

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

Mehmet Kaya ©  
Abdulkadir Yektaş ©  
Abdurahman Çetin ©

## 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

**Etik Kurul Onayı:** Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar ve Etik Kurulundan onay alınmıştır (Karar No. 04, Tarih: 28.04.2011)

**Çıkar çatışması:** Bu makale için yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

**Finansal destek:** Bu makale için herhangi bir kurum kişi veya kuruluştan destek alınmamıştır.

**Hasta onamı:** Çalışmaya dâhil edilen hastaların hepsinden aydınlatılmış yazılı onam alınmıştır.

**Ethics Committee Approval:** Approval was obtained from Van Yüzüncü Yıl University Scientific Research and Ethics Committee (Decision no. 04, Date: 28.04.2011)

**Conflict of interest:** There is no conflict of interest between authors for this manuscript.

**Funding:** This manuscript was not supported by any institution person or organization.

**Informed consent:** Informed consent was obtained from all patients included in the study.

**Cite as:** Kaya M, Yektaş A, Çetin A. Melatonin premedikasyonunun epidural anestezi yapılan hastalarda intraoperatif ve postoperatif hemodinamik parametreler, periferik oksijen satürasyonu, postoperatif anksiyete ve kognitif fonksiyonlar üzerine etkilerinin incelenmesi, GKDA Derg. 2019;25(4):270-80.

### Öz

**Amaç:** Anksiyete preoperatif dönemde çoğu hastanın yaşadığı semptomlar topluluğudur. Premedikasyon bu semptomlar topluluğunu azaltır. Bu çalışmada epidural kateter takılan ve elektif TUR-prostat ameliyatı olacak hastalarda preoperatif melatoninin intraoperatif vital bulgulara, postoperatif anksiyete ve kognitif fonksiyonlara etkisini incelemeyi amaçladık.

**Yöntem:** Bu çalışma, 60 yaş üstü 80 erkek olguda gerçekleştirildi. Hastalar rastgele 40'ar kişilik iki gruba ayrıldı. Grup 1 (n=40) ameliyattan 60 dk. önce melatonin 6 mg verildi. Grup 2 (n=40) premedikasyon yapılmadı.

TUR-Prostat hastalarına epidural kateter yerleştirildikten sonra, epidural kateterden 3 mL % 1'lik lidokain test dozuna takiben, kateterin yeri doğrulandıktan sonra preoperatif 20 dk. önce epidural kateterden 12-18 mL % 0.5'lik levobupivacain yapıldı.

**Bulgular:** Gruplar karşılaştırıldığında postoperatif SAB, DAB, OAB ve KAH değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı. Gruplar periferik oksijen saturasyonu açısından karşılaştırıldığında, Grup 1'in SpO2 değerlerinin, Grup 2 değerlerinden anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edildi. Gruplar MMT açısından karşılaştırıldığında Grup 1'in postoperatif 1. saat MMT değeri, Grup 2'nin postop 1. saat MMT değerinden anlamlı derece yüksek bulundu.

**Sonuç:** Epidural blok öncesi hastalara melatonin verilmesinin kognitif fonksiyonları ve hemodinamik parametreleri olumlu etkilediği ancak anksiyete üzerine olumlu ya da olumsuz etkisinin bulunmadığı kanaatine varıldı.

**Anahtar kelimeler:** epidural anestezi, premedikasyon, anksiyete, melatonin, kognitif fonksiyonlar

### ABSTRACT

**Objective:** Anxiety is a collection of symptoms experienced by most patients in the preoperative period. Premedication reduces the collection of these symptoms. In this study, we aimed to investigate the effects of preoperative melatonin administration on intraoperative vital signs, postoperative anxiety and cognitive functions in patients with epidural catheter who will undergo elective under epidural anesthesia.

**Methods:** This study was performed on 80 male patients older than 60 years. The patients were randomized into 2 groups as follows: Group 1 (n=40) patients received 6 mg melatonin 60 minutes before the surgery, while Group 2 did not receive premedication. After placement of the epidural catheter to all TUR-P patients, following test dose of 3 mL 1% lidocaine administered after placement of epidural catheter, and confirmation of its location, 12-18 mL 0.5% levobupivacain was delivered 20 minutes before operation.

**Results:** A significant intergroup difference was not found as for postoperative HR, SAP, DAP, MAP values when the SpO<sub>2</sub> values. In Group 1 peripheral oxygen saturation was significantly higher than Group 2 values The postoperative 1st hour MMT value of Group 1 was significantly higher than the postoperative 1st hour MMT value of Group 2.

**Conclusion:** We have concluded that use of melatonin in patients before epidural block effects cognitive functions and hemodinamic parameters positively, without any positive or negative effect on anxiety.

**Keywords:** epidural anesthesia, premedication, anxiety, melatonin, cognitive functions

Alındığı tarih: 21.09.2018

Kabul tarihi: 04.11.2019

Yayın tarihi: 31.12.2019

Abdulkadir Yektaş

TC. SBÜ. Diyarbakır Gazi Yaşargil EAH-  
Anesteziyoloji ve Reanimasyon kliniği  
Diyarbakır - Türkiye

✉ akyektas722000@yahoo.co.uk

ORCID: 0000-0003-4400-548X

M. Kaya 0000-0002-4371-6485

TC. SBÜ. Diyarbakır Gazi Yaşargil EAH  
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği  
Diyarbakır - Türkiye

A. Çetin 0000-0002-5246-7652

TC. SBÜ. Diyarbakır Gazi Yaşargil EAH  
Beyin Cerrahisi Kliniği  
Diyarbakır - Türkiye

<sup>§</sup>Bu makale Mehmet Kaya'nın Van Yüzüncü Yıl Üniv. Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği'nde 2011 yılında yapmış olduğu uzmanlık tezinden türetilmiştir.

© Telif hakkı Göğüs Kalp Damar Anestezi ve Yoğun Bakım Derneği'ne aittir. Logos Tıp Yayıncılık tarafından yayınlanmaktadır. Bu dergide yayınlanan bütün makaleler Creative Commons Atf-Gayri Ticari 4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.

© Copyright The Society of Thoracic Cardio-Vascular Anaesthesia and Intensive Care. This journal published by Logos Medical Publishing. Licensed by Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0)

## GİRİŞ

Anksiyete cerrahi, anesteziyi ve postoperatif iyileşmeyi olumsuz etkiler [1-3]. Yapılacak işlem öncesinde gerekli açıklamaların yapıldığı hastalarda işlem öncesi ve işlem sonrası komplikasyonsuz iyileşmenin daha hızlı olduğu bilinmektedir [3].

Melatonin özellikle Amerika ve Avrupa'da günlük yaşamda kullanılan bir gıda katkı maddesidir. Melatoninin antioksidan etkisi ile ilgili yayınlar da mevcuttur [4,5]. Melatoninin analjezik, antiinflamatuar, anti anksiyete ve antiagitasyon etkileri bilinmektedir [6]. Melatonin pineal bez tarafından salgılanan başlıca hormondur, sirkadyen ritmin belirlenmesinde değerlidir. Dahası birçok biyolojik döngüde, uykusuzluk, güçsüzlük ve dikkatsizlik bu hormondaki değişikliklerle ilgilidir [7]. Melatonin iyi bir anksiyolitik, antiinflamatuar ve analjezik etkiye sahiptir, hemodinamik, solunum ve oksidatif hasar üzerine minimal etkiye sahiptir [8]. Melatonin sirkadian paternde pineal bezden sekrete edilir ve suprakiazmatik nükleustaki endojen sirkadyen pacemaker tarafından kontrol edilir. Melatoninin antidepresif, kronobiotik, anksiyolitik, antiöstrojenik, antihipertansif, antiinflamatuar, immünomodülatör, antioksidan, onkostatik, analjezik ve hipnotik etkileri vardır [9].

Premedikasyon anksiyetenin oluşumunu engellemek ve hastayı ameliyata hazırlamak için hastaya ilaç uygulamaktır [10]. Premedikasyonda amaç hastayı ameliyata hazırlamaktır. Narkotikler, benzodiazepinler, ketamin, antikolinerjikler, antihistaminikler, alfa-2 adrenerjik reseptör agonistleri premedikasyon için kullanılan ilaçlardan bazılarıdır. 1980'li yılların başında anesteziistlerin hastaların preoperatif ruhsal durumlarıyla da ilgilenmeye başladığı bilinmektedir. Böylece premedikasyonun en önemli amacının anksiyeteyi azaltmak olduğu kabul edilerek, öncelikle hastayı etkileyen etkenlerin neler olabileceğinin incelenmesi vurgulanmaktadır [11]. Melatonin premedikasyon amacıyla kullanılan bir ilaçtır. Garfinkel ve ark. [12] melatoninin sedatif etkisinin kısa sürdüğünü

söylediler. Melatonin, sedatif, anksiyolitik, analjezik ve amnestik etkilerinden dolayı da kullanılır [13,14]. Çocuklarda yapılan bir çalışmada, melatonin kullanımının, preoperatif anksiyetenin azaltılmasında midazolam kadar etkili olduğu ayrıca hızlı uyanma, postoperatif ajitasyonun azaltılması ve postoperatif 2. hafta uyku bozukluğu insidansının azaltılmasında da rol oynadığı belirlendi [15].

Bu çalışmada, epidural kateter takılan ve elektif TUR-prostat ameliyatı olacak hastalarda preoperatif melatonin premedikasyonunun intraoperatif vital bulgulara, postoperatif anksiyete ve kognitif fonksiyonlara etkisini incelemeyi amaçladık.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, hastanemiz yerel Etik Kurul onayı alındıktan sonra Üroloji Kliniği tarafından ameliyat edilecek, epidural anestezi uygulanmasına karar verilen, trans üretral rezeksiyon (TUR-prostat) yapılacak hastalar arasından, ASA (American Society Anesthesiologists) I-II sınıfından, sözlü ve yazılı onamı alınan, 60 yaş üstü nörolojik, mental ve endokrin hastalığı olmayan ve psikiyatriyle ilgili ilaç kullanmayan 80 erkek hasta seçilerek yapıldı. Çalışmamız 2008 "Helsinki deklarasyonu"na uygun olarak planlandı. Örneklem hacminin belirlenmesinde Gupta ve ark.'nın [16] yaptığı çalışmada, laringoskopi sırasında kontrol grubunda ortalama sistolik kan basıncını 122.1±6.27 mmHg melatonin grubunda ise 115.77±8.12 mmHg olarak ölçtükleri görüldü ve power analiz için bu değerler baz alındı. Tip 1 hata 0.05 Tip 2 hata 0.10 olduğunda %90 güç için minimum örneklem hacmi her bir grup için minimum 38 olarak bulundu. Hastalar bilgisayarda oluşturulan randomizasyon şemasına göre gruplar arasında randomize edildi.

Grup 1 (n=40)'deki hastalara preoperatif 60 dk. önce oral yolla melatonin (Melatonina, 3 mg, 60 tb, İNTERPHARM, Polonya) 6 mg verildi.

Grup 2 (n=40)'deki hastalara premedikasyon yapılmadı.

**Çalışma dışı bırakılma kriterleri:**

Intraoperatif genel anesteziye geçilmesi gereken hastalar, intraoperatif vizuel analog skala (VAS) değerleri >4 olan hastalar, yapılan total 12-18 mL %0.5'lik levobupivakain ile yeterli anestezi seviyesi sağlanamayan hastalar (Sensorial blok seviyesi T4'e ulaşıncaya anestezi seviyesi yeterli olarak kabul edildi), intraoperatif dönemde giriş değerlerine oranla %20'den daha fazla hemodinamik instabilitesi ve 3 L/dk oksijen verildiği halde SpO<sub>2</sub> değeri %90'ın altında olan hastalar, MMT'den 25 altında puan alanlar ve çalışmaya katılmayı reddedenler.

Ameliyat öncesi noninvaziv kan basıncı, elektrokardiyogram (EKG), periferik O<sub>2</sub> saturasyonu (SpO<sub>2</sub>), monitörize edilerek kaydedildi. 10 mL/kg %0.9 NaCl solüsyonu iv yolla verildi. Asepsi ve antisepsi koşullarına uyularak, oturur pozisyonda, orta hatta L3-4 veya L4-5 interspinöz aralığından, 18 G epidural iğne ile girilerek 20 G epidural kateter yerleştirildi. Epidural kateterden 3 mL %1'lik lidokain test dozunu takiben kateterin yeri doğrulandıktan sonra preoperatif 20 dakika önce epidural kateterden 12-18 mL %0.5'lik levobupivakain yapıldı. Ameliyat boyunca sensorial blok seviyesi 10 dk. aralıklarla takip edildi ve seviye

T6'ya düştüğü an 4 mL %0.5'lik levobupivakain epidural aralıktan yapıldı. Postop ağrı tedavisinde levobupivakain içerikli epidural hasta kontrollü analjezi ile postoperatif VAS değerlerinin <5 olması sağlandı.

Hastaların KAH (kalp atım hızı), SAB (sistolik arter basıncı), DAB (diastolik arter basıncı), OAB (ortalama arter basıncı), SpO<sub>2</sub> değerleri; epidural anestezi uygulamasından 10 dk. önce, epidural anesteziyi takiben; preoperatif ilk 20 dk; 5 dk. ara ile daha sonra 10 dk. ara ile kaydedildi. Tüm hastalara epidural anesteziyi takiben oksijen maskesi ile 3 L/dk O<sub>2</sub> verildi. Anestezi öncesi değerlere göre SKB'nın %20'den fazla düştüğü ya da SKB'nın 90 mmHg değerinin altında olması hâlinde iv sıvı infüzyonu hızlandırıldı ve gerektiğinde iv 5 mg efedrin bolus yapıldı. Kalp atım hızı 45 atım/dk değerinin altında olması hâlinde atropin 0.02 mg/kg iv yapıldı.

Tüm hastalara ameliyattan bir saat önce preoperatif durumluk anksiyete düzeyini belirlemek için STAI (State-Trait Anxiety Inventory= Durumluluk-Süreklilik Kaygı Ölçeği) (Tablo 1) durumluk skorlaması ve kognitif fonksiyonları değerlendirmek amacıyla mini mental test (MMT) (Tablo 2) yapılarak kaydedildi.

**Tablo 1. STAI (Durumluluk Kaygı Ölçeği).**

	İsim	Cinsiyet	Yaş	Meslek	Tarih				
						<u>Hayır</u>	<u>Biraz</u>	<u>Çok</u>	<u>Tamamiyle</u>
1. Şu anda sakinim.						( )	( )	( )	( )
2. Kendimi emniyette hissediyorum.						( )	( )	( )	( )
3. Şu anda sinirlerim gergin.						( )	( )	( )	( )
4. Pişmanlık duygusu içindeyim.						( )	( )	( )	( )
5. Şu anda huzur içindeyim.						( )	( )	( )	( )
6. Şu anda hiç keyfim yok.						( )	( )	( )	( )
7. Başıma geleceklerden endişe ediyorum.						( )	( )	( )	( )
8. Kendimi dinlenmiş hissediyorum.						( )	( )	( )	( )
9. Şu anda kaygılıyım.						( )	( )	( )	( )
10. Kendimi rahat hissediyorum.						( )	( )	( )	( )
11. Kendime güvenim var.						( )	( )	( )	( )
12. Şu anda asabım bozuk.						( )	( )	( )	( )
13. Çok sinirliyim.						( )	( )	( )	( )
14. Sinirlerimin çok gergin olduğunu hissediyorum.						( )	( )	( )	( )
15. Kendimi rahatlamış hissediyorum.						( )	( )	( )	( )
16. Şu anda halimden memnunum.						( )	( )	( )	( )
17. Şu anda endişeliyim.						( )	( )	( )	( )
18. Heyecandan kendimi şaşkına dönmüş hissediyorum.						( )	( )	( )	( )
19. Şu anda sevinçliyim.						( )	( )	( )	( )
20. Şu anda keyfim yerinde.						( )	( )	( )	( )

**Tablo 2. Standardize Mini Mental Test.**

**Ad Soyad: Tarih: Yaş: Eğitim (yıl): Meslek: Aktif El: Toplam Puan:**  
**Yönelim (Toplam puan 10)**

Hangi yıldayız? ..... ( )      Hangi ülkede yaşıyoruz? ..... ( )  
Hangi mevsimdeyiz? ..... ( )      Şu an hangi şehirde bulunmaktasınız? ..... ( )  
Hangi aydayız? ..... ( )      Şu an bulunduğunuz semt neresidir? ..... ( )  
Bugün ayın kaçı? ..... ( )      Şu an bulunduğunuz bina neresidir? ..... ( )  
Hangi gündeyiz? ..... ( )      Şu an bu binada kaçınıcı kattasınız? ..... ( )

**Kayıt Hafızası (Toplam puan 3)**

Size birazdan söyleyeceğim üç ismi dikkatlice dinleyip ben bitirdikten sonra yineleyin.  
(Mavi, Şahin, Lale) (20 sn süre tanır). Her doğru isim 1 puan ..... ( )

**Dikkat ve Hesap Yapma (Toplam puan 5)**

“DÜNYA” sözcüğünün harflerini söylemesini isteyin. Harfleri doğru sayması için yardım edebilirsiniz. Sonrada harfleri tersinden tek tek söylemesini isteyin. Bunun için 30 sn süre tanıyın. Hasta eğer yardımla dâhi hiç sayamıyorsa puan vermeyin.

Doğru cevap : AYNÜD .....5 Puan  
Bir harf eksik : (Örn. AYND; AYÜD; ANÜD; AYNÜ) .....4 Puan  
İki harf eksik : (Örn. AYN; NÜD; AYD) .....3 Puan  
İki harf yer değiştirmiş : (Örn. AYÜND; ANYÜD; AYNDÜ) ..... 3 Puan  
Üç harf eksik veya yer değiştirmiş : (Örn. AÜNDY; AY; ÜD) .....2 Puan  
Dört harf yer değiştirmiş : (Örn. ANYDÜ; YANDÜ) .....1 Puan

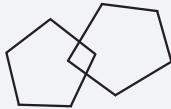
**Hatırlama (Toplam puan 3)**

Yukarıda tekrar ettiğiniz sözcüğü anımsıyor musunuz? Anımsadıklarınızı söyleyin.

(Mavi, Şahin, Lale) ..... ( )

**Lisan (Toplam puan 9)**

- a) Bu gördüğünüz nesnelere isimleri nedir? (saat, kalem) 2 puan (20 sn tut)..... ( )
- b) Şimdi size söyleyeceğim cümleyi dikkatle dinleyin ve ben bitirdikten sonra yineleyin.  
“O gelmiş olsaydı ben de giderdim” (10 sn tut) 1 puan..... ( )
- c) Şimdi sizden bir şey yapmanızı isteyeceğim, beni dikkatle dinleyin ve söylediğimi yapın.  
“Masada duran kâğıdı sağ/sol elinizle alın, iki elinizle ikiye katlayın ve yere bırakın lütfen.”  
Toplam puan 3, süre 30 sn, her bir doğru işlem 1 puan ..... ( )
- d) Şimdi size bir cümle vereceğim. Okuyun ve yazıda söylenen şeyi yapın (1 puan) ..... ( )  
Üzerinde “gözlerinizi kapayın” yazan kâğıdı hastaya verin ve bu sayfadaki yazıyı okumasını ve isteneni yapmasını söyleyin. Eğer hasta sadece okur, fakat gözlerini kapatmazsa “bu sayfada yazılanı okuyup ne isteniyorsa yapmalısınız” şeklinde en fazla 3 kez yineleyebilirsiniz (10 sn süre tanıyın) 1 puan ..... ( )
- e) Şimdi vereceğim kâğıda aklınıza gelen anlamlı bir cümleyi yazın (1 puan) ..... ( )
- f) Size göstereceğim şeklin aynısını çizin. 1 dk. süre tanıyın. 1 puan ..... ( )



Postoperatif 1. saat ve postoperatif 24. saat endişe nedenlerini içeren STAI durumluluk skorlaması ve MMT yinelenmiştir. STAI formunda durumsal anksiyete-yi ölçen 20 söylem yer aldı. Hastaların söylemlerine 1 ile 4 arasında değer verildi. Olumsuz duyguları dile getiren ifadeler verilen değerlerin toplamından olumlu duyguları dile getiren söylemlere veri-

len değerlerin toplamı çıkartılıp, sabit 50 sayısı ile toplanarak STAI durumluluk anksiyete skoru belirlendi. MMT, 10 dk. gibi bir süre içerisinde uygulanabilir. Yönelim, kayıt belleği, dikkat ve hesaplama, anımsama ve dil olmak üzere 5 ana başlık altında, 10 maddeden oluşur ve 30 puan üzerinden değerlendirilir.

**Tablo 3. Olguların demografik verilerinin karşılaştırılması (Ort.±SD).**

	Grup 1 (n=40)	Grup 2 (n=40)	p değeri
Yaş (Yıl)	66.25±7.16	67.50±6.70	>0.05
ASA I/II	8/32	7/33	>0.05

Ort: Ortalama, SD: Standart Deviasyon,  
ASA: American Society of Anesthesiologist

### İstatistik Analiz:

İstatistik analizler SPSS 18.0 for Windows paket programı ile yapıldı. Verilerin normallik dağılımına uyup uymadığı Kolmogorov-Simirnov testiyle analiz edildi. Ölçümle elde edilen sürekli verilerin değerlendirilmesinde veriler normallik dağılımına uyuyorsa independent sample t test kullanıldı. Normallik dağılımına uymayan verilerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney-U testi kullanıldı. Tüm karşılaştırmalar için  $p < 0.05$  anlamlı olarak kabul edildi.

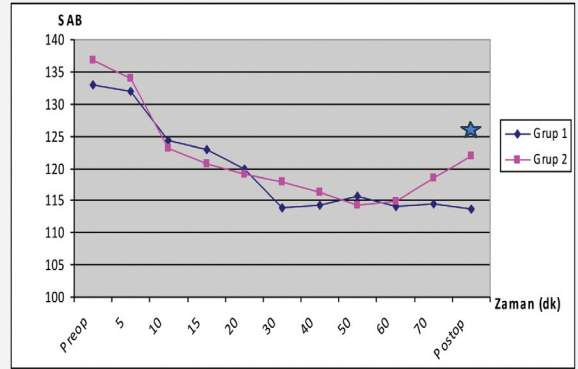
### BULGULAR

Olguların demografik verileri Tablo 3'te verilmiştir. Demografik veriler açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ( $p > 0.05$ ).

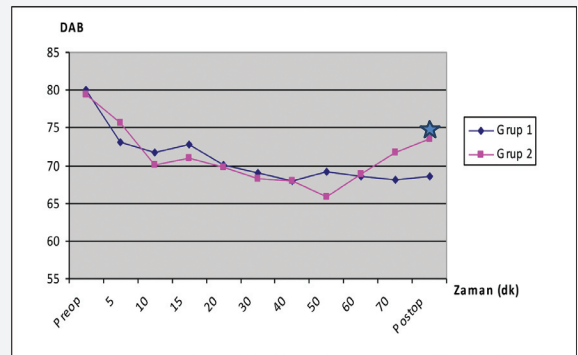
Gruplara ait SAB değerleri Grafik 1'de gösterildi. SAB açısından her 2 grup karşılaştırıldığında, tüm değerlerden yalnızca post op 10. dk. SAB değerleri arasında anlamlı fark saptandı ( $p = 0.024$ ). SAB açısından Gruplar kendi içinde karşılaştırıldı ve sonuçlar Grafik 1'de sunulmuştur.

Gruplara ait DAB değerleri Grafik 2'de gösterilmiştir. Gruplar DAB açısından karşılaştırıldığında yalnızca postoperatif 10. dk. DAB değerleri arasında anlamlı fark saptandı ( $p = 0.028$ ). Grup içi karşılaştırmalar Grafik 2'de sunulmuştur.

Gruplara ait OAB değerleri Grafik 3'te gösterilmiştir. Gruplar OAB açısından karşılaştırıldığında, yalnızca postoperatif 10. dk. OAB değerleri arasında anlamlı fark saptandı (Grafik 3) ( $p = 0.004$ ). Grup içi karşılaştırmalar Grafik 3'te sunulmuştur.

**Grafik 1. Grupların sistolik arter basıncı değerleri.**

SAB: Sistolik Arter Basıncı; dk: dakika; Preop: Preoperatif; Postop: Postoperatif  
★  $p < 0.05$  gruplar arası karşılaştırmada

**Grafik 2. Grupların Diastolik Kan Basıncı değerleri.**

DAB: Diastolik Arter Basıncı; dk: dakika;  
Preop: Preoperatif; Postop: Postoperatif  
★  $p < 0.05$  gruplar arası karşılaştırmada

Gruplara ait KAH değerleri Grafik 4'te gösterilmiştir. Gruplar KAH açısından karşılaştırıldığında yalnızca postoperatif 10. dk. KAH değerleri arasında anlamlı fark saptandı ( $p = 0.048$ ). Grup içi karşılaştırmalar Grafik 4'te sunulmuştur.

Gruplara ait periferik oksijen saturasyon değerleri Grafik 5'te sunulmuştur.

Gruplara ait MMT skoru değerleri Tablo 4'de verilmiştir. Gruplara ait STAI durumluluk değerleri Tablo 5'de sunulmuştur.

**Tablo 4. Grupların mini mental test değerlerinin karşılaştırılması (Ort.±SD).**

MMT	Grup 1 (n=40)	Grup 2 (n=40)	p değeri
Preop 1 saat önce	25.30±1.53	25.35±0.83	>0.05
Postop 1. saat	*26.00±1.50	▲24.93±1.14	0,001
Postop 24. saat	#26.20±1.20	▲25.78±1.02	>0.05

MMT: Mini Mental Test

dk.: dakika

Preop: Preoperatif; Postop: Postoperatif

\*p<0.05 Gruplar arası karşılaştırmada

#p<0.05 Grup 1 grup içi karşılaştırmada

▲ p<0.05 Grup 2 grup içi karşılaştırmada

**Tablo 5. Grupların state-trait anxiety inventory= Durumluluk-süreklilik kaygı ölçeği değerlerinin karşılaştırılması (Ort.±SD).**

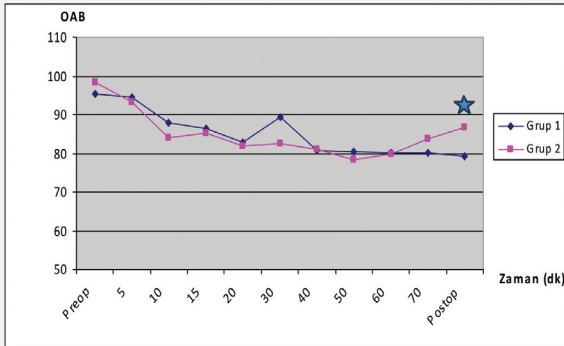
STAI durumluluk	Grup 1 (n=40)	Grup 2 (n=40)	p değeri
Preop 1 saat önce	36.20±11.60	37.28±11.83	>0.05
Postop 1. saat	#35.67±11.24	▲36.60±10.99	0.001
Postop 24. saat	35.92±10.96	▲35.88±10.69	>0.05

STAI: State-Trait Anxiety Inventory

Preop: Preoperatif; Postop: Postoperatif

#p<0.05 Grup 1 grup içi karşılaştırmada

▲ p<0.05 Grup 2 grup içi karşılaştırmada

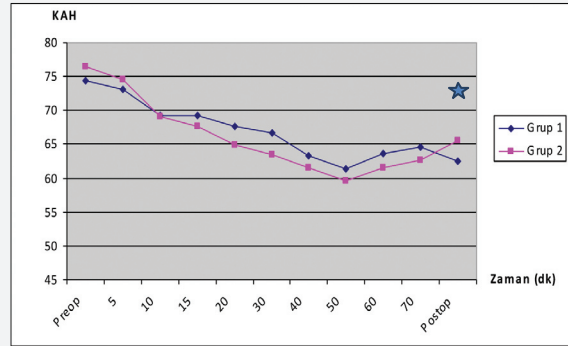


**Grafik 3. Grupların ortalama kan basıncı değerleri.**

OAB: Ortalama Arter Basıncı; dk: dakika;

Preop:Preoperatif; Postop:Postoperatif

★ p<0.05 gruplar arası karşılaştırmada

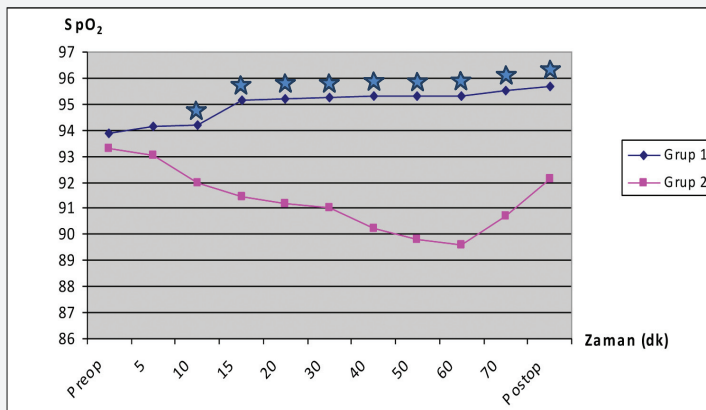


**Grafik 4. Grupların kalp atım hızları.**

KAH: Kalp Atım Hızı; dk: dakika;

Preop: Preoperatif; Postop: Postoperatif

★ p<0.05 gruplar arası karşılaştırmada



**Grafik 5. Grupların periferik dksijen saturasyonu değerleri.**

SpO<sub>2</sub>: Periferik Oksijen Saturasyonu; dk: dakika;

Preop: Preoperatif; Postop: Postoperatif

★ p<0.05 gruplar arası karşılaştırmada

## TARTIŞMA

Premedikasyon, ameliyat kaynaklı korku ve heyecanı azaltmak için ameliyat öncesinde, yapılan psikolojik ve farmakolojik hazırlık olarak tanımlanabilir.

Hastalar TUR-Prostat ameliyatı yapılacak olan hastalardan seçildi, bu nedenle 60 yaş üstü şartı arandı, bu yaş grubu, anestezi uygulamasına hemodinamik yanıtın kestirilemediği ve kardiyovasküler komplikasyonların en sık görüldüğü yaş grubudur. Bu yaş grubunda premedikasyonun önem gösterdiğini düşünüyoruz.

Lichtor ve ark. <sup>[17]</sup> ameliyattan önceki öğleden sonraki ve ameliyattan hemen önceki anksiyete düzeylerini karşılaştırdılar ve %70 düzeyinde korelasyon olduğunu gösterdiler. Badner ve ark. <sup>[18]</sup> ise bu iki dönem arasında %73 korelasyon olduğunu gösterdiler. Çalışmamızda, anksiyete ölçümünü operasyondan 1 saat önce, postoperatif 1. saat ve postoperatif 1. gün sonunda yaptık.

MMT Folstein ve ark. <sup>[19]</sup> tarafından 1975'te yayınlanmış olup, kognitif fonksiyonların değerlendirilmesi amacıyla kullanılır. Bugünde yaşlılarla ilgili çeşitli saha çalışmalarında güvenle kullanılan bir testtir <sup>[20]</sup>. Çalışmamızda, kognitif fonksiyonları değerlendirmek amacı ile MMT kullandık. MMT değerleri gruplar arasında karşılaştırıldığında, Postop 1. saat MMT değeri Grup 1'de Grup 2'ye göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti. Grup 2'de postoperatif 1. saat bakılan MMT skorları preop 1. saat ve postop 24. saat bakılan MMT skorlarına göre istatistiksel olarak anlamlı daha düşük olarak bulundu. Bu durum hastanın ameliyat nedeniyle yaşamış olabileceği olası strese bağlandı. Grup 1'de postoperatif 1. saat MMT değeri preoperatif MMT değerinden yüksek, postoperatif 24. saat MMT değerinden istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu, gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında, postoperatif 1. saat ve postoperatif 24. saat MMT değerleri Grup 1'de Grup 2'ye göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu, bu durum melatonin premedikasyonunun kognitif fonksiyonlar üzerine olumlu etkisi olarak kabul edildi.

Anestezi uygulamaları genel olarak kognitif fonksiyonları etkiler. Postoperatif kognitif bozukluklar "Postoperatif deliryum" ve "Postoperatif kognitif fonksiyon bozukluğu" (POCD) olarak iki grupta incelenir <sup>[21]</sup>. Postoperatif kognitif fonksiyonların değerlendirilmesinde, MMT güvenilirliği ve geçerliliği saptanan psikometrik bir testtir <sup>[22,23]</sup>. Yapılan bir çalışmada, MMT için 0-17 arasındaki skorlar şiddetli kognitif bozukluk, 18-23 arasındakiler hafif kognitif bozukluk, 24-30 arasındakiler ise normal kognitif durum olarak bildirilmiştir <sup>[24]</sup>. Çalışmamızda, Preop 1. saat, post op 1. ve 24. saat MMT değerleri ortalamaları normal değerlerdeydi (Tablo 2).

POCD gelişiminde birçok risk faktörü vardır. Genel durum bozukluğu, bağımlılık, yaş, sıvı elektrolit dengesi bozuklukları, bilişsel bozukluklar, cerrahi girişimin türü, ameliyatın süresi, infeksiyon durumu, solunumsal komplikasyonlar ve ağrı POCD gelişimindeki risk faktörlerinden bazılarıdır. Çalışmamızdaki olgular POCD için yaş dışında mevcut risk faktörlerini içermemektedir. Hastalarımızın ilk 24 saatini takip ettik ve hiçbir hastamızda POCD görülmedi. Literatürde yaş arttıkça kognitif fonksiyonların bozulduğuna rastlanır <sup>[23-25]</sup>.

Uluslararası çok merkezli bir çalışmada, nonkardiyak cerrahi geçiren 1.183 hastanın %9'unda deliryum geliştiği raporlandı. Bu hastalarda kardiyak olay ya da solunum sıkıntısı düşündüren deliryum tablosu görüldü. Deliryum postoperatif 1 ya da 2. gün ortaya çıkmakta ve ortalama 6 gün devam etmektedir. Bir ay süren olgular da görülebilir. Hastanede 5 günden fazla kalanlarda deliryum riskinin arttığı da bilinir <sup>[24]</sup>. Bir çalışmada, kalça fraktürü nedeniyle spinal veya genel anestezi uygulanan hastalarda postoperatif erken ve geç deliryum görülme sıklığı sırasıyla 59 hasta (%53.6) ve 51 hasta (%46.4) olarak bildirildi <sup>[26]</sup>. Başka bir çalışmada ise, 387 hastanın 124'ünde (%32) postoperatif deliryum raporlandı <sup>[27]</sup>. Çalışmamızda postop ilk 24 saatte hiçbir hastamızda deliryum geliştiğini görmedik, ancak uzun dönemde hastalarımızı takip etmedik.

Hanania ve ark. <sup>[28]</sup> 53 yaşında kalça eklemi fraktürü nedeniyle genel anestezi altında opere olan hastada postoperatif 2. gün gelişen deliryumun, 3 gün 2 mg melatoninle tedavi edildiği, ayrıca postoperatif deliryum öyküsü olan ortopedi tarafından opere edilen 78 yaşındaki hastaya, ameliyat gecesi ve ameliyattan sonraki 2 gece 2 mg melatonin verilerek, hastaya femoral ve siyatik sinir bloğu yapıldıktan sonra intraoperatif sedasyon uygulandığı ve hastada postoperatif deliryum gelişmediğini raporladı, postoperatif deliryumun önlenmesinde melatoninin profilaktik olarak kullanılabileceği belirtildi. Çalışmamızda, erken postoperatif dönemi değerlendirdik ve hiçbir deliryum olgusu görmedik.

Aykent ve ark. <sup>[29]</sup> çalışmalarında, anksiyetenin otuz yaş altı grupta 30 yaş üstü gruba göre daha yüksek olduğunu gösterdiler ve bunun iletişim yoğunluğunun 30 yaş altında daha fazla olması, 30 yaş üstünde ise kaderci bir anlayışla teslimiyetin yoğun oluşuna bağladılar. Aynı çalışmada 30 yaş altı ortalama STAI değerleri 43.18, 60 yaş üstü hastaların ortalama STAI değerleri 37.61 olarak bildirildi.

Domar ve ark. <sup>[30]</sup> 523 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, STAI ölçeğine göre ortalama anksiyete skorunu 45 olarak bildirdi. Bostancı ve ark. <sup>[31]</sup> minimal invaziv cerrahi yapılan kadınlarda postoperatif anksiyeteyi invaziv cerrahi yapılan kadınlara göre istatistiksel olarak anlamlı düşük buldular. Kırk altı yaş ve üstü hastalarda STAI skorlarına bakılarak yapılan bir çalışmada, STAI skorları  $42.1 \pm 10.4$  olarak bildirildi <sup>[32]</sup>. Yapılan başka bir çalışmada, 64-96 yaş aralığında ve hiçbir psikiatrik tanısı olmayan 59 hastada ise STAI skor ortalaması 39.2 olarak bulundu <sup>[33]</sup>. Literatürde yetişkinlerde (15-90 yaşları aralığında veya 18 yaş üstü) perioperatif anksiyeteyi azaltma açısından melatonin premedikasyonun etkili olduğu bildirilmektedir <sup>[34,35]</sup>. Çalışmamızda, hastaların yaşları değerlendirildiğinde, hastaların tamamı 60 yaş üstü erkek hastalardan seçildi ve preoperatif 1. saat STAI değerleri literatür ile uyumlu idi (Tablo 4). Grup 1'de 36.20, Grup 2'de 37.28 olarak bulundu. Her 2 grup STAI sonuçlarının benzer olduğu, ancak melatonin

grubunda anlamlı olmasa da STAI değerinin melatonin verilmeyen gruptan düşük skora sahip olduğu görüldü. Yaşlı hastalarda (64-96 yaşları arasındaki hastalar) mental bozukluğun sınıflandırılmasında farklı testlerin güvenilirliği için yapılan bir çalışmada STAI skorlamasının iyi bir değerlendirme testi olduğu belirtilir <sup>[33]</sup>.

Yapılan bir çalışmada, genel anestezi altında abdominal histerektomi yapılan ASA I-II 33 hastaya preoperatif ameliyattan 1 gece önce ve 1 saat önce 2 doz 5 mg oral yoldan melatonin verilerek postoperatif sonuçlara klinik etkisi için plasebo grubu ile karşılaştırıldı; preoperatif melatonin kullanımının özellikle postoperatif 24. saatte anksiyolitik ve analjezik etki sağladığı saptandı <sup>[36]</sup>. Yapılmış bir çalışmada ise, elektif şartlarda opere edilen 65 yaş üstü 138 hasta 2 gruba ayrılarak, melatoninin perioperatif anksiyete üzerine etkileri araştırıldı ve etkisinin plasebodan farklı olmadığı sonucuna varıldı <sup>[37]</sup>. Çalışmamızda, Grup 1 ve 2'de post-operatif 1. ve 24. saatte kaydedilen anksiyete skorları preoperatif 1. saat anksiyete skorlarına göre istatistiksel olarak anlamlı düşüktü, ancak Grup 1 ve Grup 2 arasında postoperatif 1. ve 24. saat anksiyete skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. Çalışmamızda ağrı skorlarını değerlendirmedik çünkü VAS değerleri 5 ve üzeri olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Maule ve ark. <sup>[38]</sup> düşük kan basıncının kognitif fonksiyonlarda azalma ve bozulma ile ilişkisini gösterdi. Bu ilişkiyi ise 2 nedene bağladılar; "birincil olarak beyinde başlayan olaylar daha sonra tansiyon düşüklüğüne neden olur ya da ikincil olarak uzun süre düşük seyreden tansiyon beyin kan akımının azalmasına yol açarak sonuçta kognitif fonksiyonların bozulduğu" diye bildirildi. Çalışmamızda, kan basınçları açısından Grup 1 ve 2 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu, ancak post operatif 10. dk.'da Grup 2'de SAB, DAB ve OAB Grup 1'e göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti, çalışmamızda Grup 1'de Grup 2'ye göre post-op 10. dk. kalp atım hızının istatistiksel olarak anlamlı düşük olduğu belirlendi. Bunun nedeninin melatoninin sedasyon etkisine



bağlı olduğu düşünüldü.

Yapılan bir çalışmada, SpO<sub>2</sub> ve kognitif fonksiyonlar karşılaştırıldığında, SpO<sub>2</sub> %80'in altına düştüğünde kognitif fonksiyonlarda bozulma olduğu belirlendi. Bu bozulma SpO<sub>2</sub>'nin tekrar %90'ın üzerine çıkarılması ile düzeldi [39]. Çalışmamızda SpO<sub>2</sub> normal sınırlarda izlendi. SpO<sub>2</sub> değerlerinin Grup 1 de ameliyat başlangıcından sonraki tüm ölçümlerde istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu belirlendi (Grafik 5). Bunun nedeninin melatonin kullanılan grupta sedatif etki ile daha düzenli bir solunum; diğer grupta ise anksiyeteye bağlı daha düzensiz bir solunum olmasından kaynaklı olduğu düşünüldü. Bununla birlikte, her 2 grupta da SpO<sub>2</sub> değerleri % 90 in altına düşmedi.

**Limitasyon:** Bu çalışma, yalnızca TUR-prostat ameliyatı yapılacak 60 yaş üstü hastalarda yapıldı. Premedikasyon, opere olacak hastaların tümünde gereklidir. Melatoninin tüm yaş grupları açısından premedikasyon ilacı olarak çalışılması önerilir. Bu çalışma yalnızca hemodinamik veriler, MMT değerleri ve STAI durumluluk değerleri incelenerek yapıldı. Çalışmada BIS monitorizasyonu yapılarak melatoninin neden olduğu sedasyonun anlamlılığı daha objektif gösterilebilirdi. Bundan sonraki çalışmalarda BIS monitorizasyonu sonuçlarının değerlendirilmesi önerilir. Çalışmamızda, ameliyat sonrası uzun dönemde melatoninin uyku durumu üzerine etkileri de değerlendirilmedi. Gelecekte yapılacak çalışmalarda, melatoninin operasyon sonrası uzun dönemde uyku durumu üzerine etkileri de değerlendirilmelidir.

Sonuç olarak, epidural anestezi yapılacak 60 yaş üstü TUR-prostat hastalarında, ameliyattan 60 dk. önce oral yoldan verilen 6 mg melatoninin perioperatif anksiyeteyi etkilemediği, ancak ameliyattan sonraki 1. saat ve 24. saat kognitif fonksiyon değerinde anlamlı artışa neden olduğu ve post op 10. dk.'daki dönemde SAB, DAB, OAB ve KAH da anlamlı düşüşe neden olduğu, SpO<sub>2</sub> düzeyinde ameliyat başlangıcının 10. dk'sından itibaren anlamlı artışa neden olduğu sonucuna varılması nedeniyle premedikasyon

ajanı olarak kullanılabileceği düşüncesine varıldı.

## KAYNAKLAR

1. Boeke S, Jelecic M, Bonke B. Preoperative anxiety variables as possible predictors of postoperative stay in hospital. *Br J Clin Psychol.* 1992;31-6.
2. Goldman L, Ogg TW, Levey AB. Hypnosis and day case anaesthesia: a study to reduce preoperative anaesthetic requirement. *Anaesthesia* 1988;43(6):466-9.
3. Weis OF, Sriwatanakul K, Weintraub M, Lasagna L. Reduction of anxiety and postoperative analgesic requirements by audiovisual instruction. *Lancet* 1983; 1(8314-5):43-4.
4. Lissoni P, Barni S, Crispino S, Tancini G, Fraschini F. Endocrine and immune effects of melatonin therapy in metastatic cancer patients. *Eur J Cancer Clin Oncol.* 1989;25(5):789-95.
5. Pierpaoli W, Maestroni GJM. Melatonin: A principal neuroimmunoregulatory and anti-stress hormone: Its anti-aging effects. *Immunol Lett.* 1987;16(3-4):355-61.
6. Javaherforooshzadeh F, Amirpour I, Janatmakan F, Soltanzadeh M. Comparison of effects of melatonin and gabapentin on postoperative anxiety and pain in lumbar spine surgery: A Randomized Clinical Trial. *Anesth Pain Med.* 2018;8(3):e68763.
7. Kazemi R, Zare S, Hemmatjo R. Comparison of melatonin profile and alertness of firefighters with different work schedules. *J Circadian Rhythms* 2018;21;16-1.
8. Can MG, Ulugöl H, Güneş I, Aksu U, Tosun M, Karduz G, et al. Effects of alprazolam and melatonin used for premedication on oxidative stress, glyocalyx integrity and neurocognitive functions. *Turk J Anaesthesiol Reanim.* 2018;46(3):233-7.
9. Madsen MT, Isbrand A, Andersen UO, Andersen LJ, Taskiran M, Simonsen E, et al. The effect of MELatonin on Depressive symptoms, Anxiety, Circadian and Sleep disturbances in patients after acute coronary syndrome (MEDACIS): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2017;18(1):81.
10. Beigom Khezri M, Delkhosh Reihany M, Oveysi S, Mohammadi N. Evaluation of the analgesic efficacy of melatonin in patients undergoing cesarean section under S pinal anesthesia: A Prospective Randomized Double-blind Study. *Iran J Pharm Res.* 2016;15(4):963-71.
11. Singh RB, Choubey S, Mishra S. To evaluate the efficacy of intravenous infusion of dexmedetomidine as premedication in attenuating the rise of intraocular pres-

- sure caused by succinylcholine in patients undergoing rapid sequence induction for general anesthesia: A Randomized Study. *Anesth Essays Res.* 2017;11(4):834-41.
12. Garfinkel D, Laudon M, Nof D, Zisapel N. Improvement of sleep quality by controlled-release melatonin. *Lancet* 1995;346(8974):541-4.
  13. Naguib M, Samarkandi AH. Premedication with melatonin: A double-blinded placebo-controlled comparison with midazolam. *Br J Anaesth.* 1999;82(6):875-80.
  14. Naguib M, Samarkandi AH. The comparative dose response effects of melatonin and midazolam for premedication of adult patients: A double blinded, placebo-controlled study. *Anesth Analg.* 2000;91(2):473-9.
  15. Samarkandi A, Naguib M, Riad W, Thalaj A, Alotibi W, Aldammas F, et al. Melatonin vs. midazolam premedication in children: a double-blind, placebo-controlled study. *European Journal of Anaesthesiology* 2005; 22(3):189-96.
  16. Gupta P, Jethava D, Choudhary R, Jethava DD. Role of melatonin in attenuation of haemodynamic responses to laryngoscopy and intubation. *Indian J Anesth* 2016;60(10):712-8.
  17. Lichtor LJ, Johanson CE, Mhoon D, Faure EA, Hassan SZ, Roizen MF. Preoperative anxiety, does anxiety level the afternoon before surgery predict anxiety level just before surgery? *Anesthesiology* 1987;67(4):595-9.
  18. Badner NH, Nielson WR, Munk S, Kwiatkowska C, Gelb AW. Preoperative anxiety detection and contributing factors. *Can Anaesth.* 1990;37(4):444-7.
  19. Folstein MF, Folstein S, McHugh PR. "Mini Mental State." A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician, *J Psychiatr Res.* 1975;12(3):189-98.
  20. Kaplan HI, Sadock BJ. Structured interaction: a new technique in group psychotherapy. *Am J Psychother.* 1971;25(3):418-27.
  21. Deren S, Ün C, Temur İ, Örnek D, Şen İ, Yılmaz A, et al. Postoperatif erken dönemdeki deliryuma yaklaşım. *Türk Anest Rean Der.* 2010;38(5):388-94.
  22. Kulason K, Nouchi R, Hoshikawa Y, Noda M, Okada Y, Kawashima R. The Beneficial Effects of Cognitive Training With Simple Calculation and Reading Aloud (SCRA) in the elderly postoperative population: A pilot randomized controlled trial. *Front Aging Neurosci.* 2018;28(10):68.
  23. Zhang D, Nie A. Assessment of different anesthesia depth under total intravenous anesthesia on postoperative cognitive function in laparoscopic patients. *J Res Med Sci* 2016;21:73. eCollection 2016.
  24. Kramer M, German PS, Antony JC, Von Korff M, Skinner EA. Patterns of mental disorders among the elderly residents of easttern baltimore. *J Am Geriatric Soc* 1985;33(4):236-45.
  25. Bos I, Vos SJB, Jansen WJ, Vandenberghe R, Gabel S, Estanga A, et al. Amyloid- $\beta$ , Tau, and cognition in cognitively normal older individuals: Examining the necessity to adjust for biomarker status in normative data. *Front Aging Neurosci.* 2018;10:193.
  26. Choi YH, Kim DH, Kim TY, Lim TW, Kim SW, Yoo JH. Early postoperative delirium after hemiarthroplasty in elderly patients aged over 70 years with displaced femoral neck fracture. *Clin Interv Aging* 2017;12:1835-1842.
  27. Neerland BE, Krogseth M, Juliebo V, Hysten Ranhoff A, Engedal K, Frihagen F et al. Perioperative hemodynamics and risk for delirium and new onset dementia in hip fracture patients; A prospective follow-up study. *PLoS One* 2017;12(7):e0180641.
  28. Hanania M, Kitain E. Melatonin for Treatment and Prevention of Postoperative Delirium. *Anesth Analg* 2002;94(2):338-339.
  29. Aykent R, Kocamanoğlu IS, Üstün E, Tür A, Şahinoğlu H. Preoperatif Anksiyete Nedenleri ve Değerlendirilmesi: APAIS ve STAI Skorlarının Karşılaştırılması. *Türkiye Klinikleri J Anest Reanim* 2007;5(1):7-13.
  30. Domar AD, Everett LL, Keller MG. Preoperative anxiety: Is predictable entity? *Anesth Analg* 1989;69(6):763-767.
  31. Bostancı EE, Akpak YK, Kılıççı Ç, Yayla AÇ, Ayas S. Does minimally invasive surgery reduce anxiety? *J Turk Ger Gynecol Assoc.* 2019;20(3):142-6.
  32. Arlı ŞK. Evaluation of the preoperative anxiety with apais and STAI-I scales. *Hacettepe Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi* 2017;4(3):38-47.
  33. Kvaal K, Ulstein I, Nordhus IH, Engedal K. The Spielberger State-Trait Anxiety Inventory (STAI): the state scale in detecting mental disorders in geriatric patients. *Int J Geriatr Psychiatry* 2005;20(7):629-34.
  34. Yousaf F, Seet E, Venkatraghavan L, Abrishami A, Chung F. Efficacy and safety of melatonin as an anxiolytic and analgesic in the perioperative period. *Anesthesiology* 2010;113(4):968-76.
  35. Hansen MV, Halladin NL, Rosenberg J, Gögenur I, Moller AM. Melatonin for pre- and postoperative anxiety in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;9(4): CD009861.
  36. Caumo W, Torres F, Moreira NL Jr, Auzani JA, Monteiro CA, Londero G, et al. The clinical impact of preoperative melatonin on postoperative outcomes in patients

- undergoing abdominal hysterectomy. *Anesth Analg.* 2007;105(5):1263-71.
37. Capuzzo M, Zanardi B, Schiffino E, Buccoliero C, Gagnaniello D, Bianchi S, et al. Melatonin does not reduce anxiety more than placebo in the elderly undergoing surgery. *Anesth Analg.* 2006;103(1):121-3.
38. Maule S, Caserta M, Bertello C, Verhovez A, Naso D, Bisbocci D, et al. Cognitive decline and low blood pressure: The Other Side of the Coin *Clin Exp Hypertens* 2008;30(8):711-9.
39. An H, Liu Q, Chen Y, Lin W. Evaluation of MR-derived cerebral oxygen metabolic index in experimental hyperoxic hypercapnia, hypoxia, and ischemia. *Stroke* 2009;40:2165-72.