

**T.C.  
MARMARA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ANESTEZİYOLOJİ ANABİLİM DALI**



**DESFLURAN VE PROPOFOL'ÜN TİROİD  
FONKSİYONLARINA ETKİSİ**

**Dr. Bilge ŞENTÜRK  
UZMANLIK TEZİ  
İSTANBUL 2011**

# İÇİNDEKİLER

<b>GİRİŞ</b> .....	<b>1</b>
<b>GENEL BİLGİLER</b> .....	<b>2</b>
<b>TİROİD FİZYOLOJİSİ</b> .....	<b>2</b>
Tiroid Hormon Sentezi .....	2
Tiroid Hormon Regülasyonu .....	3
Tiroid Fonksiyon Testleri.....	4
Tiroid Hormonlarının Fizyolojik Etkileri.....	5
<b>LOMBER İNTERVERTEBRAL DİSK HASTALIĞI VE TEDAVİSİ</b> .....	<b>6</b>
<b>DESFLURAN</b> .....	<b>8</b>
Fiziksel Özellikleri .....	8
Organ Sistemlerine Etkileri .....	9
Biyotransformasyon ve Toksikite .....	10
Kontrendikasyonları .....	11
İlaç Etkileşimleri .....	11
<b>PROPOFOL</b> .....	<b>11</b>
Etki Mekanizması .....	11
Yapı-aktivite İlişkileri .....	12
Farmakokinetik.....	13
Organ Sistemlerine Etkileri .....	13
İlaç Etkileşimleri .....	15
<b>ANESTEZİK AJANLARIN TİROİD FONKSİYONLARI ÜZERİNE ETKİLERİ</b> .....	<b>15</b>
<b>MATERYAL VE METOD</b> .....	<b>17</b>
<b>BULGULAR</b> .....	<b>19</b>
<b>TARTIŞMA</b> .....	<b>24</b>
<b>SONUÇ</b> .....	<b>26</b>
<b>ÖZET</b> .....	<b>27</b>
<b>SUMMARY</b> .....	<b>28</b>
<b>KAYNAKLAR</b> .....	<b>29</b>

# GİRİŞ

Tiroid bezi, cerrahi uyarana stres yanıt vermesi, anestezi ajanlarının ve metabolitlerinin etki gösterdiği bir organ olması nedeniyle anestezi doktorlarının ilgi odağındadır (1). Tanı konmamış veya yetersiz tedavi uygulanmış hipotiroidinin perioperatif dönemdeki mortalite insidansı bilinmemektedir; ancak ciddi hipotansiyon, kalp durması, narkotiklerin ve anestezi ajanlarının etkilerinin artması, anestezi sonrası derlenme uzaması ve hipotiroidi koması gibi majör komplikasyonlara neden olduğu bir gerçektir (2-5). Hipertiroidisi olan hastalarda ise taşikardi, strok volüm ve kardiyak debi artışı, periferik rezistansın azalması gibi istenmeyen etkiler görülebilir. Bu da riskli hastalarda yüksek debili kalp yetmezliğine veya atriyal fibrilasyona neden olabilir (6).

Cerrahi girişim uygulanacak hastalarda tiroid fonksiyon bozukluklarının tanısının önceden konulmuş olması anestezi doktoru için bir avantajdır. Bu tanı elektif cerrahi girişimlerden önce tiroid hormonlarının normal sınırlara döndürülmesine olanak tanır. Acil cerrahi girişimlerde ise bu imkan yoktur ve genel anestezi ya hipotiroidi ya da hipertiroidi varlığında uygulanmak zorundadır. Bu durumda, plazma tiroid hormon konsantrasyonlarındaki değişikliklere en az etki edecek anestezi ajanlarının uygulanması, hastayı hipotiroidi veya hipertiroidinin istenmeyen etkilerinden korumak için gereklidir (7).

Günümüze dek, gerek uygulanan anestezi yöntemi gerekse anestezi ajanlarının plazma tiroid hormon konsantrasyonlarına etkisini inceleyen çalışmalar yapılmış olmasına karşın, yeni bir inhalasyon ajanı olan desfluranın tiroid fonksiyonları üzerindeki etkilerini inceleyen çalışmalar nadirdir (1,8,9).

Bu çalışmada, cerrahi girişim türü olarak, cerrahi stresin oluşumunda minimal etkisi olacağı, dolayısıyla tiroid fonksiyonlarını minimal etkileyeceği öngörülen tek seviye diskektomi operasyonu seçildi. Tiroid hormonları normal sınırlar içinde olan hastalarda, desfluran ve propofol ile uygulanan anestezinin plazma serbest triiodotironin (sT3), serbest tiroksin (sT4) ve tiroid stimulan hormon (TSH) konsantrasyonları üzerine etkilerinin karşılaştırılması amaçlandı.

## GENEL BİLGİLER

### TİROİD FİZYOLOJİSİ

#### Tiroid Hormon Sentezi

Tiroid bezinin fonksiyonunu normal şartlarda sürdürebilmesi için, diyet ile günlük en az 100 µgr iyot alımı gerçekleşmelidir. Yetersiz alım TSH salınımını artırabilir ve bu da tiroid bezinin aşırı derecede uyarılarak hipertrofik hale gelmesine neden olur. Eksternal olarak uygulanan iyot, endemik guatr vakalarını engelleyen önemli bir faktördür.

Tiroid bezi normalde tiroglobüline bağlı şekilde 5000-7000 µgr organik iyot bulundurur (10). Bu iyot havuzu, tiroid bezi fonksiyonlarındaki değişiklikleri kompanse ederek TSH'nın plazma konsantrasyonlarındaki ani dalgalanmalarını önler (11).

Tiroid hormonları tirozin ve iyottan oluşur. Hormonların sentezi 6 basamakta gerçekleşir:

- a) Tiroid bezine iyot alımı
- b) İyodür oksidasyonu
- c) Tirozin iyodinizasyonu
- d) İdotirozinlerin birleşmesi
- e) Tiroglobülin hidrolizi
- f) Monoiyodotirozin (MİT) ve diiyodotirozin (DİT) deiyodinizasyonu

Tiroid bezine iyot alımı: Diyetle alınan iyot ince barsaklarda iyonik formuna dönüştürülerek dolaşıma katılır. Tiroid bezi, iyodu biriktirip konsantre eden birkaç organdan biridir. Diğer organlar meme dokusu, plasenta ve cilttir. İyodun taşınması aktif transport ile gerçekleşir ve bu transport adenilat siklat yolağı yardımıyla sağlanır (12). Bu yolağın inhibisyonu ise iyot miktarının yükselmesi, perklorat ve tiyosiyanat aracılığıyla (13).

İyodür Oksidasyonu: İyodür iyoda okside edilir. İyot organifikasyonu ve tiroid hormon biosentezinde zorunlu bir basamak olan iyodürün oksitlenmesi sadece tiroid dokusunda olur. Bu işlem, hücre zarının hemen dışında yer alan hidrojen peroksidaz enzimi tarafından gerçekleşir. Organifiye olmamış iyot ekstraselüler sıvıya geri verilir (11).

Tirozinin iyodinasyonu: İyodun tiroglobülindeki tirozine bağlanması sonucu MİT ve DİT oluşur. İyodinaz enzimi bu reaksiyonu hızlandırır (11) .

İyodotirozinlerin birleşmesi: MİT ve DİT oksidatif olarak birleşerek T3'ü oluşturur. İki DİT'in birleşimi ise T4'ü oluşturur. Bu olaylar intraselüler olarak gerçekleşir ve iyodotironin tiroglobüline bağlanarak tiroid folikül hücrelerinin lümeninde ekstraselüler olarak depolanır. Tüm bu reaksiyonlar peroksidaz enzimi ile gerçekleşir ve propiltiyourasil, metimazol ve karbimazol gibi tiyamidler ile inhibe edilebilir. Normalde, iyotlu bileşiklerin oranı % 23 MİT, % 33 DİT, % 35 T4 ve % 7 T3 şeklindedir (10) .

Tiroglobülin hidrolizi: Tiroglobülin hidrolizi TSH tarafından uyarılır, iyot tarafından engellenir. Diyetle aşırı miktarda iyot alınması tiroid hormonlarının sentezini ve salınımını azaltır, buna Wolf-Chaikoff etkisi denir. İyodotironin – tiroglobülin kompleksi, bulunduğu foliküler lümeden endositoz yoluyla intraselüler alana taşınarak lizozomal proteolitik enzimlerle hidrolize uğratılır ve T3, T4 üretimi gerçekleşir. Normal günlük T3 salınımı 8 µgr, T4 salınımı 90 µgr'dır. Yüksek intratiroidal iyot seviyeleri endositozu ve proteolizi inhibe ederek tiroid hormonu salınımını bloke eder. Lityum da bu mekanizmayı kullanarak tiroid hormonu salınımını engeller (14) .

MİT ve DİT deiyodinasyonu: DİT ve MİT ise iyodotirozin deiyodinaz ile deiyodine edilir, iyodür ya yeniden kullanılır ya da kana verilir. Kalan kısım aminoasitlerine kadar yıkılır ve yeniden kullanılır (11) .

### **Tiroid Hormonlarının Regülasyonu**

Tiroid hormonları tiroglobüline bağlı şekilde foliküllerde depolanır. Hormon salgılanacağı zaman proteolitik parçalanmaya uğrar ve serbestleşen tiroid hormonları sistemik dolaşıma salınır. Tiroid hormonlarının sistemik dolaşıma salınması ve deiyodinasyonu TSH hormonu tarafından kontrol edilir. TSH, ön hipofizden salgılanır, ancak plazma T3 ve T4 düzeyleri yüksekliği hipofiz üzerindeki negatif 'feedback' mekanizmasıyla TSH sentez ve salgılanmasını durdurur (11) .

Sistemik dolaşıma salınan tiroid hormonlarının % 90-93'ü T4 şeklinde, % 7-10'u T3 şeklindedir. Birkaç gün sonra T4'ün yaklaşık yarısı T3'e dönüşür.

TSH salgılanması ise hipotalamustan salınan tirotropin serbestleştirici hormon (TRH) ile kontrol edilir. Siklik adozin monofosfat (cAMP), teofilin ve epinefrinin TSH salınımını in vitro olarak etkiledikleri gösterilmiştir (15). Bir çok ilaç ve fizyolojik değişikliğin yanısıra

siroz, kronik böbrek yetmezliği, sepsis, açlık ve cerrahi girişimlerin periferdeki T4'ün T3'e dönüşümünü inhibe ettiği bilinmektedir.

Hipotalamohipofizer-Tiroid Aksı:

1. Hipotalamustan salgılanan TRH hipofizden TSH salınımını uyarır.
2. TSH tiroiddeki TSH reseptörünü uyararak T3 ve T4 sentezini ve depolanmış T3 ve T4'ün plazmaya salınımını tetikler.
3. T3 hipofize olan negatif 'feedback' etkisiyle TSH salınımını durdurur (16).

### **Tiroid Fonksiyon Testleri**

*Plazma total T4 (tT4):* Tiroid bezi fonksiyonunu değerlendirmek için kullanılır. Normal değerleri 5-12 mg/dl arasındadır. Gebelikte, östrojen alımında, TBG yüksekliğinde, salisilat kullanımında plazma konsantrasyonları artabilir. Androjen, kortikosteroid, antikonvülzan kullananlarda, kronik böbrek ve karaciğer hastalıklarında ise düşük konsantrasyonlar saptanabilir.

*Plazma serbest T4 (sT4):* Radyoimmuno yöntemiyle yapılan test tiroidin fonksiyonel durumunu belirleyen en iyi testtir. Gebelik ve TBG'yi etkileyen faktörlerden etkilenmez. Normal değerleri 0.7-2.1 ng/dl arasındadır.

*Plazma total T3 (tT3):* TBG'deki değişikliklerden etkilenir. Normal değeri 80-200 ng/dl arasındadır.

*Plazma serbest T3 (sT3):* Düzeyi radyoimmuno yöntemiyle belirlenir. Gebelik ve TBG'yi etkileyen diğer faktörlerden etkilenmez. Normal değeri 0.2-6.5 ng/dl arasındadır.

*T3 resin 'uptake' (RT3U) testi:* Tiroid hormonlarını bağlayan proteinler tarafından bağlanmamış uçların ölçülmesidir. Serbest hormon düzeyi hakkında dolaylı olarak bilgi verir. RT3U hipertiroidi ve ötiroid hasta sendromunda artar, hipotiroidi ve hamilelikte azalır. Normalde % 23-35 oranındadır.

*TSH:* Normali 0.3-5 mU/lt'dir. Primer hipotiroidide daima yüksek bulunur.

*Radyoaktif iyot uptake (RAIU) testi:* Normalde 2. saatte % 10.5-2.7 ve 24. saatte % 30-4.9'dur. İyot içeren ilaçlardan etkilenir.

*TRH uyarısına TSH cevabı*

*T3 Süpresyon testi*

Bu testlerin erişkinlerdeki normal değerleri Tablo 1'de gösterilmiştir (17).

**Tablo 1. Erişkinlerde tiroid hormon değerleri (17) .**

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

Tiroid fonksiyonlarını değerlendirirken T3, T4, TBG düzeyleri de dikkate alınmalıdır. TBG düzeyi, oral kontraseptif alımında, gebelikte, kronik aktif hepatitte ve akut intermitan pofiride artar. Testesteron, kortikosteroid ve fenitoin kullanımında, siroz, nefrotik sendrom ve bazı kalıtsal hastalıklarda azalır (17).

### **Tiroid Hormonlarının Fizyolojik Etkileri**

#### **A. Metabolizma üzerine etkileri**

- Lipid metabolizmasında serbest yağ asitlerini artırıcı, kolesterol, fosfolipid ve trigliseridlerin miktarını azaltıcı etkisi bulunur.
- Karbonhidrat metabolizmasında glukogenezi ve glikojenolizi artırır.

#### **B. Büyüme ve Gelişme üzerine etkileri**

- Somatik ve mental gelişimi artırıcı etkileri vardır. Hipotiroidinin gelişme geriliğine neden olduğu bilinmektedir.

### C. Diğer etkiler

- Solunum sisteminde oksijen tüketimini ve karbondioksit üretimini artırır, solunum frekansı ve derinliğini değiştirir.  
Gastrointestinal sistemde motilite artışına neden olur.
- Hipertiroidide ileri derecede sinirlilik, anksiyete, paranoya gibi psikonörotik eğilimler gelişir (Santral sinir sistemi etkileri).  
Kardiyovasküler sistem üzerindeki etkileri sonucu kan akımı, kalp debisi ve kalp atım hızı artar. Kardiyak kontraksiyon gücü artar. Kan hacmi ve arteriyel kan basıncı artar.  $\beta$  adrenerjik reseptör aktivitesi ve postreseptör yanıt yeteneği artarak katekolaminlerin etkileri şiddetlenir (18).  
Üreme sistemi üzerine etkileri sonucu tiroid hormonlarının hem azlığı hem de çokluğu seksüel disfonksiyona, libido kaybına yol açar (19).

### ▪ **LOMBER İNTERVERTEBRAL DİSK HASTALIĞI VE TEDAVİSİ**

Nükleus pulpozusun anülüs lifleri boyunca vertebral kanal içine yer değiştirmesine disk herniasyonu denilmektedir (20). Disk hernileri Macnab sınıflamasına göre dörde ayrılırlar:

1. Anüler 'bulging' (Bombeleşme): Disk materyali vertebra arka kenarından biraz taşmıştır, anülüs ve 'sharpey' lifleri sağlamdır.
2. Prolapsus (Protrüzyon): Disk materyali posteriora doğru herniye olmuştur, anülüsde birkaç tabakada yırtık vardır.
3. Ekstrüzyon: Posterior herniasyonla beraber anülüsteki defekt tamdır, yani anülüsün tüm lamelleri yırtıktır.
4. Sekestrasyon: Ekstrüzyona ilaveten disk materyalinin bir kısmı kopmuştur ve kanal içinde serbesttir.

Lomber disk hernisinde disk materyali spinal sinirlere ya da köklere bası yaparsa hasta semptomatik hale gelir. Disk materyalinin direkt mekanik etkisi, oluşturduğu inflamatuvar yanıt ve buna sekonder olarak gelişen ödem, köklerin vasküler yapılarına kompresyon sonucu oluşan sinir kökü iskemisi semptomların ortaya çıkmasında rol oynamaktadır (21).

### **L3-L4 Disk hernisi**

L4 köküne bası vardır.

- Alt bacak iç kısmında duysal kayıp veya azalma
- Patella refleksinde kaybolma veya şiddetinde azalma
- Diz ekstansiyon gücünde azalma
- Femoral sinir germe testinde pozitiflik mevcuttur.

### **L4-L5 Disk hernisi**

L5 köküne bası vardır.

- Alt bacak dış yüzünde ve baş parmak üzerinde duyu azalması
- Ayağın baş parmak ekstansör gücünde azalma veya kayıp
- Düşük ayak
- Topuklar üzerinde yürüyememe
- Düz bacak kaldırma testinde pozitiflik mevcuttur.

### **L5-S1 Disk hernisi**

- Ayak dış kenarı ve tabanda duyu kaybı
- Aşıl refleksinde kayıp veya şiddetinde azalma
- Parmak uçlarında yürüyememe
- Düz bacak kaldırma testinde pozitiflik mevcuttur.

### **Kauda Equina sendromu**

Genellikle L3-L4 veya L4-L5 akut medial masif herniasyonu sonucu gelişir (22). Süvari yaması tarzında anestezi, iki taraflı aşıl reflekslerinin kaybı, baldır kaslarında güçsüzlük, idrar ve gaita tutamama, belirtileri arasındadır. Bu belirtiler acil cerrahi girişim gerektirir (23).

Disk hernilerinin tedavilerinde konservatif yaklaşım çoğu kez başarılı olmaktadır. Medikal tedavide analjezikler, non steroid antiinflamatuvar (NSAI) ilaçlar, miyorelaksanlar uygulanır. Medikal tedavi ile başarı elde edilemeyen olgularda yatak istirahati, sıcak uygulama, traksiyon tedavisi, masaj, elektroterapi gibi fizik tedavi modaliteleri etkili olabilmektedir. İlgili disk aralığına lokal anestetik veya steroid enjeksiyonu ile de ağrı tedavisi sağlanabilir. Kimyasal ajanların intradiskal enjeksiyonu ile diskin ortadan kaldırılması ve perkütan lomber diskektomi diğer tedavi yöntemleridir (24,25). Bu geniş

tedavi spektrumu içinde, yarar görmeyen olgularda cerrahi tedavi uygulanabilir. İntervertebral disk hastalığının cerrahi tedavisinde amaç yer değiştirmiş olan disk dokusunu ortadan kaldırmak ve böylece sinir kökü ve dural sakı dekomprese etmektir. Cerrahi endikasyonu doğru zamanda koymak ve tedaviyi yönlendirmek kadar cerrahinin kontrendike olduğu durumları da zamanında tespit etmek başarı için son derece önemlidir (26).

### **Lomber Diskektominin Endikasyonları**

#### **A. Kesin Endikasyonlar**

1. Kauda Equina sendromu
2. Fonksiyonel kasların akut atrofi

#### **B. Rölatif Endikasyonlar**

1. Tedaviye dirençli, uzun süredir mevcut şiddetli kök sendromu
2. Nörolojik defisit ile birlikte ya da sadece segmental kuşak ağrısı ile birlikte kronik tekrarlayıcı kök sendromu

### **Lomber Diskektominin Kontrendikasyonları**

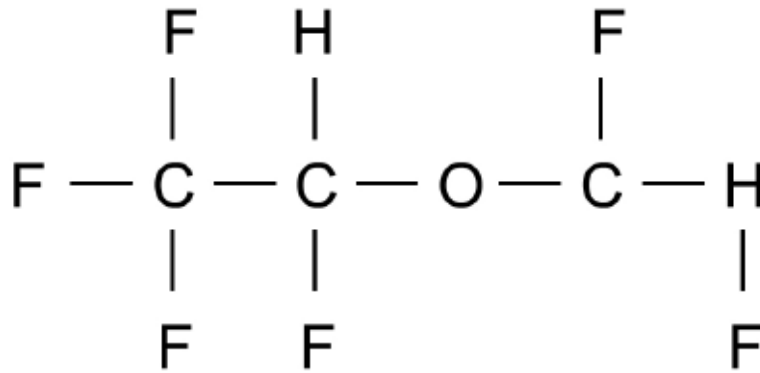
1. Radiküler semptomlar olmaksızın kalça ağrısı
2. Tanısı kesin olmayan olgular
3. Koopere olamayan olgular
4. Hipokondriyak hastalar

## **DESFLURAN**

### **Fiziksel Özellikleri**

Desfluranın yapısı izofluranınkine çok benzer. Gerçekte tek fark izofluranın klor atomu yerinde bir flor atomu bulunmasıdır (Şekil 1). Bununla birlikte, bu minör değişiklik ilacın fiziksel özellikleri üzerinde büyük etkiler oluşturur. Örneğin, desfluranın 20°C' deki buharlaşma basıncı 681 mmHg olduğundan, yüksek rakımlı bölgelerde oda havasında kaynar. Bu problem özel bir desfluran vaporizatörü geliştirilmesi ile çözülmüştür. Ayrıca desfluranın kan ve dokudaki düşük eriyirliği bu anestezi ajanının çok hızlı atılmasına yol açar. Bundan

dolayı, desfluranın alveoler konsantrasyonu diğer volatil ajanlara oranla daha hızlı olarak inspire edilen konsantrasyona eşitlenme eğilimindedir. Bu özellik anestezinin anestezi derinliğini, induksiyonunu ve sonlanmasını daha hassas kontrol etmesini sağlar. Uyanma, izofluranı takiben gözlenenin yaklaşık yarı süresinde gerçekleşir (27). Bu, temel olarak nitroz oksidinkinden (0,47) bile daha az olan kan/gaz partiyon katsayısına (0,42) bağlanır. Desfluran diğer volatil ajanların kabaca dörtte biri kadar potent olmakla beraber nitroz oksitten 17 kez daha etkindir. Yüksek buharlaşma basıncı, çok kısa etki süresi ve orta derecedeki etkinliği desfluranın en karakteristik özellikleridir.



## Desfluran

### İkil 1. Desfluranın kimyasal formülü

#### Organ Sistemlerine Etkileri

##### A. Kardiyovasküler

Desfluranın kardiyovasküler etkileri izofluraninkine benzer. Doz artışı sistemik vasküler dirençte bir azalma ile birlikte ve arteriyel kan basıncında düşmeye yol açar. Kalp debisi 1-2 MAK'da değişmez veya çok az azalır. Kalp hızı, santral venöz basınç ve pulmoner arter basıncında, düşük dozlarda genellikle belirgin olmayan orta derecede yükselme vardır.

Desfluran konsantrasyonunda yapılan hızlı yükseltme, özellikle kardiyovasküler hastalığı olanlarda kalp atım hızı, kan basıncı ve katekolamin düzeylerinde izofluranda olandan daha

belirgin yükselmelere yol açar. Desfluran konsantrasyonunun hızla artmasına bağlı olan bu kardiyovasküler yanıtlar fentanil, esmolol veya klonidin ile azaltılabilir. İzoflurandan farklı olarak, desfluran koroner arter akımını artırmaz (28,29).

### **B. Solunumsal**

Desfluran tidal volümde azalma ve solunum sayısında artmaya neden olur. İstirahat PaCO<sub>2</sub> artışına ventilatuar yanıtı deprese eder. Keskin kokusu ve havayolu iritasyonu desfluran indüksiyonu sırasında tükürük salınımında artma, nefesin tutulması, öksürük ve laringospazm ile kendini gösterir (30). Bu problemler desfluranın pediatrik hastaların anestezi indüksiyonunda kullanılmasını imkansız hale getirir (28).

### **C. Serebral**

Diğer volatil anestezikler gibi desfluran, serebral damarları genişleterek normotansiyon ve normokarbide serebral kan akımı ve intrakraniyal basıncı artırır. Serebral vasküler rezistansın azalmasının karşılığı O<sub>2</sub>'nin serebral metabolizma hızının (CMRO<sub>2</sub>) belirgin derecede azalmasıdır, bu ise serebral vazokonstriksiyon yapma ve serebral kan akımı artışını azaltma eğilimi yaratır. Bununla beraber serebral damarlar PaCO<sub>2</sub> değişikliklere yanıt verir durumda kaldığı için intrakraniyal basınç hiperventilasyonla düşürülebilir. Serebral oksijen tüketimi desfluran anestezisi sırasında düşer. Böylece desflurana bağlı hipotansiyon periyodları sırasında, serebral kan akımı düşük perfüzyon basıncına rağmen aerobik metabolizmayı devam ettirmeye yeterlidir (31). EEG üzerine etkileri izofluraninkine benzerdir (28). Domuzlar üzerinde yapılan bir çalışmada, 1 MAK desfluranın inhalasyon ajanları içinde en fazla vazodilatör etkiye neden olarak serebrovasküler rezistansı, serebral kan volümünü ve intrakraniyal basıncı artırdığı bildirilmiştir (32).

### **D. Nöromusküler**

Desfluran, periferik sinir stimülasyonuna dörtlü uyarın ve tetanik yanıtı doz-bağımlı olarak azaltır (28).

### **E. Renal**

Desflurana maruz kalma ile oluşan nefrotoksik etkilere ait herhangi bir delil yoktur (28).

### **F. Hepatik**

Karaciğer fonksiyon testleri etkilenmez ve desfluran anestezisini takiben herhangi bir hepatik hasar delili mevcut değildir (28).

### **Biyotransformasyon ve Toksikite**

Desfluran insanlarda çok az metabolizmaya uğrar. Desfluran anestezisini takiben serum ve idrar inorganik florür düzeyleri preanestezik değerlere göre değişmez. Hemen hemen hiç

(% 0,02) metabolize olmadan akciğerlerden atılır (34). Önemsiz derecede deri yoluyla kayıp vardır.

Desfluran, kurutulmuş karbondioksit absorbanları (özellikle baryum hidroksid lime) tarafından klinik olarak önemli düzeylerde karbon monoksit, diğer volatil anesteziiklerden daha geç parçalanır. Karbon monoksit zehirlenmesinin genel anestezi altında tanınması güçtür, fakat karboksihemoglobinin varlığı arteriyel kan gazı analizleri veya beklenenden daha düşük puls oksimetri değerleri (hala yalancı yüksekse de) ile saptanabilir. Kuru absorbanın çıkarılması veya kalsiyum hidroksid kullanılması karbon monoksit zehirlenmesi riskini en aza indirebilir (28) .

### **Kontrendikasyonlar**

Desfluran diğer modern volatil anesteziiklerin kontrendikasyonlarını paylaşır, bunlar ciddi hipovolemi, malign hipertermi ve intrakraniyal hipertansiyondur (28) .

### **İlaç Etkileşimleri**

Desfluran nondepolarizan kas gevşeticilerini izofluranla aynı ölçüde potansiyalize eder. Desfluran miyokardı epinefrinin aritmojenik etkilerine karşı hassaslaştırmadığından 4,5 µgr /kg dozlara kadar epinefrin güvenle uygulanabilir. Desfluran anestezisinden uyanma izofluraninkinden daha hızlı olsa da, anestezinin sonuna doğru izoflurandan desflurana geçiş ne derlenmeyi önemli derecede hızlandırır ne de genellikle postoperatif bakım ünitesinden daha çabuk taburcu olma anlamına gelen daha hızlı uyanmaya neden olur. Desflurandan uyanma bazı pediyatrik hastalarda deliryum ile birlikte (28).

## **PROPOFOL**

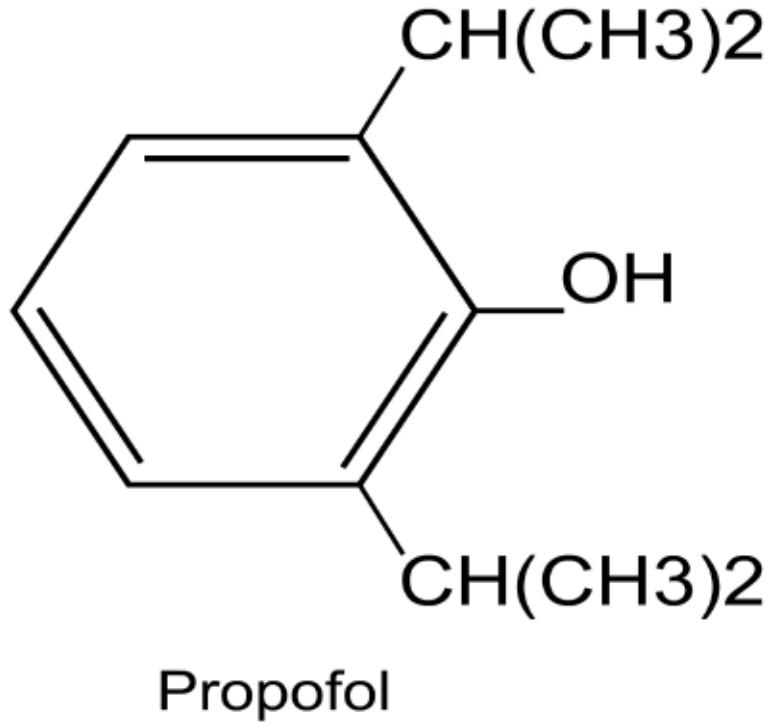
Propofol anestezi indüksiyonunda ve idamesinde, sedasyon uygulamalarında ve yoğun bakım ünitelerinde kullanım alanı bulunan bir intravenöz anesteziik ajandır.

### **Etki Mekanizması**

Propofolün genel anestezi oluşturmasının mekanizmasının, GABA'nın aracılık ettiği inhibitör nörotransmisyonun kolaylaştırılması olduğu düşünülmektedir (28) .

## Yapı-Aktivite İlişkileri

Propofol (2,6 diizopropilfenol) iki izopropil grubunun eklendiği bir fenol halkasından oluşur (Şekil 2). Bu alkilfenolün yan zincir uzunluğunun değiştirilmesi potens, indüksiyon ve derlenme özelliklerini etkiler. Propofol suda çözünmemekle birlikte soya fasülyesi yağı, gliserol ve yumurta lesitini içeren suda yağ emülsiyonu şeklinde hazırlanmıştır. İntravenöz uygulamaya uygun % 1 ve % 2'lik sulu çözeltilisi mevcuttur. Yumurta alerjisi hikayesi propofol kullanımına kontrendikasyon oluşturmaz, çünkü yumurta lesitini yumurta sarısında mevcuttur ve yumurta alerjisi sıklıkla yumurtanın beyazına (yumurta albümini) karşı gelişir. Propofolün bu formülasyonu enjeksiyon sırasında ağrıya neden olabilir (28).



## İekil 2. Propofolün kimyasal yapısı

Propofolün farklı formülasyonları (örneğin %16 polioksietilatlı hint yağı içinde % 1'lik propofol) enjeksiyonla ilgili ağrıyı azaltabilir. Propofolün içinde bulunduğu formülasyonlar bakterilerin üremesini desteklediğinden, hazırlanması ve kullanılması sırasında tam bir steril teknik uygulanmalı, lastik kapaklar veya ampullerin boyun kısmı açılmadan önce alkol ile silinmelidir. Ampul açıldıktan sonra 6 saat içerisinde uygulanmalıdır. Kontamine propofol solüsyonlarına bağlı sepsis ve ölüm bildirilmiştir (35). Mevcut propofol

fomülasyonları mikroorganizma üremesini geciktirmek üzere % 0,005 disodyum edadat veya % 0,25 sodyum metabisülfid içerirler, bununla birlikte bunlar Amerika Birleşik Devletleri Farmakoloji Standartlarına göre hala antimikrobiyal olarak korunamayan ürünlerdir (28).

## **Farmakokinetik**

### **A. Emilim (Absorbsiyon)**

Propofol sadece intravenöz uygulamaya uygundur (36) .Emilim ve etki mekanizması henüz kesin olarak bilinmemektedir. Eldeki veriler Gamma Aminobütirik Asit (GABA) ile aktive olan klor kanallarının fonksiyonlarını değiştirerek etki ettiğini göstermektedir (37).

### **B. Dağılım (Distribüsyon)**

Propofolün yağdaki yüksek çözünürlüğü, neredeyse tiyopental kadar hızlı etki başlangıcına neden olmaktadır (kol beyin dolaşımı süresi) (38). Çok kısa dağılım yarı ömrüne (2-8 dk) bağlı olarak tek bir bolus dozu takiben uyanma hızlıdır. Pek çok araştırmacı propofol ile derlenmenin metoheksital, tiyopental veya etomidata oranla daha hızlı ve daha konforlu olduğunu bildirmiştir. Bu özellik, ajanı gününbirlik anestezide iyi bir seçenek haline getirmiştir. Düşük dağılım hacmine sahip olduğundan yaşlı hastalarda düşük indüksiyon dozu önerilir (39). Kadınlar, erkeklerle karşılaştırıldığında daha yüksek dozlara gereksinim gösterirler ve daha hızlı derlenirler (28,40) .

### **C. Biyotransformasyon**

Propofolün klirensinin hepatic kan akımını aşması, ekstrahepatik metabolizmasının mevcut olduğunu düşündürür. Yüksek klirens hızı (tiyopentalin on katı) muhtemelen sürekli infüzyonu takiben hızlı derlenmeye katkıda bulunur. Karaciğerdeki konjügasyon, böbrek klirensi ile elimine edilen inaktif metabolitler oluşturur (41). Orta derecede siroz propofolün farmakokinetiğini etkilemez (42). Yoğun bakımda izlenen ve propofol infüzyonu ile uzun süreli sedasyon sağlanan çocuklarda lipide mi, metabolik asidoz ve ölüm ile karakterize propofol infüzyon sendromu bildirilmiştir (28).

### **D. Atılım (Ekskresyon)**

Propofolün metabolitleri başlıca idrarla atılmakla birlikte, kronik böbrek yetmezliği ana ilacın klirensini etkilemez (28).

## **Organ Sistemlerine Etkileri**

### **A. Kardiyovasküler**

Propofolün kardiyovasküler sistem üzerindeki en önemli etkisi, sempatik vazokonstiktör aktivitenin inhibisyonu ile sistemik vasküler direnç düşüklüğü ve arteriyel kan basıncında

düşmedir. Kardiyak kontraktilite ve ön yükteki azalma sonucu da kan basıncı düşer. Hipotansiyon, tiyopental ile olduğundan daha belirgindir. Hipotansiyonu artıran faktörler, yüksek dozlar, hızlı enjeksiyon ve ileri yaştır. Propofol özellikle normokarbi veya hipokarbi varlığında düşük kan basıncına verilen arteriyel baroreflks cevabını belirgin olarak bozar. Önyükteki ani düşme nadiren vagal yolla reflks bradikardiye neden olabilir. Kalp hızı ve kalp debisindeki değişiklikler genellikle geçicidir ve sağlıklı kişilerde önemsizdir, ancak özellikle uç yaşlarda olan hastalarda, negatif kronotropik medikasyon alanlarda veya okülokardiyak reflkse neden olabilecek cerrahi girişim uygulanacak hastalarda asistol meydana gelebilir (43). Ventrikül fonksiyonu bozuk olan hastalarda, ventrikül dolum basınçları ve kontraktilitedeki azalmaya bağlı olarak, kalp debisinde belirgin bir düşme olabilir. Miyokardın oksijen tüketimi ve koroner kan akımı yaklaşık aynı oranlarda düşmekle birlikte, bazı hastalarda koroner sinüs laktat üretimi artar. Bu bulgu, miyokardın oksijen sunumu ve gereksinimi arasında rejyonal bir uyumsuzluk olduğunu gösterir (28).

### **B. Solunumsal**

Barbitüratlar gibi, propofol de güçlü bir solunum depresanıdır ve genellikle indüksiyon dozlarını takiben apneye yol açar. Subanestezik dozlarda bilinçli sedasyon için kullanılması halinde bile propofol infüzyonu solunumun hipoksi ile sürdürülme mekanizmasını inhibe ederek hiperkarbiye normal yanıtı baskılar (44). Propofolün üst hava yolu reflkslerini tiyopentalden daha iyi baskılaması, kas gevşemesinin yapılmadığı durumlarda, entübasyon veya laringeal maske yerleştirilmesi sırasında propofolün faydalı olabileceğini gösterir. Propofol histamin salınımına yol açabilmekle birlikte, astmatik ve astmatik olmayan hastalarda barbitüratlar ve etomidatla karşılaştırıldığında wheezing insidansı propofolde daha düşüktür ve propofol astmatik hastalarda kontrtendike değildir (28).

### **C. Serebral**

Propofol serebral kan akımını ve kafa içi basıncını azaltır. Kafa içi basıncı artmış olan hastalarda ortalama arter basıncı sabit tutulmadığı sürece propofol, serebral perfüzyon basıncında önemli bir düşüşe (< 50 mm Hg) neden olabilir (45). Fokal iskemi sırasında propofol ve tiyopental benzer derecede serebral koruma sağlarlar. Propofolün olumlu bir özelliği de antiprüritik olmasıdır. Antiemetik etkisi 200 ng/ml düzeyinde bir kan konsantrasyonu gerektirir. Bu özelliği ajanın günübürlük anesteziye tercih edilmesine neden olmaktadır. İndüksiyona bazen, muhtemelen subkortikal glisin antagonizmasına bağlı kas fasikülasyonları, spontan hareketler, opustotonus veya hıçkırık gibi eksitator fenomenler eşlik edebilir. Bu reaksiyonlar ara sıra tonik klonik nöbetleri taklit edebilmelerine rağmen, propofol antikönvülzan özelliklere ('burst' supresyonu) sahiptir ve status epileptikusun

sonlandırılmasında başarıyla kullanılmıştır (46). Epileptik hastalarda güvenle uygulanabilir. Propofol intraoküler basıncı azaltır. Uzun süreli propofol infüzyonlarını takiben tolerans gelişmez (28).

#### **D. Diğer Sistemlere Etkisi**

Uzun süreli propofol infüzyonu uygulanan hastalarda plazma lipid konsantrasyonlarında yükselme görülmüştür (47).

Propofolün, immün sistem üzerine etkileri invitro ve invivo çalışmalarda çelişkili sonuçlar göstermiştir (48).

#### **İlaç Etkileşimleri**

Non depolarizan kas gevşeticilerinin etkileri, kremafor içeren önceki propofol formülleri tarafından potansiyalize edilebilirler. Daha yeni formüller bu tip etkileşimlere yol açmazlar. Propofolün fentanil ve alfentanil ile aynı anda uygulanması bu ilaçların plazma konsantrasyonlarını artırabilir. Klinisyenlerin bazıları propofol indüksiyonundan önce düşük dozda midazolam (30 µgr /kg) uygularlar, kombinasyonun sinerjistik etkiler (daha hızlı etki başlangıcı ve daha düşük toplam doz gereksinimi gibi) oluşturduğuna inanırlar. Bununla birlikte, bu ko-indüksiyon tekniğinin etkinliği tartışmalıdır (28).

### **ANESTEZİK AJANLARIN TİROİD FONKSİYONLARI ÜZERİNE ETKİLERİ**

Geçirilen cerrahi işlemler ve anestezi sonrasında hem tiroid bezinden hormon salınımı hem de ekstratiroidal hormon salınımı birçok faktöre bağlı olarak değişir (49-51).

Genel anestezinin tiroid fonksiyonlarına olan etkileri konusunda yapılan çalışmaların sonuçları çelişkilidir (1,8,52-54). İzofluran uygulanan hastalarda yapılan bir çalışmada TSH seviyelerindeki değişikliklerin anlamsız olduğu belirtilmiştir (55). İzofluran ve enfluran anestezisi ile sT4 konsantrasyonlarının arttığı, sT3 konsantrasyonlarının ise halotan uygulananlara göre daha belirgin olmak üzere düştüğü saptanmıştır (8). Bu etkilerin değişikliklerden karaciğerden salınımının değişiminden kaynaklandığı düşünülmektedir (56,57).

Yapılan çeşitli çalışmalarda, genel anestezi altında plazma serbest T4'ün cerrahi girişim süresince arttığı, ancak cerrahi sonrasında serbest T4 konsantrasyonlarında azalma olduğu gözlemlenmiştir (8,52,58). Serbest T4'ün cilt insizyonu ile azalmaya başladığını vurgulayan çalışmalar da vardır (53). Halotan ve dietileter genel olarak serum T4 düzeyini artırmaktadır.

Bu etkinin nedeni, tiroidden T4 salınımı veya karaciğer gibi periferik dokulardan salınımı olarak açıklanmıştır (56,59).

Epidural anestezinin tiroid fonksiyonları üzerine etkileri üzerine yapılan çalışmalarda ise, epidural anestezi sırasında serbest T4 konsantrasyonlarının değişmediği vurgulanmıştır (54,60-62). Epidural anestezi ile birlikte genel anestezi uygulanan hastalar ile sadece genel anestezi uygulanan hastalardaki tiroid hormon konsantrasyon değişikliklerinin karşılaştırıldığı çalışmalarda, her iki grupta da cerrahi girişim sırasında T3 konsantrasyonlarının düştüğü, T4 konsantrasyonlarının ise belirgin olarak değişmediği bulunmuştur (52). Plazma TSH konsantrasyonlarıysa, epidural analjezi uygulanan grupta değişmezken, genel anestezi uygulanan grupta operasyon öncesi değerlere göre belirgin artmıştır (52). Epidural anestezi uygulanan hastalarda, genel anestezi uygulanan hastalara göre serbest T3 düşüklüğü gelişmediği gösterilmiştir (60). Tiroid hormonları üzerindeki etkilerinin az olması nedeniyle, tiroid fonksiyon bozukluğu olan hastalarda tercih edilen anestezi yöntemleri olarak spinal, epidural veya tiopental anestezisi görülmektedir . Tiyopental uygulanan hastalarda sT3 ve sT4 konsantrasyonları düşer. Bu etkinin, tiyopentalin kimyasal yapısının tiourasile benzemesi nedeniyle periferik deiodinasyonu engellemesine bağlı olduğu düşünülmektedir; ancak bu düşmenin yüksek dozlar kullanıldığında oluştuğu ifade edilmektedir (9,61).

Opioid uygulaması sonucu TSH konsantrasyonlarının yükseldiği saptanmıştır (1).

## MATERYAL VE METOD

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Etik Kurulu onayı (No:09.20110032 / alınarak, Tarih:03.03.2011) Marmara Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi ameliyathanesinde, yazılı onamları alınan ASA I-II sınıfı, 25-67 yaş arası, tek seviye lomber diskektomi operasyonu geçirecek 40 hasta çalışmaya alındı. Hastaların herhangi bir kronik hastalıklarının olmaması, düzenli ilaç kullanım öykülerinin olmaması, klinik bulgular ve laboratuvar tetkikleri ile ötiroid olduklarının ispat edilmesi çalışmaya dahil edilme kriterleri olarak belirlendi. Çalışmanın sağlıklı veriler sunabilmesi ve operasyon süresini standardize edebilmek amacıyla 1 saatten az 2 saatten uzun süren cerrahi girişim geçiren hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Hastalar bilgisayar aracılığıyla randomize edilerek 2 (n=20) gruba ayrıldı. Desfluran-remifentanil infüzyonu uygulanan grup, Grup D, propofol-remifentanil infüzyonu uygulanan grup, Grup P olarak isimlendirildi.

Operasyon öncesi en az 8 saatlik açlık uygulandı. Tüm hastalara premedikasyon amacıyla, operasyondan 45 dk önce 3 mg midazolam ve 0,5 mg atropin sülfat intramusküler olarak uygulandı. Hastalar operasyon masasına alınca el sırtındaki yüzeysel venlerden birine 20 G venöz kanül yerleştirildi ve ringer laktat infüzyonu başlandı. Kan örneklerini almak için diğer el sırtına 20 G venöz kanül yerleştirdi ve üçlü musluk takılarak kapatıldı. Hastaların tümünde EKG, puls oksimetre ve non invaziv kan basıncı monitörizasyonu yapıldı (Drager Infinity Vista XL).

Her iki grupta da, induksiyonda remifentanil  $1\mu\text{g.kg}^{-1}$  30-60 sn süreyle iv bolus olarak uygulandı, ardından  $0.25\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{dk}^{-1}$  hızla infüzyona geçildi. Propofol  $1.5\text{mg.kg}^{-1}$  iv ve veküronyum bromid  $0.1\text{mg.kg}^{-1}$  iv uygulandıktan 2 dk sonra endotrakeal entübasyon uygulandı.

Anestezi idamesi:

- Grup D' de % 6 desfluran, % 30 oksijen ve % 70 hava ile sağlandı.
- Grup P' de, propofol, ilk 15 dakika  $10\text{mg.kg}^{-1}.\text{sa}^{-1}$ , ikinci 15 dakika  $8\text{mg.kg}^{-1}.\text{sa}^{-1}$ , operasyonun son 15 dakikasına kadar  $6\text{mg.kg}^{-1}.\text{sa}^{-1}$  infüzyon ile sağlandı.

Akciğerler % 30 oksijen,% 70 hava ile ventile edildi.

Ventilasyon her iki grupta da tüm hastaların tidal sonu karbondioksit konsantrasyonları 30-35 mmHg olacak şekilde sağlandı.

Tüm infüzyonlar BRAUN prefusor compact sistemi kullanılarak uygulandı.

Peroperatif dönemdeki hipotansiyon, 5 dakika aralar ile ölçülen iki ardışık ölçümde ortalama arter basıncının indüksiyon öncesi bazal değerinin % 20 altına düşmesi olarak tanımlandı ve remifentanil infüzyonunun hızı yarıya düşüldü. Bu tedavi yetersiz kaldığında 5 mg efedrin hidroklorid iv uygulandı. Bradikardi ise kalp tepe atımının 40 atım/dk altına düşmesi olarak tanımlandı ve 0.5 mg atropin sülfat iv uygulandı. Propofol infüzyonu çalışma protokolü kapsamında planlanan hızda devam etti, desfluran konsantrasyonu da cerrahi girişim süresince değiştirilmedi.

Hastalar ekstübasyon sonrası derlenme ünitesine alınarak analjezi gereksinimleri 1 mg.kg<sup>-1</sup> meperidin hidroklorid ile sağlandı.

Tüm hastalardan;

1. Anestezi indüksiyonundan 5 dakika önce
2. Anestezi indüksiyonundan 60 dakika sonra
3. Operasyon bitiminden 60 dakika sonra
4. Operasyondan 24 saat sonra plazma sT3, sT4 ve TSH konsantrasyonlarını belirlemek amacıyla dört kez venöz kan örneği alındı.

Tiroid fonksiyon testleri (sT3, sT4 ve TSH) Elecsys 2010 (Roche-Hitachi) cihazı ile Roche kitleri kullanılarak Marmara Üniversitesi Hastanesi Merkezi Biyokimya Laboratuvarında ölçüldü.

Normal sınırları; **sT3:** 0.2-6.5 ng.dl<sup>-1</sup>, **sT4:** 0.7-2.1 ng.dl<sup>-1</sup>, **TSH:** 0.3-5.0 mU. lt<sup>-1</sup> olarak belirlendi.

### **İstatistiksel yöntemler**

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde frekans, oran, ortalama ve standart sapma değerleri kullanıldı. Verilerin dağılımı Kolmogorov-Smirnov ile test edildi. Kesikli verilerin analizinde t test, tekrarlayan ölçümlerin analizinde tekrarlayan ölçümler varyans analizi (ANOVA) kullanıldı. Oransal verilerin analizinde ki-kare testi, ki-kare koşulları sağlanamadığında Fisher exact testi kullanıldı. Gruplar arası karşılaştırmalar student t testi ile yapıldı. p< 0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Her iki grup arasında cinsiyet, yaş, vücut ağırlığı, anestezi ve cerrahi girişim süreleri açısından istatistiksel fark saptanmadı ( $p>0.05$ ) (Tablo 2)

**Tablo 2: Demografik özellikler, anestezi ve cerrahi girişim süreleri (ort ± ss)**

	Grup P Ort. ± s.s.	Grup D Ort. ± s.s.
Kadın/ Erkek	6 / 14	11 / 9
Yaş (Yıl)	38,50 ± 10,96	41,85 ± 12,52
Vücut ağırlığı (kg)	69,25 ± 11,14	77,25 ± 15,02
Anestezi Süresi (dk)	106,45 ± 18,80	112,85 ± 19,32
Cerrahi Süresi (dk)	94,15 ± 17,43	100,70 ± 19,11

Uygulanan remifentanil miktarları her iki grupta da benzerdi ( $p>0.05$ ) (Tablo 3).

**Tablo 3: Remifentanil miktarları (ort± ss)**

	Grup P Ort. ± s.s.(ml)	Grup D Ort. ± s.s. (ml)
Remifentanil miktarı (50 mcg/ ml)	31,40 ± 9,82	25,55 ± 8,56

Grup P' de uygulanan total propofol miktarı (10 mg.ml<sup>-1</sup>) 47,35 ± 17,20 ml. idi.

### *Plazma TSH Konsantrasyonları*

Grup P'nin postoperatif 60. dakikasında ölçülen TSH değerleri preoperatif ve postoperatif 24. saatte ölçülen TSH değerlerinden anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ( $p<0,01$ ) (Tablo 4, Grafik 1). İstatistiksel olarak anlamlı bulunmasa da TSH değeri induksiyonun 5.dakikasında artmaya başlamıştır. TSH, Grup P'de postoperatif 60. dakikada en yüksek değerlerine ulaşmış ve ancak postoperatif 24. saatte preoperatif değerlerine geri dönmüştür (Tablo 4, Grafik 1).

Grup D'nin postoperatif 60. dakikasında ölçülen TSH değerleri diğer zamanlarda ölçülenlerden anlamlı derecede yüksekti ( $p<0,01$ ) (Tablo 4, Grafik 1).

Gruplararası karşılaştırmada TSH konsantrasyonları açısından her iki grup arasında istatistiksel fark saptanmadı ( $p>0.05$ ).

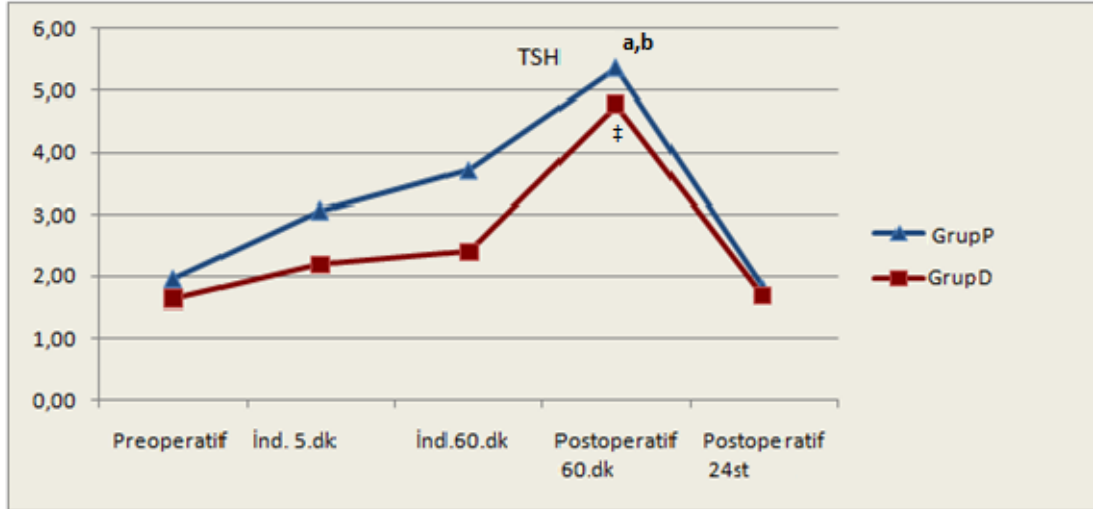
**Tablo 4: Plazma TSH konsantrasyonları (mU. lt<sup>-1</sup>) (ort ± ss)**

TSH	Grup P (n=20)	Grup D (n=20)
Preoperatif	1,97 ± 0,58	1,63 ± 0,55
İnd.5.dak.önce	3,07 ± 2,30	2,19 ± 1,96
İnd.60.dakikası	3,72 ± 3,74	2,39 ± 1,54
Postoperatif 60.dak	5,36 ± 4,50 a,b	4,77 ± 3,92 ‡
Postoperatif 24saat	1,82 ± 0,98	1,68 ± 1,16

a  $p<0,01$  , preoperatif dönem ile karşılaştırıldığında

b  $p<0,01$  , postoperatif 24 saat ile karşılaştırıldığında

‡  $p<0,01$  , diğer zamanlarla karşılaştırıldığında



a  $p<0,01$  , preoperatif dönem ile karşılaştırıldığında

b  $p<0,01$  , postoperatif 24 saat ile karşılaştırıldığında

‡  $p<0,01$  , diğer zamanlarla karşılaştırıldığında

**Grafik 1: Plazma TSH konsantrasyonları (mU. lt<sup>-1</sup>)**

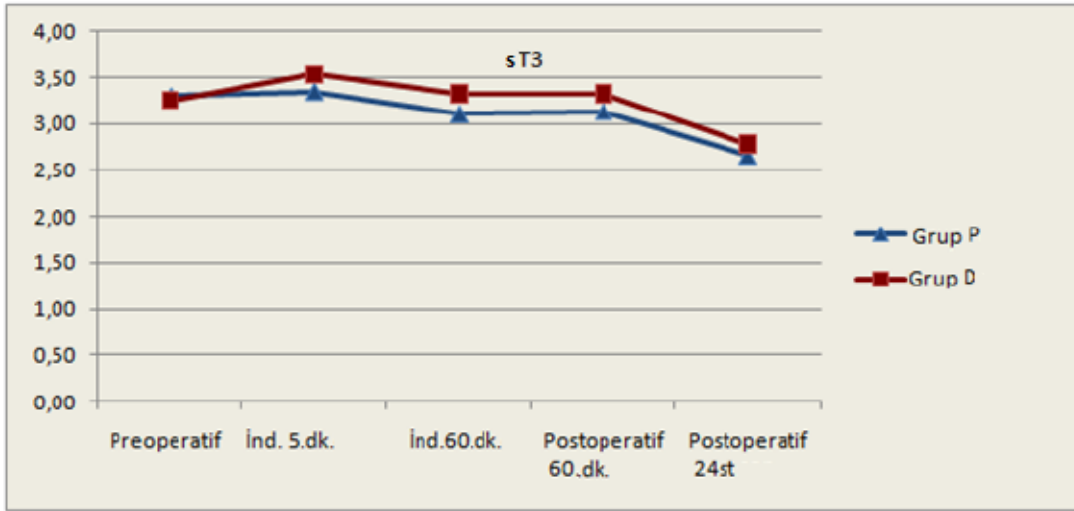
### *Plazma serbest T3 konsantrasyonları*

Preoperatif, indüksiyondan 5 dk önce, indüksiyondan 60 dk sonra, postoperatif 60. dakikada, postoperatif 24. saatte yapılan ölçümlerde, sT3 konsantrasyonları açısından her iki grupta da grup içi değerler arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 5, Grafik 2).

Gruplararası karşılaştırmada sT3 konsantrasyonları açısından istatistiksel fark saptanmadı ( $p>0,05$ ).

**Tablo 5: Serbest T3 konsantrasyonları (ng.dl -1) (ort ±ss)**

Serbest T3	Grup P	Grup D
Preoperatif	3,30 ± 0,41	3,25 ± 0,37
İnd.5.dak	3,35 ± 0,53	3,53 ± 0,35
İnd.60.dak	3,11 ± 0,67	3,33 ± 0,37
Postoperatif 60.dak	3,14 ± 0,63	3,33 ± 0,58
Postoperatif 24saat	2,66 ± 0,70	2,78 ± 0,62



**Grafik 2: Plazma Serbest T3 konsantrasyonları (ng.dl -1)**

### ***Plazma serbest T4 konsantrasyonları***

Plazma serbest T4 konsantrasyonları incelendiğinde, Grup P’de ölçüm yapılan zaman dilimleri arasında fark saptanmamıştır ( $p>0,05$ ) (Tablo 6, Grafik 3). Grup D’de induksiyonun 60. dakikasında ölçülen plazma serbest T4 konsantrasyonları, diğer zaman dilimlerinde ölçülen değerlerden daha yüksek bulunmuştur ( $p<0,001$ ) (Tablo 6, Grafik 3). Plazma serbest

konsantrasyonları T4 postoperatif 60.dakika da, induksiyonun 60.dakikası ile

karşılaştırıldığında anlamlı düşük olmasına karşın, preoperatif değerlerine ancak postoperatif 24.saatte geri dönmüştür (Tablo 6, Grafik 3).

Gruplar kendi aralarında sT4 konsantrasyonları açısından karşılaştırıldığında, grup D’de, induksiyondan 60 dakika sonra ve postoperatif 60. dakikada ölçülen sT4 konsantrasyonları grup P’de aynı zaman birimlerinde ölçülenden belirgin yüksekti ( $p<0.01$ ).

Gruplararası karşılaştırmada, Grup D’de induksiyonun 60. Dakikası ( $p<0.005$ ) ve postoperatif 60. dakikasındaki ( $p<0.005$ ) plazma serbest T4 değerleri, Grup P’nin aynı zamanlardaki serbest T4 değerlerinden belirgin yüksek bulunmuştur (Tablo 6, Grafik 3).

**Tablo 6: Plazma serbest T4 konsantrasyonları (ng.dl -1) ( ort  $\pm$  ss )**

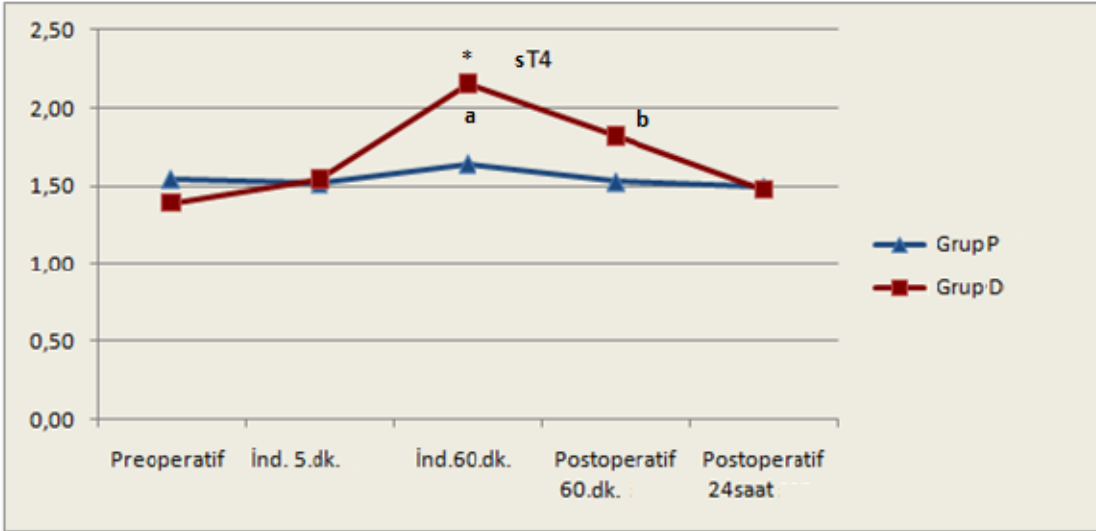
Serbest T4	Grup P	Grup D
Preoperatif	1,55 $\pm$ 0,41	1,39 $\pm$ 0,22
İnd.5.dak	1,52 $\pm$ 0,23	1,54 $\pm$ 0,22
İnd.60.dak	1,64 $\pm$ 0,46	2,16 $\pm$ 0,39 <sup>*,a</sup>
Postoperatif 60.dak	1,53 $\pm$ 0,28	1,82 $\pm$ 0,30 <sup>b</sup>
Postoperatif 24saat	1,50 $\pm$ 0,29	1,48 $\pm$ 0,32

\*

$p < 0,001$  diğer zaman ölçümleri ile karşılaştırıldığında

<sup>a</sup>  $p < 0,005$  grup P ile karşılaştırıldığında

<sup>b</sup>  $p < 0,005$  grup P ile karşılaştırıldığında



\*  $p < 0,001$  diğer zaman ölçümleri ile karşılaştırıldığında

$p < 0,005$  grup P ile karşılaştırıldığında

$p < 0,005$  grup P ile karşılaştırıldığında

**Grafik 3: Plazma serbest T4 konsantrasyonları (ng.dl<sup>-1</sup>)**

## TARTIİMA

Çalışmamızda, propofol ve desfluran gruplarında plazma TSH konsantrasyonlarının postoperatif 60.dakikada en yüksek değerlere çıktığı, postoperatif 24.saatte de preoperatif değerlere geri döndüğü, desfluran grubunun sT4 konsantrasyonlarının ise induksiyonun 60.dakikasında yükseldiği ve kontrol değerlerine postoperatif 24.saatte döndüğü saptanmıştır.

Tiroid bezi anestezi doktorunu yakından ilgilendiren bir organdır; herşeyden önce anestezi ajanların ve metabolitlerinin etki ve yan etkilerini gösterdikleri organlardan biridir. Birçok hasta klinik olarak belirgin veya subklinik tiroid fonksiyon bozukluğuna sahiptir.

Tiroid bezi, aynı zamanda cerrahi travmaya yanıt veren bir organdır, bir başka deyişle tiroid hormonları cerrahi girişim sırasında salıverilen stres hormonları arasındadır (63). İntraoperatif dönemde ortaya çıkan plazma tiroid hormon konsantrasyonlarındaki değişikliklerin, cerrahi stresin etkisinden ziyade anestezi ajanların farmakolojik etkisi sonucu olduğu iddia edilmektedir (1). Çalışmamızın amacı, biri inhalasyon ajanı diğeri intravenöz ajan olmak üzere uygulanan anestezi ajanların tiroid hormonlarına olan etkisini belirlemektir. İnhalasyon ajanı olarak, daha önce bu konuda herhangi bir klinik çalışma yapılmamış olan desfluranı seçtik. Cerrahi stresin tiroid hormonlarına etkisini en aza indirmek amacıyla tek seviyede uygulanan basit lomber cerrahi girişimleri tercih ettik.

Çalışmamızda, propofol uygulanan hastalarda ölçüm yapılan zaman dilimleri arasında plazma sT4 konsantrasyonlarında anlamlı artış olmamış, ancak desfluran uygulanan hastalarda sT4 konsantrasyonları induksiyonun 60.dakikasında yükselmiştir. Bu bulgu inhalasyon ajanları kullanılan diğeri literatür verileriyle örtüşmektedir; T4 ve rT3 konsantrasyonlarının sadece enfluran ve halotan uygulanan hastalarda arttığı, diğeri anestezi ajanları uygulandığında plazma konsantrasyonlarında değişiklik olmadığı bildirilmiştir (8). Börner ve ark (1) tarafından, enfluranın metabolitlerinden floridin hepatik tip I deiodinaz inhibisyonuna neden olarak tiroid hormonlarının metabolizmasında etkili olabileceği öne sürülmüştür. Bu açıklama, biyotransformasyonu yüksek olan ve vücuttaki metabolizması sonucu bir miktar florid ortaya çıkmasına neden olan enfluran için mantıklı gözükmele birlikte, inhalasyon ajanları arasında en düşük metabolizma aktivitesine sahip olan desfluran için geçerli olmaktan uzaktır. Desfluran anestezi sonrası plazma inorganik florid konsantrasyonlarında artış olmadığı bilinmektedir, dolayısıyla desfluran anestezi uygulanan hastalarda sT4 konsantrasyonlarının artması florid etkisi ile açıklanamaz.

Karaciğer bir tiroksin deposudur; in vitro çalışmalarda, inhalasyon anestezi ajanlarının farmakokinetik olarak karaciğer enzim aktivitesiyle etkileşim içinde oldukları gösterilmiştir (1,64). Bu enzim aktivitesi sonucu hepatik T4 deposu boşalabilir. İnhalasyon ajanları diğer ilaçların proteine bağlanma kapasitelerini de kalitatif olarak bozarlar (64). Bu bulgular, propofol uygulanan hastalarımızda saptanmayan ancak desfluran uygulananlarda gözlenen plazma sT4 konsantrasyonu artışını açıklayabilir. Plazma sT3 konsantrasyonlarında anlamlı bir değişiklik olmaması da T3'ün T4'e kıyasla proteinlere daha az bağlanma özelliğinin bulunması ile açıklanabilir. Bir başka deyişle, desfluran tarafından ilaç bağlama kapasiteleri bozulan plazma proteinleri, T4'ün serbest fraksiyonlarının artmasına neden olacak, zaten proteinlere bağlanma çabası olmayan T3'ün plazma konsantrasyonlarında değişiklik olmayacaktır.

İnhalasyon anestezi ajanlarının plazma TSH konsantrasyonlarını etkilemediği ortaya konmuştur (65). Bizim çalışmamızda tersine bir bulgu bulunmuş ve TSH konsantrasyonları hem propofol hem de desfluran grubunda postoperatif 60. dakikada en yüksek konsantrasyonlarına ulaşmıştır. Bu bulgunun nedeni her iki gruba da analjezi sağlamak amacıyla remifentanil infüzyonu uygulamış olmamızdan kaynaklanmış olabilir. Grossman ve ark (66), opioid uygulaması sonrasında TSH konsantrasyonlarında artış olduğunu göstermişlerdir. Her iki grupta da TSH konsantrasyonlarının yükselmesi, anestezi idamesi için kullandığımız ajanların etkisinden bağımsız olarak remifentanil infüzyonunun etkisine bağlı gözükmektedir. Plazma TSH konsantrasyonlarının total intravenöz anestezi uygulamalarında arttığı ve bu artışın opioid kullanımına bağlı olduğu bildirilmiştir (1).

Sonuç olarak, tiroid hormon konsantrasyonlarında meydana gelebilecek değişikliklerin olumsuz etkilere neden olması beklenen hastalarda desfluran uygulamasından kaçınılarak total intravenöz anestezi uygulanması uygun bir seçenek olarak karşımıza çıkmaktadır.

## SONUÇ

Genel anestezi altında lomber diskektomi ameliyatı yapılan hastalarda, desfluran veya propofol ile uygulanan anestezinin plazma tiroid hormon konsantrasyonlarına olan etkisinin araştırıldığı çalışmamızda; propofol ve desfluran grubunda plazma TSH konsantrasyonlarının postoperatif 60.dakikada en yüksek değerlere çıktığı, postoperatif 24.saatte preoperatif değerlere geri döndüğü, her iki grubun sT3 konsantrasyonlarında ve propofol grubunun sT4 konsantrasyonlarında farklılık saptanmazken, grup D' nin sT4 konsantrasyonları induksiyonun 60.dakikasında yükseldiği ve kontrol değerlerine postoperatif 24. saatte döndüğü saptanmıştır. Desfluran uygulamasının plazma tiroid hormon konsantrasyonlarının artmasında propofole göre daha olumsuz etkiye sahip olduğu açıktır. Bu nedenle tiroid bezi patolojisi bulunan veya tiroid hormon konsantrasyonlarında ani değişikliklerden olumsuz etkileneceği düşünülen hastalarda, anestezi idamesinde desfluran yerine propofol uygulanması tercih edilebilir.

## ÖZET

Bu çalışmada, tek seviye diskektomi operasyonu geçirecek hastalarda anestezi idamesinde uygulanan desfluran ve propofolün tiroid fonksiyonları üzerine etkilerinin değerlendirilmesi amaçlandı.

ASA I-II sınıfı, tek seviye lomber diskektomi operasyonu geçirecek 21-65 yaş arası 40 ötiroid hasta, bilgisayar aracılığıyla randomize edilerek 2 gruba ayrıldı (n=20). Birinci gruba desfluran ve remifentanil infüzyonu (Grup D), ikinci gruba propofol ve remifentanil infüzyonu (Grup P) uygulandı. Tüm hastalardan;

1. Anestezi indüksiyonundan 5 dakika önce
2. Anestezi indüksiyonundan 60 dakika sonra
3. Operasyon bitiminden 60 dakika sonra
4. Operasyondan 24 saat sonra plazma sT3, sT4 ve TSH konsantrasyonlarını

belirlemek amacıyla dört kez venöz kan örneği alındı.

Propofol ve desfluran grubunda plazma TSH konsantrasyonlarının postoperatif 60.dakikada en yüksek değerlere çıktığı, postoperatif 24. saatte preoperatif değerlere geri döndüğü, her iki grubun sT3 konsantrasyonlarında ve propofol grubunun sT4 konsantrasyonlarında farklılık saptanmazken, grup D' nin sT4 konsantrasyonlarının indüksiyonun 60. dakikasında yükseldiği ve kontrol değerlerine postoperatif 24. saatte döndüğü saptanmıştır.

Anestezi idamesinde uygulanan desfluranın indüksiyonun 60. dakikasından başlamak üzere plazma tiroid hormon konsantrasyonlarının artmasında etkin rol oynadığı düşünülmektedir. Tiroid hormonlarının (TSH ve sT4) yüksekliği ancak postoperatif 24. saatte preoperatif değerlerine geri dönmektedir. Propofolde ise sadece TSH değerlerinde yükseklik saptanmış ve bu yükseklik propofolle birlikte analjezi oluşturmak amacıyla uygulanan remifentanilin etkisine bağlanmıştır.

Sonuç olarak, tiroid hormon konsantrasyonlarında ani değişikliklerin olmasının istenmediği hastalarda, anestezi idamesinde desfluran yerine propofol uygulanmasının tercih edilebileceği kanısına varılmıştır.

## SUMMARY

In this study, we aimed to observe the effects of desflurane and propofol on thyroid functions in patients undergoing single segment discectomy.

The study group included 21-65 years old, ASA I-II euthyroid 40 patients undergoing elective single segment discectomy who were randomly divided into 2 groups (n=20). First group had desflurane and remifentanyl infusion (Group D) for the maintenance of anaesthesia, the second group had propofol and remifentanyl infusion (Group P).

Four blood samples have been drawn from each patient to determine plasma fT3, fT4, TSH concentrations:

1. 5 minutes before the induction of anaesthesia
2. 60 minutes after the induction of anaesthesia
3. 60 minutes after the termination of surgery
4. 24 hours after the termination of surgery.

Plasma TSH concentrations in both groups reached to a maximum level at postoperative 60 minutes and returned to its preoperative concentrations 24 hours after the termination of surgery. In both groups any significant difference obtained between fT3 concentrations. There was no significant difference concerning fT4 concentrations in Group P, but we observed a significant increase in fT4 concentrations at 60 minutes after anaesthesia induction in Group D and fT4 concentrations returned to its preoperative concentrations at the 24<sup>rd</sup> hour postoperatively.

We assume that desflurane play a role in increasing plasma thyroid hormone concentrations after 60 minutes after the induction of anaesthesia. Thyroid hormone (TSH and fT4) concentrations returned to their preoperative values at the 24<sup>rd</sup> hour postoperatively. In propofol group, only TSH concentrations were increased and it was thought that this increase was probably due the effects of remifentanyl on TSH.

In conclusion, we assumed that the use of propofol may be preferred to desflurane in patients in whom alterations in thyroid hormone concentrations should be avoided.

## KAYNAKLAR

1. Börner U, Klimak M, Schoengen 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* 1995; 81: 612-18.
2. White WA, Kumagani LF. Preoperative endocrine and metabolic considerations. *Med Clin North Am* 1979; 63: 1321-24.
3. Abbott TR. Anaesthesia in untreated myxedema. *Br J Anaesth* 1967; 39, 510-14.
4. Kim JM, Heckman L. Anaesthesia for untreated hypothyroidism: report of three cases. *Anaesth Analg* 1977; 56: 299-302.
5. Senior RM, Birge SJ, Wessler S, Avioli SV. The recognition and management of myxoedema coma. *JAMA* 1971; 217: 61-5.
6. Iskandrian AS, Rose L, Hakki AH. Cardiac performance in thyrotoxicosis: analysis of 10 untreated patients. *Am J Cardiol* 1983; 51: 349-52.
7. Bird CG, Hayward I, Howells TH, Jones GD. Cardiac arrhythmias during thyroid surgery. *Anaesthesia* 1969; 24(2): 180-9.
8. Chikenji T, Mizutani M, Kitsukawa Y. Anaesthesia, Not surgical stress, induces increases in serum concentrations of reverse triiodothyronine and thyroxine during surgery. *Exp Clin Endocrinol* 1990;95(2): 217-23.
9. Gottardis M, Muntz N, Fill H. Serum concentrations of free thyroxine and triiodothyronine after short term balanced inhalation anaesthesia. *Anaesthesist* 1987; 36: 132-6.
10. Ingbar SH, Weeber KA. The thyroid gland. Williams RH. *The textbook of Endocrinology*. 5th edition. Philadelphia : WB Saunders, 1981; 117-247.
11. Utiger RD. Radioimmunoassay of human plasma thyrotropin. *J Clin Invest* 1965; 44: 1277-86.
12. Field JB. Thyroid stimulating hormone and cyclic adenosine 3-5 monophosphate in regulation of thyroid gland function. *Metabolism* 1975; 24: 381-93.
13. Nourok DG, Glasscock KJ, Solomon DH, Maxwell MH. Hypothyroidism following prolonged sodium nitroprusside therapy. *Am J Med* 1964; 248: 129-38.
14. Emerson CH, Dyson WL, Utiger RD. Serum thyrotropin and thyroxin concentrations in patients receiving lithium carbonate. *J Clin Endocrinol* 1973; 36: 338-46.

15. Wilber JF, Peake GT, Utiger RD. Thyrotropin release in vitro: stimulation by cyclic 3,5-adenosine monophosphate. *Endocrinology* 1969; 84: 758-60.
16. Clark, Kumar. Endocrinology. WB Saunders. *Clinical Medicine*. 7th edition. Edinburgh : Hartcourt Publishers Limited, 1998; 930-33.
17. Guerrero EB, Kramer DC, Schwinn DA. Effect of chronic and acute thyroid hormone reduction on perioperative outcome. *Anesth Analg* 1997; 85: 30-6.
18. Wolfson MB, Smith K. Cardiac arrest following minor surgery in unrecognized thyrotoxicosis. *Anesth Analg* 1968; 47: 672-6.
19. Guyton AC, Hall JE. *Tıbbi fizyoloji*. 9. baskı. İstanbul : Nobel Tıp Kitabevi, 1999; 346-8
20. Vernon –Roberts B. *Pathology of Intervertebral discs and apophyseal joints. The Lumbar Spine and Back Pain*. 3rd edition. Edinburgh : Oxford University Press, 1987; 196-7
21. Murphy RW. Nerve roots and spinal nerves in degenerative disk disease. *Clin Orthop* 1977; 46: 129.
22. Kutsal, Mehmet Beyazova Yeşim Gökçe. *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon*. Cilt 2. İstanbul : Güneş Tıp Kitabevi, 2000; 1838-1856.
23. Cauthen JC. *Lumbar spine surgery*. Baltimore : Williams and Wilkins, 1983; 190- 203.
24. Kramer J. Intervertebral disk disease. 2nd edition. New York : Georg Thieme Verlag Stuttgart, 1990; 127-30
25. Burton CV. The etiology of the ‘failed back surgery syndrome’. Cauthen JC. *Lumbar Spinal Surgery. Indications, techniques, failures and alternatives*. Baltimore : Williams& Wilkins, 1983; 204-5.
26. Balderston RA, Gilyard GG, Jones AAM, Wiesel SW, Spengler DM, Bigos SJ, Rothman RH. The treatment of lumbar disc herniation: simple fragment versus disc space curettage. *J Spinal Disorders* 1991; 4: 22-5.
27. Eger E. New Inhaled Anesthetics. *Anesthesiology* 1994; 80: 906-22 .
28. Morgan GE. *Clinical Anesthesiology*. 4th edition. New York : The McGraw-Hill Companies, 2008.
29. Hartman JC, Kampine OP, Scheling WT, Waritier DC. Influence of desflurane on regional distribution of coronary blood flow in a chronically instrumented canine model of multivessel coronary artery obstruction. *Anesth Analg* 1991; 72: 289-299 .
30. Jones RM, Cashma RN, Mant TGK. Clinical impressions and cardiorespiratory effects of a new fluorinated inhalation anaesthetic desflurane (I-653), in volunteers. *Br J Anesth* 1990; 64: 11-5.

31. Ornstein E, Young WL, Ostopkovich N, Prohounik I, Stein BM. Comparative effects of desflurane and isoflurane on cerebral blood flow. *Anesthesiology* 1991; 75: A209.
32. Engelhard K, Werner C. Inhalational or intravenous anesthetics for craniotomies? *Current Opinion in Anesthesiology* 2006; 19: 504-8.
33. Thomas J, Ebert and Phillip G, Schmid III, Cullen BF, Stoelting RK, Barash PG. *Clin Anesth.* 4. baskı. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins, 2001; 377-417.
34. Jones RM, Koblin DD, Cashma JN. Biotransformation and hepatorenal function in volunteers after exposure to desflurane. *Br J Anesth* 1990; 64: 482-7.
35. Sebel PS, Lowdon JD. Propofol: a new Intravenous Anaesthetic. *Drugs* 1989; 35: 334-372.
36. Morgan GE, Mikhail MS. *Clinical Anesthesiology.* 2. Baskı. New York: Appleton & Lange, 1996; 109-127.
37. Sneyd JR. Recent advances in intravenous anaesthesia. *Br J Anaesth* 2004; 93(5): 725-36
38. Levitt DG, Schnider TW. Human physiologically based pharmacokinetic model. *BMC Anesthesiol* 2005; 5(1): 1-29.
39. Kreuer S, Schreiber JU, Bruhn J, Wilhelm W. Impact of patient age on propofol consumption during propofol-remifentanyl anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol* 2005; 22(2): 123-8.
40. Vuyk J, Oostwouder CJ, Vletter AA. Gender differences in the pharmacokinetics of propofol in elderly patients during and after continuous infusion. *Br J Anaesth* 2001; 86(2): 183-8 .
41. Vree TB, Baars AM. High performance liquid chromatographic determination and preliminary pharmacokinetics of propofol and its metabolites in human plasma and urine. *Chromatogr. Biomed Appl* 1987; 417: 458-464.
42. Servin F, Cocshott D, Farinotti R, Haberer JP, Winkler C, Desmonds JM. Pharmacokinetics of propofol infusions in patients with cirrhosis. *Br J Anaesth* 1990; 65: 177-183.
43. Thomson SJ, Yale P. Bradycardia after propofol infusion. *Anesthesia* 1987; 42: 430.
44. Cullen PM, Turte M, Prys-Roberts C, Way WL, Dye J. Effect propofol anesthesia on baroreflex activity in humans. *Anesth. Analg* 1987; 66: 1115-20.
45. Stephan H, Sonntag H. Effect of propofol on cerebral blood flow, cerebral oxygen consumption and cerebral vascular reactivity. *Anaesthesist* 1987; 36: 60-5.
46. Shearer ES. Convulsion and propofol. *Anaesthesia* 1990; 45: 255-6.

47. Eddleston JM, Shelly MP. The effect on serum lipid concentrations of a prolonged infusion of propofol-hypertriglyceridaemia associated with propofol administration. *Int Care Med* 1991; 17: 424-6.
48. Stevenson GW, Hall SC, Rudnick S, Seleny FL, Stevenson HC. The effect of anesthetic agents on the human immune response. *Anesthesiology* 1990; 72: 542-552.
49. 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* 1978; 50: 1053-7.
50. 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* 1974; 46: 818-20.
51. Hintze G, Braverman LE, Ingbar SH. The effect of surgical stress on the invitro metabolism of thyroxine by rat liver,kidney and brain. *Endocrinology* 1991; 128: 146-152.
52. Imberti R, Maira G, Conforti MC. Effect of fentanyl-oxygenanesthesia during cardiac surgery on serum thyroid hormones. *Acta Anaesth. Belg* 1988; 39: 217-22.
53. Rutberg H, Anderberg BO, Hakanson E, Jorfeldt L, Kagedal B, Tegler L. Influence of extradural blockade on serum thyroid hormone concentrations after surgery . *Acta Chir. Scand* 1985; 151(2): 907-10.
54. Kouraklis G, Glinavou A, Raftopoulos L, Alevisou V. Epidural analgesia attenuates the systemic stress response to upper abdominal surgical: A randomized trial. *Int. Surg* 2000;85(4): 353-7.
55. Spagarino E, Pivano P, Fanton g, Manfreda G, Tagliabo A. Changes in plasma levels of T4, T3 and TSH during surgical stress and anesthesia with isoflurane. *Minerva Med* 1990; 81(3 Suppl.): 65-8.
56. Murkin JM. Anesthesia and hypothyroidism: A review of thyroxine physiology, pharmacology and anesthetic implications. *Anesth Analg* 1982;61(4): 371-83.
57. Oyama T, Matsuki A, Kudo T. Effect of halothane, methoxyflurane anaesthesia and surgery on plasma TSH levels in man. *Anaesthesia* 1972; 27: 2-8.
58. Oyama T, Taniguchi K, Ishihara H, Matsuki A, Maeda A, Murakawa T, Kudo T. Effects of enflurane anaesthesia and surgery on endocrine function in man. *Br J Anaesth* 1979;51(2): 141-8.
59. Oyama T, Shibata S, Matsuki A, Kudo T. Thyroxine distribution during halothane anesthesia in man. *Anesth Analg* 1969; 48: 715-19.
60. Rao MV, Chari P, Malhotra SK, Dash RJ. Role of epidural analgesia on endocrine &metabolic responses to surgery. *Indian J. Med. Res* 1990; 92: 13-6.

61. Noreng MF, Jensen P, Tjelleden NU. Per- and postoperative changes in the concentration of serum thyreotropin under general anaesthesia, compared to general anaesthesia with epidural analgesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 1987; 31: 292-4.
62. Seeling W, Altemeyer KH, Butters M, Fehm HL, Loos U, Mayer R, Nabjinsky M. Blood glucose, ACTH, cortisol, T4, T3 and rT3 after cholecystectomy. Comparative studies of continuous peridural anesthesia and neuroleptanalgesia. *Reg. Anaesth* 1984; 7(1): 1-10.
63. Kayhan Z. Klinik anestezi. 2. Baskı. Ankara : Logos yayıncılık, 1997; 354-77.
64. Dale O, Frink EJ, Thommesen L, Gandolfi AJ. Hepatic elimination of diazepam: interactions with albumin, desflurane and sevoflurane. *Br J Anaesth* 1993; 70(4): 454-5.
65. Oyama T, Latta P, Holaday DA, Chang H. Effect on isoflurane anaesthesia and surgery on thyroid function in man. *Can Anaesth Soc J* 1975; 22: 474-7.
66. Grossman A, Stubbs WA, Gaillard RC. Studies of opiate control of prolactin ,GH and TSH. *Clin Endocrinol* 1981;14: 381-6.