

**PERİOPERATİF İBUPROFEN TEDAVİSİNİN CERRAHİ
STRES ÜZERİNDEKİ HORMONAL VE METABOLİK ETKİLERİ****THE METABOLIC AND HORMONAL EFFECTS OF PERIOPERATIVE IBUPROFEN
TREATMENT ON THE SURGICAL STRESS**

Dr. Önder AYDIN , Dr. Mustafa ALDEMİR, Dr. İbrahim TAÇYILDIZ,
Dr. Sadullah GİRĞİN, Dr. Tahir ŞEN, Dr. Bilsel BAÇ

ÖZET

Amaç: Cerrahi stres, hasarın boyutu ile orantılı olarak hormonal ve sitokin yanıtlarına sebep olur. Siklooksijenaz inhibitörlerinin perioperatif alınımları, nitrojen kayıplarını ve sitokin üretimini azaltır. Bu çalışmanın amacı, siklooksijenaz inhibitörü olan ibuprofen'in cerrahi stres üzerindeki hormonal ve metabolik etkilerini klinik olarak değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Tiroidektomi geçiren 20 hastada prospektif klinik çalışma gerçekleştirildi. Hastalar randomize olarak ibuprofen (n=10) ve kontrol (n=10) gruplarına ayrıldı. Kontrol grubuna ilaç verilmeksizin, ibuprofen grubu hastalara ameliyattan 12 ve 2 saat önce ve postoperatif 3. güne kadar her 8 saatte bir 400 mg ibuprofen oral olarak verildi. Her iki grup hastalardan, cerrahiden 24 ve 2 saat önce, cilt insizyonundan sonra 1. 4. 6. 24. 48. ve 72. saatlerde glikoz, CRP (C Reaktif Protein), lökosit, ACTH (Adrenokortikotropik hormon), kortizol için kan örnekleri alındı.

Bulgular: Preoperatif değerlerle karşılaştırıldığında, cerrahi her iki grupta da tüm endokrin ve metabolik parametrelerde anlamlı değişikliklere neden oldu. ACTH 1. saatte ve kortizol 6. saatte en yüksek seviyelere çıktı. Birinci saatten sonra plazma ACTH seviyeleri düşerken, kortizol seviyeleri 72 saat kadar yüksek kaldı. İbuprofen grubunda ACTH ve kortizol yanıtları, kontrol grubuna göre daha düşük bulundu ($p < 0.001$ ve $p < 0.001$). İbuprofen grubunda glukoz ($p < 0.001$) ve lökosit sayısı ($p < 0.001$) hafifçe yükseldi. Serum CRP seviyeleri sadece postoperatif 1. günden itibaren yükseldi ve 3. güne kadar yüksek seyretti ($p < 0.01$). İbuprofen grubunda ateş daha az yükseldi ($p < 0.01$).

Sonuç: Sonuçta, perioperatif dönemde ibuprofen ile tedavi humoral ve nöroendokrin yanıtları azaltabilir, ancak tamamen baskılayamaz. Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar, ibuprofen'in ağır cerrahi hastalarda stres cevabı azaltmada yararlı olabileceğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: NSAID, stres, nöroendokrin yanıt.

SUMMARY

Background: Surgical stress induces hormonal and cytokine responses proportional to the extent of the injury. Perioperative administration of cyclo-oxygenase inhibitors reduces cytokine production and nitrogen losses. The objective of this study is to evaluate clinically the metabolic and hormonal effects of ibuprofen which is cyclooxygenase inhibitor on surgical stress.

Methods: A prospective clinic study was performed in 20 patients who undergone thyroidectomy. Patients were randomly divided two groups as ibuprofen group (n=10) and control group (n=10). In the ibuprofen group, pills containing ibuprofen (400 mg) were administered orally 12 and 2 hours before surgery, and every 8 hours until the third postoperative day. In the both groups, blood samples were collected 24 and 2 hours before surgery and 1, 4, 6, 24, 48, and 72 hours after skin incision for glucose, CRP, leukocytes, ACTH, cortisol determinations.

Results: When preoperative values were compared with postoperative values, surgical stress caused significantly changes on the all parameters in the both groups. The highest levels of ACTH and cortisol were at 1st and 6th hours respectively. In both groups, plasma cortisol levels remained elevated for 3 days, whereas plasma ACTH levels returned to the basal level at 1 day. In the ibuprofen group, the levels of ACTH and cortisol were significantly less than those of control group ($p < 0.001$ and $p < 0.001$). In the ibuprofen group glucose level ($p < 0.001$) and count leukocyte ($p < 0.001$) increased mildly. The level of CRP increased gradually after first day and were high until 3rd days ($p < 0.01$). In the ibuprofen group the fever increased smaller ($p < 0.01$).

Conclusions: In conclusion, in perioperative period pretreatment with ibuprofen is able to reduce the neuroendocrine and humoral responses, but it can not completely suppress. Our present study suggests that ibuprofen may be useful in decreasing the surgical stress response in the serious patients.

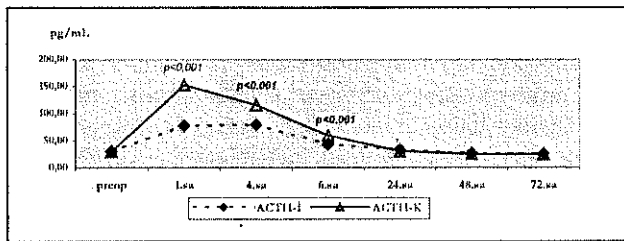
Key words: NSAID, stress, neuroendocrine response.

GİRİŞ

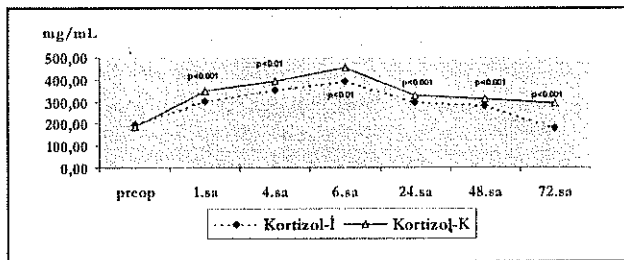
Major vücut travmaları metabolik, hormonal ve hemodinamik yanıtları başlatırlar. Bu yanıtlar değişen protein hemostazisi ve karbonhidrat metabolizması, hipermetabolizma, sodyum-su retansiyonu ve artmış lipolizisle karakterizedir (1,2). Anormal karbonhidrat metabolizması, artan endojen hepatik glukoz üretimi (glukoneojenezis) ve azalan glukoz klirensiyle (insülin rezistansı) beraber olup hiperglisemiyle sonuçlanır. Vücut, travmada major enerji kaynağı olarak yağları kullanır. Bu yüzden lipoliz hızlanır ve lipojenesis gecikir. Hızlanmış net protein yıkımını yansıtan negatif hidrojen dengesi, protein metabolizması anormalliklerinin bir göstergesidir. Tüm bu değişikliklerin büyüklüğü, travmanın büyüklüğü ile orantılıdır (1-5).

Cerrahi strese yanıt olarak plazma interleükün (IL) konsantrasyonu artar. Hormonal değişikliklerle beraber başlangıçta koruyucu olan bu stres yanıt, amacını aşarak vücut için zararlı hale gelebilir (2,6). Cerrahi strese yanıt olarak gelişen glukoz intoleransı, negatif azot dengesi ve immünolojik bozukluklar postoperatif morbidite ve mortaliteyi artırmaktadır. Siklooksijenaz inhibitörlerinin,

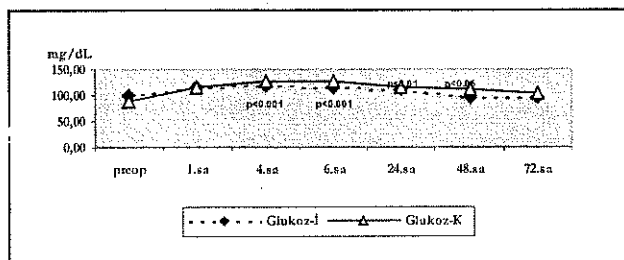
Şekil 1: İbuprofen (İ) ve kontrol (K) gruplarının ACTH değerleri.



Şekil 2: İbuprofen ve kontrol gruplarının kortizol değerleri.



Şekil 3: İbuprofen ve kontrol gruplarının glukoz değerleri.



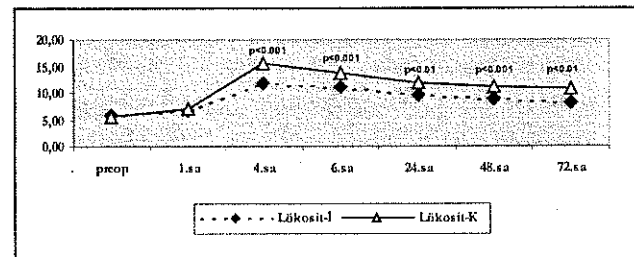
endotoksinlerin ve sitokinlerin toksik etkilerini azalttığı gösterilmiştir. Ayrıca sitokin üretimini ve azot kaybını da azalttıkları bilinmektedir (3). Bu çalışmadaki amacımız, tiroidektomi geçiren hastalara perioperatif ibuprofen verilmesiyle meydana gelen hormonal ve metabolik değişiklikleri araştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

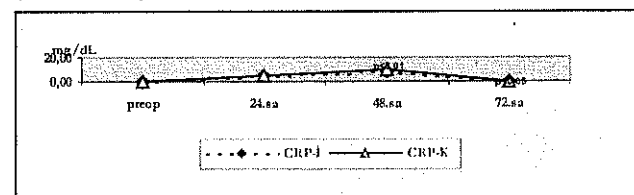
Kliniğimizde nodüler guatr tanısı ile tiroidektomi planlanan 20 hasta randomize olarak çalışmaya alındı ve prospektif olarak takip edildi. Hastalarımızın tümünün American Society of Anesthesiology (ASA) fiziksel statüleri I idi ve hiç biri hospitalize edildiklerinde nonsteroidal anti-inflamatuar ilaç (NSAID) tedavisi almıyordu. Peptik ülser, gastrointestinal kanama veya allerji öyküsü olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastalar, ibuprofen (İ) grubu (n=10) ve kontrol (K) grubu (n=10) olarak iki gruba ayrıldılar.

İbuprofen grubu hastalara operasyondan 12 ve 2 saat önce ve operasyondan sonra her 8 saatte bir 400 mg ibuprofen (Brufen drj) postoperatif 3. güne kadar oral olarak verildi. Kontrol grubuna ise herhangi bir NSAID verilmedi. Tüm hastalara aynı anestetik teknik uygulandı. Hastalar gece yarısından sonra aç bırakıldı. Premedikasyon için saat 24⁰⁰'de 5 mg diazepam oral ve operasyondan 2 saat önce 5 mg diazepam intramüsküler (im) ve atropin 0.5 mg im. yapıldı. Operasyon süresince Ringer's Lactate solusyonu, saatte kilograma 10 ml hızla periferik intravenöz (iv) kanülden verildi. Operasyondan sonra nutrisyonel destek %5 dextroze (40 ml/kg) ile sağlandı. Postoperatif (po) 1. günden itibaren oral beslenmeye geçildi. Gerekğinde po. analjezi için narkotik analjezikler (pethidine 100 mg im) kullanıldı. Her iki hasta grubuna da operasyondan önceki akşam ve operasyondan sonra 300 mg ranitidine iv; po. 1. günden itibaren de 40 mg/gün famotidin 3 gün süreyle orai verildi.

Şekil 4: İbuprofen ve kontrol gruplarının lökosit değerleri.

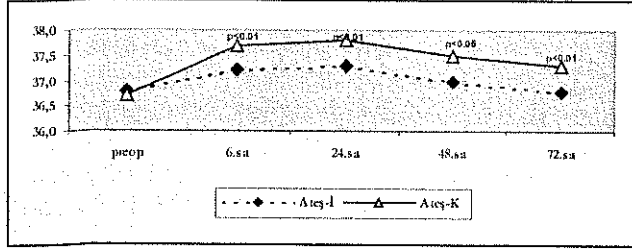


Şekil 5: Grupların CRP değerleri.



Kar örnekleri, operasyondan 1 gün önce saat 8⁰⁰'de ve cilt inşyonundan 1., 4., ve 6. saatlerde ve po 24., 48. ve 72. saatlerde antekubital venden alındı. Alınan kan örneklerinden serum; glukoz, CRP, lökosit, ACTH ve kortizol düzeyleri araştırıldı. Serum CRP konsantrasyonu immüopresipitasyon metoduyla ölçüldü (normal değeri: <0.8 mg/dL- Beckman immunochemistry systems-Ireland). Plazma ACTH konsantrasyonu ölçümünde immüoradiometri metodu kullanıldı (Normal değeri: <39.4 pg/mL-diagnostik systems Lab.inc.webster-Texas). Kortizol ölçümünde ise immunoassay (ELİSA) yöntemi kullanıldı (Normal değeri:130-280 mg/mL-erkek, 100-280 mg/mL-kadın, magia test cortisol /100E Merck-Germany). Ateş axiller yolla saat 6⁰⁰, 10⁰⁰, 15⁰⁰, 18⁰⁰ ve 21⁰⁰'de ölçüldü. İstatistiksel analizler IBM PC systat version 3.0 1985 ile yapıldı. İstatistiki değerlendirmede Mann-Whitney U testi kullanıldı. P<0.05 ise anlamlı olarak kabul edildi.

Şekil 6. Grupların ateş seyri.



BULGULAR

Her iki hasta grubunun demografik verileri ve operasyon süreleri tespit edildi (Tablo 1). İki grup arasında demografik verilerde, herhangi bir parametre de anlamlı bir fark saptanmadı. Cerrahi öncesi endokrin ve metabolik değişkenler, her iki grupta birbirine benzer bulunmuştur. Preoperatif değerlerle karşılaştırıldığında, cerrahi her iki grupta da tüm endokrin ve metabolik parametrelerde önemli değişikliklere sebep oldu (Tablo 2).

Tablo 1: Hasta gruplarının demografik verileri.

	Ibuprofen grubu (n=10)	Kontrol grubu (n=10)
Cinsiyet (E/K)	0/10	1/9
Yaş (yıl)	35.50 ± 15.71	35.50 ± 15.71
Ağırlık (kg)	64.70 ± 6.04	52.70 ± 4.08
Operasyon süresi (dk)	154.50 ± 26.19	254.50 ± 15.71

Cilt kesisinden itibaren cerrahinin 1. saatinde plazma ACTH ve kortizol seviyelerinde hızlı bir artış gözlemlendi. Birinci saatten sonra plazma ACTH seviyeleri düşerken, kortizol seviyeleri 72 saat kadar yüksek kalmıştır. İbuprofen grubunda ACTH ve kortizol yanıtları, kontrol grubuna göre daha düşük bulundu (p<0.001 ve p<0.001) (Şekil 1,2). Glukoz ve lökosit sayısı 1. saatten itibaren yükseldi ve bu yükseklik 3. güne kadar devam etti. İbuprofen grubunda glukoz (p<0.001) ve lökosit sayısı (p<0.001) hafifçe yükseldi ve normal değerlere yakın seyretti (Şekil 3,4). Serum CRP seviyeleri sadece po 1. günden itibaren yükseldi ve 3. güne kadar yüksek seyretti. İbuprofen grubunda bu yükseliş biraz daha ılımlıydı (p<0.01, Şekil 5). Ateş her iki grupta cerrahiden sonra yükseldi. Fakat ibuprofen grubunda bu yükseliş biraz daha hafifti ve daha kısa sürdü (p<0.01, Şekil 6). Hiçbir hastada ibuprofen kullanımıyla ilgili yan etki gözlemlenmedi.

TARTIŞMA

Cerrahi hasar, bozulmuş akciğer fonksiyonları ve hipoksemi, ileus, immünosüpresyon ve katabolizmaya neden olan konak savunma mekanizmaları ve endokrin metabolik fonksiyonlarda derin değişikliklere yol açarak etki eder. Bu fizyolojik değişikliklerin, postoperatif morbiditenin patogeneğinde etkisinin olduğu sanılır (7). Engin ve arkadaşlarının (8) yapmış oldukları bir klinik çalışmada; hormonal değişikliklerin cerrahi stresin derecesini yansıttığı, ancak onların metabolik sonuçlarının cerrahi travmanın derecesine paralel olmadığını minimal

Tablo 2: Cerrahiye takiben görülen hormonal ve metabolik değişiklikler.

Grup	-24. saat	1. saat	4. saat	6. saat	24. saat	48. saat	72. saat
Glukoz (mg/dL)	98.50	114.0	119.5=	116.0=	111.0	97.0*	95.5
Lökosit (x10 ³ /mm ³)	5.90	6.60	11.70=	11.11=	9.80	9.00=	8.10
Ate (°C)	36.8	-	-	37.2	37.3	37*	36.8
ACTH (pg/mL)	30.5	78=	80=	43.50=	34	27	26.5
CRP (mg/dL)	0	0	0	0	4.870	8.695	0.31*
Kortizol (mg/mL)	195.90	301.50=	356.0	396.0	297.5=	284.0=	181.0=
	K	186.00	349.50	396.0	457.0	327.50	290.50

*p<0.05, †p<0.01, =p<0.001.

invaziv cerrahi uygulanan hastalarda tespit etmişlerdir.

Cerrahiye stres cevapta, bir takım nöroendokrin ve metabolik değişiklikler ortaya çıkar. Bunlar; sempatik sinir sistemi aktivasyonu, hipofizer hormon sekresyonunda artış, insülin rezistansı, sitokin üretimi, akut faz reaksiyonu, lökositöz ve lenfosit proliferasyonunda artış dikkati çeker. Ayrıca hipofizer hormon sekresyonlarındaki değişiklikler, hedef organlardan hormon salınımında ikincil değişikliklere sebep olur (9). Cerrahi stres yanıtı, birbirini takip eden iki fazdan oluşur. İlk fazda; cilt insizyonundan itibaren 1. saatte ACTH ve kortizol seviyelerinin artar. Bunun hemen ardından sitokin salınımıyla, akut faz proteinlerinin sentezi başlar (ikinci faz). Plazma kortizol seviyeleri üç gün boyunca yüksek kalırken, ACTH seviyeleri 1. günde normal düzeylerine döner. Cambrier (6) ve Natio (10)'da bu bifazik değişikliği gözlemişlerdir. Aynı Hiperkortizolemiden sorumlu mekanizmalardan biriside, adrenal korteks'in ACTH'ya olan yanıtın artmasıdır. Sitokinlerin, glukokortikoid hücreler üzerinde etkisinin olduğunu gösteren direk deliller yoktur. Bununla beraber hipotalamus veya direk hipofiz üzerinden glukokortikoid sentezini artırdıkları düşünülebilir. Bizim çalışmamızda da, cerrahi strese yanıt olarak bifazik ACTH ve kortizol yanıtları ortaya çıktı. İbuprofen grubunda ACTH ve kortizol yanıtları, kontrol grubuna göre daha düşük bulundu.

Cambrier ve arkadaşları (6), kolesistektomi geçiren hastalarda ibuprofen tedavisinin etkilerini araştırdıkları çalışmada; ibuprofen grubuyla plasebo grubu arasında, TNF- ve IL-1 açısından anlamlı bir fark saptamamışlar. Ancak IL-6 seviyeleri, cilt insizyonundan itibaren altıncı saate kadar tedricen artmış ve bu artış ibuprofen grubunda anlamlı derecede daha az bulunmuştur. Kristiansson ve arkadaşları (11), açık ve laparoskopik kolesistektomi uygulanan hastalarda sitokin ve hormonal cevapları incelemişler. Bu amaçla, operasyondan önce, operasyon esnasında ve postoperatif 48. saatte TNF-, IL-1, IL-6, kortizol, epinefrin ve norepinefrin kan düzeylerine bakılmış. Travmaya endokrin yanıtta, IL-6 düzeyinin, sistemik norepinefrin ve epinefrin düzeylerinden daha hassas belirleyici olduğunu tespit etmişlerdir.

CRP sentezinin başlıca uyararı IL-6' dır. Hepatositlerin, IL-6 ile uyarılmasından 20 ile 30 saat kadar sonra CRP sekresyonu olur (2). IL-6, cerrahi stres sonrası mononükleer hücreler tarafından salgılanan başlıca sitokindir. IL-6 yanıtı cerrahi işlemin ciddiyeti ve operasyon süresi ile doğru orantılıdır (6,12,13). IL-6' nin serum seviyesi 400 pg/mL'nin üzerinde olmasının, postoperatif komplikasyonların bir ön işareti olabileceği yönünde çalışmalar vardır (13). Rowe ve arkadaşları da (14), kemiği kırılarak stres durumu oluşturulan ratlara, indometazin vermişler ve bir akut faz reaktanı olan fibrinojenin baskılandığını saptamışlardır. Çalışmamızda, plazma CRP seviyeleri birinci günden üçüncü güne kadar yüksek seyretti. İbuprofen grubundaki bu yükseliş anlamlı

derecede daha azdı. İbuprofen grubundaki CRP düzeyindeki bu düşüş, IL-6 seviyelerindeki azalmaya bağlı olabilir.

İbuprofen, diğer NSAID'lar gibi etkili bir antipiretikdir. NSAID'lar antipiretik etkilerini; hem prostaglandin (PG) salınımını santral sinir sisteminde inhibe ederek (direk yol) hem de IL-1, TNF- ve IL-6 (endojen pirojenler)'in sekresyonlarını azaltarak (indirek yol) gösterirler. Böylece infeksiyon veya pirojen uyarıların neden olduğu ateşi düşürürler (3,6,15). Çalışmamızda ateş, ibuprofen grubunda kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde düşük çıkmıştır. Cerrahiden sonra ikinci saatte görülen lökosit artışı; kortikosteroidler, katekolaminler ve sitokinlerin plazma seviyelerindeki yükselme ile ilgilidir (6,9). İbuprofen ile nöroendokrin ve humoral yanıtlar hafifletilebilirse, lökosit artışı da azaltılabilir. Nitekim çalışmamızda da ibuprofen grubunda lökosit artışı anlamlı derecede düşük bulunmuştur.

Postoperatif ağrı, adrenokortikal ve sempatik yanıtları uyarır. İbuprofen'in sebep olduğu düşük hormonal yanıt, analjezik etkisi ile ilişkili değildir. Asoh ve arkadaşları (3), elektif gastrektomi geçiren hastalarda, indometazin'in etkilerini araştırmışlar ve her iki grubun da analjezilerini epidural anesteziyle etkili bir şekilde sağlamışlar. Buna rağmen indometazin grubundaki hormonal yanıt, kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük çıkmıştır. Beta endorfin salınımının kontrolü, farmakolojik ajanlar, hormonlar ve fizyolojik stres tarafından sağlanır. PG E2, kortikotrop hücrelerden kortikotropin ve beta endorfin salınımını inhibe eder. PG'lerin blokajı, beta endorfin salınımını artırır. Troullos ve arkadaşları (16), cerrahi stres öncesi 600 mg ibuprofen'in, kortikotropik hücreler yoluyla beta endorfinin hipofizer salınımını artırdığını tespit etmişler. Epidural blokajın ve splanknik sinir bloğunun, hem endokrin yanıt hem de hiperglisemik yanıt üzerine inhibitör etkileri vardır (17). İndometazinin, hiperglisemik yanıt üzerinde etkili olmadığını (3), artırdığını (18) ve hatta azalttığını (6) savunan çalışmalar vardır. Çalışmamızda ibuprofen'in hiperglisemik yanıtı azalttığını tespit ettik. Şiddetli travma ve sepsisli hastalarda, sıklıkla malnutrisyon gelişir. Protein, yağ katabolizması ile negatif nitrojen dengesi, hiperglisemi ve insülin direnci ortaya çıkar (19). Ateşin düşmesiyle beraber NE yanıtı da azalır. Vücut ısısındaki değişiklikler, hipofizo-adrenokortikal aksın aktivitesini etkileyebilir. Glukagon, kortizol ve katekolaminlerle beraber önemli katabolik bir hormondur. Postoperatif azot kaybında, glukagonun da katkısı olabilir. NSAID'ların, kortizol ve katekolamin yanıtlarını baskılamalarına rağmen, glukagon yanıtına etkilerinin olmadığı bildirilmektedir (3). Postoperatif NSAID tedavisi, endokrin yanıtı baskılamının yanında travmaya katabolik yanıtı azaltarak, azot kaybını da azaltır (3,15).

Goldberg ve arkadaşları (20), endotoksin verilmiş ratları indometazin ile tedavi etmişler ve kas dokusundaki proteoliz artışının önlendiğini saptamışlar. NSAID'ların,

PG' i inhibe ederek protein yıkımını azalttığı söylenir. Fakat ameliyattan sonraki protein kaybının PG sistemi ile ilişkisi henüz tam olarak kanıtlanmış değildir. Çünkü protein yıkımında katabolik hormonlar önemli mediyatörlerdir ve NSAID'lar bu hormonal yanıtı hafifleterek azot kaybındaki azalmaya yardım etmiş olabilir.

Diğe taraftan Baracos ve arkadaşları (21), rat kaslarını ortalama 39°C ile inkube etmişler ve normal vücut sıcaklığına göre proteolizde büyük artış olduğunu saptamışlar. Buna göre vücut sıcaklığındaki artışın, kasta protein yıkımını direk olarak uyardığı söylenebilir. Özellikle NSAID kullanımıyla elde edilen azalmış katabolik yanıt, hem kortizol ve katekolaminlerin inhibisyonu ve hem de direk antipiretik etkisine bağlı olabilir (3).

Cerrahi stres, nöroendokrin yanıt ile beraber sitokin salınımını ve akut faz proteinlerinin artmasına sebep olur. Cerrahi takiben hücrel immünitede önemli anormallikler ortaya çıkar, bu da sepsis ve mortalite riskini artırır. Cerrahi takiben supressör T hücreleri de artmıştır. İmmünosupresyondan sorumlu en büyük etkenin, IL-2 üretimindeki yetersizlik olduğu sanılmaktadır. Cerrahi strese maruz kalan hastalarda, humoral immünite de zayıflar ve spesifik antikorların üretiminde yetersizlik gözlenir. Fakat total IgG üretiminde yetersizlik yoktur (4,15). Hücrel ve humoral immünitesi baskılanmış hastaların, PG E₂ üretimi de fazladır. Artmış PG E₂, IL-1, IL-2 ve -IFN (interferon)'yi baskılar. Bu durum travmayı takiben 7 ile 10 gün sürebilir. NSAID' lar, PG E₂ üretimini inhibe ederek antijenik uyarılara karşı kan monosit yanıtını düzeltebilirler (3,6,15). Sonuç olarak; perioperatif dönemde ibuprofen kullanımı, humoral ve nöroendokrin yanıtları hafifletir, ancak tamamen baskılayamaz. Bu nedenle ibuprofenin, ağır cerrahi hastalarda stres cevabı azaltmada yararlı olacağı kanaatindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Bessey PQ, Lowe KA: Early hormonal changes affect the catabolic response to trauma. *Ann Surg* 218:476-89, 1993.
2. Weissman C: The metabolic response to stress: an overview and update. *Anesthesiology* 73:308-27, 1990.
3. Asoh T, Shirasaka C, Uchida I, Tsuji H: Effects of indomethacin on endocrine responses and nitrogen loss after surgery. *Ann Surg* 206:770-6, 1987.
4. Shaw JH, Wolfe RR: Metabolic intervention in surgical patients. An assessment of the effect of somatostatin, ranitidine, naloxone, diclophenac, dipyridamole, or salbutamol infusion on

energy and protein kinetics in surgical patients using stable and radioisotopes. *Ann Surg* 207:274-82, 1988.

5. Chernow B, Alexander HR, Smallridge RC, et al: Hormonal responses to graded surgical stress. *Arch Intern Med* 147:1273-8, 1987.

6. Chambrier C, Chassard D, Bienvenu J, et al: Cytokine and hormonal changes after cholecystectomy. Effect of ibuprofen pretreatment. *Ann Surg* 224:178-82, 1996.

7. Kehlet H: Manipulation of the metabolic response in clinical practice. *World J Surg* 24:690-5, 2000.

8. Engin A, Bozkurt BS, Ersoy E, Oguz M, Gokcora N: Stress hyperglycemia in minimally invasive surgery. *Surg Laparosc Endosc* 8:435-7, 1998.

9. Desborough J P: The stress response to trauma and surgery. *Br J Anaesth* 85:109-17, 2000.

10. Naito Y, Tamai S, Shingu K, et al: Responses of plasma adrenocorticotrophic hormone, cortisol, and cytokines during and after upper abdominal surgery. *Anesthesiology* 77(3):426-31, 1992.

11. Kristiansson M, Saraste L, Soop M et al: Diminished interleukin-6 and C-reactive protein responses to laparoscopic versus open cholecystectomy. *Acta Anaesthesiol Scand* 43:146-52, 1999.

12. Biffi WL, Moore EE, Moore FA, et al: Interleukin-6 potentiates neutrophil priming with platelet-activating factor. *Arch Surg* 129:1131-6, 1994.

13. Mizock BA: Alterations in carbohydrate metabolism during stress: a review of the literature. *Am J Med* 98:75-84, 1995.

14. Thacin on the biochemical response to fracture stress in rats. *Br J Exp Pathol* 60:589-95, 1979.

15. Revhaug A, Michie HR, Manson JM, et al: Inhibition of cyclo-oxygenase attenuates the metabolic response to endotoxin in humans. *Arch Surg* 123:162-70, 1988.

16. Troullos E, Hargreaves KM, Dionne RA: Ibuprofen elevates immunoreactive beta-endorphin levels in humans during surgical stress. *Clin Pharmacol Ther* 62:74-81, 1997.

17. Hall GM, Lacoumenta S: Local analgesic techniques for upper abdominal surgery—endocrine and metabolic effects. *Br J Anaesth* 61:649-51, 1988.

18. Jensen AG, Jensen VJ, Gregersen B et al: Influence of a single dose of indomethacin on some biochemical changes and postoperative intestinal paralysis following minor surgery. A prospective randomized double-blind study. *Acta Anaesthesiol Scand* 34:624-7, 1990.

19. Chioloro R, Revelly JP, Tappy L: Energy metabolism in sepsis and injury. *Nutrition* 13:45S-51S, 1997.

20. Goldberg AL, Baracos V, Rodemann P, et al: Control of protein degradation in muscle by prostaglandins, Ca²⁺, and leukocytic pyrogen (interleukin 1). (abstract) *Fed Proc* 43:1301-6, 1984.

21. Baracos VE, Wilson EJ, Goldberg AL: Effects of temperature on protein turnover in isolated rat skeletal muscle. *Am J Physiol* 246:125-30, 1984.

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı,
Diyarbakır.

Yazışma Adresi: Dr. Mustafa Aldemir

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, İlk ve Acil Yardım ABD, 21280-
Diyarbakır.

E-mail: maldemir21@hotmail.com