

Original Article

Comparison of infusion of Propofol and Isoflurane on blood glucose level during surgery in type 2 diabetic patient

Mohammad Farzad Malekzadeh^{1*}, Mohammad Golparvar²

¹Medical Student's Research Committee, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

²Department of Anesthesiology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

*Corresponding author; E-mail: Far333zadmalekzadeh@gmail.com

Received: 10 June 2019 Accepted: 14 July 2019 First Published online: 30 Dec 2020
Med J Tabriz Uni Med Sciences Health Services. 2020-2021;42(5):501-510

Abstract

Background: Type 2 diabetes mellitus is a chronic metabolic disease, known as the most common type of diabetes and is associated with hyperglycemia, insulin resistance, and insulin-dependent infertility. Isoflurane and Propofol are two commonly used drugs in anesthetics that have different effects on various systems in the body; however, limited studies have been done on the impact of these two medications on the blood glucose level in diabetic patients. The purpose of this study is to compare the effects of Propofol and Isoflurane on the blood glucose levels in patients with type 2 diabetes mellitus who are surgical candidates.

Methods: This clinical trial study was conducted on a group of patients with type 2 diabetes mellitus who were candidates for elective surgery. Participants were selected based on the order of referral using convenience sampling method and entered the study after evaluating inclusion and exclusion criteria. First, patients' demographic data were recorded and then they were randomly divided into two groups to receive Isoflurane and Propofol. The vital signs of the patients were recorded before and during anesthesia every 15 minutes. Blood glucose levels were measured by the glucose meter before surgery and one hour after the start of the anesthetic maintenance.

Results: There was no significant difference between the mean blood glucose level before surgery and at the end of recovery in any of the study groups. Moreover, the mean of blood glucose level before the surgery and at the end of recovery and the difference in the mean of blood glucose level in both groups of Isoflurane and Propofol in different time intervals were not significantly different ($P < 0.05$). Comparison of blood glucose level before and after surgery in each group showed that there was no significant difference in the level of glucose before and after the surgical operation in the Isoflurane group ($P = 0.3$), but in the Propofol group, the level of blood glucose had decreased significantly after the surgical operation ($P = 0.014$).

Conclusion: Maintenance of anesthesia with Propofol in comparison with the inhaled Isoflurane during the surgical operation can lead to a reduction in the blood glucose levels after the surgery compared to the preoperative state.

Keywords: Blood sugar, Isoflurane, Propofol, Anesthetics

How to cite this article: Malekzadeh MF, Golparvar M. [Comparison of infusion of Propofol and Isoflurane on blood glucose level during surgery in type 2 diabetic patient]. Med J Tabriz Uni Med Sciences Health Services. 2020-2021;42(5):501-510. Persian.

مقاله پژوهشی

مقایسه تاثیر انفوزیون پروپوفول و ایزوفلوران در نگهداری بیهوشی بر سطح قندخون حین عمل، بیماران مبتلا به دیابت تیپ ۲

محمد فرزاد ملک زاده^{۱*}، محمد گلپور^۲

^۱ کمیته تحقیقات دانشجویان پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
^۲ گروه بیهوشی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
* نویسنده مسئول؛ ایمیل: Far333zadmalekzadeh@gmail.com

دریافت: ۱۳۹۸/۳/۲۰ پذیرش: ۱۳۹۸/۴/۲۳ انتشار برخط: ۱۳۹۹/۱۰/۱۰
مجله پزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی تبریز. ۱۳۹۹؛ ۴۲(۵): ۵۱۰-۵۱۱

چکیده

زمینه: دیابت ملیتوس نوع ۲ نوعی بیماری مزمن متابولیک است که به عنوان شایع ترین نوع دیابت شناخته شده و با هایپرگلاسمی، مقاومت به انسولین و ناکارایی نسبی انسولین ارتباط دارد. ایزوفلوران و پروپوفول دو داروی پر کاربرد در بیهوشی هستند که اثرات مختلف بر سیستم های گوناگون بدن دارند، با این حال بررسی های محدودی در ارتباط با اثرات این دو دارو بر میزان قندخون در بیماران دیابتی انجام شده است. هدف این مطالعه مقایسه اثرات استفاده از پروپوفول و ایزوفلوران بر سطح قندخون بیماران مبتلا به دیابت تیپ دو و کاندید انجام اعمال جراحی است.

روش کار: این مطالعه یک کارآزمایی بالینی بوده و بر روی گروهی از بیماران مبتلا به دیابت ملیتوس نوع ۲ که کاندید انجام جراحی های الکتیو بوده اند انجام می شود. شرکت کنندگان به روش نمونه گیری غیر احتمالی آسان و بر اساس ترتیب مراجعه انتخاب شده و پس از ارزیابی معیارهای ورود و خروج، به مطالعه وارد شدند. ابتدا اطلاعات دموگرافیک بیماران ثبت شده و سپس به صورت تصادفی در دو گروه تحت دریافت ایزوفلوران و پروپوفول جای گرفتند. قبل از عمل و نیز طی بیهوشی، هر ۱۵ دقیقه علائم حیاتی بیماران ثبت گردید و همچنین پیش از جراحی و یک ساعت پس از شروع داروی نگهدارنده بیهوشی، سطح گلوکز خون بیماران با گلوکومتر اندازه گیری گردید.

یافته ها: تفاوت معنی داری میان میانگین سطح قند خون قبل از عمل جراحی در هیچ یک از گروه های مطالعه دیده نشد. همچنین، اختلاف میانگین سطح قندخون در دو گروه ایزوفلوران و پروپوفول بدون تفاوت معنی دار بود ($P > 0/05$). مقایسه سطح قندخون قبل از عمل و در دقیقه ۶۰ از شروع عمل در هر گروه نشان داد در گروه ایزوفلوران، سطح قندخون در دقیقه ۶۰ از شروع عمل نسبت به قبل اختلاف معنی دار پیدا نکرده ($P = 0/3$) ولی در گروه پروپوفول، سطح قندخون در دقیقه ۶۰ شروع از عمل، به طور معنادار کاهش پیدا کرده است ($P = 0/014$).

نتیجه گیری: نگهداری بیهوشی بوسیله انفوزیون پروپوفول در مقایسه با استفاده استنشاقی از ایزوفلوران در حین عمل می تواند منجر به کاهش میزان قندخون یک ساعت پس از شروع عمل نسبت به قبل از عمل گردد.

کلید واژه ها: قندخون، ایزوفلوران، پروپوفول، داروهای بیهوشی

نحوه استناد به این مقاله: ملک زاده م ح، گلپور م. مقایسه تاثیر انفوزیون پروپوفول و ایزوفلوران در نگهداری بیهوشی بر سطح قندخون حین عمل بیماران مبتلا به دیابت تیپ ۲. مجله پزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی تبریز. ۱۳۹۹؛ ۴۲(۵): ۵۱۰-۵۱۱

حق تالیف برای مولفان محفوظ است.

این مقاله با دسترسی آزاد توسط دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی تبریز تحت مجوز کپیروایت (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0) منتشر شده که طبق مفاد آن هرگونه استفاده تنها در صورتی مجاز است که به اثر اصلی به نحو مقتضی استناد و ارجاع داده شده باشد.

مقدمه

دیابت ملیتوس نوع ۲ نوعی بیماری مزمن متابولیک است که به عنوان شایع‌ترین نوع دیابت شناخته شده و با افزایش قند خون، مقاومت به انسولین و ناکارایی نسبی انسولین شناخته می‌شود (۱). شیوع این بیماری امروزه در دنیا روندی رو به افزایش داشته، طوری که پیش‌بینی می‌شود تا سال ۲۰۳۰ میلادی حدود ۵۵۲ میلیون نفر از این مشکل رنج ببرند (۲). مجموعه‌ای از عوامل ژنتیکی و محیطی در پیدایش این بیماری شناخته شده‌اند. ژن‌های مرتبط با بیان پروگلوکاکاگون، پمپ‌های پتاسیم وابسته به ATP و ژن‌های مرتبط با تولید پپتید شبه گلوکاکاگون، از مهم‌ترین این ژن‌ها هستند (۳-۵). از عوامل محیطی بارز نیز می‌توان به فعالیت فیزیکی کم، کم تحرکی، مصرف سیگار و نیز نوشیدن الکل اشاره نمود (۶). راهنمایی‌های مختلف، راه کارهای متفاوتی برای تشخیص این بیماری معرفی کرده‌اند که بر پایه ارزیابی‌های آزمایشگاهی خون از نظر گلوکز و HbA1c می‌باشند (۷). مواد دارویی مختلفی نظیر بی‌گوانیدها، سولفونیل‌اوره‌ها، تیازولیدین‌یون‌ها، مهارکننده‌های آلفا گلوکوزیدازها، آنالوگ‌های انسولین و غیره پیشنهاد شده‌اند، که در کنار ورزش و تبعیت از رژیم‌های غذایی به عنوان بهبود شیوه زندگی، مهمترین پایه‌های درمان این بیماری می‌باشند (۸و۹). تعداد چشمگیری از بیماران مبتلا به دیابت به دلایل مختلفی مانند عوارض ناشی از دیابت نظیر اختلالات نورولوژیک، رتینوپاتی، زخم، بیماری‌های قلبی عروقی، اختلالات کلیوی، نیاز به درمان جراحی دیابت و نیز به دلایل دیگر نظیر تروما و غیره، ممکن است نیاز به انجام اعمال جراحی پیدا کنند و برای بررسی بهینه‌ترین روش‌های بیهوشی در این بیماران، مطالعات مختلفی انجام شده است (۱۰ و ۱۱). کنترل قندخون پیش و پس از جراحی در این بیماران همواره مورد توجه بوده چرا که افزایش قند خون پیش از جراحی منجر به افزایش خطرانی نظیر عفونت می‌شود. بنابراین، نوع داروهای کنترل‌کننده قندخون، نوع جراحی و نیز نوع بیهوشی با پایداری میزان قند خون ارتباط دارد (۱۱). پروپوفول و ایزوفلوران دو ماده پر کاربرد در القا بیهوشی هستند که به صورت تزریقی و یا استنشاقی، در بسیاری از اعمال جراحی همراه با سایر داروها نظیر رمیفنتانیل یا بوترفانول استفاده می‌شوند (۱۲). اثرات این داروها بر روی سیستم قلبی عروقی، سیستم عصبی، سیستم تنفسی، وضعیت متابولیک و نیز ارتباط آن‌ها با بروز مشکلاتی نظیر تحلیل اعصاب، افت فشار خون، آسیب حاد کلیوی، بیماری‌های کبدی و حتی بروز نئوپلاسم در انسان و حیوانات بررسی شده است (۱۳-۱۶). با این حال، بررسی‌های محدودی در ارتباط با اثرات این دو دارو بر میزان قندخون در بیماران دیابتی

پیش از جراحی و در حین آن انجام شده است. با توجه به محدودیت این مطالعات از یک سو، و نیز وجود نتایج متفاوت این مطالعات با یکدیگر، هدف از مطالعه ما بررسی اثر این دو ماده بر قندخون این بیماران در بیمارستان الزهرا (س) و آیت الله کاشانی شهر اصفهان است. شناخت اثرات این دو دارو به انتخاب بهتر راهکارهای درمانی در جهت بهبود قندخون بیماران دیابتی پیش از جراحی و حین آن و در نتیجه ارتقا سلامت آن‌ها کمک شایانی خواهد نمود.

روش کار

مطالعه حاضر یک کارآزمایی بالینی بوده و بر روی گروهی از بیماران مبتلا به دیابت ملیتوس نوع ۲ که کاندید انجام جراحی‌های الکتیو در بیمارستان‌های الزهرا (س) و آیت الله کاشانی اصفهان در سال ۹۷-۱۳۹۶ بوده‌اند انجام گردید. این مطالعه با کد اخلاق IR.MUI.REC.1394.3.1058 در کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی اصفهان و با کد IRCT20170716035104N1 در مرکز ثبت کارآزمایی بالینی ایران مورد تایید قرار گرفته است. روش نمونه‌گیری در این مطالعه به صورت غیر احتمالی آسان و بر اساس ترتیب مراجعه بیماران بوده است. طبق مطالعات مشابه، با ضریب اطمینان ۹۵ درصد برابر ۱/۹۶ و توان آزمون ۰/۸۴ تعداد ۱۱۰ شرکت‌کننده انتخاب شدند (۱۷). معیارهای ورود به مطالعه شامل وجود دیابت ملیتوس نوع ۲، کاندید بودن برای انجام جراحی الکتیو با بیهوشی عمومی، عدم حساسیت به پروپوفول، عدم دریافت کورتون، عدم ابتلا به اختلالات شدید کبدی یا کلیوی یا قلبی ریوی، سن ۱۵ تا ۶۵ سال و طول عمل جراحی بیش از یک ساعت بود. معیارهای خروج از مطالعه نیز شامل نیازمندی بیمار به تجویز کاتکول‌آمین حین بیهوشی، حساسیت به پروپوفول، ابتلا به اختلالات شدید کبدی یا کلیوی یا قلبی ریوی، خونریزی بیش از ۲۰ سی سی به ازای هر کیلوگرم در یک ساعت اول، عدم رضایت به شرکت در مطالعه یا عدم امکان ادامه شرکت در مطالعه بود. علت انتخاب اعمال جراحی با طول عمل بیش از یک ساعت این بود که بیماران از نظر آسیب حاصله متعاقب، تقریباً مشابه باشند. پس از انتخاب شرکت‌کنندگان بر اساس معیارهای ورود و خروج، ابتدا اطلاعات دموگرافیک بیماران شامل سن، جنس و وزن و همچنین نوع عمل جراحی آن‌ها ثبت شد. سپس بیماران ۸ تا ۱۰ ساعت پیش از جراحی NPO شده و سپس برای آنان به میزان ۲ سی سی به ازای هر کیلوگرم وزن بدن در هر ساعت مایع نگه‌دارنده شامل محلول دکستروز در آب ۵ درصد (D5W) که حاوی یک

جمع‌آوری اطلاعات مورد نیاز مطالعه نموده و از مشخصات بیمار و نحوه بیهوشی بی اطلاع بود. اعضای کمیته ایمنی و نظارت بر داده‌ها، محقق و آنالیز کننده نیز نسبت به مشخصات بیمار و داروهایی که دریافت نموده مورد کورسازی قرار گرفتند. اطلاعات به دست آمده از بیماران وارد نرم افزار آماری SPSS نسخه ۲۲ گردیده و آنالیز شد. از آزمون تی زوجی جهت آنالیز سطح معنی‌داری بین دو گروه و از آزمون repeated measures ANOVA برای تحلیل تغییرات درون گروهی و بین دو گروه استفاده گردید. همچنین از آزمون تی زوجی جهت تحلیل اختلاف قبل و حین عمل در هر گروه استفاده شد. تمامی داده‌های کمی به صورت میانگین و انحراف معیار نمایش داده شدند. برای مقایسه داده‌های کیفی نیز از آزمون مجذور کای (X^2) استفاده گردید و به صورت فراوانی و درصد نمایش داده شدند. سطح معنی‌دار آزمون به صورت شاخص پی کمتر از ۰/۰۵ تعریف گردید.

یافته‌ها

در این مطالعه ۱۱۰ بیمار دیابتی نوع دو کاندید عمل جراحی، در دو گروه ۵۵ نفره تحت بیهوشی با پروپوفول و ایزوفلوران مورد بررسی قرار گرفتند. در حین مطالعه هیچ بیماری به علت بروز عوارض ناخواسته از مطالعه خارج نشد. دو گروه تحت مطالعه از نظر متغیرهای پایه و دموگرافیک از جمله توزیع سنی و جنسی و وزن، اختلاف معنادار نداشتند (جدول ۱).

مقایسه نوع اعمال جراحی میان دو گروه ایزوفلوران و پروپوفول اختلاف معنی داری را نشان نداد ($P > 0/05$). نتایج مربوط به اندازه‌گیری متغیرهای همودینامیک در قبل از عمل و در دقایق ۱۵، ۳۰، ۴۵ و ۶۰ عمل، در جدول ۲ و نمودار ۱ نشان داده شده است. برابر نتایج مذکور، میانگین ضربان قلب و فشار متوسط شریانی در هیچ یک از زمان‌ها بین دو گروه ایزوفلوران و پروپوفول اختلاف معنی‌دار نداشت ولی تغییرات ضربان قلب در درون هر گروه معنادار بود ($P < 0/001$). از طرف دیگر بر حسب آزمون آنالیز واریانس با تکرار مشاهدات، روند تغییرات ضربان قلب از قبل از عمل تا دقیقه ۶۰ عمل در دو گروه اختلاف معنی‌دار نداشته و تغییرات دو گروه، همسان بوده است. بررسی درصد اشباع اکسیژن خون در دو گروه مورد مطالعه نشان داد میانگین درصد اشباع اکسیژن خون در زمان‌های قبل از عمل و دقایق ۱۵ و ۳۰ در گروه ایزوفلوران بالاتر بوده ولی در بقیه زمان‌ها، اختلاف معنی‌دار بین دو گروه دیده نشد. بررسی تغییرات درون گروهی نیز نشان داد روند تغییرات اشباع اکسیژن خون، در گروه ایزوفلوران تفاوت معنی‌دار پیدا نکرده ولی تغییرات درون گروه پروپوفول معنادار بود. بر

واحد انسولین کریستال به ازای هر ۱۰۰ سی سی سرم بود تجویز گردید. پیش از شروع جراحی، علائم حیاتی بیماران شامل ضربان قلب، درصد اشباع اکسیژن شریانی، فشار متوسط شریانی و درجه حرارت بدن آن‌ها اندازه‌گیری و ثبت شد. همچنین میزان گلوکز خون بیماران توسط دستگاه گلوکومتر (Glucose Meter Model ACCU-CHEK Performa) اندازه‌گیری و ثبت شد. سپس بیماران به روش تصادفی‌سازی با استفاده از نرم افزار Allocation در دو گروه تحت دریافت ایزوفلوران و پروپوفول جهت القا و نگهداشت بیهوشی جای گرفتند. در گروه دریافت‌کننده ایزوفلوران، بیماران با تجویز فتانیل به میزان ۲ میکروگرم به ازای هر کیلوگرم، آتراکوریوم به مقدار ۰/۶ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم و تیوپنتال سدیم به میزان ۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن، بیهوش شده و برای نگهداشت بیهوشی آنها از ایزوفلوران ۱/۵-۱ درصد در مخلوط ۵۰ درصد اکسیژن و نیتروس اکسید (N_2O) استفاده گردید. در گروه پروپوفول نیز القا بیهوشی در بیماران با تجویز فتانیل به میزان ۲ میکروگرم به ازای هر کیلوگرم، آتراکوریوم به مقدار ۰/۶ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم و پروپوفول به میزان ۲ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن انجام گردیده و برای نگهداشت بیهوشی نیز از پروپوفول به میزان ۹ تا ۱۲ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن در هر ساعت استفاده گردید. در هر دو گروه سرم رینگر به میزان ۴ تا ۸ سی سی به ازای هر کیلوگرم در هر ساعت بر اساس وسعت جراحی و مورفین به میزان ۵۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن جهت حفظ بی‌دردی در حین عمل جراحی تجویز گردید. هرچند عمق بیهوشی در بیماران مورد مطالعه توسط شاخص bispectrality اندازه‌گیری نشد ولی بر اساس قضاوت بالینی توسط متخصص بیهوشی در سطح معمول حفظ گردید. طی بیهوشی هر ۱۵ دقیقه علائم حیاتی شامل ضربان قلب، درصد اشباع اکسیژن شریانی، فشار متوسط شریانی و درجه حرارت بدن بیماران ثبت شد. همچنین، یک ساعت پس از شروع دارو نگهدارنده بیهوشی، سطح گلوکز خون بیماران با گلوکومتر اندازه‌گیری شده و سپس بیمار از مطالعه خارج گردید. تمامی اطلاعات ثبت شده جهت آنالیز در کامپیوتر وارد شد. لازم به ذکر است که همه بیماران نسبت به دارویی که برای بیهوشی آنها استفاده گردیده مورد کورسازی قرار گرفتند. به دلیل تفاوت در روش‌های بیهوشی مورد نظر، مراقب بالینی نمی‌توانسته نسبت به نوع مداخله‌ای که انجام داده کور باشد اما به دلیل پنهان کردن مشخصات بیمار قبل از مطالعه پرونده وی در حضور منشی اتاق عمل، مراقب بالینی نسبت به مشخصات بیمار اطلاعاتی نداشته است. ارزیابی‌کننده پیامدها در حضور منشی اتاق عمل، اقدام به

در دسی لیتر بوده و تفاوت معنی دار بین دو گروه دیده نشد ($P=0/88$). در دقیقه ۶۰، سطح قندخون دو گروه مذکور به ترتیب $143/51 \pm 40/61$ و $134/4 \pm 50/75$ میلی گرم در دسی لیتر بوده و اختلاف معنی دار بین دو گروه دیده نشد ($P=0/3$). اختلاف میانگین سطح قندخون در گروه ایزوفلوران $5/04 \pm 4/85$ و در گروه پروپوفول $12/69 \pm 5$ میلی گرم در دسی لیتر بوده ولی تفاوت دو گروه معنادار نبود ($P=0/27$). مقایسه سطح قندخون در قبل از عمل و نیز دقیقه ۶۰ پس از شروع عمل در درون هر گروه نشان داد در گروه ایزوفلوران، سطح قندخون در دقیقه ۶۰ عمل نسبت به قبل اختلاف معنی دار پیدا نکرده ($P=0/3$) ولی در گروه پروپوفول، سطح قندخون در دقیقه ۶۰ بعد از شروع عمل به صورت معنادار کاهش پیدا کرده است ($P=0/14$) (جدول ۳). با توجه به این که سطح گلوکز یک ساعت پس از شروع عمل ثبت می گردید، در ادامه عمل جراحی و همچنین سایر وقایع نظیر خونریزی و غیره تأثیر معنی داری نداشته است

حسب آزمون آنالیز انحراف معیار با تکرار مشاهدات، روند تغییرات درصد اشباع اکسیژن خون بین دو گروه اختلاف معنی دار داشت. بررسی درجه حرارت بدن نیز در هیچ یک از زمان ها بین دو گروه تفاوت معنادار نداشت ولی در بررسی های درون گروهی، تغییرات درجه حرارت بدن در گروه ایزوفلوران معنادار بوده ولی در گروه پروپوفول، تفاوت معنی دار دیده نشد، ضمن اینکه روند تغییرات درجه حرارت بدن در بین دو گروه اختلاف معنی دار نداشت. بررسی شاخص $ETCO_2$ در دو گروه ایزوفلوران و پروپوفول نشان داد میانگین این شاخص در تمامی مقاطع زمانی در گروه پروپوفول بالاتر بوده است. بررسی های درون گروهی نیز نشان داد روند تغییرات این متغیر در درون هر دو گروه تفاوت معنادار پیدا کرده و مقایسه دو گروه با آزمون آنالیز واریانس با تکرار مشاهدات نیز نشان داد روند تغییرات $ETCO_2$ در بین دو گروه اختلاف معنی دار داشته است. میانگین سطح قندخون در قبل از عمل در دو گروه ایزوفلوران و پروپوفول به ترتیب $148/55 \pm 50/03$ و $147/09 \pm 52/43$ میلی گرم

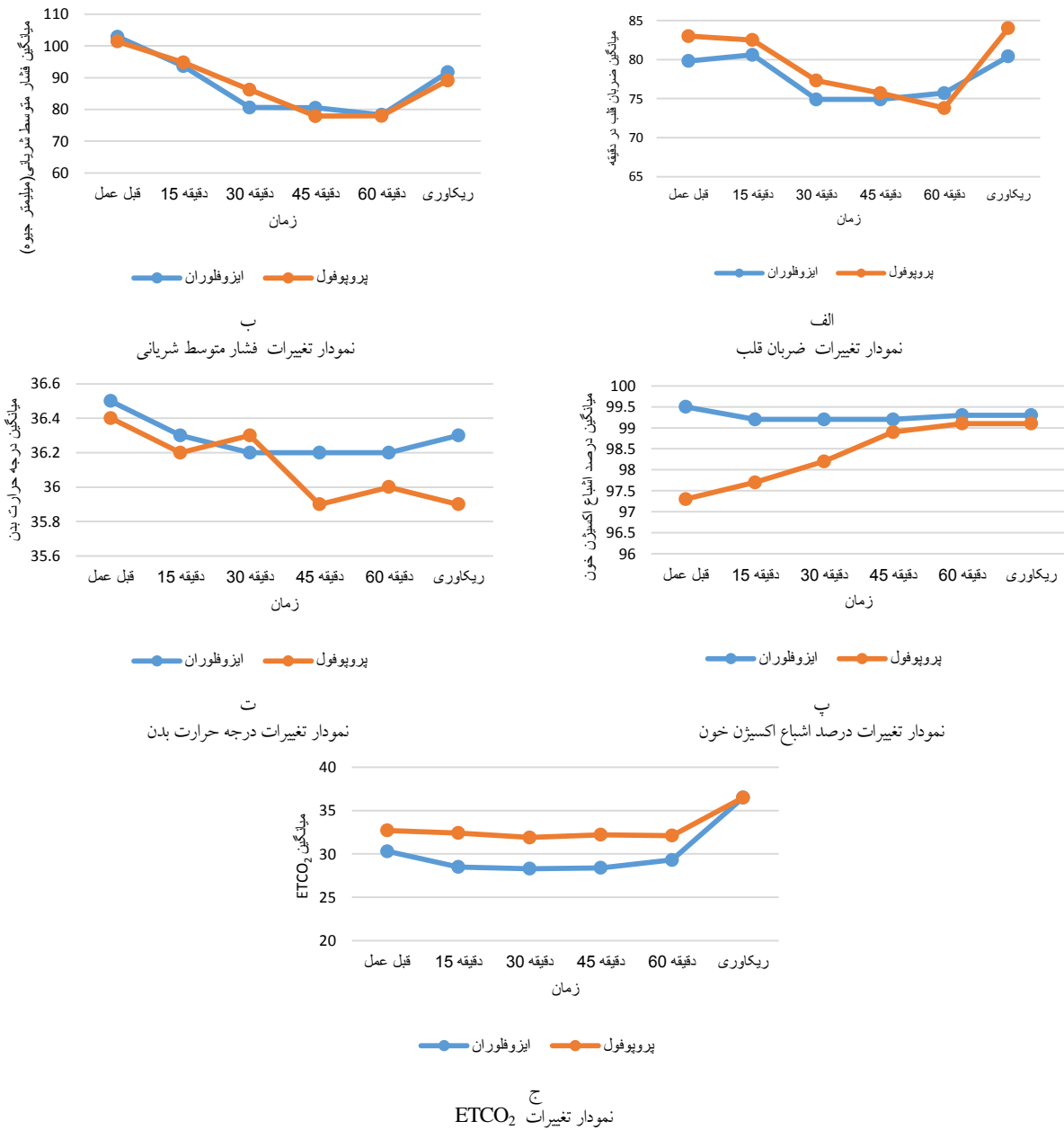
جدول ۱: توزیع سن، جنس و وزن دو گروه تحت بیهوشی با پروپوفول و ایزوفلوران

متغیر	گروه مطالعه	P-value
میانگین سن (سال)	ایزوفلوران ۵۳/۹۶±۹/۹۶	۰/۰۸۴
میانگین وزن (کیلوگرم)	۷۹/۶۹±۱۱/۷۸	۰/۸۷
فراوانی (درصد) جنس	مرد ۱۸ (۳۲/۷)	۰/۶۹
	زن ۳۷ (۶۷/۳)	

جدول ۲: میانگین و انحراف معیار ضربان قلب، فشار خون، درصد اشباع اکسیژن خون، درجه حرارت بدن و $ETCO_2$ در دو گروه

متغیر	گروه دارویی	زمان				P-value
		قبل از عمل	دقیقه ۱۵	دقیقه ۳۰	دقیقه ۴۵	
ضربان قلب	ایزوفلوران	۷۹/۸±۱۰/۷	۸۰/۶±۱۳/۵	۷۴/۹±۱۱/۸	۷۴/۹±۱۳	<۰/۰۰۱
	پروپوفول	۸۳/۱±۱۰/۶	۸۲/۵±۱۴/۷	۷۷/۳±۱۴/۴	۷۵/۷±۱۲/۵	<۰/۰۰۱
فشار متوسط شریانی	ایزوفلوران	۷۹/۸±۱۰/۷	۸۰/۶±۱۳/۵	۸۰/۷±۲۳/۶	۸۰/۵±۲۱/۳	۰/۴۲***
	پروپوفول	۱۰۲/۹±۲۸/۶	۹۳/۶±۲۹	۸۶/۲±۳۱/۱	۷۷/۹±۲۸	<۰/۰۰۱
درصد اشباع اکسیژن خون	ایزوفلوران	۱۰۱/۴±۳۲/۸	۹۴/۸±۲۸/۳	۰/۲۹	۰/۵۸	۰/۹۹***
	پروپوفول	۰/۸۱	۰/۸۲	۰/۲۹	۰/۵۸	۰/۲۶
درجه حرارت بدن	ایزوفلوران	۹۹/۵±۰/۸۷	۹۹/۲±۱/۷	۹۹/۲±۱/۱	۹۹/۲±۰/۹۶	<۰/۰۰۱
	پروپوفول	۹۷/۳±۳/۲	۹۷/۷±۲/۹	۹۸/۲±۲/۵	۹۸/۹±۱/۵	<۰/۰۰۱
درجه حرارت بدن	ایزوفلوران	۳۶/۵±۰/۶۷	۳۶/۳±۰/۷۴	۳۶/۲±۰/۷۷	۳۶/۲±۰/۸۱	<۰/۰۰۱
	پروپوفول	۳۶/۴±۱/۴۳	۳۶/۲±۱/۷	۳۶/۳±۰/۸	۳۵/۹±۱/۵	۰/۱۸
$ETCO_2$	ایزوفلوران	۳۰/۳±۴/۱۵	۲۸/۵±۵/۶	۲۸/۳±۴/۴	۲۸/۴±۴/۲	۰/۴۶***
	پروپوفول	۳۲/۷±۴/۱۳	۳۲/۴±۴/۰۷	۳۱/۹±۴/۲۶	۳۲/۲±۴/۸	<۰/۰۰۱
		۰/۰۰۳	<۰/۰۰۱	<۰/۰۰۱	<۰/۰۰۱	<۰/۰۰۱

* سطح معناداری اختلاف بین دو گروه در هر مقطع زمانی بر حسب آزمون تی زوجی
 ** سطح معناداری تغییرات درون گروهی بر حسب آزمون آنالیز واریانس با تکرار مشاهدات
 *** سطح معناداری تغییرات بین دو گروه بر حسب آزمون آنالیز واریانس با تکرار مشاهدات



نمودار ۱: نمودارهای مربوط به تغییرات ضربان قلب، فشار خون، درصد اشباع اکسیژن خون، درجه حرارت بدن و $ETCO_2$

جدول ۳: میانگین و انحراف معیار سطح قند خون در قبل و دقیقه ۶۰ بعد از شروع عمل در دو گروه

زمان	گروه	P*
قبل از عمل	ایزوفلوران	۰/۸۸
	پروپوفول	
دقیقه ۶۰ عمل	ایزوفلوران	۰/۲۷
	پروپوفول	
اختلاف میانگین		

**سطح معنی داری اختلاف بین دو گروه بر حسب آزمون تی زوجی
***سطح معنی داری اختلاف قبل از عمل و دقیقه ۶۰ پس از شروع عمل در هر گروه بر حسب آزمون تی زوجی

بحث

در مطالعه حاضر بیماران دریافت کننده پروپوفول در مقایسه با دریافت کنندگان ایزوفلوران، از نظر تعداد ضربان قلب، فشار متوسط شریانی و درجه حرارت بدن، قبل و حین عمل جراحی اختلاف معنی دار آماری نداشتند. دو گروه از نظر درصد اشباع اکسیژن خون در زمانهای قبل از شروع عمل جراحی، ۱۵ و ۳۰ دقیقه پس از شروع عمل جراحی اختلاف آماری معنی دار داشته‌اند، هر چند این اختلاف به علت آنکه در تمامی موارد درصد اشباع اکسیژن خون بالاتر از ۹۷ درصد بوده است، از نظر بالینی ارزشمند نیست ولی می‌تواند با اثرات سرکوب کننده قلب و عروق پروپوفول و کاهش خونرسانی محیطی ناشی از این تاثیر در گروه پروپوفول، قابل توجه باشد. بررسی قند خون بیماران در گروه پروپوفول نشان دهنده کاهش معنی دار میزان آن یک ساعت پس از شروع عمل نسبت به قبل از عمل بود، در حالی که این میزان پیش و ۶۰ دقیقه پس از شروع جراحی در گروه ایزوفلوران مشاهده نشد. مطالعات مختلفی بر روی حیوانات و جمعیت‌های متفاوت انسانی در زمینه مقایسه اثرات پروپوفول و ایزوفلوران در حین و پس از جراحی انجام شده که نتایج متفاوتی را نشان داده‌اند. در زیر نتایج برخی از مطالعات مشابه ارزیابی گردیده است. بررسی اثرات این دو ماده بر تنظیم فرآیندهای التهاب عصبی در مطالعه برگر و همکاران نشان داد که تغییرات فشارخون، دمای بدن، ضربان قلب و درصد اشباع اکسیژن خون (توسط پالس اکسیمتری) بین دو گروه پروپوفول و ایزوفلوران تغییر معنی داری را نشان نداده است (۱۸). این نتایج مشابه با مطالعه یو و همکاران می‌باشد که نشان دادند تعداد ضربان قلب و متوسط فشارخون در دریافت کنندگان پروپوفول، سووفلوران و دسفلوران تفاوت معنی داری با یکدیگر نشان نداده است (۱۹). در این مورد، نتایج این دو مطالعه با یافته‌های ما همسو می‌باشد و ممکن است به دنبال تشابه نمونه‌ها از منظر دموگرافیک و شرایط جراحی آن‌ها قابل توجه باشد. محقق و همکاران نیز با مقایسه این دو ماده بیهوشی دهنده در بیمارانی که عمل هر نیوتومی شده بودند نشان دادند که القا بیهوشی توسط پروپوفول می‌تواند با کاهش چشمگیری در میزان فشارخون شریانی و ضربان قلب همراهی داشته باشد (۲۰). این یافته با مطالعه ما همسو نیست و احتمال دارد به دلیل انتخاب نوع خاص جراحی، نوع دارو و غلظت‌های متفاوت آن حین بیهوشی و نیز مدت زمان متفاوت جراحی‌ها و نیز زمان‌های مورد بررسی در این مطالعه بوده باشد. به علاوه، در مطالعه فوق بیماران دیابتی تحت بررسی قرار نگرفته‌اند. مطالعه عظمی و همکاران نشان داد که پس از شروع جراحی، ضربان قلب و میانگین فشار خون شریانی به طور معنی داری در بیماران هر دو گروه کاهش داشته اما بین دو گروه اختلاف معنی داری میان این متغیرها مشاهده نشده است. به علاوه، میزان گلوکز خون در هر دو گروه پس از شروع جراحی

افزایش چشمگیری داشته و در گروه دریافت کننده ایزوفلوران یک ساعت پس از شروع فرآیند جراحی تا انتهای آن و نیز پس از اتمام تا یک ساعت، نسبت به گروه دریافت کننده پروپوفول بیشتر بوده است (۲۱). اگرچه یافته‌های آن‌ها در ارتباط با ضربان قلب و میانگین فشارخون همسو با مطالعه ماست، یافته‌های مرتبط با تغییرات قندخون در این مطالعه با نتایج آن‌ها همسو نیست چرا که ما نشان دادیم در گروه پروپوفول قند خون کاهش چشمگیرتر و معنی داری داشته است. علی‌رغم تشابه نمونه‌ها و نتایج مورد بررسی در این مطالعه، نحوه بیهوشی، داروی مورد استفاده و نیز دوز این داروها در مطالعه فوق با مطالعه ما تفاوت دارد که ممکن است این تفاوت را در نتایج ایجاد کرده باشد. نتایج مطالعه بهداد و همکاران نیز بیانگر این بود که میزان گلوکز خون طی جراحی در دو گروه افزایش چشمگیری داشته و طی جراحی در گروه دریافت کننده ایزوفلوران بیشتر از گروه دریافت کننده پروپوفول بوده است (۲۲). بررسی‌های مطالعه کاویانی و همکاران در کودکان کاندید جراحی دندانپزشکی با بیهوشی عمومی نشان داد که میزان گلوکز خون در هر دو گروه با شروع بیهوشی افزایش داشته و در گروه دریافت کننده پروپوفول این مقدار بیشتر بوده است (۲۳). یافته‌های این دو مطالعه با نتایج ما همسو هستند چرا که نتایج ما نشان دهنده کاهش قندخون در هر دو گروه و به صورت معنی دار در گروه پروپوفول بوده است. احتمال دارد که تفاوت در انتخاب جنسیت، نوع جراحی، سن مورد بررسی، تفاوت در طول مدت جراحی‌ها و نیز تفاوت در میزان انسولین دریافتی (در مطالعه بهداد و همکاران) منجر به ایجاد چنین تفاوت‌هایی شده باشد. اختلاف نتایج مطالعه عظمی، بهداد و کاویانی و مطالعه حاضر شاید به علت سطح استرس متفاوت ناشی از عمق بیهوشی متفاوت وجود داشته که چون در هیچ یک از مطالعات عمق بیهوشی اندازه‌گیری نشده است قابل داور نمی‌باشد. کوک و همکاران به بررسی اثر بیهوشی با پروپوفول و ایزوفلوران طی عمل کرانیوتومی پرداخته و مشاهده کردند که میزان گلوکز خون پس از شروع بیهوشی در هر دو گروه دریافت کننده دو ماده کاهش داشته، و در گروه دریافت کننده ایزوفلوران در تمامی زمان‌ها از شروع جراحی تا یک ساعت پس از اتمام آن، گلوکز خون نسبت به گروه دریافت کننده پروپوفول بالاتر بوده است (۲۴). تفاوت در حجم نمونه، نوع جراحی، نحوه بیهوشی، غلظت داروهای مورد استفاده و طول مدت جراحی ممکن است منجر به ایجاد این تفاوت شده باشد، اگرچه علی‌رغم انتخاب نکردن بیماران دیابتی و نیز تزریق نکردن انسولین در آنان در این مطالعه، نتایج آن‌ها با مطالعه ما همسو است اما با در نظر گرفتن حجم نمونه بالاتر شاید نتایج متفاوتی حاصل گردد. باید در نظر داشته باشیم که نمونه‌های بررسی شده در مطالعات مختلف و نیز مطالعه فوق، تحت تاثیر تغییرات گوناگون فیزیولوژیک می‌باشند و نسبت دادن صرف تغییرات قندخون به

قلب، فشار متوسط شریانی و درجه حرارت بدن، با این که با گذشت زمان تغییراتی داشته‌اند ولی دو گروه قبل، حین عمل جراحی اختلاف معنی دار آماری نداشته‌اند. دو گروه از نظر درصد اشباع اکسیژن خون در زمان‌های قبل از شروع عمل جراحی، ۱۵ و ۳۰ دقیقه پس از شروع عمل جراحی اختلاف آماری معنی‌دار داشته‌اند، هر چند این اختلاف به علت آنکه در تمامی موارد درصد اشباع اکسیژن خون بالاتر از ۹۷ درصد بوده است از نظر بالینی ارزشمند نیست ولی می‌تواند با اثرات سرکوب کننده قلب و عروق پروپوفول و کاهش خونرسانی محیطی ناشی از این تاثیر در گروه پروپوفول قابل توجه باشد. شاخص $ETCO_2$ در تمامی مقاطع زمانی در گروه مصرف کننده پروپوفول نسبت به گروه ایزوفلوران بالاتر بود. هر چند بالاتر بودن $ETCO_2$ در گروه پروپوفول در زمان قبل از عمل جراحی را بتوان به سطح استرس بیشتر در بیماران گروه ایزوفلوران نسبت داد ولی از آنجا که مداخله مطالعه حاضر در این مقطع زمانی هنوز شروع نشده بوده است نمی‌توان آن را به تاثیر داروهای مورد مطالعه نسبت داد و این یافته بیشتر می‌تواند یک یافته اتفاقی باشد. به علاوه از آنجا که تهویه تمام بیماران در طول عمل تحت کنترل و ونتیلاتور ماشین بیهوشی بوده است این تفاوت در طول عمل را نمی‌توان به تاثیر متفاوت داروها نسبت داد.

نتیجه‌گیری

نگهداری بیهوشی به وسیله انفیوژن پروپوفول در مقایسه با استفاده استنشاقی از ایزوفلوران در طول عمل می‌تواند به حفظ قندخون در سطح پایین‌تری کمک نماید. بنابراین احتمالاً استفاده از پروپوفول جهت نگهداری بیهوشی در بیماران مبتلا به دیابت ملیتوس نوع ۲ از نظر کنترل سطح قند خون و پیشگیری از هیپرگلیسمی می‌تواند بر ایزوفلوران ارجحیت داشته باشد.

قدردانی

این مطالعه حاصل پایان‌نامه دکترای پزشکی عمومی با شماره ثبت ۳۹۴۱۰۵۸ بوده که توسط معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان تصویب شده است. بدین وسیله نویسندگان این مقاله از تمامی افرادی که در اجرای این مطالعه همکاری داشته‌اند تشکر و قدردانی می‌نمایند.

ملاحظات اخلاقی

پروتکل این مطالعه در کمیته اخلاق دانشکده پزشکی اصفهان با شماره مرجع IR.MUI.REC.1394.3.105 به تایید رسیده است.

این دو دارو به دلیل پیچیدگی این تغییرات فیزیولوژیک و نیز دخالت سایر عوامل دارویی در حین جراحی، ممکن است صحیح نباشد (۲۴). پاسخ اندوکراین به شرایط استرس‌زا - که به دنبال بسیاری از وقایع نظیر جراحی رخ می‌دهد - می‌تواند با کاهش هورمون‌های آنابولیک و افزایش در هورمون‌های کاتابولیک، افزایش داشته باشد و بدین ترتیب کاهش انسولین و افزایش کورتیزول منجر به افزایش گلوکز خون گردد که یکی از پاسخ‌های اصلی متابولیک به چنین استرسی خواهد بود (۲۵ و ۲۶). از سوی دیگر، مواد بیهوشی دهنده می‌توانند میزان این واکنش‌ها را تغییر دهند؛ برای مثال بررسی ایزوفلوران در مطالعات مختلف که موارد جراحی و غیر جراحی را با هم مقایسه نموده، بیانگر اثر این ماده بر افزایش قندخون به واسطه القا تولید گلوکز، کاهش استفاده از آن در بافت‌ها و کاهش ترشح انسولین از طریق مهار گیرنده‌های سلولی پانکراس بوده است (۲۲ و ۲۴). در بررسی‌هایی که بر روی حیوانات انجام شده، اثر بیهوشی عمومی با ایزوفلوران در افزایش مقاومت کبدی به انسولین مشاهده شده است (۲۷). مکانیسم اثر پروپوفول بر فازهای مختلف ترشح انسولین به دنبال افزایش قندخون نیز اگر چه به خوبی مشخص نیست اما میزان آن بسیار کم گزارش شده است (۲۲ و ۲۴). اختلاف مشاهده شده در مطالعه حاضر با برخی مطالعات قبلی می‌تواند به دلیل تفاوت در وضعیت بیماران مورد بررسی و نوع بیماری آن‌ها، وضعیت همودینامیک مختلف در جراحی‌های گوناگون، طول مدت متفاوت انواع جراحی‌های بررسی شده، رده‌های سنی متغیر بیماران بررسی شده و نیز بازه‌های مختلف ارزیابی اثرات داروها بوده باشد. به علاوه، در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲، مقاومت به انسولین و اختلال در عملکرد آن وجود داشته و در نتیجه ممکن است اثر ایزوفلوران و حتی پروپوفول بر کاهش عملکرد انسولین و ترشح آن، زیاد چشمگیر به نظر نرسد. یکی از مهمترین محدودیت‌های این مطالعه عدم بررسی سطح هورمون‌های مرتبط با قند خون نظیر انسولین یا گلوکاگون و یا کورتیزول و در نتیجه عدم محاسبه نسبت گلوکز به انسولین در دو گروه مورد بررسی در این مطالعه است. دانستن وضعیت عوامل کاهنده و افزایشنده قندخون به شناخت دقیق‌تر روندهای حاکم بر افزایش و یا کاهش قندخون در بیماران مطالعه کمک شایانی می‌نماید. در کنار این موارد، نوع جراحی‌های انجام شده بر روی بیماران نیز در این مطالعه ارزیابی نشده است و ممکن است نتایج انواع مختلف جراحی با یکدیگر تفاوت‌هایی داشته باشند. با توجه به نتایج متفاوت مطالعات قبلی با یکدیگر، واضح نبودن مکانیسم‌های پروپوفول و ایزوفلوران بر بسیاری از مواد موجود در خون و نیز محدودیت مطالعات بر روی بیماران دیابتی بهتر است در آینده مطالعات گسترده‌تری با حجم نمونه بیشتر در این زمینه انجام گردد. مطالعه ما نشان داد که در هر دو گروه بیمارانی که پروپوفول و ایزوفلوران دریافت کرده بودند، ضربان

منابع مالی

این مطالعه منابع مالی ندارد.

مشارکت مؤلفان

م. گ. و م. م. طراحی و اجرای مطالعه را انجام داده‌اند. متن اولیه مقاله توسط م. م. تهیه گردیده و م. گ. نسخه نهایی مطالعه را ویرایش نموده است.

منافع متقابل

مؤلفین اظهار می‌دارند که منافع متقابلی از تالیف و انتشار این مقاله ندارند.

References:

- Olokoba AB, Obateru OA, Olokoba LB. Type 2 diabetes mellitus: a review of current trends. *Oman Med J*. 2012 Jul;27(4):269-73. doi: 10.5001/omj.2012. 68.
- Atlas D. *International Diabetes Federation*. IDF Diabetes Atlas. 8th ed. Brussels, Belgium, 2017. <http://www.diabetesatlas.org>.
- Prasad RB, Groop L. Genetics of type 2 diabetes-pitfalls and possibilities. *Genes (Basel)*. 2015 Mar 12;6(1):87-123. doi: 10.3390/genes6010087.
- McCarthy MI. Genomics, type 2 diabetes, and obesity. *N Engl J Med*. 2010 Dec 9;363(24):2339-50. doi: 10.1056/NEJMra0906948
- Moellmann J, Klinkhammer BM, Onstein J, Stöhr R, Jankowski V, Jankowski J, Lebherz C, Tacke F, Marx N, Boor P, Lehrke M. Glucagon-Like Peptide 1 and Its Cleavage Products Are Renoprotective in Murine Diabetic Nephropathy. *Diabetes*. 2018 Nov;67(11):2410-9. doi: 10.2337/db17-1212.
- Reddy PH. Can Diabetes Be Controlled by Lifestyle Activities? *Curr Res Diabetes Obes J*. 2017 Mar;1(4): 555568.
- International Expert Committee. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care*. 2009 Jul;32(7): 1327-34. doi: 10.2337/dc09-9033.
- Marín-Peñalver JJ, Martín-Timón I, Sevillano-Collantes C, Del Cañizo-Gómez FJ. Update on the treatment of type 2 diabetes mellitus. *World J Diabetes*. 2016 Sep 15;7(17): 354-95. doi: 10.4239/wjd.v7.i17.354.
- Cornelius BW. Patients With Type 2 Diabetes: Anesthetic Management in the Ambulatory Setting: Part 2: Pharmacology and Guidelines for Perioperative Management. *Anesth Prog*. 2017 Spring;64(1):39-44. doi: 10.2344/anpr-64-01-02
- Boehme MW, Buechele G, Frankenhauser-Mannuss J, Mueller J, Lump D, Boehm BO, et al. Prevalence, incidence and concomitant co-morbidities of type 2 diabetes mellitus in South Western Germany--a retrospective cohort and case control study in claims data of a large statutory health insurance. *BMC Public Health*. 2015 Sep 3;15:855. doi: 10.1186/s12889-015-2188-1.
- Li X, Wang J, Chen K, Li Y, Wang H, Mu Y, et al. Effect of different types of anesthesia on intraoperative blood glucose of diabetic patients: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Mar;96(13):e6451. doi: 10.1097/MD.0000000000006451.
- Mishra L, Rajkumar N, Singh S, Dubey R, Yadav G. A Comparative Study of Propofol and Isoflurane Anaesthesia using Butorphanol in Neurosurgery. *Indian J Anaesth*. 2009 Jun;53(3):324-9.
- Jiang J, Jiang H. Effect of the inhaled anesthetics isoflurane, sevoflurane and desflurane on the neuropathogenesis of Alzheimer's disease (review). *Mol Med Rep*. 2015 Jul;12(1):3-12. doi: 10.3892/mmr.2015.3424.
- Symington L, Thakore S. A review of the use of propofol for procedural sedation in the emergency department. *Emerg Med J*. 2006 Feb;23(2):89-93. doi: 10.1136/emj.2005.023713.
- Casserly B, O'Mahony E, Timm EG, Haqqie S, Eisele G, Urizar R. Propofol infusion syndrome: an unusual cause of renal failure. *Am J Kidney Dis*. 2004 Dec; 44(6):e98-101. doi: 10.1053/j.ajkd.2004.08.036.
- Zhu M, Li M, Zhou Y, Dangelmajer S, Kahlert UD, Xie R, Xi Q, Shahveranov A, Ye D, Lei T. Isoflurane enhances the malignant potential of glioblastoma stem cells by promoting their viability, mobility in vitro and migratory capacity in vivo. *Br J Anaesth*. 2016 Jun; 116(6):870-7. doi: 10.1093/bja/aew124.
- Khalighinejad P, Rahimi M, Naghibi K, Niknam N. Changes in blood glucose level during and after light sedations using propofol-fentanyl and midazolam-fentanyl in diabetic patients who underwent cataract surgery. *Adv Biomed Res [serial online]* 2015 [cited 2020 Sep 27];4:222. Available from: <http://www.advbiores.net/text.asp?2015/4/1/222/166645>
- Berger M, Ponnusamy V, Greene N, Cooter M, Nadler JW, Friedman A, et al. The Effect of Propofol vs. isoflurane anesthesia on Postoperative Changes in Cerebrospinal Fluid Cytokine levels: results from a randomized Trial. *Front. Immunol*. 13 November 2017. doi: 10.3389/fimmu.2017.01528
- Comparison of surgical condition in endoscopic sinus surgery using remifentanyl combined with propofol, sevoflurane, or desflurane. *Korean J Anesthesiol*. 2010 Dec;59(6):377-82. doi: 10.4097/kjae.2010.59.6.377.
- Mohaghegh T, Yazdi B, Norouzi A, Fateh S, Modir H, Mohammadbeigi A. Effect of intravenous anesthesia with propofol versus isoflurane inhalation anesthesia in postoperative pain of inguinal herniotomy: a randomized

- clinical trial. *Med Gas Res.* 2017 Jun 30;7(2):86-92. doi: 10.4103/2045-9912.208511.
21. Azemati S, Savai M, Khosravi MB, Allahyari E, Jahanmiri F. Combination of remifentanil with isoflurane or propofol: effect on the surgical stress response. *Acta Anaesthesiol Belg.* 2013;64(1):25-31.
 22. Behdad S, Mortazavizadeh A, Ayatollahi V, Khadiv Z, Khalilzadeh S. The Effects of Propofol and Isoflurane on Blood Glucose during Abdominal Hysterectomy in Diabetic Patients. *Diabetes Metab J.* 2014 Aug;38(4):311-6. doi: 10.4093/dmj.2014.38.4.311.
 23. Kaviani N, Ahmadi N, Mohebinia H. Compare blood glucose changes in intravenous anesthesia by Propofol and inhalation anesthesia by Isoflurane in children between 4-6 years old that candidate for dentistry treatment under general anesthesia. *IJPD.*2017;13(1): 11-20.
 24. Cok OY, Ozkose Z, Pasaoglu H, Yardim S. Glucose response during craniotomy: propofol-remifentanil versus isoflurane-remifentanil. *Minerva Anesthesiol.* 2011 Dec;77(12):1141-8. Epub 2011 May 20. PMID: 21602751.
 25. Duggan EW, Carlson K, Umpierrez GE. Perioperative Hyperglycemia Management: An Update. *Anesthesiology.* 2017 Mar;126(3):547-60. doi: 10.1097/ALN.0000000000001515
 26. Huiku M, Uutela K, Van Gils M, Korhonen I, Kymäläinen M, Meriläinen P, et al. Assessment of surgical stress during general anaesthesia. *Br J Anaesth.* 2007 Apr;98(4):447-55. doi: 10.1093/bja/aem004.
 27. Kim SP, Broussard JL, Kolka CM. Isoflurane and Sevoflurane Induce Severe Hepatic Insulin Resistance in a Canine Model. *PLoS One.* 2016 Nov 1;11(11):e0163275. doi: 10.1371/journal.pone.0163275