

T.C.
ŞİŞLİ EĞİTİM ve ARAŞTIRMA HASTANESİ
ANESTEZİYOLOJİ ve REANİMASYON KLİNİĞİ
Klinik Şefi: Uz.Dr.Sibel OBA

**KOLESİSTEKTOMİ OPERASYONU UYGULANAN HASTALARDA
SEVOFLURAN ANESTEZİSİ ALTINDA REMİFENTANİL İLE
FENTANİLİN CERRAHİ STRES YANIT ÜZERİNE ETKİLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr.Mehrican ERGEN

İstanbul,2005

İhtisasım süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım değerli hocalarım Dr. Sibel Oba

ve Dr. Ayşe Hancı 'ya,

...dahiliye rotasyonumu yaptığım III. Dahiliye Kliniği Şefi Dr. Fatih Borlu ve ekibine,

...samimiyetle desteklerini esirgemeyen Dr. Özgür Özbağrıaçık ve Dr. Birsen Ekşioğlu'na,

...her konuda görüşlerinden faydalandığım klinik başasistan ve uzmanlarıma

...birlikte çalışmaktan zevk aldığım asistan arkadaşlarıma, teknisyen arkadaşlara, yoğun

bakım hemşire ve personellerine

...her zaman yanımda olan ve yardımlarını esirgemeyen sevgili eşim ve aileme,

Teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ.....	4
GENEL BİLGİLER.....	5
GEREÇ VE YÖNTEM.....	22
BULGULAR.....	24
TARTIŞMA.....	36
SONUÇLAR.....	40
ÖZET.....	41
KAYNAKLAR.....	42

GİRİŞ

Vücut homeostazını sağlamak ve sürdürmek amacıyla zararlı uyarılara karşı verilen otonom, endokrin, metabolik ve immünolojik yanıtlar genel olarak stres olarak adlandırılır. Bu yanıtlar büyük travmalarda, cerrahi sırasında, sepsiste, açlıkta ortaya çıkabilmektedir.

Selye (1) organizmanın strese verdiği endokrin ve metabolik yanıtı hayatın esasını oluşturan koruyucu bir işlev olarak tarif etmiştir. Anestezi ve anestezi ajanlarıyla birlikte cerrahi girişim, sıvı ve elektrolit değişiklikleri, hemoraji, hipoksi ve daha birçok faktör vücut için bir stres olup sonuçta hipotalamo-hipofizer aktivitenin artışına yol açar. Hipotalamustan tropik hormonların salınımıyla hipofiz uyarılır. Hipofizin yanıtı ise ACTH, TSH, GH, prolaktin, FSH, LH ve ADH salınımıdır. Hipofizer hormonların uyarısı ile kortizol, glukagon ve katekolaminler gibi katabolik hormonlar artarken, insülin ve testosteron gibi anabolik hormonlar inhibe olarak azalmaktadır. Bu değişiklikler glikoneogenezis, glikogenolizis ve protein sentezi için gerekli maddeleri sağlayarak yaşama yardımcı olmak içindir (2,3,4,5).

Günümüzde cerrahi strese endokrin cevabın gerekliliği görüşü tartışmalıdır. Katabolizmayı artıran endokrin yanıtın; sıvı, kan ve diyet ile modern tıbbi tedavi gören bir hastada yararı şüphelidir. Ayrıca metabolik ve endokrin cevap uzayıp ve aşırı miktarda olursa bazı negatif ve istenmeyen etkileri artırabilir. Tromboemboliler, stres ülserleri, kalbin artan oksijen ihtiyacı ve yükü sonucu kalp yetmezliği, infarkt ve pulmoner yetmezlik gibi bazı kardiyovasküler komplikasyonlar oluşabilir (6,7). Artan katabolizma ve negatif nitrojen dengesinin diğer bir sonucu da postoperatif yorgunluk, bitkinlik ve nekahat devresinin uzamasıdır (5,6).

Son yıllardaki çalışmalarda cerrahi stimulusa endokrin ve metabolik cevabı azaltma veya ortadan kaldırma yollarının arayışını görmekteyiz (8). Böylece özellikle yüksek risk taşıyan hasta grubunda postoperatif morbiditenin azalacağı ve iyileşmenin daha mükemmel olacağına inanılmaktadır.

Çalışmamızda genel anestezi altında kolesistektomi yapılan hastalarda farklı iki opioid ile adrenokortikal uyarının ürünü olarak kortizol, ACTH ve hemodinamik yanıtlar, anabolik bir hormon olan insülin düzeyleri ile metabolik cevabın göstergesi olan kan glikoz düzeyi anestezinin ve cerrahinin çeşitli evrelerinde araştırıldı. Amacımız katabolik durumun en az etkilendiği opioid analjeziği seçmek olarak belirlendi.

GENEL BİLGİLER

I.STRESE ENDOKRİN YANIT

Stres yanıt veya reaksiyon çeşitli zararlı uyaranlar tarafından başlatılan ve vücudun homeostazını sağlamayı, dolayısıyla yaşamını sürdürmeyi hedefleyen bir seri otonom, nöroendokrin ve metabolik yanıttır. Zararlı uyaranlar korku, ağrı, travma, yaralanma, enfeksiyon, yanıklar, açlık veya sepsis gibi durumlardır. Zararlı uyaran ne olursa olsun ortaya çıkan yanıtlar derecesi dışında birbirine benzerdir. (7,9)

Stres yanıt oluşturan uyarılar arasında, dolaşım volümündeki değişiklikler, dokular veya kanın O₂, CO₂ veya pH değişiklikleri, ağrı, kan glukoz düzeyi değişiklikleri, vücut ısısında değişiklikler, sepsis ve buna bağlı olarak salınan bazı endojen maddeler sayılabilir. Stres uyaranlara karşı metabolik yanıtlar protein homeostazında değişme, hipermetabolizma, karbonhidrat metabolizmasında değişme, sodyum, su retansiyonu ve artmış lipolizle karakterizedir. Bu değişiklikler enerji depolarının mobilizasyonuna yöneliktir. Ayrıca artmış sempatik aktivite hemodinamik stabiliteyi ve hayati organların perfüzyonunu sağlamaya çalışmaktadır. Homeostazı sağlamak için oluşan bu reaksiyon her zaman yararlı olmayabilir. Bu nedenle cerrahi strese karşı verilen yanıtların azaltılması veya baskılanması homeostazın sağlanmasında çok önemlidir. Bu yanıtların kontrol edilebilmeleri özellikle postoperatif dönemde morbidite ve mortaliteyi azaltabileceği halde bugün elimizde olan bilgiler stres yanıtları baskılamada yetersiz kalmakta ve bu konuda araştırmalar sürmektedir (7,9).

Anatomi

Endokrin sistem ile sinir sistemi arasındaki integrasyonu sağlayan en önemli santral sinir sistemi (SSS) bölümü hipotalamustur. İç ve dış ortamdan SSS'ne gelen veya bu sistem içinde oluşan çeşitli uyarılar, endokrin sisteme yansıtılmak üzere hipotalamusa integre edilirler. Hipotalamus, hipofizi etkileyen hormonların salınımını kontrol eden bir merkezdir. Hipotalamus anatomik olarak üç bölümden oluşur.

- 1-Supraoptik bölge
- 2-Tuberal bölge
- 3-Mamillar bölge

Hipotalamus vücut düzeninin regülasyonunu sağlar. Hipotalamusun posterior kısmı sempatik sistemin merkezidir. Bu bölgenin uyarılmasıyla solunum, dolaşım ve gastrointestinal sistemde önemli değişiklikler oluşur. Yine bu bölge çevresel değişikliklere karşı canlının adaptasyonunu sağlar. Hipotalamusun anterior kısmı parasempatik sistemin merkezidir ve vücudun ısı düzenleyicisidir. Bu bölgenin uyarılmasıyla sekresyon artışı, terleme, vazodilatasyon, hipotansiyon gibi parasempatik bulgular ortaya çıkar.

Stimülatör ve inhibitör uyarılar medial bazal hipotalamustan releasing faktörleri açığa çıkarır ve bu da hipofizden hormonların salgılanmasını sağlar.

Hipofiz; 6mm vertikal, 12mm transvers, 8mm anteroposterior uzunlukta, 0,5gr ağırlıkta bir dokudur. İfundibulum ile beyne bağlanır ve fossa hipofisialise oturur. Hipofiz iki kısma ayrılır:

1-Ön lob; ön hipofiz veya adenohipofiz adını alır ve 3 kısımdan oluşur.

- a. Pars distalis
- b. Pars intermedia
- c. Pars tuberalis

2-Arka lob; arka hipofiz veya nörohipofiz adını alır ve bu bölümde 3 kısımdan oluşur.

- a. Eminentia medialis
- b. İfundibulum
- c. Pars infundibularis

Hipotalamus ve daha üst merkezler hipofizin fonksiyonunu kontrol ederler. Nörohipofiz doğrudan hipotalamusta yapılan bazı kimyasal maddeleri depolar ve kana verir. Yani kendisi herhangi bir madde yapmaz. Adenohipofiz ise yapı olarak bir bezdir ve hipotalamusun kontrolü altındadır. Hipotalamohipofizeal traktustan portal sistem kanalıyla hipofizin ön lobunun pars distalis kısmına releasing faktörler olarak bazı kimyasal maddeler ulaşır ve ön hipofizden troid hormonunun salınımı için troid bezini etkileyen troid stimulan hormon (TSH), steroidlerin salınımı için adrenal korteksi etkileyen adrenokortikotropik hormon (ACTH), testis ve ovaryumları etkileyen folikül stimulan hormon (FSH), prolaktin (LTH), somatotropin (STH), interstisiel cell stimulan hormon (ICSH), melanosit stimüle edici hormon (MSH) salgılanır.

Bu hormonlardan ACTH, adrenal korteksi etkiler ve steroid yapıda bazı hormonların salgılanmasını düzenler. Glandula suprarenalis böbreklerin üst medial bölümünde yaklaşık thorakal 11. vertebra seviyesinde bulunur. Sağ ve solda olmak üzere iki tane olan bu bez retroperitoneal bir organdır. Sol suprarenal bez yarımay, sağ suprarenal bez ise pramit şeklindedir.

Suprarenal bezler histolojik olarak korteks ve medulla olmak üzere ikiye ayrılır. Korteks üç tabakadan oluşur. En dışta zona glomeruloza, ortada zona fasikulata, en içte zona retikularis bulunur.

Zona glomerulosa mineralokortikoidleri (örn. aldosteron) salgılar, zona fasikulata glukokortikoidleri (örn. kortizon, hidrokortizon) salgılar, zona retikularis ise sex hormonlarını (örn. androjen) salgılar.

Mineralokortikoidler Na, K, Cl dengesini; glukokortikoidler ise karbonhidrat ve yağ metabolizmasını düzenlerler.

Suprarenal bezin medullası sempatik bir paragangliondur ve sempatik sinir liflerinin özelliğini taşır. Suprarenal bezin sempatik sinirleri T₁₀, T₁₁, T₁₂ ile L₁ den gelir ve medullaya girerler. Parasempatik lifleri ise nervus vagusla gelir (10,11).

Fizyopatoloji

Stres yanıtı başlatan, düzenleyen ve sürdüren mekanizmalar henüz tam olarak belirlenememiştir. Ancak nöroendokrin sistem ve sempatik sinir sisteminin bu mekanizmalarda rolü büyüktür (7,9). Nöroendokrin aks veya hipotalamohipofizer aksın, periferden kalkan afferent nöral uyarılarla veya makrofaj ve lenfositler tarafından salınan humoral ajanlar tarafından uyarılması söz konusudur. Ayrıca başta sempatik afferent uyarılar olmak üzere otonom efferent uyarılarda etkili olmaktadır. Tüm bu uyarılar hipotalamik releasing faktörleri aracılığı ile hipofizden ilgili hormonların salınmasına yol açmaktadır. Öte yandan hipotalamusta bulunan sempatik ventro ve dorsomedial çekirdeklerin stimülasyonu ile sempatik sistemin aktivasyonu ortaya çıkmaktadır. Bu aktivasyonlar sonucu katekolamin salınımı, dolaşım stimülasyonu, glukoz, aminoasit ve yağ asitlerinin stabilizasyonu görülmektedir. Sempatik stimülasyon, hayati önem taşımakla birlikte aşırı ve uzun sürmesi halinde organizmaya zarar verebilmektedir. Sonuç olarak sempatik aktivitenin optimumda tutulması tedavinin ana prensibi olmalıdır (12,13).

Hipotalamo-Hipofizer Sistem ve Endokrin Yanıtlar

Hipotalamus organizmanın bütünlük ve homeostazını düzenleyen , organizma hakkında gelen bilgilerin toplandığı bir merkez görevi gören çok önemli bir organdır. Organizmada ki bütün vejetatif ve endokrin süreçleri regüle eden hipotalamusta, termoreseptörler, osmoreseptörler ve kan hormon düzeylerine duyarlı reseptörler bulunmaktadır (9,14).

Hipotalamus salgıladığı releasing ve inhibiting faktörlerle hipofiz ön lob hormonlarının salınımını düzenlemektedir. Polipeptid yapısındaki bu faktörler, monoaminerjik nöral kontrol altında olup, salınımları çeşitli santral ve afferent uyarılar aracılığı ile stimüle edilir. Hipofiz ön lobundan salınan her hormon için hipotalamusta ayrı bir releasing faktör salınmaktadır (14).

Hipofiz bezi beyinde sella tursica da yer alan ve hipotalamusun kontrolünde endokrin fonksiyonları düzenleyen bir bezdir. Ön lob (adenohipofiz) ve arka lob (nörohipofiz) olarak iki lobtan oluşmaktadır. Adenohipofizden salınan hormonlar hGH (insan büyüme hormonu), ACTH (adrenokortikotropik hormon), TSH (troid stimülan hormon), prolaktin, FSH (folikül stimülan hormon), LH (lutenizan hormon) dur. Nörohipofizden salınan hormonlar ise oksitosin ve ADH (antidiüretik hormon-vasopressin)'dir. Oksitosin ve vasopressin hormonlarının salınımı nöral mekanizmayla olup ön lob hormonlarının salınımı ise hipotalamustan salınan releasing faktörlerce düzenlenen humoral mekanizmayla olmaktadır. Hipotalamustan salınan releasing faktörler GHRH, TRH, FSHrH, LHRH, CRH'dır (14).

Bunların dışında hipotalamustan salınan en az üç tane inhibiting faktör mevcuttur. Bunlar içinde en önemlileri prolaktin inhibiting faktör (PIF), somatotropin inhibiting faktör ve melanosit inhibiting faktördür. Hipotalamus- hipofiz bağlantısının kesilmesi durumunda bütün hipofiz hormonlarının salınımı aşırı derecede azalır. Sadece prolaktin artmaktadır (14).

Hipofiz hormonlarından ACTH, FSH, LH ve TSH feed-back mekanizması ile kontrol edilmektedir. Stres sırasında inhibitör hormonların etkisi zayıfladığından hipofiz hormonlarının salınımı daha da artmaktadır (9,15). Stres reaksiyonu sırasında hipofiz hormonlarının artmasının anlamı henüz tam olarak aydınlatılamamış olmasına rağmen nosiseptif cerrahi uyarılar hipotalamo-hipofizer aktivitede bir artışa yol açmaktadır (9). Bu da hipotalamustan salınan releasing hormonların etkisiyle ACTH, GH, FSH, LH, TSH, prolaktin ve ADH salınımına yol açmaktadır. Bunlara bağlı olarak salınan kortizol, glukagon ve troksinin kan şekerini yükselterek insülin sekresyonunu baskılaması söz konusudur. Sempatik sinir sistemi de hipotalamusun kontrolünde olduğundan CRF salınımının diğer hormonları da etkilemesiyle sempatik aktivitede artış olmaktadır. Bunlara ek olarak aldosteron ve vasopressin de travma ve cerrahi sırasında sodyum ve su tutulumunu sağlamak amacıyla artmaktadır (9,12).

Stres yanıt olarak hipotalamus üzerinden salgılanan hipofiz hormonları ve paralel olarak artan sempatik aktivite, organizmanın alarm reaksiyonu dediğimiz ; hemodinamik ve metabolik anlamda yeni bir denge durumuna geçmesine yol açar. Burada homeostazı sağlamak esastır. Bu nedenle kalp dakika volümü ve doku perfüzyonu artırılmakta, vücut ısısı

yükselmektedir. Ayrıca karşı düzenleyici dediğimiz kortizol, epinefrin ve glukagon gibi insüline ters etkiler gösteren hormonların artışıyla kan glukozu yükseltmekte; glikoliz, glukoneogenez, lipoliz artmaktadır. Artmış vasopressin ve aldosteron da sodyum ve su tutulumunu sağlayıp potasyum atılımını artırarak homeostazına katkıda bulunmaktadır. Ayrıca uyarının şiddeti ve süresine göre protein homeostazında değişiklikler olmakta, negatif nitrojen balansı oluşmaktadır. Organizmada strese karşı oluşan bütün bu değişikliklerin boyutu nitelik ve nicelik yönünden uyarının şiddeti ve süresi ile direkt orantılıdır (14).

Strese yanıtta major mediatör olarak düşünülen kortizolün birçok etkisi vardır. Kortizol, adenohipofiz üzerinden ACTH uyarısı ile adrenal korteksten salınmakta ve bu salınım gün içinde değişiklikler göstermekte, en yüksek düzeyine sabahın erken saatlerinde ulaşmaktadır. Akşamın geç vaktinde ise düşüktür. Buna diüurnal ritm denmektedir. Kortizol salınımı CRF-ACTH üzerinden olmakta ve negatif feed-back etkisiyle kontrol edilmektedir. Plazmada kortizol düzeyi artınca hipotalamustan CRF yapımı ve dolayısıyla adenohipofizden ACTH yapımı azalmakta, kortizol üretimi de düşmektedir (14).

Gerek fiziksel gerekse psikolojik kökenli stresler ACTH ve dolayısıyla kortizolün her ikisinin birden büyük ölçüde artmasına neden olmaktadır. Diğer taraftan sempatik hiperaktivite sonucu epinefrin ve norepinefrin düzeyleri artmaktadır. Bunlar da ACTH salınımını artırarak kortizol salınımını büyük ölçüde artırmaktadırlar (14).

Kortizolün strese yanıtta hayati bir rolü olduğu düşünülmektedir. Çünkü adrenalectomize hayvanlarda ve Addison Sendromlu (adrenokortikal yetmezlik) hastalarda strese yanıt zayıf olmaktadır (9).

Kortizol glukoneogenezisi stimüle eder. Proteolizisi artırır. Protein katabolizması sonucu oluşan aminoasitler ve artmış yağ metabolizması sonucu ortaya çıkan yağ asitleri karaciğerde glukozu dönüştürülmek üzere glukoneogeneziste kullanılır. Lipoliz artar. Adipoz dokuda lipolitik hormonların (GH, katekolaminler) etkisi artar. periferik insülin resistansına neden olur. Tüm bu proseslerin sonucunda kan glukozu yükselerek hayati organlara gerekli enerjiyi sağlamaya çalışır. Kortizol ayrıca katekolaminlerin salınım ve etkisini artırarak kardiyovasküler stabiliteyi sağlamaya yardımcı olur (9).

Kortizol salınımını artıran başlıca faktörler, travma, enfeksiyon, cerrahi uyarı, anestezi, psişik ve emosyonel stresler, hipotermi, hiperkarbi, hipoksemi ile epinefrin veya norepinefrin gibi sempatomimetik ajanların kullanılmasıdır (14).

İnsülin anabolik bir hormondur. Glukozun kas ve yağ dokusu içine geçişinde rol oynar. Glukozun üretimini stimüle eder. Adipoz dokuda lipolizi inhibe eder. Hepatik ketogenezisi inhibe eder. Kaslarda, adipoz dokuda ve karaciğerde aminoasit transfer hızını ve protein sentezini artırır (9).

İnsülin düzeyleri cerrahi sırasında azalmaktadır. Bunun nedeni artmış katekolamin düzeylerinin insülin sekresyonunu baskılaması ve artmış üriner kayıptır. Kortizol, epinefrin ve glukagon gibi insüline ters etkilere sahip hormonların birlikte artmaları, glukoneogenezi uyarmaktadır (9).

Leptin: Leptin 1994 yılında Zhang ve arkadaşları tarafından keşfedilmiştir. Leptin Yunanca leptos (zayıf) kelimesinden gelen 16 kilodalton ağırlığında 167 aminoasitten oluşan bir ob (obes) geni ürünü bir hormondur. Yağ dokusundan salgılanır ve sinyal faktördür. Vücutta özel reseptörleriyle birleşerek vücut ağırlığını, besin alınımı ve enerji harcanmasını kontrol eder (16,17).

Leptin, spesifik leptin reseptör izoformlarını aktive ederek etkisini gösterir. Leptin reseptörleri, hipotalamus, serebellum korteksi, hipokampus, talamus, koroid pleksus ve beyin beyin kapiller endoteli gibi beynin birçok yerinde bulunur (18,19).

Santral sinir sisteminde gıda alımının en güçlü uyarıcısı nöropeptid-Y'dir. Leptin hipotalamik reseptörler üzerinden nöropeptid-Y'nin salınımını inhibe eder. Böylece iştahın azalmasına sempatik sinir sisteminin aktive olmasına ve enerji harcanmasında artışa neden olur (20,21).

Hipotalamustaki iştahı düzenleyen diğer bir nöromediatör melanosit uyarıcı hormon (MSH) olup MSH iştahı azaltarak etki gösterir. Leptin santral MSH seviyesini artırarak bir başka yolla iştahın azalması yönünde etki gösterir (22).

Kilo kaybı olmadan 24 saat gibi kısa süreli açlıkta leptin seviyesinin düştüğü gösterilmiştir (20).

İnsanlarda diyet değişikliğinin leptin düzeyine etkili olabilmesi için en az 12 saatlik açlık ya da abartılı oral alım gereklidir. Açlıkta leptin seviyelerindeki bu azalmanın sebebi gösterilmemiş ancak insülinin keton veya otonom sinir sistemi aktivitesinin bunda etkili olabileceği ileri sürülmüştür (23,24).

Leptin sekresyonunun pulsatil olduğu ve diüurnal bir ritminin varlığı, dolaşımdaki pik düzeyini gece yaptığı gösterilmiştir (25).

Leptinin ritm paterni prolaktin, triptofan, serbest yağ asitleri ve melatonine benzerken ACTH ve kortizol salınım ritmine terstir (26).

Son zamanlarda leptinin, bu etkilere ek olarak metabolik kontrolde de bir rolünün olduğu özellikle hipotalamo-pituitary-adrenokortikal (HPA) aksda, anjiogenesisde ve immün yanıt üzerinde önemli bir role sahip olduğu belirtilmektedir (16,25,27,28,29).

Leptinle HPA aksının etkileşimi klinik olarak önemli olabilir. Son bulgular leptinin akut faz stres hormonu olduğunu düşündürmektedir (C19). Veriler bu düşüncüyü desteklemektedir. Çalışmalar hayvan ve gönüllü insanlar üzerinde çok sınırlı ve az miktardadır. Çalışmalar, akut stres esnasında leptin ve HPA aksında yapılmıştır (27,30,29).

II.STRESE METABOLİK YANIT

Karbonhidrat Metabolizması

Cerrahi travma ve strese en belirgin yanıt hiperglisemidir. Katekolaminler ve glukagon tarafından karaciğerde glikojenoliz hepatic glikoneogenezin uyarılmasıyla kan glukozu yükselmektedir. Ayrıca insülinin katekolaminler tarafından inhibisyonu ve daha geç gelişen kortizol yüksekliğinin periferde glikoz kullanımını azaltmasında hiperglisemiyi desteklemektedir. Ayrıca glukoz klirensinde düşmekte ve periferik dokularda insüline postreseptör düzeyde rezistans gelişmektedir (7,9).

Strese yanıt olarak ortaya çıkan hipergliseminin zararlı sonuçları arasında glukozürinin osmotik diürece sebep olması, enfeksiyon riskini artırması serebral kan akımının azalması gibi durumlar sayılabilir. Bu nedenle glukoz toleransının bozulduğu hipermetabolik, hiperkatabolik hastalara eksojen glukoz verilmesi metabolizmayı daha da hızlandırır, O₂ tüketimi ve CO₂ üretimini artıracığından glukoz kullanımını sınırlandırılmalı, alternatif karbonhidratlar tercih edilmelidir (7,9).

Yağ Metabolizması

Cerrahi travma ve streste lipolizis artmakta ve yağlar temel enerji kaynağı olarak kullanılmaktadır. Glukagon ve epinefrin lipolizisin hızını ve derecesini artırır. Kortizolde lipolizisi artırmaktadır. Sonuçta trigliserid yıkımının artması ile plazmada serbest yağ asitleri ve gliserol artmaktadır. Serbest yağ asitleri enerji kaynağı olarak kullanılırken gliserolde karaciğerde glukoneogenezde kullanılmaktadır. Ayrıca lipolizis sonucu karaciğer hücrelerinde keton cisimlerinin yapımında artar. Keton cisimleri daha sonra enerji kaynağı olarak kullanılmak üzere periferik dokulara taşınırlar. Bu nedenle stres sonrası, açlıkta olduğu gibi ketonemi görülmektedir (7,9).

Protein Metabolizması

Büyük cerrahi girişimlerden sonra kas protein kaybı ve negatif nitrojen balansı ortaya çıkmaktadır. Nitrojen kaybının süre ve miktarı, cerrahinin büyüklüğü ve hastanın beslenme durumuna bağlıdır. İyi beslenmiş hastalar daha çok kas proteini kaybeder. Küçük cerrahi girişimlerde, sadece protein yapımında geçici bir inhibisyon görülürken, büyük cerrahi girişimlerde hem sentez azalmakta hem de yıkım artmaktadır. Bunun nedeni tam olarak anlaşılamamıştır. Kas proteinin yıkımı sonucu kastan salınan aminoasitler akut faz proteinlerinin yapımında ve hepatik glukoneogenezde kullanılırlar (7,9).

Diğer Etkileri

Cerrahi travmaya karşı gelişen etkilerden biride immün yanıtların değişmesidir. Uyarının şiddetiyle bağlantılı olarak sıklıkla lökositoz ve lenfositoz, antikor yanıtında değişmeler, nötrofil kemotaksisi ve serum opsonin aktivitesinde bozulmalar görülebilmekte, bu da hücrel ve humoral immüniteyi değişen derecelerde etkilemektedir (7).

Ayrıca cerrahi uyarı sonucu trombosit sayısı ve aktivitesi ile birlikte faktör V ve faktör VIII artmakta, fibrinojen sentezi artmakta, fibrinolitik aktivite azalmaktadır (7).

ÇEŞİTLİ ANESTEZİK İLAÇ VE YÖNTEMLERİN NÖROENDOKRİN CEVABA ETKİLERİ

Sempatoadrenal tepkilere mantıklı yaklaşım nedensel faktörleri anlamaya bağlıdır. Operasyon alanından gelen uyarılar hormonal ve fizyolojik cevabı başlatır. Son yıllarda yapılan araştırmalar otonom afferent impulsların önemini ortaya koymaktadır. Bu durumun tipik belirtisi tek başına analjezinin cerrahiye endokrin tepkileri önleyememesidir.

Hipotalamik alana gelen nöronal impulsların artışı otonom sinir sistemini ve hipotalamohipofizer salgıyı aktive eder, ayrıca hipofizer tropik hormonlarla bunların target hormonları arasındaki normal feed-back mekanizmaların bozulması sürekli hipofizer hormon salgısına yol açar. Günümüze kadar prostaglandinler, 5-hidroksitriptamin ve aminoasitler gibi dolaşımdaki değişik faktörlerin cerrahiye metabolik tepkilere etkisi önemsiz kabul edilmiştir. Öte yandan doku zedelenmesinin dokulardan (monosit ve makrofajlardan) interleukin-1 (lökosit pirojen, endojen pirojen, lökositik endojenoz mediatör, lenfosit aktive edici faktör) salgılanmasına yol açtığı, bunun da cerrahi sonrasında görülen bazı değişikliklerden sorumlu olduğu sanılmaktadır. Bu değişiklikler karaciğerde akut faz protein sentezi, T lenfosit

proliferasyonu antikor yapımı, kemik iliğinden nötrofil salınımı, travmaya febril cevap ve kas proteolizisidir.

İnterleukin-1'in cerrahiye olan metabolik tepkiye potansiyel katkısı önemlidir. Çünkü anestetik tetkikler doku zedelenmesi üzerine etki yapamazlar.

Cerrahiye endokrin tepkide afferent nöronal impulslar ve interleukin-1'den başka rol oynayan fizyolojik faktörler aşağıda belirtilmiştir (3).

Cerrahide Metabolik Tepkiye Katkıda Bulunan Faktörler

1-Preoperatif :

- Parsiyel açlık ve dehidratasyon
- Korku ve anksiyete

2-Peroperatif :

- Kanama
- Hipotermi

3-Postoperatif :

- Enfeksiyon
- Hipoksi
- İmmobilizasyon
- Diurnal ritimdeki değişiklikler

Genel olarak hormonal değişikliklerin cerrahi travmanın kaçınılmaz bir sonucu olduğu kabul edilir ve bu durumun metabolik sekelleri minimalde tutulmaya çalışılır.

Ayrıca cerrahi sırasında yapılacak çalışmalarda bazı faktörleri göz önünde tutmak ve standardize etmek gerekir (3).

Cerrahi Sırasındaki Metabolik Olayları Etkileyebilen Önemli Faktörler

- 1- Yaş
- 2- Cinsiyet
- 3- Beslenme
- 4- Preoperatif açlık süresi
- 5- Vücut tipi (yağ yüzdesi)
- 6- İlaç tedavisi
- 7- Anestetik ajanlar

- 8- Cerrahi stimülasyon
- 9- Kan Transfüzyonu
- 10- Kristaloidlerin intravenöz infüzyonu

Yine hastalardan çalışma için kan örneği alırken dikkat edilmesi gereken noktalarda aşağıda ki tabloda verilmiştir. Bunlar sonuçları etkileyebilecek önemli faktörlerdir (31).

Sempatoadrenal Cevabı Etkileyen Faktörler

- 1-Hipotansiyon (sistolik 90mmHg altı)
- 2- Taşikardi veya bradikardi (55'in altı – 110'un üzeri)
- 3- Plazmanın asidoz oluşu (pH 7.3'ün altında)
- 4- Arteryel hipoksi (pO₂ 60mmHg'nin altında)
- 5- Hipotermi (timpanik ısı 36 °C'nin altında)

Operasyon bölgesinden kalkan nöral stimülasyonların hem hiperglisemik hem de adrenokortikal cevapların ortaya çıkmasında primer bir rol oynadığı bilinir.

Abdominal operasyon sırasında karaciğerden glikoz mobilizasyonu ve glikogenoliz için sorumlu 3 mekanizma vardır (32).

1- Splanknik efferent impulslar adrenal medulladan epinefrin salınmasına sebep olurlar ki, bu hepatik glikoneolizisi stimüle eder.

2- Splanknik sinir stimülasyonu bariz ve ani glikojen fosfataz ve glukoz-6-fosfataz aktivitesinin artışına sebep olur.

3- Adrenal korteksten kortikosteroidlerin serbestleşmesi sonucu glikokortikoidler hiperglisemik etki oluşturur.

Muhtemel bir mekanizma da stres esnasında insülin sekresyonunun baskılanmasıdır.

İlk iki mekanizma yüksek segmental epidural anestezinin splanknik sinir bloğu yapması ile engellenir. Glikokortikoid etkisi hiperglisemik cevapta çok önemli gözükmemektedir. Çünkü yeterli epidural blok sırasında yüksek kortizon seviyesi aşırı hiperglisemik cevap oluşturmaktadır (32).

Afferent impulsların blokajı (epidural analjezi) ile cerrahi uyarıya hiperglisemik cevap önlenmesine karşın adrenokortikal cevap hafifçe değişmektedir. Bunun sebebi olarak vagus siniri düşünülmektedir (32).

Anestezi teknikleri arasında sempatoadrenal yanıt açısından önemsiz farklar olmakla birlikte cerrahinin yarattığı değişikliklere etkileri tartışmalıdır. Genel anestezi sırasında

cerrahinin ortaya çıkardığı endokrin ve metabolik değişiklikleri önlemek için tavsiye edilen 2 teknikten birincisi yüksek doz opioidlerin kullanımı, ikincisi operasyon bölgesi uygunsa epidural veya spinal gibi bölgesel bloklardır.

Stresin aktive ettiği endojen analjezi mekanizmalarının bazıları opioid peptitleri içerir, bazıları içermez. Yani hastaların ağrı algılaması hormonal değişikliklerin büyüklüğü açısından iyi bir yol gösterici değildir (3,33).

Laringoskopi ve entübasyon sırasında hem katekolamin cevabını hem de pressör etkiyi tam olarak ortadan kaldırmanın pratik olan tek yolu opioidlerin verilmesidir. Bu şekildeki anestezi induksiyonunun daha az stres yanıt oluşturduğu fentanil ve morfin kullanılan bir çalışmada plazma katekolamin ve arteriyel basınç ölçümleri ile değerlendirilmiştir (34).

Rutin cerrahi sırasında plazma katekolaminlerinin stabilitesini sağlamanın bir yolu olan opioid kullanımı 1977'de Guillemain ve arkadaşlarının (35) ratlarda akut stres sonucu hipofizden ACTH ve β -endorfin salgılandığının belirtilmesiyle başlatılır ve o tarihten itibaren cerrahi sırasında çeşitli anestetik tekniklerin nöroendokrin etkileri araştırılmıştır. Sonrasında yapılan bazı çalışmalarda fentanil ve morfinin stres yanıtı azalttığı görülmüştür (35,2).

Cerrahiye metabolik ve endokrin cevabı önlemek veya azaltmanın diğer bir yolu rejyonel bloklardır. Spinal anestezi cerrahi prosedür sırasında travmatize olan dokudan kalkan afferent nöral sinyalleri bloke eder. Diğer bir etkisi de sempatik sinir sistemi efferent yollarını bloke etmesidir ve bunun sonucuda vazomotor tonus kaybıyla beraber hipotansiyon oluşmasıdır. Efferent sempatik blokajın derecesi spinal anestezinin uygulandığı düzeyle ilişkilidir. Adrenal medulla T₆-L₂ arası spinal sinirlerle innerve olmaktadır. Spinal anestezi ile oluşturulan blok T₆ ve daha yukarı düzeyde ise adrenal medulladan adrenalin ve noradrenalin salınımı belirgin şekilde baskılanır. Daha aşağı düzeylerde ise değişmemektedir. Yani aşağı spinal anestezi uygulandığında efferent sempatik blokaj olmamasına karşın noradrenalin yükselmesi önlenmektedir. Bu da efferent sempatik blokajın en azından parsiyel olarak zayıfladığını gösterir. Yine spinal anestezi growth hormon ve kortizol artışını önlemektedir (31).

Cerrahi varlığında kortizol düzeyinin ekstradural blokaj uygulandığında bile yükseldiğini saptayan Lush ve ark. (36) diğer bir sinirsel yol olmalı diye düşünmüşlerdir. Yani tam somatik blokajla major yol olan afferent sinir uyarıları kesildiği zaman dahi kortizol düzeyinde görülen yükselme diğer bir yolun varlığı ile olabilirdi. Böylece adrenal korteks üzerinde ikincil bir yol olarak otonom sinir sisteminin etkisi bu araştırmacılar tarafından gösterildi. Stresi takiben hipofizo-adrenal cevapta afferent sinir uyarıları en etkin yoldur. Somatik afferent yolun etkinliğinin epidural blokajla kaldırılması halinde bile kortizol

düzeyinde artış görülmesi diğer bir sinirsel yolun varlığını düşündürmektedir. Çalışmalarda genel anestezi uygulanan grupta, genel ve epidural anestezi birlikte uygulanan grup arasındaki farkın cerrahi başladıktan hemen sonra oluştuğunu saptadılar. Regional blokla etkilenmeyen bu yolun parasempatik otonom sinir sistemi olduğunu düşündüler. Bromage ve ark. (32) vagal afferent yol kesilmedikçe adrenokortikal cevabın yüksek epidural analjezi ile bloke olmadığını oysa kan şekeriindeki yükselmenin baskılanabildiğini göstermişlerdir. Bunun nedeni splanknik afferent ve efferent yolun blokajı ile adrenal medullanın salgısının baskılanması şeklinde yorumlamışlardır. Houghton ve ark. (37) aynı fikri desteklemişlerdir.

Olgular bilinçli iken emosyonel stimulus hipotalamo-hipofizer cevabı oluşturabileceği için Gordon ve ark. (8) genel anestezi altında epidural blok uygulayıp kortizol düzeylerini araştırdılar ve bu grupta genel anestezi grubuna göre kortizol düzeyinde önemli derecede inhibisyon bildirdiler.

Abdominal cerrahide afferent blokajın yaygınlığının yanı sıra uygulanan cerrahinin yeri ve tipide metabolik tepkileri etkiler. Örneğin üst abdomen cerrahisinde segmental thorakal epidural blokaj kortizolü süprese etmez (38). Kehlet ve ark. (39) cerrahi sırasında ve sonrasında epidural analjezinin etkisiyle oluşan metabolik değişikliklerin incelendiği çalışmada glukoz, laktat, alanin glycerol, FFA ve 3-hydroxybutirat araştırıldı. Genel anestezi grubunda peroperatuar ve erken postoperatuar dönemlerde metabolik profil madde mobilizasyonunu gösterdi. Epidural anestezide bu değişiklikler bloke edildi. Epidural grubunda peroperatuar FFA ve glycerol önemli derecede düşüktü, bu da lipolizisin inhibisyonunu göstermektedir. Alanin her iki grupta benzer sonuçlar verdi. Hiperglisemik cevap epiduralde bloke olmuştur. Laktat genelde yüksekti, epiduralde değişmedi. Kortizol ve growth hormon genel grubunda yükseldi, epidural grubunda cevap bloke oldu. İnsülin epiduralde hafif azaldı, iki grup arası önemli bir fark yoktu. Bu çalışmada da epidural anestezinin hiperglisemik cevabı engellediği desteklendi. Epidural anesteziyi destekleyen bu çalışma postoperatif metabolizma üzerindeki etkileri açıklamamaktadır.

Erken postoperatif dönemde katekolaminlerde sürekli bir artış bulunmuştur. Stresin oluşturduğu nöroendokrin aktivite bilincin yerine geldiği döneme kadar uzamaktadır. Erken postoperatif dönemde katekolaminlere etkili olan pek çok faktör vardır. Örneğin cerrahinin veya anestezinin rezidüel etkileri, vücut ısısı, titremenin uzaması ve analjezinin derecesi bunlar arasındadır. Geç postoperatif dönemde anestezinin etkisi azalır. Fakat başka faktörler örneğin cerrahinin tipi, ağrı miktarı, hastaya verilen analjeziğin tipi ve miktarı etkili olmaya başlar. Plazma katekolaminleri geç postoperatif dönemde 24. saate kadar artmaya devam eder, 48. saatten sonra düşmeye başlar (2).

1968'den itibaren plazma ölçümlerinde radioenzimatik yöntemler kullanılmaya başlamıştır. Florimetrik tekniğe göre daha duyarlı ve doğruluğu daha fazla olan bu yöntem bu alana ilginin artmasını sağlamıştır. 1976'da Da Prada ve Zurcker ile 1977'de Peuler ve Johnson'un modifiye ettikleri radioenzimatik yöntemlerle anesteziye sempatoadrenal yanıt konusundaki araştırmalar artmıştır. Anestezi literatüründeki farklı çalışmalarını karşılaştırırken kullanılan ölçüm tekniklerine dikkat etmemiz gerekir. Pratik olarak artık florimetrik tetkik değersizdir.

Postür değişikliklerinde kardiovasküler homeostazın sağlanmasında baroreseptör refleksi önemli rol oynar. Bu refleksin efferent yolu noradrenarjik periferel sinir sonlarında olan akım değişiklikleri ve bir olasılıkla sinir uçlarından dolaşıma giren noradrenalin akımının artışıdır. 1977'de Johnson ve ark. (2) bu konuyu araştırmışlar ve postürel değişikliklerde plazma katekolaminlerinde ölçülebilir farklılıklar göstermişlerdir.

Sonuç olarak anestezi ve cerrahinin birlikte bu stres tepkilerinin baskılanmasının değeri bilinmekle birlikte bu stres tepkileri tüm araştırmacıların ilgisini çekmiştir. Stresin içerdiği sempatoadrenal aktiviteden başka hipotalamohipofizer, adrenokortikal ve metabolik değişiklikler daha uzun süre araştırılması gereken konulardır.

REMİFENTANİL

1996 yılından itibaren klinik kullanıma giren remifentanilin farmakodinamik özellikleri fentanil ve türevlerine benzeyen tipik bir μ reseptör agonistidir. Nonspesifik esterazlar tarafından metabolize edilmesi remifentanile diğer opioidlerden farklı bir farmakokinetik profil kazandırmaktadır. Klinik üstünlüğü; vücuttan atılımı sağlayan organların işlevine bağlı olmaksızın klirensinin çok hızlı olması ve dolayısıyla etkisinin çok hızlı bir şekilde ortadan kalkmasıdır (40).

Remifentanil bir ester bağı olan fentanil türevidir (3-[4-methoxycarbonyl-4-[(1-oxopropyl) phenylamino]-1-piperidine]propanoic acid, methyl ester) (41).

μ opioid reseptör selektivite profili, etki süresinin kısa oluşu, tekrarlayan dozlarda birikim olmaması, eliminasyonda non-hepatik bir mekanizmanın rol oynaması, histamin salınımının olmaması, kardiyovasküler stabiliteyi sağlaması belirgin özellikleridir.

Remifentanilin metabolizması plazma kolinesteraz aktive seviyesinden bağımsızdır. Bu durum enzim defekti olan hastalarda doz ayarlamasının gerekli olmadığını göstermektedir (42).

Remifentanil ile ilişkili en yaygın yan etkiler μ opioid reseptör agonist farmakolojisinin karakteristiğidir. Genel anestezinin indüksiyonunda veya idamesinde önerilen

dozlarla görülen yan etkiler; bradikardi, hipotansiyon ve iskelet kası rijiditesidir. Diğer opioidlerde olduğu gibi kas rijiditesi hızlı intravenöz infüzyona bağlıdır. Postoperatif dönemde titreme, bulantı, kusma ve ateş de remifentanilin yan etkilerindedir. Remifentanil infüzyonunun durdurulmasından sonra görülen yan etkiler ise; solunum depresyonu, baş dönmesi, bulanık görme, hipotansiyon, baş ağrısı ve kaşıntıyı içermektedir (42).

Remifentanil klinikte uygularken dikkate alınması gereken nokta hastanın yaşı ve patolojisine ilacın farmakokinetik etkisidir. Karaciğer hastalıkları, böbrek hastalıkları ve yaş remifentanilin klirensini önemli boyutta değiştirmiyor görünmektedir. Bu da hastalara uzun süreli infüzyon şeklinde güvenle verilebileceği anlamına gelmektedir. Ancak remifentanilin yoğun bakım ünitelerinde kullanımı hakkındaki yayınlar kısıtlıdır (40).

Glass ve arkadaşlarının belirttikleri gibi remifentanilin birincil üstünlüğü farmakokinetik değişkenliğinin daha az olmasıdır. İlaç enzimatik hidrolizle atılır. Daha önce de bahsettiğimiz gibi remifentanil, vücudun tümünde, kan ve dokularda bulunan çok etkin, bir grup enzim olan nonspesifik esteraz tarafından metabolize edilir. Bu hidroliz büyük olasılıkla iskelet kasında gerçekleşir ve total remifentanil klirensi kalp debisinin %30-50'sidir. Ayrıca bu metabolizmada, plazma esterazı gibi özgün esterazlarda görülen genetik değişkenlik tipleri ve ilaç etkileşimleri de söz konusu değildir (43). İlacın yarılanma ömrü 3-5 dakika gibi oldukça kısa bir süredir.

Ayrıca remifentanilin etki plazma konsantrasyonunun %50 azalmasına dek geçen zaman (yarılanma ömrü) içerisinde sabit ve kısarken diğer opioidlerin infüzyon süresi uzadıkça eliminasyon ömrü uzamaktadır. Dolayısıyla remifentanil, süre uzadıkça birikme korkusu olmadan verilebilir (44). Özellikle acil durumlarda renal ve hepatik fonksiyon bozukluğu olanlarda güvenle uygulanabilir.

Yoğun bakım hastalarında yapılan çalışmalarda kısa etkili bir opioid olan remifentanil ve hipnotik ajan kombinasyonlarıyla, analjezi ve sedasyon sağlanabilmektedir (44). Özellikle remifentanil kullanımının durdurulmasının birkaç dakika sonrasında ilacın etkinliğinin ortadan kalktığı saptanmıştır (44).

FENTANİL

Fentanil fenilpiperidin grubundan sentetik bir narkotik analjeziktir. Kimyasal yapısı feniletıl-propionıl-anılino-piperidin olup petidine yakın sentetik opioiddir.

Fentanil intravenöz uygulandıktan bir saat sonra %98'i plazmadan elimine olur. Yağda yüksek oranda eriyebilirliği sayesinde uygulandıktan 5 dakika sonra santral sinir sisteminde

maksimal etkisini gösterir (45). Etki süresi yaklaşık 30 dakika olup eliminasyon yarı ömrü 2-7 saattir.

Yüksek dozlarda uygulanırsa kümülatif etkisi ortaya çıkar. Tekrarlanan dozlar, birikici etki ile uzun süreli sedasyon ve solunum depresyonu yapabilir. Ancak solunum depresyonu morfine göre daha kısa sürer (7). Bu nedenle ve hemodinamik etkilerinin daha az olması nedenleriyle anestezi amacıyla fentanil daha sık kullanılmaktadır.

Fentanil karaciğerde metabolize olup N-propionil-anilino-piperidine yıkılır (46).hepatik kan akımının azalması fentanilin eliminasyonunu geciktirir, çok az bir kısmı değişmeden idrarla atılır (83,84).

Fentanil'in etkisi opioid reseptörlerine bağlanarak gerçekleşir. Opioid reseptörleri en yoğun olarak limbik sistemde, talamusta, hipotalamusda, mezensefalonda ve omirilikte bulunur. Analjezi etkisinde μ reseptörleri ve κ reseptörleri önemli rol oynar (46).

Santral sinir sistemi üzerindeki etkilerini sırasıyla incelemek gerekirse; en önemli özelliği olan ağrı üzerine etkisi selektiftir, dokunma, vibrasyon gibi duyuları etkilemez, ayrıca ağrıya karşı toleransıda artırır. Locus caeruleus etkileyerek uykuya ve öforiye neden olur. Yüksek dozlarda jeneralize konvülsiyonlara neden olur. Solunum depresyonu etkisi beyin sapına direkt etkisi ile oluşur. Nervus okulomotorius'un otonom segmentini aktive ederek pupillerin konstriksiyonuna neden olur. Yüksek dozlarda "toplu iğne başı" pupilla görülür. Bulantı kusma etkisini area postremadaki kemoreseptörleri direkt etkileyerek oluşturur. Antiemetik olarak fenotiazin veya droperidol kullanılabilir. Özellikle toraks ve abdominal kaslarda rijiditeye neden olabilir. İndüksiyonda kas gevşeticisi yapılmayan hastalarda maske ile solunumu zorlaştırır. Ayrıca öksürük refleksini baskılar (46).

Kardiyovasküler sistem üzerinde de diğer opioidler gibi kan basıncını düşürür ve hipovolemi veya hiperkapniye bağlı hipotansiyonu şiddetlendirir. Bu etkisinin sebebi arteriyel ve venöz damarlarda oluşturduğu vazodilatasyondur. Bradikardi gelişmesinin sebebi santraldir, vagal stimulus ve sempatik efferentlerin inhibisyonu ile gelişir. Sağlıklı kişilerde miyokard kontraktilesini minimal olarak azaltır (47).

Fentanil midenin asit sekresyonunu ve motilitesini azaltır, midenin boşalma süresini uzatır. Safra ve pankreas sıvılarının sekresyonunu azaltır, sindirimi yavaşlatır. Kolonda peristaltizmi azaltır ve konstipasyona neden olur. Oddi sfinkter spazmına neden olur ve buna bağlı safra kesesinin boşalması gecikir (46).

Bronş düz kaslarının tonusunu artırarak pulmoner rezistansı artırır. Astımlı hastalarda dikkatle kullanılması gerekir. Üreter kontraksiyonunda artma olur. Detrusor kası ve sfinkter tonusu artar ve buna bağlı idrar retansiyonu görülür (48).

Fentanil'in yan etkileri bulantı, kusma, uykuya meyil, kabızlık ve safra yollarında basıncın artmasıdır. Bunların yanında alerji, solunum depresyonu ve duyarlılık reaksiyonu görülür (46).

Fentanil yüksek dozlarda (50-100 µg/kg) İV verildiği zaman derin analjezi ve bilinç kaybı oluşur. Fentanil analjezi amacıyla 2-10 µg/kg İV, anestezi amaçlı 30-100 µg/kg İV kullanılabilir. Anestezi induksiyonunda diğer hipnotik ajanlarla beraber 1-6 µg/kg dozda kullanılır. TİVA' da İV yükleme dozu 4-20 µg'dır. İnfüzyon dozu ise 2-10 µg/kg/h' dir(49).

SEVOFLURAN

Hızlı ve düzenli induksiyonu nedeniyle özellikle pediatrik hastalarda sık olarak tercih edilen bir inhalasyon ajanıdır. Sentezlenmesi ilk kez 1970'de olmasına rağmen florür açığa çıkarması soda lime ile reaksiyona girmesi ve pahalı olması nedeniyle kullanımına bir süre ara verilmiş, 1987'de Japonya'da kullanımına tekrar başlanmıştır (7,50,51).

Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri : Renksiz, berrak, hoş kokulu, yanıcı olmayan bir inhalasyon ajanıdır. Işıktan etkilenmez ve metallerle reaksiyona girmez (51). Plastik/gaz ve kauçuk/gaz çözünürlük katsayıları sırası ile halotan >isofluran >sevofluran >desfluran şeklindedir (51).

Farmakokinetik Özellikleri : Kan/gaz partiyon katsayısının 0,63-0,69 gibi düşük bir değer olması, induksiyon sırasında alveol havasında konsantrasyonun hızla yükselmesine, anestezinin verilmesinin kesilmesinden sonra da bu oranın hızla azalmasına neden olur (50,51). Anestezinin kesilmesinden sonraki ilk iki saat içinde sevofluran atılımı isoflurandan 1.6 kat daha hızlı ancak desflurandan yavaştır. Sevofluranın ortalama pulmoner eliminasyon klerensi ve total vücut klerensleri ile isofluranın klerensleri arasında belirgin fark yoktur (51). Sevofluran doza bağlı olarak sitokrom P450 ile hepatik transformasyona uğrar. Absorbe edilen sevofluran bu yolla %1-5 oranında metabolize olur. Sevofluran bu sınırlı biotransformasyonu sonucunda inorganik florür ve karbondioksit salınımı ile HFIP (hexafluoroisopropanol) üretir.HFIP hızlı bir şekilde glukokronide edilerek idrarla atılır (51,52). Sevofluran soda lime ve baralye ile reaksiyona girer ve Compound A (pentafluoroisopropenyl fluoromethyl ether) meydana gelir (51,52,53). insanlarda yapılan çalışmalarda HFIP ve Compound A'nın tetiklediği nefrotoksisiteye rastlanmamıştır (51,52,53).

Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri : Sevofluran, isofluran ve desflurana benzer şekilde kardiyovasküler depresan etkiler göstermektedir (50,54). Yine diğer ajanlara benzer şekilde doza bağlı olarak kan basıncı ve total periferik direnci düşürür. Adrenalinle indüklenen aritmileri potansiyelize etmez (51,54). Koroner vazodilatasyon yapar fakat koroner çalmaya neden olmaz (51,54).

Santral Sinir Sistemine Etkisi : EEG ve serebrovasküler depresan etkileri doza bağımlı olarak isoflurana benzer. Serebral vazodilatasyon oluşur. Ortalama serebral kan akımını artırır (51). Diğer inhalasyon ajanlarında olduğu gibi serebral metabolizmayı düşürür. Konvülsif aktiviteye yol açmaz (50).

Solunum Sistemi Üzerine Etkileri : Sevofluran 1 MAC (minimum alveolar konsantrasyon) ve üzerindeki konsantrasyonlarda halotan ve enflurandan daha belirgin şekilde, doza bağımlı olarak solunum depresyonu yapar (54). Sevofluran hipoksik pulmoner vazokonstriksiyonu inhibe eder, trakeal düz kas kontraksiyonunu engeller. İsofluran, enfluran ve desflurana göre daha az hava yolu irritasyonu yapar (51,54). Erişkinde MAC değeri 2.05'tir. İndüksiyonda %1-8 konsantrasyonda kullanılabilir (55).

Böbrekler ve Karaciğere Etkisi : Sevofluran kendi başına minimal nefrotoksik potansiyele sahiptir. Sevofluran metabolizması sonucu oluşan inorganik florür ve HFIP sıçanlarda nefrotoksisite oluşturmuş fakat insanlarda yapılan çalışmalarda böyle bir toksisite gözlenmemiştir.hepatotoksik potansiyeli çok düşük anestezik ajanlardandır (56).

Diğer Sistemlere Etkisi : Diğer inhalasyon ajanları gibi nöromusküler gevşemeye yardımcı olur ve nondepolarizan kas gevşeticilerin etkilerini potansiyelize eder.

Malign hipertermiyi tetikleyebilir.

Sevofluran, plazma katekolamin düzeylerini isoflurandan daha az yükseltir (57).

Sevofluran ile bulantı ve kusma en sık bildirilen yan etkilerdir, ajitasyon görülebilir.

MATERYAL METOD

Bu çalışma Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi I. Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniğinde, ASA I-II grubundan, yaşları 20-60 arasında değişen ve elektif abdominal kolesistektomi operasyonu planlanan 35 olgu üzerinde yapılmıştır.

Çalışmaya başlamadan önce çalışmaya katılacak her bireyden, çalışma hakkında bilgilendirilmek suretiyle izin alındı. Nörolojik, respiratuar, kardiyovasküler hastalığı, renal ve karaciğer hastalığı olanlar ile psikotrop ilaç kullananlar çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya alınacak hastalar 24 saat öncesinden alkol, kafein, tütün almamaları konusunda uyarıldılar.

Tüm hastalar, bir gün önceden görülerek fizik muayeneleri yapıldı, labaratuvar bulguları değerlendirildi. Operasyon öncesi 8 saatlik süre içinde katı ve sıvı gıda almamaları istenildi. Operasyon odasına alınmadan önce 35 hasta randomize ve körleme olarak iki gruba ayrıldı.

Birinci gruptaki hastalar grup F (n=18), ikinci gruptaki hastalar grup R (n=17) olarak adlandırıldı. Hastalara operasyon salonuna girdikten hemen sonra rutin monitörizasyon (elektrokardiyografi, sistolik, diastolik ve ortalama noninvaziv kan basıncı, periferik oksijen saturasyonu) yapılarak iki ayrı damar yolu(20-18 G kanül kullanılarak) açıldı. Damar yollarından biri infüzyon için kullanılırken diğeri kan almak için kullanıldı. Her iki gruptaki hastalar indüksiyondan 5 dakika önce 2 mg IV midazolam ile premedike edildi.

Operasyon sırasında kullanılacak ilaçlar ve infüzyon setleri çalışmadan habersiz bir anestezi doktoru tarafından hazırlandı.Setlerin ve enjektörlerin üzerine ilaçların dozları yazıldı, hastayı takip eden kişi kullanılan ilaçlarından habersizdi.

Anestezi indüksiyonu, Grup F’de; premedikasyondan 5dk sonra 1mcg/kg fentanil, 4mg/kg propofol, 0.5mg/kg atracurium besylate ile, Grup R’da; premedikasyondan 5 dk sonra 30-60 sn’de 1mcg/kg remifentanil, 4mg/kg propofol, 0.5mg/kg atracurium besylate ile sağlandı. Kirpik refleksi kaybolan hasta %100 O₂ ile 5 dk ventile edilip uygun tüple entübe edildi. Bütün hastalar tidal volum 7 mlkg⁻¹, dakika solunum sayısı 10/dk, PEEP 0 olacak şekilde ayarlanarak AMS Junior ventilatör ile ventile edildi.

Anestezi idamesi;

Grup F (n=20): Fentanil (1mcg/kg/h) + sevofluran %1 + O₂:N₂O 1:1,5

Grup R (n=20): Remifentanil (0.25mcg/kg/min) + sevofluran %1 + O₂: N₂O 1:1,5 olacak şekilde sağlandı. Fentanil ve remifentanil Abbot LİFECARE 5000 pumpset ile infüzyon şeklinde verildi.Cerrahi sırasında gerektiğinde idame atracurium besylate dozları yapıldı. Cerrahi ve anestezi sırasında hemodinamik stabiliteyi devam ettirmek için gerektiğinde

çalışmada kullanılan ilaçların infüzyon hızları ayarlandı. En az bir dakika boyunca süren olumsuz hemodinamik yanıtlar; hipertansiyon (ortalama arter basıncının preoperatif değere göre %20' nin üzerinde artması), hipotansiyon (ortalama arter basıncının preoperatif değere göre %20' nin üzerinde azalması), taşikardi (kalp hızının preoperatif değere %20' den fazla artması) bradikardi (kalp hızının 45 atım/dakika' nın altına düşmesi) olarak tanımlandı. Taşikardi ve hipertansiyon başlangıçta opioid infüzyon hızları %100 artırılarak tedavi edildi. Tedavide başarılı olunamaz ise sevofluran konsantrasyonu %1' den %2'ye çıkıldı. Hipotansiyon ise başlangıçta intravenöz sıvı replasmanı yapılarak ve opioid infüzyon hızı %50 azaltılarak tedavi edildi. Tedavide başarılı olunamazsa sevofluran konsantrasyonu %0,75' e düşürüldü ve vazopressör ilaçlar kullanıldı. Bradikardi için opioid infüzyon hızı azaltıldı ve antikolinergik ajanlar verildi.

Tahmini cerrahinin bitiş süresinden (son cilt sütürü olarak tanımlandı) 20 dakika önce fentanil infüzyonu durduruldu, remifentanil infüzyonu ise son cilt sütürüne kadar devam edildi. Bütün hastalar atropin sülfat 0,01 mgkg⁻¹ uygulandı, taşikardi yanıtı görüldükten sonra neostigmin 0,04-0,07 mgkg⁻¹ ile nöromusküler blok ortadan kaldırıldı. Spontan solunumu yeterli kabul edildiğinde (tidal volum 4 mlkg⁻¹ den fazla ise) extübe edildi. Postoperatif analjezi amacıyla diklofenak sodyum 75 mg IM ekstübasyondan önce yapıldı. Hastalar postoperatif derlenme odasında 2 saat gözlendi. Burada analjezisi yetersiz olan hastalara (VAS 4 ve üzerinde olanlara) meperidine 1 mgkg⁻¹ IM yapıldı. Bulantı kusması olanlara metoclopramide 0,15 mgkg⁻¹ IV uygulandı.

Hastaya takılan angiocathlardan biri kan örnekleri almak için kullanıldı. Şu durumlarda kan örnekleri alınarak plazma glukoz, insülin, kortizol, ACTH, GH konsantrasyonlarına bakıldı. Kan örnekleri alınırken eşzamanlı kalp tepe atımı (KTA) ve ortalama arter basınçları (OAB) da kaydedildi.

1. Ölçüm zamanı: Anestezi indüksiyonundan ve premedikasyondan hemen önce
2. Ölçüm zamanı: Cerrahi insizyondan önce
3. Ölçüm zamanı: İnsizyondan 10 dakika sonra
4. Ölçüm zamanı: Ekstübasyondan 20 dakika sonra

Plazma glukoz düzeyi enzimatik kolorimetrik yöntemle (Abbot-Aeroset), insülin, kortizol, ACTH, GH kemiluminens yöntemle (Diagnostic Product Corporation-İmmulite) çalışıldı.

İstatistik analiz amacıyla SPSS 14.0 versiyon ve minitab paket programları kullanıldı. Demografik veriler (yaş, ağırlık, boy, cinsiyet, anestezi süresi, cerrahi süresi) ortalama ve standart deviasyon olarak sunuldu. Ve p<0.05 anlamlı olarak kabul edildi. Verilerin karşılaştırılmasında normallik analizleri Mauchly's test of Sphericity test, homojenlik testleri

Box's testi, ayrıca Mauchly's testi sonuçlarına göre univariate veya multivariate yaklaşımlarından biri tercih edildi.Çift yönlü varyans analizi, Wilks testi, Bonferroni düzeltilmiş eşleştirilmiş t testi kullanıldı.

BULGULAR

İki grup arasında yaş, ağırlık, boy, cinsiyet, anestezi ve cerrahi süreleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 1).

Tablo 1: Demografik veriler (Ort \pm SD)

	Grup F n=18	Grup R n=17
Yaş	44.20 \pm 2.31	43.35 \pm 3.30
Ağırlık (kg)	72.15 \pm 9.36	76.40 \pm 8.50
Boy (cm)	162.50 \pm 2.44	163.10 \pm 3.21
Cinsiyet (E/K)	9/9	8/9
Anestezi süresi (dk)	85.6 \pm 11.66	90.95 \pm 10.72
Cerrahi süresi (dk)	69.44 \pm 13.24	66.20 \pm 15.80

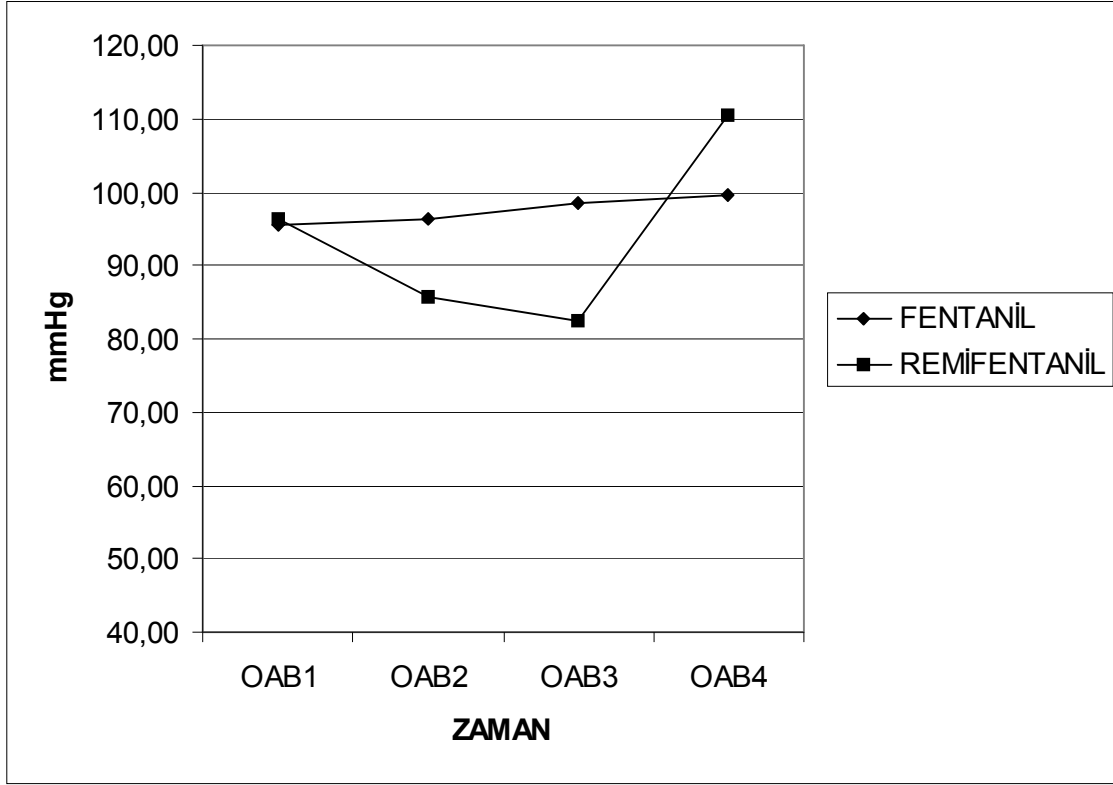
$p>0.05$ Grup F ve R için

Tablo II: Grupların OAB değerleri (Ort \pm SD)

	Grup F Ort \pm SD	Grup R Ort \pm SD
OAB1	95,60 \pm 10,22	96,20 \pm 11,71
OAB2	96,31 \pm 11,62	85,82 \pm 9,05 * #
OAB3	98,46 \pm 14,36	82,44 \pm 8,17 * #
OAB4	99,64 \pm 12,6	110,60 \pm 12,15 * #

* $p < 0,05$ başlangıç değerler ile karşılaştırıldığında

$p < 0,05$ gruplar arasında

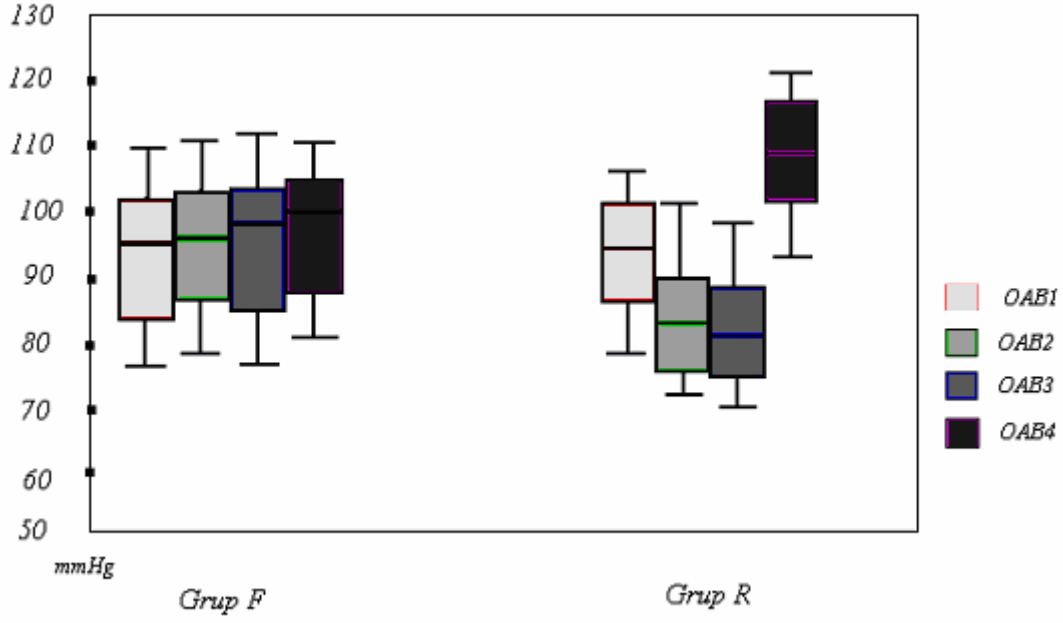


Grafik I: F ve R grupları OAB değerleri karşılaştırılması

Tüm grafiklerde **1.** ölçüm zamanı: anestezi indüksiyonu öncesi **2.** ölçüm zamanı: trakeal entübasyon sonrası **3.** ölçüm zamanı: cerrahi insizyondan 10 dk sonra **4.** ölçüm zamanı: trakeal ekstübasyondan 20 dk sonra yapılan ölçüm zamanlarını göstermektedir.

OAB değerleri incelendiğinde her iki grubunda anestezi indüksiyonu öncesi baz değerleri arasında anlamlı farklılık yoktur. Remifentanil grubunda trakeal entübasyon sonrası ve cilt insizyonu sonrası ölçülen OAB değerleri başlangıç değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı düşüktür ($p < 0,05$), aynı zamanda ekstübasyondan 20 dk sonra ölçülen OAB değerleri başlangıç değerine göre anlamlı olarak yüksektir ($p < 0,05$). Fentanil ve remifentanil grupları karşılaştırıldığında yine entübasyon ve cilt insizyonu sonrası dönemde OAB değerleri remifentanil grubunda anlamlı olarak düşük, ekstübasyon sonrası dönemdeki OAB değerleri remifentanil grubunda, fentanil grubuna göre anlamlı olarak yüksektir ($p < 0,05$). Fentanil

grubunda ölçüm zamanları arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$). (Grafik1,2, Tablo 2).



Grafik II:Grup F ve R de OAB dağılımları (Ort \pm SD)

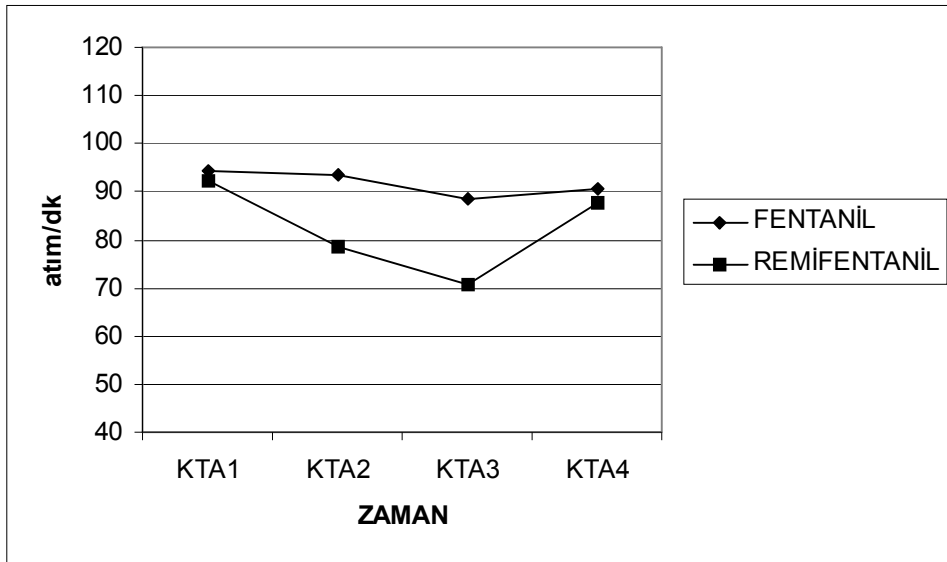
Tablo III:Grupların KTA değerleri (Ort \pm SD)

	Grup F Ort \pm SD	Grup R Ort \pm SD
KTA1	94,2 \pm 9,42	92,2 \pm 12,23
KTA2	93,3 \pm 13,20	78,4 \pm 10,58 *#
KTA3	88,6 \pm 9,85	70,8 \pm 11,83 *#
KTA4	90,4 \pm 9,97	87,5 \pm 10,69

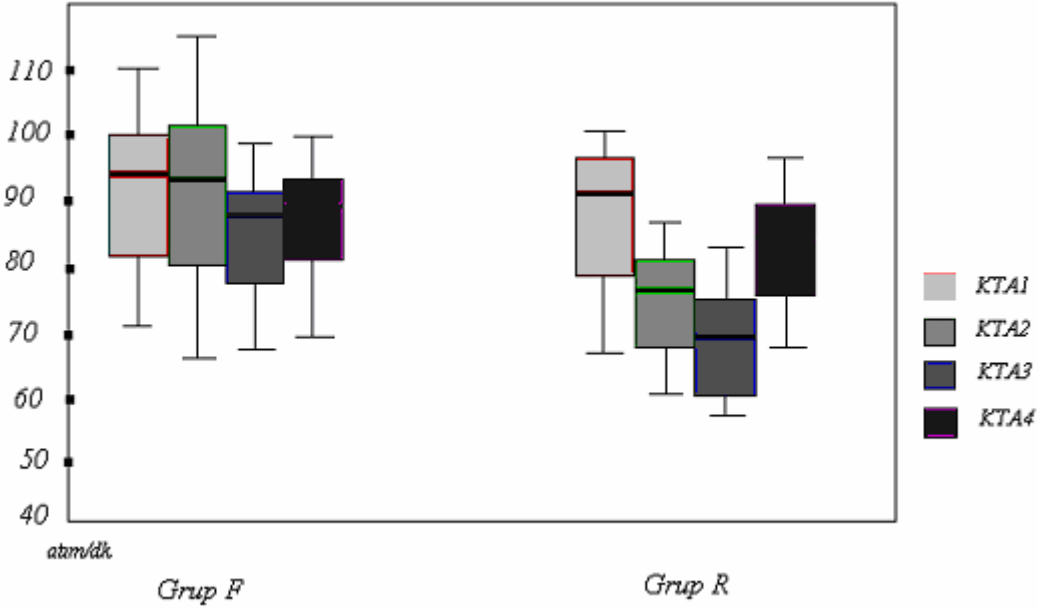
* $p < 0,05$ başlangıç değerleri ile karşılaştırıldığında

$p < 0,05$ gruplar arasında

KTA değerleri incelendiğinde her iki grubun başlangıç değerleri arasında anlamlı fark olmadığı görüldü. Remifentanil grubunda trakeal entübasyon ve cilt insizyonu sonrası süreçlerde KTA değerleri başlangıç değerine göre anlamlı olarak düşüktür. Gruplar arasında yine entübasyon sonrası ve cilt insizyonu sonrası süreçte KTA değerleri remifentanil grubunda anlamlı olarak düşük bulunmuştur ($p < 0,05$). Remifentanil grubunda ekstübasyon sonrası sürece geçilirken KTA değeri yükselmiş fakat gerek başlangıç değeri, gerekse fentanil grubu ile kıyaslandığında anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0,05$). Fentanil grubunda ölçüm zamanları arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0,05$)(Grafik 3,4 Tablo 3).



GrafikIII: Fve R grupları KTA değerleri karşılaştırılması



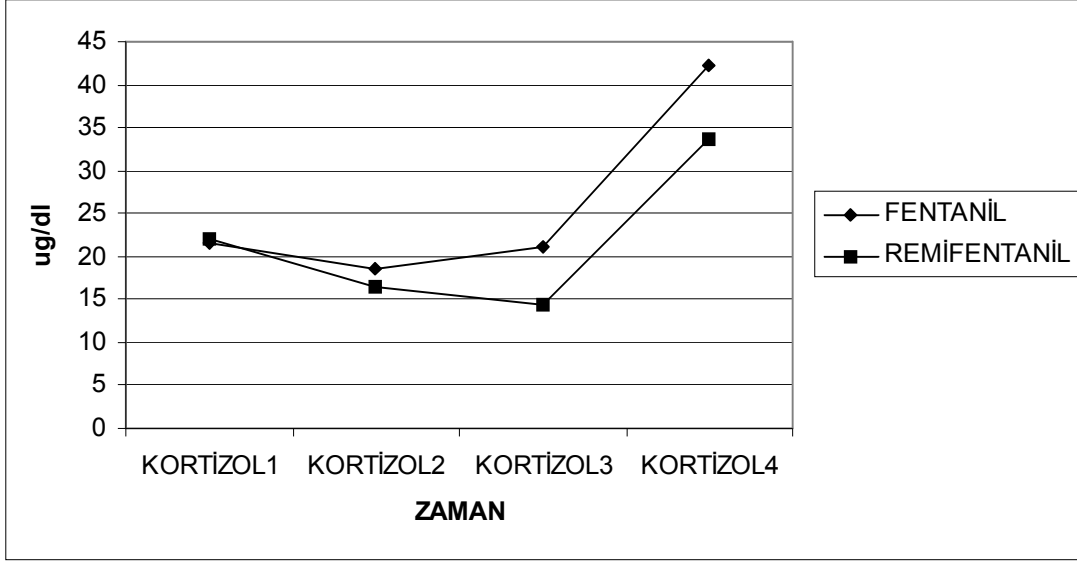
Grafik IV: Grup F ve R de KTA dağılımları (Ort ± SD)

Tablo IV: Grupların Kortizol değerleri (Ort ± SD)

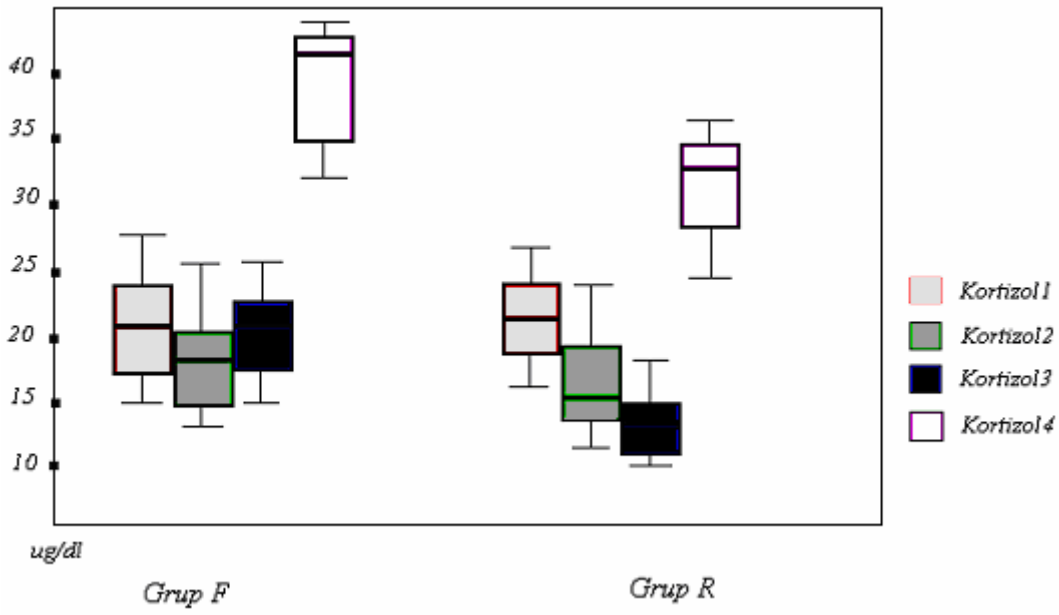
	Grup F Ort ± SD	Grup R Ort ± SD
Kortizol1	21,6±4,39	22,1±4,62
Kortizol2	18,6±4,75	16,4±4,33 *
Kortizol3	21,1±7,89	14,3±6,73 *
Kortizol4	42,2±9,58 *	33,6±9,98 *

* p < 0,05 başlangıç değerleri ile karşılaştırıldığında

Kortizol değerleri incelendiğinde her iki grupta da en yüksek değerine ekstübasyon sonrası dönemde ulaştığını gördük. Remifentanil grubunda trakeal entübasyon ve cilt insizyonu sonrası dönemde kortizol değeri başlangıç değerine göre istatistiksel olarak anlamlı düşük çıkarken ($p < 0,001$), ekstübasyondan 20 dk sonra ki ölçümlerde başlangıç değerine göre anlamlı yüksek çıkmıştır ($p < 0,001$). Fentanil grubunda ekstübasyondan 20 dk sonraki kortizol düzeyi diğer üç dönem ile karşılaştırıldığında remifentanil grubunda olduğu gibi anlamlı olarak yüksek çıkmıştır ($p < 0,001$)(Grafik 5,6 Tablo 4).



Grafik V: Fve R grupları Kortizol değerleri karşılaştırılması

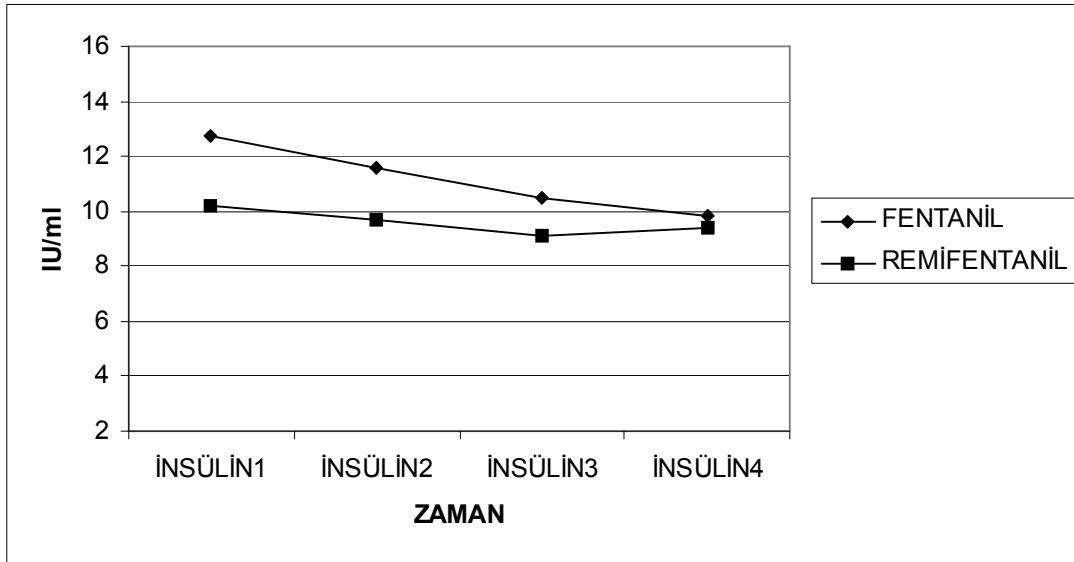


Grafik VI: Grup F ve R de Kortizol dağılımları (Ort ± SD)

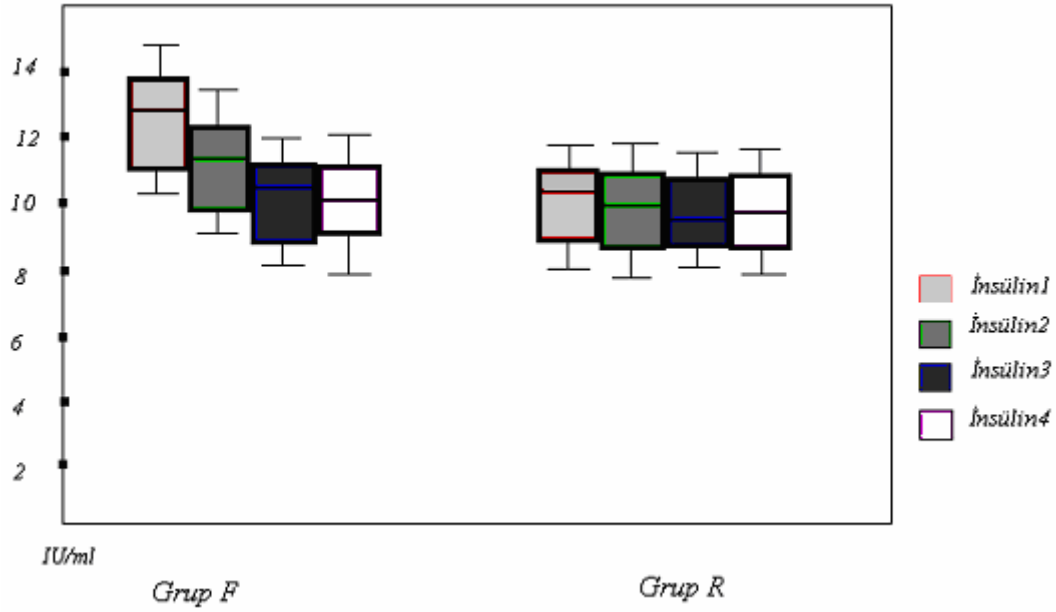
Tablo V:Grupların İnsülin değerleri (Ort ± SD)

	Grup F Ort ± SD	Grup R Ort ± SD
İnsülin1	12,7±3,50	10,2±3,36
İnsülin2	11,6±2,48	9,7±2,74
İnsülin3	10,5±3,23	9,1±2,36
İnsülin4	9,8±2,87	9,4±3,94

İnsülin değerleri incelendiğinde gruplar arasında benzer sonuçlar elde edilmiştir. Fentanil grubu en düşük değerine trakeal ekstübasyon sonrası ulaşırken, remifentanil grubunda cilt insizyonu sonrası dönemde ulaşmıştır. Ancak hem gruplarda ölçüm zamanları arasında hem de gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$)(Grafik 7,8 Tablo 5).



Grafik VII: Fve R grupları İnsülin değerleri karşılaştırılması



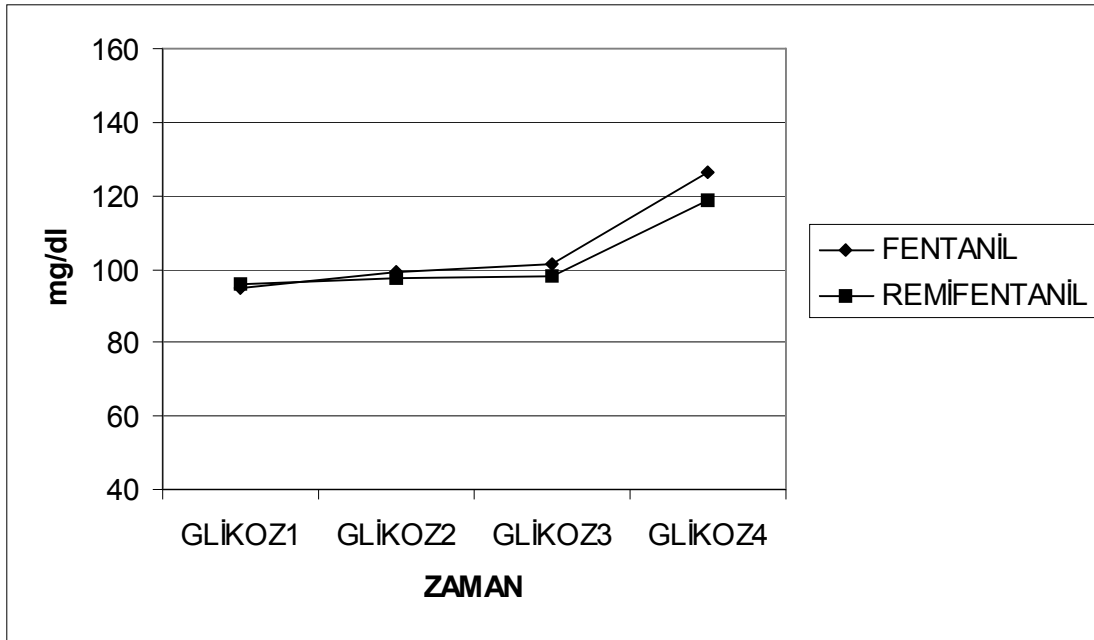
Grafik VIII: Grup F ve R de İnsülin dağılımları (Ort ± SD)

Tablo VI: Grupların Glikoz değerleri (Ort ± SD)

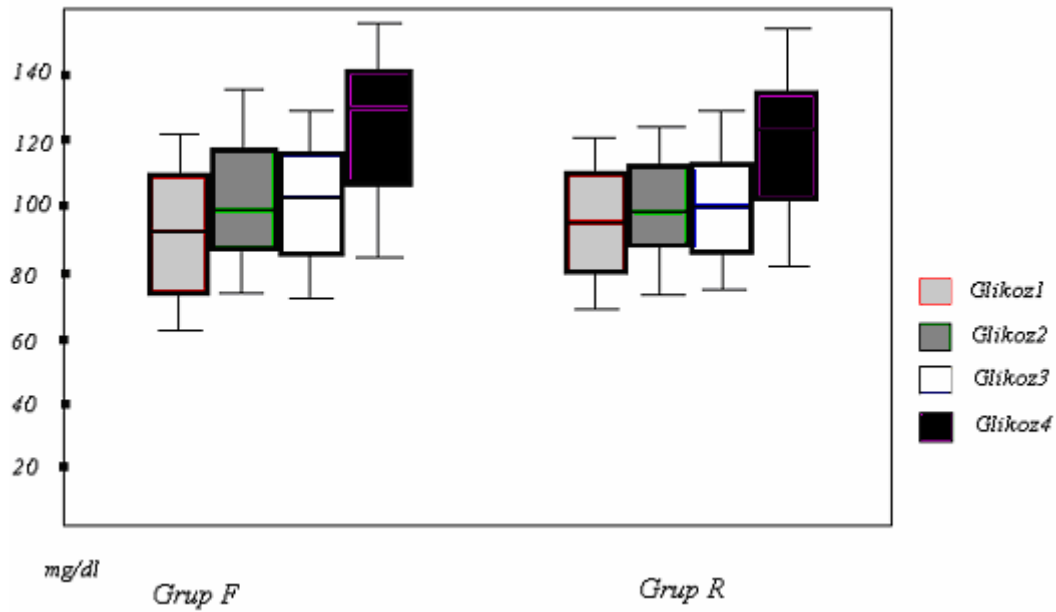
	Grup F Ort ± SD	Grup R Ort ± SD
Glikoz1	94,6±10,18	95,8±9,97
Glikoz2	99,4±12,38	97,7±10,35
Glikoz3	101,5±11,07	98,2±11,0
Glikoz4	126,2±15,20 *	118,6±14,07 *

* p < 0,05 başlangıç değerleri ile karşılaştırıldığında

Glukoz değerleri incelendiğinde remifentanil ve fentanil grupları arasında benzer sonuçlar elde edilmiştir. Her iki grupta da ekstübasyondan 20 dk sonra ölçülen glukoz düzeyleri başlangıç değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek çıkmıştır (p<0,001). Gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır (Grafik 9,10 Tablo 6).



Grafik IX: Fve R grupları Glukoz değerleri karşılaştırılması



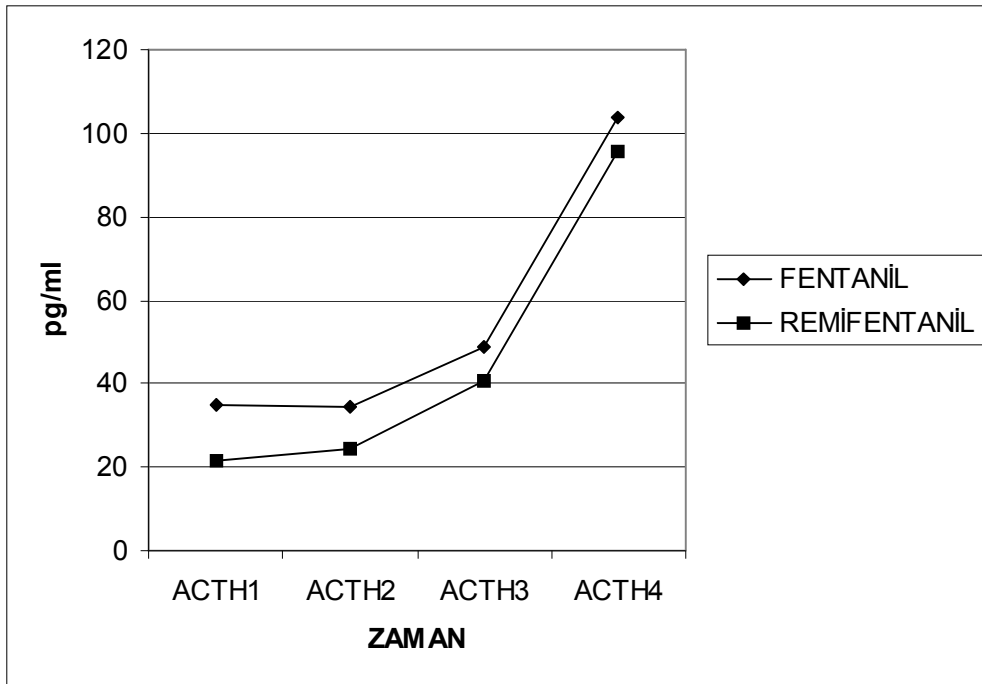
Grafik X: Grup F ve R de Glukoz dağılımları (Ort \pm SD)

Tablo VII:Grupların ACTH değerleri (Ort ± SD)

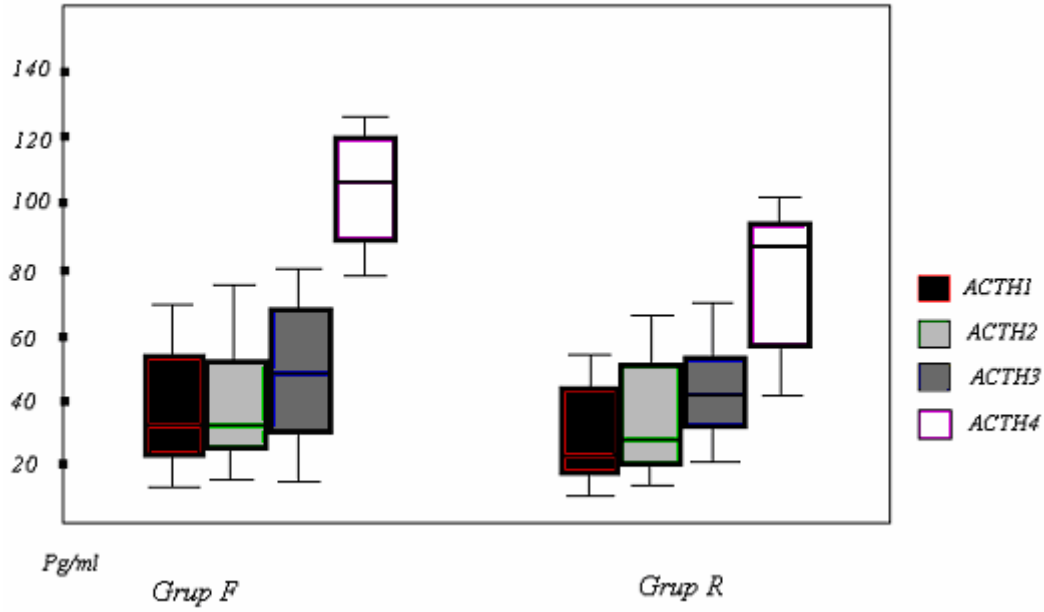
	Grup F Ort ± SD	Grup R Ort ± SD
ACTH 1	34,8±11,6	21,47±7,60
ACTH 2	34,5±9,44	24,53±9,74
ACTH3	48,8±12,9	40,8±13,4
ACTH 4	95,4±18,8 *	95,4±14,7 *

* p <0,05 başlangıç değerleri ile karşılaştırıldığında

ACTH değerleri incelendiğinde yine her iki grupta da benzer sonuçlar elde edilmiş olup en yüksek ACTH değerlerine ekstübasyon sonrası süreçte ulaşılmıştır. Ekstübasyondan 20 dk sonraki ACTH düzeyi her iki grupta da başlangıç değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur (p<0,00). Ancak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır (Grafik 11,12 Tablo 7).



Grafik XI: Fve R grupları ACTH değerleri karşılaştırılması



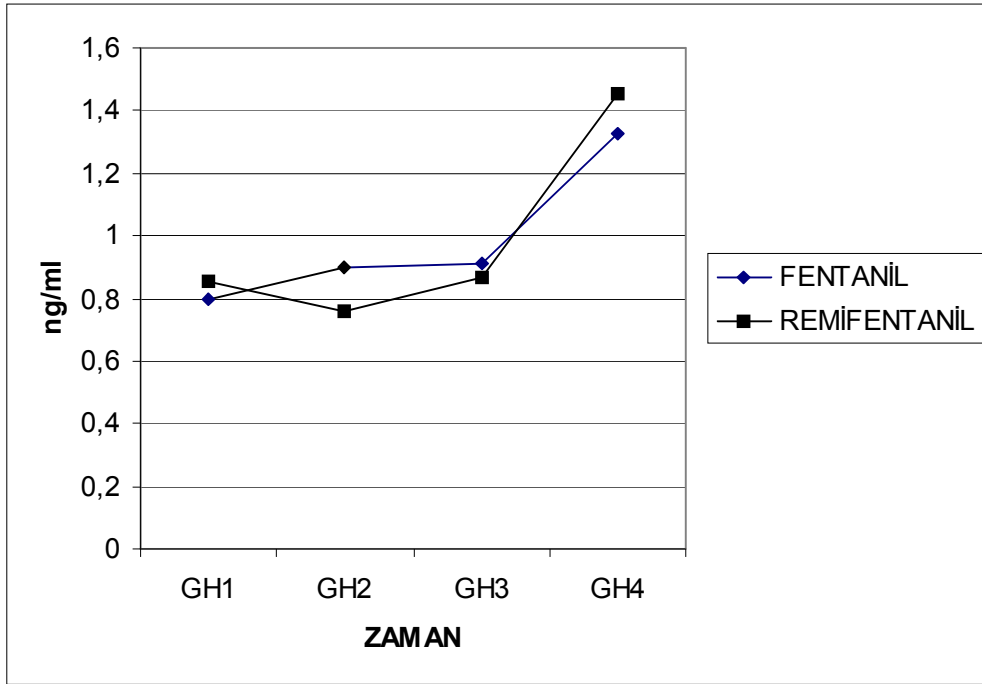
Grafik XII: Grup F ve R de ACTH dağılımları (Ort \pm SD)

Tablo VIII: Grupların GH değerleri (Ort \pm SD)

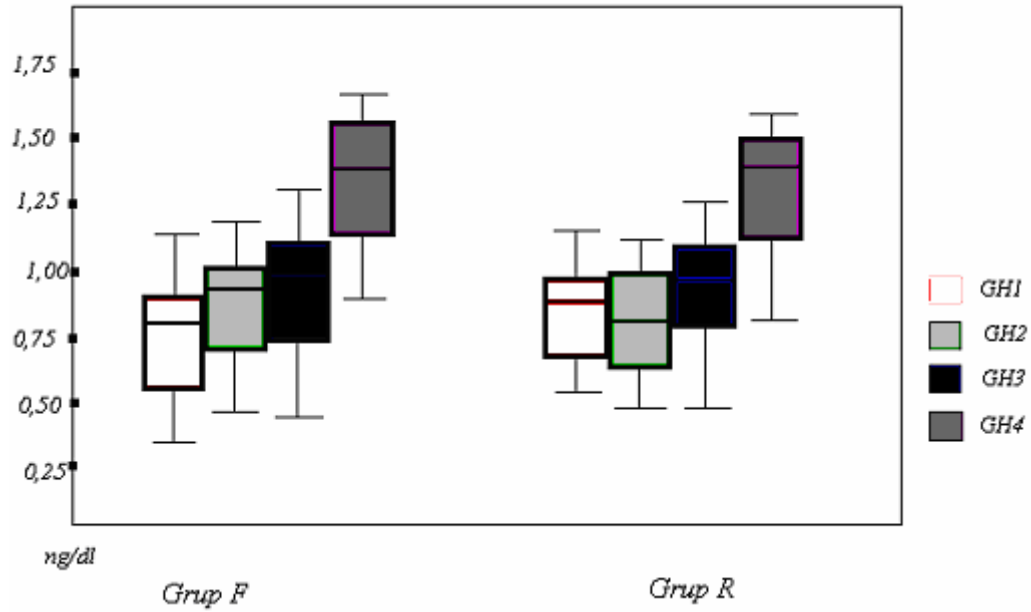
	Grup F Ort \pm SD	Grup R Ort \pm SD
GH1	0,797 \pm 0,13	0,852 \pm 0,15
GH2	0,898 \pm 0,30	0,758 \pm 0,12
GH3	0,911 \pm 0,23	0,868 \pm 0,11
GH4	1,329 \pm 0,40 *	1,452 \pm 0,26 *

* p < 0,05 başlangıç değerleri ile karşılaştırıldığında

GH değerleri incelendiğinde yine her iki grupta da benzer sonuçlar elde edilmiş olup en yüksek GH değerlerine ekstübasyon sonrası süreçte ulaşılmıştır. Ekstübasyondan 20 dk sonraki GH düzeyi her iki grupta da başlangıç değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur (p<0,001). Ancak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır (Grafik 13,14 Tablo 8).



Grafik XIII: Fve R grupları GH değerleri karşılaştırılması



Grafik XIV: Grup F ve R de GH dağılımları (Ort ± SD)

TARTIŞMA

İnsan vücudunun tüm fonksiyonları sinir sistemi ve endokrin sistem tarafından kontrol edilmektedir. Hormonal sistemle sinir sistemi arasında pek çok etkileşim söz konusudur ve hipotalamus sinir sisteminin hemen bütün kısımlarından uyarı alır. Ağrılı bir uyarı kadar, korku veya heyecan verici bir düşüncenin varlığı bile hipotalamusu faaliyete geçirmeye yetecektir.

Vücudun durumu hakkında genel bilgilerin toplandığı bir merkez durumundaki hipotalamus, hipofizin çeşitli hormonları salgılamasını ve hedef organlarda gerekli endokrin, metabolik değişikliklerin oluşmasını adeta yönetir.

Genel anestezi, merkezi ve periferik sinir sistemi faaliyetlerinin geçici olarak durdurulduğu bir şüursuzluk durumu oluşturur. Yeterli derinlikteki genel anestezi sırasında ağrılı uyarıların algılanmadığı ve herhangi bir cevap oluşmadığı şüphesizdir. Oysa çalışmamız ve diğer birçok araştırmacının çalışmaları genel anestezi altında cerrahi stimulusun hipofiz ön lob hormonlarını faaliyete geçirerek bazı endokrin ve metabolik değişikliklere yol açtığını göstermektedir(2,3,8,58,59,60,61,62,63,64)

Gerek hipnotik gerekse analjezik ajanın uygun kullanımı cerrahi sırasında anestezi derinliğinin ayarlanması ve hemodinamik stabilite açısından önemlidir. Özellikle entübasyona ve ağrılı uyarana bağlı stres yanıtı ve buna bağlı oluşan hemodinamik cevabı baskılamak anestezinin amaçlarından biridir. Stres yanıtlar cerrahiye bağlı morbidite ve mortaliteyi artırır (33,65). Cerrahi stres tarafından indüklenen metabolik ve hormonal değişikliklerin bloke edilmesinin postoperatif morbidite ve mortaliteyi azaltacağı gösterilmiştir (13,66). Anestezinin bitiminde ise kullanılan ilaç kombinasyonunun hızlı bir derlenmeyi sağlaması gerekmektedir.

Opioidler cerrahi stimulusa somatik yanıtlar ve otonomik sinir sistemini bloke etmek için dengeli anestezide gereken analjeziyi sağlar. Bu yüzden opioidler, cerrahi stresi azaltmak yoluyla cerrahi esnasında hemodinamik stabilitenin idamesine yardımcı olurlar. Anesteziklerin hipnotik komponentinin yeterli seviyede olmasına rağmen, hastalar arteriyel kan basıncında artış ve taşikardi ile cerrahi stimulusa yanıt verebilirler. Bunun nedeni artan katekolamin sekresyonunun kardiyak outputu ve sistemik vasküler rezistansı artırmasıdır. Kısa ve hızlı etkili bir opioid olan remifentanil hasta ihtiyacına göre titre edilebilir ve yüksek doz opioid anestezisinde yeni metodlarla ve kombinasyonlarla kullanılabilir (66,67).

Remifentanil etki başlama süresi ve yarılanma ömrünün kısa olması nedeniyle TİVA için uygun bir opioiddir. Remifentanilin yüksek dozlarda uygulandığında hipotansiyon ve bradikardi yaptığı görülmüştür (68). Ancak ameliyatın bitiminde infüzyon sonlandırıldığında analjezik etkinin hızla ortadan kalkması önemli bir dezavantajdır. Uyanma ve derlenme döneminde şiddetli ağrı, hastalarda ajitasyon ve hipoventilasyon ile birlikte hipertansiyon ve taşikardi gibi istenmeyen hemodinamik değişikliklere yol açmaktadır.

Fentanil gibi uzun etkili opioidler ise kullanılan anestezi ilaçları potansiyelize ederek uyanma ve derlenme süresini uzatmakta, solunum depresyonuna neden olmaktadır.

Bizim çalışmamızda her iki analjezik ile entübasyon, cilt insizyonu ve cerrahi uyarana yanıtta etkili kontrol sağlandı. Her iki opioid arasındaki farmakokinetik farklılıktan dolayı eşit potansiyelli etki sağlamak imkansızdır. Çünkü yüksek doz fentanil ile derlenmede gecikme ve solunum depresyonunda uzama meydana gelir(69). Bu yüzden cerrahi ve anestezinin başından sonuna kadar hemodinamik stabiliteyi korumak amacıyla ortalama arter basıncında bazal düzey (anestezi indüksiyonundan önceki değer) rehber alındığında bu değerden %20 değişiklik halinde çalışılan ilaçların infüzyon hızlarında değişiklik yapıldı.

Hem trakeal entübasyon hem de cilt insizyonu analjezik etkiyi göstermede güvenilir birer uyandır. Sevofluran ile genel anestezi altında fentanil ve remifentanil karşılaştırıldığında, remifentanil trakeal entübasyon ve cerrahi insizyonda hemodinamik cevabı fentanil grubuna göre daha çok suprese eder. Ortalama arter basıncı ve kalp hızı indüksiyon süresince ve anestezi boyunca remifentanil grubunda düşük seyretti. Az da olsa ortaya çıkan hipotansiyon opioid infüzyon hızının azaltılması ve intravenöz sıvı replasmanı ile tedavi edildi.

Twersky ve ark. (70) 2438 hastayı kapsayan çok merkezli bir çalışmada remifentanil ve fentanilin cerrahi strese karşı oluşan hemodinamik yanıtlar üzerindeki etkisi incelenmiştir. İndüksiyon ve entübasyondan sonra remifentanil ile daha düşük kan basınçları ve daha düşük kalp atım hızlarına ulaşılmıştır. Bu çalışma remifentanilin daha önce bildirilmiş olan hemodinamik yanıtlarını daha belirgin olarak vurgulamaktadır (71,72).

Bu bulgular önceki incelemelerle uyumaktadır ki; remifentanil anestezi ve cerrahi boyunca iyi bir hemodinamik stabilite sağlamaktadır (69,72,73). Bununla birlikte remifentanil grubunda, remifentanilin yarılanma ömrü çok kısa olduğundan trakeal ekstübasyondan sonra ortalama arter basıncı artar.

Bu çalışmada esas amaç kolesistektomi operasyonlarında remifentanil ve fentanilin hormonal stres cevabını değerlendirmektir. Sonuç olarak; remifentanil infüzyonu plazma

kortizol düzeylerini düşürdüğü; buna karşılık fentanil infüzyonunun plazma kortizol seviyesine etkisi olmadığı sonucuna ulaşıldı.

Cerrahi başladığında cerrahi alandan kalkan afferent uyarılar ile hipotalamik ve sempatik sistemlerin her ikisini de aktive eder. Artmış hipotalamo-hipofizer aktivite ile birlikte plazma ACTH, TSH, GH, FSH, LH ve prolaktin düzeyleri artmaktadır. Artmış hipotalamik aktiviteye yüksek sempatoadrenal aktivite eşlik etmekte; bütün bu süreçlerin sonucunda plazma kortizol, tiroksin, epinefrin, glikagon, norepinefrin düzeyleri artmakta; insülin düzeyleri düşmekte; hiperglisemi, negatif nitrojen balansı ve katabolizma ortaya çıkmaktadır (9,14,49).

Kortizol ve katekolamin gibi stres hormonların salınımı fizyolojik olarak artar. Bu hormonların artan plazma konsantrasyonları ile glukoz üretimi artarken, azalan insülin aktivitesi ve glukoz kullanımı ile hiperglisemi oluşur (74).

Bizim çalışmamızda ekstübasyon sonrası ölçümde plazma kortizol, ACTH, GH ve glikoz konsantrasyonları her iki grupta da artmıştır. Fentanil ve remifentanilin eşit potansiyele sahip olmamalarına rağmen önerilen dozlarda cerrahiye olan endokrin cevabı hemen hemen benzer şekilde etkiledikleri görülmektedir.

Şiddetli ve süregelen cerrahi travma, yaş, cinsiyet, uygulanan anestezi yöntemi ve cerrahi teknik endokrin-metabolik cevaba etki edebilecek bazı önemli faktörlerdendir (75,76). Uygulanan farklı anestezi yöntemlerinin hormonal otonom yanıtta farklı etkileri olabileceği gibi anesteziklerin farklı plazma konsantrasyonları da endokrin yanıtta farklılığa yol açabilir. Bu nedenle anestezi ve cerrahinin neden olduğu hormonal yanıtın yorumlanması ve diğer çalışmalarla karşılaştırılması zordur.

Brockman ve ark. (77) retinal cerrahi sırasında TiVA anestezisi uygulayarak (remifentanil $0,25\text{mcg kg}^{-1}\text{min}^{-1}$ + propofol $4\text{mg kg}^{-1}\text{h}^{-1}$) plazma kortizol seviyesinin düştüğünü rapor etmişlerdir. Şiddetli doku hasarı ve postoperatif plazma kortizol düzeyleri arasında pozitif korelasyon vardır (74). Bu yüzden bizim sonuçlarımız ile onların çalışmaları arasında ki farklılığı, retinal cerrahinin intraabdominal cerrahiden daha az doku hasarı oluşturması şeklinde açıklayabiliriz.

Monk ve ark. (78) retropubik diseksiyon sırasında uyguladıkları TIVA anestezisinde propofol ve remifentanil infüzyonu ile plazma insülin düzeylerinde değişiklik olmamasına rağmen kortizol düzeylerinde artış kaydetmişlerdir. Ekstübasyon sonrası için bu sonuçlar bizim çalışmamızla benzer bulunmuştur.

Biz biliyoruz ki yüksek doz opioid kullanımı cerrahi sonrasında solunum depresyonuna neden oluyor ve hatta postoperatif solunum desteği gerekli olabiliyor (74). Bu

rutin abdominal cerrahide pratik değildir ve bizim çalışmamızda hemodinamik stabiliteyi sağlamak için opioid dozları ayarlanmıştır. Her iki grupta da cerrahi süresince OAB ve KTA artmamasına karşın ekstübasyon sonrasında plazma glikoz, kortizol, ACTH, GH konsantrasyonları artmıştır. Bu sonuçlar gösteriyor ki Fruya ve ark. (79) nın da rapor ettiği gibi hemodinamik değişiklikler stres hormonlarında ki değişikliklerin sensitif göstergesi değildir.

Bu çalışmada amaçlanan sevofluran ve opioid ilaçların bağımsız metabolik ve endokrin etkilerini tanımayı sağlamak değildi. Sevofluran anestezisine ilave edilen opioidlerin hipotalamo-hipofizer ve adrenal yanıtı azalttığı, cerrahi sırasında düşük plazma kortizol ve katekolamin konsantrasyonu sağladığı gösterilmiştir. Fakat bu supresör etki temelde opioidlerin etkisi olarak yorumlanmıştır (80). Pirttikangas ve ark. (81) abdominal histerektomi sonrası ve propofol anestezisi süresince plazma kortizol konsantrasyonlarının arttığını bulmuşlardır. Bu sonuçlar gösteriyor ki propofol cerrahi stres yanıtı azaltmayabilir.

Bu çalışmada her iki grupta trakeal ekstübasyondan sonra plazma kortizol ve glikoza ilave olarak ACTH ve GH düzeyleri artmıştır. Kan şekeri ve kortizolde ki bu yükselmenin postoperatif 24-48 saat sürdüğü kaydedilmiştir (32). Bu sonuçlar Schricker ve ark. (82) nın sonuçlarıyla uyuşmaktadır. Onların sonuçlarında da stres yanıt aktivasyonundan nosiseptif yollar sorumlu olarak açıklanmıştır.

Sonuç olarak remifentanil anestezi ve cerrahi esnasında fentanilden daha iyi hemodinamik stabilite sağlamıştır. Ancak her iki ilaç grubunda da cerrahi metabolik ve endokrin stres cevaba benzer etkiler oluşturmuşlardır ve stres cevabı köreltmemişlerdir. Cerrahi sırasında kan basıncı ve kalp hızı normal sınırlarda tutulmuş ve kolesistektomiye endokrin stres yanıtına benzer etkiler görülmüştür.

SONUÇLAR

Çalışmamızda farmakokinetiği farklı iki opioid olan fentanil ve remifentanilin anestezi ve cerrahi strese verilen metabolik ve endokrin cevap üzerine olan etkilerini araştırarak hangisinin stres yanıtı daha fazla baskıladığını öğrenmeyi amaçladık.

Çalışmamızın sonucunda elde edilen verileri şu şekilde sıralayabiliriz;

OAB değerleri trakeal entübasyon sonrası ve cilt insizyonundan sonraki süreçte remifentanil grubunda fentanil grubuna göre anlamlı olarak düşük çıkmıştır. Ancak remifentanilin kısa etki süreli olması nedeniyle ekstübasyon sonrası ölçümde OAB' nin fentanil grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek çıkmasına neden olmuştur.

İki grup arasında KTA değerleri açısından OAB'na benzer sonuçlar elde edilmiştir. Entübasyon sonrası ve cilt insizyonu sonrası dönemlerde KTA remifentanil grubunda anlamlı olarak düşük çıkmıştır.

KTA ve OAB sonuçları değerlendirildiğinde cerrahi stresin bir sonucu olan katekolamin deşarjının ve oluşan hemodinamik yanıtın baskılanmasında remifentanilin fentanilden daha etkin olduğunu gördük.

Cerrahi strese endokrin yanıtın önemli bir göstergesi olan kortizol sonuçları incelendiğinde, remifentanilin entübasyon sonrası ve cilt insizyonu sonrası süreçte kortizol konsantrasyonunu başlangıç değerine göre anlamlı olarak düşürdüğünü gördük. Ancak ekstübasyon sonrası dönemde her iki grupta da kortizol miktarı artmıştır.

Gerek remifentanilin gerekse fentanilin insülin sekresyonu üzerine belirgin etkilerinin olmadığını gördük.

Glikoz konsantrasyonunun her iki grupta da benzer sonuçları ortaya çıkmış olup ekstübasyon sonrası süreç hariç tutulduğunda, glikoz üzerine önemli etkileri olmamıştır. Ekstübasyon sonrası süreçte her iki grupta da glikoz miktarı anlamlı miktarda artmıştır.

ACTH ve GH konsantrasyonları yine gruplar arasında farklılık olmayıp her iki grupta da ekstübasyon sonrası dönemde artmışlardır.

Her iki grup arasında insülin, glikoz, ACTH, GH arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır. Ancak remifentanilin hemodinamiyi fentanilden daha etkin olarak baskıladığını gördük.

ÖZET

Sevofluran anestezisi uygulanan hastalarda potansiyelleri farklı iki opioid olan remifentanil ve fentanil kullanımının metabolik ve endokrin stres cevaba etkisini karşılaştırmak amacıyla plazma glukoz, insülin, kortizol, ACTH, GH, düzeylerindeki değişime bakıldı.

Çalışma 20-60 yaşları arasındaki 18 kadın 17 erkek toplam 35 hasta üzerinde yapıldı. Hastalar sevofluran-fentanil, sevofluran-remifentanil anestezileri uygulanmak üzere iki gruba ayrıldı. Tüm hastalardan anestezi induksiyonu öncesi, trakeal entübasyon sonrası, cerrahi insizyondan 10 dk sonra ve trakeal ekstübasyon 20 dk sonra olmak üzere dört kez kan örneği alındı.

Hemodinamik stabilite açısından (KTA, OAB) remifentanilin fentanile göre daha etkin olduğu izlendi. Ancak eşit potansiyelli olmamalarına rağmen remifentanil ve fentanilin çalışmada kullandığımız dozlarda cerrahi stres yanıtı etkileri açısından anlamlı fark bulunmamıştır.

KAYNAKLAR

1. Robert C.Haynes , Jr. , Murad , F. :The pharmacological Basis of Therapeutics, Fifth edition, Editors : Goodman, L. S. , Gilman, A. , The Mac Millan Company, NewYork, 1975, :1467, 1381.
2. Derbyshire, D. R. , and Smith, G. :Sympathoadrenal responses to anaesthesia and surgery. Br. J. Anaesth. , 1984. 56: 725-739.
3. Hall, G. M. : The anaesthetic modification of the endocrine and metabolic response to surgery. Annls of the Royal College of Surgeons of England. 1985. 67: 25-29.
4. Longnecker, D. E. :Stres Free :To Be or Not To Be ?. Anaesthesiology. , 1984. 61 : 643-644.
5. Brandt , M. R. :Fernandes , A. , Mordhorst, R. , Kehlet , H. :Epidural analgesia improves postoperative nitrogen balange. Br. Medical Journal. ,1978. 1 :1106-1108 .
6. Kehlet , H. : Stres Free Anaesthesia and Surgery. Acta anaesth. scand . , 1979. 23: 503-504.
7. Kayhan Z. Klinik Anestezi , II. Baskı , Logos Yayıncılık , İstanbul. 1997.
8. Gordon , N. H. , Scott , D. B. , Percy Robb , I. W. :Modificationof plasma corticosteroid concentrasyons during and after surgery by epidural blockade. Br. Med. Journal. 1973. 1: 581-583.
9. Weissman C. The metabolic response to stres: An overview and update.Anaesthesiology. 73(2) : 308-27 , 1990.
10. Netter , F. H. : The Ciba Collection of Medical Illustrations Endocrine System and Selected Metabolic Diseases , Second Printing , Color Engravings by Embassy Photo Engraving Co. , NewYork , 1970: 77-80
11. Warwick , R. , Williams , P. L. : Gray's Anatomy , Thirty-fifth Edition , Longman Group Ltd . , Edinburgh. 1973: 904-912 , 1377-1381.
12. Derbyshire DR , Smith G. Sympatoadrenal responses to anaesthesia and surgery. Br J Anaesth. 56: 725-39 , 1985.
13. Kehlet H. Surgical stres: The role of pain and analgesia. Br J Anaesth. 63: 189-95 , 1989.
14. Guyton AC. Tıbbi Fizyoloji (çeviri) , IX. Baskı , Nobel Tıp Kitapevleri , İstanbul. 1996.
15. Grossman A , Beser M. Opiates control ACTH trough a noradrenergic mecanism. Clin Endocrin. 17: 287-90 , 1982.
16. Auwerx J , Staels B. Leptin. Lancet. 351(7) :737-42. 1998.

17. Zhang Y , Proenca R , Maffel M , et al. Positional cloning of the Mouse obese gene and its human homologue. *Nature*. 372: 425-32 , 1994.
18. Tartaglia LA. The leptin receptor. *J Biol Chem*.272(10): 6093-6 , 1997.
19. Tartaglia LA , Dembski M , Weng X , et al. Identification and expression cloning of a leptin receptor , OB-R. *Cell*. 83(7): 1263-71. 1994.
20. Schwartz MW , Seeley RJ. Seminars in medicine of the beth Israel deaconess medical center neuroendocrine responses to starvation and weight loss. *N Eng J Med*. 336:1803-11 , 1997.
21. Stephens TW. The role of neuropeptide Y in the antiobesity action of the obese gene product. *Nature*. 377: 530-2 , 1995 .
22. Flier JS , Flier EM. Obesity and the hypothalamus: Novel peptides for new pathways. *Cell*. 92: 437-40 , 1998.
23. Blum WF , Leptin: The voice of the adipose tissue. *Horm Res*. 48: 2-8 , 1997 .
24. Boden G , Chen X , Mozzoli M , et al. Effect of fasting on serum leptin in normal human subject. *J Clin Endocrine Metab*. 81(9): 3419-23 , 1996.
25. Licinio J. Human leptin levels are pulsatile and inversely related to pituitary-adrenal function. *Nat Med*. 3(5): 575-9 , 1997.
26. Mantzoros CS, Moschos SJ. Leptin: In search of roles in human physiology and pathophysiology. *Clin Endocrine*. 49: 551-67 , 1998.
27. Ahima RS. Role of leptin in the neuroendocrine response to fasting. *Nature*. 382: 250-2. 1996.
28. Wauters M, Considine RV, Van Gaal LF. Human leptin: from an adipocyte hormone to an endocrine mediator. *Eur J Endocrine*. 143: 293-311 , 2000.
29. Kain ZN, Zimolo Z, Heninger G. Leptin and the perioperative neuroendocrinological stress response. *J Clin Endocrine Metab*. 84(7): 238-244 , 1999.
30. Heimann ML, Ahima RS, Craft LS, et al. Leptin Inhibition of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in response to stress. *Endocrinology*. 138(9): 3859-63 , 1997.
31. Pflug, A.E. , Halter, J.B. : Effect of spinal anaesthesia on adrenergic tone and the neuroendocrine responses to surgical stress in human. *Anaesthesiology*. 55: 120-126 , 1981.
32. Bromage, P. R. , Shibata, H. R. , and Willoughby, H. W. :Influence of prolonged epidural blockade on blood sugar and cortisol responses to operations upon the upper part of the abdomen and the thorax. *Surgery, Gynecology and Obstetrics*, June. 1971: 1051-1056.
33. Lewis, J. W. :Multiple neurochemical and hormonal mechanisms of stress-induced analgesia. *Annals NewYork Acad. Scien.* , 467: 194-204 , 1986.

34. Kay, N. H. , Allen, M. C. , Bullingham, R. E. S. , Baldwin, D. , Mcquay. R. J. , Moore H. A. , Price, R. K. and Sear, J. W. : Influence of meptazinol on metabolic and hormonal responses following major surgery. *Anaesthesia*. 40: 223-228 , 1985.
35. Lacoumenta, S. , Yeo, T. H. ,Burrin, J. M. , Bloom, S. R. , Paterson, J. L. , Hall, G. M. : Fentanyl and the β -endorphin, ACTH and glucoregulatory hormonal response to surgery. *Br. J. Anaesth.* 59: 713-720 , 1987.
36. Lush, D. Thorpe, J. N. , Richardson, D. J. and Bowen, D. J. : The effect of epidural analgesia on the adrenocortical response to surgery, *Br. J. Anaesth.* 44: 1169-1172 , 1972.
37. Houghton, A. , Hickey, J. B. , Ross, S. A. and Dupre, J. : Glucose tolerance during anaesthesia and surgery comparison of general and extradural anaesthesia. *Br. J. Anaesth.* 50: 495-498 , 1978.
38. Traynor, C. , Paterson, J. L. , Ward, I. D. , Morgan, M. and Hall, G. M. : Effects of extradural analgesia and vagal blockade on the metabolic and endocrine response to upper abdominal surgery. *Br. J. Anaesth.* 54: 319-323 , 1982.
39. Kehlet, H. , Brand, M. R. Prange Hansen, A. , and Alberti, K. G. M. M. : Effect of epidural analgesia on metabolic profiles during and after surgery. *Br. J. Surg.* 66: 543-546 , 1979.
40. Reves J. G. Educational considerations for the clinical intraduction and use of remifentanil. *Anesth analg.* 89: 4-6 , 1999.
41. Thomson J. P. ,Rowbotham D. J. : Remifentanil-an opioid fort he 21 st century. *Br. Journal of Anesthesia.* 76: 341-343 , 1996.
42. Patel S. S. , Spenser C. M. : Remifentanil. *Drugs*, 52: 417-427 , 1996.
43. Glass P. S. A. , Gan T. J. , Howell S: pharmacokinetics and pharmacodynamics properties of remifentanil. *Anesthesia and Analgesia* 89: 7-14 , 1999.
44. Morgan G. E, Mikhail M.S: *Nonvolatil Anesthetic Agents. Clinical Anesthesiology*, second edition, Appleton & Lange, 1996, Chapter 8; 137-148.
45. Altura B. M. , Halevy S. *Cardiovascular actions of anesthetics and drugs used in anesthesia. Vol I and Vol II.* Karger, Basel 1986.
46. Larsen, *Anesthesie Urban & Schwarzenberg* 1995.
47. Mather L. E. *Clinical pharmacokinetics of fentanyl and its never derivates. Clin Pharmacikinet* 1983; 8, 422-46.
48. Mc Clan DA. Hug CC Jr. *Intravenous fentanyl kinetics Clin pharmacal Ther.* 1980; 28, 106-14.

49. Miller RD, Cucchiara RF, Miller ED, et al. *Anesthesia*, 5th ed. , Churchill Livingstone, Philadelphia. 2000.
50. Wallin RF. Sevoflurane: anew inhalational anesthetic agent. *Anesth. Analg.* 54(6): 758-66, 1975.
51. Patel SS, Goa KL. Sevoflurane: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and its clinical use in general anaesthesia. *Drugs.* 51(4): 658-700, 1996.
52. Holaday DA. Clinical characteristic and biotransformation of sevoflurane in healty human volunteers. *Anesthesiology.* 54(2): 100-6, 1981.
53. Kharasch ED. Clinical sevoflurane metabolism and disposition. I. Sevoflurane and metabolite pharmacokinetics. *Anesthesiology.* 82(6): 1369-78, 1995.
54. Ebert TJ. Cardiovascular responses to sevoflurane : a review. *Anesth. Analg.* 81(suppl 6): 811-22, 1995.
55. KScheller MS. MAC of sevoflurane in humans and the New Zeland white rabbit. *Can J Anesth.* 35(2): 153-6, 1998.
56. Kharasch ED. Biotransformation of sevoflurane. *Anesth. Analg.* 81(suppl 6)27-38, 1995.
57. Segawa H, Mori K, Murakawa M, et al. Isoflurane and sevoflurane augment norepinephrine responses to surgical noxious stimulation in humans. 89(6): 1407-13, 1998.
58. Oyama, T. , Takazawa, T. :Effect s of halotane anaesthesia and surgery on human grwth hormone and insülin levels in plasma. *Br. J. Anaesth. ,* 1971. 43: 573-579.
59. Oyama T. , Matsuki, A. , Kudo, M. :Effects of enflurane (Ethrane) anaesthesia and surgery on carbohydrate and fat metabolism in man. *Anaesthesia.* 1972. 27. 2: 179-184.
60. Halter, J. B. , Pflug, E. , Porte, D. :Mechanism of plasma catecholamine increases during surgical stres in man. *J. Clin. Endocrinol.Metab.* 1977. 45. 5: 936-944.
61. Davis, F. M. , Laurenson, V. G. , Lewis, J. , Wells, J. E. , Gillespie, W. J. : Metabolic response to total hip artroplasty under hypobaric subarachnoid or general anaesthesia. *Br. J. Anaesth. ,* 1987. 59: 725-729.
62. Lacoumenta, S. , Paterson, J. L. , Burrin, J. , Causon, R. C. , Brown, M. J. , Hall, G. M. : Effects of two differing halotane consatrations on the metabolic and endocrine resposes to surgery. *Br. J. Anaesth.* 1986. 58: 844-850.
63. Schwartz, S. I. : Endocrine and metabolic responses to injury. *Principles of surgery.* Third edition, Mc-Graw Hill Inc. , USA, 1979: 1-65.
64. Garland, T. A. , Ramamurthy, S. , Bready, L. L. And Harris , S. C. : Adrenocortical and hyperglycemic response to general and regional anaesthesia in upper extremity surgery. *Regional Anaesthesia.* 1987. 12 , 1: 51-52.

65. Ivani G. Protective efficacy of 3 anesthetic methods with reference to surgical stress in children. *Cah Anesthesiol.* 44(4): 297-302, 1996.
66. Kovac AL, Azad SS, Ster P, et al. Remifentanyl versus alfentanil in balanced anesthetic technique for total abdominal hysterectomy. *J Clin Anesth.* 9: 532-541. 1997.
67. Camu F, Royston D. Inpatient experience with remifentanyl. *Anesth Analg.* 89: 15-21, 1999.
68. T. A. Bowdle et al. *European Journal of Anaesthesiology*, 1997, 14, 374-79.
69. Philip BK, Scuderi PE, Chung F, et al: Remifentanyl compared with alfentanil for ambulatory surgery using total intravenous anesthesia. The Remifentanyl / Alfentanil Outpatient TIVA Group. *Anesth Analg* 1997; 84: 515-21.
70. Twresky R S, Jamerson B, Warner D S, Fleisher L A, Houge S: Hemodynamics and emergence profile of remifentanyl versus fentanyl prospectively compared in a large population of surgical patients. *J Clin Anesth* 13(6); 407-416, 2001.
71. Kallar SK, Hurt TW, Wetcher BV, Shaw DL, Jamerson BA: A single-blind comparison of the safety and efficacy of remifentanyl and alfentanil for outpatient anesthesia. *Anesthesiology* 1994; 81:A32
72. Schüttler J, Albrecht S, Breivik H, Osnes S, Prys-Roberts C, Haloder K: A comparison of remifentanyl and alfentanil in patients undergoing major abdominal surgery. *Anaesthesia* 1997; 52: 307-17
73. Cartwright DP, Kvalsvik O, Cassuto J, et al: A randomized, blind comparison of remifentanyl and alfentanil during anesthesia for outpatient surgery. *Anesth Analg* 1997; 85: 1014-9.
74. Desborough JP: The stress response to trauma and surgery. *Br J Anaesth* 2000; 85: 109-17.
75. Nicholson G, Bryant AE, Macdonald IA, Hall GM: Osteocalcin and the hormonal, inflammatory and metabolic response to major orthopaedic surgery. *Anaesthesia* 2002; 57: 319-25.
76. Marana R, Margutti F, Catalano GF, Marana E: Stress responses to endoscopic surgery. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2000; 12: 303-7.
77. Brockman C, Raasch W, Bastian C: Endocrine stress parameters during TIVA with remifentanyl or sufentanyl. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2000; 35: 685-91.
78. Monk TG, Ding Y, White PF: Total intravenous anesthesia: effects of opioid versus hypnotic supplementation on autonomic responses and recovery. *Anesth Analg* 1992; 75: 798-807.

79. Fruya K, Shimizu R, Hirabayashi Y, Ishii R, Fukuda H: Stres hormon responses to major intra-abdominal surgery during and immediately after sevoflurane-nitrous oxide anaesthesia in elderly patients. *Can J Anaesth* 1993; 40(5Pt 1): 435-9.
80. Schricker T, Klubien K, Carli F: The independent effect of propofol anesthesia on whole body protein metabolism in humans. *Anesthesiology* 1999; 90: 1636-42.
81. Pirttikangas CO, Salo M, Mansikka M, Grönroos J, Pulkki K, Peltola O: The influence of anaesthetic technique upon the immune response to Hysterektomy. A comparison of propofol infusion and isoflurane. *Anaesthesia* 1995; 50: 1056-61.
82. Schricker T, Carli F, Schreiber M, et al: Propofol / sufentanil anesthesia suppresses the metabolic and endocrine response during, not after, lower abdominal surgery. *Anesth Analg* 2000; 90: 450-5.
83. Prys- Roberts C. ,Hug C. C. *Pharmacokinetics of Anesthesia*. Blackwell, Oxford 1984.
- 84.Scott JC, Cooke JE, Stanski DR Electroencephalographic quantitation of opioid effects: *Anesthesiology* 1997; 74: 34-42.