

Üroonkolojik cerrahide rejyonel ve genel anestezinin immün sistem üzerine etkilerinin serum sitokinleri aracılığı ile karşılaştırılması

Comparison of the effects of regional and general anesthesia on the immune system via cytokines in urooncologic surgery

Selda Yıldırım¹, Harun Aydoğan², Şaban Yalçın², Halil Çiftçi³, Ahmet Küçük²,
Tekin Bilgiç², Fadile Yıldız Zeyrek⁴

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada cerrahi geçiren ürolojik kanser hastalarında genel anestezi ve spinal anestezi yöntemlerinin immün sistem üzerine olan etkileri serum interlökin-2 (IL-2), İnterlökin-4 (IL-4), İnterlökin-6 (IL-6) aracılığı ile karşılaştırılması amaçlandı.

Yöntemler: Çalışmaya üroonkolojik cerrahi geçirecek, ASA I-II, 18-60 yaş arasında spinal veya genel anestezi uygulanacak 44 hasta dahil edildi. Grupların kalp atım hızı, ortalama arteriyel basınç değerleri ve demografik özellikleri kaydedildi. Preoperatif ve postoperatif 6. saatte venöz kan örnekleri alınarak IL-2, IL-4 ve IL-6 düzeyleri tespit edildi.

Bulgular: Gruplar arası kalp atım hızı ve ortalama arteriyel basınç değerleri arasında anlamlı bir farklılığa rastlanmadı. Preoperatif IL-2, IL-4, IL-6 ve postoperatif IL-2, IL-4 seviyeleri arasında anlamlı fark bulunmazken, postoperatif IL-6 seviyesi genel anestezi grubunda spinal anestezi grubuna göre anlamlı yüksek bulundu ($p<0,05$).

Sonuç: Üroonkolojik cerrahi geçiren hastalarda uygulanan cerrahiye ek olarak tercih edilen anestezi yöntemi inflamatuvar yanıtı etkileyebilir.

Anahtar kelimeler: Spinal anestezi, genel anestezi, interlökin-2, interlökin-4, interlökin-6

GİRİŞ

Sitokinler hasarlanma ve enfeksiyona karşı immün-inflamatuvar yanıt olarak meydana gelen mediatör ve proteinlerden oluşan heterojen bir gruptur. Sitokinler, hücreler arası sinyaller ile inflamasyonu ve immüniteyi, lökositlerin gelişmelerini, hareketleri-

ABSTRACT

Objectives: In this study, it was aimed to compare effects of general anesthesia and spinal anesthesia on the immune system via serum cytokines interleukine 2 (IL-2), interleukine 4 (IL4), interleukine 6 (IL-6) in urologic cancer patients.

Methods: Forty-four, ASA physical status I-II patient, who were scheduled for urooncologic surgery with spinal or general anesthesia enrolled to the study. Demographic parameters, heart rate and mean blood pressure values were recorded. Venous blood samples were taken at preoperative period and postoperatively 6th hours to determine IL-2, IL-4 and IL-6 levels.

Results: There was no statistical significance between groups among heart rate and mean blood pressure values. There were no significant difference in preoperative IL-2, IL-4, IL-6 and postoperative IL-2, IL-4 levels between groups, however postoperative IL-6 levels were significantly increased in general anesthesia group compared with spinal anesthesia group ($p<0.05$).

Conclusions: Preferred anesthetic method might influence inflammatory response in addition to surgery in cancer patients undergoing urooncological surgery. *J Clin Exp Invest* 2013; 4(1): 51-55

Key words: Spinal anaesthesia, general anaesthesia, interleukin -2, interleukin-4, interleukin-6

ni ve farklılaşmalarını sağlayarak düzenlerler. Lökositler arasında etkileşim yapan sitokinler "İnterlökin" adı altında toplanmışlardır.¹

Sitokinler, genel özellikleri, işlevleri, aile grupları ve primer fonksiyonları gibi özelliklerine göre sınıflandırılmaktadır. IL-6 akut faz protein (APP) reaksi-

¹ Balıklıgöl Devlet Hastanesi, Anesteziyoloji Bölümü, Şanlıurfa, Türkiye

² Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD, Şanlıurfa, Türkiye

³ Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD, Şanlıurfa, Türkiye

⁴ Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD, Şanlıurfa, Türkiye

Correspondence: Harun Aydoğan,

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD, Şanlıurfa, Türkiye Email: drharun2002@yahoo.com

Received: 11.05.2012, Accepted: 09.01.2013

Copyright © JCEI / Journal of Clinical and Experimental Investigations 2013, All rights reserved

yonu başlatarak önemli bir rol oynayıp T ve B lenfositlerin büyüme ve farklılaşmasını artırmaktadır. IL-2 T lenfositlerin çoğalması ve farklılaşmasını, B lenfositlerin çoğalması ve immunglobulin salgılanmasını uyarmakta; IL-4 ise CD 4 T lenfositlerin yardımcı T lenfosit 2 (Th2) hücrelerine farklılaşmasını artırmakta ve yardımcı T lenfosit 1 (Th1) hücrelerinin gelişimini baskılamaktadır.²

Cerrahi stres ile uygulanan anestezi şekli, başta immün sistem olmak üzere birçok sistemi etkileyerek değişik yanıtların ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Oluşan yanıtlarda travma ile beraber kullanılan anestezi maddelerinin direkt farmakolojik etkisi, anestezinin şekil, süre ve derinliği gibi faktörler de etkili olmaktadır. Anestezi ve cerrahi birlikteliği stres yanıt oluşturarak endokrin ve metabolik değişikliklere neden olabilmektedir.³

Genel anestezi klerde immün depresyona bağlı olarak lökosit dağılımının etkilendiğinin gösterilmesi, buna karşı özellikle son yıllarda rejyonel anestezinin yaygın kullanılması nedeniyle uygulanan tekniklerin lökosit fonksiyon ve dağılımları üzerine olan etkilerinin incelenmesine gereklilik doğurmuştur.

Bu çalışmada, üroonkolojik cerrahi işlem uygulanacak hastalarda, rejyonel anestezi tekniklerinden spinal anestezi yöntemi ile genel anestezi yönteminin immün sistem üzerine olan etkilerinin, serum sitokinleri aracılığı ile karşılaştırılması amaçlandı.

YÖNTEMLER

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulunun ve hastaların yazılı onayları alındıktan sonra Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Ameliyathane Ünitesinde elektif üroonkolojik cerrahi geçirecek ASA I-II, yaşları 18-60 arasında olan 44 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalar kapalı zarf usulü ile rastgele randomize edilerek genel anestezi ve spinal anestezi grubu olmak üzere ikiye ayrıldı.

Travma hastaları, ASA III-IV hastalar, koagülopatisi, lomber bölgede enfeksiyonu, anatomik deformitesi, kronik madde bağımlıları ve herhangi bir nedenle kooperasyon kurulamayan hastalar, çalışmaya katılmak istemeyen hastalar, karaciğer ve böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalar ve gebe hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya katılan tüm hastaların yaşı, cinsiyeti, kilosu, boyu, dosya numarası, ASA risk grubu, yapılacak operasyon, ek hastalık olup olmadığı, sigara içip içmediği, operasyon ve anestezi süresi, ilaç kullanıp kullanmadığı kaydedildi.

Tüm hastalara premedikasyon amacıyla preoperatif 30 dakika önceden 0,07 mg/kg midazolam intramusküler(im) olarak uygulandı. Operasyon odasında hastalar elektrokardiyografi (EKG) ile kalp atım hızı (KAH), non-invaziv kan basıncı ve pulse oksimetre ile periferik oksijen saturasyonu (SpO₂) monitörize edildi.

Tüm hastalar operasyon masasına alındıktan sonra 18 G (Gauge) branül ile antekubital ven veya el sırtı venlerinden kanülasyon yapılarak damar yolu açıldı. Anestezi indüksiyonundan önce ve postoperatif 6 saat sonra yaklaşık 7 mililitre (ml) kan örneği alınarak mikrobiyoloji laboratuvarına gönderildi. Anestezi öncesinde ve anestezi uygulamasından sonraki 5., 10., 15., 30., 45., 60. ve 90. dakikalarda KAH, ortalama arter basıncı (OAB), SpO₂, izlenerek kayıt edildi. Bunlara ek olarak genel anestezi grubunda end-tidal CO₂ (EtCO₂) değerleri de kayıt edildi.

Spinal anestezi grubundaki hastalara işlem den hemen önce 1000 ml izotonik solüsyon mevcut damar yolundan 20 dakikada verildi. Hastaya uygun pozisyon verildikten sonra steril şartlarda 22 G spinal iğne ile L4-5 aralığından subaraknoid aralığa 12,5-15 mg heavy marcaine verildi. Ortalama motor blok ve duysal blok süreleri kaydedildi. Sıvı tedavileri ilk saat için 10 ml/kg/saat, daha sonrası için 5 ml/kg/saat hızında izotonik olarak başlandı. Hastalara EKG monitörizasyonu için elektrodlar D II derivasyonu olacak şekilde yerleştirildi. OAB'ın 50 mmHg'nın altındaki değerleri hipotansiyon, KAH'ın da 50 atım/dk.'nin altındaki değerleri bradikardi olarak değerlendirildi. Hipotansiyon geliştiğinde intravenöz (i.v.) 5 mg efedrin, bradikardi geliştiğinde ise yoldan 0,5 mg atropin yapılması planlandı. Non-invazif arteriyel kan basıncı ve periferik puls oksimetri monitörizasyonu yapıldı. SpO₂ değerlerine göre maske ile oksijen verildi.

Genel anestezi grubundaki hastalara 1 µg/kg fentanyl, 2 mg/kg propofol ile indüksiyon sağlandı. Kirpik refleksi kaybolduktan sonra %100 oksijen ile maske ventilasyonuna başlandı. Hastalara maske ile solunumun sağlandığından emin olunduktan sonra 0,5 mg/kg rokuronyum verilerek 60 sn maske ile solutulup uygun çap numaralı endotrakeal tüp ile oral entübasyon yapıldı.^{4,5} Anestezi idamesine %6 desfluran, %40 oksijen, %60 hava ve nöromusküler iletimde %30 derlenme sağlandığı zaman 0,1 mg/kg rokuronyum i.v. bolus uygulanarak devam edildi. Cerrahinin bitiminde desfluran ve hava kapatılıp, %100 oksijen açıldı. Nöromusküler iletim geri dönüşüne 0,04 mg/kg neostigmin ve 0,02 mg/kg atropin i.v. yapıldı. Hasta, yeterli spontan solunumu başla-

yrıca ekstübe edildi. Hasta derlenmesi Postoperatif Aldrete Derlenme Skorlaması ile değerlendirildi.

Hastalarda postoperatif ilk 24 saatte görülebi- lecek komplikasyonlar (baş ağrısı, sırt ağrısı, infeksiyon, bulantı kusma, yutma güçlüğü, boğaz ağrısı, nörolojik defekt, psikiyatrik şikayetler) kaydedildi.

Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) yöntemi ile IL-2 IL-4 ve IL-6 kitleri kullanılarak hastaların operasyon öncesindeki serum IL-2 IL-4 ve IL-6 değeri ile postoperatif 6.saatte serum IL-2 IL-4 ve IL-6 değerleri saptandı.

İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 11.5 (SPSS Inc. Chicago USA) programı kullanıldı. Grup içi tekrarlayan hemodinamik verilerin değerlendirmesinde tekrarlayan ölçümlerde Varyans Analizi testi, gruplar arası ve grup içi niceliksel karşılaştırmalarda One Way ANOVA testi ve kategorik verilerde Ki-Kare testi kullanıldı. Sonuçlar ortalama±standard sapma olarak belirtildi ve $p<0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. 10 hasta ile yapılan pilot çalışmanın verileri esas alınarak yapılan güç analizinde (G power 2, 1992; Germany.) gruplar arasında OAB'lar da %20 farkın tespiti açısından %80 güç ve %5 yanılma düzeyinde en az 29'ar olgunun alınması öngörüldü.

BULGULAR

Genel anestezi grubu ile spinal anestezi grubu arasında, yaş, cinsiyet, boy, kilo, vücut kitle indeksi (VKİ) gibi demografik özellikler, operasyon süreleri ve Amerika Anestezi Topluluğu. (ASA) açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$, Tablo 1).

Tablo 1. Gruplar arası demografik veriler

	Spinal (n=22)	Genel (n=22)	p
Yaş (yıl)	53,7±7,8	51,8±7,9	>0,05
Ağırlık (kg)	75,4±8,4	71,86±7,5	>0,05
Boy (cm)	170,5±6,3	167,9 ±7,4	>0,05
Ek patoloji (var/yok)	11/11	11/11	>0,05
Cinsiyet (E/K)	21/1	16/6	>0,05
İlaç kullanımı (var/yok)	10/12	9/13	>0,05
Sigara (var/yok)	8/14	12/10	>0,05
Postoperatif komplikasyon (var/yok)	4/18	16/6	>0,05
Operasyon süresi (dk)	93 ±8	108±21	>0,05

kg: kilogram, E/K: Erkek/Kadın, dk: dakika, cm: santimetre

Spinal anestezi grubundaki ortalama motor blok süresi 149,6±14,2 dakika (dk) olarak bulundu.

Genel anestezi grubu ile spinal anestezi grubu arasında bazal, 5., 10. , 15. , 30. , 45. , 60. ve 90. dakikalarda KAH ve OAB değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p>0,05$).

Genel anestezi grubu ile spinal anestezi grubu arasında operasyon öncesi IL-2, IL-4 ve IL-6 değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).

Genel anestezi grubu ile spinal anestezi grubu arasında operasyon sonrası IL-2 ve IL-4 değerleri karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunamazken ($p>0,05$), genel anestezi grubunda IL-6 değerlerinde anlamlı artış bulundu ($p<0,05$, Tablo 2).

Tablo 2. Gruplar arası postoperatif IL-2, IL-4, IL-6 değerleri

	Spinal (n=22)	Genel (n=22)	p
Postop. IL-2 (pg/ml)	0,13	0,14	>0,05
Postop. IL-4 (pg/ml)	8,61	7,17	>0,05
Postop. IL-6 (pg/ml)	1,79	2,66	<0,05

IL: interlökin, pg/ml: pikogram/mililitre

Spinal anestezi grubundaki IL-2, IL-4 ve IL-6'nın preoperatif ve postoperatif değerleri karşılaştırıldığında postoperatif IL-2 ve IL-6 değerlerinde anlamlı bir artış olmadığı ($p>0,05$) fakat IL-4 değerinde anlamlı bir artış bulundu ($p<0,05$, Tablo 3)

Genel anestezi grubundaki IL-2, IL-4, IL-6'nın preoperatif ve postoperatif değerleri karşılaştırıldığında postoperatif değerlerindeki yükselişin anlamlı olmadığı görüldü ($p>0,05$).

Tablo 3. Grup l'in preoperatif ve postoperatif IL-2, IL-4, IL-6 değerleri

	Preoperatif (n=22)	Postoperatif (n =22)	p
IL-2 (pg/ml)	0,11	0,13	>0,05
IL-4 (pg/ml)	5,52	8,61	<0,05
IL-6 (pg/ml)	1,37	1,79	>0,05

IL: interlökin, pg/ml: pikogram/mililitre

TARTIŞMA

Nöroendokrin sistem cerrahi esnasında ve sonrasında aktive olmaktadır. Cerrahi strese bağlı olarak nöroendokrin hormonlar ve sitokinler salınmak-

tadır. Elektif cerrahide uygulanan genel anestezi veya rejyonel anestezinin proinflatuar ve anti-inflatuar sitokinler üzerine yapmış olduğu etkileri daha önceki çalışmalarda tanımlanmıştır.⁶⁻⁹ Bu çalışmada üroonkolojik cerrahi geçiren hastalarda genel ve spinal anestezinin immün sistem üzerine olan etkileri serum sitokinleri (IL-2, IL-4, IL-6) aralığı ile karşılaştırıldı.

Bu çalışmada genel anestezi grubunda postoperatif proinflatuar IL-6'daki artış istatistiksel olarak anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Seçilen anestezi ve analjezik rejiminin IL-6 düzeyi ve inflamasyon üzerine olan olumlu ya da olumsuz etkileri vardır.^{8,10} Bu çalışmada genel anestezi grubunda postoperatif IL-6 artışının genel anestezinin cerrahi stresi yeterince baskılayamaması sonucu meydana geldiğini düşünmekteyiz.

Wada ve arkadaşları fareler üzerinde yaptıkları deneysel çalışmada; sevofluran ile birlikte uygulanan spinal anestezi grubunda tek başına genel anestezi uygulanan kontrol grubuna göre postoperatif tümör baskılanmasında ve infeksiyonun önlenmesinde etkili olduğunu ileri sürmüşlerdir.

İnterferon-gama (IFN- γ) ve IL-4 oranı spinal anestezi grubunda artış göstermiş ve IL-4'teki postoperatif bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.¹¹

Büyükkoçak ve arkadaşları genel anestezi ile spinal anestezinin nöroendokrin hormonlar üzerine olan etkilerini araştırdıkları çalışmada; induksiyondan önce ve postoperatif 24 saat sonra alınan kan örneklerinde gruplar arasında kortizol, C-reaktif protein (CRP), leptin, IL-6, tümör nekrozis faktör- α (TNF- α), değerlerinde anlamlı fark bulunamamışlardır.¹²

Kılıç ve arkadaşları yaptığı çalışmada genel anesteziye eklenen epidural anestezinin plazma sitokinleri ve kortizol seviyesine etkisini araştırmışlardır. Cerrahi müdahalenin 2. ve 24. saatte gruplar arasında IL-6 değerleri istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit ederken ($p<0,05$) alt batin cerrahisinde genel anesteziye ek olarak uygulanan epidural anestezinin pro-inflatuar ve anti-inflatuar sitokinler üzerine belirgin bir etkisi gösterilememiştir.³

Hogevold ve arkadaşları genel anestezi ile epidural/spinal anestezi yöntemlerinin sitokin cevabı üzerine etkilerini araştırdıkları çalışmada; epidural/spinal anestezi grubunda postoperatif 6. ve 20. saatlerde TNF α ve IL-6 seviyelerinin yüksek olduğunu göstermişlerdir.¹³

Bu çalışmada spinal anestezi grubunda postoperatif IL-2, IL-4 ve IL-6 da artış olup, bunlardan anti-inflatuar IL-4 değerindeki artış istatistik-

sel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). Rejyonel anestezi sempatik blokaj ile cerrahi işleme bağlı nöroendokrin aktiviteyi baskılamaktadır. Bunun sonucu olarakta kortizol düzeyi artmamakta ve sitokin yapımı azalmaktadır.^{7,8,14} Bu etki yüksek seviyeli blokta (T4-S5) gözlenirken daha düşük seviyeli bloklarda istenilen düzeyde gözlenmemektedir.^{15,16} Çalışmamızdaki bu sonucun spinal anestezi seviyesinin T4'e kadar çıkmamasının neden olduğunu düşünmekteyiz.

Sonuç olarak üroonkolojik cerrahi geçiren hastalarda uygulanan cerrahinin yanı sıra tercih edilen anestezi yönteminin de inflamatuvar bir yanıt oluşturduğu görülmüştür. Bu çalışma transüretal rezeksiyon (TUR-M), orşiektomi, radikal prostatektomi ve nefrektomiye içeren farklı üroonkolojik cerrahide gerçekleştirilmiş olup, tek bir kanser türünde benzer çalışmaların yapılması ile daha spesifik sonuçlar elde edilebileceğini düşünmekteyiz. Spinal ve genel anestezinin inflamatuvar cevap üzerine etkilerinin tek bir zaman diliminde değerlendirildiği çalışmamızda maddi imkanlar uygun olsaydı daha çok örnekle daha güvenilir sonuçlar elde edilebilirdi. Yapılan çalışmalarda bulunan bu farklı sonuçlar anestezi yönteminin inflamatuvar yanıt üzerine olan etkilerinin tam olarak açıklığa kavuşması için daha ileri çalışmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

KAYNAKLAR

1. McClain CJ, Barve S, Deaciuc i, Kugelmas M, Hill D. Cytokines in alcoholic liver disease. *Semin Liver Dis* 1999;19:205-219.
2. Helmy SA, Wahby MAM, El Nawaway M. The effect of anaesthesia and surgery on plasma cytokine production. *Anaesthesia* 1999;54:773-778.
3. Kılıç R, Yaşar M.A, Avcı L, Demirel İ, Yaşar D. Alt batin cerrahisi olgularında genel anesteziye eklenen epidural anestezinin plazma sitokinleri ve kortizol seviyelerine etkisi. *Fırat Tıp Dergisi* 2005;10:59-63.
4. Kirkegaard-Nielsen H, Caldwell JE, Berry PD. Rapid tracheal intubation with rocuronium: a probability approach to determining dose. *Anesthesiology* 1999;91:131-136.
5. Lam AM, Pavlin EG, Visco E, Taraday J. Rocuronium versus succinylcholine-atracurium for tracheal intubation and maintenance relaxation during propofol anesthesia. *J Clin Anesth* 2000;12:449-453.
6. Shimada M, Winchurch RA, Beloucif S, Robotham JL. Effect of anesthesia and surgery on plasma cytokine levels. *J Crit Care* 1993;8:109-116.
7. Kehlet H The stress response to surgery. Release mechanisms and the modifying effect of pain relief. *Acta Chir Scand* 1989;550 (suppl):22-28.
8. Naito Y, Tamai S, Shingu K, et al. Responses of plasma adrenocorticotrophic hormone, cortisol, and cytokines

- during and after upper abdominal surgery. *Anesthesiology* 1992;77:426-431.
9. Žura M, Kozmar A, Šakić K, Malenica B, Hrgovic Z. Effect of spinal and general anesthesia on serum concentration of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines. *Immunobiology* 2012;217:622-627.
 10. Crozier TA, Muller JE, Quittkat D, Sydow M, Wuttke W, Kettler D. Effect of anaesthesia on the cytokine responses to abdominal surgery. *Br J Anaesth* 1994;72:280-285.
 11. Wada H, Seki S, Takahashi T. et al. Combined spinal and general anesthesia attenuates liver metastasis by preserving T71/T72 cytokine balance. *Anesthesiology* 2007;106: 499-506.
 12. Buyukkocak U, Caglayan O, Daphan C, Aydinuraz K, Saygun O, Agalar F. Similar effects of general and spinal anaesthesia on perioperative stress response in patients undergoing haemorrhoidectomy. *Mediators Inflammation* 2006;1:1-5.
 13. Høgevoid HE, Lyberg T, Kähler H, Haug E, Reikerås O. Changes in plasma IL-1 beta, TNF-alpha and IL-6 after total hip replacement surgery in general or regional anaesthesia. *Cytokine* 2000;12:1156-159.
 14. Liu S, Carpenter RL, Neal JM. Epidural anesthesia and analgesia. *Anesthesiology* 1995;82:1474-1506.
 15. Gordon NH, Scott DB, Perey RIW. Modification of plasmacorticosteroid concentrations during and after surgery by epidural blockade. *Br Med J* 1973;10:581-583.
 16. Kato M, Suzuki H, Murakami M, et al. Elevated plasma levels of IL-6, IL-8 and granulocyte colony-stimulating factor during and after major abdominal surgery. *J Clin Anesth* 1997;9:293-298