

İsofluran ve propofol anestezisinin serum TSH, T3, T4 düzeylerine etkilerinin karşılaştırılması

Selmin ÖKESLİ*, Ateş DUMAN*, Hülagü BARIŞKANER**, Ali KART*, Sema TUNCER*

* S.Ü.T.F. Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, KONYA

** S.Ü.T.F. Farmakoloji Anabilim Dalı, KONYA

ÖZET

Cerrahi ve anestezinin endokrin fonksiyona etkileri iyi bilinmektedir. Ancak propofol anestezisinin tiroid fonksiyonuna etkilerini içeren detaylı bir çalışmaya rastlayamadık. Amacımız propofol anestezisinin tiroid hormonları üzerine etkilerini araştırarak, isofluran anestezisi ile karşılaştırmaktır. ASA I-II sınıfı, ötiroid, başka endokrin bozukluğu olmayan 30 olguda çalışma gerçekleştirildi. Rutin premedikasyon uygulanan olgularda induksiyon 1. grupta (n=15) İ.V. 0.05 mg fentanil, 5-7 mg/kg tiyopental, II. grupta (n=15) İ.V. 0.05mg fentanil, 2 mg/kg propofol ile yapıldı. 1 mg/kg süksinilkolin ile entübe edilen olgularda 1. grupta % 1-1.5 isofluran, II. grupta 6-10 mg/kg/saat propofol ve %50 O₂ + % 50 N₂O ile anestezi idamesi uygulandı. Kas gevşemesi atrakuryum ile sağlandı. Serum TSH, T₃, T₄ (Total, Serbest) düzeylerini saptamak için kan örnekleri induksiyon öncesi (kontrol) , sonrası, intraoperatif 1.saat postoperatif 2. ve 24. saatlerde alındı. Kemilüminesans yöntemi ile elde edilen veriler student's t ile istatistiksel olarak değerlendirildi. $p < 0.05$ Anlamli kabul edildi. ($p < 0.01$) ($p < 0.05$). Gruplar arası karşılaştırmada 1. Gruptaki bu düşme anlamlı. Her iki grupta TSH serum düzeyleri değişmedi. Grup 1'deki postoperatif 24. saatteki T₃, FT₃ serum düzeylerindeki düşme anlamlı idi ($p < 0.05$). TT₄ serum düzeylerinde 1. grupta intraoperatif 1. saatte anlamlı yükselme oldu ($p < 0.05$). Gruplararası fark analizinde bir anlamlılık yoktu. FT₄ serum düzeylerinde 1. grupta intraoperatif 1.saat ve postoperatif 2. saatte anlamlı yükselme ($p < 0.01$) ($p < 0.05$) tespit edildi. Gruplar arası karşılaştırmada FT₄'teki bu yükselmeler anlamlı bulundu ($p < 0.01$) ($p < 0.05$). Sonuç olarak, propofolun hipertiroidi hastalar güvenle kullanılabilir, isoflurana iyi bir alternatif ajan olduğu kanısına varıldı.

Anahtar Kelimeler: İsofluran, propofol, TSH, T₃, T₄.

SUMMARY

The comparison of the effects of isoflurane and propofol anaesthesia on serum TSH, T₃ and T₄ levels

The effects of surgery and anaesthesia on endocrine functions are well known. However detailed studies about the effects of propofol on thyroid functions are absent. The aim of this study is to study the effect of propofol anaesthesia on thyroid hormones and to compare it with isoflurane anaesthesia. This study was performed on ASA I-II class, euthyroid 30 patients without endocrine pathologies. After premedication, induction was performed in the first group (n=15) with i.v. 0,05 mg fentanyl, 5-7 mg thiopental; in the second group (n=15) with i.v. 0,05 fentanyl, 2 mg/kg propofol. Patients were intubated with i.v. 1 mg/kg succinylcholine, maintenance was done with %1-1,5 isoflurane %50 O₂-%50 N₂O + atracurium in the first group and 6-10 mg/kg/h propofol + %50 O₂+%50 N₂O atracurium in the second group. Blood samples were obtained before induction(control), after induction, first hour intraoperatively on postoperative 2nd and 24 th hours chemiluminesance method was used for the plasma TSH, TT₃, FT₃, TT₄, FT₄ analyses. The TSH serum levels did not change in both groups. A significant decrease in TT₃, FT₃ serum levels in the 24th hour postoperatively was observed in the first group ($p < 0,01$), ($p < 0,05$). This decrease, in the first group was significant between the groups ($p < 0,05$). Significant increases in serum TT₄ levels occurred first hour intraoperatively in the first group ($p < 0,05$). No difference was found between the groups. A significant increases in serum FT₄ levels was recorded in the 1st hour intraoperatively and 2nd hour postoperatively in the first group ($p < 0,01$) ($p < 0,05$) The increases was significant between the groups ($p < 0,01$) ($p < 0,05$). We conclude that propofol is safe alternative agent to isoflurane in hyperthyroid patients.

Key Words : Isoflurane, propofol, TSH, T₃, T₄.

Anestezik maddelerin ve cerrahi travmanın endokrin fonksiyona etkileri geniş araştırmalara neden ol-

maktadır. Birçok faktör ve farmakolojik madde hormon düzeylerinin değişiminden sorumludur (1). Bu

Haberleşme Adresi: Prof. Dr. Selmin ÖKESLİ, S.Ü.T.F. Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, 42090-KONYA

nedenle çelişkili sonuçlar elde edilebilmektedir. Periferik tiroid hormon düzeyleri de cerrahi girişim sırasında ve sonrasında anestezi şekline ve anestetik maddelere bağlı olarak değişmektedir (1-6). İnhalasyon anestezikleri ve lokal anestezinin etkilerini araştıran pek çok çalışmaya rastlamamıza rağmen, propofolün etkilerini içeren klinik bir çalışmaya rastlayamadık. Deneysel bir çalışmada, tek doz propofolün tiroid bezi aktivitesinde inhibisyona neden olduğunun gösterilmiş olması dikkat çekicidir (7).

Bu nedenle, çalışmamızda propofol anestesinin TSH ve tiroid hormonlarına (T3,T4) etkilerini araştırmak ve isofluran anestezisi ile karşılaştırmak amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma, ASA I-II sınıflamasına giren, ötiroid ve başka hiç bir endokrin bozukluğu saptanmayan, operasyon süresi yaklaşık 1.5-2 saat süren, kan transfüzyonu gerektirmeyen, daha önce herhangi bir ilaç kullanmayan, elektif cerrahi işlem uygulanan, erişkin 30 olguda, etik kurul kararı ve hasta onayı alındıktan sonra gerçekleştirildi. Olgular, isofluran grubu (grup I) (n = 15) ve propofol grubu (grup II) (n = 15) olmak üzere randomize iki gruba ayrıldılar.

Tüm olgulara cerrahi girişimden 45 dakika önce premedikasyon amacı ile 10 mg diazepam, 0.5 mg atropin İM uygulandı. Anestezi indüksiyonu I. grup olgularda İV 0.05mg fentanil, 5-7 mg/kg tiyopental ile; II. grup olgularda, İV 0.05mg fentanil, 2 mg/kg propofol ile sağlandı. Her iki grup olgularda entübasyon , 1 mg/kg İV süksinilkolin uygulandıktan sonra gerçekleştirildi. Anestezi idamesi I. grupta % 1-1.5 isofluran, % 50 O₂+% 50 N₂O ile II. grup olgularda ise 6-10 mg /kg / saat propofol infüzyonu,

% 50 O₂+% 50 N₂O ile sağlandı. Kas gevşemesi için atrakuryum kullanıldı.

Olgulardan, serum Tiroid Stimulan Hormon (TSH), Total Tiroksin (TT4) , Serbest Tiroksin (FT4) , Total Triiodotirozin (TT3) ve Serbest Triiodotirozin (FT3) düzeylerinin tespiti için kan örnekleri indüksiyon öncesi (kontrol), indüksiyondan sonra, intraoperatif 1. saat, postoperatif 2. ve 24. saatlerde olmak üzere alındı. Ölçümler kemilüminesans yöntemi ile yapıldı.Çalışmada elde edilen değerler, ortalama ± standart hata şeklinde belirtildi. Elde edilen verilerin istatistiksel önemlilik seviyeleri iki yönlü ANOVA testi ile değerlendirildi , p<0.05 anlamlılık değerlerini daha sonra tekrarlı ölçümlerde tek yönlü ANOVA uygulandı. P<0.05 anlamlılık seviyesinde Bonferroni düzeltmeli student's t testi uygulandı. Gruplar arasındaki anlamlılık için de Student's t testi ile değerlendirildi. P değerinin 0.05 den küçük bulunması durumunda ortalamalar arasındaki fark anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Olguların demografik değerleri Tablo I'de gösterilmiştir. Her iki grup arasında cins, yaş, ağırlık, operasyon süreleri ortalamaları yönünden bir fark yoktur (p>0.05).

Serum TSH düzeyleri: Her iki grup olgularda serum TSH düzeylerinde başlangıç değerlerine göre tüm zamanlarda istatistiksel olarak anlamlı derecede bir sapma görülmedi (p>0.05) . Gruplar arası karşılaştırma da anlamsızdı (p>0.05) (Tablo II).

TT3 serum düzeyleri: Grup I'de indüksiyondan sonra hafif yükselme, intraoperatif 1. saat ve postoperatif 2. saatlerdeki hafif düşme istatistiksel olarak anlamsızken, postoperatif 24. saatteki düşme istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0.01). Grup II'de

Tablo I. Olguların cins, yaş, ağırlık ortalamaları ve operasyon süreleri (Ort±SH).

	Cins (E/K)	Yaş(yıl)	Ağırlık(Kg)	Operasyon süresi(saat)
Grup I (İsofluran)	7/8	50.53±6.25	70.73±9.43	2.28±0.95
n=15				
Grup II (Propofol)	8/7	41.13±7.48	70.20±9.76	2.30±0.47
n=15				

Tablo II. TSH serum düzeyleri ($\mu\text{IU/ml}$) (0.35-5.5) (Ort \pm SH).

	Kontrol (İnd. Önce)	İndüksiyon dan sonra	Peroperatif 1.saat	Postoperatif 2.saat	Postoperatif 24.saat
Grup I	1.64 \pm 0.82	1.79 \pm 0.82	2.52 \pm 0.96	1.74 \pm 0.43	1.14 \pm 0.89
Grup II	1.62 \pm 0.81	1.47 \pm 0.70	1.66 \pm 0.64	1.64 \pm 0.67	1.16 \pm 0.59

* p<0.05 anlamlı

Tablo III. Total T₃ serum düzeyleri (ng/ml) (0.6-1.81) (Ort \pm SH).

	Kontrol (İnd. Önce)	İndüksiyon dan sonra	Peroperatif 1.saat	Postoperatif 2.saat	Postoperatif 24.saat
Grup I	1.34 \pm 0.26	2.05 \pm 0.9	1.21 \pm 0.26	1.21 \pm 0.30	0.80 \pm 0.17*
Grup II	1.36 \pm 0.38	1.32 \pm 0.40	1.30 \pm 0.36	1.29 \pm 0.44	1.23 \pm 0.34

* p<0.05 Gruplar arası karşılaştırmada

ise TT3'deki kontrol değerine göre tüm zamanlardaki hafif düşme istatistiksel olarak anlamsızdı (p>0.05). Gruplararası karşılaştırmada I. gruptaki 24. saatteki düşme II. gruba göre anlamlı bulundu (p<0.05) (Tablo III).

TT4 serum düzeyleri: Grup I'de indüksiyondan sonra kontrol değerine göre hafif yükselme anlamsız bulunurken (p>0.05), intraoperatif 1. saatteki yükselme anlamlı bulundu (p<0.05). Postoperatif 2. saatteki yükselme anlamsızdı. Postoperatif 24. saatte TT4 serum düzeyleri kontrol değerine yakın sey-

retti. Grup II'de ise TT4 serum düzeylerinde anlamsız yükselmeler tespit edildi (p>0.05). Gruplararası karşılaştırmada gruplar arasında tüm zamanlarda anlamlı bir fark yoktu (p>0.05) (Tablo IV).

FT3 serum düzeyleri: Grup I'de indüksiyondan sonra, intraoperatif 1. saat, postoperatif 2. saatte kontrol değerine yakın seyrederken (p>0.05), postoperatif 24. saatte anlamlı düşme gözlemlendi (p<0.05). Grup II'de FT3'te postoperatif 24. saatteki düşme anlamsızdı. Gruplar karşılaştırıldıklarında I. gruptaki düşme istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0.05) (Tablo V).

Tablo IV. Total T₄ serum düzeyleri ($\mu\text{g/dl}$) (3.2-12.6) (Ort. \pm SH).

	Kontrol (İnd. Önce)	İndüksiyon dan sonra	Peroperatif 1.saat	Postoperatif 2.saat	Postoperatif 24.saat
Grup I	8.93 \pm 0.6	9.01 \pm 1.41	10.58 \pm 0.84 *	10.32 \pm 2.19	8.15 \pm 1.72
Grup II	9.07 \pm 1.48	9.16 \pm 2.32	9.49 \pm 1.84	9.97 \pm 2.17	9.62 \pm 2.72

* p<0.05 Kontrol değerine göre

Tablo V. Serbest T₃ serum düzeyleri (pg/ml) (2.3-4.2) Ort±SH).

	Kontrol (İnd. Önce)	İndüksiyon dan sonra	Peroperatif 1.saat	Postoperatif 2.saat	Postoperatif 24.saat
Grup I	2.57±0.64	2.55±0.67	2.60±0.65	2.34±0.55	1.87±0.69*
Grup II	2.62±0.31	2.70±0.53	2.65±0.40	2.68±0.33	2.38±0.42

* p<0.05 Gruplar arası karşılaştırma

Tablo VI. Serbest T₄ serum düzeyleri (ng/dl) (0.8-1.5) (Ort±SH).

	Kontrol (İnd. Önce)	İndüksiyon dan sonra	Peroperatif 1.saat	Postoperatif 2.saat	Postoperatif 24.saat
Grup I	1.17±0.20	1.14±0.19	1.51±0.25 **	1.42±0.30*	1.15±0.24
Grup II	1.03±0.30	1.08±0.27	1.13±0.22	1.15±0.26	1.04±0.37

* p<0.05, **p<0.01 Gruplararası karşılaştırma

FT4 serum düzeyleri: Grup I'de indüksiyondan sonra başlangıca göre bir fark yokken, intraoperatif 1. saat ve postoperatif 2. saatte tesbit edilen yükselmeler istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0.01) (p<0.05). Ancak postoperatif 24. saatteki serum düzeyleri kontrol değerine yakın seyretti (p>0.05). Grup II'de ise tüm zamanlarda istatistiksel olarak anlamlı bir sapma gözlenmedi (p>0.01). Gruplar arası fark analizinde intraoperatif 1. saat ile postoperatif 2. saatlerde iki grup arasındaki fark anlamlı bulundu (p<0.01) (p<0.05) (TabloVI).

TARTIŞMA

Tiroid bezinden salgılanan iki ana hormondan birisi tiroksin (T4) diğeri ise triiodotironindir (T3). Bu hormonlar anabolik bir etkiye sahip olup karbonhidrat ve yağ metabolizmasını hızlandırma, ısı üretimini artırma, çocuklarda büyümeyi hızlandırma etkileri vardır. Tahminen, adrenerjik reseptör fizyolojisini değiştirerek kalbin hızını ve kontraktibilitesini de artırır (6,8,9). Tiroid bezinden T4 daha çok salgılanmasına rağmen, T3 beş kez daha potenttir ve proteinlere daha az bağlanır (8). T3 en fazla T4'ün deiodinasyonundan meydana gelir. Bu

dönüşüm vücutta tiroid bezi dışında oluşur. İntrasellüler hormonun T3 olduğu ve T4'ün bir prohormon olarak davrandığı kanaati mevcuttur. T4, plazma proteinlerine bağlı olarak bulunur (%99,97), ancak %0.03'ü serbest haldedir(10). Tiroksin-alfa globulin kompleksi, sekiz günlük bir yarılanma hızı ile çözülerek vücut hücrelerine yavaş yavaş tiroksin hormonunu vermiş olur. T4'ün monodeiodinasyonu ile 3,3,5 reiodotironin (Reverse T3, RT3) oluşur. RT3 kanda katabolik olayların arttığı, örneğin; cerrahi, starvasyon, ağır ve kronik enfeksiyonlar ve glukokortikoidlerle tedavi sonrası yükselir. Fetal hayatın ilk döneminde de yüksektir. RT3'ün fizyolojik bir rolü olup olmadığı henüz bilinmemektedir (10). Ön hipofizden salgılanan TSH, negatif feed-back kontrol mekanizması ile tiroid hormon sentezini hipotalamustan salgılanan tirotropin releasing hormon ve tiroid iyot konsantrasyonun da katkıları ile kontrol altında tutar (9).

Çalışmamızda, TSH serum düzeylerinde her iki grupta da tüm zamanlarda istatistiksel olarak anlamlı bir sapma bulunmamıştır (Tablo II). Grup I'deki bulgularımız literatürle uyum göstermektedir (4-6,11).

Propofolun TSH üzerine etkileri ile ilgili herhangi bir klinik çalışmaya rastlayamadık. T3 ve T4'teki değişikliklerin hipofiz situmulasyonundan ayrı olarak meydana geldiği ve ne anestezi şeklinin ne de cerrahi girişiminin TSH salınımında bir değişiklik yapmadığı şeklinde genel bir kanı da vardır(2,12-14). Anestezi sırasındaki tiroid hormon değişikliklerinde TSH'tan ziyade karaciğerin önemli rolü olduğu ileri sürülmektedir (13).

TT3 ile FT3 serum düzeylerinde isofluran grubunda , postoperatif 24. saatte istatistiksel olarak anlamlı düşme gözlemlendi. Bu bulgular bazı kaynaklarla desteklenirken (1,4,15) bazıları ile ters düşmektedir (3,6,11). T3 bulguları ile ilgili bu çelişkili değişiklikler literatürde çeşitli hipotezler ile açıklanmaya çalışılmaktadır. Gösterilen nedenler şunlardır; 1- Tiroid bezinden T3 salınımının azalması (5), 2- Karaciğerde iyodotirozin dehalogenaz enziminin baskılanmasıyla, karaciğer gibi tiroid dışı dokularda T4 den T3'e dönüşümün inhibisyonu (2). Bu enzim halotan ve enfluranın toksik metabolitleri ve serbest radikalleri tarafından engellenmektedir. İnhalasyon anestezikleri arasında en az etkili olan isofluran bulunmuştur (5,15). Ayrıca Oyama ve arkadaşları (16) T4 den T3'e dönüşümün inhibisyonuna anestezi ve cerrahi sırasında hepatik fonksiyonun bozulması, ilave olarak cerrahi travmanın neden olduğunu ileri sürmüşlerdir. 3- Periferik dokularda T3 tutulumunun artışı (%18) (16). 4- T3 yarılanma zamanının kısa oluşu (yaklaşık 7 saat) (5). Anestezi stresi engellenmediği zaman, T4'ten monodeiodinasyonla daha çok inaktif RT3'ün meydana gelmektedir (1,5,17). Grup 1'deki T3 değerlerinin düşük bulunması bu nedene de bağlı olabilir.

Propofolün TT3 ve FT3 değerleri üzerindeki etkileri torakal epidural anestezi uygulamasına benzer bulunmuştur (4). Bunun nedeni olarak propofol'ün volatil anesteziklerde olduğu gibi karaciğer için toksik metabolitlerinin olmaması olabilir (5,18). Ayrıca literatür taramamızda deneysel olarak intraperitoneal verilen 25 mg/kg propofol'ün tiroid gland hücrelerinde inhibisyona neden olduğunu gösteren çalışmanın aksine (7), bizim bulgularımız bir inhibisyon olmadığını göstermektedir. Bunun nedeni deneyde kullandıkları dozun çok yüksek olması olabilir.

TT4 serum düzeylerinde ise I. grupta intraoperatif 1. saatte anlamlı yükselme görüldü ($p < 0.05$). Gruplar arası karşılaştırmada sonuçlar istatistiksel olarak tüm zamanlarda anlamsız bulundu (Tablo IV). Ancak FT4 serum düzeyleri isofluran grubunda istatistiksel olarak anlamlı yükselmeler gösterdi. Grup karşılaştırmasında 1. saatteki yükselme anlamlı idi. İsofluran anestezisindeki bu yükselmeler literatür bulguları ile uyusmaktadır (6,11,16). FT4'teki bu yükselmelerin volatil anestetiklerin karaciğerde T4 serbestleştirilmesine bağlanmaktadır (13, 17). Bir çok araştırmacı, T4 bağlayan prealbuminin azalması sonucu plazma serbest T4'ün arttığını ileri sürmektedirler. Plazmada proteine bağlı iyodür (PBI) ve T4 radyoaktivitesi (%8.7) artarken, karaciğerde PBI konsantrasyonu ve radyoaktivitesinde (%1.9) preoperatif değerlere göre azalmanın tesbit edilmesi bu iddiayı destekler görünmektedir (17).

II. grupta ise TT4 ve FT4 serum düzeylerinde önemli bir değişiklik saptanmadı. Cerrahi travmada, sempato - adrenal sistemin sürekli aktivasyonu ile beraber O₂ tüketiminde ve adele proteini kaybında bir artma meydana gelir. Vücutta, bu olayı azaltmak için adaptif bir tepki olarak rölatif bir hipotiroidi oluşur. T3 düşer, T4 ve TSH normal kalır veya hafif düşer, RT3 artar . Eğer cerrahi travma sonucu oluşan metabolik ve endokrin tepkiyi baskılayabilirsek tiroid hormonlarındaki bu adaptif sapmaları da önleyebiliriz (18). Laforgia ve arkadaşları (7) propofolün tiroid glanddaki inhibisyon etkisini adrenal gland aktivasyonunun inhibisyonu yoluyla oluştuğunu deneysel olarak göstermişlerdir. Çalışmamızda propofol anestezisinde tiroide bir inhibisyon olmadığı gözlenmiştir. Ancak propofolün sempato-adrenal sistemi baskılayabildiğini söyleyebiliriz. Böylece bulgularımıza göre propofol adaptif sapmaları isoflurana göre daha iyi önleyebilmiştir.

Sonuç olarak, propofolün hipertroidi hastalarda güvenle kullanılabilir, isoflurana iyi bir alternatif ajan olduğu kanısına varıldı.

KAYNAKLAR

1. Traynor C, Hall GM. Endocrine and metabolic changes during surgery: Anaesthetic implication. *Br J Anaesth* 1981;53:153.
2. Oyama T. Endocrine responses to anaesthetic agents. *Br J Anaesth* 1973;45 : 276.
3. Oyama T, Taniguchi K, Ishihara H. Effects of enflurane anaesthesia and surgery on endocrine function in man. *Br J Anaesth* 1979; 51: 141.
4. Adanır T, Aran G, Akıllılar Ç, Tandi F, Oyman S. Kolesistektomi ameliyatlarında metabolik ve endokrin yanıtın genel ile torasik epidural anestezi sırasında karşılaştırılması. *Türk Anest Rean Cem Mecmuası* 1995; 23:95.
5. 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.
6. Esener, Z. Klinik Anestezi, Çiftay Matbaası, İstanbul, 1991, p301.
7. Laforgia V, Cavagnuolo A, Varano L, Patti R, Capaldo A, Sciarillo R. Endocrinologic effects of the anaesthetic propofol. *Arch Ital Anat Embriol* 1992; 97:45.
8. Larsen RR. Triiodothyronine: review of recent studies of its physiology and pathophysiology in man. *Metabolism* 1972;21:1073.
9. Morgan GE, Mikhail MS. Anesthesia for patients with endocrine disease. In: Brown BF editor. *Clinical Anesthesiology*. 2 nd Ed. Prentice-Hall International, USA, 1996, p 639.
10. Hatemi H, Urgancıoğlu İ. Endokrin sistem hastalıkları. İç Hastalıkları, Güneş Kitapevi, Bursa, 1990; p 12.
11. Kamanlıoğlu B, Şengönül O, Pamukçu Z. Isofluran, Enfluran ve Halotan'ın TSH, T3 ve T4 üzerine etkilerinin karşılaştırılması. *Türk Anes ve Rean Mec* 1992; 20:181.
12. Oyama T, Matsuki A, Kudo T. Effect of halothane, methoxyflurane, anaesthesia and surgery on plasma thyroid-stimulating hormone (TSH) levels in man. *Anaesthesia* 1972;27:2.
13. Oyama T, Matsuki A, Kudo T. Effect of ether, thiopentone anaesthesia and surgery on plasma thyroid stimulating hormone (TSH) level in man. *Br J Anaesth* 1972;44: 841.
14. Macdonald RG, Chapman C, Franklin H. Thyroid-pituitary response to cardiopulmonary bypass. *Br J Anaesth* 1976;48:225.
15. Spagarino E, Pivano P, Fanton Ğ, Manfreda G. Blood level changes of T3, T4 and TSH during surgical stress and isoflurane anaesthesia. *Minerva Med* 1990;81: 65.
16. Oyama T, Latto P, Holaday DA, Chang H. Effect on isoflurane anaesthesia and surgery on thyroid function in man. *Can Anaesth Soc J* 1975; 22(4): 474.
17. Burr WA, Black EG, Griffiths RS, Hoffenberg R. Serum triiodothyronine and reverse triiodothyronine concentrations after surgical operations. *Lancet* 1975;27(7):1277.
18. Harland WA, Horton PW, Strang R, Fitzgerald B. Release of thyroxine from the liver during anaesthesia and surgery. *Br J Anaesth* 1974;46 : 818.