



Radikal Sistektomi Operasyonlarında Kombine Genel/Epidual Anestezi ile Genel Anestezinin Serum Sitokin Düzeylerine Etkilerinin Karşılaştırılması

Comparing the Effects of Combined General/Epidual Anaesthesia and General Anaesthesia on Serum Cytokine Levels in Radical Cystectomy

Meltem Savran Karadeniz¹, Orkhan Mammadov¹, Hayriye Şentürk Çiftci², Sebahat Akgül Usta², Kamil Pembeci¹

¹*İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye*

²*İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye*

Cite this article as: Savran Karadeniz M, Mammadov O, Şentürk Çiftci H, Akgül Usta S, Pembeci K. Comparing the Effects of Combined General/Epidual Anaesthesia and General Anaesthesia on Serum Cytokine Levels in Radical Cystectomy. Turk J Anaesthesiol Reanim 2017; 45: 203-9.

Amaç: Majör onkolojik girişimlerde cerrahi stres genel anestezi (GA) ile birlikte immün sistemi baskılayarak kanser hücrelerinin büyümesine ve mikro metastazların gelişimine yol açmaktadır. Epidural analjezi duysal blok oluşturarak operasyon boyunca hastaların inhalasyon ajanı ve opioid ihtiyaçlarını azaltır; postoperatif dönemde ise ağrı kontrolü sağlayarak nöroendokrin stres yanıtı baskılar. Bu çalışmanın amacı radikal sistektomi operasyonu geçiren hastalarda kombine genel/epidual anestezi (GEA) + hasta kontrollü epidural analjezi (HKEA) ile GA + hasta kontrollü IV analjezi (HKIVA)'nin serum tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- α), interlökin-1beta (IL-1 β), interferon-gama (IFN- γ) düzeyleri üzerine olan etkilerini karşılaştırmaktır.

Yöntemler: Radikal sistektomi operasyonu geçiren 65 hasta bu prospektif çalışmaya dahil edildi. Hastalar randomize 2 gruba ayrıldı. Grup GEA'ya kombine GEA+ postoperatif HKEA (%0,1 bupivacain+1 $\mu\text{g mL}^{-1}$ fentanil solüsyonu), Grup GA'ya GA+ postoperatif HKIVA (0,3 mg mL^{-1} morfin solüsyonu) uygulandı. Tüm hastaların sitokin yanıtlarını değerlendirmek üzere preoperatif, postoperatif 1. ve 24. saatlerde kan örnekleri toplandı.

Bulgular: Serum TNF- α , IL1- β , IFN- γ düzeyleri preoperatif, postoperatif 1. ve 24. saatlerde grup GA ve grup GEA'da benzer bulundu. Grup GEA'da hastaların intraoperatif remifentanil tüketimleri istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük ve hastanede kalış süreleri kısaldı ($p < 0,05$).

Sonuç: Serum sitokin seviyeleri açısından iki anestezi yönetimi arasında fark gözlenmedi. Fakat intraoperatif narkotik analjezik tüketimlerinin düşük olması, kısa hastane kalış süreleri açısından kombine GEA + HKEA majör cerrahilerde üstünlük sağladığını düşünmekteyiz.

Anahtar Sözcükler: Radikal sistektomi, sitokin, immün fonksiyon, epidural anestezi

Objective: Surgical stress combined with general anaesthesia (GA) suppresses the immune system and leads to cancer cell growth and premature metastasis in major oncological interventions. Epidural analgesia decreases the need for inhalation agents and opioids during surgery by suppressing sympathetic and neuroendocrine responses in the postoperative period. This study aimed to compare the effects of combined general/epidual anaesthesia (GEA)+patient-controlled epidural analgesia (PCEA) and GA+IV patient-controlled analgesia (PCA) on serum tumour necrosis factor-alpha (TNF- α), interleukin-1 beta (IL-1 β) and interferon-gamma (IFN- γ) levels in patients undergoing radical cystectomy.

Methods: Sixty-five patients were enrolled in this prospective study. Patients were randomly enrolled to the GEA group, i.e., combined GEA+ PCEA (0.1% bupivacaine+1 $\mu\text{g mL}^{-1}$ fentanyl), and the GA group, namely combined GA+IV PCA (0.03 mg mL^{-1} morphine). To evaluate the cytokine response, blood samples were collected at preoperative, postoperative 1st and 24th hours.

Results: There was no statistically significant difference in serum TNF- α , IL-1 β and IFN- γ levels between groups GA and GEA at preoperative and postoperative 1st hour and 24th hour. Total remifentanyl consumption was significantly lower and length of hospital stay was significantly shorter in the GEA group than in the GA group ($p < 0,05$).

Conclusion: There is no difference between two anaesthesia methods in terms of serum cytokine levels; however, combined GEA+PCEA technique appeared to be superior to GA+IV PCA because of lower intraoperative narcotic analgesic consumption and shorter hospital stay.

Keywords: Radical cystectomy, cytokine, immune function, epidural anaesthesia

Giriş

Preoperatif dönem kanser hastaları için kritik öneme sahiptir. Hem cerrahinin hem de anestezi ajanlarının immün sistemin baskılanmasına neden olduğu uzun yıllardır bilinmektedir. Bu dönemde immün sistemin baskılanması cerrahi sırasında ortama yayılan tümör hücrelerinin canlılığının devam etmesine ve metastaz oluşumuna neden olabilir. Rejyonel anestezi yöntemlerin cerrahiye stres cevap oluşumunu baskıladığı, lokal anesteziklerin direkt kanser hücrelerinin yayılımını önlemede koruyucu etkileri olduğu gösterilmiştir (1).

İnflamasyonun tümör gelişiminde, invazyonunda ve metastaz oluşumunda konak immün cevabını etkileyerek rol oynadığı bildirilmektedir. Özellikle mesane tümörleri kronik ve akut inflamasyona yatkınlık gösteren hastalık grubudur. Aynı za-

manda cerrahi stres ve genel anestezinin oluşturduğu immün supresyonla zaten immün modülasyonu bozulmuş bu hasta grubunda kanser hücre yayılımı ve erken metastazların oluşum sıklığı artmaktadır (2). Tümör hücre proliferasyonu ve invazyonu spesifik sitokinlerin salınımı ile korelasyon gösterir. Proinflamatuvar sitokinlerden olan TNF- α , IL-1 β tümörü infiltrate eden lökositlerden salgılanır. Bu sitokinler tümör hücre proliferasyonunu tetikleyen immün supresyona neden olan transkripsiyon protein 3 (STAT3)'ün aktivatörünü ve sinyal iletimini aktive ederler (3, 4). Th1 hücrelerinden salgılanan anti tümörojenik IFN- γ 'nın ise melanom, kolorektel kanser, ve pankreas kanserlerinde iyi prognoz ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar vardır (1, 5, 6). Th1 hücrelerinin mesane kanserlerinde baskılayıcı etkilerinin olabileceği belirlen çalışmalar bulunmaktadır (7).

Günümüzde sayıları giderek artan çalışmalarda; onkolojik cerrahi geçiren hastalarda genel anestezi ile karşılaştırıldığında, epidural anestezinin, sempatik sistemi baskılayarak ve artmış stres cevabı azaltarak vücut defansını artırıp, tümör hücrelerinin büyümesini ve metastaz oluşturmasını engellediği bildirilmektedir (8, 9). Biz bu çalışmada radikal rezeksiyon geçirecek olan mesane tümörlü hastalarda epidural anestezi eşliğinde uygulanan genel anestezi ile klasik genel anestezi uygulanmasının postoperatif serum pro-tümörojenik ve anti-tümörojenik sitokin dengesi üzerine etkilerini karşılaştırmayı amaçladık.

Bu çalışmadaki birinci hipotezimiz intraoperatif dönemde epidural anestezi eşliğinde uygulanan genel anestezi ve postoperatif analjezinin stres yanıtın baskılanmasına paralel olarak pro-tümörojenik sitokin (TNF- α , IL-1 β) düzeylerinde değişiklik oluşturmayıp, anti-tümörojenik sitokin (IFN- γ) düzeylerinde artış meydana getireceğidir. İkincil öncelikli beklentilerimiz ise epidural analjezinin intraoperatif dönemde daha düşük narkotik analjezik tüketimi ve stabil bir hemodinami oluşturacağıdır.

Yöntemler

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Etik Kurul (2014/81) izni ve hasta onamı alınmış 45-80 yaş arası ASA I-III Şubat 2014-Aralık 2016 tarihleri arasında radikal sistektomi operasyonu geçiren toplam 65 hasta bu prospektif çalışmaya dahil edildi. Hastalar, kapalı zarf yöntemi ile randomize edilerek, uygulanacak anestezi/postoperatif analjezi yöntemine göre, Grup GEA: kombine genel epidural anestezi + hasta kontrollü epidural analjezi (GEA + HKEA) ve Grup GA: genel anestezi + hasta kontrollü IV analjezi (HKIVA) olarak 2 gruba ayrıldı.

İleri düzeyde kalp ve solunum yetersizliği bulunan, rejyonel anestezi uygulanması kontrendike olan (kanama diyatezi, lokal analjezik alerjisi, intrakranial basınç artışı durumları), akut veya kronik morfin kullanan ve infüzyon pompasını anlamakta zorluk çeken hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Hastalara hazırlık odasında EKG, noninvaziv kan basıncı ve SpO₂ monitörizasyonu altında periferik venöz damar yolu

açılarak 5 mL kg⁻¹ hızda Ringer Laktat solüsyonu başlandı. Grup GEA'ya operasyondan 30 dakika önce, oturur pozisyonda cilt %10 povidone - iodine ile temizlendikten sonra 2 mL %2 lidokain (Jetmonal, Adeka) ile blok yapılacak alana infiltrasyon yapıldı. T9-T10 aralığından 16 no'lu Tuohy iğnesi (Perifix, Tuohy, B. Braun Medical, Melsungen, Germany) ile direnç kaybı yöntemi kullanılarak epidural kateter yerleştirildi. Bu hastalara epidural kateterden %2'lik lidokain ile 3 mL test dozu yapıldıktan sonra, 1 mg mL⁻¹ bupivakain (Marcaine, Astra Zeneca), içeren 10 mL lokal anestetik solüsyonu verildi. Ameliyathaneye alınan tüm hastalara standart anestezi indüksiyonu 0,05 mg kg⁻¹ midazolam (Dormicum, Roche), 1 mg kg⁻¹ remifentanil (Ultiva, Glaxo Smith), 2 mg kg⁻¹ propofol (Pofol, Sandoz), 0,6 mg kg⁻¹ rokuronyum (Esmeron, Organon) uygulandı. Orotrakeal entübasyonu takiben Grup GEA'daki hastalara %40 O₂, %60 hava, %4-6 desfluran (Suprane, Eczacıbaşı, Baxter) ile anestezi idamesi sağlandı. Operasyon boyunca epidural kateterden 5 mL sa⁻¹ hızında infüzyona devam edildi. Hastalara postoperatif 24 saat süresince HKA cihazı (PCA Ambulatory infusion pump, CADD-legacy, Smiths Medical MD, Minnesota, USA) ile epidural yoldan infüzyon uygulandı (%0,01 Bupivakain + 1 mg mL⁻¹ Fentanil (Fentanil, Jansen) içeren solüsyon bazal infüzyon: 5 mL, PCA dozu: 4 mL, kilitli kalma süresi 20 dk, 4 saat limit 24 mL).

Grup GA'ya %40 O₂, %60 hava, %4-6 desfluran ve IV 0,1 μ g kg⁻¹ dk⁻¹ remifentanil infüzyonu ile anestezi idamesi sağlandı. Operasyon bitiminden 45 dk önce IV 0,1 mg kg⁻¹ morfin bolusu yapıldı. Operasyon bitiminde hastalara HKIVA 24 sa süresince uygulandı (0,3 mg mL⁻¹ morfin içeren solüsyon bazal: 0,5 mg sa⁻¹, bolus dozu: 1 mg, 4 saatlik limit: 0,1 mg kg⁻¹, kilitli kalma süresi: 15 dk).

Hastaların demografik verileri, cerrahi ve anestezi süreleri, intraoperatif dönemdeki OAB ve KAH (30 dk arayla), remifentanil tüketimleri, operasyon süresince verilen total sıvı ve kan ürünleri miktarları, hastanede kalış süreleri kaydedildi.

Postoperatif ağrı kontrolü Visuel Analog Skala (VAS) (0=ağrı yok, 10=dayanılmaz ağrı) ile 15. dk, 1.sa, 2., 6. ve 24. saatlerde yapıldı. VAS>4 ise IV parasetamol 1 gr ek analjezik olarak uygulandı. Veriler kayıt altına alındı. HKEA uygulanan hastalarda motor blok derecesi modifiye Bromage skoru ile değerlendirildi (0=motor blok yok, 1=dizini çeker, ayaklarını hareket ettirir, bacağına kaldıramaz, 2=sadece ayaklarını hareket ettirir, 3=diz ve ayaklar hareket etmez). Skor>1 olan hastalarda epidural analjezi sonlandırılıp hastaların çalışma dışı bırakılması planlandı.

Tüm hastalardan sitokin yanıtını değerlendirmek üzere preoperatif, postoperatif 1. ve 24.sa'te kan örnekleri toplandı. Alınan kan örneklerinden elde edilen serumlar -80°C'de saklandı. Serum örneklerinde TNF- α , IL-1 β , IFN- γ düzeyleri Luminex xMAP (MILLIPLEX map Human High Sensitivity T Cell Panel Millipore, USA) yöntemiyle Tıbbi Biyoloji Ana bilim Dalında incelendi.

İstatistiksel analiz

Verilerin analizi IBM Statistical Package for the Social Sciences 21.0 paket programında (IBM SPSS Statistics; Armonk, NY, ABD) yapıldı. Çalışmanın örneklem büyüklüğü gruplar arasındaki TNF- α değerinde %20'lik farkı 0,05 belirginlikte yakalamak için yaklaşık %80 güç ile her bir grup için minimum 25 olarak bulundu.

Sürekli değişkenlerin dağılımının normal dağılıma uygun olup olmadığı Shapiro Wilk testi ile incelendi. Demografik, klinik ve hemodinamik parametreler ortalama \pm standart sapma olarak verildi, gruplar arasında normal dağılıma uyan verilerin ortalamaları yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olup olmadığı Student's testi ile değerlendirildi. Serum sitokinleri ve VAS değerleri gibi normal dağılıma uymayan veriler ise ortanca (minimum-maksimum) olarak verilerek Mann-Whitney U testiyle karşılaştırıldı. Nominal değişkenler Fisher'in Kesin Ki-kare testi ile değerlendirildi. P değeri <0,05 anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen toplam 65 hastadan 3 hasta Grup GA'den ve 4 hasta Grup GEA'den kan örneklerinin analizinde sorun yaşanması üzerine çalışma dışı bırakıldı. Her iki grupta 29 hasta çalışmayı tamamladı. Hastaların yaş, cinsiyet, ağırlık, operasyon ve anestezi süreleri açısından gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark gözlenmedi ($p>0,05$) (Tablo 1).

Kalp atım hızları (KAH) intraoperatif 150, 180, 210, 240, 270. ve postoperatif 30. dakikada grup GEA'de grup GA'ye göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ($p<0,05$) (Şekil 1). Ortalama arter basıncı değeri (OAB) 90. ve postoperatif 30. dakikalarda grup GEA'de grup GA'ye göre anlamlı derecede düşük bulundu ($p<0,05$) (Şekil 2).

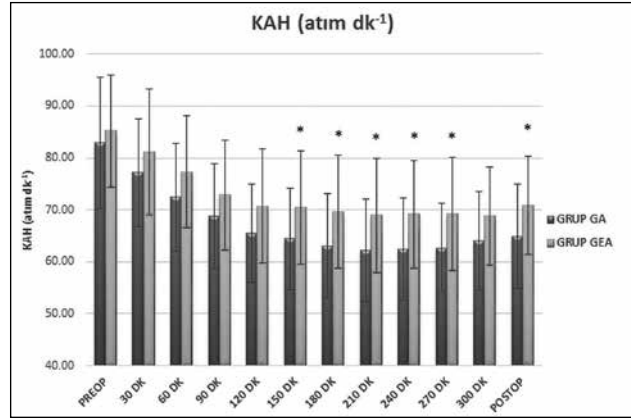
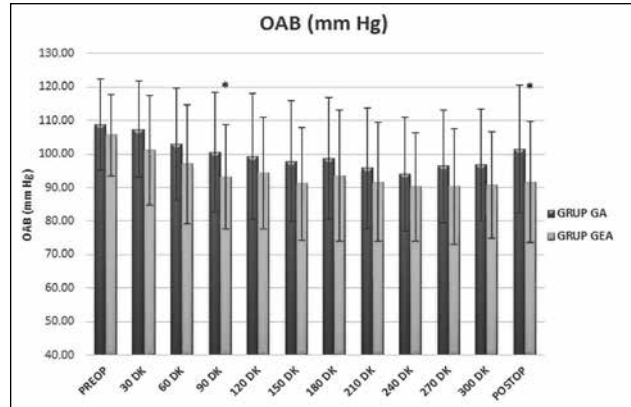
Hastaların intraoperatif dönemde sıvı ve kan ürünü tüketimleri açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark gözlenmedi ($p>0,05$) (Tablo 2). Grup GEA'de grup GA'ye göre total remifentanil tüketimleri istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük ve hastanede kalış süreleri kısa bulundu ($p<0,05$).

Tablo 1. Hastaların demografik ve operatif verileri

	Grup GA (n=29)	Grup GEA (n=29)	p
Yaş (yıl)	65,1 \pm 9,7	64,8 \pm 7,5	0,9
Cinsiyet (K/E)	2/27	5/24	0,4
Ağırlık (kg)	75,5 \pm 11	74,4 \pm 7,8	0,6
Operasyon süresi (dk)	272 \pm 60	295 \pm 86	0,2
Anestezi süresi (dk)	290 \pm 64	318 \pm 88	0,1
Hastanede kalış süresi (gün)	12,21 \pm 3,07	9,13 \pm 2,15	0,001
Değerler ort \pm SS olarak verilmiştir. GA: genel anestezi; GEA: genel epidural anestezi; K: kadın; E: erkek; SS: standart sapma			

Hastaların postoperatif 15. dk, 1.,2.,6. ve 24. saatlerdeki VAS değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p>0,05$) (Tablo 3). Ek analjezik ihtiyacı sadece postoperatif 15. dakikada grup GA'de 4 hastada, grup GEA'de 3 hastada oldu.

Hastaların serum TNF- α , IL1- β , INF-g düzeylerinde preoperatif, postoperatif 1. ve 24. saatlerde grup GA, grup GEA karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$) (Şekil 3-5) (Tablo 4).

Şekil 1. Operasyon süresince kalp atım hızları (KAH)
* $p<0,05$ Şekil 2. Operasyon süresince ortalama arter basınçları (OAB)
* $p<0,05$

Tablo 2. Hastaların intraoperatif dönemde sıvı, kan ürünleri ve total remifentanil tüketimleri

	Grup GA (n=29)	Grup GEA (n=29)	p
Eritrosit süspanasyonu (İÜ)	1,6 \pm 1,2	1,75 \pm 1,35	0,6
Taze donmuş plazma (İÜ)	1 \pm 0,8	1 \pm 1	0,7
Kristalloid (mL)	4725 \pm 1190	4820 \pm 1450	0,8
Kolloid (mL)	600 \pm 410	500 \pm 400	0,3
Total Remifentanil tüketimi (μ gr)	596 \pm 349	287 \pm 403	0,03
Değerler ort \pm SS olarak verilmiştir. SS: standart sapma; GA: genel anestezi; GEA:genel epidural anestezi			

Tablo 3. Hastaların ilk 24 saat içinde olan VAS değerleri

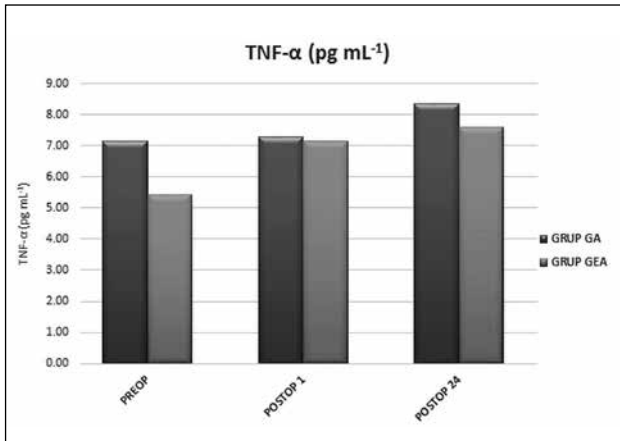
	Grup GA (n=29)	Grup GEA (n=29)	p
VAS 15. dk	3.00 (0.00-6.00)	2.00 (0.00-6.00)	0.401
VAS 1. sa	2.00 (0.00-5.00)	2.00 (1.00-4.00)	0.873
VAS 2. sa	2.00 (0.00-4.00)	2.00 (1.00-4.00)	0.682
VAS 6. sa	2.00 (0.00-4.00)	1.00 (0.00-3.00)	0.637
VAS 24. sa	1.00 (0.00-3.00)	1.00 (0.00-3.00)	0.688

Değerler medyan (min-maks) olarak verilmiştir. VAS: visual analog skalası; GA: genel anestezi; GEA: genel epidural anestezi; min: minimum; maks: maksimum

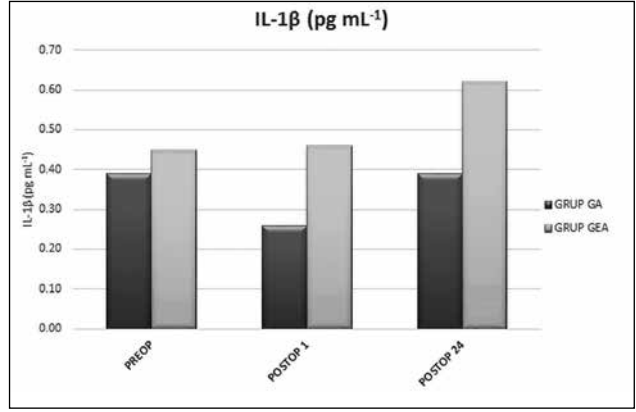
Tablo 4. Gruplara göre serum sitokinlerinin değerleri

pg ml ⁻¹	Grup GA (n=29)	Grup GEA (n=29)	p
TNF-α			
Preoperatif	7,16 (1,72-23,66)	5,4 (0,84-14,09)	0,06
Postoperatif 1. sa	7,29 (2,71-22,39)	7,16 (1,06-26,21)	0,7
Postoperatif 24. sa	8,34 (2,7-23,09)	7,60 (0,40-35,67)	0,5
IL-1β			
Preoperatif	0,43 (0,02-7,37)	0,44 (0,05-2,71)	0,7
Postoperatif 1. sa	0,26 (0,04-10,45)	0,4 (0,01-8,13)	0,8
Postoperatif 24. sa	0,42 (0,04-12,22)	0,62 (0,01-9,44)	0,3
INF-γ			
Preoperatif	0,7 (0,15-1,62)	0,75 (0,37-2,41)	0,7
Postoperatif 1. sa	0,9 (0,15-5,44)	0,88 (0,42-4,58)	0,6
Postoperatif 24. sa	0,82 (0,17-2,81)	0,90 (0,24-4,59)	0,4

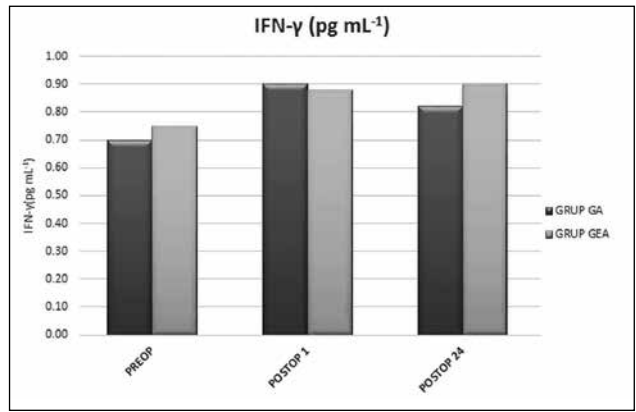
Değerler medyan (min-maks) olarak verilmiştir. GA: genel anestezi; GEA: genel epidural anestezi



Şekil 3. Gruplara göre serum TNF-α değerleri



Şekil 4. Gruplara göre serum IL1-β değerleri



Şekil 5. Gruplara göre serum INF-γ değerleri

Tartışma

Çalışmamızda radikal sistektomi operasyonunda iki farklı anestezi yöntemi olan GA + HKIVA ve kombine GEA + HKEA'nin sitokin düzeylerine etkilerini benzer bulduk. Bununla birlikte kombine GEA uyguladığımız hastaların intraoperatif remifentanil tüketimleri düşük, hemodinamik parametreleri stabil ve hastanede kalış süreleri daha kısaydı.

Onkolojik hastalarda kanser cerrahisinin tümör yayılımında en kırılgan dönemi oluşturduğu bilinmektedir. Bu süreçte hastalık genellikle cerrahi ile tamamen kontrol altına alınabilir, fakat ortama yayılan kanser hücreleri güçlü bir immün sistem tarafından temizlenemezse rezidü hücrelerin büyümesi ve mikrometastazlar kaçınılmaz olur (10). Cerrahiye reaksiyon olarak oluşan nöroendokrin stres yanıtı sonucunda hücrel immünite baskılanır, dokudan salgılanan pro-anjiyogenetik faktörlerden oluşan vasküler endotelial büyüme faktörü düzeyleri artar ve tümörle ilişkili anti-anjiyogenetik faktör seviyeleri azalır (11, 12). Cerrahiyle oluşan serum pro-inflamatuar/antiinflamatuar sitokin düzeylerinin değişimi pek çok çalışmada bildirilmiştir (13, 14). Helmy ve ark. (15) da anestezi ve cerrahinin plazma sitokin üretimine etkilerini araştırmış ve hücrel immünitenin büyük cerrahi müdahale geçiren hastalarda 3-10 gün kadar deprese olduğu göstermişlerdir. Biz çalışmamızda, kolon, prostat, serviks ve mesane tümör cerrahisinde yapılmış çalışmalarda önemli rol oynayan

proinflamatuar sitokinler olan TNF- α , IL-1 β ve IFN- γ 'nın radikal sistektomilerde postoperatif dönemde preoperatif döneme göre istatistiksel olarak anlamlı olmasa da artış gösterdiğini gözlemledik.

Anestezinin cerrahiden bağımsız olarak nötrofil, makrofaj, natural killer (NK) hücreleri ve dendritik hücrelerin fonksiyonlarını bozarak anjiyogenezi, enerji metabolizması, hücre proliferasyonu, apoptozis ve hücre migrasyonunu etkilediği bilinmektedir (16). İnhalasyon ajanları adrenerjik aktiviteyi ve hücre içi kalsiyum konsantrasyonunu, sitokin üretimini ve postoperatif dönemde immün modülasyonu etkilerler (14). Biz çalışmamızda anestezi idamesinde inhalasyon ajanı kullanmayı tercih ettik ve her iki grupta da desfluran uyguladık. Woo ve ark. (17) göğüs kanseri operasyonu geçiren hastalarda propofolun desflurana oranla lökosit ve tümör hücrelerinin yayılımına defans oluşturan NK hücrelerinin sayısında azalma meydana geldiğini bildirmişlerdir. Sofra ve ark. (2) radikal sistektomilerde ve majör açık cerrahilerde hem TIVA hem de sevofluran anestezisinin etkilerinin benzer olduğunu bildirmişlerdir. Tüm bu çalışmalar göz önüne alındığında mesane tümör cerrahisinde anestezi idamesinde inhalasyon ajan kullanımının güvenli olduğu söylenebilir.

Cerrahiye stres cevap sempatik sinir sistemindeki β adrenerjik stimülasyon ve onun sonucunda katekolamin, prostoglandinlerin salınımı ve hipotalamo-hipofizer aksın glukokortikoid üretimi ile sonuçlanır. NK hücrelerinin azalmasıyla birlikte Th1/Th2 hücre oranları bozulur ve plazma Th2 sitokin üretimi artar. Rejyonel anestezi hem afferent duysal blok hem de efferent sempatik blok yaparak cerrahiye stres cevabı azaltır. Ayrıca intraoperatif dönemde analjezik etki nedeniyle opioid tüketimini azaltarak immün sistemi olumlu yönde etkileyebilir (10). Biz de çalışmamızda kombine GEA uyguladığımız hastalarda intraoperatif remifentanil tüketimini anlamlı düzeyde düşük bulduk.

Literatür araştırmamıza göre bizim çalışmamız radikal sistektomi operasyonlarında GA ve kombine GEA'nin serum sitokin düzeyleri üzerine etkisini araştıran tek çalışmadır. Özellikle mesane tümörleri sıklıkla kronik inflamasyon zemininde gelişen akut inflamasyon atakları ile tetiklendiğinden zaten bozulmaya meyilli olan sitokin dengesinin korunması önem taşımaktadır.

Onkolojik cerrahi girişimlerinin her birinde farklı tümörlere spesifik sitokin türlerinin ortama salındığı bilinmektedir. Proinflamatuar sitokinlerden olan TNF- α ve IL1 β tümör hücrelerini infiltre eden lökositlerden salgılanır, sinyal transdüserlerini ve transkripsiyon protein 3 aktivatörlerini aktive ederek immünsupresyon ve tümör hücre proliferasyonuna neden olmaktadır (3, 4). Çeşitli kanser türlerinde GA ve kombine GEA altında radikal rezeksiyon geçiren hastalarda IL-1 β en çok araştırılan sitokinlerin başında gelmektedir. Over ve servikal tümör cerrahilerinde serum IL-1 β kombine GEA uygulanan grupta postoperatif dönemde anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (18, 19) Gastrik kanser cerrahisinde Kun ve ark. (9) epidural anestezinin postoperatif erken dönemde protümörojenik IL-1 β ve IL-6 düzeylerini genel anesteziye göre anlamlı düzeyde azalttığını perioperatif immün fonksiyonların korunduğunu bildirmiştir.

Zao ve ark. (20) ise TNF- α , IL-6, IL-8 düzeylerini kombine GEA grubunda anlamlı derecede düşük bulmuşlar ve bu anestezi yönteminin çok daha az stres yanıt oluşturarak immün fonksiyonları koruduğunu söylemişlerdir. TNF- α ekspresyonu özellikle progresyon gösteren ve büyük mesane tümörlerinin varlığında önemlidir ayrıca rekürans ile de ilişkili bulunmuştur (21). Th1 hücrelerinden salgılanan bir proinflamatuar sitokin olan IFN- γ ise makrofaj aktivasyonu yaparak immün cevap oluşturur ve diğer ikisinden farklı olarak antitümörojenik rol oynar. Mesane kanserleri ve IFN- γ ilişkisini gösteren bir literatür bilgisi olmamasına rağmen kolorektal kanserler, melanom ve pankreas kanserleri gibi pek çok kanser türünde iyi prognoz ile ilişkili bulunmuştur. Pek çok farklı çalışmada kanser cerrahisi geçiren kombine GEA uygulanan hastalarda genel anestezi ile karşılaştırıldığında serum IFN- γ düzeyleri yüksek bulunmuştur (18, 22). Bizim çalışmamızda kombine GEA + HKEA uyguladığımız grupta hem postoperatif 1. hem de 24. saatlerde TNF- α , IL1- β , IFN- γ düzeylerinde yukarıda bahsedilen çalışmalardan farklı olarak genel anestezi + HKIVA grubuyla benzer bulundu. Bizim bulgularımıza benzer olarak, Siekman ve ark. (23) da kolorektal cerrahi geçiren hastalarda yaptıkları çalışmada torakal epidural analjezinin, IV analjeziyle karşılaştırıldığında TNF- α , IL1- β , IFN- γ düzeylerine etkilerini benzer bulmuş ve üstünlüğü olmadığını bildirmiştir.

Postoperatif dönemde yetersiz ağrı tedavisi sadece emosyonel stres oluşturmakla kalmaz aynı zamanda otonom sinir sistemini uyarak epinefrin, kortizol gibi hormonların yanı sıra çeşitli inflamatuvar sitokinleri de salgılatır. İntraoperatif dönemde başlayan analjezinin postoperatif dönemde de devam etmesi önemlidir. Postoperatif epidural analjezinin immün sistem üzerine etkileri ile ilgili çelişkili çalışmalar mevcuttur. Volk ve ark. (24) spinal cerrahide sadece postoperatif dönemde HKEA uygulanmasının serum sitokin düzeylerini (IL-6, IL-8, IL-10) etkilemediğini söylerken. Ezhevskaya ve ark. (25) ise postoperatif epidural lokal anestezik infüzyonunun, sistemik opioidler ile kıyaslandığında dolaşımdaki proinflamatuar sitokinlerinden olan IL-1 β , IL-6 ve IL-10 düzeylerinde anlamlı düşüş oluşturduğunu göstermişlerdir. Hong ve ark. (26) da HKEA'nin radikal prostektomi vakalarında postoperatif stres cevabı baskıladığını bildirmişlerdir.

Opioidlerin hücrel ve hümoral immüniteye periferik ve santral mekanizmalarla inhibitör etkileri olduğu uzun yıllardır bilinmektedir. Bu ajanların kanser hücrelerinin migrasyon ve invazyonuna etki etmediği, azalttığı ya da arttırdığına dair farklı görüşler bildiren çalışmalar vardır. Abdominal histektomilerde yapılan bir çalışmada HKIVA ile uygulanan morfinin bir proinflamatuar sitokin olan IL-6 düzeyini azalttığı bir anti-inflamatuar sitokin olan IL-10 düzeyini yükselttiği bildirilmiştir (27).

Bizim çalışmamızda postoperatif dönemde hastaların ağrıları değerlendirildiğinde hem IV morfin hem de epidural analjezi uyguladığımız her iki grupta da tüm zamanlarda VAS değerleri 4'ün altındaydı. Bu bize her iki yöntemde etkin bir analjezi sağladığını düşündürmektedir. Her iki grupta da serum sitokin düzeylerinin benzer bulunması bu etkin analjezi

ile açıklanabilir. Postoperatif ağrı kontrolü zaten stres cevabı baskılayarak sitokin balansını düzenleyeceğinden opioidlerin istenmeyen etkileri maskelenecektir. Böylece her iki analjezi yönteminin de radikal sistektomi hastalarında immün sisteme etkilerinin benzer olduğunu söyleyebiliriz.

Sonuç

Serum sitokin seviyeleri açısından iki anestezi yönetimi arasında fark görmesek de narkotik analjezik tüketimlerinin düşük olması ve kısa hastane kalış süreleri açısından kombine GEA + HKEA'nin GA + HKIVA 'ye göre daha avantajlı olduğunu düşünmekteyiz.

Etik Komite Onayı: Bu çalışma için etik komite onayı İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden alınmıştır.

Hasta Onamı: Yazılı hasta onamı bu çalışmaya katılan hastalardan alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir – M.S.K., O.M., K.P.; Tasarım – M.S.K., H.Ş.Ç., O.M.; Denetleme – K.P., M.S.K.; Kaynaklar – M.S.K., S.A.U., K.P.; Malzemeler – H.Ş.Ç., S.A.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi – O.M., M.S.K.; Analiz ve/veya Yorum – M.S.K., K.P.; Literatür Taraması – M.S.K., O.M.; Yazıyı Yazan – M.S.K., O.M.; Eleştirel İnceleme – K.P., H.Ş.Ç.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: İstanbul Üniversitesi, Bilimsel Araştırma Projeleri biriminden 7/12/2016 tarih ve 22634 no'lu proje desteği alınmıştır.

Ethics Committee Approval: Ethics committee approval was received for this study from the ethics committee of İstanbul University İstanbul School of Medicine.

Informed Consent: Written informed consent was obtained from patients who participated in this study.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept – M.S.K., O.M., K.P.; Design – M.S.K., H.Ş.Ç., O.M.; Supervision – K.P., M.S.K.; Resources – M.S.K., S.A.U., K.P.; Materials – H.Ş.Ç., S.A.; Data Collection and/or Processing – O.M., M.S.K.; Analysis and/or Interpretation – M.S.K., K.P.; Literature Search – M.S.K., O.M.; Writing Manuscript – M.S.K., O.M.; Critical Review – K.P., H.Ş.Ç.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The study was supported by the İstanbul University Scientific Research Projects Coordination Unit (IU-BAP) (Project number: 22634, 7/12/2016).

Kaynaklar

1. Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, Inflammation and Cancer. *Cell* 2010; 140: 883-99. [CrossRef]
2. Sofra M, Fei CP, Fabrizi L, Marcelli ME, Claroni C, Gallucci M, et al. Immunomodulatory effects of total intravenous and balanced inhalation anesthesia in patients with bladder cancer undergoing elective radical cystectomy: preliminary results. *J Exp Clin Cancer Res* 2013; 32: 2-8. [CrossRef]
3. Yu H, Pardoll D, Jove R. STATs in cancer inflammation and immunity: a leading role for STAT3. *Nat Rev Cancer* 2009; 9: 798-809. [CrossRef]

4. Sethi G, Shanmugam MK, Ramachandran L, Kumar AP, Tergaonkar V. Multifaceted link between cancer and inflammation. *Biosci REP* 2012; 32: 1-15. [CrossRef]
5. Galon J, Costes A, Sanchez-Cabo F, Kirilovsky A, Mlecnik B, Lagorce-Pages C, et al. Type, density and location of immune cells within human colorectal tumors predict clinical outcome. *Science* 2006; 313: 1960-4. [CrossRef]
6. Laghi L, Bianchi P, Miranda E, Balladore E, Pacetti V, Grizzi F, et al. CD3+ cells at the invasive margin of deeply invading (p T3-T4) colorectal cancer and risk of post-surgical metastasis: a longitudinal study. *Lancet Oncol* 2009; 10: 877-84. [CrossRef]
7. Satyam A, Singh P, Badjatia N, Seth A, Sharma A. A disproportion of TH1/TH2 cytokines with predominance of TH2, in urothelial carcinoma of bladder. *Urol Oncol* 2011; 29: 58-65. [CrossRef]
8. Kurosawa S. Anesthesia in patients with cancer disorders. *Curr Opin Anaesthesiol* 2012; 25: 376-84. [CrossRef]
9. Kun L, Tang L, Wang J, Yang H, Ren J. Effect of combined general/epidural anesthesia on postoperative NK cell activity and cytokine response in gastric cancer patients undergoing radical resection. *Hepatogastroenterology* 2014; 61: 1142-7.
10. David BB. Anaesthesia in cancer surgery: can it affect cancer survival. *Curr Clin Pharmacol* 2016; 11: 4-20. [CrossRef]
11. Zetter Br. Angiogenesis and tumour metastasis. *Annu Rev Med* 1998; 49: 407-24. [CrossRef]
12. Antoni MH, Lutgendorf SK, Cole SW, Dhabhar FS, Sephton SE, McDonald PG, et al. The influence of bio-behavioral factors on tumour biology: pathways and mechanisms. *Nat Rev Cancer* 2006; 6: 240-8. [CrossRef]
13. Biki B, Mascha E, Moriarity DC, Fitzpatrick JM, Sessler DI, Buggy DJ. Anesthetic technique for radical prostatectomy surgery affects cancer recurrence: a retrospective analysis. *Anesthesiology* 2008; 109: 180-7. [CrossRef]
14. Hsing CH, Wang JJ. Clinical implication of perioperative inflammatory cytokine alteration. *Acta Anaesthesiol Taiwan* 2015; 53: 23-8. [CrossRef]
15. Helmy SAK, Wahby MAM, El-Nawaway M. The effect of anesthesia and surgery on plasma cytokine production. *Anaesthesia* 1999; 54: 733-8. [CrossRef]
16. Buckley A, Mc Quaid S, Johnson P, Buggy DJ. Effects of anesthetic technique on the natural killer cell anti-tumour activity of serum from women undergoing breast cancer surgery: a pilot study. *Br J Anaesth* 2014; 113: 56-62. [CrossRef]
17. Woo HJ, Baik HJ, Kim CH, Chung RH, Kim DY, Lee GY, et al. Effect of propofol and desflurane on immune cell populations in breast cancer patients: A randomized trial. *J Korean Med Sci* 2015; 30: 1503-8. [CrossRef]
18. Li JM, Shao JL, Zeng WJ, Liang LB. General/epidural anesthesia in combination preserves NK cell activity and affects cytokine response in cervical carcinoma patients undergoing radical resection: A cohort prospective study. *Eur J Gynaecol Oncol* 2015; 36: 703-7.
19. Dong H, Zhang Y, Xi H. The effects of epidural anesthesia and analgesia on natural killer cell cytotoxicity and cytokine response in patients with epithelial ovarian cancer undergoing radical resection. *J Int Med Res* 2012; 40: 1822-9. [CrossRef]
20. Zao J, Mo H. The impact of different anesthesia methods on stress reaction and immune function of patients gastric cancer during peri-operative period. *J Med Assoc Thai* 2015; 98: 568-73.
21. Feng CC, Wang PH, Ding Q, Guan M, Zhang YF, Jiang HW, et al. Expression of pigment epithelium-derived factor and tumor necrosis factor-alpha is correlated in bladder tumor and is related to tumor angiogenesis. *Urol Oncol* 2013; 32: 241-6. [CrossRef]

22. Xu Y, Sun Y, Chen H, Wang Y, Wang GN. Effects of two different anesthetic methods on cellular immunity of patients after liver cancer resection. *J Biol Regul Homeost Agents* 2016; 30: 1099-106.
23. Siekman W, Eintrei C, Magnuson A, Sjölander A, Matthiesen P, Myrelid P, et al. Surgical and not analgesic technique affects postoperative inflammation following colorectal cancer surgery: a prospective, randomised study. *Colorectal Dis* 2017: DOI 10.1111/codi.13643.
24. Volk T, Schenk M, Voigt K, Tohtz S, Putzier M, Kox WJ. Postoperative epidural anesthesia preserves lymphocyte, but not monocyte, immune function after major spine surgery. *Anesth Analg* 2004; 98: 1086-92. [\[CrossRef\]](#)
25. Ezhevskaya A, Mlyavykh SG, Anderson G. Effects of continuous epidural anesthesia and postoperative epidural analgesia on pain management and stress response in patients undergoing major spinal surgery. *Spine Surgery* 2013; 38: 1324-30.
26. Hong JY, Yang SC, Yi J, Kil HK. Epidural ropivacaine and sufentanil and the perioperative stress response after a radical retropubic prostatectomy. *Acta Anaesthesiol Scand* 2011; 55: 282-9. [\[CrossRef\]](#)
27. Kim MH, Hahm TS. Plasma levels of interleukin-6 and interleukin-10 are affected by ketorolac as an adjunct to patient-controlled morphine after abdominal hysterectomy. *Clin J Pain* 2000; 17: 72-7.