



Original Article

## Evaluation of Different Doses of Melatonin Effect on Post-Operation Pain Score in Patients Who Underwent Caesarian Section with Spinal Anesthesia, a Double Blind Clinical Trial

Shahram Borjian Boroojeny <sup>1,\*</sup> , Setareh Haghghi <sup>2</sup>, Seyede Maryam Hojjat <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Assistant Professor of Anesthesiology. Zahedan University of Medical Sciences, Zahedan, Iran

<sup>2</sup> Resident in Anesthesiology, Anesthesiology Department, Zahedan School of Medical Sciences, Zahedan, Iran

\* **Corresponding author:** Shahram Borjian Boroojeny, Assistant Professor of Anesthesiology. Zahedan University of Medical Sciences, Zahedan, Iran. E-mail: [ShahramBor@yahoo.com](mailto:ShahramBor@yahoo.com)

DOI: [10.29252/nkjmd-120213](https://doi.org/10.29252/nkjmd-120213)

### How to Cite this Article:

Borjian Boroojeny Sh, Haghghi S, Hojjat SM. Evaluation of Different Doses of Melatonin Effect on Post-Operation Pain Score in Patients Who Underwent Caesarian Section with Spinal Anesthesia, a Double Blind Clinical Trial. *J North Khorasan Univ Med Sci.* 2020;**12**(2):75-79. DOI: [10.29252/nkjms-120213](https://doi.org/10.29252/nkjms-120213)

Received: 30 May 2020

Accepted: 01 Aug 2020

### Keywords:

Melatonin  
Spinal Anesthesia  
Postoperative Pain

### Abstract

**Introduction:** Due to the importance of pain control in the postoperative period, prescribing painkillers reduces postoperative complications by improving patients' pain. This study evaluated the effect of different doses of Melatonin on postoperative pain in cesarean section patients under spinal anesthesia.

**Methods:** In this clinical trial, 150 pregnant women enrolled the study who were candidates for elective cesarean section referring to Imam Ali (AS) Hospital in Zahedan in 1398. Patients were randomly assigned to 3 groups of melatonin 1.5 and 3 mg two hours before spinal and control groups. The severity of the pain and the need for analgesics were assessed in groups. In the end, data analyzed using SPSS software ver. Twenty-three by ANOVA and chi-square statistical tests.

**Results:** The mean age of the patients was  $26.3 \pm 4.7$  years. The results showed that with increasing melatonin dose, patients' pain decreased during recovery, 6 and 12 hours after that ( $P < 0.05$ ). The first painkiller administration time was significantly higher in patients receiving Melatonin than the control group ( $P < 0.05$ ). There was no significant difference in postoperative adverse effect frequencies between groups ( $P < 0.05$ ).

**Conclusions:** Melatonin in different doses can be used for pain control and increasing the painlessness duration in the cesarean section.



## بررسی اثر دوزهای مختلف ملاتونین بر میانگین درد در بیماران با سزارین تحت بی حسی اسپاینال، یک کارآزمایی بالینی دوسو کور

شهرام برجیان بروجنی<sup>۱\*</sup>، ستاره حقی<sup>۲</sup>، سیده مریم حجت<sup>۲</sup>

<sup>۱</sup> استادیار گروه بیهوشی، دانشگاه علوم پزشکی زاهدان، زاهدان، ایران

<sup>۲</sup> دستیار تخصصی بیهوشی، گروه بیهوشی، دانشگاه علوم پزشکی زاهدان، زاهدان، ایران

\* نویسنده مسئول: شهرام برجیان بروجنی، د استادیار گروه بیهوشی، دانشگاه علوم پزشکی زاهدان، زاهدان، ایران. ایمیل:

ShahramBor@yahoo.com

DOI: 10.29252/nkjms-120213

تاریخ دریافت: ۱۳۹۹/۰۳/۱۰	چکیده
تاریخ پذیرش: ۱۳۹۹/۰۵/۱۱	مقدمه: با توجه به اهمیت کنترل درد در دوره بعد از عمل جراحی، تجویز مسکن‌ها با بهبود درد بیماران باعث کاهش عوارض بعد از عمل می‌شود. این مطالعه به منظور بررسی اثر دوزهای مختلف ملاتونین بر میانگین درد پس از عمل در بیماران سزارین تحت بی حسی اسپاینال انجام شد.
واژگان کلیدی: ملاتونین	روش کار: در این مطالعه کارآزمایی بالینی تعداد ۱۵۰ زن باردار کاندید سزارین الکتیو مراجعه کننده به بیمارستان امام علی (ع) زاهدان در سال ۱۳۹۸ حضور داشتند. بیماران به صورت تصادفی به ۳ گروه دریافت کننده ملاتونین ۱/۵ و ۳ میلی گرمی دو ساعت قبل از اسپاینال و گروه کنترل تقسیم شدند. میزان شدت درد و نیاز به مسکن مصرفی در گروه‌ها بررسی شد. در پایان داده‌ها با استفاده از نرم افزار SPSS ver. 23 و آزمون‌های آماری ANOVA و chi-square آنالیز شدند.
درد پس از عمل بی حسی اسپاینال	یافته‌ها: میانگین سنی بیماران ۲۶/۳ ± ۴/۷ سال بود. نتایج نشان داد با افزایش دوز ملاتونین درد بیماران در ریکآوری و ساعت‌های ۶ و ۱۲ کاهش یافته است. (P > ۰/۰۵) زمان درخواست اولین مسکن نیز در بیماران دریافت کننده ملاتونین به طور معنی داری نسبت به گروه کنترل بیشتر بود. (P > ۰/۰۵) میزان بی دردی و میزان عوارض در سه گروه مورد مطالعه تفاوت معنی داری با یکدیگر نداشتند. (P < ۰/۰۵).
	نتیجه گیری: نتایج این مطالعه نشان داد که ملاتونین در دوز های متفاوت می‌تواند در کنترل درد حاصل از سزارین مورد استفاده قرار بگیرد و مدت زمان بی دردی را افزایش دهد.

### مقدمه

سزارین یکی از اعمال نسبتاً شایع جراحی زنان است که نزدیک به یک میلیون مورد در سال صورت می‌گیرد. یکی از مشکلات سزارین نسبت به زایمان طبیعی درد پس از عمل آن می‌باشد. میزان انجام سزارین در قسمت‌های مختلف جهان متفاوت است. در طی سال‌های اخیر، در بعضی کشورها از جمله ایران میزان انجام سزارین افزایش یافته است [۱].

یکی از روش‌های مؤثر در کاستن میزان شدت درد پس از عمل اقدامات درمانی قبل از عمل همچون تجویز مسکن می‌باشد، که به دلیل خطرات دپرسیون تنفسی نوزاد در سزارین معمولاً انجام نمی‌شود [۲].

لذا هر گونه اقدام در جهت عدم تحریک قسمت‌های مربوط به درد در سیستم عصبی مرکزی احتمالاً با کاهش شدت درد پس از سزارین بیش از این روش‌های مختلف بی‌هوشی و بی‌حسی مورد مقایسه قرار گرفته‌اند، اما اتفاق نظر کاملی بر بهترین روش بیهوشی در سزارین بدست نیامده است. از یک طرف Wang و همکاران شدت درد پس از سزارین با روش ناحیه‌ای را کمتر از بیهوشی عمومی گزارش کردند و از طرف دیگر، Takyamane و همکاران میزان موفقیت بی‌هوشی

نخاعی را کمتر از بیهوشی عمومی گزارش کردند. همچنین هیپوتانسیون، احساس ناراحتی حین عمل، سر درد پس از بی‌حسی نخاعی و احتمال سمیت قلبی و عصبی از نقاط ضعف بی‌هوشی نخاعی ذکر شده‌اند [۴، ۵].

همچنین ملاتونین یا ان استیل متوکسی تریپتامین یک نورهورمون می‌باشد که توسط غده پینه آل تولید می‌شود و ممکن است به عنوان یک عامل غیراعتیادآور در طول روز خواب آور باشد؛ اما نتایج مطالعات انجام شده بر روی آن هنوز مورد بحث است [۶]. علاوه بر غده پینه آل به عنوان مکان اصلی تولید ملاتونین، چشم‌ها نیز به عنوان ارگان دیگری که این ماده را تولید می‌کنند در نظر گرفته می‌شوند. ملاتونین به عنوان داروی بیهوشی پیش از عمل سبب آرامبخشی و کاهش اضطراب پیش از عمل بدون اختلال شناختی مانند حافظه و یادآوری می‌شود [۷، ۸].

ملاتونین از طریق COX2 و نیتریک اکساید جلوی التهاب و آسیب بافتی را می‌گیرد. اثرات مطلوب ملاتونین بر روی جفت و جنین گزارش شده

است دسته بندی شد. این اسکور قبل از اسپینال دقیقه ۵، ۱۰ و ۱۵ بعد از بی حسی اسپینال سپس بعد از جراحی در اتاق ریکاوری و ساعت ۶، ۱۲ و ۲۴ پس از عمل انجام شد. اگر این اسکور بالای ۴ بود میردین ۲۵ میلی گرم به صورت وریدی در ریکاوری تجویز شد. در ۲۴ ساعت پس از عمل در صورت درخواست مسکن دیکلوفناک سدیم تجویز شد. زمان اولین درخواست مسکن و میزان دوز مصرفی مسکن در ۲۴ ساعت اول بررسی و محاسبه شد. همچنین در انتهای مطالعه میزان عوارض شامل درد حالت تهوع و استفراغ بین گروه‌ها با یکدیگر مقایسه گردید. جهت توصیف داده‌های کمی از میانگین و انحراف معیار، داده‌های کیفی از فراوانی و درصد و جهت مقایسه میانگین‌ها بین سه گروه از آنالیز واریانس یک طرفه و جهت مقایسه فراوانی بین گروه‌ها از آزمون کای اسکور استفاده شد.

### یافته‌ها

در این مطالعه ۱۶۰ بیمار که دارای معیارهای ورود به مطالعه بودند، وارد مطالعه شدند. ۶ بیمار به دلیل عدم رضایت به ادامه شرکت در مطالعه، ۳ بیمار به علت بیماری مزمن (فشارخون بالا) و ۱ بیمار به علت حساسیت به ملاتونین از مطالعه خارج شدند. میانگین سن بیماران در گروه کنترل  $4/8 \pm 26/1$  سال، در گروه ملاتونین با دوز درمانی  $1/5$  میلی گرم  $4/8 \pm 26/2$  سال و در گروه ملاتونین با دوز ۳ میلی گرم  $4/7 \pm 26/5$  سال بود که بین سه گروه اختلاف آماری معنی داری دیده نشد. ( $P = 0/870$ )

با توجه به جدول ۱ میانگین درد قبل و حین جراحی بین دو گروه دریافت کننده ملاتونین و گروه کنترل تفاوت معنی داری نداشت. ( $P < 0/05$ ) میانگین درد بیماران در بدو ورود به ریکاوری و ساعت‌های ۶ و ۱۲ در سه گروه به طور معنی داری متفاوت بوده به طوری که با افزایش دوز ملاتونین میزان درد کاهش یافته بود. ( $P > 0/05$ ) اما در ساعت ۲۴ بین سه گروه تفاوت معنی داری مشاهده نشد. ( $P < 0/05$ ) (جدول ۱).

زمان درخواست اولین مسکن در گروه کنترل با دریافت کننده ملاتونین از نظر آماری اختلاف معنادار آماری داشت و در گروه دریافت کننده دارو زمان درخواست اولین دوز مسکن طولانی‌تر بود. ( $P = 0/04$ ) اما میزان دوز دریافتی مسکن در هر سه گروه یکسان بود. ( $P = 0/42$ ) (جدول ۲).

از سوی دیگر از نظر عوارض میزان تهوع، استفراغ، سردرد و افت همودینامیک در گروه کنترل و دریافت کننده ملاتونین با یکدیگر اختلاف معنادار آماری نداشتند. ( $P < 0/05$ ) (جدول ۳).

ملاتونین ریتم‌های روزانه را مختل کرده و باعث رشد جنین و نوروز می‌شود [۹]. همچنین شباهت بین سیگنال‌های ملاتونین و اکسی توسین ممکن است منجر به کاهش خونریزی از طریق افزایش انقباض میومتر شود. این اثرات مطلوب با استفاده از ملاتونین به عنوان یک پیش دارو برای سزارین می‌تواند مفید باشد [۱۰، ۱۱]. بر این اساس اهمیت این ارزیابی بر روی درد بیماران با جراحی سزارین مشخص می‌شود، پس هدف از این ارزیابی، بررسی اثر دوزهای مختلف ملاتونین بر میانگین درد در بیماران با سزارین تحت بی حسی اسپینال بوده است.

### روش کار

این مطالعه کارآزمایی بالینی پس از ثبت در مرکز کارآزمایی بالینی ایران (IRCT20190627044040N1)، بر روی ۱۵۰ زن باردار کاندید سزارین الکتیو مراجعه کننده به بیمارستان امام علی (ع) زاهدان در سال ۱۳۹۸ انجام شد. زنان باردار با سن ۱۸ تا ۴۰ سال، بارداری ترم، برش جراحی فان اشتیل، ASA Class I & II و روش بیهوشی اسپینال وارد مطالعه شدند و بیماران مبتلا به سوء مصرف مواد مخدر، اختلالات خونریزی دهنده، اختلالات روانی شدید، سابقه حساسیت به ملاتونین، مشکلات گوارشی، چاقی درجه ۲ (با شاخص توده بدنی بالاتر از ۳۵)، بیهوشی عمومی، شکست بیهوشی نخاعی و تبدیل به بیهوشی عمومی، پره اکلامپسی، عوارض حین جراحی، چسبندگی حین عمل، طول کشیدن عمل جراحی، خونریزی زیاد حین عمل و عدم رضایت از مطالعه خارج شدند.

بیماران از نظر وزن، قد و طول مدت عمل همسان سازی شدند و به صورت تصادفی با استفاده از روش بلوک‌های جایگشتی به یکی از ۳ گروه مطالعه وارد شدند. به گروه اول  $1/5$  میلی گرم ملاتونین خوراکی (شرکت داروپخش، ایران) ۲ ساعت قبل از اسپینال و گروه بعدی ۳ میلی گرم ملاتونین خوراکی (شرکت داروپخش، ایران) ۲ ساعت قبل از اسپینال داده شد گروه سوم (کنترل) نیز قرص پلاسبو خوراکی دریافت کرده‌اند که از نظر شکل و اندازه با ملاتونین تفاوتی نداشت.

این مطالعه به صورت دوسوکور بوده است و بیماران، متخصص بیهوشی از گروه و داروهای دریافتی بیماران اطلاع نداشتند. داروها توسط پرستار بیهوشی که دخالتی در روند ارزیابی نداشت کد گذاری شد.

تمام بیماران بر اساس وزن به میزان ۵ تا ۷ میلی لیتر رینگ لاکتات قبل از بلوک اسپینال دریافت کردند. سپس در پوزیشن نشسته در فضای L4 و L5 و پس از preb & derp بیحسی اسپینال انجام شد. در ویزیت قبل از عمل جراحی verbal pain score به بیماران توضیح داده شد. این اسکور بین ۰ که کاملاً آرام و ۱۰ که بیشترین میزان درد

جدول ۱. مقایسه میزان درد در سه گروه مورد مطالعه

متغیر	ملاتونین ۱/۵ mg	ملاتونین ۳ mg	کنترل	P-Value
قبل از اسپینال	$1/3 \pm 0/3$	$1/5 \pm 0/2$	$1/7 \pm 0/4$	0/75
دقیقه ۵	$0/7 \pm 0/2$	$0/4 \pm 0/1$	$0/6 \pm 0/3$	0/81
دقیقه ۱۵	$0/4 \pm 0/1$	$0/4 \pm 0/2$	$0/5 \pm 0/2$	0/94
ریکاوری	$1/6 \pm 0/3$	$1/4 \pm 0/1$	$2/4 \pm 1/1$	0/01
ساعت ۶	$2/2 \pm 0/7$	$1/7 \pm 0/2$	$4/2 \pm 1/7$	0/01
ساعت ۱۲	$2/2 \pm 0/9$	$2/1 \pm 0/8$	$3/1 \pm 1/2$	0/03
ساعت ۲۴	$1/7 \pm 0/3$	$1/6 \pm 0/2$	$1/8 \pm 0/8$	0/57

جدول ۲. مقایسه میزان دوز و زمان مسکن دریافتی در سه گروه مورد مطالعه

متغیر	ملاتونین ۱/۵ mg	ملاتونین ۳ mg	کنترل	P-Value
زمان درخواست اولین مسکن	۱۸۷/۱ ± ۶۵/۸	۱۹۶/۵ ± ۷۱/۸	۱۳۲/۵ ± ۴۹/۳	۰/۰۴
مپردین دریافتی	۱۹/۷ ± ۱۱/۴	۱۸/۳ ± ۹/۶	۲۱/۶ ± ۱۲/۳	۰/۴۲

جدول ۳. مقایسه عوارض پس از عمل در سه گروه مورد مطالعه

متغیر	ملاتونین ۱/۵ mg	ملاتونین ۳ mg	کنترل	P-Value
تهوع	۱۳ (۲۶٪)	۱۶ (۳۲٪)	۱۲ (۲۴٪)	۰/۶۴
استفراغ	۸ (۱۶٪)	۷ (۱۴٪)	۵ (۱۰٪)	۰/۶۶
سردرد	۱۱ (۲۲٪)	۷ (۱۴٪)	۹ (۱۸٪)	۰/۵۸
افت همودینامیک	۱۷ (۳۴٪)	۱۱ (۲۲٪)	۲۰ (۴۰٪)	۰/۱۴

## بحث

سزارین یکی از اعمال نسبتاً شایع جراحی زنان است که نزدیک به یک میلیون مورد در سال صورت می‌گیرد. یکی از مشکلات سزارین نسبت به زایمان طبیعی درد پس از عمل آن می‌باشد، به منظور کاهش درد این دسته از بیماران می‌توان از روش‌ها و داروهای متفاوتی استفاده کرد، با این وجود ملاتونین به عنوان یک نوروهومون در مطالعات محدودی بررسی شده است، بر این اساس اهمیت انجام این ارزیابی مشخص می‌گردد. نتایج درمانی مطالعه حاضر نشان می‌دهد که میانگین درد قبل و حین جراحی بین دو گروه دریافت کننده ملاتونین و گروه کنترل تفاوت معنی داری نداشت. اما میانگین درد بیماران در بدو ورود به ریکاوری و ساعت‌های ۶ و ۱۲ در سه گروه به طور معنی داری متفاوت بوده به طوری که با افزایش دوز ملاتونین میزان درد کاهش یافته بود. ولی در ساعت ۲۴ بین سه گروه تفاوت معنی داری مشاهده نشد.

از سوی دیگر از نظر عوارض میزان تهوع، استفراغ، سردرد و افت همودینامیک در گروه کنترل و دریافت کننده ملاتونین با یکدیگر اختلاف معنادار آماری نداشتند. میانگین زمان درخواست اولین مسکن (دقیقه) نیز در گروه کنترل و مداخله با یکدیگر از نظر آماری اختلاف معنادار آماری داشته است و در گروه دریافت کننده دارو نیز زمان درخواست اولین دوز مسکن طولانی‌تر بوده است. از سوی دیگر نیز شیوع افت همودینامیک در گروه‌های کنترل و مداخله با یکدیگر اختلاف معنادار آماری نداشته است، این در حالی است که در سایر مطالعات انجام شده در این زمینه نتایج متفاوتی مشاهده شده است که در ادامه مورد ارزیابی قرار گرفته‌اند.

در مطالعه‌ای که توسط مدینه و همکاران بر روی مقایسه شدت درد پس از سزارین با دو روش بیهوشی عمومی و اسپینال انجام شده و مشاهده کرده‌اند که فراوانی نسبی درد شدید بعد از عمل و میانگین پتدین مصرفی در بیماران با بیهوشی عمومی از بیماران با بیحسی نخاعی بیشتر بوده است [۱۱]. اندرسن و همکاران در مطالعه‌ای مروری به بررسی کارآزمایی‌های بالینی انجام شده در خصوص استفاده از ملاتونین در اعمال جراحی پرداختند. این مطالعات متغیرهای مختلفی از جمله اضطراب، بی‌دردی، کیفیت خواب، استرس اکسیداتیو، نیاز به داروی ضد درد و ... را بررسی کرده بودند. این بررسی نشان داد ملاتونین در مقایسه با پلاسبو باعث کاهش نمره اضطراب، کاهش نمره درد و همچنین بهبود کیفیت خواب بعد از عمل می‌شود [۱۲]. کوردی و همکاران در مطالعه مروری خود به بررسی فواید بالقوه درمانی

ملاتونین و ویژگی‌های فیزیولوژیک آن در بیهوشی و مراقبت‌های ویژه پرداختند. در این بررسی نیز ملاتونین سبب کاهش درد و میزان اضطراب و همچنین کاهش نیاز به ضد درد شده بود [۱۳]. نتایج این مطالعات با مطالعه ما همخوانی داشته و تاییدی بر اثر ضد دردی ملاتونین است.

جواهر فروش زاده و همکاران در کارآزمایی بالینی خود با هدف بررسی اثر ملاتونین و گاباپنتین بر روی درد و اضطراب اعمال جراحی ستون فقرات کمری بیان کردند که استفاده از گاباپنتین یا ملاتونین در مقایسه با پلاسبو به طور معنی داری باعث کاهش شدت درد در این بیماران شده است. همچنین اضطراب بیماران نیز در این دو گروه کمتر از پلاسبو بود [۱۴].

در مطالعه‌ای دیگری ایزیک و همکاران مشاهده کرده‌اند که ملاتونین می‌تواند الگوی خواب طبیعی را در بچه‌ها ایجاد کند و به همین دلیل می‌تواند بی‌حسی و بیهوشی بهتری را ایجاد کند. در این مطالعه ۶۰ بچه وارد مطالعه شدند که ملاتونین و میدازولام در گروه‌های مختلف مورد مصرف قرار گرفته است، بر این اساس آن‌ها بیان کرده‌اند که به دلیل الگوی خواب طبیعی اثر بهتر و قابل توجهی از ملاتونین در این مطالعه وجود دارد [۱۵]. که این نیز با نتایج به دست آمده از ارزیابی حاضر تطابق داشته است، با این تفاوت که این ارزیابی به منظور بررسی وضعیت درد بیماران بوده است، این در حالی است که در ارزیابی بیان شده، وضعیت خواب بیماران مورد ارزیابی قرار گرفته است. بر این اساس در مطالعه حاضر و نیز در اغلب مطالعات انجام شده در این زمینه تأثیر مفید این دسته از داروها در کنترل درد بیماران ارزیابی شده است و بر این اساس این دارو می‌تواند در کنترل درد بیماران با سزارین مورد استفاده قرار گرفته و باعث بهبود وضعیت بعدی در بیماران گردد. همچنین خزری و همکاران در مطالعه‌ای بیان کرده‌اند که اگرچه درمان با ملاتونین ۳ میلی گرم زیر زبانی زمان بی‌حسی را در مقایسه با گروه پلاسبو افزایش داده است اما آن‌ها بیان کرده‌اند که تفاوتی از نظر آماری دیده نشده است. آن‌ها همچنین بیان کرده‌اند که افزایش دوز ملاتونین تا ۶ میلی گرم بهبود بی‌حسی را از بین برده و عوارض حاصل از ملاتونین شامل سردرد را افزایش می‌دهد [۱۶]. بر این اساس اغلب این مطالعات نشان دهنده اهمیت استفاده از سایر درمان‌های دارویی و روش‌های کنترل کننده بیماران تحت جراحی و سزارین بوده است، و استفاده از ملاتونین به عنوان یکی از این روش‌ها با عوارض محدود و تأثیر مناسب از اهمیت بسیار زیادی برخوردار است.

## تشکر و قدردانی

در پایان از زحمات و همکاری پرسنل اتاق عمل بیمارستان امام علی (ع) شهر زاهدان در انجام این مطالعه صمیمانه تشکر و قدردانی می شود.

این کارآزمایی بالینی با کد IRCT۲۰۱۹۰۶۲۰۴۴۰۴۰N۱ در مرکز بین المللی ثبت کارآزمایی های بالینی ایران و با کد ۱۳۹۸،۰۵۷ IR.ZAUMS.REC. در کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی زاهدان ثبت گردیده است.

## References

- Betran AP, Ye J, Moller AB, Zhang J, Gulmezoglu AM, Torloni MR. The Increasing Trend in Caesarean Section Rates: Global, Regional and National Estimates: 1990-2014. *PLoS One*. 2016;11(2):e0148343. doi: 10.1371/journal.pone.0148343 pmid: 26849801
- Kivela A, Kauppila A, Leppaluoto J, Vakkuri O. Serum and amniotic fluid melatonin during human labor. *J Clin Endocrinol Metab*. 1989;69(5):1065-8. doi: 10.1210/jcem-69-5-1065 pmid: 2793990
- Stark M, Odent M, Tinelli A, Malvasi A, Jauniaux E. Cesarean Section: The Evidence-Based Technique, Complications, and Risks. In: Malvasi A, Tinelli A, Di Renzo GC, editors. *Management and Therapy of Late Pregnancy Complications: Third Trimester and Puerperium*. Cham: Springer International Publishing; 2017.
- Pontes GN, Cardoso EC, Carneiro-Sampaio MM, Markus RP. Pineal melatonin and the innate immune response: the TNF-alpha increase after cesarean section suppresses nocturnal melatonin production. *J Pineal Res*. 2007;43(4):365-71. doi: 10.1111/j.1600-079X.2007.00487.x pmid: 17910605
- Okatani Y, Okamoto K, Hayashi K, Wakatsuki A, Tamura S, Sagara Y. Maternal-fetal transfer of melatonin in pregnant women near term. *J Pineal Res*. 1998;25(3):129-34. doi: 10.1111/j.1600-079x.1998.tb00550.x pmid: 9745980
- Nehme PA, Amaral FG, Middleton B, Lowden A, Marqueze E, Franca-Junior I, et al. Melatonin profiles during the third trimester of pregnancy and health status in the offspring among day and night workers: A case series. *Neurobiol Sleep Circadian Rhythms*. 2019;6:70-6. doi: 10.1016/j.nbscr.2019.04.001 pmid: 31236522
- Hobson SR, Gurusinghe S, Lim R, Alers NO, Miller SL, Kingdom JC, et al. Melatonin improves endothelial function in vitro and prolongs pregnancy in women with early-onset preeclampsia. *J Pineal Res*. 2018;65(3):e12508. doi: 10.1111/jpi.12508 pmid: 29766570
- Thompson RC, McCarty KJ, Sukumaran AT, Lemire RL, King EH, Hopper RM. 307 Effect of maternal melatonin supplementation during mid to late gestation on fatty acid composition in maternal and fetal plasma and perirenal adipose tissue collected from bovine fetuses at 240 days of gestation. *J Animal Sci*. 2017;95(4):152. doi: 10.2527/asasann.2017.307
- Polyakova VO, Kvetnoy IM, Anderson G, Rosati J, Mazzoccoli G, Linkova NS. Reciprocal Interactions of Mitochondria and the Neuroimmunoendocrine System in Neurodegenerative Disorders: An Important Role for Melatonin Regulation. *Front Physiol*. 2018;9:199. doi: 10.3389/fphys.2018.00199 pmid: 29593561
- Sales F, Peralta OA, Narbona E, McCoard S, Gonzalez-Bulnes A, Parraguez VH. Rapid Communication: Maternal melatonin implants improve fetal oxygen supply and body weight at term in sheep pregnancies. *J Anim Sci*. 2019;97(2):839-45. doi: 10.1093/jas/sky443 pmid: 30452689
- Madineh H, Ghaheri H. Comparison of post-cesarean section pain with general and spinal anesthesia. *J Shahrekord Univ Med Sci*. 2005;6.
- Andersen LP, Werner MU, Rosenberg J, Gogenur I. A systematic review of peri-operative melatonin. *Anaesthesia*. 2014;69(10):1163-71. doi: 10.1111/anae.12717 pmid: 24835540
- Kurdi MS, Patel T. The role of melatonin in anaesthesia and critical care. *Indian J Anaesth*. 2013;57(2):137-44. doi: 10.4103/0019-5049.111837 pmid: 23825812
- Javaherforoozhadeh F, Amirpour I, Janatmakan F, Soltanzadeh M. Comparison of Effects of Melatonin and Gabapentin on Post Operative Anxiety and Pain in Lumbar Spine Surgery: A Randomized Clinical Trial. *Anesthesiol Pain Med*. 2018;8(3):e68763. doi: 10.5812/aapm.68763
- Isik B, Baygin O, Bodur H. Premedication with melatonin vs midazolam in anxious children. *Paediatr Anaesth*. 2008;18(7):635-41. doi: 10.1111/j.1460-9592.2008.02608.x pmid: 18616492
- Khezri MB, Reihany MD, Oveysi S, Mohammadi N. Evaluation of the analgesic efficacy of Melatonin in patients undergoing cesarean section under spinal anesthesia: a prospective randomized double-blind study. *Iran J Pharm Res IJPR*. 2016;15(4):963.