

뇌하수체 선종환자의 수술 전 호르몬 변화와 propofol, remifentanil 마취제 요구량의 상관관계

연세대학교 의과대학 마취통증의학교실, *마취통증의학연구소

김은미 · 최은미 · 최승호* · 허상백 · 민경태*

Correlations of preoperative hormonal changes with propofol and remifentanil requirements in pituitary adenoma patients

Eun-mi Kim, Eun Mi Choi, Seung-Ho Choi*, Sang-baek Heo, and Kyeong Tae Min*

Department of Anesthesiology and Pain Medicine, Yonsei University Health System, *Research Institute of Anesthesia and Pain, Seoul, Korea

Background: Anesthetic requirements are affected by the preoperative levels of some hormones. This study investigated to identify the hormonal status such as plasma level and maximal secretory capacity correlating with propofol and remifentanil requirements in pituitary adenoma patients who show various hormonal secretory states perioperatively.

Methods: From 51 adult female pituitary adenoma patients, preoperative basal values and maximal stimulated levels of various hormones related to the axis of hypothalamus-pituitary-target organs on combined pituitary function test were recorded. Total intravenous anesthesia using target controlled infusion with propofol and remifentanil was administered. The effect-site concentration (Ce) of propofol reaching anesthetic induction and the consumed dosages of propofol and remifentanil during operation were measured. Anesthetic maintenance was controlled within 30% of preanesthetic hemodynamic variables by remifentanil and within ranges of BIS 45 ± 10 by propofol. Spearman correlations between hormonal status and anesthetic requirements such as propofol Ce for induction, total consumed doses of propofol and remifentanil were performed with a statistical significance at P of 0.05.

Results: The preoperative basal level of ACTH was correlated positively with propofol induction Ce and maintenance dose, and

the maximal secretory capacity of prolactin also correlated positively with propofol induction Ce. Remifentanil consumption dose was not related with any hormones measured regardless of either preoperative basal levels or maximal secretory levels.

Conclusions: Propofol requirements may be related with preoperative plasma level of ACTH or maximal secretory capacity of prolactin. (Anesth Pain Med 2010; 5: 146~150)

Key Words: Effect-site concentration, Hormones, Pituitary adenoma, Propofol, Remifentanil.

서론

시상하부-뇌하수체-말단기관(부신, 갑상선, 생식기관 등)에 이르는 축은 신체의 중요한 호르몬 분비를 담당하고 있으며, 이 축으로부터 분비되는 ACTH와 cortisol의 분비에 대한 methohexital, midazolam 그리고 ethanol의 반응은 다소 다르게 나타난다[1]. 뇌하수체 전엽 종양의 약 25%는 뇌하수체 기능이 정상이지만 대부분의 종양은 분화된 세포종류에 따라 prolactin (PRL), adrenocorticotropin hormone (ACTH), growth hormone (GH), thyroid stimulating hormone (TSH), follicle-stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH) 등의 합성과 분비가 달라지고, 시상하부-뇌하수체-말단기관의 축과 관련된 호르몬들과 서로 연결고리를 통해 이들 호르몬의 변화는 쿠싱질환(Cushing disease), 고티록신혈증(hyperthyroxinemia), 말단비대증(acromegaly), 고프로락틴혈증(hyperprolactinemia), 생식샘저하증(hypogonadism) 등의 다양한 임상양상을 나타낸다[2].

정맥마취제와 흡입마취제가 여러 가지 내분비 반응에 미치는 영향에 대한 연구는 많이 시행되었지만[3,4], 역으로 몇몇 내분비 호르몬들의 수술 전 분비상태 역시 마취제의 요구량에 미치는 것으로 알려져 있다. 갑상선기능 항진[5], 여성의 생리주기[6], 남,녀의 성별[7]에 따라, 또는 뇌에서 합성, 분비되는 신경스테로이드 호르몬[8]과 dopamine[9], catecholamine[10] 등은 마취제의 요구량에 영향을 미치는 것으로 알려져 있으나 확실하지 않을 뿐 아니라 이들 호르몬

Received: February 22, 2010.

Revised: 1st, March 4, 2010; 2nd, March 22, 2010.

Accepted: March 23, 2010.

Corresponding author: Kyeong Tae Min, M.D., Department of Anesthesiology and Pain Medicine, Yonsei University Health System, 250, Seongsan-ro, Seodaemun-gu, Seoul 120-752, Korea. Tel: 82-2-2228-2417, Fax: 82-2-312-7185, E-mail: ktmin501@yuhs.ac

This study was supported by a faculty research grant of Yonsei University College of Medicine for 2007(SH Choi).

의 분비상태 외에 분비능력이 마취제의 요구량에 어떤 영향을 미치는지는 아직 밝혀진 바가 없다. 본 연구는 처하수체 종양의 세포종에 따라 호르몬들의 분비상태와 분비능력이 매우 다양하게 나타나는 여성환자를 대상으로 여러 가지 호르몬들의 변화상태와 마취제 요구량의 상관관계를 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

본 연구는 임상연구심의위원회의 승인을 얻고 환자로부터 연구 동의서를 취득한 후 TSA가 계획된 20세부터 60세 이하의 여성 환자 51명을 대상으로 하였다. 환자의 특성은 Table 1에 나타내었으며, 연령별 환자분포는 20대, 30대, 40대 및 50대가 각각 15명, 13명, 10명 및 13명이었다. 수술 당시 임상증상에 따른 환자의 구성은 호르몬 과잉분비에 의한 증상을 보인 환자가 33명이고, 종괴효과로 인해 신경 압박증세를 보인 환자가 13명 그리고 비특이적 임상증세를 보인 3명과 2명은 신체검사서 우연히 발견되었다(Table 2). 이들 환자의 수술전 혈색소(13.1 ± 1.0 mg%)와 혈중 전해질들($Na^+ 141.1 \pm 2.0$ mEq/L, $K^+ 4.2 \pm 0.2$ mEq/L)은 모두 정상범위에 속하였다.

모든 환자에게 마취 전처치를 시행하지 않았으며, 심전도 표준 전극 II, 맥박 산소 포화도 계측기, 요골 동맥압, 체온,

호기말 이산화탄소 분압, BIS (A-2000 BIS monitor, Aspect Medical System, Norwood, MA, USA) 등의 지속적인 감시 아래 마취 방법을 표준화시켰다. 목표농도 조절주입(Target controlled infusion, TCI)기기로 Base Primea (Fresenius Vial, Brezins, France)를 사용하여 propofol (Schnider pharmacokinetic model)과 remifentanil (Minto pharmacokinetic model)을 이용한 전 정맥마취를 시행하였다.

마취 유도는 propofol 의 effect-site concentration (Ce)를 2.0 μ g/ml로 부터 시작하여 0.5 μ g/ml 단위로 증가시키면서, 혈중농도와 목표농도가 평형상태에 도달 15초 후에 구두명령과 가벼운 움직임에 대한 반응이 없을 때를 마취유도가 된 것으로 정의하고 이때의 propofol Ce를 기록하였다. 이어 remifentanil은 직접후두경 삼입에도 맥박의 변화가 마취전 기준치의 30% 이내를 유지하는 상태(Ce, 3-7 ng/ml)에서 rocuronium 0.8 mg/kg을 정주하여 기관내 삽관을 시행하였다. 수술 중 마취의 심도는 propofol을 이용하여 BIS 35-55의 범위에서 유지하였으며, remifentanil을 이용하여 혈압과 맥박이 마취 전 기준치의 30% 변화 이내에서 유지하도록 하였다. 필요 시 수액요법과 소량의 승압제를 사용하였다. 2 L/min의 산소와 공기 혼합기체(흡입 산소 분압 0.5)로 호기말 이산화탄소 분압이 35-40 mmHg로 유지되도록 조절환기시켰

Table 1. Patients Characteristics

Number of patients	51
Age (yrs)	39.9 \pm 12.5
Ht (cm)	160 \pm 4.7
Wt (kg)	62.2 \pm 11.0

Values are number of patient or mean \pm SD.

Table 2. Clinical Disease Entities

Cushing disease	3
Acromegaly	9
Amenorrhea	19
Galactorrhea	2
Mass effects	13
Non-specific	3
Incidental finding	2

Values are numbers of patient.

Table 3. Preoperative Blood Concentration of Each Hormone

	Basal value		Maximal value from stimulation test	
	Median (Min, Max)	Incr/NR (No. of pt.)	Median (Min, Max)	Incr/NR (No. of pt.)
Estradiol (pg/ml)	29.8 (7.9, 1593.0)	UC*		ND
T3 (ng/dl)	132.5 (71.0, 280.1)	2/49		ND
ft4 (ng/dl)	1.1 (0.4, 2.9)	1/50		ND
TSH (μ IU/ml)	2.0 (0.0, 11.7)	16/35	14.6 (0.4, 41.9)	44/5
ACTH (pg/ml)	28.2 (5.0, 241.0)	6/44	69.8 (11.8, 546.6)	28/21
Cortisol (ng/ml)	134.7 (14.3, 424.7)	5/45	217.3 (21.1, 513.3)	16/33
FSH (mIU/ml)	5.7 (0.4, 93.9)	UC*	15.6 (0.7, 163.5)	UC
LH (mIU/ml)	4.1 (1.0, 23.0)	UC*	26.1 (2.1, 132.0)	UC
Prolactin (ng/ml)	16.7 (1.0, 310.0)	26/24	62.3 (2.3, 310.0)	46/3
GH (ng/ml)	0.3 (0.0, 27.0)	6/45	10.5 (0.2, 37.8)	25/24

T3: triiodothyronine, ft4: free thyroxine, UC*: uncounted due to wide rhythmic variabilities, ND: not determined, Incr/NR: increased/normal range.

다. 능동적 대류 가온기(Bair Hugger, Arizant Healthcare Inc. Eden Prairie, MN, USA)를 장착하여 액외체온 35.5–36.5°C를 유지하였다.

수술 전 임상증상에 따라 내원 일주일 이내에 환자들의 혈중 호르몬들(estradiol, triiodothyronine [T3], thyroxine [T4], free thyroxine [fT4], thyroid-stimulating hormone [TSH], luteinizing hormone [LH], follicle-stimulating hormone [FSH], prolactin [PRL], growth hormone [GH], adrenocorticotrophic hormone [ACTH], cortisol)의 기저치와 luteinizing hormone release hormone (LH-RH), TSH, insulin을 이용하여 복합뇌하수체 자극 검사를 통하여 TSH, LH, FSH, PRL, GH, ACTH, cortisol의 2시간 동안 최대 반응치를 기록하였다. 마취요구량의 변수로 마취유도 시 propofol Ce와 수술 전과정에서 사용된 propofol과 remifentanil의 량(용량/시간/체중)과 수술전에 측정된 각 호르몬들의 기저치와 복합자극검사의 2시간 동안의 최대반응치들 간의 상관관계를 Spearman correlation (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 이용하여 구하였다. 유의수준 0.05 이하를 통계적으로 의의 있는 것으로 간주하였으며 각 측정값들의 기술은 환자수, 평균 ± 표준편차 또는 정중값(최소-최대)으로 표시하였다.

결 과

환자들의 수술 전 호르몬의 변화는 Table 3에 나타내었다. T4는 검사자의 수가 많지 않아 분석에서 제외하였다. 수혈을 요하는 환자는 없었으며, 수액공급과 간헐적인 ephedrine 4 mg 정주만으로 혈압이 정상적인 범위로 유지되었다.

마취유도 시 propofol Ce는 $4.7 \pm 1.2 \mu\text{g/ml}$ 였고 이때의 BIS는 49.6 ± 11.8 이었다. 총 소요된 평균마취시간은 252.3 ± 50.1 분이며 최소 155분에서 최대 380분이 소요되었다. 마취기간 동안 소요된 propofol과 remifentanil의 량은 각각 $9.0 \pm 3.1 \text{ mg/kg/hr}$ ($2370.6 \pm 1147.6 \text{ mg}$)과 $8.4 \pm 2.7 \mu\text{g/kg/hr}$ ($2168.7 \pm 834.5 \mu\text{g}$)이었다.

마취유도 시 propofol Ce와 마취유지에 소요되었던 propofol 량은 ACTH의 수술전 혈장 기저치와 양의 상관관계를 보였으며 ($P < 0.05$), 다른 호르몬의 수술전 혈장 기저치는 통계적으로 의미가 없었다. 또한 수술전의 호르몬 자극반응에 의한 prolactin의 최대 혈장치 또한 propofol의 유도용량인 Ce와 양의 상관관계를 보였으나 ($P < 0.05$), 다른 호르몬들은 통계적인 의미가 없었다. 이에 반해 마취유지에 사용되었던 remifentanil의 사용량은 어떠한 호르몬의 수술전 상태

Table 4. Spearman Correlation (R) between Anesthetic Requirements and Preoperative Plasma Concentrations of Hormones

		Anesthetic induction		Anesthetic maintenance			
		Propofol (Ce)		Propofol (mg/kg/h)		Remifentanil ($\mu\text{g/kg/h}$)	
		R	P	R	P	R	P
Basal value	Age	-0.091	0.538	0.087	0.723	-0.207	0.144
	Estradiol	0.082	0.578	-0.056	0.815	0.140	0.330
	T3	0.175	0.229	0.072	0.765	-0.210	0.139
	fT4	0.120	0.408	-0.119	0.620	0.095	0.505
	ACTH	0.325	0.024*	0.515	0.024*	0.116	0.422
	Cortisol	0.281	0.053	0.333	0.159	0.059	0.682
	FSH	-0.115	0.434	-0.037	0.877	-0.317	0.025
	LH	-0.084	0.570	-0.132	0.585	-0.072	0.616
	TSH	0.090	0.536	-0.207	0.389	-0.170	0.231
	PRL	0.215	0.141	0.074	0.759	0.082	0.570
	GH	-0.018	0.901	0.421	0.071	0.045	0.752
	ACTH	0.176	0.236	0.226	0.345	-0.067	0.647
Maximal value from stimulation test	Cortisol	0.186	0.210	0.039	0.871	0.056	0.699
	FSH	-0.072	0.631	0.230	0.338	-0.119	0.413
	LH	0.066	0.657	0.018	0.940	-0.013	0.927
	TSH	0.152	0.307	-0.181	0.453	0.016	0.913
	Prolactin	0.419	0.004*	0.205	0.393	0.190	0.190
	GH	0.122	0.411	0.290	0.224	0.240	0.096

T3: triiodothyronine, fT4: free thyroxine, ACTH: adrenocorticotrophic hormone, FSH: follicle-stimulating hormone, LH: luteinizing hormone, TSH: thyroid-stimulating hormone, GH: growth hormone, PRL: prolactin. *Notes the statistical significances at P value of 0.05.

와도 상관관계가 없었다(Table 4).

고 찰

본 연구 결과 뇌하수체 선종으로 수술을 받는 환자들을 통하여 수술 전 ACTH 혈장 기저치는 propofol의 마취유도 Ce와 마취유지에 소요된 양과 양의 상관관계를 보였지만 다른 호르몬들의 술전 기저치는 상관관계가 없었으며, 수술 전 측정된 prolactin의 최대 분비능력은 propofol의 마취유도 Ce와 양의 상관관계가 있었으나 다른 호르몬들의 최대 분비능력은 상관이 없었다. 또한 remifentanil의 마취유지 소모량은 측정된 호르몬들의 술전 상태(혈장 기저치와 최대 분비능력)와 연관이 없었다.

뇌하수체 전엽 종양환자의 75% 정도는 분화된 세포종류에 따라 여러 가지 호르몬의 과잉 분비를 보이는 선종을 형성하는데[2], 뇌하수체 전엽 호르몬의 분비정도는 시상하부-뇌하수체-말단기관(부신, 갑상선, 생식기관)에 이르는 상호 양, 음의 feedback을 통하여 Cushing's disease, 말단비대증, 유즙 과다분비, 무월경 및 불임 등 다양한 임상양상을 나타내거나, 뇌하수체 자체의 증대된 크기로 인해 뇌하수체 줄기(stalk)가 압박되어 이차적인 호르몬의 변화가 초래될 수 있다. 따라서 이들 환자들은 수술 전 호르몬의 분비상태와 분비능력에 따른 마취제 요구량과의 상관관계를 연구하기에 유용할 것으로 사료되었다.

스트레스 호르몬의 분비상태가 마취제의 요구량에 영향을 미칠 수 있음은 이미 많은 연구에 의해 제시된 바 있는데, Torres 등에 의하면 실험 쥐에서 외부로부터 투여된 ACTH는 혈장과 뇌에서 neurosteroid인 allopregnanolone을 증가시키고[11], allopregnanolone은 마취제의 작용처로 생각되는 GABA 수용체의 기능을 조절하여 불안, 공포 등의 행동양상에 영향을 미친다고 하였다[12]. 그러나 또 다른 neurosteroid인 progesterone도 항불안 효과를 가지고 있다고 알려져 있다[13]. 따라서 ACTH가 보이는 마취유사 효과들은 직접적인 효과보다는 allopregnanolone을 통한 GABA 수용체의 작용으로 나타난다고 하여[14], ACTH와 같은 스트레스 호르몬이 마취제의 소모량에 연관이 있음을 시사하였다. 그러나 본 연구에서는 ACTH의 수술전 혈장 기저치는 propofol의 마취 유도 뿐 아니라 유지에 필요한 용량과 양의 상관관계를 보였으므로 ACTH의 기저치가 높을수록 propofol의 요구량이 많아짐을 의미한다. 이는 아마도 ACTH의 혈장치가 지속적인 증가로 인해 수용체 특히, propofol의 마취작용이 나타나는 GABA 수용체의 구조적인 변형이나 숫적인 변화가[15] 이미 수반되어 있을 것으로 생각할 수 있으나[16], 아직 이를 증명할 만한 연구가 없다.

Prolactin (PRL)의 수술전 기저치는 propofol의 마취유도용량과 상관관계를 보이지 않았으나 최대 분비능력은 propofol

의 마취유도 Ce와 양의 상관관계를 보였다. 흥미롭게도 Torner 등은[17] prolactin이 항불안 및 항스트레스 효과를 보인다고 밝힌 실험결과가 있었는데, 이들의 연구에서는 내재적인 prolactin의 증가에 의한 결과가 아니고 외부에서 prolactin을 주입한 쥐에서 행동양식의 변화를 관찰하였다. 본 연구결과와 다소 다른 임상결과를 보인 연구를 Hong 등이 보고한 바 있는데, 체외수정을 위해 난자채취술을 시행받은 여자환자들을 대상으로 한 연구에서 PRL의 혈중농도가 높을수록 진정에 필요한 propofol 요구량이 증가하는 상관관계를 보였다고 하였다[18]. Prolactinoma환자에게 효과적으로 사용되는 dopamine은 prolactin의 분비를 효과적으로 줄이는 효과가 있으며 실험에서도 외부로부터 뇌실질내로 주입된 dopamine은 흡입마취제의 요구량이 감소됨을 관찰하였으며[9] prolactin의 분비능력이 마취제의 요구량에 영향을 미칠 수 있을 가능성은 있지만 다양한 환경에 노출이 되는 임상에서 확인하기는 어려울 것 같다.

이외에도 마취제의 요구량에 영향을 미칠 수 있는 호르몬들이 몇 가지 제시된 바 있는데, 시상하부-뇌하수체-생식기계 축에서 분비가 조절되는 estradiol 성호르몬에 대한 연구에서 BIS를 이용하여 부인과 수술을 받는 44명의 마취심도가 평가되었는데, 수술 전 estradiol 수치가 높을수록 마취제 요구량이 감소하는 상관관계가 있다고 Yavuz 등이 보고하였지만[19] 이 연구자들 역시 대상환자의 수가 적기 때문에 많은 환자를 통한 연구의 필요성을 강조하였다. 여성의 luteal phase 생리기간에 증가되는 progesterone은[13] 마취제의 소모량을 감소시킨다는 연구결과가 있었고, 동양인의 경우 여성이 남성보다 xenon 요구량이 26% 적었다는 보고도 있었다[7]. Filligim과 Ness는[20] FSH, LH, progesterone 등 성관련 호르몬들이 통증반응에 미치는 영향에 대한 31개의 연구들을 분석하였는데, 성과 관련하여 말초와 중추신경계로의 통증유입체계에 영향을 미칠 것으로 생각되고 일부 연구에서는 여성의 생리주기에 따른 통증 역치가 차이가 날수 있었다는 사실만 제시하였다. 그렇지만 생식기계의 호르몬이 마취제의 요구량과 무관하다는 상반된 결과도[21] 보고되었다. 본 연구에서 정상생리주기를 고려하지 않은 뇌하수체 종양환자에서 적어도 LH, FSH는 정맥마취제인 propofol과 remifentanil의 소모량과의 상관관계는 없었음을 확인하였다.

갑상선자극호르몬(TSH)에 의한 갑상선기능 항진증 환자는 propofol의 제거율과 분포 구획량(distribution volume)이 증가하여 마취유도 시 propofol의 요구량이 증가할 수 있다고 하여 마취제 소모량과의 연관성을 보고한 바 있다[22]. 갑상선 기능에 따라 propofol의 단백질 결합 또한 변하게 되므로 마취제 소모량이 영향을 받을 수 있다. 최근의 연구에 의하면 마취제 소모량은 비교하지 않았지만 술 전 T3를 복용한 심장수술 환자에서 대조군에 비해 수술 중 혈액학

적 관리가 유리하였다고 하였다[23]. 본 연구에서 T3, fT4, TSH는 마취유도 시 propofol Ce와 수술 전과정에서 소요된 propofol과 remifentanyl의 소모량과 연관성이 없었다.

마취제는 호르몬들의 분비상태에 영향을 미치는 것으로 알려져 있지만, 역으로 마취제의 요구량 또한 성호르몬이나 스트레스 호르몬들의 수술 전 분비상태에 의해 영향을 받을 수 있음이 보고 되었지만 명확하지 않다. 본 연구에서는 뇌하수체 선종환자들을 대상으로, 시상하부-뇌하수체-말단기관 축에 연관되는 호르몬들의 수술 전에 다양하게 변화된 기저치 뿐 아니라 분비능력에 따라 마취제 요구량과 상관관계를 보이는 호르몬을 알아보고자 하였는데 임상적으로 많은 환자를 연구대상에 포함하기가 현실적으로 어려움이 많기 때문에 각각 호르몬들을 지표로 한 요인분석을 시행할 수 없었고 상관관계만 제시할 수 밖에 없었던 아쉬움이 있었으며, estradiol, LH, FSH 등은 오전 중에 혈액을 채취하였지만 wide diurnal variation으로 인해 Table 3에 기저치의 증감을 표시할 수 없었으며 혈장내의 농도에 따라 상관관계만을 조사하였다.

결론적으로 수술전 ACTH와 prolactine의 수술전 기저치는 propofol 마취유도용량과 양의 상관관계를 보였으며, ACTH 기저치는 마취 전과정에서 소요된 propofol의 요구량과도 양의 상관관계가 있음을 관찰하였다. 그러나, remifentanyl은 본 연구에서 관찰한 어떠한 호르몬들의 수술 전 분비상태나 분비능력과 상관관계를 보이지 않았으나, 향후 보다 많은 대상의 cohort 연구가 필요할 것으로 생각한다.

참 고 문 헌

- Broadbear JH, Winger G, Woods JH. Self-administration of methohexital, midazolam and ethanol: effects on the pituitary-adrenal axis in rhesus monkeys. *Psychopharmacology (Berl)* 2005; 178: 83-91.
- Melmed S. Mechanisms for pituitary tumorigenesis: the plastic pituitary. *J Clin Invest* 2003; 112: 1603-18.
- Adams HA, Schmitz CS, Baltes-Goetz B. Endocrine stress reaction, hemodynamics and recovery in total intravenous and inhalation anesthesia. Propofol versus isoflurane. *Anaesthesist* 1994; 43: 730-7.
- Mistraletti G, Donatelli F, Carli F. Metabolic and endocrine effects of sedative agents. *Curr Opin Crit Care* 2005; 11: 312-7.
- Tsubokawa T, Yamamoto K, Kobayashi T. Propofol clearance and distribution volume increase in patients with hyperthyroidism. *Anesth Analg* 1998; 87: 195-9.
- Sener EB, Kocamanoglu S, Cetinkaya MB, Ustun E, Bildik E, Tur A. Effects of menstrual cycle on postoperative analgesic requirements, agitation, incidence of nausea and vomiting after gynecological laparoscopy. *Gynecol Obstet Invest* 2005; 59: 49-53.
- Goto T, Nakata Y, Morita S. The minimum alveolar concentration of xenon in the elderly is sex-dependent. *Anesthesiology* 2002; 97: 1129-32.
- Belelli D, Herd MB, Mitchell EA, Peden DR, Vardy AW, Gentet L, et al. Neuroactive steroids and inhibitory neurotransmission: Mechanisms of action and physiological relevance. *Neuroscience* 2006; 138: 821-9.
- Onozawa H, Miyano K, Tanifuji Y. Effect of dopamine content in rat brain striatum on anesthetic requirement: an in vivo microdialysis study. *Brain Res* 1999; 817: 192-5.
- Nakao H, Ono J, Nogaya J, Yokono S, Yube K. The relationship of brain catecholamine levels to enflurane requirements among three strains of mice with different anesthetic sensitivities. *J Anesth* 2001; 15: 88-92.
- Torres JM, Ruiz E, Ortega E. Effects of CRH and ACTH administration on plasma and brain neurosteroid levels. *Neurochem Res* 2001; 26: 555-8.
- Pinna G, Agis-Balboa RC, Pibiri F, Nelson M, Guidotti A, Costa E. Neurosteroid biosynthesis regulates sexually dimorphic fear and aggressive behavior in mice. *Neurochem Res* 2008; 33: 1990-2007.
- Erden V, Yangin Z, Erkalp K, Delatioglu H, Bahceci F, Seyhan A. Increased progesterone production during the luteal phase of menstruation may decrease anesthetic requirement. *Anesth Analg* 2005; 101: 1007-11.
- Bitran D, Shiekh M, McLeod M. Anxiolytic effect of progesterone is mediated by the neurosteroid allopregnanolone at brain GABAA receptors. *J Neuroendocrinol* 1995; 7: 171-7.
- Krasowski MD, Koltchine VV, Rick CE, Ye Q, Finn SE, Harrison NL. Propofol and other intravenous anesthetics have sites of action on the gamma-aminobutyric acid type A receptor distinct from that for isoflurane. *Mol Pharmacol* 1998; 53: 530-8.
- Pisu MG, Mostallino MC, Dore R, Mura ML, Maciocco E, Russo E, et al. Neuroactive steroids and GABAA receptor plasticity in the brain of the WAG/Rij rat, a model of absence epilepsy. *J Neurochem* 2008; 106: 2502-14.
- Torner L, Toschi N, Pohlinger A, Landgraf R, Neumann ID. Anxiolytic and Anti-Stress Effects of Brain Prolactin: Improved Efficacy of Antisense Targeting of the Prolactin Receptor by Molecular Modeling. *J Neurosci* 2001; 21: 3207-14.
- Hong JY, Kang IS, Koong MK, Yoon HJ, Jee YS, Park JW, et al. Preoperative anxiety and propofol requirement in conscious sedation for ovum retrieval. *J Korean Med Sci* 2003; 18: 863-8.
- Yavuz L, Eroglu F, Ceylan BG, Ozsoy HM, Ozbasar D. High estradiol levels and depth of anaesthesia. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2007; 34: 31-4.
- Fillingim RB, Ness TJ. Sex-related hormonal influences on pain and analgesic responses. *Neurosci Biobehav Rev* 2000; 24: 485-501.
- Tanifuji Y, Mima S, Yasuda N, Machida H, Shimizu T, Kobayashi K. Effect of the menstrual cycle on MAC. *Masui* 1988; 37: 1240-2.
- Ishizuka S, Tsubokawa T, Yamamoto K, Kobayashi T. Propofol pharmacokinetics in a patient with TSH producing pituitary adenoma. *Masui* 2001; 50: 199-202.
- Lee JY, Park HY, Kim BS, Kwak YL. Cardiovascular effects of oral tri-iodothyronine in patients undergoing valvular cardiac surgery. *Korean J Anesthesiol* 2009; 56: 535-42.