

Halotan Anestezi Uygulamasının Kan Prolaktin Düzeyi Üzerine Etkisi(x)

Dr. Uğur ORAL (xx)
Dr. Kemal BERKMAN (xxx)
Dr. Uğur ATİK (xxxx)

ÖZET

Araştırma, halotan anestezisinin, bir stres hormonu olan prolaktin düzeyi, üzerine etkilerini saptamak amacı ile gerçekleştirilmiştir.

Olgulardan anestezi öncesi ve anestezinin 30.60.120. dakikalarında venöz kan örnekleri alınarak, plasma prolaktin düzeyleri belirlenmiştir.

Elde edilen sonuçlar, halotanın plasma prolaktin düzeyini önemli şekilde artırdığını ortaya koymuştur.

GİRİŞ

Genel anestezi ve cerrahi girişim, nöroendokrin sistemde önemli değişikliklere yol açmaktadır (1,2).

Organizmada anestezi ve cerrahi strese, nöroendokrin yanıt olarak, adreno-kortikotropik hormon (ACTH), büyüme hormonu (GH), kortizol, glukagon ve prolaktin (PRL) gibi stres hormonları salgılanmaktadır(3,4,5).

Prolaktin hormonun hipofiz ön lobundan salgılanması çok karışık bir nöro-hümorale mekanizma ile mümkün olmaktadır(6).

Son yıllarda prolaktin hormonun salgılanmasının, hipotalamusun kontrolü altında olduğu kesin olarak saptanmıştır (7,8,9).

Hipotalamustan kalkan, "Prolactin Releasing Factor (PRF) ve Prolactin İnhibiting Factor (PIF)"lerin, hipofize ulaşması sonucunda, prolaktin granülleri sekresyona uğramaktadır(10,11,12).

(x). XIV. Ulusal Fizyoloji Kongresinde sunulmuştur.

(xx) G.A.T.A. Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Doç. Dr. Anesteziyoloji Anabilim Dalı

(xxx) Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Doç. Dr. Formokoloji Anabilim Dalı

(xxxx) G.A.T.T. Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Doç. Dr. Biyokimya Anabilim Dalı

Mc Leod'a (13) göre prolaktin sentezi ve sekresyonu laktotrop hücreler içerisinde PRL depolanmasına neden olan Dopamin'in inhibe edici etkisi ve östrojenlerin stimulan etkisi sonucunda mümkün olabilmektedir.

Dopamin'in, PRL sekresyonuna inhibe ettiği invivo ve invitro olarak gösterilmiştir(14).

Prolaktin salgılanması, bazı kolinerjik, noradrenerjik, serotoninergik, dopaminergik maddeler tarafından kontrol edilmektedir. Bunların bir kısmı inhibitör, bir kısmı da stimülator etki göstermektedir(10).

PRL'ini stimüle eden maddeler arasında , "Troid Releasing Hormon (TRH) vazoaktif İntestinal Peptid(VİP), Serotonin, Opiodlar, Enkephalin, Betaendorfin, Kalsitonin, Anjiotensin, vazopressin ve Ostradiol sayılabilir(15,16).

PRL'ini inhibe eden ajanlar ise; Histidil, proline, Somatostatin, Proglutamik Asit'tir.

PRL düzeyi reproduktif çağıdaki kadında aynı yaştaki erkeğe oranla daha fazladır. Erkeklerde 15 ng/ml, kadında ise 20 ng/ml düzeyindedir(6).

PRL kan düzeyi, yemek, ısı, nem, iklim koşulları gibi faktörlere bağlı olarak etkilenebilmektedir(17).

Günümüzde anestezi ve ameliyat esnasında, PRL düzeyinin yükselip, yükselmediği tartışma konusudur. Hatta izlenebilen yükselmenin, anestezi veya psikolojik ve fiziksel stresle ilgili olup olmadığı tartışılmaktadır. Bu görüşlerin ışığında çalışmamızda; anestezinin, plasma prolaktin düzeyini ne oranda etkilediğini ortaya koymayı amaçladık.

MATERYAL VE METOD

Çalışma kapsamına yaşları 21 ila 56 arasında değişen ortalama 32.5 ± 10.6 olan, 8'i kadın 12'si erkek 20 olgu alındı. Kadın grubunun yaş ortalaması 37.6 ± 11.35 , erkek grubunun ise 29.7 ± 9.2 'dir.

Olgular maligne bir hastalığı olmayan, sistemik kan basıncı ve nabız sayıları normal sınırlarda olan ve ameliyattan önce prolaktin düzeyini etkileyecek ilaç ve hormon kullanmayan kişiler arasından seçildiler. Olgulara premedikasyon uygulanmadı. % 2.5'luk pentotal sodyum, 4 mg/kg ile indüksiyon ve 1 mg/kg süksinilkolin (lystenon) ile de endotrakeal intübasyon gerçekleştirildi. Anesteziye % 0.5 halotan + NO₂O₂ karışımı ile devam edildi. Kas gevşetici olarak Pavulon (pancuronium Bromide) 0.1 mg/kg İ.V. kullanıldı. Olgular kardiye vasküler solunum sistemleri yönünden munitörize edildiler(x).

(x) PETAŞ KMA (Profesyonel Elektronik T.A.Ş. 450. 03)

Tüm olgular için, anestezi süresi 60 dakika olarak belirlendi. Olgulardan, aşağıdaki sıra ile;

- a) Preoperatif dönemde,
- b) Anestezinin 30. dakikasında,
- c) Anestezinin 60. dakikasında,
- d) Anestezinin bitiminden 1 saat sonra venöz kan örnekleri alındı.

Alınan venöz kan örneklerinde, RIA yöntemi ile prolaktin düzeyleri saptandı. Preoperatif döneme ait venöz kan prolaktin düzeyleri, kontrol grubu olarak kabul edildi. Ortalama değerler arasındaki farkların anlamlılık derecelerinin araştırılmasında eşleştirilmiş -t Testi ve tek yönlü varyans analizi (Anovo) uygulandı. 0.05, den küçük p değerleri anlamlı olarak alındı.

BULGULAR

20 Olgunun ameliyat öncesi kan prolaktin düzeyleri Tablo-I'de verilmiştir.

TABLO-I

Olguların Ameliyat Öncesi Kan Prolaktin Düzeyleri

Olgu No	Adı Soyadı	Anes. Ön. Kan Prol. Düz.(ng/ml)
1.	S.H.	75.5
2.	T.Ç.	4.0
3.	F.Y.	51
4.	S.G.	1.4
5.	G.C.	6.5
6.	F.Ş.	13.2
7.	İ.A.	6.5
8.	H.A.	5
9.	H.S.	15
10.	H.E.	2.6
11.	A.K.	3.5
12.	İ.A.	16
13.	R.K.	14
14.	M.A.	3.5
15.	L.İ.	8.5
16.	A.A.	6.2
17.	H.A.	6
18.	F.B.	2
19.	G.O.	4
20.	V.Y.	3
Ortalama		12.37±18.39

Ameliyat öncesi kan prolaktin düzeyi en çok olgu no 1 (75.5ng/ml, en az olgu no 4, 1.4 ng/ml), ortalama 12.37 ± 18.39 ng/ml olarak saptanmıştır. Ameliyat öncesi, kadın hastaların prolaktin düzeyi 16.42 ± 24.32 ng/ml, erkek hastaların ise 9.66 ± 13.70 ng/ml.dir Anestezinin 30. dakikasında kan prolaktin düzeyleri, ortalama 70.88 ± 55.58 ng/ml olarak bulunmuştur (Tablo II).

TABLO-II

Anestezinin 30 ncü Dakikasındaki Kan Prolaktin Düzeyi

<u>Olgu No</u>	<u>Adı Soyadı</u>	<u>Anest. 30. Dak. Kan Prol.Düz.(ng/ml)</u>
1.	S.H	94
2.	T.Ç	36
3.	F.Y	44
4.	S.G.	31.6
5.	E.C.	154
6.	F.Ş	21
7.	İ.A	123
8.	H.A	23
9.	H.S	114
10.	H.E	7
11.	A.K	78
12.	İ.A	233
13.	R.K	43
14.	M.A	19
15.	L.İ	114
16.	A.A	48
17.	H.A	48
18.	F.B	90
19.	G.O	37
20.	V.Y	60
Ortalama		70.88 ± 55.58

Kontrol değerlerine göre 58.51 ng/ml artış izlenmiştir. Artış en çok olgu no 12'de gözlenmiştir. Kadın hasta grubunda, 30. dakika sonunda artış 104.00 ± 65.72 ng/ml. dir. Erkek grubunda ise 30. dakika sonunda artış 48.80 ± 35.46 ng/ml olmuştur. Tüm olgularda 30. dakika bitiminde izlenen artış anlamlıdır ($p < 0.001$) (Grafik 1).

Kadın hasta grubundaki artış, erkek hasta grubuna oranla daha çoktur ($p < 0.05$).

Anestezinin 60. dakikasında kan prolaktin düzeyi 71.10 ± 43.44 ng/ml. dir. (Tablo-III).

TABLO-III

Anestezinin 60 ncı Dakikasındaki Kan Prolaktin Düzeyi

Olgu No	Adı Soyadı	Anest. 60. Dak. Kan Prol Düz.(ng/ml)
1.	S.H	99
2.	T.Ç	47
3.	F.Y	35
4.	S.G	28
5.	E.C	146
6.	F.Ş	22
7.	İ.A	94
8.	H.A	25
9.	H.S.	94
10.	H.E	8
11.	A.K	83
12.	İ.A	177
13.	R.K	49
14.	M.A	82
15.	L.İ	123
16.	A.A	68
17.	H.A	73
18.	F.B	74
19.	G.O	34
20.	V.Y	61
Ortalama		71.10±43.44

Artış başlangıç değerine göre 59.5 ng/ml olup, istatistiksel açıdan anlamlıdır ve kadın, erkek hasta gruplamak önemli orandadır ($p<0.001$). Ancak kadın hasta grubunda, erkek hasta grubuna oranla, başlangıç değerlerine göre, istatistiksel olarak fark daha anlamlıdır ($p<0.05$) (Grafik-1).

Anestezinin bitiminden 1 saat sonra ise, kan prolaktin düzeyi 47.12 ± 37.06 ng/ml. dir (Tablo-IV). Artış, preoperatif değere göre 34.75 ng/ml.dir ve anlamlıdır ($p<0.001$). Kadın ve erkek hasta gruplarındaki artış istatistiksel olarak önemlidir ($p<0.001$). Yükselme kadın grubunda, erkek hasta grubuna oranla daha anlamlıdır ($p<0.05$) (Grafik-1).

Tüm periyotlardaki kan prolaktin düzeyi Tablo-V'de gösterilmiştir.

30 ile 60, 30 ile 120 dakikalar ve 60 ile 120 dakika arasındaki delta artışı, kadın ve erkek grup arasında ($p>0.05$) düzeyindedir.

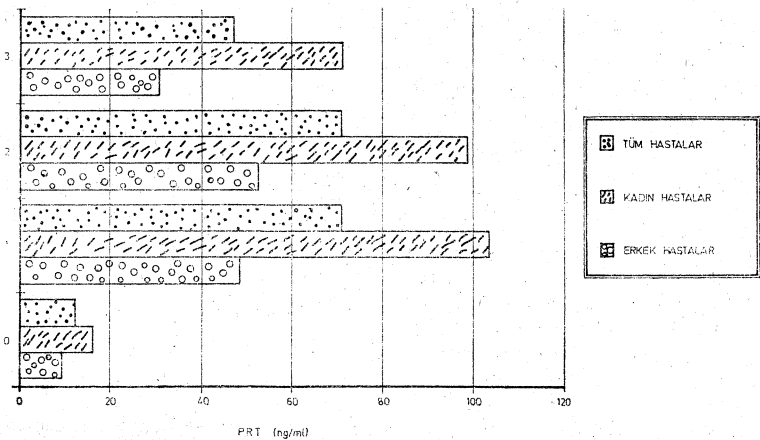
Prolaktin düzeyi ile zaman arasındaki ilişki ise Grafik 1'de verilmiştir.

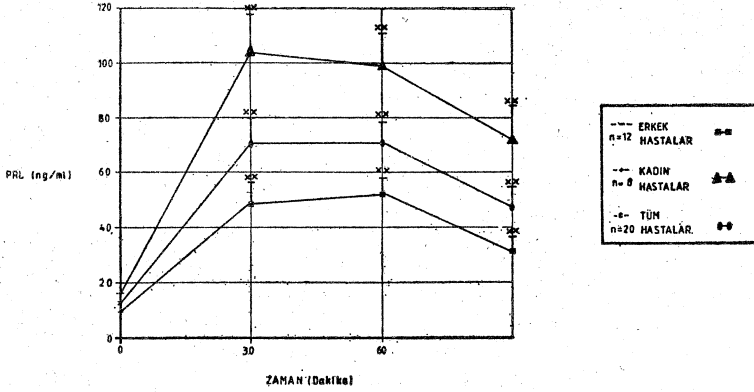
TABLO-IV

Anestezinin Bitiminden 1 Saat Sonraki Kan Prolaktin Düzeyi

Olgu No	Adı Soyadı	Anest. Bit. 1 sa. Son. Prol. Düz.(ng/ml)
1.	S.H	124
2.	T.Ç	16
3.	F.Y	21
4.	S.G	13.5
5.	E.C	115
6.	F.Ş	88
7.	İ.A	55
8.	H.A	9.5
9.	H.S	52
10.	H.E	9
11.	A.K	101
12.	İ.A	85
13.	R.K	40
14.	M.A	46
15.	L.İ	1.4
16.	A.A	46
17.	H.A	36
18.	F.B	11
19.	G.O	32
20.	V.Y	41
Ortalama		47.12±37.06

TABLO-V





Grafik-1 Kan Prolaktin Düzeyi ile Zaman Arasındaki İlişki

Grafik-1'de kan prolaktin düzeyinin 30. dakikada arttığı, artışın 60. dakika da maksimum noktaya ulaştığı ve artışın 120. dakikadan itibaren azalmaya başladığı görülmektedir. 60. dakikadaki artış, 30. dakikaya oranla anlamsızdır ($p < 0.05$). Anestezinin bitiminden 1 saat sonraki kan prolaktin düzeyi başlangıç değerlerinin üzerindedir.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Bugünkü bilgilerimize göre insanda, PRL salgılanması belirli bir düzeydedir. Fizyolojik değişikliklere rağmen prolaktin kan düzeyi, sağlıklı insanda, fonksiyonları ve etkinliği açısından, optimal değerini korumaktadır. Prolaktin düzeyi bazı faktörlere bağlı olarak değişebilmekte; genel anestezi ve cerrahi işlemler sonunda, önemli şekilde artmaktadır (18,19,20,21).

Artış kadınlarda, erkeklere oranla daha fazladır(20). Prolaktin düzeyi, anestezi indüksiyonu ve trakeal intübasyondan sonra yükselmekte ve operasyon esnasında maksimum noktaya ulaşmaktadır. Cerrahi işlem sırasında prolaktin düzeyinin yükselmesi, dokuların kesilmesi ve manipulasyonuna bağlı olabilir(20). Gastroskopi ve laparoskopi gibi küçük cerrahi işlemlerde de prolaktin düzeyi artmaktadır (22).

Cerrahi işlemin tipi, prolaktin düzeyi üzerine etkilidir. Abdominal veya vajinal cerrahi de prolaktin düzeyi aniden yükselmekte ve 24 saat içerisinde normale dönmektedir.

Torakotomi ve simple mastektomi ameliyatlarında prolaktin düzeyinin arttığı gösterilmiştir(23). Mastektomi esnasında prolaktin düzeyinin artması, bu bölgenin sinirlerinin uyarılmasına bağlanmaktadır(24).

Göğüs travmalarından sonra, interkostal sinir blokajı ile, prolaktin düzeyi artışının normal sınırlar içerisinde kalması sağlanmıştır(25). Naloxone uygulaması

ile abdominal cerrahi esnasında prolaktin artışı azaltılabilmektedir. Bu olay cerrahi işlem sırasında, birçok farklı nöroendokrin mekanizmanın, prolaktin salgılanmasını stimüle ettiğini göstermiştir.

Çalışmamızda, prolaktin düzeyi, anestezinin 30. dakikasında artmaya başlamış ve anestezinin 60. dakikasında en üst düzeye ulaşmıştır. Fakat 120. dakikada değerler kontrol değerlerinin üstündedir.

Benzer sonuçlar Blunnie'nin (19) çalışmaları ile ortaya konulmuştur. Blunnie spinal anestezi ve fentanil anestezinin, prolaktin düzeyini artırdığını göstermiştir. Blunnie bu artışı, strese bağlamıştır.

Anestezi uygulaması esnasında, laringoskopi ve intübasyon, mekanik bir stimülasyon doğurarak sempatik refleksle artmaya yol açmaktadır(26). Dolayısıyla intübasyon esnasında plasma noradrenalin konsantrasyonu artmaktadır(27).

Gerçekte inhalasyon anestetik ajanlarının, hipofiz ve adrenol kortikal fonksiyon üzerindeki etkileri henüz açık değildir. Oyama ve Takiguchi(28) halotanin, plasma ACTH ve kortizol düzeyini arttırdığını göstermiştir.

Yani halotan adreno kortikal fonksiyonu stimüle etmektedir. Buradaki muhtemel mekanizma; anestetik ajanların, hipotalamik-pitüiter aksis üzerindeki direkt ve indirekt etkisi şeklinde olmaktadır. B-endorfin ve adrenokortikotropik hormon, strese cevap olarak beraber salgılanırlar, prolaktin sekresyonunda, naloxone uygulaması ile opiat reseptörlerinin blokajı tam aydınlığa kavuşmamıştır (13). Endojen opiat-peptidlerin prolaktin sekresyonunun kontrolündeki rolü kesin şekilde bilinmemektedir. Santral dopaminerjik mekanizmalar, prolaktin sekresyonunun kontrolünde belirgin bir fonksiyon üstlenirken, dopamine, prolaktin salgılanmasını inhibe eden bir faktör olarak rol oynamaktadır.

Sonuç olarak, anestetik ajanların, tubero infundibular dopaminerjik yolla prolaktin salgılanmasından sorumlu olabilecekleri düşünülebilir.

SUMMARY

The Effects of Halothane Anaesthesia on the Blood Prolactin Level

This investigation has performed to determine the effects halothane anaesthesia on prolactin levels which is known to be a stress hormone.

The plasma prolactin levels has been determined by studying on the venous blood samples at pre and 30, 60 and 120 minute of anaesthesia incases.

From this investigation we got the result that plasma prolactin level is increased by halothane anaesthesia.

KAYNAKLAR

1. Cooperman, L.H; plasma free fatty acid levels during general anaesthesia and operation in man. *Brith J. Anaesthesia*; 42, 131, 1970.
2. Sterr, M; Paper, E.M; Bucding, E: The effects of anaesthesia, on glucose tolerance in man. *J. Pharmacol. Exper. Therap*, 81; 157, 1975.
3. Grosman, A; Prolactin growth hormone and thyrotropin-thyroid hormone secretion during stress states in man. *Clinical Endocrinology and Metab. Lonnnon*, 1: 391-408, 1983.
4. Madsen, S,N; Moller, F; Christiansen, C: Cyclic AMP, adrenalin and noradrenaline in plasma during surgery. *Brith. J. Surgesy*. 65: 191, 1978.
5. Oyama, T; Influence of general anaesthesia and surgical stress on endocrine function. *Contemp Anesth. Pract.* 3; 173, 1980.
6. Atasü, T; Kösebay D; Aksu, F; Ertüngealp E: Prolactin düzeylerinin klinik değerlendirilmesi. *Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Dergisi* 13: 45, 1982.
7. Del Pozo, E; Brownell, j: (1. Mechanismis of control peripheral actions and modification by drugs). *Hormone Res. İn: Ed. J. Gizard, Basel*, 1979, 10: 143
8. Kleinberg, D.L: Noel, G.L; Frantz, A.G.; Chlarpromazin stimülation and DOPA suppression of plasma prolactin in man. *j. Clin. Endoc. Metab.* 33: 873, 1971.
9. Macleod, R.M; Lehmeier, E.J.: Regulation of the synthesis and release of prolactin. *Lactogenic hormones. Wolstholmes, G.E; Churchil Livingstone, Edinburg, London* 1972, 104
10. Atasü, T: Prolaktin Patolojisi ve Kliniği İstanbul, 1984, 22 (1. Basım).
11. Costoff, A.: Ultrastructure of rat adeno-hypophysis-correlation with function. *Academic Press, Newyork* 1973, 101
12. Robyn, C; Leux, P; Golstein, J: Immunohistochemical study of the human pituitary with anti-Luteinizing hormone, antifollicle stimulating hormone and anti-thyrophin sera. *Acta Endoc.* 72: 625, 1973.
13. Thorner, M; Mac Leod; R.M: The Lactotrop regfulatıon of its activity. *Advances in Prolactin. S. Karger. Basel*, 1980, 73
14. Leblanc, H; Lachelin, G: Effects of dopamin infusion on pituitary hormone secretion in humans. *j. Clin. Endoc. Metab.* 43: 668, 1978.
15. Farguhar, M.G: Processing of secretary products by cells of the anterior pituitary gland. *Mem. Soc. Endoc.* 19: 79, 1971

16. Malarkey, W.B; Kennedy, M: The influence vasoactive stimulation and DOPA suppression of plasma prolactin in man. *J. Clin. Endoc. Metab.* 33: 873, 1971.
17. Djursing, H; Hagen, C; Moller, J: Short and long-term fluctuations plasma prolactin concentration in normal subjects. *Acta Endoc.* 97: 1, 1981.
18. Borell, J; Martin, F; The effects of pentobarbital on serum levels of LH, FSH, and prolactin in long-term ovariectomized rats. *Neuroendocrinology* 27: 239-246, 1978.
19. Blunnie, J; Mederret, J: Cardiovascular and biochemical evidence of stress during major surgery associated with different techniques of anaesthesia. *Br. J. Anaesth.* 55: 611, 1983
20. Gordon, L; Hans, S: Human prolactin and growth hormone release during surgery and other condition of stress. *J. Clin. Endoc. Metab.* 35: 840, 1972.
21. Lehtinen, A; Howarka, J: Modification of aspects of the endocrine response to tracheal intubation by lignocaine, halothane and thiopentone. *Br. J. Anaesthesia* 56: 239, 1984.
22. Sowess, J.R.; Hershman, J, M: The effects of stress full diagnostic studies and surgery on anterior pituitary hormone release in man. *Acta. Endoc.* 86: 25-32, 1977.
23. Herman, W; Kalk, S; Levin, J: Serum prolactin after chest wall surgery. *Journal of clinical. Endoc-and Metab.* 52: 148-151, 1981.
24. Morley, J; Dawson, M: Galactorrhea and hyper prolactinaemia associated with chest wall injury. *J. Clin. Endoc. and Metab.* 45: 931-936, 1977.
25. Pontiroli, A; Stella, L: Surgical stress in humans and pituitary adrenal secretion. *Opioid Modulation of Endoc. Function.* Newyork, Raven, Press, 1982 , 147-153.
26. Tomari, Z; Widdicombe, J: Muscular bronchomotor and cardiovascular reflexes elicited by mechanical stimulation of the respiratory tract. *J. Physiol.* 200 : 25, 1969.
27. Russel, W; Morris, R: Changes in plasma catecholamine concentrations during endotracheal intubation. *Br. J. Anaesth.* 53: 837, 1981.
28. Oyama, T; Takiquichi, M: Plasma levels of ACTH and cortisol in man during halothane anaesthesia and surgery *Anaesth. Analgesia* 49: 363, 1970.