

# BÖLÜM 11

## POSTOPERATİF AĞRI TEDAVİSİNDE MELATONİNİN ROLÜ

**Demet LAFLI TUNAY<sup>1</sup>**

### GİRİŞ

Melatonin (N-asetil-5-metoksitriptamin) memeli canlılarda sirkadiyen ritmin düzenlenmesinde rol alan, esas olarak pineal bezden yanı sıra da gastrointestinal sistem, kemik iliği, deri, retina ve serebellum gibi ekstrapineal bölgelerden salgılanan bir hormondur (1). Melatonin kronobiyotik, antioksidan, anksiyolitik, analjezik ve sedatif özelliklere sahiptir (2,3). Melatoninin analjezik faydası, akut ağrı ve kronik ağrı sendromu olan hastalarda hem deneysel hem de klinik çalışmalarla büyük ölçüde gösterilmiştir (4,5). Bununla birlikte melatoninin anti-nosiseptif etki mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır; ancak nöropatik ağrı, inflamatuvar ağrı ve doku hasarında rol oynayan reaktif oksijen ve nitrojen türlerinin oluşumunun inhibisyonunu içeren antioksidan etkisi, bu ajanın potansiyel bir işlevi olabilir (6). Yanı sıra, bazı çalışmalar, melatoninin merkezi sinir sisteminde  $\beta$ -endorfin düzeylerini artırdığını (7,8) ve santral olarak opioid,  $\gamma$ -aminobütirik asit (GABA) veya N-metil-D-aspartat reseptör sistemi ile etkileşime girdiğini göstermiştir (8,9); ayrıca muhtemelen periferik analjezik etkide rol oynayan bir anti-inflamatuvar etkiye de sahiptir (10).

Fibromiyalji, inflamatuvar barsak sendromu ve migren gibi çeşitli kronik ağrı durumlarında melatoninin ağrıyı azaltmada etkili olduğu bulunmuştur (11,12). Melatoninin perioperatif dönemde analjezik ve anksiyolitik etkilerinin olabileceği öne sürülse de etkinliği halen tartışmalıdır. Birçok çalışma melatoninin birincil veya adjuvan ajan olarak analjezik faydasını bildirmiş (4,13) olsa da postoperatif ağrı tedavisinde sinerjistik veya aditif analjezik etkisi, ideal uygulanma yolu ve dozu belirsizliğini koruyor. Dolayısıyla bu yazıda perioperatif melatoninin postoperatif ağrı üzerindeki rolü, farklı kanıtların analizi doğrultusunda ele alınmak istenmiştir.

---

<sup>1</sup> Dr. Öğr. Üyesi, Çukurova Üniversitesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD., dlafl@yahoo.com

## **FARMAKOLOJİ**

### **Farmakokinetik**

Intravenöz uygulamada melatoninin dağılım yarı ömrü 0,5 ila 5,6 dakikadır; yani vücutta hızla dağılıp yine vücuttan hızla elimine edilir (14). Oral uygulamadan sonra ise tepe plazma konsantrasyonu 60 dakika içinde ortaya çıkar (15). Plazma konsantrasyonlarındaki azalma, sırasıyla 2 ve 20 dakikalık bir yarılanma ömrü ile bifaziktir (16). Oral yolla olağan bir dozun (1-5 mg) alınması, yutulduktan sonraki bir saat içinde kandaki melatonin konsantrasyonunun fizyolojik nokturnal tepe noktasından 10 ila 100 kat daha yüksek bir değere çıkmasını sağlar ve bu değer 4-8 saat içinde bazal konsantrasyona geri döner.

Melatonin vücuda alındıktan sonra esas olarak karaciğerde ve ikincil olarak böbrekte hızla metabolize edilir. Karaciğerde, sitokrom P450 enzimi CYP1A2'nin etkisiyle melatonin 6-hidroksimelatonin'e hidroksilasyona, ardından sülfürik asit (%90) veya glukuronik asit (%10) ile konjugasyona uğrar ve idrarla atılır. Serum melatoninin yaklaşık %5'i metabolize edilmeden idrarla da atılır. Ana metabolit olan 6-sülfatoksimeleatonin (6-SM) inaktiftir ve idrarla atılan bu metabolitin ölçülmesi melatonin plazma konsantrasyonlarını yansıtır (17).

### **Etki mekanizması**

Melatoninin fizyolojik etkilerinin çoğu, hücre zarı yüzeyinde ve çekirdekte bulunan spesifik reseptörlerin etkileşimi ve aktivasyonu yoluyla gerçekleşir. Dört farklı melatonin reseptör alt tipi vardır. Bunlardan ikisi membran ilişkili reseptörler, diğer ikisi ise nükleer reseptörlerdir. Membran melatonin reseptörleri, kinetik özelliklerine ve farmakolojik profillerine göre MT1 (Mel 1a) ve MT2 (Mel 1b) melatonin reseptör alt tipleri olarak sınıflandırılır (18). Melatonin ayrıca RZR/ROR 'orphan' reseptör tipine ait nükleer melatonin reseptörlerini aktive eder ve bu melatonin reseptörünün üç alt tipi ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ) ve  $\alpha$ -alt tipine ait dört ekleme varyantı bulunur. Her iki reseptör de merkezi ve periferik sinir sisteminde bulunur ve hücre farklılaşması ve bağışıklık yanıtı ile ilişkilendirilmiştir (19). Melatoninin antinosiseptif ve antiinflamatuvar etkileri ise esas olarak, adenil siklaz ile negatif olarak bağlanmış spesifik membran bağlantılı reseptörler aracılığıyla gerçekleşir (20). MT1 ve MT2 melatonin reseptörleri, nosiseptif iletimde yer alan talamus, hipotalamus, ön hipofiz, omuriliğin dorsal boynuzu, spinal trigeminal yol ve trigeminal nükleus sinir sistemi yapılarında tanımlanmıştır (20).

### **Nosiseptif etki**

Deneysel çalışmalara ait çeşitli akut, inflamatuvar ve nöropatik ağrı modellerinde, hem salgılanan hem de ekzojen melatonin hormonunun nosiseptif yanıtı önem-

li ölçüde zayıflattığı ve beraberinde opioidlere duyarlılığı artırdığı gösterilmiştir (20). Yanı sıra naloksan kullanımı ile melatonin ilişkili analjezinin bloke edilebilirliğini gösteren kanıtlar, melatoninin etki mekanizmasında opioid reseptörlerinin yer aldığına işaret etmektedir (20,21). Ayrıca, melatoninin intratekal uygulamada spinal nosisepsiyon üzerinde inhibitör etkilere sahip olduğunu gösteren çalışmalar da vardır (22). Antiinflamatuvar etkinliğine dair kanıtlarda melatoninin nitrik oksit (NO) ve malondialdehit (MDA) seviyelerini düşürdüğü ve klinik olarak ödem formasyonunu azalttığı belirtilmektedir (23,24).

Melatonin ilişkili antinosisepsiyonda, MT1 ve MT2 melatonin reseptörlerinin nosiseptif, inflamatuvar ve nöropatik ağrı modellerinde önemli rol oynadığı düşünülmektedir (20). Bundan başka, son çalışmalar, serbest radikallerin ve reaktif türlerin, nöropatik ve inflamatuvar ağrı dahil olmak üzere çeşitli ağrı durumlarında önemli ölçüde rol oynadığını göstermektedir. Melatonin beyindeki peroksitleri ortadan kaldıran ana enzim olan glutatyon peroksidaz da dahil olmak üzere birçok antioksidatif enzimin aktivitelerini uyarır (25). Dolayısıyla, melatoninin antioksidan aktivitesi de antinosisepsiyonda rol alan bir diğer mekanizma olabilir.

## **MELATONİNİN PERİOPERATİF KULLANIMI**

Günümüzde postoperatif ağrının etkin bir şekilde yönetilmesine yönelik çabalar halen sürmektedir. İyi kontrol edilemeyen postoperatif ağrı, artan morbidite, bozulmuş fiziksel fonksiyon, gecikmiş iyileşme süresi ve uzun süreli opioid kullanımı ile ilişkilidir (26). Perioperatif ağrı yönetimi için yaygın olarak kullanılan opioidlerin, sedasyon, solunum depresyonu, mide bulantısı ve artan hastane morbiditesi ve maliyeti dahil olmak üzere doza bağlı birçok yan etkisi vardır (27). Opioid kullanımını azaltmak için preoperatif, önleyici veya preemptif analjezi ve multimodal analjezi teknikleri gibi birçok teknik önerilmiştir (28). Melatonin de anksiyolitik ve potansiyel analjezik özellikleri dolayısıyla perioperatif kullanımda bu alandaki çeşitli çalışmalarda ele alınmıştır.

Melatoninin perioperatif analjezik etkisini değerlendiren ilk kalitatif sistematik derleme Yousaf ve ark. tarafından gerçekleştirilmiş ve melatoninin opioid ihtiyacı ile ağrı yoğunluğunu azaltıcı etkisinin tartışmalı olduğu, ancak perioperatif anksiyeteyi anlamlı oranda azaltabildiği sonucu ortaya konmuştur (2). Bu derlemeye dahil edilen randomize kontrollü çalışmalardan (RKÇ) sekizinde (n=450) ağrı yoğunluğu ve analjezi gereksinimi değerlendirilmişti. Bu çalışmalarda araştırılan cerrahi tipleri, genel anestezi, sedo-analjezi epidural, Bier blok veya topikal anestezi altında jinekolojik, laparoskopik kolesistektomi, katarakt ve el ameliyatlarını içermektedir. Ekzojen melatonin dozu 3-15 mg arasında değişmekteydi ve

cerrahiden 90-100 dakika önce oral veya sublingual yolla uygulanmıştı. İkili doz rejimi ile yapılan üç çalışmada melatonin, ameliyattan önceki gece ve ameliyattan 60-90 dakika önce verilmişti. Bu çalışmalardan beşinde melatoninin anlamlı oranda opioid ihtiyacını veya ağrı skorlarını azalttığı, ancak üç RKC'de ise karışık sonuçlar bildirilmiştir. Sonuç olarak bu derlemede melatoninin perioperatif ortamda potansiyel analjezik etkilerine ilişkin olarak kanıtların tutarsız ve sınırlı olduğu kanısına varılmıştır.

Andersen ve ark.'nın 2014 tarihli derlemesinde perioperatif melatoninin analjezik etkisinin, önemli istatistiksel heterojenlik nedeniyle belirsizliğini koruduğu öne sürülmüştür (13). Bu derlemeye 24 RKC dahil edilmişti. Çalışmaların çoğunda 3-10 mg (0,05-0,5 mg/kg) oral melatonin veya dil altı melatonin kullanılmıştı. Bir çalışmada ise oral olarak 3500 mg ve diğer bir çalışmada da intravenöz olarak 50 mg melatonin verilmişti. Çalışmaların çoğunda ameliyattan 30-100 dakika önce, bir çalışmada ameliyattan bir ay önce her gün, dört çalışmada ise ameliyattan önceki gece ve ameliyat öncesi olmak üzere iki doz olarak melatonin verilmişti. Üç çalışmada cerrahi insizyonda veya entübasyondan sonra, bir çalışmada ise ameliyat sonrası ilk üç gecede üç ayrı melatonin dozu uygulanmıştı. Katılımcılara genel anestezi, Bier blok, nöroaksiyal blok, sedo-analjezi ve topikal anestezi altında abdominal, diş, jinekolojik, oftalmolojik, ortopedik, torasik, ürolojik ve vasküler cerrahi uygulanmıştı. Derlemedeki RKC'lerden 12'sinde (n=821) analjezik etki değerlendirilmişti. Bu çalışmaların analizinde melatoninin ağrı skorlarını azalttığı, bazı çalışmalarda opioid gereksinimini düşürdüğü, bazılarında ise analjezi tüketimini etkilemediği sonucuna ulaşılmıştır. Bu derlemenin sonuç kısmında, melatonin postoperatif ağrı skorlarını ve preoperatif anksiyete skorlarını önemli ölçüde azalttığı, ancak bu derlemeye ait meta-analizlerin homojen olmaması dolayısıyla, özellikle analjezik etkiye ilişkin sonuçları bu heterojenliğin sınırlandırmakta olduğu bildirilmiştir.

Zhu ve ark.'nın 2017 tarihli meta-analizinde melatoninin postoperatif ağrı yoğunluğunu ve analjezi ihtiyacını önemli oranda azalttığı belirtilmiştir (29). Araştırmaya 19 RKC (n=1093) dahil edilmiştir. Bu çalışmalarda melatonin dozu 3-100 mg arasında oral, sublingual ve intravenöz uygulama şeklinde değişmekteydi. Çalışmaların çoğunda tek doz melatonin cerrahiden 30-90 dakika önce uygulanmıştı, ancak bazılarında kronik ağrı tedavisi için 2, 4, 6 ve 8 haftalık uygulamalar da söz konusuydu. Yüksek heterojeniteye sahip bu derleme, melatoninin topikal ve genel anestezi altında ameliyatla ilişkili ağrı, inflamatuvar ağrı, prosedür ağrısı ve deneysel ağrı dahil olmak üzere her tür ağrının yoğunluğunu önemli ölçüde azaltabileceğini belirtmiştir. Yanı sıra, melatoninin ek analjezik ilaçlara ihtiyaç duyan

hastaların oranını azalttığı, ancak toplam analjezik tüketimi üzerindeki etkilerinin belirlenmesi için halen daha fazla doğrulama gerektirdiği bildirilmiştir.

Wang ve ark.'nın 2020 tarihli meta-analizinde melatoninin postoperatif ağrı ve perioperatif opioid tüketimi üzerine etkileri değerlendirilmek istenmiş ve 15 RKÇ (n=1102) analiz edilmiştir (30). Çalışmalarda melatonin oral yolla 1-10 mg dozlarında, çoğunlukla cerrahiden 30-100 dakika önce tek doz olacak şekilde uygulanmıştı. Çalışmalardaki hastalara genel veya reyonel anestezi altında ortopedik prosedürler, katarakt cerrahisi, elektif laparoskopik kolesistektomi, total abdominal histerektomi, majör abdominal cerrahi, açık prostatektomi ve dental cerrahi uygulanmıştı. Bu meta-analizin sonuçları, melatoninin ağrı skorlarında ve postoperatif opioid tüketiminde önemli bir azalma ile ilişkili olduğunu gösterdi. Bununla birlikte, ağrı skorlarındaki azalma klinik olarak anlamlı değildi. Meta-analizde melatoninin düşük heterojenite ile postoperatif ve intraoperatif opioid kullanımını ve perioperatif opioid tüketimini anlamlı olarak azalttığı bildirildi. Ancak ardışık analiz yapıldığında (*trial sequential analysis*) opioid tüketimi ile ilgili verilerin yetersiz olduğu, yanı sıra ağrı skorlarındaki düşüşün anlamlı olmadığı ve düşük kanıt kalitesi sebeplerinden ötürü bu meta-analiz melatoninin postoperatif ağrı üzerindeki etkisini ne desteklemekte ne de karşı çıkmaktadır. Dolayısıyla bu konuyla ilgili daha fazla çok merkezli, yeterince güçlendirilmiş, randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Tüm bu kanıtlardan başka 2021 ve 2022 yıllarında yayınlanmış bazı RKÇ'lerin özeti tablo 1'de sunulmuştur.

## SONUÇ

Melatonin, memeli canlılarda sirkadiyen ve biyolojik ritmin ve hücrel homeostazın düzenlenmesinde rol alan önemli bir hormondur. Melatoninin anti-nosiseptif ve antiallodinik etkileri, sadece çeşitli deneysel ağrı modellerinde değil, aynı zamanda farklı patolojik ve cerrahi koşullardaki hastalarda da gösterilmiştir. Melatonin, spinal kordun dorsal boynuz seviyelerinde MT1/MT2 reseptörleri aracılığıyla etki ediyor ve opioid, P maddesi ve NMDA dahil olmak üzere diğer reseptörlerle etkileşime giriyor gibi görünmesine rağmen gerçek mekanizmasını açıklamak için halen daha fazla kanıtı ihtiyaç vardır. Bununla birlikte klinik araştırmalara göre melatoninin antinosisepsiyon etkileri halen tartışmalıdır. Dolayısıyla bu alanda iyi dizayn edilmiş, yeterli güce sahip, çok merkezli çalışmalara olan ihtiyaç şu an için sürmektedir.

Tablo 1. Preoperatif Melatoninin Postoperatif Analjezik etkinliğini Araştırılan 2021-2022 Tarihli Randomize Kontrollü Çalışmalar									
Yazar	Yıl	Yaş ort/min-max	Cerrahi	Anestezi	Melatonin grubu	Kontrol grubu	Uygulama	Sonuç	
Kiabi ve ark. <sup>31</sup>	2021	20-40y K:208	C/S	Spinal anestezi	5 mg (n=68) 10 mg (n=68)	plasebo (n=68)	Cerrahiden 1 saat önce, oral, tek doz	Doz bağımlı olarak ağrı skoru ve opioid tüketimi daha az	
Jouybar ve ark. <sup>32</sup>	2021	40-60y K:67 E:32	Laminektomi	Genel anestezi	10 mg (n=33)	gabapentin 600 mg (n=33) plasebo + iv deksmedetomidin (n=33)	Cerrahiden 2 saat önce, oral, tek doz	Benzer ağrı skorları, 24. Saatte deksmedetomidin grubunda ağrı skorları daha düşük	
Gandhi ve ark. <sup>33</sup>	2022	18-60y K:50 E:50	Karışık	Genel anestezi	6 mg (n=50)	plasebo (n=50)	Cerrahiden 90 dk önce, oral, tek doz	Daha düşük ağrı skorları ve daha uzun ilk analjezi süresi	
Modir ve ark. <sup>34</sup>	2022	39y K:30 E:30	Disk hernisi cerrahisi	Genel anestezi	6 mg (n=30)	zolpidem 10mg (n=30)	Cerrahiden 90 dk önce, sublingual, tek doz	Ağrı skorları benzer	
Laosuwan ve ark. <sup>35</sup>	2022	43,89y K:54	Histerektomi	Spinal anestezi	4 mg (n=27)	plasebo (n=27)	Cerrahiden bir gece önce ve cerrahi sabahı, oral, 2 doz	Daha düşük ağrı skorları ve opioid tüketimi	
Saleh ve ark. <sup>36</sup>	2022	8,56y K:26 E:24	Torakotomi	Genel anestezi	0,5 mg/kg (n=25)	plasebo (n=25)	Cerrahiden 1 saat önce, oral, tek doz	Daha düşük ağrı skorları ve opioid tüketimi	

## KAYNAKLAR

1. Tordjman S, Chokron S, Delorme R, et al. Melatonin: Pharmacology, Functions and Therapeutic Benefits. *Current Neuropharmacology*. 2017;15(3): 434-443. doi: 10.2174/1570159X14666161228122115.
2. Yousaf F, Seet E, Venkatraghavan L, et al. Efficacy and safety of melatonin as an anxiolytic and analgesic in the perioperative period: a qualitative systematic review of randomized trials. *Anesthesiology*. 2010;113(4): 968-976. doi: 10.1097/ALN.0b013e3181e7d626.
3. Jarzynka MJ, Passey DK, Johnson DA, et al. Microtubules modulate melatonin receptors involved in phase-shifting circadian activity rhythms: in vitro and in vivo evidence. *Journal of Pineal Research*. 2009;46(2):161-171. doi: 10.1111/j.1600-079X.2008.00644.x.
4. Lafı Tunay D, Türkeün Ilgınel M, Ünlügenç H, et al. Comparison of the effects of preoperative melatonin or vitamin C administration on postoperative analgesia. *Bosnian Journal of Basic Medical Sciences*. 2020;20(1): 117-124. doi: 10.17305/bjbm.2019.4379.
5. Wilhelmsen M, Amirian I, Reiter RJ, et al. Analgesic effects of melatonin: a review of current evidence from experimental and clinical studies. *Journal of Pineal Research*. 2011;51(3): 270-277. doi: 10.1111/j.1600-079X.2011.00895.x.
6. Reiter RJ, Tan DX, Manchester LC, et al. Biochemical reactivity of melatonin with reactive oxygen and nitrogen species: a review of the evidence. *Cell Biochemistry and Biophysics*. 2001;34(2):237-256. doi: 10.1385/CBB:34:2:237.
7. Yu CX, Wu GC, Xu SF, et al. Melatonin influences the release of endogenous opioid peptides in rat periaqueductal gray. *Sheng Li Xue Bao*. 2000;52(3):207-210.
8. Shavali S, Ho B, Govitrapong P, et al. Melatonin exerts its analgesic actions not by binding to opioid receptor subtypes but by increasing the release of beta-endorphin an endogenous opioid. *Brain Research Bulletin*. 2005;64(6): 471-479. doi: 10.1016/j.brainresbull.2004.09.008.
9. Golombek DA, Pévet P, Cardinali DP. Melatonin effects on behavior: possible mediation by the central GABAergic system. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 1996;20(3):403-412. doi: 10.1016/0149-7634(95)00052-6.
10. Esposito E, Paterniti I, Mazzon E, et al. Melatonin reduces hyperalgesia associated with inflammation. *Journal of Pineal Research*. 2010;49(4):321-331. doi: 10.1111/j.1600-079X.2010.00796.x.
11. Mease P. Fibromyalgia syndrome: review of clinical presentation, pathogenesis, outcome measures, and treatment. *The Journal of Rheumatology Supplement*. 2005;75:6-21. Erratum in: *J Rheumatol Suppl*. 2005 Oct;32(10):2063.
12. Song GH, Leng PH, Gwee KA, et al. Melatonin improves abdominal pain in irritable bowel syndrome patients who have sleep disturbances: a randomised, double blind, placebo controlled study. *Gut*. 2005;54(10): 1402-1407. doi: 10.1136/gut.2004.062034.
13. Andersen LP, Werner MU, Rosenberg J, et al. A systematic review of peri-operative melatonin. *Anaesthesia*. 2014;69(10):1163-1171. doi: 10.1111/anae.12717.
14. Iguchi H, Kato KI, Ibayashi H. Melatonin serum levels and metabolic clearance rate in patients with liver cirrhosis. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1982;54(5): 1025-1027. doi: 10.1210/jcem-54-5-1025
15. Waldhauser F, Saletu B, Trinchard-Lugan I. Sleep laboratory investigations on hypnotic properties of melatonin. *Psychopharmacology*. 1990;100(2): 222-226. doi: 10.1007/BF02244410
16. Claustrat B, Brun J, Chazot G. The basic physiology and pathophysiology of melatonin. *Sleep Medicine Reviews*. 2005;9(1) 11-24. doi: 10.1016/j.smr.2004.08.001
17. Lynch HJ, Wurtman RJ, Moskowitz MA, et al. Daily rhythm in human urinary melatonin. *Science*. 1975;187(4172):169-171. doi: 10.1126/science.1167425
18. Dubocovich ML, Markowska M. Functional MT1 and MT2 melatonin receptors in mammals. *Endocrine*. 2005;27(2):101-110. doi: 10.1385/ENDO:27:2:101.
19. Becker-Andre M, Wiesenberg I, Schaeren-Wiemers N, et al. Pineal gland hormone melatonin binds and activates an orphan of the nuclear receptor superfamily. *Journal of Biological Chem-*

mistry. 1994;269(46):28531–28534.

20. Ambriz-Tututi M, Rocha-González HI, Cruz SL, et al. Melatonin: a hormone that modulates pain. *Life Sciences*. 2009;10;84(15-16):489-498. doi: 10.1016/j.lfs.2009.01.024.
21. Lakin ML, Miller CH, Stott ML, et al. Involvement of the pineal gland and melatonin in murine analgesia. *Life Sciences*. 1981;14;29(24): 2543-2551. doi:10.1016/0024-3205(81)90710-4.
22. Nosedá R, Hernández A, Valladares L, et al. Melatonin-induced inhibition of spinal cord synaptic potentiation in rats is MT2 receptor-dependent. *Neuroscience Letters*. 2004;22;360(1-2): 41-44. doi: 10.1016/j.neulet.2004.01.080.
23. Bilici D, Akpınar E, Kızıltunç A. Protective effect of melatonin in carrageenan-induced acute local inflammation. *Pharmacological Research*. 2002;46(2): 133-139. doi: 10.1016/s1043-6618(02)00089-0.
24. Xu S, Wei W, Shen Y, et al. Studies on the antiinflammatory, immunoregulatory, and analgesic actions of melatonin. *Drug Development Research*. 1996;39(2): 167-173.
25. Barlow-Walden LR, Reiter RJ, Abe M, et al. Melatonin stimulates brain glutathione peroxidase activity. *Neurochemistry International*. 1995;26(5): 497-502. doi: 10.1016/0197-0186(94)00154-m.
26. Recart A, Duchene D, White PF, et al. Efficacy and safety of fast-track recovery strategy for patients undergoing laparoscopic nephrectomy. *Journal of Endourology* 2005;19(10): 1165-1169. doi: 10.1089/end.2005.19.1165.
27. Benyamin R, Trescot AM, Datta S, et al. Opioid complications and side effects. *Pain Physician*. 2008;11(2 Suppl):S105-120.
28. Dahl JB, Möiniche S. Pre-emptive analgesia. *British Medical Bulletin*. 2004;71:13-27. doi: 10.1093/bmb/ldh030.
29. Zhu C, Xu Y, Duan Y, et al. Exogenous melatonin in the treatment of pain: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2017;8(59): 100582-100592. doi: 10.18632/oncotarget.21504.
30. Wang Z, Li Y, Lin D, et al. Effect of Melatonin on Postoperative Pain and Perioperative Opioid Use: A Meta-analysis and Trial Sequential Analysis. *Pain Practice*. 2021;21(2): 190-203. doi: 10.1111/papr.12948.
31. Kiabi, F. H., Emadi, S. A., Jamkhaneh, A. E., Aezzi, G., & Ahmadi, N. S. (2021). Effects of preoperative melatonin on postoperative pain following cesarean section: A randomized clinical trial. *Annals of Medicine and Surgery*, 66, 102345.
32. Jouybar, R., Kazemifar, S., Asmarian, N., Karami, A., & Khademi, S. (2022). Comparison of the effect of melatonin, dexmedetomidine, and gabapentin on reduction of postoperative pain and anxiety following laminectomy: A randomized clinical trial. *BMC anesthesiology*, 22(1), 318.
33. Gandhi M, Singh S, Arora K, et al. Effect of Preoperative Oral Melatonin on Postoperative Sedation and Analgesia among Patients Undergoing Elective Surgery under General Anaesthesia: A Randomised Controlled Study. *Journal of Clinical & Diagnostic Research*. 2022;16(8). doi: 10.7860/JCDR/2022/56679.16682
34. Modir H, Moshiri E, Mohammadi A, et al. The pain control efficacy of zolpidem versus melatonin after intervertebral disc herniation surgery under general anaesthesia: A randomised clinical trial. *Journal of West African College of Surgeons*. 2022;12(2): 58-62. doi: 10.4103/jwas.jwas\_105\_22.
35. Laosuwan P, Dechaworawut K, Rodanant O, et al. Melatonin Decreased Postoperative Pain after Abdominal Hysterectomy: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial. *Greater Mekong Sub-region Medical Journal*. 2022;2(1), 1-13.
36. Saleh A, Hassan P. The Effect of Pre-emptive Oral Melatonin versus Placebo on Post-operative Analgesia in Infants after Thoracotomy for Closed Cardiac Surgeries: A Randomized Controlled Study. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*. 2022;10(B): 2195-2201. doi: 10.3889/oamjms.2022.10282