



İnguinal Herni Cerrahisinde Farklı Anestezi Tekniklerinin Cerrahi Stres Yanıt Üzerine Etkisi

The Effects of Different Anaesthetic Techniques on Surgical Stress Response During Inguinal Hernia Operations

Derya Acar¹, Ezgi Karakaş Erklılıç¹, Tülin Gümüş¹, Duygu Şahin², Aylin Sepici Dinçel², Orhan Kanbak¹

¹T.C. Sağlık Bakanlığı, Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anestezi ve Reanimasyon Kliniği, Ankara, Türkiye

²Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Amaç: Bu çalışmada üç farklı anestezi tekniğinin cerrahi stres yanıt üzerine etkilerinin karşılaştırılması amaçlandı.

Yöntemler: Çalışmamıza American Society of Anesthesiologists (ASA) I-II grubu, elektif inguinal herni operasyonu uygulanacak 25-70 yaşları arasındaki 60 hasta dahil edildi. Rastgele 20'şerli üç gruba ayrılan hastalardan Grup 1'e sevofluran/hava/remifentanil ile genel anestezi, Grup 2'ye propofol/hava/remifentanil ile total intravenöz anestezi (TİVA), Grup 3'e remifentanil sedasyonu sağlanarak hiperbarik bupivakain ile spinal anestezi uygulandı. Tüm hastaların anestezi uygulaması başlamadan önce ortalama arter basıncı (OAB), kalp atım hızı (KAH), arter oksijen saturasyonu (SPO₂) başlangıç değerleri alındı ve girişim süresince belli aralıklarla takip yapıldı. Kortizol, insülin, leptin ve kan glukoz düzeylerini saptamak üzere induksiyondan 15 dakika önce, intraoperatif 1. saat, postoperatif 3. saat ve 24. saatlerinde kan örneği alındı.

Bulgular: Çalışmamızda KAH ve OAB değerleri ameliyat boyunca TİVA ve inhalasyon anestezi grubunda benzer, spinal anestezi grubunda diğer iki gruba göre yüksek olduğu saptandı. Tüm gruplarda kan şekeri düzeyi artış gösterdi ve insülin düzeyi intraoperatif 1. saatte azaldı. Leptin düzeyindeki değişiklikler bifazik bulunmuş olup, intraoperatif 1. saat ve postoperatif 3. saatte ölçülen değerlerde kontrol değerine göre azalma, postoperatif 24. saatte ise anlamlı bir artış mevcuttu. Kortizol düzeyi değişim yüzdesi TİVA grubunda intraoperatif 1. saatte anlamlı olarak azalma gösterirken diğer iki grupta artmıştır.

Sonuç: İnguinal herni ameliyatı yapılan hastalarda TİVA uygulamasının, intraoperatif dönemde inhalasyon ve spinal anestezi gruplarına göre kortizol düzeyini azaltması, kan şekeri düzeyinde daha az artış göstermesi ve insülin düzeyinde inhalasyon anestezisine göre daha az düşüş göstermesi ile cerrahi stresi daha iyi basılabildiğini düşünmekteyiz. Ayrıca leptin düzeyindeki postoperatif 24. saatteki artışın TİVA grubunda daha az olması anestetik madde ile ilişkilendirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Cerrahi stres yanıt, leptin, total intravenöz anestezi (TİVA), inhalasyon anestezisi, spinal anestezi

Objective: The aim of this study is to compare the effects of 3 different kinds of anaesthesia on stress response induced by surgery.

Methods: Sixty patients aged between 25-70 American Society of Anesthesiologists (ASA) I-II group to undergo inguinal herniography were included in this study. Patients were randomly divided into 3 groups of 20. Group 1 received general anaesthesia with sevoflurane/air/remifentanil, patients in Group 2 received total intravenous anaesthesia (TIVA) with propofol/air/remifentanil and Group 3 received spinal anaesthesia induced by hyperbaric bupivacaine, adjoined by remifentanil sedation. Mean arterial pressure (MAP), heart rate and SpO₂ values were recorded preoperatively, intraoperatively and postoperatively at certain periods. Cortisol, leptin and glucose levels were preoperatively detected. Intervals were as; 15 minutes prior to the induction of anaesthesia, at intraoperative first hour and at the postoperative third and twenty-fourth hours.

Results: MAP and heart rate values were similar in the inhalational anaesthesia and TIVA groups but relatively higher in the spinal anaesthesia group. Blood glucose levels were elevated, insulin levels were decreased in all groups, at the intraoperative first hour. Biphasic variation in blood leptin levels was observed in all groups, as the levels were lower than the preoperative control values at the intraoperative first and postoperative third hours and significantly higher at the postoperative twenty-fourth hour. There was a significant decrease in cortisol level percentage change in the TIVA group at the intraoperative 1st hour, increasing in the other groups.

Conclusion: We concluded that TIVA suppresses the stress response induced by surgery better by lowering cortisol levels, leading to a lower increase in blood glucose levels and a lower decrease in blood insulin levels when compared to others. Furthermore, leptin levels were increased at the postoperative twenty-fourth hour. The lower increase at the postoperative twenty-fourth hour in the TIVA group can be correlated with the anaesthetic agent.

Keywords: Stress response of surgery, leptin, TIVA, inhalation anaesthesia, spinal anaesthesia

Giriş

Vücutta, homeostazın sağlanması ve sürdürülmesi amacıyla zararlı uyarılara karşı verilen otonom, endokrin, metabolik ve immünolojik yanıtlara genel olarak stres yanıtı adı verilir. Bu yanıt büyük travmalarda, cerrahi sırasında, sepsiste, açlıkta, enfeksiyonda, yanıklarda ve ağrı durumlarında gelişir. Strese karşı yanıt, yaşamı sürdürmeye yönelik olarak enerji depolarının mobilizasyonu, hipermetabolizma, kardiyovasküler sisteminin aktivasyonu ve vital organlara giden kan miktarının artması şeklinde görülmektedir. Ancak bu yanıtlar anestezi ve cerrahi girişim sırasında enerji tüketimini ve miyokardın işini arttırarak zararlı olabilir. Bu nedenle kontrol edilmeleri postoperatif morbidite ve mortaliteyi azaltabilir (1).

Cerrahiye stres yanıt birçok faktörden etkilenir. Bunlar; cerrahinin büyüklüğü, cerrahi uygulamanın tipi, girişim süresi, hasta yaşı, intraoperatif kanama miktarı, postoperatif ağrı düzeyi ve seçilen anestezi tekniğidir (2, 3). Aşırı intraoperatif stres, hastanede kalış süresini, çıkış zamanını ve hastane harcamalarını da olumsuz yönde etkiler (1).

Cerrahi stresin yol açtığı endokrin ve metabolik yanıtların farklı anestezi teknikleriyle baskılanması konusunda değişik araştırmalar yapılmıştır. Klinik çalışmalarda; farklı anestezi tekniklerinin, nörohümorale, otonomik ve immünolojik değişiklikleri çeşitli patofizyolojik yollarla başlatarak, stres yanıtı etkilediği gözlenmiştir (4). Peroperatif stresin azaltılması; iyileşmenin hızlanması ve hastanede kalış süresinin azaltılması ile hastaya harcanan maliyeti azaltmada önemli rol oynar (5). Remifentanil çok kısa etkili ve etkisi hızlı başlayan bir μ -agonist opioiddir. İntraoperatif analjezi ve sedasyon amacı ile kullanılabilir (6). Bizim çalışmamızda elektif inguinal herni ameliyatı geçirecek hastalara, sevofluran/hava/remifentanil ile dengeli anestezi, propofol/hava/remifentanil ile total intravenöz anestezi ve remifentanil sedasyonu sağlanarak hiperbarik bupivakain ile spinal anestezi uygulandı. Kullandığımız üç farklı anestezi tekniği ile remifentanili ortak opioid olarak kullanarak hemodinamik, nöroendokrin, metabolik yanıtlara ve leptin düzeyine etkisini karşılaştırmayı amaçladık.

Yöntemler

Çalışmamıza Sağlık Bakanlığı Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurul izni ve yapılacak her türlü tedavi için bilgilendirilmiş onam formundaki koşulları kabul eden ASA (American Society of Anesthesiologists) I-II grubu, elektif inguinal herni operasyonu uygulanacak 25-70 yaşları arasındaki 60 hasta dahil edildi. Kalp, böbrek, karaciğer, psikiyatrik, alerjik, metabolik, endokrin hastalığı olanlar ile, malignite şüphesi olan, hormon ve steroid tedavisi almakta olanlar çalışma dışı bırakıldı.

Ameliyat öncesi saat 24'ten sonra oral alımı yasaklanan hastalara idame sıvısı olarak operasyona kadar 3 mL kg saat⁻¹ olacak şekilde %0,9 NaCl verildi. Çalışma saat 08:00-11:00 saatleri arasında inguinal herni operasyonu geçirecek olan

hastalara uygulandı. Bir saatten kısa, iki buçuk saatten uzun süren girişimler çalışma dışı bırakıldı. Hastalar ameliyathaneye alındıktan sonra elektrokardiyogram, noninvazif kan basıncı, nabız oksimetresi ve bispektral indeks (BIS) ile monitörize edilerek başlangıç değerleri kaydedildi. Rastgele 20'şerli 3 gruba ayrılan hastalardan sevofluran grubundaki hastalarda (Grup 1) induksiyon, 1 μ g kg⁻¹ remifentanil i.v. bolus ve %100 O₂ içinde %8 sevofluran kullanılarak tidal soluma tekniği ile normal solumaları söylenerek yapıldı. Gaz akımı 6 L dak⁻¹ olarak ayarlandı. Kirpik refleksi kaybolduktan sonra 0,15 mg kg⁻¹ cis-atraküryum i.v. bolus uygulamasını takip eden üçüncü dakikada endotrakeal entübasyon yapıldı. Anestezi idamesi %2 sevofluran, 0,125 mg kg dk⁻¹ remifentanil infüzyon ve %50 O₂, %50 hava olacak şekilde uygulandı. Total intravenöz anestezi (TİVA) grubundaki olgulara (Grup 2) induksiyonda 2 mg kg⁻¹ propofol ve 1 μ g kg⁻¹ remifentanil i.v. bolus uygulandı. Kirpik refleksi kaybolduktan sonra 0,15 mg kg⁻¹ cisatratküryum i.v. bolus verildi ve 3 dakika bekleyip endotrakeal entübasyon yapıldı. Anestezi idamesi 5 mg kg⁻¹ saat⁻¹ propofol, 0,125 μ g kg⁻¹ dk⁻¹ remifentanil infüzyonu ile sağlandı. Olgular %50 O₂, %50 hava olacak şekilde ventile edildiler. Grup 1 ve Grup 2'de BIS değeri 40-45 arasında olması sağlandı. Spinal anestezi grubundaki (Grup 3) olgulara yan yatar pozisyonda L3-L4 aralığından atravmatik spinal iğne ile intratekal alana %0,5 bupivakain 15 mg dozunda uygulandı ve sedasyon amacıyla 0,125 μ g kg⁻¹ dk⁻¹ remifentanil infüzyonu kullanıldı. Duyu bloğunun T6 dermatomuna kadar çıkması beklendikten sonra cerrahiye izin verildi ve motor blok Bromage Skalası ile değerlendirildi. Spinal blok başarısız olduğunda olgular çalışma dışı bırakıldı.

Tüm gruplarda ortalama arter basıncı (OAB) başlangıç değerinin %25'inden daha fazla düştüğünde öncelikle 5 dakika ara ile 4 mL kg⁻¹ %0,9 NaCl verildi. Buna rağmen kan basıncı yükselmezse 5 dakika ara ile öncelikle remifentanil dozu %50 azaltıldı, sonra IV 10 mg efedrin uygulandı. Kalp atım hızı 50 atım dakika⁻¹nın altına düştüğünde IV 0,01 mg kg⁻¹ atropin uygulandı. Preoperatif döneme göre OAB %25'inden daha fazla artması ve kalp atım hızı 90 atım dakika⁻¹ üzerinde 1 dakika süreyle devam etmesi halinde remifentanil dozu %50 arttırıldı. Grup 1 ve Grup 2'de anestetik ilaç uygulaması cerrahi işlem bittikten sonra kesildi. Genel anestezi uygulanan tüm hastalara nöromusküler bloğu geri döndürmek için 0,5 mg atropin ve 1,5 mg neostigmin uygulandı. Tüm hastalar derlenme odasında 1 saat bekletildikten sonra servise gönderildi. Vizüel analog skalası (VAS) 4'ün üstünde olan tüm hastalara postoperatif analjezi için parasetamol IV 1 g, yetersiz kaldığında tramadol (Contramal® Abdi İbrahim İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş. Zincirlikuyu, İstanbul, Türkiye Grunenthal GmbH, Almanya) 50 mg im uygulandı. Anestezi uygulaması başlamadan önce tüm olguların OAB, kalp atım hızı (KAH), SpO₂ başlangıç değerleri alındı ve intraoperatif 5, 10, 15, 20, 30, 60, 90, 120. dakikalarda, postoperatif 30. dakika, 1, 3 ve 24. saatteki ölçümleri kaydedildi. Olguların kortizol, insülin, leptin ve kan şekeri düzeylerini saptamak üzere induksiyondan 15 dakika önce (başlangıç), intraoperatif 1. saat, postope-

ratif 3 ve 24. saatlerinde kan örneği alındı. Anestezi başlama/bitiş, ameliyat başlama/bitiş zamanları kaydedildi.

Biyokimya incelemeleri

Leptinin serumda kantitatif ölçümleri EASIA Biosource (Ref: KAP 2281, Lot: 080601/4 2009 02 28) kitiyle immunoenzimatik yöntemle; Serum glukoz konsantrasyonu, glukoz oksidaz metodu ile, spektrofotometrik olarak, Gazi Üniversitesi Araştırma Laboratuvarlarında tayin edildi (7). Serum kortizol ve insülin düzeyleri, kemilüminesans immün yöntem ile saptandı.

İstatistiksel analiz

Elde edilen verilerin istatistik incelemesi SPSS for Windows 11.5 (SPSS, IBM, Chicago, IL, ABD) paket programı ile yapıldı. Sürekli değişkenlerin normale uygun dağılıp dağılmadığı Shapiro Wilk testi ile araştırıldı. Tanımlayıcı istatistikler demografik özellikler ve hemodinamik ölçümler için ortalama±standart sapma şeklinde, labortatuvar ölçümleri için ortanca (çeyrekler arası genişlik) biçiminde, nominal değişkenler ise olgu sayısı ve (%) olarak gösterildi. Gruplar arasında yaş, boy, kilo, beden kitle indeksi ve girişim süresi yönünden farkın anlamlılığı tek yönlü varyans analizi ile; anestezi süresi, hemodinamik ve laboratuvar ölçümleri yö-

nünden farkın anlamlılığı ise Kruskal Wallis testi ile değerlendirildi. Kruskal Wallis test istatistiği sonucunun anlamlı bulunması halinde, anlamlı farka neden grupları belirlemek amacıyla çoklu karşılaştırma testi kullanıldı. Nominal değişkenler Pearson'un ki-kare testi ile incelendi. Gruplar içerisinde tekrarlayan ölçümler yönünden farkın anlamlılığı Friedman testi ile araştırıldı. Friedman test istatistiği sonucunun anlamlı bulunması halinde başlangıca göre anlamlı farka neden olan takip zamanlarını belirlemek amacıyla Wilcoxon İşaret testi kullanıldı. Sürekli değişkenler arasındaki doğrusal ilişkinin büyüklüğü Pearson'un "r" katsayısı ve anlamlılık düzeyi saptanarak değerlendirildi. Korelasyon testlerinde orijinal leptin ölçümleri yerine logaritmik dönüşüm verileri kullanıldı. Tüm incelemelerde $p < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Korelasyon testlerinde ve takip zamanları içerisinde hemodinamik ve laboratuvar ölçümleri yönünden gruplar arasında yapılan tüm karşılaştırmalarda ve grup içi karşılaştırmalarda tip 1 hatayı kontrol altına alabilmek için Bonferroni düzeltmesine başvuruldu.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen olguların; yaş ortalamaları, kadın erkek dağılımı, beden kitle indeksi ortalamaları ve girişim süreleri açısından üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (Tablo 1). Gruplar arasında tüm izlem zamanı boyunca saturasyon ölçümleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (Bonferroni düzeltmesine göre $p > 0,005$). Tüm gruplarda analjezik ihtiyacı açısından fark görülmedi ($p = 0,889$).

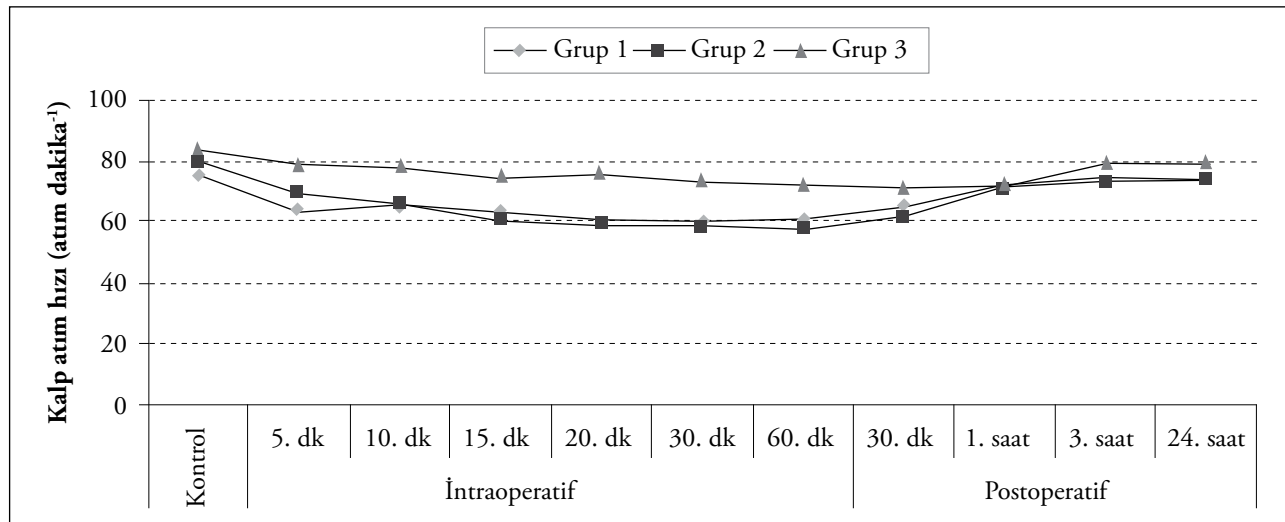
Kalp atım hızları

Gruplar arasında kontrol değerine göre postoperatif 30. dakika, postoperatif 1 ve 3. saat değerleri istatistiksel olarak benzer bulundu (Bonferroni Düzeltilmesine göre $p > 0,005$). İntraoperatif 5, 10, 15, 20, 30, 60. dakika ve postoperatif 24. saat KAH değerleri ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermekteydi (Bonferroni düzeltmesine göre $p < 0,005$) (Şekil 1). Grup 1'in Grup 3'e göre 5, 10, 15, 20,

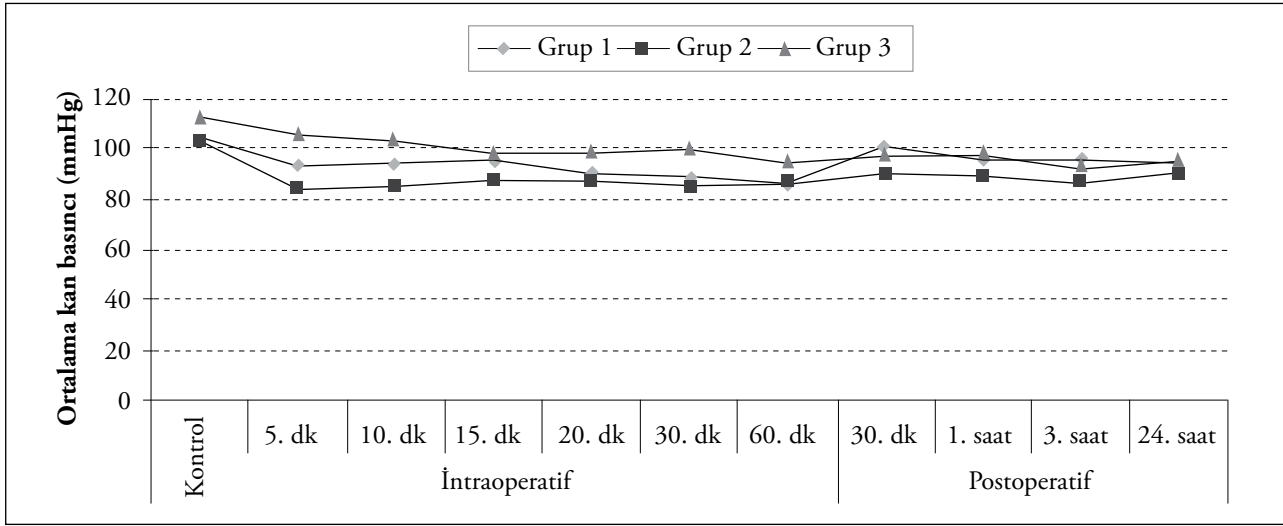
Tablo 1. Olguların demografik özelliklerinin gruplar arası değerlendirilmesi ($p > 0,05$)

Değişkenler	Grup 1	Grup 2	Grup 3	p
	(n=20) Ort±SS	(n=20) Ort±SS	(n=20) Ort±SS	
Yaş ^a	49,2±13,3	49,4±9,8	49,3±13,9	0,999 ^b
Cinsiyet, K/E	3/17	3/17	2/18	0,860 ^c
Beden kitle indeksi ^a	25,3±2,7	25,1±3,7	26,0±3,3	0,655 ^b
Operasyon süresi ^a	65,3±7,9	64,3±8,4	65,1±10,0	0,244 ^d

Ort: ortalama; SS: standart sapma; K: kadın; E: erkek; ^averiler ortalama±standart sapma şeklinde ifade edildi. ^bTek Yönlü Varyans Analizi. ^cPearson Ki-Kare testi. ^dKruskal Wallis testi



Şekil 1. Gruplar arasında zamana göre kalp atım hızı değerlerinin dağılımı



Şekil 2. Gruplar arasında zamana göre ortalama kan basıncı değerlerinin dağılımı

30, 60. dakika ve postoperatif 24. saat KAH düzeyi istatistiksel anlamlı olarak daha düşük bulundu ($p < 0,001$). Aynı zamanda Grup 2'nin Grup 3'e göre de intraoperatif 10, 15, 20, 30, 60. dakika ve postoperatif 24. saat KAH düzeyi istatistiksel anlamlı olarak daha düşük bulundu ($p < 0,001$). Grup 1 içerisinde kontrol değerine göre intraoperatif 15, 20 ve 30. dakikalardaki KAH'deki azalma istatistiksel olarak anlamlı iken, Grup 2'de kontrol değerine göre sırasıyla; intraoperatif 10, 15, 20, 30, 60 ve postoperatif 30. dakikalardaki KAH'deki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Grup 3'ün KAH düzeyleri tüm izlem zamanı boyunca değişiklik göstermedi. (Bonferroni düzeltmesine göre $p > 0,0003$) (Şekil 1).

Ortalama arter basıncı

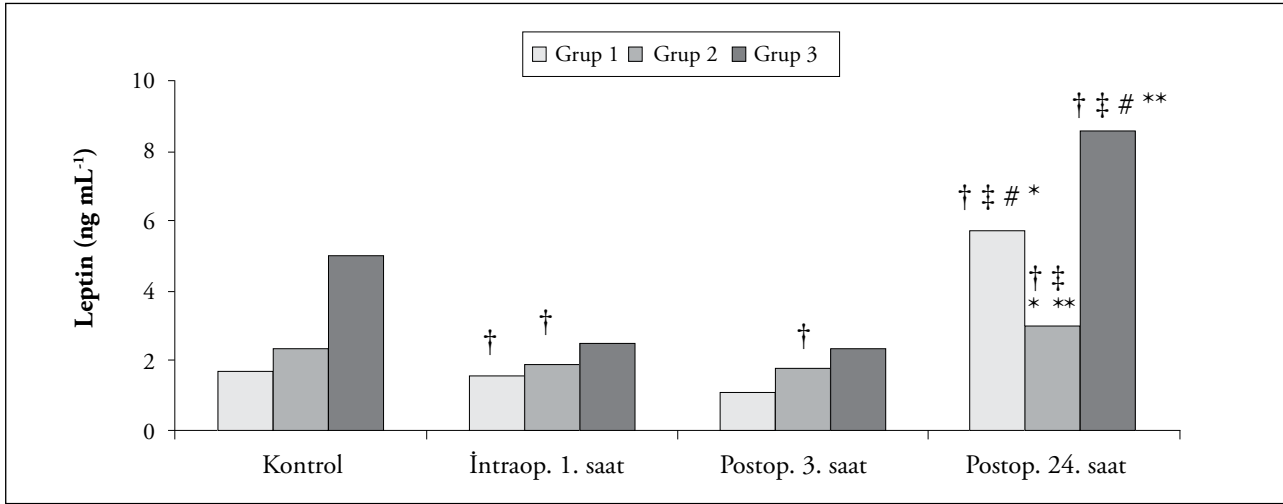
Gruplar arasında, kontrol değerleri, intraoperatif 15, 20, 60. dakikalar ve postoperatif 1 ve 24. saat değerleri istatistiksel olarak benzer bulundu (Bonferroni Düzeltmesine göre $p > 0,005$). İntraoperatif 5, 10, 30 ve postoperatif 30. dakika ve 3. saat OAB değerleri ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdi (Bonferroni Düzeltmesine göre $p < 0,005$). Grup 1'in Grup 3'e göre intraoperatif 30. dakika OAB değeri daha düşük izlendi. Aynı zamanda Grup 2'nin de Grup 3'e göre intraoperatif 5, 10, 30. ve postoperatif 30. dakika OAB değerleri de daha düşük izlendi (Bonferroni düzeltmesine göre $p < 0,005$). Grup 2'nin Grup 1'e göre postoperatif 30. dakika ve 3. saat OAB değerleri de istatistiksel anlamlı olarak daha düşük bulundu (Bonferroni düzeltmesine göre $p < 0,005$) (Şekil 2). Grup 1'de kontrol değerine göre sırasıyla; intraoperatif 30. ve 60. dakikalardaki OAB'ındaki azalma istatistiksel olarak anlamlı iken (Bonferroni düzeltmesine göre $p < 0,003$), Grup 2'de kontrol değerine göre sırasıyla; intraoperatif 10, 20, 30. ve postoperatif 30. dakika, 3 ve 24. saatlerdeki OAB'ındaki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Bonferroni düzeltmesine göre $p < 0,003$). Grup 3'de ise kontrol değerine göre tüm postoperatif takip dönemlerindeki OAB düzeyindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Bonferroni düzeltmesine göre $p < 0,0003$) (Şekil 2).

Biyokimya İncelemeleri

Gruplar arasında kontrol, intraoperatif 1. saat ve postoperatif 3. saat leptin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (Bonferroni düzeltmesine göre $p > 0,0125$). Postoperatif 24. saat leptin düzeyleri ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,0125$). Grup 2'nin hem Grup 1'e hem de Grup 3'e göre postoperatif 24. saat leptin düzeyi daha düşük bulundu (Bonferroni düzeltmesine göre $p < 0,0125$) (Şekil 3).

Grup 1'de, kontrol değerine göre postoperatif 3. saat leptin düzeyindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Bonferroni düzeltmesine göre $p < 0,003$). Aynı zamanda, başlangıç değeri, intraoperatif 1 ve postoperatif 3. saatine göre postoperatif 24. saatteki leptin düzeyi istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek tespit edildi (Bonferroni düzeltmesine göre $p < 0,003$) (Şekil 3). Grup 2'de, kontrol değerine göre intraoperatif 1 ve postoperatif 3. saatteki leptin düzeyindeki azalma istatistiksel olarak anlamlıydı (Bonferroni düzeltmesine göre $p < 0,003$). Ayrıca, intraoperatif 1. saat ve postoperatif 3. saatine göre postoperatif 24. saatteki leptin düzeyi istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulundu (Bonferroni düzeltmesine göre $p < 0,003$) (Şekil 3). Grup 3'te, kontrol, intraoperatif 1. saat ve postoperatif 3. saatine göre postoperatif 24. saatteki leptin düzeyi istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulundu (Bonferroni düzeltmesine göre $p < 0,003$) (Şekil 3).

Gruplar arasında kontrol, intraoperatif 1. saat ve postoperatif 24. saatteki kortizol düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu (Bonferroni Düzeltmesine göre $p < 0,0125$). Kontrol ve postoperatif 24. saatteki kortizol düzeyi Grup 3'te Grup 1 ve Grup 2'ye göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek, intraoperatif 1. saatteki kortizol düzeyi Grup 2'de Grup 1 ve Grup 3'e göre istatistiksel anlamlı olarak daha düşük bulundu (Bonferroni düzeltmesine göre $p < 0,0125$). Gruplar arasında postoperatif 3. saatteki kortizol düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark-



Şekil 3. Gruplar arasında zamana göre leptin düzeyleri

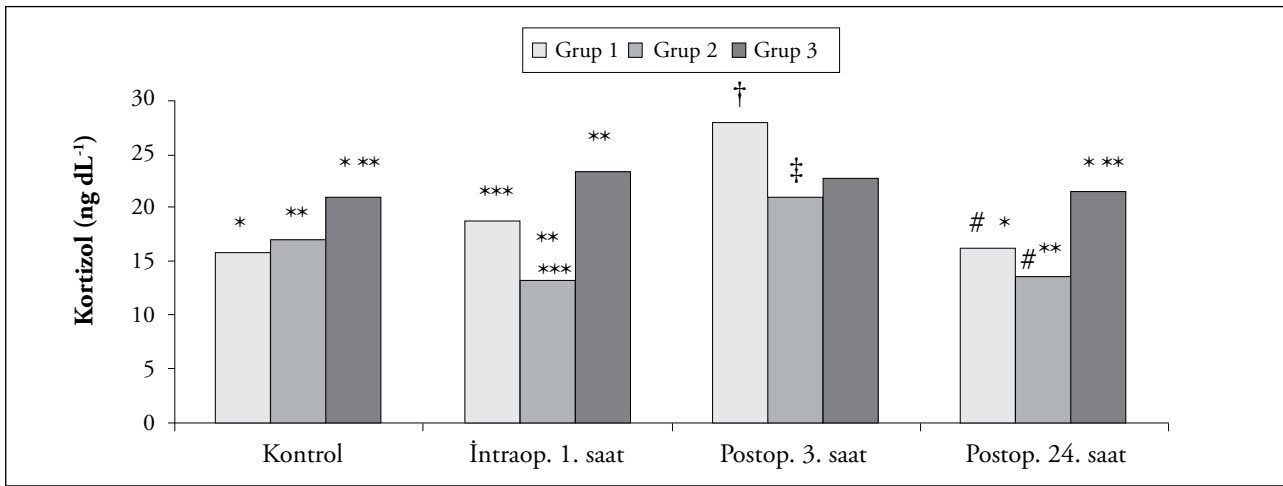
†Kontrol ile arasındaki fark (Bonferroni düzeltmesine göre p<0,003)

‡İntraop. 1. saat ile arasındaki fark (Bonferroni düzeltmesine göre p<0,003)

#Postop. 3. saat ile arasındaki fark (Bonferroni düzeltmesine göre p<0,003)

*Grup 1 ile Grup 2 arasındaki fark (Bonferroni düzeltmesine göre p<0,0125)

**Grup 2 ile Grup 3 arasındaki fark (Bonferroni düzeltmesine göre p<0,0125)



Şekil 4. Gruplar arasında zamana göre kortizol düzeyleri

†Kontrol ile arasındaki fark (Bonferroni düzeltmesine göre p<0,003)

‡İntraop. 1. saat ile arasındaki fark (Bonferroni düzeltmesine göre p<0,003)

#Postop. 3. saat ile arasındaki fark (Bonferroni düzeltmesine göre p<0,003)

*Grup 1 ile Grup 3 arasındaki fark (p<0,0125)

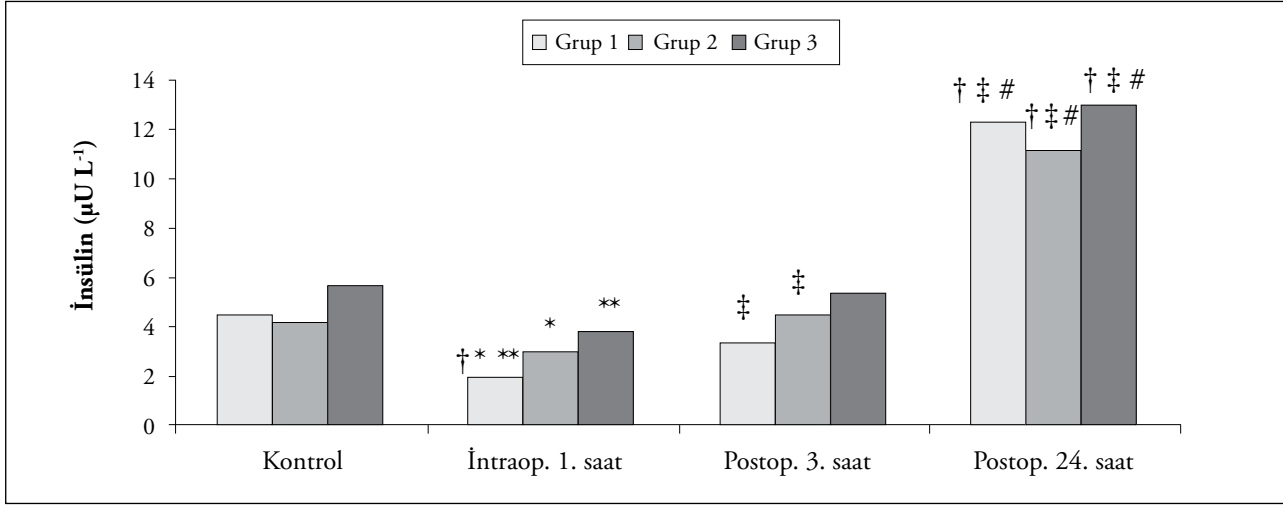
**Grup 2 ile Grup 3 arasındaki fark (p<0,0125)

***Grup 1 ile Grup 2 arasındaki fark (p<0,0125)

lık görülmedi (Bonferroni düzeltmesine göre p>0,0125) (Şekil 4). Grup 1'de postoperatif 3. saatindeki kortizol düzeyi hem kontrol hem de postoperatif 24. saatine göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Grup 2'de postoperatif 3. saatindeki kortizol düzeyi hem intraoperatif 1. saat hem de postoperatif 24. saatine göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti (Bonferroni düzeltmesine göre p<0,003). Grup 3'te ise kortizol düzeyleri arasında fark bulunmadı (Bonferroni düzeltmesine göre p>0,003) (Şekil 4).

Gruplar arasında kontrol, postoperatif 3 ve 24. saatindeki insülin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklı-

lık bulunmadı (Bonferroni düzeltmesine göre p>0,0125). Gruplar arasında intraoperatif 1. saatindeki insülin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olup (p<0,001) Grup 1'in insülin düzeyi hem Grup 2 hem de Grup 3'e göre istatistiksel anlamlı olarak daha düşük saptandı (p=0,010 ve p<0,001) (Şekil 5). Grup 1'de kontrole göre intraoperatif 1. saat ve postoperatif 3. saatindeki insülin düzeyindeki azalış istatistiksel olarak anlamlı olup aynı zamanda da başlangıç, intraoperatif 1. saat ve postoperatif 3. saatine göre postoperatif 24. saatindeki insülin düzeyindeki artış da istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Bonferroni düzeltmesine göre p<0,003). Grup 2'de intraoperatif 1. saatine göre postoperatif 3. saa-



Şekil 5. Gruplar arasında zamana göre insülin düzeyleri

†Kontrol ile arasındaki fark (Bonferroni düzeltmesine göre $p<0,003$)

‡İntraop. 1. saati ile arasındaki fark (Bonferroni düzeltmesine göre $p<0,003$)

*Postop. 3. saati ile arasındaki fark (Bonferroni düzeltmesine göre $p<0,003$)

#Grup 1 ile Grup 2 arasındaki fark (Bonferroni düzeltmesine göre $p<0,0125$)

**Grup 1 ile Grup 3 arasındaki fark (Bonferroni düzeltmesine göre $p<0,0125$)

indeki insülin düzeyindeki artış istatistiksel olarak anlamlıydı. Ayrıca; kontrol, intraoperatif 1. ve postoperatif 3. saatine göre postoperatif 24. saatteki insülin düzeyindeki artış da istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Grup 3'de de kontrol, intraoperatif 1. saat ve postoperatif 3. saatine göre postoperatif 24. saatteki insülin düzeyindeki artış istatistiksel olarak anlamlıydı (Bonferroni Düzeltmesine göre $p<0,003$) (Şekil 5).

Tartışma

Bu çalışmada cerrahi stres yanıt üzerine propofol-remifentanil ile TİVA, sevofluran-remifentanil ile dengeli anestezi ve remifentanil sedasyonu ile spinal anestezinin etkileri karşılaştırıldı. Cerrahi travma nörohumoral, immünolojik ve metabolik değişimlerle tanımlanan kompleks stres yanıtı neden olmaktadır (8). Cerrahi travma sonrası dönemde, metabolik yanıt; erken (Ebb fazı veya hipometabolik) ve hipermetabolik olmak üzere iki ayrı evreye ayrılır (9). Ebb fazı genel ve hızlı bir katabolizma ile tanımlanan ve yaklaşık 24 saat süren erken bir yanıttır. Hipermetabolik faz ise travma sonrası ilk 24 saatten sonra başlar (10, 11). Ebb fazında, tümör nekroze edici faktör alfa, interlökin-1 ve interlökin-6 gibi sitokinlerin salınımında artma, polimorfonükleer lökosit ve makrofajların etkinleşmesi ve reaktif oksijen radikallerinin aşırı sentezi ile ortaya çıkan bir inflamatuvar cevabın oluştuğu gösterilmiştir (12). Cerrahi stres tarafından başlatılan metabolik ve hormonal değişikliklerin bloke edilmesinin postoperatif morbidite ve mortaliteyi azaltacağı gösterilmiştir (13).

Klinik çalışmalar sonrasında anestezi yönteminin kalp atım hızı değişkenliği ve ortalama arter basıncı üzerinde farklı etkiler göstererek intraoperatif stres yanıtına etkileri olacağı belirtilmiştir (14-16). Biz çalışmamızda kalp atım hızlarını ve OAB'lerini girişim boyunca TİVA ve inhalasyon grubunda benzer, buna karşın spinal anestezi grubunda diğer iki gruba

göre yüksek olduğunu saptadık. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Remifentanili üç grupta ortak kullandığımız çalışmamızda oluşan hemodinamik değişikliklerin anestezi tekniğinin sonucu olarak oluştuğunu, stres yanıt üzerine olan etkilerinin benzer olduğunu düşündük.

Çalışmamızda spinal anestezi grubunda kortizol başlangıç değeri diğer iki grubun başlangıç değerine göre istatistiksel olarak daha yüksek bulunduğundan, gruplar arasında her bir ölçüm arasında kortizol düzeylerinde meydana gelen yüzdesel değişim miktarı dağılımını değerlendirdik. İntraoperatif 1. saatte kortizol düzeyi değişim yüzdesi TİVA grubunda azalma gösterirken inhalasyon ve spinal anestezi grubunda artma saptanmıştır. Bu sonuç TİVA grubunun intraoperatif dönemde stres yanıtı daha iyi baskılandığını düşündürmektedir. Bu bulgularımıza benzer sonuçlar Ledowski ve ark.nın (17) yaptığı çalışmada da tespit edilmiştir. Segawa ve ark. (18) nöronal bilgilerin iletilmesinde frenik sinirin önemli rol oynadığını ve cerrahi stres yanıtını baskılamadığını bildirmişlerdir. Bizim de çalışmamızda spinal anestezi grubundaki intraoperatif dönemdeki kortizol düzeyindeki artış, T6 düzeyinde tutulan spinal anestezi seviyesinin istenmeyen uyarıların hipotalamusa geçişine izin verdiğini düşündürmektedir.

İntraoperatif döneme göre postoperatif 3. saatteki kortizol düzeyinde spinal anestezi grubunda TİVA grubuna göre daha düşük bir artış yüzdesi bulunması sonucunu spinal anestezinin devam etmesine bağlı olabileceği kanısındayız. Büyükkoçak ve ark. (19) anorektal cerrahi geçiren hastalarda sedasyon ajanı kullanılmadan yapılan "saddle" blok ile induksiyonda tiyopental, fentanil, vecuronium, idamede O₂/N₂O/Sevofluran ile uyguladıkları genel anesteziyi karşılaştırdıkları bir çalışmada, postoperatif 3. saatteki kortizol düzeyini "saddle" blokta genel anestezie göre daha düşük bulmuşlar; saddle

blok ve genel anestezi karşılaştırmalı hemoroidektomi ameliyatlarında yaptıkları diğer bir çalışmada ise postoperatif 3. saatteki kortizol düzeyinde farklılık olmasına rağmen inhalasyon ve spinal anestezi arasında fark olmadığını bildirmişlerdir (20). Büyükköçak ve ark. (19) çalışmasından farklı yöntem kullanılmasına rağmen bizim çalışmamızda da inhalasyon ve spinal anestezi gruplarında intraoperatif dönemde fark bulunmamaktadır. Aono ve ark. (21) da yaptıkları bir çalışmada laparoskopik kolesistektomi ameliyatı olacak hastaları 3 gruba ayırarak 1. gruba sadece genel anestezi, 2. gruba fentanil ekleyerek genel anestezi, 3. gruba torakal epidural uygulaması ile beraber genel anestezi uygulamışlar. Sadece sevofluran ile uygulanan genel anestezinin hipotalamus-hipofiz adrenokortikal aksı yeterince baskılamadığını bildirmişlerdir. Bizim de inhalasyon grubumuzdaki biyokimyasal değişikliklerin daha az olması aksın yeterince baskılanmış olmamasından kaynaklanmış olabilir. Marana ve ark. (22) TİVA'nın peroperatif plazma katekolaminlerini ve kortikotropin salgılayıcı hormonu önemli derecede azalttığını bildirmişlerdir. Bu inhibitör etkinin daha çok remifentanilin santral nöroadrenerjik sistem ve hipotalamus üzerine, kısmen de propofolün GABA reseptörleri üzerine etkisine bağlamışlardır (22-25). Ancak biz çalışmamızda üç gruba da remifentanil infüzyonu uyguladığımızdan TİVA grubundaki intraoperatif kortizol düşüşünde propofolün etkisinin daha fazla olduğu kanısındayız (26, 27). Engin ve ark. (28), iki farklı evrede ve cerrahi skorlar bakımından önemli fark bulunan hastalarda postoperatif dönemde gruplar arasında farklı olmayan ama kontrol değerlerine göre kortizol, hs-CRP ve LDH düzeylerinde önemli yükselme gözlemişler ve hastalarında Ebb fazda travmaya cevabın beklenen şekilde verildiğini belirtmişlerdir.

Diğer bir cerrahi stres biyobelirteci de kan glukoz düzeyidir (29). Yapılan farklı çalışmalarda da bu bilgi doğrulanmaktadır. Propofol ve sevofluranın karşılaştırıldığı çalışmada sevofluran grubunda intraoperatif kan glukoz düzeylerinin anlamlı arttığı saptanmıştır (30). Oyama ve ark. (31) sevofluran ile yaptıkları bir çalışmada cerrahi stresle insülinin azaldığını, kan glukoz seviyesinin yükseldiğini tespit etmişlerdir. Çalışmamızda intraoperatif kan glukoz düzeyleri tüm gruplarda artış göstermiş olup TİVA grubunda hem spinal anestezi hem de inhalasyon anestezi gruplarına göre bu artışın anlamlı olarak daha az olduğu saptandı. Postoperatif 3. saatte ise inhalasyon grubu kan glukoz düzeyi TİVA ve spinal anestezi grubuna göre daha yüksek olarak belirlendi. Ayrıca çalışmamızda tüm gruplarda insülin düzeyinin azaldığı ancak inhalasyon anestezi grubunun, TİVA ve spinal anestezi gruplarına göre intraoperatif dönemdeki insülin düzeyinin anlamlı olarak daha düşük olduğu saptandı. İnsülinin leptinin salgılanmasına aracılık ettiği düşünülmüştür ancak yapılan *in vivo* çalışmalarda insülinin leptin seviyesi artışına akut bir etkisi olmadığı tespit edilmiştir. İnsülinin kronik olarak yüksek olduğu durumlarda leptini arttırdığı bulunmuştur (32-34). Benzer olarak çalışmamızda da insülin düzeyi ve leptin düzeyi değişim yüzdeleri arasında korelasyon saptamadık. Ayrıca çalışmamızda BMI ile leptin, leptin ve kan şekeri, insülin dü-

zeyi değişim yüzdeleri arasında da korelasyon saptamadık. Bu sonuçlarımızda diğer araştırmacıların çalışmaları ile benzerlik göstermektedir (35-37).

Leptin adipositlerden salgılanan, sitokin benzeri protein yapıya sahiptir. Enerji homeostazında ve metabolizmada santral sinir sistemi ve periferik organlar üzerinden etkilidir (38). Stresin leptin düzeyini etkilediğini ve akut cerrahi strese başlangıçta azalmayla daha sonra da postoperatif 24. saatte artma ile kendini gösteren bifazik yanıtı sahip bir akut faz reaktanı olduğunu gösteren çalışmalar vardır (39, 40). Stratton ve ark. (41) ise kalça ameliyatlarından sonra ilk 24 saatte dolaşımında artan leptinin akut faz reaksiyonunu kapsadığını düşünmüşlerdir. Farklı çalışmalarda leptin düzeylerinde intraoperatif ani düşüş, postoperatif 24. saatte artış tespit edilmiştir. Bu düşüş cerrahinin tetiklediği katekolamin salınımına bağlanmıştır. Leptin salınımının seçilen anestezi tipinden etkilenmediği bildirilmiştir (42) ayrıca diğer bir çalışmada kontrol düzeyi ile karşılaştırıldığında leptin düzeyindeki en fazla azalmanın cerrahiden sonraki 2. saat içinde olduğunu ve 24 saat sonra leptin düzeyinin yükseldiği tespit edilmiştir (35). Çalışmamızda tüm gruplarda leptin düzeyinde intraoperatif dönemde ve postoperatif 3. saatte ölçülen değerlerde başlangıç değerine göre azalma, postoperatif 24. saatte ise anlamlı bir artış mevcuttu. Ancak postoperatif 24. saatteki leptin düzeyindeki artışın TİVA grubunda hem inhalasyon hem de spinal anestezi grubuna göre anlamlı olarak daha az olduğunu saptadık. TİVA grubundaki bu etkinin propofolün antioksidan özelliği ile cerrahi stresi, daha iyi baskılamasına bağlı olabileceği kanısına vardık (26, 27). Nitekim intraoperatif dönemdeki kortizol düzeyindeki değişim yüzdesinin TİVA grubunda diğer iki gruba göre azalma göstermesi bu görüşümüzü desteklemektedir.

Çalışmamızda derlenme odasında Visuel analog skalası (VAS) 4'ün üstünde olan tüm hastalara postoperatif analjezi için parasetamol IV 1 g, yetersiz kaldığında tramadol (Contramal®). 50 mg im uygulandı. Spinal anestezi uygulanan grupta ağrı düzeyleri VAS 4 olunca protokol uygulanmaya başlandı. Postoperatif ağrının stres düzeyine etkileri bilinmektedir (43). Ancak bizim çalışmamızda gruplar arasında postoperatif ağrı açısından farklılık tespit edilmemiştir. Ek analjezik ihtiyacı da gruplar arasında benzer bulunduğu için sonuçlarımızı etkilemediğini düşünmekteyiz.

Sonuç

İnguinal herni ameliyatı uygulanan hasta gruplarında TİVA uygulamasının intraoperatif dönemde inhalasyon ve spinal anestezi gruplarına göre kortizol düzeyini azaltması, kan şekeri düzeyinde daha az artış göstermesi ve insülin düzeyinde inhalasyon anestezisine göre daha az düşüş göstermesi ile cerrahi stresi daha iyi baskıladığını düşünmekteyiz. Ayrıca leptin düzeyindeki değişiklikler çalışmamızda bifazik bulunmuş olup, intraoperatif dönemde ve postoperatif 3. saatteki leptin düzeyinde azalma, postoperatif 24. saatte ise artış göstermektedir. Postoperatif 24. saatteki artış ise TİVA grubunda daha azdır.

Etik Komite Onayı: Bu çalışma için etik komite onayı Sağlık Bakanlığı Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nden (31.03.2008- 2008/03708) alınmıştır.

Hasta Onamı: Yazılı hasta onamı bu çalışmaya katılan hastalardan alınmıştır.

Hakem değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - D.A., E.K.E., T.G.; Tasarım -D.A., E.K.E., T.G., A.S.D.; Denetleme - T.G., O.K.; Kaynaklar - D.A., E.K.E.; Malzemeler - D.A., E.K.E.; Veri toplanması ve/veya işlemesi - D.A., E.K.E., T.G.; Analiz ve/veya yorum - D.A., E.K.E., D.Ş., A.S.D., T.G., O.K.; Literatür taraması - D.A., E.K.E., D.Ş.; Yazıyı yazan - D.A., E.K.E., A.S.D.; Eleştirel İnceleme - T.G., O.K., A.S.D.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Ethics Committee Approval: Ethics committee approval was received for this study from the ethics committee of Ministry Health Ankara Atatürk Training and Research Hospital (31.03.2008-2008/03708).

Informed Consent: Written informed consent was obtained from patients who participated in this study.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - D.A., E.K.E., T.G.; Design -D.A., E.K.E., T.G., A.S.D.; Supervision - T.G., O.K.; Funding - D.A., E.K.E.; Materials - D.A., E.K.E.; Data Collection and/or Processing - D.A., E.K.E., T.G.; Analysis and/or Interpretation - D.A., E.K.E., D.Ş., A.S.D., T.G., O.K.; Literature Review - D.A., E.K.E., D.Ş.; Writer - D.A., E.K.E., A.S.D.; Critical Review - T.G., O.K., A.S.D.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

Kaynaklar

1. Kayhan Z. Klinik Anestezi, III. Baskı, Logos Yayıncılık, İstanbul. 2004; 406-21.
2. Desborough JP. The stress response to trauma and surgery. Br J Anaesth 2000; 85: 109-17. [CrossRef]
3. Marana E, Scambia G, Maussier ML. Neuroendocrine stress response in patients undergoing benign ovarian cyst surgery by laparoscopy, minilaparotomy and laparotomy. J Am Assoc Gynecol Laparosc 2003; 10: 159-65. [CrossRef]
4. Marana E, Annetta MG, Meo F. Sevofluran improves the neuroendocrine stress response during laparoscopic pelvic surgery. Can J Anaesth 2003; 50: 348-54. [CrossRef]
5. Kelbel I, Weiss M. Anaesthetics and immune function. Curr Opin Anaesthesiol 2001; 14: 685-91. [CrossRef]
6. Glass PS, Gan TJ, Howell S. A review of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl. Anesth Analg 1999; 89(4 Suppl): 7-14. [CrossRef]

7. Carayay WT. Carbohydrate In: Tietz, N.W. (Ed), Fundamentals of Clinical Chemistry, WB Saunders Company, Philadelphia. 1970: 156.
8. Croizier TA, Mueller JE, Quittkat D. Total Intravenous Anesthesia with methoxitone-alfentanil or propofol-alfentanil: clinic aspect and hemodynamic, endocrine and metabolic effects. Anaesthesist 1994; 43: 59604.
9. Aller MA, Arias JL, Nava MP, Arias J. Posttraumatic inflammation is a complex response based on the pathological expression of the nervous, immune, and endocrine functional systems. Exp Biol Med (Maywood) 2004; 229: 170-81.
10. Breznock EM. The systemic response of the traumatized patient: an overview. Vet Clin North Am Small Anim Pract 1980; 10: 523-32. [CrossRef]
11. Lawrence WT. Physiology of the acute wound. Clin Plast Surg 1998; 25: 321-40.
12. Menger MD, Vollmar B. Surgical trauma: hyperinflammation versus immunosuppression? Langenbecks Arch Surg 2004; 389: 475-84. [CrossRef]
13. Kehlet H. Manipulation of the metabolic response in clinical practice. World J Surg 2000; 24: 690-5. [CrossRef]
14. Grundman U. Total intravenous anaesthesia with propofol and remifentanyl in paediatric patients: a comparison with a desflurane-nitrous oxide inhalation anaesthesia. Acta Anaesthesiol Scand 1998; 42: 845-50. [CrossRef]
15. Ledowski T, Bein B, Hanss R, Paris A, Fudickar W, Scholz J, et al. Neuroendocrine stress response and heart rate variability: a comparison of total intravenous versus balanced anaesthesia. Anesth Analg 2005; 101: 1700-5. [CrossRef]
16. Kanaya N, Hirata N, Kurosawa S, Nakayama M, Namiki A. Differential effects of propofol and sevoflurane on heart rate variability. Anesthesiology 2003; 98: 102-9. [CrossRef]
17. Ledowski T, Bein B, Hanss R, Paris A, Fudickar W, Scholz J, et al. Neuroendocrine stress response and heart rate variability: a comparison of total intravenous versus balanced anaesthesia. Anesth Analg 2005; 101: 1700-5. [CrossRef]
18. Segawa H, Mori K, Kasai K, Fukata J, Nakao K. The role of the phrenic nerves in stress response in upper abdominal surgery. Anesth Analg 1996; 82: 1215-24. [CrossRef]
19. Buyukkocak U, Daphan C, Caglayan O, Aydinuraz K, Kaya T, Saygun O, et al. Effects of different anesthetic techniques on serum leptin, C-reactive protein, and cortisol concentrations in anorectal surgery. Croat Med J 2006; 47: 862-8.
20. Buyukkocak U, Daphan C, Caglayan O, Aydinuraz K, Saygun O, Agalar F. Similar effects of general and spinal anaesthesia on perioperative stress response in patients undergoing haemorrhoidectomy. Mediators Inflamm 2006; 2006: 97257. [CrossRef]
21. Aono H, Takeda A, Tarver SD, Goto H. Stress responses in Three different anesthetic Techniques for Carbon Dioxide Laparoscopic cholecystectomy. J Clin Anesth 1998; 10: 546-50. [CrossRef]
22. Marana E, Scambia G, Colicci S, Maviglia R, Maussier ML, Marana R, et al. Leptin and perioperative neuroendocrine stress response with two different anaesthetic techniques. Acta Anaesthesiol Scand 2008; 52: 541-6. [CrossRef]
23. Hall GH, Lacoumenta S, Hart GR. Site of action of fentanyl in inhibiting the pituitary adrenal response to surgery in man. Br J Anaesth 1990; 65: 251-3. [CrossRef]
24. Chrousos GP. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immune-mediated inflammation. Review article. New Engl J Med 1995; 18: 1350-63.

25. Cho YM, Kim SY, Cho BY. Dissociation between plasma adrenocorticotropin and serum cortisol level during the early postoperative period after gastrectomy. *Hormone Res* 2000; 53: 246-50. [\[CrossRef\]](#)
26. Cucchiara RF, Miller ED, Roizen MF. *Anesthesia* 2000; 5. ed., Churchill Livingstone, Philadelphia.
27. Tsuchiya M, Sato EF, Inore M. Open abdominal surgery increases intraoperative oxidative stress: can it be prevented. *Anesth Analg* 2008; 107: 1946-52. [\[CrossRef\]](#)
28. Engin A, Şahin TT, Kurukahvecioğlu O, Sepici-Dinçel A. Farklı şiddetteki cerrahi travmalara erken yanıtta serum albumin ve homosisteininin önemi. *Türk J Biochem* 2010; 35: 77-82.
29. Bozkurt P, Kaya G, Altintas F, Yeker Y, Hacibekiroğlu M, Emir H, et al. Systemic stress response during operations for acute abdominal pain performed via laparoscopy or laparotomy in children. *Anaesthesia* 2000; 55: 5-9. [\[CrossRef\]](#)
30. Demirbilek S, Erk G, Reisli R, Postacı A. Sevoflurane ve propofolün stres endokrin yanıtı etkileri. *Türk Anest Rean Cem Mec* 1999; 27: 564-8.
31. Oyama T, Murakawa T, Matsuki A. Endocrine evaluation of sevoflurane, a new inhalation anesthetic agent. *ACTA Anesthesiol Belg* 1989; 40: 269-74.
32. D'Adamo M, Buongiorno A, Maroccia E. Increased OB gene expression leads to elevated leptin concentrations in patients with choronic primary hyperinsulinemia. *Diabetes* 1998; 47: 1625-9. [\[CrossRef\]](#)
33. Pratley RE, Nicolson M, Bogardus C. Plasma leptin responses to fasting in Pima Indians. *Am J Physiol* 1997; 273: 644-9.
34. Schoeller DA, Cella LK, Sinha MK. Entrainment of the diurnal rhythm of plasma leptin to meal timing. *J Clin Invest* 1997; 100: 1882-7. [\[CrossRef\]](#)
35. Kain ZN, Zimolo Z, Heninger G. Leptin and the perioperative neuroendocrinological stress response. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 2438-42. [\[CrossRef\]](#)
36. Bougoulia M, Tzortzas T, Efthymiou H, Koliakos G, Konstantinidis T, Triantos A, et al. Leptin concentrations during oral glucose tolerance test (OGTT) in obese and normal weight women. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1999; 23: 625-8. [\[CrossRef\]](#)
37. Yoshimitsu N, Douchi T, Nagata Y. Perioperative changes in circulating leptin levels in women undergoing total abdominal hysterectomy. *Endocr J* 2001; 48: 509-13. [\[CrossRef\]](#)
38. Dalamaga M, Chou SH, Shields K, Papageorgiou P, Polyzos SA, Mantzoros CS. Leptin at the intersection of neuroendocrinology and metabolism: current evidence and therapeutic perspectives. *Cell Metab* 2013; 18: 29-42. [\[CrossRef\]](#)
39. Newcomer JW, Selke G, Melson AK, Gross J, Vogler GP, Dagogo-Jack S. Dose-dependent cortisol-induced increases in plasma leptin concentration in healthy humans. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55: 995-1000. [\[CrossRef\]](#)
40. Elimam A, Knutsson U. Variations in glucocorticoid levels within the physiological range affect plasma leptin levels. *Eur J Endocrinol* 1998; 139: 615-20. [\[CrossRef\]](#)
41. Stratton RJ, Dewit O, Crowe E. Plasma leptin, energy intake and hunger following total hip replacement surgery. *Clin Sci (Lond)* 1997; 93: 113-7.
42. Cho YM, Kim MS, Shin CS, Park DJ, Park KS, Yang HK, et al. Dynamic change in plasma leptin level during the perioperative period. *Horm Res* 2003; 59: 100-4. [\[CrossRef\]](#)
43. Çakar Turhan S. Postoperatif ağrı tedavisi. *Türkiye Klinikleri J Anest Reanim-Special Topics* 2008; 1: 117-22.