

30917

T.C.  
ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
CERRAHİ TIP BİLİMLERİ BÖLÜMÜ  
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON  
ANABİLİM DALI

ELEKTİF KRANIOTOMİLERDE AKUT FAZ YANITINA  
TOTAL İNTRAVENÖZ ANESTEZİ (TİVA) VE İSOFLURAN  
ANESTEZİSİNİN ETKİLERİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Menekşe OKŞAR

ANKARA-1998

## **İÇİNDEKİLER**

<b>GİRİŞ VE AMAÇ</b>	<b>2</b>
<b>GENEL BİLGİLER</b>	<b>5</b>
<b>Akut Faz Yanıtı</b>	<b>5</b>
<b>Karaciğer ve Akut Faz Yanıtı</b>	<b>6</b>
<b>Akut Faz Proteinlerinin Biyolojik Fonksiyonları ve Klinik Önemi</b>	<b>7</b>
<b>Total İntravenöz Anestezi</b>	<b>16</b>
<b>İntravenöz Anestezi Endikasyonları</b>	<b>17</b>
<b>İntrakranial Cerrahide Anestetik gereksinimler</b>	<b>18</b>
<b>Volatil Anestetik Ajanlar</b>	<b>19</b>
<b>İntravenöz Anestetik Ajanlar</b>	<b>20</b>
<b>MATERİYAL VE METOD</b>	<b>24</b>
<b>BULGULAR</b>	<b>27</b>
<b>TARTIŞMA</b>	<b>50</b>
<b>SONUÇ</b>	<b>58</b>
<b>ÖZET</b>	<b>60</b>
<b>KAYNAKLAR</b>	<b>61</b>

## **GİRİŞ VE AMAÇ**

Komplikasyonlar açısından yüksek riskli hastaların belirlenmesi ve komplikasyonlara yol açan bu risklerin azaltılmasına yönelik işlemler yoğun bakım ünitelerinin en önemli ilgi alanlarından biridir. Doğrudan cerrahi girişime bağlı komplikasyonların (ör: tekrarlayan kanamalar) yanısıra, cerrahi travmaya vücutun genel bir yanıt verdiği iyi bilinmektedir ve bu yanıtın akut-faz yanıtı (AFY) adı verilmektedir. Son yıllarda Interlökin-6'nın (IL-6), infeksiyonlara karşı konak yanıt ile katabolizmanın başlaması ve pihtilaşma kaskadının aktivasyonunda önemli rol oynayan bir sitokin olduğu anlaşılmıştır (1,2).

Akut hasarlanmalar immün sistemi aktive ederek monosit/makrofajlardan IL-6 sentez ve salgılanmasına neden olurlar (3, 4, 5). IL-6, endokrin etkiyle hepatik kupfer hücrelerinde aktivasyona ve hepatositlerde reseptör açığa çıkışına neden olmaktadır. Bu nedenle akut hasara bağlı IL-6 artışı akut-faz proteinlerinin (AFP) sentezine yol açmaktadır (5, 6). AFP'nin tümü karaciğerde sentezlenir (7). Başlıca AFP'leri IL-6, C-reaktif protein (CRP), fibrinojen, albumin, haptoglobulin,  $\alpha$ -1 antitripsin ( $\alpha$ -1 AT) ve diğerlerini içerir.

Akut faz yanıtı, doku hasarına yol açarak organizmanın homeostazını bozan inflamatuar uyaranlara karşı gelişen bir dizi sistemik ve metabolik değişikliklerden oluşur. Bu değişiklikler erken ve nonspesifiktir (7).

Son zamanlarda sepsis ve septik şoklu hastalarda, IL-6 düzeylerinin yükseldiğini (8), yaygın doku hasarı sonucu sistemik inflamatuar yanıt sendromu (SIRS), sepsis, septik şoku takiben gelişen akut akciğer hasarı (ALI), akut respiratuar distres sendromu (ARDS) ve multiple organ disfonksiyon sendromu (MODS) gibi infeksiyöz/inflamatuar komplikasyonlar ile IL-6'nın yüksek düzeyleri arasında bir ilişki olduğunu (4, 9), ve deneysel sepsis modellerinde IL-6 reseptör antagonistlerinin sağkalımı artttirdiğini gösteren çalışmalar mevcuttur (10, 11). Bunun dışında, multipl travma (9, 12), ciddi

beyin hasarlanması (13) ve elektif cerrahiye bağlı travmaların (14, 15, 16) IL-6 düzeylerinde artışa neden olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır.

Travmatik beyin hasarı (13, 17, 18, 19) santral sinir sisteminin (SSS) infeksiyonları ve neoplazilerinde (21, 22, 23) IL-6 yanıtı gösterilmiştir. Travmatik beyin hasarı ve SSS infeksiyonlarının erken sitokin üretimine neden oldukları da bilinmektedir. Ciddi beyin hasarlarında hasarlı bölgede geç dönemde proinflamatuar sitokinlerin (IL-1beta, IL-6 ve TNF- $\alpha$ ) düzeyinde artış olduğu ve SSS inflamasyonun da beyin hasarlanmasına katkıda bulunduğu gösteren çalışmalar da mevcuttur (24). Aksidental travma ve cerrahi travma AFP sentezinin yanısıra çeşitli metabolik, endokrin ve immün sistem değişikliklerine neden olur (1). Metabolik yanıtın en önemli nedeninin operasyon bölgesinden kalkan somatik ve otonomik afferent nöronal input ve cerrahi travma sonucu hasarlanan dokudan sitokin salınımı olduğu düşünülmektedir. Anestezistler metabolik yanıta neden olan faktörü anlamak için yoğun bir gayret içine girmişlerdir. Günümüzde operasyon bölgesinin tam nöronal afferent bloğunun, klasik katabolik hormon yanıtını önlediği anlaşılmıştır. Bununla beraber nöronal blok yalnızca ekstremiteler, pelvik organlar ve göz cerrahisinde başarılı bir şekilde yapılmaktadır ve nöronal bloğun AFP sentezi üzerine herhangi bir etkisi mevcut değildir (1).

Günümüzde, hasara gösterilen metabolik-endokrin yanıt ile immün yanıt arasında bir ilişki olduğu öne sürülmektedir (25). Travma, cerrahi travma ve anestezi geçici bir immün supresyona neden olmakta ve immün supresyonun derecesi travmanın şiddeti ile artmaktadır (26).

Son zamanlarda immün sistem ve beyin arasında iki yönlü bir etkileşim olduğu da öne sürülmektedir. İmmün sistemden kalkan feedback'in, beyni etkileyen aktive olmuş immün hücrelerden immün ve/veya inflamatuar mediyatör salınımı tarafından etkilendiği bildirilmektedir. Bu mediyatörler, stres yanıtına aracılık eden aynı immünosupressif moleküllerin salınımını stimüle eden hipotalamik kortikotropin salgılatıcı faktörü (CRF)

indüklerler. Böylece beyin hipotalamik hipofiz- adrenal aks aracılığıyla immün sistemin düzenlenmesinde ve şekillenmesinde rol oynar (27, 28).

Erken inflamatuar yanıtın travmanın şiddeti ile ilişkili olduğu gösterilmiştir ve IL-6 inflamatuar yanıtın erken dönemlerinde ortaya çıkan bir sitokindir (29). Travma hastalarında IL-6 konsantrasyonları ile infeksiyöz komplikasyonlar arasında bir korelasyon olduğu da saptanmıştır (4, 12, 30).

Beyinin sitokinler için önemli bir kaynak olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (19). Kraniotomi geçiren hastalar, serebral yapıların direkt cerrahi manuplasyonu nedeniyle beyin ödemi veya intrakranial basınç artışı gibi komplikasyonlar açısından daima risk altındadırlar. Bu lokal serebral komplikasyonlarının yanısıra elektif kraniotomi geçiren veya izole kafa travması olan hastalarda, travmaya sistemik yanıt pek fazla araştırılmamıştır. AFY'nin profilinin nedene göre farklılık gösterdiği bilinmektedir (7) ve bugüne kadar elektif cerrahilerde akut faz yanıtını inceleyen bir araştırma henüz mevcut değildir.

Biz bu araştırmada, elektif kraniotomilerin oluşturduğu travmanın akut faz yanıtına etkileri ve eğer cerrahi travma AFY'na yol açıyor ise, bu yanıtın anestezi yöntemi ile module edilip edilmeyeceğini araştırmayı planladık. Bu amaçla, beyin cerrahisi prosedürlerinde yaygın olarak kullanılan inhalasyon anestezisi (isofluran + N<sub>2</sub>O) ile total intravenöz anestezi (TIVA) (propofol + alfentanil) tekniklerinin AFY'na etkilerini karşılaştırdık.

## **GENEL BİLGİLER**

### **Akut Faz Yanıtı:**

Doku hasarına yol açarak organizmanın homeostazını bozan inflamatuar uyaranlara bağlı olarak ortaya çıkan bazı sistemik ve metabolik değişikliklere akut faz yanıtı (AFY) adı verilir (1, 5, 7). Bu değişiklikler erken gelişir ve nonspesifiktir. Doku hasarı nedeni infeksiyöz, kimyasal, fiziksel, immunolojik ya da neoplastik olaylar sonucu ortaya çıkabilir. Akut faz yanıtı, bozulan homeostazı düzeltmeye yönelik bir reaksiyondur. Akut faz yanıtını oluşturan sistemik ve metabolik değişiklikler nispeten geçici olup genellikle hastalığın düzelmesiyle normale dönebilir. Bununla beraber kronik hastalık durumunda kalıcı da olabilir(7).

Akut faz yanıtı birbiri ile ilişkili lokal ve sistemik reaksiyonlardan oluşur. Doku hasarının olduğu bölgelerde gelişen lokal reaksiyonların başlıcaları platelet agregasyonu ve pihti oluşumu, o bölgedeki kan damarlarının dilatasyonu ve permeabilitesinin artışı, granülosit ve mononükleer hücre toplanması ve aktivasyonu ile bu hücrelerden ve aktive olan fibroblast ve endotel hücrelerinden akut faz sitokinlerinin salgılanmasını içerir . Salınan medyatörlerin değişik hedef hücreler üzerinde bulunan özel reseptörleriyle etkileşmesi ise bazı sistemik reaksiyonlara neden olur. Sistemik reaksiyonlar başlica; ateş, lökositoz, eritrosit sedimentasyon hızında ve ACTH, kortizol gibi bazı hormonların sentezinde artış, plazma demir, bakır, çinko düzeyleri ve lipit metabolizmasında değişiklikler (örn: lipojenik enzim sentezinde azalma), kompleman ve pihtlaşma yollarının aktivasyonu, negatif azot dengesinin başlaması ve bazı plazma proteinlerinin düzeyinde dramatik değişiklikler olmasını içerir. Bu sistemik reaksiyon sırasında plazma konsantrasyonları önemli oranda değişen proteinlere akut faz proteinleri (AFP) adı verilir (7, 31).

Bu değişiklikler hepatositlerde meydana gelen değişiklik ile yakından ilgilidir. Interlökin 6(IL-6), interlökin 1(IL-1) ve tümör nekrozis faktör (TNF) gibi sitokinler hepatositlerin biyosentezinde önemli değişikliklere neden olur (6, 31).

## **Karaciğer ve Akut Fazı Yanımı :**

İnsanlarda AFY inflamatuar mediyatörler ile modüle edilmektedir. IL-6 grubundan sayılan bir çok sitokin karaciğerde bu sentezi başlatmaktadır. TNF ile IL-1'de bu sentezin başlamasına katkı sağlayan sitokinlerdir. Ayrıca glukokortikoidlerin AFP sentezini artttırığı, insülinin ise azalttığı bildirilmiştir (31). Karaciğerin nonparankimal hücreleri (kupfer hücreleri, sinusoidal endotel hücreleri, ito hücreler ve lenfositler) ve parankimal hücreler (hepatositler) diğer hücreler ile solubl mediyatörler aracılığı ile ve direkt hücre-hücre teması yoluyla çeşitli etkileşimler gösterir. AFP'leri akut faz yanıtı sırasında hepatositler tarafından meydana getirilir. AFP üretiminin profili başlıca IL-6 tarafından düzenlenir ve lokal sitokin varlığından etkilenir. Kupfer hücrelerinden IL-10 salımını takip eden IL-6 üretimindeki azalma akut faz yanıtının rezolusyonunda önemli bir mekanizma olabilir (32). Nonparankimal karaciğer hücrelerin antijen-spesifik immün yanıt ile ilgili önemli birçok fonksiyonu mevcuttur. Nonparankimal hücreler antijen açığa çıkararak hücreler olarak etki edebilirler veya effektör fonksiyonlara (karaciğer ile ilişkili lenfositlerde) aracılık ederler. Nonparankimal hücreler ile hepatositlerin lokal etkileşimi, adezyon moleküllerinin açığa çıkışı aracılığı ile olur. TNF- $\alpha$  'nın kupfer hücreleri tarafından salınması hepatositler üzerinde MHC-II açığa çıkışını artırabilir ve bunu takiben de antijen sunum kapasitesinde artış, daha iyi bir antijen spesifik immun yanita yol açabilir. Lökositler çok iyi bilinmeyen bir mekanizma ile karaciğere taşınarak buraya yerleşirler(32).

## **Akut Faz Proteinlerinin Biyolojik Fonksiyonları ve Klinik Önemi:**

AFP'nin ölçümü ile inflamasyonun varlığını ortaya koymak yaygınlık ve ciddiyetini anlamak mümkün olabilir. AFP'lerinin takibi klinik açıdan tedavinin etkisinin izlenmesinde de değerlidir. Bazı hallerde AFP'nin profili inflamatuar olayın tabiatı ya da nedeni hakkında da yol gösterebilir.

Çok sayıda plazma proteininin AFP'lerinden olduğu bildirilmiştir. Doku hasarını izleyen 7 gün içinde plazma düzeyleri %25'in üzerinde yükselen proteinlere "pozitif AFP" azalanlara ise "negatif AFP" adı verilir. Pozitif AFP'lerinin başlıcaları C-reaktif protein (CRP), serum amiloid-A (SAA), serum amiloid-P komponenti,  $\alpha$ -1 antitripsin (AT),  $\alpha$ -1 antikimotripsin, haptoglobin, seruloplazmin, plazminojendir (7, 31). Negatif AFP'lerin başlıcaları ise; albumin, prealbumin ve transferrindir (7, 31). Başta ferritin ve lipopolisakkarit bağlayıcı protein olmak üzere daha pek çok protein de pozitif AFP'leri listesine ilave edilebilir. Negatif AFP'ndeki erken değişiklikler muhtemelen bu proteinlerin sentez ve katabolizmalarındaki ani değişiklikten çok vücut sıvı ve plazma proteinlerinin dağılımındaki değişikliklere bağlıdır. Bunu albumin katabolizmasındaki artış takip eder. Bazı sitokinler ise (IL-1 ve IL-6) bizzat albumin sentezini baskılarlar. Basit bir hasarda albumin konsantrasyonu pek fazla değişimyebilir, bununla beraber, genellikle orta ve ciddi hasarlarda albümün konsantrasyonunda önemli değişiklikler ortaya çıkabilir.

AFP'lerinin hepsi KC'de sentezlenir. AFP'leri pek çok açıdan heterojendir. AFP'lerinin özellikleri başlıca şu şekilde sıralanabilir:

1. Farklı türlerde AFP'de farklılıklar gösterir: Bütün türlerde fibrinojen ve haptoglobin bütün türlerde AFP'ni olarak gözlenirken bazı AFP'leri türler arasında AFY açısından farklı davranışmaktadır. Örneğin insanlarda AFY sırasında CRP ve SAA düzeylerinde en fazla artış meydana gelirken sığanlarda  $\alpha$ -2 makroglobulin ve  $\alpha$ -1 asit glikoprotein yükselmektedir.  $\alpha$ -1 antikimotripsin ve  $\alpha$ -1 AT'de türlerin çoğunda artar.

2. İnsanlarda, yapısal ve fonksiyonel özellikleri farklı olan AFP'nin plazma konsantrasyon değişiklikleri de boyut ve hız açısından farklılıklar gösterir. CRP ve SAA hasardan sonraki 24-48 saat içinde 1000 misline varabilen artışlar gösterirken, haptoglobulin ve fibrinojen ise 2-4 misli artış gösterirler. Bazı proteinler ise azalır. İnflamatuar bir uyarı takiben AFP'nin plazma düzeylerdeki artış değişik proteinlerde farklılıklar gösterir. Farklılık muhtemelen karaciğerde sentezi induklenen sitokinlere karşı hassasiyetin farklımasına ve her proteinin değişik dağılım ve katabolik özellikler taşmasına bağlıdır. Bununla beraber, yanıtın şekli o canlı türü için ve kısmen inflamasyonun sebebi için tipiktir.

3. AFP sentezini düzenleyen mekanizmalar çeşitliidir.
4. AFP'lerinin fonksiyonel sonuçları organizma için faydalı veya zararlı olabilir. Örneğin deneysel olarak pnömokok enfeksiyonu sırasında sıçanlara CRP verilmesi koruma sağlarken kronik olarak yüksek düzeyde SAA parankimal dokulalara amiloid depolanmasına yol açabilir.

AFP'nin biyolojik fonksiyonları genel olarak bazı gruplara ayrılabilir. (Tablo 1). Mediyatörler, inflamatuar mediyatör protein içinde yer alırlar. Modulatörler içindeki kompleman ve pihtlaşma yolu inhibitörleri ise mediyatörlerin aktivitesinde ayarlama ve değişiklikler yapabilir.  $\alpha$ -1 AT ve  $\alpha$ -1 antikimotripsin gibi proteaz inhibitörleri fagositoz sırasında lökositlerden salınan enzimleri inhibe ederek inflamasyonu ve dolayısıyla doku hasarını artırmayı etkileri azaltabilir. Bazı proteinler ise hasarlı dokular ya da makrofajlardan çıkan hücre ürünlerinin ortadan kaldırılmasını sağlayarak çöpçü (scavenger) görevi yaparlar. Örneğin haptoglobin hemoglobin bağlar, CRP ise hücre DNA ve membran蛋白larını opsonize eder (7, 33).

**Tablo 1.** Akut faz proteinlerinin biyolojik fonksiyonları

MEDİYATÖRLER	CRP, Kompleman, Proteinler, Plazminojen, Kallikrein, Pihtlaşma faktörleri
MODÜLATÖRLER	CRP, C1-esteraz inhibitör, Faktör I ve H, Antitrombin-III ve $\alpha$ -2 antiplazmin
İNHİBİTÖRLER	$\alpha$ -1 antitripsin ve $\alpha$ -1 antikimotripsin
TEMİZLEYİCİLER	Haptoglobin, CRP, SAA ve Seruloplazmin
İMMÜN MODULATÖRLER	$\alpha$ -1 asitglikoprotein
DOKU TAMİRCİLERİ	$\alpha$ -1 antitripsin, $\alpha$ -1 antikimotripsin, $\alpha$ -1 asitglikoprotein ve SAA

Bazı AFP' nin immün yanımı module edebildiğine dair veriler vardır (7, 31). Bazı akut faz proteinleri konnektif doku elemanlarının düzen ve kontrolünde önemli rol oynarlar.  $\alpha$ -1 AT ve  $\alpha$ -1 antikimotripsinin yeni yapılmış elastik liflerin üzerinde depolandığı gösterilmiştir (31). Özet olarak AFP'nde görülen değişikliklerin, inflamasyonda gerekli olan ve hızla aktif olarak tüketilen proteinlerin kan ve dokudaki düzeylerini artırmaya yönelik fizyolojik bir tepki olduğu söylenebilir.

Bazı inflamatuar durumlarda bazı AFP'leri, komplikasyonsuz akut inflamasyonlara göre daha aktif bir şekilde katabolize olurlar. Böylece diğer AFP'ne kıyasla, inflamasyonun derecesiyle uygunuz bir şekilde düşük değerler gösterirler. Bu durum intravasküler kogülasyon varlığında fibrinojen, hemoliz varlığında haptoglobin, lökosit enzim deşarji varlığında  $\alpha$ -1 AT için geçerlidir. Bu tip durumlar, inflamasyon varlığında komplikasyona işaret edebilmek açısından kıymetli olabilirse de, bu proteinlerin inflamasyon belirleyicisi olarak değerinin azalmasına neden olur.

Vücutun herhangi bir yerindeki hasara karşı karaciğerin AFP'ni sentezlemesi, araştırcılara sentezde hormon benzeri mediyatörlerin rolü olduğunu düşündürmüştür. 1980'li yılların ilk yarısında AFP'nin genel olarak anti proteaz ya da opsonin etkileri olduğu biliniyor ve bunların sentezini başlatan faktörün de önemli bir antiinflamatuar mediyatör olduğu tahmin ediliyordu. O yıllarda hasar bölgelerine ilk ulaşan hücreler lökositler olduğu için en çok bu hücreler inceleniyordu. Gerçekten de lökosit süpernatantlarının çeşitli hayvanlarda AFP'nin sentezine yol açtığı saptandı (7, 34).

Özellikle monosit/makrofaj hücreler en önemli AFY oluşturan hücrelerdir. Fuller ve ark. (35) monositlerden kaynaklanan ve sıçan hepatositlerinde fibrinojen sentezini uyaran bir faktör bularak buna "Hepatosit Stimule Eden Faktör" (HSF) adını verdiler. İnsan monositleri, lipopolisakkaride maruz kaldığında IL-1 ve TNF- $\alpha$  da yaptığından bu iki faktörün HSF gibi davranışını davranışmadığı araştırılmıştır. Rekombinan IL-1 ve TNF- $\alpha$  ile yapılan çalışmalarda AFP'nin çoğunu yapımının IL-1 ile uyarılacağı, TNF $\alpha$  ile ise bir grup akut faz proteinlerinde son derece sınırlı etki olduğu saptanmış. Klonlanmış ve saflaştırılmış IL-1 ve/veya TNF'nin invivo AFY na yol açabildiği bilinmekle beraber invitro kültürlerde bu durum saptanamadı. Bu bulgu bu sitokinlerin AFY'ndan doğrudan doğruya sorumlu olmadığı düşüncesine neden oldu. Bu arada AFP' nin sentezinden sorumlu oldukları ileri sürülen interferon- $\beta$  2 ve B-hücre stimulan faktörün aynı madde olduğu da anlaşıldı (36). Gouldie (37), 1987'de AFY'ni sağlayan esas faktörün IL-6 (diğer adları interferon- $\beta$ 2, B hücre stimulan faktör) olduğunu gösterdi. IL-6 akut doku hasarı, aksidental travma, cerrahi travma, infeksiyon gibi çeşitli uyarıları takiben pek çok hücre tarafından sentezlenir (1, 2, 5). Sistemik inflamasyon sırasında IL-6'nın başlıca kaynakları endotel, monosit/makrofaj ve fibroblastlardır (1). Monosit/ makrofaj'lar başlıca lipopolisakkarit ile uyarılırken fibroblast ve endotel, endojen IL-1 ve TNF $\alpha$  ya daha iyi cevap verirler. O halde bu sitokinler IL-6 sentezinde anahtar rol oynayabilirler. Öte yandan, steroid hormonlar ise IL-6 sentezini baskılarlar (31).

Travma veya infeksiyon sırasında IL-6 düzeylerinin arttığı kolayca gösterilebilir, IL-6 düzeyindeki bu artış AFP sentezinin başlamasıyla eş zamanlıdır. *In vivo* IL-6'ın başlıca hedefi karaciğerdir.  $I^{125}$  ile işaretli rekombinan IL-6'nın %80'inin 20 dk. sonra plazmadan kaybolduğu ve karaciğerde hepatositlerin yüzeyinde gösterilebildiği saptanmıştır (7). IL-6'ya spesifik reseptörlerde bulunmuştur. Sıçanlarda IL-6 verilmesinin *in vivo* olarak karaciğerde hızla IL-6 reseptörlerinin mRNA'sında artışa yol açtığı saptanmıştır. Hepatik IL-6 reseptör sayısı pek fazla olmamakla birlikte hepatositlerin IL-6 ile inkubasyonları AFP'nin sentezinde büyük artışlara yol açtığı saptanmıştır. Bu bulgu endojen güçlü bir amplifikasyon sisteminin varlığını düşündürmektedir (7, 34).

Travmadan 24-36 saat sonra serum IL-6 düzeyleri normale iner ve hepatik IL-6 reseptörlerinin de normale dönmesi buna eşlik eder (7). Akut faz proteinlerinin serum konsantrasyonlarındaki artma hepatositlerde spesifik mRNA'nın birikiminde giderek bir artma ile birliktedir. Bu DNA transkripsiyonunun artmasına yani karaciğerde yeniden programlama olayın ortayamasına bağlıdır. IL-6'ya maruz kalma akut faz protein genlerinin spesifik regülatör bölge sıralamalarıyla nükleer proteinler arasında etkileşime yol açar ve kortikosteroidlerle sinerjistik olarak gen transkripsiyonunu başlatır. Gerçekten de akut faz protein gen regülasyonlarının hemen hepsinin IL-6 ile yürütüldüğü ve bu sırada, kortikosteroidlerin ko-faktör olduğu gösterilmiştir. Tip 1 proteinler denilen bir alt grup genin ek olarak IL-1 ve TNF ile regule edildiği de gösterilmiştir. Hepatik akut faz yanıtını benzer şekilde düzenleyen başka mekanizmalar da vardır. IL-11 ve lösemi inhibe edici faktörün de (LIF) karaciğerde IL-6 gibi davranışları gösterilmiştir. Değişik sitokinlerin hepatosit yüzeyindeki farklı reseptörler üzerinden hareketle aynı dizi genleri düzenlemesi ve IL-1 ve kortikosteroidlerle benzer sinerji göstermesi gen regülasyonu için ortak bir sinyal varlığını düşündürmektedir. Bu sitokinler nükleer proteinlerin akut faz protein genlerinin aynı regülatör protein genleriyle etkileşimini başlatmaktadır. Sitokinler sinerjik etki gösterebildikleri gibi fibrinojende olduğu gibi birbirinin etkisini inhibe edebilirler (Fibrinojen sentezinde IL-1, IL-6'nın etkisini inhibe eder) (5). Her doku hasarı

aynı sebebe bağlı olmadığı gibi hasarın derecesi de farklılıklar gösterir. Aktive olmuş değişik hücrelerden salınan sitokinlerin birbirlerine oranları değişik patofizyolojik hallerde farklılık gösterebilir. O halde farklı kombinasyon, sıra ve şiddette sitokin yanıtı gelir. Dolayısıyla da karaciğerdeki AFP'ne ait değişik genlerin de yanıtını farklı olur çünkü her birinin yukarıda bahsedilen değişkenlere duyarlılıkları muhtemelen farklıdır.

Akut inflamasyonda akut faz protein cevabının miktarı genellikle inflame dokunun kitlesi veya inflamasyonun aktivitesi ile kantitatif bir ilişki gösterir. Kronik inflamasyonda yanıt hastalığın aktivitesine göre beklenenden daha az olabilir ve protein yanıtının normal hiyerarşisi bozulabilir.

İnsanda akut faz yanıtında en dramatik değişiklik CRP ve SAA düzeyindeki artışlarla kendini gösterir. İki de nonglikozile protein olan bu maddeler normalde eser miktarlarda bulunurlar ve AFY'nda hızlı ve önemli miktarlarda artarlar. CRP, AFY sırasında insan ve tavşanda 1000 misli artabilmektedir ve omurgalılarda endojen ve ekzojen hasarlı ya da yabancı maddeleri tanıayıp bağlama fonksiyonu göstermesine ek olarak kompleman aktivasyonu ve fagositik hücrelerin modulasyonu gibi fonksiyonlara sahiptir (33).

CRP, tek düzlemden sıkılık bir simetri içinde yerleşmiş ve birbirleriyle aynı 5 subünitin nonkovalan olarak birleşmesinden oluşan bir pentomerdir. İnvivo fonksiyonu belli değildir ancak invitro olarak çok sayıda tanıycı ve aktive edici fonksiyonu gösterilmiştir. En iyi bilinen tanıycı fonksiyonu fosfokoline bağlanmasıdır. Bu bağlanma kalsiyuma bağımlıdır. Fosfokolin bakteri, mantar ve parazitlerin hücre duvarında mevcut olduğu gibi ökaryot hücrelerin membran fosfolipitlerinden olan sifingomyelin ve fosfatidilkolinin de hidrofilik ucunu oluşturur. İnflamatuar olay sırasında hücre membranında açığa çıkan fosfokoline CRP bağlanır. Bu bağlanma klasik kompleman yolunun aktivasyonuna yol açar. CRP'nin fagositik hücrelerle de etkileşime girebileceği gösterilmiştir. Bu mekanizma ile, ister mikroorganizma ister hasarlı kendi dokusu olsun opsonize olmakta dolayısı ile inflamatuar doku hasarı tanınımaktadır. CRP nin kromatine

de bağlanabildiği bildirilmiştir. Sonuç olarak CRP ekzojen infleksiyöz organların ve hücre membranı ya da nükleusu hasar görmüş endojen hücrelerin klirensinde potansiyel olarak rol oynuyor gözükmemektedir. Hem deneysel olarak oluşturulmuş hem de doğal inflamasyonlarda hasarlı ve nekrozlu dokuda CRP gösterilmiştir. CRP'nin yara iyileşmesi ve doku tamirinde de rolü olduğu düşünülmektedir (33).

C-reaktif protein sekresyonu, CRP sentezinden farklı bir olaydır. Tavşanlarda AFY sırasında CRP pentamerlerinin normal tavşanlara göre çok daha hızlı bir şekilde endoplazmik retikulumdan ekstraselüler mesafeye geçtiği gözlenmiştir. Sekresyon hızı muhtemelen endoplazmik retikulumdaki spesifik CRP reseptörleri ile düzenlenmektedir. Inflamasyon sırasında bu reseptörlerin ya sayısı ya da afinitesi azalıp CRP dışarı verilmektedir. CRP düzeyini en çok yükselten ( $>10$  mg/dL) hastalıklar akut bakteriyal infeksiyonlar, major travmalar, kollajen doku hastalıkları ve sistemik vaskülitlerdir (7). Serum amilod A filogenetik olarak iyi korunmuş nonglikozile ve tek zincirli bir dipeptiddir. Plazmada yüksek dansiteli lipoproteinlere(HDL) bağlanır. Kronik inflamatuar hastalığı olanlarda devamlı bir AFY gözlenir. Böyle kronik inflamatuar ya da infektif hastalığı olanlarda reaktif sistemik amiloidozis gelişebilir. Bu hastalarda ısrarlı SAA yüksekliği gözlenir. Diğer AFP'de yüksektir. SAA genellikle CRP ile paralel seyreder. En yüksek SAA düzeyleri akut miyokard infarktüsü, inflamatuar artiritler, bazı viral infeksiyonlar (kızamık, kızamıkçık, sitomegalovirus, varisella, herpes) ve bazı neoplazmlarda gözlenir. SAA' edinsel immün yetmezliklerde (AIDS) inflamasyonun CRP' ye göre daha iyi bir göstergesi olduğu ileri sürülmektedir. Transplant edilen böbreğin reddinin de saptanmasında SAA düzeylerinin takibinin yararlı olduğu öne sürülmektedir(38).

$\alpha$ -1 asit glikoprotein (AAG) tek bir polipeptid zincirden oluşur. Yapısal olarak haptoglobulin ile yüksek derecede benzerlik gösterir. İçerdiği glikandaki minör bazı değişiklik için çeşitli hastalıklarda farklı AAG düzeylerinden sorumlu olduğu düşünülmektedir. AAG'nin glikozilasyon şeklini saptayarak lupus aktivasyonu ile

süperpoze olmuş bir enfeksiyonun ayırıcı tanısının yapılabileceği öne sürülmüştür. İmmunoregulatör rol oynadığı ve doku tamirinde etkili olduğu sanılmaktadır. Önemli bir ilaç bağlayıcı proteindir ve genellikle bazik ilaçları bağlar (7, 39).

Plazmada dolaşan fibrinojen bir glikoprotein olup 3 çift birbirine benzemeyen polipeptid zincirden oluşur. Pihtı oluşumundaki rolünü çok iyi bildiğimiz fibrinojen, fibrin bariyerlerinin oluşumu ile mikroorganizmaların yayılmasını engeller. Fibrin ve fibrinojen ile kaplı yüzeyler insan polimorfonükleer lökositlerinin (PMNL) yüzeyindeki kompleman reseptör 3'e (CR3) bağlanabilir. Bu yolla inflamatuar bölgeye göçeden PMNL hasarlı odakların ortadan kaldırmasında önemli rol oynarlar.

Lipopolisakkarit bağlayıcı protein (LBP) dolaşımdaki LPS ile belirlenir ve oluşan kompleks monositler üzerindeki CD 14'e bağlanır. Bu bağlanma monositlerin TNF  $\alpha$  yapmasını sağlar. Böylece immün sistemin infeksiyona hassasiyeti artar. Aynı zamanda LBP opsonin görevi görerek bakterinin fagositozunu da sağlamış ve dolayısıyla gram negatif patojenin ortadan kaldırılmasına katkıda bulunmuş olur (7, 31).

$\alpha$ -1 antitripsin proteaz inhibisyonu yaparak doku hasarını azaltırken,  $\alpha$ -1 antikimotripsin yeni yapılmış elastik fibriller üzerine oturarak doku tamirinde rol oynar.

Kompleman komponet 3 (C3), klasik ve alternatif kompleman yollarında rol alır. Opsonin ve anafilotsin olarak hareket eder. Kompleman komponent 4 (C4) ise klasik kompleman yolunun bir elemanıdır.

Seruloplazminin başlıca fonksiyonu bakır taşıyıcılığıdır. Ayrıca ferrooksidaz aktivitesi vardır. Serbest oksijen radikallerinin temizlenmesinde de fonksiyon (scavenger) görür (31).

Haptoglobulin, hemoliz ve doku hasarından kaynالanan serbet hemoglobini bağlayarak (scavenger) rol oynar (31).

Pek çok AFP olmasına rağmen klinikte en yaygın kullanılanlar, CRP ve eritrosit sedimentasyon hızıdır (ESH). AFY'nın en kolay ölçüm yolu ESH tayinidir. Eritrositlerin çökme hızı doğrudan doğruya bazı AFP'nin konsantrasyonlarına bağlıdır. AFP

eritrositlerde agregasyona ve dolayısıyla da hızlı çökmeye yol açar. ESH'ni ölçmek AFP'ni dolaylı olarak göstermek anlamına da gelir. Normal sağlıklı insanlarda çeşitli plazma proteinlerinin ESH'na katkıları şöyledir : Fibronojen % 55,  $\alpha$ -2 makroglobülin % 27, immünglobülinler % 11 ve albüm % 7.

ESH, eritrosit sayı, şekil ve büyüklüğünden etkilenir ve o andaki olaylardan çok eski olayları yansıtır. İnflamatuar olayın başlangıcında ve sonunda ESH'nin yükselmesi ve düşmesi biraz yavaştır. CRP nisbeten biraz daha akut olayları yansıtır. Bu da fibrinojen sentezinin CRP'ye oranla daha yavaş olması ve yarı ömrünün daha uzun olmasına bağlıdır. Monoklonal proteinlerin artışı, (ör : Multipl miyeloma) ESH' de yükselmeye neden olur. Ayrıca ESH; kriyoglobulin, soğuk aglutinin ve lipoproteinlerden de etkilenir. ESH'ne ait normal değerler yaş ve bazı fizyolojik durumlarda değişiklik gösterir. Halbuki CRP nin 10 mg/dl nin üzerine çıkması sıkılıkla bakteriyel infeksiyona işaret eder. Bu düzeyde CRP gösterenlerin % 80-85'inde ciddi bakteriyel enfeksiyon gözlenmiştir. ESH sirkadiyen ritm gösterir. Bu eritrosit membranında gıda ile alınan lipitlerin etkisini yansıtır. Beklemiş kanda ESH bakılması yanlış sonuç alınmasına neden olur ve ESH' nin standardize edilmesi çok zordur.

ESH' nin tanıkoydurucu değeri oldukça sınırlıdır. Tek bir ESH ölçümünün prognoz tayininde rolü yoktur. ESH romatik inflamatuar hastalıklarda tedavinin etkisini izlemekte yararlı bulunmuştur. Konjestif kalp yetmezliğinde ESH' nin düşmesi konjesyona ve karaciğerde yeterince fibrinojen yapılamamasına bağlanmamışsa da her vakada düşme görülmez.

İnflamatuar olayı takiben gelişen AFY'nıda CRP ve SAA dışındaki AFP'leri, nisbeten sınırlı konsantrasyon değişiklikleri göstermeye ve eşlik eden bazı olaylardan etkilenebilmektedir. Bu nedenle inflamatuar olayların ayırcı tanısı açısından AFP' nin glikozilasyon şekillerindeki değişikliklerin daha ayrıntılı bilgi verebileceği öne sürülmektedir (33).

## **Total İntravenöz Anestezi**

Total intravenöz anestezi (TIVA); hasta, anestezistler, ameliyatane ve derlenmede çalışanlar açısından farklı avantajlar sunan pratik bir tekniktir. Bu tekniğin arzu edilen klinik hedeflerin sağlanması, postoperatif hızlı derlenme gibi avantajları mevcuttur (40).

Yirmi yılı aşkın bir süredir, intravenöz ajanların TIVA veya nitröz okside ilave olarak kullanımına ilgide bir artış olmuştur. Son yıllarda intravenöz ajanlar dengeli anestezi tekniğinin hipnotik komponenti olarak volatil ajanlarının yerine geçmektedir.

Volatil ve inhalasyon ajanlarının doku ve organ toksisitesi ile ilgili etkileri, üç halojenli volatil ajanlar arasında kross-sensitivite olasılığı, potent inhalasyon ajanlarının ventriküler aritmojenik etki, miyokardial depresyon ve katekolaminlerle geçimsizlik gibi bazı komplikasyonları, TIVA'ya ilginin artmasına neden olmuştur.

TIVA' da kullanılacak ideal ilaçın aşağıdaki özelliklere sahip olması arzu edilir (41):

- Suda çözünebilen
- Solüsyonda ve ışığa uzun süre maruz kaldığında stabil kalan
- Plastik tüp ve infüzyon setlerine adsorbe olmayan
- Venöz hasar veya doku hasarına neden olmayan
- Kısa sürede uykuya sağlayan
- Kısa etki süresi olan ve karaciğer, kan veya damardan zengin diğer organlarda metabolizma ile inaktivite olan
- İnaktif, nontoksik, suda çözünen metabolitlere ve minimal kardiyovasküler ve solunumsal yan etkilere sahip olan.

Ancak günümüzde mevcut hipnotik ajanların hiçbiri bu kriterlerin tümünü içermemektedir.

TIVA'da bir intravenöz ajana genellikle bir sentetik opioid ve/veya azot protoksit ilavesi ile elde edilen kombinasyonlar kullanılmaktadır. Propofol'un TIVA'nın

sedatif-hipnotik komponenti olarak kullanımı giderek yaygınlaşmıştır (41). Sentetik opioidlerden; fentanil, alfentanil ve sufentanil ise farmakokinetik ve farmakodinamik özellikler ve arzu edilen klinik hedefler göz önünde bulundurularak seçilebilir (42, 43, 44, 45, 46). Azot protoksit yeterli anestezi derinliği ve hemodinamik stabilitet sağlamak amacıyla ilave edilmektedir ve propofol ile birlikte kullanıldığında serebral kan akımını arttırmadığı gösterilmiştir (40). Ayrıca azot protoksit propofolun neden olduğu serebral vazokonstriksiyonu ve karbondioksit reaktivitesini etkilememektedir (47).

### **İntravenöz Anestezi Endikasyonları (41):**

1. Oksijen içinde nitrözokside ilave edilerek volatil ajanlara bir alternatif olarak,
2. Lokal veya rejiyonel anestetik tekniklere sedasyon sağlamak amacıyla,
3. Hızlı ve tam derlenmenin önemli olduğu ayaktan gelen hastalarda,
4. Alışlagelmiş anestetiklerin olmadığı koşullarda ve yüksek kan basıncı gibi durumlarda,
5. Nitrozoksidin arzu edilmediği (örn: inspiroyumda yüksek konsantrasyonda oksijene gereksinim varsa) veya kontredike (ör : tek akciğer ventilasyonu, orta kulak cerrahisi, nöroanestezinin bazı safhaları, uzun süren karın ameliyetleri, kardiyak tamponadın drenajında, bronkoskopi, laringoskopi ve bronkotrakeal cerrahide) olduğu durumlarda.
6. Kardiyopulmoner bypass sırasında farkında oluşu önlemek ve beyin iskemisi riskinin olduğu dönemlerde serebral koruma için.

TİVA'nın klinik kullanımında ilaçların sabit plazma konsantrasyonlarını sağlamak için çeşitli infüzyon yöntemleri kullanılabilir (41):

1. Sabit hız
2. Yükleme dozu ve sabit hızın kombinasyonu

3. Çift infüzyon rejimi: Birincisi bolus yerine geçen hızlı infüzyon, ikincisi sabit ilaç konsantrasyonunu sağlamak için hesaplanan infüzyon.

4. Bolus ve iki veya üç sabit infüzyon hızının kombinasyonu.

İtrakranial cerrahide ideal bir anestetik ajan beyin hacmi ve kafa içi basıncını azaltmalı ve serebral metabolik hızı azaltarak, iskemik beyin hasarına bir koruma sağlamalıdır. Barbitürat, etomidat ve propofol gibi İV anestetikler, serebral kan akımını azaltırlar ve metabolik hızı da düşürerek kafa içi basıncını ve beyin ödemini düşürürler. Oysa volatil anestetikler serebral vozodilatasyona ve kafa için basıncının artmasına yol açarlar. Bu nedenle İV anesteziklerin; intrakranial cerrahide anestezinin induksiyonu ve idamesinde, sedasyonun sağlanması ve kafa içi basıncının kontrolünde teorik açıdan önemli avantajları vardır.

## INTRAKRANİAL CERRAHİDE ANESTETİK GEREKSİNİMLER

Intrakranial cerrahi sırasında amaç kranial içeriğin fizyolojisi ve fizyopatolojisi göz önüne alınarak sabit bir serebral perfüzyon basıncı sağlamak, arterial kan basıncının düşmesi ve kafa içi basıncının artmasından kaçınmaktır.

Arter basıncında değişiklikler serebrovasküler otoregülasyonda bozulmaya ve serebral kapiller yataktaki basınç artışı ile serebral ödeme neden olabilir. Kafa içi basıncında artma, serebral perfüzyon basıncının azalmasına veya beyin kaymasına yol açabilir. Duramater açık olduğu zaman intrakranial basınç artışı (ICP) sıfıra düşer, ve serebral perfüzyon basıncı sadece arteriyel basıncı bağlı kalır. Aynı zamanda eğer ICP duranın insizyonu sırasında yüksekse, kraniotomi defektinden beyin herniasyonuna yolaçabilir (48). Bu nedenlerden dolayı intrakraial cerrahi sırasında anestezist beyin şişmesini ve ICP'1, PaCO<sub>2</sub> azaltmak yoluyla minumumda tutmayı amaçlamalıdır.

Bu arada santral venöz basıncın (CVP) yükselmesi önlenmeli ve arter basıncının artış ve azalmalara müsaade edilmemelidir. Bütün bunlar da uygun anestetik ajanlarının kullanılması ile sağlanabilir.

Ameliyat sırasında cerrah, vasküler bir tümör veya arterio-venöz malformasyondan kanamayı azaltmak için ya da bir anevrizma kesesindeki basıncı azaltmak için arteriyel basıncın azaltılmasını isteyebilir. Bu tür indüklenmiş hipotansiyon durumlarında da iskemiye karşı serebral korunmanın sağlanması gereklidir.

## **VOLATİL ANESTETİK AJANLAR**

Volatil anestetik ajanların çoğunun serebral kan akımını ve intrakranial basıncı (ICP) artırdığı, serebral metabolik hızı ( $CMRO_2$ ) ise azalttığı gösterilmiştir. Volatil anestetik ajanların serebral damarlar üzerindeki direkt vazodilatör etkileri vardır. ICP'de volatil ajanlara bağlı olarak gelişen değişiklikler normal bir hastada olan ICP değişikliklerine kıyasla daha belirgindir. Bunun nedenin de volatil ajanlarla oluşan serebral vazodilatasyonun kranial içeriğin hacmine olan katkısıdır. Volatil ajanlar serebral perfüzyon basıncını azaltmaktadır, çünkü; ortalama arteriel basıncı düşürür ve ICP'yi artırırlar. Halotan, serebral kan akımında ve ICP'da en fazla artışa neden olurken izofluran en az artışa neden olur. Serebral kan akımının  $CO_2$ 'e cevabı halotan, siklopropan ve isofluran anestezisi sırasında belirgin olarak artar( 48).

### **İsofluran**

0.6-1.1 MAC miktarında izofluran inspirasyonu insanda serebral kan akımını değiştirmez. Ancak 1.6 MAC serebral kan akımını iki katına çıkarır. Benzer şekilde ICP, 1 MAC'tan daha düşük konsantrasyonlardan etkilenmez. Ancak daha yüksek kontrasyonlarda artar. Izofluran beyin omurilik sıvısı (BOS) üretimine ve emilimine etki etmez. Serebral damarların  $CO_2$  reaktivesini yüksek konsantrasyonlarda dahi arttırır. Serebral otoregülasyon sadece 1 MAC'tan yüksek konsantrasyonlarda anlamlı şekilde bozulur.  $CMRO_2$  izofluran ile halotan ile olduğundan çok daha büyük miktarda azalır. 1 MAC'tan daha yüksek izofluran konsantrasyonları ile progresif metabolik depresyon oluşurken, 2.5 MAC düzeyinde EEG düz çizer. İnsanlarda izofluranın iskemiye karşı

serebral koruyucu bir etkisi olduğuna dair bazı kanıtlar vardır ancak primatlarda yapılan bir çalışmada çalışmada derin hipotansiyonda izofluranın halotan ve sodyum nitroprussid kombinasyonuna kıyasla daha fazla bir koruma sağlamadığı sonucuna varılmıştır (48, 49). 1.5 MAC'a kadar olan konsantrasyonlarında EEG'de yüksek voltaj yavaş dalgaları ve hipersinkron mevcutten daha yüksek değerler isoelektrik EEG ye neden olur. Bununla birlikte daha önce konvülziyonu olmayan hastalarda, izofluran anestezisi sırasında veya sonrasında konvulsiyonlar bildiren pek çok vaka takdimi vardır (49).

#### **Nitröz Oksit ( $N_2O$ ) :**

Köpeklerde  $N_2O$ ,  $CMRO_2$  ve serebral kan akımını arttırmır. İnsanlardan elde edilen veriler çelişkilidir.  $N_2O$ , serebral tümörü olan hipokapnik anestezi altındaki hastalarda ve oksijen içinde % 50  $N_2O$  hipokapnik kafa travmali hastalarda ICP'yi arttırmır. ICP'deki bu artışlar serebral vazodilatosyona bağlıdır.  $N_2O$  verilmenden 10 dk. önce hiperventilasyon uygulaması  $N_2O$ 'in ICP üzerine olan etkilerini azaltır. Bu nedenle yüksek ICP'li hastalarda % 100  $O_2$  ile hiperventilasyon ve takiben entübasyon uygulanmadan  $N_2O$  verilmemelidir.  $CO_2$  reaktivitesi  $N_2O$ 'ten etkilenmez.  $N_2O$ , 0.5-1 MAC konsantrasyonda izofluranın yol açtığı  $CMRO_2$  azalmasını normale döndürür. Opioid kullanıldığı zaman  $N_2O$ 'in etkisi azalır (48, 49).

#### **Intravenöz Anestetik Ajanlar :**

Respiratuar depresyonlu hastalarda IV anestetik ajanlar  $CMRO_2$ , serebral kan akımını ve ICP'yi azaltırlar. ICP'yi düşüren anestetik ajanlar hastalarda ICP'yi preoperatif değerden daha aşağı düşürürler. IV anestetik ajanların BOS üretimi ve reabsorbsiyonuna olan etkileri ile ilgili çalışmalar midazolam ve tiyopentalin BOS absorbsiyonunu azalttığını etomidatın etkilemediğini göstermiştir. Bununla birlikte değişik dozlarda yanıtlar farklı olduğu için net bir klinik sonuç çıkarmak mümkün değildir.

**Tiyopental :**

Tiyopental CMRO<sub>2</sub> ve serebral kan akımını etkileyerek ICP'yi azaltır. Serebral damarların CO<sub>2</sub> reaktivitesi üzerine etkisi yoktur. Cerrahi sırasında aneztezinin idamesi için infüzyon yoluyla kullanılır (48).

**Propofol :**

Propofol 2, 6- diisopropilfenol hem indüksiyon hem de anestezi idamesinde kullanılabilen bir intravenöz anestetiktir. Propofol CMRO<sub>2</sub>'yi serebral kan akımını ve ICP'yi azaltır. Ancak serebral perfüzyon basıncı ortalama arteriyel basınçtaki azalmaya bağlı olarak azalabilir. İtrakranial cerrahi sırasında propofol beyin ekartörü altındaki basıncı da azaltır ancak serebral perfüzyon basıncında aşırı bir azalmaya neden olmamak için dozun dikkatli ayarlanması lazımdır. Serebral damarların CO<sub>2</sub> reaktivitesi propofol anestezisi sırasında korunur ve EEG aktivitesi azalır. Fakat temporal lobektomiye giden hastalarda elektrokortikografide spikelar ve yavaş dalgalar gösterilmiştir. Ayrıca daha önce konvulziyon hikayesi olmayan hastada bir grand-mal nöbet bildirilmiştir. Hayvan deneyleri propofolun anestetik dozlarının antikonvülzan etkisi olduğunu göstermiştir. EKT sırasında konvülziyonların süresi profolle azalmaktadır. Propofolun prekonvülzan özellikleri olmadığı fakat uygulaması durdurulduğu zaman kan değerinin hızla düşüğü ve anti-konvülzan özelliklerinin kaybolduğu gösterilmiştir (48). Bu durum duyarlı hastalarda konvülziyonlara yol açabilir.

Propofolun değişken infüzyon hızları ile verilmesi arzu edilen klinik etkileri titre edebilme şansını sağlar. Otonomik yanıkların varlığı veya yokluğuna bağlı 0-20 mg/dk arasında değişen propofol infüzyonu ile major cerrahilerde konsantrasyonun  $4.05 \pm 1.01$  mikrogr/ml ve diğer cerrahilerde  $2.97 \pm 1.07$  mikrogr/ml olduğu saptanmıştır (50). Bir başka araştırmada propofolun 1 mg/kg indüksiyon dozunu takiben 30 dakika 12 mikrogr/kg/saat daha sonra 6 mikrogr/kg/saat infüzyon hızı ile 2-3 mikrogr/ml sabit hypnotik plazma konsantrasyonu elde edilmiştir (51).

**Fentanil :**

İnsanlarda fentanil droperidol ile verildiğinde CMRO<sub>2</sub> ve serebral kan akımını etkilemez. Droperidol yokluğunda fentanil ICP'de her iki yönde de değişiklikler yapabilir. BOS absorbsiyonu arttırır. Fentanil serebrovasküler yapılarda CO<sub>2</sub> reaktivitelerini artırır. Fentanil verilmesini takiben özellikle yüksek dozlarda grand-mall konvülzyonlar oluşabilir (48).

**Alfentanil :**

Alfentanilin serebral kan akımın ve ICP üzerine olan etkilerine dair bilgiler yendir. Hidrosefalisi olan ve ventrikülo-peritoneal şant yapılan çocuklarda alfentanilin kafa içi basıncını arttırmadığı gösterilmiştir (45). Mayberg ve ark. (46) insanlarda 25 veya 50 mikrogr/kg alfentanil uygulandığında serebral vazodilatasyon ya da vazokonstriksiyon veya kafa içi basınç artışı olmadığını göstermişlerdir. Alfentanilin yüksek dozları PaCO<sub>2</sub>, PaO<sub>2</sub> ve ortalama arteriyal basınçla karşı olan reaktiviteyi etkilemez. Fakat serebral vasküler rezistansı düşürür. ICP'si yüksek hastalara midazolam ile birlikte verildiğinde alfentanil ICP'yi fentanilden daha fazla düşürür. PaCO<sub>2</sub> de herhangi bir değişiklik olmadan alfentanil serebral kan akımı ve ICP'yi etkilememektedir. Fakat bunu kanıtlamak için daha ileri çalışmalar gereksinim vardır. Alfentanil EEG'de delta aktivitesinde artışa, yüksek frekanslı komponentlerde azalmaya ve fentanil ve sufentanil ile olandan daha az miktarda senkronizasyona yol açar. Alfetanil alımını takiben EEG'de spindle aktivitesi egemendir (48).

Kas gevşeticilerin hiçbirinin insanda serebral kan akımı veya ICP'yi etkilediği gösterilmemiştir (48).

### **Midazolam :**

Midazolam genellikle insanlarda serebral kan akımını azaltmış, cerebrovasküler direnci arttırmış fakat beyin tümörlü hastalarda ICP'yi düşürmemiştir, laringoskopi ve entubasyon sırasında ICP yükselmesini etkilememiştir. Midazolamın yüksek dozları köpeklerde CMRO<sub>2</sub> yi diazepamdan daha etkin olarak fakat tiyopentalden daha az etkin olarak düşürmüştür (48).

## MATERİYAL VE METOD

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi etik komitesi onayının alınmasını takiben bu çalışma elektif kraniotomi geçirecek olan 7'si kadın toplam 24 hasta üzerinde gerçekleştirildi. İnfeksiyöz hastalığı, anemisi, önemli kardiyovasküler, respiratuar veya endokrin hastalığı olanlar, ile kronik benzodiazepin veya opioid kullanımı olanlar çalışmaya alınmadı.

Bütün hastalara anestezi başlangıcından 30 dk. önce 2.5 mg intravenöz midazolam ile premedikasyon yapıldı.

Grup I: Isofluran anestezisi: İndüksiyon 0.1 mg fentanil ve Na tiyopental ile yapıldı ve kas gevşemesi 0.1 mg/kg vekuronyum ile sağlandı. Hastalar % 100 oksijen ile ventile edildi. ETCO<sub>2</sub> 28-32 mmHg olacak şekilde tidal volüm ve solunum frekansı ayarlandı. Anestezi idamesi N<sub>2</sub>O içinde % 50 oksijen ve klinik kriterlere göre, inspirasyon havasında % 1.0-1.5 konsantrasyonda isofluran ile yapıldı. Cerrahi girişimin bitiminde isofluran ve N<sub>2</sub>O kapatıldı.

Grup T: TIVA grubu: İndüksiyonda 3 mg alfentanil bolusunu takiben 4.5 mg/saat infüzyon hızına geçildi. Propofol 1 mg/kg indüksiyon dozunu takiben 30 dk. 12 µg/kg/saat sonra 6 µg/kg/saat infüzyon hızında verildi. Bu grupta da kas gevşemesi vekuronyum ile sağlandı ve % 100 oksijen ile ventile edildi. İndüksiyondan sonra N<sub>2</sub>O içinde % 50 oksijen verildi ve solunum ETCO<sub>2</sub> 28-32 mmHg arasında olacak şekilde tidal volüm ve solunum frekansı ayarlandı. Ek doz alfentanil, cerrahi insizyondan önce 3 mg bolus ve kalp hızı ile kan basıncında % 30 artış olduğunda 0.5 mg dozda uyglandı. Alfentanil infüzyonu cerrahi bitiminden 30 dk. önce ve propofol infüzyonu cerrahi bittiği anda durduruldu.

Bütün hastalarda devamlı EKG, arteriyel kan basıncı ve transkütan oksijen saturasyonu monitörizasyonu yapıldı. İspiratar oksijen, N<sub>2</sub>O ETCO<sub>2</sub> konsantrasyonları ve grup I'da ilave olarak isofluran konsantrasyonu monitörize edildi. Perioperatif sıvı tedavisi % 0.9 NaCl ile yapıldı.

Tüm hastalar ameliyathanede ekstübe edildi ve yoğun bakımda EKG ve kan basıncı monitörize edildi.

Postoperatif analjezi tüm hastalarda metamizol sodyum ile sağlandı. Ayrıca hastaların tümüne steroid (Deksametzon) ve antibiyotik verildi.

Kan örnekleri anestezi indüksiyonundan önce, cerrahi girişimin 60. ve 180. dakikaları ile 24, 48 ve 72. saatlerinde alındı. IL-6,  $\alpha$ -1 antitripsin, kantitatif CRP ve haptoglobin için 5 ml venöz kan “vacutainer SST Gel and Clot aktivatör” lü tüpe alındı ve 3000 devirde 5 dakika santifürüt edildi. Her örnekleme döneminden elde edilen plazmalar 4 ayrı ependorf tübüne paylaştırılarak  $-20^{\circ}\text{C}$  de saklandı. IL-6 konsantrasyonları Cytoscreen human IL-6 test kiti kullanılarak ELISA yöntemi ile pg/ml olarak ölçüldü. CRP,  $\alpha$ -1 antitripsin ve haptoglobin testleri nefelometrik yöntemle, Beckman Array 360 nefelometre ve Beckman antiserumlarla çalışıldı. CRP mg/L,  $\alpha$ -1 antitripsin ve haptoglobin mg/dl olarak ölçüldü.

Fibrinojen 1/10 oranında sitrat içeren (3.8 g/dl) plazma örnekleri kullanılarak tayin edildi. Kan sitrathı tüplere alındıktan sonra 2500 devirde 10 dk santifürüt edilerek plazma ayrıldı ve PT. Fibrinojen kit: (IL Test, USA) kullanılarak ACL 3000 plus cihazında mg/dl olarak ölçüldü.

Eritrosit sedimentasyon hızı 1/5 oranında sitratlı kan örnekleri ile çalışıldı. Sedatainer (BD, USA) marka vakumlu sedimentasyon tüpleri içine gerekli miktarda kan örneği alındıktan sonra tüpler 1 saat içerisinde ölçüm yapılacak olan skalalara yerleştirilerek 1 saat süreyle meydana gelen sedimentasyon mm olarak ölçüldü.

Tam kan sayımı, K<sub>3</sub> EDTA’lı kan örnekleri kullanılarak STKS (Coulter USA) tam kan sayım cihazında yapıldı. Kanlar yaklaşık 30 dakika oda ısısında rotorda bekletildikten sonra ölçüme geçildi.

Biyokimyasal testler Beckman Cx7 cihazı kullanılarak çalışıldı.

### **İstatistiksel Analiz:**

Grupların karşılaştırmaları Student's t testi ile yapıldı. Grup içi farklar için varyans analizi yapıldı ve paired t testi ile farklı yaratan dönemler saptandı. Ayrıca IL-6 ve diğer AFP'leri ile cerrahi girişim süresi arasındaki korelasyon da araştırıldı. Non-parametrik korelasyon ve Spearman korelasyon kat sayısı kullanıldı. Çalışmada kullanılan tüm veriler ortalama ± standart sapma ( Ort ± SD ) cinsinden gösterilmiştir.  $p<0.05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR :

İki grupta bulunan hastaların yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı, cerrahi girişim ve anestezi süresi gibi demografik özelliklerini alfentanil ve propofol'un total doz ortalaması Tablo 2'de görmektedir. Demografik özellikler bakımından iki grupta önemli bir farklılığa rastlanmadı.

Tablo 2. Grupların demografik özellikleri (ortalama ± SD)

	Grup I (n=12)	Grup T (n=10)
Yaş (yıl)	43 ± 20	43± 9
Cinsiyet (K/E)	5/7	1/9
Vücut ağırlığı (kg)	68 ±8	90± 14
Cerrahi girişim süresi (dk)	219± 102	253± 76
Anestezi süresi (dk)	256 ±100	286± 71
Total alfentanil doz ortalaması (mg)	-	27.33± 5.4
Total propofol doz ortalaması (mg)	-	2162.15± 507

Kısaltmalar: İ:isofluran; T:TİVA

Çalışma 24 hasta üzerinde gerçekleştirilmekle beraber her iki gruptan da birer hastanın verileri istatistiksel analize dahil edilmedi. Bu hastalardan isofluran grubunda bulunan hemanjioblastomlu kadın hastaya perioperatif dönemde altı ünite kan transfüzyonu yapıldı, TİVA grubunda bulunan medulloblastomlu erkek hasta ise perioperatif dönemde fazla miktarda vazopressör gereksinimi gösterdi. Isofluran

grubunda bulunan hastanın akut faz reaktanları preoperatif dönemi de içeren tüm dönemlerde grup ortalamasını da değiştirecek kadar yüksek olduğundan ve bu hastaya diğer hastalardan fazla kan transfüzyonu yapıldığından istatistik analize dahil edilmedi. TİVA grubunda bulunan hastaya ise fazla miktarda vazopressör kullanıldığından ilaçların akut faz reaktanlarını etkileme olasılığı nedeni ile bu hastanın verileri istatistik analiz dışında tutuldu. Isofluran ve TİVA grubundan birer hastanın cerrahi süreleri 180 dakikanın altında idi ve bu iki hastanın 180. dakika verileri istatistiksel analize dahil edilmedi.

Gruplardaki hastaların histopatolojik tanıları tablo 3'de görülmektedir.

**Tablo 3.** Histopatolojik tanı (vaka sayısı)

	GRUP İ (n=12)	GRUP T (n=10)
Epidermoid kist	1	1 <sup>b</sup>
Meningioma	3	1
Kavernöz hemanjioma	1	2
Epandimoma (Grade II)	1	—
Medulloblastoma	2	—
Glial tümör	1	2 <sup>c</sup>
Kavernöz sinüs anevrizması	1	—
Astrositom	2 <sup>a</sup>	—
Trigeminal nevralji	—	1
Oligodendrogiom (Grade II)	—	1
Schwannoma	—	1
Temporal lob ve hipokampal sklerozis	—	1

Grup İ: Isofluran grubu; Grup T: TİVA grubu

a: Hastalardan birinin histopatolojik tanısı glial tümör Grade II astrositom, diğer Grade IV astrositom idi.

b: Operé epidermoid kist

c: Hastalardan biri nüks glial tümör, diğer yüksek Gradeli miks glial tümör idi

## Klinik Veriler

### Kalp Hızı (KH):

Her iki grupta da ölçüm aralıklarında grup içi karşılaştırmalarda istatistiksel öneme sahip farka rastlanmadı. Ancak iki grup arasında KH'na ait preoperatif değerler karşılaştırıldığında anlamlı farklılık mevcuttu ( $p<0.05$ ). Gruplara ait KH değişiklikleri Tablo 4'de gösterilmektedir.

**Tablo 4.** Gruplarda intraoperatif kalp hızı değişiklikleri : atım/dk (Ortalama  $\pm$  SD)

	GRUP İ (n=12)	GRUP T (n=10)
Preoperatif	85 $\pm$ 14	71 $\pm$ 13*
60. dk	84 $\pm$ 13	66 $\pm$ 12
180.dk	87 $\pm$ 11	67 $\pm$ 12

Grup İ: Isofluran grubu; Grup T: TİVA grubu

\* $p<0.05$ : isofluran grubu ile karşılaştırıldığında

### Ortalama Kan Basıncı (OKB):

Grup içi ve gruplararası istatistiki değerlendirmede OKB değerleri arasında istatistiki anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 5).

**Tablo 5.** Gruplarda intraoperatif ortalama kan basıncı değişiklikleri: (mmHg) (Ortalama  $\pm$  SD)

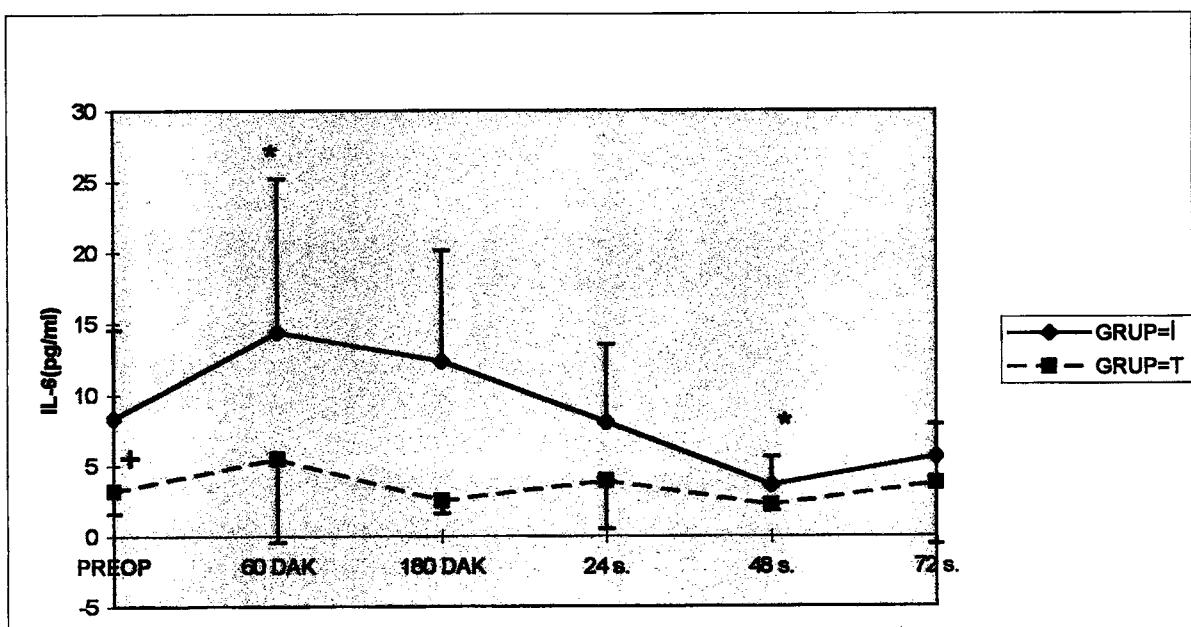
	GRUP İ (n=12)	GRUP T (n=10)
Preoperatif	87 $\pm$ 11	83 $\pm$ 12
60. dk	89 $\pm$ 10	82 $\pm$ 10
180.dk	92 $\pm$ 10	85 $\pm$ 12

Grup İ: Isofluran grubu; Grup T: TİVA grubu

## Akut Faz Reaktanları

### IL-6:

IL-6'nın preoperatif düzeyleri iki grup arasında istatistikî olarak anlamlı farklılık gösterdi ( $p<0.05$ ) (Şekil 1). TİVA grubunda preoperatif IL-6 düzeyleri isofluran grubuna kıyasla belirgin derecede düşük bulundu. Isofluran grubunda IL-6 düzeyleri operasyonun 60. dakikasında preoperatif düzeylerine kıyasla önemli derecede artış ( $p<0.05$ ), buna karşılık 48. saatte preoperatif düzeylerine kıyasla önemli derecede düşüş gösterdi ( $p<0.05$ ) (Şekil 1). TİVA grubunda preoperatif dönemdeki düzeylerine kıyasla IL-6 düzeylerinde tüm dönemlerde önemli bir farklılığa rastlanmadı. Verilerin istatistiksel analizi sırasında tüm AFP'lerinin ve cerrahi sürenin IL-6 ile korelasyonları da araştırıldı. Ancak sadece TİVA grubunda cerrahi girişim süresi ile 24. Saat IL-6 düzeyleri arasında negatif korelasyon saptandı ( $p<0.05$  ve korelasyon derecesi  $-0.635$ ) (Şekil 2).

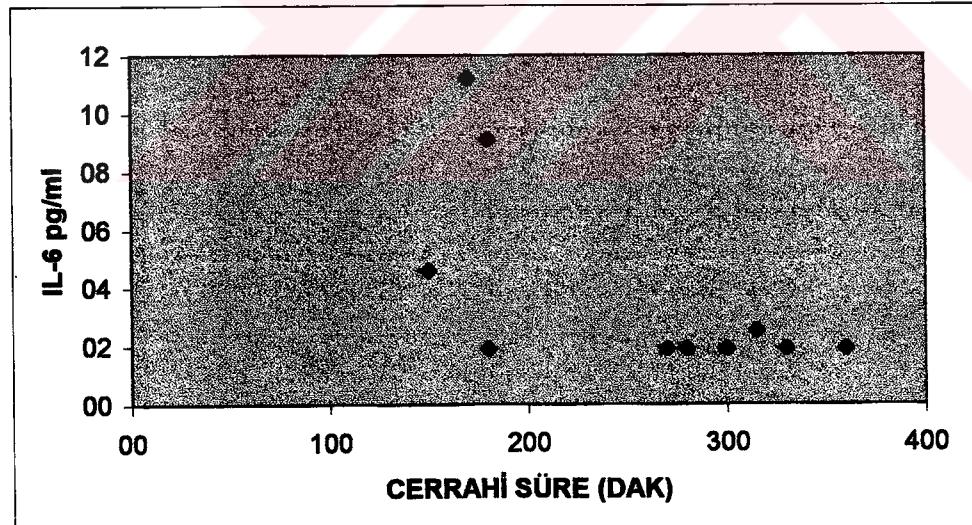


**Şekil 1.** Grupların IL-6 düzeyleri (Ortalama  $\pm$  SD)

Grup İ: Isofluran; Grup T: TİVA

\* $p<0.05$ : Preoperatif değer ile karşılaştırıldığında grup içi anlamlı değişiklik

+ $p<0.05$ : Gruplar arası karşılaştırmada anlamlı değişiklik

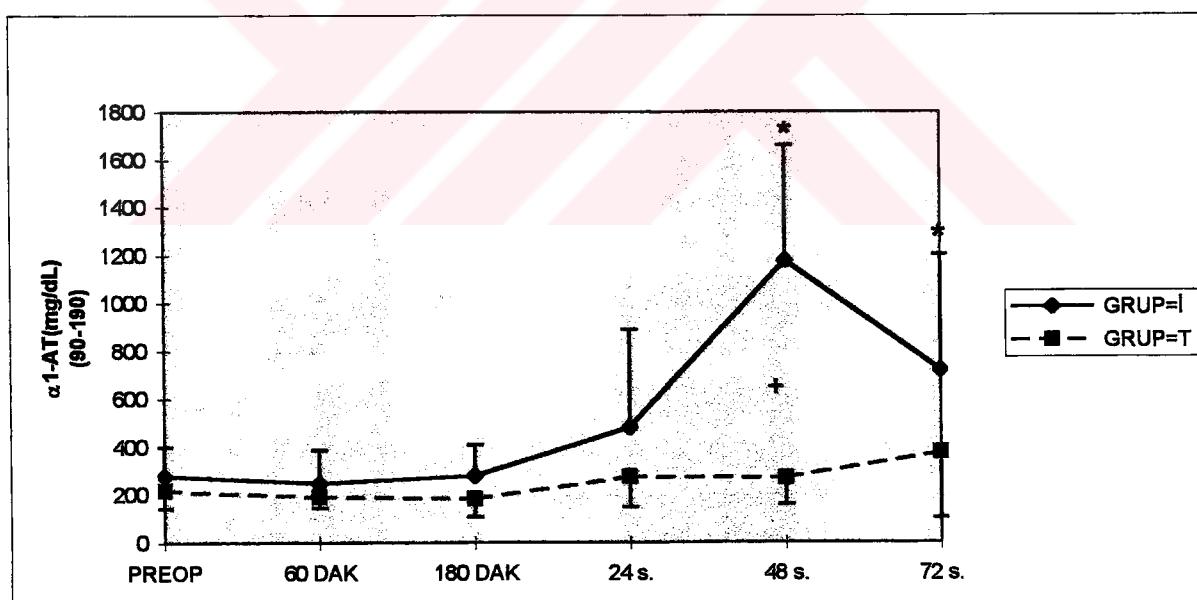


**Şekil 2.** TİVA grubunda 24. Saat IL-6 düzeyleri ile cerrahi girişim düzeyleri arasındaki korelasyon

P<0.05 ve korelasyon katsayısı (- 0.635)

## $\alpha$ -1 Antitripsin

İki grup arasında preoperatif  $\alpha$ -1 antitripsin düzeyleri bakımından istatistiksel fark saptanmadı ancak iki grupta da preoperatif  $\alpha$ -1 antitripsin düzeyleri normal değerlerin üzerinde idi (Şekil 3). Isofluran grubunda  $\alpha$ -1 antitripsin düzeyleri cerrahi girişimin 180. Dakikasında istatistiksel öneme sahip olmayan artışlar göstermiş ve bu artışlar 24. Saatte de devam etmiştir. Ancak 48. Saatte  $\alpha$ -1 antitripsin düzeyindeki artışlar istatistiksel öneme sahip bulunmuştur ( $p<0.05$ ) (Şekil 3). Isofluran grubunda  $\alpha$ -1 antitripsin düzeyi cerrahinin 72. saatinde düşmeye başlamış ancak bu düşüslere karşılık 72. saat düzeyleri istatistiksel olarak da preoperatif değerlerin üzerinde bulunmuştur (Şekil 3). TIVA grubunda  $\alpha$ -1 AT düzeylerinde ölçüm yapılan tüm dönemlerde, preoperatif değerlere göre istatistiksel olarak da anlamlı bir farka rastlanmıştır. İki grup arasında cerrahının 48. Saatinde istatistiksel anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p<0.05$ ) (Şekil 3).



Şekil 3. Grplarda  $\alpha$ -1 antitripsin ( $\alpha$ -1 AT) değişiklikleri(Ortalama  $\pm$  SD)

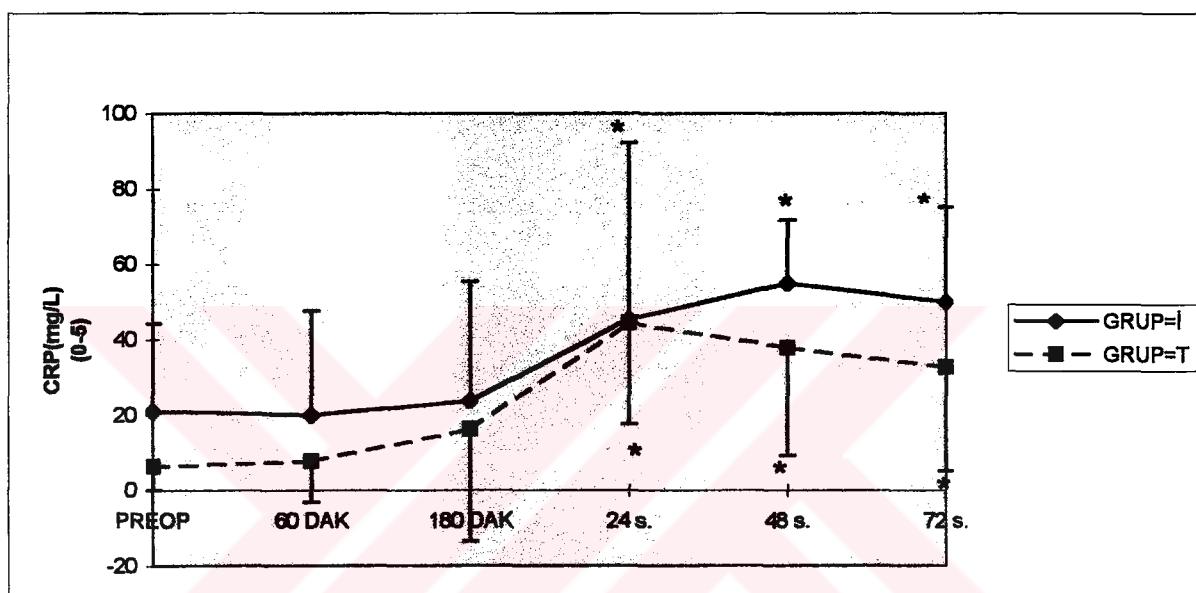
Grup I: Isofluran; Grup T: TIVA

\* $p<0.05$ : Preoperatif değer ile karşılaştırıldığında grup içi anlamlı değişiklik

+ $p<0.05$ : Gruplar arası karşılaştırıldığında anlamlı değişiklik

## CRP

Preoperatif CRP düzeyleri iki grupta da, isofluran grubunda daha belirgin olmak üzere normal değerlerinin üzerinde bulunmuştur (Şekil 4). İki grupta da CRP düzeyleri cerrahi girişimin 24. saatinde istatistiksel olarak önemli artışlar göstermiş ( $p<0.05$ ) ve bu yükselmeler cerrahının 48 ve 72. Saatinde devam etmiştir (Şekil 4).



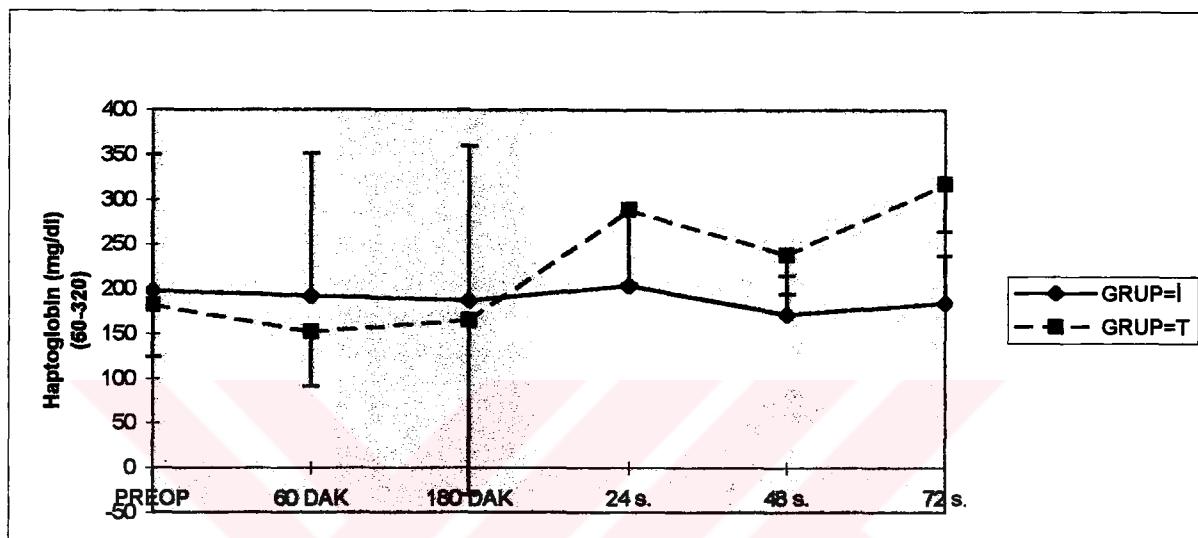
Şekil 4. Grplarda CRP değişiklikleri (Ortalama  $\pm$  SD)

Grup I: Isofluran; Grup T: TİVA

\* $p<0.05$ : Preoperatif değer ile karşılaştırıldığında grup içi anlamlı değişiklik

## Haptoglobin

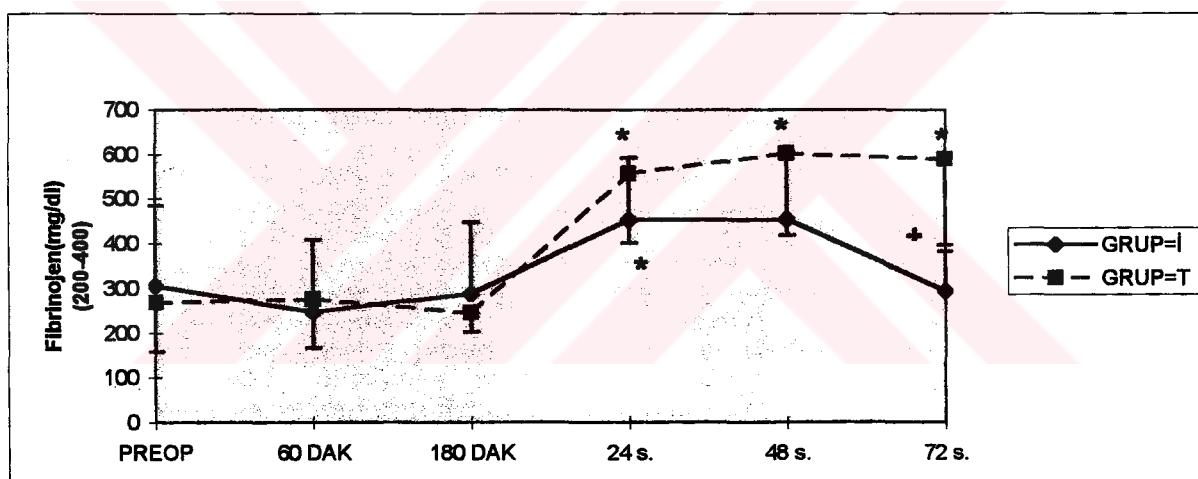
Preoperatif dönemi de içeren tüm dönemlerde haptoglobin düzeyleri iki grupta da önemli bir değişiklik göstermemiştir ve düzeyler normal sınırlar içinde kalmıştır (Şekil 5).



Şekil 5. Grplarda Haptoglobin değişiklikleri (Ortalama  $\pm$  SD)  
Grup İ: Isofluran; Grup T: TİVA

## Fibrinojen

İki grupta da preoperatif, 60 ve 180. Dakikalarda fibrinojen değerleri normal sınırlarda bulunmuş ve gruplar arası veya grup içi istatistikî anlamlı farklılık saptanmamıştır. Isofluran grubunda 24. Saat fibrinojen değeri preoperatif değerlerine kıyasla istatistikî anlamlı artışlar göstermiştir ( $p<0.05$ ) (Şekil 6). TIVA grubunda ise 24, 48 ve 72. saatlerde fibrinojen değerleri preoperatif değerlerine kıyasla istatistiksel olarak anlamlı artışlar göstermiştir ( $p<0.05$ ) (Şekil 6). İki grup arasında cerrahinin 72. Saat fibrinojen değerleri arasında istatistikî anlamlı fark saptanmıştır ( $p<0.05$ ) (Şekil 6) ve bu dönemde fibrinojen değerleri isofluran grubunda normal sınırlara düşerken TIVA grubunda normal değerlerin üzerinde idi.



Şekil 6. Grplarda Fibrinojen düzeyleri (Ortalama  $\pm$  SD)

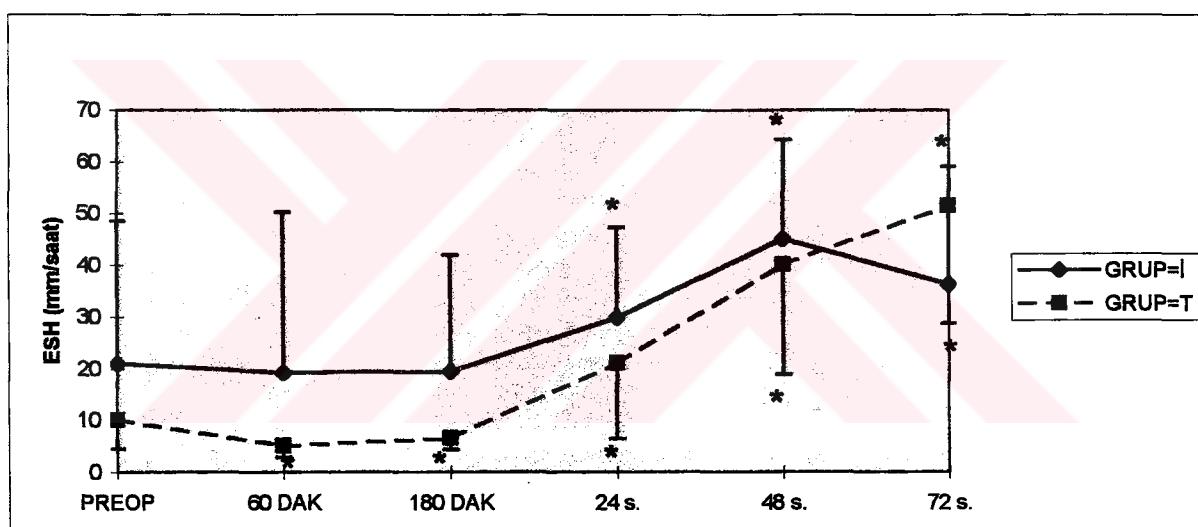
Grup I: Isofluran; Grup T: TIVA

\* $p<0.05$ : Preoperatif değer ile karşılaştırıldığında grup içi anlamlı değişiklik

+ $p<0.05$ : Gruplar arası karşılaştırmada anlamlı değişiklik

### Eritrosit Sedimentasyon Hızı (ESH)

Preoperatif, cerrahi girişimin 60. ve 180. Dakika ESH değerleri iki grupta da normal sınırlarda bulunmuştur. Isofluran grubunda cerrahinin 24, 48 ve 72. Saatinde ESH değeri preoperatif değerlerine kıyasla istatistiksel anlamlı artışlar gösterdi ( $p<0.05$ ) (Şekil 7). TIVA grubunda 60 ve 180. Dakikalardaki ESH değerleri de normal sınırlarda olmasına rağmen preoperatif değerlerine kıyasla istatistiksel öneme sahip farklılıklar göstermiştir ( $p<0.05$ ) (Şekil 7). Bundan sonraki tüm dönemlerde yapılan ölçümler de preoperatif değerlere kıyasla istatistiksel anlamlı fark göstermiştir ( $p<0.05$ ) (Şekil 7). İki grup arasında ESH değerleri bakımından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır.



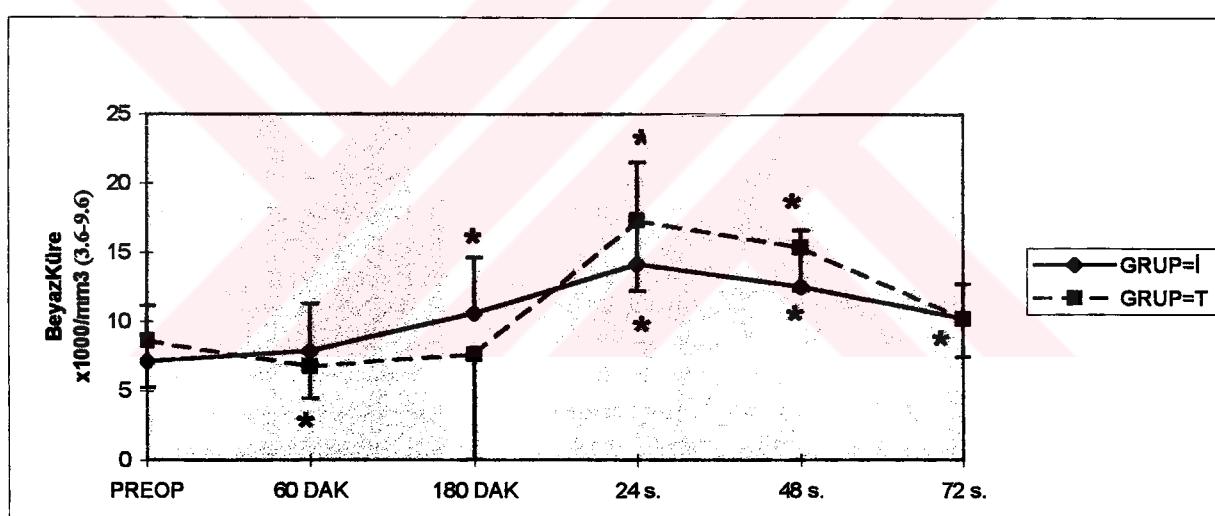
Şekil 7. Grplarda eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) (Ortalama  $\pm$  SD)

Grup I: Isofluran; Grup T: TIVA

\* $p<0.05$ : Preoperatif değer ile karşılaştırıldığında grup içi anlamlı değişiklik

## Beyaz Küre (BK)

Preoperatif ve cerrahi girişimin 60. Dakika BK değerleri iki grupta da normal sınırlarda idi. Isofluran grubunda cerrahinin 180. Dakikası, 24, 48 ve 72 saat BK değerleri preoperatif değerlerine kıyasla istatistikî anlamlı artışlar göstermiştir ( $p<0.05$ ) (Şekil 8). TIVA grubunda cerrahının 60. dakikası, 24 ve 48. saat BK değerleri preoperatif değerlerine kıyasla istatistikî anlamlı artışlar göstermiştir ( $p<0.05$ ) (Şekil 8). 72. saat BK değerleri iki grupta da normal değerlere yaklaşmıştır. Çalışma süresince iki grup arasında BK değerleri açısından istatistikî anlamlı farka rastlanmamıştır.



Şekil 8. Grplarda Beyaz Küre sayısındaki değişiklikler (Ortalama  $\pm$  SD)

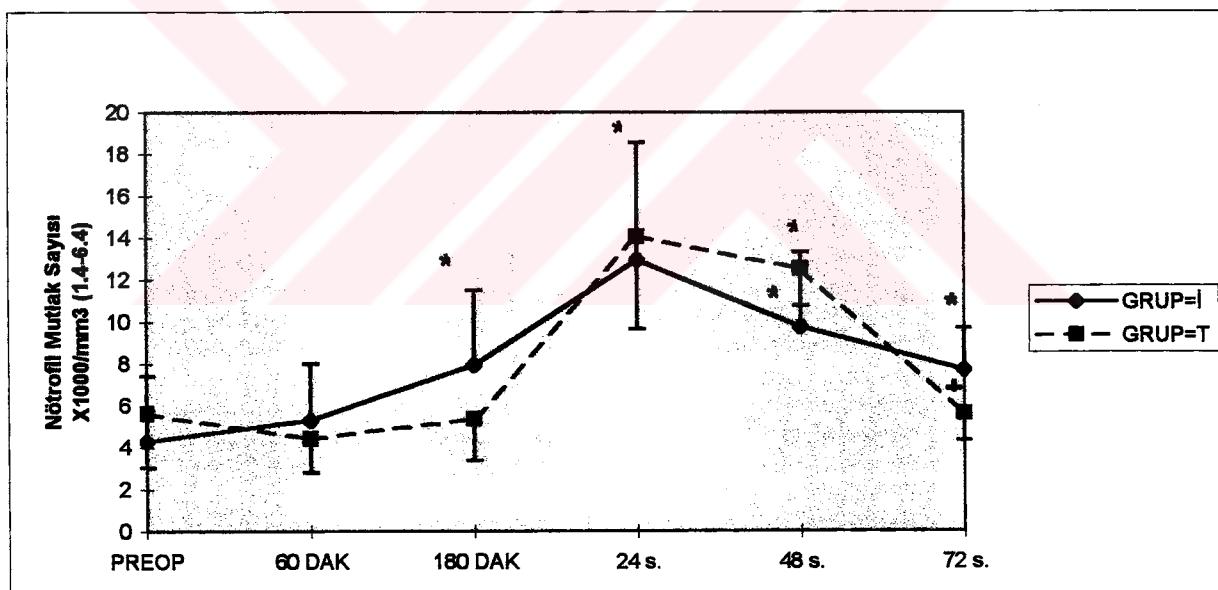
Grup I: Isofluran; Grup T: TIVA

\* $p<0.05$ : Preoperatif değer ile karşılaştırıldığında grup içi anlamlı değişiklik

## **Diğer Hematolojik Parametreler**

### **Nötrofil**

Preoperatif ve cerrahi girişimin 60. dakikasında nötrofil mutlak sayısı iki grupta da normal sınırlarda idi. Isofluran grubunda cerrahi girişimin 180. dakikası 24, 48 ve 72. saat nötrofil mutlak sayıları preoperatif değerlerine kıyasla istatistiksel anlamlı artışlar göstermiştir ( $p<0.05$ ) (Şekil 9). TİVA grubunda cerrahinin 60 ve 180. dakikalarında preoperatif nötrofil mutlak sayılarına kıyasla istatistiksel öneme sahip olmayan düşüşleri takiben cerrahi girişimin 24 ve 48. saatlerinde istatistiksel anlamlı artışlar göstermiştir ( $p<0.05$ ) (Şekil 9). İki grup arasında cerrahının 48 ve 72. Saat nötrofil değerleri istatistiksel anlamlı farklılık göstermiştir ( $p<0.05$ ) (Şekil 9).



**Şekil 9.** Grplarda Nötrofil sayılarındaki değişiklikler (Ortalama  $\pm$  SD)

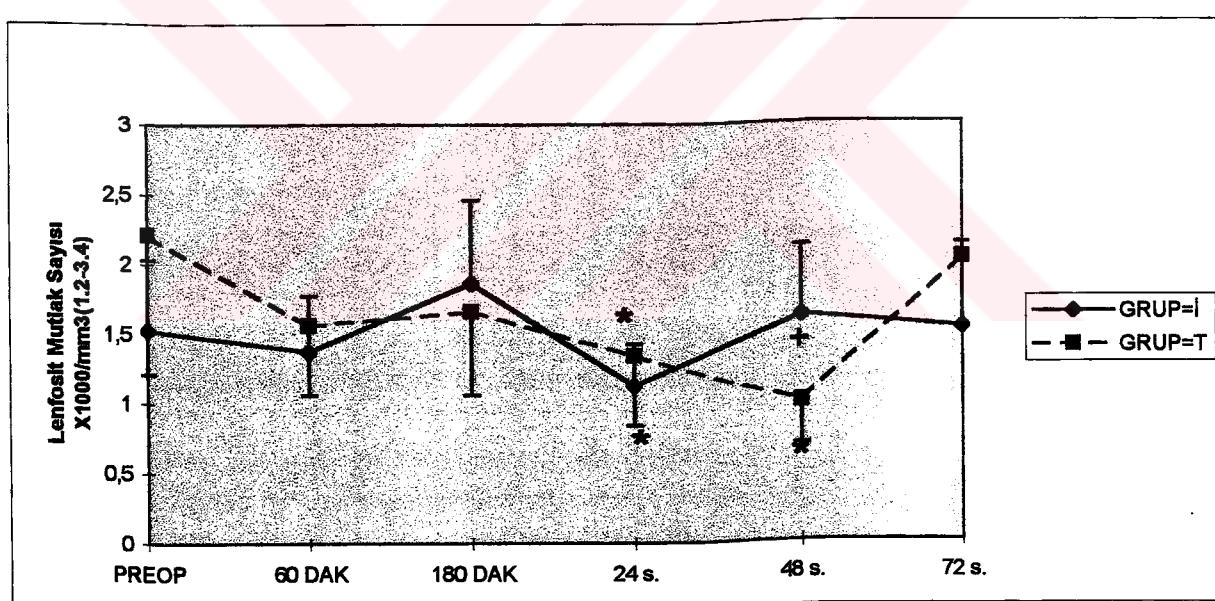
Grup I: Isofluran; Grup T: TİVA

\* $p<0.05$ : Preoperatif değer ile karşılaştırıldığında grup içi anlamlı değişiklik

+ $p<0.05$ : Gruplar arası karşılaştırıldığında anlamlı değişiklik

## Lenfosit

Lenfosit mutlak sayısının preoperatif, cerrahi girişimin 60 ve 180. Dk değerleri iki grupta da normal sınırlarda idi ve grup içi veya gruplar arası istatistiksel öneme sahip fark göstermedi. Isofluran grubunda cerrahi girişimin 24. saatindeki lenfosit değeri preoperatif değerlerine kıyasla istatistiksel öneme sahip düşme göstermiştir ( $p<0.05$ ) (Şekil 10). TİVA grubunda cerrahigirişimin 24 ve 48. saat lenfosit değerleri preoperatif değerlerine kıyasla istatistiksel öneme sahip düşme göstermiştir ( $p<0.05$ ). Isofluran grubunda lenfosit değerleri 24. saatte normal değerlerin altına düşerken TİVA grubunda bu düşme 48. saatte gözlenmiştir. Gruplar arasında 48. Saat lenfosit değerleri istatistiksel olarak farklı bulunmuştur (Şekil 10).



Şekil 10. Grplarda Lenfosit sayılarındaki değişiklikler (Ortalama  $\pm$  SD)

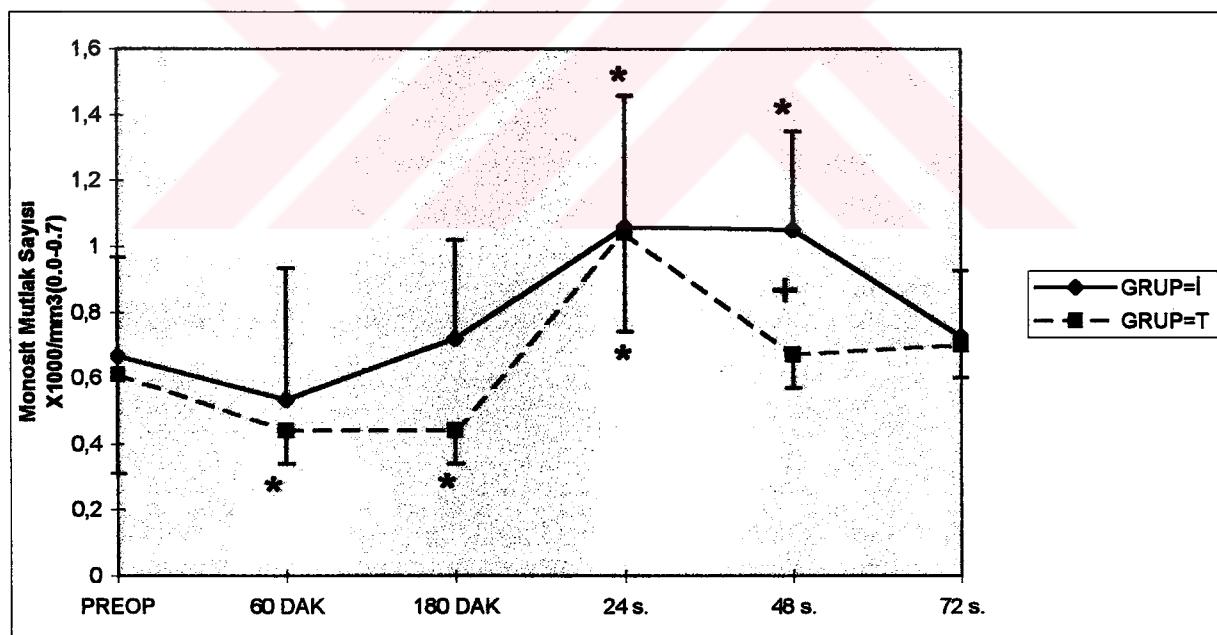
Grup I: Isofluran; Grup T: TİVA

\* $p<0.05$ : Preoperatif değer ile karşılaştırıldığında grup içi anlamlı değişiklik

+ $p<0.05$ : Gruplar arası karşılaştırıldığında anlamlı değişiklik

## Monosit

Monosit mutlak sayısı preoperatif, cerrahi girişimin 60 ve 180. dakikalarında her iki grupta da normal sınırlarda idi. Isofluran grubunda cerrahi girişimin 24 ve 48. saat monosit değerleri preoperatif değerlerine kıyasla istatistikî öneme sahip artışlar gösterdi ( $p<0.05$ ) (Şekil 11). Isofluran grubunda 72. saat monosit değerleri gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamasına rağmen normal değerlerin üzerinde idi. TİVA grubunda monosit mutlak sayısı preoperatif değerlerine kıyasla cerrahi girişimin 60 ve 180. dakikasında istatistiksel öneme sahip giderek bir düşme ve 24. saatte istatistiksel öneme sahip artış göstermiştir ( $p<0.05$ ) (Şekil 11). TİVA grubunda monosit değerleri 48 ve 72. saatte normal sınırlarda bulunmuştur. İki grup arasında cerrahi girişimin 48. saat monosit mutlak değerleri istatistiksel öneme sahip fark göstermiştir ( $p<0.05$ ) (Şekil 11).



**Şekil 11.** Grplarda Monosit sayılarındaki değişiklikler (Ortalama  $\pm$  SD)

Grup I: Isofluran; Grup T: TİVA

\* $p<0.05$ : Preoperatif değer ile karşılaştırıldığında grup içi anlamlı değişiklik

+ $p<0.05$ : Gruplar arası karşılaştırıldığında anlamlı değişiklik

### Eosinofil

İsofluran grubunda cerrahi girişimin 48. saatinde eosinofil mutlak sayısı preoperatif değerlerine kıyasla istatistikî öneme sahip bir düşme gösterdi ( $p<0.05$ ) (Tablo 6). TİVA grubunda cerrahi girişimin 24, 48 ve 72. saatinde eosinofil değerleri preoperatif değerlerine kıyasla istatistiksel öneme sahip azalma gösterdi ( $p<0.05$ ) (Tablo 6). Ancak eozinofil sayısı her iki grupta da çalışma süresince normal sınırlarda kaldı. İki grup arasında cerrahinin 48 ve 72. saatinde eosinofil mutlak sayıları istatistiksel anlamlı fark gösterdi ( $p<0.05$ ) (Tablo 6).

**Tablo 6.** Grplarda eozinofil sayıları ( $\times 10^3/\text{mm}^3$ )(Ortalama  $\pm$  SD)

	GRUP İ (n=12)	Grup T (n=10)
Preoperatif	0.1 $\pm$ 0	0.13 $\pm$ 0.067
60.dk	0.1 $\pm$ 0.051	0.1 $\pm$ 0.082
180.dk	0.1 $\pm$ 0	0.14 $\pm$ 0.12
24. saat	0.058 $\pm$ 0.067	0.07 $\pm$ 0.048*
48. saat	0.058 $\pm$ 0.051*#	0.01 $\pm$ 0.032*
72. saat	0.14 $\pm$ 0.079#	0.02 $\pm$ 0.042*

Grup İ: Isofluran grubu; Grup T: TİVA grubu

\* $p<0.05$ : Preoperatif değer ile karşılaştırıldığında grup içi anlamlı değişiklik

# $p<0.05$ : Gruplar arası karşılaştırımda anlamlı farklılık

### Bazofil

Bazofil mutlak sayılarının preoperatif mutlak değerleri iki grup arasında istatistikî öneme sahip fark gösterdi ( $p<0.05$ ) (Tablo 7). TİVA grubunda cerrahi girişimin 48 ve 72. saat bazofil değerleri preoperatif değerlere kıyasla istatistikî öneme sahip fark gösterdi ( $p<0.05$ ) (Tablo 7).

**Tablo 7.** Gruplarda bazofil sayılarındaki değişiklikler ( $\times 10^3/\text{mm}^3$ )(Ortalama  $\pm$  SD)

	GRUP İ (n=12)	Grup T (n=10)
Preoperatif	0.083 $\pm$ 0.029	0.05 $\pm$ 0.052#
60.dk	0.033 $\pm$ 0.049	0.02 $\pm$ 0.042
180.dk	0.017 $\pm$ 0.039	0.03 $\pm$ 0.048
24. saat	0.058 $\pm$ 0.17	0.04 $\pm$ 0.052
48. saat	0.025 $\pm$ 0.045	0.09 $\pm$ 0.032*
72. saat	0.05 $\pm$ 0.067	0.01 $\pm$ 0.032*

Grup İ: Isofluran grubu; Grup T: TİVA grubu

\*p&lt;0.05: Preoperatif değerlerle karşılaştırıldığında grup içi anlamlı farklılık

#p&lt;0.05: Gruplar arası karşılaştırmada anlamlı farklılık

### Trombosit

Isofluran grubunda cerrahi girişimin 60. dakikasındaki trombosit değeri ile preoperatif değer arasında istatistiksel farka rastlanmıştır (p<0.05) (Tablo 8). TİVA grubunda ve iki grup arasında istatistiksel anlamlı farka rastlanmadı.

**Tablo 8.** Gruplarda trombosit sayılarındaki değişiklikler ( $\times 10^3/\text{ml}$ )(Ortalama  $\pm$  SD)

	GRUP İ (n=12)	Grup T (n=10)
Preoperatif	259.58 $\pm$ 99.34	236.40 $\pm$ 91.34
60.dk	194.25 $\pm$ 91.61*	170.10 $\pm$ 93.43
180.dk	232.50 $\pm$ 76.95	192.30 $\pm$ 81.70
24. saat	230.50 $\pm$ 99.25	213.70 $\pm$ 92.16
48. saat	232.25 $\pm$ 86.75	232.80 $\pm$ 58.41
72. saat	266.0 $\pm$ 55.23	222.20 $\pm$ 65.73

Grup İ: Isofluran grubu; Grup T: TİVA grubu

\*p&lt;0.05: Preoperatif değerlerle karşılaştırıldığında grup içi anlamlı farklılık

### Hemoglobin

TİVA grubunda cerrahi girişimin 60 ve 180. dakikalardaki hemoglobin değeri preoperatif değerlerine kıyasla istatistiksel öneme sahip fark göstermiştir (p<0.05) (Tablo 9). Isofluran grubunda istatistiksel anlamlı farka rastlanmadı. Cerrahi girişimin 72. saatindeki hemoglobin değerleri iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark gösterdi (p<0.05) (Tablo 9).

**Tablo 9.** Grplarda hemoglobin değişiklikleri (gr/dl) (Ortalama ± SD)

	GRUP İ (n=12)	Grup T (n=10)
Preoperatif	12.95 ± 2.77	13.82 ± 2.45
60.dk	11.12 ± 2.19	11.84 ± 1.47*
180.dk	11.75 ± 1.92	11.85 ± 1.60*
24. saat	12.56 ± 1.69	13.17 ± 1.76
48. saat	12.05 ± 1.95	13.27 ± 2.15
72. saat	11.58 ± 1.25#	13.74 ± 1.56

Grup İ: Isofluran grubu; Grup T: TİVA grubu

\*p&lt;0.05: Preoperatif değerlerle karşılaştırıldığında grup içi anlamlı farklılık

#p&lt;0.05: Gruplar arası karşılaştırmada anlamlı farklılık

### Hematokrit

TİVA grubunda cerrahi girişimin 60. dakikası ile preoperatif değerleri arasında istatistikî anlamlı farka rastlanmıştır ( $p<0.05$ ) (Tablo 10). Isofluran grubunda istatistiksel olarak önemli farka rastlanmadı. İki grup arasında 72. saat hematokrit değerleri istatistikî anlamlı fark gösterdi ( $p<0.05$ ) (Tablo 10)

**Tablo 10.** Grplarda hematokrit değişiklikleri (%) (Ortalama ± SD)

	GRUP İ (n=12)	Grup T (n=10)
Preoperatif	38.26 ± 7.77	41.46 ± 7.16
60.dk	32.87 ± 6.25	34.14 ± 4.71*
180.dk	35.20 ± 5.50	35.54 ± 5.73
24. saat	37.62 ± 4.40	38.26 ± 5.00
48. saat	35.57 ± 5.50	39.06 ± 6.58
72. saat	34.32 ± 3.35#	40.66 ± 4.68

Grup İ: Isofluran grubu; Grup T: TİVA grubu

\*p&lt;0.05: Preoperatif değerlerle karşılaştırıldığında grup içi anlamlı farklılık

#p&lt;0.05: Gruplar arası karşılaştırmada anlamlı farklılık

## Biyokimyasal veriler

### Sodyum (Na<sup>+</sup>)

TİVA grubunda cerrahi girişimin 24, 48 ve 72. saatlerindeki Na<sup>+</sup> değerleri preoperatif değerlere kıyasla istatistikî anlamlı fark gösterdi ( $p<0.05$ ) (Tablo 11). İsofluran grubunda ve iki grup arasında Na<sup>+</sup> değerleri bakımından istatistikî anlamlı fark saptanmadı.

**Tablo 11.** Grplarda Na<sup>+</sup> konsantrasyonundaki değişiklikler (mEq/lt) (Ortalama ± SD)

	GRUP İ (n=12)	Grup T (n=10)
Preoperatif	143.0 ± 5.12	144.9 ± 4.9
24. saat	139.6 ± 3.1	139.4 ± 3.6*
48. saat	139.5 ± 5.1	139.7 ± 4.5*
72. saat	139.6 ± 2.2	135.2 ± 7.9*

Grup İ: Isofluran grubu; Grup T: TİVA grubu

\* $p<0.05$ : Preoperatif değerlerle karşılaştırıldığında grup içi anlamlı farklılık

### Potasyum (K<sup>+</sup>)

TİVA grubunda cerrahi girişimin 24. saatinde saptanan K<sup>+</sup> değerleri preoperatif değerlere kıyasla istatistiksel öneme sahip fark gösterdi ( $p<0.05$ ) (Tablo 12). İki grup arasında ve isofluran grubunda K<sup>+</sup> değerleri açısından istatistikî anlamlı fark saptanmadı.

**Tablo 12.** Grplarda K<sup>+</sup> konsantrasyonundaki değişiklikler (mEq/lt) (Ortalama ± SD)

	GRUP İ (n=12)	Grup T (n=10)
Preoperatif	3.69 ± 0.73	3.08 ± 0.72
24. saat	3.92 ± 0.45	3.87 ± 0.42*
48. saat	3.75 ± 0.67	3.60 ± 0.36
72. saat	3.52 ± 0.26	3.28 ± 0.35

Grup İ: Isofluran grubu; Grup T: TİVA grubu

\* $p<0.05$ : Preoperatif değerlerle karşılaştırıldığında grup içi anlamlı farklılık

## Kan Üre Azotu (BUN)

TİVA grubunda cerrahi girişimin 48 ve 72. saatindeki BUN değerleri preoperatif değerlerine kıyasla istatistikî anlamlı fark gösterdi ( $p<0.05$ ) (Tablo 14). Isofluran grubunda ve iki grup arasında BUN değerleri bakımından istatistikî anlamlı fark saptanmadı ve iki grupta da değerler normal sınırlarda idi.

**Tablo 14.** Grplarda Kan Üre Azotu (BUN) değişiklikleri (mg/dl) (Ortalama ± SD)

	GRUP İ (n=12)	Grup T (n=10)
Preoperatif	16.5 ± 10.2	13.9 ± 4.6
24. saat	15.0 ± 4.1	11.8 ± 4.2
48. saat	18.1 ± 4.6	18.9 ± 4.5*
72. saat	23.3 ± 4.1	21.2 ± 7.1*

Grup İ: Isofluran grubu; Grup T: TİVA grubu

\* $p<0.05$ : Preoperatif değerlerle karşılaştırıldığında grup içi anlamlı farklılık

## Kreatinin

Kreatinin değerleri çalışma süresince iki grupta da normal sınırlarda idi. Fakat hem isofluran hem de TIVA grubunda cerrahi girişimin 24, 48 ve 72 saatlerindeki kreatinin düzeyleri preoperatif değerlerine kıyasla istatistiksel öneme sahip fark göstermiştir ( $p<0.05$ ) (Tablo 15). Gruplar arası karşılaştırmalarda ise iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır.

**Tablo 15.** Grplarda Kreatinin düzeyi değişiklikleri (mg/dl) (Ortalama ± SD)

	GRUP İ (n=12)	Grup T (n=10)
Preoperatif	0.74 ± 0.16	0.70 ± 0.20
24. saat	0.92 ± 0.09*	0.93 ± 0.18*
48. saat	0.92 ± 0.17*	0.89 ± 0.15*
72. saat	0.90 ± 0.16*	0.89 ± 0.20*

Grup İ: Isofluran grubu; Grup T: TIVA grubu

\* $p<0.05$ : Preoperatif değerlerle karşılaştırıldığında grup içi anlamlı farklılık

## Total bilirübin

İki grupta da total bilirübin değerleri bakımından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. İki grup arasında cerrahi girişimin 24. saatinde total bilirübin değerleri istatistiksel anlamlı fark gösterdi ( $p<0.05$ ) (Tablo 16). Ancak her iki grupta da değerler normal sınırlarda kaldı.

**Tablo 16.** Grplarda Total bilirubin düzeyindeki değişiklikler (mg/dl) (Ortalama ± SD)

	GRUP İ (n=12)	Grup T (n=10)
Preoperatif	0.56 ± 0.33	0.54 ± 0.26
24. saat	0.52 ± 0.09#	0.70 ± 0.23
48. saat	0.46 ± 0.12	0.46 ± 0.19
72. saat	0.48 ± 0.15	0.53 ± 0.23

Grup İ: Isofluran grubu; Grup T: TIVA grubu

# $p<0.05$ : Gruplar arası karşılaştırmada anlamlı farklılık

### **Direkt bilirübin**

İki grupta da direkt bilirübin değerleri bakımından istatistikî anlamlı fark saptanmadı. İki grup arasında cerrahi girişimin 24 ve 48. saatlerindeki direkt bilirübin değerleri istatistikî anlamlı fark gösterdi ( $p<0.05$ ) (Tablo 17). Ancak her iki grupta da değerler normal sınırlardaydı.

**Tablo 17. Grplarda Direkt bilirubin düzeyindeki değişiklikler (mg/dl) (Ortalama ± SD)**

	GRUP İ (n=12)	Grup T (n=10)
Preoperatif	0.21 ± 0.21	0.17 ± 0.10
24. saat	0.14 ± 0.03#	0.28 ± 0.10
48. saat	0.11 ± 0.04#	0.18 ± 0.07
72. saat	0.19 ± 0.05	0.22 ± 0.06

Grup İ: Isofluran grubu; Grup T: TIVA grubu

# $p<0.05$ : Gruplar arası karşılaştırmada anlamlı farklılık

### **Albümin**

Çalışma süresince her iki grup içinde ve gruplar arasında ististikî anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 18).

**Tablo 18. Grplarda Albumin düzeyindeki değişiklikler (gr/dl) (Ortalama ± SD)**

	GRUP İ (n=12)	Grup T (n=10)
Preoperatif	4.05 ± 0.58	3.35 ± 1.04
24. saat	3.77 ± 0.40	0.69 ± 0.42
48. saat	3.78 ± 0.37	3.60 ± 0.31
72. saat	3.65 ± 0.26	0.67 ± 0.29

Grup İ: Isofluran grubu; Grup T: TIVA grubu

## HDL

Her iki grupta da HDL değerleri preoperatif değerlerine göre istatistiksel öneme sahip değişme göstermedi. İki grup arasında cerrahinin 24. saatindeki HDL değerleri istatistiksel anlamlı fark gösterdi ( $p<0.05$ ) (Tablo 19). Çalışma süresince her iki grupta da HDL değerleri normal sınırlar içerisinde idi.

**Tablo 19.** Grplarda HDL düzeyindeki değişiklikler (mg/dl) (Ortalama ± SD)

	GRUP İ (n=12)	Grup T (n=10)
Preoperatif	41.66 ± 11.3	47.5 ± 8.44
24. saat	37.5 ± 2.35#	50.7 ± 10.03
48. saat	50.0 ± 1.53	51.7 ± 5.45
72. saat	52.16 ± 3.9	54.4 ± 17.0

Grup İ: Isofluran grubu; Grup T: TİVA grubu

# $p<0.05$ : Gruplar arası karşılaştırmada anlamlı farklılık

## LDL

İki grup içinde LDL değerleri preoperatif değerlerine göre değişim göstermedi. İki grup arasında cerrahi girişimin 72.saatinde bu değerler istatistiksel olarak anlamlı fark gösterdi ( $p<0.05$ ) (Tablo 20). Çalışma süresince her iki grupta da LDL değerleri normal sınırlar içerisinde idi.

**Tablo 20.** Grplarda LDL düzeyindeki değişiklikler (mg/dl) (Ortalama ± SD)

	GRUP İ (n=12)	Grup T (n=10)
Preoperatif	115.3 ± 58.8	90.2 ± 42.7
24. saat	112.8 ± 37.2	100.5 ± 21.3
48. saat	122.1 ± 26.9	106.9 ± 20.01
72. saat	118.2 ± 25.6#	69.4 ± 12.9

Grup İ: Isofluran grubu; Grup T: TİVA grubu

# $p<0.05$ : Gruplar arası karşılaştırmada anlamlı farklılık

## VLDL

İsofluran grubunda cerrahi girişimin 24 ve 48. saatlerindeki VLDL değerleri preoperatif değerlerine kıyasla istatistikî anlamlı fark gösterdi ( $p<0.05$ ) (Tablo 21). TIVA grubunda ve iki grup arasında istatistikî anlama sahip fark tespit edilmedi. VLDL ortalama değerleri her iki grupta da çalışma süresince normal sınırlar içerisinde bulunmuştur.

Çalışma süresince iki grup arasında intraoperatif ve/veya postoperatif diüretik gereksinimi bakımından istatistikî anlamlı fark yoktu. Ancak mannitol uygulanması açısından incelendiğinde; Isofluran grubunda mannitol uygulaması % 92.3 iken TIVA grubunda bu oran % 36.4 olarak bulundu ( $p<0.05$ ).

**Tablo 21.** Grplarda VLDL düzeyindeki değişiklikler (mg/dl) (Ortalama  $\pm$  SD)

	GRUP İ (n=12)	Grup T (n=10)
Preoperatif	38.2 $\pm$ 15.1	27.8 $\pm$ 10.6
24. saat	25.6 $\pm$ 12.3*	24.4 $\pm$ 10.7
48. saat	29.6 $\pm$ 4.8*	32.1 $\pm$ 13.5
72. saat	33.4 $\pm$ 4.6	35.9 $\pm$ 16.4

Grup İ: Isofluran grubu; Grup T: TIVA grubu

\* $p<0.05$ : Preoperatif değerlerle karşılaştırıldığında grup içi anlamlı farklılık

## TARTIŞMA

Bu çalışmadan elde edilen veriler, kraniotomiye bağlı cerrahi travmanın, peroperatif IL-6 ve postoperatif  $\alpha$ -1 antitripsin ve CRP artışları ile kendini gösteren akut faz reaksiyonuna yol açtığını göstermektedir. Çalışmadan elde edilen veriler aynı zamanda anestezi yönteminde değişiklik yapılması ile akut faz yanıtının modüle edilebileceğini de göstermektedir.

Bu çalışmada isofluran veya TİVA uygulanan kraniotomi vakalarında cerrahi girişimin 60. dakikasında IL-6 düzeylerinde artış olduğu ancak bu artışın yalnızca isofluran grubunda istatistiksel öneme sahip olduğu saptanmıştır. TİVA anestezisi kraniotomi travmasına IL-6 cevabını baskılamıştır. Isofluran grubunda cerrahi travmanın 60. dakikasında rastlanan IL-6 artışı, istatistiksel öneme sahip olmasa da travmanın 180. dakikasında da devam etmiş ve IL-6 düzeyi travmanın 24. saatinde başlangıç düzeylerine yaklaşmıştır.

Isofluran grubunda cerrahi travmanın 48. saatinde  $\alpha$ -1 antitripsin düzeylerinde rastlanan artışlara, TİVA grubunda rastlanmamıştır. Her iki grupta da travmanın başlamasını takip eden 24, 48 ve 72. saatlarda CRP düzeylerinde başlangıç düzeylerine kıyasla önemli artışlar meydana gelmiştir.

Bu çalışma, kraniotomiye bağlı planlı cerrahi travmanın akut faz reaksiyonunu stimule ettiğini, ancak bu stimulasyonun diğer cerrahi travma modellerinde rastlananlardan daha az olduğunu göstermektedir. Heesen ve ark. (14), midazolam, fentanil ve  $O_2+N_2O$  uygulanan elektif kraniotomi vakalarında cerrahi travmanın 60. dakikasında başlayan fakat istatistiksel öneme sahip olmayan artışlara rastladıklarını, IL-6 düzeylerinin 180. dakikada istatistiksel olarak da önemli bir şekilde arttığını ve IL-6'nın postoperatif 1. günün sabahı en yüksek düzeye çıktığını bildirmektedirler. Heesen ve ark.'nın (14) sonuçları ile bu çalışmadan elde edilen sonuçları direkt olarak karşılaştırmak güçtür. Bizim özellikle isofluran grubunda bulunan hastalarımızda

preoperatif IL-6 düzeyleri bu araştırmacıların hastalarında saptadıkları preoperatif IL-6 düzeylerinden (0-5.4 pg/ml) oldukça yüksektir. Bu araştırmacıların cerrahi girişim süreleri de (ortalama 5.7 saat) bizim vakalarımızdaki cerrahi girişim süresinden uzundur.

Crozier ve ark. (15), fentanil +isofluran veya TİVA ile anestezi uygulanan elektif abdominal histerektomi vakalarında fentanil + isofluran grubunda cerrahi sırasında istatistiksel öneme sahip olmayan IL-6 artıları olduğunu, cerrahinin sonlanmasını takiben ve postoperatif 0.5, 1, 2, 4 ve 6. saatlerde ise IL-6 düzeylerinde istatistiksel öneme sahip artışlar meydana geldiğini, ve postoperatif 1. saatte IL-6 düzeyinin 128 pg/ml ile en yüksek düzeyine ulaştığını saptamışlardır. Bu araştırmacılar TİVA anestezisinin cerrahi girişim sırasında IL-6 artısını önlediğini ve postoperatif dönemde de IL-6'da görülen artışların bu grupta asla isofluran grubunda rastlanan kadar fazla olmadığını saptamışlardır. Crozier ve ark. (15) alfentanil-propofol ile yapılan TİVA anestezisinin isofluran anestezisine kıyasla IL-6 yanıtını ve plazma kortizol düzeylerinde önemli azalışa yol açtığını öne sürmüştür.

Açık ve laparaskopik kolesistektomi geçiren hastalarda, bu girişimlerin metabolik ve inflamatuar yanıtlarını inceleyen Jakeways ve ark.(16) her iki girişimin de postoperatif dönemde IL-6 düzeylerinde postoperatif 4. saatte pik yapan ve postoperatif 12. saatte de devam eden artışlara yol açtığını, ancak laparaskopik kolesistektomide görülen IL-6 artısının açık kolesistektomide görülen IL-6 artısından daha az olduğunu saptamışlardır. Bu araştırmacılar her iki grupta ayrıca postoperatif 8. saatte CRP'de de önemli artışlar meydana geldiğini ve bu artışların 48. saatte pik yaptığını saptamışlardır. Bu araştırmacılar IL-6 düzeylerinde olduğu gibi CRP'nin de açık kolesistektomi geçirenlerde laparaskopik kolesistektomi geçirenlere kıyasla daha yüksek olduğunu vurgulamışlardır.

Aksidental veya cerrahi girişime bağlı akut travma bir dizi hormonal metabolik ve inflamatuar değişikliklere neden olur, stres ve akut faz yanıtlarını ortaya çıkarır. Bu yanıtların bazıları (örneğin; glukoz ve kortizol düzeyinde artış gibi), kısa sürede

organizma için avantajlar olabilir. Bununla beraber, bu yanıtların bazılarının uzun süre devam etmesi ise (örneğin protein katabolizmasında artış, yağsız vücut kitlesinde azalma gibi) organizmanın aleyhinedir ve iyileşmede gecikme, yorgunluk kas gücünde azalma gibi istenmeyen etkilere neden olabilir. Cerrahi travma sırasında, fizyolojik çevre manipule edilmekte ve eksternal olarak kontrol edilmektedir. Bu koşullar altında stres ve akut faz yanıtlarının avantajlı etkilerinin çok fazla önemi yoktur, aksine dezavantajlar daha hakimdir. Bu nedenle de cerrahi travmaya bağlı stres ve akut faz yanıtlarının süresi ve şiddetinin azaltılması ve bunları azaltmaya yönelik çabalar cerrahi komplikasyonların azaltılması açısından büyük önem taşımaktadır.

Pleitropik bir sitokin olan IL-6 hepatik akut faz proteinlerinin sentezinde önemli role sahiptir. T ve B lenfositlerin aktivasyonunda da önemli rol oynayan IL-6 enfeksiyonlara karşı konakçı savunmasında da önemli role sahiptir. IL-6'nın plazma düzeyindeki artışlar, ateş, lökositoz, koagulasyon faktörlerinin ve katabolizmanın artışı ile karakterize sistemik inflamatuar reaksiyona neden olduğu bildirilmektedir (1, 14).

Sepsisi ve şoku olan hastalarda IL-6 düzeylerinin yüksek olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Farelerde yapılan bir çalışmada letal E.Coli enfeksiyonlarında IL-6'nın bir mediyatör olduğu ve IL-6 antagonistlerinin hayatı tehdit eden bakteriyel enfeksiyonlarda terapötik olarak yararlı olabileceği bildirilmiştir (10). Yine IL-6 antikorlarının abdominal sepsiste konak defansını artırrarak sağkalımı artırdığı gösterilmiştir (11). Travma ve elektif cerrahiye bağlı travmaların da IL-6 plazma konsantrasyonlarında artısa neden olduğu gösterilmiştir (9, 12, 13, 14, 15, 16). Bu nedenlerle travma ve septik şoku olan hastalarda komplikasyonların saptanmasında IL-6'nın önemli bir marker olabileceği öne sürülmektedir (9, 12, 29). Son zamanlarda kafa travmalarında ve ciddi beyin hasarlanmalarında IL-6 ve diğer proinflamatuar sitokinlerin (IL-1-beta ve TNF- $\alpha$ ) önemli rol oynadığı saptanmıştır. Beynin sitokinler için önemli bir kaynak olduğu (19) ve santral sinir sistemindeki inflamasyonun beyin hasarlanmasına katkıda bulunduğu da öne sürülmektedir. Kraniotomi geçiren hastalar serebral

striktürlerin manipülasyonundan direkt olarak kaynaklanan ödem ve intrakranial basınç artışı gibi komplikasyonlar açısından risk altındadır. Bu lokal serebral komplikasyonların yanı sıra bu hastalar cerrahi travmaya sistemik inflamatuar yanıt gelişmesi bakımından da risk altında olabilir.

Biz bu araştırmamızda elektif kraniotomi geçiren hastalarda cerrahi travmaya sistemik inflamatuar yanıt oluşup oluşmadığını ve anestezik tekniklerin AFY'na etkisini araştırdık. Bu çalışmada cerrahi travmanın AFY'na neden olduğunu ve TİVA anestezisinin AFY'nı baskıladığını saptadık.

TİVA grubundaki hastalarımızda IL-6 düzeyinde önemli bir yükselme olmaması bu grupta kullandığımız ilaçların ya direkt etkilerinden veya ajanların indirekt etki ile dolaşımındaki hormon konsantrasyonlarını değiştirmelerinden kaynaklanabilir.

Isofluran grubunda da, TİVA grubunda olduğu gibi bir opioid olan fentanil kullanılmıştır. Bizce, ancak indüksiyon sırasında uygulanan fentanil, idamede kullanılmaması nedeni ile muhtemelen dolaşımından hızla elimine olmakta ve bu nedenle de AFY ve IL-6 konsantrasyonu üzerine önemli bir etkide bulunmamaktadır.

Total intravenöz anestezi uygulanan hastalarda IL-6'nın artışının önlenmesi bizde IL-6 salınımının direkt olarak kullanılan ilaçlarla module edildiği fikrini uyandırdı. Bu modülyonda, TİVA grubunda uygulanan alfentanilin rol oynaması olasıdır. IL-6 salgılayan monositlerin opioidler için yüzey reseptörü bulundurdukları ve opioidlerin bu reseptörlerle bağlanarak hücre içi C-AMP konsantrasyonunu azalttığı bildirilmektedir (52, 53). IL-6 sekresyonunun hücre içi C-AMP artışı tarafından tetiklendiği de bildirilmektedir (54, 55). C-AMP artışının önlenmesi IL-6 açığa çıkışını azaltır. Opioidler dolaşımındaki hormon konsantrasyonlarını da değiştirebilir. Bu etkiyi immün sistem ile beyin arasında mevcut olan mekanizmayı etkileyerek yapabilirler. Akut stresin immün sistem üzerine etkisi ve SSS'nin immün sistem ile etkileşimi ve rolü gösterilmiştir (27). Immün sistem ile beyin arasındaki iki yönlü bir etki olduğu öne sürülmektedir. Immün sistemden kalkan feedback, beyni etkileyen aktive olmuş immün hücrelerden

immün ve/veya inflamatuar mediyatör salınımı tarafından etkilenmektedir. Bu mediyatörler, stress yanıtına aracılık eden aynı immünosupressif moleküllerin salınımını stimüle eden hipotalamik kortikotropin releasing faktörü (CRF) induktörler. Böylece beyin hipotalomik-hipofiz-adrenal aks aracılığı ile immün sistemin düzenlenmesinde (27) ve şekillenmesinde rol oynamaktadır (28). Bu bilgilerin ışığında TIVA anestezisinin IL-6'nın artışını önleyerek immün sistemi baskılanan hormon sentezini azaltması da olasıdır. TIVA grubunda kullanılan propofolun de IL-6 artışının önlenmesinde rolü olabilir. Ancak propofolun böyle bir etkiye sahip olup olmadığını gösteren bir çalışma henüz mevcut değildir. Mathiesen ve ark. (17) subaraknoid kanamları takiben IL-6'nın SSS ve/veya sistemik düzeylerini incelemiştir. Bu araştırmacılar serebrospinal sıvıda IL-6 düzeylerinin normal değerlerin 300 katından daha çok arttığı ve bu artışın sistemik IL-6 düzeyi ile negatif korelasyon gösterdiğini saptadılar. Bu bulguya IL-6'nın intratekal sentezlenmesi ve buradan salınması ile açıkladılar. Bizim hastalarımızda da, Heesen ve ark.'nın (14) da çalışmasında olduğu gibi IL-6 düzeyleri diğer cerrahi tiplerinde görülen plazma IL-6 düzeylerine göre daha düşüktü. Elektif kraniotomilerde diğer cerrahi tiplerine göre daha düşük plazma IL-6 düzeyi saptanmış, IL-6 cevabının bu vakalarda kan-beyin bariyerinin hasarlanma oranı ile ilişkili olabileceği düşündürmektedir.

Beyinde inflamasyona immün yanıtta sitokin üretiminin, T-hücre infiltrasyonu tarafından başlatıldığı ancak bu olayın SSS'deki mikroglialara bağlı olduğu bildirilmiştir (28). Ayrıca menangioma hücreleri, neoplastik astrositerin ve mekanik hasar gören astrositlerin IL-6 ürettiği gösterilmiştir (19, 22, 23).

Çalışmaya aldığımız hastaların hiçbirinde klinik ve laboratuvar bulgularına göre, preoperatif dönemde akut bir enfeksiyon tablosu olmamasına rağmen iki grup arasında IL-6'nın induksiyon öncesi değerleri arasında önemli farka rastlanmıştır. IL-6 bakımından iki grup arasında preoperatif dönemde saptanan bu fark çeşitli nedenlere bağlı olabilir. Örneğin akut stres (enfeksiyon veya başka bir fizik, çevresel veya psikolojik stres); cerrahi patolojiye bağlı kronik bir inflamatuar yanıt veya kronik bir

inflamatuar sürece eklenen akut bir stres isofluran grubunda preoperatif IL-6 düzeyinin daha yüksek olmasına neden olabilir.

Çalışmaya alınan hastaların hiç birinde preoperatif dönemde sistemik inflamatuar yanıt sendromuna (SIRS) ilişkin belirti veya bulguya rastlanmamıştır. IL-6 inflamatuar yanının erken dönemlerinde yükselen bir sitokindir ve isofluran grubunda preoperatif dönemde saptanan yüksek IL-6 düzeylerinin nedeni, enfeksiyon dışında akut bir olay olabilir. Akut faz yanıtında erken ve hızlı artış gösteren CRP' nin de isofluran grubunda daha yüksek bulunması bu grupta akut bir olayın mevcut olduğu düşüncesini destekleyen bir bulgudur.

İmmün yanıtta sorumlu olan hücreler başlıca lenfositlerdir. Anestezi ve cerrahinin immün yanımı geçici olarak baskıladığı ve bu baskılanmanın cerrahinin süresi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (26). Bu çalışmada isofluran grubunda 24. saatte, TİVA grubunda ise 48. saatte lenfopeni gözlandı ancak cerrahi süre açısından iki grup arasında fark saptanmadı. Bu nedenle, biz isofluran grubunda 24. saatte ve TİVA grubunda 48. saatte saptanan lenfopeni nedeninin anestetik yöntemle ilişkili olduğu ve bizim bulgularımıza göre TİVA'nın immün yanıtta baskılanmayı geciktirdiği sonucuna vardık.

Son zamanlarda eozinofil ve bazofillerin de inflamatuar olaylarda önemli rolleri olduğu ve sitokin salınımına katkıda bulundukları bildirilmektedir (56, 57). Eozinfiller allerjik inflamasyonlarda önemli bir role sahiptirler (56). Son yıllarda eozinfillerden salinan bazı ürünlerin kanserli dokuları infiltre ettiğini ve eozinfillerden IL-6' yi da içeren bir grup sitokin salındığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (58). IL-6' nin eozinfillerin ve bazofillerin bir kaynağı olan mast hücrelerinin proliferasyon ve diferansiasyonunu uyardığı da gösterilmiştir (59). Dipiro ve ark. (60) travmatik hasarlanmadan sonra plazma IgE düzeylerinde önemli fakat geçici bir artış ve eozinofili saptamlar ancak bunun travmadan çok infeksiyona bağlı olduğunu öne sürmüştür. Bu çalışmada isofluran grubunda IL-6 ve CRP düzeylerinin TİVA grubundan yüksek

olmasına rağmen kanda eozinofili saptanmadı ancak bu bulgu eozinofillerin SSS'de preoperatif IL-6 düzeylerine katkı olasılığını ekarte ettirmemektedir. Yine son yıllarda bazofillerin kronik inflamasyonla ilişkili oldukları gösterilmiştir (61) ancak bu çalışmada preoperatif bazofil mutlak sayılarında iki grup arası fark bulunmasına rağmen iki grupta da preoperatif değerleri de dahil olmak üzere çalışma boyunca bazofil sayıları normal sınırlarda kalmıştır. Bu bulgular isofluran grubunda kronik bir inflamasyon olasılığını ekarte ettirmemektedir. IL-6 ve CRP'nin akut faz yanıtının erken belirleyicileri olmaları ve isofluran grubunda belirgin derecede yüksek saptanmaları bu yanıtın sadece kronik inflamatuar yanından kaynaklanmadığını düşündürmektedir. Bizim hastalarımızda inflamatuar bir süreçte eklenen çevresel veya psikolojik akut bir stresin de bu bulgularda rol oynaması muhtemeldir.

Hastalarımızda cerrahi girişim süresi bakımından iki grup arasında fark olmamasına rağmen 24. saat IL-6 düzeyi ve cerrahi süre arasında TIVA grubunda negatif bir korelasyon saptadık. İki grup arasında anestezi süreleri açısından da fark yoktu bu nedenle cerrahinin süresi ile IL-6 arasında saptadığımız bu negatif korelasyonun doğrudan anestetik yönteme bağlı olduğu kanısına vardık.

TIVA grubunda cerrahinin 72. Saatinde monosit, nötrofil, BK ve CRP değerlerinde başlangıç değerlerine kıyasla önemli bir değişiklik olmaması TIVA anestezisinin isofluran grubuna göre post-operatif 72. saatte enfeksiyöz komplikasyonları azaltığı şeklinde yorumlanabilir. Bunun yanısıra her iki gruptaki hastaların hiçbirinde postoperatif  $\alpha$ 1 anti-tripsinin uygunsuz düzüklüğüne yol açan ciddi sistemik bir enfeksiyon tablosu gelişmedi. Ayrıca en azından orta veya ciddi bir doku yıkımına işaret edecek albumin düzeyleri de saptanmadı. Ancak  $\alpha$ 1 anti-tripsin düzeylerinin 48. saat değerleri iki grup arasında anlamlı fark yaratması ve isofluran grubunda saptanan 48. saatteki  $\alpha$ 1 anti-tripsin yüksekliği saptanmaması TIVA'nın homeostatik olmayan bir  $\alpha$ 1 anti-tripsin yanıtını önlemiş olduğu şeklinde yorumlanabilir.

Fibrinojenin IL-6 tarafından regüle edildiği bilinmektedir (62, 63). Ancak TIVA grubunda fibrinojen düzeylerinin IL-6 tarafından regüle edilmesi olası gözükmektedir. TIVA grubundaki yüksek fibrinojen düzeyi plazma yıkım ürünlerinin feed back'ı ile kontrol edilmesi nedeniyle olabilir (63). Bu bulgu, TIVA grubunda  $\alpha$ -1 AT'nin konsantrasyonlarının düşüklüğünü ve haptoglobinin eş zamanlı yükselmesini de açıklayabilir. Sedimentasyon hızının artışı tamamen fibrinojen düzeylerine bağlı gözükmektedir. Albümين değerleride ESH'yi etkiler ve iki grup arasında albümîn düzeyleri arasında fark olmaması bu fikri desteklemektedir.

İsofluran grubunda intraoperatif trombosit sayılarındaki azalma normal sınırlarda kalmasına rağmen istatistikî olarak farklılık göstermekte idi. Çalışmaya alınan hiçbir hastada aşırı kan kaybı olmaması ve kan transfüzyonu yapılmaması nedeni ile bu gruptaki hastalarda banka kanı verilmesine bağlı dilüsyonel trombositopeni düşünülmeli. İsofluran grubunda trombosit sayısında saptanan bu düşüşün trombositlerin artmış destrüksiyonuna bağlı olduğunu düşündük. Ancak bunun kesin olarak anestetik yönteme bağlı olduğunu gösterecek bir kanıt yoktur.

Bu çalışmada değerlendirmeye alınan hiçbir hastada intraopertif aşırı kan kaybı olmadı. TIVA grubunda intraoperatif dönemde hemoglobin ve hematokrit değerlerinin düşmesinin ilave infüzyon sıvılarına bağlı olabileceği düşünüldü. Postoperatif kan transfüzyonu kanama komplikasyonu açısından gruplar arasında fark olmamasına rağmen 72. saat hemoglobin ve hematokrit değerlerinin isofluran grubunda anlamlı düşük bulunması postoperatif cerrahi kesi bölgeleri ve direnlerden kayıplara bağlı olabileceği düşünüldü.

Bilirubin ve kreatinin değerleri iki grupta da normal sınırlarda idi ve organ disfonksiyonuna rastlanmadı.

## **SONUÇ**

Sonuç olarak, bu çalışmadan elde edilen veriler elektif kraniotomiye bağlı cerrahi travmanın, peroperatif IL-6 ve postoperatif  $\alpha$ -1 AT ve CRP artışları ile kendini gösteren akut faz reaksiyonuna yol açtığını göstermektedir. Bu çalışmada isofluran ve TİVA uygulanan kraniotomi vakalarında cerrahi girişimin 60. dakikasında IL-6 düzeylerinde artış olduğu ancak bu artışın yalnızca isofluran grubunda istatistiksel öneme sahip olduğu saptanmıştır. Bu duruma göre TİVA kraniotomi travmasına IL-6 cevabını baskılamıştır. İsofluran grubunda cerrahi travmanın 24. saatinde IL-6 düzeyi başlangıç değerlerine dönmüştür. TİVA grubunda IL-6 düzeylerinde önemli bir artış olmamasına karşın, 72. saat hariç diğer dönemlerde CRP, beyaz küre, lenfosit ve monosit düzeylerinde önemli artışlara rastlanması bu durumun santral sinir sistemi ve immün sistem arasında etkileşime yol açan cerrahi travma dışında bir başka ‘akut stres’ durumundan kaynaklanabileceğini düşündürmektedir.

Bu çalışmada fibrinojen düzeyleri TİVA grubunda isofluran grubuna kıyasla cerrahinin 24 ve 48.saatlerinde istatistiksel öneme sahip olmayan fakat 72.saatinde istatistiksel öneme sahip olan artışlar göstermiştir.TİVA grubunda bu dönemlerde IL-6 düzeylerinde önemli değişikliklere rastlanmaması, fibrinojen düzeyinde rastlanan bu artışın IL-6 artışından kaynaklanmadığını düşündürmektedir. İki grup arasında  $\alpha$ -1 AT bakımından yalnızca cerrahi travmanın 48. saatinde önemli bir farka rastlanmaktadır. Bu duruma göre TİVA’nın, isofluran grubunda 48. saatte görülen  $\alpha$ -1 AT artışını da önlediğini söylemek mümkündür.

Bu çalışmanın protokoli TİVA’nın elektif kraniotomi travmasına bağlı IL-6 ve  $\alpha$ -1 AT cevaplarını baskılamasının mekanizmasını açıklamaya yönelik değildir. Bununla beraber TİVA grubunda uygulanan alfentanilin bu etkinin oluşumunda önemli rol

oynaması olasıdır. Monositlerin opioidler için yüzey resptörleri bulundukları ve opioidlerin bu reseptörlere bağlanarak hücre içi c-AMP konsantrasyonunu azalttığını gösteren yayınlar mevcuttur (52, 53). Öte yandan hücre içi c-AMP artışının IL-6 salınımına neden olduğu da gösterilmiştir (54, 55).

Bu çalışmanın sonuçları, elektif kraniotomi travmasının, abdominal ve jinekolojik cerrahi travmalardan (15, 16) daha sönükle AFY'na neden olduğunu ve TİVA anestezisinin IL-6'nın aracı olduğu enfeksiyöz komplikasyonları azaltabileceğini göstermektedir.

## ÖZET

Bu çalışma elektif kraniotomilerde AFY ve bu yanıtın anestezi yöntemleri ile modüle edilip edilmeyeceğinin araştırılması amacı ile planlandı. Bu amaçla elektif kraniotomy geçiren toplam 24 hasta iki gruba ayrıldı

Gruplardan birine (n=12) isofluran + N<sub>2</sub>O, diğerine ise (n=10) propofol + alfentanil ile TİVA anestezisi uygulandı. Her iki grupta da preoperatif, peroperatif (cerrahinin 60 ve 180. dakikaları) ve postoperatif (24, 48 ve 72. saatler) dönemlerde IL-6,  $\alpha$ -1 AT, CRP, fibrinojen, haptoglobin, ESH, BK ve diferansiyel değerler saptandı. Bunların yanında organ disfonksiyonlarını saptamak amacıyla serum kreatinin, bilirubin değerleri ve trombosit sayıları da ölçüldü.

Her iki grupta da cerrahi travma peroperatif IL-6 ve postoperatif  $\alpha$ -1 AT ve CRP artışı ile AFY'na yol açtığı saptandı. Ancak TİVA'nın isofluran grubuna kıyasla cerrahinin 60. dakikasında saptanan IL-6 artısını ve postoperatif 48. saatteki  $\alpha$ -1 AT artısını baskıladığı, isofluran grubunda 24. saatte görülen lenfopeniyi geciktirdiği (TİVA grubunda lenfopeni 48. saatte görüldü) dikkati çekti. İki grup hastada da organ fonksiyonlarında önemli bir değişikliğe rastlanmadı.

Özet olarak elektif kraniotomy travmasının AFY'na neden olduğu ve bu yanıtın TİVA anestezisi ile baskılanabileceğini söylemek mümkündür.

## KAYNAKLAR

- 1) Hall GM, Desborough JP. Interleukin-6 and the metabolic response to surgery. *Br J Anaesth* 1992;69:337-8.
- 2) Heinrich PC, Castell JV, Andus T. Interleukin-6 and the acute phase response. *Biochem J* 1990;265:621-36.
- 3) Faist E, Storck MD, Hültner L, et al. Functional analysis of monocyte activity through synthesis patterns of proinflammatory cytokines and neopterin in patients in surgical intensive care. *Surgery* 1992;112:562-72.
- 4) Molloy RG, Mannick JA, Rodrick ML. Cytokines, sepsis and immunomodulation. *Br J Surg* 1993;80:289-97.
- 5) Baumann H, Gauldie J. The acute phase response. *Immunol Today* 1994;15:74-80.
- 6) Huynh T, Currin RT, Tanako Y, et al. Activation of Kupffer cells In-vivo following femur fracture. *Arch Surg* 1994;129:1324-9.
- 7) Aydintuğ O. Akut faz proteinlerinin biyolojik fonksiyonları ve sentez regülasyonu. *Doktor* 1994;2:103-9.
- 8) Van Deventer JH, Büller HR, Cate JW, et al. Experimental endotoxemia in humans: Analysis of cytokine release and coagulation, fibrinolytic and complement pathways. *Blood* 1990;12:2520-6.
- 9) Hoch RC, Rodriguez R, Manning TBS, et al. Effects of accidental trauma on cytokine and endotoxin production. *Crit Care Med* 1993;21:839-45.
- 10) Starnes HF, Pearce MK, Tewari A, et al. Anti-IL-6 monoclonal antibodies protect against lethal Escherichia Coli infection and lethal tumor necrosis factor- $\alpha$  challenge in mice. *J Immunol* 1990;145:4185-91.

- 11) Gennari R, Alexander JW. Anti-interleukin-6 antibody treatment improves survival during gut derived sepsis in a time dependent manner by enhancing host defence. *Crit Care Med* 1995;23:1945-53.
- 12) Moscowitz H, Shofer F, Mignott H, et al. Plasma cytokine determinations in emergency department patients as a predictor of bacteremia and infectious disease severity. *Crit Care Med* 1994;22:1102-7.
- 13) Zinc BJ. Traumatic brain injury. *Emerg Med Clin N Am* 1996;14 (1):115-49.
- 14) Heesen M, Deinsberger W, Dietrich GV, et al. Increase of Interleukin-6 plasma levels after elective craniotomy: Influence of Interleukin-10 and catecholamines. *Acta Neurochir* 1996;138:77-80.
- 15) Crozier TA, Müller JE, Quittkat D, et al. Effect of anaesthesia on the cytokine responses to abdominal surgery. *Br J Anaesth* 1994;72:280-5.
- 16) Jakeways MSR, Mitchell V, Hashim IA, et al. Metabolic and inflammatory responses after open or laparoscopic cholecystectomy. *Br J Surg* 1994;81:127-31.
- 17) Mathiesen T, Anderson B, Lafrenius A, et al. Increased Interleukin-6 in cerebrospinal fluid following subarachnoidal hemorrhage. *J Neurosurg* 1993;78:562-7.
- 18) Kossman T, Hans VH, Imhof HG, et al. Intratechial and serum Interleukin-6 and the acute-phase response in patients with severe traumatic brain injuries. *Shock* 1995;4(5):311-7.
- 19) Harriri RJ, Chang VA, Barie PS, et al. Travmatik injury induces IL-6 production by human astrocytes. *Brain Res* 1994; 636:139-42.
- 20) Azuma H, Tsuda N, Sasaki K, et al. Clinical significance of cytokine measurement for detection of meningitis. *J Pediatr* 1997; 131: 463-5.
- 21) Fahlbusch R, Cocalves-Ferreira A, Schiell VMH. Neurosurgery and biology of meningiomas. *Acta Neurochir* 1996; 138: 99-116.

- 22) Todo T, Adams EF, Rafferety B, et al. Secretion of interleukin-6 by human meningioma cells: possible autocrine inhibitory regulation of neoplastic cell growth. *J Neurosurg* 1994; 81: 394-401.
- 23) Gimetto B, Bozza F, Faresin F, et al. Immune infiltrates and cytokines in gliomas. *Acta Neurochir* 1996; 138: 50-6.
- 24) Staffan H, Schalling M, Höjeberg B, et al. Delayed cytokine expression in rat brain following experimental contusion. *J Neurosurg* 1997; 86: 493-504.
- 25) Gann DS, Foster AH. Endocrine and metabolik responses to injury. In: Schwartz SI , Shires GT, Spencer FC, eds. *Principles of Surgery*. Mc Graw Hill, New York 1994; 3-59.
- 26) Griffith JP, Everitt NJ, Lancaster F, et al. Influence of laparoscopic and conventional cholecystectomy upon cell mediated immunity. *Br J Surg* 1995; 82: 677-80.
- 27) Black PH. Immune system- central nervous system interaction: effect and Immunomodulatory consequences of immune system mediators on the brain. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 7-12.
- 28) Owens T, Renno T, Taupin V, et al. Inflammatory cytokines in the brain: Does the CNS shape immune responses? *Immunol Today* 1994;15(12):566-70.
- 29) Pasquale MD, Cipolle MD, Monaco J, et al. Early inflammatory response correlates with the severity of injury. *Crit Care Med* 1996;24:1238-42.
- 30) Bone RC. Toward a theory regarding the pathogenesis of the systemic inflammatory response syndrome: What we do and do not know about cytokine regulation. *Crit Care Med* 1996;24:163-72.
- 31) Steel DM, Whitehead AS. The major acute phase reactants: C-reactive protein, serum amyloid P component and serum amyloid A protein. *Immunol Today* 1994;15(2): 81-7.

- 32) Knolle P, Lohr H, Treichel V, et al. Paranchymal and non-paranchymal liver cells and their interactions in the local immune response. *Gastroenterol* 1995;33(10):613-20.
- 33) Ballou SP, Kushner I. C-Reactive Protein and the acute phase response. *Adv Inter Med* 1992;37:313-6.
- 34) Koj A, Gauldie J, Regoeczi E, et al. The acute phase response of cultured rat hepatocytes. System characterization and the effect of human cytokines. *Biochem J* 1984;224:505-14.
- 35) Fuller GM, Ritchie DG. Hepatocyte stimulating factor: a monocyte-derived acute-phase regulatory protein. *Ann NY Acad Sci* 1983;408: 490-502.
- 36) Sehgal PB, May LT, Tamm I, et al. Interferon and B-cell differentiatation factor BSF-2 are identical. *Science* 1987;235:731-2.
- 37) Gauldie J, Richards C, Harnish D, et al. Interferon beta-2 B-cell stimulatory factor type 2 shares identity with monocyte-derived hepatocyte-stimulating factor and regulates the major acute phase response in liver cells. *Proc Natl Acad Sci* 1987;84:7251-5.
- 38) Maury CPJ, Tepps AM. Comparative study of serum amyloid related protein SAA, C-reactive protein and alpha-2 microglobulin as markers of renal allograft rejection. *Clin Nephrol* 1984;22:289-92.
- 39) Hansen JE, Bog-Hansen T, Pedersen B. Microheterogeneity of orosomucoid in pathological conditions. *Electrophoresis* 1989;10:574-8.
- 40) Hemelrijck JV, Fitch W, Mattheussen M, et al. Effect of propofol on cerebral circulation and autoregulation in the baboon. *Anesth Analg* 1990;71:49-54.
- 41) Sear JW. Continuous infusion of hypnotic agents for maintenance of anaesthesia. In:B. Kay ed. *Total Intravenous Anaesthesia*. Elsevier Science Co. New York 1991;15-55.

- 42) Ebding WF, Lee EN, Stanski DR. Understanding pharmacokinetics and pharmacodynamics through computer simulation: The comparative clinical profiles of fentanyl and alfentanil. *Anesthesiology* 1992;76:65-70.
- 43) Lemmens H, Burns AGL, Bouill TG, et al. Pharmacodynamics of alfentanil. *Anesthesiology* 1990;76:65-70.
- 44) From RP, Warner DS, Todd MM, et al. Anesthesia for craniotomy: a double blind comparison of alfentanil, fentanyl and sufentanil. *Anesthesiology* 1990;73:896-904.
- 45) Markovitz BP, Duhaime AC, Suton L, et al. Effects of alfentanil on intracranial pressure in children undergoing ventriculoperitoneal shunt revision. *Anesthesiology* 1992;76:71-6.
- 46) Mayberg TS, Lam AM, Eng CC, et al. The effect of alfentanil on cerebral blood flow velocity and intracranial pressure during isoflurane-nitrous oxide anesthesia in humans. *Anesthesiology* 1993;78:288-94.
- 47) Eng C, Lam AM, Mayberg TS, et al. The influence of propofol with and without nitrous oxide on cerebral blood flow velocity and CO<sub>2</sub> reactivity in humans. *Anesthesiology* 1992;77:872-9.
- 48) Edward M. Total intravenous anesthesia and sedation for neurosurgery. In: B.Kay ed. *Total Intravenous Anesthesia*. Elsevier Sci Co. New York 1991;247-84.
- 49) Gello AW, Boisvert DP, Tang G, et al. Primate brain tolerance to temporary focal cerebral ischemia during isoflurane or sodium nitroprusside-induced hypotension. *Anesthesiology* 1989;70:678-83.
- 50) Shafer A, Doze VA, Shafer SL, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol infusions during general anesthesia. *Anesthesiology* 1988;69:348-56.
- 51) Schütter J, Kloos S, Schwilden H, et al. Total intravenous anesthesia with propofol and alfentanil by computer assisted infusion. *Anaesthesia* 1988;43 (suppl):2-7.

- 52) Peterson PK, Sharp B, Gekker G, Brummitt C, et al. Opioid-mediated suppression of interferon-gamma production by cultured peripheral blood mononuclear cells. *J Clin Invest* 1987; 80:824-31.
- 53) Kavalaars A, Ballieux RE, Heijnen CJ. Differential effects of beta-endorphin on cAMP levels in human peripheral blood mononuclear cells. *Brain Behav Immun* 1990;4:171-9.
- 54) Schandenel L, Vandenbussche P, Crusiaux A, et al. Differential effects of pentoxyphilline on the production of tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) and interleukin-6 (IL-6) by monocytes and T cells. *Immunology* 1992;76:30-4.
- 55) Vellenga E, Van der Vinne B, de Wolf JT, Halie MR, et al. Simultaneous expression and regulation of Co-CSF and IL-6 mRNA in adherent human monocytes and fibroblasts. *Br J Haematol* 1991;78:14-8.
- 56) Moqbel R. Eosinophils, cytokines and allergic inflammation. *Ann NY Acad Sci* 1994;725:223-33.
- 57) Schroeder JT, Kageu-Sohotka A, Lichtenstein LM. The role of the basophil in allergic inflammation. *Allergy* 1995;50:463-52.
- 58) Weller PF. Human eosinophils. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100(3):283-7.
- 59) Roizen MF. Anesthetic implications of concurrent diseases. In: Miller RD ed. *Anesthesia*. Churchill Livingstone, New York 1994;903-1014.
- 60) Dipiro JT, Howdieshell TR, Hamilton RG, et al. Increased plasma Ig E levels in patients with sepsis after traumatic injury. *J Allergy Clin Immunol* 1996;97:135-6.
- 61) Schroeder JT, MacGlashan DW. New Concepts: The basophil. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99(4):429-33.
- 62) Koenig W. Recent progress in the clinical aspects of fibrinogen. *Eur Heart J* 1995;16 (Suppl A):54-9.

63) Oppenheim J, Russett FW. Cytokines. In: Stites DP, Terr AI, Parslow TG eds. Medical Immunology, Ninth ed. Appleton and Lange 1997: 146-68.

