

Genel anestezi ile epidural-genel anestezi kombinasyonunun stres yanıt üzerine etkileri*

Hayriye BABA (**), Melek ÇELİK (***), Aydemir YALMAN (****), E. Nursen KOLTKA (*****), Zeynep AYDOĞAN (**)

ÖZET

Major batın ve üroloji operasyonu planlanan olgularda, tek başına genel anestezi ile genel anestezi ve epidural anestezi kombinasyonunun hemodinami ve kortizol, prolaktin ve kan şekeri düzeyleri saptanarak stres yanıt üzerine etkilerinin karşılaştırılması amaçlandı.

ASA I grubu, 22-70 yaş arası 48 olgu genel anestezi grubu (Grup GA) ve genel anestezi + epidural anestezi kombinasyonu grubu (Grup GA+EA) olacak şekilde rasgele iki gruba ayrıldı. Grup GA+EA olgularına % 0.5 bupivakain ile epidural anestezi uygulandı. Olguların induksiyon öncesi OAB, KAH ve SpO₂ değerleri kaydedildi. Kortizol, kan şekeri ve prolaktin seviyeleri için ilk kan örnekleri alındı. Anestezi induksiyonu tiyopental ve vekuronyum bromid ile, anestezi idamesi O₂ + N₂O + sevofluran ile sağlandı. Cilt insizyonundan hemen sonra ve 30 dk. sonra kortizol, kan şekeri ve prolaktin seviyeleri için diğer kan örnekleri alındı. İnsizyondan hemen sonra, 30. dk., 60. dk., operasyonun sonunda, postoperatif 10. dk. ve 30. dk.'larda OAB, KAH ve SpO₂ değerleri kaydedildi.

Gruplar arasında kortizol ve prolaktin düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı. Grup GA+EA'da insizyondan hemen sonra ve 30. dk kortizol düzeyleri başlangıç düzeyine göre yüksekti. Tüm olgularda insizyondan hemen sonra ve 30 dk. sonra prolaktin düzeyleri başlangıç düzeylerine göre yüksekti. İndüksiyondan hemen önce ve insizyondan hemen sonraki kan şekeri düzeyleri gruplar arasında ve grup benzerdi. İnsizyondan 30 dk sonraki kan şekeri düzeyleri Grup GA'da, Grup GA+EA'dan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ve her iki grupta da başlangıç kan şekeri düzeylerine göre anlamlı derecede yüksekti. İndüksiyon öncesi, insizyondan 30 dk. ve 60 dk. sonra, operasyon sonu, postoperatif 10. ve 30. dk.'lardaki OAB düzeyleri Grup GA'da, Grup GA+EA'dan yüksekti.

Kombine genel anestezi+epidural anestezinin hemodinamik stabiliteye minimal etkileri olduğu ve stres yanıtı baskılamakta yetersiz kaldığı kanısına varıldı.

Anahtar kelimeler: Stres yanıt, genel anestezi, epidural anestezi, kombine epidural-genel anestezi

SUMMARY

To compare the effects of general anesthesia alone and general anesthesia-epidural anesthesia combination on stress response

Aim: To compare the effects of general anesthesia alone and general anesthesia-epidural anesthesia combination on hemodynamic responses and stress response including cortisol, prolactin, and blood glucose levels in patients undergoing major abdominal and urological surgery.

Material and method: 48 ASA I patients aged 22-70 years old were divided randomly into general anesthesia (Group GA) and general anesthesia + epidural anesthesia combination (Group GA+EA) groups. Patients in Group GA+EA received epidural anesthesia with 0.5% bupivacaine. The MAP, HR and SpO₂ values of the patients were recorded preoperatively. First blood samples to measure basal cortisol, prolactin, and blood glucose levels were also taken preoperatively. Thiopental and vecuronium bromide were used for anesthesia induction and sevoflurane in O₂ + N₂O was used for anesthesia maintenance. Blood samples to measure cortisol, prolactin, and blood glucose levels were taken immediately after skin incision and 30 minutes after skin incision. The MAP, HR and SpO₂ values were recorded immediately after skin incision, 30 and 60 minutes after skin incision, at the end of the operation, 10 and 30 minutes after the operation.

Findings: There was no statistically significant difference between the groups in terms of cortisol and prolactin values. In Group GA+EA cortisol values immediately after skin incision and 30 minutes after skin incision were higher than the basal values. In all patients prolactin values immediately after skin incision and 30 minutes after skin incision were higher than the basal values. Blood glucose levels before induction and immediately after skin incision were similar both intergrouply and intragrouply. In Group GA blood glucose levels 30 minutes after skin incision were statistically significantly higher than Group GA+EA and in both groups these values were statistically significantly higher than the basal values. MAP values in Group GA were higher than the MAP values of Group GA+EA before induction, 30 and 60 minutes after skin incision, at the end of the operation, 10 and 30 minutes after the operation.

It was concluded that general anesthesia-epidural anesthesia combination had minimal effects on hemodynamic stability and was insufficient to suppress stress response.

Key words: Stress response, general anesthesia, epidural anesthesia, combined general-epidural anesthesia

Cerrahi travma, organizmada yol açtığı reaksiyonlarla travmanın büyüklüğü ile orantılı olarak hasara neden olur. Tetiklediği fizyolojik mekanizmalarla lokal olarak inflamasyonu, substrat mobilizasyonu ise genel olarak pek çok biyokimyasal tepkimenin hızlandığı hipermetabolik bir süreci başlatır (1,2). Cerrahi stres yanıtı oluşturan nosiseptif impulslar, ağrı duyusunda olduğu gibi A delta ve C afferent lifleri ile SSS'ne ulaştırılır (3). Cerrahi alandan kalkan uyarıların hipotalamik-hipofizer hormon sekresyonunu ve sempatik sistemi aktive etmesi ile kortizol, katekolaminler, büyüme hormonu, beta-endorfin ve prolaktin gibi hormonların salınımı artarken, insülin ve testosteron gibi anabolik hormonların salınımı azalır. İnsülin düzeyinin azalmasına bağlı olarak kan şekeri düzeyi yükselir (4). Stres yanıtı ve baskılanmasını değerlendirmede bu hormon düzeylerinden yararlanılarak bir çok çalışma yapılmıştır. Perioperatif morbidite ve prognoz açısından hastaların bu dönemi stresten uzak geçirmeleri önem kazanmaktadır.

Epidural blok nörohumoral yanıtı karşı koruyucu etkisi ve etkin ağrı kontrolü nedeniyle yüzeysel genel anestezi ile kombine edilerek kullanılmakta ve pek çok araştırmaya konu olmaktadır. Özellikle major vasküler cerrahide, batin ve toraks operasyonlarında hem stres yanıtın baskılanmasında, hem de sistemler üzerinde olumlu etkileri nedeniyle daha fazla kullanılmaktadır. Hemopoetik, metabolik ve immunolojik etkilerinin kısmen stres yanıtı üzerinden olduğu düşünülmektedir. Sempatik blokajın perioperatif süreçte kardiyak ve pulmoner fonksiyonlara da olumlu etkileri olduğu bilinmektedir (1,5).

Çalışmamızda major batin ve üroloji operasyonu planlanan olgularda, tek başına genel anestezi ile genel anestezi ve epidural anestezi kombinasyonunun hemodinami ve stres yanıtı üzerine etkileri karşılaştırıldı. Çalışmamızda hipotalamusun uyarılışı prolaktin, adrenal korteksin uyarılışı kortizol düzeyleri saptanarak; bu uyarıların sonucu gelişen metabolik yanıt da kan şekeri düzeyi tespit edilerek araştırıldı.

MATERYAL ve METOD

Hastanemiz etik kurul ve hastaların yazılı onamı alındıktan sonra major batin ve ürolojik operasyon planlanan ASA I grubu, 22-70 yaş arası 48 olgu çalışmaya dahil edildi. Diabetes mellitus, hipertansiyon, konjestif kalp yetersizliği, psikiyatrik hastalık, ilaç alerjisi, endokrin veya metabolik bozukluk öyküsü bulunan, preoperatif dönemde ağrı veya enfeksiyonu olan ve epidural girişim için kontrendikasyonu olan olgular çalışma dışı bırakıldı. Kortizolün diurnal ritmi göz önünde bulunduru-

larak olguların sabah saatlerinde opere edilmesine dikkat edildi. Olgular; genel anestezi grubu (Grup GA) ve genel anestezi + epidural anestezi kombinasyonu grubu (Grup GA+EA) olacak şekilde rasgele iki gruba ayrıldı. Olguların kan basıncı, kalp atım hızı ve oksijen saturasyonu monitörizasyonları (PE-TAŞ KMA 800 ile) yapıldı ve başlangıç ortalama arter basıncı (OAB), kalp atım hızı (KAH) ve oksijen saturasyonu (SpO₂) değerleri kaydedildi.

Tüm olgulara yaş, boy, ağırlık ve cinsiyetleri kaydedilerek el sırtından 18 G kanül ile damar yolu açıldı ve 10 ml/kg Ringer laktat solüsyonu 15-20 dk. içinde intravenöz olarak uygulandı. Grup GA+EA olgularına oturur pozisyonda, gerekli asepsi-antisepsi kurallarına uygun olarak, cilde % 2 lidokain 3 ml ile infiltrasyon anestezi uygulandıktan sonra L₃₋₄ veya L₄₋₅ intervertebral aralıktan medyan yaklaşımla 18 G Tuohy iğnesi ile, serum fizyolojik dolu enjektörle ve direnç kaybı yöntemi ile epidural aralık tayin edildi. Kan veya beyin omurilik sıvısı gelmediğinden emin olunduktan sonra test dozu uygulandı. Epidural aralıktan olunduğundan emin olunduktan sonra 15-44 yaş grubuna 14-16 ml, 45-70 yaş grubuna 13-15 ml dozlarda bolus şeklinde % 0.5 bupivakain verildi. Orta klaviküler hatta, bilateral pin-prick testi ile duyu blok seviyesi kontrol edilerek T₈'e yükselmesi beklendi.

Premedikasyon amacıyla GA grubuna midazolam 0.05 mg/kg ve fentanil 1 mcg/kg, GA+EA grubuna midazolam 0.05 mg/kg uygulandı. Anestezi induksiyonu tiyopental 5 mg/kg ve vekuronyum bromid 0.1 mg/kg ile, anestezi idamesi % 50 O₂ + % 50 N₂O + sevofluran ile sağlandı. Cilt insizyonundan hemen sonra ve 30 dk. sonra kortizol, kan şekeri ve prolaktin seviyeleri için diğer kan örnekleri alındı. İnsizyondan hemen sonra, 30. dk., 60. dk., operasyonun sonunda, postoperatif 10. dk. ve 30. dk.'larda OAB, KAH ve SpO₂ değerleri kaydedildi.

İnvaziv kan basıncı monitörizasyonu ve kan örneklerinin alınabilmesi için lokal anestezi uygulanarak, 20 G kanül ile radial arter kanülasyonu yapıldı. Olguların induksiyon öncesi ortalama arter basıncı (OAB), kalp atım hızı (KAH) ve oksijen saturasyonu (SpO₂) değerleri kaydedildi. Kortizol, kan şekeri ve prolaktin seviyeleri için ilk kan örnekleri alındı. Kan örnekleri sitratsız tüplere alınarak santrifüje edildi. Ayrılan plazmadan kan şekeri tayini yapılarak geri kalan kısmı derin dondurucuda -20°C de saklandı. Tüm çalışmanın sonunda olguların plazma kortizol ve prolaktin seviyeleri radyoimmünoassay yöntemi ile belirlendi.

İstatistiksel analizler için SPSS for Windows 10.0 programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, standart sapma) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında; normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında student t testi, normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren parametrelerin grup içi karşılaştırmalarında paired sample t testi, normal dağılım göstermeyen parametrelerin grup içi karşılaştırmalarında Wilcoxon işaret testi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise ki kare testi kullanıldı. Sonuçlar % 95 güvenlik aralığında, anlamlılık p<0.05 düzeyinde değerlendirildi.

BULGULAR

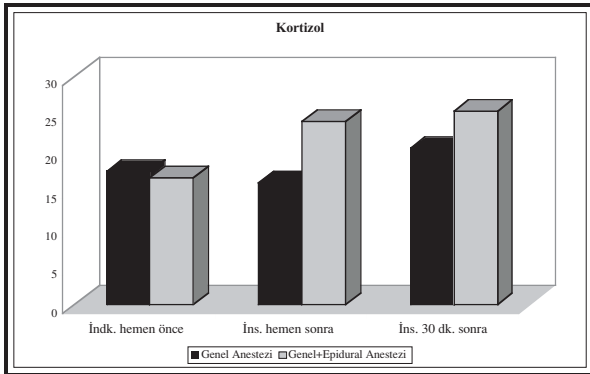
Gruplar arasında demografik veriler ve operasyon süre-

Tablo 1. Olguların demografik verileri ve operasyon süreleri.

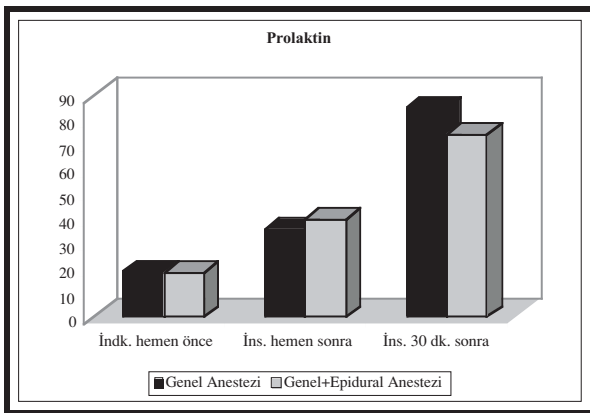
	Grup GA	Grup GA + EA	p
Yaş (yıl)	60.46±11.76	53±12.82	0.065
Boy (m)	1.67±0.07	1.68±0.07	0.953
Kilo (kg)	68.58±9.01	71.08±11.50	0.406
Cinsiyet (K/E)	6/18	9/15	0.350
Operasyon süresi (dk.)	283.75±35.61	266.25±31.80	0.079

leri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 1).

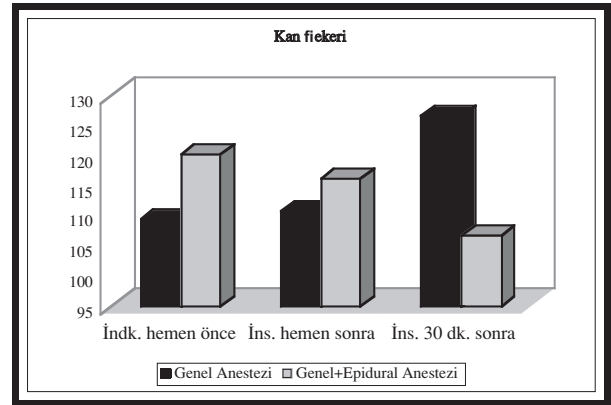
Gruplar arasında kortizol ve prolaktin düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı. Grup GA'da başlangıç değerine göre kortizol düzeyleri açısından fark yoktu, Grup GA+EA'da ise insizyondan hemen sonra ve 30. dk. kortizol düzeyi başlangıç düzeyine göre anlamlı derecede yüksekti ($p<0.05$, $p<0.01$) (Şekil 1). Grup GA ve Grup GA+EA'da insizyondan hemen sonra ve 30 dk sonra prolaktin düzeyleri başlangıç düzeylerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede



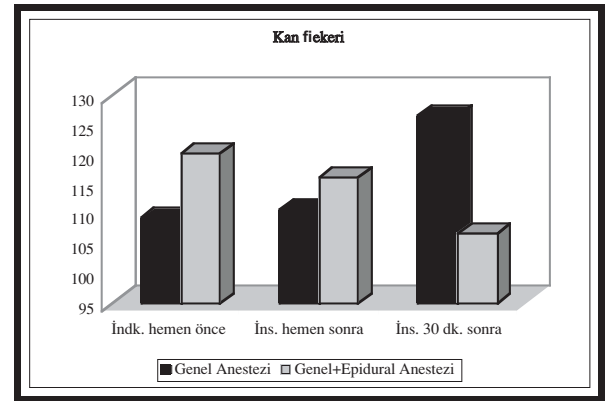
Şekil 1. Kortizol düzeyi değişim grafiği.



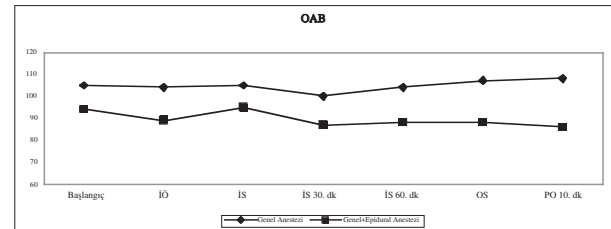
Şekil 2. Prolaktin düzeyi değişim grafiği.



Şekil 3. Kan şekeri düzeyi değişim grafiği.

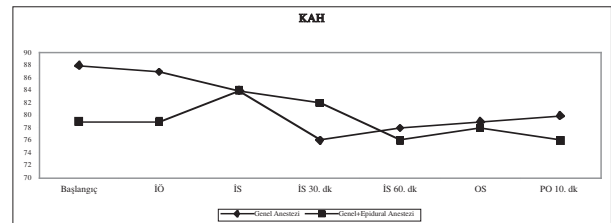


Şekil 3. Kan şekeri düzeyi değişim grafiği.



İÖ:İndüksiyondan önce, İS: İndüksiyondan sonra, OS:Operasyon sonu, PO:Postoperatif

Şekil 4. Olguların OAB değişim grafiği.



İÖ:İndüksiyondan önce, İS: İndüksiyondan sonra, OS:Operasyon sonu, PO:Postoperatif

Şekil 5. Olguların KAH değişim grafiği.

de yüksekti ($p<0.05$, $p<0.01$) (Şekil 2). İndüksiyondan hemen önce ve insizyondan hemen sonraki kan şekeri düzeylerine göre gruplar arasında ve grup içinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu. İnsizyondan 30 dk sonraki kan şekeri düzeyleri Grup GA'da, Grup GA+EA'dan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ve her iki grupta da başlangıç kan şekeri düzeylerine göre anlamlı derecede yüksekti ($p<0.01$) (Şekil 3).

Başlangıç OAB, KAH ve SpO₂ değerleri benzerdi. Grup GA'da indüksiyondan hemen önceki OAB düzeyleri, Grup GA+EA'daki OAB düzeylerine göre istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksek bulundu ($p<0.01$). İnsizyondan hemen sonraki OAB'ları arasında gruplar arasında fark yoktu. Grup GA'daki olguların insizyondan 30 dk ve 60 dk sonra, operasyon sonu, postoperatif 10. ve 30. dk'lardaki OAB düzeyleri, Grup GA+EA'daki olguların OAB düzeylerine göre istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksekti ($p<0.01$). Grup içi karşılaştırmalara bakıldığında sadece GA+EA grubunda postoperatif 30. dk OAB düzeyi başlangıç değerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktü ($p<0.05$) (Şekil 4).

Postoperatif 30. dk'da Grup GA'nın KAH değeri grup GA+EA'nın KAH değerine göre istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı olarak yüksekti ($p<0.05$), diğer dönemler arasında fark yoktu. Grup içi karşılaştırmalara bakıldığında; Grup GA'nın insizyon sonrası 30. dk, 60. dk, operasyon sonu ve postoperatif 10. dk KAH değerleri başlangıç değerine göre anlamlı derecede düşüktü, Grup GA+EA'nın ise insizyondan hemen sonraki ve postoperatif 30. dk. KAH değerleri başlangıç değerine göre anlamlı derecede farklıydı. Ancak bu değişimlerin hiç birisi klinik olarak anlamlı değildi (Şekil 5).

Periferik oksijen satürasyon değerleri açısından gruplar arasında ve grup içinde anlamlı farklılık yoktu.

TARTIŞMA

Cerrahi travma sırasında cerrahi alandan kalkan uyarıların hipotalamik-hipofizer hormon sekresyonunu ve sempatik sistemi aktive etmesi ile kortizol, katekolaminler, büyüme hormonu, beta-endorfin ve prolaktin gibi hormonların salınımı artarken, insülin ve testosteron gibi anabolik hormonların salınımı azalır, şekeri düzeyi yükselir (4). Perioperatif morbidite ve prognoz açısından hastaların bu dönemi stresten uzak geçirmeleri önem

kazanmaktadır. Cerrahiye stres yanıtın baskılanmasında en etkili yöntemin rejyonel anestetik teknikler olduğu düşünülmüş ve bu konuda çalışmalar yapılmıştır. Birçok çalışmada epidural ve intratekal analjezinin postoperatif nitrojen dengesini, böbrek fonksiyonlarını, glukoz metabolizmasını, oksijen kullanımını, koagülasyon ve fibronilizi, hepatik ve immünolojik fonksiyonları ve azalmış kardiyak iş yükünü düzelttiği gösterilmiştir (1).

Gold ve ark. (6) abdominal aort anevrizması onarımı operasyonlarında epidural anestezi ve genel anestezinin hemodinami ve plazma katekolaminleri üzerine etkilerini araştırmışlardır. Genel anestezi grubunda OAB'nın epidural anestezi grubuna göre yüksek seyrettiğini ancak istatistiksel olarak anlamlı olmadığını tespit etmişlerdir. Ulukaya ve ark. (3) yaptıkları çalışmada, koroner arter cerrahisinde torakal epidural anestezi + genel anestezi ve total intravenöz anestezi tekniklerinin hemodinamik stabilite üzerine etkilerini araştırmışlardır. Hemodinamik değişimler açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklar bulunmamasına karşın, kardiyopulmoner bypass öncesi dönemde bir önceki ölçüme göre istatistiksel değişiklik gösteren hemodinamik parametre sayısının total intravenöz anestezi grubunda fazla olması, hemodinaminin stabil tutulabilmesi için ek fentanil gereksiniminin epidural anestezi uygulanan grupta istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olması nedeniyle torakal epidural anestezi + genel anestezi yönteminin total intravenöz anestezi yöntemine göre daha avantajlı olduğu kanısına varmışlardır. Özcan ve ark. (7) epidural ve intravenöz fentanilin preemptif analjezik etkilerini karşılaştırdıkları çalışmalarında total abdominal histerektomi yapılacak olguların yarısına genel anestezi, diğer yarısına da epidural anestezi uygulamışlardır. İntraoperatif ve postoperatif dönemlerde OAB gruplar arasında benzer, KAH ise tüm zamanlarda genel anestezi grubunda düşük olup istatistiksel olarak anlamsız kalmıştır.

Çalışmamızda GA grubunda insizyondan hemen sonraki dönem hariç diğer dönemlerde OAB, GA+EA grubuna göre anlamlı derecede daha yüksekti. KAH değerleri açısından ise gruplar arasında postoperatif 30. dk. hariç farklılık yoktu. Grup içi başlangıç değerlerine göre ise istatistiksel olarak farklı ancak klinik olarak önemsiz değişiklikler tespit edildi.

Gold ve ark. (6)'nın epidural ve genel anestezinin plazma katekolaminleri ve hemodinami üzerine etkilerini araş-

tırdıkları çalışmalarında epinefrin ve norepinefrin düzeyleri epidural anestezi uygulanan grupta düşük bulunmuştur. Brodner ve ark.⁽⁸⁾, major ürolojik operasyon geçirecek olgularda torakal epidural anestezi + genel anestezi uygulanan grupta plazma katekolamin ve kortizol seviyelerinin genel anestezi uygulanan gruba göre daha düşük olduğunu tespit etmişlerdir.

Ramanathan ve ark.⁽⁹⁾'nın çalışmasında ise preeklampsi gebeler sezaryen ile doğumda genel anestezi ve epidural anestezi uygulanan iki gruba ayrılmıştır. Epidural anestezi uygulanan grupta ACTH, β -endorfin, katekolamin düzeylerinin değişmediği veya düştüğü, genel anestezi grubunda ise yüksek bulunduğu; kortizol konsantrasyonlarının ise doğum sonrası dönemde her iki grupta da anlamlı derecede yükseldiğini tespit etmişlerdir.

Özcan ve ark.⁽⁷⁾'nin çalışmasında insizyon öncesi kortizol ve kan şekeri seviyeleri açısından gruplar arasında farklılık yokken, postoperatif 4. saatte epidural anestezi uygulanan grupta anlamlı şekilde düştüğü gözlenmiştir. Loick ve ark.⁽¹⁰⁾'nin çalışmasında, koroner bypass cerrahisi geçiren olgularda torakal epidural anestezi + genel anestezi uygulanan grupta plazma epinefrin seviyesinin daha düşük olduğu, ancak kortizol seviyelerinin anestezi yöntemden etkilenmediği bildirilmiştir.

Scull ve ark.⁽¹¹⁾ çalışmalarında epidural analjezinin erken doğum sancıları sırasında stres yanıtı etkilerini araştırmışlardır. Epidural blok sonrası plazma β -endorfin ve kortizol seviyelerinin düştüğü, kan şekeri, laktat ve oksitosin seviyelerinde değişiklik olmadığı görülmüştür.

Poon ve ark.⁽¹²⁾ ise spinal anestezi ile kombine genel anestezi veya genel anestezi altında cerrahiye stres yanıtı değerlendirdikleri çalışmalarında indüksiyondan hemen sonra ve insizyonda 30 dk. sonra kortizol, katekolamin ve kan şekeri seviyelerine bakmışlardır. Kortizol düzeyleri açısından gruplar arasında farklılık bulunmamış, ancak spinal anestezi + genel anestezi uygulanan grupta katekolamin ve kan şekeri seviyelerinin belirgin şekilde düştüğü tespit edilmiştir.

Bizim çalışmamızda stres yanıtı değerlendirmek için kortizol, prolaktin ve kan şekeri seviyelerine bakıldı. Kortizol seviyeleri gruplar arasında istatistiksel olarak farksız olsa da genel + epidural anestezi uygulanan grupta başlangıca göre daha yüksekti. Prolaktin seviyeleri ise her iki grupta da başlangıca göre yüksek seyretti.

Sonuç olarak, kombine genel anestezi + epidural anestezinin hemodinamik stabiliteye minimal etkileri olduğu ve stres yanıtı baskılamakta yetersiz kaldığı kanısına varıldı.

KAYNAKLAR

1. **Philippa Newfield**: Handbook of Neuroanesthesia. 3rd Ed., Lippincott Williams & Wilkins, USA, 116-118, 2003.
2. **Kalaycı G**: Genel Cerrahi Cilt-1. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 300-1, 2002.
3. **Ulukaya S, Aşkar FZ, Erel L, et al**: Koroner arter cerrahisinde torasik epidural analjezi + genel anestezi ve total intravenöz anestezi tekniklerinin hemodinamik stabiliteye etkisi. GKD Anest Yoğ Bak Derg 4(1):17-25, 1998.
4. **Kayhan Z**: Klinik Anestezi. 2. Baskı, Logos Yayıncılık Tic. A.Ş., İstanbul, 354-60, 1997.
5. **Morgan EG, Mikhail MS, Murray MJ**: Clinical Anesthesiology. 3rd Ed., The McGraw-Hill Companies, USA, 253-82, 2002.
6. **Gold MS, DeCrosta D, Rizzuto C, et al**: The effect of lumbar epidural and general anesthesia on plasma catecholamines and hemodynamics during abdominal aortic aneurysm repair. Anesth Analg 78(2):225-30, 1994.
7. **Özcan Ş, İnan N, Kaymak Ç, et al**: Epidural ve intravenöz fentanilin preemtif analjezik etkinliğinin karşılaştırılması. Türk Anest Rean Der Derg 31:290-95, 2003.
8. **Brodner G, Van Aken H, Hertle L, et al**: Multimodal perioperatif management-combining thoracic epidural analgesia, forced mobilization and oral nutrition-reduces hormonal and metabolic stress and improves convalescence after major urologic surgery. Anesth Analg 92(6):1594-600, 2001.
9. **Ramanathan J, Coleman P, Sibai B**: Anesthetic modification of hemodynamic and neuroendocrine stress responses to cesarean delivery in women with severe preeclampsia. Anesth Analg 73(6):772-9, 1991.
10. **Loick HM, Schmidt C, Van Aken H, et al**: High thoracic epidural anesthesia, but not clonidine, attenuates the perioperative stress responses via sympatholysis and reduces the release of troponin T in patients undergoing coronary artery bypass grafting. Anesth Analg 88(4):701-9, 1999.
11. **Scull TJ, Hemmings GT, Carli F, et al**: Epidural analgesia in early labour blocks the stress response but uterine contractions remain unchanged. Can J Anaesth 45(7):626-30, 1998.
12. **Poon KS, Chang WK, Chen YC, et al**: Evaluation of stress response to surgery under general anesthesia combined with spinal analgesia. Acta Anaesthesiol Sin 33(2):85-90, 1995.