

Sevofluran ve Desfluran Anestezisi Altında Plazma İmmünglobulin ve Kompleman Sisteminin Değerlendirilmesi

COMPARATIVE EFFECTS OF SEVOFLURANE AND DESFLURANE ANESTHESIA ON PLASMA IMMUNOGLOBULINS AND COMPLEMENTARY SYSTEM

Dr. Çetin KAYMAK,^a Dr. Ayşe ONGUN ÖZCAN,^b Ayfer DAİ ÖZİŞİK,^c
Dr. Filiz TÜMER,^b Esra KARAKOÇ,^c Dr. Suna AKIN TAKMAZ,^b Bayazıt DİKMEN^d

^aAnesteziyoloji ve Reanimasyon AD, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, KIRIKKALE

^bAnesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, ^cMikrobiyoloji Kliniği, Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi,

^dAnesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ANKARA

Özet

Amaç: Anestezik ajanların, immün yanıtları ve direnç mekanizmalarını hem doğrudan hem de anestezi ve cerrahiye stres cevap hormonları aracılığıyla etkilediği bilinmektedir. Çalışmamızda açık kolesistektomi geçirecek vakalarda, sevofluran ve desfluran ile anestezi uygulamalarında plazma immünglobulin ve kompleman sisteminin değerlendirilmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntemler: ASA I-II grubuna ait 20-40 yaş arasındaki açık kolesistektomi yapılan 30 olguda çalışıldı. Hastalar rasgele iki gruba ayrıldı. Grup I'deki olgulara sevofluran (%1-3); grup 2'deki olgulara desfluran (%3-5) anestezisi uygulandı. Her iki gruba 2 L/dk ve %50 N₂O+O₂ kullanıldı. Hastalardan, operasyon öncesinde (I), intraoperatif 30. dakikada (II) ve postoperatif 24. saatte (III) immün parametrelerin incelenmesi amacıyla venöz kan örnekleri alınarak plazma IgG, IgM, IgA ve kompleman 3 (C₃) ve kompleman 4 (C₄) düzeyleri ölçüldü. İstatistiksel analiz olarak, gruplar arası karşılaştırmada Kruskal Wallis varyans analizi ve grup içi verilerin karşılaştırılmasında Wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek testi kullanıldı. P<0.05 değeri anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Her iki grup arasında ve grup içi değerlendirmelerde plazma IgG, IgA, IgM, C₃ ve C₄ değerleri arasında anlamlı fark izlenmedi.

Sonuç: Çalışmamızda, potent inhalasyon ajanlarından desfluran ve sevofluran ile elektif cerrahi anestezisi uygulamasında intraoperatif ve postoperatif 24. saatlerde plazma immünglobulin ve kompleman sisteminin etkilenmediği sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler: Sevofluran; desfluran; immün sistem

Türkiye Klinikleri J Anest Reanim 2006, 4:110-115

Abstract

Objective: Anesthetic agents affect immune response and immune defence mechanisms both directly and by the stress hormones triggered by anesthesia and surgery. In this study, we aimed to assess the plasma immunoglobulins and complementary system in patients scheduled for open cholecystectomy under desflurane or sevoflurane anesthesia.

Material and Methods: 30 patients, ASA I-II status, aged 20-40, undergoing open cholecystectomy surgery were included in the study. Patients were randomized into 2 groups. Desflurane (3-5%) and sevoflurane (1-3%) were given to patients in Group I and II, respectively. Desflurane and sevoflurane were given in 50% N₂O+O₂ at 2 lt/min flow. Venous blood samples were collected from patients preoperatively, at intraoperative 30th min and postoperative 24th hour to measure plasma IgG, IgM, IgA, Complement 3 (C₃) and Complement 4 (C₄). For statistical analysis, Kruskal Wallis variance analysis were used for comparisons between groups and Wilcoxon paired two tests were used for comparison within groups.

Results: There was no significant difference between and within groups when IgG, IgM, IgA, C₃ and C₄ were compared.

Conclusion: We concluded that, plasma immunoglobulins and complementary system are not affected by desflurane and sevoflurane anesthesia at intraoperative and postoperative 24th hour in surgery patients.

Key Words: Sevoflurane; desflurane; immune system

Geliş Tarihi/Received: 27.04.2006 **Kabul Tarihi/Accepted:** 17.07.2006

TARK 2004 Kongresi'nde poster bildirisi olarak sunulmuştur.

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. Çetin KAYMAK
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD, KIRIKKALE
cetinkaymak@yahoo.com

Copyright © 2006 by Türkiye Klinikleri

Anestezi ajanlarının hem doğrudan hem de anestezi ve cerrahiye karşı oluşan stres hormonları aracılığıyla immün yanıtları ve direnç mekanizmalarını etkilediği bilinmektedir. Bu değişiklikler vücudun genel fizyolojik cevabı ve cerrahinin büyüklüğüne bağlı olmakla beraber,

hasta yaşı, sağlık durumu ve kan transfüzyonlarına bağlı olarak değişebilir.¹ Genel olarak cerrahiye olan immün cevabın vücut defansında, yara iyileşmesinde ve dokulara karşı antikör oluşumunun önlenmesinde faydalı olduğu bilinmektedir.^{2,3} Bu nedenle anestezi ajanları, spesifik ve non spesifik immün sistem üzerine olan etkileriyle postoperatif dönemde enfeksiyonlara karşı immün ve inflamatuvar yanıtı değiştirerek enfeksiyon gelişimini etkileyebilmektedir. Buna karşın bu değişikliklerin klinik önem açısından, hasta morbidite ve mortalite üzerine olan etkileri kesinlik kazanmamıştır.

İnhalasyon anestezi ajanları altında cerrahi stres cevabının, nötrofil adheransında, mobilizasyonunda ve spontan migrasyonunda azalma,⁴ total mononükleer fagositoz ve fibronektin kapasitesinde depresyon,⁵ monosit ve lenfosit hücre aktivitesinde doza bağlı inhibisyonuna neden olduğu saptanmıştır.⁶

Serum immünglobulinleri (Ig), antijenik uyarı sonucu plazma hücrelerine dönüşerek gelişimini tamamlayan lenfoblastoid B hücreleri tarafından spontan olarak üretilirler ve temel fonksiyonları antijenle bağlanmalarıdır. Molekül ağırlıkları, elektrik yükleri ve aminoasit yapıları gibi serum elektroforezinde yüklerine göre değişik bölgelere göç ederler.⁷ Kompleman sisteminin biyolojik fonksiyonları arasında ozmotik lizis, opsonizasyon, kemotaksis ve immün sistem komponentlerinin kandan temizlenmesi sayılmaktadır. Kompleman 3 (C₃) sistemi, bakteriyel enfeksiyonların opsonizasyonu ve fagositozla mikroorganizmaların öldürülmesinde görev alırken; kompleman 4 (C₄) sistemi ise özellikle immün komplekslerin eritilmesi ve dolaşımdan temizlenmesinde görev almaktadır.⁸

Çalışmamızda potent inhalasyon anestezi ajanlarından olan desfluran ve sevofluran anestezi uygulanmış hastalarda, plazma IgG, IgM, IgA, C₃ ve C₄ seviyeleri incelenerek anestezi ajanlarının immün ve kompleman sistemi üzerine olan etkilerinin araştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntemler

Hastane etik kurul izni ve hasta bilgilendirilmiş olur formu alındıktan sonra, elektif kolesistektomi planlanan, 20-60 yaşları arasında, ASA I-II

grubu 30 hasta dahil edildi. İmmün ve endokrin sistem patolojisi olan, malignansi, immün süpresif tedavi alan, kronik inflamatuvar hastalık, alkol ve sigara alışkanlığı, alerji hikayesi olan ve ilaç kullanan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Operasyonun neden olabileceği emosyonel stres cevabı azaltmak amacıyla hastalara premedikasyon olarak operasyondan 45 dakika önce midazolam 5 mg i.m. olarak uygulandı. Ameliyathaneye alınan hastalara EKG, pulse oksimetre (SpO₂) ve noninvaziv arter basıncı ve kapnografi monitorizasyonu uygulandı. Hastalara intravenöz kanül yerleştirildi ve preoperatif değerlendirme için kan örneği alınarak %0.09 NaCl infüzyonuna başlandı. Hastalar, kullanılan inhalasyon ajanına göre randomize olarak iki gruba ayrıldı. Grup I (sevofluran, n= 15) ve Grup II (desfluran, n= 15). Her iki grupta genel anestezi uygulaması öncesi anestezi induksiyonu 7mg/kg tiyopental ve 1 µg/kg fentanil ile sağlandı. İndüksiyonu takiben 0.1 mg/kg vekuronyum verilerek trakeal entübasyon yapıldı. S/5 Datex-Ohmeda anestezi cihazı ile Grup I'deki olgulara 2 L/dk sevofluran (%1-3) ve %50 N₂O + %50 O₂ anestezi uygulanırken; Grup II' deki olgulara 2 L/dk desfluran (%4-6) ve %50 N₂O + %50 O₂ anestezi uygulandı. Hastaların anestezi derinliği, Bispectral İndex (BİS) 40-60 arasında olacak şekilde sağlandı. Vital bulgular, kalp hızı (KH), ortalama arter basıncı (OAB), pulse oksimetre (SpO₂) ölçümleri, intraoperatif 15, 30, 60 ve 90. dakikalarda kaydedildi. Cerrahi sonunda, hastalara atropin 0.015 mg/kg ve neostigmin 0.02 mg/kg iv verilerek kas gevşemesi antagonize edildi.

Hastalardan, operasyon öncesinde (I. Evre), intraoperatif 30. dakikada (II. Evre) ve postoperatif 24. saatte (III. Evre) immün parametrelerin incelenmesi amacıyla venöz kan örnekleri alındı. Kan parametrelerinin ölçümünde IgG, IgM, IgA, C₃ ve C₄ nefelometrik yöntemle ölçüldü. Referans değerleri, plazma IgG: 751-1560 mg/dL; IgM: 46-304 mg/dL; IgA: 82-453 mg/dL; C₃: 79-152 mg/dL; C₄: 16-38 mg/dL olarak alındı.

Verilerin istatistiksel incelenmesinde; gruplar arası cinsiyet farklılığının değerlendirilmesinde Yates düzeltmeli ki-kare testi, gruplar arası diğer

verilerin karşılaştırılmasında Kruskal Wallis Varyans Analizi kullanıldı. Grup içi verilerin incelenmesinde ise, Wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek testi kullanıldı. $P < 0.05$ anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular

Hastalara ait demografik veriler arasında yaş, cinsiyet, ağırlık, boy, anestezi ve ameliyat süreleri açısından her iki grup arasında istatistiksel farklılık bulunmadı (Tablo 1). İntraoperatif dönemde KH, OAB ve SpO₂ değerleri arasında grup içi ve gruplar arası fark saptanmadı. Her iki grupta, intraoperatif KH, 86.6 ± 6.3 ile 82.8 ± 8.4 atım/dakika (ort \pm SS); OAB, 110.7 ± 5.4 ve grup II de 90.3 ± 7.6 mmHg (ort \pm SS) düzeyleri arasında seyretti Her iki gruptaki SpO₂ değerleri ise $\%98 \pm 1.5$ ile $\%99.9 \pm 1.1$ (ort \pm SS) arasında izlendi.

Tablo 1. Hastalara ait demografik değerler (ort \pm SS).

	Grup I (n=15)	Grup II (n=15)
Cinsiyet (E/K)	8/7	10/5
Yaş (yıl)	40.56 ± 7.1	42.48 ± 1.23
Ağırlık (kg)	64.55 ± 27.18	74.20 ± 12.13
Boy (cm)	150.5 ± 50.1	164.10 ± 20.01
Anestezi süresi (dk)	110.10 ± 50.1	100.50 ± 12.64
Ameliyat süresi (dk)	95.55 ± 28.01	89.61 ± 23.95

Tablo 2. Sevofluran grubuna ait ortalama değerler (mg/dL) (ort \pm SS).

	IgG	IgA	IgM	C ₃	C ₄
1. Evre	1343.33 ± 348.63	198.57 ± 91.66	139.70 ± 62.19	125.92 ± 36.46	23.77 ± 10.58
2. Evre	1216.93 ± 243.98	266.38 ± 79.53	119.86 ± 48	107.06 ± 28.46	20.68 ± 9.28
3. Evre	1170.93 ± 256.25	179.82 ± 75.78	120.80 ± 48.32	114.3 ± 33.03	21.8 ± 9.24

Tablo 3. Desfluran grubuna ait ortalama değerler (mg/dL) (ort \pm SS).

	IgG	IgA	IgM	C ₃	C ₄
1. Evre	1367 ± 436.87	237.22 ± 143.87	127.88 ± 89.56	126.67 ± 33.33	21.89 ± 5.5
2. Evre	1280.93 ± 357.13	217.54 ± 113.33	120.53 ± 64.46	121.84 ± 28.80	20.98 ± 3.96
3. Evre	1148.26 ± 264.09	197.96 ± 95.65	122.22 ± 71.16	128.16 ± 34.08	22 ± 6.45

Grup I (Sevofluran)'e ait IgG, IgA, IgM, C₃ ve C₄ değerleri grup içi incelendiğinde, anlamlı farklılık tespit edilmedi (Tablo 2). Benzer olarak, Grup II (Desfluran)'de de grup içi değerleri arasında farklılık yoktu (Tablo 3). Parametrelerin, her iki grup arası değerlendirilmesinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi.

Tartışma

Anestezi ajanlar ve cerrahi travmanın, immün sistem hücre fonksiyonlarını etkilediği bilinmektedir.⁹ İnhalasyon anesteziğinin moleküler yapılarındaki ya da klinik etki mekanizmalarındaki farklılıklarından dolayı immün yanıt değiştirilebilmektedir. Anestezi uygulamalarından sonra lökosit dağılımının ve lökosit kemotaktik migrasyonunun doza bağlı olarak deprese olduğu tespit edilmiştir.⁴⁻⁶ Halotan anesteziğinin uygulandığı cerrahi vakalarda postoperatif 7 gün boyunca lökosit kemotaksik etki yeteneğinde baskılanma geliştiği ancak bu durumun anestezi konsantrasyonları ve anestezi süresi ile ilişkili olarak reversibl olduğu bildirilmiştir.⁴ Moudgil ve ark.¹⁰ halotan, izofluran ve enfluran anestezi altında lökosit kemotaksisinin inhibe edildiğini göstermişlerdir.

Anestezi ajanlar tarafından fagositik aktivitenin deprese olması, plazma fibronektin konsantrasyonlarında azalmayla ilişkilendirilmiştir.^{5,11} Ek olarak halotan ve enfluran anestezi altında bakterisidal aktivitede azalma tespit edilmiştir.^{12,13}

Anestezik ajanlar, retiküloendotelial sistemden alınan makrofajlarda deneysel olarak fagositotik aktivitede azalma oluşturmaktadırlar.¹⁴ İzofluran anestezisi altında, alveoler makrofajların fagositoz ve mikrobisidal fonksiyonlarının, klinik konsantrasyonlarda doz bağımlı olarak deprese olduğu bildirilmiştir.¹⁵ Yeni jenerasyon inhalasyon anestezisi olan sevofluran anestezisi sonrasında makrofaj fonksiyonu ve lenfoproliferatif yanıtın korunduğu gösterilmiştir.¹⁶

Cerrahi ve anestezi altında natürel killer aktivitesi halotan, enfluran ve N₂O uygulamalarında, konsantrasyona bağlı ve reversibl olarak azalmaktadır.^{17,18} Halotan ve enfluran, nötrofil fonksiyonunu deprese ettiğini; ancak izofluranın nötrofil fonksiyonlarını minimal etkilediğini gösteren pek çok çalışma bulunmaktadır.¹⁹⁻²¹ Sevofluran ve izofluran anesteziklerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada izofluran lenfotoksitesinin daha fazla olduğu, lenfositlerde apoptoza ve lenfopeniye yol açtığı izlenmiştir.²² Bir başka çalışmada ise sevofluran anestezisi ile lökositlerin total sayısının değişmediği ancak dolaşan nötrofillerin azalması, lenfositlerin arttığı gözlenmiş, yüksek konsantrasyonlarda uygulanan sevofluran anestezisinin lökosit dağılımını değiştirdiği sonucuna varılmıştır. Buna karşın izofluran anestezisiyle lökosit ve nötrofil yüzdesinde artış ve lenfosit yüzdesinde azalma tespit edilmiştir.²³

T ve B hücre fonksiyonlarının incelendiği çalışmalarda, halotan anestezisinin ve cerrahinin hem lenfosit hem de blastogenezis depresyonu oluşturarak T ve B hücre sayılarını belirgin ölçüde azalttığı gösterilmiştir. Özellikle B hücre sayısında ve cevabındaki azalma yaş ile belirgin ölçüde korelasyon göstermektedir.^{24,25} Tosun ve ark.²⁶ 30 anesteziyolog üzerinde yaptıkları çalışmalarında, Ig A, E, G ve M düzeylerinin, kontrol grubundaki bireylere benzerlik gösterdiğini tespit etmişlerdir. Aynı çalışmada, kişisel immünohematolojik parametreler, çalışma süreleri ve yaşa bağlı olarak B ve T lenfosit fonksiyonlarında değişiklik olabileceği vurgulanmıştır. Deneysel hayvan modelinde, halotan anestezisi uygulanan sıçanlarda anestezi sonrası azalmış antikör sentezi saptanmıştır.²⁷ Peri ve postoperatif dönemde hemodilüsyon, eks-

travasküler doku içerisine protein kaybı ve immünglobulin tüketimi nedeniyle serum Ig, transferrin, albümin ve haptoglobulin sentez ve kapasitelerinde geçici düşme gerçekleşmektedir. Bu durum postoperatif ilk iki günde belirgin olmakta ve immünglobulinlerin biyolojik yarı ömürleri uzayabilmektedir.²⁸ Postoperatif dönemde Ig seviyelerindeki azalmalar anestezi şekli ve süresinden çok cerrahi travmanın şiddetine bağlanmaktadır. Periferik kanda sentezlenen ve sekrete edilen Ig miktarının hem açık kalp cerrahisi sonrasında hem de IgG, IgM ve IgA'nın poliklonal hücre kültürlerindeki üretimini de azaldığı bildirilmiştir.²⁹ Bu nedenle anestezi uygulamaları sonrasında, konakçı savunma mekanizmasının etkilenmesi sonucu enfeksiyonlara bağlı morbidite ve mortalitede artış olabilmektedir. Cullen ve ark.³⁰ sıçanlarda halotana maruziyet sonucunda B lenfosit hücrelerinin deprese olduğunu ve immünglobulin düzeylerinin 3 gün boyunca düşük seyrettiğini tespit etmişlerdir. İmmünglobulin ve kompleman değerlerinin incelendiği bir çalışmada da enfluran anestezisinin nötrofil fonksiyonlarında depresyon ve Ig düzeylerinde belirgin azalmaya yol açtığı gösterilmiştir.³¹ Bahadır ve ark.³² halotan, izofluran ve sevofluran anestezilerinin immünglobulinler üzerine etkilerini incelemişlerdir. Aynı çalışmada, erken postoperatif dönemde serum immünglobulin düzeyleri düşük bulunurken; postoperatif 24. saatteki IgA, IgG ve IgM düzeylerinde, kontrol değerlerine göre anlamlı farklılık tespit edilmemiştir. Çalışmamızda da non kardiyak major batın cerrahisinde sevofluran ve desfluran anestezisi altında, intraoperatif 30. dakika ve postoperatif 24. saat IgA, IgG ve IgM düzeyleri ile ve kontrol değerleri arasında fark bulunmamıştır.

Serum kompleman sistemi akut faz reaktifidir. Bu nedenle cerrahi travma ve enfeksiyon gibi inflamatuvar reaksiyonlar esnasında sentezleri artar. Kompleman aktivasyonu, inflamasyona karşı kompleks bir savunma mekanizmasında yer alarak, antijene karşı oluşan antikörlerin varlığına ya da yokluğuna bağlı değişiklik göstermektedir.^{1,2} Cerrahi ve anestezi altında yapılan çalışmalarda uygulanan anestezi tipi önem kazanmaktadır. Enfluran ve isofluran anestezisi ile postoperatif C₄ düzeyleri

değişmezken, C₃ düzeylerinde düşme gözlenmiştir.^{31,33} Şahin ve ark.³⁴ sevofluran ve total intravenöz anestezi (TİVA) uygulamalarının akut faz yanıtına etkilerini incelemiştir. Aynı çalışmada, propofol-alfentanil ile TİVA'da postoperatif 24. saatteki C₄ düzeyi değişmezken, C₃ düzeyi kontrol değerine göre anlamlı düşük bulunmuştur. Sevofluran grubunda ise kontrol ve 24. saat değerleri arasında fark tespit edilmemiştir. Çalışmamızda yeni jenerasyon inhalasyon anesteziklerinden sevofluran ve desfluran ile anestezi uygulamalarına bağlı olarak intraoperatif 30. dakika ve postoperatif 24. saatlerde, kontrol C₃ ve C₄ düzeyleri değişmemiştir.

Sonuç olarak, immunolojik savunma mekanizmalarının bütünlüğü cerrahi tipi, postoperatif enfeksiyon ve neoplastik cerrahi sonrası metastaz açısından oldukça önem taşımaktadır. Çalışmamızda, potent inhalasyon ajanlarından desfluran ve sevofluran ile elektif cerrahi anestezi uygulamasında intraoperatif ve postoperatif 24. saatlerde plazma immünglobulin ve kompleman sistemi üzerine olan etkisinin benzer olduğu görüşüne varılmıştır.

KAYNAKLAR

- Lennard TW, Shenton BK, Borzotta A, et al. The influence of surgical operations on components of the human immune system. *Br J Surg* 1985;72:771-6.
- Salo M. Effects of anaesthesia and surgery on the immune response. *Acta Anaesthesiol Scand* 1992;36:201-20.
- Stevenson GW, Hall SC, Rudnick S, Seleny FL, Stevenson HC. The effect of anaesthetic agents on the human immune response. *Anesthesiology* 1990;72:542-52.
- Moudgil GC, Pondya AR, Ludlow DJ. Influence of anaesthesia and surgery on neutrophil chemotaxis. *Can Anaesth Soc J* 1981;28:232-8.
- Löfström B, Schildt B. Reticuloendothelial function under general anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 1974;18:34-40.
- Procopio MA, Rassias AJ, De Leo JA. The in vivo effects of general and epidural anaesthesia on human immune function. *Anesth Analg* 2001;93:460-5.
- Dipadova F, Dipadova C, Rovagnati P, Tritapepe R. Appearance of spontaneously Ig secreting B cells in human peripheral blood after surgery. *Clin Exp Immunol* 1986;65:582-8.
- Hahn-Pederson J, Sorensen H, Kehlet H. Complement activation during surgical procedures. *Surg Gynecol Obstet* 1978;146:66-8.
- Sturrock JE, Nunu JF. Mytosis in mamalian cells during exposure to anaesthetics. *Anesthesiology* 1975;43:21-33.
- Moudgil GC, Gordon J, Forrest JB. Comparative effects of volatile anaesthetic agents and nitrous on human leukocyte chemotaxis in vitro. *Can Anaesth Soc J* 1984;31:631-7.
- Perttila J, Salo M, Peltola O. Effects of different plasma substitutes on plasma fibronectin concentration in patients undergoing abdominal surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1990;34:304-7.
- Welch WD, Zaccari J. Enflurane but not isoflurane inhibits neutrophils. *Anesthesiology* 1981;55:650-4.
- Welch WD. Inhibition of neutrophil cidal activity by volatile anesthetics. *Anesthesiology* 1986;64:1-3.
- Goldstein E, Munson ES, Eagle C, et al. The effect of anaesthetic agents on murine pulmonary bactericidal activity. *Anesthesiology* 1971;34:344-52.
- Koton N, Hashimoto H, Sessler DJ, Kikuchi A. Intraoperative modulation of alveolar macrophage functions during isoflurane and propofol anaesthesia. *Anesthesiology* 1989;70:1125-32.
- Elena G, Amerio N, Ferrero P, Bay ML, Valenti J, Colucci D, Puig NR. Effects of repetitive sevoflurane anaesthesia on immune response, select biochemical parameters and organ histology in mice. *Lab Anim* 2003;37:193-203.
- Woods GM, Griffiths DM. Reversible inhibition of natural killer cell activity by volatile anaesthetic agents in vitro. *Br J Anaesth* 1986;58:535-9.
- Brand JM, Kirchner H, Poppe C. The effects of general anaesthesia on human peripheral immune cell distribution and cytokine production. *Clin Immunopathol* 1997;83:190-4.
- Welch WD. Effect of enflurane, isoflurane and nitrous oxide on the microbicidal activity of human polymorph nuclear leukocyte. *Anesthesiology* 1984;61:188-92.
- Lieners C, Redl H, Schlog G, Hammerschmidt DE. Inhibition by halothane, but not by isoflurane of oxidative response to opsonized zymosan in whole blood. *Inflammation* 1989;13:621-30.
- Frowich D, Rothe G, Schwall B, et al. Effects of volatile anaesthetics on human neutrophil oxidative response to the bacterial peptide FMLP. *Br J Anaesth* 1997;78:718-23.
- Matsuoka H, Krusava S, Horinouchi T. Inhalation anaesthetics induce apoptosis in normal peripheral lymphocytes in vitro. *Anesthesiology* 2001;95:1467-72.
- Morisaki H, Aoyama Y, Shimada M, Ochiai K. Leukocyte distribution during sevoflurane anaesthesia. *Br J Anaesth* 1998;80:502-3.
- Mollitt DL, Marmer DJ, Steele RW. Age depended variation of lymphocyte function in postoperative child. *J Pediatr Surg* 1986;21:633-5.
- Mollitt DL, Steele RW, Marmer DJ, Gollody ES, Costas S. Surgically induced immunologic alteration in the child. *J Pediatr Surg* 1984;19:818-21.
- Tosun Z, Patroğlu T, Madenoğlu H, Boyacı A. Anesteziyolojilerde immün yanıtlar. *Türk Anest Rean Der Dergisi* 2003;31:274-8.

27. Margaria E, Marchiaro G, Nadali L. Changes in the antibody response with reference to prolonged treatment with local anaesthetics. *Acta Anaesthesiol Scand* 1996;21:610-3.
28. Rem J, Nielsen OS, Brandt MR, Kehlet H. Release mechanisms of postoperative changes in various acute phase proteins and immunoglobulins. *Acta Chir Scand* 1980;502:51-56.
29. Eskola J, Salo M, Viljanen MK, Ruuskanen O. Impaired B lymphocyte function during open heart surgery. Effects of anaesthesia and surgery. *Br J Anaesth* 1984;56: 333-8.
30. Cullen BF, van Belle G. Lymphocyte transformation and changes in leukocyte count: Effects of anaesthesia and operation. *Anesthesiology* 1975;43:563-9.
31. Salo M, Nissila M. Cell-mediated and humoral immune responses to total hip replacement under spinal or general anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 1990;34: 241-8.
32. Bahadır B, Başgöl E, Çeliker V, Karagöz H, Aypar Ü. Halotan, izofluran ve sevofluran anesteziyelerinin immün yanıtı etkisi. *Anestezi Dergisi* 2003;11:260-4.
33. Hashimoto H, Araki I, Sato T, Takagi Y, Hashimoto Y, Ishihara H, Matsuki A. Clinical study on total intravenous anaesthesia with droperidol, fentanyl and ketamine-12. Effects on plasma complement and immunoglobulin concentrations. *Masui* 1991;40:1838-42.
34. Şahin T, Baykara N, Özkan T, Toker K. Lararoskopik jinekolojik girişimlerde total intravenöz ve inhalasyon anesteziyelerinin akut faz yanıtı ve hemodinamiye etkileri. *Türk Anest Rean Cem Mecmuası* 2002;30: 382-7.