

T.C.
AFYONKARAHİSAR KOÇATEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ ANABİLİM DALI

YENİ VOLATİL ANESTEZİKLERİN İNFLAMATUVAR YANITA
ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Banu TAYLAN

DANIŞMAN: Doç.Dr.Remziye GÜL SIVACI

AFYONKARAHİSAR 2007

T.C.
AFYONKARAHİSAR KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ ANABİLİM DALI

Tez Başlığı :YENİ VOLATİL ANESTEZİKLERİN İNFLAMATUVAR
YANITA ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Tezi Hazırlayan : Dr. Banu TAYLAN

Tez Savunma Tarihi :

Tez Kabul Tarihi :

Tez Danışmanı : Doç. Dr. Remziye GÜL SIVACI

İş bu çalışma jürimiz tarafından ANESTEZİYOLOJİ ANABİLİM DALI' nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN

ÜYE

ÜYE

ÜYE

ÜYE

ONAY
DEKAN

TEŞEKKÜR

Tezimin verilerinin toplanması ve yazımı aŐamalarında yardımlarını esirgemeyen tez danışmanım Anesteziyoloji Anabilim Dalı BaŐkanı Sayın Doç. Dr. Remziye GÜL SIVACI'ya, Anesteziyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Sayın Yrd. Doç. Dr. Demet EROL'a, Sayın Yrd. Doç. Dr. Canan BALCI'ya, Sayın Yrd. Doç. Dr. Hüseyin FİDAN'a, Sayın Yrd. Doç. Dr. Yüksel ELA'ya, Biyokimya Anabilim Dalı BaŐkanı Sayın Doç. Dr. Tülay KÖKEN'e, Genel Cerrahi Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Sayın Doç. Dr. Gökhan AKBULUT'a teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

| | | |
|-------|--|----|
| I- | GİRİŞ | 1 |
| II- | GENEL BİLGİLER | 3 |
| 2.1. | LAPAROSKOPIK CERRAHİ | 3 |
| 2.2. | İNFLAMATUVAR YANIT | 4 |
| 2.3 . | SİTOKİNLER | 5 |
| | 2.3.1 Sitokinlerin Tanımı ve Yapısı | 5 |
| | 2.3.2.Sitokinlerin Sınıflandırılmaları | 7 |
| | 2.3.3.Sitokinlerin Sentez Ve Salınımları | 8 |
| | 2.3.4.Sitokinlerin Etki Mekanizmaları | 8 |
| 2.4. | C REAKTİF PROTEİN (CRP) | 10 |
| 2.5. | PROKALSİTONİN (PCT) | 11 |
| | 2.5.1.Prokalsitonin Metabolizması | 11 |
| | 2.5.2.Cerrahi Travmada Prokalsitonin | 12 |
| | 2.5.3.Klinik Tanıda Prokalsitonin | 13 |
| 2.6. | ANESTEZİK İLAÇLAR | 16 |
| | 2.6.1.Desfluran | 16 |
| | 2.6.2.Sevofluran | 18 |
| | 2.6.3. Propofol | 21 |
| | 2.6.4. Midazolam | 22 |
| | 2.6.5. Fentanil | 23 |
| | 2.6.6. Vekuronyum | 24 |
| III. | GEREÇ VE YÖNTEM | 25 |
| IV. | BULGULAR | 27 |
| V. | TARTIŞMA | 37 |

| | |
|---------------|----|
| VI. SONUÇ | 42 |
| VII. ÖZET | 44 |
| VIII. SUMMARY | 46 |
| IX. KAYNAKLAR | 48 |

TABLULAR

| | | |
|--------------------|---|----|
| Tablo I: | Sitokinlerin sınıflandırılmaları | 7 |
| Tablo II. | Grupların Demografik Verileri | 27 |
| Tablo III. | Ortalama Arter Basıncının Operasyon Sırasındaki Ölçümlerinin Gruplar Arasındaki Karşılaştırmaları | 28 |
| Tablo IV. | Kalp Atım Hızının Operasyon Sırasındaki Ölçümlerinin Gruplar Arasındaki Karşılaştırmaları | 28 |
| Tablo V. | Periferik Oksijen Saturasyonunun Operasyon Sırasındaki Ölçümlerinin Gruplar Arasındaki Karşılaştırmaları | 29 |
| Tablo VI. | End Tidal Karbondioksit (EtCO ₂) Değerlerinin Operasyon Sırasındaki Ölçümlerinin Gruplar Arasındaki Karşılaştırmaları | 30 |
| Tablo VII. | Tepe Hava Yolu Basıncının (P peak) Operasyon Sırasındaki Ölçümlerinin Gruplar Arasındaki Karşılaştırmaları | 31 |
| Tablo VIII. | İnterlökin 2 (IL-2) Değerlerinin Gruplar Arasındaki Karşılaştırmaları | 31 |
| Tablo IX. | İnterlökin 4 (IL-4) Değerlerinin Gruplar Arasındaki Karşılaştırmaları | 32 |
| Tablo X. | İnterlökin 4 (IL-4) Değerleri İçin Tüm Grupların Birbirleri ile Karşılaştırmaları | 33 |
| Tablo XI. | İnterlökin 6 (IL-6) Değerlerinin Gruplar Arasındaki Karşılaştırmaları | 33 |
| Tablo XII. | C-Reaktif Protein (CRP) Değerlerinin Gruplar Arasındaki Karşılaştırmaları | 34 |
| Tablo XIII. | C-Reaktif Protein (CRP) Değerleri İçin Tüm Grupların Birbirleri ile Karşılaştırmaları | 34 |
| Tablo XIV. | Prokalsitonin (PCT) Değerlerinin Gruplar Arasındaki Karşılaştırmaları | 35 |
| Tablo XV. | IL-6, CRP ve PCT Değerlerinin Grupların Kendi İçlerinde Karşılaştırmaları | 36 |

ŞEKİLLER

| | |
|---|----|
| Şekil 1: Desfluranın kimyasal yapısı | 16 |
| Şekil 2: Desfluranın metabolizması | 18 |
| Şekil 3: Sevofluranın kimyasal yapısı | 18 |
| Şekil 4: Sevofluranın metabolizması | 20 |
| Şekil 5: Compound A'nın kimyasal yapısı | 20 |

KISALTMALAR

Karbonmonoksit: CO

Karbondioksit: CO₂

Oksijen: O₂

Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu: SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrome)

Kilodalton: kDa

Trombosit growth faktör-beta: TGF-β

Doğal öldürücü hücreler: NK (Natural Killer)

Yardımcı T lenfosit 2: Th2

Yardımcı T lenfosit 1: Th1

C-Reaktif protein: CRP

Eritrosit sedimentasyon hızı: ESH

Prokalsitonin: PCT

Tromboksan B2: TXB2

Beyin-omurilik sıvısı: BOS

Minimum alveolar konsantrasyon: MAC

Heksofloroizoproponol: HFIP

Elektrokardiyografi: EKG

Kalp atım hızı: KAH

Periferik oksijen satürasyonu: SpO₂

End tidal CO₂ basıncı: EtCO₂

Ortalama arter basıncı: OAB

Tepe hava yolu basıncı: Ppeak

İnterlökin 2: IL-2

İnterlökin 4: IL-4

İnterlökin 6: IL-6

Total intravenöz anestezi: TİVA

GİRİŞ

İnflamasyon; çeşitli etkenlerin neden olduğu doku hasarına karşı oluşan reaksiyondur, hem zararlı etkeni hem de hasarlı dokuyu yok etmek veya sınırlamak amacıyla oluşur. Cerrahi girişimler, sepsis, yanık, major travmalar ve iskemi reperfüzyona sebep olan olayların akut inflamatuvar yanıtı tetiklediği bilinmektedir. İnflamatuvar yanıtın şiddeti, kişisel ve genetik farklılıklar göstermekle birlikte, miyokard fonksiyon bozukluğu, solunum yetmezliği, kanama, karaciğer, böbrek ve nörolojik fonksiyonlardaki bozukluklardan multi-organ yetmezliğine kadar giden postoperatif komplikasyonlara yol açabilir. İnflamatuvar yanıtı ve buna bağlı mortalite ve morbiditeyi azaltmak amacıyla birçok farklı uygulama denenmektedir (1-3). Ancak inflamatuvar yanıtın karmaşık patofizyolojisi şu ana kadar tek bir stratejinin kullanılmasına izin vermemiştir.

Yapılan literatür taramalarında, laparoskopik ve açık cerrahilerde oluşan inflamatuvar yanıtları, farklı insüflasyon basınçlarının veya farklı genel anestezi modellerinin immünolojik profile etkilerinin olduğunu gösteren çalışmalara rastlanmıştır. Ancak, laparoskopik cerrahi uygulanan hastalarda, farklı akımlarda, yeni volatil anestezikler olarak kullanıma giren desfluran ve sevofluranın, inflamatuvar yanıtı etkilerini karşılaştıran bir çalışmaya rastlanmadı. Desfluranın tekrar solunmalı sistemlerde, sodalime kullanılan devrelerde karbonmonoksit (CO) ürettiği bilinmektedir (4). Farklı akımlarda özellikle tekrar solunmalı sistemlerde solunum devresinde CO₂ seviyesinin yükselmesinin veya sistemde oluşan nemin sevofluran ile degradasyon ürünlerinin (compound A) oluşumuna direkt ya da indirekt etkisi olabileceği düşünülmektedir (5). İnhalan ajan olarak desfluran kullanıldığında farklı akımların karbondioksit (CO₂) ve CO üzerine etkisi düşünülerek taze gaz girişinin 4,4 l/dk yerine 2 l/dk'da kullanılması halinde inflamatuvar yanıtı nasıl etki yapabileceğini ve sevofluranla taze gaz girişinin 4,4 l/dk yerine 2 l/dk kullanılması halinde oluşan degradasyon ürünlerinin, inflamatuvar yanıtı üzerine artışa etkili olup olmadığını araştırmayı planladık. Bu çalışmanın planlanma aşamasında yapılan literatür taramasında farklı akımların inflamatuvar yanıtı etkisini gösteren bir çalışmaya rastlamadık. Taze gaz akımının 4,4 l/dk'dan 2 l/dk'ya düşürülmesi halinde sistemik inflamatuvar yanıtı uyarıp uyarmadığını araştırmayı planladık.

Çalışmamızda; laparoskopik kolesistektomi uygulanan hastalarda, eşit intraabdominal basınçlarda (10-14 mmHg), 2 l/dk veya 4,4 l/dk akımlarda %50 oksijen (O₂) ve %50 hava

kullanarak, desfluran veya sevofluranın, inflamatuvar yanıtta etkilerinin karşılaştırılmasını amaçladık. Bu çalışma sonucunda, laparoskopik cerrahi uygulanacak hastalarda, mümkün olan en az inflamatuvar yanıtın oluşturulması açısından kullanılacak ideal volatil ajan ve akım hızları konusunda aydınlatıcı bilgilere ulaşılmasını hedefledik.

GENEL BİLGİLER

2.1. LAPAROSKOPIK CERRAHİ

Laparoskopik cerrahi, ilk defa 1987 yılında Fransa-Lyon'da Dr. Philippe Mouret tarafından yapılmış olup, birçok avantajları nedeniyle hızla yaygın bir cerrahi prosedür haline gelmiştir (6). Laparoskopik cerrahide açık cerrahi uygulamalarına kıyasla postoperatif ağrı daha az ve hastanede kalış süresi daha kısadır. Buna ek olarak normal aktiviteye hızlı dönüş, hastanede kalış süresinin kısalmasına ve komplikasyon oranının düşmesine bağlı maliyette belirgin düşüşe neden olur (7).

Laparoskopik cerrahi avantajlarının yanı sıra, pnömoperitonyum oluşturulması, verilen hasta pozisyonu ve cerrahi instrumentasyona bağlı olarak bir takım komplikasyonlara neden olabilmektedir. Pnömoperitonyumun mekanik-nöroendokrin etkilerine ve absorbe edilen CO₂'e bağlı ciddi hemodinamik değişiklikler görülebilmektedir. Hemodinamik değişiklikler kardiyak indekste düşmeye bağlı olarak, hastanın operasyon öncesi durumuna, artan intraabdominal basınca, cerrahi tekniğe, absorbe edilen gaz hacmine ve anestezi seçimideki farklılıklara göre değişiklikler gösterebilir. Kardiyak indeks CO₂ insüflasyonunu takiben %50-60 azalır ve CO₂ desüflasyonuna kadar normal değerinin altında kalır (7). Ayrıca, artmış karın içi basıncı splenik ve renal perfüzyonda azalmaya neden olur ve bunlara bağlı inflamatuvar yanıtta değişimler gözlenir (8).

Pnömoperitonyum sonucu yükselen diyafram akciğer hacimlerinde azalmaya neden olur. Laparoskopik girişim uygulanan hastalarda verilen Trendelenburg pozisyonuna bağlı, total pulmoner kompliyans %40 düşer. İntraabdominal basıncın artması ve diyaframın yukarı hareketi alveoler kollaps ve ventilasyon-perfüzyon oranının bozulmasına, bunun sonucunda da hipoksemi ve hiperkarbiye neden olmaktadır. Peritoneal kaviteden kana CO₂ difüzyonu, kandaki CO₂ konsantrasyonunun artmasına neden olur. Peritoneal absorpsiyona bağlı kandaki CO₂ konsantrasyonundaki başlangıçtaki hızlı artış, karın içi basıncının artmasıyla, peritoneal damarların kompresyonuna bağlı olarak azalır (7, 9).

Laparoskopik girişim sırasında Veress iğnesi ya da trokar sokulması ve pnömoperitonyumun mezenterik traksiyonuna sekonder vagal yanıtla bağlı bradiaritmi, bradikardi, atriyoventriküler dissosiasyon, nodal ritim ve asistoli görülebilmektedir (10).

Intraabdominal basınç yükselmesinin proinflamatuvar sitokinlerin salınımını provoke ederek inflamatuvar yanıtın artmasına neden olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (11).

2.2. İNFLAMATUVAR YANIT

İnflamasyon; "bir doku hasarına yanıt olarak kan damarları ve komşu dokularda sitolojik ve kimyasal reaksiyonlara yol açan veya morfolojik reaksiyonlarla sonuçlanan lokal reaksiyonlar, zarara yol açan maddenin yok edilmesi veya vücuttan uzaklaştırılması, onarım ve iyileşmeye yol açan yanıtlar gibi anormal uyarılarla tanımlanabilen temel patolojik olay"dır. İnflamasyon sadece infeksiyöz değil, noninfeksiyöz (laparoskopik cerrahide olduğu gibi) nedenlerle de meydana gelmektedir (11).

Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS, Systemic Inflammatory Response Syndrome) infeksiyon olmadan veya infeksiyon nedeni ile oluşan inflamatuvar bir olaydır. Sistemik inflamasyon, organ hasarı oluşturmayan hafif formdan çoklu organ yetmezliğine ve ölüme neden olan şiddetli formlara kadar görülebilen bir durumdur. İnflamasyon mediatörlerinin sistemik artışı konağın savunma mekanizmasını artırır. Buna karşın, primer hasar veya inflamasyondan etkilenmemiş olan organlarda sekonder hasara yol açarak konakta "otodestruksiyona" neden olur (12).

Doku hasarı ve infeksiyona karşı gelişen akut faz yanıtı, lökositoz, ateş, vasküler geçirgenlikte artış, negatif nitrojen dengesi, plazma steroid ve mineral konsantrasyonlarında değişiklik ve akut faz reaktanlarında artış ile karakterizedir. İnflamasyona bağlı hücre hasarına ait teorilerin pek çoğunun temeli nötrofil ve lökosit aktivasyonuna dayanır. Nötrofil aktivasyonu serbest oksijen radikallerinin, intrasellüler proteazların ve araşidonik asit metabolitlerinin salınmasına neden olur ve açığa çıkan bu ürünler de doku hasarına neden olur (13).

Aktive n6trofillerden hidrojen peroksit, hidroksi radikalleri ve s6peroksit anyonlar gibi toksik miktarda serbest oksijen radikalleri salınır. Serbest oksijen radikallerinin lipid membranda hasarlanma yaparak h6cre hasarına neden olduğu d6ş6n6lmektedir. Malondialdehid gibi lipid peroksidasyon 6r6nleri doku hasarında rol alan serbest oksijen radikallerinin Őiddetini yansıtır (13).

İnflamasyona bağlı hasarın diğer bir mekanizması mikrovask6ler tıkanıklıktır. N6trofillerin aktivasyonu endotele l6kositlerin tutunmasına ve inflamatuvar h6crelerin, mikroagregatların birikmesine neden olur. Mikroagregatlar mikrovask6ler tıkanıklıklara ve b6lgesel kan akımındaki azalma ile oksijen miktarında azalmaya yol a4arak organ disfonksiyonuna neden olabilir. Mikroagregatların kaybolmasını ve kan akımının yeniden sağlanmasını takiben reperf6zyon hasarı g6r6lebilir (12). Aktive l6kositlere bağlı bu etkiler sistemik inflamasyonun bazı klinik bulgularını, 6zellikle 66nc6 boŐluđa olan kayıplar olarak gelişen jeneralize 6demi a4ıklamaktadır. Siklooksijenaz yolu ile araşidonik asitten oluşan prostaglandinler, aynı zamanda inflamasyonun mediat6r6d6r.

Sistemik inflamasyonun en 6nemli nedeni splanik hipoperf6zyon olarak g6r6lmektedir. Hipoperf6zyona en 4ok duyarlılık g6steren organlardan birisi barsaktır. Pn6moperitonyum intraabdominal basıncı arttırarak dokularda hipoperf6zyona neden olur. Bunun sonucunda da inflamatuvar yanıt geliŐir (14).

2.3. SİTOKİNLER

2.3.1. Sitokinlerin Tanımı ve Yapısı

Bağışıklık sisteminin d6zenlenmesinde, inflamatuvar ve imm6nolojik olayların seyri esnasında makrofaj ve lenfositlerden hormon benzeri, birbirleri 6zerinde 4eŐitli etkileri olan bir4ok mediat6r salınır ki bunlara “sitokin” denir. H6cresel kaynaklı ve 46z6nebilir molek6ller oldukları i4in “sitokin” olarak adlandırılmaktadırlar. T ve B lenfositler tarafından 6retilen sitokinlere “lenfokin” denir. Monositler veya makrofajlar tarafından 6retilen ve imm6n sistem h6creleri arasında iletiŐimi ve aktivasyonu sağlayan mediat6rlere ise “monokin” denir. Bu mediat6rlerin g6revi inflamatuvar reaksiyonlarda, h6creler arası sinyaller ile tepkinin d6zenlenmesidir. Sitokinler, inflamasyonu ve immuniteyi, l6kositlerin

gelişmelerini, hareketlerini ve farklılaşmalarını sağlayarak düzenlerler. Lökositler arasında etkileşim yapan sitokinler “İnterlökin” adı altında toplanmışlardır (15,16).

Polipeptid veya glikoprotein yapıda olan sitokinlerin molekül ağırlıkları 8-110 kilodalton (kDa) arasındadır. T, B lenfositler, monositler ve makrofajlar tarafından üretilmektedirler. Sadece mast hücreleri ve trombositlerdeki growth faktör-beta (TGF- β) depolanabilmektedir. Sitokin etkileşim ağı çeşitli yollarla kontrol edilmektedir. Sinerjistik veya antagonist etki gösteren ve çok sıkı kontrol edilen sitokinlerin üretimi sürekli olmamaktadır. Diğer sitokinlerin üretimini uyaran veya engelleyen sitokinler kendilerinin veya diğer sitokin reseptörlerinin ekspresyonunu düzenlemektedirler. Spesifik bir reseptöre bağlanabilen reseptör antagonistleri ileti gönderememektedirler. Sitokin bağlayıcı reseptörleri eksprese eden bazı hücreler, ligand bağlayabilmekte fakat ileti oluşturmamaktadırlar. Sitokin reseptörlerinin ayrılan ekstraselüler bölgeleri çözülmüş sitokin molekülünü bağlayabilmektedirler. Çözülmüş reseptörler serum ve idrarda saptanabilmektedir. Sitokin etkileşim ağının çoklu fizyolojik rolü bulunmaktadır. Organlar arasındaki iletişimde çoğunlukla sitokinler aracılık etmektedir. Doğrudan etkilere ek olarak immün sistem, sinir sistemi ve endokrin sistemlerin entegrasyonunda işlev görmektedirler. Etkileri çoğunlukla bölgesel olan sitokinler, kan dolaşımına salınarak sistemik etki de gösterebilmektedirler. IL-1, TNF- α ve IL-6 gibi sitokinler hipotalamus ve hipofize doğrudan etkilidirler (15-17).

Sitokinlerin ortak özelliklerini aşağıdaki gibi sıralayabiliriz;

- a. Sitokinler, doğal ve spesifik bağışıklık olayları sırasında üretilirler, immün ve inflamatuvar yanıtların sağlanmasında ve regülasyonunda etkilidirler.
- b. Genellikle bir reaksiyon sırasında salgılanan ve depolanamayan mediatör maddelerdir.
- c. Bir çok farklı hücreden sentezlenen ve çoğu birbirinden değişik maddelerdir.
- d. Sitokinler aynı anda birden fazla hücre üzerinde etkilidirler. Bu özellikleri, pleiotropizm olarak isimlendirilmektedir.
- e. Sitokin fonksiyonları genellikle birbirini andırmakla birlikte çok fazladır.
- f. Sitokinler genellikle immün sistemin regülasyonunda etkili olan bir diğer mediatör sitokininin sentezini veya inhibisyonunu sağlayarak birbirleri üzerinde de etkiye sahiptirler.
- g. Sitokinler, polipeptid hormonlar gibi hedef hücreler yüzeyindeki spesifik reseptörlere bağlanmayı sağlayarak diğerlerinin fonksiyonlarını başlatırlar.
- h. Sitokin reseptörlerinin çoğu, spesifik sinyallerle düzenlenir. Bu etkilerini, diğer sitokinleri bu reseptörlere bağlayarak pozitif veya negatif uyarım yaparak gösterirler.
- i. Sitokinlerin çoğu hedef hücreler için büyütme ve/veya bölünme regülatörleri olarak etkirler.

Yapılarında karbonhidrat ve disülfid köprülerinin bulunması sitokinlere çözünebilme ve parçalanmaya dirençli olma özelliği kazandırmaktadır. Monomer, dimer ve trimer yapıda olabilirler. Sitokinler genellikle sekrete edildikleri bölgede etkili olurlar. Bazıları uzak mesafelerde de etkili olabilirler. Kan dolaşımı ile hedef hücrelere taşınan sitokinlerin endokrin, parakrin, otokrin ve jukstakrin etkileri bulunmaktadır (17).

2.3.2. Sitokinlerin Sınıflandırılmaları

Sitokinler, genel özellikleri, işlevleri, aile grupları ve primer fonksiyonları gibi özelliklerine göre sınıflandırılmaktadır (Tablo I). Etkilerindeki çeşitlilik nedeniyle bir sitokin birkaç grubun üyesi olabilmektedir.

Tablo I: Sitokinlerin sınıflandırılmaları

Elgert'in Aile Gruplarına Göre Sitokinler

| | |
|---|---|
| Kemokinler | IL-18, MCP-1 |
| İnterferonlar | INF- α , INF- β , TGF- β |
| Sitotoksik/İmmüno düzenleyici/Büyüme faktörleri | G-CSF, GM-CSF, M-CSF, IL-3, IL-7 |
| Koloni Uyarıcı Faktörler | G-CSF, GM-CSF, M-CSF, IL-3, IL-7 |
| Genel Özelliklerine Göre Sitokinler | |
| Doğal İmmüniteye Aracılık Edenler | INF-1, TNF-, IL-1, IL-6, Kemokinler |
| Lenfosit Aktivasyonu, Büyüme ve Farklılaşmasını | IL-2, IL-4, TGF- |
| Düzenleyenler | |
| İnflamatuvar Yanıtı Düzenleyenler | INF- γ , Lenfotoksin, IL-5, IL-10, IL-12, Göçü Önleyici Faktör (MIF) |
| Lökosit Hareketini Düzenleyenler | |
| Kemokinler | IL-8, Eotaksin, Makrofaj İnflamatuvar Protein-1 α |
| Hemotopoezi Uyarıcılar | C-kit Ligand, IL-3, IL-7, G-CSF, GM-CSF, M-CSF |
| Primer İşlevlerine Göre Sitokinler | |
| Proinflamatuvar Sitokinler | TGF- α , IL-1, IL6, IL-8 ve diğer Kemokinler, IL-12, IL-15, IL-18 |
| Antiinflamatuvar Sitokinler | TGF- β , IL-10 |
| İmmüno stimulatuar Sitokinler | |
| Hücre sel yanıtlarda | IL-2, INF- γ |
| Alerjik ve humoral yanıtlarda | IL-4, IL-13, TGF- β |

2.3.3. Sitokinlerin Sentez ve Salınımları

Sitokinlerin çoğu propeptid olarak sentezlenir. Sentezlenen sitokin amino ucu ile golgi sistemine yönelmekte ve glikoprotein yapıda olanlar glikozillenmektedir. Sinyal peptidin kopması ile olgunlaşmış protein olarak salgılanmaktadır. Sitokin üretimi ve yanıtın büyüklük derecesi genetik düzeyde kontrol edilmektedir. Sitokin üretimini uyarıcı etkenler arasında bakteri ve ürünlerinin yüzeylere tutunması, kompleman bileşenleri, konak hücre stres proteinleri, değişikliğe uğramış hücre yüzey adhezinleri bulunmaktadır. Bunların dışında, serbest oksijen radikalleri ve lipid peroksit ürünleri de sitokin üretimini uyarmaktadır.

Sitokinler, immün sistem ve immün sistem dışı hücrelerden salgılanmaktadır. Sentezledikleri immün sistem hücreleri arasında monosit, makrofaj, T ve B lenfositler ve doğal öldürücü hücreler (NK, Natural Killer) bulunmaktadır. İmmün sistem dışındaki hücreler arasında böbrek peritübüler hücreleri, kuppfer hücreleri, hepatositler, fibroblastlar, endotel hücreleri, kemik iliği stroma hücreleri, sertoli hücreleri, tipik epitel hücreleri, mast hücreleri, nöronal hücreler, artrositler, hipofiz hücreleri, kas hücreleri, keratinositler, kondrositler, osteoblastlar ve osteoklastlar yer almaktadır (16-17).

2.3.4. Sitokinlerin Etki Mekanizmaları

Sitokin-reseptör kompleksleri, sitoplazmada bulunan reseptöre kovalent olmayan bağlarla bağlı protein tirozin kinazları aktive etmektedirler. Aktive olan bu tirozin kinazlar reseptörün hücre içi bölgesini fosforillemektedir. Sinyal iletici moleküllerin fosforillenmiş reseptöre bağlanarak aktiflenmeleri ile hücresel ileti yolu başlamaktadır (16-18). Sitokinlerin birbirleri ile ilişkili olarak gösterdikleri başlıca etkileri;

- a. Lenfoid hücrelerin ve diğer bazı hücrelerin çoğalma ve farklılaşmasını sağlamak;
- b. İmmün cevabı şiddetlendirmek veya baskılamak yoluyla regüle etmek;
- c. İnflamasyon olaylarına katılan hücreleri aktive etmek, reaksiyon yerine toplayarak orada tutmak, çeşitli biyolojik etkinlik göstermek;
- d. Kemik iliğine etki ile hematopoetik regülasyona katılmak;
- e. Bazı hipofiz hormonlarının ve diğer biyolojik maddelerin sentez ve salınmalarına neden olmak;
- f. Ateş ve akut faz cevabını oluşturmak;
- g. Antiviral etkinlik (bazı sitokinler için)

Sitokinlerin hastalıkların tanısı, tedavisi ve hastalıklardan korunma açısından klinik önemi gittikçe artmaktadır. Bazı sitokinlerin vücut sıvılarında veya serumda ölçümü bazı hastalıkların tanısında önem taşımaktadır. Örneğin, amniotik sıvıda IL-6 tayini intrauterin enfeksiyonların, IL-1, TNF-alfa, IL-6 ve IL-8'in serumda ölçümü belirli enfeksiyon hastalıklarının tanısında önemlidir (19). Sitokinlerin en önemli kullanım alanlarından biri de septik şoktur. Sitokinlerin aşırı sentezinin enfeksiyon hastalıkları ile ilişkisi kesin olarak gösterilmiştir (20). TNF- α , IL-1, IL-6 sepsiste akut faz cevabının major mediatörleridir (21). Ayrıca IL-1 romatoid artirittaki inflamasyon ve doku hasarında rol oynayan anahtar mediatördür (22). IL-2'nin, immunoadjuvan olarak aşılarla birlikte kullanıldığında hepatit B virüsü antijenine karşı sistemik immun cevabı arttırdığı Meuer ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir (23).

IL-8 ve IL-9 nötrofil kemotaksisini stimüle ettikleri için kronik hastalık durumlarında inflamatuvar yanıtta önemli rol oynayabilecekleri düşünülmektedir. Bu yanıtın blokajı kistik fibroz, bronşektazi gibi hastalıklarda terapötik yarar sağlayabilir (24). IL-10, IL-1 ve TNF- α oluşumunu bloke eder ve primer allojenik T hücre yanıtını inhibe eder. Bu sebeplerden ötürü IL-10, akut ve kronik inflamasyon tedavisinde rol oynayabilir ve transplant rejeksiyonunu suprese edebilir (25).

IL-2: Önemli hücrel kaynakları T lenfositleridir. T lenfositlerin çoğalması ve farklılaşmasını, B lenfositlerin çoğalması ve immunglobulin salgılanmasını uyarmaktadır. NK hücrelerinin sitolitik aktivitesini arttırmakta ve lenfokinler tarafından aktive edilmiş öldürücü hücrelerin gelişmesini sağlamaktadır (15-17).

IL-4: Hücrel kaynakları; T lenfositler, makrofajlar, mast hücreleri, bazofiller, B lenfositler, kemik iliği stromal hücreleridir. CD4 T lenfositlerin yardımcı T lenfosit 2 hücrelerine (Th2) farklılaşmasını arttırmakta ve yardımcı T lenfosit 1 hücrelerinin (Th1) gelişimini baskılamaktadır. B lenfositlerin çoğalma ve farklılaşması ile IgE izotop sentezi uyarılmakta, makrofaj aktivasyonu baskılanmaktadır. IL-4 Th2 lenfositleri tarafından da üretilen bir antiinflamatuvar sitokindir, makrofaj aktivitelerini önler ve IFN- γ 'nın da makrofaj aktivasyonuna etkilerini inhibe eder. Ayrıca Th1 sitokinlerin, nitrik oksidin ve prostglandinlerin oluşumunu engeller (26).

IL-6: Hücresel kaynakları; T lenfositler, monositler, makrofajlar, fibroblastlar, endotel hücreleri, mast hücreleri, hepatositler, nöronal hücreler ve astrositlerdir. Akut faz yanıtında rol oynamaktadır. B hücrelerinin Ig salgılayan plazma hücrelerine farklılaşmasını arttırmaktadır. T hücre çoğalması için kofaktördür. Megakaryosit gelişmesini, primitif hematopoetik progenitör hücrelerin hücre döngüsüne girişini, trombosit üretimini, T ve B lenfositlerin büyüme ve farklılaşmasını arttırmaktadır. Endojen pirojen gibi etki göstermektedir. IL-1, IL-6 ve TNF- α kan yoluyla uzak bölgelere giderek akut faz cevabını oluşturur (27). IL-6 hepatik protein sentezinin, dolayısıyla da CRP'nin major indükleyicisidir (28). IL-6 fibrinojen, alfa1 asit glikoprotein, α 1 antitripsin, haptoglobin, α 1 kimotripsin, C3, serum amiloid A ve CRP'nin yapımını uyarırken, prealbumin, albumin ve transferrin gibi proteinlerin yapımını engeller. Akut faz proteinlerine ait genlerin düzenlenmesinde sitokinler, kortikosteroidlere gereksinim duyarlar (27).

2.4. C-REAKTİF PROTEİN

C-Reaktif protein (CRP), ilk defa 1930 yılında Tillet ve Francis tarafından hasta serumlarında gösterilmiştir, kalsiyum iyonlarının varlığında Streptococcus pneumoniae'nın somatik C polisakaridi ile presipitasyon veren bir akut faz serum proteindir (29). CRP karaciğerde sentezlenen, her biri 187 aminoasit içeren 5 alt ünitelerden oluşan, molekül ağırlığı 106 kDa olan, pentraxin ailesine üye bir proteindir (30). Bu protein ailesinin özelliği siklik pentamerlerden oluşmasıdır. Birbirine nonkovalent bağlarla bağlı, glikozillenmemiş benzer 5 subünitten oluşan, diskoid yapıda, oldukça stabil bir proteindir. Proteolize oldukça dirençlidir (31).

Akut faz yanıtında önemli bir parametre olan CRP molekülü, sağlıklı insanlarda kanda eser miktarda bulunur. Normal değeri 9,7-27,9 ng/ml arasındadır (32). Sağlıklı kişilerde serum konsantrasyonları çok düşük olduğu halde immünesi yeterli olan hastalarda akut faz cevabının başlamasıyla serum CRP konsantrasyonu hızla yükselir ve 24 saat içinde 1000 kata kadar artabilir (33).

CRP düzeyi inflamasyon ve doku hasarı devam ettiği sürece yüksek kalır, yarı ömrü 4-7 saat arasında değiştiğinden inflamasyon sonlandığında ancak 3-7 gün içerisinde normale döner (34,35). CRP metabolizmasındaki bu hızlı değişiklik doku zedelenmesi ve tamiri ile sıkı

bir paralellik gösterir (34). Serum CRP konsantrasyonu laboratuvarlarda nefelometrik yöntemle çabuk, güvenilir ve kolaylıkla ölçülebilir. Bu yüzden hastalığın aktivitesinin gösterilmesinde, değişim hızı çok daha yavaş ve az olan diğer akut faz reaktanlarına göre CRP'nin üstünlüğü vardır (30,34). Aynı zamanda CRP diğer akut faz reaktanlarına, özellikle eritrosit sedimentasyon hızına (ESH) göre çok daha az faktörden etkilenmektedir (30).

CRP bakteri, mantar ve parazitlerde bulunan fosforilkolin, galaktoz parçaları, diğer polisakkaridler ve peptidosakkaridlere bağlanır. Bağlanma gerçekleştikten sonra kompleman sistemini klasik yoldan aktive eder ve kendisi bir opsonin gibi davranır. CRP ve kompleman komponentleri, mikroorganizmanın eliminasyonunda doğrudan rol oynayan akut faz proteinleridir (31,34). İn vitro çalışmalar CRP'nin nötrofilleri aktive ettiğini, trombositlerin agregasyonunu inhibe ettiğini, trombositlerin degranülasyonunu başlattığını, NK hücrelerinin aktivitesini arttırdığını, monosit ve makrofajların tümörosidal aktivitesini arttırdığını ve infekte hücelere karşı gelişen hücre bağımlı sitotoksik yanıtı potansiyel olarak kolaylaştırdığını göstermektedir (34).

2.5. PROKALSİTONİN

Prokalsitonin (PCT); tiroid bezinden salgılanan ve kalsiyum metabolizması ile ilgili bir hormon olan kalsitoninin prekürsörüdür. 116 amino asitten oluşan molekül ağırlığı 13 kDa olan bir proteindir . İlk kez Assicot ve arkadaşları tarafından 1993'de, sepsisli hastalarda PCT düzeyinin yüksek olduğu saptanmıştır (36). PCT'in kaynağı karaciğer, akciğer ve barsaklardaki nöroendokrin hücrelerdir (37). PCT in vitro ve in vivo çok stabil bir proteindir ve aktif hormon olan kalsitonine dönüşmez (35,37,38). Sağlıklı insanların serumunda çok düşük bir miktarda PCT (< 0.1ng/ml) vardır (37).

2.5.1. Prokalsitonin Metabolizması

Kalsitonin ve PCT sentezi kompleks bir olaydır, öncü bir peptid olan 141 amino asitlik preprokalsitoninin translasyonu ile başlar. Hücre içi proteoliz ile önce PCT (116 aminoasit), daha sonra da kalsitonin (32 aminoasit) üretilir. Kalsitonin, kalsiyum metabolizmasını düzenlemek üzere dolaşıma salınır, yarılanma ömrü sadece birkaç dakikadır (37). Tiroid bezinin medüller kanserinde kalsitoninle beraber PCT düzeyi de artar. Fakat ciddi bakteriyel infeksiyonlarda PCT düzeyi yükselirken kalsitonin düzeyinde değişme olmamaktadır.

Prokalsitoninin düzeyi proteoliz sonucu parçalanarak düşmektedir (37). Sağlıklı bireylerde, az miktarda bakteriyel endotoksin enjeksiyonu prokalsitonin yapımını uyarır. Prokalsitonin düzeyi 2-3 saat sonra ölçülebilecek düzeye yükselir, 6-8 saat içinde hızla artarak 12 saatte en yüksek düzeye erişir. Oniki saat süreyle de yaklaşık aynı düzeyde kalır. Sonraki iki gün içerisinde ise normal düzeyine iner. PCT'in yarı ömrü yaklaşık olarak 20-24 saat arasında değişmektedir (36). İnfekte solüsyon verildikten sonra PCT CRP'den daha önce yükselmektedir (39). Bu durum kliniğe uygulandığında erken dönemde infeksiyonları belirlemede, CRP'e göre PCT'in daha uygun bir gösterge olabileceğini düşündürmüştür. Diğer taraftan IL-6 ve TNF- α gibi sitokinler de erken dönemde artmaktadırlar. Fakat yarılanma ömürlerinin PCT'e göre oldukça kısa olması nedeniyle infeksiyonları ve İnflamatuvar yanıtı belirlemede PCT, bu sitokinlere göre üstünlük kazanmaktadır.

Prokalsitonin vücut dışında değerlendirildiğinde, oda ısısında dahi oldukça stabil bir proteindir. Aynı zamanda tekrarlayan dondurma ve eritme işlemleri de plazma PCT konsantrasyonları üzerine belirgin bir etki göstermez. Plazma örneklerini depolamada, +4°C'de depolamaya göre +25°C'de depolamada oluşan PCT konsantrasyonundaki kayıp oldukça düşüktür (40). Özetleyecek olursak; PCT sitokinler gibi diğer inflamatuvar medyatörlerle karşılaştırıldığında, farklı depolama koşullarında, oldukça iyi bir stabiliteye sahiptir.

2.5.2. Cerrahi Travmada Prokalsitonin

Cerrahi sonrası, özellikle majör operasyonlar sonrasında ve immun sistemi baskılanmış hastalarda, infeksiyon gelişme riski daha fazladır. Bu yüzden bu grup hastalarda eğer cerrahi travma PCT değerlerini önemli derecede etkilemiyorsa, infeksiyonun orijini ayırt etmede PCT önemli olabilir. Yapılan çalışmalar PCT değerlerini en çok etkileyen faktörün bakteriyel endotoksin olduğunu göstermiştir (41). Bunun yanı sıra cerrahi travma da PCT değerlerini infeksiyon kadar olmasa da etkileyebilir. Özellikle özefajektomi sonrasında ciddi PCT yükselmesi gözlenmiştir. Buna sebep olarak da operasyon sırasındaki transiyent bakteriyel translokasyona bağlı olarak gelişen bakteriyel kontaminasyon gösterilmiştir. Farklı cerrahi prosedürler uygulanan 130 hastada PCT kinetikleri araştırılmıştır. Minör ve aseptik cerrahinin PCT üzerine etkisinin olmadığı, buna karşın abdomino-torasik ve major cerrahiler sonrasında yüksek PCT değerlerinin geliştiği görülmüştür. PCT minor ve aseptik cerrahiler sonrasında

kendiliğinden 1 ng/ml, kardiyak cerrahi sonrasında 2 ng/ml değerlerine ulaşabilir (40). Bununla birlikte komplike olmayan cerrahiler sonrasında 10 ng/ml değerlerine ulaşan PCT konsantrasyonları elde edilen hastalar infeksiyon yönünden dikkatlice araştırılmalıdır (38, 40, 42).

Kardiyopulmoner bypass cerrahisinin PCT değerleri üzerine etkisini araştıran bir çalışmanın sonucunda, postoperatif 5 ng/ml'nin üzerindeki PCT konsantrasyonlarında postoperatif komplikasyondan şüphelenilmesi gerektiği ve PCT'nin postoperatif komplikasyonları takip etmede CRP'den daha üstün bir markır olduğu belirtilmiştir (43).

2.5.3. Klinik Tanıda Prokalsitonin

Normal sağlıklı insanlarda serum PCT seviyeleri ölçülemeyecek kadar düşüktür. PCT'in serumda 0.5ng/ml'nin üstüne çıkmasının, sistemik inflamasyonla giden akut bir infeksiyonun göstergesi olduğu düşünülmüştür. Lokal infeksiyonlarda, PCT'de artış olmadığı veya çok hafif artabileceği belirtilmiştir. Sistemik belirtilerle birlikte olan ciddi, jeneralize bakteriyel, parazitik ya da fungal infeksiyonların PCT artışları ile birlikte olduğu söylenmiştir. Ciddi infeksiyonu bulunan hastalara verilen antibiyotik tedavisinin, infeksiyonun gerilemesini sağlamakla birlikte, PCT seviyelerinde de azalma meydana getirdiği söylenmiştir. Sistemik belirti vermeyen lokal bakteriyel infeksiyonlarda ve viral infeksiyonlarda çok az bir PCT düzeyi artışı (0.3-1.5 ng/ml) görülmüştür. Ardışık PCT ölçümlerinin, yaşamı tehdit eden bakteriyel infeksiyonların gidişini ve tedaviye yanıtını izlemede kullanılabileceği bildirilmiştir (38). Bakteriemi ve sepsisin belirlenmesinde PCT'in sistemik inflamatuvar yanıt belirtilerinden daha değerli olduğu bildirilmiştir (44). Bazı viral infeksiyonlarda akut faz yanıtı olarak CRP ve bazı sitokinler artmış bulunurken PCT viral infeksiyonlarda düşük, bakteriyel infeksiyonlarda ise yüksek bulunmuştur. Bakteriyel infeksiyonların belirlenmesinde, PCT'deki artışın diğer akut faz yanıtlarından CRP, IL-6 ve TNF- α 'ya göre daha duyarlı ve özgül olduğu ileri sürülmüştür (44-45).

Ağır bakteri infeksiyonlarında yüksek konsantrasyonlarda bulunan PCT'in immun savunmada fonksiyonel anlamı olduğu düşünülmektedir. PCT lenfositlerde arasıdonik asit ürünü olan prostoglandin ve tromboksan yapımını engellemektedir (46). Bu engelleme nonsteroid antiinflamatuvar analjezikler veya aspirinin etkisine benzemektedir, yani siklooksijenaz aktivitesinin inhibisyonu sonucu meydana gelmektedir. Eikozanoid sentezinin

inhibisyonu belli bir PCT konsantrasyonunda oluşmakta, bu konsantrasyona ağır bakteri infeksiyonları ve sepsiste rahatlıkla ulaşılabilmekte hatta aşılılmaktadır. Tromboksan B2'nin (TXB2) inhibe olduğu ortalama PCT konsantrasyonu 17 ng/ml olarak saptanmıştır. Böylece PCT ağır bakteri infeksiyonları ve sepsiste prostoglandin ve tromboksan sentezini inhibe ederek immun modülatör etki gösterebilmektedir (46).

Bir akut faz yanıtı olarak kabul gören PCT, özellikle bakteriyel-viral infeksiyonların ayırımında klinikte giderek kullanım alanı bulmaktadır. Bakteriyemi ve sepsis tanısında, bakteriyel-viral menenjit ayırımında, toplumdaki kazanılmış pnömonilerin saptanmasında, üriner infeksiyonların belirlenmesinde, febril nötropenilerde yardımcı bir gösterge olarak çalışmalara konu olmuştur. Otoimmün hastalıklar ile inflamatuvar barsak hastalıklarında PCT düzeyinin CRP ve ESH'nin hızının aksine ilginç olarak artmadığı saptanmıştır. Bu hastalıklardaki artışın daha çok sekonder infeksiyonlarda gözlemlendiği bildirilmiştir. Yine ilginç olarak HIV ile infekte hastaların Pneumocystis carinii gibi sekonder infeksiyonlarında PCT yanıtı olmadığı belirtilmiştir (47).

Multipl travma hastalarında artmış PCT değerleri gözlenmiş ve ilk 24 saat içinde PCT değeri 5 ng/ml'nin üzerine çıkmıştır. Pik değerler ilk 12-24 saat içerisinde gözlenmiştir. Yüksek değerler genellikle ciddi yaralarda görülmüştür (38). İlk 12-24 saat içerisinde gözlenen yüksek PCT değerleri ile mortalite arasında yüksek ilişki bulunmuştur (38,41). Göğüs travmaları, ekstremitte travmaları ve böbrek, karaciğer disfonksiyonlarının PCT değerleri üzerine bir etkisi bulunmamıştır (38). Prokalsitoninin multipl travmalı hastalarda risk profilini değerlendirmede efektif bir markır olduğu söylenmiştir (38). Yapılan bir diğer çalışmada, ağır travmalı hastalarda travmanın yarattığı inflamatuvar değişikliklerden dolayı PCT değerlerinin artabileceği belirtilmiş olup bu hastalarda aynı anda gelişebilecek bakteriyel veya viral infeksiyonları PCT değerlerine bakarak ayırt etmenin zor olduğu bildirilmiştir (48).

Genellikle peritonitli hastalarda çok yüksek PCT değerleri gösterilmiştir. Bu durum, peritonun çok aktif bir immun yanıtı sahip olduğunu düşündürmüştür (38).

Yenidoğanlarda, bakteriyel infeksiyon tanısını koymak ve tedavisine bir an önce başlamak prognostik açıdan oldukça önemlidir. Bu hastalarda sıklıkla infeksiyona ait özgül belirtiler yoktur. Tanı laboratuvar çalışmalarıyla desteklenmelidir. Bu dönemde bakteriyel infeksiyonları belirlemede lökosit sayısının tanıya katkısının sınırlı olduğu, CRP'nin tek başına bir gösterge olarak kullanılmasının da özellikle koagülaz negatif stafilokokkal

infeksiyonların erken döneminde yeterli olmadığı belirtilmiştir (49). Yenidoğanda ilk iki gün PCT düzeyinin fizyolojik olarak yüksek saptandığı, üçüncü günden sonra yetişkin düzeyine indiği saptanmıştır (50,51). Prematüreliliğin PCT yanıtını etkilemediği belirtilmiştir (52). Prokalsitoninin bu özellikleri nedeniyle yenidoğan çağında, hatta ilk günlerde bakteriyel infeksiyonların ayırımında faydalı olabileceği düşünülmüştür. Klinik araştırmalarda erken (ilk 2 gün) yenidoğan bakteriyel infeksiyonlarının belirlenmesinde PCT yanıtının duyarlılığı % 92.6, özgüllüğü ise %97.5, geç bakteriyel infeksiyonlarda ise (3-30 gün) duyarlılığın ve özgüllüğün % 100 olduğu bildirilmiştir (53).

Menenjit olgularında, beyin-omurilik sıvısı (BOS) bulgularına göre viral-bakteriyel ayırımı yapmak her zaman olanaklı değildir. Bu da gereksiz antibiyotik kullanımına neden olmaktadır. Çocuklarda yapılan bir çalışmada bakteriyel menenjit tanısını koymada serum PCT düzeyinin duyarlılığının %94, özgüllüğünün ise %100 olduğu bildirilmiştir (53). Bu çalışmada PCT'nin BOS'da hiç belirlenemediğine dikkat çekilmiştir. Çalışmanın devamında bakteriyel-viral menenjit ayırımında, serum PCT düzeyinin, CRP ve IL-6 düzeyine göre daha anlamlı olduğu bildirilmiştir (54). Erişkinlerde yapılan çalışmalarda da, PCT'in, bakteriyel menenjitlerde viral menenjitlere göre daha fazla arttığı saptanmış ve bunun bakteriyel-viral menenjit ayırımında faydalı bir gösterge olduğu sonucuna varılmıştır (55).

Prokalsitonin, klinikte bakteriyel infeksiyon açısından riskli hastaların izlenmesinde de sıklıkla kullanılmaktadır. Özellikle yoğun bakım servislerinde yatan hastalarda septik şokun belirlenmesinde serum PCT düzeyinin duyarlılık ve özgüllüğünün CRP, IL-6 ve laktat düzeyine oranla daha yüksek olduğu bildirilmiştir (56).

Febril nötropenik hastalarda bakteriyel infeksiyonların tanısında PCT düzeyinin duyarlılık ve özgüllüğünün serum CRP düzeyine göre daha yüksek olduğu saptanmıştır (57). Bazı yazarlar, bakteriyel infeksiyonun saptanmasında PCT ile beraber CRP'nin de kullanılmasını önermişlerdir (58).

Çocuklarda pnömoniler sık görülür ve etyolojisinin belirlenmesi oldukça güçtür. Bakteriyel pnömonilerin belirlenmesinde, kan CRP ve IL-6 düzeyi birlikte değerlendirilirse, tek başına PCT düzeyine göre değerli olduğu bildirilmiştir (59).

Transplantasyondan sonra gelişen infeksiyonlar önemli bir sorundur ve akut rejeksiyondan ayırmak klinik olarak güç olmaktadır. PCT'in akut doku rejeksiyonunda

artmadığı ve immün baskılayıcı ilaçlardan da etkilenmediği saptanmıştır (60). PCT düzeyinin ardışık olarak izlenmesinin kardiyak, renal ve karaciğer transplantasyonu sonrası bakteriyel infeksiyonun belirlenmesinde duyarlı ve özgül bir yöntem olduğu bildirilmiştir (42,59,60).

Sonuç olarak; günümüzde, bakteriyel-viral infeksiyonların ayırıcı tanısında ve sistemik inflamasyonun saptanmasında CRP, ESH ve lökosit sayısının yanında PCT de kullanım alanı bulmaktadır.

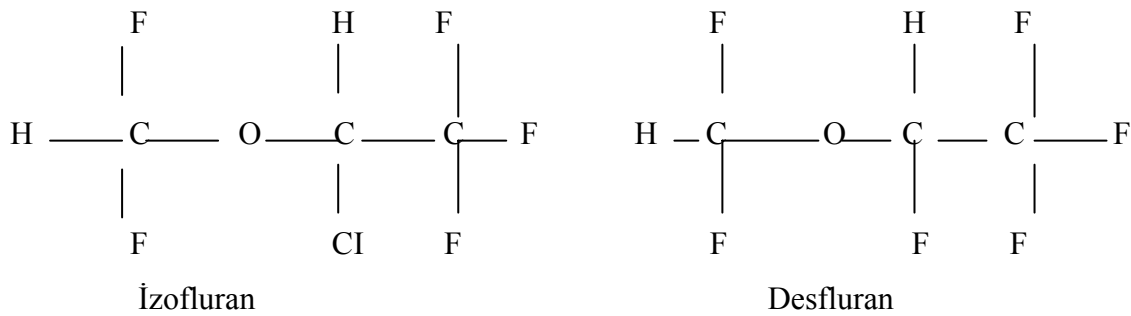
2.6. ANESTEZİK İLAÇLAR

Genel anestezi vital fonksiyonlarda bir değişiklik olmadan, geçici bilinç kaybı ve refleks aktivitede azalma ile karakterizedir. Bu durum, genel anestezi etkili ilaçların santral sinir sisteminde yaptığı, kortikal ve psişik merkezlerden başlayıp aşağıya doğru ilerleyen bir depresyonun sonucudur (61).

Genel anestezi uygulamasında kullanılan ilaçlar volatil anestezikler ve intravenöz anestezikler olarak iki ana gruba ayrılmaktadır. Volatil anestezikler genel anestezi en sık kullanılan ilaçlardır. Solunum yolu ile gaz şeklinde verilirler (62).

2.6.1. Desfluran

Desfluran bir metil eter olup, kimyasal olarak izoflurandan farkı alfa-etil kökündeki klor atomu yerine bir flor atomu bulunmasıdır (Şekil 1).



Şekil 1: Desfluranın kimyasal yapısı

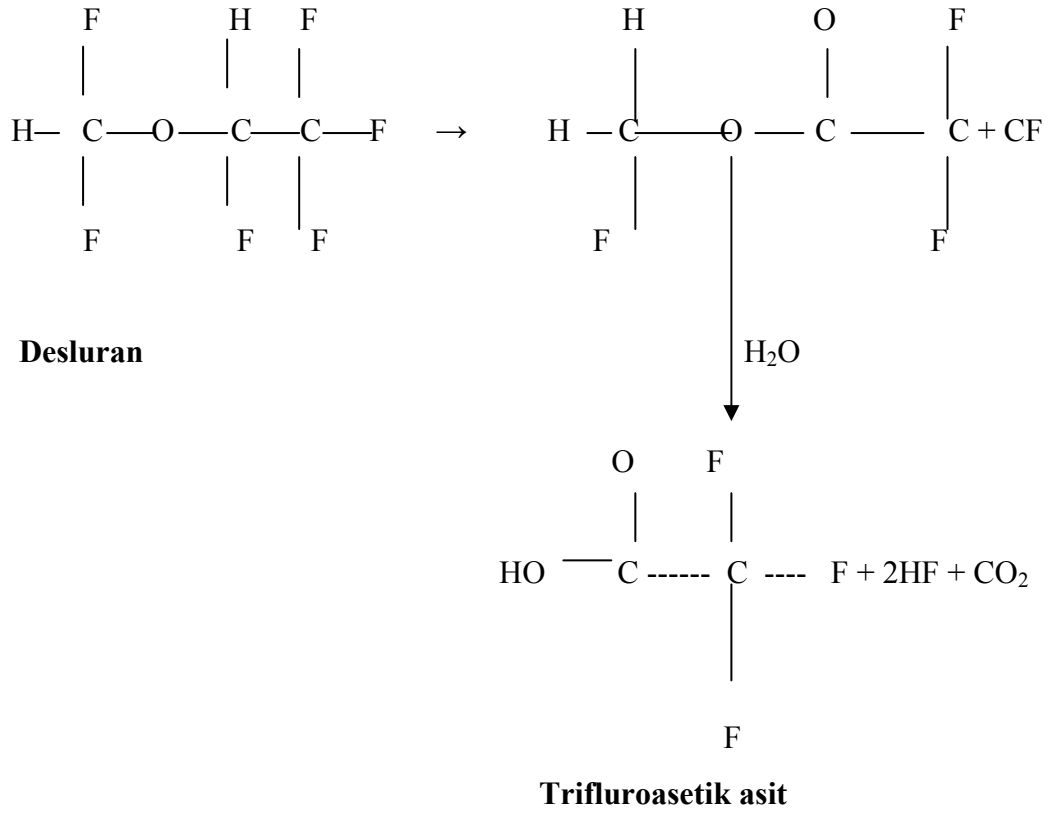
Bu değişiklik molekülün kanda erirliğini azaltmaktadır. Kaynama noktası 22.8C, buhar basıncı 20C'de 664 mmHg'dır. Partisyon katsayıları kan/gaz için 0.42, yağ/gaz için 18,7 dir. Kan/gaz partisyon katsayısının düşüklüğü induksiyon ve derlenmenin hızlı olmasını, yağda erirliğinin az olması da etkinliğinin azlığı ve MAC değerinin yüksekliğini açıklar (63).

MAC değeri insanda %100 oksijen içinde 6-7,25; %60 azot protoksit içinde 4 olarak bulunmuştur (63).

Doza bağlı olarak sistemik vasküler direnci, bunun sonucunda ortalama kan basıncını düşürmektedir. Kardiyak debi etkilenmez veya hafif azalır. Ancak desfluran konsantrasyonunun hızla yükseltilmesi sempatik aktivasyona yol açar ve kalp atım hızı, kan basıncı ve katekolamin düzeyinde geçici bir artış gözlenir. Solunum sisteminde desfluranla tidal volümde azalma ve solunum sayısında artma görülür. Diğer volatil anestezipler gibi arteriyel CO₂ basıncı artışına ventilatuar yanıtı deprese eder. Serebral vazodilatasyon yaparak kafa içi basıncını arttırır. Serebral O₂ tüketimi desfluran anestezisi sırasında düşer. O₂'in serebral metabolizma hızının azalmasına bağlı olarak serebral vazokonstriksiyon yapma ve serebral kan akımı artışını azaltma eğimindedir. Böylece, desfluranın oluşturduğu hipotansiyon periyodları sırasında, düşük perfüzyon basıncına rağmen serebral kan akımı aerobik metabolizmayı devam ettirmeye yeterlidir. Hepatik ve rena fonksiyonlar üzerine olumsuz etkisi yoktur (62).

Desfluranın metabolizmasının kesin mekanizması bilinmemekle beraber Sitokrom P450'nin 2E1 fraksiyonunun bir izoformu tarafından defloronize edildiği sanılmaktadır (Şekil 2). Vücuda giren desfluranın sadece %0.02'si metabolize olur (64).

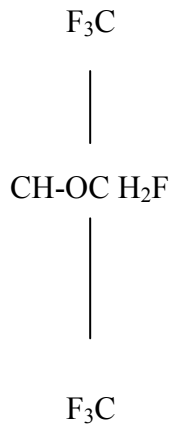
Desfluran uygulanan cerrahi hastalar ve sağlıklı gönüllülerden alınan idrar ve serumlarda trifloroasetik asit konsantrasyonlarında 7.35 MAC-saate kadar küçük artışlar kaydedilmişse de artışlar izolfuran ile olan uygulamadan sonra olan artışlardan 10 kat daha azdır. 7.35 MAC-saate kadar serum ve idrar florid konsantrasyonlarında artış gözlenmemiştir (64).



Şekil 2: Desfluranın metabolizması

2.6.2. Sevofluran

Sevofluran alev almayan, patlamayan, hoş kokulu bir sıvıdır. Desfluran gibi flor ile halojenize edilmiştir (Şekil 3).



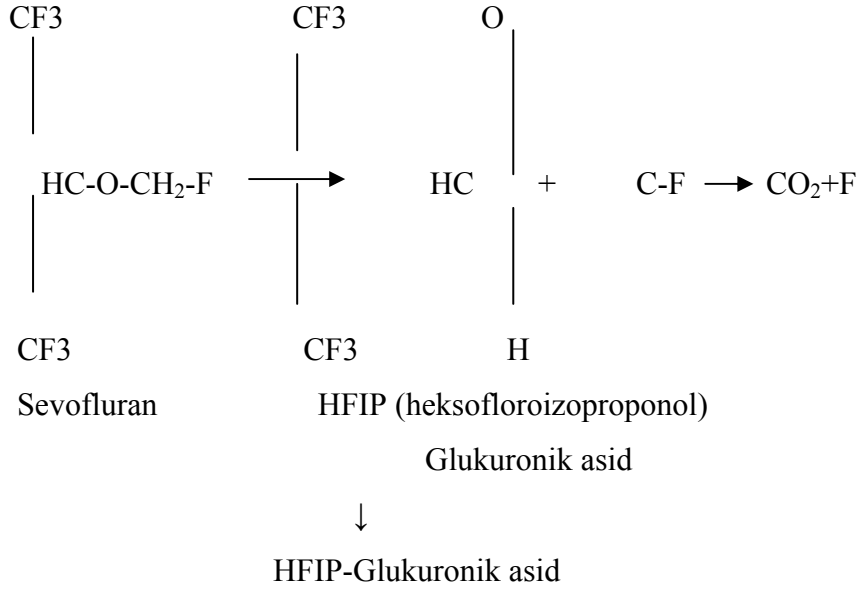
Şekil 3: Sevofluranın kimyasal yapısı

Kaynama noktası 58.8.C, buhar basıncı 20C'de 160 mmHg, partiyon katsayıları kan/gaz için 0,69, yağ/gaz için 47,2'dir. Kan ve dokuda çözünürlüğünün düşük olması nedeni ile çabuk absorbe edilir ve hızla elimine edilir. Bu nedenle hızlı anestezi indüksiyonu ve hızlı derlenme sağlar. Derlenme süresinin kısa olması kontrol edilebilir anestezi derinliği sağlanmasına yardımcı olur. Minimum alveolar konsantrasyon (MAC) değeri %100 oksijen içinde 2, %60 azot protoksit içinde 0.66 olarak bulunmuştur (65,66).

Kalp kasının kasılma gücünü hafif deprese eder. Sistemik vazodilatasyon ve kan basıncındaki düşüş desflurana göre daha azdır. Tidal volüm, solunum sayısı ve ekspiryum sonu volümü en az etkileyen volatil anesteziktir. Serebral kan akımı ve kafa içi basıncını hafif derecede artırır. Serebral metabolik oksijen tüketimini azaltır. Hepatik kan akımı ve O₂ sunumu korunur. Düşük oranda metabolize olduğu için nefrotoksisite klinik olarak sorun yaratmamaktadır (62).

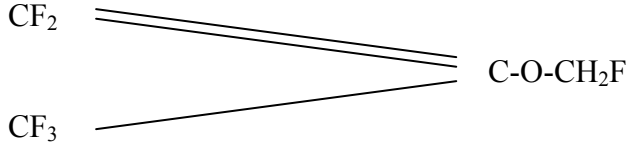
Sevofluranın hızlı pulmoner eliminasyonu, metabolizma için arta kalan anestezik madde miktarını minimize etmektedir. Sevofluran %3-5 oranında metabolize olmaktadır (66).

Karaciğerde ağırlıklı olarak sitokrom P450'nin 2E1 fraksiyonu tarafından deflorine edilmektedir. Oksidasyon sonucu inorganik florür ve organik florür heksofloroizoproponole (HFIP) ayrıışan geçici bir ara bileşik oluşturur. HFIP' ın % 8'den fazlası glukuronid olarak hızla konjuge olur ve idrarla atılır (Şekil 4). Bu nedenle karaciğer makromoleküllerine bağlanma yeteneği düşüktür (67).



Şekil 4: Sevofluranın metabolizması

Sevofluranın karbondioksit absorbanları ile temasıyla nefrotoksisitesi kanıtlanmış bir ürün olan Compound A (Pentafluorometoksi izopropil fluometil eter) meydana gelir (Şekil 5).



Şekil 5: Compound A'nın kimyasal yapısı

Compound A'nın birikimi solunum gazı ısısının yüksek olması, düşük akımlı anestezi, kuru baralaym kullanılması, yüksek sevofluran konsantrasyonu ve uzun süreli anestezi uygulanması ile artar (65).

2.6.3. Propofol

Propofolun kimyasal yapısı 2-6-diizopropilfenoldür. Barbitürat veya steroid gibi aromatik ajanlara benzemeyen alkil fenol grubundan anestezi bir ajandır (68).

Propofol anestezi indüksiyonunda intravenöz olarak 1-2.5 mg/kg dozda kullanılır. İntravenöz hızlı tek bir bolus dozu takiben iki dağılım fazı gözlenir; hızlı fazın yarı ömrü 1.8-8.3 dakika, yavaş fazın yarı ömrü ise 34-64 dakika arasındadır. Bu dağılım fazları çok kanlanan dokulardan az kanlanan dokulara doğru propofolun hareketi ile ilgilidir (69).

Propofolün anestezi veya sedatif etkilerinin sonlanması, santral sinir sisteminden diğer dokulara redistribüsyonuna ve hızlı metabolik klirensine bağlıdır. Her ikisi birden kan konsantrasyonunu azaltacaktır. Böylece derlenme hızlı olur. Yaşlılarda anestezi etkiyi sağlamak için gerekli propofol dozu daha azdır. Bu beyin sensitivitesi veya yaşla ilgili farmakokinetik değişimlere bağlı gibi görünmektedir. Propofol, santral sinir sistemi depresyonuna yol açan diğer ilaçların etkisini artırır. Yağda erirliği yüksek olan propofol etkisini bir kol-beyin dolaşım zamanı içinde gösterir. Yaygın dağılımı ve hızlı eliminasyonu nedeniyle, tek doz bolus enjeksiyondan sonra kandaki konsantrasyonu hızla düşer. Hipnoz süresi 3-10 dakika arasında değişir. Hasta sakin olarak uyanır ve 4-8 dakika içinde oryante olur. Propofol %97-98 oranında plazma proteinlerine bağlanır (69). Karaciğer tarafından metabolize edilir (70). Metabolitleri böbrekler tarafından atılır. Hiçbir metabolitin aktivitesi yoktur (68).

Kardiyovasküler sistem üzerindeki en belirgin etkisi arteriyel hipotansiyondur. Doza ve uygulama hızına bağlı olarak sistolik, diastolik ve ortalama arter basınçlarında %15-25'e varan düşüşler olabilir. Bu azalma opioidlerle premedike edilmiş hastalarda ve hipertansif olgularda daha belirgindir. Bu kişilerde kan basıncında % 40 civarında bir azalma meydana gelebilir. Propofol anestezi idamesi veya indüksiyon için kullanıldığında kardiyak debi ve vasküler rezistans %10-20 oranında azalır (70). Arteriyel kan basıncındaki düşmeye rağmen kalp atım hızında genellikle artış görülmez. Bunun nedeni barorefleks aktivitenin bozulması değil, ilacın sempatotolitik etkisidir. Propofol barorefleks duyarlılığını bozmaz (71). Propofolle anestezi sırasında bradikardi görülebilir (72). Kesin mekanizma tam olarak bilinmemekle birlikte, cerrahi yonteme bağlı vagal tonusta artmaya ya da narkotik ve kas gevşetici

kullanımına bağı olduğu sanılmaktadır (73). Propofolle anestezi sırasında genellikle kardiyak ritm bozukluğu görülmez. Güçlü bir opioidle birlikte kullanıldığında güvenli bir uygulama sağlar. Aynı zamanda otonomik sempatik yanıt azalır (68).

Propofol; doz ve enjeksiyon hızına bağı olarak, tiopental ve metoheksitale göre daha uzun süreli bir apne meydana getirir. Anestezi indüksiyonu için propofol verilen hastaların %70'inde apne 60 saniyeden uzun sürmekte iken, tiyopental verilen hastalarda bu oran sadece %28.6'dır (70).

2.6.4. Midazolam

Klinik uygulamaya en son giren intravenöz benzodiazepindir. Suda eriyebilirliği diazepam ve lorazepamdan daha fazladır. Midazolam intravenöz uygulamadan sonra çok çabuk santral sinir sistemine girer ancak, 2-3 dakika içinde bilinç kaybına neden olur. Hepatik enzimler yolu ile önce okside edilir, metabolitleri konjüge edilerek idrarla atılır (74). Midazolam % 95 oranında plazma proteinlerine (albümin) bağlanır. Klerensi lorazepamdan 5 kez, diazepamdan 10 kez daha fazladır. Bu esas olarak hepatic metabolizma hızının daha fazla olmasına bağıdır. Eliminasyon yarı ömrü diğerlerinden daha kısadır (2 - 4 saat). Anestezi indüksiyonu, sedasyon ve premedikasyon amacı ile kullanılabilir. Premedikasyonda önerilen intravenöz dozu 0.01-0.1 mg/kg'dır (74).

Benzodiazepinler santral sinir sisteminde spesifik benzodiazepin reseptörlerine bağlanarak etki ederler. Bu reseptörler GABA reseptörlerine çok yakındır. Santral sinir sisteminde iki tip benzodiazepin reseptörü tanımlanmıştır: Tip I reseptörler postsinaptiktir ve serebellumda bulunur. Tip II reseptörler ise presinaptiktir ve kortekste bulunur. Benzodiazepinler direkt GABA mimetik etki göstermezler ancak, GABA'nın kendi reseptörlerine afinitesini artırır. Barbitüratlardan farklı olarak GABA'nın depolarizan etkisi ile açılan klor iyon kanallarının sayısını artırır fakat süreyi etkilemezler (75).

Anksiyolitik, sedatif ve antikonvülzan etkileri vardır, santral yolla kas gevşemesi ve anterograd amnezi yaparlar. Genelde bu ajanlar normal kişilerde kardiyovasküler sistem üzerinde çok az etki gösterirler. Yüksek dozlarda minimal bir solunum depresyonuna neden olurlar. Nöromusküler iletimde klinikte önemli bir depresyona neden olmazlar. Süksinilkolini etkilemez, nondepolarizanların etkisini uzatırlar (74).

2.6.5. Fentanil

Fenilpiperidinin sentetik bir derivesi olan fentanilin kimyasal ismi N (1-fentanil-4-piperidil) propionanilid'dir. Morfinden 100-300 kez daha güçlüdür ve yan etkileri daha azdır (76). Etkisi 30-60 saniye içinde başlar ve 30 dakika sürer. Maksimum analjezik etki düzeyi 3-6 dakika içinde sağlanır. Solunum depresyonu en fazla 5-15 dakika arasında görülür. Tekrarlayan uygulamalarda ise eliminasyon yarı ömrü uzayacağından derlenme süresi gecikir (77).

Fentanil yağda çözünürlüğü oldukça yüksek bir ilaç olduğundan kan-beyin bariyerini hızla geçebilir (morfinden 156 kat fazla), dolayısıyla etki başlama süresi kısadır, ancak adipoz dokuda ve iskelet kası gibi inaktif dokularda büyük miktarlarda birikmesi yavaş salınım etkisi yapar. Bu durum fentanil'in eliminasyon yarı ömrünün 2-4 saat olmasına yol açar (78). Fentanil plazma proteinlerine %80 oranında bağlanır ve akciğerlerden ilk geçiş eliminasyonuna uğrar. Hem albumine (%50), hem de alfa ve beta globulinlere bağlanır. Esas olarak karaciğerde N-dealkilasyon ve hidroksilasyona uğrayarak metabolize olur. Primer metaboliti norfentanildir. Fentanil analjezik ve anestezi dozlarında, zayıf sol ventrikül fonksiyonu olan hastalarda bile hipotansiyona nadiren neden olur ve genellikle vagal stimülasyona bağlı bradikardi sonucu oluşur. Miyokard kontraktilitesinde çok az ya da hiç değişiklik oluşturmaz. Tüm hemodinamik parametreler (kalp hızı, kan basıncı, kardiyak output, sistemik ve pulmoner vasküler rezistans, pulmoner wedge basıncı vb.) fentanil ile anestezi indüksiyonu sırasında değişmeden kalır (77). Fentanil eşit dozdaki dolantin ve morfinden çok daha çabuk ve daha kısa süreli bir solunum depresyonu oluşturur. Yaşlı hastalar opioidlerin solunum depresan etkilerine daha hassastır. Fentanilin histamin salıcı etkisi, bulantı - kusma yapıcı etkisi, bronkokonstriksiyon ve solunum yolu salgılarında artış etkisi morfinden daha azdır, bu nedenle astmatik veya bronkospastik hastada en iyi opioid analjezik ve anesteziiktir (79). Fentanil, serebral kan akımı ve serebral metabolizmayı düşürür bu nedenle intrakraniyal basıncı yüksek olan hastalarda kafa içi basıncını düşürmek için uygun bir ajandır.

Anestezi kullanımının amacına göre aşağıdaki gibi gruplandırmak mümkündür.

1) Analjezik

2) Analjezik-anestezik

3) Primer olarak anestezik

Fentanil düşük dozda (1-2 µg/kg) analjezi sağlamak için, 2-10 µg/kg dozda entübasyon sırasında veya cerrahi uyaranlara karşı oluşan hemodinamik yanıtı önlemek için volatil anesteziklerle birlikte, 50-100 µg/kg gibi yüksek dozda ise tek başına genel anestezi sağlamak için kullanılır (76).

2.6.6. Vekuronyum

Vekuronyum, nondepolarizan nöromusküler bloğa neden olan bir kas gevşeticidir. Primer olarak safra yoluyla, ikincil olarak da (%25) böbreklerden atılır, çok az bir kısmı karaciğerde metabolize edilir. Vekuronyumun entübasyon dozu 0.08-0.12 mg/kg'dır. 15-20 dakikada bir 0.01 mg/kg'lık ilave dozların uygulanması veya 1-3 µg/kg/dakika'lık infüzyon ile intraoperatif gevşeme sağlanır. Yüksek dozlarda dahi önemli kardiyovasküler etkilere yol açmaz. Safra ile atıldığı halde, 0.15 mg/kg'dan yüksek dozda verilmediği sürece, sirozlu hastalarda, etki süresi belirgin uzamaz (80).

GEREÇ VE YÖNTEM

Fakülte etik kurul onayı alındıktan sonra, elektif laparoskopik kolesistektomi operasyonu uygulanacak 30-70 yaş arası, ASA I-II risk grubundaki 30 hasta, bilgilendirilmiş gönüllü olur formu okutularak onayları alındıktan sonra çalışmaya dahil edildi. Akut kolesistit, pankreatit, morbid obezite, hamilelik, endokrin hastalık öyküsü olanlar, bilinen koledok taşı, malignensi ve hormon tedavisi alanlar çalışma dışı bırakıldı. Premedikasyon, anestezi induksiyonunda verilecek ilaçlar, operasyon sırasındaki sıvı tedavisi, operasyon sonrasındaki analjezi standardize edildi.

Tüm hastalar rastgele dört gruba ayrıldı. 6-8 saat süre ile aç kalmaları sağlandı. Operasyondan 30 dakika önce 18-20 gauge intraketle periferik damar yolları açıldıktan sonra, premedikasyon amacıyla 0.03 mg/kg intravenöz midazolam uygulandı.

Operasyon odasına alınan tüm olgularda elektrokardiyografi (EKG), noninvaziv arteriyel kan basıncı, kalp atım hızı (KAH), periferik oksijen satürasyonu (SpO₂), end tidal CO₂ basıncı (EtCO₂) monitörizasyonu yapıldı. Bulgular operasyon süresince 5 dakika aralarla ölçülüp kaydedildi. KAH, ortalama arter basıncı (OAB), SpO₂'nin induksiyon öncesi, pnömoperitonyum öncesi, pnömoperitonyum sonrası ve operasyon süresince 15 dakika aralarla kaydedilen değerleri, EtCO₂ ve tepe hava yolu basıncının (Ppeak) pnömoperitonyum öncesi, pnömoperitonyum sonrası ve operasyon süresince 15 dakika aralarla kaydedilen değerleri çalışmaya dahil edildi. Preoksijenasyonu takiben anestezi induksiyonu tüm gruplarda; 2 mg/kg propofol, 2 µg/kg fentanil, 0.1 mg/kg vekuronyum, 1 mg/kg lidokain ile gerçekleştirildi. Endotrakeal entübasyondan sonra olgular Dateks Ohmeda S/5 anestezi cihazları ile volüm kontrollü modda ventile edildi. Tidal volüm 6-8 ml/kg, solunum sayısı EtCO₂ değeri 35-45 mmHg düzeyinde tutulacak şekilde ayarlandı. Grup I'de (n=8) %50 O₂, %50 hava, 2 l/dk akım hızı ile 1 MAC desfluran, Grup II'de (n=7) %50 O₂, %50 hava, 4,4 l/dk akım hızı ile 1 MAC desfluran, Grup III'de (n=8) %50 O₂, %50 hava, 2 l/dk akım hızı ile 1 MAC sevofluran, Grup IV'de (n=7) %50 O₂, %50 hava, 4,4 l/dk akım hızı ile 1 MAC sevofluran kullanıldı. Operasyon sırasındaki sıvı tedavisi; olguların operasyon öncesi oral almadığı saatlerdeki sıvı gereksinimi, operasyon sırasındaki insensibl kayıplar, cerrahi kayıplar ve kan kaybı hesaplanarak kristaloid solüsyonlar ile karşılandı. İdamede tüm

gruplarda, olguların KAH ve OAB değerleri indüksiyon öncesi değerin \pm % 20'sinde tutulacak şekilde 1-3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ fentanil, 1-2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$ vekuronyum infüzyonu yapıldı.

Laparoskopiye kolaylaştırmak için CO₂ insüflasyonu kullanıldı ve laparoskopik girişim süresince intraabdominal basınç 10-14 mmHg arasında tutuldu. Olgulara CO₂ insüflasyonundan sonra ters Trendelenburg pozisyonu verildi. Cerrahi işlem bitiminden 30 dakika öncesinde tüm olgularda fentanil ve vekuronyum infüzyonuna son verildi. Cerrahi işlemin sonunda Grup I ve II'de defluran, Grup III ve IV'de sevofluran kesilerek olgular % 100 O₂ ile ventile edildi. Operasyon bitiminde yine tüm gruplarda 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ atropin, 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ neostigmin ile kas gevşetici antagonize edildi. Yeterli tidal volüm ve koruyucu hava yolu refleksleri döndükten sonra olgular ekstübe edildi. Postoperatif ağrı 8 saatte bir 50 mg intramusküler dolantin ile tedavi edildi.

Hastalardan, operasyon öncesi, insüflasyonun 30. dakikası ve operasyon sonrası 24. saat olmak üzere toplam üç kez 5'er cc kan örneği alındı, kanlar en fazla iki saat içinde 3000 devirde 5 dakika santrifüje edilerek -20°C'de saklandı.

Serum IL-2, IL-4, IL-6 düzeyleri, Trinity (Biotech Captia Reader) model ELISA (Enzyme- Linked- Immunosorbent Assay) cihazında Biosource (BioSource Europe, Nivelles, Belgium) marka kitlerle ELISA yöntemi ile ölçüldü.

Serum CRP düzeyleri, Trinity (Biotech Captia Reader) model ELISA cihazında İmmundiagnostik (Immundiagnostik AG, Bensheim, Germany) marka kitlerle ELISA yöntemi ile ölçüldü.

Serum PCT düzeyleri, Kryptor analizör (Brahms Diagnostica, Berlin, Germany) cihazında, B.R.A.H.M.S (B.R.A.H.M.S Aktiengesellschaft, Hennigsdorf, Germany) marka PCT sensitive kitleriyle, amplifiye edilmiş cryptate emission teknolojisi ile ölçüldü.

Tüm sonuçlar SPSS for Windows 10.0 programında yazılarak istatistikleri yapıldı ve $p<0,05$ değerleri anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Tüm gruptaki hastaların demografik verilerinin ve hemodinamik bulgularının istatistiksel anlamlılığı değerlendirildi. IL-2, IL4, IL-6, CRP ve PCT değerlerinin istatistiksel anlamlılığı gruplar arasında ve her grubun kendi içinde Kruskal-Wallis, Friedman, Wilcoxon Signed Ranks, Mann-Whitney U testleri ile değerlendirildi.

Araştırmaya alınan 4 gruptaki toplam 30 hasta gruplar için demografik veriler açısından benzerdi. (Tablo II).

Tablo II. Grupların Demografik Verileri

| | Grup I | Grup II | Grup III | Grup IV |
|------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| Yaş | 50.2 ± 12.0 | 53.5 ± 14.4 | 44.1 ± 13.2 | 46.7 ± 10.8 |
| Kilo | 78.7 ± 6.6 | 75.1 ± 7.7 | 76.1 ± 14.1 | 82.5 ± 13.8 |
| Boy | 157.8 ± 3.3 | 167.8 ± 7.1 | 159.6 ± 4.1 | 161.8 ± 6.0 |
| Süre | 64.0 ± 3.5 | 62.5 ± 3.3 | 63.3 ± 4.2 | 62.2 ± 4.0 |

Demografik veriler ortalama±standart sapma olarak belirtildi. Kilo; kilogram, boy; santimetre, süre; dakika olarak değerlendirildi. Kruskal-Wallis testi.

Ortalama arter basıncı değerlerinin gruplar arası karşılaştırmalarında yalnızca indüksiyon sonrası değerlerde istatistiksel olarak anlamlı düşüklük saptandı (Tablo III) ($p<0,05$).

Tablo III. Ortalama Arter Basıncının Operasyon Sırasındaki Ölçümlerinin Gruplar Arasındaki Karşılaştırmaları

| OAB | Grup I n=8 | Grup II N=7 | Grup III n=8 | Grup IV n=7 | Tümü n=30 | *p |
|-----|---------------|----------------|-----------------|----------------|--------------|-------------|
| 0 | 109.6±14.2 | 99.4±7.3 | 105.8±11.6 | 98.0±11.1 | 103.5±11.9 | 0.19 |
| 1 | 100.5±20.2 | 80.1±12.6 | 96.3±11.7 | 77.4±13.1 | 89.2±17.4 | 0.02 |
| 2 | 95.1±15.0 | 97.8±19.8 | 103.5±8.2 | 94.2±15.5 | 97.8±14.7 | 0.31 |
| 3 | 87.6±32.1 | 92.8±12.3 | 98.5±14.1 | 94.7±12.8 | 93.4±19.4 | 0.84 |
| 4 | 94.0±14.7 | 92.4±15.3 | 92.1±13.4 | 95.5±12.1 | 93.5±13.3 | 0.73 |
| 5 | 94.0±12.3 | 93.8±9.4 | 91.3±11.4 | 94.8±9.1 | 93.4±10.2 | 0.94 |
| 6 | 97.5±13.5 | 96.5±13.5 | 97.3±9.2 | 99.0±11.2 | 97.6±11.4 | 0.97 |

OAB: ortalama arter basıncı (mmHg) (Ortalama ± Standart sapma). OAB 0: İndüksiyon öncesi, OAB 1: Pnömooperitonyum öncesi, OAB 2: Pnömooperitonyum sonrası, OAB 3: Pnömooperitonyumun 15. dakikası, OAB 4: Pnömooperitonyumun 30. dakikası, OAB 5: Pnömooperitonyumun 45. dakikası, OAB 6: Pnömooperitonyumun 60. dakikası. Kruskal-Wallis testi, *p<0.05 anlamlı.

Kalp atım hızı değerlerinin gruplar arası karşılaştırmalarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo IV) (p>0.05).

Tablo IV. Kalp Atım Hızının Operasyon Sırasındaki Ölçümlerinin Gruplar Arasındaki Karşılaştırmaları

| KAH | Grup I n=8 | Grup II N=7 | Grup III n=8 | Grup IV n=7 | Tümü n=30 | *p |
|-----|---------------|----------------|-----------------|----------------|--------------|------|
| 0 | 87.8±11.2 | 86.1±13.3 | 82.7±11.5 | 76.8±10.3 | 83.5±11.8 | 0.42 |
| 1 | 90.3±11.7 | 77.0±17.7 | 75.0±10.3 | 72.4±10.7 | 78.9±14.1 | 0.06 |
| 2 | 80.5±10.3 | 75.0±21.3 | 70.3±11.8 | 72.0±12.5 | 74.5±14.2 | 0.43 |
| 3 | 71.1±7.8 | 80.7±15.2 | 71.8±8.2 | 71.0±12.3 | 73.5±11.2 | 0.38 |
| 4 | 75.0±14.4 | 79.8±15.3 | 69.1±11.1 | 71.5±11.4 | 73.7±13.1 | 0.43 |
| 5 | 72.5±9.8 | 83.3±14.4 | 70.2±10.3 | 71.5±12.6 | 74.2±12.3 | 0.27 |
| 6 | 77.0±12.3 | 101.7±39.6 | 74.8±11.0 | 76.5±14.0 | 82.1±23.5 | 0.15 |

KAH: Kalp Atım Hızı, (vuru/dakika) (Ortalama ± Standart sapma) KAH 0: İndüksiyon öncesi, KAH 1: Pnömooperitonyum öncesi, KAH 2: Pnömooperitonyum sonrası, KAH 3: Pnömooperitonyumun 15. dakikası, KAH 4: Pnömooperitonyumun 30. dakikası, KAH 5: Pnömooperitonyumun 45. dakikası, KAH 6: Pnömooperitonyumun 60. dakikası. Kruskal-Wallis testi, *p<0.05 anlamlı.

Periferik oksijen saturasyonu değerlerinin gruplar arası karşılaştırmalarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo V) ($p>0.05$).

Tablo V. Periferik Oksijen Saturasyonunun Operasyon Sırasındaki Ölçümlerinin Gruplar Arasındaki Karşılaştırmaları

| SpO₂ | Grup I n=8 | Grup II N=7 | Grup III n=8 | Grup IV n=7 | Tümü n=30 | *p |
|------------------------|-----------------------|------------------------|-------------------------|------------------------|----------------------|-------------|
| 0 | 96.7±1.1 | 97.7±1.2 | 97.1±1.7 | 96.7±2.6 | 97.1±1.7 | 0.62 |
| 1 | 98.5±1.8 | 98.8±0.3 | 99.2±0.4 | 98.8±0.3 | 98.8±1.0 | 0.30 |
| 2 | 98.6±1.9 | 98.8±0.3 | 99.2±0.4 | 99.0±0.0 | 98.9±1.0 | 0.38 |
| 3 | 98.1±1.7 | 99.1±0.3 | 99.1±0.3 | 99.0±0.8 | 98.8±1.0 | 0.20 |
| 4 | 97.6±2.4 | 98.7±0.5 | 99.1±0.3 | 99.1±0.7 | 98.6±1.4 | 0.06 |
| 5 | 98.5±0.7 | 98.7±0.5 | 99.1±0.3 | 99.1±0.7 | 98.8±0.6 | 0.13 |
| 6 | 99.0±0.5 | 99.0±0.5 | 99.3±0.5 | 99.1±0.7 | 99.1±0.5 | 0.52 |

SpO₂: Periferik Oksijen Saturasyonu (%) (Ortalama ± Standart sapma). SpO₂ 0: İndüksiyon öncesi, SpO₂ 1: Pnömooperitonyum öncesi, SpO₂ 2: Pnömooperitonyum sonrası, SpO₂ 3: Pnömooperitonyumun 15. dakikası, SpO₂ 4: Pnömooperitonyumun 30. dakikası, SpO₂ 5: Pnömooperitonyumun 45. dakikası, SpO₂ 6: Pnömooperitonyumun 60. dakikası. Kruskal-Wallis testi, * $p<0.05$ anlamlı.

End Tidal Karbondioksit değerlerinin gruplar arası karşılaştırmalarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo VI) ($p>0.05$).

Tablo VI. End Tidal Karbondioksit (EtCO₂) Değerlerinin Operasyon Sırasındaki Ölçümlerinin Gruplar Arasındaki Karşılaştırmaları

| EtCO ₂ | Grup I n=8 | Grup II N=7 | Grup III n=8 | Grup IV n=7 | Tümü n=30 | *p |
|-------------------|---------------|----------------|-----------------|----------------|--------------|------|
| 1 | 29.1±5.8 | 30.4±4.0 | 29.0±4.1 | 30.5±4.9 | 29.7±4.6 | 0.89 |
| 2 | 28.5±5.2 | 30.4±4.6 | 27.1±2.4 | 28.7±3.7 | 28.6±4.1 | 0.46 |
| 3 | 33.6±4.3 | 33.0±4.3 | 29.5±2.5 | 30.7±3.1 | 31.7±3.8 | 0.18 |
| 4 | 33.5±3.7 | 33.7±3.6 | 30.0±4.2 | 30.8±3.1 | 32.0±3.9 | 0.15 |
| 5 | 34.2±4.5 | 33.3±3.3 | 28.8±5.4 | 30.4±3.3 | 31.7±4.6 | 0.09 |
| 6 | 34.7±5.1 | 34.5±3.1 | 31.2±6.6 | 32.3±4.0 | 33.2±4.9 | 0.37 |

EtCO₂ (mmHg) (Ortalama ± Standart sapma) EtCO₂ 1: Pnömooperitonyum öncesi, EtCO₂ 2: Pnömooperitonyum sonrası, EtCO₂ 3: Pnömooperitonyumun 15. dakikası, EtCO₂ 4: Pnömooperitonyumun 30. dakikası, EtCO₂ 5: Pnömooperitonyumun 45. dakikası, EtCO₂ 6: Pnömooperitonyumun 60. dakikası. Kruskal-Wallis testi, *p<0.05 anlamlı.

Tepe hava yolu basıncı değerlerinde gruplar arası yapılan karşılaştırmalarda 2. grupta pnömooperitonyum oluşturulduktan sonraki iki değerde diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı düşüklük saptandı (Tablo VII)(p<0.05).

Tablo VII. Tepe Hava Yolu Basıncının (P peak) Operasyon Sırasındaki Ölçümlerinin Gruplar Arasındaki Karşılaştırmaları

| P peak | Grup I n=8 | Grup II N=7 | Grup III n=8 | Grup IV n=7 | Tümü n=30 | *p |
|--------|---------------|----------------|-----------------|----------------|--------------|-------------|
| 1 | 22.0±6.1 | 18.5±6.6 | 17.5±4.6 | 20.5±5.5 | 19.6±5.7 | 0.33 |
| 2 | 28.6±4.9 | 21.4±2.8 | 25.3±4.2 | 26.3±6.9 | 25.5±5.3 | 0.05 |
| 3 | 27.0±3.5 | 21.0*±2.9 | 25.1±3.3 | 27.1±4.9 | 25.1±4.3 | 0.02 |
| 4 | 27.5±3.4 | 22.3*±1.6 | 25.8±2.6 | 27.0±5.9 | 25.7±4.1 | 0.04 |
| 5 | 25.4±4.1 | 22.3±1.6 | 26.2±3.3 | 27.0±7.0 | 25.3±4.5 | 0.11 |
| 6 | 25.4±4.1 | 22.3±1.6 | 26.2±3.3 | 27.0±7.0 | 25.3±4.5 | 0.11 |

P peak (cmH₂O) (Ortalama ± Standart sapma). P peak 1: Pnömooperitonyum öncesi, P peak 2: Pnömooperitonyum sonrası, P peak 3: Pnömooperitonyumun 15. dakikası, P peak 4: Pnömooperitonyumun 30. dakikası, P peak 5: Pnömooperitonyumun 45. dakikası, P peak 6: Pnömooperitonyumun 60. dakikası. Kruskal-Wallis testi, *p<0.05 anlamlı.

İnterlökin 2'nin 0-15 pg/ml arasındaki değerleri normal sınırlarda kabul edildi. Hastaların operasyon öncesi, pnömooperitonyumun 30. dakikasında ve 24. saatte bakılan IL-2 değerlerinin gruplar arasında yapılan karşılaştırmalarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo VIII) (p>0,05). Bulunan tüm değerler normal sınırlar içerisindeydi.

Tablo VIII. İnterlökin 2 (IL-2) Değerlerinin Gruplar Arasındaki Karşılaştırmaları

| IL-2 | Grup I n=8 | Grup II N=7 | Grup III n=8 | Grup IV n=7 | Tümü n=30 | *p |
|------|---------------|----------------|-----------------|----------------|--------------|------|
| 0 | 0.8±1.6 | 2.6±4.1 | 4.7±4.4 | 3.4±4.8 | 2.9±3.9 | 0.40 |
| 1 | 1.8±2.6 | 1.1±2.5 | 5.5±4.1 | 4.2±4.7 | 3.2±3.8 | 0.13 |
| 2 | 1.8±2.9 | 3.5±3.5 | 4.7±5.5 | 2.2±3.2 | 3.1±3.9 | 0.67 |

IL-2 (pg/ml) (Ortalama ± Standart sapma). IL-2 0: İndüksiyon öncesi, IL2 1: Pnömooperitonyumun 30. dakikası, IL2 2: Operasyon sonrası 24. saat. Kruskal-Wallis testi, *p<0.05 anlamlı.

İnterlökin 4'ün 0-15 pg/ml arasındaki değerleri normal sınırlarda kabul edildi. Hastaların operasyon öncesi, pnömooperitonyumun 30. dakikasında ve 24. saatte bakılan,

antiinflamatuvar olayın göstergesi olarak düşündüğümüz IL-4 değerlerinin, gruplar arasında yapılan karşılaştırmalarında operasyon öncesi ve 24. saat değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (Tablo IX) ($p<0,05$). Tüm değerler normal sınırlar içerisindeydi.

Tablo IX. İnterlökin 4 (IL-4) Değerlerinin Gruplar Arasındaki Karşılaştırmaları

| IL-4 | Grup I n=8 | Grup II N=7 | Grup III n=8 | Grup IV n=7 | Tümü n=30 | *p |
|------|---------------|----------------|-----------------|----------------|--------------|-------------|
| 0 | 0.1±0.2* | 0.9±0.5 | 0.7±0.4 | 0.4±0.4 | 0.5±0.5 | 0.01 |
| 1 | 0.1±0.1 | 0.7±0.7 | 0.7±0.6 | 0.5±0.5 | 0.5±0.6 | 0.05 |
| 2 | 1.3±3.2* | 0.8±0.9 | 0.6±0.4 | 0.3±0.3 | 0.4±0.6 | 0.01 |

IL-4 (pg/ml) (Ortalama ± Standart sapma).IL-4 0: İndüksiyon öncesi, IL4 1: Pnömooperitonyumun 30. dakikası, IL4 2: Operasyon sonrası 24. saat. Kruskal-Wallis testi, * $p<0.05$ anlamlı.

İnterlökin 4 değeri için yapılan Mann-Whitney U testinde tüm gruplar birbirleri ile karşılaştırıldı. Grup I ve II arasında yapılan karşılaştırmada Grup I'in operasyon öncesi ve pnömoperitonyumun 30. dakikasında alınan değerinde istatistiksel olarak anlamlı düşüklük, 24. saat değerinde istatistiksel olarak anlamlı yükseklik saptandı ($p<0,05$). Grup I ve III arasında yapılan karşılaştırmada Grup I'in operasyon öncesi ve pnömoperitonyumun 30. dakikasında alınan değerinde istatistiksel olarak anlamlı düşüklük, 24. saat değerinde istatistiksel olarak anlamlı yükseklik saptandı ($p<0,05$). Grup I ve IV arasında yapılan karşılaştırmada Grup I'in operasyon öncesi değerinde istatistiksel olarak anlamlı düşüklük, 24. saat değerinde istatistiksel olarak anlamlı yükseklik saptandı ($p<0,05$).Grup II ve III, Grup II ve IV, Grup III ve IV arasında yapılan karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo X) ($p>0,05$).

Tablo X. İnterlökin 4 (IL-4) Değerleri İçin Tüm Grupların Birbirleri ile Karşılaştırmaları

| IL-4 | Grup I- Grup II | Grup I- Grup III | Grup I- Grup IV | Grup II- Grup III | Grup II- Grup IV | Grup III- Grup IV |
|------|--------------------|---------------------|--------------------|----------------------|---------------------|----------------------|
| | *p | *p | *p | *p | *p | *p |
| 0 | 0.03 | 0.01 | 0.01 | 0.29 | 0.05 | 0.20 |
| 1 | 0.02 | 0.02 | 0.16 | 0.91 | 0.48 | 0.32 |
| 2 | 0.01 | 0.01 | 0.02 | 0.91 | 0.40 | 0.24 |

IL-4 0: İndüksiyon öncesi, IL4 1: Pnömooperitonyumun 30. dakikası, IL4 2: Operasyon sonrası 24. saat. Mann-Whitney U Testi, *p<0.05 anlamlı.

İnterlökin 6'nın 0-20 pg/ml arasındaki değerleri normal sınırlarda kabul edildi. Hastaların operasyon öncesi, pnömoperitonyumun 30. dakikasında ve 24. saatte bakılan IL-6 değerlerinin gruplar arasında yapılan karşılaştırmalarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo XI) (p>0,05).

Tablo XI. İnterlökin 6 (IL-6) Değerlerinin Gruplar Arasındaki Karşılaştırmaları

| IL-6 | Grup I n=8 | Grup II n=7 | Grup III n=8 | Grup IV n=7 | Tümü n=30 | *p |
|------|---------------|----------------|-----------------|----------------|--------------|------|
| 0 | 3.1±4.9 | 2.2±4.4 | 2.2±2.7 | 0.2±0.3 | 1.9±3.5 | 0.22 |
| 1 | 2.3±2.4 | 3.5±3.9 | 0.9±1.2 | 0.6±0.8 | 1.8±2.5 | 0.30 |
| 2 | 39.1±25.7 | 14.6±12.0 | 18.3±14.5 | 49.9±103.7 | 30.4±51.7 | 0.11 |

IL-6 (pg/ml) (Ortalama ± Standart sapma).IL-6 0: İndüksiyon öncesi, IL6 1: Pnömooperitonyumun 30. dakikası, IL6 2: Operasyon sonrası 24. saat. Kruskal-Wallis testi, *p<0.05 anlamlı.

Hastaların CRP değerlerinin gruplar arası karşılaştırmalarında 24. saatteki değerler tüm gruplarda istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (Tablo XII) (p<0,05). CRP değerlerinin bakıldığı İmmundiagnostik (Immundiagnostik AG, Bensheim, Germany) marka kitlerdeki normal değerler 9,7-27,9 ng/ml arasındaydı.

Tablo XII. C-Reaktif Protein (CRP) Değerlerinin Gruplar Arasındaki Karşılaştırmaları

| CRP | Grup I n=8 | Grup II n=7 | Grup III n=8 | Grup IV n=7 | Tümü n=30 | *p |
|-----|---------------|----------------|-----------------|----------------|--------------|-------------|
| 0 | 70.9±46.5 | 31.7±57.4 | 33.1±24.7 | 21.9±20.7 | 40.3±42.6 | 0.07 |
| 1 | 69.8±48.5 | 27.2±48.1 | 31.1±24.3 | 24.2±25.1 | 38.9±41.1 | 0.11 |
| 2 | 143.5*±27.9 | 111.3*±36.4 | 113.3*±31.1 | 109.4*±26.6 | 119.9*±32.4 | 0.04 |

CRP (ng/ml) (Ortalama ± Standart sapma). CRP 0: İndüksiyon öncesi, CRP 1: Pnömooperitonyumun 30. dakikası, CRP 2: Operasyon sonrası 24. saat. Kruskal-Wallis testi, *p<0.05 anlamlı.

CRP değeri için yapılan Mann-Whitney testte tüm gruplar birbirleri ile karşılaştırıldı. Grup I'in grup III ve IV ile yapılan karşılaştırmalarında Grup I'in 24. saat değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı yükseklik saptandı (Tablo XIII) (p<0,05).

Tablo XIII. C-Reaktif Protein (CRP) Değerleri İçin Tüm Grupların Birbirleri ile Karşılaştırmaları

| CRP | Grup1- Grup II | Grup1- Grup III | Grup I- Grup IV | Grup2- Grup III | Grup II- Grup IV | Grup III- Grup IV |
|-----|-------------------|--------------------|--------------------|--------------------|---------------------|----------------------|
| | *p | *p | *p | *p | *p | *p |
| 0 | 0.05 | 0.07 | 0.05 | 0.42 | 0.75 | 0.42 |
| 1 | 0.05 | 0.11 | 0.06 | 0.29 | 0.56 | 0.56 |
| 2 | 0.06 | 0.01 | 0.01 | 0.82 | 0.65 | 0.64 |

CRP 0: İndüksiyon öncesi, CRP 1: Pnömooperitonyumun 30. dakikası, CRP 2: Operasyon sonrası 24. saat. Mann-Whitney U Testi, *p<0.05 anlamlı.

PCT için 0,1 ng/ml'nin altındaki değerler normal sınırlarda kabul edildi Hastaların operasyon öncesi, pnömoperitonyumun 30. dakikasında ve 24. saatte bakılan PCT değerlerinin gruplar arasında yapılan karşılaştırmalarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo XIV) (p<0,05).

Tablo XIV. Prokalsitonin (PCT) Değerlerinin Gruplar Arasındaki Karşılaştırmaları

| PCT | Grup I | Grup II | Grup III | Grup IV | Tümü | *p |
|-----|--------|---------|----------|---------|------|----|
|-----|--------|---------|----------|---------|------|----|

| | n=8 | N=7 | n=8 | n=7 | n=30 | |
|---|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|------|
| 0 | 0.03±0.02 | 0.03±0.01 | 0.01±0.02 | 0.01±0.01 | 0.02±0.02 | 0.05 |
| 1 | 0.02±0.03 | 0.03±0.01 | 0.08±0.02 | 0.02±0.02 | 0.02±0.02 | 0.72 |
| 2 | 0.06±0.02 | 0.29±0.58 | 0.05±0.03 | 0.05±0.02 | 0.11±0.28 | 0.24 |

PCT (ng/ml) (Ortalama ± Standart sapma). PCT 0: İndüksiyon öncesi, PCT 1: Pnömooperitonyumun 30. dakikası, PCT 2: Operasyon sonrası 24. saat. Kruskal-Wallis testi, *p<0.05 anlamlı.

Friedman ve Wilcoxon Signed Ranks testi (Tablo XV) ile tek tek hastaların değerleri arasındaki farklar, Kruskal-Wallis testi ile grup bazında farklar karşılaştırıldı. Grup I'de 24. saatteki CRP, IL-6 ve PCT değerinde operasyon öncesi ve pnömoperitonumun 30.dakikasındaki değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı yükseklik saptandı (p<0,05). Grup II'de 24. saatteki CRP, IL-6 ve PCT değerinde operasyon öncesi ve pnömoperitonumun 30.dakikasındaki değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı yükseklik saptandı (p<0,05). Grup III'de 24. saatteki CRP, IL-6 ve PCT değerinde operasyon öncesi ve pnömoperitonumun 30.dakikasındaki değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı yükseklik saptandı (p<0,05), ayrıca pnömoperitonumun 30.dakikasındaki IL-6 değerinde operasyon öncesi değere göre istatistiksel olarak anlamlı yükseklik saptandı (p<0,05). Grup IV'de 24. saatteki CRP, IL-6 ve PCT değerinde operasyon öncesi ve pnömoperitonumun 30.dakikasındaki değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı yükseklik saptandı (p<0,05).

Tablo XV. IL-6, CRP ve PCT Değerlerinin Grupların Kendi İçlerinde Karşılaştırmaları

| | Grup I n=8 | Grup II n=7 | Grup III n=8 | Grup IV n=7 |
|---------------|---------------|----------------|-----------------|----------------|
| IL-6 1-IL-6 0 | p>0.05 | p>0.05 | p=0.03 | p>0.05 |
| IL-6 2-IL-6 0 | p=0.01 | p=0.02 | p=0.02 | p=0.02 |
| IL-6 2-IL-6 1 | p=0.01 | p=0.02 | p=0.01 | p=0.02 |
| CRP 1-CRP 0 | p>0.05 | p>0.05 | p>0.05 | p>0.05 |
| CRP 2-CRP 0 | p=0.01 | p=0.03 | p=0.01 | p=0.02 |
| CRP 2-CRP 1 | p=0.01 | p=0.02 | p=0.01 | p=0.03 |
| PCT 1-PCT 0 | p>0.05 | p>0.05 | p>0.05 | p>0.05 |
| PCT 2-PCT 0 | p=0.03 | p=0.03 | p=0.02 | p=0.03 |
| PCT 2-PCT 1 | p=0.03 | p=0.02 | p=0.06 | p=0.05 |

IL-6 0: İndüksiyon öncesi, IL6 1: Pnömooperitonyumun 30. dakikası, IL6 2: Operasyon sonrası 24. saat.
CRP 0: İndüksiyon öncesi, CRP 1: Pnömooperitonyumun 30. dakikası, CRP 2: Operasyon sonrası 24. saat.
PCT 0: İndüksiyon öncesi, PCT 1: Pnömooperitonyumun 30. dakikası, PCT 2: Operasyon sonrası 24. saat.
Wilcoxon Signed Ranks Testi, *p<0.05 anlamlı.

TARTIŞMA

İnflamatuvar yanıt multifaktöryel olduğundan tek bir mekanizmaya yönelik önlemler ve tedaviler yerine, birçok mekanizmanın kontrolünde etkili önlemlerin alınması gerekmektedir. Tedavi yaklaşımlarında hem farmakolojik hem de farklı teknik uygulamaların yeri vardır. İnflamasyonla ilgili mekanizmaların tamamıyla açığa kavuşturulması yeni tedavi prensiplerini gündeme getirecektir.

Laparoskopik cerrahi, klinik uygulamalarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu cerrahi yönteminin hastaların hızlı iyileşme, azalmış ağrı ve normal aktivitelerine hızla dönmeleri gibi avantajları bulunmaktadır. Bu avantajlardan birisi de, morbidite oranı açık cerrahide % 4-8 iken laparoskopik cerrahide % 2-5 olarak bildirilmiştir (81). Laparoskopik cerrahide manipülasyonu kolaylaştırmak için peritoneal kaviteye CO₂ insuflasyonu yapılarak pnömoperitonyum oluşturulmaktadır. Gaz olarak CO₂ kullanılmasının avantajı nontoksik olması, yanıcı olmaması ve plazmada eriyebilirliğinin yüksek olmasıdır (82). Oluşturulan pnömoperitonyumun cerrahinin neden olduğu inflamatuvar yanıtta etkisini araştıran çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Bazı çalışmalarda laparoskopik cerrahiye göre açık cerrahide IL-6'nın operasyon sonrası 4., 12. ve 24. saatlerde anlamlı yüksekliği bildirilmiştir (83,84). Buna karşın Fukushima ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada laparoskopik grupta açık gruba göre IL-6 operasyon sonrası 24. saatte belirgin yüksek bulunmuştur (85).

Bazı anestezi tekniklerinin, cerrahinin neden olduğu inflamatuvar yanıtı baskılayıcı etkisi olduğu bilinmektedir (86). Dengeli inhalasyon anestezisinin total intravenöz anestezi (TİVA) (propofol ve opioid) ile karşılaştırmalı yapılan çalışmalarında, TİVA kullanılan gruplarda cerrahi başlamadan antiinflamatuvar sitokin düzeylerinde artma saptanmış, cerrahi sonrasında ise dengeli inhalasyon anestezisinin uygulandığı gruplarda TİVA uygulanan gruplara göre proinflamatuvar sitokin düzeylerinde belirgin yükseklik bulunmuştur (3,86). TİVA grubundaki IL-6 (proinflamatuvar sitokin) konsantrasyonu düşüklüğünün, IL-6'nın ana kaynağı olan monositlere propofol ve opioid etkisine bağlı olabileceği söylenmiştir. Bu çalışma, monosit hücre yüzeylerinde spesifik opioid reseptörlerine opioidlerin etkilerinde benzer bulgulara ulaşan El-Azab ve arkadaşlarının yayınladıkları bilgileri doğrulamıştır (87,88). Sitokin salınımına volatil anesteziklerin baskılayıcı etkisini araştıran bir çalışmada;

sevofluran, isofluran ve enfluran karşılaştırılması yapılmış, tüm gruplarda IL-1 β ve TNF- α seviyelerinde yükselme gözlenmiş, IL-2 düzeyi değişmemiştir. Bu çalışmanın sonucunda, çalışılan volatil anesteziğin NK ve NK benzeri hücrelerden sitokin salınımını değiştirebilecek kapasitede oldukları bildirilmiştir (89). Bu çalışmaların sonuçları, farklı anesteziğin uygulamaların postoperatif immün yanıtı farklı etkileyebileceğini göstermiştir. Yaptığımız literatür taramalarında çeşitli volatil ve intravenöz anesteziğin ajanların inflamatuvar yanıt üzerine etkilerini araştıran farklı çalışmalara rastladık, fakat volatil ajanların farklı taze gaz akımları içerisinde inflamatuvar yanıtı etkilerini araştıran çok az sayıda çalışmaya rastladık.

Bremerich ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada düşük gaz akımlı anestezide, volatil anesteziğin tüketiminin azaldığı ve düşük akımlı anestezinin düşük maliyeti sağlayan basit bir yöntem olduğu gösterilmiştir. Düşük akımlı anestezinin yüksek akıma göre %40-75 oranında volatil anesteziğin tüketiminde azalma sağladığı bildirilmiştir (90). Akım oranı düştükçe kullanılan volatil ajan miktarı ve sistemde kullanılan atık gazlar içindeki volatil ajan miktarı değişmektedir (91). Dolayısıyla 4,4 l/dk akımda daha fazla sirkülasyon mevcuttur, 2 l/dk akımda alınan gaz miktarı 4,4 l/dk akıma göre daha yavaş ve hacim olarak daha düşüktür, ekshalasyon havasındaki gaz miktarı 2 l/dk taze gaz akımında daha az orandadır. Yaptığımız literatür taramalarında düşük ve yüksek akımlı anestezinin inflamatuvar yanıtı etkilerini araştıran fazla sayıda çalışmaya rastlamadık. Tezin planlanmasından sonra yapılan literatür taramasında rastladığımız bir çalışmada, batin operasyonu geçiren hastalar üzerinde desfluranla düşük ve yüksek akımlı anestezinin sitokin (TNF, IL-6, IL-8) üretimine etkileri araştırılmış, düşük akımlı anestezide yüksek akımlı anesteziyeye göre proinflamatuvar sitokin yapımında artma saptanmıştır (92). Gillilad ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada elektif abdominal cerrahinin antiinflamatuvar sitokin (IL-10) yapımını arttırdığı, intravenöz anestezinin (propofol) kullanılan grupta, inhalasyon anestezisi (isofluran) kullanılan gruba göre bu artışın daha belirgin olduğu gösterilmiştir (86).

^

Bizim çalışmamızda, antiinflamatuvar olayın göstergesi olarak düşündüğümüz IL-4 değerlerinde, Grup I'de postoperatif dönemde Grup II, Grup III ve Grup IV'e göre istatistiksel olarak anlamlı yükseklik saptandı. Desfluranın 2 l/dk taze gaz akımı içerisinde kullanıldığında oluşan bu antiinflamatuvar sitokin artışı bize, pnömoperitonyum oluştuğunda, volatil ajan olarak desfluran kullanılan grupta, 2 l/dk akım hızını tercih etmemiz gerektiğini

düşündürmektedir. Desfluranın yüksek akımda kullanımında CO üretiminin olabileceği bilinmektedir (93,94). Bu durum; göreceli daha yüksek akımda, CO üretimine bağlı olarak, antiinflamatuvar etkinin baskılanmış olabileceğini düşündürmektedir. Bu bulgular ışığında pnömoperitonyum uygulanan hastalarda yüksek akımda desfluran kullanımı tercih edilmemelidir. Sevofluranda ise 2l/dk ve 4,4 l/dk akımda desflurana benzer antiinflamatuvar etki gözlenmemiştir.

Çalışmamızda; tüm gruplarda postoperatif IL-6 değerleri, operasyon öncesi ve pnömoperitonyumun 30. dakikasındaki değerlere göre anlamlı yüksek bulundu. Tüm gruplarda, proinflamatuvar sitokin olan IL-6'nın postoperatif dönemdeki istatistiksel olarak anlamlı yükselişi bize, laparoskopik cerrahinin inflamatuvar yanıtı arttırıcı etkisini göstermektedir. Buna ilave olarak, tüm gruplardaki IL-6 yükselişi, dengeli inhalasyon anestezisinde kullandığımız desfluran ve sevofluranın 2 l/dk ve 4,4 l/dk taze gaz akımlarında inflamatuvar yanıtı etkilerinin farklı olmadığını göstermektedir. Sheen ve arkadaşlarının 2006 yılında yayınlanan çalışmalarında (92), desfluranla düşük akımlı anestezide yüksek akımlı anestezide göre proinflamatuvar sitokin yapımında artma saptamalarının nedeninin düşük akım olarak 0,3 l/dk gibi çok düşük bir akımı kullanmaları olduğunu düşünmekteyiz.

Daha önce yapılan çalışmalarda, cerrahi prosedürlerde aktive monositlerin büyük miktarda prostoglandin E2 ürettikleri, bunun da proinflamatuvar sitokin olan IL-2 ve IL-2 reseptör ekspresyonunda azaltıcı etki yaptığı saptanmıştır (95). Çalışmamızda, 10-14 mmHg basınçlar arasında oluşturulan pnömoperitonyumun IL-2 düzeyine etkisinin olmadığı, desfluran ve sevofluranın 2 l/dk ve 4,4 l/dk akım hızlarında IL-2 düzeyini etkilemediği saptandı.

Desfluran; düşük kan/gaz partiyon katsayısı nedeniyle hızlı alveoler konsantrasyon değişimi ve buna bağlı olarak da hızlı indüksiyon ve uyanma sağlar (96). Desflurandaki bu hızlı değişim sempatik aktivasyonda dalgalanmaya neden olmaktadır. Oluşan miyokardiyal depresyon kardiyak outputta azalmaya sebep olur. Kalbin atım hacmindeki düşüş pnömoperitonyum uygulanan hastalarda CO₂ birikimini arttırmaktadır (97). Sevofluranın ise; ortalama arteriyel basıncı düşürme, miyokardın epinefrine duyarlılığını arttırmadan miyokard kontraktilitesini azaltma ve kalp hızını hafif arttırma gibi etkileri vardır. Sevofluranın isofluran ile hiperkapni ve asidoz yapıcı etkisi benzer, enflurana göre ise daha azdır (98,99).

Sevofluran desflurana göre daha az katekolamin deşarjına neden olduğu için kardiyovasküler stabilitesi ve miyokardı koruma özelliği daha fazladır (100). Bizim çalışmamızda; desfluran ve sevofluranın 2 l/dk ve 4,4 l/dk akım hızlarında yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda OAB, KAH ve EtCO₂ açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Açık ve laparoskopik cerrahilerde immünolojik ve stres yanıtların karşılaştırıldığı bir çalışmada, CRP düzeyleri arasında fark bulunmamıştır (1). Diğer bir çalışmada ise; laparoskopik ve açık cerrahi yapılan hastaların karşılaştırılmasında, açık grupta operasyon sonrası birinci gün daha yüksek CRP değerleri bulunmasına rağmen istatistiksel anlamlılık tespit edilmemiştir (2). Oysa açık ve laparoskopik kolesistektomileri karşılaştıran başka bir çalışmada operasyon sonrası birinci gün açık grupta anlamlı yüksek CRP değerleri bulunmuştur (101). Laparoskopik kolesistektomilerde 8 ve 15 mmHg insüflasyon basınçlarını karşılaştıran bir çalışmada, pnömoperitonyumda kullanılan farklı basınçların inflamatuvar yanıtı (CRP) anlamlı bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir (102).

Bizim çalışmamızda; tüm gruplarda CRP'nin operasyon sonrası 24. saat değerlerinde, operasyon öncesi ve pnömoperitonyumun 30. dakikası değerlerine göre anlamlı yükseklik saptandı. Bu CRP'nin bir akut faz reaktanı olarak tatmin edici, tutarlı bir yanıtının olduğunu, cerrahi travmada dramatik bir yükselişinin olduğunu göstermektedir. 2 l/dk akım kullanılan desfluran grubunda daha belirgin bir CRP yükselişi saptanmıştır.

Cerrahi tekniğin ve farklı anestezi prosedürlerinin PCT kinetiği üzerine etkisini gösteren fazla çalışma yoktur. Meisner ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada PCT konsantrasyonunun, minor ve aseptik cerrahi sonrası hastaların %32'sinde, kardiyak ve torasik cerrahi sonrası %59'unda ve intestinal cerrahi sonrası %95'inde normal sınırlara göre hafif yükselme gösterdiği saptanmıştır. Ortalama postoperatif PCT plasma konsantrasyonu; tiroidektomi, herni cerrahisi sonrası 0.38 ng/ml, kolesistektomi sonrası 0.49 ng/ml, kolon rezeksiyonu, gastrektomi sonrası 1.50 ng/ml, özefagus cerrahisi, Whipple operasyonu, aort anevrizması sonrası ise 0.54 ng/ml tesbit edilmiştir. Postoperatif PCT artışı cerrahi tipine çok bağlıdır. İntestinal cerrahi ve major operasyonlarda PCT sıklıkla artarken minör ve primer aseptik cerrahi sonrası hastaların çoğunluğunda normaldir. Bu yüzden PCT'in, ancak normal gidiş gösteren belirli cerrahi tipleri sonrası tanısal amaçlı kullanılabileceği bildirilmiştir. PCT infeksiyonun bakteriyel ve nonbakteriyel orijinini ayırt etmede infeksiyon riskli hastalarda diyagnostik bir parametredir (42). Ciddi sistemik inflamasyonun infeksiyöz ve noninfeksiyöz

nedenlerini ayırt etmede PCT kullanılmaktadır (47,66). Ancak küçük hasta popülasyonları ve yetersiz istatistiksel veriler, PCT ile yapılan çalışmalarda sonuçları değerlendirmede zorluklara neden olmaktadır. Yine de PCT'in sistemik inflamasyonun bir nedeni olarak viral olmayan infeksiyonları tanımlamada yardımcı olduğu söylenebilir. Akut faz reaktanı olan PCT üretimini sağlayan en güçlü uyarıcı bakteri endotoksindir (41). Ancak PCT yapımını TNF- α , IL-6 ve IL-2'nin de uyardığı gösterilmiştir. Yanık ve travma sonrasında, bakteriyel endotoksin olmaksızın PCT yükselmesi bunu desteklemektedir (38). PCT prostoglandin ve tromboksan sentezini inhibe ederek immunomodülatör etki gösterebilmektedir. Pnömooperitonyumda PCT'in yükselmesi peritonun çok aktif bir immun yanıtına sahip olduğunu düşündürmektedir (38). Aouifi ve arkadaşlarının açık kalp cerrahisi geçiren hastalarda yaptıkları bir çalışmada, postoperatif dönemde PCT değerlerinde gözlenen artış, 5 ng/ml'yi geçmemiş ve pik değerine postoperatif 1. günde ulaşılmıştır. Postoperatif komplikasyon gelişen 10 hastada (7 dolaşım yetmezliği, 2 aktif endokardit, 1 septik şok) ciddi yüksek PCT değerleri elde edilmiştir. Bu hastalarda serum PCT değerleri 6.2-230 ng/ml aralığında değişmektedir. Bu çalışmanın sonucunda, postoperatif 5 ng/ml'nin üzerindeki PCT konsantrasyonlarında postoperatif komplikasyondan şüphelenilmesi gerektiği ve PCT'in postoperatif komplikasyonları takip etmede CRP'den daha üstün olduğu belirtilmiştir (43).

Bizim çalışmamızda da desfluran ve sevofluran anestezisi altında yapılan laparoskopik kolesistektomilerde, bakteriyel endotoksin olmaksızın PCT yapımının uyarıldığı gösterilmiştir. Tüm gruplarda PCT değerinde bazal değere göre 24. saatte yükselme saptanmıştır. Oluşan inflamatuvar yanıtın saptanması açısından bulunan değerler, proinflamatuvar sitokin olan IL-6 değerleri ve inflamatuvar yanıtın saptanmasında bilinen en değerli göstergelerden olan CRP değerleri ile paralellik göstermiştir. Bu bize, volatil anesteziklerden desfluran ve sevofluranın, 2 l/dk ve 4,4 l/dk akımlarda, postoperatif immun yanıtına etkilerinin farklı olmadığını göstermiştir. Daha önceki araştırmalar ve bizim çalışmamızdaki veriler değerlendirildiğinde, inflamatuvar yanıtın yeterince açıklanamadığı görülecektir. Bu konunun tam olarak açıklığa kavuşması için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

SONUÇ

Bu çalışmada, laparoskopik kolesistektomi operasyonu için pnömoperitonyum oluşturulan hastalarda, volatil anesteziiklerden desfluran ve sevofluranın 2 l/dk ve 4,4 l/dk akım hızlarında inflamatuvar yanıtta etkileri araştırıldı. Hastaların preoperatif ve postoperatif dönemde antiinflamatuvar sitokinlerden olan IL-4, proinflamatuvar sitokinlerden olan IL-2, IL-6, inflamatuvar yanıtın değerli göstergelerinden olan CRP ve PCT düzeylerine bakıldı. Elde edilen sonuçlar:

1. Antiinflamatuvar olayın göstergesi olarak düşündüğümüz IL-4 değerlerinde, 2 l/dk akımda desfluran kullandığımız grupta diğer gruplara göre postoperatif dönemde istatistiksel olarak anlamlı yükseklik saptandı.
2. 10-14 mmHg basınçlar arasında oluşturulan pnömoperitonyumun IL-2 düzeyine etkisinin olmadığı, desfluran ve sevofluranın 2 l/dk ve 4,4 l/dk akım hızlarında IL-2 düzeyini etkilemediği saptandı.
3. Tüm gruplarda proinflamatuvar sitokin olan IL-6, inflamatuvar yanıtın saptanmasında bilinen en değerli göstergelerden olan CRP ve PCT değerinde postoperatif dönemde yükselme saptandı. 10-14 mmHg basınçlar arasında oluşturulan pnömoperitonyumla gerçekleştirilen laparoskopik kolesistektomilerde postoperatif dönemde IL-6, CRP ve PCT düzeylerinin preoperatif döneme göre istatistiksel olarak anlamlı artış gösterdiği ve volatil anesteziiklerinden desfluran ve sevofluranın, 2 l/dk ve 4,4 l/dk akımlarda, postoperatif inflamatuvar yanıtta etkilerinin farklı olmadığı gözlemlendi.
4. Desfluran ve sevofluran anestezisi altında yapılan laparoskopik kolesistektomilerde, bakteriyel endotoksin olmaksızın PCT yapımının uyarıldığı gösterildi.

Öneriler:

1. Desfluran 2 l/dk taze gaz akımı içerisinde kullanıldığında, antiinflamatuvar sitokin olan IL-4, diğer grulara göre daha fazla artmıştır. Desfluranın yüksek akımlarda kullanımında CO üretiminin olabileceği bilinmektedir (93). Bu durum; göreceli daha yüksek akımda, CO üretimine bağlı olarak, antiinflamatuvar etkinin baskılanmış olabileceğini düşündürmektedir. Bu bulgular ışığında pnömoperitonyum uygulanan hastalarda yüksek akımda desfluran kullanımı tercih edilmemelidir.
2. Düşük taze gaz akımlı anestezide, volatil anestezi tüketiminin azaldığı ve düşük akımlı anestezi yönteminin düşük maliyeti sağlayan basit bir yöntem olduğu bilinmektedir (90,103). Çalışmamız desfluran ve sevofluranın, 2 l/dk ve 4,4 l/dk akımlarda, postoperatif immün yanıt etkilerinin farklı olmadığını göstermiştir, bu nedenle mümkün olan en düşük maliyetin sağlanması açısından taze gaz akımının kullanılan ajana göre mümkün olan en düşük seviyede tercih edilmesi gerekmektedir.

ÖZET

Çalışmamızda laparoskopik kolesistektomi uygulanan hastalarda, eşit intraabdominal basınçlarda (10-14 mmHg), volatil anesteziiklerden desfluran ve sevofluranın, sırasıyla 2 l/dakika ve 4,4 l/dakika akımlarda inflamatuvar yanıtta etkilerinin karşılaştırılması amaçlandı.

Elektif laparoskopik kolesistektomi operasyonu uygulanacak 30-70 yaş arası, ASA I-II risk gruplarındaki 30 gönüllü hasta çalışmaya dahil edildi. Premedikasyon, anestezi indüksiyonunda verilecek ilaçlar, operasyon sırasındaki sıvı tedavisi, operasyon sonrasındaki analjezi standardize edildi. Rastgele dört gruba ayrılan hastalarda; Grup I'de (n=8) %50 O₂, %50 hava, 2 l/dk akım hızı ile 1 MAC desfluran, Grup II'de (n=7) %50 O₂, %50 hava, 4,4 l/dk akım hızı ile 1 MAC desfluran, Grup III'de (n=8) %50 O₂, %50 hava, 2 l/dk akım hızı ile 1 MAC sevofluran, Grup IV'de (n=7) %50 O₂, %50 hava, 4,4 l/dk akım hızı ile 1 MAC sevofluran kullanıldı.

Hastalardan, operasyon öncesi, insüflasyonun 30. dakikası ve operasyon sonrası 24. saat olmak üzere toplam üç kez kan örneği alınarak serum IL-2, IL-4, IL-6, CRP ve PCT düzeyleri ölçüldü. Tüm sonuçlar SPSS for Windows 10.0 programında yazılarak istatistikleri yapıldı. Demografik verilerde ve hemodinamik bulgularda gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. IL-2 değerlerinin gruplar arasında yapılan karşılaştırmalarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Bulunan tüm değerler normal sınırlar içerisindeydi. Antiinflamatuvar olayın göstergesi olarak düşündüğümüz IL-4 değerlerinde, 2 l/dk akımda desfluran kullandığımız grupta diğer gruplara göre postoperatif dönemde istatistiksel olarak anlamlı yükseklik saptandı. Tüm gruplarda proinflamatuvar sitokin olan IL-6, inflamatuvar yanıtın saptanmasında bilinen en değerli göstergelerden olan CRP ve PCT değerinde postoperatif dönemde yükselme saptandı. 10-14 mmHg basınçlar arasında oluşturulan pnömoperitonyumla gerçekleştirilen laparoskopik kolesistektomilerde postoperatif dönemde IL-6, CRP ve PCT düzeylerinin preoperatif döneme göre istatistiksel olarak anlamlı artış gösterdiği ve volatil anesteziiklerinden desfluran ve sevofluranın, 2 l/dk ve 4,4 l/dk akımlarda, postoperatif inflamatuvar yanıtta etkilerinin farklı olmadığı gözlemlendi.

Çalışmamızda desfluran ve sevofluranın, 2 l/dk ve 4,4 l/dk akımlarda, postoperatif immün yanıtta etkilerinin farklı olmadığını izledik. Bu nedenle laparoskopik

kolesistektomilerde mümkün olan en düşük maliyetin sağlaması açısından düşük akımlı anestezi yöntemi kullanılmalıdır.

SUMMARY

In our study, we aimed to compare the effects of the volatile anesthetics desflurane and sevoflurane to the inflammatory responses in 2 l/m and 4,4 l/m flow rates respectively, in laparoscopic colesystectomy patients with the same intraabdominal pressures (10-14 mmHg).

In ASA I-II risk groups, 30 voluntary patients who planned to be performed elective laparoscopic colesystectomy were included the study. Premedication, the drugs for anesthesia induction, the hydration therapy during the operation, analgesia after operation were standardized. The patients were divided into four groups randomly; in Group 1 (n=8) 50% O₂, 50% air, with 2 l/m flow rate 1 MAC desflurane; in Group 2 (n=7) 50% O₂, 50% air, with 4 l/m flow rate 1 MAC desflurane; in Group 3 (n=8) 50% O₂, 50% air, with 2 l/m flow rate 1 MAC sevoflurane and in Group 4 (n=7) 50% O₂, 50% air, with 4 l/m flow rate 1 MAC sevoflurane were used.

Blood samples were collected three times from patients in preoperative period, 30. minutes after insufflation and postoperative 24. hours and serum IL-2, IL-4, IL-6, CRP and PCT levels were evaluated. Statistical analysis of all the results were performed by using SPSS for Windows 10.0 version. We didn't determine any significant difference between the groups in demographic data and hemodynamic findings. There was no statistically significant difference when we compared the groups for IL 2 values ($p > 0.05$). All the results were in normal range of value.

In the group that we used 2 l/m flow rate desflurane, there were statistically significant high levels in IL-4, as an indicator of inflammation, when we compared with the other groups in postoperative period. The levels of IL-6 which is a proinflammatory cytokine; CRP and PCT which are known as the most valuable markers to determine inflammatory responses were high in all groups. It was observed that in laparoscopic colesystectomy performed with 10-14 mmHg pressure for pneumoperitonium; in postoperative period IL-6, CRP and PCT levels get higher than the preoperative period which is statistically significant and the effects of volatile anesthetics desflurane and sevoflurane to the inflammatory responses in 2 l/m and 4,4 l/m flow rates were not different.

In our study we observed that in postoperative immune response, the effects of desflurane and sevoflurane, in 2 l/m and 4,4 l/m flow rates are not different. So in laparoscopic cholecystectomy low flow rate anesthetic methods should be used to get lowest costs.

KAYNAKLAR

1. Landman J, Olweny E, Sundaram C. Prospective comparison of the immunological and stress response following laparoscopic and open surgery for localized renal cell carcinoma. *Clinical Urology* 2004; 171: 1456-1460
2. Dunker, M. S. , Hove, T., Bemelman, W. A. Interleukin-6, C-Reactive Protein, and Expression of Human Leukocyte Antigen-DR on Peripheral Blood Mononuclear Cells in Patients After Laparoscopic Conventional Bowel Resection: A Randomized Study. *The American Society of Colon and Rectal Surgeons* 2003; 46: 1238-1244.
3. Schneemilch C, Ittenson A, Ansorge S, Hachenberg T. Effect of 2 anesthetic techniques on the postoperative proinflammatory and anti-inflammatory cytokine response and cellular immune function to minor surgery . *J Clin Anesth* 2005; 17: 517-27.
4. Keijzer C. Carbonmonoxide production from five volatile anesthetics in dry soda-lime in a patient model. *BMC Anesthesiol* 2005; 5:6-13.
5. Fukuda H, Kawamoto M, Yuge O, Fujii K. A comparison of the effects of prolonged (>10 hour) low-flow sevoflurane, high-flow sevoflurane, and low-flow isoflurane anaesthesia on hepatorenal function in orthopaedic patients. *Anaesth Intensive Care* 2004; 32: 210-8.
6. Kalaycı G. Genel Cerrahi. 2. Cilt, İstanbul, Nobel Tıp KitapEvlari, 2002: 763.
7. Benumof J.L., Saidman L.J. Anesthesia and Perioperative Complications. Second edition, Mosby 1999: 665-680.
8. Sumpelmann R, Schuerholz T, Marx G, Jesch NK, Osthaus WA. Hemodynamic changes during acute elevation of intra-abdominal pressure in rabbits. *Paediatr Anaesth.* 2006;16:1262-7.
9. Morgan G, Mikhail. Klinik Anesteziyoloji. İstanbul, Güneş Kitabevi. 2004; 522-524.
10. Reed DN Jr, Duff JL. Persistent occurrence of bradycardia during laparoscopic cholecystectomies in low-risk patients. *Dig Surg.* 2000; 17:513-7.
11. Rezende-Neto, Moore, Melo de Andrade. Systemic inflammatory response secondary to abdominal compartment syndrome: stage for multiple organ failure. *J Trauma.* 2002; 53:1121-8.
12. B.Çelebioğlu, E.Özer. Kardiyoplmoner bay-pass ve Sistemik İnflamatuvar Yanıt. *Hacettepe Tıp Dergisi.* 2004; 35: 1.
13. Royson D, Fleming JS, Desai JB, et al. Increased production of peroxidation products

- associated with cardiac operations: Evidence for free radical generation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1986; 91:759.
14. Cevrioğlu AS, Yılmaz S, Köken T. Comparison of the effects of low intra-abdominal pressure and ischaemic preconditioning on the generation of oxidative stress markers and inflammatory cytokines during laparoscopy in rats. *Oxford Journals* 2004; 19: 2144-51.
 15. McClain C.J., Barve S., Deaciuc I., Kugelmas M., Hill D. Cytokines in alcoholic liver disease. *Seminars in Liver Disease* 1999;19: 205-219.
 16. Burger D., Dayer J.M. Cytokines, acute-phase proteins and hormones: IL-1 and TNF- α production in contact-mediated activation of monocytes by T lymphocytes. *New York Academy of Sciences* 2002; 966: 464-473.
 17. Elenkov I.J., Chrousos G.P. Stress hormones, preinflammatory and antiinflammatory cytokines and autoimmunity. *New York Academy of Sciences* 2002;966: 290-303.
 18. Foxwell B.M., Barrett K., Feldmann M. Cytokine receptors: structure and signal transduction. *Clin Exp Immunol* 1992; 90: 161-169
 19. Felgin RD, Adcock LM, Miller DJ. Postnatal bacterial infections. In: Fanaroff AA, Martin RJ. *Neonatal Perinatal Medicine* 5th ed. Vol 2, Philadelphia Mosby Year Book 1992; 612-659.
 20. Dinarello CA, Wolf SM. The role of IL-1 in disease. *N Engl J Med* 1993; 328: 106-113.
 21. Howard MC, Miyajima A, Coffman R. T cell derived cytokines and their receptors. In: Paul WE. *Fundamental Immunology*. 3rd ed. New York: Raven Press Ltd. 1993; 763-800.
 22. Dinarello CA: IL-1 and IL-1 antagonism. *Blood*, 1991; 77: 1627-1652.
 23. Meuer SC, Dumman H, Meyer zum Buschenfelde KH, et al. Low dose IL-2 induces systemic immune response against HbsAg immunodeficient non responders to hepatitis B vaccination. *Lancet* 1989; 1: 15-17.
 24. Kılıçturgay K. *İmmunolojiye Giriş*. 3. basım. Bursa, Güneş ve Nobel Tıp Kitabevleri, 1994: 72-83.
 25. La Pine TR, Hill HR. İmmunomodifiers applicable to the prevention and management of infectious diseases in children. In: Aranoff SC, Hughes WT, Kohl S, Spect WT, Wold ER. *Advances in Pediatric Infectious Diseases*. Chicago: Mosby Year Book 1994; 36-43.
 26. Helmy SAK, Wahlay MAM and M. El Nawaway The effect of anaesthesia and surgery on plasma cytokine production. *Anaesthesia*. 1999; 54: 773-738
 27. Richards C, Gauldie J. Cytokine control of acute phase protein expression. *John Libbey Euro Text*. Paris 1991; 2950.

28. Chiesa C, Signore F, Assuma M, Buffone E, Tramontozzi P, Osborn J, Pacifico L. Serial measurements of C-reactive protein and interleukin-6 in the immediate postnatal period: reference intervals and analysis of maternal and perinatal confounders. *Clinical Chemistry* 2001;47:1016-1022.
29. Scherer MA, Neumaier M. C-reactive protein in patients who had operative fracture treatment. *Clin Orthop Rel Res* 2001; 393: 287-93.
30. Husain TM, Kim DH. C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate in orthopaedics. *The University of Pennsylvania Orth J* 2002; 15: 13-6.
31. Pova P. C-reactive protein: A valuable marker of sepsis. *Intensive Care Med* 2002; 28: 235-43.
32. Painter PC, Cope JY, Smith JL. Reference information for the clinical laboratory. In: Burtis CA, Ashwood ER (editors). *Tietz textbook of clinical chemistry*. 3rd ed. Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1999:1808
33. Kushner I. The phenomenon of the acute phase response. *Ann NY Acad Sci* 1982; 389:39-48
34. Jaye DL, Waites KB. Clinical applications of C-reactive protein in pediatrics. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16: 735-47.
35. Young B, Glesson M, Cripps AW. C-reactive protein a critical review. *Pathology* 1991; 23: 118-24.
36. Assicot M, Genderel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohuon C. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet* 1993; 341: 515-8.
37. Carrol ED, Thomson APJ, Hart CA. Procalcitonin as a marker of sepsis. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2002; 20:1-9.
38. Meisner M. Procalcitonin (PCT): A new, innovative infection parameter biochemical and clinical aspects. 3th ed. Georg Thieme Verlag. 2000: 1-196.
39. Brunkhorst FM, Heinz U, Forycki ZF. Kinetics of procalcitonin in iatrogenic sepsis. *Intensive Care Med* 1998; 24: 882-92.
40. Whicher J, Bienvenu J, Monneret G. Procalcitonin as an acute phase marker. *Ann Clin Biochem* 2001; 38: 483-93.
41. Mimoz O, Benoist JF, Edouard AR, Assicot M, Bohuon C, Samii K. Procalcitonin and C-reactive protein during the early posttraumatic systemic inflammatory response syndrome. *Intens Care Med* 1998; 24: 185-8.

42. Meisner M, Tschaikowsky K, Hutzler A, Schick C, Schüttler J. Postoperative plasma concentrations of procalcitonin after different types of surgery. *Intens Care Med* 1998; 24: 680-4.
43. Aouifi A, Piriou V, Blanc P. Effect of cardiopulmonary bypass on serum procalcitonin and C-reactive protein concentrations. *Br J Anaesth* 1999; 83:602-607.
44. Gendrel D, Raymond J, Coste J, et al. Comparison of procalcitonin with C-reactive protein, interleukin 6 and interferon-alpha for differentiation of bacterial vs. viral infections. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18: 875-81.
45. Maulin LM, Coste J, Raviny s, Guerin S, Gendrel D. Procalcitonin in pediatric emergencies. Comparison with C-reactive protein, interleukin-6 and interferon alpha in the differentiation between bacterial and viral infections. *Presse Med* 2000; 29: 128-34.
46. Meisner M, Tschaikowsky K, Schnabel S, Schmidt J, Katalinic AL, Schüttler J. Procalcitonin-influence of temperature, storage, anticoagulation and arterial or venous asservation of blood samples on procalcitonin concentrations. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1997; 35: 597-601.
47. Gerard Y, Hober D, Assicot M, et al. Procalcitonin as a marker of bacterial sepsis in patients infected with HIV-1. *J Infect* 1997; 35: 41-6.
48. Wilding E, Pusch F, Aichelburg A, Zimpfer M, Weinstabl C. Procalcitonin is elevated in patients after severe injury. *Intens Care Med* 1997; 23:514-24.
49. Schmidt BK, Kirpalani HM, Corey M, et al. Coagulase-negative staphylococci as true pathogens in new-born infants: a cohort study. *Pediatr Infect Dis J* 1987; 6: 1026-31.
50. Monneret G, Labaune JM, Isaac C, Putet G, Bienvenu J. Procalcitonin and C-reactive protein levels in neonatal infections. *Acta Paediatr* 1997; 86: 209-12.
51. Gendrel D, Assicot M, Raymond J et al. Procalcitonin as a marker for the early diagnosis of neonatal infection. *J Pediatr* 1996; 128: 570-3.
52. DaSilva O, Hammerberg, Mancuso G, Panro A. Procalcitonin in pediatrics: overview and challenge. *Infection* 1998; 26: 236-41.
53. Gendrel D, Raymond J, Assicot M, et al. Measurement of procalcitonin levels in children with bacterial or viral meningitis. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 1240-2.
54. Gendrel D, Raymond J, Assicot M, et al. Procalcitonine, proteine c-reactive et interleukine 6 dans les meningites bacterienns et virales de l'enfant. *Presse Med* 1998; 27: 1135-9.

55. Cengiz AB, Kanra G. Çocuklarda akut bakteriyel menenjit tanısında beyin-omurilik sıvısında tümör nekrozis faktör-alfa ve interlökin-6 düzeylerinin ölçümünün önemi. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2001; 44:19-33.
56. Werra I, Jaccard C, Corridin SB, et al. Cytokines, nitrite/nitrate, soluble tumor necrosis factor receptors, and procalcitonin concentrations: Comparisons in patients with septic shock, cardiogenic shock, and bacterial pneumonia. Crit Care Med 1997; 25: 607-13.
57. Bernard L, Ferriere F, Casassus P, et al. Procalcitonin as an early marker of bacterial infection in severely neutropenic febrile adults. Clin Infect Dis 1998; 26: 914-5.
58. Vincent JL. Procalcitonin: The marker of sepsis. Crit Care Med 2000; 28: 1226-7.
59. Toikka P, Irijala K, Juven T, et al. Serum procalcitonin, C-reactive protein and interleukin-6 for distinguishing bacterial and viral pneumonia in children. Pediatr Infect Dis J 2000;19: 598-602.
60. Staehler M, Hammer C, Meiser B, Reichart B. Procalcitonin: a new marker for differential diagnosis of acute rejection and bacterial infection in heart transplantation. Transplantation Proceedings 1997; 29: 584-5.
61. Kayhan Z. Anesteziyolojiye Giriş ve Tarihsel Gelişim: Klinik Anestezi, 2. baskı, İstanbul, Logos Yayıncılık, 1997: 1-10.
62. Korfalı G. Anesteziye Temel Konular.1. baskı, Bursa, Nobel Tıp Kitapevleri, 2003: 11-35.
63. Eger IE. The Clinical Use Of Desflurane. Yale Journal Of Biology And Medicine 1993; 66: 491-496.
64. Sanyay S, Patel G, Karen L. A Review Of Its Pharmacodynamic And Pharmacokinetic Properties And Its Efficacy In General Anesthesia. Drug Evaluation 1995; 50: 742-749.
65. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ. Inhalation Anesthetics, Clinical Anesthesiology. 3. Edition, Los Angeles, Appleton-Lange 2002; 127-151.
66. Evan D, Kharusch. Sevoflurane Metabolism. Anesth Analg 1995; 81: 27.
67. Karasch ED, Karol MD. Clinical Sevoflurane Metabolism and Disposition Sevoflurane and Metabolite Pharmacokinetics. Anesthesiology 1995;82: 1369-1374.
68. Sebel PS, Lowdon JD. Propofol: A new intravenous anesthetic. Anesthesiology; 1989; 71:260-277.
69. White PF. Propofol: Pharmacokinetics and pharmacodynamics seminars in anesthesia. 1988; 7:19:20-24.
70. Collins JV. Principles of Anesthesiology. Intravenous anesthesia; nonbarbiturates-nonnarcotics. 3rd edition. Lea and Febiger, Philadelphia 1983: 734-786.

71. Cullen PM, Turte M, Prys-Roberts C, Way WL, Dye J. Effect propofol anesthesia on baroreflex activity in humans. *Anesth. Analg.* 1987;66:1115-1120.
72. Foex P, Sear JW. Cardiovascular effect of propofol. Focus on infusion, intravenous anesthesia. *Current Medical Literature*, London,1991:1-9
73. Skues MA, Richards MS. Preinduction atropin or glycopyrolate and hemodynamic changes associated with induction and maintenance of anesthesia with propofol and alfentanil. *Anesth. Analg.* 1989;69:386-390.
74. Morgan GE, Mikhail MS. *Klinik Anesteziyoloji*. İstanbul, Güneş Kitabevi, 2004: 160-164.
75. Stevanovic P. Midazolam (dormicum)-clinical practice guidelines. *Med. Pregl.* 2006; 59:89-94.
76. Stoelting RK. Opioid Agonist And Antagonist. *Pharmacology & Physiology in Anesthetic Practice* 3 th edition, Lippincot-Raven, Philadelphia 1999:77-111.
77. Derbyshire DR., Chimelewski A., Fell D., Vater M., Achola K., Smith G. Plazma catecolamine responses to tracheal intubation. *Br.J.Anesthesia*, 1993;55:855-59.
78. Collins VJ. İntravenöz Anesthesia; Narcotic and Neuroleptic Agents. *Principles of Anesthesia*; 3 th edition, Lea-Febirger, Philedelphia,1993; 26:701-734.
79. Erdine S. Opioid Analjezikler. Ağrı. İstanbul, 2000: 494-509.
80. Morgan G.,Mikhail M. *Klinik Anesteziyoloji*. İstanbul, Güneş Kitabevi, 2004: 195-196.
81. Greilich P, Greilich N, Froelich E. Intraabdominal Fire during Laparoscopic Kolecystectomy [Case Report] . *Anesthesiology*, 1995; 83: 871-874.
82. Diemunsch P, Van Dorsselaer T, Torp K, Schaeffer R, Geny B. Calibrated Pneumoperitoneal Venting to Prevent N2O Accumulation in the CO2Pneumoperitoneum During Laparoscopy with Inhaled Anesthesia: An Experimental Study in Pigs. *Anesth Analg*, 2002 ; 94: 1014-1018.
83. Delgado S, Lacy A, Filella X, et al: Acute Phase Response in Laparoscopic and Open Colectomy in Colon Cancer: Randomized Study. *Dis Colon Rectum*. 2001;44: 638-646.
84. Delogu G, Famularo G, Luzzi S, et al: General Anesthesia Mode Does Not Influence Endocrine or Immunologic Profile After Open or Laparoscopic Cholecystectomy. *Laparoscopy Endoscopy* 1999; 9: 326.
85. Fukushima R, Kawamura Y, Saito H, et al: Interleukin-6 and Stress Hormone Responses After Uncomplicated Gasless Laparoscopic-Assisted and Open Sigmoid Colectomy. *Dis Colon Rectum* 1996; 39; 29-34.

86. Gilliland H, Armstrong M. The choice of anesthetic maintenance technique influences the antiinflammatory cytokine response to abdominal surgery. *Aneth Analg.* 1997; 85: 1394-8.
87. El Azab S., Rosseel P, De Lange J.. Effect of VIMA with sevoflurane versus TIVA with propofol or midazolam-sufentanil on the cytokine response during CABG surgery, *Eur J Anaesthesiol* 2002; 199: 276–282.
88. Bidlack J. Detection and function of opioid receptors on cells from the immune system, *Clin Diagn Lab Immunol* 2000; 7: 719–723.
89. Mitsuhashi H, Shimizu R, Yokoyama MM. Suppressive effects of volatile anesthetics on cytokine release in human peripheral blood mononuclear cells. *Int Immunopharmacol.* 1995; 17: 529-34.
90. Bremerich DH, Dudziak R, Behne M. *Cur Opin Anaesthesiol* 1999; 12: 455-459.
91. Odin I. Low flow and economics of inhalational anesthesia. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2005; 19: 399-413.
92. Sheen M, Yang C. Comparing the effects of minimal low-flow desflurane with that of semiclose high flow desflurane on perioperative cytokine response in patients undergoing gastrectomy. *Acta Anaesthesiol Taiwan* 2006; 44: 5-10.
93. Keijzer C. Carbonmonoxide production from five volatile anesthetics in dry soda lime in a patient model. *BMC Anesthesiol* 2005; 5: 6.
94. Torri G, Montani C, Tommasino C. Interaction of soda lime and halogenated anesthetics. *Minerva Anesthesiol.* 1997; 63: 159-65.
95. Pirttikangas C, Salo M, Mansikka M, Gronroos J. The influence of anaesthetic technique upon the immune response to hysterectomy. A comparison of propofol infusion and isoflurane, *Anaesthesia* 1995; 50: 1056–1061.
96. Weiskopf R, Eger I, Yasuda N, Cahalan M, Freire B, Peterson N, Lockhart S, Rampil L. Desflurane does not produce hepatic or renal injury in human volunteers. *Anesthesia and Analgesia* 1992;74: 570–574.
97. McMurphy R, Hodgson D. Cardiopulmonary effects of desflurane in cats. *American Journal of Veterinary Research* 1996; 57: 367–370.
98. Hikasa Y, Ohe N, Takase K, Ogasawara S. Cardiopulmonary effects of sevoflurane in cats: comparison with isoflurane, halothane, and enflurane. *Research in Veterinary Science* 1997; 63: 205–210.

99. Souza A P , Guerrero P N H, Nishimori C T, Danielli P P, Paulo Sergio P S, Marlis Langenegger R, Newton N. Cardiopulmonary and acid–base effects of desflurane and sevoflurane in spontaneously breathing cats. *J Feline Med Surg* 2005; 7: 95-100.
100. Mutoh T, Nishimura R, Kim H, Matsunaga S, Sasaki N. Cardiopulmonary effects of sevoflurane, compared with halothane, enflurane and isoflurane in dogs. *American Journal of Veterinary Research* 1997; 58: 885-890.
101. Cho JM, LaPorta AJ, Clark JR. Response of serum cytokines in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc* 1994; 8: 1380–3.
102. Perrakis E, Vezakis A, Velimezis G, et al: Randomized Comparison Between Different Insufflation Pressures for Laparoscopic Cholecystectomy. *Surgical Laparoscopy and Endoscopy* 2003; 13: 245-249.
103. Suttner S, Boldt J. Low-flow anaesthesia. Does it have potential pharmacoeconomic consequences? *Pharmacoeconomics* 2000; 17: 585-590.