

## Klinik Çalışma

# Bronkoalveolar Lavaj (Bal) Sıvısındaki Nötrofillerin Kemotaktik Fonksiyonları Üzerine Sevofluran, Desfluran ve Propofol Anestezisinin Etkileri

Cevdet Acat, Atilla Erol, Ahmet Topal, Ruhiye Reisli, İsmail Reisli\*, Şeref Otelcioğlu

S.Ü. Meram Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon, Çocuk Allerji ve İmmunoloji\* Anabilim Dalları, Konya

### ÖZET

**Amaç:** Desfluran, sevofluran veya propofol ile gerçekleştirilen anestezi uygulamasının, bronkoalveolar lavaj (BAL) materyalindeki nötrofillerin kemotaktik fonksiyonları üzerine olan etkilerini akımsitometri yöntemi ile değerlendirmeyi amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** ASA I grubu, 18-40 yaş arasında, 30 hasta rasgele üç gruba (Grup D=Desfluran, Grup S=Sevofluran, Grup P=Propofol) ayrıldı. Hastalar diazepam ve atropin ile premedike edildi. Hastaların sistolik ve diastolik arter basıncı, oksijen saturasyonu ve end-tidal CO<sub>2</sub> değerleri ile desfluran ve sevofluranın minimum alveoler konsantrasyon ve % değerleri kaydedildi. Anestezi indüksiyonunda tüm hastalara 2-3 mg kg<sup>-1</sup> propofol 1 mg kg<sup>-1</sup> fentanil ve 0.6 mg kg<sup>-1</sup> rokuronyum bromür uygulandı. Anestezi idamesinde inhalasyon ajanları 1-1,5 MAC olacak şekilde, propofol infüzyonu ise, 12 mg kg<sup>-1</sup> dozunda başlanıp 9, 6 ve sonunda 4 mg kg<sup>-1</sup> dozuna düşürülerek uygulandı. Fiberoptik bronkoskopi ile indüksiyondan ve operasyon bitiminden hemen sonra bronkoalveolar lavaj yapıldı. Elde edilen BAL örneklerindeki nötrofillerin, bazal (BAHO) ve N-formil-met-leu-phe (fMLP) ile uyarılmış (UAHO) aktive hücre oranları akım sitometrik yöntemle ölçüldü.

**Bulgular:** Hastaların demografik özellikleri, anestezi/cerrahi süreleri ve hemodinamik bulgular gruplar arasında benzerdi. Grup P'de propofol verilmeden önceki bazal aktive hücre oranları (BAHO), propofol uygulaması sonrası BAHO ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti. Propofol anestezi sonrasında N-formil-met-leu-phe (fMLP) ile uyarılmış aktive hücre oranları (UAHO), BAHO'na göre anlamlı olarak daha yüksekti. Grup D'de desfluran anestezi sonrasında UAHO'ları, BAHO'larına göre anlamlı olarak daha yüksekti. Grup S'de sevofluran verilmesinden önce ve sonra, BAHO ve UAHO arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

**Sonuç:** Bu çalışmanın sonuçları BAL nötrofillerinin kemotaksi fonksiyonu üzerine en az etkili ajanın sevofluran olduğunu göstermiştir.

**Anahtar kelimeler:** Akım sitometri, anestezikler, bronkoalveolar lavaj, kemotaksi

### SUMMARY

**The Effects of Sevoflurane, Desflurane and Propofol on Chemotactic Functions of Neutrophils in Bronchoalveolar Lavage**

**Aim:** We aimed to investigate the effects of anesthesia with desflurane, sevoflurane or propofol on chemotactic activity of neutrophils in bronchoalveolar lavage (BAL) material using with flow cytometry.

**Materials and Methods:** The study includes thirty patients ages ranging from 18 to 40 with ASA class I. The patients were divided into three group (Group D=Desflurane, Group S=Sevoflurane, Group P=Propofol). All patients were premedicated with diazepam and atropin. Systolic and diastolic blood pressure, oxygen saturation, end-tidal CO<sub>2</sub> values and minimum alveolar concentration of desflurane and sevoflurane were recorded. 2-3 mg kg<sup>-1</sup> propofol, 1 mg kg<sup>-1</sup> fentanyl and 0.6 mg kg<sup>-1</sup> rocuronium bromur were administered to all patients in the induction of anesthesia. The anesthesia was maintained with inhalation agent (1-1.5 MAC) or propofol (the starting dose 12 mg kg<sup>-1</sup> of propofol infusion was reduced to 9, 6 and a final 4 mg kg<sup>-1</sup>). Bronchoalveolar lavage was performed immediately after induction of anesthesia and surgical procedure by fiberoptic bronchoscopy. The basal active cell ratios (BACR) and N-formyl-met-leu-phe (fMLP)-stimulated active cell ratios before and after anesthesia were determined by flow cytometry in BAL neutrophils.

**Results:** Demographic properties, durations of anesthesia and surgery and hemodynamic parameters were similar between the groups. In group P, the basal active cell ratios (BACR) before administration of propofol compared to the BACR after administration of propofol were high. After propofol anesthesia, the fMLP-stimulated active cell ratios (SACR) were significantly higher than the BACR. In group D, after desflurane anesthesia the SACR were significantly higher than the BACR. In group S before and after administration of sevoflurane, there were no statistically significant difference between BACR and SACR.

**Conclusion:** This study showed that sevoflurane was the least effective agent on chemotaxis of BAL neutrophils.

**Key words:** Flow cytometry, anesthetics, bronchoalveolar lavage, chemotaxis

**Alındığı Tarih:** 12 Temmuz 2007

**Kabul Tarihi:** 09 Aralık 2007

**Yazışma adresi:** Dr. Atilla Erol, S.Ü. Meram Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Konya  
e-mail:

Anestezinin tıp alanına girmesinden bu yana, anestezi ajanların vücutta enfeksiyona karşı savunma mekanizmasını etkilediği bilinmektedir.

Endotrakeal entübasyon ve mekanik ventilasyonla, pulmoner enfeksiyon gelişimindeki birinci fizyolojik bariyer olan burun ve farenks bypass edilmektedir. Böylece pulmoner defansta ikinci önemli bariyer olan alveolar hücrelerin önemi ön plana çıkmaktadır. Bazı intravenöz ve inhalasyon anesteziplerinin alveolar hücrelerin immün fonksiyonlarını etkilediğini, bu hücrelerin sitotoksik ve fagositik yanıtlarını suprese ettiğini bildiren çalışmalar mevcuttur. Anestezi sırasında zaman bağımlı pulmoner değişiklikleri gösteren çalışma sayısı azdır. Bu çalışmada kullanılan ajanların, bronkoalveolar lavaj (BAL) sıvısındaki nötrofillerin kemotaksi fonksiyonları üzerine olan etkilerini akım sitometri yöntemiyle araştıran bir çalışmaya ise, literatürde rastlanmamıştır.

Bu çalışmada amacımız desfluran, sevofluran ve TİVA (Total İntravenöz Anestezi) anestezi uygulanan orta süreli plastik cerrahisi vakalarından fiberoptik bronkoskopi ile alınan bronkoalveolar lavaj (BAL) materyalindeki nötrofillerin, mikroorganizmaya doğru hareketini (kemotaksi) migratest yöntemi ile akımsitometrik olarak değerlendirmektir.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Etik kurul izni ve hastaların yazılı onamları alındıktan sonra, anestezi süresinin yaklaşık 120 dk. olacağı düşünülen, plastik ve rekonstruktif cerrahi planlanan, ASA-I grubunda, 18-40 yaşları arasında 30 hasta çalışmaya dahil edildi. Malign ya da kronik inflamatuvar hastalığı, anemisi, kardiovasküler, renal, hepatik, endokrin ya da immün sistem hastalığı olan, benzodiazepin ya da opioidlerin suistimali veya bunlar ile kronik tedavi öyküsü olan hastalar çalışmaya alınmadı.

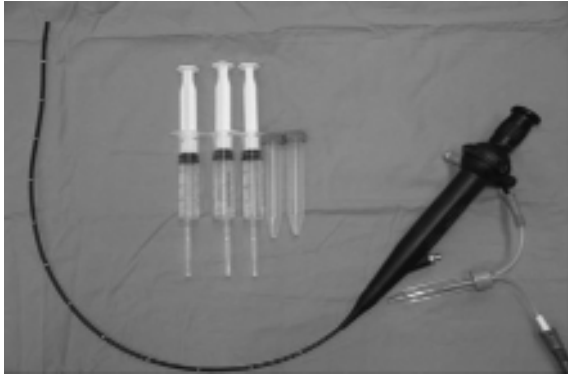
Hastalar rasgele desfluran (Grup D, n=10), se-

vofluran (Grup S, n=10) veya propofol (Grup P, n=10) gruplarından birine ayrıldı. Operasyondan 60 dk. önce im 10 mg diazepam ve 0.5 mg atropin ile premedike edilerek operasyon odasına alınan hastaların EKG, noninvazif sistolik arter basıncı (SAB), diastolik arter basıncı (DAB) ve periferik oksijen saturasyonu (SpO<sub>2</sub>) monitörize edildi. Periferik damar yolu 20 G intraket ile açıldıktan sonra anestezi indüksiyonuna başlandı. Hastaların SAB, DAB, SpO<sub>2</sub> ve end-tidal CO<sub>2</sub> (ETCO<sub>2</sub>) değerleri ile desfluran ve sevofluranın minimum alveoler konsantrasyon (MAC) ve % değerleri; başlangıç, 10., 20., 30., 40., 50., 60., 70., 80., 90., 100., 110. ve 120. dk.'larda kaydedildi. Tüm gruplarda anestezi indüksiyonunda 2-3 mg kg<sup>-1</sup> propofol (Propofol 1 % Fresenius Kabi ®), 1 mcg kg<sup>-1</sup> fentanil (Fentanyl citrat USP Abbott®) ve 0,6 mg kg<sup>-1</sup> rokuronyum bromür (Esmeron Organon®) uygulandı. Hastalar, yeterli anestezi derinliği ve kas gevşemesi sağlandıktan sonra entübe edilerek 8-10 ml kg<sup>-1</sup> tidal volüm, 10-12 /dk. frekans, 4 cm H<sub>2</sub>O PEEP (Ekspiryum sonu pozitif basınç) ve 15-20 cmH<sub>2</sub>O pik havayolu basıncı ile end tidal karbondioksit 30-35 mm-Hg olacak şekilde otomatik (Drager Primus) olarak ventile edildiler.

Anestezi idamesinde inhalasyon ajanları 1-1.5 MAC olacak şekilde (Grup D'de % 6-9, Grup S'de % 2-3) verildi. Grup P'de ise propofol infüzyonu 12 mg kg<sup>-1</sup> dozunda başlanarak 20 dk. sonra 9 mg kg<sup>-1</sup>, 40 dk. sonra 6 mg kg<sup>-1</sup> ve 60 dk. sonra 4 mg kg<sup>-1</sup> dozuna düşürülerek uygulandı. Anestezi idamesinde tüm hastalara % 50 O<sub>2</sub> - % 50 kuru hava karışımı total akım 4 L dk<sup>-1</sup> olacak şekilde verildi. Gereğinde rokuronyum, 0.2 mg kg<sup>-1</sup> dozunda ilave edildi. Operasyon sırasında, olgularda kalp hızı ve/veya SAB'da kontrol değerinin % 20'si kadar artış olması yüzeysel anestezi bulguları olarak kabul edildi ve olgulara 1 mcg kg<sup>-1</sup> fentanil eklendi.

Her kullanım öncesinde dezenfekte edilen fleksibl fiberoptik bronkoskop (Karl Storz 11302 BD1) entübasyon tüpünün içinden asepsi ve an-

tisepsiye uygun şartlarda geçirilerek sağ ve/veya sol bronş distallerine kadar ilerletildi. Fiberoptik bronoskop ile havayollarına % 0.9 izotonik verilerek irrigasyon yapıldı ve lavaj sıvısı hafif emilim ile hazneli aspiratör tüpüne (suction catheter-Romsons®) alındı (Resim 1). Bu işlem, anestezi indüksiyonundan hemen sonra ve operasyon bitiminde olmak üzere iki kez yapıldı. Verilen % 0.9 izotonik miktarı hiçbir hastada total 100 mL'yi geçmedi. BAL işlemi ile elde edilen numuneler, steril tüplere konularak vakit geçirilmeden immunoloji laboratuvarına gönderildi. Gönderilen tüpler 1.100 devirde 10 dk. santrifüj edildi. Tüplerin diplerindeki çökeltiden nötrofiller ayrıştırıldı. BAL örneğinden elde edilen nötrofillerin bazal aktive hücre oranları (BAHO) akım sitometrik yöntemle ölçüldükten sonra nötrofiller, kemotaktik fonksiyonlarının değerlendirilmesi için N-formil-met-leu-phe (fMLP) ile uyarıldılar. Otuz dk.'lık inkübasyon sonrası nötrofillerin uyarılmış aktive hücre oranları (UAHO) akım sitometrik analizle (BD FACS Calibur II, USA) ölçüldü. Bu yöntem ile propofol, desfluran ve sevofluran anestezilerinden önce ve sonra alınan BAL örneklerinde BAHO ve UAHO'ları tek tek değerlendirildi. Bu çalışmada migratest (Becton Dickenson) kiti kullanılmıştır. Yöntemin CV (%) ortalaması 0.2'dir.



Resim 1. Karl Storz (11302 BD1) fleksibl fiberoptik bronoskop ve ona bağlı hazneli aspiratör tüpü (suction catheter-Romsons®).

Hastalar postoperatif dönemde bulantı-kusma, ateş ve solunum sorunları açısından izlendi.

İstatistiksel analiz için "SPSS 13,0" programı kullanıldı. Bu çalışmada bakmış olduğumuz değişkenlere ait değerler "ortalama±standart sapma" olarak verildi. P değerinin 0.05'den küçük olması anlamlı olarak kabul edildi. Yaş, ağırlık, boy, anestezi süreleri için Kruskal-Wallis testi, cinsiyet için Chi-Square testi, preoperatif ve postoperatif fMLP ile uyarılmış ve/veya bazal aktive hücre oranlarının değerlendirilmesinde Wilcoxon-Signed Ranks test kullanıldı.

## BULGULAR

Gruplar arasında yaş, ağırlık, cinsiyet, anestezi ve cerrahi süresi bakımından anlamlı farklılık yoktu (Tablo 1). İntraoperatif olarak kullanılan fentanil dozları, kalp hızı, arteriyel basınç, oksijen saturasyonu (SpO<sub>2</sub>), end-tidal karbondioksit ve yapılan cerrahi müdahale tipleri de gruplar arasında benzerdi. Operasyon sırasında vakaların hiçbirinin kan veya plazma transfüzyonuna gereksinimi olmamıştır.

Tablo 1. Hastaların demografik verileri ve anestezi süreleri.

|                       | Desfluran<br>(Grup D) | Sevofluran<br>(Grup S) | Propofol<br>(Grup P) |
|-----------------------|-----------------------|------------------------|----------------------|
| Yaş (yıl)             | 32.9±9.01             | 30.10±8.40             | 33.10±8.80           |
| Ağırlık (kg)          | 66.6±11.45            | 72.3 ±10.41            | 68.6±11.47           |
| Boy (cm)              | 168±7                 | 170±7                  | 166±7                |
| Cinsiyet (E/K)        | 5/5                   | 8/2                    | 6/4                  |
| Anestezi süresi (dk.) | 129.5±9.56            | 130.5±10.66            | 129.5±9.85           |

Grup P'de propofol verilmeden önceki bazal aktive hücre oranları (BAHO), iki saatlik propofol uygulaması sonrası bazal aktive hücre oranları ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti ( $p<0.05$ ). Grup P'de propofol anestezisi sonrasında fMLP ile uyarılmış aktive hücre oranları (UAHO), bazal aktive hücre oranlarına göre anlamlı olarak daha yüksekti ( $p<0.05$ ). Grup P'de propofol anestezisi verilmeden önceki fMLP ile uyarılmış ve bazal aktive hücre oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı. Aynı şekilde propofol anestezisi öncesi ile sonrası arasında fMLP ile

**Tablo 2. Propofol anestezisi öncesi ve sonrası FSC sinyal ortalama değerleri ve aktive hücre oranları.**

|                    | ORTALAMA ± STANDART SAPMA     |              |                               |            |
|--------------------|-------------------------------|--------------|-------------------------------|------------|
|                    | FSC sinyal ortalama değerleri | BAHO (%)     | FSC sinyal ortalama değerleri | UAHO (%)   |
| İndüksiyon sonrası | 685.60±66.26                  | 0,23±0.12*   | 677.50±89.10                  | 0.25±0.15  |
| Operasyon sonrası  | 651.00±93.90                  | 0.128±0.07*# | 638.00±79.08                  | 0.36±0.23# |

BAHO: Bazal aktive hücre oranları

UAHO: fMLP ile uyarılmış aktive hücre oranları

\*, # P&lt;0.05

**Tablo 3. Desfluran anestezisi öncesi ve sonrası FSC sinyal ortalama değerleri ve aktive hücre oranları.**

|                    | ORTALAMA ± STANDART SAPMA     |            |                               |            |
|--------------------|-------------------------------|------------|-------------------------------|------------|
|                    | FSC sinyal ortalama değerleri | BAHO (%)   | FSC sinyal ortalama değerleri | UAHO (%)   |
| İndüksiyon sonrası | 630.60±45.09                  | 0.25±0.21  | 575.20±107.41                 | 0.23±0.21  |
| Operasyon sonrası  | 605.20±106.64                 | 0.28±0.15* | 575.90±116.30                 | 0.38±0.21* |

BAHO: Bazal aktive hücre oranları

UAHO: fMLP ile uyarılmış aktive hücre oranları

\* P&gt;0.05

**Tablo 4. Sevofluran anestezisi öncesi ve sonrası FSC sinyal ortalama değerleri ve aktive hücre oranları.**

|                    | ORTALAMA ± STANDART SAPMA     |           |                               |           |
|--------------------|-------------------------------|-----------|-------------------------------|-----------|
|                    | FSC sinyal ortalama değerleri | BAHO (%)  | FSC sinyal ortalama değerleri | UAHO (%)  |
| İndüksiyon sonrası | 615.40±75.32                  | 0.33±0.27 | 620.30±89.44                  | 0.41±0.28 |
| Operasyon sonrası  | 604.60±95.02                  | 0.36±0.19 | 619.10±117.66                 | 0.46±0.23 |

BAHO: Bazal aktive hücre oranları

UAHO: fMLP ile uyarılmış aktive hücre oranları

\* P&gt;0.05

uyarılmış aktive hücre oranları bakımından da istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (Tablo 2).

Grup D’de desfluran anestezisi sonrasında fMLP ile uyarılmış aktive hücre oranları, bazal aktive hücre oranlarına göre anlamlı olarak daha yüksekti (p<0.05). Grup D’de desfluran anestezisi verilmeden önceki fMLP ile uyarılmış ve bazal aktive hücre oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı. Desfluran öncesi bazal aktive hücre oranları ile desfluran uygulaması sonrası bazal aktive hücre oranları ara-

sında anlamlı fark yoktu. Aynı şekilde desfluran anestezisi öncesi ile sonrası arasında fMLP ile uyarılmış aktive hücre oranları bakımından da istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (Tablo 3).

Grup S’de sevofluran anestezisi verilmeden önceki fMLP ile uyarılmış ve bazal aktive hücre oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı. Aynı grupta sevofluran anestezisi sonrasında da fMLP ile uyarılmış ve bazal aktive hücre oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı. Sevofluran öncesi bazal

aktive hücre oranları ile sevofluran uygulaması sonrası bazal aktive hücre oranları arasında anlamlı fark yoktu. Aynı şekilde sevofluran anestezisi öncesi ile sonrası arasında fMLP ile uyandırılmış aktive hücre oranları bakımından da istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (Tablo 4).

Her üç grupta da anestezi öncesi ve sonrası ölçülen FSC (ileri saçılım) sinyali ortalama değerleri benzerdi (Tablo 2, 3 ve 4).

## TARTIŞMA

Anestezi ve cerrahi, akut ve multifaktöriyel olarak immun sistem fonksiyonlarını değiştirmektedir <sup>(1)</sup>. Anestezik ajanların ve cerrahinin, immun mekanizmalar üzerine direkt ve hormonlar tarafından yönlendirilmiş immunodepresan etkileri olabileceği pek çok çalışma ile gösterilmiştir. Bu immünodepresan etkiler, cerrahi sonrası dönemde infeksiyon gelişiminde ve kanser cerrahisi sonrası malign hücre yayılımında rol oynayabilmektedir <sup>(2)</sup>.

Nötrofiller, non-spesifik hücresel immunitenin bir komponenti olarak antibakteriyel savunma mekanizmasında çok önemli bir rol oynarlar. Mikrobiyal invazyona nötrofil yanıtı, kemotaksi, adherans, fagositoz ve hücre içi öldürmeyi kapsar <sup>(3)</sup>. Çalışmamızda bu yanıtlardan enfeksiyona karşı vücudun non-spesifik savunmasında en erken cereyan eden olaylardan biri olan nötrofil kemotaksisi (migrasyon) üzerinde durulmuştur. Çünkü fagositik lökositlerin kemotaktik yanıtı, enfeksiyona karşı savunmanın temel basamağıdır.

BAL ile elde edilen nötrofillerin kemotaktik fonksiyonları üzerine, propofol, desfluran ve sevofluranın etkileri ilk defa bu akım sitometrik çalışmada değerlendirilmiştir. Çalışmamızda propofol, iki saatin sonunda bazal aktive hücre oranlarında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalmaya neden olmuştur. Hücre oranlarındaki azalmaya karşılık, propofol anestezisi sonrası-

da nötrofillerin fMLP ile uyarılabilirlikleri anlamlı olarak artmıştır. Desfluran ve sevofluran gruplarında bu ajanların kullanımı, preoperatif bazal ya da fMLP ile uyarılmış aktive hücre oranları, postoperatif bazal ya da fMLP ile uyarılmış aktive hücre oranlarıyla kıyaslandığında anlamlı bir değişikliğe neden olmamıştır. Desfluran kullanımı sonrasında nötrofillerin fMLP ile uyarılabilirlikleri anlamlı olarak artarken, sevofluran ile değişiklik gözlenmemiştir. Bu sonuçlar BAL nötrofillerinin kemotaksi fonksiyonları üzerine sevofluran anestezisinin herhangi bir etkisi olmadığını göstermiştir.

İnsan immun sistemine anestezik ajanların etkileri üzerine birçok çalışma vardır. Fakat çalışmaların çoğunda çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Bu farklılıklar metodoloji ile ilgilidir <sup>(4)</sup>.

Nötrofil aktivitesi üzerine propofolün inhibitör etkileri ile ilgili çeşitli raporlar vardır. Bu raporların çoğunda propofolün klinik olarak kullanılan konsantrasyonlarda nötrofil aktivitesini inhibe ettiği gösterilmiştir. Nötrofil fonksiyonları üzerine anestezik ilişkili immunodepresif etkilerden farklı patofizyolojik mekanizmalar sorumlu tutulmaktadır. Nötrofillerde intraselüler kalsiyum konsantrasyonunun azalması propofole ait önemli bir fonksiyonel inhibisyon mekanizmasıdır <sup>(5)</sup>.

Nagata ve ark. <sup>(6)</sup> sağlıklı gönüllülerin tam kanlarından izole ettikleri nötrofillerin kemotaktik fonksiyonları üzerine propofolün etkilerini araştırdıkları çalışmalarında, propofolün klinik dozlarında fMLP ile stimüle edilmiş nötrofil kemotaksisini inhibe ettiğini göstermiştir. Skoutelis ve ark. <sup>(7)</sup>'nin in vitro çalışmalarında polimorfonükleer lökositlerin kemotaktik fonksiyonları üzerine propofolün direkt inhibitör etkileri olduğu rapor edilmiştir. Jensen ve ark. <sup>(8)</sup> gönüllülerin venöz kanlarından elde ettikleri nötrofillerin randomize ve kemotaktik hareketleri üzerine propofolün etkilerini in vitro olarak çalışmışlar ve propofolün klinik uyumlu dozlarda nötrofil

migrasyonunu deprese ettiğini rapor etmiştir. Katsuya ve ark. <sup>(3)</sup>, heparinize venöz kandan elde ettikleri nötrofillerin fonksiyonları üzerine propofolün etkilerini in vitro bir sistem kullanarak araştırmıştır. Nötrofil kemotaksisini belirlemede modifiye Boyden chamber kullandıkları çalışmalarında, propofolün klinik uyumlu dozlarda nötrofillerin kemotaksi, fagositoz ve reaktif oksijen türleri üretimini baskıladığını rapor etmişlerdir.

Propofolün, nötrofillerin-hücre çatısında değişiklik ve kemotaksi için temel teşkil eden polarizasyonlarını da inhibe ettiği in vitro olarak gösterilmiştir <sup>(9)</sup>.

Çalışmamızda, literatürdeki çalışmalardan farklı olarak nötrofiller BAL ile elde edilmiş olup, gerekli analizler de akımsitometrik olarak yapılmıştır. Çalışma sonuçlarımıza göre propofolün anestezi sonrasında aktif nötrofillerin yüzdesi üzerine olan baskılayıcı etkisi gözlenmiş, ancak orantısız düzeyde kalmış ve kemotaksi fonksiyonunu etkilememiştir. BAL içinde yer alan nötrofiller aktif olarak görünmeseler bile, fMLP gibi kemotaksiyi uyarıcı bir ajan ile karşılaşınca, kemotaksi fonksiyonu göstermişlerdir. Bu bulgu aslında aktif gibi görünmeyen nötrofillerin, fonksiyonel olarak en azından kemotaktik fonksiyon için, normal olduklarının ispatıdır. Aynı zamanda bir hücrenin görünümünden çok, fonksiyonunun değerlendirilmesi gerektiğinin bir işaretidir. Yani bir ilacın etkisini değerlendirmek için morfolojik değerlendirmelerin yapıldığı in vitro araştırmalardan daha çok mümkünse in vivo, fonksiyonel araştırmaların yapılmasının önemini göstermektedir.

Volatil anesteziklerin immun etkileri ile ilgili bilgiler, çoğunlukla yapılan in vitro çalışmalardan elde edilmiştir. Bilgilerin çoğu volatil anesteziklerin, doza bağımlı olarak nötrofil fonksiyonlarını inhibe ettiği, periferik kan mononükleer hücrelerinde sitokin salınımını suprese ettiği, lenfosit proliferasyonunu azalttığı ve lenfosit

apoptozisine neden olduğu yönündedir <sup>(1)</sup>.

Nötrofil hareket fonksiyonlarına, inhalasyon anestetiklerinin etkilerine yönelik birkaç çalışma yapılmıştır. Moudgil ve ark. <sup>(10)</sup> halotan, trikloretilen, dietil eter ve metoksifluranın insan nötrofillerinin, kemoatraktan ajana (kazein) doğru hareketini inhibe ettiklerini göstermiştir. Bir başka in vitro çalışmada nitroz oksit, metoksifluran, halotan ve enfluran nötrofillerin kazeine doğru hareketini deprese ederlerken, izofluran nötrofil kemotaksisini etkilememiştir <sup>(11)</sup>. Volatil anestezikler ile gözlenen kemotaksi depresyon derecesi, bu ajanların lipit solubiliteleri ile paralellik göstermektedir <sup>(8,11)</sup>. Goto ve ark. <sup>(12)</sup> yetişkin Yeni Zelanda tavşanından elde ettikleri nötrofillerin kemotaktik fonksiyonları üzerine izofluran ve halotanın etkilerini çalışmışlar ve kemoatraktan kazeine doğru nötrofil hareketinin % 1.6 izofluran ile arttığını, % 1 halotane ile değişmediğini rapor etmiştir. Literatürde sevofluran veya desfluranın BAL ile elde edilen nötrofillerin kemotaktik fonksiyonları üzerine etkilerinin araştırıldığı akım sitometrik bir çalışmaya rastlanamamıştır.

İmmün sistem üzerine en az olumsuz etkisi olduğu savunulan inhalasyon ajanının sevofluran olduğu, sevofluranın katarakt cerrahisini takiben klinik uyumlu konsantrasyonlarda nötrofil apoptoz hızını, sitokin konsantrasyonu (IL-8, TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ ) ya da nötrofil sayılarını etkilemediği gösterilmiştir <sup>(13)</sup>. Literatür bilgileri ile uyumlu olarak sevofluran, bu çalışmada BAL nötrofillerinin hem aktif hücre oranlarına hem de kemotaktik fonksiyonlarına en az etkili ajan olarak saptanmıştır.

Desfluranın, nötrofillerin kemotaktik fonksiyonuna üzerine arttırıcı etkisi olması, bu ajanın akciğerlerde inflamatuvar süreçle sonuçlanabilecek, bir anestezi uygulanmasına yol açacağına işaret olabilir. Bu nedenle desfluran, irritatif bir inhalasyon anesteziye neden olabilir. Desfluranın anestezi indüksiyonunda oluşturabileceği

öksürük ve bronkospazmın bu bulgu ile açıklanabileceğini düşünüyoruz.

Yapılan in vivo çalışmalarda temel güçlük anestezi ajanına özgün olan etkiler ile çok sayıdaki intraoperatif faktörün etkilerini birbirinden ayırmaktır. Bu faktörler arasında cerrahi tipi, cerrahi süresi, kan veya plazma infüzyonları, yandaş hastalıklar, mekanik ventilasyon, bazal immünolojik durum ve beslenme durumu vardır <sup>(1)</sup>. Çalışmamıza herhangi bir yandaş hastalığı olmayan ASA I hastalar dahil edilmiş olup, yapılan cerrahi müdahale tipleri bakımından gruplar arasında bir farklılık yoktu. Operasyon sırasında vakalarımızın hiçbirinde kan veya plazma transfüzyon gereksinimi olmamıştır. Ortalama iki saat süren operasyonlar boyunca hastalarımızın tamamı, mekanik ventilasyonun etkilerini ekarte edebilmek için 8-10 ml kg<sup>-1</sup> tidal volüm, 10-12 /dk. frekans, 4 cmH<sub>2</sub>O PEEP, 15-20 cmH<sub>2</sub>O pik havayolu basıncı ile end tidal karbondioksit 30-35 mmHg olacak şekilde ventile edilmişlerdir.

Azot protoksit kompleman 5a ile uyarılan nötrofillerin oksidatif yanıtını, yanıt veren nötrofillerin yüzdesini ve hidrojen peroksit yapımını azaltır <sup>(13)</sup>. Bu nedenle çalışmamızda N<sub>2</sub>O olası immün depresif etkisini ve % 100 O<sub>2</sub>'nin toksik etkilerini ekarte edebilmek için % 50-50 O<sub>2</sub>-hava karışımı kullanılmıştır.

Sonuç olarak, propofol iki saatlik uygulama ile bazal aktive hücre oranlarında azalmaya neden olurken, nötrofillerin fMLP ile uyarılabilirliklerini arttırmıştır. Sevofluran, preoperatif ve postoperatif aktive hücre oranlarında veya nötrofillerin uyarılabilirliklerinde herhangi bir değişime neden olmazken, desfluran kullanımıyla nötrofillerin fMLP ile uyarılabilirlikleri artmıştır. Bu

çalışma, BAL nötrofillerinin kemotaksi fonksiyonu üzerine en az etkili ajanın sevofluran olduğunu göstermiştir.

## KAYNAKLAR

1. **Homburger JA, Meiler SE.** Anesthesia drugs, immunity, and long-term outcome. *Curr Opin Anaesthesiol* 2006; 19:423-428.
2. **Çelebioğlu B, Özer E.** Anestezi ajanlar ve immün sistem. *Anestezi Dergisi* 2003; 11(4):235-241.
3. **Katsuya M, Hirohiko A, Kahoru N, et al.** Propofol Inhibits Human Neutrophil Functions. *Anesth Analg* 1998; 87:695-700.
4. **Davidson AH, Boom SJ, Pearsall FJ, et al.** Comparison of the effects of four iv anaesthetic agents on polymorphonuclear leucocyte function. *Br J Anaesth* 1995; 74:315-318.
5. **Kelbel I, Weiss M.** Anaesthetics and immune function. *Curr Opin Anaesthesiol* 2001; 14:685-691.
6. **Nagata T, Kansha M, Irita K, et al.** Propofol inhibits FMLP-stimulated phosphorylation of p42 mitogen-activated protein kinase and chemotaxis in human neutrophils. *Br J Anaesth* 2001; 86:853-858.
7. **Skoutelis A, Lianou P, Papageorgiou E, et al.** Effects of propofol and thiopentone on polymorphonuclear leucocyte functions in vitro. *Acta Anaesthesiol Scand* 1994; 38(8):858-862.
8. **Jensen AG, Dahlgren C, Eintrei C.** Propofol decreases random and chemotactic stimulated locomotion of human neutrophils in vitro. *Br J Anaesth* 1993; 70:99-100.
9. **O'Donnell NG, McSharry CP, Wilkinson PC, et al.** Comparison of the inhibitory effect of propofol, thiopentone and midazolam on neutrophil polarization in vitro in the presence or absence of human serum albumin. *Br J Anaesth* 1992; 69:70-4.
10. **Moudgil GC, Allan RB, Russel RJ, et al.** Inhibition, by anaesthetic agents, of human leucocytis locomotion towards chemical attractant. *Br J Anaesth* 1977; 49(2):97-105.
11. **Moudgil GC, Gordon J, Forrest JB.** Comparative effects of volatile anaesthetic agents and nitrous oxide on human leucocyte chemotaxis in vitro. *Can Anaesth Soc J* 1984; 31(6):631-637.
12. **Goto Y, Ho SL, McAdoo J, et al.** General versus regional anaesthesia for cataract surgery: effects on neutrophil apoptosis and the postoperative proinflammatory state. *Eur J Anaesthesiol* 2000; 17(8):474-480.
13. **Dagan D, Segal S.** Effect of anaesthesia on the immune system suppression of the immunogenic capacity of macrophages and lymphocyte transformation. *Immunol Invest* 1989; 18:975-9.