

## Laparoskopik ve açık kolesistektomide inflamatuvar ve nöroendokrin cevapların prospektif olarak incelenmesi

A prospective investigation of the inflammatory and neuroendocrine responses in laparoscopic and open cholecystectomy

Soykan Arıkan\*, Macit Koldas\*\*, Abdullah Başlı\*\*, Ahmet Kocakuşak\*\*\*, Yıldırım Dadük\*\*\*, Yasemin Döventaş\*\*

### Amaç:

Cerrahi girişim, inflamatuvar cevabı ortaya çıkaran bir çeşit travma olduğundan aynı cerrahi girişim amacına yönelik olarak uygulanan laparoskopik ve açık kolesistektomide oluşan farklı nöroendokrin ve inflamatuvar cevapların karşılaştırılması amaçlanmıştır.

### Durum Değerlendirmesi:

Son yıllarda daha çok tercih edilen laparoskopik yöntemin avantajını belirlemede travma ve stres altında organizmada ortaya çıkan cevapların anlaşılması gerekmektedir.

### Yöntem:

İki gruba ayrılan 20 hasta (I.Grup: açık kolesistektomi, II.Grup: laparoskopik kolesistektomi) prospektif olarak değerlendirildi. Tüm hastalarda ameliyat öncesi, ameliyat sonrası 4. ve 24. saatlerde adrenokortikotropik hormon (ACTH), kortizol, insülin, C-reaktif protein (CRP) ve interleükin-6 (IL-6) düzeyleri ölçüldü. İstatistik değerlendirmelerde grup içi çoklu analizler Friedman, gruplar arası ikili karşılaştırmalar Mann Whitney U testleri ile yapıldı. P=0,05 anlamlılık sınırı olarak kabul edildi.

### Bulgular:

Grup içi karşılaştırmalarda; I. grupta (Açık kese grubu) ACTH, kortizol, IL-6 düzeylerinde ameliyat öncesi ile ameliyat sonrası 4. ve 24. saatlerdeki değerler arasında istatistik olarak anlamlı fark bulundu. İnsülin ve CRP değerlerinde sadece ameliyat öncesi ile 24. saat değerleri arasında anlamlı fark mevcuttu. II. grupta (Kapalı kese grubu) ameliyat öncesi ile kortizol değerlerinde sadece 4. saat, insülin ve CRP'de sadece 24. saat, IL-6 değerlerinde ise 4. ve 24. saat değerleri arasında anlamlı farkı mevcuttu.

İki gruba ait ameliyat öncesi ve ameliyattan 4 ve 24 saat sonra elde edilen bulguların karşılaştırılmasında, kortizol ve insülin düzeylerinde ameliyat öncesi, ameliyat sonrası 4. ve 24. saat değerleri arasında anlamlı farkı saptanmazken, IL-6'da ameliyat öncesi ölçümlerde fark yokken ameliyat sonrası 4. ve 24. saat değerleri arasında anlamlı farkı bulundu. ACTH açısından ameliyat sonrası 4. saat değerleri arasında anlamlı fark varken, ameliyat öncesi ve 24. saatteki değerler arasında anlamlı fark saptanmadı. CRP değerlerinde, 24. saat ölçümlerinde anlamlı farkı saptandı, ancak ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası 4. saat ölçümlerinde fark saptanmadı.

### Sonuçlar:

Laparoskopik kolesistektomi, akut faz cevabını hafifletmekte, fakat nöroendokrin değişiklikler incelendiğinde açık kolesistektomiye göre büyük fark yaratmamaktadır.

### Anahtar Kelimeler:

Laparoskopi, kolesistektomi, nöroendokrin cevap, inflamasyon

Semptomatik kolesistolithiazis hastalarında laparoskopik kolesistektomi son yıllarda tercih edilen tedavi yöntemi olmuştur(1). Laparoskopik yöntem küçük cilt insizyonlarından girilen 3-4 adet trokar ile gerçekleştirilir ve konvensiyonel açık kolesistektomi yöntemine göre daha az ağrı, daha kısa hastanede kalma ve daha hızlı iyileşme süresi sağlamaktadır. Büyük insizyonun olmaması cerrahi müdahalenin sebep olduğu katabolik cevabı azaltmaktadır(2).

Cerrahi girişim, inflamatuvar cevabı ortaya çıkaran stres dolu bir uyarıdır ve bu haliyle bir çeşit travmadır. Travmaya uğramış her organizmada bu travmanın atılmasına yönelik cevaplar ortaya çıkar. Stres altına girmiş organizmalarda ortaya çıkan nöroendokrin ve inflamatuvar cevap travmanın atılmasına ve hayatta kalmaya yönelik olarak gelişen bir aktivasyondur ve stres hormonlarının yükselen miktarıyla doğru orantılı artar. Travmanın şekil ve şiddetine göre bu cevaplarda farklılıklar görülebilmektedir(3,4). Aynı cerrahi tedavi amacına yönelik olarak semptomatik safra kesesi taşlarında uygulanan laparoskopik ve açık kolesistektomi farklı travma boyutları olduğu düşünülen iki tedavi seçeneğidir. Bu iki yöntemin oluşturduğu nöroendokrin ve inflamatuvar cevapların karşılaştırılması, farklı travma boyutlarının oluşturduğu cevapları tespit etmede ve laparoskopik yöntemin avantajını belirlemede iyi bir göstergedir.

Adrenokortikotropik hormon (ACTH), ön hipofizde sentezlenir ve salınır. Sağlıklı insanlarda sirkadian uyarılarla düzenlenir. En yüksek seviyeler sabaha karşı oluşur. Bu düzen travma durumunda bozulur ve çoğu hasar veren hadise ACTH seviyelerinde artışa yol açar. Ağrı, anksiyete; vasopresin, anjiotensin III, kolesistokinin, vasoaktif intestinal polipeptit, katekolaminler ve proinflamatuvar sitokinler hepsi travma durumunda ACTH salınımının önde gelen mediatörleridir.

Kortizol insanlardaki ana glukokortikoiddir ve bariz fizyolojik stresten kurtulmada gerekli olan mediatör hormondur. Travma durumunu takiben sistemik stresin tipine göre değişmekle birlikte kortizol seviyelerinde artış görülür. Metabolik olarak kortizol, glukagon ve epinefrinin etkilerini artırır ve bu hiperglisemi olarak gözlenir. Karaciğerde glukoneogenezisi aktive etmesi yanında yağ dokusu ve kas dokusunda insülin direnci oluşturur. Ayrıca kas dokusundan protein degradasyonuna ve laktat salınımına yol açar. Sağlıklı insanlarda insülin hepatik glukono-

\* İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi 4. Cerrahi Kliniği, İSTANBUL

\*\* Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı, İSTANBUL

\*\*\* Haseki Eğitim Araştırma Hastanesi 1. Cerrahi Kliniği, İSTANBUL

Dr. Soykan ARIKAN

Ayazmadere Cad. Lale Çıkmazı No: 1/9 Dikilitaş / İSTANBUL  
Tel: (0532) 523 58 55

e-posta: soykanarikan@yahoo.com

Tablo 1: Hasta gruplarının özellikleri							
	Açık Kese			Kapalı Kese			P
		Ort±Sd	Ortanca (Min.-Maks.)		Ort±Sd	Ortanca (Min.-Maks.)	
Yaş (Yıl)		53,6±10,4	56,5 (32-65)		57,2±14,9	59,5 (30-83)	0,529
Cinsiyet Kadın Erkek	5 5			10 0			0,000
Ağırlık (kg) Boy (cm) İnsizyon boyu (cm) Ameliyat süresi (dak)		70±5,2 166,9±7 14±0,8 55±6,3	70 (62-78) 166,5 (156-176) 14 (13-15) 58,5 (45-62)		72,8±8,5 162,6±2,5 3±0 55±9,6	73 (60-84) 162,5 (159-167) 3 (3-3) 53,5 (40-70)	0,436 0,190 0,000 0,912

genезisi, glikolizi, hücelere glukoz transportunu, lipogenezisi ve protein sentezini artırarak global anabolik etki gösterir. Hasar görmüş organizmada insülin salınımının iki fazı vardır. Birincisi ilk saatlerde oluşan iş insülin salınımının baskılanmasıdır. Daha sonraki aşamada insülin seviyesinin normal veya artmış olsa da periferik insülin direnci artmış olduğu için inatçı hiperglisemi devam eder(5). Akut faz proteinleri, karaciğerde sentezlenen, infeksiyon, travma durumu ve neoplaziye bağlı olarak seviyeleri değişen bir protein ailesidir. C-reaktif protein (CRP), serum amiloid A, fibrinojen ve  $\alpha$ -1 antikomripsin bu ailenin üyeleridir. CRP düzeylerindeki artış bir proinflatuar sitokin olan interlökin-6'nın (IL-6) aracılığı ile olmaktadır(6).

Bu inflammatuar cevabın major düzenleyicisi olan IL-6, uyarılmış makrofajlardan, monositlerden, endotel hücreleri ve fibroblastlar tarafından üretilir. IL-6, cerrahi müdahale sonrası görülen inflamasyonun akut fazında merkezi bir rol oynar(7,8). IL-6, hepatositlerde akut faz proteinlerinin üretimini (örneğin CRP) uyarır(9) ve bununla beraber ateş yükselmesine sebep olur(10). IL-6 ve CRP'nin, travmanın şiddeti ve cerrahi işlemin süresiyle uyumlu bir seyir izlediği gösterilmiştir(8).

Çalışmamızda incelenen iki ameliyat türünün cerrahi strese verdikleri yanıt, literatürde nöroendokrin ceva-

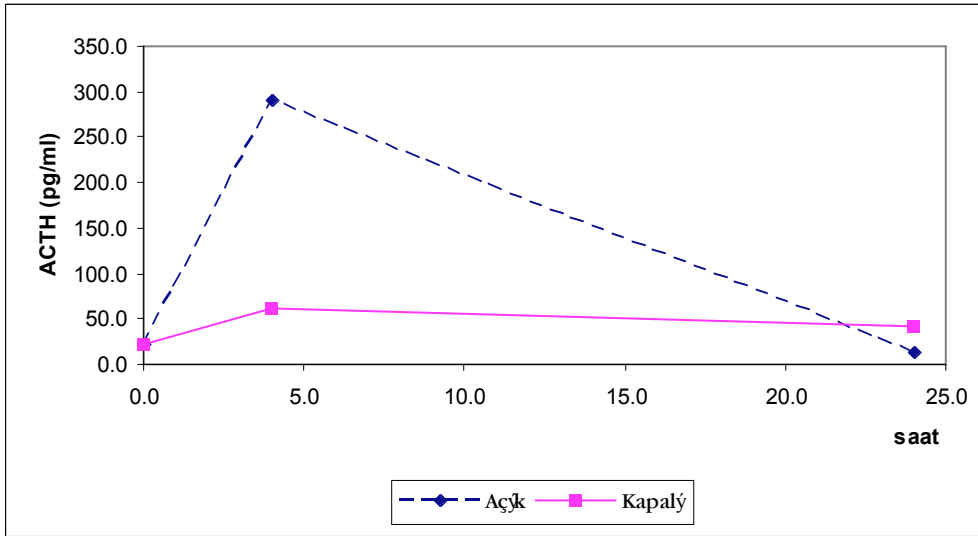
bı incelemede kullanılan hormonlardan adrenokortikotropik hormon (ACTH), kortizol ve insülin; inflammatuar cevabı incelemede ise interlökin-6 (IL-6) ve C-reaktif protein (CRP) değerleri bu parametreler için yükseldikleri ve düştükleri zamanlar dikkate alınarak literatürde sıkça geçen zaman dilimleri içinde incelenmiştir (11,12).

### Gereç ve Yöntem

Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi servisinde semptomatik safra kesesi taşı nedeniyle kolesistektomi ameliyatı geçiren 20 hasta çalışmaya alındı ve prospektif olarak değerlendirildi. Çalışmaya alınan hastaların tümünde safra kesesi taşı dışında; endokrin, bağışıklık, solunum ve dolaşım sistemlerinde herhangi bir sorun bulunmamasına veya herhangi bir başka ilave hastalığın bulunmamasına dikkat edildi. Çalışma için tüm hastalar bilgilendirildi ve onayları alındı. Çalışmanın açık kolesistektomi grubuna dahil edilecek hastalar laparoskopik ameliyatı kabul etmeyen hastalardan seçildi. Vaka sayısı 10'a ulaşınca kadar çalışma sürdürüldü. Bu vakaların yukarıda belirtilen özelliklere uygun olmasına dikkat edildi. Laparoskopik ameliyat edilen hasta grubu da, aynı şekilde 10 vakaya ulaşılınca kadar ve aynı özelliklere sahip olmalarına dikkat edilerek seçildi. Tüm hastalarda anestezi-

de indüksiyonda pentotal (thiopental sodium) 5mg/kg ve fentanil (phentanyl) 2  $\mu$ g/kg; idame anesteziinde ise sevofloran % 1.5 kullanılması sağlandı. Ameliyat sonrası örnek alındığı dönemde analjezik olarak ilk doz ameliyat sonrası 5. saatte yapılmak üzere 2x1 gram/gün metamizol verildi. Her biri 10'ar olgudan oluşan iki grup hastadan açık kolesistektomi yapılan hastalarda sağ subkostal insizyonla (en fazla 15 cm) cerrahi girişim yapılırken (izin verilen azami uzunluk), ikinci grupta laparoskopik kolesistektomi yapılan hastalarda iki adet 10 mm, iki adet 5 mm'lik trokar kullanılarak kesenin çıkarıldığı kesi dahil en fazla 4 cm'lik insizyonla kolesistektomi uygulandı (izin verilen azami uzunluk). Laparoskopik kolesistektomide Kuzey Amerika tekniği uygulandı. Her iki gruba ait bilgiler Tablo 1'de gösterilmiştir. Her iki grupta nöroendokrin ve inflammatuar cevap; ameliyat öncesi, ameliyat sonrası 4. saat ve ameliyat sonrası 24. saatte alınan venöz kanlarda ACTH, kortizol, insülin, CRP ve IL-6 düzeyleri tayin edilerek incelendi ve iki yöntem karşılaştırıldı. Her iki grupta da her iki örnek alımı tamamlanmadan oral alıma geçilmedi.

Örneklerin alınma şekli: İki adet tüpe kan alındı. Vena brachialisten alınan kan örneklerinden biri EDTA'lı tüpe konularak, hasta başında buz içine yerleştirildi ve hemen soğutucu santrifüjde plazması ayrıldı. ACTH



Şekil 1: Grupların ACTH değer ve değişimleri

düzei bu şekilde ayrılan plazmadan immunometrik assay yöntemiyle ölçüldü (Diagnostics Products Corporation, ABD). Diğer tüpteki serumdan kortizol, insülin ve IL-6 immunometrik assay yöntemi ile (Diagnostics Products Corporation, ABD), CRP düzeyi ise immunotürbidimetrik assay yöntemi ile (Dade Behring, Almanya) ölçüldü.

Bir gruba ait ameliyat öncesi, ameliyattan 4 saat ve 24 saat sonra elde edilen bulgular bağımlı değişkenlerin analizi için öngörülen nonparametrik Friedman varyans analizi yöntemi ile değerlendirildi. İki grubun ameliyat öncesi, ameliyattan 4 saat sonra ve 24 saat sonra elde edilen bulguları bağımsız değişkenlerin karşılaştırılması için önerilen Mann Whitney U testi ile karşılaştırıldı.

## Bulgular

Laparoskopik kolesistektomi grubunda kesenin çıkarılması sırasında hiçbir hastada kesi büyütülmesi yapılmadan keseler batın dışına alındı. Ameliyatta ve ameliyat sonrası dönemde iki grupta da hiçbir hastada komplikasyon gözlenmedi. Laparoskopik ameliyat edilen olgular ameliyat sonrası ikinci günde, açık yöntemle ameliyat edilen olgular ise üçüncü günde taburcu edildi.

ACTH: Birinci grubun ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası 4.saat ( $P=0.007$ ) ve 24.saat ( $P=0.035$ ) değerleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel anlam farkı mevcuttu. İkinci grupta ameliyat öncesi değerler ile ameliyat sonrası 4. ve 24. saatteki değerler arasında istatistiksel anlam farkı mevcut değildi ( $P>0.05$ ).

Gruplar arası karşılaştırmada ameliyat öncesi değerler arasında

anlam farkı yoktu ( $P>0.05$ ). Ameliyat sonrası 4.saat ( $P=0.007$ ) değerleri arasında anlamlı fark tespit edilirken ameliyat sonrası 24.saat ( $P>0.05$ ) değerleri arasında ise istatistiksel anlam farkı mevcut değildi (Tablo 2, Şekil 1).

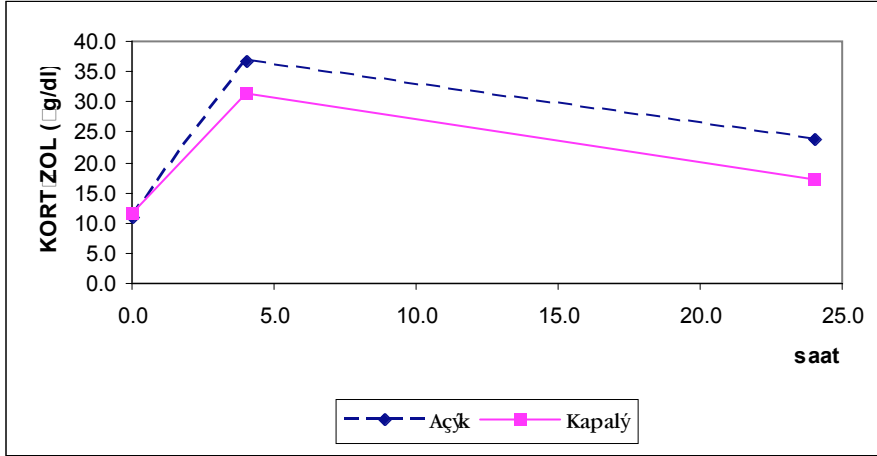
KORTİZOL: Birinci grubun ameliyat öncesi değerleri ile ameliyat sonrası 4.saat ( $P=0.005$ ) ve 24.saat ( $P=0.005$ ) değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel anlam farkı mevcuttu.

İkinci grupta ameliyat öncesi değer ile ameliyat sonrası 4.saat ( $P=0.007$ ) arasında anlamlı fark tespit edilirken ameliyat öncesi değerler ile ameliyat sonrası 24.saat ( $P>0.05$ ) değerleri arasında ise istatistiksel anlam farkı yoktu.

Gruplar arası karşılaştırmada ameliyat öncesi değerler ( $P>0.05$ ), ameliyat sonrası 4.saat ( $P>0.05$ ) ve 24.saat ( $P>0.05$ ) değerleri karşılaştı-

Tablo 2: ACTH değerleri (Koyu "p" değerleri istatistiksel anlamlı olanlardır.)

	Açık Kese		Kapalı Kese		P Gruplararası
	Ort±Sd	Ortanca (Min.-Maks.)	Ort±Sd	Ortanca (Min.-Maks.)	
ACTH (pg/dl)					
Preop	22,4±13,3	18,7 (9-46)	22,5±15	19 (9-56,9)	<b>0,800</b> <b>0,007</b> <b>0,853</b>
Postop 4. s.	291,4±281,7	209 (23,5-939)	62,3±78	25,8 (9-247)	
Postop 24. s.	12,4±6,4	9 (9-25)	41,7±98,2	9 (9-321)	
P (Grup içi)	<b>0,000</b>		0,255		
P (Preop - Postop 4. s.)	<b>0,007</b>				
P (Preop - Postop 24. s.)	<b>0,035</b>				
P (Postop 4. s - Postop 24. s.)	<b>0,005</b>				



Şekil 2: Grupların kortizol değer ve değişimleri

rıldığında istatistiki anlam farkı mevcut değildi (Tablo 3, Şekil 2).

**İNSÜLİN:** Birinci grupta ameliyat öncesi değerler ile ameliyat sonrası 4.saat ( $P>0.05$ ) değerleri karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark tespit edilmedi. Ameliyat öncesi değerler ile 24.saat ( $P=0.022$ ) değerleri karşılaştırıldığında anlamlı fark tespit edildi.

İkinci grupta ameliyat öncesi değerler ile ameliyat sonrası 4.saat ( $P>0.05$ ) değerleri karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark tespit edilmedi. Ameliyat öncesi değerler ile 24.saat ( $P=0.047$ ) değerleri karşılaştırıldığında anlamlı fark tespit edildi.

Gruplar arası karşılaştırmada ameliyat öncesi ( $P>0.05$ ), ameliyat sonrası 4.saat ( $P>0.05$ ) ve ameliyat sonrası 24.saat ( $P>0.05$ ) değerleri

karşılaştırıldığında istatistiki anlam farkı mevcut değildi (Tablo 4, Şekil 3).

**CRP:** Birinci grupta ameliyat öncesi değerler ile ameliyat sonrası 4.saat ( $P>0.05$ ) değerleri karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark tespit edilmedi. Ameliyat öncesi değerler ile 24.saat ( $P=0.005$ ) değerleri karşılaştırıldığında anlamlı fark tespit edildi.

İkinci grupta ameliyat öncesi değerler ile ameliyat sonrası 4.saat ( $P>0.05$ ) değerleri karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark tespit edilmedi. Ameliyat öncesi değerler ile 24.saat ( $P=0.005$ ) değerleri karşılaştırıldığında anlamlı fark tespit edildi.

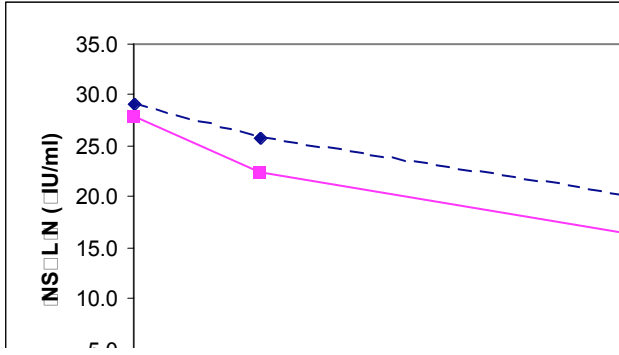
Gruplar arası karşılaştırmada ameliyat öncesi değerler ( $P>0.05$ ), ameliyat sonrası 4.saat ( $P>0.05$ ) değerleri karşılaştırıldığında anlamlı

fark tespit edilmedi. Ameliyat sonrası 24.saat ( $P=0$ ) değerleri karşılaştırıldığında istatistiki anlam farkı saptandı (Tablo 5, Şekil 4).

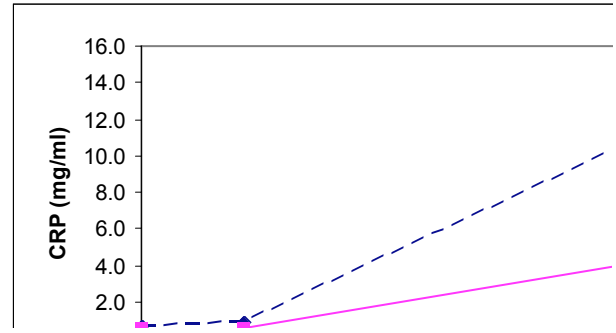
**IL-6:** Birinci grupta ameliyat öncesi değerler ile ameliyat sonrası 4.saat ( $P=0.007$ ) ve ameliyat sonrası 24.saat ( $P=0.005$ ) değerleri karşılaştırıldığında istatistiki anlam farkı mevcuttu.

İkinci grupta ameliyat öncesi değerler ile ameliyat sonrası 4.saat ( $P=0.021$ ) ve ameliyat sonrası 24.saat ( $P=0.011$ ) değerleri karşılaştırıldığında istatistiki anlam farkı mevcuttu. Gruplar arası karşılaştırmada ameliyat öncesi değerler arasında anlamlı fark yokken ( $P>0.05$ ), ameliyat sonrası 4.saat ( $P=0.011$ ) ve ameliyat sonrası 24.saat ( $P=0.019$ ) değerleri karşılaştırıldığında istatistiki anlam farkı mevcuttu (Tablo 6,

	Açık Kese		Kapalı Kese		P Gruplararası
	Ort±Sd	Ortanca (Min.-Maks.)	Ort±Sd	Ortanca (Min.-Maks.)	
Kortizol (µg/dl)					
Preop	10,8±5,1	12,5 [2,55-16,1]	11,5±6,8	10,6 [3,37-21,8]	0,796
Postop 4. s.	36,7±8,1	38,9 [23,6-50]	31,3±13	29,7 [15,1-50]	0,315
Postop 24. s.	23,9±7,9	25,4 [8,5-34,7]	17,2±6,4	17,1 [9,16-27,1]	0,063
P (Grup içi)	<b>0,000</b>		<b>0,014</b>		
P (Preop - Postop 4. s.)	<b>0,005</b>		<b>0,007</b>		
P (Preop - Postop 24. s.)	<b>0,005</b>		<b>0,093</b>		
P (Postop 4. s - Postop 24. s.)	<b>0,007</b>		<b>0,037</b>		



Şekil 3: Grupların insülin değer ve değişimleri



Şekil 4: Grupların CRP değer ve değişimleri

Şekil 5).

### Tartıma

Travmaya uğramış bir insanda vücudun travmaya cevabı travmanın büyüklüğü ile orantılı olarak değişebilmektedir(13-15). Ayrıca aynı travmaya farklı bireylerde farklı cevaplar ortaya çıkabilmektedir. Cerrahi travmaya sistemik stres cevabını, nöroendokrin ve inflamatuvar cevaplar oluşturur. Nöroendokrin ve inflamatuvar cevaplar cerrahi sırasında cerrahinin büyüklüğü, kişisel faktörler gibi faktörlerden etkilenebildiği gibi verilen anestezi ve ilaçlar gibi uygulamalar-

dan da etkilenebilmektedir(16).

Çalışmamızda etik problem çıkabileceği için açık kolesistektomi grubuna laparoskopik ameliyatı kabul etmeyen hastalardan protokole uygun olan hastaları dahil ettik. Anestezide, verilen ilaçlarda ve diğer özelliklerde eşitlik sağlayarak sadece laparoskopik ve açık ameliyatın yarattığı farkı, incelediğimiz parametreler vasıtasıyla ortaya çıkarmaya çalıştık, sadece cinsiyette iki grup arasında eşitliği sağlayamadık.

İnflamatuvar cevabın incelenmesinde IL-6 ve bunun indüklediği protein olan CRP çalışmamızda ince-

lenmiştir.

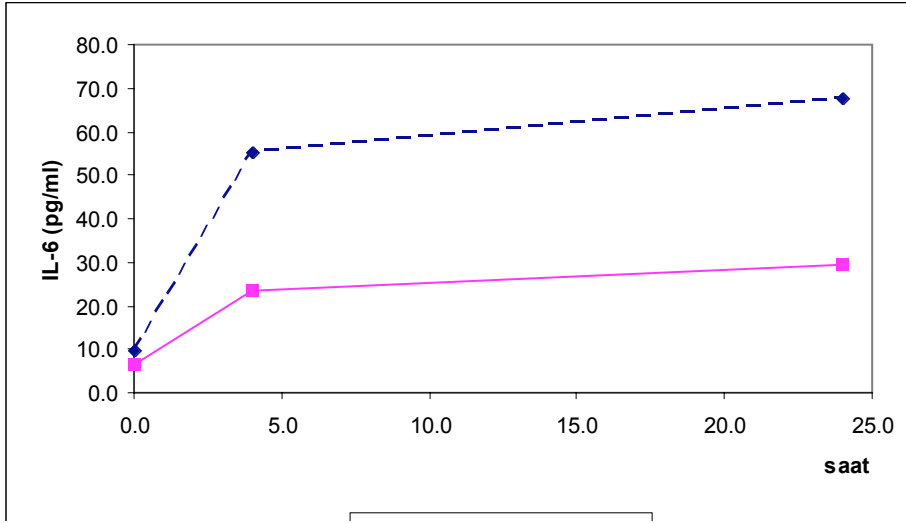
Bizim modelimizde yaptığımız çalışmada aynı ameliyatta farklı cerrahi yöntemler uygulanmış ve iki grubun karşılaştırılmasında IL-6 değerleri ameliyat sonrası 4.saat ve ameliyat sonrası 24.saat değerlerinin karşılaştırılmasında laparoskopik kolesistektomide IL-6 değerleri daha düşük bulunduğu anlamı fark mevcuttu. CRP değerlerinde ise ameliyat sonrası 24.saatte iki grup arasında anlamlı fark mevcuttu. CRP değerlerinin anlamlı düzeyde yükseldiği zaman dilimi, genelde travmadan sonraki 8. saatten sonraki dönemdir(3,17,18). Aldığımız sonuç

**Tablo 4:** İnsülin değerleri (Koyu "p" değerleri istatistiksel anlamlı olanlardır.)

		Açık Kese		Kapalı Kese		P Gruplararası
		Ort±Sd	Ortanca (Min.-Maks.)	Ort±Sd	Ortanca (Min.-Maks.)	
İnsülin (µIU/mL)	Preop	29,2±13,4	26 (14,1-54,2)	28±25,8	18 (6,15-87,6)	0,436
	Postop 4. s.	25,7±29	17,2 (6,14-102)	22,5±16,5	19,6 (5,89-61,4)	0,912
	Postop 24. s.	16,1±6,1	15,6 (3,73-24,8)	12,2±5,7	11,3 (5,6-21,8)	0,165
P (Grup içi)		<b>0,045</b>		<b>0,150</b>		
P (Preop - Postop 4. s.)		0,203		0,575		
P (Preop - Postop 24. s.)		<b>0,022</b>		<b>0,047</b>		
P (Postop 4. s - Postop 24. s.)		0,445		0,114		

**Tablo 5:** CRP değerleri (Koyu "p" değerleri istatistiksel anlamlı olanlardır.)

		Açık Kese		Kapalı Kese		P Gruplararası
		Ort±Sd	Ortanca (Min.-Maks.)	Ort±Sd	Ortanca (Min.-Maks.)	
CRP (mg/mL)	Preop	0,7±0,6	0,6 (0,1-2,18)	0,5±0,6	0,4 (0,01-2,07)	0,393
	Postop 4. s.	0,9±0,8	0,6 (0,07-2,17)	0,6±0,8	0,4 (0,01-2,77)	0,280
	Postop 24. s.	13,7±3,7	13,3 (7,72-19,92)	5,1±3,1	5 (1,25-11,88)	<b>0,000</b>
P (Grup içi)		<b>0,001</b>		<b>0,000</b>		
P (Preop - Postop 4. s.)		0,332		0,767		
P (Preop - Postop 24. s.)		<b>0,005</b>		<b>0,005</b>		
P (Postop 4. s - Postop 24. s.)		<b>0,005</b>		<b>0,005</b>		



Şekil 5: Grupların IL-6 değer ve değişimleri

bu açıdan anlamlıdır. Aldığımız sonuçlar incelendiğinde iki ameliyat tekniği arasında yapılan karşılaştırma sonucunda açık kolesistektomi grubunda daha yoğun bir inflamatuvar cevap oluştuğunu söyleyebiliriz. Laparoskopik ameliyat daha az inflamatuvar yanıt ortaya çıkarmaktadır.

Travmaya karşı oluşan nöroendokrin cevap, temelde yaşamı idame ettirmeye yönelik bir cevaptır ve travma büyüklüğüne göre farklar içerebilmektedir ve uyarılması hipotalamo-pitüit- adrenal döngü yoluyla olmaktadır. Ayrıca travma alanından kalkan uyarılarla katekolaminler de uyarılmaktadır (19). Ayrıca adrenokortikal cevap travma alanından salınan maddeler tarafından uyarılabilir(20).

Endokrin cevabı incelemek için; ACTH, kortizol ve insülin düzeylerini inceledik. Bu hormonlardan ACTH

ve kortizol, organizmada oluşan strese karşı verilen cevapların güzel bir belirteçidir. Her ikisi de stresin büyüklüğü ile paralel artışlar gösterirler(3,21,22). Cerrahi stres altına giren hastalarda ACTH ve kortizol seviyeleri en fazla cerrahi sırasında yükselirler ve cerrahi sonrası ilk 6 saatte fazla bir değişiklik olmaz. ACTH seviyeleri cerrahi sonrası 1. günde düşerken, kortizol seviyeleri 3. güne kadar yüksek düzeyde kalır (11,12). Yapılan bazı çalışmalarda, kolesistektomi gibi cerrahi stresin büyüklüğünün nisbeten az olduğu bir ameliyatta laparoskopik teknik ile açık teknik arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır(23-25). Bizim çalışmamızda iki teknik karşılaştırıldığında; ACTH düzeylerinde 4. saatte anlamlı fark mevcutken kortizol düzeylerinde anlamlı bir sonuç elde edilememiştir.

ACTH ve kortizoldan başka insülin hormonu da çalışmamızda incelenmiştir. Bu hormonun travmadaki konumu, ACTH ve kortizoldan farklıdır. Anabolik ve hipoglisemik bir hormon olan insülin travma sonrasında azalır. Bu durum, hipergliseminin devamına ve hayati organlarda metabolik durumun korunmasına yardımcı olur(26-28). İnsülin hormonu değerleri açısından elde edilen sonuçlarda iki grup arasında anlamlı bir fark elde edemedik.

Çalışmamızın tümü ele alındığında elde ettiğimiz sonuç Joris'in(24) elde ettiği sonuçla benzerdir. Bize göre laparoskopik yöntemle yapılan kolesistektomi, açık yöntemle kıyaslandığında akut faz cevabını hafifletmekte, fakat nöroendokrin değişiklikler incelendiğinde açık yöntemle göre büyük bir fark yaratmamaktadır.

**Tablo 6:** IL-6 değerleri [Koyu "p" değerleri istatistiksel anlamlı olanlardır.]

	Açık Kese		Kapalı Kese		P Gruplararası
	Ort±Sd	Ortanca (Min.-Maks.)	Ort±Sd	Ortanca (Min.-Maks.)	
IL-6 (pg/ml)					
Preop	9,8±7	7,6 (4-23,3)	6,3±3,5	4 (4-13,7)	0,315
Postop 4. s.	55,2±30,6	45,6 (14,3-110)	23,6±22,2	13,4 (4-69,4)	<b>0,011</b>
Postop 24. s.	67,8±34,9	60,4 (16-124)	29,6±27,5	17,1 (4-83,6)	<b>0,019</b>
P (Grup içi)	<b>0,001</b>		<b>0,008</b>		
P (Preop - Postop 4. s.)	<b>0,007</b>		<b>0,021</b>		
P (Preop - Postop 24. s.)	<b>0,005</b>		<b>0,011</b>		
P (Postop 4. s - Postop 24. s.)	0,241		0,314		

## KAYNAKLAR

1. Schirmer BD, Edge SB, Dix J, et al. Laparoscopic cholecystectomy. Treatment of choice for symptomatic cholelithiasis. *Ann Surg*, 1991; 213: 665-76; discussion 677.
2. Nathanson LK, Shimi S, Cuschieri A. Laparoscopic cholecystectomy: the Dundee technique. *Br J Surg*, 1991; 78: 155-9.
3. Traynor C, Hall GM. Endocrine and metabolic changes during surgery: anaesthetic implications. *Br J Anaesth*, 1981; 53: 153-60.
4. Wilmore DW, Long JM, Mason AD, et al. Stress in surgical patients as a neurophysiologic reflex response. *Surg Gynecol Obstet*, 1976; 142: 257-69.
5. Lin E, Calvano SE, Lowry SS. Systemic response to injury and metabolic support. In: Brunicaudi C, Andersen DK, Billiar TR, Dunn DL, Hunter JG, Pollock RE, eds. *Schwartz's Principles of Surgery*. 8 th ed. The McGraw-Hill Companies Inc; 2005. p. 3-41.
6. Wigmore SJ, McMahon AJ, Sturgeon CM, et al. Acute-phase protein response, survival and tumour recurrence in patients with colorectal cancer. *Br J Surg*, 2001; 88: 255-60.
7. Ohzato H, Yoshizaki K, Nishimoto N, et al. Interleukin-6 as a new indicator of inflammatory status: detection of serum levels of interleukin-6 and C-reactive protein after surgery. *Surgery*, 1992; 111: 201-9.
8. Cruickshank AM, Fraser WD, Burns HJ, et al. Response of serum interleukin-6 in patients undergoing elective surgery of varying severity. *Clin Sci*, 1990; 79: 161-5.
9. 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 protein response in liver cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1987; 84: 7251-5.
10. Helle M, Brakenhoff JP, De Groot ER, et al. Interleukin 6 is involved in interleukin-1-induced activities. *Eur J Immunol*, 1988; 18: 957-9.
11. Glaser F, Sannwald GA, Buhr HJ, et al. General stress response to conventional and laparoscopic cholecystectomy. *Ann Surg*, 1995; 221: 372-80.
12. Aydin O, Aldemir M, Taçyıldız İ, ve ark. Perioperatif ibuprofen tedavisinin cerrahi stres üzerindeki hormonal ve metabolik etkileri. *Ulus Travma Derg*, 2002; 8: 6-10.
13. Landsberg L, Young JB. Catecholamines and the adrenal medulla. In: Wilson JP, Foster DW, eds. *Williams Textbook of Endocrinology*. 8th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1992.p. 621.
14. Lilly MP, Gann DS. The hypothalamic-pituitary-adrenal-immune axis: A critical assessment. *Arch Surg*, 1992; 127: 1463-74.
15. Karayiannakis AJ, Makri GG, Mantzioka A, Karousos D, et al. Systemic stress response

### Summary:

#### A prospective investigation of the inflammatory and neuroendocrine responses in laparoscopic and open cholecystectomy

**Purpose:** To determine the advantage of laparoscopic intervention, it is necessary to understand the responses of the organism under stressful conditions. We designed a study to compare the different neuroendocrine and inflammatory responses, which occur during laparoscopic and open cholecystectomy.

**Materials and Methods:** Twenty patients who underwent cholecystectomy divided in two groups (Group I: open cholecystectomy, Group II: laparoscopic cholecystectomy) were studied prospectively. Adrenocorticotrophic hormone (ACTH), cortisol, insulin, C-reactive protein (CRP), and interleukin-6 (IL-6) levels were measured in the preoperative period, postoperative 4th and 24th hours.

**Results:** According to the comparisons within the groups, in regard to the first group, there were statistically significant differences in the ACTH, cortisol, IL-6 levels between the values measured preoperatively and the values measured both in the 4th and 24th postoperative hours. There were statistically significant differences only in the postoperative 24th hour for insulin and CRP levels.

In regard to the second group, there were statistically significant differences only in the postoperative 4th hour for cortisol levels and only in the postoperative 24th hour for insulin and CRP levels, whereas there were statistically significant differences both in the 4th and 24th postoperative hours for IL-6 levels.

When the groups were compared with each other, there were no statistically significant differences in the cortisol and insulin levels according to the values measured preoperatively, as well as in the 4th and 24th postoperative hours. The IL-6 levels were found to have statistically insignificant differences according to the values measured preoperatively, however the comparisons were statistically significant both in the 4th and 24th postoperative hours. There were statistically significant differences for ACTH levels in the 4th postoperative hour, but not in the preoperative and in the 24th postoperative hour values. In regard to CRP levels, statistically significant differences were detected according to the values in the 24th postoperative hours, but there were no differences both in the preoperative and in the 4th postoperative hour measurements.

**Conclusion:** Laparoscopic cholecystectomy lessens the acute phase response but does not cause a great difference in regard to neuroendocrine changes when compared to conventional open cholecystectomy.

**Key Words:** Laparoscopy, cholecystectomy, neuroendocrine response, inflammation

after laparoscopic or open cholecystectomy: a randomized trial. *Br J Surg*, 1997; 84: 467-71.

16. Borgdorff PJ, Ionescu TI, Houweling PL, et al. Large-dose intrathecal sufentanil prevents the hormonal stress response during major abdominal surgery: a comparison with intravenous sufentanil in a prospective randomized trial. *Anesth Analg*, 2004; 99: 1114-20.
17. Jakeways MS, Mitchell U, Hashim IA, et al. Metabolic and inflammatory responses after open or laparoscopic cholecystectomy. *Br J Surg*, 1994; 81: 127-31.
18. Chambrier C, Chassard D, Bienvenu J, et al. Cytokine and hormonal changes after cholecystectomy. Effect of ibuprofen pretreatment. *Ann Surg*, 1996; 224: 178-82.
19. Halter JB, Pflug AE, Porte D. Mechanism of plasma catecholamine increases during surgical stress in man. *J Clin Endocrinol Metab*, 1977; 45: 936-44.
20. Kehlet H. The stress response to surgery: release mechanisms and the modifying effect on pain relief. *Acta Chir Scand Suppl*, 1989; 550: 22-8.
21. Chernow B, Alexander HR, Smallridge RC, et al. Hormonal responses to graded surgical stress. *Arch Intern Med*, 1987; 147: 1273-8.
22. Marana R, Margutti F, Catalano GF, et al. Stress responses to endoscopic surgery. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 2000; 12: 303-7.
23. Mansour MA, Stiegmann GV, Yamamoto M, et al. Neuroendocrine stress response after minimally invasive surgery in pigs. *Surg Endosc*, 1992; 6: 294-7.
24. Joris J, Cigarini I, Legrand M, et al. Metabolic and respiratory changes after cholecystectomy performed via laparotomy or laparoscopy. *Br J Anaesth*, 1992; 69: 341-5.
25. Rademaker BM, Ringers J, Odoom JA, et al. Pulmonary function and stress response after laparoscopic cholecystectomy: comparison with subcostal incision and influence of thoracic epidural analgesia. *Anesth Analg*, 1992; 75: 381-5.
26. Engeland WC, Bereiter DF, Gann DS. Sympathetic control of adrenal secretion of enkephalins after hemorrhage in awake dogs. *Am J Physiol*, 1986; 251: R341-8.
27. Kraus-Friedmann N. Hormonal regulation of hepatic gluconeogenesis. *Physiol Rev*, 1984; 64: 170-259.
28. Christensen NJ, Hilsted J, Hegedus L, et al. Effects of surgical stress and insulin on cardiovascular function and norepinephrine kinetics. *Am J Physiol*, 1984; 247: E29-34.