

Klinik Çalışma

Açık Kalp Cerrahisi Geçiren Hastalarda Anestezi Zamanının Plazma Kortizol ve Melatonin Düzeylerine Etkisi Var mı?

Seyhan YAĞAR*, Mine ALTINKAYA ÇAVUŞ*, Aslı DÖNMEZ*, Ümit KARADENİZ*, Gökçe AÇIK**, Gül Sevim SAYDAM**, Ayşegül ÖZGÖK*

ÖZET

Amaç: Plazma düzeyi diurnal varyasyon gösteren kortizol, cerrahi ve anesteziye bağlı stres durumunda adrenal korteksten yüksek miktarda salınan bir glukokortikoiddir. Melatonin sirkadiyen ritmi olup, gece boyunca salınan, gece-gündüz siklusunun yanında fizyolojik ve patolojik olaylarda rol oynayan önemli bir hormondur. Hastanemiz kalp-damar cerrahisi ameliyathanesinin tadilatı nedeniyle vardiya sistemiyle çalışılmış ve elektif ameliyatlar günün farklı saatlerinde gerçekleştirilmiştir. Çalışmamızın amacı, günün farklı saatlerinde uygulanan açık kalp cerrahisi girişimlerinin plazma kortizol ve melatonin düzeylerine ve hasta prognoza etkisini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Hastanemiz yerel araştırma kurulu onayı ile açık kalp cerrahisi geçirecek 48 hasta çalışmaya alındı. Hastalar ameliyata alınma saatlerine göre 3 gruba ayrıldı. Anestezi induksiyonu öncesi, ameliyat bitiminde ve postoperatif 24. saatte serum kortizol ve melatonin düzeyleri ölçüldü. Postoperatif ekstübasyon süreleri, yoğun bakımdaki 12 saatlik vücut sıcaklıkları ile yoğun bakım ve hastanede kalış süreleri kaydedildi.

Bulgular: Grupların demografik, ameliyat ve yoğun bakım verileri arasında anlamlı bir fark yoktur. Grupların yoğun bakımdaki vücut sıcaklıkları değişiklikleri benzer bulundu. Tüm gruplarda kortizol düzeyinin cerrahi bitiminde bazal değerlere kıyasla anlamlı olarak arttığı ve postoperatif 24. saatte önceki değere göre anlamlı düştüğü görüldü. Ancak, düzey değişiklikleri gruplar arasında anlamlı fark göstermedi. Melatonin ve kortizol değerlerinde ise grup içi 3 ölçüm ve gruplar arası ölçümler karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmadı.

Sonuç: Çalışmamızın sonuçları, plazma kortizol düzeylerinin cerrahi ve anesteziye bağlı stresle birlikte yükselip, postoperatif 24. saatte düşmeye başladığını, melatonin düzeylerinin ise etkilenmediğini göstermiştir. Kortizol düzeyindeki bu değişikliklerin hastaların cerrahiye alınma saatleri ile ilişkili olmadığı da gözlenmiştir. Hastaların ameliyata alınma saatlerinin yoğun bakımda ve hastanede kalış sürelerine herhangi bir etkisi olmamıştır.

Anahtar kelimeler: açık kalp cerrahisi, anestezi zamanı, melatonin, kortizol

SUMMARY

Does the Time of Anesthesia Effect Serum Cortisol and Melatonin Levels and Outcome in Cardiac Surgery?

Objective: Cortisone is a glucocorticoid secreted in greater amounts from the adrenal cortex in case of surgery and anaesthesia-induced stress conditions whose plasma levels show diurnal variations. Melatonin has also a circadian rhythm which plays important roles in human homeostasis and psychiatric behaviors. Due to the renovations in the cardiovascular surgery operating rooms of our hospital our staffs has worked according to the shift system and elective operations have been made in different hours of the days. Aim of our study is to investigate the effect of open cardiac surgery operations performed in different hours of the day on plasma cortisone levels and patient outcomes.

Material and Methods: After the permission of the local research counsel of our hospital was obtained, 48 patients who will have open cardiac surgery have been included in our study. Patients were categorized in 3 groups according to the hours which they would be taken into the surgery. Serum cortisone and melatonin levels were measured. Duration of their postoperative extubation period, intensive care unit and hospital stay, and body temperatures for 12 hours during their stay in the intensive care unit were recorded.

Results: Demographic data, extubation times, duration of intensive care unit and hospital stay and body temperatures measured during their intensive care stay were similar between groups. Postoperative cortisone levels were significantly higher than the basal levels in all groups, while they decreased at the postoperative 24th hour. However, these levels did not differ statistically significantly between groups.

Conclusion: According to our results, we conclude that, plasma cortisone levels increase due to the stress caused by surgery and anaesthesia and start to decrease at the postoperative 24th hour. However, these differences do not correlate with the time of the operation during the day, and time of the operation had not any effect on the duration of intensive care unit and hospital stay.

Key words: open cardiac surgery, anaesthesia time, melatonin, cortisone

Alındığı tarih: 10.01.2015

Kabul tarihi: 20.04.2015

* Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Bölümü

** Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Bölümü

Yazışma adresi: Uzm. Dr. Mine Altinkaya Çavuş, Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi, Kızılay Sokak, Sıhhiye / Ankara

e-mail: minealtinkaya@yahoo.com

GİRİŞ

Cerrahiye stres yanıtı esas olarak hipotalamik, hipofizer ve adrenal sistemlerinin aktivasyonu ile karakterizedir [1]. Cerrahi girişim yerinden kalkan somatik

afferent uyarılar ile birlikte, başta sempatik afferent olmak üzere otonom afferent uyarılar hipotalamusu uyurarak bir seri hormonal yanıt başlatmaktadır. Stres yanıtın şiddeti direkt olarak doku travmasının boyutuna bağlıdır; küçük cerrahi girişimler sonrasında hafif şiddette ve geçici bir yanıt gözlenirken, major cerrahi girişimler sonrasında postoperatif morbidite ve mortaliteyi olumsuz yönde etkileyebilen şiddette endokrin bir yanıt ortaya çıkabilir. Cerrahiye endokrin yanıtın değerlendirilmesinde en sık kullanılan parametrelerden birisi serumda kortizol ölçümüdür (ng/mL). Steroid yapıda bir glikokortikoiddir. Böbrek üstü bezi korteksinden salgılanır. Kortizol salınımlarında günlük değişim gösteren bir ritim vardır. Buna “diüurnal ritim” denir. Günlük en yüksek hormon düzeylerine saat 06:00, en düşük düzeylere ise saat 22:00 dolaylarında erişilir ^[2]. Sekresyonu hipofiz ön lob hormonu olan ACTH tarafından kontrol edilir. Cerrahi, ACTH ve kortizolün en potent aktivatörlerinden biridir ve her iki hormonun artışı cerrahinin başladığı dakikalarda başlar ^[3].

Melatonin (N-asetil-5-metoksitriptamin) pineal bezde sentezlenir. Gece boyunca salgılanır ve gündüz siklusunun önemli bir indükleyicisidir ^[4,5]. Melatonin seviyesi gece 02.00-04.00 arasında en yüksek noktaya ulaşır, sabah saat 07.00-09.00 arasında sona erer ^[5-7]. Melatoninin sirkadyen ritmi genetik olarak belirlendiğinden her bireyin salınım siklusu sabittir. Ancak, yaşa göre değişimler vardır ve ilerlemiş yaşla birlikte üretimi azalır ^[8]. Bireyde değişmezliğe rağmen, bireyler arasında ritmin amplitüdü açısından büyük değişkenlik vardır ^[9]. Melatonin antioksidan, antinosisseptif, hipnotik, antikonvülan bir hormondur ^[10]. Nöroprotektif olan melatonin, postoperatif uyku ritmini düzenler, yoğun bakımda deliryumu engeller. Anksiyolitik, sedatif, analjezik etkileriyle çok iyi bir anestezi donanımına sahiptir ^[11]. Melatonin salgılanmasındaki düzensizlik ayrıca uyku bozukluğuna, yoğun bakım ünitesinde psikoza ve birçok davranış bozukluğuna neden olmaktadır ^[12]. Bu yüzden postoperatif dönemde melatonin diüurnal ritminin bozulması önemlidir. Melatonin cerrahi sırasında ve hemen sonrasında da salgılanmaya devam eder fakat postoperatif 24. saatte sirkadiyen ritmine döner ^[13].

Çalışmamızın amacı, günün farklı saatlerinde uygulanan açık kalp cerrahisi girişimlerinin plazma kortizol

ve melatonin düzeylerine ve hasta prognozuna etkisini araştırmaktır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Ekim-Aralık 2010 tarihleri arasında hastanemiz ameliyathanesinin tadilatı nedeniyle vardiya sistemiyle çalışılmış ve elektif ameliyatlar günün farklı saatlerinde gerçekleştirilmiştir. Çalışmamıza, hastanemiz Yerel Etik Komite onayı ve hastaların bilgilendirilmiş yazılı onam formları alındıktan sonra, açık kalp cerrahisi (koroner baypas ve kapak değişim cerrahisi) geçirecek 48 elektif cerrahi planlanan hasta çalışmaya dâhil edildi. Gestasyon mevcudiyeti, acil cerrahi girişim, ASA IV ve üzeri hastalar, ciddi böbrek ve/veya karaciğer disfonksiyonu olanlar, solunum fonksiyonları sınırdaki ve yetersiz hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastalar ameliyattan önce görülerek; ameliyat, uygulanacak anestezi ve çalışma hakkında bilgilendirildi. Hastalar ameliyathaneye geldiklerinde antekübital bölgeden intravenöz damar yolu açılıp, %0.9'luk 500 mL serum fizyolojik takıldı. Standart olarak invaziv sistolik kan basınçları, diastolik kan basınçları, kalp tepe atım hızı, vücut sıcaklıkları, pals probu ile oksijen saturasyon (SpO₂) değerleri monitörize edildi. Hastalara kardiyopulmoner baypas öncesi 3-4 mg/kg prednisolon yapıldı.

Hastalar ameliyata alınma saatlerine göre 3 gruba ayrılmıştır. Grup I; saat 08:00-09:00 arasında ameliyata alınan 18 hastadan, Grup II; saat 11:00-13:00 arasında ameliyata alınan 13 hastadan ve Grup III; saat 16:00-19:00 arasında ameliyata alınan 17 hastadan oluşmaktadır. Tüm hastalarda standart yüksek opioidli anestezi indüksiyonu sonrası volatil anesteziklerle idame sağlanmıştır. Standart cerrahi ve kardiyopulmoner baypas teknikleri kullanıldı. Anestezi indüksiyonu öncesi, ameliyat bitiminde ve postoperatif 24. saatte serum kortizol ve melatonin düzeylerini ölçmek amacıyla kan örnekleri alınarak santrifüj edildi ve -40°C'de dondurularak saklandı. Serum kortizol ve melatonin düzeyleri ELISA yöntemi ile ölçüldü. Postoperatif ekstübasyon süreleri, yoğun bakımdaki 12 saatlik vücut sıcaklıkları ile yoğun bakım ve hastanede kalış süreleri kaydedildi.

Verilerin analizi SPSS (Statistical Package for Social Science) 15.0 for Windows paket programında yapıldı. Sürekli değişkenlerin dağılımının normale yakın

olup olmadığı One Simple Kolmogorov Smirnov testi ile incelendi. Tanımlayıcı istatistikler ortalama \pm standart sapma şeklinde nominal değişkenler ise olgu sayısı ve (%) şeklinde gösterildi. Gruplar arasında normal dağılan sürekli değişkenler yönünden istatistiksel olarak anlamlı farkın olup olmadığı Tek Yönlü Varyans Analizi (One-Way ANOVA) ile normal dağılmayan sürekli değişkenler yönünden farkın önemi Kruskal Wallis testiyle araştırıldı. Kruskal Wallis test istatistiği sonucunun önemli bulunması hâlinde parametrik olmayan çoklu karşılaştırma testi kullanılarak anlamlı farka neden olan gruplar tespit edildi. Nominal değişkenler Pearson'un ki-kare testi ile incelendi. Gruplar içinde yineleyen hemodinamik ölçümler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olup olmadığı Tekrarlı Ölçümlü Varyans analizi ile değerlendirildi. Tekrarlı Ölçümlü Varyans analizi sonucunun önemli bulunduğu durumlarda Bonferoni düzeltmeli çoklu testi yapılarak farka neden olan ölçüm zamanları tespit edildi. Tüm testlerde $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Grupların demografik, ameliyat ve yoğun bakım veri-

leri Tablo 1'de yer almaktadır. Kros klemp ve kardiyopulmoner baypas süreleri 1. Grupta 2. Gruba göre anlamlı yüksek bulunmuştur. Kortizol düzeylerinde 1. ve 2. ölçümler, 2. ve 3. ölçümler arasında anlamlı farklar bulunmuştur. Hastalara yapılan prednisolonun da kortizol diurnal ritmiyle bir etkileşimi gözlenmemiştir. Tüm gruplarda kortizol düzeyinin cerrahi bitiminde bazal değerlere kıyasla anlamlı olarak arttığı ve postoperatif 24. saatte önceki değere göre anlamlı düştüğü görüldü. Ancak, düzey değişiklikleri gruplar arasında anlamlı fark göstermedi. Grupların yoğun bakımdaki vücut sıcaklıkları değişiklikleri benzer bulundu. Melatonin değerlerinde ise grup içi üç ölçüm ve gruplar arası ölçümler karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmadı (Tablo 2). Gruplar arasında postoperatif yoğun bakım ve hastanede kalış sürelerinde de herhangi bir fark yoktur.

TARTIŞMA ve SONUÇ

Çalışmamız, plazma kortizol düzeylerinin cerrahi ve anesteziye bağlı stresle birlikte yükselip postoperatif 24. saatte düşmeye başladığını, melatonin düzeylerinin ise etkilenmediğini göstermiştir. Kortizol düzeylerinde 1. ve 2. ölçümler, 2. ve 3. ölçümler arasında

Tablo 1. Grupların demografik, ameliyat ve yoğun bakım verileri.

	Grup I (n:18)	Grup II (n:13)	Grup III (n:17)	p değeri
Yaş (yıl)	52.44 \pm 12.59	57.88 \pm 14.09	60.37 \pm 13.87	0.203
Boy (cm)	165.53 \pm 11.57	157.57 \pm 29.86	166.17 \pm 9.27	0.360
Ağırlık (kg)	73.18 \pm 15.04	82 \pm 4.32	76.84 \pm 15.53	0.390
Ameliyat süresi (dk.)	270.83 \pm 61.41	231.17 \pm 38.05	219.44 \pm 56.43 ^a	0.015
X-klemp süresi (dk.)	85.94 \pm 46.19	51.35 \pm 16.72 ^b	64.71 \pm 29.63	0.025
CPB süresi (dk.)	119.52 \pm 58.37	79.57 \pm 22.25	64.71 \pm 29.63	0.041
Prednisolon dozu (mg)	158.33 \pm 92.68	115.94 \pm 121.32	182.78 \pm 138.42	0.254
Entübasyon süresi (saat)	10.4 \pm 4.25	8.3 \pm 4.3	9.34 \pm 3.88	0.395
Yoğun bakım süresi (saat)	23.16 \pm 7.5	18.5 \pm 4.6	19.6 \pm 5	0.054
Hastanede kalış süresi (gün)	10.59 \pm 3.06	9.5 \pm 3.93	14.12 \pm 21.36	0.556

^a $p < 0.05$ Grup I ve III arasında, ^b $p < 0.05$ Grup I ve II arasında

Tablo 2. Grupların kortizol ve melatonin düzeyleri.

	Grup I	Grup II	Grup III	p değeri
Kortizol (ng/mL)				
Anestezi öncesi	80.16 \pm 31.18 ^a	67.76 \pm 55.81 ^a	82.05 \pm 43.83 ^a	0.637
Ameliyat bitimi	1404.8 \pm 1097.3 ^b	1344.3 \pm 1208 ^b	1691.3 \pm 1192.2 ^b	0.659
24. saat	194.6 \pm 155.9	178 \pm 127	255 \pm 162.9	0.496
Melatonin (pg/mL)				
Anestezi öncesi	10.36 \pm 14.5	26.78 \pm 75.9	14.4 \pm 14.1	0.328
Ameliyat bitimi	37.96 \pm 97.2	8.35 \pm 6.9	26.76 \pm 66.8	0.104
24. saat	27.31 \pm 48.8	9.18 \pm 7	13.4 \pm 11.8	0.930

^a $p < 0.05$ grup içi 1. ve 2. ölçüm değerleri; ^b $p < 0.05$ grup içi 2. ve 3. ölçüm değerleri

anlamli farklar bulunmuştur. Kros klemp ve kardiyopulmoner baypas süreleri 1. Grupta 2. Gruba göre anlamli yüksek bulunmuştur. Melatonin değerlerinde ise grup içi üç ölçüm ve gruplar arası ölçümler karşılaştırıldığında anlamli fark bulunmadı.

Nöroprotektif olan melatonin, postoperatif uyku ritmini düzenler, yoğun bakımda deliryumu engeller. Anksiyolitik, sedatif, analjezik etkileriyle çok iyi bir anestezi donanımına sahiptir ^[11]. Melatonin cerrahi sırasında ve hemen sonrasında da salgılanmaya devam eder fakat postoperatif 24. saatte sirkadiyen ritmine döner. Bu nedenle kardiyak cerrahi öncesi melatonin düzeyleri tamamlanmalıdır ^[13]. Yapılan klinik çalışmalarda Alzheimer hastalığı, koroner arter hastalığı, inme olanlarda melatonin gece salınımı bozulmaktadır ^[14-16]. Melatonin salgılanmasındaki düzensizlik ayrıca uyku bozukluğuna, yoğun bakım ünitesinde psikoza ve birçok davranış bozukluğuna neden olmaktadır ^[12]. Bu derece önemli olan bir hormonun yoğun bakım ve hastanede kalış sürelerini etkilemesi beklenebilir. Çalışmamızda, günün farklı saatlerinde farklı plazma seviyelerinde olan hormonların (kortizol ve melatonin), gruplar arasında postoperatif yoğun bakım ve hastanede kalış süreleri üzerine etkisi bulunmadı. Ayrıca gruplar arasında ameliyata başlama saati ve ameliyat saati ile melatonin salgı ritmi arasında da bir ilişki gözlenmedi. 2. Grupta görülen melatonin düzeylerindeki düşüş, melatoninin sirkadiyen ritmiyle ilişkili olabilir.

Yapılan başka çalışmalarda melatoninin, kortizol salınımını inhibe ettiği bulunmuştur. Ameliyat sonrası dönemde, bozulmuş melatonin salgılanmasına eşlik eden önemli düzeyde yüksek kortizol konsantrasyonları ölçülmüştür ^[17,18]. Çalışmamızda da melatonin ritminin bozulması kortizol değerlerinin yükselmesine katkıda bulunmuş olabilir. Çalışmamızda, kardiyopulmoner baypas öncesi 3 farklı zamanda yapılan prednizolonun postoperatif değerlerindeki yükselmeye herhangi bir etkisi bulunmadı. Prednisolon tüm gruplara eşit dozda yapıldığından, gruplar arasındaki değişiklikleri etkilemeyeceği düşünüldü.

Majör ve minör cerrahi sonrası melatoninin endojen ritminin geciktiği belirlenmiştir. Majör cerrahilerde bu gecikmenin ameliyat süresiyle pozitif korelasyon gösterdiği de ortaya konmuştur. Vücut sıcaklık ritminin de majör ve minör cerrahi sonrası bozulduğu

saptanmıştır ^[19]. Çalışmamızda, sık ve yineleyen ölçümler yapamamış olmamız bu sonuçlara ulaşmamızı engellemiş olabilir. Ancak ameliyat saatinin, kardiyak morbiditeyi de etkileyen hormonal diüurnal ritim bozukluğunda pozitif ya da negatif bir etkisi yoktur.

Çalışmamız, plazma kortizol düzeylerinin cerrahi ve anesteziye bağlı stresle birlikte yükselip, postoperatif 24. saatte düşmeye başladığını, melatonin düzeylerinin ise etkilenmediğini gösterdi. Kortizol düzeylerinde 1. ve 2. ölçümler, 2. ve 3. ölçümler arasında anlamli farklar bulundu. Bu değişikliklerin hastaların cerrahiye alınma saatleri ile ilişkili olmadığı, cerrahi stres ile ilişkili olabileceği düşünüldü. Hastaların ameliyata alınma saatlerinin yoğun bakımda ve hastanede kalış sürelerine herhangi bir etkisi olmadığı gözlendi. Her iki hormonun da postoperatif etkileri, yapılacak daha uzun takip süresi olan çalışmalarla tespit edilebilir.

KAYNAKLAR

1. **Seitz W, Luebke N, Bechstein W, Fritz K and Kyrchner E.** A Comparison of Two Types of Anaesthesia on the Endocrine and Metabolic Responses to Anaesthesia and Surgery. *European Journal of Anaesthesiology* 1986;3:283-94.
2. **Greenspean F, Forsham P.** Basic and Clinical Endocrinology. 2nd Edition, Lange Medical Publication, California, 326-330, 2002.
3. **Kehlet H.** The stress response to surgery: release mechanisms and the modifying effect of pain relief. *Acta Chir Scand* 1988;550:22-8.
4. **Chokroverty S.** Sleep disorders. In: Bradley WG, Darrow RB, Fenichel GM, eds. *Neurological Diseases*. 3rd ed. Butterworth-Heinemann 2000:1784-85.
5. **Sandyk R, Awerbuch GI.** Nocturnal melatonin secretion in multiple sclerosis patients with affective disorders. *Int J Neurosci* 1993;68:227-40. <http://dx.doi.org/10.3109/00207459308994278>
6. **Cam A, Erdoğan MF.** Melatonin. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecm* 2003;56:103-12.
7. **Sandyk R, Awerbuch GI.** Nocturnal melatonin secretion in suicidal patients with multiple sclerosis. *Int J Neurosci* 1993;71:173-82. <http://dx.doi.org/10.3109/00207459309000602>
8. **Iguchi H, Kato K, Ibayashi H.** Age dependent reduction in serum melatonin rhythm and its neurobiological consequences. *Acta Neurobiol Exp* 1994;54:31-9.
9. **Arendt J.** Melatonin. *Clin Endocrinol* 1988;29:205-29. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2265.1988.tb00263.x>
10. **Marseglia L, D'Angelo G, Manti S.** Analgesic, Anxiolytic and Anaesthetic Effects of Melatonin: New Potential Uses in Pediatrics. *Int J Mol Sci* 2015;16(1):1209-20. <http://dx.doi.org/10.3390/ijms16011209>
11. **Kurdi M, Patel T.** The role of melatonin in anaesthesia and critical care. *Indian J Anaesth* 2013;57(2):137-44. <http://dx.doi.org/10.4103/0019-5049.111837>

12. **Miles A, Philbrick DR.** Melatonin and psychiatry. *Biol Psychiatry* 1998;23:405-25.
[http://dx.doi.org/10.1016/0006-3223\(88\)90291-0](http://dx.doi.org/10.1016/0006-3223(88)90291-0)
13. **Guo X, Kuzumi E, Charman SC.** Perioperative melatonin secretion in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Anesth Analg* 2002;94(5):1085-91.
<http://dx.doi.org/10.1097/00000539-200205000-00006>
14. **Fiorina P, Lattuada G, Silvestrini C.** Disruption of nocturnal melatonin rhythm and immunological involvement in ischaemic stroke patients. *Scand J Immunol* 1999;50:228-31.
<http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-3083.1999.00579.x>
15. **Skene DJ, Vivien-Roels B, Sparks DL, et al.** Daily variation in the concentration of melatonin and 5-methoxytryptophol in the human pineal gland: effect of age and Alzheimer's disease. *Brain Res* 1990;528:170-4.
[http://dx.doi.org/10.1016/0006-8993\(90\)90214-V](http://dx.doi.org/10.1016/0006-8993(90)90214-V)
16. **Sakotnik A, Liebmann PM, Stoschitzky K, et al.** Decreased melatonin synthesis in patients with coronary artery disease. *Eur Heart J* 1999;20:1314-7.
<http://dx.doi.org/10.1053/euhj.1999.1527>
17. **Yuwiler A.** Effects of steroids on serotonin-N-acetyltransferase activity in pineals in organ culture. *J Neurochem* 1989;52:46-53.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1471-4159.1989.tb10896.x>
18. **Kellner M, Yassouridis A, Manz B, et al.** Corticotropin-releasing hormone inhibits melatonin secretion in healthy volunteers: a potential link to low-melatonin syndrome in depression? *Neuroendocrinology* 1997;65:284-90.
<http://dx.doi.org/10.1159/000127186>
19. **Gögenur İ, Ocak U, Altunpınar, et al.** Disturbances in melatonin, cortisol and core body temperature rhythms after major surgery. *World J Surg* 2007;31:290-8.
<http://dx.doi.org/10.1007/s00268-006-0256-5>