● مجلهٔ دانشگاه علوم پزشکی کرمان، دورهٔدوازدهم، شمارهٔ ۳، ص ۱٦٤-۱۵۹، ۱۳۸۴

مقالهٔ پژوهشی

بررسی تأثیر اعتیاد به تریاک بر چگونگی پاسخ به استرس جراحی بزرگ

دکتر مسعود بقائی وجی *[۱]، دکترمریم رهبان[۲]، محمد شعبانی[۳] و دکترعباس بهرامپور[٤]

خلاصه

مقدمه: عمل جراحی یکی از عواملی است که باعث وارد شدن استرس به بدن انسان می‌شود و همیشه در مورد قدرت تحمل بیمار در برابر این استرس تردید وجود دارد. اعمال جراحی معمولاً به انواع خفیف، متوسط و شدید تقسیم می‌شوند که این تقسیم‌بندی بر اساس میزان مرگ و میر ناشی از روند و طول مدت و بزرگی عمل جراحی و عوامل خطرساز زمینه‌ای بیمار است. پاسخ بدن در برابر استرس جراحی به صورت تغییر در بعضی از هورمون‌های متابولیکی به واسطه فعال شدن محور هیپوتالاموس ــ هیپوفیز ــ آدرنال می‌باشد. شدت تغییر در پاسخ‌های هورمونی بدن متناسب با شدت استرس جراحی می‌باشد.

هدف: به دلیل شیوع بالای مصرف مواد اپیوئیدی در بیماران جراحی شده در بعضی مناطق و نظر به این‌که مواد اپیوئیدی بر محور هیپوتالاموس ــ هیپوفیز ــ آدرنال تأثیر می‌گذارند، این مطالعه مورد - شاهدی برای ارزیابی اثر مصرف مزمن تریاک بر پاسخ ایمنی و هورمونی بدن در افراد معتادی که تحت عمل جراحی بزرگ قرار گرفتند، طراحی شد.

روش: در این مطالعه ۲۶ بیمار شامل ۸ نفر کاندید لاپاراتومی، ۱۶ نفر کاندید توراکوتومی و ۲ نفر کاندید تیروئیدکتومی در دو گروه مساوی معتاد به تریاک و غیر معتاد که از نظر جنس و سن همسان و فاقد هر بیماری دیگری بودند، مورد بررسی قرار گرفتند. تغییرات سطح سرمی کورتیزول، قند، CRP و اینترلوکین -۶ در سه زمان بلافاصله بعد از القای بیهوشی ، ۴ و ۲۴ ساعت بعد از اتمام عمل اندازه‌گیری شد و داده‌های حاصل با استفاده از آزمونt تجزیه و تحلیل گردید.

یافته‌ها: در این مطالعه، میانگین کورتیزول ساعت ۲۴ بیماران معتاد (۲۸۸ng/dl) نسبت به غیر معتاد (۱۹۵ng/dl) افزایش معنی‌داری نشان داد (P<۰/۰۵).

نتیجه‌گیری: بالاتر بودن سطح کورتیزول بیماران معتاد نسبت به غیر معتاد احتمالاً بیان کننده پاسخ شدیدتر افراد معتاد به استرس جراحی نسبت به افراد غیر معتاد است.

واژه‌های کلیدی : استرس، جراحی، اوپیوم، اعتیاد، محور هیپوتالاموس ــ هیپوفیز ــ آدرنال (HPA)

۱ـ استادیار گروه جراحی، دانشکده پزشکی، ۲- پزشک عمومی، بیمارستان افضلی پور، ۳- کارشناس ارشد فیزیولوژی، مرکز تحقیقات فیزیولوژی، ٤- دانشیارگروه آمار واپیدمیولوژی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی کرمان

* **نویسنده مسؤول:** کرمان ـ بیمارستان افضلی‌پور، بخش جراحی ● **آدرس پست الکترونیک :** mbaghaiw@yahoo.com

دریافت مقاله: ۱۳۸۳/۱۲/۹ **دریافت مقاله اصلاح شده :** ۱۳۸۴/۳/۲۵ **پذیرش مقاله:** ۱۳۸۴/۴/۱۵

مقدمه

استرس در متون پزشکی به نقل از هانس سلیه، پاسخ فیزیولوژیک موجود زنده به خواسته‌های فیزیکی و روانشناختی تعریف شده است (۸). مواجه شدن با استرس باعث فعالشدن اجزاء محیطی و مرکزی استرس می‌شود که فاکتورهای اصلی در این سیستم شامل هورمون آزادکننده کورتیکوتروپین، گلوکوکورتیکوئیدها، وازوپرسین، بتااندورفین‌ها، پرواپیوملانوکورتین وکاته‌کولامین‌ها هستند (۱،۱۳،۱۶). عمل جراحی یکی از عوامل استرس‌زا است که از طریق فعال کردن محور هیپوتالاموس ـ هیپوفیز ـ آدرنال (HPA)می‌تواند متناسب با شدت استرس باعث تغییراتی در پاسخ‌های هورمونی و متابولیک شود (۱،۱۰،۱۷).

تغییرات فیزیولوژیک ایجاد شده در اثر تروما و جراحی به عنوان واکنش فاز حاد پاسخ به استرس، توسط انواع مختلف محرک‌ها از جمله محرک‌های درد، صدمه بافتی و هیپوولمی فعال می‌گردد و عمدتاً با رهایش هورمون‌های مختلف، تغییرات متابولیکی پیچیده و سنتز فاکتورهای متعدد کبدی از قبیلCRP، هاپتوگلوبولین و پروتئین‌های کمپلمان مشخص می‌گردد(۲). شدت پاسخ فاز حاد در مقابله با استرس بستگی به شدت آسیب بافتی دارد و سیتوکین‌هایی چون اینترلوکین ـ ۱و۶ و همچنین گلوکوکورتیکوئیدها در سنتز پروتئین‌های فاز حاد نقش دارند. اینترلوکین-۶ یکی از محرک‌های اصلی در سنتز پروتئین C می‌باشد که یکی از شاخص‌های مهم در آسیب نسجی است (۱۹،۲۱). در مطالعات متعدد سطح سرمی کورتیزول، اینترلوکین-۶ وکاته کولامین‌ها در برابر آسیب جراحی بررسی شده است. کورتیزول از طریق تسهیل فعالیت کاته کولامینی به حفظ تعادل سیستم قلبی ـ عروقی در طی ترومای جراحی کمک می‌کند. میزان و مدت افزایش کورتیزول در طی عمل جراحی و بعد از آن متناسب با شدت عمل است (۱۹). فعالیت محور هیپوتالاموس ـ هیپوفیز ـ آدرنال علاوه بر استرس‌های مختلف تحت تأثیر عوامل دیگری از جمله مصرف مواد اوپیوئیدی تغییر می‌کند. مواد اوپیوئیدی از طریق گیرنده‌های مختلف محور HPA باعث بروز اثرات پیچیده‌ای می‌شوند (۲۰، ۳). در مطالعه‌ای که Cover و همکارانش بر روی موش صحرایی انجام دادند مشاهده کردند که مواد اوپیوئیدی اثرات متفاوتی بر روی محور HPA و ترشح CRH دارند به گونه‌ای که مرفین و سایر اگونیست‌های رسپتورهای مو(μ) اثر تحریکی دارند در حالی‌که اگونیست‌های رسپتورهای کاپا و دلتا بر روی ترشح CRH اثر مهاری دارند (۳). با در نظر گرفتن نقش گلوکوکورتیکوئیدها به ویژه کورتیزول به عنوان بارزترین فاکتور در ارزیابی استرس، تعدیل رشد، فعالیت تیروئید و پاسخ‌های متابولیک و بروز بیماری‌های التهابی از قبیل آرتریت روماتوئید که سیستم استرس به صورت معمول عمل نمی‌کند (۱۲،۱۳) و با توجه به گزارشات متناقض مبنی بر اثر اوپیوئیدها بر روی محور HPA ، در این تحقیق چهار شاخص مهم پاسخ متابولیکی بدن در برابر استرس ناشی از جراحی در افراد معتاد و غیر معتاد مورد مطالعه قرار گرفت. CRP و اینترلوکین-۶ به عنوان معیاری از پاسخ التهابی سیستمیک و گلوکز و کورتیزول به عنوان معیاری از پاسخ متابولیکی نوروآندوکرین بررسی شدند.

روش بررسی

این مطالعه مورد شاهدی بر روی ۲۶ بیمار کاندید عمل جراحی با استرس شدید شامل لاپاراتومی، توراکوتومی و تیروئیدکتومی انجام شد. در ابتدا بعد از حذف بیماران دارای سابقه زخم معده، خونریزی گوارشی، دیابت، مصرف استروئید و داروهای نوروليتیک، حساسیت دارویی و غذایی از بیماران واجد شرایط به منظور ورود به مطالعه رضایت گرفته شد و سپس این بیماران به ۲ گروه غیر معتاد و معتاد (بر اساس معیارهایDSM-IV در صورت مصرف تریاک، حداقل به مدت یک سال به صورت استنشاقی یا خوراکی به گفته خود بیمار) تقسیم شدند . محدوده سنی هر دو گروه ۷۰-۳۰ سال بود و بیماران به‌صورت مورد به مورد جور شدند. در هر گروه ۴ مورد عمل جراحی لاپاراتومی، ۸ مورد توراکوتومی و ۱ مورد تیروئیدکتومی بر روی ۴ زن و ۹ مرد انجام شد. تمام بیماران بعد از ۶ ساعت ناشتا بودن با داروهای بیهوشی یکسان شامل نسدونال، فنتانیل، آتراکوریوم و هالوتان تحت عمل جراحی قرار گرفتند. خون‌گیری از طریق یک رگ محیطی به میزان ۵ سی‌سی در هر نوبت در ۳ زمان، بلافاصله بعد از القای بیهوشی، چهار ساعت و بیست و چهار ساعت بعد از اتمام عمل انجام شد. خون جمع‌آوری شده به مدت ۱۵ دقیقه با سرعت ۳۰۰۰ دور در دقیقه سانتریفوژ شد و سرم‌ها پس از جمع آوری در دمای ۱۸- درجه سانتی‌گراد در لوله‌های اپندورف تا زمان اندازه‌گیری هورمون‌ها نگهداری شد. میزان قند سرم با استفاده از روش گلوکزاکسیداز، CRP با روش نفلومتری، کورتیزول از طریق رادیوایمونواسی و اینترلوکین-۶ به روش الایزا (شرکت IBL - آلمان) اندازه‌گیری شد. نتایج به دست آمده با استفاده از آزمون t تجزیه و تحلیل گردید و P<۰/۰۵ به عنوان سطح معنی‌داری تلقی گردید.

نتایج

در این مطالعه دو گروه بیمار معتاد و غیر معتاد به تریاک شامل ۲۶ بیمار (۴ نفر کاندید لاپاراتومی، ۸ نفر کاندید توراکوتومی و ۱ نفر کاندید تیروئیدکتومی در هر گروه) انتخاب شدند و سطح سرمی کورتیزول، قند، CRP و اینترلوکین -۶ آنها در سه زمان متفاوت اندازه‌گیری شد. در مورد سطح سرمی

جدول ۱ : *مقایسه مقادیر گلوکز، CRP، کورتیزول و اینترلوکین ـ۶ در سه زمان بعد از القای بیهوشی، ۴ و ۲۴ ساعت بعد از عمل و تغییرات این مقادیر در ساعات مختلف بین دو گروه معتاد و غیر معتاد تحت عمل جراحی*

ساعت / متغیرها و گروه		۰	٤	۲٤	٤-۰	۲٤-۰	۲٤-٤
گلوکز (mg/dL)	معتاد	۱۵۷/۵ ± ۴۵/۹	۱۵۹/۸ ± ۴۳/۷	۱۴۱/۵ ± ۲۴/۱	۲/۲ ± ۷۲/۱	-۱۶ ± ۴۳	-۱۸/۲ ± ۵۸/۳
	غیر معتاد	۱۷۳/۸ ± ۵۳	۱۹۲/۹ ± ۶۵/۷	۱۴۰/۷ ±۱۴/۹	۱۹/۲ ±۸۲/۷	-۳۳/۱ ± ۵۷/۳	-۵۲/۲± ۷۴
CRP(mg/ml)	معتاد	۳۶/۳ ± ۶۶/۴	۲۵/۶ ± ۴۲/۲	۱۵۶± ۱۳۲	-۱۰/۷ ± ۳۱/۴	۱۲۰± ۱۱۴	۱۳۱ ± ۱۲۴
	غیر معتاد	۱۰۱ ± ۳۳۶	۲۳/۳ ± ۵۶/۶	۱۸۵ ± ۱۷۷	-۷۸ ±۲۸۰	۸۴ ± ۳۲۴	۱۶۱ ± ۱۶۷
کورتیزول (ng/dL)	معتاد	۱۳۳ ± ۱۰۳	۴۰۷ ± ۱۸۳	*۲۸۸ ±۱۱۱	۲۷۴ ± ۱۳۳	*۱۵۶ ±۱۱۹	-۱۱۸ ± ۱۶۴
	غیر معتاد	۱۳۲ ± ۵۶/۵	۳۸۱ ± ۱۱۶	۱۹۵ ± ۷۸/۶	۲۴۹ ±۱۱۶	۶۲/۹± ۹۹/۷	-۱۸۶ ± ۱۲۷
اینترلوکین ـ۶ (Pg/mL)	معتاد	۷/۳۲ ± ۸/۹۳	۷۱/۱ ± ۳۲	۲۷/۶ ± ۱۹ /۴	۶۳/۸ ± ۳۰/۵	۲۰/۳ ± ۲۲/۶	-۴۳/۵ ± ۳۴/۴
	غیر معتاد	۹/۴ ± ۲۰/۶	۷۱/۲ ± ۳۷/۷	۳۹/۶ ± ۳۳/۵	۶۱/۸ ± ۳۷	۳۰/۲ ±۲۷/۸	-۳۱/۶ ± ۳۱/۶

نتایج به صورت میانگین ± انحراف معیار نشان داده شده است

* معنی دار در سطح P <۰/۰۵

کورتیزول در ساعت صفر(قبل از برش جراحی) و ۴ ساعت بعد از عمل در دو گروه معتاد و غیر معتاد اختلاف معنی‌داری مشاهده نشد اما سطح سرمی هورمون کورتیزول ۲۴ ساعت پس از عمل در گروه معتاد (۲۸۸±۱۱۱ng/dl) نسبت به گروه غیر معتاد (۱۹۵±۷۸/۶ng/dl) افزایش معنی‌داری نشان داد (P<۰/۰۵). اختلاف میزان کورتیزول ساعت صفر و ۴ در دو گروه تفاوت معنی‌داری نداشت، اما اختلاف کورتیزول ساعت صفر و ۲۴ در گروه معتاد (-۱۵۶±۱۱۹ng/dl) افزایش معنی‌داری نسبت به گروه غیر معتاد (-۶۲/۹±۹۹/۷ng/dl) نشان داد (P<۰/۰۵). در مورد CRP، قند خون و اینترلوکین-۶ در ساعت صفر، ۴ و ۲۴ در دو گروه معتاد و غیر معتاد اختلافی مشاهده نشد. همچنین اختلاف میزان این هورمون‌ها در ساعات صفر و ۴، صفر و ۲۴ و ساعت ۴و ۲۴ در دو گروه تفاوت معنی‌داری نداشت. نتایج در جدول ۱ به صورت میانگین±انحراف معیار آورده شده است.

بحث

جراحی یکی از عوامل استرس‌زا است که تطابق بدن در برابر آن به صورت یک‌سری پاسخ‌های متابولیکی نوراندوکرین و ایمونولوژیک است (۱۵). اعمال جراحی معمولاً بر اساس میزان مرگ و میر ناشی از آن و طول مدت عمل جراحی و فاکتورهای خطر زمینه‌ساز بیماری فرد به انواع خفیف، متوسط و شدید تقسیم بندی می‌شوند (۱،۱۰،۱۷). شدت پاسخ متابولیکی بدن متناسب با شدت استرس جراحی می‌باشد به طوری که در استرس جراحی خفیف مثل ترمیم فتق مغبنی، تغییرات هورمونی قابل چشم پوشی است ولی در استرس جراحی شدید مثل گاسترکتومی سطح سرمی هورمون‌هایی مانند کاته‌کولامین‌ها و کورتیزول به طور بارزی افزایش می‌یابد به گونه‌ای که در ۲۴ ساعت اول بعد از عمل جراحی به حداکثر مقدار خود می‌رسند و در دومین و سومین روز بعد از عمل به حد طبیعی و پایه بر می‌گردند (۴،۶،۷). در مطالعات متعدد بر نقش محور هیپوتالاموس ـ هیپوفیز ـ آدرنال در پاسخ به استرس جراحی تأکید شده است . استرس جراحی بالاترین مرکز قشری مغز را تحریک کرده و منجر به تحریک محور هیپوتالاموس ـ هیپوفیز ـ آدرنال و آزاد شدن هورمون

کورتیکوتروپین می‌شود که به دنبال آن رهایش کورتیزول به داخل خون افزایش می‌یابد. کورتیزول پلاسمای بیماران به عنوان یکی از مهم‌ترین شاخص‌های هورمونی پاسخ به استرس در اعمال جراحی بزرگ قابل اندازه‌گیری است (۱۸). در این مطالعه سطح سرمی کورتیزول ۲۴ ساعت بعد از عمل و همچنین تفاوت کورتیزول ساعت صفر و ۲۴ در گروه معتاد نسبت به گروه شاهد به طور معنی‌داری بیشتر بود. فعالیت محور هیپوتالاموس ــ هیپوفیز ــ آدرنال علاوه بر استرس‌های مختلف نظیر جراحی تحت تأثیر عوامل دیگری نیز تغییر می‌کند. مواد اوپیوئیدی یکی از عواملی هستند که اثرات پیچیده‌ای از طریق گیرنده‌های مختلف بر محور HPA اعمال می‌کنند (۳). Tennant و همکاران در بررسی تأثیر مواد اوپیوئیدی بر متابولیسم غده آدرنال مشاهده کردند که طی ساعات مختلف صبح، فرد معتاد در یک وضعیت شبیه آدیسون به سر می برد و دچار کمبود کورتیزول است اما در ساعات حوالی عصر سطح کورتیزول پلاسما افزایش می‌یابد (۱۴). با توجه به این که اندازه‌گیری کورتیزول ساعت ۲۴ تمام بیماران تحت عمل جراحی در ساعات عصر واقع می‌شد این خود می‌تواند دلیلی بر افزایش سطح کورتیزول پلاسمای بیماران معتاد نسبت به غیر معتاد که در ساعات حوالی عصر در پایین‌ترین سطح ترشح کورتیزول هستند، باشد. مواد اوپیوئیدی هم اثر تحریکی و هم مهاری بر ترشح ACTH دارند. این عملکرد که متفاوت به نظر می‌رسد از طریق گیرنده‌های خاصی در هیپوتالاموس انجام می‌گیرد که ترشح CRH را تحت تأثیر قرار می‌دهند. مرفین و سایر اگونیست‌های رسپتور μ اثر تحریکی، درحالی که اگونیست‌های انتخابی کاپا و دلتا اثر مهاری بر روی ترشح CRH دارند. در مطالعه‌ای که Cover و همکارانش داشتند، مشاهده کردند که سطح پایه کورتیزول در افراد معتاد همواره بالاتر از افراد غیر معتاد است. به عقیده آنان مواد اوپیوئیدی در محور HPA اثر تحریکی دارند (۳). از طرفی به نظر نمی‌رسد که بالا رفتن کورتیزول ۲۴ ساعت بعد از عمل به دلیل قطع دارو (Withdrawal) باشد، چرا که هم گروه معتاد و هم غیر معتاد جهت کنترل درد بعد از عمل مرفین دریافت می‌کردند. نکته مهم دیگر ممکن است نوع بیماری زمینه‌ای باشد که احتمالاً می‌تواند در پاسخ به استرس تأثیرگذار باشد، زیرا بیماران مطالعه حاضر اگر چه از نظر دهه سنی، جنس و نوع عمل جراحی کاملاً همسان بودند اما از نظر بیماری زمینه‌ای کاملاً یکسان نبودند. علاوه بر کورتیزول، اینترلوکین‌ـ۶ نیز اندازه‌گیری شد. علی‌رغم این که انتظار می‌رفت سطح آن در استرس جراحی بزرگ افزایش یابد و تفاوت قابل ملاحظه‌ای بین دو گروه وجود داشته باشد (۵،۸) اما در هیچ‌کدام از زمان‌های مختلف ، اختلاف معنی‌داری بین دو گروه معتاد و غیر معتاد وجود نداشت که علت آن شاید سرکوب سیستم ایمنی در هر دو گروه به دلیل نوع بیماری زمینه‌ای، اثر مواد بیهوش‌کننده مثل نیتریک اکساید (۷) و یا تزریق مرفین جهت کنترل درد بعد از عمل جراحی باشد زیرا مرفین می‌تواند باعث مهار پاسخ‌های ایمونولوژیک شود. نقش بالقوه‌ای که برای سوءمصرف مواد مخدر و داروهای اوپیوئیدی به خصوص مرفین وکوکائین در گسترش بیماری‌های عفونی ذکر شده است می‌تواند ناشی از عملکرد آنها در تضعیف سیستم ایمنی باشد (۱۱،۲۱،۹). شاخص‌های دیگری که اندازه گیری شد CRP و قند خون بود که تفاوت معنی‌داری در ساعات مختلف بین دو گروه وجود نداشت. احتمالاً این دو شاخص نه تنها در استرس متوسط بلکه در استرس بزرگ هم به نظر نمی‌آید دارای نقش مستقیم و بارزی باشند (۵). با توجه به یافته‌های دیگران و این پژوهش شاید بتوان بیان کرد که افراد معتاد احتمالاً پاسخ شدیدتری در برابر استرس جراحی بزرگ دارند و این مسأله لزوم بررسی تظاهرات بالینی این پاسخ را مشخص می‌کند.

Summary

The Effect of Opium Addiction on Response to Major Operation Stress

Baghaei Wadji M., M.D.[1], Rohban M., M.D.[2], Shabani M., M.Sc.[3] and Bahrampour A., Ph.D[4].

1. Assistant Professor of General Surgery, School of Medicine, 2. General Practitioner, Afzalipour Hospital, 3. Master of Science in Physiology, Physiology Research Center, 4. Associate Professor of Biostatistics, School of Health, Kerman University of Medical Science and Health Services, Kerman, Iran

Background: *Internal medicine consultants are frequently asked to evaluate patients' tolerance against the stress of an intended surgical operation. Classification of surgical operations to mild, moderate and major is based on the*

morbidity and mortality rates due to the procedure, duration of procedure and underlying risk factors of the patient. Body response to surgical stress is via some hormonal alterations following the activation of hypothalamo pituarity adrenal axis (HPA) and hormonal changes reflect the degree of surgical stress. Due to high prevalence of addict patients operated in our surgery center and the established effect of opioid agents on HPA, this case – control study designed to detect the effect of chronic opioid usage on body response to major operation stress.

Method: *Twenty six patients selected for laparatomy, thoracotomy or thyroiedectomy in two equal and matched groups of opium – addict and nonaddict were studied for alterations in serum cortisol, CRP, Glucose and interleukin -6 immediately after the induction of anesthesia and 4 and 24hours postoperatively. The obtained results were analyzed by t-test.*

Results: *Serum cortisol level of addict group 24 hours after operation (288ng/dl) showed significant increase comparing to that of non-addict group (195ng/dl).*

Conclusion: *The obtained result show more sever response of opium addicts to major surgery stress comparing to non addicts.*

Key Words: *Stress, Surgery, Addiction, Opium, HPA*

Journal of Kerman University of Medical Sciences,2005; 12(3): 159-164

References

1. Charmandari E, Kino T, Souvatzoglou E and Chrousos GP. Pediatric stress: hormonal mediators and human development. *Horm Res* 2003; 59(4): 161-79.
2. Chiolero R. Consequences of surgery on nutritional status. *Ann Fr Anesth Reanim* 1995; 14 Suppl 2: 39-46.
3. Cover PO and Buckingham JC. Effects of selective opioid-receptor blockade on the hypothalamo-pituitary-adrenocortical responses to surgical trauma in the rat. *J Endocrinol* 1989; 121(2): 213-20.
4. Crippa S, Mussi C, Angelini C, *et al.* Alteration of hypothalamus-pituitary-adrenal gland axis in colorectal cancer patients. Preliminary report. *Minerva Chir* 2003; 58(4): 581-5.
5. Cruickshank AM, Fraser WD, Burns HJ, Van Damme J and Shenkin A. Response of serum interleukin-6 in patients undergoing elective surgery of varying severity. *Clin Sci (Lond)* 1990; 79(2): 161-5.
6. Friedrich M, Rixecker D and Friedrich G. Evaluation of stress-related hormones after surgery. *Clin Exp Obstet Gynecol* 1999; 26(2): 71-5.
7. Furuya K, Shimizu R, Hirabayashi Y, Ishii R and Fukuda H. Stress hormone responses to major intra-abdominal surgery during and immediately after sevoflurane-nitrous oxide anaesthesia in elderly patients. *Can J Anaesth* 1993; 40(5 Pt 1): 435-9.
8. Kato M, Suzuki H, Murakami M, Akama M, Matsukawa S and Hashimoto Y. Elevated plasma levels of interleukin-6, interleukin-8, and granulocyte colony-stimulating factor during and after major abdominal surgery. *J Clin Anesth* 1997; 9(4): 293-8.
9. Kubera M, Filip M, Basta-Kaim A, *et al.* The effect of cocaine sensitization on mouse immunoreactivity. *Eur J Pharmacol* 2004; 12;483(2-3): 309-15.
10. Mangieri P, Suzuki K, Ferria M, Lueilia Domingues L and Casulari LA. Evaluation of pituitary and thyroid hormones in patients with subarachnoid hemorrhage due to ruptured intracranial aneurysm. *Arg Neropsiguiatr* 2003; 61(1): 14–19.
11. Martucci C, Panerai AE and Sacerdote P. Chronic fentanyl or buprenorphine infusion in the mouse: similar analgesic profile but different effects on immune responses. *Pain* 2004; 110(1-2): 385-92.
12. McGivern RF, Rittenhouse P, Aird F, Van de Kar LD and Redei E. Inhibition of stress-induced neuroendocrine and behavioral responses in the rat

by prepro-thyrotropin-releasing hormone 178-199. *J Neurosci* 1997; 17(12): 4886-94.

13. O'Connor TM, O'Haloran DJ and Shanahan F. The stress response and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis: from molecule to melancholia. *QJM* 2000; 93(6): 323-333.
14. Tennant F, Shannon JA, Nork JG, Sagherian A and Berman M. Abnormal adrenal gland metabolism in opioid addicts: implications for clinical treatment. *J Psychoactive Drugs* 1991; 23(2): 135-49.
15. Tonnesen E, Hohndorf K, Lerbjerg G, Christensen NJ, Huttel MS and Andersen K. Immunological and hormonal responses to lung surgery during one-lung ventilation. *Eur J Anaesthesiol* 1993; 10(3): 189-95.
16. Tsigos C and Chrousos GP. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis, neuroendocrine factors and stress. *J Psychosom Res* 2002; 53(4): 865-71.
17. Udelsman R, Norton JA, Jelenich SE, *et al.* Responses of the hypothalamic-pituitary-adrenal and renin-angiotensin axes and the sympathetic system during controlled surgical and anesthetic stress. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 64(5): 986-94.
18. Vogeser M, Groetzner J, Kupper C and Briegel J. The serum cortisol:cortisone ratio in the postoperative acute-phase response. *Horm Res* 2003; 59(6): 293-6.
19. Weissman C.The metabolic response to stress: an overview and update. *Anesthesiology* 1990; 73(2): 308-27.
20. Wolfe RR and Martini WZ. Changes in intermediary metabolism in severe surgical illness. *World J Surg* 2000; 24(6): 639-47.
21. Yoshida S, Ohta J, Yamasaki K, *et al.* Effect of surgical stress on endogenous morphine and cytokine levels in the plasma after laparoscopoic or open cholecystectomy. *Surg Endosc* 2000; 14(2): 137-40.