD091014018197>
- [172] "AAFPRS Homepage." Accessed: Jul. 12, 2023. [Online]. Available: <https://www.aafprs.org/>
- [173] J. Gryskiewicz, K. G.-P. and reconstructive, and undefined 2004, "Nasal osteotomies: a clinical comparison of the perforating methods versus the continuous technique," *journals.lww.com*, Accessed: Jul. 12, 2023. [Online]. Available: https://journals.lww.com/plasreconsurg/Fulltext/2004/04150/Correction_of_the_Crooked_Nose.21.aspx
- [174] G. Raspall, J. G.-L.-J. of cranio-M. surgery, and undefined 1996, "Management of the nasal tip by open rhinoplasty," *Elsevier*, Accessed: Jul. 12, 2023. [Online]. Available: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1010518296800473>
- [175] R. J. Rohrich, R. E. Hoxworth, and T. J. Kurkjian, "The role of the columellar strut in rhinoplasty: Indications and rationale," *Plast Reconstr Surg*, vol. 129, no. 1, Jan. 2012, doi: 10.1097/PRS.0B013E3182362B7A.
- [176] A. T. in otorhinolaryngology, head and neck surgery, and undefined 2007, "Rhinoplasty—indications and techniques," *ncbi.nlm.nih.gov*, Accessed: Jul. 12, 2023. [Online]. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3199847/>
- [177] S. Bruschi, M. Bocchiotti, M. Verga, ... N. K.-A. plastic, and undefined 2006, "Closed rhinoplasty with marginal incision: our experience and results," *Springer*, vol. 30, no. 2, pp. 155–158, Apr. 2006, doi: 10.1007/s00266-005-0125-x.
- [178] M. C. Champaneria, A. D. Workman, and S. C. Gupta, "Sushruta: Father of plastic surgery," *Ann Plast Surg*, vol. 73, no. 1, pp. 2–7, 2014, doi: 10.1097/SAP.0B013E31827AE9F5.
- [179] R. Gupta *et al.*, "Outcomes of Closed versus Open Rhinoplasty: A Systematic Review," *Arch Plast Surg*, vol. 49, no. 5, pp. 569–579, Sep. 2022, doi: 10.1055/S-0042-1756315/ID/JR22007-39/BIB.
- [180] B. Obradovic, "Septoplasty Under Local Anesthesia," *J Craniofac Surg*, vol. 30, no. 2, pp. E142–E143, Mar. 2019, doi: 10.1097/SCS.0000000000005071.
- [181] H. Teppo, H. Virkkunen, and M. Revonta, "Topical adrenaline in the control of intraoperative bleeding in adenoidectomy: a randomised, controlled trial," *Clin Otolaryngol*, vol. 31, no. 4, pp. 303–309, Aug. 2006, doi: 10.1111/J.1749-4486.2006.01215.X.
- [182] F. G. Fedok, R. E. Ferraro, C. P. Kingsley, and J. A. Fornadley, "Operative times, postanesthesia recovery times, and complications during sinonasal surgery using general anesthesia and local

- anesthesia with sedation," *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*, vol. 122, no. 4, pp. 560–566, Apr. 2000, doi: 10.1067/MHN.2000.100495.
- [183] V. Srinivasan, R. B. S. Arasaratnam, and G. A. Jankelowitz, "Day-case septal surgery under general anaesthesia and local anaesthesia with sedation," *J Laryngol Otol*, vol. 109, no. 7, pp. 614–617, 1995, doi: 10.1017/S0022215100130853.
- [184] J. H. Sheen, "Closed versus open rhinoplasty--and the debate goes on," *Plast Reconstr Surg*, vol. 99, no. 3, pp. 859–862, 1997, doi: 10.1097/00006534-199703000-00039.
- [185] H. D. Stupak, "Book Review: Essentials of Septorhinoplasty: Philosophy-Approaches-Technique," <https://doi.org/10.1177/0003489417719853>, vol. 126, no. 9, pp. 673–673, Jul. 2017, doi: 10.1177/0003489417719853.
- [186] "Anesthesia for Otolaryngologic Surgery - Google Kitaplar." Accessed: Jul. 16, 2023. [Online]. Available: https://books.google.com.tr/books?hl=tr&lr=&id=VLohAwAAQBAJ&oi=fnd&pg=PA113&dq=rhinoplasty+local+or+general+anesthesia+&ots=QGEpPXAlcH&sig=KNIKu5BGBIs9pLX5NzJnSOqkpVY&redir_esc=y#v=onepage&q=rhinoplasty%20local%20or%20general%20anesthesia&f=false
- [187] R. D. Miller, L. Eriksson, L. A. Fleisher, J. P. Wiener-Kronish, and W. L. Young, "Miller's anesthesia," pp. 2827–2827, 2010.
- [188] R. Westreich, I. Sampson, C. M. Shaari, and W. Lawson, "Negative-pressure pulmonary edema after routine septorhinoplasty: Discussion of pathophysiology, treatment, and prevention," *Arch Facial Plast Surg*, vol. 8, no. 1, pp. 8–15, Jan. 2006, doi: 10.1001/ARCHFACI.8.1.8/ASSET/IMAGES/LARGE/QSP50001T1.JPEG.
- [189] F. G. Do Amaral and J. Cipolla-Neto, "A brief review about melatonin, a pineal hormone," *Arch Endocrinol Metab*, vol. 62, no. 4, pp. 472–479, Sep. 2018, doi: 10.20945/2359-3997000000066.
- [190] A. B. Lerner, J. D. Case, Y. Takahashi, T. H. Lee, and W. Mori, "Isolation of melatonin, the pineal gland factor that lightens melanocytes," *J Am Chem Soc*, vol. 80, no. 10, p. 2587, May 1958, doi: 10.1021/JA01543A060/ASSET/JA01543A060.FP.PNG_V03.
- [191] A. B. Lerner and J. D. Case, "Part III: General Considerations of Skin Pigmentation: Pigment Cell Regulatory Factors," 1959, doi: 10.1038/jid.1959.38.
- [192] L. C. Manchester *et al.*, "Melatonin: an ancient molecule that makes oxygen metabolically tolerable," *J Pineal Res*, vol. 59, no. 4, pp. 403–419, Nov. 2015, doi: 10.1111/JPI.12267.
- [193] J. J. Nordlund and A. B. Lerner, "The effects of oral melatonin on skin color and on the release of pituitary hormones," *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 45, no. 4, pp. 768–774, 1977, doi: 10.1210/JCEM-45-4-768.
- [194] G. A. Bubenik, "Gastrointestinal melatonin: localization, function, and clinical relevance," *Dig Dis Sci*, vol. 47, no. 10, pp. 2336–2348, Oct. 2002, doi: 10.1023/A:1020107915919.
- [195] R. Reiter, B. Richardson, E. H.-N. Letters, and undefined 1981, "Pineal, retinal and Harderian gland melatonin in a diurnal species, the Richardson's ground squirrel (*Spermophilus richardsonii*)," *Elsevier*, Accessed: May 13, 2023. [Online]. Available: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0304394081901208>
- [196] L. P. Gartner and J. L. Hiatt, "Concise Histology," 2011. [Online]. Available: www.elsevier.com/permissions.
- [197] T. W. Sadler and A. C. Başaklar, "Langman Medikal embriyoloji," 2011.

- [198] N. Canteras, É. Ribeiro-Barbosa, ... M. G.-B. research, and undefined 2011, "The retinohypothalamic tract: comparison of axonal projection patterns from four major targets," *Elsevier*, 2010, doi: 10.1016/j.brainresrev.2010.09.006.
- [199] R. Y. Moore and D. C. Klein, "Visual pathways and the central neural control of a circadian rhythm in pineal serotonin N-acetyltransferase activity," *Brain Res*, vol. 71, no. 1, pp. 17–33, May 1974, doi: 10.1016/0006-8993(74)90188-7.
- [200] D. Şahin, "In vitro koşullarda sirkadien melatonin etkisine maruz bırakılan embriyolarda SOD ve HMGB1 genlerinin ekspresyonları ile melatonin etkisinin takibi," 2014, Accessed: May 13, 2023. [Online]. Available: <http://acikerisim.demiroglu.bilim.edu.tr:8080/xmlui/handle/11446/685>
- [201] M. M. Macchi and J. N. Bruce, "Human pineal physiology and functional significance of melatonin," *Front Neuroendocrinol*, vol. 25, no. 3–4, pp. 177–195, Sep. 2004, doi: 10.1016/J.YFRNE.2004.08.001.
- [202] J. Borjigin, X. Li, and S. H. Snyder, "The pineal gland and melatonin: molecular and pharmacologic regulation," *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, vol. 39, pp. 53–65, 1999, doi: 10.1146/ANNUREV.PHARMTOX.39.1.53.
- [203] R. J. Reiter, "Pineal Melatonin: Cell Biology of Its Synthesis and of Its Physiological Interactions," *Endocr Rev*, vol. 12, no. 2, pp. 151–180, May 1991, doi: 10.1210/EDRV-12-2-151.
- [204] M. Karasek, K. W.-J. of physiology and pharmacology, and undefined 2006, "Melatonin in humans," *jpp.krakow.pl*, Accessed: May 13, 2023. [Online]. Available: https://www.jpp.krakow.pl/journal/archive/11_06_s5/pdf/19_11_06_s5_article.pdf
- [205] R. J. Reiter, R. C. Carneiro, and C. S. Oh, "Melatonin in relation to cellular antioxidative defense mechanisms," *Hormone and Metabolic Research*, vol. 29, no. 8, pp. 363–372, 1997, doi: 10.1055/S-2007-979057/BIB.
- [206] M. Sentezi, "Melatonin (N-asetil-5-metoksitriptamin)," *Marmara Ecza Derg*, vol. 14, pp. 112–120, 2010.
- [207] R. Hardeland, "Taxon- and Site-Specific Melatonin Catabolism," *Molecules: A Journal of Synthetic Chemistry and Natural Product Chemistry*, vol. 22, no. 11, Nov. 2017, doi: 10.3390/MOLECULES22112015.
- [208] F. Hirata and O. Hayaishi, "In Vitro and in Vivo Formation of Two New Metabolites of Melatonin," *THE JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY*, vol. 249, no. 4, pp. 1311–1313, 1974, doi: 10.1016/S0021-9258(19)42976-1.
- [209] D. X. Tan, L. C. Manchester, M. P. Terron, L. J. Flores, and R. J. Reiter, "One molecule, many derivatives: a never-ending interaction of melatonin with reactive oxygen and nitrogen species?," *J Pineal Res*, vol. 42, no. 1, pp. 28–42, Jan. 2007, doi: 10.1111/J.1600-079X.2006.00407.X.
- [210] Vijayalaxmi, C. R. Thomas, R. J. Reiter, and T. S. Herman, "Melatonin: From basic research to cancer treatment clinics," *Journal of Clinical Oncology*, vol. 20, no. 10, pp. 2575–2601, May 2002, doi: 10.1200/JCO.2002.11.004.
- [211] J. Barchas, F. Dacosta, and S. Spector, "Acute pharmacology of melatonin," *Nature*, vol. 214, no. 5091, pp. 919–920, 1967, doi: 10.1038/214919A0.
- [212] L. P. H. Andersen, J. Rosenberg, and I. Gögenur, "Perioperative melatonin: not ready for prime time," *Br J Anaesth*, vol. 112, no. 1, pp. 7–8, 2014, doi: 10.1093/BJA/AET332.
- [213] E. Moon, P. Lavin, K. F. Storch, and O. Linnaranta, "Effects of antipsychotics on circadian rhythms in humans: a systematic review and meta-analysis," *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, vol. 108, Jun. 2021, doi: 10.1016/J.PNPBP.2020.110162.

- [214] M. Naguib and A. H. Samarkandi, "The comparative dose-response effects of melatonin and midazolam for premedication of adult patients: a double-blinded, placebo-controlled study," *Anesth Analg*, vol. 91, no. 2, pp. 473–479, Aug. 2000, doi: 10.1097/00000539-200008000-00046.
- [215] K. J. Hassell, R. J. Reiter, and N. J. Robertson, "Melatonin and its role in neurodevelopment during the perinatal period: A review," *Fetal Matern Med Rev*, vol. 24, no. 2, pp. 76–107, May 2013, doi: 10.1017/S0965539513000089.
- [216] R. Hardeland *et al.*, "On the primary functions of melatonin in evolution: Mediation of photoperiodic signals in a unicell, photooxidation, and scavenging of free radicals*," *J Pineal Res*, vol. 18, no. 2, pp. 104–111, Mar. 1995, doi: 10.1111/J.1600-079X.1995.TB00147.X.
- [217] R. J. Reiter, S. D. Paredes, L. C. Manchester, and D. X. Tan, "Reducing oxidative/nitrosative stress: a newly-discovered genre for melatonin," <https://doi.org/10.1080/10409230903044914>, vol. 44, no. 4, pp. 175–200, 2009, doi: 10.1080/10409230903044914.
- [218] D. A. Lowes, N. R. Webster, M. P. Murphy, and H. F. Galley, "Antioxidants that protect mitochondria reduce interleukin-6 and oxidative stress, improve mitochondrial function, and reduce biochemical markers of organ dysfunction in a rat model of acute sepsis," *BJA: British Journal of Anaesthesia*, vol. 110, no. 3, p. 472, 2013, doi: 10.1093/BJA/AES577.
- [219] E. Gitto *et al.*, "Individual and synergistic antioxidative actions of melatonin: studies with vitamin E, vitamin C, glutathione and desferrrioxamine (desferoxamine) in rat liver homogenates," *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, vol. 53, no. 10, pp. 1393–1401, Feb. 2010, doi: 10.1211/0022357011777747.
- [220] M.-J. Jou, S.-B. Jou, H.-M. Chen, C.-H. Lin, and T.-I. Peng, "Critical role of mitochondrial reactive oxygen species formation in visible laser irradiation-induced apoptosis in rat brain astrocytes (RBA-1)," *J Biomed Sci*, vol. 9, no. 6 Pt 1, pp. 507–516, Apr. 2002, doi: 10.1159/000064723.
- [221] R. J. Reiter, J. R. Calvo, M. Karbownik, W. Qi, and D. X. Tan, "Melatonin and Its Relation to the Immune System and Inflammation," *Ann N Y Acad Sci*, vol. 917, no. 1, pp. 376–386, Jan. 2000, doi: 10.1111/J.1749-6632.2000.TB05402.X.
- [222] S. M. Reppert, D. R. Weaver, and C. Godson, "Melatonin receptors step into the light: cloning and classification of subtypes," *Trends Pharmacol Sci*, vol. 17, no. 3, pp. 100–102, Mar. 1996, doi: 10.1016/0165-6147(96)10005-5.
- [223] O. Nosjean *et al.*, "Identification of the melatonin-binding site MT3 as the quinone reductase 2," *Journal of Biological Chemistry*, vol. 275, no. 40, pp. 31311–31317, Oct. 2000, doi: 10.1074/jbc.M005141200.
- [224] M. A. Ayoub *et al.*, "Monitoring of ligand-independent dimerization and ligand-induced conformational changes of melatonin receptors in living cells by bioluminescence resonance energy transfer," *Journal of Biological Chemistry*, vol. 277, no. 24, pp. 21522–21528, Jun. 2002, doi: 10.1074/jbc.M200729200.
- [225] J. B. Zawilska, D. J. Skene, and J. Arendt, "Physiology and pharmacology of melatonin in relation to biological rhythms," 2009.
- [226] R. Jockers, P. Maurice, J. A. Boutin, and P. Delagrange, "Melatonin receptors, heterodimerization, signal transduction and binding sites: what's new?," *Br J Pharmacol*, vol. 154, no. 6, p. 1182, Jul. 2008, doi: 10.1038/BJP.2008.184.
- [227] M. Brzęczek, K. Słonka, and L. Hyla-Klekot, "Melatonina-hormon o plejotropowym działaniu," *Pediatrica i Medycyna Rodzinna*, vol. 12, no. 2, pp. 127–133, 2016, doi: 10.15557/PIMR.2016.0011.

- [228] "Mechanism of Melatonin on Melatonin receptors 33 Melatonin receptor... | Download Scientific Diagram." Accessed: Jan. 30, 2024. [Online]. Available: https://www.researchgate.net/figure/Mechanism-of-Melatonin-on-Melatonin-receptors-33-Melatonin-receptor-type-1b-MT-2_fig2_341498113
- [229] E. Rexhaj *et al.*, "Prevention of vascular dysfunction and arterial hypertension in mice generated by assisted reproductive technologies by addition of melatonin to culture media," *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, vol. 309, no. 7, pp. H1151–H1156, Sep. 2015, doi: 10.1152/AJPHEART.00621.2014.
- [230] F. A. J. L. Scheer, G. A. Van Montfrans, E. J. W. Van Someren, G. Mairuhu, and R. M. Buijs, "Daily nighttime melatonin reduces blood pressure in male patients with essential hypertension," *Hypertension*, vol. 43, no. 2, pp. 192–197, Feb. 2004, doi: 10.1161/01.HYP.0000113293.15186.3B.
- [231] M. Mohammadi-Sartang, M. Ghorbani, and Z. Mazloom, "Effects of melatonin supplementation on blood lipid concentrations: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials," *Clin Nutr*, vol. 37, no. 6 Pt A, pp. 1943–1954, Dec. 2018, doi: 10.1016/J.CLNU.2017.11.003.
- [232] A. Tailleux *et al.*, "Daily melatonin supplementation in mice increases atherosclerosis in proximal aorta," *Biochem Biophys Res Commun*, vol. 293, no. 3, pp. 1114–1123, 2002, doi: 10.1016/S0006-291X(02)00336-4.
- [233] A. Dominguez-Rodriguez *et al.*, "Usefulness of Early Treatment With Melatonin to Reduce Infarct Size in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Receiving Percutaneous Coronary Intervention (From the Melatonin Adjunct in the Acute Myocardial Infarction Treated With Angioplasty Trial)," *Am J Cardiol*, vol. 120, no. 4, pp. 522–526, Aug. 2017, doi: 10.1016/J.AMJCARD.2017.05.018.
- [234] H. E. Castagnino *et al.*, "Cytoprotection by melatonin and growth hormone in early rat myocardial infarction as revealed by Feulgen DNA staining," *nel.edu*, vol. 6, no. 6, pp. 235602–235603, Accessed: May 18, 2023. [Online]. Available: <https://www.nel.edu/userfiles/articlesnew/NEL235602A01.pdf>
- [235] G. A. Bubenik, "Localization, physiological significance and possible clinical implication of gastrointestinal melatonin," *Biol Signals Recept*, vol. 10, no. 6, pp. 350–366, Nov. 2001, doi: 10.1159/000046903.
- [236] F. Drago, S. Macaуда, and S. Salehi, "Small doses of melatonin increase intestinal motility in rats," *Dig Dis Sci*, vol. 47, no. 9, pp. 1969–1974, 2002, doi: 10.1023/A:1019696006677.
- [237] S. Konturek, P. Konturek, ... T. B.-J. of physiology, and undefined 2007, "Role of melatonin in upper gastrointestinal tract," *jpp.krakow.pl*, Accessed: May 18, 2023. [Online]. Available: https://www.jpp.krakow.pl/journal/archive/12_07_s6/pdf/23_12_07_s6_article.pdf
- [238] V. ; Srinivasan, S. R. ; Pandi-Perumal, A. ; Brzezinski, K. P. ; Bhatnagar, and D. P. Cardinali, "Melatonin, immune function and cancer," *ingentaconnect.com*, vol. 5, no. 2, pp. 109–123, 2011, Accessed: May 18, 2023. [Online]. Available: <https://www.ingentaconnect.com/content/ben/emi/2011/00000005/00000002/art00005>
- [239] J. Y. Wei, W. M. Li, L. L. Zhou, Q. N. Lu, and W. He, "Melatonin induces apoptosis of colorectal cancer cells through HDAC4 nuclear import mediated by CaMKII inactivation," *J Pineal Res*, vol. 58, no. 4, pp. 429–438, May 2015, doi: 10.1111/JPI.12226.
- [240] K. Ng, M. Leong, H. Liang, G. P.-B. S. and Function, and undefined 2017, "Melatonin receptors: distribution in mammalian brain and their respective putative functions," *Springer*, vol. 222, no. 7, pp. 2921–2939, Sep. 2017, doi: 10.1007/s00429-017-1439-6.

- [241] B. Lacoste *et al.*, "Anatomical and cellular localization of melatonin MT1 and MT2 receptors in the adult rat brain," *Wiley Online Library*, vol. 58, no. 4, pp. 397–417, May 2015, doi: 10.1111/jpi.12224.
- [242] A. M. Grabrucker, M. J. Schmeisser, M. Schoen, and T. M. Boeckers, "Postsynaptic ProSAP/Shank scaffolds in the cross-hair of synaptopathies," *Elsevier*, 2011, doi: 10.1016/j.tcb.2011.07.003.
- [243] C. Sala, V. Piëch, N. Wilson, M. Passafaro, G. L.- Neuron, and undefined 2001, "Regulation of dendritic spine morphology and synaptic function by Shank and Homer," *Elsevier*, Accessed: May 18, 2023. [Online]. Available: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0896627301003397>
- [244] H. Toklu, M. Deniz, ... M. Y.-M. M., and undefined 2009, "ORIGINAL RESEARCH THE PROTECTIVE EFFECT OF MELATONIN AND AMLODIPINE AGAINST CEREBRAL ISCHEMIA/REPERFUSION-INDUCED," *researchgate.net*, 2014, Accessed: May 18, 2023. [Online]. Available: https://www.researchgate.net/profile/Meral-Yueksel/publication/235941455_The_protective_effect_of_melatonin_and_amlodipine_against_cerebral_ischemiareperfusion-induced_oxidative_brain_injury_in_rats/links/004635149d001d5ab3000000/The-protective-effect-of-melatonin-and-amlodipine-against-cerebral-ischemia-reperfusion-induced-oxidative-brain-injury-in-rats.pdf
- [245] V. R. Feeser and R. M. Loria, "Modulation of traumatic brain injury using progesterone and the role of glial cells on its neuroprotective actions," *J Neuroimmunol*, vol. 237, no. 1–2, pp. 4–12, Aug. 2011, doi: 10.1016/J.JNEUROIM.2011.06.007.
- [246] H. Ma *et al.*, "The melatonin-MT1 receptor axis modulates tumor growth in PTEN-mutated gliomas," *Elsevier*, vol. 496, no. 4, pp. 1322–1330, Feb. 2018, doi: 10.1016/j.bbrc.2018.02.010.
- [247] K. Osanai, Y. Kobayashi, M. Otsu, T. Izawa, K. Sakai, and M. Iwashita, "Ramelteon, a selective MT1/MT2 receptor agonist, suppresses the proliferation and invasiveness of endometrial cancer cells," *Hum Cell*, vol. 30, no. 3, pp. 209–215, Jul. 2017, doi: 10.1007/S13577-017-0169-7.
- [248] V. Martín *et al.*, "Melatonin-induced methylation of the ABCG2/BCRP promoter as a novel mechanism to overcome multidrug resistance in brain tumour stem cells," *Br J Cancer*, vol. 108, no. 10, pp. 2005–2012, May 2013, doi: 10.1038/BJC.2013.188.
- [249] J. Cipolla-Neto and F. G. Do Amaral, "Melatonin as a Hormone: New Physiological and Clinical Insights," *Endocr Rev*, vol. 39, no. 6, pp. 990–1028, Dec. 2018, doi: 10.1210/ER.2018-00084.
- [250] A. B. Lerner, J. D. Case, Y. Takahashi, T. H. Lee, and W. Mori, "Isolation of melatonin, the pineal gland factor that lightens melanocytes," *J Am Chem Soc*, vol. 80, no. 10, p. 2587, May 1958, doi: 10.1021/JA01543A060.
- [251] R. J. Reiter and G. J. M. Maestroni, "Melatonin in relation to the antioxidative defense and immune systems: Possible implications for cell and organ transplantation," *J Mol Med*, vol. 77, no. 1, pp. 36–39, 1999, doi: 10.1007/S001090050297.
- [252] M. D. Maldonado *et al.*, "Evidence of melatonin synthesis and release by mast cells. Possible modulatory role on inflammation," *Elsevier*, vol. 62, no. 3, pp. 282–287, Sep. 2010, doi: 10.1016/j.phrs.2009.11.014.
- [253] M. Naranjo, J. Guerrero, A. Rubio, ... P. L.-C. and molecular, and undefined 2007, "Melatonin biosynthesis in the thymus of humans and rats," *Springer*, vol. 64, no. 6, pp. 781–790, Mar. 2007, doi: 10.1007/s00018-007-6435-1.
- [254] N. Ferlazzo *et al.*, "Is melatonin the cornucopia of the 21st century?," *mdpi.com*, vol. 9, no. 11, pp. 1–29, Nov. 2020, doi: 10.3390/antiox9111088.

- [255] E. Martins, A. C. F. Ferreira, A. L. Skorupa, S. C. Afeche, J. Cipolla-Neto, and L. F. B. P. C. Rosa, "Tryptophan consumption and indoleamines production by peritoneal cavity macrophages," *Wiley Online Library*, vol. 75, no. 6, pp. 1116–1121, Jun. 2004, doi: 10.1189/jlb.1203614.
- [256] M. D. Maldonado *et al.*, "Evidence of melatonin synthesis and release by mast cells. Possible modulatory role on inflammation," *Elsevier*, vol. 62, no. 3, pp. 282–287, Sep. 2010, doi: 10.1016/j.phrs.2009.11.014.
- [257] E. Y. Choi, J. Y. Jin, J. Y. Lee, J. H. Choi, I. S. Choi, and S. J. Kim, "Melatonin inhibits Prevotella intermedia lipopolysaccharide-induced production of nitric oxide and interleukin-6 in murine macrophages by suppressing NF- κ B and STAT1 activity," *J Pineal Res*, vol. 50, no. 2, pp. 197–206, Mar. 2011, doi: 10.1111/J.1600-079X.2010.00829.X.
- [258] M. Z. Xia *et al.*, "Melatonin modulates TLR4-mediated inflammatory genes through MyD88- and TRIF-dependent signaling pathways in lipopolysaccharide-stimulated RAW264.7 cells," *J Pineal Res*, vol. 53, no. 4, pp. 325–334, Nov. 2012, doi: 10.1111/J.1600-079X.2012.01002.X.
- [259] K. G. Akbulut, B. Gönül, and H. Akbulut, "The effects of melatonin on humoral immune responses of young and aged rats," *Immunol Invest*, vol. 30, no. 1, pp. 17–20, 2001, doi: 10.1081/IMM-100103687.
- [260] Y. Kim, M. Pyo, J. K.-I. journal of immunopharmacology, and undefined 2000, "Influence of melatonin on immunotoxicity of lead," *Elsevier*, Accessed: May 24, 2023. [Online]. Available: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0192056100000436>
- [261] P. Inerra *et al.*, "Modulation of cytokine production by dehydroepiandrosterone (DHEA) plus melatonin (MLT) supplementation of old mice," *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, vol. 218, no. 1, pp. 76–82, 1998, doi: 10.3181/00379727-218-44270.
- [262] A. Carrillo-Vico, P. J. Lardone, N. Álvarez-Sánchez, A. Rodríguez-Rodríguez, and J. M. Guerrero, "Melatonin: Buffering the Immune System," *Int J Mol Sci*, vol. 14, no. 4, p. 8638, Apr. 2013, doi: 10.3390/IJMS14048638.
- [263] J. J. Poza, M. Pujol, J. J. Ortega-Albás, and O. Romero, "Melatonin in sleep disorders," *Neurología (English Edition)*, vol. 37, no. 7, pp. 575–585, Sep. 2022, doi: 10.1016/J.NRLENG.2018.08.004.
- [264] S. Malhotra, G. Sawhney, P. P.-M. G. Medicine, and undefined 2004, "The therapeutic potential of melatonin: a review of the science," *ncbi.nlm.nih.gov*, Accessed: May 28, 2023. [Online]. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1395802/>
- [265] N. Zisapel, "New perspectives on the role of melatonin in human sleep, circadian rhythms and their regulation," *Br J Pharmacol*, vol. 175, no. 16, p. 3190, Aug. 2018, doi: 10.1111/BPH.14116.
- [266] J. A.-C. international and undefined 2006, "Melatonin and human rhythms," *Taylor & Francis/ ArendtChronobiology international, 2006•Taylor & Francis*, vol. 23, no. 1–2, pp. 21–37, 2006, doi: 10.1080/07420520500464361.
- [267] C. Vasey, J. McBride, and K. Penta, "Circadian Rhythm Dysregulation and Restoration: The Role of Melatonin," *Nutrients*, vol. 13, no. 10, Oct. 2021, doi: 10.3390/NU13103480.
- [268] G. Gobbi and S. Comai, "Differential function of melatonin MT1 and MT2 receptors in REM and NREM sleep," *Front Endocrinol (Lausanne)*, vol. 10, no. MAR, 2019, doi: 10.3389/FENDO.2019.00087/FULL.
- [269] A. Kauppila, A. Kivelä, A. Pakarinen, and O. Vakkuri, "Inverse seasonal relationship between melatonin and ovarian activity in humans in a region with a strong seasonal contrast in luminosity," *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 65, no. 5, pp. 823–828, 1987, doi: 10.1210/JCEM-65-5-823.

- [270] A. Balik, K. Kretschmannova, ... P. M.-P., and undefined 2004, "Melatonin action in neonatal gonadotrophs," *researchgate.net* A Balik, K Kretschmannova, P Mazna, I Svobodova, H Zemkova *Physiological research*, 2004 • *researchgate.net*, 2004, doi: 10.33549/physiolres.930000.53.S153.
- [271] L. Li and P. E. Vlisides, "Ketamine: 50 Years of Modulating the Mind," *Front Hum Neurosci*, vol. 10, no. NOV2016, Nov. 2016, doi: 10.3389/FNHUM.2016.00612.
- [272] V. H. Maddox, E. F. Godefboi, and R. F. Parcell, "The Synthesis of Phencyclidine and Other 1-Arylcyclohexylamines," *J Med Chem*, vol. 8, no. 2, pp. 230–235, Mar. 1965, doi: 10.1021/JM00326A019.
- [273] G. Chen, C. R. Ensor, D. Russell, and B. Bohner, "THE PHARMACOLOGY OF 1-(1-PHENYLCYCLOHEXYL) PIPERIDINE-HCL," *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, vol. 127, no. 3, 1959.
- [274] E. F. Domino, "History and pharmacology of PCP and PCP-related analogs†," *J Psychoactive Drugs*, vol. 12, no. 3–4, pp. 223–227, 1980, doi: 10.1080/02791072.1980.10471430.
- [275] Herbert. Weingartner and E. S. Parker, "Cognitive-Affective Integration: Some Recent Trends From a Neurobiological Perspective," pp. 27–76, Mar. 2014, doi: 10.4324/9781315802626-7.
- [276] P. White, J. Schüttler, ... A. S.-B. B. J., and undefined 1985, "Comparative pharmacology of the ketamine isomers: studies in volunteers," *academic.oup.com*, Accessed: Jun. 01, 2023. [Online]. Available: <https://academic.oup.com/bja/article-abstract/57/2/197/248721>
- [277] P. White, J. Ham, W. Way, A. T.-T. J. of the American, and undefined 1980, "Pharmacology of ketamine isomers in surgical patients," *pubs.asahq.org*, Accessed: Jun. 01, 2023. [Online]. Available: <https://pubs.asahq.org/anesthesiology/article-abstract/52/3/231/26176>
- [278] J. Idvall, J. Holasek, V. P. S.- Anaesthesia, and undefined 1983, "Rectal ketamine for induction of anaesthesia in children," *Wiley Online Library*, vol. 38, no. 1, pp. 60–64, 1983, doi: 10.1111/j.1365-2044.1983.tb10376.x.
- [279] Y. Yanagihara *et al.*, "Plasma concentration profiles of ketamine and norketamine after administration of various ketamine preparations to healthy Japanese volunteers," *Biopharm Drug Dispos*, vol. 24, no. 1, pp. 37–43, Jan. 2003, doi: 10.1002/BDD.336.
- [280] B. Bunney, W. B.-I. J. of, and undefined 2012, "Rapid-acting antidepressant strategies: mechanisms of action," *academic.oup.com*, doi: 10.1017/S1461145711000927.
- [281] R. C.- Anaesthesia and undefined 2007, "Ketamine," *Wiley Online Library*, vol. 62, no. SUPPL. 1, pp. 48–53, Dec. 2007, doi: 10.1111/j.1365-2044.2007.05298.x.
- [282] S. Fanta, M. Kinnunen, J. T. Backman, and E. Kalso, "Population pharmacokinetics of S-ketamine and norketamine in healthy volunteers after intravenous and oral dosing," *Eur J Clin Pharmacol*, vol. 71, no. 4, pp. 441–447, Mar. 2015, doi: 10.1007/S00228-015-1826-Y/METRICS.
- [283] P. G. Barash, B. F. Cullen, and R. K. Stoelting, "Clinical anesthesia," 2009, Accessed: Jun. 04, 2023. [Online]. Available: <https://books.google.com/books?hl=tr&lr=&id= -YI9P2DLe9UC&oi=fnd&pg=PA1&ots=cl4hjzN7&sig=4jgGWp0FI0QouW6hxtvw5ycj3YY>
- [284] E. S. Schwenk *et al.*, "Consensus Guidelines on the Use of Intravenous Ketamine Infusions for Acute Pain Management From the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, the American Academy of Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists," *Reg Anesth Pain Med*, vol. 43, no. 5, p. 456, Jul. 2018, doi: 10.1097/AAP.0000000000000806.
- [285] Y. Hijazi, R. B.-D. M. and Disposition, and undefined 2002, "Contribution of CYP3A4, CYP2B6, and CYP2C9 isoforms to N-demethylation of ketamine in human liver microsomes," *ASPET*, 2002,

Accessed: Jun. 04, 2023. [Online]. Available:
<https://dmd.aspetjournals.org/content/30/7/853.short>

- [286] P. White, W. Way, A. T.-T. J. of the A. Society, and undefined 1982, "Ketamine—its pharmacology and therapeutic uses," *pubs.asahq.org*, Accessed: Jun. 04, 2023. [Online]. Available: <https://pubs.asahq.org/anesthesiology/article-abstract/56/2/119/26424>
- [287] I. Noppers, E. Olofsen, M. Niesters, ... L. A.-T. J. of the, and undefined 2011, "Effect of rifampicin on S-ketamine and S-norketamine plasma concentrations in healthy volunteers after intravenous S-ketamine administration," *pubs.asahq.org*, Accessed: Jun. 09, 2023. [Online]. Available: <https://pubs.asahq.org/anesthesiology/article-abstract/114/6/1435/12771>
- [288] G. Park, A. Manara, L. Mendel, P. B.- Anaesthesia, and undefined 1987, "Ketamine infusion: its use as a sedative, inotrope and bronchodilator in a critically ill patient," *Wiley Online Library*, vol. 42, no. 9, pp. 98–9133, 1987, doi: 10.1111/j.1365-2044.1987.tb05370.x.
- [289] S. Karch, "The pathology of drug abuse," 1996, Accessed: Jun. 04, 2023. [Online]. Available: <https://www.ojp.gov/ncjrs/virtual-library/abstracts/pathology-drug-abuse-second-edition>
- [290] S. Karch, "The pathology of drug abuse," 1996, Accessed: Jun. 04, 2023. [Online]. Available: <https://www.ojp.gov/ncjrs/virtual-library/abstracts/pathology-drug-abuse-second-edition>
- [291] P. Adamowicz, M. K.-J. of analytical toxicology, and undefined 2005, "Urinary excretion rates of ketamine and norketamine following therapeutic ketamine administration: method and detection window considerations," *academic.oup.com*, vol. 28, Accessed: Jun. 04, 2023. [Online]. Available: <https://academic.oup.com/jat/article-abstract/29/5/376/730685>
- [292] D. A. Haas and D. G. Harper, "Ketamine: A Review of Its Pharmacologic Properties and Use in Ambulatory Anesthesia," *Anesth Prog*, vol. 39, pp. 61–68, 1992.
- [293] J. Schüttler *et al.*, "Pharmacodynamic modeling of the EEG effects of ketamine and its enantiomers in man," *J Pharmacokinet Biopharm*, vol. 15, no. 3, pp. 241–253, Jun. 1987, doi: 10.1007/BF01066320.
- [294] I. Noppers, E. Olofsen, M. Niesters, ... L. A.-T. J. of the, and undefined 2011, "Effect of rifampicin on S-ketamine and S-norketamine plasma concentrations in healthy volunteers after intravenous S-ketamine administration," *pubs.asahq.org*, Accessed: Jun. 05, 2023. [Online]. Available: <https://pubs.asahq.org/anesthesiology/article-abstract/114/6/1435/12771>
- [295] T. Sasaki *et al.*, "Nonstereoselective inhibition of neuronal nicotinic acetylcholine receptors by ketamine isomers," *Anesth Analg*, vol. 91, no. 3, pp. 741–748, 2000, doi: 10.1213/00000539-200009000-00046.
- [296] D. J. Newport, L. L. Carpenter, W. M. McDonald, J. B. Potash, M. Tohen, and C. B. Nemeroff, "Ketamine and other NMDA antagonists: Early clinical trials and possible mechanisms in depression," *American Journal of Psychiatry*, vol. 172, no. 10, pp. 950–966, Oct. 2015, doi: 10.1176/APPI.AJP.2015.15040465/ASSET/IMAGES/LARGE/APPI.AJP.2015.15040465F2.JPEG.
- [297] J. Greenamyre, R. P.- Neurology, and undefined 1994, "Anatomy and physiology of glutamate in the CNS," *europemc.org*, Accessed: Jun. 01, 2023. [Online]. Available: <https://europemc.org/article/med/7526272>
- [298] S. S. Kokane, R. J. Armant, C. A. Bolaños-Guzmán, and L. I. Perrotti, "Overlap in the neural circuitry and molecular mechanisms underlying ketamine abuse and its use as an antidepressant," *Behavioural brain research*, vol. 384, p. 112548, Apr. 2020, doi: 10.1016/J.BBR.2020.112548.

- [299] R. S. Duman, "Ketamine and rapid-acting antidepressants: a new era in the battle against depression and suicide," *F1000Research* 2018 7:659, vol. 7, p. 659, May 2018, doi: 10.12688/f1000research.14344.1.
- [300] F. Guirimand, X. Dupont, ... L. B.-A. &, and undefined 2000, "The effects of ketamine on the temporal summation (wind-up) of the RIII nociceptive flexion reflex and pain in humans," *journals.lww.com*, Accessed: Jun. 01, 2023. [Online]. Available: https://journals.lww.com/anesthesia-analgesia/Fulltext/2000/02000/The_Effects_of_Ketamine_on_the_Temporal_Summation.31.aspx
- [301] T. Gordh, R. Karlsten, and J. Kristensen, "Intervention with Spinal NMDA, Adenosine, and NO Systems for Pain Modulation," <https://doi.org/10.3109/07853899509031964>, vol. 27, no. 2, pp. 229–234, 2009, doi: 10.3109/07853899509031964.
- [302] I. Oye, O. Paulsen, A. M.-J. of P. and Experimental, and undefined 1992, "Effects of ketamine on sensory perception: evidence for a role of N-methyl-D-aspartate receptors.," *ASPET*, Accessed: Jun. 01, 2023. [Online]. Available: <https://jpet.aspetjournals.org/content/260/3/1209.short>
- [303] G. Corssen, E. D.-A. & Analgesia, and undefined 1966, "Dissociative anesthesia: further pharmacologic studies and first clinical experience with the phencyclidine derivative CI-581," *journals.lww.com*, Accessed: Jun. 09, 2023. [Online]. Available: https://journals.lww.com/anesthesia-analgesia/citation/1966/01000/dissociative_anesthesia__further_pharmacologic.7.aspx
- [304] P. Vlisides, T. Bel-Bahar, A. Nelson, ... K. C.-B. journal of, and undefined 2018, "Subanaesthetic ketamine and altered states of consciousness in humans," *Elsevier*, Accessed: Jun. 09, 2023. [Online]. Available: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0007091218302381>
- [305] J. A. McRoberts, H. S. Ennes, J. C. G. Marvizón, M. S. Fanselow, E. A. Mayer, and B. Vissel, "Selective knockdown of NMDA receptors in primary afferent neurons decreases pain during phase 2 of the formalin test," *Neuroscience*, vol. 172, pp. 474–482, Jan. 2011, doi: 10.1016/J.NEUROSCIENCE.2010.10.045.
- [306] H.-Y. Zhou, S.-R. Chen, and H.-L. Pan, "Targeting N-methyl-D-aspartate receptors for treatment of neuropathic pain," *Expert Rev Clin Pharmacol*, vol. 4, no. 3, pp. 379–388, 2011.
- [307] M. Tuchman, J. A. Barrett, S. Donevan, T. G. Hedberg, and C. P. Taylor, "Central sensitization and CaV α 2 δ ligands in chronic pain syndromes: Pathologic processes and pharmacologic effect," *Journal of Pain*, vol. 11, no. 12, pp. 1241–1249, 2010, doi: 10.1016/J.JPAIN.2010.02.024.
- [308] C. J. Woolf, "Pain: Moving from Symptom Control toward Mechanism-Specific Pharmacologic Management," *Ann Intern Med*, vol. 140, no. 6, pp. 441–451, Mar. 2004, doi: 10.7326/0003-4819-140-8-200404200-00010.
- [309] S. Natoli and A. Online, "The multiple faces of ketamine in anaesthesia and analgesia", doi: 10.7573/dic.2020-12-8.
- [310] E. A. Golubeva, M. I. Lavrov, E. V. Radchenko, and V. A. Palyulin, "Diversity of AMPA Receptor Ligands: Chemotypes, Binding Modes, Mechanisms of Action, and Therapeutic Effects," *Biomolecules*, vol. 13, no. 1, Jan. 2023, doi: 10.3390/BIOM13010056.
- [311] K. B. Hansen *et al.*, "Structure, Function, and Pharmacology of Glutamate Receptor Ion Channels," *Pharmacol Rev*, vol. 73, no. 4, pp. 1469–1658, Oct. 2021, doi: 10.1124/PHARMREV.120.000131.
- [312] C. Bjorkholm, C. Björkholm, K. Jardemark, B. Schilström, and T. H. Svensson, "Ketamine-like effects of a combination of olanzapine and fluoxetine on AMPA and NMDA receptor-mediated

- transmission in the medial prefrontal cortex of the rat," *Elsevier*, doi: 10.1016/j.euroneuro.2015.07.002.
- [313] Z.-Q. Zhou *et al.*, "Ketamine-induced antidepressant effects are associated with AMPA receptors-mediated upregulation of mTOR and BDNF in rat hippocampus and prefrontal cortex," *cambridge.org*, doi: 10.1016/j.eurpsy.2013.10.005.
- [314] R. Duman, G. Aghajanian, G. Sanacora, J. K.-N. medicine, and undefined 2016, "Synaptic plasticity and depression: new insights from stress and rapid-acting antidepressants," *nature.com*, Accessed: Jun. 09, 2023. [Online]. Available: <https://www.nature.com/articles/nm.4050>
- [315] C. Yang, Y. M. Hu, Z. Q. Zhou, G. F. Zhang, and J. J. Yang, "Acute administration of ketamine in rats increases hippocampal BDNF and mTOR levels during forced swimming test," *Ups J Med Sci*, vol. 118, no. 1, pp. 3–8, Mar. 2013, doi: 10.3109/03009734.2012.724118.
- [316] P. Zanos, R. Moaddel, P. Morris, P. Georgiou, J. F.- Nature, and undefined 2016, "NMDAR inhibition-independent antidepressant actions of ketamine metabolites," *nature.com*, Accessed: Jun. 01, 2023. [Online]. Available: <https://www.nature.com/articles/nature17998>
- [317] G. Sanacora, A. S.- Neuropsychopharmacology, and undefined 2015, "Ketamine: promising path or false prophecy in the development of novel therapeutics for mood disorders?," *nature.com*, Accessed: Jun. 09, 2023. [Online]. Available: <https://www.nature.com/articles/npp2014261>
- [318] R. M. Berman *et al.*, "Antidepressant effects of ketamine in depressed patients," *Elsevier*, vol. 47, pp. 351–354, 2000, Accessed: Jun. 09, 2023. [Online]. Available: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006322399002309>
- [319] A. Gupta, L. A. Devi, and I. Gomes, "Potentiation of μ -opioid receptor-mediated signaling by ketamine," *J Neurochem*, vol. 119, no. 2, 2011, doi: 10.1111/j.1471-4159.2011.07361.x.
- [320] K. Hirota, H. Okawa, B. Appadu, ... D. G.-, and undefined 1999, "Stereoselective interaction of ketamine with recombinant mu, kappa, and delta opioid receptors expressed in Chinese hamster ovary cells.," *europemc.org*, Accessed: Jun. 10, 2023. [Online]. Available: <https://europemc.org/article/med/9915326>
- [321] R. Schmid, A. Sandler, J. K.- Pain, and undefined 1999, "Use and efficacy of low-dose ketamine in the management of acute postoperative pain: a review of current techniques and outcomes," *Elsevier*, Accessed: Jun. 10, 2023. [Online]. Available: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304395999000445>
- [322] G. Horvath, G. Joo, I. Dobos, W. Klimscha, G. Toth, and G. Benedek, "The synergistic antinociceptive interactions of endomorphin-1 with dexmedetomidine and/or S(+)-ketamine in rats," *Anesth Analg*, vol. 93, no. 4, pp. 1018–1024, 2001, doi: 10.1097/00000539-200110000-00044.
- [323] K. Hirota, H. Okawa, B. L. Appadu, D. K. Grandy, L. A. Devi, and D. G. Lambert, "Stereoselective Interaction of Ketamine with Recombinant [micro sign], [small kappa, Greek], and [small delta, Greek] Opioid Receptors Expressed in Chinese Hamster Ovary Cells," *Anesthesiology*, vol. 90, no. 1, pp. 174–182, Jan. 1999, doi: 10.1097/00000542-199901000-00023.
- [324] N. Franks, W. L.- Nature, and undefined 1994, "Molecular and cellular mechanisms of general anaesthesia," *nature.com*, 1994, Accessed: Jun. 10, 2023. [Online]. Available: <https://www.nature.com/articles/367607a0>
- [325] M. Irifune, T. Sato, Y. Kamata, ... T. N.-A. &, and undefined 2000, "Evidence for GABAA receptor agonistic properties of ketamine: convulsive and anesthetic behavioral models in mice," *journals.lww.com*, Accessed: Jun. 02, 2023. [Online]. Available:

- https://journals.lww.com/anesthesia-analgesia/fulltext/2000/07000/Evidence_for_GABAA_Receptor_Agonistic_Properties.43.aspx
- [326] P. W. Gage and B. Robertson, "Prolongation of inhibitory postsynaptic currents by pentobarbitone, halothane and ketamine in CA1 pyramidal cells in rat hippocampus.," *Br J Pharmacol*, vol. 85, no. 3, p. 675, 1985, doi: 10.1111/J.1476-5381.1985.TB10563.X.
- [327] T. Yamakura, ... L. C.-N.-T. J. of the, and undefined 2000, "Subunit-dependent inhibition of human neuronal nicotinic acetylcholine receptors and other ligand-gated ion channels by dissociative anesthetics ketamine and," *pubs.asahq.org*, Accessed: Jun. 02, 2023. [Online]. Available: <https://pubs.asahq.org/anesthesiology/article-abstract/92/4/1144/408>
- [328] N. Lindefors, S. Barati, and W. T. O'Connor, "Differential effects of single and repeated ketamine administration on dopamine, serotonin and GABA transmission in rat medial prefrontal cortex," *Brain Res*, vol. 759, no. 2, pp. 205–212, Jun. 1997, doi: 10.1016/S0006-8993(97)00255-2.
- [329] X. Chen, S. Shu, D. B.-J. of Neuroscience, and undefined 2009, "HCN1 channel subunits are a molecular substrate for hypnotic actions of ketamine," *Soc Neuroscience*, 2009, doi: 10.1523/JNEUROSCI.3481-08.2009.
- [330] M. Irnaten, J. Wang, ... K. C.-T. J. of the, and undefined 2002, "Ketamine inhibits sodium currents in identified cardiac parasympathetic neurons in nucleus ambiguus," *pubs.asahq.org*, Accessed: Jun. 02, 2023. [Online]. Available: <https://pubs.asahq.org/anesthesiology/article-abstract/96/3/659/39887>
- [331] E. Olofsen *et al.*, "The dose-dependent effect of S(+)-ketamine on cardiac output in healthy volunteers and complex regional pain syndrome type 1 chronic pain patients," *Anesth Analg*, vol. 115, no. 3, pp. 536–546, Sep. 2012, doi: 10.1213/ANE.0B013E31825496F6.
- [332] C. Timm, U. Linstedt, T. Weiss, M. Zenz, and C. Maier, "Sympathomimetische Effekte auch bei niedriger Dosierung von Esketamin," *Anaesthesist*, vol. 4, no. 57, pp. 338–346, 2008, doi: 10.1007/S00101-008-1331-0.
- [333] Z. Suleiman, I. Kolawole, ... B. B. the west A. college of, and undefined 2012, "Evaluation of the cardiovascular stimulation effects after induction of anaesthesia with ketamine," *ncbi.nlm.nih.gov*, Accessed: Jun. 10, 2023. [Online]. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4170283/>
- [334] H. C. Hemmings and T. D. Egan, "Pharmacology and physiology for anesthesia : foundations and clinical application," p. 922.
- [335] A. BARAKA, T. H.-A. & Analgesia, and undefined 1973, "Catecholamine levels after ketamine anesthesia in man," *journals.lww.com*, Accessed: Jun. 10, 2023. [Online]. Available: https://journals.lww.com/anesthesia-analgesia/Citation/1973/03000/Catecholamine_Levels_After_Ketamine_Anesthesia_In.12.aspx
- [336] A. Dahan *et al.*, "S(+)-ketamine effect on experimental pain and cardiac output: A population pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling study in healthy volunteers," *Anesthesiology*, vol. 111, no. 4, pp. 892–903, 2009, doi: 10.1097/ALN.0B013E3181B437B1.
- [337] G. Smith, J. Thorburn, J. Vance, D. B.- Anaesthesia, and undefined 1979, "The effects of ketamine on the canine coronary circulation.," *europemc.org*, vol. 34, no. 6, pp. 555–561, 1979, doi: 10.1111/j.1365-2044.1979.tb06341.x.
- [338] M. De Kock, S. Loix, and P. Lavand'homme, "Ketamine and Peripheral Inflammation," *CNS Neurosci Ther*, vol. 19, no. 6, pp. 403–410, Jun. 2013, doi: 10.1111/CNS.12104.

- [339] T. Gulick, M. K. Chung, S. J. Pieper, L. G. Lange, and G. F. Schreiner, "Interleukin 1 and tumor necrosis factor inhibit cardiac myocyte beta-adrenergic responsiveness.," *Proc Natl Acad Sci U S A*, vol. 86, no. 17, p. 6753, 1989, doi: 10.1073/PNAS.86.17.6753.
- [340] N. K. Worrall *et al.*, "Inflammatory cell-derived NO modulates cardiac allograft contractile and electrophysiological function," <https://doi.org/10.1152/ajpheart.1997.273.1.H28>, vol. 273, no. 1 42-1, 1997, doi: 10.1152/AJPHEART.1997.273.1.H28.
- [341] G. E. Hill, J. L. Anderson, and E. R. Lyden, "Ketamine Inhibits the Proinflammatory Cytokine-Induced Reduction of Cardiac Intracellular cAMP Accumulation," *Anesth Analg*, vol. 87, no. 5, pp. 1015–1019, Nov. 1998, doi: 10.1213/0000539-199811000-00006.
- [342] R. A. Neff, J. Wang, S. Baxi, C. Evans, and D. Mendelowitz, "Respiratory sinus arrhythmia: Endogenous activation of nicotinic receptors mediates respiratory modulation of brainstem cardioinhibitory parasympathetic neurons," *Circ Res*, vol. 93, no. 6, pp. 565–572, Sep. 2003, doi: 10.1161/01.RES.0000090361.45027.5B.
- [343] D. W. Blake and P. I. Korner, "Effects of ketamine and althesin anesthesia on baroreceptor-heart rate reflex and hemodynamics of intact and pontine rabbits," *J Auton Nerv Syst*, vol. 5, no. 2, pp. 145–154, Mar. 1982, doi: 10.1016/0165-1838(82)90035-2.
- [344] P. Dillon, J. Copeland, K. J.-D. and alcohol dependence, and undefined 2003, "Patterns of use and harms associated with non-medical ketamine use," *Elsevier*, Accessed: Jun. 10, 2023. [Online]. Available: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0376871602002430>
- [345] Y. Li *et al.*, "Ketamine-induced ventricular structural, sympathetic and electrophysiological remodelling: Pathological consequences and protective effects of metoprolol," *Br J Pharmacol*, vol. 165, no. 6, pp. 1748–1756, 2012, doi: 10.1111/J.1476-5381.2011.01635.X.
- [346] G. D.-B. J. of Anaesthesia and undefined 1989, "Influence of thiopentone on upper airway muscles," *Elsevier*, Accessed: Jun. 13, 2023. [Online]. Available: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0007091217471194>
- [347] M. Eikermann, P. Fassbender, ... S. Z.-T. J. of the, and undefined 2009, "Pentobarbital dose-dependently increases respiratory genioglossus muscle activity while impairing diaphragmatic function in anesthetized rats," *pubs.asahq.org*, Accessed: Jun. 13, 2023. [Online]. Available: <https://pubs.asahq.org/anesthesiology/article-abstract/110/6/1327/10672>
- [348] M. Eikermann *et al.*, "Ketamine Activates Breathing and Abolishes the Coupling between Loss of Consciousness and Upper Airway Dilator Muscle Dysfunction," 2011, Accessed: Jun. 13, 2023. [Online]. Available: <http://pubs.asahq.org/anesthesiology/article-pdf/116/1/35/256174/0000542-201201000-00014.pdf>
- [349] T. Nishino, M. Shirahata, T. Yonezawa, Y. H.- Anesthesiology, and undefined 1984, "Comparison of changes in the hypoglossal and the phrenic nerve activity in response to increasing depth of anesthesia in cats.," *europemc.org*, Accessed: Jun. 13, 2023. [Online]. Available: <https://europemc.org/article/med/6691591>
- [350] B. S. Von Ungern-Sternberg *et al.*, "A deeper level of ketamine anesthesia does not affect functional residual capacity and ventilation distribution in healthy preschool children," *Paediatr Anaesth*, vol. 17, no. 12, pp. 1150–1155, Dec. 2007, doi: 10.1111/J.1460-9592.2007.02335.X.
- [351] S. Sinha, B. Joshiraj, ... L. C.-J. of, and undefined 2014, "A comparison of dexmedetomidine plus ketamine combination with dexmedetomidine alone for awake fiberoptic nasotracheal intubation: a randomized," *ncbi.nlm.nih.gov*, Accessed: Jun. 10, 2023. [Online]. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4234788/>
- [352] M. Iravani, S. W.-J. of clinical anesthesia, and undefined 2008, "Dexmedetomidine and ketamine for fiberoptic intubation in a child with severe mandibular hypoplasia," *Elsevier*, Accessed: Jun.

- 10, 2023. [Online]. Available: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S095281800800189X>
- [353] B. G. Jørgensen, "Ketamine as a broncholytic agent in status asthmaticus and as an anesthetic for patients with bronchial asthma," *Ugeskr Laeger*, vol. 154, no. 31, pp. 2132–2135, 1992.
- [354] R. H. Brown and E. M. Wagner, "Mechanisms of Bronchoprotection by Anesthetic Induction Agents Propofol versus Ketamine," *Anesthesiology*, vol. 90, no. 3, pp. 822–828, Mar. 1999, doi: 10.1097/00000542-199903000-00025.
- [355] O. Gateau, J.-L. Bourgain, and J. Benveniste, "EFFECTS OF KETAMINE ON ISOLATED HUMAN BRONCHIAL PREPARATIONS," *Br. J. Anaesth*, vol. 63, pp. 692–695, 1989, doi: 10.1093/bja/63.6.692.
- [356] S. Green, B. K.-A. of emergency medicine, and undefined 2004, "Clinical practice guideline for emergency department ketamine dissociative sedation in children," *Elsevier*, vol. 44, pp. 460–471, 2004, doi: 10.1016/j.annemergmed.2004.06.006.
- [357] D. B. Carr *et al.*, "Safety and efficacy of intranasal ketamine for the treatment of breakthrough pain in patients with chronic pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled," *Elsevier*, doi: 10.1016/j.pain.2003.07.001.
- [358] A. Mayell and D. Natusch, "Anosmia - A potential complication of intranasal ketamine," *Anaesthesia*, vol. 64, no. 4, pp. 457–458, 2009, doi: 10.1111/J.1365-2044.2009.05911.X.
- [359] I. G. Campbell and I. Feinberg, "NREM delta stimulation following MK-801 is a response of sleep systems," *J Neurophysiol*, vol. 76, no. 6, pp. 3714–3720, 1996, doi: 10.1152/JN.1996.76.6.3714.
- [360] Z. Wang *et al.*, "Quantitative phosphoproteomic analysis of the molecular substrates of sleep need," *nature.com*, Accessed: Jun. 13, 2023. [Online]. Available: <https://www.nature.com/articles/s41586-018-0218-8>
- [361] C. Chen, M. Hardy, J. Zhang, ... G. L.-... and biophysical research, and undefined 2006, "Altered NMDA receptor trafficking contributes to sleep deprivation-induced hippocampal synaptic and cognitive impairments," *Elsevier*, Accessed: Jun. 13, 2023. [Online]. Available: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006291X05027695>
- [362] C. Z. Jr, N. Brutsche, ... L. I.-B., and undefined 2012, "Replication of ketamine's antidepressant efficacy in bipolar depression: a randomized controlled add-on trial," *Elsevier*, Accessed: Jun. 13, 2023. [Online]. Available: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006322311012108>
- [363] J. Gillin, W. Duncan, ... K. P.-A. of general, and undefined 1979, "Successful separation of depressed, normal, and insomniac subjects by EEG sleep data," *jamanetwork.com*, Accessed: Jun. 13, 2023. [Online]. Available: <https://jamanetwork.com/journals/jamapsychiatry/article-abstract/492041>
- [364] W. D. Jr, S. Sarasso, ... F. F.-I. J., and undefined 2013, "Concomitant BDNF and sleep slow wave changes indicate ketamine-induced plasticity in major depressive disorder," *academic.oup.com*, Accessed: Jun. 14, 2023. [Online]. Available: <https://academic.oup.com/ijnp/article-abstract/16/2/301/623566>
- [365] R. L.-I. clinical psychopharmacology and undefined 2006, "Sleep disturbances and depression: a challenge for antidepressants," *journals.lww.com*, Accessed: Jun. 18, 2023. [Online]. Available: https://journals.lww.com/intclinpsychopharm/Fulltext/2006/02001/Sleep_disturbances_and_depression__a_challenge_for.5.aspx

- [366] S. Frey *et al.*, “Young women with major depression live on higher homeostatic sleep pressure than healthy controls,” *Taylor & Francis*, vol. 29, no. 3, pp. 278–294, Apr. 2012, doi: 10.3109/07420528.2012.656163.
- [367] B. Song and J. Zhu, “A Novel Application of Ketamine for Improving Perioperative Sleep Disturbances,” *Nat Sci Sleep*, vol. 13, p. 2251, 2021, doi: 10.2147/NSS.S341161.
- [368] W. C. Duncan *et al.*, “Motor-Activity Markers of Circadian Timekeeping Are Related to Ketamine’s Rapid Antidepressant Properties,” *Biol Psychiatry*, vol. 82, no. 5, pp. 361–369, Sep. 2017, doi: 10.1016/J.BIOPSYCH.2017.03.011.
- [369] J. Bagley, B. M.- Neuroscience, and undefined 1997, “Temporal dynamics of glutamate efflux in the prefrontal cortex and in the hippocampus following repeated stress: effects of pretreatment with saline or,” *Elsevier*, Accessed: Jun. 13, 2023. [Online]. Available: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0306452296004356>
- [370] C. Zhao, B. E. Eisinger, T. M. Driessen, and S. C. Gammie, “Addiction and reward-related genes show altered expression in the postpartum nucleus accumbens,” *Front Behav Neurosci*, vol. 8, no. November, Nov. 2014, doi: 10.3389/FNBEH.2014.00388/FULL.
- [371] M. M. Bellet, M. P. Vawter, B. G. Bunney, W. E. Bunney, and P. Sassone-Corsi, “Ketamine influences CLOCK:BMAL1 function leading to altered circadian gene expression,” *PLoS One*, vol. 6, no. 8, Aug. 2011, doi: 10.1371/JOURNAL.PONE.0023982.
- [372] C. S. Wang, E. T. Kavalali, and L. M. Monteggia, “BDNF signaling in context: From synaptic regulation to psychiatric disorders,” *Cell*, vol. 185, no. 1, pp. 62–76, Jan. 2022, doi: 10.1016/J.CELL.2021.12.003.
- [373] C. S. Colwell and M. Menaker, “NMDA as Well as Non-NMDA Receptor Antagonists Can Prevent the Phase-Shifting Effects of Light on the Circadian System of the Golden Hamster,” *J Biol Rhythms*, vol. 7, no. 2, pp. 125–136, 1992, doi: 10.1177/074873049200700204.
- [374] H. Abe, B. R.-N. letters, and undefined 1992, “Stimulation of the hamster ventral lateral geniculate nucleus induces Fos-like immunoreactivity in suprachiasmatic nucleus cells,” *Elsevier*, Accessed: Jun. 13, 2023. [Online]. Available: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/030439409290835U>
- [375] Y. Harada, M. Sakai, N. Kurabayashi, ... T. H.-J. of B., and undefined 2005, “Ser-557-phosphorylated mCRY2 is degraded upon synergistic phosphorylation by glycogen synthase kinase-3 β ,” *ASBMB*, Accessed: Jun. 18, 2023. [Online]. Available: [https://www.jbc.org/article/S0021-9258\(20\)79289-6/abstract](https://www.jbc.org/article/S0021-9258(20)79289-6/abstract)
- [376] J. W. Kim, K. Suzuki, E. T. Kavalali, and L. M. Monteggia, “Bridging rapid and sustained antidepressant effects of ketamine,” *Trends Mol Med*, vol. 29, no. 5, pp. 364–375, May 2023, doi: 10.1016/J.MOLMED.2023.02.003.
- [377] S. Maeng, C. Z. J.-C. psychiatry reports, and undefined 2007, “The role of glutamate in mood disorders: results from the ketamine in major depression study and the presumed cellular mechanism underlying its antidepressant,” *Springer*, vol. 9, no. 6, pp. 467–474, 2018, doi: 10.1007/s11920-007-0063-1.
- [378] I. Mendez-David *et al.*, “S 47445 produces antidepressant- and anxiolytic-like effects through neurogenesis dependent and independent mechanisms,” *Front Pharmacol*, vol. 8, no. JUL, Jul. 2017, doi: 10.3389/FPHAR.2017.00462/FULL.
- [379] A. Ahnaou, H. Huysmans, R. Biermans, N. V. Manyakov, and W. H. I. M. Drinkenburg, “Ketamine: differential neurophysiological dynamics in functional networks in the rat brain,” *Transl Psychiatry*, vol. 7, no. 9, Sep. 2017, doi: 10.1038/TP.2017.198.

- [380] I. Feinberg and I. G. Campbell, "Ketamine administration during waking increases delta eeg intensity in rat sleep," *Neuropsychopharmacology*, vol. 9, no. 1, pp. 41–48, 1993, doi: 10.1038/NPP.1993.41.
- [381] I. O. Ebrahim, R. S. Howard, M. D. Kopelman, M. K. Sharief, and D. A. J. Williams, "The Hypocretin/Orexin System," <https://doi.org/10.1177/014107680209500503>, vol. 95, no. 5, pp. 227–230, May 2002, doi: 10.1177/014107680209500503.
- [382] M. Gezmen Karadağ, M. Aksoy, H. Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, B. Bilimleri Kliniği, H. Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü, and B. Bilimleri Ana Bilim Dalı, "Derleme Narkolepsi ve Oreksinler Narcolepsy and Orexins".
- [383] T. Kushikata *et al.*, "Ketamine and propofol have opposite effects on postanesthetic sleep architecture in rats: relevance to the endogenous sleep–wakefulness substances orexin and melanin-concentrating hormone," *J Anesth*, vol. 30, no. 3, pp. 437–443, Jun. 2016, doi: 10.1007/S00540-016-2161-X.
- [384] J. L. Vande Voort *et al.*, "Antisuicidal response following ketamine infusion is associated with decreased nighttime wakefulness in major depressive disorder and bipolar disorder," *Journal of Clinical Psychiatry*, vol. 78, no. 8, pp. 1068–1074, Sep. 2017, doi: 10.4088/JCP.15M10440.
- [385] M. Agargun, R. C.-P. research, and undefined 2003, "REM sleep, dream variables and suicidality in depressed patients," *Elsevier*, Accessed: Jun. 18, 2023. [Online]. Available: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165178103001112>
- [386] H. Breivik, P. Borchgrevink, ... S. A.-B. journal of, and undefined 2008, "Assessment of pain," *academic.oup.comH Breivik, PC Borchgrevink, SM Allen, LA Rosseland, L Romundstad, EK Breivik HalsBritish journal of anaesthesia, 2008•academic.oup.com*, Accessed: Jul. 29, 2023. [Online]. Available: <https://academic.oup.com/bja/article-abstract/101/1/17/357820>
- [387] P. F. White and D. Song, "New Criteria for Fast-Tracking After Outpatient Anesthesia," *Anesth Analg*, vol. 88, no. 5, pp. 1069–1072, May 1999, doi: 10.1213/00000539-199905000-00018.
- [388] "Cosmetic surgery National Data Bank: statistics 2012.," *Aesthetic surgery journal / the American Society for Aesthetic Plastic surgery*, vol. 33, no. 2 Suppl, Jul. 2013, doi: 10.1177/1090820x14542571.
- [389] S. Loghmani, S. Loghmani, H. Baghi, M. A. Hoghoughi, and F. Dalvi, "Demographic Characteristics of Patients Undergoing Rhinoplasty: A Single Center Two-Time-Period Comparison," *World J Plast Surg*, vol. 6, no. 3, p. 275, Sep. 2017, Accessed: Aug. 09, 2023. [Online]. Available: </pmc/articles/PMC5714970/>
- [390] P. F. T. B. Crosara *et al.*, "Rhinoplasty Complications and Reoperations: Systematic Review," *Int Arch Otorhinolaryngol*, vol. 21, no. 1, pp. 97–101, Jan. 2017, doi: 10.1055/S-0036-1586489.
- [391] S. Doğanay, K. Sözmen, S. Kalaça, and B. Ünal, "Türkiye’de toplumda sigara içme sıklığı nasıl değişiyor?," *Türkiye Halk Sağlığı Dergisi*, vol. 10, no. 2, 2012.
- [392] D. Lin, X. Huang, Y. Sun, C. Wei, and A. Wu, "Perioperative Sleep Disorder: A Review," *Front Med (Lausanne)*, vol. 8, Jun. 2021, doi: 10.3389/FMED.2021.640416.
- [393] B. Zhang, Y. W.- Sleep, and undefined 2006, "Sex differences in insomnia: a meta-analysis," *academic.oup.comB Zhang, YK WingSleep, 2006•academic.oup.com*, Accessed: Aug. 20, 2023. [Online]. Available: <https://academic.oup.com/sleep/article-abstract/29/1/85/2708069>
- [394] V. Ibáñez, J. Silva, and O. Cauli, "A survey on sleep assessment methods," *PeerJ*, vol. 2018, no. 5, p. e4849, May 2018, doi: 10.7717/PEERJ.4849/TABLE-6.

- [395] P. S. Jensen, K. Specht, and H. Mainz, "Sleep quality among orthopaedic patients in Denmark – A nationwide cross-sectional study," *Int J Orthop Trauma Nurs*, vol. 40, p. 100812, Feb. 2021, doi: 10.1016/J.IJOTN.2020.100812.
- [396] M. Louis *et al.*, "Patient-related factors may influence nursing perception of sleep in the Intensive Care Unit," *PLoS One*, vol. 15, no. 1, Jan. 2020, doi: 10.1371/JOURNAL.PONE.0226323.
- [397] H. Mannion, D. Molloy, R. O.-I. journal of, and undefined 2019, "Sleep disturbance in older patients in the emergency department: prevalence, predictors and associated outcomes," *mdpi.com* H Mannion, DW Molloy, R O'Caomh International journal of environmental research and public health, 2019 • mdpi.com, Accessed: Aug. 20, 2023. [Online]. Available: <https://www.mdpi.com/1660-4601/16/19/3577>
- [398] M. Naguib *et al.*, "The effects of melatonin premedication on propofol and thiopental induction dose-response curves: a prospective, randomized, double-blind study," *Anesth Analg*, vol. 103, no. 6, pp. 1448–1452, Dec. 2006, doi: 10.1213/01.ANE.0000244534.24216.3A.
- [399] L. P. H. Andersen, M. U. Werner, J. Rosenberg, and I. Gögenur, "A systematic review of perioperative melatonin," *Anaesthesia*, vol. 69, no. 10, pp. 1163–1171, 2014, doi: 10.1111/ANA.12717.
- [400] A. Norouzi, S. Fateh, H. Modir, A. Kamali, and L. Akrami, "Premedication effect of melatonin on propofol induction dose for anesthesia, anxiety, orientation and sedation after abdominal surgery: a double-blinded randomized trial," *Med Gas Res*, vol. 9, no. 2, pp. 62–67, Jun. 2019, doi: 10.4103/2045-9912.260646.
- [401] R. Kumar *et al.*, "Role of melatonin in attenuation of hemodynamic response to intubation and anesthetic requirements: a randomized, controlled, double-blind study," *Braz J Anesthesiol*, vol. 73, no. 4, Jul. 2023, doi: 10.1016/J.BJANE.2021.08.011.
- [402] L. Zhou, H. Yang, Y. Hai, and Y. Cheng, "Perioperative Low-Dose Ketamine for Postoperative Pain Management in Spine Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials," *Pain Res Manag*, vol. 2022, 2022, doi: 10.1155/2022/1507097.
- [403] C. A. Potvin, J. Green, B. Pan, Y. N. Al Hamarneh, and D. Dillane, "A prospective observational study of the efficacy of ketamine for rescue analgesia in the postanesthesia recovery unit," *Canadian Journal of Anesthesia/Journal canadien d'anesthésie* 2023 70:5, vol. 70, no. 5, pp. 836–841, Feb. 2023, doi: 10.1007/S12630-023-02398-2.
- [404] C. Chen, Q. Pang, A. Tu, J. Wang, and F. Tu, "Effect of low-dose ketamine on MACBAR of sevoflurane in laparoscopic cholecystectomy: A randomized controlled trial," *J Clin Pharm Ther*, vol. 46, no. 1, pp. 121–127, Feb. 2021, doi: 10.1111/JCPT.13263.
- [405] D. Qiu *et al.*, "Effect of Intraoperative Esketamine Infusion on Postoperative Sleep Disturbance After Gynecological Laparoscopy: A Randomized Clinical Trial," *JAMA Netw Open*, vol. 5, no. 12, p. E2244514, Dec. 2022, doi: 10.1001/JAMANETWORKOPEN.2022.44514.
- [406] J. Bonaventura *et al.*, "Pharmacological and behavioral divergence of ketamine enantiomers: implications for abuse liability," *Mol Psychiatry*, vol. 26, no. 11, pp. 6704–6722, Nov. 2021, doi: 10.1038/S41380-021-01093-2.
- [407] J. Dong, S. Min, Q. Chen, H. Qiu, and L. Ren, "Subanesthetic Dose of Ketamine Administered before Each Electroconvulsive Therapy Session Improves Antidepressant and Sleep Quality Outcomes: A Randomized, Controlled Trial," *Journal of ECT*, vol. 39, no. 4, pp. 263–268, Dec. 2023, doi: 10.1097/YCT.0000000000000938.
- [408] F. Yousaf, E. Seet, L. Venkatraghavan, A. Abrishami, and F. Chung, "Efficacy and safety of melatonin as an anxiolytic and analgesic in the perioperative period: a qualitative systematic

- review of randomized trials,” *Anesthesiology*, vol. 113, no. 4, pp. 968–976, 2010, doi: 10.1097/ALN.0B013E3181E7D626.
- [409] L. P. H. Andersen *et al.*, “Pharmacokinetics of high-dose intravenous melatonin in humans,” *J Clin Pharmacol*, vol. 56, no. 3, pp. 324–329, Mar. 2016, doi: 10.1002/JCPH.592.
- [410] E. C. V. Brinck *et al.*, “Perioperative intravenous ketamine for acute postoperative pain in adults,” *Cochrane Database Syst Rev*, vol. 12, no. 12, Dec. 2018, doi: 10.1002/14651858.CD012033.PUB4.
- [411] P. Wang, M. Song, X. Wang, Y. Zhang, and Y. Wu, “Effect of esketamine on opioid consumption and postoperative pain in thyroidectomy: A randomized controlled trial,” *Br J Clin Pharmacol*, vol. 89, no. 8, Aug. 2023, doi: 10.1111/BCP.15726.
- [412] I. Gögenur, T. Bisgaard, S. Burgdorf, E. Van Someren, and J. Rosenberg, “Disturbances in the circadian pattern of activity and sleep after laparoscopic versus open abdominal surgery,” *Surg Endosc*, vol. 23, no. 5, pp. 1026–1031, 2009, doi: 10.1007/S00464-008-0112-9.
- [413] F. Chung, P. Liao, H. Elsaid, C. M. Shapiro, and W. Kang, “Factors Associated with Postoperative Exacerbation of Sleep-disordered Breathing,” *Anesthesiology*, vol. 120, no. 2, pp. 299–311, Feb. 2014, doi: 10.1097/ALN.000000000000041.
- [414] A. J. Cronin, J. C. Keifer, M. F. Davies, T. S. King, and E. O. Bixler, “Melatonin secretion after surgery,” *Lancet*, vol. 356, no. 9237, pp. 1244–1245, Oct. 2000, doi: 10.1016/S0140-6736(00)02795-1.
- [415] N. Buscemi *et al.*, “The efficacy and safety of exogenous melatonin for primary sleep disorders. A meta-analysis,” *J Gen Intern Med*, vol. 20, no. 12, pp. 1151–1158, Dec. 2005, doi: 10.1111/J.1525-1497.2005.0243.X.
- [416] L. M. Borowicz, M. A. Goldsborough, O. A. Selnes, and G. M. McKhann, “Neuropsychologic change after cardiac surgery: a critical review,” *J Cardiothorac Vasc Anesth*, vol. 10, no. 1, pp. 105–112, 1996, doi: 10.1016/S1053-0770(96)80185-6.
- [417] S. A. Rahman, L. Kayumov, and C. M. Shapiro, “Antidepressant action of melatonin in the treatment of Delayed Sleep Phase Syndrome,” *Sleep Med*, vol. 11, no. 2, pp. 131–136, Feb. 2010, doi: 10.1016/J.SLEEP.2009.07.013.
- [418] J. E. Nagtegaal, M. W. Laurant, G. A. Kerkhof, M. G. Smits, Y. G. Van Der Meer, and A. M. L. Coenen, “Effects of melatonin on the quality of life in patients with delayed sleep phase syndrome,” *J Psychosom Res*, vol. 48, no. 1, pp. 45–50, Jan. 2000, doi: 10.1016/S0022-3999(99)00075-6.
- [419] U. Kaur, B. K. Pathak, A. Singh, and S. S. Chakrabarti, “Esketamine: a glimmer of hope in treatment-resistant depression,” *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, vol. 271, no. 3, pp. 417–429, Apr. 2021, doi: 10.1007/S00406-019-01084-Z.
- [420] W. Barrett, M. Buxhoeveden, and S. Dhillon, “Ketamine: a versatile tool for anesthesia and analgesia,” *Curr Opin Anaesthesiol*, vol. 33, no. 5, pp. 633–638, Oct. 2020, doi: 10.1097/ACO.0000000000000916.
- [421] A. Ahnaou, H. Huysmans, R. Biermans, N. V. Manyakov, and W. H. I. M. Drinkenburg, “Ketamine: differential neurophysiological dynamics in functional networks in the rat brain,” *Transl Psychiatry*, vol. 7, no. 9, Sep. 2017, doi: 10.1038/TP.2017.198.
- [422] I. Feinberg and I. G. Campbell, “Ketamine administration during waking increases delta EEG intensity in rat sleep,” *Neuropsychopharmacology*, vol. 9, no. 1, pp. 41–48, 1993, doi: 10.1038/NPP.1993.41.

- [423] J. Dong, S. Min, Q. Chen, H. Qiu, and L. Ren, "Subanesthetic Dose of Ketamine Administered Before Each Electroconvulsive Therapy Session Improves Antidepressant and Sleep Quality Outcomes: A Randomized, Controlled Trial," *J ECT*, 9900, [Online]. Available: https://journals.lww.com/ectjournal/fulltext/9900/subanesthetic_dose_of_ketamine_administered_before.97.aspx