

# Melatonin Premedikasyonunun Epidural Anestezi Yapılan Hastalarda İntraoperatif ve Postoperatif Hemodinamik Parametreler, Periferik Oksijen Satürasyonu, Postoperatif Anksiyete ve Kognitif Fonksiyonlar Üzerine Etkilerinin İncelenmesi

Melis Tosun   
Fevzi Toraman

*Investigation of the Effects of Melatonin Premedication on Intraoperative and Postoperative Hemodynamic Parameters, Peripheral Oxygen Saturation, Postoperative Anxiety and Cognitive Functions in Patients Undergoing Epidural Anesthesia*

Cite as: Tosun M, Toraman F. Melatonin premedikasyonunun epidural anestezi yapılan hastalarda intraoperatif ve postoperatif hemodinamik parametreler, periferik oksijen satürasyonu, postoperatif anksiyete ve kognitif fonksiyonlar üzerine etkilerinin incelenmesi. GKDA Derg. 2020;26(3):172-5.

Sayın Editör,

Kaya ve ark.'nın <sup>[1]</sup>, Göğüs Kalp Damar Anestezi ve Yoğun Bakım Derneği Dergisi'nde yayınlanan ve epidural anestezi altında TUR- prostat ameliyatı yapılan hastalarda melatonin premedikasyonunun intraoperatif ve postoperatif hemodinamik parametreler, periferik oksijen satürasyonu, postoperatif anksiyete ve kognitif fonksiyonlar üzerine etkilerini inceleyen makalelerini ilgilie okuduk. Makalede sonuç olarak, melatoninin premedikasyon için uygun bir ajan olduğu düşüncesine ulaşılmıştır.

Araştırmacılara literature yaptıkları katkı için teşekkür etmek isteriz. Çalışmalarının anestezi pratiğinin önemli bir parçası olan ameliyat öncesi hazırlık ve premedikasyon uygulamalarında farkındalığı arttıracığına ve araştırmacıları premedikasyon için alternatif ajan arayışına özendiriceğine inanıyoruz. Bu orijinal çalışmanın değerini artıracak, yazarların amaçlarını destekleyebilecek ve gelecekteki araştırmalar için yön gösterici olacak bazı önemli noktaları vurgulamak istiyoruz.

Received/Geliş: 23.03.2020  
Accepted/Kabul: 11.05.2020  
Published Online/Online yayın: 21.09.2020

**Melis Tosun**  
Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniv.  
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı  
Acıbadem Altunizade Hastanesi,  
İstanbul, Türkiye  
✉ melistosun@gmail.com  
ORCID: 0000-0001-5870-9256

**F. Toraman** 0000-0002-7455-6648  
Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniv.  
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı  
Acıbadem Altunizade Hastanesi,  
İstanbul, Türkiye

Makalenin giriş kısmında, melatoninin etkileri hakkında farklı kaynaklardan çelişkili bilgiler verilmesi (antioksidan etkili ancak oksidatif hasara minimal etkili vb.) ilacın etkisinin net olarak anlaşılmasını güçleştirmiştir. Literatürde, makalede söz edilen etkilerin hiçbiri için henüz yeterli kanıt bulunmamaktadır. Konusu geçen ajan Food and Drug Administration (FDA) tarafından ilaç değil gıda takviyesi olarak kabul edilmektedir ve tek resmi endikasyonu uyuma güçlüğüdür [2].

Makalenin farklı kısımlarında yapılan premedikasyon tanımı, yalnızca “preoperatif anksiyetenin farmakolojik ajanlarla giderilmesi” şeklinde sınırlandırılmıştır. Tanımları doğru ve eksiksiz yapmak adına premedikasyon tanımının “Herhangi bir medikal girişim öncesi, ağrı ve kaygıyı hafifletmek ve gerekli anestezi ilaç dozunu azaltmak için ilaç uygulaması.” şeklinde genişletilmesini öneririz [3].

Gereç ve yöntem hakkında yapılacak bazı açıklamaların çalışmanın değerini artıracaklarını düşünerek önerilerimizi sunmak isteriz. Etik Kurul onayı 2011 yılında alınan çalışmanın, hangi tarih aralığında hastaları çalışmaya dâhil ettiği belirtilmemiştir. 2015 yılı itibarıyla, insanlar üzerinde yapılan tüm girişimsel ve ilaç çalışmalarının prospektif şekilde kaydedilmeleri beklenmektedir. Çalışma herhangi bir veri bankasına kayıtlı ise, gereç ve yöntem kısmına veri bankasını ve protokol numarasını belirtmek uygun olacaktır. Ayrıca bu bir endikasyon dışı çalışma olduğu için yerel etik kurul onayı yeterli olmayacaktır.

Helsinki Bildirgesi’nde de açıkça belirtildiği gibi, tıbbi çalışmalara dâhil edilen hastaların tıbbi gereksinimleri görmezden gelinemez. Preoperatif anksiyeteyi gidermek adına kontrol grubundaki hastalara preoperatif herhangi bir aksiyolitik kullanılmamasının etik açıdan uygun olmadığı görüşündeyiz.

Makalede, çalışma grubundaki hastalara cerrahi öncesi 60. dk’da uygulanan 6 mg melatonin için dozaj hakkında veri ve literatür örneği bulunmamaktadır.

FDA’in uyuma güçlüğü tedavisinde önerdiği dozun uyku öncesi 30. dk’da 8 mg olduğu göz önünde bulundurularak, dozun yeterliliğinin sorgulanması ve limitasyonlar arasında sayılması gerektiği düşüncesindeyiz [2].

Çalışma dışı bırakma kriterleri arasında, intraoperatif dönemde ortalama arter basıncının başlangıç değerine göre %20’den fazla düştüğü olgular ve 3 lt maske O<sub>2</sub> ile SpO<sub>2</sub> <%90 olan olgular sayılmıştır. Sonuç parametresi olarak intraoperative hemodinamik instabilite ve saturasyon değerlerini alan böyle bir çalışmanın, yukarıda sayılan kriterleri karşılayan hastaları çalışma dışı bırakmasının metodolojik bir hata olduğu görüşündeyiz. Bulgular kısmında ise, bu hasta grubunun da çalışmaya dâhil edildiğini görüyoruz.

Hastaların arter kan basıncı, kalp hızı ve SpO<sub>2</sub> takiplerinin postoperatif dönemde hangi süreyle yapıldığı gereç ve yöntem kısmında belirtilmemiştir. Bulgular kısmındaki grafiklerden (Grafik 1, 2, 3, 4 ve 5) postoperatif 10. dk’da takibin sonlandırıldığı görülüyor. Melatonin uygulamasının kan basıncını ve kalp hızını düşürdüğü sonucu, yalnızca postoperatif 10. dk’da yapılan tek bir ölçüme dayanmaktadır ve saptanan bu anlamlı farkın hangi süreyle devam ettiği bilinmemektedir. Ölçüm süresinin kısıtlılığı nedeniyle, verilerin etiyolojisi ortaya koymak açısından yetersiz olduğu görüşündeyiz.

Gruplar arasında saptanan hemodinamik fark, melatoninin sedatif etkisi olarak yorumlanmıştır. Ancak, bu etkinin neden yalnızca postoperatif erken dönemde görüldüğü ve intraoperatif döneme yansımadığı açıklanmamıştır. Makaledeki bu yorum, SpO<sub>2</sub> takipleri ile de çelişmektedir. Melatoninin olası bir sedatif etkisinin solunumu baskılayarak SpO<sub>2</sub>’yi düşürmesi beklenir. Oysa melatonin verilen hastalarda SpO<sub>2</sub> değerleri intraoperatif dönemde kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek ölçülmüştür. Anksiyete hiperpnea yapabilir ancak desaturasyon beklenmez. Solunum paterni hakkında yorum yap-

mak için solunum sayısının ve etCO<sub>2</sub> trasesinin izlenmesi gerekir.

Ayrıca intraoperatif dönemde herhangi bir sedatif uygulandığı belirtilmeyen ve 3 lt maske O<sub>2</sub> ile desteklenen hastalarda SpO<sub>2</sub><%95 olmasının etiyojisi çalışmadan bağımsız olarak araştırılmalıdır. Maske ile oksijenasyonun, sedasyon uygulanmayan rejyonel anestezielerde rutin kullanımının klinik yararı yoktur. Ayrıca bu uygulama, olası kısa süreli apne ataklarını SpO<sub>2</sub> düşüşünü yavaşlatarak maskeleyecek ve çalışmanın sonuç parametrelerinden biri olan desatürasyon takibini de olumsuz etkileyecektir.

Durumluk Sürekli Kaygı Ölçeği (The State-Trait Anxiety Inventory, STAI), hastaların anksiyetelerini değerlendirirken hem o an içinde buldukları anksiyete düzeyini (Stait ya da S- Anksiyete) hem de anksiyete düzeylerinin gidişatını (Trait ya da T- Anksiyete) değerlendiren bir yöntemdir. Her iki ölçüm için 20'şer soru olmak üzere toplamda 40 sorudan oluşur. Hastalar kendilerini tamamen yansıtan sorulara 4, hiç yansımayan sorulara ise 1 puan verecek şekilde her konuyu 1 ile 4 arasında puanlarlar <sup>[4]</sup>. Makalede söylemi geçen anksiyete değerlendirme ölçeği, STAI'nin yalnızca S-Anksiyete kısmını içermektedir. Sonuç parametrelerinden birini doğrudan belirleyen bu ölçeğin yalnızca bir kısmının değerlendirilmesinin ve bu bilginin okuyucular ile paylaşılmamasının makalenin bilimselliğini ve güvenilirliğini azalttığı görüşünderiz. Limitasyonlar kısmında bu açıklamanın ve ölçümün duyarlılık ile özgünlüğünün belirtilmesini öneririz.

Mini Mental Test (MMT), kongitif fonksiyonların değerlendirilmesinde kesin tanı değil tarama testi olarak kullanılır. Düşük puan alan hastaların ileri testler ile araştırılması gerekir. MMT'in cerrahi sonrası bilişsel bozukluğu ortaya koymadaki duyarlılığı düşük bulunmuştur <sup>[5]</sup>. Makalede, MMT sonuçları tüm gruplarda ve tüm zaman noktalarında normal sınırlarda (24-30 puan) bulunmuştur. Hastaların tamamının kongitif bozukluk için tarama testinden geçtiği ve risk taşımadıkları söylene-

bilir. Postoperatif 1. saatte gruplar arasında saptanan fark istatistiksel olarak anlamlı olsa da, bu farkın klinik bir karşılığı olmadığı; melatonin verilen hastalarda postoperatif erken dönemde MMT değerinin preoperatif ölçümden daha yüksek bulunmasının da aynı şekilde klinik anlam taşımadığı görüşünderiz. Ayrıca, çalışmanın bilimsel değerini artırmak ve MMT verilerini etkileyebilecek faktörleri dışlamak adına, ilk 24 saat içinde VAS değerini <5 tutmak için epidural analjeziye ek olarak, varsa uygulanan tüm opioidlerin belirtilmesini öneririz.

Son olarak, STAI ve MMT sonuçlarını gösteren Tablo 4 ve Tablo 5'te verilen değerlerin gruplar arası ve grup içi karşılaştırmalarında, tablolarda gösterilen anlamlılık ve p değerleri ile, tartışma kısmında yapılan tablo açıklamaları çelişmektedir. Tablolarda yer alan "gruplar arası karşılaştırma" yerine, karşılaştırılan zaman noktasının açıkça gösterilmesi ve p değerlerinin yeniden gözden geçirilmesi gerektiğini düşünüyöruz.

Sonuç olarak, bu çalışmada melatonin kullanımı ile hemodinamik parametreler üzerinde görülen etki, melatoninin klinik faydalarını yorumlamak için yetersizdir. Melatonin kullanımı ile SpO<sub>2</sub> artışı olduğu söylenemez, ancak kontrol grubunda intraoperative desatürasyondan söz edilebilir. Melatoninin herhangi bir anksiyolitik etkisi gösterilememiş, kongitif fonksiyonlar üzerine ise kısa süreli ve klinik anlamlılığı şüpheli bir artış gösterilebilmiştir. Bu veriler ışığında, melatoninin premedikasyon ajanı olarak yarar sağladığını söylemenin olası olmadığı ve bu konuda daha çok çalışmaya gereksinim olduğu görüşünderiz.

## KAYNAKLAR

1. Kaya M, Yektaş A, Çetin A. Melatonin premedikasyonunun epidural anestezi yapılan hastalarda intraoperatif ve postoperatif hemodinamik parametreler, periferik oksijen satürasyonu, postoperatif anksiyete ve kongitif fonksiyonlar üzerine etkilerinin incelenmesi, GKDA

- Derg. 2019;25(4):270-80.
2. FDA Final Labeling 21782/Supp 011 [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2010/021782s011lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/021782s011lbl.pdf)
  3. Ref Collins Dictionary of Medicine® Robert M. Youngson 2004, 2005.
  4. Vitasaria P, Wahabb MNA, Herawanc T, Othmand A, Sinnaduraie SK. Procedia Social and Behavioral Sciences 2011;15:3843-48.
  5. Burker EJ, Blumenthal JA, Feldman M, Thyrum E, Mahanna E, White W, et al. The mini mental state exam as a predictor of neuropsychological functioning after cardiac surgery. Int J Psychiatry Med. 1995;25:263-76. <https://doi.org/10.2190/VDMB-RJV7-M7UK-YYKG>