

HALOTAN, İZOFLURAN ve SEVOFLURAN ANESTEZİLERİNİN İMMÜN YANITA ETKİSİ

Betül BAHADIR, Elif BAŞGÜL, Varol ÇELİKER, Heves KARAGÖZ, Ülkü AYPAR

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

ÖZET

Bu çalışmanın amacı halotan, izofluran ve sevofluran anestezilerinin immün yanıtı etkisini karşılaştırmaktır.

Çalışmaya ASA I-II grubu, laparoskopik kolesistektomi yapılacak, 30-60 yaş arasında 35 hasta dahil edildi. Hastalar randomize olarak 3 gruba ayrıldı (halotan n:12, izofluran n:12, sevofluran n:11). Tiyopental, veküronyum ve fentanil ile indüksiyonu takiben, anestezi idamesi kontrollü ventilasyon ile % 50 - % 50 N₂O - oksijen ve volatil ajanlardan biri ile [I. Grupta halotan (Grup H), II. Grupta izofluran (Grup İ) ve III. Grupta sevofluran (Grup S)] sağlandı. İndüksiyon öncesi, insizyon öncesi, operasyon bitimi ve postoperatif 24. saatlerde venöz kan örnekleri alınarak serum IL-2, IL-6, IgA, IgG ve IgM düzeylerine bakıldı. İmmünolojik parametrelerin zamana bağlı değişimi her üç grupta da benzerdi. Serum IgA, IgG ve IgM düzeylerinde her üç grupta da indüksiyon öncesi değere oranla insizyon öncesinde ve cerrahi sonunda düşüş saptanırken, IL-2 değerleri sadece insizyon öncesi bütün gruplarda belirgin olarak düşmüştür. Serum IL-6 düzeylerinde ise 24. saatte en fazla olmak üzere indüksiyondan sonra belirgin artış görüldü.

Sonuç olarak immün sistemdeki bu baskılanmanın halotan, izofluran ve sevofluranın etkisinden çok cerrahi travmaya verilen nöroendokrin yanıtı bağlı olduğu ve üç volatil ajan arasında immün yanıt açısından fark olmadığı kanısına varıldı.

ANAHTAR KELİMELE: Volatil anestetikler, immün yanıt, IL-2, IL-6, IgA, IgG, IgM,

SUMMARY

THE EFFECTS OF HALOTHANE, ISOFLURANE AND SEVOFLURANE ANESTHESIA ON IMMUNE RESPONSE

The aim of this study was to compare the effects of halothane, isoflurane and sevoflurane on immune response.

35 patients ASA grade I-II scheduled to undergo laparoscopic cholecystectomy were included in the study. Patients were randomly allocated into three groups according to the inhalation agents used (halothane n:12, isoflurane n:12, sevoflurane n:11). In all groups, general anesthesia was induced with thiopentone, vecuronium and fentanyl and maintained with 50 % N₂O in oxygen and one of the three volatile agents [Group I: halothane (Group H), Group II: isoflurane (Group I) and Group III: sevoflurane (Group S)]. Blood samples were taken before induction and skin incision, at the end of surgery and, 24 hours postoperatively, to determine serum IgA, IgG, IgM, IL-2 and IL-6 levels. The changes in immunologic parameters according to time were similar in all groups. Serum IgA, IgG and IgM levels showed a significant decrease before incision and at the end of surgery where serum IL-2 levels showed a significant decrease before incision in all groups. Serum IL-6 levels showed a significant increase after surgery and 24 hours postoperatively in all groups.

As a result, this significant immune suppression was thought to be the primary effect of surgical trauma rather than the effect of halothane, isoflurane and sevoflurane and these three volatile anesthetics had basically similar effects on serum immunoglobulin and cytokine levels.

KEY WORDS: Volatile anesthetics, immune response, IL-2, IL-6, IgA, IgG ve IgM

GİRİŞ

Anestezi ve cerrahinin immün sistem ile etkileşimi hem hasta hem de anesteziyolog için önem taşımaktadır. Anestezik ajanların immün yanıtın hem spesifik hem de non spesifik komponentlerini inhibe ettiği bilinmektedir (1). Bugüne kadar yapılan çeşitli çalışmalar volatil anesteziklerin farklı immünomodülatör etkileri olduğunu göstermiştir (2).

İmmünoglobulinler, oluşumlarına neden olan antijenik maddelerle interaksyona girebilen plazma proteinleri olup, B lenfositlerin proliferasyonu ile ortaya çıkan plazma hücrelerince salıverilirler (3).

Sitokinler, heterojen bir grup proteindir ve immün sistemin mesajcı molekülleridir. Hücre yüzeyindeki reseptörlere bağlanarak büyüme olgunlaşma ve tamir işlevlerinde rol oynarlar. Ek olarak, hücre büyümesi ve farklılaşması üzerine uzun süreli veya inflamatuvar yanıt gibi akut etkilere yol açarlar (4). Elektif cerrahi girişimlere sitokinlerin yanıtı temel olarak benzerdir ancak enfeksiyon ya da travmaya bağlı olan kadar şiddetli değildir.

İnflamatuvar kaskad, İnterlökin-1β (IL-1b) ve tümör nekrozis faktör-α (TNF-α) salıverilmesiyle başlar, İnterlökin-6 (IL-6) ve İnterlökin-8 (IL-8) salıverilmesiyle

devam eder. İnflamasyon, proinflatuar (IL-1 β , TNF- α , IL-6, IL-8, IL-12, IL-18) ve antiinflatuar (IL-4, IL-10, IL-13) sitokinler arasındaki dengeyle regüle edilir. IL-2 T lenfositlerden salınır, tüm immün fonksiyonları, sitotoksik T-lenfosit proliferasyonunu, retiküloendotelial sistem aktivitesi ve gastrointestinal immün bariyeri artırır. IL-6 ise monosit veya makrofaj, T-lenfosit, fibroblast, ve endotel hücrelerinden salıverilerek fibroblast antiviral aktivitesi, lenfosit diferansiyasyonu, B-lenfosit immün globulin üretimi, hepatosit akut faz proteini ve prostoglandin üretimini artırır (4).

Daha önce halotan ve izofluranın plazma sitokin düzeylerine etkisi, genel ve rejyonel anestezinin proinflatuvar cevaba etkisi araştırılmıştır(5-6). Halotan ve izofluranın karşılaştırıldığı bir çalışmada IL-2 düzeyleri halotan grubunda düşerken izofluran grubunda arttığı görülmüştür(5). Diğer bir çalışmada ise lokal anestezi grubu ile sevofluran anestezisi alan grupta IL-1 β , IL-8 ve IL-6 düzeylerinin benzer olduğu bulunmuştur(6).

Çalışmamızın amacı, halotan, izofluran ve sevofluranın immün yanıt üzerine etkilerini serum Ig A, Ig G, Ig M, IL-2 ve IL-6 düzeylerine bakarak karşılaştırmaktır.

MATERYAL ve METOD

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi, Cerrahi ve ilaç araştırmaları etik kurulundan izin alındıktan sonra ASA I-II grubu, laparoskopik kolesistektomi geçirecek, 30-60 yaş arası 35 hasta çalışmaya dahil edildi. Endokrin, immün sistem hastalığı, malignansi, kronik inflamatuvar hastalık, immün supresif tedavi alma öyküsü olanlar çalışma dışı bırakıldı.

Tüm hastalara operasyondan 30 dakika önce oral 0.1 mg kg⁻¹ diazepam ile premedikasyon uygulandı. Kullanılan inhalasyon ajanına göre hastalar randomize olarak üç gruba ayrıldı (Grup H=halotan n:12, Grup İ=izofluran n:12, Grup S=sevofluran n:11). Anestezi induksiyonu tüm hastalarda 5 mg kg⁻¹ tiyopental sodyum, 0.1 mg kg⁻¹ veküronyum bromid ve 1 mgr kg⁻¹ fentanil ile gerçekleştirildi. Anestezi idamesi ise kontrollü venti-

lasyon ile %50 N₂O, %50 O₂ ve volatil ajanlardan biri ile sağlandı. Solunan gaz konsantrasyonları halotan grubunda %0.8-1, izofluran grubunda %1-1.2, sevofluran grubunda ise %2-2.5 arasında tutuldu, perioperatif olarak hastalara 3-5 mg kg⁻¹ kristaloid infüzyonu yapıldı.

Vital bulgular, elektrokardiyografi, periferik oksijen saturasyonu ölçümü, kapnografi, noninvaziv sistolik ve diyastolik arter basınç ölçümleri ile monitorize edildi. Hastalardan induksiyon ve cerrahi insizyon öncesi, operasyon bitimi ve postoperatif 24. saatlerde alınan venöz kan örnekleri 4°C'de santrifüj edilip, ayrılan plazma örnekleri -80°C'de dondurulup saklandı. Bu örneklerde Neflovmetri yöntemiyle IgA, IgG ve IgM düzeylerine 'ELISA' (Enzyme Linked-Immuno Sorbent Assay) yöntemiyle, IL-2 (Biosource Cytoscreen™ hIL-2) ve IL-6 (Biosource Cytoscreen™ hIL-6) düzeylerine bakıldı.

Elde edilen verilerin istatistiksel olarak değerlendirilmesi SPSS 10.0 paket istatistik programı ile yapıldı. Değerlendirmede tek yönlü varyans analizi, paired t testi ve tekrarlı ölçümlerde varyans analizi kullanıldı. En küçük anlamlılık sınırı 0.05 olarak kabul edililip, p<0.05 anlamlı, p<0.01 daha anlamlı olarak değerlendirildi.

BULGULAR

Demografik bulgular, ASA sınıflaması, anestezi süresi, induksiyondan cilt insizyonuna ve cilt insizyonundan cerrahi bitimine kadar geçen süre yönünden gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p>0.05) (Tablo I).

Ig A, IgG ve IGM düzeyleri incelendiğinde, her üç grupta da induksiyon öncesi değer ile karşılaştırıldığında insizyon öncesi (p<0.05) ve cerrahi sonunda elde edilen Ig değerlerinin (p<0.01) anlamlı derecede azaldığı, postoperatif 24. saatte ise değerlerin başlangıç değerlerine döndüğü saptandı. Bu azalmanın en az izofluran grubunda, en fazla ise sevofluran grubunda olduğu gözlenmesine rağmen, üç grup karşılaştırıldığında Ig A, IgG ve IGM düzeylerinde gruplar arasında fark bulunmadı (Tablo I).

Tablo I: Demografik özellikler, anestezi, induksiyon-insizyon süresi (indük-insizyon s) ve insizyondan-cerrahi sonuna kadar geçen süreler (dakika) (Ort± SD)

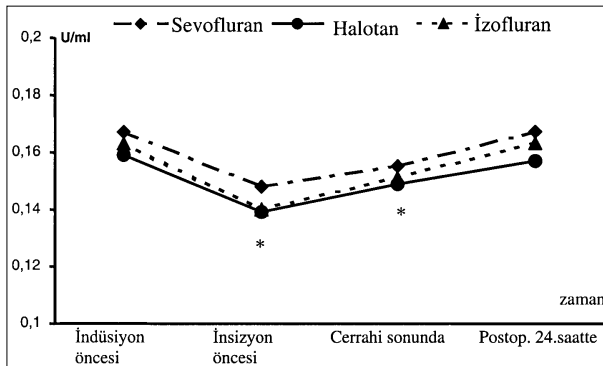
	Grup S (n=11)	Grup H (n=12)	Grup İ (n=12)
Yaş (yıl)	48,36 ± 7,28	49,17 ± 6,62	47,92 ± 7,25
Vücut ağırlığı (kg)	70,82 ± 7,39	69,50 ± 8,48	69,08 ± 7,20
Cinsiyet (E / K)	6/5	6/6	6/6
ASA (I / II)	6/5	6/6	6/6
Anestezi süresi	73,55 ± 8,24	70,92 ± 8,54	71,83 ± 6,74
İndük - insizyon süresi	9,27 ± 2,76	9,00 ± 2,49	8,58 ± 2,23
İnsizyon - cerrahi sonu süresi	64,27 ± 6,13	61,92 ± 6,82	63,25 ± 5,33

Tablo II: Gruplarda gözlenen Ig A, Ig G ve Ig M düzeyleri (mg dL⁻¹) (ort ± SD)

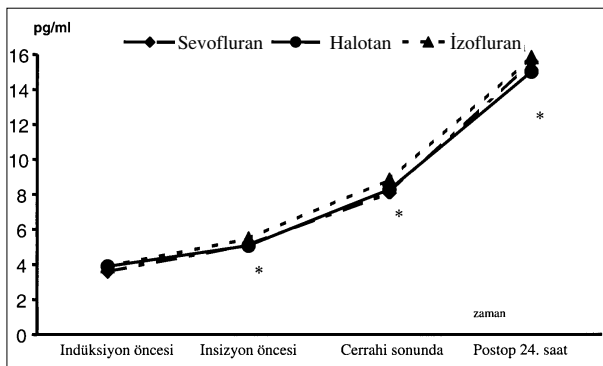
	Grup S	Grup H	Grup İ
Ig A			
İndüksiyon öncesi	151.4 ± 50.16	153.92 ± 46.77	158.33 ± 48.07
İnsizyon öncesi	139.45 ± 49.03 *	145.00 ± 45.79 *	147.17 ± 46.09 *
Operasyon sonrası	132.00 ± 48.26 *	139.25 ± 45.03 *	139.67 ± 45.10 *
Postop. 24. saatte	151.27 ± 50.35	152.25 ± 45.98	158.75 ± 48.93
Ig G			
İndüksiyon öncesi	1201.54 ± 241.86	1225.75 ± 193.15	1235.17 ± 194.02
İnsizyon öncesi	1171.00 ± 235.06 *	1190.08 ± 188.49 **	1199.58 ± 189.91 *
Operasyon sonrası	1153.36 ± 229.74 *	1169.00 ± 181.42 *	1181.33 ± 186.39 *
Postop. 24. saatte	1199.82 ± 240.16	1223.50 ± 192.94	1233.25 ± 192.81
Ig M			
İndüksiyon öncesi	24.91 ± 64.26	207.92 ± 57.84	208.58 ± 57.10
İnsizyon öncesi	192.64 ± 65.13 *	195.75 ± 56.91 *	203.75 ± 63.57 *
Operasyon sonrası	185.27 ± 64.28 *	188.75 ± 56.04 *	194.75 ± 61.40 *
Postop. 24. saatte	24.00 ± 63.82	205.67 ± 57.44	208.25 ± 57.27

* p<0.01; ** p<0.05; İndüksiyon öncesi değer ile karşılaştırıldığında.

IL-2 değerlerinin tüm gruplarda indüksiyon öncesi değere göre, insizyon öncesinde ve cerrahi sonunda belirgin düştüğü (p<0.01), sonra yükselmeye başlatarak postoperatif 24. saatte indüksiyon öncesi değerlere döndüğü gözlemlendi (Şekil 1).



* p<0.01; İndüksiyon öncesi değer ile karşılaştırıldığında
Şekil 1. IL-2 Düzeylerinin Süreye Bağlı Değişimi



* p<0.01; Her üç grupta da indüksiyon öncesi değer ile karşılaştırıldığında
Şekil 2. IL-6 Düzeylerinin Süreye Bağlı Değişimi

IL-6 düzeylerinin ise üç grupta da indüksiyondan sonra artmaya başladığı (p<0.01) ve bu artışın operasyondan 24 saat sonra en yüksek düzeye ulaştığı (p<0.01) gözlemlendi (Şekil 2).

IL-2 ve IL-6 değerlerinde gruplar arası karşılaştırmada hiçbir zaman aralığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0.05).

TARTIŞMA

Günümüzde anestezi ve cerrahi travmanın immün sistemin birçok fonksiyonunu etkilediği bilinmektedir. Bu görüşten yola çıkarak yaptığımız çalışmada farklı volatil anestetik ajanların humoral immün sistem (antikor oluşumu ve sitokinler) üzerine olan etkisi araştırılmıştır.

Anestezinin antikor üretimi ve sensitize B lenfositler üzerine etkisini araştırarak deneysel ve klinik çalışmalar olmakla birlikte sonuçları tartışmalıdır. Halotana maruz bırakılan sıçanlarda, anestezi sonrası 2-6 saat süreyle azalmış antikor sentezi saptanmıştır (7,8). Yine sıçanlarda uzun süreli halotan, azotprotoksit ve pentobarbital maruziyeti antikor sentezini etkilemiştir (9,10). Yapılan bir çalışmada tekrarlayan sevofluran anestezisi sonrasında lökosit ve lenfosit sayılarının azaldığı, makrofaj fonksiyonu ve lenfoproliferatif cevabın korunduğu gözlemlenmiştir (11).

Çeşitli anestetik ajanlar kullanılarak yapılan in vivo çalışmalarda anestezi ve cerrahi kombinasyonunun B lenfosit sayısı ve mitojenlere karşı proliferatif yanıtı azalttığı izlenmiştir (12-13). Anestezinin serum immünglobülinleri üzerine etkileri ise daha az bilinmekte-

dir. Erken postoperatif dönemde serum immünglobülin düzeyi düşük bulunurken, 24 saat sonra bazal değerlere dönmektedir(14). Çalışmamızda her üç grupta da intra-operatif dönemde immünglobülin düzeylerinde belirgin düşme saptanmış, 24 saat sonunda bazal değerlere dönüş olmuştur. Bu sonuç, travmanın humoral immüniteye etkisinin derecesine bağlı olduğunu düşündürmektedir (15).

Laparoskopik kolesistektomi orta dereceli bir cerrahi travma kabul edilmekte ve immün sisteme etkisi 24 saatten fazla sürmemektedir. Ig A'nın biyolojik yarılanma ömrü 6 gün, IgG'nin 20-28 gün, IgM'nin ise 5 gündür (4). Sitokinler immün sistemin haberci molekülleri olup heterojen bir grup proteindir (4). Cerrahi süresince serum immünglobulin konsantrasyonlarındaki düşüş hemodilüsyon, ekstrasvasküler mesafeye protein kaybı ve immün globülin tüketimine bağlı olabilir.

Anestezik ajanların sitokin üretimine etkisi tartışmalıdır. IL-2, T lenfositler için en önemli otokrin ve parakrin büyüme faktörüdür (4). IL-6 ise akut faz yanıt mediatörü ve proinflatuar sitokin olup monosit ve makrofajlardan salınır. IL-6 plazma konsantrasyonu, postoperatif immün yanıtın en hassas sitokin göstergesidir (6). Ayrıca IL-6 düzeyi doku travmasının derecesiyle paralellik gösterir. Shimeda ve ark (16) domuzlarda yaptığı bir çalışmada tek başına anestezinin ve minör cerrahi girişimlerin TNF veya IL-6 düzeylerine etkisi olmadığını göstermiştir. Shenkin ve ark. da (17) maksimum IL-6 yanıtı ile doku travma düzeyi arasında korelasyonu göstermiştir. IL-6 üretimindeki düşüşün travmaya bağlı immün yetmezliğin en önemli göstergelerinden olduğunu düşünülmektedir. Majör travma sonrası immün supresyon temel olarak T hücresi disfonksiyonuna bağlı olup IL-2 sentezinde de bozukluğa yol açar (18). Helmy ve ark. (19), TIVA (propofol+sufentanil) ile yapılan açık ve laparoskopik kolesistektomilerde, IL-2'nin sadece anestezie bağlı olarak belirgin düşüş gösteren tek sitokin olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmada, IL-6 düzeyindeki artışın açık kolesistektomilerde daha belirgin olup, travmanın IL-6 üzerindeki etkisini göstermektedir. Goto ve ark. (6) da lokal anestezi ve sevofluranın da serum sitokin düzeylerini benzer olarak etkilediğini ileri sürmüştür.

Gilliland ve ark. (20) izofluran ve propofolün IL-6 düzeylerini benzer şekilde etkilediğini, ancak propofolün immünosupresif etkisinin daha fazla olduğunu çünkü bir proinflatuar sitokin olan IL-10 düzeyinin propofol grubunda daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Bunun aksine başka bir çalışmada immün fonksiyonlara etkisi açısından araştırıldığında total intravenöz anestezinin daha avantajlı olduğu bulunmuş (21). Helmy ve Al-Attiah (5), halotan grubunda insizyon öncesinde IL-

2 düzeyinde belirgin bir artış izlemişler ve halotanın immünosupresif etkisinin minimal olduğunu göstermişlerdir.

Çalışmamızda IL-6 düzeyi 24 saat sonra maksimal artış göstermiştir. Laparoskopik kolesistektomi orta derecede bir cerrahi travma olduğu için bu beklenen bir sonuçtur. IL-2 düzeyleri her üç grupta da insizyondan önce belirgin düşüş göstermiştir, bu sonuç Helmy ve Al-Attiah'ın (5) bulgularına uymamaktadır. Çünkü bu yazarların çalışmasında halotan grubunda IL-2 düzeyleri düşerken izofluran grubunda arttığı izlenmiştir. Oysa ki bizim yaptığımız çalışmada halotan, izofluran ve sevofluranın IL-2 üzerine etkileri benzer bulunmuştur ve her üçünde de IL-2 düzeyleri indüksiyondan cerrahi insizyona kadar düşmüş, sonrasında anlamlı şekilde yükselmiştir. Bu IL-2'in anesteziden etkilenen tek sitokin olduğunu destekler yöndedir (19).

Sonuç olarak çalışmamızda her üç volatil ajanın da immün yanıtı etkisinin benzer olduğu görüşüne varılmıştır. Anestezik ajanların immün sistem fonksiyonlarına etkisi konusunda yapılacak farklı çalışmalarla daha kesin sonuçlar elde edileceği ve çelişkilerin azalacağını düşünmekteyiz.

Yazışma Adresi: Dr. A. Heves KARAGÖZ

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı
06100 Sıhhiye-ANKARA
E-posta: heves@ada.net.tr

KAYNAKLAR

1. Duncan PG, Cullen BF. Anesthesia and Immunology. Anesthesiology 1976; 45 (5): 522-38.
2. Duncan PG, Cullen BF, Calverly R, Smith NTY, Bone R. Failure of enflurane and halothane anesthesia to inhibit lymphocyte transformation in volunteers. Anesthesiology 1976; 45(6): 661-5.
3. Bruce DL, Wingard DW. Anesthesia and the immune response. Anesthesiology 1971; 34: 271-82.
4. Sheeran P, Hall GM. Cytokines in Anaesthesia. Br J Anaesth 1997; 78: 201-19.
5. Helmy SA, Al-Attiah RJ. The effect of halothane and isoflurane on plasma cytokine levels. Anaesthesia 2000; 55: 904-10.
6. Goto Y, Ho SL, McAdoo J, Fanning NF, Wang J, Redmond HP, Shorten GD. General versus regional anaesthesia for cataract surgery: effects on neutrophil apoptosis and the postoperative proinflammatory state. Eur J Anaesthesiol 2000; 17: 474-80.
7. Humphrey LJ, Wingard DW, Lang R. Effect of halothane on spleen cells. In vitro reversibility of immunosuppression. Surgery 1969; 56: 946-51.
8. Wingard DW. The in vitro effect of halothane on rat splenic lymphocytes. Anesth Analg 1973; 52:73-8.
9. Wingard DW, Lang R, Humphrey LJ. Effect of anaesthesia on immunity. J Surg Res 1967; 7: 430-2
10. Margaria E, Marchiario G, Nadali L. Changes in the antibody response with reference to prolonged treatment with local anaesthetics. Acta Anaesthesiol Scand (suppl) 1996;21-23:610-3.

11. Elena G, Amerio N, Ferrero P, Bay ML, Valenti J, Colucci D, Puig NR. Effects of repetitive sevoflurane anaesthesia on immune response, select biochemical parameters and organ histology in mice. *Lab Anim* 2003; 37(3):193-203.
12. Eskola J, Salo M, Viljaren MK, Ruuskaren O. Impaired B lymphocyte function during open-heart surgery: Effects of anaesthesia and surgery. *Br J Anaesth* 1984; 56: 333-7.
13. Kehlet H, Thomsen M, Kjaer M, Platz P. Postoperative depression of lymphocyte transformation response to microbial antigens. *Br J Surg* 1977; 64: 890-3.
14. Rem J, Nielson OS, Brandt MR, Kehlet H. Release mechanisms of postoperative changes in various acute phase proteins and immunoglobulins. *Acta Chir Scand* 1980; 502: 51-6.
15. Slade MS, Simmons RL, Yunis E, Greenberg LJ. Immunodepression after major surgery in normal patients. *Surgery* 1975; 78: 363-72.
16. Shimada M, Winchurch RA, Belocif S, Robotham JL. Effect of anaesthesia and surgery on plasma cytokine levels. *J Crit Care* 1993; 8: 109-16.
17. Shenkin A, Fraser WP, Series J et al. The serum interleukin-6 response to elective surgery. *Lymphokine Research* 1989; 8: 123-7.
18. Faist E, Markewitz A, Schinkel C, Zimmer S, Ertel W. Trauma induced alterations of cytokine synthesis patterns: mechanisms and modulatory interventions. In: Oppenheim JJ, Rossio JL, Gearing AJH, eds. *Clinical Applications of Cytokines*. New York: Oxford University Press, 1993: 337-45.
19. Helmy SA, Wahby MAM, EL-Nawaway M: The effect of anaesthesia and surgery on plasma cytokine production. *Anaesthesia* 1999; 54: 733-8.
20. Gilliland HE, Armstrong MA, Carabine U, McMurray TJ. Choice of anaesthetic maintenance technique influences the antiinflammatory cytokine response to abdominal surgery. *Anesth Analg* 1997;85:1394-8.
21. Schneemilch CE, Bank U. Release of pro- and anti-inflammatory cytokines during different anesthesia procedures. *Anaesthesiol Reanim* 2001;26(1):4-10.