

Alt Batın Cerrahisi Olgularında Genel Anesteziye Eklenen Epidural Anestezinin Plazma Sitokinleri Ve Kortizol Seviyelerine Etkisi

Rıfat KILIÇ^a, M. Akif YAŞAR, Levent AVCI, İsmail DEMİREL, Demet YAŞAR

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi İmmünoloji Anabilim Dalı, ELAZIĞ

ÖZET

Amaç: Anestezi uygulaması sırasında ve postoperatif dönemde hemodinamik stabilitenin korunabilmesi, endokrin, metabolik ve immünolojik yanıtların önlenmesi gerekmektedir. Düşük doz ilaç kullanımı ile yan etkilerinden kaçınılabilmesi de temel beklentidir. Çalışmamızda anestezi yönteminin endokrin ve immünolojik yanıtlar üzerine etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Yerel etik kurul ve hasta onayı alınan elektif total abdominal histerektomi yapılacak olan 30 hasta (ASA I-II, 38-55 yaş) çalışmaya alındı. Premedikasyon uygulanmayan hastalar randomize olarak genel anestezi (Grup G, n=15), genel+epidural anestezi (Grup E, n=15) olarak iki gruba ayrıldı. Anestezi öncesinde, cilt insizyonundan 5 dak. sonra, anestezi başlangıcından 2 saat sonra ve 24 saat sonra olmak üzere 4 defa venöz kan örnekleri alındı. Bu örneklerden IL-1 β , IL-4, IL-6 TNF- α ve kortizol ölçümü yapıldı. İstatistiksel yöntem olarak , gruplar arası değerlendirme için Mann Withney-U testi kullanıldı.

Bulgular: Çalışmamızda iki grup arasında demografik değerlerin karşılaştırılmasında , IL-1 β , IL-4, TNF- α plazma ölçümlerinde istatistiksel farklılık yoktu(p>0.005).Kortizol düzeyleri; anesteziden önce ve insizyondan sonra beşinci dakikada gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu(p>0,05). Cerrahi müdahalenin 2. saat değerlerinde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlılık tespit edildi.IL-6 değerlendirilmesinde ilk ve ikinci ölçümde fark bulunmazken(p>0,05), cerrahi müdahalenin 2. ve 24. saatte iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlılık tespit edildi.

Sonuç: Alt batın cerrahisinde genel anesteziye ek olarak epidural anestezi uygulanması pro-inflamatuvar ve anti-inflamatuvar sitokinler üzerine belirgin bir etki göstermemiştir. Bulgularımız literatür sonuçlarıyla uyumlu bulunurken daha önceki araştırmalar ve bu çalışmadaki veriler değerlendirildiğinde inflamatuvar yanıtın yeterince açıklanmadığı, konunun tam olarak açıklığa kavuşması için daha ileri çalışmalara gerek olduğu görüldü. ©2005, Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi

Anahtar kelimeler: Anestezi, sitokin, stres yanıt, anti ve pro-inflamatuvar sitokinler.

ABSTRACT

The Effects of Using Epidural Anesthesia with General Anesthesia on Plasma Levels of Cytokines and Cortizol in Patients with Lower Abdominal Surgery

Objectives: During anesthesia management and at post-operative period it is necessary to prevent endocrine, metabolic and immunologic responses and also to protect hemodynamic stability. It is also a principal expectation to avoid side effects of drugs by using low doses. Our study aimed to search the effects of anesthesia method on endocrine and immunologic responses.

Materials and Methods: Twenty three patients with atopic dermatitis whose age ranging from 8 to 35 (mean \pm SE 21.77 \pm 2.88) and 23 healthy volunteer whose age ranging from 18 to 32 (mean \pm SE 25 \pm 3.22) were obtained in Dermatology Department of Fırat University Research Center. Blood samples were collected and separated serums stored in -80 OC until study. Total IgE levels were measured with ELISA. Statistical analysis was made by Student's T test using SPSS 11.0 and p<0.05 values were considered to be statistically significant.

Results: After getting approval from ethic commity, 30 patients undergoing total abdominal hysterectomy were inserted to study. Patients aged between 38-55 years from ASA status I-II were randomly divided into two groups. Group G received only general anesthesia and group E received general+epidural anesthesia. Four venous blood samples were taken (before anesthesia, 5 minutes after skin incision, 2 and 24 hours after beginning of anesthesia) for the assessment of IL-1 β , IL-4, IL-6, TNF- α and cortisol levels. Groups were statistically evaluated with Mann Withney-U test under SPSS software.

Conclusion: Using epidural anesthesia with general anesthesia in lower abdominal surgery did not show significant effects on pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines. Our findings were similar to outcomes of literatures but when our findings and results of previous studies about this subjects were evaluated we conclude that new studies are needed for researching this study. ©2005, Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi

Key words: Anesthesia, cytokine, stress response, pro-inflammatory cytokines, anti-inflammatory cytokines.

Anestezi, cerrahi girişim, sıvı-elektrolit değişiklikleri, hemoraji, hipoksi ve ağrı gibi faktörler vücut için stres yaratıcı nitelikte olup, nöro-immüno-endokrin sistemlerinden değişik yanıtların ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Bu yanıtlar farklı anestezi yöntemleri ve ajanlarıyla farklı sonuçlar doğurabilmektedir (1,2).

Stres yanıtlar; vücut homeostazisini sağlamak ve sürdürmek amacıyla zararlı uyarılara karşı verilen otonom, endokrin, metabolik ve immünolojik yanıtlardır(3). Oluşan bu yanıtta travma ile beraber kullanılan anestezi maddelerinin direkt farmakolojik etkisi, anestezinin şekil, süre ve derinliği gibi faktörlerde etkili olmaktadır(4). Anestezi ve cerrahi

^a Yazışma Adresi: Dr. Rıfat Kılıç, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, 23119 ELAZIĞ
Tel: 0424 233 35 55 / 1200 e-mail: drifatkilic@yahoo.com

birlikteliği stres yanıt oluşturarak endokrin ve metabolik değişikliklere neden olabilmektedir. Bunun yanında uygulanan anestezi yöntemleri bu yanıtı azaltabilmekte veya önleyebilmektedir (5).

Sitokinler, doğal ve spesifik immünitenin bir protein mediyatör grubudur. Genelde sitokinler bir inflamatuvar veya antijenik etkileşime yanıt olarak sentezlenir. Sitokinler lenfositlerin olgunlaşımına diferansiye olmalarını sağlarlar. Dokuya zarar verebilirler, hatta ölüme kadar (dokunun ölümü) götürebilirler. Travma veya enflamasyonlu bölgede makrofaj ve monositlerden salınan bir sitokin olan interlökin-1 (IL-1) isimli polipeptid cerrahiden sonra gelişen bir çok değişiklikten sorumlu bulunmuştur. Bu maddenin başta immün yanıt ve doku tamiri üzerinde etkili olduğu düşünülmektedir(6). IL-1 ve TNF- α , akut ve kronik inflamasyonun birçok lokal ve sistemik özelliklerinin oluşumunda rol oynamaktadır. Düşük dozlarda lokal inflamasyonun mediyatörleri iken, yüksek miktarlarda salgılandıklarında dolaşıma geçerek endokrin etkiler oluştururlar(7,8). İnflamatuvar, infeksiyöz ve otoimmün bir hastalıkta serum IL-6 yükselmesi, TNF- α veya IL-1 β yükselmesinden daha tutarlıdır. Serum IL-6 seviyesi, yaralanmanın şiddetini yansıtır, bütün sitokinler arasında ve kısmen sepsiste en güvenilir prognostik göstergedir(9).

Cerrahi alandan kalkan uyarıların hipotalamo-hipofizer hormon sekresyonunu ve sempatik sistemi aktive etmesi ile kortizol ve katekolaminler gibi katabolik hormonların salınımı artar. Ayrıca hipofiz ön ve arka lobdan β -endorfin, ACTH, GH, prolaktin ve arginin-vasopressin salgılanır. Bunları dolaşımdaki aldesteron ve renin değerlerindeki artış takip eder. Hormonlar, cerrahinin kaçınılmaz sonucu olan su ve sodyum retansiyonundan sorumludur (1,6,11,10). Kortizol düzeyi cerrahi uyarının şiddeti ile paralel olarak artar. Kortizol artışı büyük ölçüde ACTH artışına bağlı olmakla birlikte kontrol mekanizmaları iyi çalışmadığı için ACTH ve kortizol düzeylerindeki artış uyumsuzluk gösterir. Dışarıdan verilen steroidler de bu dönemde ACTH salınımını tam olarak baskılayamamaktadır (6,12). Stres ortaya çıkaran durumlar (travma, cerrahi girişim, şok, ağır enfeksiyon, anksiyete, hipoglisemi v.b.) beyindeki belirli sinirsel yollar ile ACTH salgılanmasını arttırarak kortizol salgılanmasını 10 katına kadar yükseltebilirler (13). ACTH'a paralel kortizol artışı, hiperglisemiye katkıda bulunmakta, sodyum ve su retansiyonuna yol açmaktadır. Kortizolün kendisi metabolik olayları pek fazla etkilemezken, diğer hormonların özellikle de katekolaminlerin metabolik etkilerini arttırır.

Epidural anestezi stres yanıtın sorumlu olan afferent iletimi bloke ederek, adrenokortikal ve sempatik deşarji travmanın kaynağına göre tamamen veya kısmen önleyebilir. Bu etki alt batın girişimlerinde daha belirgindir(1,14).

Biz bu çalışmamızda genel anesteziye ek olarak epidural anestezi yönteminin endokrin yanıt ile birlikte sitokin yanıt üzerine olan etkilerini araştırdık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Elektif total abdominal histerektomi yapılacak olan 30 hasta çalışmaya alındı. ASA I-II grubundan, 38-55y arası olan hastalar randomize olarak 15'er kişilik 2 gruba ayrıldı. Gruplardan birincisine sadece genel anestezi (Grup G) ve ikincisine ise genel+epidural anestezi (Grup E) uygulandı.

Çalışmaya endokrin, metabolik bozukluğu, hipertansiyonu, kanama diyatezi, antikoagülan kullanımı, santral sinir sistemi hastalığı, lokal anestetik duyarlılığı ve herhangi bir ilaç bağımlılığı olmayan, sağlıklı olgular dahil edildi. Hastalar EKG, arterial kan basıncı ve pulse oksimetre ile monitörize edildi. Ayrıca diürenal ritme uygun olması açısından olguların tamamında saat 1100 'dan önce cerrahi işlem gerçekleştirildi. Olgulara premedikasyon uygulanmadı. Grup E'ye L 2-3 seviyesinden epidural aralığa girilip katater yerleştirildi. Kateterin yerleştirilmesinden sonra 1/200.000 oranında hazırlanan adrenalin ve 45mg lidokain ile test dozu uygulandı. Total epidural anestezi dozu 5mg/kg olarak hesaplandı ve kateterden uygulandı ilave olarak 2ml (0,1mg) fentanyl verildi. Ek dozlar 45 dakika aralıklarla 80mg olarak tekrar edildi.

Her iki gruba da indüksiyonda kas gevşetici olarak 0,1 mg/kg veküronyum, hipnotik olarak tiyopental sodyum 5-7 mg/kg verilir uygun şartlar sağlandıktan sonra entübasyon işlemi gerçekleştirildi. Mekanik ventilatör tidal volüm 10 ml/kg, solunum frekansı dakikada 12 olacak şekilde ayarlandı. Kas gevşeticinin dozu 1/3 oranında 30 dakika aralıklarla tekrar edildi. Grup G için anestezi idamesinde; %1 isofluran+%50 O₂+%50N₂O kullanıldı. Grup E'de ise %0,8 isofluran+%50 O₂+%50 kuru hava ile sağlandı. Yapılan müdahalenin tamamlanıp cilt sütürleri atılmaya başlandığı zaman anestezi idamesi sonlandırılıp spontan solunumun gelmesi beklendi. Olgular, 0.03 mg/kg neostigmin ve 0.5 mg atropin ile etkinin sonlandırılması işlemi gerçekleştirilip ekstübe edildi.

Alınan kan örnekleri Biyokimya Anabilimdalı laboratuvarında analiz edildi. Bu analizler; IL-1 β , IL-4, IL-6 ve TNF- β için Sandviç tip ELISA yöntemi (ELX 800 ölçüm cihazı), kortizol ise RIA tekniği (İmmolite 2000 ölçüm cihazı) kullanılarak gerçekleştirildi. Serum IL-6'nın 0-20 pg/ml, IL-4'ün 0-15pg/ml, TNF- β 'nın 0-10 pg/ml ve IL-1 β 0-20 pg/ml değerleri normal sınırlarda kabul edildi. Kortizol için normal değerler; öğleden önce 5-25 μ g/dl, öğleden sonra 2,5-12,5 μ g/dl dir.

İstatistikî analiz olarak SPSS 10.0 programı ortamında gruplar arası değerlendirme için Mann Withney-U testi kullanıldı. P<0,05 anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan olguların tamamı kadın olup yaş, ağırlık, kan basıncı, kalp hızı, oksijen saturasyonu, cerrahi müdahalenin süresi, tipi ve intraoperatif verilen sıvı miktarı yönünden her iki grupta istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (p>0,05). Yapılan işlemin 20 dakika sonrasında iğneleme (pin-pirck) testi ile anestezinin T4 dermatomuna kadar ulaştığı tesbit edildi. Çalışmamızın sonucunda elde edilen tüm biyokimyasal değerler tablo 1'de gösterilmiştir.

Yaptığımız biyokimyasal değerlendirmede kortizol düzeyleri; anesteziden önce ve insizyon dan sonra beşinci dakakada alınan kan örneklerinde gruplar arası karşılaştırmada istatistikî olarak anlamlı bir farklılık yoktu (p>0,05). Cerrahi müdahalenin 2. saat değerlerinde ise her iki grup arasında yapılan karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlılık tesbit edildi (p<0,05). Son ölçüm olan 24. saatte ise her iki grup açısından istatistikî olarak anlamlı bir fark tesbit edilmedi (p>0,05).

Tablo 1. Biyokimyasal değerler tablosu

Parametre	Süre	Grup G	Grup E	p
Kortizol ($\mu\text{g}/\text{dl}$)	Preop	12.78 \pm 4.40	11.80 \pm 5.22	p>0.05
	5. Dakika	21.51 \pm 6.20	18.74 \pm 4.22	p>0.05
	2. Saat	38.71 \pm 7.25	15.21 \pm 9.20	P<0.05
	24. Saat	18.84 \pm 5.31	23.73 \pm 5.10	p>0.05
IL-6 (pg/ml)	Preop	18.78 \pm 6.47	17.01 \pm 7.87	p>0.05
	5. Dakika	22.42 \pm 4.78	21.19 \pm 5.42	p>0.05
	2. Saat	41.38 \pm 9.72	28.44 \pm 3.28	P<0.05
	24. Saat	46.74 \pm 5.65	33.24 \pm 6.82	P<0.05
IL-1 β (pg/ml)	Preop	21.74 \pm 5.18	22.44 \pm 6.04	p>0.05
	5. Dakika	18.24 \pm 4.05	16.49 \pm 4.24	p>0.05
	2. Saat	11.39 \pm 5.84	13.54 \pm 8.22	p>0.05
	24. Saat	21.78 \pm 5.02	20.04 \pm 9.22	p>0.05
IL-4 (pg/ml)	Preop	17.38 \pm 5.94	16.11 \pm 4.01	p>0.05
	5. Dakika	15.61 \pm 3.20	17.84 \pm 5.82	p>0.05
	2. Saat	18.24 \pm 4.33	14.28 \pm 5.69	p>0.05
	24. Saat	18.21 \pm 4.48	16.94 \pm 5.21	p>0.05
TNF- α (pg/ml)	Preop	10.04 \pm 3.82	8.78 \pm 2.94	p>0.05
	5. Dakika	14.66 \pm 5.31	12.29 \pm 4.25	p>0.05
	2. Saat	19.44 \pm 5.22	21.74 \pm 6.78	p>0.05
	24. Saat	24.88 \pm 13.19	23.01 \pm 9.24	p>0.05

IL-6 değerlendirilmesinde ise ilk ve ikinci ölçümde anlamlı bir fark bulunmaz iken (p>0,05), cerrahi müdahalenin 2. ve 24. saatte Grup E değerleri Grup G'den daha düşük oranda tesbit edildi ve bunun istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü (p<0,05). IL-1 β plazma ölçümlerinde ise her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görüldü (p>0,05). Anti-inflamatuvarolayın göstergesi olarak düşündüğümüz IL-4 için yapılan ölçümlerde de aynı şekilde gruplar arası karşılaştırmada anlamlı bir fark görülmedi (p>0,05). TNF- α 'nın yapılan plazma ölçümlerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi (p>0,05).

TARTIŞMA

Anestezi ve cerrahiye endokrin yanıtın değerlendirilmesinde en fazla seçilen parametre kortizoldür. Anesteziden ziyade cerrahinin yeri ve büyüklüğünün kortizol cevabını büyük ölçüde değiştirdiği, özellikle üst batin ve toraks cerrahisinde hipofizer cevap göstergesi olarak bilinen kortizolün daha fazla arttığı bildirilmektedir (15,16). Epidural ve spinal anestezi cerrahi strese yanıtı, anestezi düzeyi ve cerrahi girişimin yerine göre azaltır. T4-S5 arası bir epidural blok alt karın bölgesindeki girişimlerde glikoz ve kortizol düzeyindeki artışı önlerken, T6-S5 bloğu bunu önleyememektedir. Üst karın girişimlerinde ise C6 düzeyine kadar çıkan bloklar bile stres yanıtı tam olarak engelleyememektedir. Bu durum vagal ve muhtemelen frenik afferent yolun bloke olmaması, sempatik ve somatik blokajın yetersizliği ve diyafragma ile peritondaki serbest sinir uçlarının uyarılmasına bağlı olabilir (6,17).

Giesecke ve ark. nin yaptıkları bir çalışmada kolesistektomi operasyonu yapılan 12 hastanın 6'sına izofluran, diğer 6 hastaya da izofluran ile birlikte paravertabral blok uygulanıp stres yanıtı karşılaştırılmıştır. Elde edilen veriler ilave paravertabral blok uygulanan grupta kortizol değerinin daha düşük olduğunu göstermiştir (18). Yüksek spinal bloğun strese endokrin yanıtı, afferent nöronal ve efferent splenik impulsları keserek engellediği bir çok çalışmacı tarafından gösterilmiştir (19,20). Kehlet'in yaptığı bir çalışmada alt abdominal cerrahiye endokrin yanıtın ekstradural blokla önlendiğini, üst abdominal cerrahide ise adrenokortikal yanıtın etkilenmediğini yada hafif azaldığını göstermiştir (21).

Bizim çalışmamızda gruplar arası değerlendirmede epidural anestezi uygulanan grupta cerrahinin ikinci saatinde alınan serum örneklerinde kortizol değerleri diğer gruba göre daha düşük olduğu tespit edildi. Buna neden olarak alt batin cerrahisi olgularında genel anestezi ile birlikte L2-3 aralığından uygulanan epidural anestezide, dermatom seviyesinin T4'e kadar çıkmasının etkili olduğunu düşünmekteyiz.

TNF- α primer bir inflamatuvar mediyatördür. TNF- α hipotansiyon, ateş, taşikardi, oligüri gibi pek çok fizyolojik değişikliklerden sorumludur. TNF ve IL-1 pek çok fonksiyonu paylaşırlar. Bunlar antijenik aktiviteye sahiptirler ve bu aktiviteler monositlerden ve endotelial hücrelerden prostoglandin, IL-6, IL-8 ve doku faktörü-III'ün salınmasına sebep olur. IL-6 monositler ve makrofajlar tarafından üretilen bir pro-inflamatuvar sitokindir. IL-6'nın hepatositler ve B lenfositleri üzerinde önemli etkileri vardır ve yara iyileşmesinde de rol oynamaktadır. IL-4 Th2 lenfositleri tarafından üretilen

bir anti-inflamatuvar sitokindir. IL-4 makrofaj aktivitelerini önler ve IFN- γ 'nın da makrofaj aktivasyonuna etkilerini inhibe eder. Ayrıca Th1 sitokinlerin, nitrik oksidin ve prostoglandinlerin oluşumunu engeller (22).

Helmy ve ark. anestezi ve cerrahinin plazma sitokin üretimine etkilerini araştırmışlar ve bu çalışmada hücrel immünitenin büyük cerrahi müdahale geçiren hastalarda 3-10 gün kadar deprese olduğu görülmüştür. Sitokinler travma ve enfeksiyonla başlatılan akut inflamatuvar ve immun cevapta merkezi bir rol oynarlar. Pro-inflamatuvar sitokinler (IL-1, IL-6 ve TNF- α) ve anti-inflamatuvar sitokinler (IL-4 ve IL-10) yaranın sınırlandırılmasında, enfeksiyonun yayılmasında ve doku tamirinde sistemik ve lokal etkilere sahiptir (22). Hogevoold ve ark. 2000 yılında yaptıkları çalışmada, total kalça cerrahisinde genel anestezi ile bölgesel (spinal/epidural) anesteziyi karşılaştırmışlardır. Her iki grupta 6 olgunun bulunduğu çalışma da biyokimyasal olarak kortizol, IL-1 β , IL-6 ve TNF- α 'yı değerlendirmeye almışlardır. Genel anestezi ve bölgesel anestezi uygulanan hastalar arasında plazma TNF- α ve IL-6 seviyesi yavaşça artış göstermiştir. Bölgesel anestezi grubu ile genel anestezi grubu birbirine kıyaslanmış IL-6 pik değerleriyle kortizol pik değerleri arasında ters bir korelasyon olduğu görülmüştür (23).

Shimada ve ark.'nın anestezi ve cerrahinin plazma sitokin seviyeleri üzerine etkilerini inceledikleri çalışmalarında, 7 domuz üzerinde anestezi ve abdominal ameliyat süresince plazma sitokin seviyeleri ve hemodinamik parametreler ölçülmüştür. Sonuçta anestezi süresinin plazma sitokin

seviyesini arttırmadığı gözlenmiştir (24). Bizim çalışmamızda ise her iki gruptaki anestezi süreleri grup G için 69 \pm 14.2 ve grup E için ise 71 \pm 12.1 dakika olup istatistiksel fark yoktu. Crozier ve ark. 'nın abdominal histerektomi yapılacak 20 olgudan oluşan çalışmalarında anestezi yönteminin plazma kortizol ve sitokin seviyelerine etkisini incelemişler ve bir gruba isofluran ile azotprotoksit ve oksijen verilmişken diğer gruba propofol ve alfentanil ile Total İntravenöz Anestezi (TIVA) verilmiş ve sonuçta TIVA grubunda plazma kortizol ve özellikle IL-6 seviyelerinde diğer gruba göre anlamlı bir azalma görülmüştür (25).

Sonuçlarımıza göre alt batin cerrahisinde genel anesteziye ek olarak epidural anestezi pro-inflamatuvar veya anti-inflamatuvar sitokinler üzerine belirgin bir etki göstermemiştir. Çünkü anti-inflamatuvar sitokin olarak değerlendirdiğimiz IL-4 seviyesi açısından gruplar arasında istatistiksel olarak fark bulunmamıştır. Ayrıca pro-inflamatuvar olarak araştırılan IL-1 β ve TNF- α değerleri her iki grupta istatistiksel olarak farklı bulunmamıştır. Fakat her iki yol içinde ortak olan IL-6'nın 2 ve 24'ncü saatlerdeki değerleri gruplar arası karşılaştırmada anlamlı olarak artmıştır.

Daha önceki araştırmalar ve bizim çalışmamızdaki veriler değerlendirildiğinde inflamatuvar yanıtın yeterince açıklanamadığı görülecektir. Bu konunun tam olarak açıklığa kavuşması için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Bununla birlikte özellikle alt batin ve alt ekstremitte cerrahisi uygulanacak hastalara genel anesteziye ek olarak epidural anestezinin yararlı olacağı kanısındayız.

KAYNAKLAR

- Esener ZY. (1991). Metabolik-Endokrin Sistem ve Anestezi. Klinik Anestezi. Logos Yayıncılık.
- Miller RD, (2000) Anesthesia. Fifth Edition. Churchill Livingstone. Pennsylvania, USA
- Kurşun S, Çelebi H, Bozkırlı F, Elbek Ş. Midazolam-Alfentanil ile TIV A ve Halotan ile İnhalasyon Anestezisinin Stresle Oluşan Endokrin ve Metabolik Yanıt Üzerine Etkileri. Türk Anestezi Reanimasyon Cemiyeti Mecmuası 1999; 27: 164-170.
- Demirbilek S, Erk G, Reisli R, Postacı A, Göğüş N. Sevofloran ve propofolün stres endokrin yanıt etkileri. Türk Anestezi Reanimasyon Cemiyeti Mecmuası 1999; 27: 564-568.
- Jay Epstein MD. The stress response of critical illness. Critical Care Clinics 1999; 15: 17-39
- Hall GM. (). Effects of anesthesia on the endocrine and metabolic stress response to surgery. General Anesthesia 5th Ed. 1989; 252-259.
- Desborough JP. The stress response to trauma and surgery 2000; 85: 109-17
- Fell D, Derbyshire DR, Maile CJD, et all. Measurement of plazma catecholamine concentrations. British Journal of Anesthesia 1985; 57: 770.
- Gümüşdiş G. Doğanavşargil F. (1999). Klinik Romatoloji. Deniz Matbası. İstanbul.
- Guyton AC. (1986). Textbook of Medical Physiology. Seventh Ed. Philadelphia, WB Saunders.
- Kayaalp O. Tıbbi Farmakoloji. 1990; 3: 2751-2755.
- Wylie WD, Churchill DHC. (1981). Anestezi Uygulaması. Hacettepe Üniversitesi Yayınları.
- Kay NH, Allen MC, Bullingham RES, Baldwin D. Influence of meptazinol on metabolic and hormonal responses following major surgery. Anesthesia 1985; 40: 223-228.
- Fernante FM, Timothy R, Boncover V. Epidural Analgesia with Combinations of Local Anesthetics and Opioids. Postoperative Pain Management 1993; 305-333.
- Laucoumenta S, Paterson JL, Burrin J. Effects of two different halothane concentrations on the metabolic and endocrine responses to surgery. British Journal of Anesthesia 1986; 58: 844.
- Malatinsky J, Vigas M, Jurcovicova J. The patterns of endocrine responses to surgical stress during different types of anesthesia and surgery in man. Acta Anesthesia Belg 1986; 37: 23.
- Torkut N, Çelebi H, Önder M, Özköse Z, Hızal N. Genel Anestezi altında alt batin ve üst batin cerrahisinin endokrin ve metabolik yanıt üzerine etkileri. Türk Anestezi ve Reanimasyon Cemiyeti Mecmuası 1990; 18: 141.
- Giesecke K, Hamberger JPO, Klingstedt C. Paravertebral block during cholecystectomy, Effects on circulatory and hormonal responses. British Journal of Anesthesia 1988; 61: 652-656.
- Gordon NH, Scott DB, Perey RIW. Modification of plasma corticosteroid concentrations during and after surgery by epidural blockade. British Medical Journal 1973; 1: 581.
- Kato M, Suzuki H, Murakami M and at all. Elevated plasma levels of IL-6, IL-8 and granulocyte colony-stimulating factor during and after major abdominal surgery; J Clin Anesth 1997; 9: 293-8
- Kehlet H. Stress free anesthesia and surgery Acta Anesthesiol Scand. 1979; 23: 503.

22. Helmy SAK, Wahlay MAM and M. El Nawaway The effect of anaesthesia and surgery on plasma cytokine production. *Anaesthesia*. 1999; 54: 773-738
23. Hogevoid HE, Lyberg T, Kahler H, et al. Changes in plasma IL-1 β , TNF- α and IL-6 after total hip replacement surgery in general or regional anaesthesia. *Cytokine* 2000; 12: 1156-9
24. Shimada M, Winchurch RA, Beloucif S and Robotham JM. Effect of anaesthesia and surgery on plasma cytokines levels. *J Crit. Care* 1993; 8: 109-16
25. Crozier TA, Muller JE, Quittkat D, et al. Effect of Anaesthesia on the Cytokine Responses to Abdominal Surgery *BJA*. 1994; 72: 280-5

Kabul Tarihi:06.04.2005