

Desfluran ve Sevofluran Anestezisi Altında Stres Yanıtın Değerlendirilmesi

THE EVALUATION OF STRESS RESPONSE UNDER DESFLURANE OR SEVOFLURANE ANESTHESIA

Dr. Haşim ÖZDEMİR,^a Dr. Çetin KAYMAK,^b Dr. Aytül Ş. KILINÇ,^c Dr. Fırat UNCUGİL,^c
Dr. Suna AKIN TAKMAZ,^b Dr. Lale KARABIYIK,^d Dr. Bayazıt DİKMEN^b

^aAnesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, SB Malatya Devlet Hastanesi, MALATYA

^bAnesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, ^cBiyokimya Kliniği, SB Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi,

^dAnesteziyoloji ve Reanimasyon AD, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, ANKARA

Özet

Amaç: Stres yanıt, çeşitli uyarılar tarafından başlatılan, vücut homeostazisini sağlamayı ve sürdürmeyi hedefleyen bir seri endokrin ve metabolik yanıtlar olarak tanımlanmaktadır. Çalışmamızda, potent inhalasyon ajanlarından desfluran ve sevofluran anestezisi uygulanan açık kolesistektomi olgularında stres yanıtın değerlendirilmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya dahil edilen hastalar (n= 30) rastgele 2 gruba ayrıldılar. Her 2 grupta, genel anestezi uygulamasında, anestezi induksiyonu 1.5 µg kg⁻¹ fentanil ve 7 mg kg⁻¹ tiyopental ile sağlandı. İndüksiyonu takiben 0.1 mg kg⁻¹ vekuonyum verilerek, endotrakeal entübasyon gerçekleştirildi. Anestezi idamesi, Grup I'de n= 15) %3-5 desfluran; Grup II'de n= 15) %1-3 sevofluran ile birlikte %50 N₂O/O₂ ile yapıldı. Olgulardan preoperatif-kontrol (I), intraoperatif 30. dk. (II), postoperatif 2. saat (III); plazma kortizol, insülin, prolaktin, growth hormon (GH) ve glukoz düzeylerini saptamak için kan örnekleri alındı.

Bulgular: Her 2 grupta ortalama arter basıncı (OAB) 30., 60., 90. ve 120. dk. değerleriyle karşılaştırıldığında, entübasyon ve ekstübasyon değerlerinde anlamlı artış saptandı. Plazma kortizol seviyelerinde, her 2 grup hastada, evreler arasında anlamlı artışlar saptandı. Plazma insülin düzeylerinde, desfluran grubunda I. ve II. evreler arasında fark gözlenmezken; III. evrede, her iki evreye göre anlamlı artış gözlemlendi. Grup II'de plazma insülin düzeylerinin ise, II. evre değerlerinde diğer iki evreye göre anlamlı düşüş saptandı. Aynı grupta III. evrede diğer evrelere göre anlamlı artış gözlemlendi. Plazma glukoz değerleri incelendiğinde, her 2 grup hastada evreler arasında anlamlı artışlar saptandı. Plazma prolaktin düzeylerinde, her 2 grup hastada II. ve III. evre arasında fark gözlenmezken; I. evreye göre anlamlı artış gözlemlendi. Plazma GH seviyeleri, grup I'deki hastalarda anlamlı bir değişiklik göstermezken; grup II'deki hastalarda II. evreye ait değerler, I. ve III. evreye göre anlamlı artış gösterdi.

Sonuç: Çalışmamızda, desfluran ve sevofluran anestezisinin, cerrahi ve anesteziyeye karşı endokrin ve metabolik stres yanıtı önlemede yeterli kaldığı sonucuna varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Desfluran, sevofluran, endokrin yanıt

Türkiye Klinikleri J Anest Reanim 2006, 4:51-57

Abstract

Objective: Stress response is triggered by various stimuli and defined as a series of endocrine and metabolic responses that aims to provide and maintain body homeostasis. In our study, we investigated the stress response in cases undergoing cholecystectomy under desflurane or sevoflurane anesthesia.

Material and Methods: Patients included in the study were randomized into two groups. Anesthesia was induced by fentanyl 1.5 µg kg⁻¹ and thiopental 7 mg kg⁻¹ in both groups. Endotracheal intubation was performed after vecuronium 0.1 mg kg⁻¹. For the maintenance of anesthesia, 3-5% desflurane in Group I (n= 15) and 1-3% sevoflurane in Group II (n= 15) in 50% N₂O/O₂ were used. Blood samples were collected to determine the levels of plasma cortisol, insulin, prolactin, growth hormone and glucose preoperatively-control (I), intraoperative 30th minute (II) and postoperative 2nd hours (III).

Results: In both groups, when mean arterial pressure (MAP) were compared, intubation and extubation values were increased compared with induction, intraoperative 30th, 60th, 90th, and 120th minutes values. Plasma cortisol levels were increased significantly between periods in both groups. Plasma insulin levels were not different in group I between 1st and 2nd periods; but were significantly increased at 3rd period. In group II, plasma insulin levels were significantly decreased at 2nd period compared with other period. In group II, also at 3rd period there was significant increases in plasma insulin levels. Plasma glucose levels were increased significantly between periods in both groups. There was no significant difference between 2nd and 3rd period but there was a significant increase at 1st period in plasma prolactin levels of both groups. Plasma GH levels were not different in group I; but in group II values at second period were significantly increased compared with first and third period.

Conclusion: As a result; in our study we concluded that desflurane and sevoflurane anesthesia is not sufficient to prevent endocrine and metabolic stress response to anesthesia and surgery.

Key Words: Desflurane, sevoflurane, endocrine response

Geliş Tarihi/Received: 14.04.2005

Kabul Tarihi/Accepted: 10.10.2005

TARK 2003 Kongresi'nde poster bildirisi olarak sunulmuştur (Tez Çalışması).

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. Çetin KAYMAK
SB Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, ANKARA
cetinkaymak@yahoo.com

Copyright © 2006 by Türkiye Klinikleri

Türkiye Klinikleri J Anest Reanim 2006, 4

Stres yanıt, çeşitli uyarılar tarafından hipotalamo-hipofizer-adrenal aksın aktivasyonu ile oluşan immünolojik ve sempatik sinir sisteminin etkileşimi olarak tanımlanmıştır. Vücudun homeostazisini sağlamayı, dolayısıyla

yaşamını sürdürmeyi hedefleyen bir seri otonom, nöroendokrin ve metabolik etkiler olarak da tanımlanmaktadır.^{1,2} Nöral ve humoral yollarla taşınan sempatik ve vagal afferent uyarılar; katekolamin, kortizol, glukagon, growth hormon (GH), prolaktin, aldosteron ve vazopressin salıverilmesine neden olan hipotalamo-hipofizer aksı uyarırlar.³ Bu uyarılar yoğun ve uzun süreli olursa kardiyak, pulmoner, renal veya serebral morbidite, immünsüpresyon veya mortalite ile sonuçlanabilmektedir.^{1,2,4} Bu nedenle postoperatif morbidite ve mortalite açısından stres yanıtın kontrol altında tutulması gerekmektedir.

Çalışmamızda, potent inhalasyon ajanlarından desfluran ve sevofluranın majör abdominal cerrahi geçirecek olgularda, endokrin ve metabolik cevaba olan etkileri ve bu etkilerinin karşılaştırılması amaçlandı. Bu amaçla, hemodinamik parametrelerin yanı sıra hipotalamo-hipofizer sistemin ürünü prolaktin ve GH; adrenokortikal sistemin ürünü kortizol; anabolik bir hormon olarak insülin ve metabolik cevabın göstergesi olarak glukoz düzeyi, anestezi ve cerrahinin çeşitli evrelerinde incelenmiştir.

Gereç ve Yöntemler

Çalışmamız, yerel etik kurul izni alındıktan sonra, ASA I-II grubuna ait 20-60 yaş arasındaki açık kolesistektomi planlanan 30 olgu üzerinde gerçekleştirildi. Standardizasyonu sağlamak amacıyla preoperatif incelemede kardiyak, endokrin ve metabolik hastalığı olanlar çalışmaya dahil edilmedi. Tüm hastaların cerrahiden önce 6 saat süresince aç kalmaları sağlandı ve bu sürede 5-7 mL dk.⁻¹ %0.9 NaCl infüzyonu başlandı. Hastalara premedikasyon uygulanmadı. Tüm hastaların saat 08.⁰⁰-12.⁰⁰ arasında operasyona alınmaları sağlandı.

Çalışmaya dahil edilen hastalar rastgele 2 gruba, grup I (Desfluran) ve grup II (Sevofluran) ayrıldılar. Her 2 grupta, anestezi induksiyonu 1.5 µg kg⁻¹ fentanil ve 7 mg kg⁻¹ tiyopental ile sağlandı. İndüksiyonu takiben 0.1 mg kg⁻¹ vekuronyum verilerek endotrakeal entübasyon yapıldı. Anestezi uygulaması, grup I'de %3-5 desfluran; grup II'de %1-3 sevofluran ile birlikte %50 N₂O/O₂ kullanılarak, S/5 Datex-Ohmeda anestezi cihazı ile sürdü-

rüldü. Hastaların kalp hızı (KH), ortalama arter basıncı (OAB), periferik oksijen saturasyonu (SpO₂) ve vücut ısısı (°C) monitörizasyonu; induksiyondan önce (1), entübasyondan sonra (2), intraoperatif 30. dk. (3), 60. dk. (4), 90. dk. (5), 120. dk. (6) ve ekstübasyondan (7) sonra kaydedildi. Operasyona alınan hastalara rutin elektrokardiyografi (EKG) monitörizasyonu uygulandı. Her 2 grupta da hastalardan, plazma kortizol, insülin, prolaktin, GH ve glukoz düzeylerini saptamak için, induksiyon öncesi (preoperatif-kontrol) (I), intraoperatif 30. dk. (II), postoperatif 2. saatte (III) kan örnekleri alındı. İntraoperatif dönemde hastalara opioid analjezik uygulanmadı. Postoperatif dönemde hastalara iv meperidin ile postoperatif analjezi standardize edildi.

Plazma kortizol ve prolaktin düzeyleri, kinetik floresan yöntemiyle (Tosoh Aia-Japon) çalışıldı. Plazma insülin düzeyleri IRMA yöntemiyle (Bio Source) çalışıldı. Kan glukoz düzeyleri, glukoz oksidaz yöntemiyle (Synchron LX-USA) çalışıldı. Plazma GH ölçümü "radioimmünassay coated" yöntemiyle (Gama Coulter-USA) belirlendi. Referans değerleri, plazma kortizol: 10.4-26.4 ngmL⁻¹; insülin 2-25 IUmL⁻¹; prolaktin: 3.6-16.3 µg dL⁻¹; glukoz: 70-105 mgdL⁻¹; GH: 0-10 ngmL⁻¹ olarak alındı.

Veriler ortalama ± standart sapma (Ort ± SD) olarak sunuldu. İstatistiksel değerlendirme; gruplar arası karşılaştırmalar için Kruskal Wallis varyans analizi ve Mann-Whitney U testi kullanılarak, p değeri 0.05'ten küçükse anlamlı kabul edildi. Grup içi analizde ise Friedman Varyans analizi ve Wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek testi kullanıldı.

Bulgular

Hastalara ait demografik verilerde her 2 grup arasında; yaş, cinsiyet, ağırlık, boy, anestezi ve ameliyat süreleri açısından istatistiksel anlamda farklılık bulunmadı (Tablo 1).

Ameliyat öncesi, sırası ve sonrasında kaydedilen gruplar arası KH, OAB, vücut ısısı ve SpO₂ değerleri arasında anlamlı fark saptanmazken; OAB'lerinin grup içi karşılaştırılmasında desfluran ve sevofluran grubunda, entübasyon ve ekstübasyon evresindeki değerler; induksiyon,

Tablo 1. Her iki gruba ait demografik özellikler (Ort. ± SD).

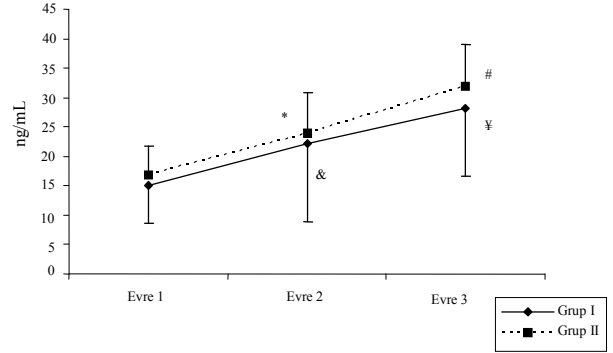
	Grup I (n= 15)	Grup II (n= 15)
Cinsiyet (E/K)	13/2	13/2
Yaş (yıl)	43.27 ± 9.4	41.53 ± 9
Ağırlık (kg)	70.33 ± 17.9	71.13 ± 12.7
Boy (cm)	162.80 ± 7	161.6 ± 7
Anestezi süresi (dk.)	103.67 ± 33.0	122.67 ± 34.1
Ameliyat süresi (dk.)	94.33 ± 33.3	112 ± 31.7

intraoperatif 30., 60., 90., 120. dk. ve ekstübasyon değerlerine göre anlamlı olarak yüksekti ($p < 0.05$) (Şekil 1).

Gruplar arası incelemede her 2 grupta, plazma kortizol, prolaktin, GH ve glukoz düzeylerinde anlamlı fark saptanmazken; desfluran grubunda, evre II'deki plazma insülin değerleri, sevofluran grubuna göre anlamlı olarak yüksekti ($p = 0.027$).

Plazma kortizol düzeylerinde, desfluran grubuna ait hastalarda evreler arasında anlamlı artışlar saptandı ($p_{I-II} = 0.007$, $p_{I-III} = 0.001$, $p_{II-III} = 0.005$); benzer olarak sevofluran grubundaki hastalarda da anlamlı artışlar tespit edildi ($p_{I-II} = 0.009$, $p_{I-III} = 0.001$, $p_{II-III} = 0.004$) (Şekil 2).

Plazma insülin düzeyinde, grup I'de I. ve II. evreler arasında fark gözlenmezken; III. evrede, her iki evreye göre anlamlı artış gözlemlendi ($p_{I-III} = 0.004$, $p_{II-III} = 0.004$). Grup II'de ise II. evre değerlerinde diğer iki evreye göre anlamlı düşüş saptanmıştır ($p_{I-II} = 0.001$, $p_{II-III} = 0.001$). Aynı grupta

**Şekil 2.** Gruplara ait plazma kortizol düzeyleri.

* Grup I; evre 2'de, evre 1'e göre anlamlı artış ($p_{I-II} = 0.007$),
Grup I; evre 3'te, evre 1'e göre anlamlı artış ($p_{I-III} = 0.001$),
& Grup II; evre 2'de, evre 1'e göre anlamlı artış ($p_{I-II} = 0.009$),
¥ Grup II; evre 3'te, evre 1'e göre anlamlı artış ($p_{I-III} = 0.001$),
¥ Grup II; evre 3'te, evre 2'e göre anlamlı artış ($p_{II-III} = 0.004$).

III. evrede diğer evrelere göre anlamlı artış saptandı ($p_{I-III} = 0.001$, $p_{II-III} = 0.001$) (Şekil 3).

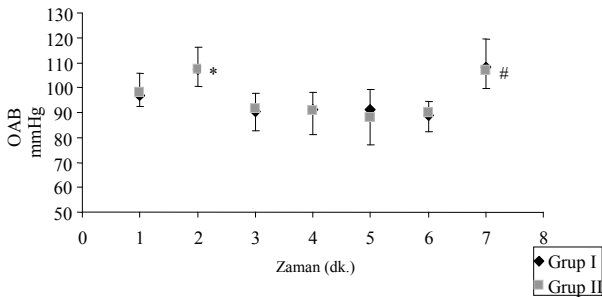
Plazma glukoz düzeyleri incelendiğinde, desfluran ($p_{I-II} = 0.001$, $p_{I-III} = 0.004$, $p_{II-III} = 0.001$) ve sevofluran ($p_{I-II} = 0.006$, $p_{I-III} = 0.001$, $p_{II-III} = 0.012$) grubundaki hastalarda evreler arasında anlamlı artışlar saptandı (Şekil 4).

Plazma prolaktin düzeylerinde, her 2 grup hastada II. ve III. evre arasında fark gözlenmezken; I. evreye göre anlamlı artış saptanmıştır ($p_{I-II} = 0.001$, $p_{I-III} = 0.001$) (Şekil 5).

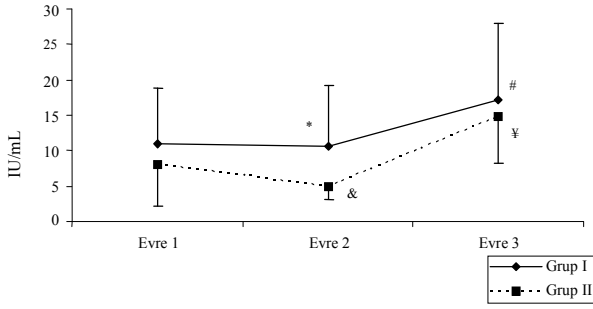
Plazma GH düzeyleri, desfluran grubundaki hastalarda anlamlı bir değişiklik göstermezken; sevofluran grubundaki hastalarda II. evreye ait değerler, I. ve III. evreye göre anlamlı artış saptanmıştır ($p_{I-II} = 0.008$, $p_{II-III} = 0.008$) (Şekil 6).

Tartışma

Cerrahi travma sonucunda oluşan stres cevabı, adrenal medulla ve otonom sinir sistemi üzerinde etkilidir. Bu bölgeler, cerrahi alandan kalkan afferent nöronal uyarılar tarafından aktive hale getirilir. Afferent uyarılar, spinal kord dorsal alanındaki sensoriyel sinirler boyunca uzanarak adrenal medulla ve hipotalamusa kadar ulaşmaktadır. Bu uyarılar, kalp hızında, kan basıncında, cerrahi sırasında ve sonrasında akut faz cevabı olarak adlandırılan metabolik reaksiyonlar ile ilişkilendiril-

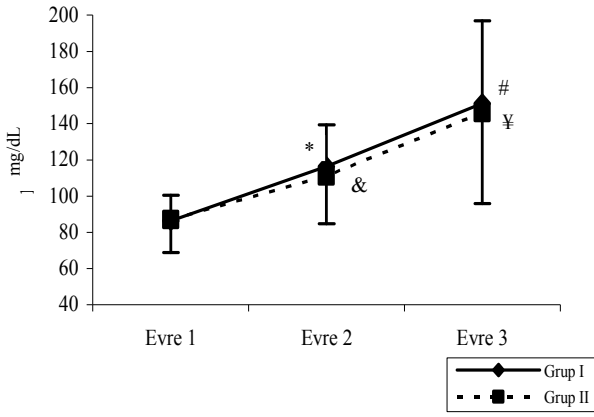
**Şekil 1.** Gruplara ait OAB'ler.

* Grup I ve grup II'de diğer zamanlara göre anlamlı artış ($p < 0.05$),
Grup I ve grup II'de diğer zamanlara göre anlamlı artış ($p < 0.05$).



Şekil 3. Gruplara ait plazma insülin düzeyleri.

* Evre 2; grup I'de, grup II'ye göre anlamlı farklılık ($p=0.027$)
 # Grup I; evre 3'te, evre 1 ve 2'ye göre anlamlı artış ($p_{I-II}=0.004$, $p_{II-III}=0.004$),
 & Grup II; evre 2'de, evre 1 ve 3'e göre anlamlı azalma ($p_{I-II}=0.001$, $p_{II-III}=0.001$),
 ¥ Grup II; evre 3'te, evre 1 ve 2'ye göre anlamlı artış ($p_{I-II}=0.001$, $p_{I-III}=0.001$).



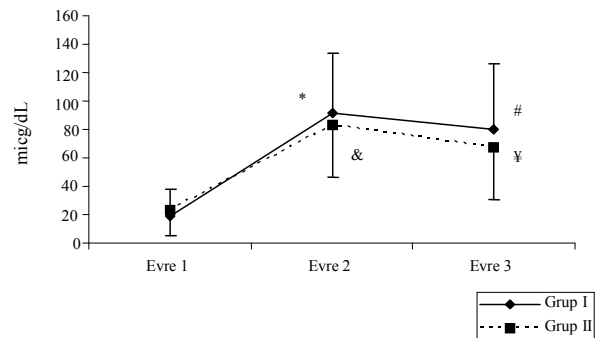
Şekil 4. Gruplara ait plazma glukoz düzeyleri.

Her iki grupta evreler arasında anlamlı artış ($p<0.05$)
 * Grup I; evre 2'de, evre 1'e göre anlamlı artış ($p_{I-II}=0.001$),
 # Grup I; evre 3'te, evre 1'e göre anlamlı artış ($p_{I-III}=0.004$),
 # Grup I; evre 3'te, evre 2'e göre anlamlı artış ($p_{II-III}=0.001$),
 & Grup II; evre 2'de, evre 1'e göre anlamlı artış ($p_{I-II}=0.006$),
 ¥ Grup II; evre 3'te, evre 1'e göre anlamlı artış ($p_{I-III}=0.001$),
 ¥ Grup II; evre 3'te, evre 2'e göre anlamlı artış ($p_{II-III}=0.012$).

miştir.^{2,4} Stres cevabının büyüklüğü; hasarın derecesi, total cerrahi süre, intraoperatif sıvı ve kan kayıplarının yanı sıra, postoperatif ağrının derecesi ile de ilişkilidir. Ek olarak anestezi tekniğinin seçimi de, bu cevabın büyüklüğünü etkilemektedir.^{2,5-7} Ayrıca anestezi uygulamalarının, endokrin ve metabolik yanıtta büyük değişiklik yapmadığı, cerrahi ile birlikte bu değişikliklerin ortaya çıktığı bilinmektedir.⁸

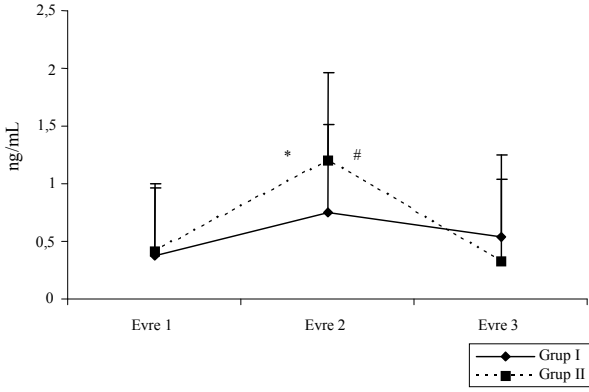
Plazma kortizol düzeylerinin büyük bir kısmı, ön hipofizden ACTH salgınına bağlı olarak kont-

rol edilmekte ve stres cevabının güvenilir bir parametresi olarak kabul edilmektedir. Plazma ACTH ve takiben kortizol seviyelerinde oluşan yükselmenin cerrahi travmanın ciddiyeti ile uyumlu olduğu bilinmektedir.^{1,2} Bu hormonlar, negatif nitrojen balansı ile sonuçlanan, kas katabolizması artışı gibi spesifik metabolik değişikliklere neden olmakta ve aynı zamanda humoral ve sellüler immün cevabı etkilemektedirler. Cerrahi stres tarafından indüklenen geçici immünoşüpresyon, ACTH-kortizol akışının supranormal aktivasyonu ile açıklanabilir.^{8,9} Adrenokortikal cevabın tetiklenmesi tam olarak açıklanamamıştır. Ancak, cerrahi sahadan direkt olarak salınan sitokinler (interlökin-1 β ve interlökin-7) gibi, sistemik inflamatuvar cevabın ve konakçı defans mekanizmasının önemli mediatörleri, hem ACTH hem de kortizol salgınını uyarmaktadır.^{10,11} Gelman ve ark. 0.6, 1 ve 1.2 MAC isofluran anestezisi altında plazma kortizol seviyelerinin perioperatif ve postoperatif dönemde, kontrol değerlerine göre anlamlı artışlar gösterdiğini tespit etmişlerdir.¹² Aynı çalışmada isofluran anestezisi altında yüksek doz fentanil kullanımının, plazma kortizol düzeyleri üzerinde etkili olmadığını vurgulanmıştır. Furuya ve ark. majör abdominal cerrahi geçiren hastalarda uygulanan sevofluran anestezisi altında, plazma kortizol düzeylerinde intraoperatif dönemdeki anlamlı artışın, ekstübasyon sonrası en yüksek değere ulaştığını belirlemişlerdir.¹³ Başka bir sevofluran anestezi



Şekil 5. Gruplara ait plazma prolaktin düzeyleri.

* Grup I; evre 2'de, evre 1'e göre anlamlı artış ($p_{I-II}=0.001$),
 # Grup I; evre 3'te, evre 1'e göre anlamlı artış ($p_{I-III}=0.001$),
 & Grup II; evre 2'de, evre 1'e göre anlamlı artış ($p_{I-II}=0.001$),
 ¥ Grup II; evre 3'te, evre 1'e göre anlamlı artış ($p_{I-III}=0.001$).



Şekil 6. Gruplara ait plazma GH düzeyleri.

* Grup II; evre 2'de, evre 1'e göre anlamlı artış ($p_{I-II}=0.008$),
Grup II; evre 2'de, evre 3'e göre anlamlı artış ($p_{I-III}=0.008$).

uygulanmasında da, plazma kortizol düzeylerinin cerrahi süresince anlamlı olarak yükseldiği ve postoperatif derlenme döneminde pik seviyesine ulaştığı bildirilmiştir.¹⁴ Stres cevap nedeniyle postoperatif periyotta ACTH salınımının etkili bir şekilde kontrol edilememesi nedeniyle bu dönemde endokrin ve metabolik cevabın çok potent olduğu bilinmektedir.² Bizim çalışmamızda da, desfluran ve sevofluran grubundaki plazma kortizol düzeylerinde, evreler arasında anlamlı artış tespit edilmiştir. Çalışmamızda, postoperatif 2. saatteki plazma kortizol seviyeleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Postoperatif dönemdeki kortizol artış nedenleri arasında, serbest kortizol düzeyindeki artışın yanı sıra, kortizol bağlanma kapasitesindeki azalma da, önemli bir faktör olarak görülmektedir.¹⁵ Postoperatif dönemdeki bu artışın, sadece cerrahi travma ile değil, aynı zamanda anestezinin sonlanmasıyla da ilişkili olduğu ve ağrı kontrolünün yetersiz kalmasıyla güçlü stres cevabının oluştuğu öne sürülmektedir.^{6,8}

Plazma insülin düzeylerinin anestezisi indüksiyonunu takiben azaldığı ve cerrahi sırasında hiperglisemik cevaba karşı insülin sekresyonu yetmezliğinin geliştiği tespit edilmiştir. Bu duruma pankreas β hücrelerinin, α -adrenerjik aktivite ile kısmen inhibisyonunun neden olduğu tespit edilmiştir. Ek olarak perioperatif dönemde görülen ve insülin rezistansı olarak da adlandırılan, insüline karşı hücresel cevapta yetmezlik gelişmektedir.² Farklı bir çalışmada da, insülin rezistansının

glukoz kullanımında postreseptör defisite bağlı olduğu vurgulanmaktadır.¹⁶ Sevofluran ve isofluran anestezisi altında cerrahi stres cevap öncesinde ve sonrasında iv glukoz yükleme testine cevap olarak, insülin sekresyonu inhibe olmaktadır.¹⁷⁻¹⁹ Oyama ve ark., cerrahi uyarı olmaksızın tek başına sevofluran anestezisinin 20. dk. içinde plazma insülin seviyesini azalttığını tespit etmişlerdir.²⁰ Ayrıca uzamış sevofluran anestezisi altındaki cerrahi hastalarda, insülin sekresyonunun belirgin şekilde azalmasının yanı sıra glukoz değişimi için insülin cevabında da depresyon oluşturduğu vurgulanmıştır.²¹ Çalışmamızda da, desfluran grubunda preoperatif ve intraoperatif dönemler arasında fark gözlenmezken; sevofluran grubunda intraoperatif dönemde insülin düzeylerinde anlamlı olarak düşük saptanmıştır. Her 2 gruptaki postoperatif insülin düzeylerinde sevofluran grubunda fazla olmak üzere preoperatif ve intraoperatif değere göre yükselme saptanmıştır.

Cerrahi ve genel anestezi altında vücudun değişen metabolik özelliklerinden birisi de plazma glukoz konsantrasyonlarındaki artıştır. Kan glukoz konsantrasyonu, cerrahi hasarın ciddiyeti ile ilişkilendirilmiştir. Özellikle perioperatif dönemde gelişen hipergliseminin yan etkileri arasında, immünoşüpresyon, elektrolit dengesizliği ve karbondioksit üretimi sayılabilir. Ayrıca glukoneogenezin uyarılmasıyla katabolik yolda kas proteinleri de-novo glukoz sentezinde, amino asit prekürsörlerinin temini amacıyla parçalanırlar. Bu nedenle normogliseminin muhafaza edilmesi mortalite ve morbiditeyi azaltmaktadır.²² Halotan ve enfluran anestezikleriyle köpekler üzerinde yapılan bir çalışmada, her iki anestezinin, insülin sekresyonu ve sensitivitesi üzerinde süpresör bir etkiyle glukoz toleransının bozulduğu gösterilmiştir.^{23,24} İsofluran anestezisinin ise pankreatik insülin sekresyonunu azaltmaktan çok, hepatik glukoz salınımını arttırmak ve insüline cevabı azaltmak yoluyla glukoz toleransını bozduğu belirtilmiştir. Aynı çalışmada, cerrahi stresle birlikte adrenal medulladan adrenalin salınması sonucunda, hem karaciğer glukoz sentezinde artma, hem de glukozun periferik kullanımındaki azalmaya dikkat çekilmektedir.¹⁸ Farklı bir çalışmada da

isofluran anestezisi altında majör abdominal cerrahi geçiren hastalardaki, hiperglisemik cevabın, glukoz kullanımının azalması ve endojen glukoz üretiminin artışıyla ilişkili olduğu vurgulanmaktadır.²⁵ Geisser ve ark. sevofluran anestezisi ile intraoperatif ve postoperatif dönemde plazma glukoz düzeylerinde anlamlı yükselik olduğunu, ancak plazma insülin düzeylerinde değişiklik olmadığını bildirmişlerdir.²⁶ Bu sonuçlar, endojen glukoz üretiminde %30 artışın yanı sıra cerrahi sonrasındaki fraksiyonel glukoz klirensindeki azalma ile açıklanmıştır. Çalışmamızda ise, desfluran ve sevofluran grubunda kan glukoz düzeylerinde evreler arasında anlamlı artış oluşturarak postoperatif dönemde en yüksek seviyelerine ulaşmıştır. İntraoperatif ve postoperatif glukoz metabolizmasındaki bu değişiklikler plazma kortizol ve katekolamin düzeylerindeki artışla ilişkili olabilir. Bu durumun plazma glukoz dengesinin direkt ya da indirekt olarak insülin etkisine karşı doku sensitivitesini azaltarak gerçekleştiğini düşünmekteyiz.

Cerrahi uyarı sırasında gözlenen plazma prolaktin artışının, hipofizer hiperaktivite yanı sıra merkezi dopaminerjik tonustaki azalmaya eşlik ettiği bilinmektedir. Bu nedenle hiperprolaktinemi, hipofizer stimülasyondan çok merkezi prolaktin inhibe edici faktör (PIF) inhibisyonu ile olmaktadır. Prolaktin sekresyonu endorfinler tarafından düzenlenmekte ve cerrahi sırasında kullanılan opioidler tarafından, kısmen salınımı uyarılmaktadır.²⁷ Sevofluran-fentanil ve isofluran-fentanil anestezisi altında, plazma prolaktin seviyelerinin incelendiği bir çalışmada intraoperatif ve postoperatif dönemde anlamlı artışlar kaydedilmiştir. Aynı çalışmada prolaktin sekresyonuna, endorfinlerin aracılık etmesi nedeniyle, fentanil uygulamasından dolayı kısmen artış olabileceği vurgulanmıştır.²⁸ Benzer olarak, cerrahi uyarı olmaksızın sevofluran anestezisi altında ilk 20 dk. içinde prolaktin seviyeleri artmış, cerrahi uyarının başlamasıyla pik seviyelere ulaşmıştır. Aynı çalışmada, prolaktin yüksekliğinin postoperatif dönemde de devam ederek preanestezik değerlere göre yüksek seyrettiği bildirilmiştir.²⁰ Bizim çalışmamız sonucunda da diğer çalışmalarla uyumlu olarak,

desfluran ve sevofluran grubunda plazma prolaktin seviyesinin; postoperatif ve intraoperatif değerinin preoperatif değerine göre anlamlı olarak artış gösterdiği saptanmıştır. Postoperatif değerler, intraoperatif değerlerle kıyaslandığında, sevofluran grubunda daha fazla olmak üzere düşme izlendi ve her 2 grup arasında anlamlı fark saptanmadı.

Somatotropin olarak bilinen GH, stres cevabının şiddeti ile ilişkili olarak hipofizden direkt olarak salınan bir proteindir. Metabolik etkisi, ACTH ve kortizol tarafından oluşturulan (glukoneogenezis, anti-insülin etki) etkilere benzerdir.² Marana ve ark., isofluran ve fentanil anestezisi altında plazma GH düzeylerinde değişiklik gözlemezken; sevofluran ve fentanil anestezisi altında intraoperatif dönemde anlamlı artışlar saptanmıştır.²⁸ Farklı bir sevofluran anestezi uygulamasında da intraoperatif dönemde anlamlı artışlar saptanmış ancak postoperatif dönemde yükseklik devam etmesine rağmen anlamlı artışlar gözlenmemiştir.²⁰ Benzer olarak çalışmamızda, sevofluran grubunda intraoperatif dönemde anlamlı artışlar gözlenirken; desfluran grubunda değişiklik saptanmamıştır.

Sonuç olarak çalışmamızda, desfluran ve sevofluran anestezisi altında incelenen stres parametrelerinde peroperatif ve postoperatif dönemlerde anlamlı artışlar izlenmiştir. Stres cevaba bağlı olarak hormonal değişikliklerin kontrolü amacıyla modern anestezi uygulamalarına, hasta morbidite ve mortalitesi göz önüne alınarak alternatif anestezi uygulamalarının eklenmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Weissmann C. The metabolic response to stress: An overview and update. *Anesthesiology* 1990;73:308-27.
2. Desborough JP. The stress response to trauma and surgery. *Br J Anaesth* 2000;85:109-17.
3. Udelsman R, Norton JA, Jelenich SE, et al. Responses of the hypothalamic-pituitary-adrenal and renin-angiotensin axes and the sympathetic system during controlled surgical and anesthetic stress. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;64:986-94.
4. Derbyshire DR, Smith G. Sympathoadrenal responses to anaesthesia and surgery. *Br J Anaesth* 1984;56:725-39.
5. Gilliland HE, Armstrong MA, Carabine U, McMurray TJ. The choice of anesthetic maintenance technique influences the anti-inflammatory cytokine response to abdominal surgery. *Anesth Analg* 1997;85:1394-8.

6. Kehlet H. The stress response to surgery: Release mechanisms and modifying effect of pain relief. *Acta Chir Scand* 1988;550:22-8.
7. Malatinsky J, Vigan M, Jurcovicova I, Jezova D, Garayova S, Minarikova M. The patterns of endocrine response to surgical stress during different types of anaesthesia and surgery in man. *Acta Anaesthesiol Belg* 1986;37:23-31.
8. Kehlet H. Surgical stress: The role of pain and analgesia. *Br J Anaesth* 1989;63:189-95.
9. Traynor C, Hall GM. Endocrine and metabolic changes during surgery. Anaesthetic implications. *Br J Anaesth* 1981;53:153-60.
10. Naito Y, Tamai S, Shingu K, et al. Response of plasma adrenocorticotrophic hormone cortisol and cytokines during upper abdominal surgery. *Anesthesiology* 1992;77:426-31.
11. Winter JSD, Gow KW, Perry YS, Greenberg AH. A stimulatory effects of Interleukin-1 and adrenocortical cortisol secretion mediated by prostaglandins. *Endocrinology* 1990;127:1904-9.
12. Gelman S, Rivas JE, Erdemir H, et al. Hormonal and haemodynamic responses to upper abdominal surgery during isoflurane and balanced anaesthesia. *Can Anaesth Soc J* 1984;31:509-16.
13. Furuya K, Shimizu R, Hirabayashi Y, Ishii R, Fukuda H. Stress hormone responses to major intraabdominal surgery during and immediately after sevoflurane nitrous oxide anaesthesia in elderly patients. *Can J Anaesth* 1993;40:435-9.
14. Iwasaka H, Itoh K, Miyakawa H, et al. Glucose intolerance during prolonged sevoflurane anaesthesia. *Can J Anaesth* 1996;43:1059-61.
15. Kehlet H, Binder C, Engbaek C. Cortisol binding capacity in plasma during anaesthesia and surgery. *Acta Endocrinol* 1974;75:119-24.
16. Uchida I, Asoh I, Shirisaka C, Tsuji H. Effect of epidural analgesia on post-operative insulin resistance as evaluated by insulin clamp technique. *Br J Surg* 1988;75:557.
17. Halter JB, Pflug AE. Effects of anesthesia and surgical stress on insulin secretion in man. *Metabolism* 1980;29:1124-7.
18. Diltoer M, Camu F. Glucose homeostasis and insulin secretion during isoflurane anesthesia in humans. *Anesthesiology* 1988;68:880-6.
19. Saho S, Kadota Y, Sameshima T, Miyao J, Tsurumaru T, Yoshimura N. The effects of sevoflurane anesthesia on insulin secretion and glucose metabolism in pigs. *Anesth Analg* 1997;84:1359-65.
20. Oyama T, Murakawa T, Matsuki A. Endocrine evaluation of sevoflurane, a new inhalation anesthetic agent. *Acta Anaesth Belg* 1989;40:269-74.
21. Iwasaka H, Itoh K, Miyakawa H, Kitano T, Taniguchi K, Honda N. Glucose intolerance during prolonged sevoflurane anaesthesia. *Can J Anaesth* 1996;43:1059-61.
22. Schrickler T, Lattermann R, Schreiber M, Geisser W, Radermacher P, Georgieff M. The hyperglycemic response to surgery: Pathophysiology, clinical implications and modification by the anaesthetic technique. *Clin Intensive Care* 1998;9:118-28.
23. Camu F. Impaired early insulin response to glycemic stimulus during enflurane anesthesia in dogs. *Acta Anaesthesiol Belg* 1976;27:267-71.
24. Camu F. Carbonhydrate intolerance during halothane anesthesia in dogs. *Acta Anaesthesiol Belg* 1973;24:177-88.
25. Lattermann R, Schrickler T, Wachter U, Georgieff M, Goertz A. Understanding the mechanisms by which isoflurane modifies the hyperglycemic response to surgery. *Anesth Analg* 2001;93:121-7.
26. Geisser W, Schreiber M, Hofbauer H, et al. Sevoflurane versus isoflurane-anaesthesia for lower abdominal surgery. Effects on perioperative glucose metabolism. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003;47:174-9.
27. Coiro V, Volpi R, Maffei ML, et al. Opioid modulation of the gamma-aminobutyric acid controlled inhibition of exercise stimulated growth hormone and prolactin secretion in normal men. *Eur J Endocrinol* 1994;131:50-5.
28. Marana E, Annetta MG, Meo F, et al. Sevoflurane improves the neuroendocrine stress response during laparoscopic pelvic surgery. *Can J Anesth* 2003;50:348-54.