

## Anestezi ve immun sistem

Mustafa ALTINDIŞ\*, Selmin ÖKESLİ\*\*

\* S.Ü.T.F. Hastanesi, Mikrobiyolog \*\* S.Ü.T.F. Anestezi ve Reanimasyon Anabilim Dalı

Gerek anestezi gerekse cerrahi girişimin savunma sistemi üzerine olan etkisi, günümüzde hasta ve anestezi uzmanları açısından önem kazanmıştır. Ameliyat sonrası hastalarda görülen immun değişikliklerin çoğu, ya anestezi ajanlarının direkt etkisi ile ya da bu ilaçların cerrahi travma ve endokrin cevaba katkıda bulunması sonucu ortaya çıkmaktadır. Cerrahinin etkisi, operasyonun boyutu ve bireyin stres cevabına göre değişirken; anestezinin etkisi, stres cevabın kırılma düzeyi, bireyin immun durumu, anestezi ajanla karşılaşma süresi, kullanılan preparatın kimyasal yapısı ve anestezi yöntemine göre değişebilmektedir (1,2,3). Yapılan birçok çalışmada postoperatif dönemde görülen immüno depresyondan cerrahi kaynaklı stresin sorumlu olabileceği öne sürülmüş olmasına karşın, bazı invitro çalışmalarda anestezi ajanlarının da etkisi olduğu gözlenmiştir. Yapılan in vivo çalışmalarda temel güçlük, anestezi ajanına özgül olan etkiler ile çok sayıda intraoperatif faktörün etkilerini (cerrahinin tipi-süresi, vücut ısısı, kan ve plazma infüzyonları, diğer hastalıklar, bazal immünolojik durum, beslenme) ayırmaktır (4,5).

### 1. İMMUN SİSTEM

İmmun sistem, organizmada kendisine yabancı olan molekülleri, bünyesine ait olanlardan ayırt eden ve onlara karşı çeşitli tepkiler gösteren bir sistemdir. Bu sistemin, belirli bir doku veya organ morfolojisi yoktur. Elemanları organizmanın hemen her tarafına yayılmışlardır. Normal koşullarda, fizyolojik devrede durağan özellik gösterirlerken, yabancı bir molekül, bir patojenik veya mutajenik uyarım olduğu zaman çabuk ve çok özel tepkiler göstererek, uyarımın olduğu alana toplanırlar. Yabancı molekülü ortadan

kaldırmaya çalışır, daha sonra yine fizyolojik devreye girerler. Tekrar aynı molekül ile karşılaşma söz konusu olursa birincisinden daha hızlı ve daha şiddetli bir tepki oluşur. Bu arada immun sistem normalde tolerans gösterdiği kendi moleküllerine karşı değişik nedenlerle (genetik yatkınlık, enfeksiyon, self toleransın kaybolması) cevap geliştirirse buna da otoimmünite denir (6, 7, 8).

İmmun sistemin temel elemanları, çeşitli özelliklere sahip birtakım hücrelerdir. Bu hücrelerin öncelikle üretildiği, daha sonra eğitildiği ve depolandığı organlar ve dokular şöylece sıralanabilir:

#### 1.1. İmmun Sistemde Görevli Organlar Ve Dokular

**Kemik iliği:** Bütün immun sistem hücrelerinin köken aldığı primer kaynaktır (6). Kök (stem) hücreleri ve dolaşımdaki çeşitli kan hücreleri buradan gelişir. Fötüste bu görevi karaciğer üstlenir. Myeloid ve monosit hücre serileri, kemik iliğinde hem üretilir hem de olgunlaştırılır. Lenfoid seriden T lenfositler kemik iliğinde üretilip timusta olgunlaştırılırken, B lenfositler kemik iliğinde oluşur ve kısmen olgunlaşıp daha sonra çevre dokulara özellikle bağırsaklardaki lenf dokularına (appandiks ve peyer plakları) ve dalağa giderek özgül cevap verebilecek olgunluğa erişirler (6, 7).

**Timus:** T hücre öncülerinin olgunlaştığı organdır. Burada T lenfositlerin hücre yüzeylerinde reseptör değişiklikleri oluşur. Bu değişimlere göre T lenfositler önceden programlanmış işlevlerini yaparlar (6).

**Dalak:** Yabancı moleküllerin organizmadan eliminate edilmesinde, önemli bir görevi vardır. Bunun

Haberleşme Adresi: Dr. Mustafa ALTINDIŞ, S.Ü.T.F. Hastanesi Başhekimlik, 42080-KONYA

Geliş tarihi : 11.12.1996  
Kabul tarihi : 16.12.1996

yanısıra dalakta başta IgG olmak üzere antikor da üretilir. B ve T lenfositler bu organın çeşitli bölgelerine yerleşmiş halde bulunurlar (6).

**Lenf bezleri:** Lokal immun cevapta önemli yerleri vardır. B ve T lenfositler ayrı ayrı bölgelere yerleşebilirler. Bir immunizasyon sonrasında lenf bezleri büyür (6,7).

**Mukozal yüzeyler:** Bazı immun sistem hücreleri çeşitli mukozal yüzeylerde bulunur (Mucosal Associated Lymphoid Tissue=MALT). Bunlar özellikle peyer plakları ile lamina propria arasında yer alırlar. Burada salgısal immunitenin sürekliliğini sağlayarak, salgısal IgA ile yabancı etkenlere karşı primer cevabı oluştururlar (6).

Ayrıca immun sistemde görevli organlar arasında derinin de önemli bir yeri vardır. Derideki langerhans hücreleri yabancı molekülü bölgesel lenf bezlerine taşırlar. Bunlara antijen sunucu hücreler (Antigen Presenting Cell=APC) adı da verilir (6).

## 1.2. İmmun Sistemde Görevli Hücreler

İmmun sistemin hücresel yapısı içerisindeki elemanlar; özellikle B ve T lenfositleri içeren "antijen spesifik hücreler" ve monosit, makrofaj, lökosit gibi hücrelerden oluşan "antijen nonspesifik hücreler" olarak ikiye ayrılabilir. Ancak yabancı molekülün ortadan kaldırılması için antijen spesifik ve nonspesifik hücreler birlikte çalışırlar ve humoral immunité adı verilen bir takım salgısal faktörleri de içine alarak immun regülasyonu oluştururlar (6,7).

### Antijen spesifik hücreler:

**B lenfositler:** Görevi yabancı moleküle karşı özgül antikor salgılamaktır. Hücre yüzeylerinde immunoglobülin molekülleri yüzey reseptörü olarak bulunabilir. Ayrıca MHC-II, Kompleman, Fc-R, EBV-R gibi çeşitli reseptörler de bulunur. Hayat süreleri birkaç gün ile birkaç hafta arasındadır. Periferik kanda %20, dalak ve lenfoid dokularda %35 oranında bulunurlar. Antijenik uyarım sonucu plazma hücrelerine dönüşerek antikor sentezini başlatırlar (6).

**T lenfositler:** Görevleri çok karmaşıktır. Farklı grupların regülatör ve efektör görevleri vardır. Bu özelliklerini timusta olgunlaşırken edinirler ve bunu

belirleyen faktör hücre yüzeyinde şekillenen reseptörlerdir. T lenfositleri diğerlerinden ayıran en önemli belirteç hücre yüzeyindeki T cell receptor = TCR ve CD3 reseptörleridir. Ayrıca CD4 ve CD8 reseptörlerinden herhangi biri, TCR ve (Cluster of Differentiation=CD)CD3 ile birlikte bulunarak, T lenfositleri fonksiyonel olarak iki gruba ayırırlar. CD4'ü taşıyanlar T helper/inducer (Th) adını alır, CD8'i taşıyanlara T cytotoxic/supressor (Tcy/s) adı verilir. CD4 pozitif hücreler dolaşımdaki T lenfositlerin %60'ını, CD8 pozitif hücreler ise %30'unu oluştururlar.

CD4 pozitif hücreler, antijen sunan hücrelerden (APC), MHC-II reseptörleri yardımıyla antijeni alırlar. CD8 pozitif hücreler ise yüzeyinde MHC-I reseptörü taşıyan hücrelerle birleşerek onlara karşı sitotoksik etki gösterirler. Ayrıca CD8 pozitif hücreler salgıladığı bazı faktörlerle, immun aktiviteyi baskılayıcı görev üstlenirler (6,7).

### Antijen nonspesifik hücreler:

Kemik iliğinden orijin alan bu hücrelerden dolaşımdaki monositler ve dokulardaki karşılığı olan makrofajlardan bazıları nonspesifik olmalarına karşılık, antijen spesifik cevapta önemli rol alırlar. Bu gruptaki hücrelere antijen sunan hücreler=APC adı verilir ve aynı zamanda çeşitli solubl sıvısal faktörler de salgırlar (8).

Nonspesifik hücrelerden granülosit seride bulunan nötrofil, eozinofil ve bazofil hücreler immun cevabın yer aldığı bölgeye toplanarak içerdikleri proteolitik enzimleri, araşidonik asit metabolitleri ve biyojenik aminler gibi maddeleri salgılayarak immun cevaba katkıda bulunurlar. Nötrofiller ayrıca bakteri, mantar gibi canlı yabancı molekülleri fagosite ederek ve çeşitli serbest radikaller oluşturarak öldürürler (6, 7).

Nonspesifik hücreler arasında bazı özellikleri ile T lenfositlere benzeyen ancak farklı bir hücre grubu olan NK (Naturel Killer) ve/veya K(Killer) ve LAK (Lymphokine Activated Killer) gibi hücrelerde bulunmaktadır. Bunlar özellikle viral enfeksiyonlar ve tümoral değişimlerde etkili olmaktadır. NK hücreler bağımsız olarak, K hücreler ise antikora bağımlı hücre öldürmesi=ADCC şeklinde görev yaparlar.

NK hücreleri bazı lenfokinlerle (IL-2 ve IFN-gama gibi) uyarılması sonucu LAK hücrelerine dönüşerek immun kontrolde daha etkin rol oynarlar (6).

### **İmmun sistemde görevli humoral (sıvısal) faktörler:**

Hümmoral immunitiyi oluşturan bu faktörler arasında immunglobulinler, kompleman ve sitokinler önemli yer tutarlar (6).

#### **İmmunglobulinler:**

B lenfositler tarafından salgılanan yabancı molekülün herhangi bir antijenik bölgesine özgül protein (gamaglobulin) yapıda moleküllerdir. Primer görevleri, spesifik oldukları antijeni tanımak ve ona bağlanmaktır (7).

İkişer ağır (H) ve hafif (L) zincirlerden oluşmuş Y şeklinde moleküler yapı gösterirler. Bu zincirler birbirlerine disülfid bağı ile bağlanmışlardır. Antijene bağlanan bölge, her bir H ve L zincirin uç kısımlarında hipervariabl (HV) bölge adı verilen kısımdır. Bunun dışında kalan bölgeye Constant (C), sabit kısım denir (6).

Çeşitli immunglobulin izotipleri vardır. Bunlar C bölgesindeki protein yapı farklılıklarına göre değişir. Bu izotipler IgM, A, D, G, E dir. Ig izotiplerinin de çeşitli alt tipleri vardır (Ig A1, IgA2, IgG1-4 gibi). Monomerik immunglobulinlerin bazıları, birleştirici bir zincirle (J) polimerik yapıya dönüşür. Buna göre IgM bir pentamer şeklinde bulunur ve 10 antijenik bağlanma yerine sahip olur. Serum IgA' sı dimer veya tetramer şeklinde iken, salgısal IgA genelde dimeriktir. IgG ve IgE ise monomeriktir.

Yabancı moleküllere karşı immün yanıtta ilk cevap, IgM şeklinde olur. IgM komplemanı en çok aktive edebilen antikordur. IgG daha sonra oluşan, en uzun süre koruyucu kalabilen antikordur. IgE'nin allerjik reaksiyonlar ve paraziter enfeksiyonlarda sorumluluğu vardır (6,7).

#### **Kompleman:**

Taze serumda bulunan ve plazma proteinlerinden oluşan, fonksiyonel olarak karmaşık yapıya sahip bir sistemdir. Yaklaşık 20 farklı proteinden oluşmuştur. İmmün reaksiyonun sonuçlanmasına yardım ederler. Klasik ve alternatif yollarla aktive olurlar. Klasik

olarak antijen ile antikor birleştikten sonra aktive olmaya başlar ve fizikokimyasal bir takım değişiklikler oluşarak, kompleman sistemi içerisindeki proteinler, ard arda yabancı molekül üzerinde toplanırlar. Alternatif yolda ise antikor varlığına gerek yoktur. Uyarıcı bir faktör kompleman proteinlerinden C3b' yi uyararak reaksiyonlar zincirini başlatabilir. Ayrıca kompleman sistemi lize, enflamasyona ve doku hasarına yol açabilir ve otoimmün hastalıklarda rol oynar(6,7).

#### **Sitokinler:**

Uyarılmış çeşitli immün sistem hücreleri tarafından salgılanan ve mediatör görevi yapan moleküllerdir. Bu moleküllerin lenfositler ve diğer hemopoietik hücrelerin üretilmesinde, uyarılmasında ve farklılaşmasında etkileri vardır. Bilinen en önemli sistokinlerden bazıları; Migrasyon inhibisyon Faktör (MİF), Transfer Faktör (TF), interlökinler (IL-1, IL-2, IL-3 v.ş.). interferonlar (IFN- $\alpha$ , IFN- $\beta$ , IFN- $\delta$ ) ve Tümör Nekrozis Faktör (TNF)'dür (6,9).

### **1.3. İmmün Yanıt**

İmmün sistemin yabancı moleküllere karşı verdiği yanıt genel olarak hücreyel ve hümmoral diye sınıflandırılırsa da bunlar fonksiyonel olarak, birbirlerini, organizmanın diğer sistemlerini ve yabancı molekülü etkilerler. Yabancı antijen vücuda girdiğinde, ilk olarak fagositik hücreler ile karşılaşır. Bu antijen sunucu hücreler, antijeni sindirerek intrasellüler değişime uğratarlar. Bu değiştirilmiş antijen, mono-nükleer fagositik plazma membranında tekrar belirir. İmmün sistem aktivasyonun başlangıcında mono-nükleer fagosit aynı zamanda bir dizi koloni uyarıcı faktör de salgılar. Bunlar kemik iliği kök hücrelerini uyararak ek lokosit oluşmasını sağlar ve immün yanıtı büyütürler(5).

Özgün antijene karşı yüzey reseptörleri olan T hücreleri, APC yüzeyindeki antijen ile direkt etkileşebilir. T hücresi gerçekte antijen fragmanı ve bir MHC antijeninden meydana gelmiş bileşiği tanır. Bu etkileşim, APC'den IL-1 salınımı ile sonuçlanır. IL-1, T hücresi ile etkileşir ve bunları aktive eder. Mono-nükleer fagositler ayrıca B hücre çoğalmasını artıran IL-6, IFN- $\alpha$ , TNF salgılar(6).

Aktive olmuş T hücrelerinden salgılanan IL-2 bir

oto uyarıcı olup, aktive olmuş kümedeki T lenfositlerin sayısını artırır. Böylece yanıt olarak 3 temel lenfosit alt kümesi (CD4, CD8 ve bellek T lenfosit) oluşur. CD4 lenfositlerden, B lenfosit çoğalma ve farklılaşmasını sağlayan IL-4, IL-5 ile NK ve mono-nükleer fagositlerin sitotoksik fonksiyonunu artıran gama-interferon salınır. CD8 ise, belli immun yanıtların aktivitesini azaltır. 'Killer' T lenfositler de lenfotoksin ile özgün tümör hücrelerini direkt olarak eritir (6, 7).

## 2. ANESTEZİ

**2.1. Genel anestezi:** Vital fonksiyonlarda bir değişiklik olmadan, geçici bilinç kaybı ve refleks aktivitede azalma ile karakterizedir (10).

Genel anestezinin dört temel amacı vardır;

1. Analjezi.
2. Geçici bilinç kaybı: Yaygın, santral sinir sistemi depresyonudur.
3. Çizgili kas gevşemesi.
4. Hiporefleksi ya da arefleksi: Santral etkileriyle sadece somatik refleksler değil otonomik refleksler de azaltır ya da ortadan kaldırır.

En çok kullanılan genel anestezi uygulama yöntemleri ise şunlardır;

1. İnhalasyon anestezisi (Halotan, enfluran, izofluran v.s.)
2. İntravenöz anestezi (TIVA). (tiyopental, propofol, midazolam, ketalar, narkotik analjezikler v.s.)
3. İntramüsküler anestezi. (Ketalar).
4. Rektal anestezi.

**2.1. Lokal Anestezi:** Belirli bir bölgede, bilinç kaybı olmaksızın, duyunun kalkmasıdır (10). Spinal anestezi, epidural anestezi, Rejyonel intravenöz anestezi (RİVA), vs.

## 3. ANESTEZİNİN İMMÜN SİSTEME ETKİSİ

Son zamanlarda immünoloji alanındaki gelişmeler ve bir çok klinik duruma immün sistemin etkisinin anlaşılması, anestezi ile immün sistem arasındaki ilişkiyi araştırmaya yöneltmiştir. Anestezik ajanlar immün sistemi hem doğrudan hem de hormonlar aracılığı ile etkilemektedirler. İster anestezik maddelerin ken-

dilerine, isterse anestezi/cerrahiye gösterilen nonspesifik stres yanıtına bağlı olsun, hormon düzeyindeki değişiklikler, immun yanıtları ve direnç mekanizmalarını etkileyebilir (10).

Anestezi ve cerrahinin immünodepresan etkisi, cerrahi sonrası dönemde enfeksiyon gelişiminde, yara iyileşmesindeki gecikmelerde ve kanser cerrahisi sonrası malign hücre yayılımında rol oynayabilir (1,3,11). Primer tümörün çıkarılmasından sonra uzun yıllar metastaz belirtisi olmaksızın yaşayan hastalarda, küçük ve başka bir nedenle yapılan anestezi/cerrahi uygulamasını takiben yaygın metastazlar görülebilmektedir. Bunlarda postoperatif lenfopeni de belirgin olmaktadır (5,10,12). Postoperatif sorunların çoğu enfeksiyonlarla ilgili olup, enfeksiyon sıklığı ileri yaş, beslenme bozukluğu ve en önemlisi ameliyat süresinin uzunluğu ve steroid tedavisi ile doğrudan ilgilidir. Enfeksiyon olasılığını artıran belirli bir anestezi yöntemi veya ajanı olmayıp, burada anestezi ve cerrahinin stres komponentinin en önemli etken olduğu söylenebilir. Anestezik ajanlar kendileri bakteri bölünmesini inhibe ettikleri halde, immun sistem depresyonu yolu ile postoperatif dönemde enfeksiyon olasılığını artırmaktadırlar (13,14,15).

İmmünoşüpresyonun derece ve süresini etkileyen en önemli faktör anestezi/cerrahiye stres yanıtının bir kısmını oluşturan hormonal değişikliklerdir. İyi premedikasyon ve yeterli derinlikte anestezi bu yönden faydalı olacaktır (10).

## 3.1. Anestezik Ajanların İnflamasyon, Lokositler ve Fagositoza Etkisi

Lökositlerin oluşumu, mobilizasyonu ve enfeksiyon kaynağına ya da tümörün bulunduğu yere sevki, yeterli immunolojik fonksiyon için çok gereklidir. Anestezi, bu fonksiyonun her kademesinde değişikliklere neden olmaktadır. Hayvanlarda iki gün süreyle verilen tiyopental-pentobarbital, metohexital, tiamilal ve halotanin lökopeniye sebep olduğu tespit edilmiştir. Propofol, PMN lökositleri doza bağımlı olarak azaltmaktadır. Tiyopental ise hem fagositoz hücrelerini baskılamakta hem de trombosit fonksiyonlarını olumsuz etkilemektedir (16,17,18).

Dolaşan katekolaminlerde artma nötrofil ve lenfositlerin sayısını artırırken, dağılım ve mobilizasyonunu da değiştirir. ACTH nötrofil sayısını artırır, steroidlerin depresif etkisi ile lenfosit sayısı azalır. Steroid tedavisi görenlerde fagositoz da olumsuz etkilenir (19,20,21). İnhalasyon, intravenöz ve lokal anestezikler doza ve kullanım süresine bağlı olarak nötrofil (15), monosit ve lenfosit (22), aktivasyonunda depresyon yaparlar. Gelişen immüno-supresyon indüksiyondan 15 dk. sonra başlar ve 3 - 11 gün sürer (22,23). Postoperatif dönemde, akut faz plazma proteinlerinin % 10-20 azaldığı bildirilmiştir(16, 24).

Anestezik ajanlar, kanın lokal dağılımında ve perfüzyon basıncında önemli değişiklikler meydana getirdikleri için yeterli bir vasküler reaksiyon da engellenebilmektedir. Hücrelerin damar içinden çıkarak doku arasına girmesi aktif ve sellüler bir işlemdir. Bu da anesteziklerle inhibe olabilmektedir. Halotan ve N<sub>2</sub>O kullanılarak yapılan bir diğer invitro çalışmada ise insan lökositlerinin fagositoz aktivitesine çok az etkili oldukları anlaşılmıştır (15). Yapılan bir çalışmada fare periton makrofajlarının antijen sunuş kapasitesi, anestezi sonrası bir hafta boyunca önemli oranda azalırken, fagositik aktivitelerin arttığı gözlenmiştir(25).

Bazı araştırmacılar, invitro anestezik ajanların PML'lerin öldürme yeteneklerinde azaltma yaptıklarını bildirirken, fagositoz ve kemotaksiste de azalma tesbit etmişlerdir(26, 27, 28). Propofolün invitro klinik konsantrasyonlarda, nötrofil lokomasyonunu olumsuz yönde etkilediği gözlemlenmiştir(29). İn vivo verilerin incelenmesinde, anestezi ve cerrahinin dolaşan PMN lokositlerin sayısını artırdığı bildirilmiştir(30).

Halotan ve izofluranın nötrofil migrasyonunu inhibe ettiği bildirilmiştir(31), izofluran nötrofil kemotaksisini uyarırken, halotanın bu yönde bir etkisi tesbit edilememiştir(32). Propofolün de kemotaksis, fagositoz, fagozom-lizozom fizyon fonksiyonlarında doza bağımlı bir artış yaptığı tesbit edilmiştir(23). Diğer yandan nörolept anestezinin fagositik aktiviteyi artırdığı, halotanın inhibe ettiği, izofluranın ise herhangi bir değişiklik yapmadığı belirtilmiştir (33, 34; 35). Ayrıca anestezik maddeler immün re-

aksiyonda önemli rol oynayan hücre bölünmesini inhibe ederler (36).

### 3.2. Anestezik Ajanların T Ve B Lenfositlere Etkileri

Anestezik ajanlardan halotan ve enfluran verilen ve cerrahi uygulanmayan gönüllülerde, kısa süreli operasyon sonrasında hastalarda lenfosit fonksiyonlarının bozulmadığı bildirilmiştir. Fakat enfluran uygulanan uzun süreli vakalar sonrasında Ig seviyelerinde azalma tespit edilmiştir(37, 38).

Lecky ve ark.(39) N<sub>2</sub>O'nun lenfosit transformasyonunu invivo bozduğunu bildirirken, bu etki invitro gösterilememiştir(40). Bu farklılığın, invivo şartlardaki nörohormonal cevaptan kaynaklanabileceği bildirilmiştir. Bu çalışmalarda, lenfosit aktivasyonundaki bozukluğun, kortizol ve katekolamin düzeylerindeki artışla bereber olduğu saptanmış, bu nörohormonal reaksiyonu ise, cerrahi strese bağlamışlardır(39,40). Halotanın postoperatif 3. günde normale dönen bir T lenfosit sayısı artışına neden olduğu bildirilirken, eser miktarda halotana uzun süreli maruz kalan personelin T hücre sayısında herhangi bir değişiklik bildirilmemiştir (41, 42).

Propofol 1 - 10 µg/ml konsantrasyonda mitojenlere proliferatif yanıtı azaltırken, benzer şekilde invitro propofolün tavşan lenfositlerinde düşük dozda T lenfosit proliferatif yanıtında azalmaya, yüksek dozlarda ise artmaya neden olduğu öne sürülmüştür (43, 44). Bir diğer klinik çalışmada ise propofol ve tiyopental ile T hücreleri ve hafıza T hücrelerinde artış gözlenirken, lenfosit proliferasyonunda değişikliğe rastlanmamış, yardımcı T hücrelerinde propofol ile artma gösterilmiştir(45). Bazı araştırmacılar T hücre baskılanma süresinin yaşla ilgisini kurmuşlar, bazı çalışmalarda ise, postoperatif T lenfosit bozukluğunun cerrahi travma derecesi ile korelasyon gösterdiği ve bunun artan kortizol düzeylerine bağlı olabileceği bildirilmiştir(46, 47). Ayrıca postoperatif T lenfosit bozukluğunun rejyonel anestezi ile kısmen bloke edildiği gözlenmiştir(48). Halotan ve enfluranın invitro DNA kırılmasına yol açtığı gözlenirken, aynı şekilde izofluranın da klinik bir çalışmada lenfosit DNA kırılmasında bir artış yaptığı bildirilmiştir(49).

izofluran ile droperidol, fentanil, ketamin anestesinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, C3 derlenme döneminde her iki grupta da düşerken, izofluran ile 3 ve 10. günlerde; droperidol, fentanil ve ketamin uygulananlarda ise 10. günde artış gözlenmiştir(50).

Etomidat-midazolam anestezisi uygulanan hastalarda NK aktivasyonunda ve lenfosit transformasyonunda depresyon olmakta ve bu hastalarda ciddi lenfopeni ile birlikte serum kortizol ve katekolamin düzeyleri artmaktadır (51). Tyopental, klinik dozda T lenfosit farklılaşmasını azaltırken, yüksek konsantrasyonlarda total inhibisyon yaptığı tespit edilmiştir. Ancak propofolün küçük artımlara sebep olduğu gözlenmiş, dozla ilgili değişiklik bildirilmemiştir (52). Kanbak ve ark.(44) propofolün tavşan lenfosit transformasyonu üzerine etkisini incelemişler ve propofolün T lenfosit fonksiyonlarını doza bağlı olarak etkileyebileceği kanısına varmışlardır. Meme kanserli hastalarda halotan ve propofolün TNF üzerine etkisi araştırılmış immunosupresyonun risk olduğu durumlarda ve kanserli hastalarda propofolün halotana tercih edilmesi gerektiği bildirilmiştir (53). Dobutamin, tiyopental genel anestezisi altında CD4, CD8 oranlarında azalmaya ve NK aktivitesinde artmaya neden olmaktadır (54).

Ig A'nın azalması lokal enfeksiyonlara, Ig M'nin azalması ise primer immün yanıtın geç ve yetersiz olmasına, Ig G'nin azalması ise vücut savunmasının bozulmasına neden olur. Bir protein türevi olan immünglobulinlerin yarı ömürleri uzundur. Bu nedenle erken postoperatif dönemde, immünglobulin yapımları akut olarak suprese olamaz. Kullanılan anestezi maddelerin immunosupresif etkilerini belirlemek için, immünglobulinlerin yarı ömürlerine uygun olan bir zaman seçmek gerekir. Ratlarda 24 saat boyunca halotan verilmesini takiben dalakta immünglobulin yapımı 2 - 4 saat içinde azalmaya başlamış, 3. gün normale dönmüştür(55). Enflurana bağlı olarak uzun süreli kalp cerrahisi uygulanan olgularda immünglobulinler düşmüştür(56). Halotan Ig G, Ig A ve Ig M, nörolept anestezisi IgA düzeylerini düşürmüş, ketamin ise immünglobulinlerde herhangi bir değişikliğe yol açmamıştır(57). Salo ve ark.(58) total kalça protezi takılan hastalarda spinal anestezisi ile fentanil - enf-

loran - N2O anestezisi esnasında oluşan humoral immün cevabı karşılaştırmışlar, serum IgG, IgA, IgM düzeylerini postoperatif 1,3,4 günde düşük, 6,7. günde ise normal seviyeye yükselmiş olarak bulmuşlar ve iki anestezisi tipi arasında da fark olmadığını bildirmişlerdir.

Bir başka çalışmada; Total intravenöz anestezisi tekniğiyle birinci gruptaki hastalara propofol infüzyonu (indüksiyon için 2 mg/kg, idame için 6-12 mg/kg/saat), ikinci gruptakilere ise tiyopental (indüksiyon için 3-5 mg/kg, idame için 7 mg/kg/saat) uygulanmış, anestezi gazı verilmemiş, hastalardan operasyondan 30 dk önce, 30 dk ve 24 saat sonra alınan kanlarda immunolojik (IgG, IgM, IgA, C3, C4, CD4 ve CD8) ve hematolojik tetkikler (Lökosit, Hct, Hb, periferik yayma, lenfosit sayısı) yapılmış, çalışma sonucunda, propofol uygulanan grupta (1. grup) postoperatif 30. dk'da IgG, IgM, IgA ve C3, tiyopental uygulanan grupta ise IgM, IgA ve C4 düzeylerindeki azalmanın olduğu bulunduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada hücrel immünitenin etkileşimi gözden geçirildiğinde her iki grupta da CD4, lökosit ve lenfositteki azalmalar anlamlı bulunmuştur. Sonuç olarak, propofolün daha belirgin olmak üzere her iki ajanın da immünsupresif etkiye sahip olduğu gözlenmiştir(59).

Erol ve ark.(60) propofol ile yaptıkları bir çalışmada 4. günde preoperatif değere göre serum IgG ve IgM düzeylerinde düşme saptamışlardır. Bu bize propofolün humoral immünite üzerine depresif etkisi olabileceğini düşündürmektedir. Bir başka çalışmada, propofol ve izofluranın IgG, IgM, IgA ve C3, C4 üzerine immunosupresif etkili olduğu, ancak propofolün daha belirgin etkilediği bildirilmiştir (61). Doenicke ve ark.(62) ise gönüllülerde 2 mg/kg/sa. gibi düşük dozlarda propofol infüzyonu uygulayarak yaptıkları bir çalışmada, total IgG, IgA, IgM ve C3 düzeylerinde anlamlı bir değişiklik saptamamışlardır.

Fentanil ile %67 N2O-O2'ye ilaveten akupunktur ve transkutan stimülasyon kullanıldığında her iki grupta da postoperatif dönemde immünglobulin düzeylerinde, lenfosit ve eozinofil sayılarında düşme, lökosit ve nötrofil sayılarında ise artma olmuştur. IgA, IgG, lökosit ve nötrofil

düzeylerinde izlenen değişiklikler altıncı günde, IgM ve eozinofil seviyelerinde oluşan değişiklikler ise dördüncü günde düzelmiştir. Bununla birlikte pe-tidin desteği ile birlikte akupunktur uygulanan va-kalarda, immünglobulin değerleri postoperatif 24. saatte normal değerlere yükselmiştir.

Değişik anestezi maddelerinin NK lenfositlere etkileri üzerine çalışmalar yapılmış, intraoperatif geçici bir NK aktivite artışını takiben postoperatif bir kaç gün süren aktivite azalması gözlemlenmiştir(51, 63). İzofluran ve halotanın inter-feron kaynaklı NK lenfosit uyarılmasını inhibe ettiği bildirilmiştir(32). Endojen opioidler NK len-foisit aktivitesini baskılar(64). Fentanil ve su-fentanil NK lenfosit aktivitesini suprese et-mektedir(65).

Halotan ve enfluranın, monositlerden serbest ok-sijen radikalleri ve alfa interferon salınmasını azalttığı bildirilirken, bazı çalışmalarda bunun aksi yönde bilgilere rastlanmıştır(42, 66).

Çeşitli anestezi maddelerinin sitokinler üzerinde farklı etkileri vardır. Propofol, midazolam, ketamin ve tiyopentalin TNF oluşumunda bir artışa neden olduğu saptanmış, propofol tiyopentale göre TNF - $\alpha$  ve IL-1 $\alpha$  sentezini arttırıp, IL-1 $\beta$  ve IL-2 sentezini azaltmakta buna karşılık IL-6 ve IFN- $\delta$  sentezlerini etkilemediği bildirilmiştir(43, 52, 66, 67).

### 3.3. Anestezi Ajanları ve Stres Reaksiyonu

Stresde sürrenal kortikosteroidler ve katekolaminler artmış olup her iki grupta immunosüpresyona neden olurlar. Diğer endokrin değişikliklerin de olaya önemli katkıda buldukları düşünülmektedir. Siklik nükleotidler tümör veya doku artıklarından ortaya çıkan blokaj faktörleri ile travma ve manipülasyona bağlı organ fonksiyon değişiklikleri de etkindirler. Anes-tezinin katekolamin deşarjına olan etkisi minimaldir. Ancak anestezi çok yüzeysel ise veya hipoksi, hi-perkapni, hipotansiyon gibi komplikasyonlar çıkarsa gerek direk stimülasyon ve Gerekse otonom yolla ka-tekolamin deşarjı artabilir (14, 22). Anestezi ve cerrahi sırasında oluşan stres cevaba bağlı olarak salınan ka-tekolamin, kortizon, ACTH gibi bazı mediatör maddeler de immünosüpresif etkilidirler. Yüksek doz opioidler hariç anestezi maddeler stres cevabı baskılamaz (68).

Sonuç olarak; bilinen anestezi ajanlarının bazılarının immün sistemi daha çok suprese etmesi nedeniyle; AIDS gibi immün sistemi bozan has-talıklarla karşılaşmanın artmış olduğu günümüzde ve kanser erken tanı ve tedavisindeki gelişmeler, kullanılacak anestezi ilaç seçiminde özen gösterilmesi gerekliliğini ortaya koymaktadır. Bu nedenle immün sistemi etkilemeyecek, uyaracak veya transplant hastalarda olduğu gibi baskılanmasına yardımcı olacak ajanın ve anestezi yönteminin belirlenebilmesi için detaylı çalışmalara olan ihtiyacın varlığı açıktır.

## KAYNAKLAR

1. Watkins J. Immunology and anaesthesia. In: Anaesthesia. Nimmo WS, Smith G(eds), Oxford, Blackwell Sci Pub. 1989:222-30.
2. Aksoy F. Apandektominin İmmün Sistem Üzerine Etkisi, Konya, Uzmanlık Tezi, 1993:23-45.
3. Walton B. Anaesthesia, surgery and immunology. Anaesthesia. 1987;33:322.
4. Stevenson GW, Hall SC, Rudnick S. The effect of anaesthetic agents on the human immune response. Anaesthesiology, 1990; 72:542-52.
5. Mougil GC. Update on anaesthesia and the immune response. Can Anaesth Soc J, 1986;33:844-60.
6. Dölen JG. İmmunoloji, İstanbul, Sandoz Yayınları, 1992:2-34.
7. Bilgehan H. Temel Mikrobiyoloji ve Bağışıklık Bilimi. İzmir, Barış Yayınları, 1993:275-376.
8. Kılıçturgay K. İmmunolojiye Giriş, Bursa, İkinci Basım, 1991:1-37.
9. Akyol G, Şengil AZ, Baysal B. İnterlökinler, S.Ü.Tıp Fak. Dergisi, 1994; 10(1):117-123.
10. Esener Z. Klinik Anestezi, Samsun, Logos Yayıncılık, 1991:21-45.
11. Mougil GC, Wade AG. Anaesthesia and immunocompetence, Br J Anest. 1986; 48: 31.
12. Park SK, Brody SL, Wallance HA. Immunosuppressive effect of surgery. Lancet 1971;1:53.
13. Salo M. Effect of anaesthesia and surgery on the immune response. Acta Anaesth Scand. 1992; 36:201-220.
14. Salo M. The metabolic and endocrine responses to anaesthesia and surgery, Acta Anest. Belg. 1988; 39: 3.
15. Welch WD, Zaccari J. Effects of halothane and N2O on the oxidative activity of human neutrophils. Anaesth. 1982; 57: 172-6.

16. Schulze S, Schierbech J, Sparso BH. Influence of neural blockade and indomethacin on leucocyte, temperature and acute phase protein response to surgery. *Acta Chir Scand.* 1987; 153: 255-59.
17. Kellermann W, Rothe G, Briegel J, Doenicke A, Peter K. Deterioration of Respiratory Burst of polymorphonuclear Neutrophils by propofol. *Anaesthesiology.* 1993; 79:430.
18. Rosen D, Coveler, D, Ramsbacher L. An anaesthetic induced platelet dysfunction between Flothane, Ethreine and isoflurane. *Anest Analg.* 1988; 67: 266.
19. Fragen R, Weiss H, Molteni A. The effect of propofol on adrenocortical steroidogenesis: a comparative study with etomidate and thiopental. *Anesthesiology.* 1987; 66: 839-842.
20. Gin T, O'meara ME, Kan AF, Yau G. Plasma catecholamines and neonatal condition after induction of anaesthesia with propofol or thiopentone at caesarean section. *Br J. Anest.*, 1993; 70: 311-316.
21. Toft P, Stevendsen P, Tonnesen E, Rasmussen JW, Cristensen NJ. Redistribution lymphocytes after major surgical stress. *Acta Anaesth Scand.* 1993; 37:245-49.
22. Hole A. Depression of monocytes and lymphocytes by stress related humoral factors and anaesthetic drugs. *Acta Anaesth Scand.* 1994; 28: 280-9.
23. Tonnesen E, Brinklov M, Christensen NS, Olesen A, Modsen T. NK cell Aktivite and lymphocyte function during and after coronary artery by pass grafting in relation to the endocrine stress response. *Anaesth.* 1987; 67:526.
24. Rem J, Nielsen OS, Brandt MR. Release mechanisms and immunoglobulins. *Acta Chir Scand.* 1980;502: 51-6.
25. Dagan D, Segal S. Effect of anaesthesia on the immune system suppression of the immunogenic capacity of macrophages and of lymphocyte transformation. *Immunol Invest.* 1989; 18:975.
26. Moudgil GC, Gordon J, Forrent JB. Comparative effects of volatile anaesthetic agents and nitrous oxide on human leucocyte chemotaxis in vitro. *Can Anaesth Soc J.* 1984; 31:631-37.
27. Nagokawara M, Takeshiya K. Inhibition of superoxide production and Ca mobilization in human neutrophils by halothane, enflurane and isoflurane. *Anaesth.* 1986; 64: 412.
28. Bigger WD, Barker C, Hamilton G. Migration in vitro by blood and exudate neutrophils assessed serially during an inflammatory response. *Immunol Invest.* 1986; 15: 431-8.
29. 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.
30. Perttala J, Salo M. Granulocyte microbicidal function in patients undergoing major abdominal surgery under balanced anaesthesia. *Acta Anaesth Scand.* 1987; 31: 100-3.
31. Erskine R, Janicki PK, Ellis P, James MF. Neutrophils from patients undergoing hip surgery exhibit enhanced movement under spinal anaesthesia compared with general anaesthesia. *Can J Anaesth.* 1992; 39: 899-904.
32. Markovic SN, Knight PR, Murasko DH. Inhibition of interferon stimulation of NK cell activity in mice anaesthetized with halothane or isoflurane. *Anaesth.* 1993; 78: 700-6.
33. Lieners C, Redl H, Scholig G. Inhibition by halothane but not by isoflurane oxidative response to opsonized zymosan in whole blood. *Inflammation.* 1989; 13:621-30.
34. Gashilova NS, Bitsunov NS. Status of immun reactivity in patients after surgery on the bile ducts using various methods of combined general anaesthesia. *Anaesth Reant.* 1989; 3: 44-6.
35. Erskina R, James MF. Isoflurane but not halothane stimulates neutrophil chemotaxis. *Br J Anaesth.* 1990; 64: 723-7.
36. Sturrok JE, Nun JF. Mitosis in mammalian cells during exposure to anaesthetic. *Anaesth.* 1975; 43: 21-33.
37. Cullen BF, Van Belle G. Lymphocyte transformation and changes in leukocyte count: effect of anaesthesia and operation. *Anaesthesiology.* 1985;43:563.
38. Duncan PG, Cullen BF, Calverly R. Failure of enflurane and halothane anaesthesia to inhibit lymphocyte transformation in volunteers. *Anesthesiology.* 1986;45: 661.
39. Lecky JH. Anaesthesia and the immune system. *Surg Clin North Am.* 1975;55:795.
40. Bruce DL. Failure of nitrous oxide to inhibit transformation of lymphocytes by phytohemagglutinin. *Anesthesiology.* 1976; 44: 155.
41. Atallah MM, Motavea AA. Immunological assays following exposure to halothane in clinical usage. *Eur J Anaesthesiol.* 1991; 8:459-64.
42. Peric M, Vranes Z, Marusic M. Immunological disturbances in anaesthetic personnel chronically exposed to high occupation at concentration of nitrous oxide and halothane. *Anaesth.* 1991; 46:531-7.
43. Pirttikangas CO, Perttala J, Salo M, Vainio O. Effects of propofol infusion anaesthesia on immune functions in minor surgery. *Acta Anesth Scand.* 1993;37: 236.
44. Kanbak O, Göğüş Y. Propofolün tavşan lenfosit transformasyonu üzerine etkisi. *Türk Anest. ve Rean. Cem. Mecm.* 1992; 20:140-143.
45. Pirttikangas CO, Perttala J, Salo M. Propofol emulsion reduces proliferative responses lymphocyte from intensive care patients. *Intensive Care Med.* 1993;19: 299-302.
46. Platt MP, Lovet PE, Watson JG. The effect of anaesthesia and surgery on lymphocyte populations and functions in infants and children. *J Pediatr Surg.* 1989; 24:884-7.
47. Costa A, Benedotta V, Ricca C. Endocrine, hematological and immunological changes in surgical patients undergoing general anaesthesia. *Ital J Surg Sc.* 1989; 19: 41-9.
48. Tonnesen E, Wahlgreen C. Influence of extradural and general anaesthesia on NK cell activity and lymphocyte subpopulations in patients undergoing hysterectomy. *Br J Anaesth.* 1988; 60:500-7.
49. Reitz M, Antonini RE, Lang E. DNA single strand breaks in peripheral human lymphocytes after anaesthesia with isoflurane-nitrous oxide-oxygen. *Arzneimittel Forschung.* 1993; 43: 1258-61.
50. Hashimoto H, Araki I, Sato T. Clinical study on total IV anaesthesia with droperidol, fentanyl and ketamine. Effects on plasma complement and immunoglobulin concentrations. *Masui.* 1991; 40: 1838-42.
51. Tonnesen E, Huttel MS. NK cell activity in patients undergoing upper abdominal surgery: relationship to the endocrine stress response. *Acta Anaesth Scand.* 1984; 28: 546-60.
52. Devlin EG, Clarke RSJ, Murakur RK, McNeill TA. Effect of four anaesthetic induction agents on PHA-induced T-lymphocyte transformation. *Br J Anesth.* 1993;40:312.
53. Özalp G, Özalp E, Keleş S, Ertunç NB. Meme kanserli hastalarda halotan ve propofolün tümör nekrozis faktör üzerine etkilerinin incelenmesi, Nevşehir, XXIV. Türk Anest. ve Rean. Kongresi Kitabı, 1993:10.



54. Nomoto Y, Jhonokosi H, Karasawa S. Natural killer cell activity and lymphocyte subpopulations during dobutamine infusion in man, *Brit J Anest*, 1993; 71: 218-221.
55. Atallah MM, Motavea AA, Chennawy FA, Atallah A. Immunomodulating effects of halothane in mice. *Eur J Anaesth*. 1991; 8: 239-44.
56. Iazhiki A, Minami Y, Yoshimatau N. Change in catecholamine and immunoglobulin during anaesthesia for cardiac surgery. *Masui* 1989;38(12): 1589.
57. Spas V, Batvinkov N, Adonkin F. The effect of analgesia on immunoglobulin blood level, *Act Anest*, 1987; 1: 617.
58. Salo M, Nissila M. Cell-mediated and humoral immune responses to total hip replacement under spinal and general anaesthesia, *Acta Anaesthesiol. Scand*. 1990; 34: 241-248.
59. Altundiş M. Propofolun hücre sel ve humoral immun sisteme etkisinin thiopentone ile karşılaştırılması. Doktora tezi, Konya, 1995;44-45.
60. Erol, U., Özgüven, V., Çelebioğlu, B. ve Aypar, İ. Propofol ve humoral immunité, *Türk Anest. ve Rean. Cem. Mecm.*, 1992; 20: 261-264.
61. Erol U, Özgüven V, Aypar İ. İsofluran ve Propofol Anestezisinin Serum IgA, IgM, IgG, C3, C4 Düzeylerine Olan Etkileri, *Türk Anest. ve Rean. Cem. Mecm.* 1992; 21: 297-302.
62. Doneicke, A., Lorenz, W., Stanworth, D., Duka, T. and Glen, J.B. Effect of propofol on histamine release, immunoglobuline levels and activation of complement in healthy volunteers, *Postgraduated Med J*. 1985;61(S3): 15-20.
63. Mitsuata H, Masaki Y, Enzan K, Hasegawa J. General anaesthesia and surgery inhibited NK cell cytotoxicity in patients with cancer or benign disease undergoing upper abdominal surgery. *Masui*, 1991; 40: 1608-15.
64. Beilin B, Martin EC, Shavit Y, gale RP. Suppression of NK cell activity by high dose narcotic anaesthesia in rats. *Brain Behav Immun*, 1989; 3: 129-37.
65. Stevenson GW, Hall S, Rudnick SJ. Halothane anaesthesia decreases human monocytes hydrogen peroxide generation. Protection of monocytes by activation with gamma interferon. *Immunopharmacol immunotoxicol*, 1987; 9: 489-510.
66. Burdash N, Laon M. Effect of intravenous anaesthetic agents on cytokine production in cultured peripheral blood mononuclear cells, *Anaesthesiology*, 1993;79: 711.
67. Rossane F, Tufano G, Clipollaro De L'ero G, Servillo A, Baroni M, Tufano A. Anesthetic agents induce human mononuclear leucocytes to release cytokines. *Immunopharmacology and Immunotoxicology*, 1992;(14)3:439-450.
68. Davis JM, Albert SD, Tracy KJ. Increased neutrophil mobilization and decreased chemotaxin during cortisol and epinephrine infusion. *J Trauma* 1991;31:725-32.