

**T.C.
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ ve REANİMASYON
ANABİLİM DALI**

**SEVOFLURAN, İSOFLURAN VE
PROPOFOL'ÜN
TİROİD FONKSİYONLARINA ETKİLERİ**

UZMANLIK TEZİ

81347

DR. RECAİ DAĞLI

TEZ DANIŞMANI : YRD. DOÇ. DR. BERRİN D. ASLAN

**SİVAS
2000**

**T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ**

TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

Bu çalışma, jürimiz tarafından Anesteziyoloji ve Reanimasyon Ana Bilim Dalı Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN : Doç. Dr. Haluk KAFALI
ÜYE : Prof. Dr. Caner MİMAROĞLU
ÜYE : Prof. Dr. Metin ŞEN
ÜYE : Yrd. Doç. Dr. Nur KUNT
ÜYE : Yrd. Doç. Dr. Berrin D. ASLAN

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

10.10.2000
Prof. Dr. Yener GÜLTEKİN
DEKAN



Bu tez Cumhuriyet Üniversitesi Senatosu'nun 05.01.1984 tarih ve 84/1 nolu kararı ile kabul edilen tez yazma yönergesine ve Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Yönetim Kurulu'nun 15.04.1993 tarih ve 93/115 sayılı kararına göre hazırlanmıştır.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
GEREÇ VE YÖNTEM.....	25
BULGULAR.....	28
TARTIŞMA.....	39
SONUÇLAR.....	49
ÖZET.....	50
KAYNAKLAR.....	51

TABLÖLAR

	Sayfa
1. Hipotiroidizm ve hipertiroidizmde kardiyak değişimler	6
2. Erişkinlerde tiroid hormon değerleri	8
3. Tiroid fonksiyon testlerinin farklı durumlarda değişimi	9
4. Sevofluran ve isofluranın fiziksel özellikleri	20
5. Yaş ve ağırlıklara göre dağılım	28
6. sT_3 değerlerinin dakikalara ve gruplara göre dağılımı	28
7. sT_4 değerlerinin dakikalara ve gruplara göre dağılımı	31
8. TSH değerlerinin dakikalara ve gruplara göre dağılımı	34

ŞEKİLLER

	Sayfa
1. Sevofluranın kimyasal formülü	13
2. İsofluranın kimyasal formülü	17
3. Propofolün kimyasal formülü	21
4. sT_3 değerlerinin dakikalara ve gruplara göre dağılımı	29
5. Sevofluran grubunda sT_3 değerlerinin dakikalara göre dağılımı	29
6. İsofluran grubunda sT_3 değerlerinin dakikalara göre dağılımı	30
7. Propofol grubunda sT_3 değerlerinin dakikalara göre dağılımı	31
8. sT_4 değerlerinin dakikalara ve gruplara göre dağılımı	32
9. Sevofluran grubunda sT_4 değerlerinin dakikalara göre dağılımı	32
10. İsofluran grubunda sT_4 değerlerinin dakikalara göre dağılımı	33
11. Propofol grubunda sT_4 değerlerinin dakikalara göre dağılımı	34
12. TSH değerlerinin dakikalara ve gruplara göre dağılımı	35
13. Sevofluran grubunda TSH değerlerinin dakikalara göre dağılımı	35
14. İsofluran grubunda TSH değerlerinin dakikalara göre dağılımı	36
15. Propofol grubunda TSH değerlerinin dakikalara göre dağılımı	37
16. Gruplar arasında anlamlı bulunan $sT_4(2)$, $sT_4(3)$ karşılaştırılması	38

GİRİŞ VE AMAÇ

Anestezinin, cerrahi strese karşı gelişen endokrin adaptasyon mekanizmalarına etkileri uzun yıllardır çalışılmış konulardan biridir. Halotan, metoksifluran ve isofluran gibi inhalasyon anesteziklerinin, tiopental gibi intravenöz anestezik ilaçların bu adaptasyon mekanizması üzerine ve özellikle tiroid hormonları seviyelerine etkileri bu ilaçların sentez edildiği günden beri araştırılan konular arasındadır (1,2,3). Ancak göreceli olarak yeni ajanlar olan sevofluran ve propofol ile bu etkileri irdeleyen yeterli çalışma yoktur.

Cerrahi stres altında tüm endokrin sistem gibi tiroid hormon fonksiyonları da değişmekte ve vücut kendisi için en uygun ortamı oluşturmaya çalışmaktadır. Tiroid hormonları hem tiroid bezi hem de tiroid dışı organlardaki enzim değişiklikleri ile cerrahi stres altındaki yeni duruma adapte olmaktadır (4).

Tiroid bezinin aşırı hormon aktivasyonu, yani hipertiroidi veya bezin düşük hormon aktivasyonu, yani hipotiroidi olan hastaların klinik durumu tahmin edilmekle birlikte, vücudun cerrahi strese yanıtı ve buna anestezi şeklinin etkisi, olaya eklendiğinde tablo çok daha karmaşık bir hal almaktadır. Tiroid dışı elektif operasyonlardan önce de tiroid hormonlarının normal seviyelere getirilmesi mutlak gerekiyken, acil operasyonlarda kullanılacak ajan seçimi önem kazanmaktadır (5,6,7).

Bu çalışmada; günümüzde rutin anestezide sık kullanılan inhalasyon anestezikleri olan sevofluran ve isofluran ile özellikle total intravenöz anestezide yaygın olarak kullanılan bir intravenöz ajan olan propofol anestezisi altında, tiroid operasyonları dışındaki ötiroid hastalarda cerrahi strese yanıt olarak gelişen

serbest triiodotironin (sT_3) , serbest tiroksin (sT_4) ve tiroid stimulan hormon (TSH)'un plazma seviyelerindeki değişikliklerin saptanması amaçlandı.



GENEL BİLGİLER

TİROİD BEZİ VE HORMONLARI

Tiroid bezinin fonksiyonel birimleri, kolloidle dolu 15-500 µm çapındaki küresel follüküllerdir. Follikül tek sıralı kübik epitelle çevrilidir ve bu hücreler kolloidin başlıca maddesi olan tiroglobulini sentezler. Bu hücrelerin hemen yanında seyrek olarak kalsitonin salgılayan parafollüküler hücreler bulunur (8).

Tiroid hormon sentezi, ön hipofizden salınan Tiroid Stimulan Hormon (Tirotropin, TSH) tarafından bir negatif feed-back mekanizmasıyla kontrol edilir. TSH salgılanması ise hipotalamustan salınan Tirotropin Serbestleştirici Hormon (TRH) ile ayarlanır. Ayrıca tiroid hormon sentez aşamasında otheregülatuar mekanizmalar da önemli rol oynamaktadır (8,9,10).

Tiroid hormonlarının ana maddesi tirozin ve iyottur. İyot ince bağırsaklardan iyodür olarak emilir, dolaşım ile tiroide gelir. Hormonların sentez ve metabolizması kısaca şu aşamalardan geçer (8,9,10);

1. İyodürün tutulması, peroksidaz ile oksidasyonu ve serbestleştirilmesi
2. Tirozin içeren tiroglobilin sentezi
3. İyodun tirozine bağlanması ve organifikasyonu

4. Monoiodotironin (MİT) ve diiodotironin (DİT)'in birleşerek triiodotironin (T₃) ve tiroksin (T₄) oluşturmaları
5. Kolloid tiroglobulinin hidrolizi ile MİT, DİT, T₃ , T₄ 'in serbestleşmesi ve dolaşıma salgılanması
6. MİT ve DİT' lerin deiodinasyonu ve iyodun tekrar tiroid içinde kullanımı.

Plazmada total T₄ konsantrasyonu 5-12 µg/dl, total T₃ konsantrasyonu ise 80-200 ng/dl kadardır. Bu hormonların büyük kısmı, tiroksin bağlayıcı globulin (TBG), tiroksin bağlayıcı prealbumin (TBPA) ve albumine bağlı olarak bulunur. Normalde kandaki T₄ 'ün yaklaşık %0.04'ü, T₃ 'ün ise %0.4'ü serbest şekilde bulunur. Aktif olan kısım serbest olan kısımdır. Tiroid bezinin asıl salgıladığı hormon T₄ 'dür. T₃'ün %96-98'i periferde T₄'ün 5'-Monodiodinaz (5'-MDI) enzimi ile deiodinasyonu sonucunda oluşur. T₃ yapımının asıl yolu T₄'deki dış zincirinden enzimatik deiodinasyondur. Alternatif olarak T₄ iç halkasından deiodinize olur ve revers T₃ (r T₃) meydana gelir, bu T₃'ün inaktif formudur. Üç tip iodonin deiodinaz enzimi mevcuttur. Bu enzimler karaciğer, böbrek, beyin, tiroid, fetal dokular, plasentada bulunurlar. Bir çok ilaç ve fizyolojik durum yanında siroz, kronik böbrek yetmezliği, sepsis, açlık ve cerrahi girişimlerin periferdeki T₄'ün T₃'e dönüşümünü inhibe ettiği bilinmektedir. Deiodinasyonlar devam eder ve metabolitler idrarla atılır, bir kısmı ise safra yoluyla atılır. T₄ 'ün yarılanma süresi 8 gün, T₃'ün yarılanma süresi ise 24 saattir (8,9,11).

Tiroid hormonlarının etkileri (8);

- Tiroid bezinin salgıladığı hormonlar anabolik hormonlardır. Hemen tüm hücrelerde, nukleusa ve mitokondrial spesifik reseptörlere etkiyerek, hücre enzim sistemlerini, aktif iyon transportunu ve protein sentezini artırır.
- Membranlardaki Na-K-ATPaz enzimi üzerinden oksijen tüketimini ve ısı oluşumunu, sonuçta da bazal metabolizmayı artırır.
- Somatik ve mental gelişimi artırıcı etkileri vardır.
- Karbonhidrat metabolizmasında, glikozun absorpsiyonundan glikojenolize kadar tüm aşamaları artırır.
- Yağ metabolizmasında artışa neden olur. Serbest yağ asitleri artar, kolesterol, fosfolipid ve trigliseridlerin miktarı azalır.
- Solunum sisteminde, oksijen tüketimi ve karbondioksit oluşumu artar, solunum frekansı ve derinliği değişir.
- Gastrointestinal kanalda motilite artışına neden olur.
- Hormon fazlalığında ileri derece sinirlilik, anksiyete, paranoya gibi psikonörotik eğilimler gelişir.
- Kaslarda hormonların az miktarda artışı sert kasılmalara neden olur. Aşırı hormon salınımında ise katabolizmanın artmasına bağlı kaslarda zayıflık oluşur. Hormon eksikliğinde ise kaslarda tembellik, kasılmadan sonra yavaş gevşeme olur.

- Kardiyovasküler sisteme etkileri tablo 1’de gösterilmiştir (11).
Özetle; kan akımı ve kalp debisini artırır. Kalp hızını artırır. Kardiyak kontraksiyon gücünü artırır. Kan hacmini ve arteriyel basıncı artırır.
- β adrenerjik reseptör aktivitesini ve postreseptör yanıt yeteneğini artırarak katekolaminlerin etkilerini şiddetlendirir.
- Diğer endokrin bezler üzerine etkisi : İnsülin, ACTH, glikokortikoid artışına neden olur.
- Hormonların azlığı da çokluğu da seksüel disfonksiyona , libido kaybına yol açar.

Tablo 1. Hipotiroidizm ve hipertiroidizmde kardiyak değişimler (11).

	Hipotiroidizm	Hipertiroidizm
Kalp hızı	↓	↑
Stroke volüm	↓	↑
Myokardiyal kontraktilite	↓	↑
Kardiyak output	↓	↑
Sistemik vasküler rezistans	↑	↓
Sistemik kan basıncı	↑	Değişken
Nabız basıncı	Dar	Geniş

TİROİD FONKSİYON TESTLERİ (11):

- *Plazma Total T_4 (tT_4)* : Tiroid bezi fonksiyonunu değerlendirmek için kullanılır. Normal değerleri 5-12 $\mu\text{g/dl}$. Gebelikte, östrojen alımında, TBG yüksekliğinde, salisilat alımında yüksek seviyeler ölçülür. Androjen, kortikosteroid, antikonvülsan alanlarda, kronik böbrek ve karaciğer hastalıklarında düşük seviyeler saptanır.
- *Plazma Serbest T_4 (sT_4)* : Radyoimmünassay yöntemiyle yapılan test tiroidin fonksiyonel durumunu belirten en iyi testtir. Gebelik ve TBG'yi etkileyen faktörlerden etkilenmez. Normal seviyesi 0.7-2.1 ng/dl' dir.
- *Plazma Total T_3 (tT_3)*: TBG'deki değişikliklerden etkilenir. Normal düzeyi 80-200 ng/dl' dir.
- *Plazma Serbest T_3 (sT_3)*: Radyoimmünassay yöntemiyle seviyesi tespit edilebilir. Gebelik ve TBG'i etkileyen diğer faktörlerden etkilenmez. Normal düzeyi 0.2-6.5 ng/dl' dir.
- *T_3 resin uptake testi (RT_3U)*: Tiroid hormonlarını bağlayan proteinlerdeki hormonlar tarafından doldurulmamış bağlayıcı uçların ölçülmesidir. Serbest hormon düzeyi hakkında dolaylı bilgi verir. Hipertiroidi ve ötiroid hasta sendromunda artar, hipotiroidi ve hamilelikte azalır. Normalde %23-35' dir.

- *TSH düzeyi* : Normali 0.3-5.0 mU/L'dir. Primer hipotiroidide daima yüksek bulunur.

- *Radyoaktif İyod Uptake (RAIU)* : İyod içeren ilaçlardan etkilenir. Normalde 2. saatte %10.5-2.7 ve 24. saatte %30-4.9'dur.

- *TRH uyarısına TSH cevabı.*

- *T₃ süpresyon testi.*

Tiroid fonksiyonlarını değerlendirirken kullandığımız hormon düzeylerinin normal sınırları tablo 2'de verilmiştir (11). Hipotiroidi, hipertiroidi ve gebelik durumlarında hormonların değişimleri ise tablo 3'de gösterilmiştir (12).

Tablo 2 . Erişkinlerde tiroid hormon değerleri (11).

Hormon	<i>Normal sınırlar</i>
Total T₄	5-12 µg/dl
Serbest T₄	0.7-2.1 ng/dl
Total T₃	80-200 ng/dl
Serbest T₃	0.2-6.5 ng/dl
Revers T₃	15-45 ng/dl
TSH	0.3-5.0 mU/L
TBG	12-28 µg/dl

Tablo 3. Tiroid fonksiyon testlerinin farklı durumlarda değişimi (12).

	T ₄	RT ₃ U	T ₃	TSH
Hipertiroidizm	↑	↑	↑	↓/N
Primer hipotiroidizm	↓	↓	↓/N	↑
Sekonder hipotiroidizm	↓	↓	↓	↓
Gebelik	↑	↓	N	N

Tüm bu testlerle tiroid fonksiyonlarını değerlendirirken T₃, T₄, TBG miktarları birlikte gözden geçirilmelidir. TBG düzeyi, oral kontraseptif alınımında, gebelikte, kronik aktif hepatitte ve akut intermittan porfiriada artar. Testesteron, kortikosteroid ve fenitoin kullanımında, siroz, nefrotik sendrom ve bazı kalıtsal durumlarda azalır.

CERRAHİ STRES VE ANESTEZİK İLAÇLARLA TİROİD FONKSİYONLARINDAKİ DEĞİŞİM

Cerrahi stres sonucunda; tiroid bezinden hormon salınımı (13), ekstratiroidal hormon salınımı (14), deiyodinizasyon enzimlerinin seviyelerinin değişimi ve birçok faktöre bağlı olarak tiroid hormon düzeylerinde değişim olmaktadır (15). Tiroid bezi ile bağlantılı bir hastalık taşımayan, travmalı, yoğun bakım hastaları ve stres altındaki hastalarda görülen, tiroid hormon seviyelerinin değişikliğiyle meydana gelen bu tablo “ Ötiroid Hasta Sendromu” (ÖHS) veya “Tiroid Dışı Hastalık Sendromu” (TDHS) olarak adlandırılmıştır (16,17). Klinik olarak ötiroid olan bu hastalarda; serum T₃ seviyesi azalmış, T₄ seviyesi azalmış veya normal, TSH seviyesi ise normal olarak bulunur. Bu hastalarda T₃ azalması yanında başka değişiklikler görülmesi üzerine sınıflama yapılmıştır:

1. Azalmış T₃ sendromu
2. Azalmış T₃ ve azalmış T₄ sendromu
3. Artmış T₄ sendromu
4. Diğer anormallikler

TDHS’da en sık azalmış T₃ görülmektedir, beraberinde T₄ ve TSH seviyeleri genellikle normaldir (18,19). Hastalar klinik olarak ötiroid tespit edilmektedir. T₃ seviyesindeki azalmanın nedeni olarak periferik dönüşümü sağlayan 5’-MDI enzim aktivitesinde azalma olduğu düşünülmektedir. Bu hastalarda iç zincirden deiyodinizasyon sonucu oluşan inaktif form olan rT₃ düzeyi artmış olarak bulunmuştur. 5’-MDI enzim aktivitesindeki azalma, enzimin

kofaktörü olan glutatyonun azalması, glukoz metabolizmasının değişmesi, ateş, açlık, stres ve selenyum eksikliğine bağlanmıştır (12, 16).

Cerrahi ve anestezi stresin hipofizi uyarak ACTH (Adrenokortikotropik hormon), ADH (Antidiüretik hormon), GH (Growth hormon) salınımına neden olduğu ve TSH üzerine de benzer etkileri olduğu bilinmektedir (20). Artmış kortizolün TSH salınımını baskıladığı, fakat bunun cerrahi sırasında önemli olmadığını savunanlar vardır (21).

Özellikle adrenerjik hiperaktivitenin iyot alımı ve TSH'ya tiroid bezinin hormon yanıtını azalttığı gösterilmiştir (22,23). Adrenalin, glukokortikoidler, glukagon ve anjiotensinin periferde T₄'ün T₃'e dönüşümünü azalttığı saptanmıştır (24, 25).

Cerrahi strese yanıt olarak tiroid hormon seviyelerindeki değişimleri anestezi şekli ve anestezi ajanlarla olan ilişkisi birçok araştırmacı tarafından araştırılmıştır (1,26,27,28). Bu araştırmalar özellikle, normal olmayan tiroid fonksiyonlarına sahip hastalara yaklaşım açısından önemlidir.

Halotan ve dietil eter genel olarak serum T₄ düzeyini arttırmaktadır. Bu etki tiroidden T₄ salınımı veya karaciğer gibi perifer dokulardan salınımına bağlanmıştır (9, 29).

İsofluran ve enfluran anestezisi ile sT₄ düzeyinin arttığı, sT₃ seviyelerinin halotan uygulananlara göre daha belirgin olmak üzere düştüğü saptanmıştır. Bu etkilerden periferik dokulardaki deiodinasyon aktivitesindeki ve karaciğer gibi dokulardan salınımın değişmesinden kaynaklandığı

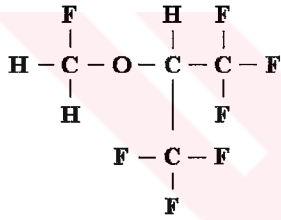
düşünülmektedir. Metoksifluran anestezisinde değişimlerin minimal olduğu bildirilmiştir (9,29).

Tiopental anestezisi ile sT_3 ve sT_4 düzeyleri düşer. Bu etki tiopentalin kimyasal yapısının tiourasile benzemesi nedeniyle periferik deiodinasyonu engellemesine bağlanmaktadır (30,31). Ancak bu düşmenin yüksek dozlarda görüldüğü bilinmektedir (4).

Epidural analjeziyle birlikte genel anestezi uygulanan hastalar ile sadece genel anestezi uygulanan hastalardaki tiroid hormon seviyesi değişikliklerinin karşılaştırıldığı çalışmalarda, her iki grupta da operasyon esnasında T_3 düzeylerinin düştüğü, T_4 düzeylerinin belirgin olarak değişmediği bulunmuştur. TSH seviyesi ise, epidural analjezi uygulanan grupta değişmezken , genel anestezi uygulanan grupta operasyon öncesi değerlerine göre belirgin olarak arttığı saptanmıştır (20). Tiroid hormonları üzerindeki etkilerinin en az olması nedeniyle, tiroid fonksiyon bozukluğu olan hastalarda tercih edilen anestezi yöntemleri olarak spinal, epidural veya tiopental anestezisi görülmektedir (9,32,33).

SEVOFLURAN

Sentezlenmesi ilk kez 1970’de olmasına rağmen florür açığa çıkarması soda lime ile reaksiyona girmesi ve pahalı olması nedeniyle kullanımına bir süre ara verilmiş, 1987’de Japonya’da kullanımına tekrar başlanmıştır (34,35,36). Hızlı ve düzenli indüksiyonu nedeniyle özellikle pediatrik hastalarda sık olarak tercih edilen bir inhalasyon ajanıdır. Açık formülü aşağıdaki gibidir (Şekil 1).



Sevoflurane

Fluoromethyl-2,2-trifluoro-1(trifluoromethyl) ethyl ether

Şekil 1. Sevofluran’ın kimyasal formülü (37).

Fiziksel ve kimyasal özellikleri :

Renksiz, berrak, hoş kokulu, yanıcı olmayan, koruyucu maddesi olmayan bir inhalasyon ajanıdır. Işıktan etkilenmez ve metallerle reaksiyona girmez (38,39). Plastik/gaz ve kauçuk/gaz çözünürlük katsayıları sırası ile halotan>isofluran >sevofluran >desfluran şeklindedir (38).

Erişkinde MAC (minimum alveolar konsantrasyon) değeri 2.05 tir. İndüksiyonda %1-8 konsantrasyonda kullanılabilir (38,40). Diğer fiziksel özellikleri tablo 4’de özetlenmiştir.

Farmakokinetik özellikleri :

Kan/gaz partiyon katsayısının 0.63-0.69 gibi düşük bir değer olması, indüksiyon sırasında alveol havasında konsantrasyonun hızla yükselmesine, anestezinin verilmesinin kesilmesinden sonra da bu oranın hızla azalmasına neden olur (36,38). Anestezinin kesilmesinden sonraki ilk iki saat içinde sevofluran atılımı isoflurandan 1.6 kat daha hızlı ancak desflurandan yavaştır. Sevofluranın ortalama pulmoner eliminasyon klerensi ve total vücut klerensleri ile isofluraninkiler arasında belirgin fark yoktur (34,38). Sevofluran doza bağlı olarak sitokrom P450(CYP)2E1 ile hepatik transformasyona uğrar. Absorbe edilen sevofluran bu yolla %1-%5 oranında metabolize olur. Sevofluran bu sınırlı biotransformasyonu sonucunda inorganik florür ve karbondioksit salınması ile HFIP (hexafluoroisopropanol) üretir. HFIP hızlı bir şekilde glukokronide edilerek idrarla atılır (38,41). Sevofluran soda lime ve baralye ile reaksiyona girer ve Compound A (pentafluoroisopropenyl fluoromethyl ether) meydana gelir (38,41,42). İnsanlarda yapılan çalışmalarda HFIP ve compound A’nın tetiklediği nefrotoksisiteye rastlanmamıştır (38,41,42).

SİSTEMLERE ETKİLERİ :

Kardiovasküler sistem üzerine etkileri :

Sevofluran, isofluran ve desflurana benzer şekilde kardiyovasküler depresan etkiler göstermektedir (36,38,43). Sevofluran diğer inhalasyon ajanlarına benzer şekilde doza bağlı olarak kan basıncı ve total periferik direnci düşürür. Adrenalinle indüklenen aritmileri potansiyelize etmez (38,43). Koroner vazodilatasyon yapar fakat koroner çalmaya neden olmaz (38,43).

Santral sinir sistemine etkisi :

EEG ve serebrovasküler depresan etkileri doza bağımlı olarak isoflurana benzerdir. Serebrovazodilatasyon oluşturur. Ortalama serebral kan akımını artırır (38,44). Diğer inhalasyon ajanlarıyla olduğu gibi serebral metabolizmayı düşürür (36,38). Konvülsif aktiviteye yol açmaz (38,44).

Solunum sistemi üzerine etkileri :

Sevofluran 1 MAC ve üzerindeki konsantrasyonlarda halotan ve enflurandan daha belirgin şekilde doza bağımlı olarak solunum depresyonu yapar (43). Sevofluran hipoksik pulmoner vazokonstrüksiyonu inhibe eder, trakeal düz kas kontraksiyonunu engeller (38,43). Diğer inhalasyon anesteziğine göre daha az hava yolu irritasyonu yapar (34,38,45).

Karaciğer ve böbreklere etkisi :

Karaciğere gelen kan miktarını artırır (46). Hepatotoksisite tanımlanmamıştır (46,47,48).

Sevofluran kendi başına minimal nefrotoksik potansiyele sahiptir. Sevofluran metabolizması sonucu oluşan inorganik florür ve HFIP ratlarda nefrotoksisite oluşturmuş, fakat yapılan çalışmalarda insanlarda böyle bir toksisite gözlenmemiştir. Klinik kullanımda anestezi devrelerindeki Compound A konsantrasyonunu inceleyen çalışmalarda da renal bozukluk görülmemiştir (47,48).

Diğer sistemlere etkileri :

Diğer inhalasyon ajanları gibi nöromusküler gevşemeye yardımcı olur ve nondepolarizan kas gevşeticilerin etkilerini potansiyelize eder (36,38).

Malign hipertermiyi tetikleyebilir (36,38).

Sevofluran, plazma kortizol ve katekolamin düzeylerini isoflurandan daha az yükseltir (49).

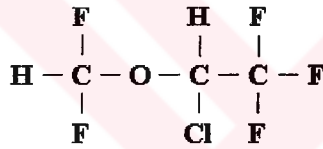
Sevofluran ile bulantı ve kusma en sık bildirilen yan etkilerdir (38)

Uterus kontraktilesini deprese eder (50).

İSOFLURAN

İlk kez 1965 yılında Terrell tarafından sentezlenmiş olan isofluran bir metil eterin halojenli halidir ve enfluranın izomeridir. 1970'li yıllarda kullanıma girmiştir (51). Açık formülü aşağıdaki gibidir (Şekil 2).

1-chloro-2,2,2 trifluorethyl difluoromethyl ether



Isoflurane

Şekil 2. Isofluran'ın kimyasal formülü (37)

Fiziksel ve kimyasal özellikler :

Etil karbonunun sonuna 3 flor atomunun bağlanmasıyla moleküler stabilite sağlanır ve isofluran kimyasal ve biyolojik reaksiyonlara dayanıklı hale gelir. Yanıcı ve patlayıcı olmayan, berrak, renksiz, eter kokusunda bir sıvıdır. Soda lime ve ışıktan etkilenmez, saklanması için koruyucu gerekmez, metallerle reaksiyona girmez. Molekül ağırlığı 184.5, özgül ağırlığı 25 °C 'de 1.50 dir. Kaynama noktası 48.5 °C 'dir (37,51,52).

İsofluranın erişkinlerde MAC değeri %100 O₂ ile 1.15, %70 N₂O ve %30 O₂ ile 0.56 dır (51,52,53). Klinik uygulamada indüksiyon konsantrasyonu %2-4, idamesi %1-2 dir. İsofluran plastikte çok az çözünür. Anestezi devrelerinde tutulumu azdır ve hastaya verilen konsantrasyonunu etkilemez (51). Diğer fiziksel özellikleri tablo 4’de gösterilmiştir.

Farmakokinetik özelliği :

Kan /gaz çözünürlük katsayısı 1.4 olması nedeniyle hızla alınır ve hızla atılır. Hızlı bir indüksiyon sağlar (51,54). Düşük kan ve doku çözünürlüğü ve metabolik dengesi nedeniyle metabolik son ürün minimaldir. Ancak %0.2’ si metabolize olur, hemen hemen tamamı değişmeden akciğerden atılır (51,54). Karaciğerdeki oksidatif metabolizmanın son ürünü olarak florür ve trifloroasetik asit ortaya çıkar (51,52,55).

SİSTEMLERE ETKİLERİ :

Kardiyovasküler sistem üzerine etkileri :

Diğer inhalasyon anesteziklerinde olduğu gibi doza bağlı olarak myokard kontraktilitesini inhibe eder (54,56). Kalp hızında meydana getirdiği minimal bir artma ile kardiyak debi normal sınırlar içinde tutulur (54,55). İsofluran ile aritmi görülmesi nadirdir ve adrenalinle oluşacak aritmileri potansiyelize etmez (54). Arteriel kan basıncı ve sistemik vasküler rezistans doza bağlı olarak azalır (57). Koroner damarları genişletir. Proksimal arterlerden ziyade distal arterleri dilate ettiği için koroner hastalığı olanlarda koroner çalma fenomeni tanımlanmıştır (54,56,58).

Santral sinir sistemi üzerine etkisi :

Diğer inhalasyon ajanları gibi serebrovazodilatasyon yapar, serebral kan akımını artırır. İntraserebral basıncı bir miktar yükseltir ancak bu hiperventilasyonla önlenabilir sınırlardadır (51,54). Serebral metabolizma hızını düşürür (59). EEG aktivitesini doza bağlı olarak deprese eder, konvülsif etkisi yoktur (60).

Solumun sistemi üzerine etkisi :

İsofluran yüzeysel anestezi seviyelerinde solunum hızını artırır, tidal volümü azaltır. Hipoksiye karşı gelişen ventilasyon cevabını doza bağımlı olarak deprese eder (51,52). İsofluran akciğer ve solunum yollarının statik kompliansında ve fonksiyonel rezidüel kapasitede hafif azalmaya yol açar. İsofluran havayollarını irrite eden ve öksürme gibi problemlere yol açan keskin bir kokuya sahiptir (61). Pulmoner arter basıncı ve pulmoner vasküler rezistansı çok az değiştirir. Hipoksik pulmoner vasokonstrüksiyonu engeller (51,54).

Karaciğer ve Böbrekler üzerine etkisi :

Hayvan ve insan çalışmalarında hepatotoksisite ile uyumlu veri saptanamamıştır (48,51,53).

Diğer inhalasyon ajanları gibi doza bağımlı olarak böbrek kan akımını azaltır, glomerüler filtrasyon hızını düşürür. Kreatinin klirens düzeyi değişmeden kalır (51,52,54).

Diğer sistemlere etkisi :

Göz içi basıncını yükseltmez (52).

Direkt olarak iskelet kas kontraksiyonunu deprese eder. Kas gevşeticilerin etkisini potansiyelize eder (51,52).

Kan glukoz, plazma kortizol ve katekolamin düzeylerini artırır (52).

Doza bağlı olarak uterus kontraktilitesini deprese eder (50,51).

İsofluran anestezisi sonrası bulantı ve kusma sık olarak görülebilir (51,52).

Tablo 4. Sevofluran ve isofluran'ın fiziksel özellikleri (38).

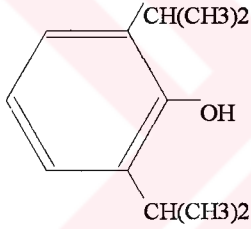
Parametre	Sevofluran	İsofluran
Özgül ağırlık (g/ml)	1.52	1.50
Buhar basıncı (mmHg)	157	238
Kaynama noktası (°C)	58.6	48.5
MAC (%100 O ₂)	1.7-2.05	1.15
Partisyon katsayıları		
Kan : Gaz	0.68	1.38
Beyin : Kan	1.70	1.57
Kalp : Kan	1.78	1.61
Karaciğer : Kan	1.85	1.75
Böbrek : Kan	1.15	1.05
Kas : Kan	3.13	2.92
Yağ : Kan	47.50	44.90

PROPOFOL

Propofol; 1980'li yıllarda sıkça kullanılmaya başlayan bir intravenöz anestezik ajandır. İndüksiyonda, anestezi idamesinde, kısa süreli sedasyonda ve yoğun bakımda uzun süreli sedasyonda kullanılmaktadır (62).

Bir yağ emilsiyonu olarak hazırlanan formülü %1 su içinde soya yağı, gliserol ve yumurta lesitini içerir (62). Açık formülü aşağıdaki gibidir (Şekil 3).

2-6-isopropofol



Şekil 3. Propofolün kimyasal formülü (62)

Farmakokinetik Özellikler

Propofolün kan beyin bariyerini hızlı geçmesi sonucunda etki hızlı başlar, santral sinir sisteminden kas ve yağ gibi inaktif dokulara hızlı uzaklaştırılması ile de çabuk derlenme sağlar (62,63).

Propofol, lipofilik özelliğinin fazla olması nedeniyle kandan santral sinir sistemine ve periferik dokulara hızlı dağılır. Dağılım yarı ömrü 1.8-9.5 dk. arasındadır. Kan beyin eşitlenme süresi ise 2.9 dk. olarak tespit edilmiştir (62,63,64).

Propofolün plazma proteinlerine bağlanma oranı ise %96-99'dur (62). Propofol primer olarak idrar ile sülfat ve glukuronid konjugatı olarak (> %88) ve %2'den daha azı da feçesle hidrosile olmuş metaboliti olarak atılır (62,63).

Propofolün total vücut klerensi, obeslerde. obes olmayanlara göre belirgin derecede yüksektir. Propofolün farmakokinetiği siroz (62,65) veya böbrek yetmezliğinde (62) çok fazla değişmemektedir.

Propofol klerensi alfentanil ile değişmemekte, fentanil ile değişmediği veya minimal azaldığı bildirilmektedir. İnvitro çalışmalarda propofolün karaciğer mikrozomlarında sitokrom P450 ve monooksijenaz enzimlerinin bir bölümünde inhibisyona yol açtığını gösterilmiştir (62,63,64).

SİSTEMLERE ETKİLERİ

Kardiyovasküler etkiler

Propofol ile sedasyon sağlanmış hastalarda ortalama kan basıncı ve kalp atım hızı, ilacın dozu ve infüzyon hızına bağlı olarak düşmüştür (62,66,67). Kan basıncındaki bu düşme ileri yaşlarda, hipovolemide, opioid veya β -reseptör antagonistlerinin birlikte kullanıldığı hastalarda daha belirgindir (62,63,68).

Propofol baroreseptör refleks mekanizmayı baskılar. Myokardiyal kontraktiletiyi azalttığı ya da değiştirmedeği hayvan çalışmalarında gözlenmiştir (63).

Solumum sistemi üzerine etkisi

Propofol doza bağlı olmak üzere solunum depresyonu yapar (62). Bu etki özellikle; mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda, ventilatörden ayrılma döneminde önemlidir.

Serebral Etkiler

Propofol, anestezi dozlarında serebral vasküler rezistans artmaya, serebral kan akımında ise azalma yol açar (69). Anestezi dozlarında serebral metabolik hız azalır (70).

Propofol, sedasyon dozlarında EEG aktivitesinde artışa, anestezi dozlarında ise artmaya neden olur. Daha yüksek dozlarda burst supresyon görülür (71). Çeşitli hayvan çalışmalarında propofolün antikonvülzan etki göstererek nöbetleri baskıladığı gözlenmiştir (63).

Diğer Sistemlere Etkileri:

Uzun süre propofol infüzyonu uygulanan hastalarda özellikle trigliseridlerde olmak üzere serum lipid seviyelerinde yükselme görülmüştür (72, 73).

Sedasyon sağlamak için propofol kullanılan hastalarda morfin ve midazolam grubundaki hastalara oranla anlamlı düzeylerde düşük adrenalin, noradrenalin ve dopamin seviyeleri saptanmıştır (12).

İnvitro ve invivo çalışmalarda propofolün, immün sistem üzerine etkileri çelişkili sonuçlar vermiştir (62,74).



GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan izin alınarak Eylül 1999 - Aralık 1999 tarihleri arasında yapılmıştır. Yapılacak çalışma tüm hastalara anlatılarak onayları alınmıştır.

Çalışma Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesinde ASA (American Society of Anesthesiologist) risk sınıflamasına göre I-II gruba giren, herhangi bir endokrin sorunu, karaciğer ve böbrek hastalığı olmayan, total protein ve albumin kontrol değerleri normal sınırlarda olan, TBG seviyesini etkileyecek ilaç kullanmayan, tiroid fonksiyonları ötiroid durumda bulunan hastalar üzerinde yapıldı.

İntraabdominal cerrahi planlanan, 28-70 yaşları arasındaki 22 kadın, 23 erkek olmak üzere toplam 45 hasta rasgele, sevofluran, isofluran, propofol grubu olmak üzere üç gruba ayrıldı.

Operasyon öncesi saat 24⁰⁰ 'den itibaren oral alımı yasaklanan hastalara gerekli idame sıvısı hesaplanarak operasyona kadar İso-M olarak verildi. Çalışma saat 08⁰⁰ - 11⁰⁰ saatleri arasında opere olan hastalara uygulandı. Bir saatten az, üç saatten fazla süren operasyonlar çalışmaya dahil edilmedi.

Standart olarak tüm hastalara, premedikasyon amacıyla, operasyondan 30 dakika önce 0.15 mg/kg intramusküler midazolam uygulandı.. Hastalar operasyon masasına alınınca el sırtındaki yüzeysel venlerden birine 20 G venöz kanül yerleştirildi ve Ringer Laktat infüzyonu başlandı. Kan örneklerini almak için diğer

kolda antekubital vene 20 G venöz kanül yerleştirildi ve üç yollu musluk takılarak kapatıldı. Hastaların tümü EKG, puls oksimetre ve noninvaziv kan basıncı takibi için Criticare 1100 monitörü ile monitörize edildi.

Tüm hastalara 0.01 µg/kg fentanil, 0.6 mg/kg atrakuryum ve %1'lik 2.5 mg/kg propofol ile induksiyon sağlandı. Hastalara induksiyondan sonra endotrakeal entubasyon yapıldı. Ventilasyon Delta Libra anestezi cihazlarıyla sağlandı. Tüm gruplara 2 µg/kg/saat dozunda fentanil infüzyonu başlandı ve operasyonun son 15 dakikasında kesildi

Sevofluran ve isofluran gruplarında; %100 O₂ ile 1 MAC değerindeki O₂ + sevofluran veya O₂+ isofluran karışımı, end tidal gaz konsantrasyonları takip edilerek uygun vaporizatörlerle verildi.

Propofol grubunda; induksiyondan sonra ilk 15 dakika 12 mg/kg/saat, ikinci 15 dakikada 10 mg/kg/saat dozunda infüzyon sağlandı ve daha sonra 6 mg/kg/saat dozundaki infüzyon operasyonun son 15 dakikasına kadar devam edildi. İnfüzyonlar için LC 5000 (Abbott) infüzyon sistemi kullanıldı.

Tüm gruplarda yeterli kas gevşemesi sağlamak amacıyla gerektiğinde 0.1 mg/kg dozunda atrakuryum tekrarlandı. Cerrahi süresince hastalardan hiçbirine kan transfüzyonu yapılmadı.

Hastalar spontan solunumları yeterli olduktan sonra extübe edildiler ve sözlü uyaranlara yeterli somatik yanıt alındığında ayılma odasına götürüldüler.

Deneklerden aşağıda belirtildiği gibi dört kez venöz kan örneği alındı:

1. Anestezi indüksiyonundan 5 dakika önce ($sT_3(0)$, $sT_4(0)$, TSH(0)),
2. İndüksiyondan 15 dakika sonra ($sT_3(1)$, $sT_4(1)$, TSH(1)),
3. Cerrahi kesiden 30 dakika sonra ($sT_3(2)$, $sT_4(2)$, TSH(2)) ve
4. Operasyon bitiminden 30 dakika sonra, hasta tam olarak uyanınca ($sT_3(3)$, $sT_4(3)$, TSH(3))

Alınan kan örneklerinde sT_3 , sT_4 , TSH, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Nükleer Tıp Laboratuvarlarında radyoimmünassay yöntemiyle Axsym (Abbott) kitiyle çalışıldı.

Aşağıdaki değerler normal olarak kabul edildi:

sT_3 : 1.45 – 3.48 pg/ml

sT_4 : 0.71 – 1.85 ng/dl

TSH : 0.49 – 4.67 μ IU/ml

İstatiksel değerlendirmelerde, (veriler SPSS 7.5 paket programına yüklenerek) tekrarlı ölçümlerde Varyans analizi, Tukey testi, Kruskal-Wallis testi, Mann-Whitney U testi kullanıldı. Değerler ortalama \pm standart hata şeklinde verildi. $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Gruplardaki bireylerin yaş ve ağırlık değerleri karşılaştırıldığında gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur (Yaş $k_w = 4.58$. Ağırlık $k_w = 4.42$) ($P > 0.05$) (Tablo 5). Sevofluran grubunda 8 kadın (%53.3), 7 erkek (%46.7), isofluran ve propofol gruplarında ise 7 kadın (%46.7), 8 erkek (%53.3) denek vardı.

Tablo 5. Yaş ve ağırlıklara göre dağılım

	Sevofluran	İsofluran	Propofol	
Ağırlık (kg)	74.27 \mp 6.61	74.40 \mp 6.71	73.67 \mp 8.91	$k_w=4.42$ $P>0.05$
Yaş	50.47 \mp 9.30	49.20 \mp 12.98	42.80 \mp 11.35	$k_w=4.58$ $P>0.05$

sT_3 değişimi: Elde edilen sT_3 değerleri gruplara ve dakikalara göre karşılaştırıldı. Farklılıklar istatistiksel olarak değerlendirildi (Şekil 4) (Tablo 6).

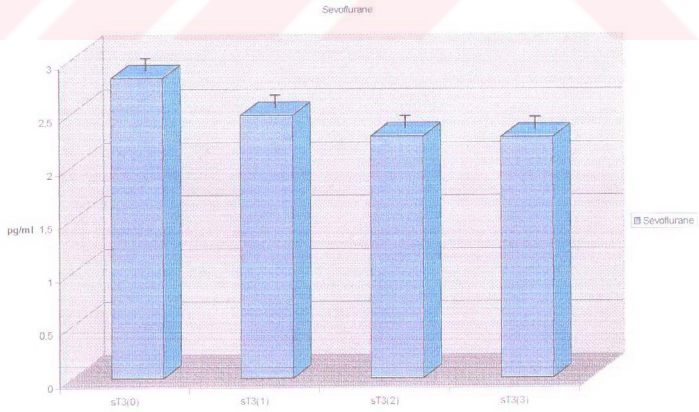
Tablo 6. sT_3 değerlerinin dakikalara ve gruplara göre dağılımı

	Sevofluran	İsofluran	Propofol	
sT_3 (0)	2.82 \mp 0.43	2.82 \mp 0.43	2.73 \mp 0.34	$k_w=0.80$ $P>0.05$
sT_3 (1)	2.47 \mp 0.36	2.48 \mp 0.33	2.48 \mp 0.20	$k_w=0.30$ $P>0.05$
sT_3 (2)	2.27 \mp 0.56	2.25 \mp 0.36	2.37 \mp 0.32	$k_w=0.39$ $P>0.05$
sT_3 (3)	2.26 \mp 0.35	2.20 \mp 0.33	2.26 \mp 0.34	$k_w=0.22$ $P>0.05$
	F=12.37 $P<0.05$	F=24.876 $P<0.05$	F=11.310 $P<0.05$	



Şekil 4. sT₃ değerlerinin dakikalara ve gruplara göre dağılımı

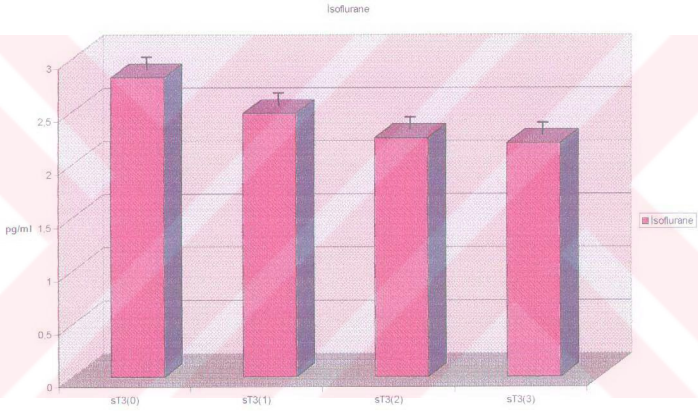
Sevofluran grubunda dakikalara göre sT₃ değerleri karşılaştırıldığında farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0.05) (Şekil 5).



Şekil 5. Sevofluran grubunda sT₃ değerlerinin dakikalara göre dağılımı

Sevofluran grubundaki, dakikalara ilişkin sT_3 değerleri ikişerli olarak karşılaştırıldığında sT_3 (0) ile sT_3 (1), sT_3 (2), sT_3 (3) değerleri arasında farklılık istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.05$), diğer karşılaştırmalardaki farklılık anlamsız bulunmuştur ($p>0.05$) (Şekil 5).

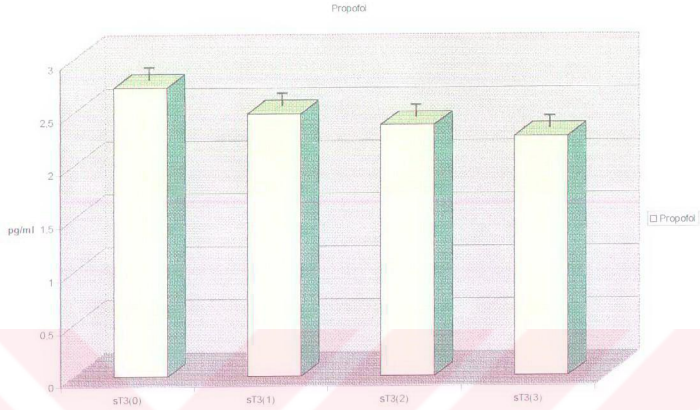
İsofluran grubunda dakikalara göre sT_3 değerleri karşılaştırıldığında farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$) (Şekil 6).



Şekil 6. İsofluran grubunda sT_3 değerlerinin dakikalara göre dağılımı

Daha sonra isofluran grubundaki değerler ikişerli karşılaştırıldığında sT_3 (0) ile sT_3 (1), sT_3 (2), sT_3 (3) ($p<0.05$), sT_3 (1) ile sT_3 (3) ve sT_3 (2) ile sT_3 (3) arasındaki farklar anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$) (Şekil 6).

Propofol grubunda dakikalara göre sT_3 değerleri karşılaştırıldığında farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$) (Şekil 7).



Şekil 7. Propofol grubunda sT_3 değerlerinin dakikalara göre dağılımı
Propofol grubundaki değerler ikiyeşerli karşılaştırıldığında, sT_3 (0) ile sT_3 (2), sT_3 (3) önemlidir ($p < 0.05$). Diğer farklılıklar önemsizdir ($p > 0.05$) (Şekil 7).

sT_4 değişimi: Elde edilen sT_4 değerleri gruplara ve dakikalara göre karşılaştırıldı. Farklılıklar istatistiksel olarak değerlendirildi (Şekil 8) (Tablo 7).

Tablo 7. sT_4 değerlerinin dakikalara ve gruplara göre dağılımı

	Sevofluran	İsofluran	Propofol	
sT_4 (0)	1.26 ± 0.21	1.21 ± 0.23	1.18 ± 0.14	kw=0.82 P>0.05
sT_4 (1)	1.31 ± 0.23	1.28 ± 0.18	1.23 ± 0.16	kw=0.83 P>0.05
sT_4 (2)	1.44 ± 0.20	1.52 ± 0.26	1.27 ± 0.17	kw=10.15 P<0.05
sT_4 (3)	1.69 ± 0.33	1.65 ± 0.34	1.28 ± 0.20	kw=12.75 P<0.05
	F=27.86 P<0.05	F=19.40 P<0.05	F=8.83 P<0.05	



Şekil 8. sT₄ değerlerinin dakikalara ve gruplara göre dağılımı

Sevofluran grubundaki sT₄ değerleri dakikalara göre karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.05$) (Şekil 9).

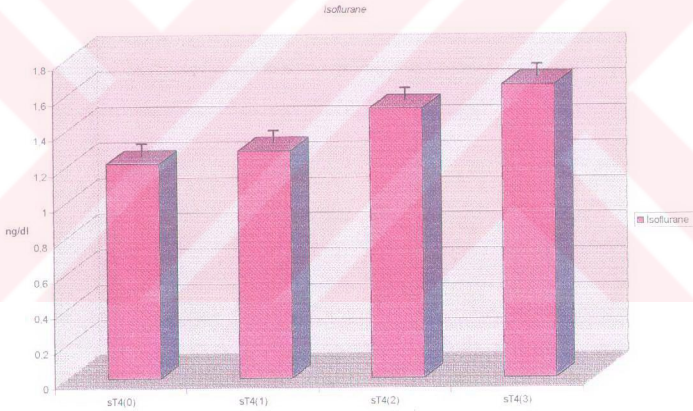


Şekil 9. Sevofluran grubunda sT₄ değerlerinin dakikalara göre dağılımı

Değerler ikiyeşerli karşılaştırıldığında ise $sT_4(0)$ ile $sT_4(2)$, $sT_4(3)$ ($p<0.05$), $sT_4(1)$ ile $sT_4(3)$, $sT_4(2)$ ile $sT_4(3)$ anlamlı istatistiksel fark bulundu ($p<0.05$) (Şekil 9).

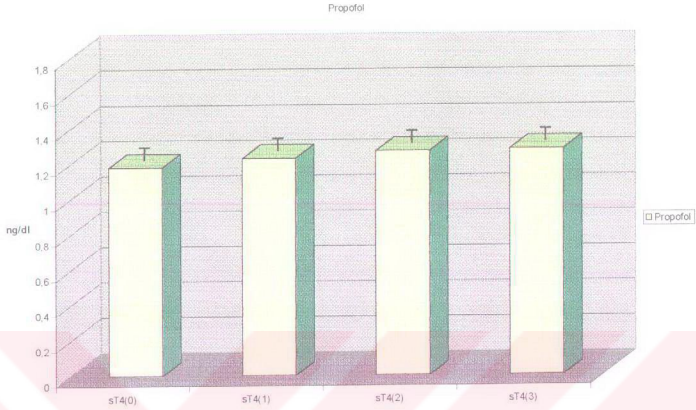
İsofluran grubunda sT_4 değerleri dakikalara göre karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$).

İkiyeşerli karşılaştırmada ise $sT_4(0)$ ile $sT_4(2)$, $sT_4(3)$ ($p<0.05$), $sT_4(1)$ ile $sT_4(2)$ ve $sT_4(3)$ arasındaki farklar anlamlı bulundu ($p<0.05$) (Şekil 10).



Şekil 10. İsofluran grubunda sT_4 değerlerinin dakikalara göre dağılımı

Propofol grubunda da sT_4 değerleri dakikalara göre karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$). İkiyeşerli karşılaştırmada ise $sT_4(0)$ ile $sT_4(2)$, $sT_4(3)$ arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$) (Şekil 11).



Şekil 11. Propofol grubunda sT₄ değerlerinin dakikalara göre dağılımı

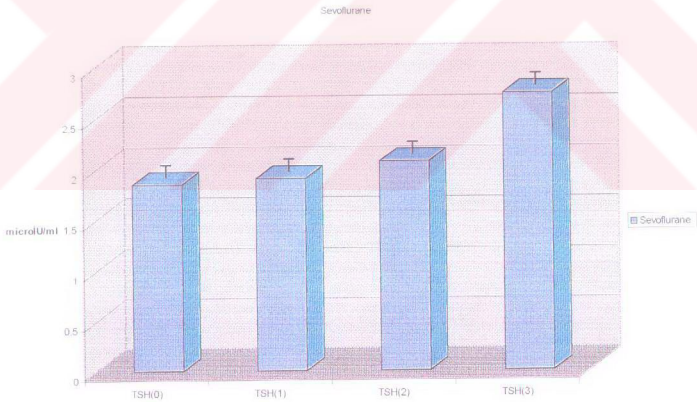
TSH değişimi: Elde edilen TSH değerleri gruplara ve dakikalara göre karşılaştırıldı. Farklılıklar istatistiksel olarak değerlendirildi (Şekil 12) (Tablo 8).

Tablo 8. TSH değerlerinin dakikalara ve gruplara göre dağılımı

	Sevofluran	İsofluran	Propofol	
TSH (0)	1.85 ± 1.12	2.02 ± 1.14	1.93 ± 0.63	kw=0.74 P>0.05
TSH (1)	1.90 ± 0.98	2.06 ± 1.22	2.00 ± 0.68	kw=0.78 P>0.05
TSH (2)	2.07 ± 0.96	2.36 ± 1.07	2.13 ± 0.64	kw=0.34 P>0.05
TSH (3)	2.74 ± 1.22	2.74 ± 1.11	2.62 ± 0.79	kw=0.12 P>0.05
	F=21.38 P<0.05	F=18.42 P<0.05	F=10.57 P<0.05	



Şekil 12. TSH değerlerinin dakikalara ve gruplara göre dağılımı

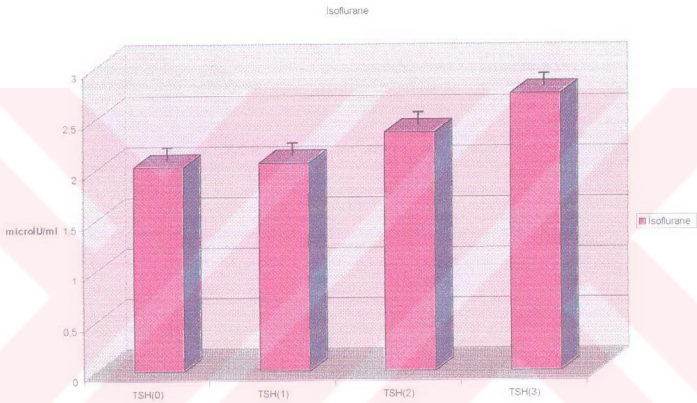


Şekil 13. Sevofluran grubunda TSH değerlerinin dakikalara göre dağılımı

Sevofluran grubunda TSH değerleri dakikalara göre karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.05$) (Şekil 13).

Sevofluran grubunda, dakikalara göre ikişerli karşılaştırmada ise; TSH (0) ile TSH (3), TSH (1) ile TSH (3), TSH(2) ile TSH(3) arasındaki farklar anlamlı bulundu ($p<0.05$) (Şekil 13).

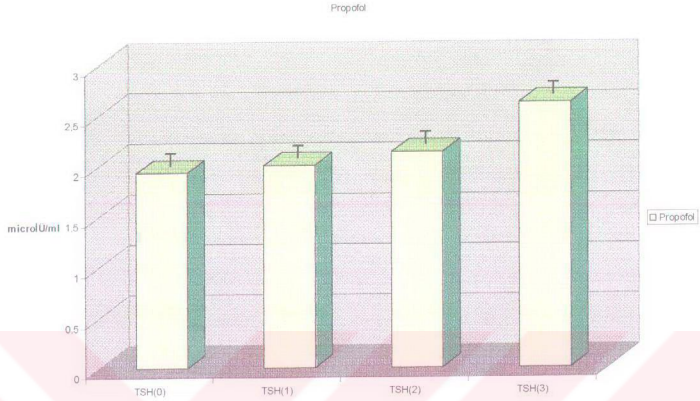
İsofluran grubunda dakikalara göre TSH değerlerinin karşılaştırılması istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$) (Şekil 14).



Şekil 14. İsofluran grubunda TSH değerlerinin dakikalara göre dağılımı

İsofluran grubu dakikalara göre ikişerli karşılaştırıldığında TSH (0) ile TSH (3) ($p<0.05$), TSH (1) ile TSH (3) ($p<0.05$), TSH (2) ile TSH (3) arasındaki farklar anlamlı bulundu ($p<0.05$) (Şekil 14).

Propofol grubunda TSH değerleri dakikalara göre karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$) (Şekil 15).



Şekil 15. Propofol grubunda TSH değerlerinin dakikalara göre dağılımı

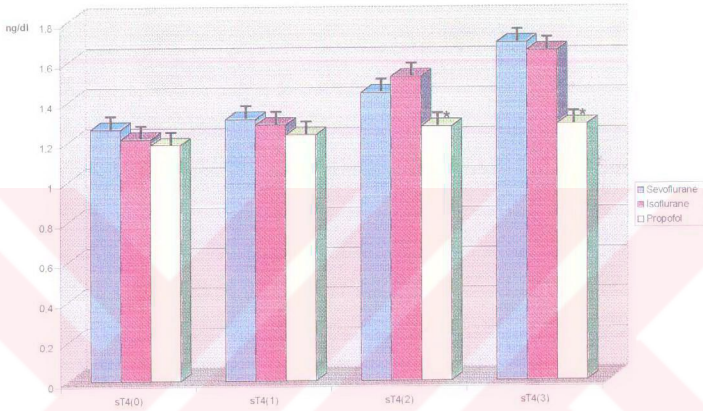
Propofol grubundaki ikiyeşli karşılaştırmalarda TSH (0) ile TSH (3) ($p<0.05$), TSH (1) ile TSH (3) ($p<0.05$), TSH (2) ile TSH (3) arasındaki farklar anlamlı bulundu ($p<0.05$) (Şekil 15).

Gruplar arası karşılaştırma:

Gruplar arasındaki sT_3 , sT_4 , TSH değerleri karşılaştırılarak istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar belirlendi. sT_3 , TSH seviyelerindeki değişimlerde, gruplar arasında istatistiksel fark bulunmadı.

Gruplar arasındaki sT_4 (2) ve sT_4 (3) değerleri karşılaştırmasında anlamlı farklılık bulundu ($p<0.05$). Gruplar ikiyeşli olarak karşılaştırıldığında ise propofol grubundaki sT_4 (2) ($p<0.05$, $kw=10.15$) ve sT_4 (3) ($p<0.05$, $kw=12.7$) değerlerinin sevofluran ve isofluran gruplarına göre anlamlı olarak düşük olduğu saptandı (Şekil 16).

Diğer değerlerdeki gruplar arasındaki karşılaştırma sonucu anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$).



Şekil 16. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunan $sT_4(2)$ ve $sT_4(3)$ değerlerinin karşılaştırılması (* anlamlı grup)

TARTIŞMA

Anestezi pratiğinde sık olarak tiroid bezi ve diğer endokrin organ patolojileri olan hastalarla karşılaşmaktadır. Acil operasyona alınan tiroid bezi disfonksiyonu olan hastalarda özellikle kardiyovasküler sistem olmak üzere birçok organ etkilenmektedir (75,76). Bu komplikasyonlar; tiroid hormonlarının direkt metabolizma ve kardiyak etkilerinin yanında, cerrahi stres ve anesteziye yanıt sonucunda hormon seviyelerindeki değişimlere ve anesteziklerin metabolizmasındaki değişimlere de bağlıdır (77,78).

Cerrahi stres ve anestezi altında T_3 seviyeleri genel olarak azalmaktadır ve bu azalma cerrahi stresin büyüklüğü ile orantılıdır (79).

Gottardis ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, isofluran, enfluran ve halotan anestezisi uygulanan hastalarda operasyon sırasında sT_3 seviyelerinin isofluran ve enfluran grubunda halotan grubuna göre daha belirgin olarak düştüğü saptanmıştır. Ayrıca postoperatif sT_3 değerleri halotan ve enfluran grubundaki hastalarda operasyon öncesi değerlerinden daha düşük bulunmuştur ve hatta bu değerler fizyolojik sınırların da altındadır. Belirtilen çalışmada isofluran grubundaki hastalarda da sT_3 seviyelerinin fizyolojik sınırlarda olduğu ancak, operasyon öncesi değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gösterdiği saptanmıştır (33). Enfluran anestezisinin ve cerrahinin endokrin sistemler üzerine etkilerini araştıran bir başka çalışmada ise; T_3 konsantrasyonu anestezinin başlangıcı ile kontrol değerlerine göre % 74 oranında azalmış ve cerrahi sırasında da daha belirgin şekilde düşme gözlenmiştir (26).

Akut cerrahi ve anestezik strese yanıt olarak T_3 neogenesindeki ani

düşmenin mekanizmasını açıklamak için yapılan deneysel bir çalışmanın sonucunda, tiroidektomize ve T_4 replasmanı yapılan ratlarda da cerrahi stres ile T_4 'ün karaciğer, böbrek ve beyindeki metabolizmasının ve T_3 seviyelerinin yapılan diğer çalışmalardakine benzer şekilde azaldığı saptanmıştır (15).

T_3 seviyesindeki azalmanın, cerrahi bölgeden çıkan afferent nörojenik uyardan ve kortizolden bağımsız olarak geliştiğini gösterilmiştir (13,20). Biyokimyasal olarak azalmış T_3 seviyesi, hormonun metabolik klerensindeki artışa ve 5'-deiodinaz enzim aktivitesindeki azalmaya bağlı olarak periferel dokularda T_4 'ün T_3 'e deiodinasyonundaki değişikliğe bağlanmıştır. Bununla bağlantılı olarak rT_3 seviyesindeki artış, 5'-deiodinaz enzim aktivitesindeki azalmaya bağlanmaktadır. Çünkü bu enzim aynı zamanda rT_3 'ün 3,3'-diiodotironine dönüşümünü de sağlar (80). Bir başka yayında, T_3 'teki bu azalmanın sebebi olarak; tiroid bezinden salgısının azalması, ekstratiroidal dokularda T_4 'den T_3 'e dönüşümde azalma, periferel dokulara T_3 uptake'inde artış öne sürülmüştür (26).

Yapılan bu çalışmanın inhalasyon ajanları ile olan bölümünde de, sevofluran ve isofluran gruplarında rT_3 değerleri fizyolojik sınırlarda kalmasına rağmen anestezi induksiyonu sonrasında preoperatif değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptandı ve bu azalma postoperatif dönemde daha da belirginleşti. Azalma oranı postoperatif dönemde preoperatif değerlere göre sevofluran grubunda % 20, isofluran grubunda ise % 22 olarak saptandı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Bu çalışmadaki sevofluran ve isofluran gruplarında elde edilen bulgular da, daha önce isofluran ve diğer

inhalasyon ajanları ile yapılan çalışmalardakine benzer olarak sT_3 değerlerinin düştüğü şeklindeydi.

Börner ve arkadaşlarının çalışmasında, total intravenöz anestezi için, fentanil+midazolam, fentanil+droperidol, ketamin+midazolam uygulamaları ile, inhalasyon ajanlarından halotan, enfluran, isofluran altı farklı grupta karşılaştırılmış ve tüm gruplarda sT_3 ve rT_3 değerlerinin anlamlı olarak azaldığı saptanmıştır ve bu azalmanın enfluran grubunda daha da belirgin olduğu izlenmiştir. Yine enfluran grubunda rT_3 seviyeleri anlamlı olarak artmış, operasyon sonrası ilk günde normale dönmüştür (81). Seitz ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada, midazolam+fentanil ve halotan anezizlerini karşılaştırmışlar, bulguları ile T_3 konsantrasyonundaki azalmanın anestezi türüne spesifik olmadığı sonucuna varmışlardır (27).

Chikenji ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada epidural bupivakain, enfluran, pentozacain, ketamin, halotan, enfluran+epidural bupivakain uygulanmış ve tüm gruplarda T_3 seviyesinin operasyon sırasında ve sonrasında düştüğü bulunmuştur (82).

Yüksek doz fentanil ile anestezi uygulanan kardiyak cerrahi hastalarında rT_3 ve sT_3 seviyelerinin operasyon sonunda ve postoperatif 1. günde belirgin olarak azaldığı, rT_3 konsantrasyonlarının da operasyon sonrası 1. ve 3. günlerde arttığı saptanmıştır (80). Yine kardiyak cerrahi sırasında, propofol ve halotan anezizlerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, her iki grupta da, kortizol, glukoz ve T_3 seviyelerinde azalma tespit edilmiştir (71). Kardiyak cerrahide halotan anezizi uygulanan bir diğer çalışmada da, total T_3 seviyeleri için benzer

bulgular saptanmıştır (83).

Yapılan bu çalışmada, propofol grubunda da preoperatif değerlere göre cerrahi başlangıcından sonraki ve postoperatif değerlerde anlamlı olarak sT_3 değerlerinde azalma saptandı, bu azalma diğer gruplarda olduğu gibi fizyolojik sınırlar içindeydi. Propofol grubunda, grup içinde karşılaştırıldığında induksiyondan sonraki değerlerde preoperatif değerlere göre anlamlı bir azalma olmaması ve cerrahi kesiden sonra anlamlı bir düşme gözlenmesinin nedeni açıklanamamıştır. Çünkü her üç grupta da induksiyon ajanı olarak propofol kullanılmıştır. Bu farklılık isofluran veya sevofluranın periferik organlardaki deiodinasyonu inhibe edici etkilerinin daha hızlı başlamasına bağlı olabilir. Propofol grubu, sevofluran ve isofluran grupları ile karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Bu çalışmada sadece anestezi sırasındaki değişimlerin saptanması amaçlandığı için operasyon sonrası günlerdeki sT_3 seviyesindeki değişim izlenmedi.

Cerrahi stres ve anestezi altında T_4 seviyesindeki değişimler değişik anestetik ajanlarla çalışılmıştır. Genel olarak inhalasyon ajanları ile T_4 seviyelerinde artış (1) tespit edilmekle birlikte, değişmediğini (21) veya azaldığını (28) savunanlar da vardır. İntravenöz ajanlarla yapılan çalışmalarda T_4 seviyelerinin genelde değişmediğini (81) gösteren veya tiopentalde olduğu gibi azaldığını (84) saptanan çalışmalar vardır. T_4 seviyesinde yükselme saptayan çalışmaların büyük bir bölümünde artışın TSH değişikliklerinden bağımsız olduğu saptanmıştır (27,29,82)

Oyama ve arkadaşlarının radyoaktif I^{131} ile işaretli T_4 verilerek eter

anestezisi uyguladıkları bir çalışmada, kan T₄ düzeylerinin arttığı, hepatic T₄ düzeylerinin ise azaldığı tespit edilmiştir. T₄'deki değişimin tiroid bezinden fazla salınımına bağlı olmadığına karar verilmiştir (30). Benzer şekilde, Harland ve arkadaşları da (14), T₄ yükselmesini karaciğerden salınımına bağlarken, bir başka çalışmada bu değişikliğin kaynağının tiroid ve ekstratiroid dokular olabileceğine karar verilmiştir (81). Radyoaktif I¹³¹ ile işaretli T₄ verilerek yapılan bir diğer çalışmada anestezi ajan olarak halotan kullanılmış ve tiroidin cerrahi strese ve anestezide yanıtı sonucunda T₄ konsantrasyonları ve dağılımına bakılmıştır. Halotan anestezisi sırasında kan T₄ düzeyinde %22 gibi anlamlı bir yükselme gözlenmiş ve bu yükselme operasyon sonrası iki saat kadar daha sürmüştür. Karaciğer gibi periferik dokulardaki dağılımında belirgin değişikliğe rastlanmamıştır. Halotan anestezisi ile T₄'deki bu değişikliğin eter anestezisine göre daha az olduğu tespit edilmiştir (1). Kardiyak cerrahide halotan anestezisi uygulanan bir diğer çalışmada ise, sT₄ değerlerinde heparinin nötralizasyonuna kadar süren bir yükselme ve sonrasında normale dönme tespit edilmiştir (83). Seitz ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise halotan grubunda sT₄ seviyesi başlangıçta artmış ve zamanla artışta değişim gözlenmemiştir (27).

Gottardis ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise, isofluran , enfluran ve halotan uygulanan cerrahi hastalarda operasyon sırasında sT₄ düzeyinin özellikle isofluran ve enfluran grubunda arttığı saptanmıştır. Değişikliklerin fizyolojik sınırlarda olmasına rağmen tiroid fonksiyon bozukluğu düşünülen hastalarda halojenli hidrokarbonlardan kaçınılması tavsiye edilmiştir (33). Lanza ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, isofluran anestezisi sonunda T₄

seviyesinde belirgin bir artış saptanmıştır (85). İsofluranla yapılan birkaç çalışmada da benzer bulgular saptanmıştır (32,86). Seitz ve arkadaşları ise isofluran ile operasyon sonunda T_4 seviyesinde azalma saptamışlardır (28).

Yapılan bu çalışmada sevofluran ve isofluran gruplarında sT_4 değerlerinde cerrahi kesiden sonra başlayan ve operasyon sonrası daha da belirginleşen bir yükselme saptanmıştır. Bu sonuç diğer halojenli inhalasyon anesteziikleri ile yapılan çalışmaları destekler niteliktedir. Bu çalışmada sevofluran ve isofluran gruplarında sT_4 cerrahi kesiden 30 dakika sonra istatistiksel olarak anlamlı olarak artmış bulundu. Her iki grup arasında artış oranlarında fark yoktu.

Daha önce enfluran ile yapılan çalışmalarda, sT_4 ve rT_3 artışının nedeni enfluranın metabolizması sonrasında ortaya çıkan yüksek orandaki florüre bağlanmıştır (81). Sevofluran da metabolizması sonrası yüksek oranda florür çıkarır (47). İsofluran ise çok az metabolize olur ve ortaya çıkan florür miktarı minimaldir (51). Bu bilgiler ışığında, sevofluranın çok daha yüksek oranda sT_4 artışı yapması beklenebilir. Fakat bu çalışmada sevofluran ve isofluran anesteziikleri sırasında sT_4 artışları arasında anlamlı bir fark bulunmadı.

Yapılan bu çalışmada sevofluran ve isofluran grubunda cerrahi kesiden sonra ve postoperatif değerlerde belirgin sT_4 artışı izlenmesi, propofol grubunda ise daha stabil bir sT_4 seyri nedeniyle tiroid hormonlarının anestezi yönteminden ve ajanın tipinden etkilendiğini düşündürmektedir. Fakat bu etkinin mekanizması bilinmemektedir ve daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Eter ve tiopental anesteziilerinin plazma T_4 seviyesi üzerine etkilerinin bakıldığı çalışmada; eter grubunda T_4 seviyeleri anestezi ve cerrahi sırasında

belirgin olarak artarken, tiopental grubunda ise anlamlı olarak düşme saptanmıştır (31). Eter ve tiopental anesteziilerinin karşılaştırıldığı başka bir çalışmada ise serum T_4 değerlerine bakılmıştır. Cerrahi uygulanmadan, sadece 40 dakika boyunca eter veya tiopental anesteziisi uygulanmış ve başlangıçta verilen I^{131} ile işaretli T_4 'ün dağılımı incelenmiştir. Eter anesteziisi uygulanan grupta başlangıçtan itibaren T_4 değerleri artmış, bu artış anestezi sonrasında iki saat daha devam etmiş, tiopental grubunda ise anestezi sırasında ve sonrasında T_4 seviyelerinde belirgin bir değişiklik olmadığı saptanmıştır (84). Tiopental anestezi ile sT_4 düzeyinin düşmesi kimyasal yapısının tiourasile benzemesi nedeniyle periferik deiodinasyonu engellemesine bağlanmaktadır (9).

Kardiopulmoner bypasın tiroid-hipofiz cevabına etkisinin araştırıldığı bir çalışmada tiopental ile indüksiyonu takiben eter+ O_2 ve fentanil infuzyonu kullanılmıştır. T_4 seviyelerinin anestezi ve bypas sırasında anlamlı olarak arttığı tespit edilmiştir (87). Enfluran+ O_2 ve fentanil infuzyonu ile anestezi idamesi sağlanan bir diğer çalışmada da benzer artışlar saptanmıştır (88). Koroner arter cerrahilerinde isofluran anesteziisi verilerek yapılan bir çalışmada ise sT_4 ve T_4 sevipleri normal sınırlarda kalmışlar, operasyon sırasında ve sonrasında anlamlı değişiklik olmamıştır (21).

Chikenji ve arkadaşlarının altı grup anesteziik ajanı karşılaştırdıkları çalışmada halotan ve enfluran uygulanan hastalarda sT_4 seviyeleri artmış, diğer gruplarda anlamlı değişiklik saptanmamıştır (82).

Börner ve arkadaşlarının total intravenöz anestezi grupları ile inhalasyon gruplarını içeren çalışmalarında ise sadece enfluran grubunda tT_4 ve sT_4

seviyelerinin operasyon öncesi değerlerine göre %150 oranında arttığı, diğer gruplarda ise operasyon sonrası hafif bir sT₄ artışı olmasına rağmen belirgin bir değişiklik olmadığı, hormon seviyelerinin operasyon sonrası ilk günde anestezi öncesi değerlere döndüğü, tüm gruplarda normal limitlerde kaldığı saptanmıştır (81). Fakat enfluran ile sT₄ seviyesinde değişim saptanmayan çalışmalar da vardır (26).

Yapılan bu çalışmada ise total intravenöz anestezi için propofol kullanıldı. Propofol infuzyonu uygulanan grupta da özellikle cerrahi kesiden 30 dakika sonra ve postoperatif sT₄ değerlerinde preoperatif değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı bir artış oldu. Propofol grubundaki bu artış, sevofluran ve isofluran gruplarında izlenen artışa göre her iki zaman için de istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktü. Bu nedenle propofolün inhalasyon ajanlarından daha iyi seçenek olabileceği düşünüldü.

Noreng ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, sadece genel anestezi ve afferent nörojenik uyarıları bloke etmek için epidural analjezi ile birlikte genel anestezi uygulanan iki grup, tiroid hormon seviyeleri üzerine etkileri açısından karşılaştırılmıştır. TSH seviyesi, epidural analjezi uygulanan grupta değişmezken, sadece genel anestezi uygulanan grupta operasyon öncesi değerlerine göre belirgin olarak arttığı gözlenmiştir (20). Koroner arter cerrahilerinde isofluran anestezisi verilerek yapılan bir çalışmada, TSH operasyon boyunca normal seviyelerini korumuş, operasyon sonunda anlamlı artış göstermiş, postoperatif 1. günde preoperatif değerlere dönmüştür (21).

Börner ve arkadaşlarının çalışmasında fentanil+midazolam,

fentanil+droperidol, ketamin+midazolam, halotan, enfluran, isofluran olmak üzere altı farklı grup karşılaştırılmıştır. TSH seviyeleri postoperatif olarak tüm gruplarda artmış, bu artış opioid kullanılan gruplarda daha belirgin olarak saptanmıştır. Operasyon sonrası 1. günde tüm gruplarda bazal değerlere düşme görülmüştür (81).

Eter ve tiopental anestezilerinin plazma TSH seviyesi üzerine etkilerinin bakıldığı çalışmada; her iki anestezi ajanla da TSH seviyelerindeki değişimin anlamlı olmadığı rapor edilmiştir (31).

Halotan ve metoksifluran ile yapılan bir çalışmada TSH seviyesinin değişmediği saptanmıştır. Bu sonuca göre, cerrahi stres ve anestezi altında TSH'nin serum tiroksin seviyesinin kontrolünde önemli bir rol oynamadığı kanaatine varılmıştır (29). Tiopental ile indüksiyonu takiben eter+O₂ ve fentanil infuzyonu kullanılan bir çalışmada da TSH seviyelerinde anlamlı değişim saptanmamıştır (87).

Chikenji ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, TSH düzeyinde değişiklik saptanmamış ve T₄ artışının hipofizer kaynaklı olmadığı bildirilmiştir (82). Lanza ve arkadaşlarının isofluran anestezisinin nöroendokrin yanıt etkilerini inceledikleri çalışmada TSH seviyelerinde belirgin değişiklik saptanmamıştır (85). Enfluran+O₂ ve fentanil ile yapılan bir çalışmada benzer sonuçlar alınmıştır (88).

1972'de Oyama ve arkadaşları volatil anesteziğin TSH seviyelerini değiştirmedini bildirmişlerdir (31). Daha sonraki çalışmaların çoğunluğu da bu görüşü destekler niteliktedir (29,82). Buna karşılık Imberti ve arkadaşlarının

yaptığı bir çalışmada TSH seviyesinin azaldığı ve bu azalmanın da kortikosteroidlerin baskılayıcı etkisine bağlı olduğunu ileri sürülmüştür (80). Fakat TSH seviyesinde azalma saptanan çalışmalar destek görmemiştir (81).

Yapılan bu çalışmada her üç anestezi ajanla da operasyon sırasında belirgin artış olmazken, postoperatif olarak anlamlı bir TSH artışı saptandı. Artış oranları karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı. Fakat bu artışın tüm gruplarda ve sadece postoperatif meydana gelmesi, operasyon sırasında izlenen sT_4 artmasının nedeninin TSH kaynaklı olmadığını ileri süren çalışmalarla paralellik göstermektedir. Börner ve arkadaşları yaptıkları çalışmada TSH artışının opioid kullanılan gruplarda daha fazla olduğunu saptanmıştır (81). Opioidlerin kortizol ve ACTH seviyelerini azalttığı bilinmektedir (89). Bu çalışmada tüm gruplara standart olarak 2 µg/kg/saat gibi düşük bir dozda fentanil infuzyonu uygulanmıştır. Bu çalışmadaki sonuçlar Börner ve arkadaşları ile uyumludur, fakat fentanil infuzyonu kullanılan diğer çalışmalarda TSH artışının olmaması (87), bu çalışmada saptanan TSH yükselişinin sadece opioidlerin endokrin cevabı etkilemelerine bağlanamayacağını düşündürmektedir.

SONUÇLAR

Sevofluran, isofluran , propofol anestezileri altında tiroid hormon düzeylerinin araştırıldığı bu çalışmada;

1. sT_3 düzeyleri anestezik ajana spesifik olmayan ve indüksiyondan itibaren başlayan ve postoperatif olarak daha da belirginleşen istatistiksel olarak anlamlı azalma göstermiştir. Fakat hormon seviyeleri normal fizyolojik sınırlardadır.

2. sT_4 seviyeleri cerrahi kesiden sonra istatistiksel olarak anlamlı artış göstermiş ve postoperatif olarak da artış devam etmiştir. sT_4 seviyeleri normal fizyolojik sınırlar içerisindedir.

3. Propofol grubundaki sT_4 artışı, sevofluran ve isofluran gruplarına göre cerrahi kesiden sonra ve postoperatif dönemde istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşüktür.

4. TSH seviyelerinde anestezik ajana spesifik olmayan bir artış tespit edilmiştir. Tüm gruplarda, sadece postoperatif dönemde istatistiksel olarak anlamlı artış saptanmıştır.

5. sT_4 seviyesindeki artışlar TSH artışları ile korele değildir.

ÖZET

Sevofluran, isofluran, propofol anestezi srasında sT_3 , sT_4 , TSH seviyelerindeki değişime bakıldı.

Çalışma 28-70 yaşları arasında 22 bayan, 23 erkek toplam 45 ötiroid hasta üzerinde yapıldı. Hastalar sevofluran, isofluran, propofol anestezi uygulanmak üzere üç gruba ayrıldı. Tüm hastalardan preoperatif, indüksiyondan 15 dakika sonra, cerrahi kesiden 30 dakika sonra ve postoperatif 30. dakikada olmak üzere dört kez kan alındı. sT_3 , sT_4 , TSH seviyelerindeki değişime bakıldı. İstatistiksel değerlendirme Varyans analizi, Tukey testi, Kurskal-Wallis ve Man-Withney U testi ile yapıldı.

Her üç anestezi ajanla da anestezi indüksiyonundan itibaren postoperatif daha belirgin olmak üzere sT_3 seviyeleri azaldı. Yine tüm gruplarda cerrahi sonrası ve postoperatif olarak sT_4 seviyelerinde yükselme gözlemlendi. Fakat propofol grubundaki yükselme diğer iki gruba göre anlamlı olarak daha azdı. Tüm gruplarda TSH değerleri sadece postoperatif olarak arttı.

Bu verilerin ışığında acil olarak özellikle hipertiroidisi olan hastalara anestezi vermek gerektiğinde propofolün diğer ajanlara göre öncelikle tercih edilebilecek bir ajan olduğuna karar verildi.

KAYNAKLAR

1. Oyama T, Shibata S, Matsuki A, Kudo T; Thyroxine distribution during halothane anesthesia in man. *Anesth Analg.* 48;715-719,1969.
2. Servin FF, Nivoche Y, Desmots JM, Rice SA, Maze RI; Biotransformation of halothane and enflurane in patients with hyperthyroidism. *Anesthesiology.* 64;387-391,1986.
3. Wood M, Berman ML, Harbison RD, Hoyle P, Phytion JM, Wood JJ; Halothane induced hepatic necrosis in triiodothyronine-pretreated rats. *Anesthesiology.* 52;470-476,1980.
4. Kayhan Z; Klinik anestezi II. baskı, Logos yayıncılık, Ankara, sayfa 354-377, 1997.
5. Bird CG, Hayward I, Howells TH, Jones GD; Cardiac arrhythmias during thyroid surgery. *Anaesthesia.* 24(2);180-189,1969.
6. Berman ML, Kuhnert L, Phytion JM, Holaday DA; Isoflurane and enflurane-induced hepatic necrosis in triiodothyronine-pretreated Rats. *Anesthesiology.* 58;1-5,1983.
7. Roizen MF; Diseases of the endocrine system. *Anesthesia and uncommon diseases.* Benumof JL (ed), 4th ed., WB Saunders Co, Philadelphia, p 223-274, 1999.
8. Guyton AC, Hall JE; Tıbbi fizyoloji. 9. baskı., Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, sayfa 945-956,1996.
9. Murkin JM; Anesthesia and hypothyroidism: A review of thyroxine physiology, pharmacology and anesthetic implications. *Anest Analg.* 61;371-383,1982.
10. Burns TW, Carlsın HE; Fizyopatoloji. 1. baskı, Türkiye Klinikleri Kitabevi, Ankara, sayfa 1092-1148,1992.

11. Guerrero EB, Kramer DC, Schwinn DA; Effect of chronic and acute thyroid hormone reduction on perioperative outcome. *Anesth Analg.* 85;30-36,1997.
12. Graf G, Rosenbaum S; Anesthesia and endocrine system. *Clinical anesthesia.* (Eds) Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK. 3rd ed., Lippincott Company, Philadelphia, p 1237-1265,1995.
13. Halevy S, Barnett ML, Ross PL, Roginsky MS; Serum thyroid hormones changes in patients undergoing caesarean section under general or regional anaesthesia. *Br J Anaesth.* 50:1053-1057,1978.
14. Harland WA, Horton PW, Strang R, Fitzgerald B, Richards JR, Holloway KB; Release of thyroxine from the liver during anaesthesia and surgery. *BR J Anaesth.* 46:818-820,1974.
15. Hintze G, Braverman LE, Ingbar SH; The effect of surgical stress on the in vitro metabolism of thyroxine by rat liver, kidney and brain. *Endocrinology.* 128:146-152,1991.
16. Chernow B; Metabolism and pharmacology. *Textbook of critical care.* (Eds) Ayres SM, Grenvik A, Holbrook PR, Shoemaker WC, 3rd ed.,WB Saunders Co., Philadelphia, p 1073-1081,1995.
17. Chopra IJ; Euthyroid sick syndrome: Is it a misnomer. *J Clin Endocrinol Metab.* 82;329-337,1997.
18. Money SR, Cheron RG, Jaffe BM, Zinner MJ; The effects thyroid hormones on formation of stress ulcers in the rat. *J Surg Res.* 40;176-180,1986.
19. Ray DC, Drummond GB, Wilkinson E, Beckett GJ; Relationship of admission thyroid function tests to outcome in critical illness. *Anaesthesia* 50;1022-1025,1995.

20. Per- and postoperative changes in the concentration of serum thyrotropin under general anaesthesia, compared to general anaesthesia with epidural analgesia. *Acta Anaesthesiol Scand.* 31; 292-294,1987.
21. Reinhardt W, Mocker V, Jockenhövel F, Olbricht T, Reinwein D, Mann K, Sadony V; Influence of coronary artery bypass surgery on thyroid hormone parameters. *Horm Res.* 47;1-8, 1997.
22. Sypniewski E; Comparative pharmacology of the thyroid hormones. *Ann Thorac Surg.* 56; 52-58,1993.
23. Lysterly HK; The thyroid gland physiology. *Textbook of surgery.* (Ed) Sabiston DC. 14th ed, WB Saunders Co, Philadelphia, p 560-568,1991.
24. Langer P, Földes O, Gschwendtova K; Effect of the glycogenolytic gluconeogenic hormones, glucagon, vasopressin and angiotensin II, on biliary excretion of iodothyronines in rats is possibly related to the inhibition of 5'-monodeiodination in the liver. *Journal of Endocrinology.* 121;299-302,1989.
25. Langer P, Gschwendtova K; Increase of biliary excretion of reverse triiodothyronine in rats during the infusion neurotensin possibly resulting from the inhibition of iodothyronine 5'-monodeiodination. *Horm metab Res.* 23;370-372, 1991.
26. Oyama T, Taniguchi K, Ishiara H, Matsuki A, Maeda A, Murakawa T, Kudo T; Effects of enflurane anaesthesia and surgery on endocrine function in man. *Br J Anaesth.* 51;141-148,1979.
27. Seitz W, Lübke N, Hamkens A, Verner L, Bornscheuer; Comparison of endocrine response patterns under midazolam-fentanyl and halothane anesthesia. *Anasth Intensivther Notfallmed.* 23;61-68,1988.
28. Seitz W, Bechstein W, Onken G, Kirchner F; Effects of isoflurane and surgery on the endocrine system. *Anaesthesist.* 34;451-455, 1985.

29. Oyama T, Matsuki A, Kudo T; Effect of halothane, methoxyflurane anaesthesia and surgery on plasma TSH levels in man. *Anaesthesia*. 27;2-8,1972.
30. Oyama T, Shibata S, Matsuki A; Thyroxine distribution during ether and thiopental anesthesia in man. *Anesth Analg*. 48;1-5,1969.
31. Oyama T, Matsuki A, Kudo T; Effect of ether, thiopentone anaesthesia and surgery on plasma TSH levels in man. *Br J Anaesth*. 4;841-844,1972.
32. Oyama T, Latta P, Holaday DA, Chang H; Effect on isoflurane anaesthesia and surgery on thyroid function in man. *Can Anaest Soc J*. 22;474-477,1975.
33. Gottardis M, Mutz N, Fill H; Serum concentrations of free thyroxine and triiodothyronine after short term balanced inhalation anaesthesia. *Anaesthesist*. 36;132-136,1987.
34. Smith I, Nathanson M, White PF; Sevoflurane a long awaited volatile anaesthetic. *Br J Anaesth*. 76;435-445,1996.
35. Jones RM; Desflurane and sevoflurane: Inhalation anaesthetics for this decade. *Br J Anaesth*. 65; 527-536,1990.
36. Wallin RF, Regan BM, Napoli MD, Stern IJ; Sevoflurane: A new inhalation anesthetic agent. *Anesth Analg*. 54; 758-765,1975.
37. Morgan GE, Mikhail MS; *Clinical anesthesiology*. 2nd ed, Appleton & Lange, p 109-127,1996.
38. Patel SS, Goa KL; Sevoflurane. *Drugs*. 51;658-700,1996.
39. Eger EI II; New inhaled anesthetics. *Anesthesiology*. 80; 906-922,1994.
40. Scheller MS, Saidman LJ, Partridge BL, Phil D; MAC of sevoflurane in humans and the New Zealand white rabbit. *Can J Anaesth*. 35; 153-156,1988.

41. Holaday DA, Smith FR; Clinical characteristics and biotransformation of sevoflurane in healthy human volunteers. *Anesthesiology*. 54; 100-106,1981.
42. Kharasch ED, Karol MD, Lanni C, Sawchuk R; Clinical sevoflurane metabolism and disposition. *Anesthesiology*. 82; 1369-1378,1995.
43. Ebert TJ, Harkin CP, Muzi M; Cardiovascular responses to sevoflurane: A review. *Anesth Analg*. 81(6s); 11-22,1995.
44. Scheller MS, Nakakimura K, Fleischer JE, Zornow MH; Cerebral effects of sevoflurane in the dog: Comparison with isoflurane and enflurane. *Br J Anaesth*. 65; 388-392,1990.
45. Green WB; The ventilatory effects of sevoflurane. *Anesth Analg*. 81(6s); 23-26,1995.
46. Frink EJ; The hepatic effects of sevoflurane. *Anesth Analg*. 81(6s); 46-50, 1995.
47. Kharasch ED; Biotransformation of sevoflurane. *Anesth Analg*. 81(6s); 27-38, 1995.
48. Kenna JG, Jones RM; The organ toxicity of inhaled anesthetics. *Anesth Analg*. 81(6s); 51-66,1995.
49. Segewa H, Mori K, Murakawa M, Kasai K, Shirakami G, Adachi T, Arai T; Isoflurane and sevoflurane augmented norepinephrine responses to surgical noxious stimulation in humans. *Anesthesiology*. 89; 1407-1413,1998.
50. Gambling DR, Sharma SK, White PF, Beveren TV, Bala AS, Gouldson R; Use of sevoflurane during elective cesarean birth: A comparison with isoflurane and spinal anesthesia. *Anesth Analg*. 81; 90-95,1995.
51. Wade JG, Stevens WC; Isoflurane: An anesthetic for the eighties. *Anesth Analg*. 60: 666-682,1981.

52. Eger EI I; Isoflurane: A review. *Anesthesiology*. 55;559-576,1984.
53. Eger EI I; The pharmacology of isoflurane. *Br J Anaesth*. 56;715-719,1984.
54. . Kayhan Z; Klinik anestezi II. baskı, Logos yayıncılık, Ankara, sayfa 71-81, 1997.
55. Frink EJ, Morgan SE, Cetzee A, Conzen PF, Brown BR; The effects of sevoflurane, halothane, enflurane and isoflurane on hepatic blood flow and oxygenation in chronically instrumented greyhound dogs. *Anesthesiology*. 76; 85-90,1992.
56. Stevens WC, Kingston HGG; Inhalation anesthesia. *Clinical anesthesia*. (Eds) Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK. 3rd ed., Lippincott Company, Philadelphia, p 439-465,1995.
57. Manohar M, Gustafson R, Goetz TE, Nganwa D; Systemic distribution of blood flow in ponies during 1.45%, 1.96% and 2.39% end tidal isoflurane-O₂ anesthesia. *Am J Vet Res*. 48; 1504-1510,1987.
58. Reiz S, Balfors E, Sorensen MB, Ariola S, Friedman A, Truedson H; Isoflurane- A powerful coronary vasodilator in patients with coronary artery disease. *Anesthesiology*. 59;91-97,1983.
59. Lenz C, Rebel A, Ackern KV, Kuschinsky W, Waschke KF; Local cerebral blood flow, local cerebral glucose utilization and flow-metabolism coupling during sevoflurane versus isoflurane anesthesia in rats. *Anesthesiology*. 89;1480-1488, 1998.
60. Thomas ARL, Cole PV, Prior PF; Quantitative EEG and brainstem auditory evoked potentials: Comparison of isoflurane with using cerebral function analysing monitor. *Br J Anaesth*. 65;306-312,1990.
61. Hirshman CA, Edelstein G, Peetz S, Wayne R, Downes H; Mechanism of action of inhalational anesthesia on airways. *Anesthesiology*. 56; 107-111,1982.

62. Miller RD; *Anesthesiology*, 4nd ed., Churchill Livignstone, New York, p 269-273,1994.
63. Fulton B, Sorkin EM; Propofol: an overview of its clinical efficacy in intensive care sedation. *Drugs*. 50;636-657,1995.
64. Sebel PS Lowdon JD; Propofol: A new intravenous anaesthetic. *Drugs*. 35;334-372,1989.
65. Servin F, Cockshott D, Farinotti R, Haberer JP, Winckler C, Desmonds JM; Pharmacococinetics of propofol infusions in patients with cirrhosis. *Br J Anaesth*. 65; 177-183,1990.
66. Fragen RJ, Avram MJ; Nonopioid intravenous anesthetics. *Clinical anesthesia*. (Eds) Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK. 3rd ed., Lippincott Company, Philadelphia, p 385-412, 1995.
67. Wouters PF, Velde MAV, Marcus MAE, Deruyter HA, Aken HV; Hemodynamic changes during induction of anesthesia with eltanolone and propofol in dogs. *Anesth Analg*. 81;125-131,1995.
68. Peacock JE, Lewis RP, Reilly CS, Nimmo WS; Effect of different rates of infusion of propofol for induction of anaesthesia in elderly patients. *Br J Anaesth*. 65; 346-352,1990.
69. Pinaud M, Lelausque JN, Chetanneu A, Fauchoux N, Menegalli D, Souron R; Effects of propofol on cerebral hemodynamics and metobolism in patients with brain trauma. *Anesthesiology*. 73;404-409,1990.
70. Dam M, Ori C, Pizzolato G, Ricchieri GL, Pellegrini A, Giron GP, Battistin L; The effects of propofol anesthesia on local cerebral glucose utilization in the rat. *Anesthesiology*. 73; 499-505,1990.
71. Laycock GJA, Mitchell IM, Paton RD, Donaghey SFOB, Logan RW, Morton NS; EEG burst supression with propofol during cardiopulmoner bypass in

children: A study of the haemodynamic, metabolic and endocrine effects. *Br J Anaesth.* 69; 356-362,1992.

72. Eddleston JM, Shelly MP; The effect on serum lipid cocentrations of a prolonged infusion of propofol-hypertriglyceridaemia associated with propofol administration. *Int Care Med.* 17;424-426,1991.

73. Şinikoğlu N, Günday I, Karamanlıoğlu B, Şengönül O; Propofol'ün serum total lipid, kolesterol ve serum trigliserid düzeyleri üzerine etkisi. *Türk Anest Rean Cem Mecmuası.* 20;416-418,1992.

74. Stevenson GW, Hall SC, Rudnick S, Seleny FL, Stevenson HC; The effect of anesthetic agents on the human immune response. *Anesthesiology.* 72; 542-552, 1990.

75. Wolfson MB, Smith K; Cardiac arrest following minor surgery in unrecognized thyrotoxicosis. *Anesth Analg.* 47; 672- 676,1968.

76. Abbott TR; Anaesthesia in untreated myxedema. *Br J Anaesth.* 39; 510-514, 1967.

77. Siegers CP, Mackenroth T, Wachter S, Younes M; Effects of thyroid dysfunction on the metabolism of halothane, enflurane and methoxyflurane in rats. *Pharmacology.* 22; 41-46,1981.

78. Babad AA, Eger EI II; The effects of hyperthyroidism and hypothyroididism on halothane and oxygen requirements in dogs. *Anesthesiology.* 29;1087-1093, 1968.

79. Chernow B, Alexander HR, Smallridge RC, Thompson WR, Cook D, Beardsley D, Fink MP, Lake R, Fletcher R; Hormonal responses to graded surgical stress. *Arch Intern Med.* 147;1273-1278,1987.

80. Imberti R, Maira G, Confortini MC, Preseglio I, Domenegati E; Effect of fentanyl-oxygen anesthesia during cardiac surgery on serum thyroid hormones. *Acta Anaesthesiol Scand.* 39; 217-222,1988.
81. Börner U, Klimek M, Schongen H, Lynch J, Peschau C, Schicha H; The influence of various anesthetics on the release and metabolism of thyroid hormones: Results of two clinical studies. *Anesth Analg.* 81; 612-618,1995.
82. Chikenji T, Mizutani M, Kitsukawa Y; Anaesthesia, not surgical stress, induced increases in serum concentrations of reverse triiodothyronine and thyroxine during surgery. *Exp Clin Endocrinol.* 95;217-223,1990.
83. Gotzsche BH, Weeke J; Changes in plasma free thyroid hormones during cardiopulmonary bypass do not indicate triiodothyronine substitution. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 104;273-277,1992.
84. Oyama T, Shibata S, Matsuki A, Kudo T; Thyroid-adrenocortical responses to anaesthesia in man. *Anaesthesia.* 24;19-27,1969.
85. Lanza V, Mercadante S, Latteri S, Latteri MT, Bellanca L; Neuroendocrine effects of isoflurane anaesthesia. *Ann Fr Anesth Reanim.* 5;120-123,1986.
86. Spagarino E, Pivano P, Fanton G, Manfreda G, Tagliabo A, Ghiron P, Michelone G, Lanza E; Blood level changes of T₃, T₄ and TSH during surgical stress and isoflurane anaesthesia. *Minerva Med.* 81;65-68,1990.
87. Macdonald RG, Chapman C, Franklin H; Thyroid-pituitary response to cardiopulmonary bypass. *Br J Anaesth.* 48;225-230,1976.
88. Buket S, Alayunt A, Özbaran M, Hamulu A, Dişçigil B, Çetindağ B, Özkılıç H, Balkan Z, Durmaz İ; Effect of pulsatile flow during cardiopulmonary bypass thyroid hormone metabolism. *Ann Thorac Surg.* 58;93-96,1994.
89. Murphy MR; Opioids. *Clinical anesthesia.* (Eds) Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK. 3rd ed., Lippincott Company, Philadelphia, p 413-438, 1995.