

GENEL VE EPİDURAL ANESTEZİNİN LÖKOSİT SAYISI VE SUBGRUPLARININ DAĞILIMI ÜZERİNE ETKİSİ

THE EFFECTS OF GENERAL AND EPIDURAL ANAESTHESIA ON THE NUMBER OF LEUCOCYTES AND THE DISTRIBUTION OF LEUCOCYTES SUBGROUPS

Nazım DOĞAN, Hüsnu KÜRŞAD, Hacı Ahmet ALICI, Mehmet CESUR

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji Anabilim Dalı, Erzurum

Özet

Genel ve rejyonel anestezi cerrahiyle birlikte immun sistemi deprese ederek lökosit sayı ve subgrup dağılımını etkilemektedir. Bu çalışmada florlu inhalasyon anesteziklerinden sevofloran'la sağlanan genel anestezi ile bupivakain'le uygulanan epidural anestezinin oluşan immun depresyona bağlı lökosit sayı ve subgrup dağılımındaki değişiklikleri karşılaştırmak amaçlandı. Çalışmaya lökosit sayı ve subgrup dağılımı normal olan, kan transfüzyonu ve ilaç tedavisi yapılmamış ASA I-II grubu 24 hasta dahil edildi. Oniki hastaya sevofloran ile genel anestezi, 12 hastaya bupivakain ile epidural anestezi uygulandı. Her iki grupta da lökosit sayısı postoperatif dönemde arttı. İki grup karşılaştırıldığında genel anestezi grubundaki artış daha anlamlıydı. Genel anestezi grubunda nötrofil sayısındaki artış ve lenfosit sayısındaki azalma da epidural anestezi uygulanan gruba göre anlamlıydı. Epidural anestezi uygulanan grupta monosit sayısındaki artış genel anestezi grubuna göre anlamlıydı. Bazofil ve eozinofil sayısında anlamlı değişiklik olmadı. Sonuç olarak, cerrahi geçirecek hastalara bupivakain ile uygulanan epidural anestezinin, sevofloran'la uygulanan genel anesteziye göre immun sistemi az etkileyerek lökosit sayı ve subgrup dağılımında daha az değişikliklerine sebep olabilir. Bundan dolayı epidural anestezi postoperatif infeksiyon ve inflamasyon açısından daha avantajlıdır.

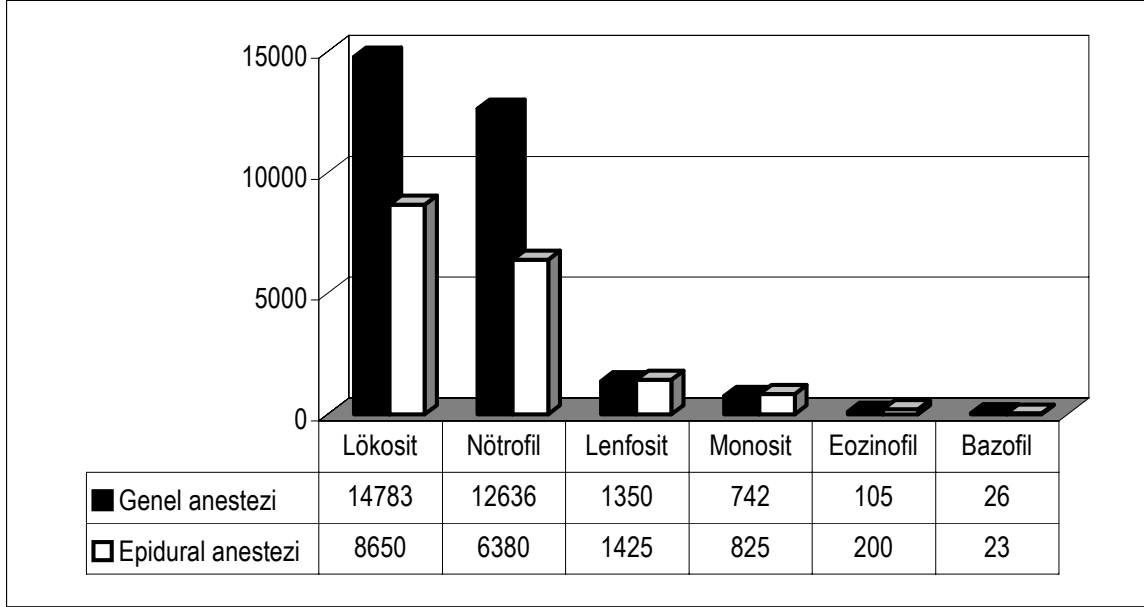
Anahtar kelimeler: Genel anestezi, Epidural anestezi, Lökosit dağılımı

Summary

General and regional anaesthesia, along with surgery compromise the immun system and affect the number and subgroup distribution of leucocytes. In this study we aimed to compare the number of leucocytes and subgroups in patients who received general anaesthesia with sevoflurane and in patients who received epidural anaesthesia with bupivacaine. Twenty four ASA I-II patients who had not received blood transfusion and medical treatment with normal leucocyte number and subgroup distribution are included. Twelve patients received general anaesthesia with sevoflurane and the other 12 epidural anaesthesia with bupivacaine. The leucocyte numbers increased in both groups, but higher in patients who received general anaesthesia. The number of neutrophils significantly increased and lymphocytes significantly decreased in patients who received general anaesthesia as compared to patients who received epidural anaesthesia. The numbers of monocytes significantly increased in patients who received epidural anaesthesia compared to patients who received general anaesthesia. There were no differences in number of basophils and eosinophils. In conclusion epidural anaesthesia with bupivacaine has less side effect on immun system and cause less differences in numbers of leucocytes and subgroups compared to general anaesthesia with sevoflurane. Thus epidural anaesthesia is more advantageous in postoperative infections and inflammation.

Key words: General anaesthesia, Epidural anaesthesia, Leucocyte distribution

Grafik 1. Postoperatif Lökosit Sayısı ve Subgruplarının Ortalama Değerlerinin Karşılaştırılması



Giriş

Genel anestezi ve cerrahiye maruz kalan hastalarda her iki uygulamanın da immün depresyona bağlı olarak lökosit dağılımının etkilendiği bilinmektedir (1). Sadece genel anestezinin lökosit dağılımını etkilediğini bildiren klinik sonuçlarda mevcuttur (2). Sevofloran'ın in vivo lökosit ve endotel hücreleriyle etkileşiminin sonucu olarak lökosit sayısını ve subgruplarında ise lenfosit ve nötrofil sayısını etkilendiğini gösteren sonuçlar da bildirilmiştir (3). Genel anesteziğin bu etkisinin gösterilmesi özellikle son yıllarda rejyonel anestezinin yaygın kullanılması nedeniyle, uygulanan tekniklerin lökosit fonksiyon ve dağılımları üzerine olan etkilerinin incelenmesine gereklilik doğurmuştur (4,5). Fakat literatürde florlu inhalasyon anesteziğiyle uygulanan genel anesteziyle, lokal anesteziğiyle uygulanan epidural anesteziyi özellikle lökosit alt grupları açısından karşılaştırıldığı bir çalışma yoktur. Biz bu çalışmada cerrahi geçiren, anestezi yöntemi olarak genel ve epidural anestezi uygulanan hastaların lökosit sayısı ve subgrup dağılımlarının karşılaştırılmasını amaçladık.

Materyal ve Metod

Çalışma Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Anestezi Anabilim dalında yapıldı. Çalışmaya dahil edilen olgulara preoperatif olarak genel ve rejyonel uygulanacak yöntemler ve postoperatif dönemde alınacak kan numuneleri hakkında bilgi verildi ve anestezi yöntemi seçimine kendilerinin kararının etkili

olacağı bildirildi, sözlü onayları alındı. Çalışmaya daha önce hiç cerrahi ve anestezi uygulanmamış, 19-60 yaş arası, preoperatif ilaç kullanmayan, kan transfüzyonu yapılmamış, infeksiyon ve inflamasyon bulguları olmayan, lökosit dağılımları normal olan, malignitesi bulunmayan, ASA I-II grubunda, elektif cerrahi geçirecek 24 hasta dahil edildi. Preoperatif kan transfüzyonu yapılan, cerrahi esnasında inflamatuvar patolojisi tesbit edilen, postoperatif erken dönemde herhangi bir ilaç kullanılan veya kan transfüzyonu yapılan olgular çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya anestezi süresi ortalama 2-3 saat süren olgular dahil edilirken, daha uzun ve kısa süreli olan olgular farklı immün cevap oluşturabileceği düşünülerek çalışma dışı bırakıldı. Anestezi yöntemi tercihlerine göre hastalar, grup 1 genel anestezi, grup 2 epidural anestezi olarak gruplandırıldı. Tüm hastalar preoperatif 1/2mg Atropin ile intramusküler premedike edildi. Sedasyon amacıyla ilaç kullanılmadı. Tüm olguların monitörizasyonunda rutin EKG, oksijen saturasyonu ve non-invaziv arter basıncı kullanıldı. Epidural anestezi uygulanacak olgulara preoperatif 500 ml, %5 Laktal Ringer solüsyonu verildi. Grup 1'de genel anestezi induksiyonunda 4-7 mg/kg thiopental, 0.1 mg/kg vekuronyum, idamede %65 azotprotoksit + %35 oksijen karışımı içinde % 2-3 sevofloran kullanıldı. Grup 2'de epidural anestezi için L₁-L₄ seviyelerinden herhangi bir aralığa epidural kateter (Perifix®420; B/Braun, Melsungen, Germany) yerleştirildi ve %0.5 bupivakain kateter yoluyla (8-13 ml) verilerek anestezi

Tablo 1. Tüm Olguların Lökosit Sayı ve Subgrup Dağılımları; A: Genel Anestezi B: Epidural Anestezi

hasta	preoperatif						peroperatif						postoperatif					
	lökosit	nötrofil	lenfosit	monosit	eozinofil	bazofil	lökosit	nötrofil	lenfosit	monosit	eozinofil	bazofil	lökosit	nötrofil	lenfosit	monosit	eozinofil	bazofil
1	6300	2967	2848	441	44	0	5900	2944	2537	283	53	82	16200	14418	1183	567	0	66
2	9300	5171	2911	558	567	9	10100	5343	3272	777	606	25	18700	15913	1721	972	275	19
3	4800	1944	2098	485	202	43	4200	1890	1512	710	84	0	11400	9394	1391	581	34	0
4	5200	2272	2106	525	250	47	5100	2810	1836	290	102	0	13100	10794	1598	668	39	0
5	8300	5445	2050	589	199	16	6800	4699	1741	292	7	0	15100	13001	1238	830	15	15
6	7300	4789	1803	591	102	14	7900	5459	2054	340	8	0	16000	13136	1952	825	32	0
7	6600	4376	1848	304	73	0	7000	4781	1897	259	63	0	17800	15717	1104	570	374	36
8	8800	6635	1408	317	70	370	6600	4825	1181	330	53	211	17300	15259	1297	727	17	111
9	5500	2766	2013	665	44	11	5500	2816	1974	632	55	22	8000	5920	1632	640	72	8
10	4900	1862	2072	534	387	44	6900	2190	1710	651	333	14	13900	12635	904	347	139	14
11	6700	3886	2211	341	214	47	6100	3440	1922	281	213	43	15600	13291	1139	1138	215	15
12	5000	2900	1650	280	160	35	5500	3102	1914	230	193	38	14300	12155	1044	1044	47	14

A Genel anesteziye lökosit sayısı ve subgrupların dağılımı

hasta	preoperatif						peroperatif						postoperatif					
	lökosit	nötrofil	lenfosit	monosit	eozinofil	bazofil	lökosit	nötrofil	lenfosit	monosit	eozinofil	bazofil	lökosit	nötrofil	lenfosit	monosit	eozinofil	bazofil
1	4700	2566	1659	343	117	14	5100	2866	1688	408	117	20	8700	7508	748	382	348	26
2	7100	4308	1782	696	255	71	6600	4026	1597	699	244	33	10100	8312	818	808	121	40
3	5800	4228	1003	429	104	35	7700	4812	2048	677	100	61	13000	10244	1030	1230	52	52
4	5300	3344	1383	344	227	0	5200	3458	1160	343	228	10	7000	6059	756	238	133	6
5	8100	5680	1539	550	307	0	7700	5439	1100	224	238	0	7000	5362	1155	231	252	0
6	8800	6934	1434	352	792	0	8300	6723	1029	340	415	6	15400	10256	2803	1463	631	0
7	6400	4538	1094	768	134	45	6900	3940	2318	345	227	69	6400	3494	2240	384	224	57
8	4800	3029	1253	312	206	9	5100	3392	1137	336	224	10	5500	4010	935	407	100	33
9	6100	4673	1006	220	201	0	7200	5594	1130	245	230	0	8100	5832	1652	259	268	0
10	4600	2512	1624	336	115	9	5000	2825	1655	400	115	2	6300	4429	1298	277	25	20
11	5900	3575	1481	578	212	6	6100	3721	1476	647	222	36	9100	6397	1829	728	109	36
12	5600	3651	1036	526	218	6	6000	4194	1134	552	180	6	7200	5112	1440	497	144	14

B Epidural anesteziye lökosit sayısı ve subgrupların dağılımı

sağlandı. Her iki gruptan da preoperatif, peroperatif 20. dakikada ve postoperatif 1. saatte venöz kan örnekleri (3 ml) alındı ve hematoloji laboratuvarında lökosit dağılımı otomatik kan sayım cihazında (Coulter Stks, USA) belirlendi. Peroperatif 20. dakikada kan alınmasının nedeni, florlu inhalasyon anestezikleri için bilinen etki süresi başlamasına ait süre olduğu içindi. Tüm olgulara peroperatif dönem ve postoperatif dönemde idame sıvısı olarak sadece %5 Dekstroz ve %0.9 İzotonik solusyonu kullanıldı. Olguların ortalama yaşı 37.8'di ve hiçbir olguda vazopressör, vazodilatör gibi bir ajan kullanılmadı. Sonuçların istatistiksel analizi için student-t testi kullanıldı ve $p>0.05$ anlamsız, $p<0.05$ anlamlı, $p<0.01$ çok anlamlı olarak kabul edildi

Sonuçlar

Tablo 1'de hem genel hem epidural anestezi uygulanan tüm olguların preoperatif, peroperatif ve postoperatif dönemlere ait lökosit ve alt grupları dağılımı verilmiştir. Grafik 1'de iki grubun postoperatif dönemdeki lökosit sayısı ve subgrupların dağılımının karşılaştırması yapılmıştır. Her iki grupta da postoperatif dönemde lökosit sayısı preoperatif ve peroperatif döneme göre artmıştı ve grup 1'de lökosit sayısında postoperatif dönemdeki artış peroperatif ve preoperatif döneme göre anlamlıydı ($p<0.05$). Preoperatif lökosit sayısı ile peroperatif lökosit sayısında anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). Grup 1'de lenfosit sayısı preoperatif ve peroperatif döneme göre postoperatif dönemde azalmıştı ve bu azalma anlamlıydı ($p<0.05$). Aynı grupta nötrofil sayısı postoperatif dönemde artmıştı ve bu artış peroperatif ve preoperatif döneme göre çok anlamlıydı ($p<0.01$). Bazofil, monosit ve eozinofil sayılarında grup 1'de değişiklikler vardı, fakat anlamlı değildi ($p>0.05$).

Grup 2'de lökosit sayısında postoperatif dönemde artış vardı ve bu artış preoperatif ve peroperatif döneme göre anlamlıydı ($p<0.05$). Grup 2'de lenfosit sayısında postoperatif dönemde preoperatif ve peroperatif döneme göre hafif bir artış vardı ve bu artış anlamsızdı ($p>0.05$). Nötrofil sayısı grup 1'e benzer şekilde grup 2'de de artmaktaydı ve bu artış preoperatif ve postoperatif dönemlere göre anlamlıydı ($p<0.05$). Grup 2'de eozinofil ve bazofil değerlerindeki artış grup 1'de olduğu gibi anlamsızdı. Fakat, farklı olarak monosit değerlerinde postoperatif dönemdeki artış preoperatif ve peroperatif döneme göre anlamlı olarak bulundu ($p<0.05$).

Gruplar karşılıklı olarak değerlendirildiğinde lökosit sayısındaki artış grup 1'de daha fazla, lenfosit sayısındaki azalma grup 1'de daha fazla ve monosit sayısındaki artma grup 2'de daha fazlaydı. Nötrofil

sayısındaki artış her iki grupta da benzerlik gösteriyordu.

Tartışma

Anestezi ve cerrahi sonrası gelişen immun cevap lenfopeni, nötrofil sayısında artış ve fonksiyonlarında bozulmaya sebep olur (1). Nötrofil fonksiyonlarındaki bozulma, değişik antijenik lenfosit transformasyonlarında azalma ve oksijen radikalleri üretiminde bozulma ile karakterizedir (1). Postoperatif immun cevap bozukluklarında cerrahi girişimlerin anesteziden daha önemli rol oynadığı bilinmektedir (6). Fakat, son zamanlarda spinal anestezi, epidural anestezi ve stellat ganglion bloku gibi rejonel anestezi yöntemlerinin uygulandığı hastalarda, lökosit alt gruplarından özellikle lenfosit ve nötrofillerde sayısal ve fonksiyonel değişiklikler olduğu gösterilmiştir (4-7). İmmun kompartmanlar arasında lökosit redistribüsyonunda etkili olan özellikle kortikosteroidler başta olmak üzere adrenal korteks hormonlarının üzerine anestezinin etkinliği bilinmektedir (8). Organ kan akımı genel anestezide görüldüğü kadar olmasa da rejonel yöntemlerde de etkilenir ve adrenal kortekste genel anestezide görülen etkilere benzer sonuçlar oluşmaktadır .

Epidural bloğun lenfosit sayısını oluşturan alt grupları değiştirdiği, lenfopeni ve nötrofil sayısındaki artışı önlediğini gösteren çalışmalar, sonuçlarımızla nötrofil sayısındaki artış yönünden benzerdir, lenfopeni açısından ise sadece genel anestezide ki artış daha önceden bildirilen tüm çalışma sonuçlarıyla aynıdır (9,10). Epidural anestezi uyguladığımız grupta lenfopeni göremedik ve bu sonucumuz bazı benzer çalışmalardan farklıdır (7). Bizden farklı sonuçları bulunan Hole ve arkadaşlarının çalışmasında (7) hep aynı patolojisi olan ve major cerrahi geçiren hastalar çalışmaya dahil edilmişken biz çalışmamızda hastanın patolojisini göz önünde bulundurmamak ve operasyon süresinde sınır uyguladık. Bunun sonucu olarak cerrahiye karşı gelişen immun depresyonda farklılıklar olabilir. Epidural morfin'inde anestezik amaçla kullanımı sonucunda natürel killer hücrelerini genel anesteziden daha az supresse ettiği, genel anestezinin nötrofillerin biosidal aktivitesini önemli derecede inhibe ettiği, fakat spinal ve epidural anestezinin daha az inhibe ettiğini gösteren çalışmalar cerrahi geçirecek bir hastada rejonel anestezinin postoperatif enfeksiyona maruz kalma açısından daha avantajlı olacağını göstermektedir (11-13). Bu avantajın kazanıldığını gösteren en önemli ve pratik parametre çalışmamızda da bulduğumuz gibi, lökosit subgruplarının dağılımı ve sayısındaki değişikliklerdir.

Genel anestezi lökosit fonksiyon bozuklukları oluşturarak subgruplarının dağılımında değişiklikler oluşturup lökosit sayısını etkiler (6). Corsi ve arkadaşlarının (14) bildirdikleri gibi sadece florlü inhalasyon anestezikleri değil nörolep anestezide de lenfosit değişiklikleri olurken lokal anestezide bu değişiklikler daha az olmaktadır. Yine bir başka çalışmada Khan ve arkadaşları (15) genel anestezinin dezavantajı olarak, eski bir inhalasyon anestezisi olan halotanla genel anestezi uygulanan minör ve orta cerrahi müdahale geçiren olgularda, fagositoz ve bakterisidal aktivitenin nötrofillerde irreversibl bir şekilde azaldığını ve nötrofil sayısının buna bağlı olarak arttığını bildirmişlerdir. İn vivo ve in vitro olarak intravenöz anesteziplerinde nötrofil fonksiyon ve sayılarını etkiledikleri gösterilmiştir (16,17). Özellikle propofol infüzyonuyla uygulanan total intravenöz anestezide nötrofil, lenfosit ve monosit dağılımı değişmekte ve immun cevapta etkilenmektedir (18). İster inhalasyon ister intravenöz anestezipler olsun genel anestezinin tüm çeşitleri, lökosit sayı ve dağılımını dolayısıyla da fonksiyonları etkilemektedir. Bu etkilenmenin nedeni de anestezideye bağlı gelişen immun depresyondur.

Sonuç olarak, bulgularımız göstermiştir ki, cerrahi müdahale geçirecek olgularda uygulanan cerrahi ve anestezideye karşı birlikte gelişen immun depresyona bağlı olarak lökosit sayısında ve subgruplarında değişiklikler meydana gelmektedir. Bu cevapta anestezi yöntemin türü önemlidir. Anestezi türlerinden, genel anestezi için kullanılan florlü inhalasyon anestezipleri veya intravenöz anesteziplerin kullanılması lökosit dağılımını benzer şekilde etkilemektedirler. Rejyonel bir anestezi yönteminin uygulanması da lökosit sayısını ve subgrup dağılımını etkilemektedir. Fakat rejyonel anestezi genel anestezideye göre daha az lökosit artışına neden olmaktadır ve subgrup dağılımını daha az etkilemektedir. Bu, sonuçta cerrahi sonrası karşılaşılan immun depresyonun rejyonel anestezi uygulanan hastalarda daha az olduğunu ve bu nedenle rejyonel anestezi yöntemlerinin genel anestezi yöntemlerine göre daha avantajlı olduğu kanaatini oluşturmaktadır.

Kaynaklar

1. Salo M. Effects of anaesthesia and surgery on the immune response. *Acta Anaesthesiol Scand* 1992;36:201-220
2. Morisaki H, Aoyama Y, Shimada M, Ochiai R, Takeda J. Leucocyte distribution during sevoflurane anaesthesia. *Br J Anaesth* 1998;80:502-503

3. Morisaki H, Suemaysu M, Wakabayashi Y, Morooka S, Fukushima K, Ishimura Y, Takeda J. Leukocyte-endothelium interaction in the rat mesenteric microcirculation during halothane or sevoflurane anaesthesia. *Anesthesiology* 1997;87:591-598
4. Yokoyama M, Nakatsuka H, Itano Y, Hirakawa M. Stellate ganglion block modifies the distribution of lymphocyte subsets and natural-killer cell activity. *Anesthesiology* 2000;92:109-115
5. Salo M, Nissila M. Cell-mediated and humoral immune responses to total hip replacement under spinal or general anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 1990;34:241-248
6. Nakagawara M, Takeshige K, Takamatsu J, Takahashi S, Yoshitake J, Minakami S. Inhibition of superoxide production and Ca⁺⁺ mobilization in human neutrophils by halothane, enflurane, and isoflurane. *Anesthesiology* 1986;64:4-12
7. Hole A, Unsgaard U. The effects of epidural and general anaesthesia on lymphocyte functions during and after major orthopaedic surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1983;27:135-141
8. Dhabhar FS, Miller AH, McEwen BS, Spencer RL. Effects of stress on immune cell distribution. Dynamics and hormonal mechanism. *J Immunol* 1995;154:5511-5527
9. Rem J, Brandt MR, Kehlet H. Prevention of postoperative lymphopenia and granulocytosis by epidural analgesia. *Lancet* 1980;9:283-285
10. Yokoyama M, Itano Y, Mizubuchi S, Nakatsuka H, Kaku R, Takashima T, Hirakawa M. The effects of epidural block on the distribution of lymphocyte subsets and natural-killer cell activity in patients with and without pain. *Anesth Analg* 2001;92:463-469
11. Yokota T, Uehara K, Nomoto Y. Intrathecal morphine suppressed NK cell activity following abdominal surgery. *Can J Anesth* 2000;47:303-308
12. Spinal anaesthesia but not general anaesthesia enhances neutrophil biocidal activity in hip arthroplasty patients. *Can J Anesth* 1994;41:632-638
13. Tonnesen E, Wahlgreen C. Influence of extradural and general anaesthesia on natural killer cell activity and lymphocyte subpopulations in patients undergoing hysterectomy. *Br J Anaesth* 1988;60:500-507
14. Corsi M, Mariconti P, Calvillo L, Falchi M, Tiengo M, Ferrero ME. Influence of inhalational, neuroleptic and local anaesthesia on lymphocyte subset distribution *Int J Tiss Reac* 1995;17:211-217
15. Khan FA, Kamal RS, Mithani CH, Khurshid M. Effect of general anaesthesia and surgery on neutrophil function. *Anaesthesia* 1995;50:769-775
16. Heine J, Leuwer M, Scheinichen D, Jaeger K, Piepenbrock S. Flow cytometric evaluation of the in vitro influence of four i.v. anaesthetics on respiratory burst of neutrophils. *Br J Anaesth* 1996;77:387-392
17. Nishina K, Akamatsu H, Mikawa K, Shiga M, Maekawa N, Obara H, Niwa Y. The inhibitory effects of thiopental, midazolam, and ketamine on human neutrophil functions. *Anesth Analg* 1998;86:159-165
18. Pirttikangas CO, Perttila J, Salo M, Vainio O, Liukko-sipi S. Propofol infusion anaesthesia and immun response in minor surgery. *Anaesthesia* 1994;49:13-16

Yazışma adresi

Dr.Nazım DOĞAN

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi

Anesteziyoloji Anabilim Dalı

Erzurum

Telefon : 0-442-3166333

Faks : 0-442-3166340

e-mail : nazdogan@hotmail.com