

Cerrahi girişimler ve immünsüpresyon

Surgical operations and immunosuppression

Zeliha Özer, Onur Selvi

Maltepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.D.

İletişim adresi: Onur Selvi, Maltepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.D. Feyzullah Cd. No: 39 Maltepe, İstanbul, prostel@yahoo.

ÖZET

Cerrahi girişimler postoperatif dönemde immünsüpresyona neden olan bir çok metabolik ve endokrin yanıt oluşturmaktadır. Bu genel immünsüpresyon durumu septik komplikasyonlar ve tümör metastaz oluşumuna yol açabilmektedir. Altta yatan mekanizmaların anlaşılması, bu etkiyi azaltmak için gerekli stratejilerin oluşturulmasını sağlayacaktır

Anahtar kelimeler: cerrahi girişim, immünsüpresyon

GİRİŞ

Cerrahi operasyonlar çeşitli immünolojik bozukluklara neden olurlar. Genel tablo postoperatif dönemde ortaya çıkan immünsüpresyon durumudur. Oluşan bu durumun boyut ve süresini cerrahi tetiklemenin şiddeti belirlemektedir. Immünsüpresyonun yansıyan klinik sonuçları ise tam belirgin değildir. Postoperatif yara yeri komplikasyonları, sepsis ve tümör gelişim insidansında artma yönünde raporlar bulunmaktadır. Bu derlemede cerrahi ve anestezi uygulamalarının immün sistem ve komponentlerine olan etkisi ile bu etkilerin nasıl yönetilebileceği ele alınacaktır.

Cerrahi uygulamalar ve immünsüpresyon

Cerrahiye bağlı gelişen immünsüpresyon, immün sistemin hücresel bileşenlerine olan etki ile ortaya çıkar. Cerrahi ve travma dolaşan vücut sıvılarında toplam beyaz küre sayısında artışa neden olur (1). Fakat, lökosit alt grupları incelendiğinde, bazı önemli grupların sayı ve fonksiyon olarak baskılandığı görülmektedir. Dolaşan lenfosit sayıları perioperatif dönemde düşmekte ve bu düşüşün miktarı cerrahinin boyutu ile bağlantılı olmaktadır (2). Lenfosit sayılarındaki düşüşten, lenfosit proliferasyon hızındaki azalma veya lenfositlerin periferik kandan vücut kompartmanlarına geçişin sorumlu olabileceği düşünülmektedir (3). T lenfosit sayılarında azalmanın yanısıra, cerrahi aynı zamanda, immüniteyi baskılayıcı regülatuar T lenfositleri ve immün destekleyici yardımcı ve sitotoksik T hücreleri arasındaki dengede kaymaya neden olmaktadır (1). Bu

ABSTRACT

Surgical operations generate a variety of metabolic and endocrine responses which cause immunosuppression in the postoperative period. This general state of immunosuppression may result in septic complications and tumor metastasis formation. Understanding the mechanisms underlying, make the surgeons and anaesthetists to develop strategies in order to minimise this effect

Keywords: surgical operation, immunosuppression

kayma postoperatif dönemde T regülatuar hücreler lehine olmakta ve immünsüpresif etki postoperatif ikinci haftaya kadar uzayabilmektedir.

Natural killer (NK) hücre sayı ve fonksiyonları da cerrahiden etkilenir. Açık kolesistektomileri takiben, NK hücre sayılarında 30 güne kadar uzayan sürelerde düşme rapor edilmiştir (4). Diğer cerrahi uygulamalardan sonra da NK hücre baskılanması olmaktadır (2). Laparoskopik kolorektal cerrahiden sonra NK hücre sayıları açık cerrahiye oranla daha iyi korunmaktadır (5).

Hücre aracılı immün sistemin diğer bileşenleri de cerrahi ve anesteziden negatif yönde etkilenirler. Birçok araştırmacı postoperatif dönemde nötrofil sayılarında artış bildirmekle birlikte, bazıları fagositik fonksiyonun cerrahiye bağlı olarak inhibe olduğunu göstermiştir (6,7). Anestezi ve cerrahi, kemotaksis ve fagositoz dahil olmak üzere, monosit ve makrofaj fonksiyonlarını da bozarlar (8,9). Bu fonksiyon kaybı, hücrelerin HLA-DR salınımının azalmasına bağlıdır, çünkü HLA-DR, antijen tanıma mekanizmasının önemli bir bileşenidir. Bu hücreler için de açık cerrahinin etkisi laparoskopik cerrahiye göre daha derindir (6,10).

Immünsüpresyonun mekanizması

Perioperatif dönemde oluşan immün değişiklikler primer olarak cerrahi travma ve takip eden nöroendokrin yanıtlara bağlıdır. Hipotalamik-pitüiter-adrenal aks (HPA) stres yanıtta anahtardır ve immün sistem üzerinde cerrahi etkinin yönetilmesinde önemli rol oynar (11). Perioperatif fiziksel ve psikolojik

stresler pitüiter bezden fazla miktarda adrenokortikotropin hormon (ACTH), ardından da adrenal bezden glukokortikoidlerin salınımına neden olurlar. ACTH ve glukokortikoid üretimindeki bu artış cerrahi takip eden günlerde de devam eder ve cerrahi stresin ciddiyeti ile orantılıdır. Glukokortikoidlerin hücre aracılı immüniteyi baskıladığı bilinmektedir (12,13). T lenfosit üretimini azaltmanın yanı sıra, immatür T hücre apoptozisini de arttırmaları (14). Glukokortikoidlere bağlı lenfositopeni ayrıca, bu hücrelerin dolaşımından diğer vücut kompartmanlarına geçişlerine bağlı olarak da oluşabilmektedir. Lenfositlerin nereye geçtikleri belli olmamakla birlikte, bir çalışmada dalak ve periferik kandan lenfatik dokulara dağıldıkları bildirilmiştir (3).

Son yıllarda yapılan bir araştırma, perioperatif glukokortikoidlere bağlı immünsüpresyonun lökositlerdeki hedef hücre salınımı üzerindeki etkileri aracılığıyla oluşabileceğini vurgulamaktadır. Glukokortikoidler lipokortin 1 ve sekreteruar lökosit proteinaz inhibitör üretiminde artışa neden olan bir dizi antiinflamatuvar genin salınımını arttırmaları (15). Lipokortin 1, proinflamatuvar prostaglandin ve lökotrien üretiminde düzenleyici olan fosfolipaz A2 üretimini inhibe eder. Sekreteruar lökosit proteinaz inhibitörü inflamasyon ve fagositozda rol oynayan nötrofil proteazlarına karşı aktiftir (16). Lökositlerdeki gen ekspresyonunun glukokortikoidler ile inhibisyonu, IL-1, IL-2, IL-6, IL-11, IL-13 ve TNF- α gibi birçok proinflamatuvar sitokin üretiminde azalmaya neden olur (17).

Cerrahi sırasında sempatik sinir sistemi aktivasyonunun immün sistem üzerinde derin etkileri bulunmaktadır. Aktivasyonu takiben, sinir uçlarından salınan katekolaminler olan, adrenalin ve noradrenalinin immunosüpresif etkileri vardır. Bu etkiler katekolaminlerin immün hücreler üzerinde bulunan adrenerjik reseptörler ile etkileşimi sonucu oluşmaktadır. Adrenerjik bağlantı bölgeleri bir çok immün hücre alt grubunda tanımlanmış ve çoğunlukla $\beta 2$ oldukları bildirilmiştir (18). Cerrahi stres sonucu salınan adrenalin T lenfositler üzerindeki $\beta 2$ reseptörleri uyarır; T hücre proliferasyonu inhibe olur, IL-2 ekspresyon ve salınımı azalır (19). Adrenaline maruz kalan nötrofiller de inhibe olur. Nötrofiller tarafından üretilen antimikrobiyal süperoksit radikali azalır (20). Ancak bunlara kontrast olarak, $\beta 2$ stimülasyonunun hücre motilitesinde artışa neden olduğu ve inflamasyon bölgesinde nötrofillerin kümelenmesini arttırdığı yönünde bulgular da mevcuttur (18).

Cerrahi stresin neden olduğu immün süpresyonun yanı sıra, perioperatif dönemde kullanılan anestezi ve analjezik ajanlar da immün sistem bileşenleri üzerine direk toksik etki yapabilmektedir. Çok sık kullanılan intravenöz bir anestezi ajanı olan propofol nötrofil ve makrofaj kemotaksis ve fagositozunu inhibe etmektedir (8,9). Fakat, aynı zamanda, diğer anestezi ajanlarla kıyaslandığında (ör: sevofluran) dolaşımdaki lenfosit sayıları üzerinde daha az etkili olduğu da gösterilmiştir (21). Anestezi uygulamalarının türü de immünsüpresyonu etkileyebilmektedir;

örneğin, spinal anestezi T hücre proliferasyonunu genel anesteziye oranla daha iyi korumaktadır (22). Opioidler de çok sık kullanılan analjezik ajanlardır ve immünsüpresif etkileri bilinmektedir. Morfinin, NK hücre aktivitesi, T lenfosit proliferasyonu, nötrofil ve makrofaj fagositik aktivitesi gibi immün sistemin bir çok bileşenini baskıladığı gösterilmiştir (23).

TANI

Cerrahi strese bağlı immünsüpresyonun klinik sonuçları

Perioperatif immünsüpresyonun klinik sonuçları ile ilgili dökümanlar 1900'li yılların başlarına kadar uzanmaktadır. Graham, 1911 yılında etere bağlı olarak baskılanan bakteriyel fagositozun postoperatif septik komplikasyon riskini arttırdığını rapor etmiştir (24). Daha yeni çalışmalarda ise cerrahinin immünolojik etkilerinin hem erken hem de geç klinik sonuçları olabildiği öne sürülmüştür. Akciğer, meme ve kolorektal kanserlerde, cerrahinin NK hücre sayı ve aktivitesi üzerine olan etkisi mortalite riski ve rekürrens oranında artış ile bağlantılı bulunmuştur (25,26). Küçük hücreli akciğer kanserinde postoperatif dönemde azalmış NK aktivitesi hastaların yaşam süreleri için belirleyici olabilmektedir (27). Bütün cerrahi uygulamalarda, postoperatif immünsüpresyon erken dönemde yara iyileşmesinde gecikme ve diğer septik olaylara yol açabilmektedir. Wakefield ve ark. ları, monositlerden HLA-DR salınımında azalmanın postoperatif dönemde yara yeri komplikasyonları ve respiratuvar enfeksiyon gelişimine neden olduğunu göstermişlerdir (28).

Cerrahiye bağlı immünsüpresyonu azaltmak için önlemler

Cerrahi ve anesteziye bağlı immünsüpresif etkileri azaltmak için gerekli önlemler preoperatif dönemde başlatılmalı ve hedef nöroendokrin stres yanıtı en aza indirmek olmalıdır. Etkin emosyonel destek ve uygun premedikasyon preoperatif psikolojik stresi azaltmada yardımcı olacaktır. Cerrahi girişim sırasında oluşabilecek dehidratasyon ve hipotermi de HPA aksının aktivasyonunu tetikleyecek, dolayısıyla immünsüpresyona katkıda bulunacaktır. Bu nedenle yeterli doku perfüzyonunun sağlanması için sıvıların ısıtılarak verilmesi ve vücutun eksternal olarak ısıtılması önemlidir.

Cerrahi girişime bağlı immünsüpresyonu azaltmanın en önemli yollarından biri de ağrının kontrol altına alınmasıdır. Uygun hastalarda büyük abdominal cerrahileri takiben stres yanıtı azaltmak için epidural analjezi uygulaması düşünülebilir (29). Opioid ajanların immün hücre aktivitesi üzerine direk süpresif etkisi olduğu bilinmekle birlikte, analjezik dozlarda morfinin cerrahinin olumsuz etkilerini azalttığı da gösterilmiştir (30). Bu çelişkili bulgunun nedeni de açıklanamamıştır. Tramadol ise, sentetik bir opioiddir ve geleneksel opioidlere oranla fagositik hücreler üzerinde daha az inhibitör etkisi bulunmaktadır. Non-steroid antiinflamatuvar (NSA) ilaçlar antiinflamatuvar etkilerinin yanı sıra etkili analjezik ve antipiretiklerdir. Prostaglandin E2'ye bağlı im-

mümsüpresyonu azalttıklarından cerrahinin tetiklediği immümsüpresyon için uygun ajanlardır (31). Postoperatif dönemde nütrisyonel dengenin korunması ve kan ürünü kullanımının en aza indirilmesi de alınacak önlemler arasındadır (32).

Minimal invaziv cerrahi yöntemleri cerrahi travmayı sınırlandırdıklarından, cerrahi uygulamalarda önemli değişikliklere neden olmuşlardır. Bu uygulamalar, geleneksel açık yöntemlere kıyasla, lenfosit alt gruplarını, nötrofil fonksiyonlarını ve hücrel immüniteyi daha iyi korumaktadırlar. İmmün sistem bu şekilde korunması, laparoskopik yöntemler ile opere olan hastalarda postoperatif komplikasyon oranlarının düşmesi ile hastanede yatış sürelerinin kısalmasını sağlamaktadır (33,34).

Son yıllarda cerrahi uygulamalarda immünomodülatörlerin rolü çok ilgi çekmektedir. Özellikle organ transplant durumlarında immümsüpresanlara odaklanılmıştır. Fakat aynı zamanda cerrahi bağımlı immümsüpresif etkiyi azaltmak ve metastatik yayılımı sınırlandırabilmek için immünstimülan kullanımı da önemlidir. Bu alanda, bir çok deneysel çalışmada IL-12'nin anti-neoplastik etkileri ile ilgili bulgular mevcuttur (35). Bu etkinin IFN- γ üretiminde artış ve T hücreleri aracılığıyla hücrel immünitenin up-regülasyonu yolu ile oluştuğu düşünülmektedir (36). Yapılan hayvan çalışmalarından birinde IL-12'nin profektik kullanımı ile NK hücre sayısında artma tespit edilmiş ancak oluşabilecek toksik reaksiyonlar nedeniyle kullanımının sınırlı olduğu bildirilmiştir (37). Klinik uygulamalarda ise preoperatif olarak IL-2 verilmesi hücrel immüniteyi uyarmakta, kolorektal ve pankreas kanserlerinde yaşam süresini uzatmaktadır (38). Aşı formundaki aktif immünoterapinin de melanom rezeksiyonu sonrasında yaşam süresini uzattığı gösterilmiş, fakat daha sonraki faz 3 çalışmalar başlangıçtaki olumlu bulguları desteklemediğinden kullanımı durdurulmuştur (39).

Cerrahiye bağlı immümsüpresyon hastalarda ciddi sorunlara yol açmaktadır. Yara iyileşmesinde gecikme ve postoperatif derlenme gecikme bunların başında yer alır. Kanser hastalarında ise sorun daha ciddi olup, kanser rekürrens insidansında artma ve yaşam süresinde azalmaya neden olabilmektedir.

Bu sürece neden olan nöroendokrin mekanizmaların anlaşılmasının, perioperatif immümsüpresyonu ve oluşturduğu sorunları azaltmaya yardımcı olabileceği düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

- Ogawa K, Hirai M, Katsube T, et al. Suppression of cellular immunity by surgical stress. *Surgery* 2000;127(3):329-336.
- Leaver HA, Craig SR, Yap PL, Walker WS. Lymphocyte responses following open and minimally invasive thoracic surgery. *Eur J Clin Invest* 2000;30(3):230-238.
- Toft P, Lillevang ST, Tønnesen E, Svendsen P, Höndorf K. Redistribution of lymphocytes following E. coli sepsis. *Scand J Immunol* 1993;38(6):541-545.
- Cristaldi M, Rovati M, Elli M, Gerlinzani S, Lesma A, Balzarotti L, et al. Lymphocytic subpopulation changes after open and laparoscopic cholecystectomy: a prospective and comparative study on 38 patients. *Surg Laparosc Endosc* 1997;7(3):255-261.
- Wichmann MW, Hüttl TP, Winter H, et al. Immunological effects of laparoscopic vs open colorectal surgery: a prospective clinical study. *Arch Surg* 2005;140(7):692-697.
- Kawasaki T, Ogata M, Kawasaki C, Okamoto K, Sata T. Effects of epidural anaesthesia on surgical stress-induced immunosuppression during upper abdominal surgery. *Br J Anaesth* 2007;98(2):196-203.
- Synder GL, Greenkey S. Effect of anaesthetic technique and other perioperative factors on cancer recurrence. *Br J Anaesth* 2010; 105 (2): 106-115.
- Wu GJ, Tai YT, Chen TL, Lin LL, Ueng YF, Chen RM. Propofol specifically inhibits mitochondrial membrane potential but not complex I NADH dehydrogenase activity, thus reducing cellular ATP biosynthesis and migration of macrophages. *Ann N Y Acad Sci* 2005;1042:168-176.
- Chen RM, Wu CH, Chang HC, Wu GJ, Lin YL, Sheu JR. Propofol suppresses macrophage functions and modulates mitochondrial membrane potential and cellular adenosine triphosphate synthesis. *Anesthesiology* 2003; 98(5):1178-1185.
- Brune IB, Wilke W, Hensler T, Feussner H, Holzmann B, Siewert JR. Normal T lymphocyte and monocyte function after minimally invasive surgery. *Surg Endosc* 1998;12(8): 1020-1024.
- Kennedy BC, Hall GM. Neuroendocrine and inflammatory aspects of surgery: do they affect outcome? *Acta Anaesthesiol Belg* 1999;50(4):205-209
- Larsson EL. Cyclosporin A and dexamethasone suppress T cell responses by selectively acting at distinct sites of the triggering process. *J Immunol* 1980;124(6):2828-2833.
- Arya SK, Wong-Staal F, Gallo RC. Dexamethasone-mediated inhibition of human T cell growth factor and gamma interferon messenger RNA. *J Immunol* 1984;133(1):273-276.
- Nieto MA, González A, Gamboñe F, Díaz-Espada F, López-Rivas A. Apoptosis in human thymocytes after treatment with glucocorticoids. *Clin Exp Immunol* 1992;88(2):341-344.
- Sallenave JM, Shulmann J, Crossley J, Jordana M, Gauldie J. Regulation of secretory leukocyte proteinase inhibitor (SLPI) and elastase-specific inhibitor (ESI/elafin) in human airway epithelial cells by cytokines and neutrophilic enzymes. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1994;11(6):733-741.
- Mulligan MS, Lentsch AB, Huber-Lang M, Guo RF, Sarma V, Wright CD. Anti-inflammatory effects of mutant forms of secretory leukocyte protease inhibitor. *Am J Pathol* 2000;156 (3):1033-1039.

17. Mozo L, Gayo A, Sua´ rez A, Rivas D, Zamorano J, Gutie´ rrez C. Glucocorticoids inhibit IL-4 and mitogen-induced IL-4R alpha chain expression by different posttranscriptional mechanisms. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102 (6 Pt 1):968-976.
18. de Coupade C, Gear RW, Dazin PF, Sroussi HY, Green PG, Levine JD. Beta 2-adrenergic receptor regulation of human neutrophil function is sexually dimorphic. *Br J Pharmacol* 2004; 143(8):1033-1041.
19. Tamir A, Isakov N. Cyclic AMP inhibits phosphatidylinositol coupled and uncoupled mitogenic signals in T lymphocytes. Evidence that cAMP alters PKC-induced transcription regulation of members of the jun and fos family of genes. *J Immunol* 1994;152(7):3391-3399.
20. Bloemen PG, van den Tweel MC, Henricks PA, et al. Increased cAMP levels in stimulated neutrophils inhibit their adhesion to human bronchial epithelial cells. *Am J Physiol* 1997;272(4 Pt 1):L580-587.
21. Kitamura T, Ohno N, Bougaki M, Ogawa M, Yamada Y. Comparison of the effects of sevoflurane and propofol on changes in leukocyte-count induced by surgical stress. *Masui* 2008;57(8):968-972.
22. Le Cras AE, Galley HF, Webster NR. Spinal but not general anesthesia increases the ratio of T helper 1 to T helper 2 cell subsets in patients undergoing transurethral resection of the prostate. *Anesth Analg* 1998;87(6):1421-1425.
23. Fuchs BA, Pruett SB. Morphine induces apoptosis in murine thymocytes in vivo but not in vitro: involvement of both opiate and glucocorticoid receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 1993; 266(1):417-423.
24. Graham EA. The influence of ether and ether anaesthesia on bacteriolysis, agglutination, and phagocytosis. *J Infect Dis* 1911;8:147-175.
25. Tartter PI, Steinberg B, Barron DM, Martinelli G. The prognostic significance of natural killer cytotoxicity in patients with colorectal cancer. *Arch Surg* 1987;122(11):1264-1268.
26. Levy SM, Herberman RB, Maluish AM, Schlien B, Lippman M. Prognostic risk assessment in primary breast cancer by behavioral and immunological parameters. *Health Psychol* 1985;4(2):99-113.
27. Fujisawa T, Yamaguchi Y. Autologous tumor killing activity as a prognostic factor in primary resected nonsmall cell carcinoma of the lung. *Cancer* 1997;79(3):474-481.
28. Wakefield CH, Carey PD, Foulds S, Monson JR, Guillou PJ. Changes in major histocompatibility complex class II expression in monocytes and T cells of patients developing infection after surgery. *Br J Surg* 1993;80(2):205-209.
29. Ahlers O, Nachtigall I, Lenze J, Goldmann A, Schulte E, Ho¨ hne C, et al. Intraoperative thoracic epidural anaesthesia attenuates stress-induced immunosuppression in patients undergoing major abdominal surgery. *Br J Anaesth* 2008;101 (6):781-787.
30. Page GG, Blakely WP, Ben-Eliyahu S. Evidence that postoperative pain is a mediator of the tumor-promoting effects of surgery in rats. *Pain* 2001;90(1-2):191-199.
31. Mahdy AM, Galley HF, Abdel-Wahed MA, el-Korny KF, Sheta SA, Webster NR. Differential modulation of interleukin- 6 and interleukin-10 by diclofenac in patients undergoing major surgery. *Br J Anaesth* 2002;88(6):797-802.
32. Kendall SJ, Weir J, Aspinall R, Henderson D, Rosson J. Erythrocyte transfusion causes immunosuppression after total hip replacement. *Clin Orthop Relat Res* 2000;(381):145-155.
33. Wang G, Jiang Z, Zhao K, Li G, Liu F, Pan H, Li J. Immunologic response after laparoscopic colon cancer operation within an enhanced recovery program. *J Gastrointest Surg* 2012; 16(7): 1379-1388.
34. Boboccea AC, Trandafir B, Bolca C, Cordoş I. Minimally invasive surgery in cancer. Immunological response. *Chirurgia* 2012; 107(2): 154-157.
35. Smyth MJ, Taniguchi M, Street SE. The anti-tumor activity of IL-12: mechanisms of innate immunity that are model and dose dependent. *J Immunol* 2000;165(5):2665-2670.
36. Kobayashi T, Shiiba K, Satoh M, et al. Interleukin-12 administration is more effective for preventing metastasis than for inhibiting primary established tumors in a murine model of spontaneous hepatic metastasis. *Surg Today* 2002;32(3):236-242.
37. Schwartz Y, Avraham R, Benish M, Rosenne E, Ben-Eliyahu S. Prophylactic IL-12 treatment reduces postoperative metastasis: mediation by increased numbers but not cytotoxicity of NK cells. *Breast Cancer Res Treat* 2008;107(2): 211-223.
38. Caprotti R, Brivio F, Fumagalli L, et al. Free-from-progression period and overall short preoperative immunotherapy with IL-2 increases the survival of pancreatic cancer patients treated with macroscopically radical surgery. *Anticancer Res* 2008;28(3B):1951-1954.
39. Hsueh EC, Essner R, Foshag LJ, et al. Prolonged survival after complete resection of disseminated melanoma and active immunotherapy with a therapeutic cancer vaccine. *J Clin Oncol* 2002;20(23): 4549-4554.