

## KABG Cerrahisinde Etomidat ve Propofol İndüksiyonunun Hemodinamik ve Endokrin Yanıt Üzerine Etkileri

### *The Effects of Etomidate and Propofol Induction on Hemodynamic and Endocrine Response Undergoing CABG Surgery*

Tülay HOŞTEN, Mine SOLAK, Levent KILIÇKAN, Dilek ÖZDAMAR, Kamil TOKER

*Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Kocaeli*

**Başvuru tarihi / Submitted:** 07.10.2006 **Kabul tarihi / Accepted:** 05.01.2007

**Amaç:** Bu çalışmada elektif koroner arter baypas grefti (KABG) planlanan hastalarda, propofol ve etomidatla indüksiyonun hemodinamik ve endokrin stres yanıt üzerine etkileri araştırıldı.

**Hastalar ve Yöntemler:** Hastane etik kurul onayı alındıktan sonra, American Society of Anesthesiologists (ASA) II-III statüsünde elektif koroner arter baypas cerrahisi yapılacak 40 hasta çalışmaya alındı. Hastalar anestezi indüksiyonunda propofol (grup P) veya etomidat (grup E) alacak şekilde rastgele iki gruba ayrıldı. Anestezi idamesi %1 izofloran, %50 azotprotoksit, %50 oksijenle yapıldı.

**Bulgular:** Grup E anestezi indüksiyondan itibaren hemodinamik açıdan grup P'den daha stabil seyretti ( $p<0.05$ ). İki grupta glukoz yanıtı açısından anlamlı bir fark yoktu. Adrenokortikotrop hormon (ACTH) seviyesinde kontrol ve t4 ölçümlerinde iki grup arasında anlamlı fark olduğu görüldü ( $p<0.05$ ). Kan kortizol seviyesi grup P'de indüksiyondan sonra kontrol değerine göre anlamlı olarak azaldı ( $p<0.05$ ) fakat kardiyopulmoner baypasla (KPB) yükseldi. Grup E'de KPB süresince de anlamlı olarak düşmeye devam etti ( $p<0.05$ ).

**Sonuç:** Etomidat KABG'de anestezi indüksiyonunda sağladığı hemodinamik stabilite nedeniyle propofole tercih edilebilir. Etomidat geçici bir süreyle kortizol sekresyonunda inhibisyona neden olmuştur, bu inhibisyon KABG'ye bağlı stres yanıtın önlenmesinde faydalı olabilir.

**Anahtar Sözcükler:** Anestezikler; propofol; etomidat; KABG; stres yanıt; kortizol.

**Objectives:** Effects of propofol and etomidate induction on hemodynamic and endocrine stress response in patients undergoing elective coronary artery bypass graft (CABG) surgery were investigated in this study.

**Patients and Methods:** After the approval of the local ethics committee was obtained, forty, American Society of Anesthesiologists (ASA) status II-III patients undergoing scheduled coronary artery bypass surgery were enrolled in the study. Patients were allocated randomly to receive either propofol or etomidate for anesthesia induction. Anesthesia was maintained in both groups with 1% isoflurane, 50% nitrous oxide and 50% oxygen.

**Results:** Hemodynamically, Group E was more stable than Group P following induction of anesthesia ( $p<0.05$ ). There were no significant differences between the groups in terms of glucose response. There was a significant difference in Adrenocorticotrophic hormone (ACTH) levels between the groups in control and t4 measurements ( $p<0.05$ ). In group P, levels of blood cortisol significantly decreased after induction ( $p<0.05$ ) but increased with Cardio Pulmonary By-pass (CPB). In group E, significant decrements in cortisol levels continued also during CPB, ( $p<0.05$ ).

**Conclusion:** Etomidate may be preferred to propofol for the induction of anesthesia in CABG because of its hemodynamic stability. Etomidate inhibited cortisol secretion temporarily and this inhibition may be useful to prevent stress response due to CABG surgery.

**Key Words:** Anaesthetics; propofol; etomidate; CABG; stress response; cortisol.

Kardiyak cerrahi endojen katekolaminlerin ve stres hormonlarının oldukça fazla salgılanmasına neden olan bir cerrahi türüdür.<sup>[1-3]</sup> Pek çok çalışma kardiyak cerrahi uygulanan hastalarda stres yanıtın azaltılmasının ameliyat sonrası morbiditenin azalmasına katkıda bulunacağını doğrulamaktadır.<sup>[4]</sup> Stres hormonlarında meydana gelen yükselmeler ameliyat sonrası dönemde miyokardın oksijen sunumu ile tüketimi arasındaki dengenin bozulmasına ve immün sistemde bozulmalara neden olurlar.<sup>[5,6]</sup> Anestezi ve cerrahi bir yandan stres oluşturarak endokrin ve metabolik değişikliğe neden olurken, diğer yandan da uygulanan anestezi yöntemi bu yanıtı azaltabilir hatta önleyebilir.<sup>[7]</sup> Etomidat ve propofol KABG'de kullanılan anestezik ajanlardır. Propofol etkisinin hızlı başlaması ve sonlanması, birikici etkisinin olmaması gibi özelliklerinden dolayı tercih edilen bir ajandır. Ancak yapılan çalışmalarda doza ve plazma konsantrasyonuna bağlı olarak miyokardiyal depresyon ve vazodilatasyon yapıcı etkisinin olduğu belirtilmiştir.<sup>[8]</sup> Etomidat hemodinamik açıdan stabil bir ajan olmakla beraber tek bir dozla bile geçici adrenal supresyonu oluşturduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır.<sup>[9,10]</sup>

Çalışmamızda KABG cerrahisi planlanan hastalarda anestezi indüksiyonunda düşük doz fentanille kombine ederek uyguladığımız propofol ile etomidatın hemodinamik ve KPB'ye bağlı endokrin yanıt üzerine olan etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

## HASTALAR VE YÖNTEMLER

Bu ileriye dönük çalışma, elektif KABG cerrahisi yapılacak 35-75 yaş arası, ejeksiyon fraksiyonu (EF) %30 ve üzerinde, ASA II-III 40 hasta da gerçekleştirildi. Hastane etik komitesi ve hastaların onayı alındı. Daha önceden tespit edilmiş endokrin hastalığı, karaciğer ve böbrek fonksiyon bozukluğu olanlar çalışma dışı bırakıldı. Tüm hastalar ameliyat sabahına kadar kardiyak ilaçlarını almaya devam etti ve diurnal ritim nedeniyle sabah saatlerinde ameliyata alındı. Premedikasyon için ameliyattan 30 dk önce 0.08 mg/kg intramusküler midazolam uygulandı. Hastalar ameliyat salonuna alındıktan sonra yüz maskesiyle oksijen verilirken antekübital

bölgeden periferik damar yolu açıldı ve standart II derivasyonda EKG ve pulse oksimetre bağlantısı yapılarak monitörize edildi (Datex Ohmeda AS/3 ADU 40051739, Bromma, Sweden 1999). Hastalara intravenöz (İV) 1 µg/kg fentanil verildikten sonra lokal anestezi altında arteriyel ve pulmoner arter kateteri (Opticath 7.5 F, 110 cm, P7110 Abbott lab., USA) takıldı. Kalp atım hızı (KAH), sistolik (SAB), diyastolik (DAB) ve ortalama arter basınçları (OAB) izlenmeye başlandı. Çalışmaya dahil olan 40 hasta zarf çekme usulüne göre 20'şer kişilik iki gruba ayrıldı. Anestezi indüksiyonunda grup P'ye İV 2 mg/kg propofol (Abbott., North Chicago) ve 1 µg/kg fentanil (Abbott, North Chicago), Grup E'ye ise 0.3 mg/kg etomidat lipuro (B. Braun Melsungen, Germany) ve 1 µg/kg fentanil verildi. Veküronyum (N. V. Organon Oss, Holland) 0.1 mg/kg İV verildikten sonra hastalar entübe edilerek EtCO<sub>2</sub> 35-40 mmHg olacak şekilde kontrollü solunum uygulandı. Kalp atım hızı ve OAB, indüksiyondan önce (kontrol), indüksiyondan sonra (1, 2. dk) ve entübasyondan sonra (5, 10. dk) olacak şekilde kaydedildi. Glukoz, kortizol ve adrenokortikotrop hormon (ACTH) seviyesi için kan örnekleri indüksiyondan önce ve sonra (kontrol, t<sub>1</sub>), krosklempten sonra (t<sub>2</sub>), cerrahi sonunda (t<sub>3</sub>) ve ameliyattan sonra 24. saatte (t<sub>4</sub>) toplandı. Hipotansiyon (sistolik arter basıncının kontrol değerinin %20'nin altında olması) gelişmesi durumunda önce hızlı sıvı replasmanı (kolloid 5-10 ml/kg) yanıt alınamayınca 50 µg norepinefrin İV yavaş bolus şeklinde uygulandı. Anestezi idamesi O<sub>2</sub>/N<sub>2</sub>O ve isofluranla sağlandı. Replasman sıvısı olarak %0.9 NaCl kullanıldı. Ekstra korporeal dolaşım (EKD) sırasında hafif hipotermi (32-35 °C), membran oksijenatör, nonpulsatil akım tekniği uygulandı, OAB 50-70 mmHg, hematokrit %21-24 arasında tutuldu. Ameliyata alınan olguların ameliyatları standart cerrahi teknik ile aynı cerrahi ekip tarafından gerçekleştirildi. Kros-klemp süresi (KK), EKD süresi, cerrahi süre ve anestezi süreleri kaydedildi. Alınan kan örnekleri serumlarına ayrılarak glukoz seviyesi ölçümü yapıldıktan sonra diğer ölçümler için -80 °C'de saklandı ve daha sonra aynı anda çözündürülerek ölçümler yapıldı. Glukoz ölçümü Abbott-Aeroset otomatik analizöründe enzi-

**Tablo 1. Olguların demografik verileri ve ameliyat öncesi ilaç kullanımı (Ort±SS)**

	Grup P	Grup E
Hasta sayısı (n)	20	20
Yaş (yıl)	59.4±9.36	60.15±10.62
Cinsiyet (K/E)	7/13	5/15
Vücut yüzey alanı (m <sup>2</sup> )	1.88±0.14	1.84±0.11
Beta bloker (n)	11	13
Nitrat (n)	20	18
Ca kanal blokeri (n)	12	14
ACE inhibitörü (n)	6	5

ACE: Angiotensin converting enzyme.

matik yöntem (heksokinaz) ile yapıldı. Beklenen değerler 70-105 mg/dl arası kabul edildi. Kortizol, immülitte one analizörü'nde, immülitte kortizol kitleriyle kemilüminesan enzim immünasay ölçüm yöntemi ile çalışıldı. Beklenen değerler sabah saatleri için 5-25 µg/dl kabul edildi. Adrenokortikotrop hormon ölçümü immülitte one analizöründe, immülitte ACTH kitiyle, kemilüminesan enzim immünasay ölçüm yöntemi ile yapıldı. Beklenen değerler 0-46 pg/dl olarak kabul edildi.

İstatistiksel analizlerde SPSS 10.0 paket programı kullanıldı. İki grup halinde sunulan verilerin normallik analizlerinde Kolmogorov-Smirnov testleri yapıldı. Değerlendirmedeki parametrelerin normal dağılıma uyduğu belirlendikten sonra gruplar arası ve grup içi farklılık analizleri yapıldı. Varyans homojenliği Levene's test ile elde edildi. Gruplar arası incelemelerde Independent t-test ve Sphericity Assuming'ten

yararlanılırken, grup içi ölçümlerde de ANOVA ve Bonferroni testleri kullanıldı. Normal dağılıma uymayan parametrelerde ise parametrik olmayan testlerden Mann-Whitney U-test kullanıldı. Sonuçlar tablolarda aritmetik ortalama ve standart sapma (SS) olarak verildi. Olasılık değerinin p<0.05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Gruplar arasında demografik veriler, ameliyat öncesi medikasyon ve ameliyat bulguları açısından anlamlı bir fark bulunmadı (Tablo 1, 2). Her iki grupta da KAH azaldı, gruplar arasında bu bakımdan anlamlı farklılık saptanmadı (p=0.899) (Tablo 3). Grup içi karşılaştırmalarda ise KAH'da görülen azalma grup P'de tüm zamanlarda kontrol değerine göre istatistiksel olarak anlamlı bulunurken (p<0.05), grup E'de 2. dk. ölçümü hariç (p=0.140), diğer zamanlarda anlamlıydı (p<0.05) (Tablo 4, Şekil 1).

Gruplar arası karşılaştırmada OAB'de grup P'de 1, 2. ve 5. dk'larda meydana gelen düşme grup E'ye göre daha fazlaydı (p<0.05) (Tablo 5). Hipotansiyonun ardından hızlı volüm replasmanına yanıt alınamayınca grup P'de sekiz, grup E'de ise iki hastaya vazopresör ajan kullanıldı. Grup içi değerlendirmede OAB'de her iki grupta da kontrol değerlerine göre bir düşüş olduğu gözlemlendi. Grup P'deki azalmalar tüm zamanlarda kontrol değerine göre istatistiksel olarak anlamlı idi (p<0.05). Grup E'de ise 5. dk hariç (p=0.439), diğer zamanlardaki azalışlar anlamlı bulundu (p<0.05) (Tablo 6, Şekil 2).

**Tablo 2. İntraoperatif bulgular**

	Grup P	Grup E	Toplam (Ort±SS)
Cerrahi süre (dk)	316.5±64.26	329.5±74.18	323±75.33
KK süresi (dk)	78.5±32.58	75.6±41.76	76.8±33.61
EKD süresi (dk)	116.3±49.89	111.7±52.25	112.8±43.64
Anestezi süresi (dk)	335±57.69	347.7±57	343.5±61
Vazopresör ajan (n)	8	2	10/40
İnotrop desteği (n)	12	14	26/40
Toplam fentanil tüketimi (µg)	1400	1410	2810

KK: Kros klemp; EKD: Ekstra korporeal dolaşım.

**Tablo 3. Kalp atım hızında gruplar arası farklılaşma**

	Grup P (Ort±SS)	Grup E (Ort±SS)	<i>p</i>
Kontrol	76.25±14.58	72.90±10.66	0.412
1. dakika	65.60±11.84	67.10±11.68	0.689
2. dakika	63.35±10.26	68.10±13.18	0.211
5. dakika	62.70±9.97	61.40±12.80	0.722
10. dakika	58.25±11.28	54.55±11.53	0.311
Gruplar arası farklılaşma	-	-	0.899

Kortizol düzeyi gruplar arasında karşılaştırıldığında, her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edildi ( $p=0.000$ ). İki grup arasındaki bu farklılık  $t_2$  ve  $t_3$  ölçümlerinde gerçekleşti ( $p<0.05$ ) (Tablo 7). İndüksiyonla düşen kortizol düzeyi grup P'de krosklemp konulmasıyla yükselmeye başlarken, grup E'de düşmeye devam etti ve aralarındaki farklılık anlamlı şekilde açıldı ( $p<0.05$ ). Cerrahi sonunda grup P'de kortizol seviyesi grup E'ye göre anlamlı derecede yüksekti ( $p<0.05$ ) (Şekil 3). Kortizol düzeyinin grup içi karşılaştırmasında, grup P'de  $t_1$ 'de istatistiksel olarak anlamlı kabul edilen bir azalma ( $p<0.05$ ), hemen ardından da anlamlı olmayan yükselme görüldü. Grup E'de

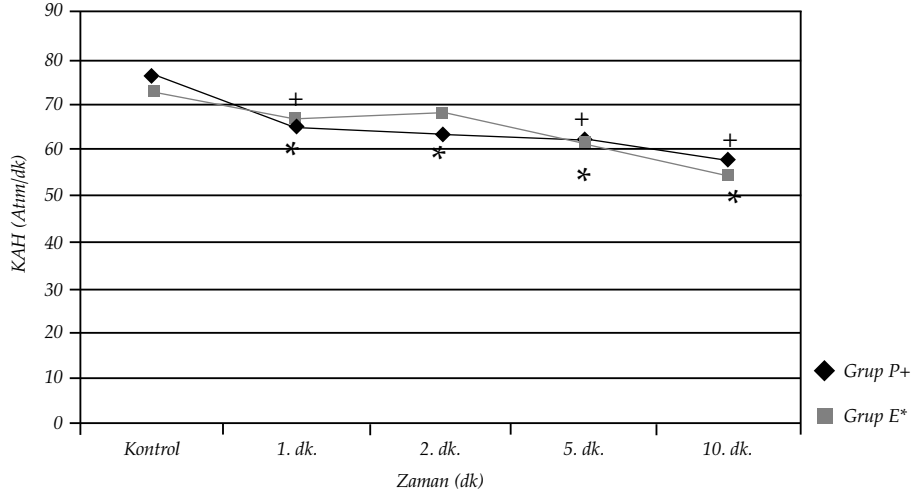
ise kortizol seviyesindeki düşme  $t_2$  ve  $t_3$ 'te de devam etti,  $t_2$ 'deki düşüş istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ( $p<0.05$ ). Kortizol seviyesi her iki grupta  $t_3$ 'ten itibaren anlamlı olarak yükselmeye başladı ( $p<0.05$ ) (Tablo 8, Şekil 4).

Adrenokortikotrop hormon seviyesinin gruplar arası incelemesinde, kontrol ve  $t_1$  verilerinin normal dağılıma uymadığı belirlendi, Mann-Whitney U-testinden sonra kontrol ve  $t_4$  zamanlarında grup P ve grup E arasında istatistiksel olarak fark olduğu görüldü ( $p=0.030$ ) (Tablo 9). Adrenokortikotrop hormon grup içinde incelendiğinde her iki grupta da  $t_1$  ve  $t_4$  ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı olmayan,  $t_2$  ve  $t_3$  değerleri ise istatistiksel olarak anlamlı bir yükselme gösterdi ( $p<0.05$ ) (Tablo 10, Şekil 5).

Glukoz düzeyi gruplar arası incelemede hem kontrol hem de diğer ölçüm zamanlarında her iki grup arasında anlamlı bir farklılık göstermedi ( $p=0.928$ ) (Tablo 11). Grup içi karşılaştırmalarda ise her iki grupta da kontrol değerlerine göre belirli bir yükselme olduğu gözlemlendi. Grup P'de  $t_1$  hariç tüm ölçüm zamanlarında, grup E'de ise tüm zamanlarda kontrol değerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede arttı ( $p<0.05$ ) (Tablo 12, Şekil 5). Glukoz en yüksek seviyeye cerrahi sonunda ulaştı ve 24. saatte de

**Tablo 4. Kalp atım hızında gruplar içi değişim**

	Grup P			Grup E		
	Ortalamalar farkı	Değişim yüzdesi	<i>p</i>	Ortalamalar farkı	Değişim yüzdesi	<i>p</i>
Kontrol						
-1. dakika	-10.65	-14	0.001	-5.8	-8.0	0.010
-2. dakika	-12.9	-16.9	0.000	-4.8	-6.6	0.140
-5. dakika	-13.55	-17.8	0.002	-11.5	-15.8	0.000
-10. dakika	-18	-23.6	0.000	-18.35	-25.2	0.000
1. dakika						
-2. dakika	-2.25	-3.4	1.000	1	1.5	1.000
-5. dakika	-2.9	-4.4	0.898	-5.7	-8.5	0.156
-10. dakika	-7.35	-11.2	0.000	-12.55	-18.7	0.000
2. dakika						
-5. dakika	-0.65	-1.0	1.000	-6.7	-9.8	0.274
-10. dakika	-5.1	-8.1	0.128	-13.55	-19.9	0.0000
5. dakika						
-10. dakika	-4.45	-7.1	0.027	-6.85	-10.2	0.007



Şekil 1. Gruplara göre kalp atım hızı değişiklikleri (KAH). +: Grup P'de kontrol değerine göre karşılaştırma ( $p<0.05$ ); \*: Grup E'de kontrol değerine göre karşılaştırma ( $p<0.05$ ).

kontrol değerine göre anlamlı olarak yüksek seyretti ( $p<0.05$ ).

## TARTIŞMA

Bu çalışmada, KABG cerrahisinde etomidat indüksiyonuyla daha stabil bir hemodinami sağlandığı, etomidatın indüksiyon dozunda uygulanmasıyla kortizol seviyesinde azalmaya neden olduğu ve bu azalmanın KPİ süresince de devam ettiği, ancak cerrahi sonunda kontrol değerlerine ulaştığı sonucuna varılmıştır. Her iki grupta da EKD, KK, anestezi ve cerrahi süreleri, ameliyat süresince opioid tüketimi benzer olmasına rağmen glukoz yanıtında herhangi bir farklılık görülmezken, kortizol yanıtı farklı olmuştur. Gruplar arasında ACTH yanıtında ise, kontrol ve  $t_1$  ölçümlerinden elde edilen verilerin normal dağılıma uymamasıyla açıklanabilen, istatistiksel olarak anlamlı sayılabilecek fark bulunmuştur. Ancak ACTH yanıtı grup içinde incelendiğinde her iki grupta da benzer şekilde yükseldiği görülmüştür. Çalışmanın sonunda ameliyat sonrası 24. saatte halen glukoz ve kortizol seviyelerinin yüksek seyrettiği görülmüştür, bu durum ameliyat sonrası erken dönemde de hastanın stres yanıtı açısından risk altında olduğunu göstermektedir.

Koroner arter baypas greftinde anestezi indüksiyonu olası hemodinamik değişiklikler nedeniyle önemlidir. Bu değişiklikler kardiyak rezervi kısıtlı hastalarda durumun daha da kötü-

leşmesine neden olabilir. İlerleyen dönemde KPİ'nin başlamasıyla kan epinefrin, norepinefrin ve kortizol konsantrasyonlarının artması<sup>[3,11,12]</sup> ve bu hormonların ameliyat sonrası dönemde de değişik derecelerde yüksek seyretmesi nedeniyle katabolizma artar, miyokardiyal oksijen sunumuyla tüketimi arasındaki denge bozulur ve immün sistem etkilenerek sistemik ve zararlı etkiler ortaya çıkar.<sup>[5,6]</sup> Kardiyak cerrahi sonrası kalıcı hasarın önlenmesi stres yanıtını engellenmesiyle mümkün olabilir.<sup>[4,13]</sup> Bunun için yüksek doz İV opioid, yüksek torakal epidural anestezi ve genel anesteziyle kombine intratekal anestezi gibi anestezi yöntemleri kullanılmıştır.

Çalışmamızda indüksiyonda propofol ve etomidat kullanılan her iki grupta da KAH

Tablo 5. Ortalama arteriyel basınçta gruplar arası farklılaşma

	Grup P (Ort±SS)	Grup E (Ort±SS)	p
Kontrol	114.4±23.73	107.8±12.3	0.276
1. dakika	71.30±11.89	93.80±16.04	0.000
2. dakika	69.85±10.35	83.85±16.65	0.003*
5. dakika	79.50±13.90	99.20±21.20	0.001*
10. dakika	75.05±16.40	78.90±14.99	0.443
Gruplar arası farklılaşma	-	-	0.005

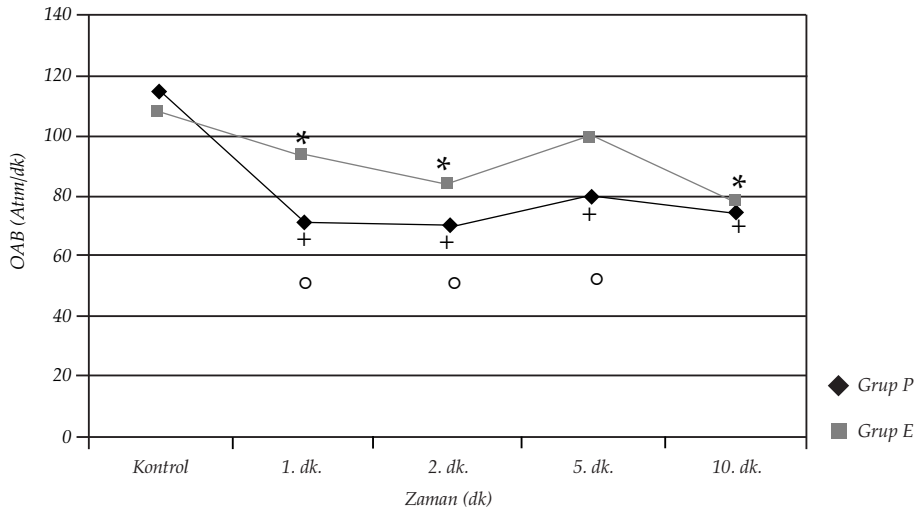
\*İki grubun varyansları eşit değil.

**Tablo 6. Ortalama arteriyel basınçta gruplar içi değişim**

	Grup P			Grup E		
	Ortalamlar farkı	Değişim yüzdesi	<i>p</i>	Ortalamlar farkı	Değişim yüzdesi	<i>p</i>
Kontrol						
-1. dakika	-43.15	-37.7	0.000	-14	-13.0	0.000
-2. dakika	-44.55	-38.9	0.000	-23.95	-22.2	0.000
-5. dakika	-34.95	-30.6	0.000	-8.65	-8.0	0.439
-10. dakika	-39.35	-34.4	0.000	-28.9	-26.8	0.000
1. dakika						
-2. dakika	-1.4	-2.0	1.000	-9.95	-10.6	0.021
-5. dakika	8.2	11.5	0.194	5.35	5.7	1.000
-10. dakika	3.8	5.3	1.000	-14.9	-15.9	0.007
2. dakika						
-5. dakika	9.6	13.7	0.288	15.3	18.2	0.022
-10. dakika	5.2	7.4	1.000	-4.95	-5.9	1.000
5. dakika						
-10. dakika	-4.4	-5.5	1.000	-20.25	-20.4	0.001

anestezi indüksiyonundan itibaren kontrol değerlerine göre anlamlı olarak azalmıştır. Williams ve ark.<sup>[14]</sup> 2 mg/kg propofole ilave 10 µg/kg fentanil ile KAH'de tespit ettikleri azalmayı fentanile bağlarken, Patrick ve ark.da<sup>[15]</sup> yalnızca 1.5 mg/kg propofolle aynı sonucu elde etmişlerdir. Stephan ve ark.<sup>[16]</sup> ise KABG'de propofol ile indüksiyondan sonra KAH'nin arttığını ve fentanille dahi kontrol değerlerine inmediğini göstermişlerdir. AL-Khudhairi ve ark.da<sup>[17]</sup> KABG'de 2

mg/kg propofolun ardından, ameliyat öncesi dönemde beta bloker kullanıyor olmalarına rağmen KAH'de anlamlı artış tespit etmişlerdir. Bu çalışmada KAH'de artmanın nedeni indüksiyon sırasında hastaların spontan solunumda olmaları nedeniyle yükselen PaCO<sub>2</sub> değerleri ve propofolün Cremopher-EL formuyla ilişkilendirilmiştir. Çünkü propofolün farklı formülasyonları KAH'de farklı yanıtlara neden olabilir. Propilen glikol refleksi bradikardiye yol açarken, di-



**Şekil 2.** Gruplara göre ortalama arteriyel basınç değişiklikleri (OAB). +: Grup P'de kontrol değerine göre karşılaştırma ( $p < 0.05$ ); \*: Grup E'de kontrol değerine göre karşılaştırma ( $p < 0.05$ ); °: Gruplar arası karşılaştırma eş zamana göre karşılaştırma ( $p < 0.05$ ).

**Tablo 7. Kortizol düzeyinde gruplar arası farklılaşma**

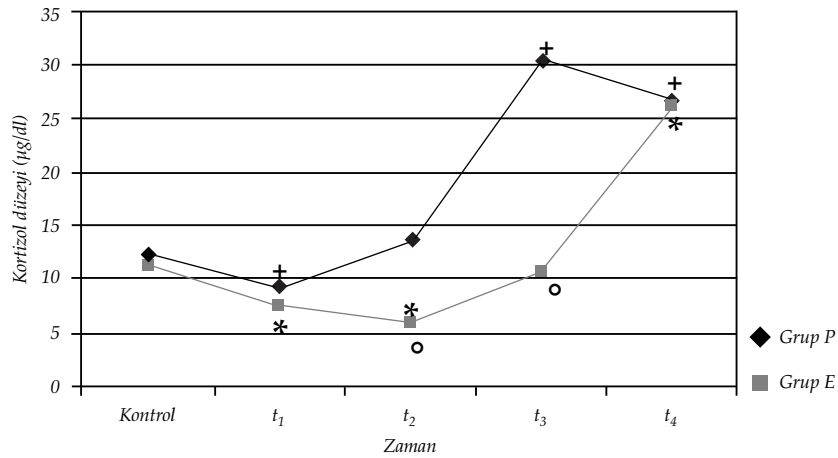
	Grup P (Ort±SS)	Grup E (Ort±SS)	p
Kontrol	12.2±3.35	11.2±4.44	0.404
t <sub>1</sub>	9.3±3.57	7.7±3.39	0.154
t <sub>2</sub>	13.5±4.11	6.0±3.13	0.000*
t <sub>3</sub>	30.4±12.5	10.8±6.13	0.000*
t <sub>4</sub>	26.9±11.23	26.2±10.79	0.845
Gruplar arası farklılaşma	-	-	0.000

\*: İki grubun varyansları eşit değil. Kontrol: İndüksiyondan önce; t<sub>1</sub>: İndüksiyondan sonra; t<sub>2</sub>: Krosklempten sonra; t<sub>3</sub>: Cerrahi sonunda; t<sub>4</sub>: Ameliyattan sonra 24. saatte.

isopropilfenol KAH'yi değiştirmez ya da hafifçe azaltabilir. Çalışmamızda kullandığımız propofol formülasyonu 2,6 di-isopropilfenol içermektedir. Kling ve ark.<sup>[18]</sup> KABG'de fentanil ve etomidat indüksiyonundan sonra KAH'de azalma tespit etmişler ancak bu azalmanın propofol ve fentanil kullanılan diğer gruba göre daha az olduğunu belirtmişlerdir. Williams ve ark.<sup>[14]</sup> ile Wang ve ark.<sup>[19]</sup> ise etomidat ve fentanil indüksiyonunun ardından KAH'de görülen azalmanın propofol kullanılan grupla benzer olduğunu söylemişlerdir. Çalışmamızda propofol kullandığımız grupta 11 hastanın, etomidat kullandığımız grupta ise 13 hastanın beta bloker kullanıyor olması, her iki grupta KAH'nin azalmasında etkili olabilir. Ancak indüksiyonda kulandı-

ğımız opioid dozunun düşük olması nedeniyle KAH'de meydana gelen azalmada opioidin etkisinin olmadığını düşünmekteyiz.

Propofolle anestezi indüksiyonu genellikle sistemik arteriyel basıncın düşmesine neden olur. Bazı çalışmalarda KABG'de fentanil ve propofolle indüksiyondan sonra sistemik arteriyel basınçta anlamlı düşme tespit edilmiş, propofol ve fentanil kombinasyonu özellikle kardiyak rezervi sınırlı hastalarda hipotansiyon yapıcı etkisinden dolayı tavsiye edilmemiştir.<sup>[20,21]</sup> Criado ve ark.<sup>[22]</sup> premedikasyon yapılmamış hastalarda yalnız etomidat kullanarak indüksiyondan sonra arteriyel basınçlarda anlamlı azalma tespit ederken, Kling ve ark.<sup>[18]</sup> KABG'de fentanil ve etomidat ile indüksiyondan sonra arteriyel kan basıncında anlamlı bir değişim olmadığını, propofol ve fentanil kullanılan diğer grupta ise sistemik arteriyel basınçta, etomidat grubuna göre belirgin derecede düşme olduğunu göstermişlerdir. Çalışmamızda her iki grupta da OAB indüksiyonu izleyen tüm dönemlerde kontrol değerlerine göre anlamlı olarak düşmüş, OAB'de görülen düşme propofol grubunda daha fazla olmuştur. Bu da propofolün sistemik arteriyel basıncı düşürücü etkisinin etomidata göre daha fazla olduğunu gösteren çalışmalarla uyum göstermektedir.<sup>[23]</sup> Hipotansiyon nedeniyle grup P'de sekiz, grup E'de ise iki hastaya vazopressör ajan kullanılmıştır. Bu sonuç



**Şekil 3.** Gruplara göre kortizol düzeyindeki değişiklikler. Kontrol: İndüksiyondan önce; t<sub>1</sub>: İndüksiyondan sonra; t<sub>2</sub>: Krosklempten sonra; t<sub>3</sub>: Cerrahi sonunda; t<sub>4</sub>: Ameliyattan sonra 24. saatte. +: Grup P'de kontrol değerine göre karşılaştırma (p<0.05); \*: Grup E'de kontrol değerine göre karşılaştırma (p<0.05); °: Gruplar arası karşılaştırmada eş zamana göre karşılaştırma (p<0.05).

**Tablo 8. Kortizol düzeyinde gruplar içi değişim**

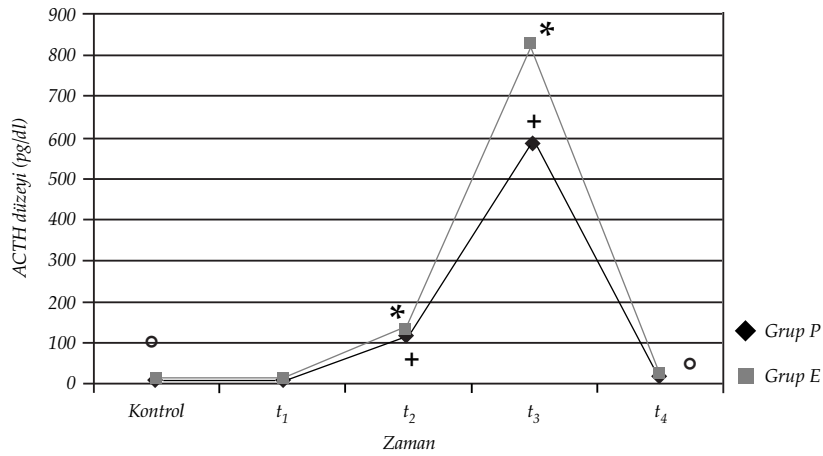
	Grup P			Grup E		
	Ortalamalar farkı	Değişim yüzdesi	p	Ortalamalar farkı	Değişim yüzdesi	p
Kontrol						
t <sub>1</sub>	-2.7	-22.4	0.000	-3.5	-30.9	0.001
t <sub>2</sub>	1.7	13.8	1.000	-5.2	-46.2	0.002
t <sub>3</sub>	18.3	150.1	0.000	-0.4	-3.6	1.000
t <sub>4</sub>	14.8	121.2	0.000	15.1	135.0	0.000
t <sub>1</sub>						
t <sub>2</sub>	4.4	47.5	0.023	-1.7	-22.1	1.000
t <sub>3</sub>	21.1	226.4	0.000	3.1	39.6	0.607
t <sub>4</sub>	17.5	188.5	0.000	18.5	240.3	0.000
t <sub>2</sub>						
t <sub>3</sub>	16.6	123.2	0.000	4.8	79.2	0.001
t <sub>4</sub>	13.1	97.1	0.003	20.2	336.7	0.000
t <sub>3</sub>						
t <sub>4</sub>	-3.5	-11.6	1.000	15.5	143.7	0.000

Kontrol: İndüksiyondan önce; t<sub>1</sub>: İndüksiyondan sonra; t<sub>2</sub>: Krosklempten sonra; t<sub>3</sub>: Cerrahi sonunda; t<sub>4</sub>: Ameliyattan sonra 24. saatte.

propofol indüksiyonunun ardından vazopresör ajan kullanma ihtiyacının arttığını bildiren başka bir çalışmayla da uyumludur.<sup>[21]</sup>

Kardiyopulmoner baypas sırasında oluşan hipotermi, hemodilüsyon, hipotansiyon, hipovolemi, nonpulsatil kan akımı, miyokardiyal iskemi ve doku hipoperfüzyonu gibi anormal fizyolojik süreç, adrenerjik yanıtın daha fazla artı-

şına neden olmaktadır. Kardiyopulmoner baypas, cerrahiye kortizol ve ACTH yanıtını da değiştirir. Kortizol ve ACTH konsantrasyonları KPB'nin başlamasıyla artmakla birlikte, oluşan hemodilüsyon sonucu total plazma kortizol konsantrasyonları relatif olarak düşer.<sup>[24,25]</sup> Kardiyopulmoner baypas süresince kortizol kontrol değerlerinin üzerine çıkar, KPB'den sonra 48 saat süreyle yüksek seyredir.<sup>[26,27]</sup> Kortizol ve



**Şekil 4.** Gruplara göre adrenokortikotrop hormon değişiklikler. Kontrol: İndüksiyondan önce; t<sub>1</sub>: İndüksiyondan sonra; t<sub>2</sub>: Krosklempten sonra; t<sub>3</sub>: Cerrahi sonunda; t<sub>4</sub>: Ameliyattan sonra 24. saatte. +: Grup P'de kontrol değerine göre karşılaştırma (p<0.05); \*: Grup E'de kontrol değerine göre karşılaştırma (p<0.05); °: Gruplar arası karşılaştırmada eş zamana göre karşılaştırma (p<0.05).



**Tablo 9. Adrenokortikotrop hormon'da gruplar arası farklılaşma**

	Grup P (Ort±SS)	Grup E (Ort±SS)	p
Kontrol	10.7±2.74	13.4±8.52	0.026**
t <sub>1</sub>	14.5±11.63	17.7±12.26	0.371**
t <sub>2</sub>	116.7±98.39	126.5±77.8	0.729
t <sub>3</sub>	586.3±453.5	830.3±441.3	0.097
t <sub>4</sub>	13.0±4.38	23.1±16.77	0.016*
Gruplar arası farklılaşma	-	-	0.030

\*: İki grubun varyansları eşit değil; \*\*: Normal dağılıma uymadığı için Mann-Whitney U-testi kullanılmıştır; Kontrol: İndüksiyondan önce; t<sub>1</sub>: İndüksiyondan sonra; t<sub>2</sub>: Krosklempten sonra; t<sub>3</sub>: Cerrahi sonunda; t<sub>4</sub>: Ameliyattan sonra 24. saatte.

ACTH seviyelerinde KPB ile meydana gelen yükselmeler genel anestezinin derinleştirilmesiyle veya genel anesteziye torasik epidural anestezinin eklenmesiyle önlenabilir. Kardiyak cerrahide hormonal ve metabolik yanıtın artmış olduğu yetişkin hastalarda ameliyat sonrası komplikasyonların görülme sıklığı artmıştır.<sup>[28,29]</sup>

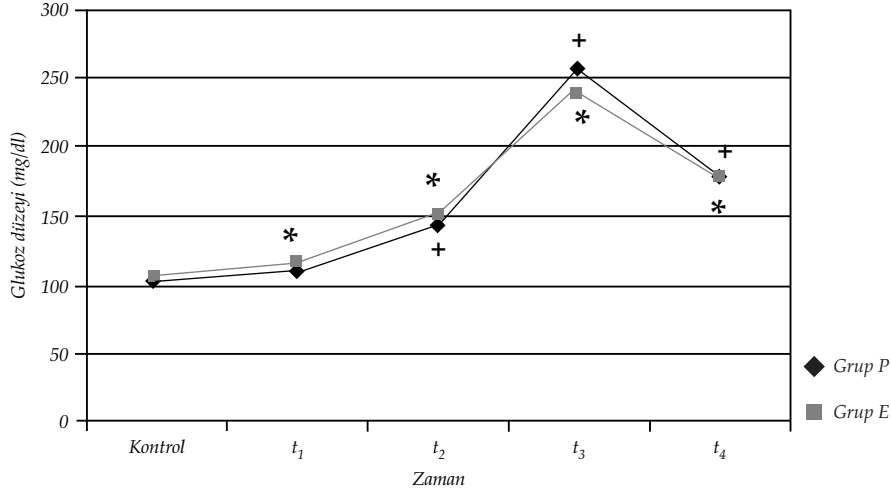
Dönmez ve ark.<sup>[30]</sup> pediyatrik kardiyak cerrahide indüksiyonda etomidat ve ketamin kullanarak kortizol ve ACTH seviyelerini karşılaştırmışlardır. Ketamin grubunda indüksiyondan

sonra kortizol seviyesi artarken, etomidat grubunda düşmüş baypas süresince de düşük seyretmeye devam etmiş ve cerrahi sonunda kontrol değerine yaklaşmıştır. Tüm zamanlarda kortizol seviyeleri etomidat kullanılan grupta ketamin grubundan belirgin olarak düşük seyretmiştir. Etomidat grubunda ACTH indüksiyondan sonra hafifçe düşmüş, KPB ile yükselmeye başlayarak cerrahi sonunda en yüksek değerine ulaşmıştır. Ketamin grubunda da ACTH seviyeleri indüksiyondan itibaren yükselme eğilimi göstermiştir. Plazma ACTH konsantrasyonları açısından her iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Yazarlar etomidatı pediyatrik kardiyak cerrahide güvenle kullanılacak bir ajan olarak belirtmişlerdir, bunun nedeni de etomidatın stres yanıtı bağı olan kortizol yükselişini önlemesi, kortizol seviyesinin normal değerlerin çok altına düşmemesi ve adrenokortikal supresyonun 24 saatten daha kısa sürmesi olarak açıklanmıştır. Crozier ve ark.<sup>[31]</sup> etomidat-fentanil ile midazolam-fentanili KABG'de karşılaştırmışlar, bu çalışmada da etomidat kullanılan grupta ekstra korporeal dolaşımdan önce kortizol seviyesi azalmış ancak ameliyat sonrası 1. saatte kontrol değerlerine ulaşmış, 6. ve 20 saatte de belirgin olarak yüksek seyretmiştir. Beta-

**Tablo 10. Adrenokortikotrop hormon'da gruplar içi değişim**

	Grup P			Grup E		
	Ortalamalar farkı	Değişim yüzdesi	p	Ortalamalar farkı	Değişim yüzdesi	p
Kontrol						
t <sub>1</sub>	4.1	38.1	1.000	4.4	32.6	0.721
t <sub>2</sub>	106.5	1000.2	0.002	113.1	847.2	0.000
t <sub>3</sub>	575.6	5405.0	0.000	817.0	6119.5	0.000
t <sub>4</sub>	2.3	21.7	0.228	9.8	73.0	0.255
t <sub>1</sub>						
t <sub>2</sub>	102.5	706.7	0.002	108.8	614.4	0.000
t <sub>3</sub>	571.6	3941.9	0.000	812.6	4591.0	0.000
t <sub>4</sub>	-1.7	-12.0	1.000	5.4	30.5	1.000
t <sub>2</sub>						
t <sub>3</sub>	469.1	402.1	0.001	703.9	556.6	0.000
t <sub>4</sub>	-104.2	-89.3	0.002	-103.4	-81.7	0.000
t <sub>3</sub>						
t <sub>4</sub>	-573.3	-97.8	0.000	-807.2	-97.2	0.000

Kontrol: İndüksiyondan önce; t<sub>1</sub>: İndüksiyondan sonra; t<sub>2</sub>: Krosklempten sonra; t<sub>3</sub>: Cerrahi sonunda; t<sub>4</sub>: Ameliyattan sonra 24. saatte.



**Şekil 5.** Gruplara göre glukoz seviyesindeki değişiklikler. Kontrol: İndüksiyondan önce; t<sub>1</sub>: İndüksiyondan sonra; t<sub>2</sub>: Krosklepten sonra; t<sub>3</sub>: Cerrahi sonunda; t<sub>4</sub>: Ameliyattan sonra 24. saatte. +: Grup P'de kontrol değerine göre karşılaştırma (p<0.05); \*: Grup E'de kontrol değerine göre karşılaştırma (p<0.05).

endorfin ve ACTH seviyeleri de etomidat grubunda belirgin olarak yüksek bulunmuştur. Bu çalışmanın sonucunda da kortizol seviyesi azalmasına rağmen, etomidatın kardiyak cerrahiye stres yanıt olarak gelişen kortizol artışını önlemede faydalı olduğu ve kortizol seviyesinde azalmanın herhangi bir kardiyovasküler dengesizliğe neden olmadığı belirtilmiştir. Fragen ve ark.<sup>[32]</sup> tiyopental, etomidat ve propofolle indüksiyondan sonra artmış ACTH seviyeleriyle beraber kortizol sekresyonunda azalma olduğunu göstermişlerdir. Çalışmacılara göre bu çalışmada etomidatla kortizol seviyelerinin azalmasına rağmen plazma epinefrin, norepinefrin ve dopamin seviyelerinin tiyopental kullanılan grupla benzer olması, etomidat kullanımına bağlı olarak stres yanıtın tamamen baskılanmadığını göstermektedir. Bir çalışmada etomidatın 11-beta hidroksilaz enzimini inhibe ederek plazmada kortizol prekürsörü olan 11-deoksikortizol ve 17-hidroksiprogesteronu artırdığı gösterilmiştir. Bu çalışmada kortizol sekresyonundaki azalma etomidatın adrenostatik etkisiyle açıklanmıştır.<sup>[33]</sup> *In vitro* çalışmalarda propofolün adrenokortikal hücrelerde adrenal steroidogenezi inhibe ettiği gösterilmiştir.<sup>[34,35]</sup> O'Flaherty ve ark.<sup>[36]</sup> propofol ile inhalasyon anestezisini karşılaştırdıkları çalışmada, her iki grupta ACTH seviyesi benzer şekilde düşmekle birlikte, kortizol seviyesi propofol grubunda daha fazla düşmüştür.

Her iki grupta da ACTH yanıtının benzer olması nedeniyle bu çalışmada propofolün kortizol seviyesini düşürücü etkisi direkt adrenal bez üzerindeki inhibisyon yapıcı etkisine bağlanmıştır. Başka bir çalışmada ise propofolün kardiyak cerrahide kullanılmasıyla kortizol seviyeleri yükselmiş, çalışmanın sonucunda propofolün adrenokortikal inhibisyon yapıcı etkisinin olmadığı belirtilmiştir.<sup>[37]</sup> Hiperglisemi KPB süresince sık karşılaşılan bir durumdur. Bunun nedeni epinefrin artışına bağlı olarak glukojenoliz, hipotermi, insülin direnci, glukoz taşınması ve kullanımında azalma, insülinin ekstra korporal dolaşımında bağlanmasıdır. Myles ve ark.<sup>[38]</sup> kardiyak cerrahide propofol indüksiyon ve infüzyonuyla baypas sonrası 4. saate kadar glu-

**Tablo 11. Glukoz düzeyinde gruplar arası farklılaşma**

	Grup P (Ort±SS)	Grup E (Ort±SS)	p
Kontrol	104.2±20.71	111.3±29.96	0.389
t <sub>1</sub>	108.6±18.71	117.8±32.83	0.285*
t <sub>2</sub>	143.4±26.07	154.3±39.18	0.309
t <sub>3</sub>	258.4±75.37	239.0±66.81	0.394
t <sub>4</sub>	179.0±48.54	175.8±63.24	0.861
Gruplar arası farklılaşma	-	-	0.928

\*: İki grubun varyansları eşit değil. Kontrol: İndüksiyondan önce; t<sub>1</sub>: İndüksiyondan sonra; t<sub>2</sub>: Krosklepten sonra; t<sub>3</sub>: Cerrahi sonunda; t<sub>4</sub>: Ameliyattan sonra 24. saatte.

**Tablo 12. Glukoz düzeyinde gruplar içi değişim**

	Grup P			Grup E		
	Ortalamalar farkı	Değişim yüzdesi	<i>p</i>	Ortalamalar farkı	Değişim yüzdesi	<i>p</i>
Kontrol						
t <sub>1</sub>	4.5	4.3	0.274	6.6	5.9	0.027
t <sub>2</sub>	39.3	37.7	0.000	43.0	38.6	0.000
t <sub>3</sub>	154.2	148.0	0.000	127.7	114.7	0.000
t <sub>4</sub>	74.8	71.8	0.000	64.6	58.0	0.000
t <sub>1</sub>						
t <sub>2</sub>	34.8	32.0	0.000	36.5	30.9	0.001
t <sub>3</sub>	149.8	137.9	0.000	121.2	102.8	0.000
t <sub>4</sub>	70.4	64.8	0.000	58.0	49.2	0.001
t <sub>2</sub>						
t <sub>3</sub>	115.0	80.2	0.000	84.7	54.9	0.000
t <sub>4</sub>	35.6	24.8	0.022	21.6	14.0	1.000
t <sub>3</sub>						
t <sub>4</sub>	-79.4	-30.7	0.003	-63.2	-26.4	0.033

Kontrol: İndüksiyondan önce; t<sub>1</sub>: İndüksiyondan sonra; t<sub>2</sub>: Krosklempten sonra; t<sub>3</sub>: Cerrahi sonunda; t<sub>4</sub>: Ameliyattan sonra 24. saatte.

koz konsantrasyonunun arttığını belirtmişlerdir. Propofol-sufentanille TİVA yapılan başka bir çalışmada da glukoz seviyesi artmış ancak bu artış inhalasyon grubuna göre daha az olmuştur. Bu çalışmayla propofolün sadece cerrahi süresince metabolik ve endokrin yanıtı engellediği belirtilmiştir.<sup>[39]</sup> Moore ve ark.nın<sup>[40]</sup> yaptığı bir çalışmada etomidatla ameliyat boyunca ve ameliyattan sonra glukoz seviyeleri yüksek seyretmiştir.

Çalışmamızda ameliyat öncesi stres döneminde kortizol seviyelerinin her iki grupta da normal sınırlar içerisinde olup yükselmemesi, midazolamla yapılan premedikasyonun yeterliliğini gösterebilir. Gruplar arasında cerrahi sonuna kadar (t<sub>3</sub>) glukoz ve ACTH yanıtında benzer durum gözlenmiştir. Glukoz ve ACTH cerrahiye ve baypasa bağlı olarak yükselmiştir. Etomidatla indüksiyondan sonra kortizol seviyesi kısa süreli düşmüş fakat bu düşmeye bağlı olarak etomidat kullanılan hasta grubunda hemodinamik dengesizlik ve inotrop kullanma ihtiyacında artma görülmemiştir. Etomidat grubunda ACTH'nin artmasına rağmen kortizol seviyesinin düşük seyretmesi etomidatın kortizol sekresyonu üzerindeki inhibisyon yapıcı etkisi-

nin adrenal bez üzerinden olmasıyla açıklanabilir. Etomidat grubunda kortizol seviyesinin KPİ süresince de düşük seyretmesi belki de KPİ'ye bağlı stres yanıtı önlemesi açısından faydalı olabilir. Bu özellikleri ve sağladığı kardiyovasküler stabilite nedeniyle etomidatın KABG cerrahisinde emniyetle kullanılacak bir ajan olduğunu düşünmekteyiz.

#### KAYNAKLAR

1. Liem TH, Booij LH, Gielen MJ, Hasenbos MA, van Egmond J. Coronary artery bypass grafting using two different anesthetic techniques: Part 3: Adrenergic responses. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1992;6:162-7.
2. Kirno K, Friberg P, Grzegorzczak A, Milocco I, Ricksten SE, Lundin S. Thoracic epidural anesthesia during coronary artery bypass surgery: effects on cardiac sympathetic activity, myocardial blood flow and metabolism, and central hemodynamics. *Anesth Analg* 1994;79:1075-81.
3. Reves JG, Karp RB, Buttner EE, Tosone S, Smith LR, Samuelson PN, et al. Neuronal and adrenomedullary catecholamine release in response to cardiopulmonary bypass in man. *Circulation* 1982;66:49-55.
4. Liem TH, Hasenbos MA, Booij LH, Gielen MJ. Coronary artery bypass grafting using two different anesthetic techniques: Part 2: Postoperative outcome. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1992;6:156-61.
5. Mangano DT, Siliciano D, Hollenberg M, Leung JM, Browner WS, Goehner P, et al. Postoperative myocardial ischemia. Therapeutic trials using inten-

- sive analgesia following surgery. The Study of Perioperative Ischemia (SPI) Research Group. *Anesthesiology* 1992;76:342-53.
6. Anand KJ, Hickey PR. Halothane-morphine compared with high-dose sufentanil for anesthesia and postoperative analgesia in neonatal cardiac surgery. *N Engl J Med* 1992;326:1-9.
  7. Kayhan Z. Klinik anestezi. İstanbul: Logos Yayıncılık. 1997.
  8. Pagel PS, Warltier DC. Negative inotropic effects of propofol as evaluated by the regional preload recruitable stroke work relationship in chronically instrumented dogs. *Anesthesiology* 1993;78:100-8.
  9. Wagner RL, White PF, Kan PB, Rosenthal MH, Feldman D. Inhibition of adrenal steroidogenesis by the anesthetic etomidate. *N Engl J Med* 1984;310:1415-21.
  10. Duthie DJ, Fraser R, Nimmo WS. Effect of induction of anaesthesia with etomidate on corticosteroid synthesis in man. *Br J Anaesth* 1985;57:156-9.
  11. Hoar PF, Stone JG, Faltas AN, Bendixen HH, Head RJ, Berkowitz BA. Hemodynamic and adrenergic responses to anesthesia and operation for myocardial revascularization. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1980;80:242-8.
  12. Gerhardt MA, Booth JV, Chesnut LC, Funk BL, el-Moalem HE, Kwatra MM, et al. Acute myocardial beta-adrenergic receptor dysfunction after cardiopulmonary bypass in patients with cardiac valve disease. Duke Heart Center Perioperative Desensitization Group. *Circulation* 1998;98(19 Suppl):II275-81.
  13. Loick HM, Schmidt C, Van Aken H, Junker R, Erren M, Berendes E, et al. High thoracic epidural anesthesia, but not clonidine, attenuates the perioperative stress response via sympatholysis and reduces the release of troponin T in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Anesth Analg* 1999;88:701-9.
  14. Williams JP, McArthur JD, Walker WE. A comparison of the hemodynamics of diprivan (propofol), thiopental and etomidate for induction of anesthesia in patients with coronary artery disease. *Semin Anesth* 1988;7(suppl 11):112-5.
  15. Patrick MR, Blair IJ, Feneck RO, Sebel PS. A comparison of the haemodynamic effects of propofol (Diprivan) and thiopentone in patients with coronary artery disease. *Postgrad Med J* 1985;61 Suppl 3:23-7.
  16. Stephan H, Sonntag H, Schenk HD, Kettler D, Khambatta HJ. Effects of propofol on cardiovascular dynamics, myocardial blood flow and myocardial metabolism in patients with coronary artery disease. *Br J Anaesth* 1986;58:969-75.
  17. Al-Khudhairi D, Gordon G, Morgan M, Whitwam JG. Acute cardiovascular changes following dispropofol. Effects in heavily sedated patients with coronary artery disease. *Anaesthesia* 1982;37:1007-10.
  18. Kling D, Laubenthal H, Borner U, Boldt J, Hempelmann G. Comparative hemodynamic study of anesthesia induction with propofol (Diprivan), thiopental, methohexital, etomidate and midazolam in patients with coronary disease. *Anaesthesist* 1987;36:541-7. [Abstract]
  19. Wang JY, Winship SM, Thomas SD, Gin T, Russell GN. Induction of anaesthesia in patients with coronary artery disease: a comparison between sevoflurane-remifentanyl and fentanyl-etomidate. *Anaesth Intensive Care* 1999;27:363-8.
  20. Haessler R, Madler C, Klasing S, Schwender D, Peter K. Propofol/fentanyl versus etomidate/fentanyl for the induction of anesthesia in patients with aortic insufficiency and coronary artery disease. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1992;6:173-80.
  21. Seitz W, Lubbe N, Schaps D, Haverich A, Kirchner E. Propofol for induction and maintenance of anesthesia during heart surgery. Results of pharmacological studies in man. *Anaesthesist* 1991;40:145-52. [Abstract]
  22. Criado A, Maseda J, Navarro E, Escarpa A, Avello F. Induction of anaesthesia with etomidate: haemodynamic study of 36 patients. *Br J Anaesth* 1980;52:803-6.
  23. Jain U, Body SC, Bellows W, Wolman R, Mangano CM, Mathew J, et al. Multicenter study of target-controlled infusion of propofol-sufentanil or sufentanil-midazolam for coronary artery bypass graft surgery. Multicenter Study of Perioperative Ischemia (McSPI) Research Group. *Anesthesiology* 1996;85:522-35.
  24. Taylor KM, Wright GS, Reid JM, Bain WH, Caves PK, Walker MS, et al. Comparative studies of pulsatile and nonpulsatile flow during cardiopulmonary bypass. II. The effects on adrenal secretion of cortisol. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1978;75:574-8.
  25. Taylor KM, Jones JV, Walker MS, Rao S, Bain WH. The cortisol response during heart-lung bypass. *Circulation* 1976;54:20-5.
  26. Flezzani P, Croughwell ND, McIntyre RW, Reves JG. Isoflurane decreases the cortisol response to cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg* 1986;65:1117-22.
  27. Lacoumenta S, Yeo TH, Paterson JL, Burrin JM, Hall GM. Hormonal and metabolic responses to cardiac surgery with sufentanil-oxygen anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 1987;31:258-63.
  28. Helman J, Browner W, Li J, Mangano D. Prognostic importance of preoperative hypertension. *Anesthesiology* 1991;75:A110.
  29. Roizen MF, Lampe GH, Benefiel DJ. Is increased operative stress associated with worse outcome? *Anesthesiology* 1987;67:A1.
  30. Dönmez A, Kaya H, Haberal A, Kutsal A, Arslan G. The effect of etomidate induction on plasma cortisol levels in children undergoing cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1998;12:182-5.
  31. Crozier TA, Schlaefer M, Wuttke W, Kettler D. TIVA with etomidate-fentanyl versus midazolam-fentanyl. The perioperative stress of coronary surgery overcomes the inhibition of cortisol synthesis caused by etomidate-fentanyl anesthesia. *Anaesthesist* 1994;43:605-13. [Abstract]
  32. Fragen RJ, Weiss HW, Molteni A. The effect of propofol on adrenocortical steroidogenesis: a comparative study with etomidate and thiopental.

- Anesthesiology 1987;66:839-42.
33. Reves JG, Glass SA, Lubarsky DA. Nonbarbiturate intravenous anesthetics. In: Miller RD, editor. Anesthesia. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000. p. 228-72.
  34. Kenyon CJ, McNeil LM, Fraser R. Comparison of the effects of etomidate, thiopentone and propofol on cortisol synthesis. Br J Anaesth 1985;57:509-11.
  35. Lambert A, Mitchell R, Robertson WR. Effect of propofol, thiopentone and etomidate on adrenal steroidogenesis in vitro. Br J Anaesth 1985;57:505-8.
  36. O'Flaherty D, Catania A, Krishnan S, Giesecke AH, Lipton JM. Total intravenous anesthesia with propofol profoundly inhibits cortisol response to stress. Anesth Analg 1992;74:S368:S223.
  37. NG A, Tan SS, Lee HS, Chew SL. Effect of propofol infusion on the endocrine response to cardiac surgery. Anaesth Intensive Care 1995;23:543-7.
  38. Myles PS, Buckland MR, Morgan DJ, Weeks AM. Serum lipid and glucose concentrations with a propofol infusion for cardiac surgery. J Cardiothorac Vasc Anesth 1995;9:373-8.
  39. Schricker T, Carli F, Schreiber M, Wachter U, Geisser W, Lattermann R, et al. Propofol/sufentanil anesthesia suppresses the metabolic and endocrine response during, not after, lower abdominal surgery. Anesth Analg 2000;90:450-5.
  40. Moore RA, Allen MC, Wood PJ, Rees LH, Sear JW. Peri-operative endocrine effects of etomidate. Anaesthesia 1985;40:124-30.