

Açık ve Laparoskopik Kolesistektomi'ye Sistemik İnflamatuvar Yanıt

SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE TO OPEN AND LAPAROSCOPIC CHOLECYSTECTOMY

Dr. Emin GÜRLEYİK, Dr. Günay GÜRLEYİK, Dr. Fuat ÇETİNKAYA*, Dr. Selçuk ÜNALMIŞER

Haydarpaşa Numune Hastanesi 4. Genel Cerrahi Kliniği ve *Mikrobiyoloji Laboratuvarı, İSTANBUL

ÖZET

Amaç: Laparoskopik ve açık kolesistektomi girişimlerine karşı gelişen sistemik inflamatuvar yanıtların araştırılması.

Durum değerlendirmesi: Laparoskopik kolesistektomi daha az travmatik oluşu nedeniyle safra kesesi taşları tedavisinde yaygın kabul görmüştür. Cerrahi travmanın şiddeti insan vücudunun travmaya karşı metabolik ve hormonal yanıtlarının ölçümü ile objektif olarak değerlendirilebilir.

Yöntem: Bu klinik çalışma, komplikasyonsuz semptomatik safra kesesi taşı bulunan 40 olgu üzerinde gerçekleştirildi. Yirmi olguya açık, 20 olguya laparoskopik yöntemle kolesistektomi uygulandı. Cerrahi travmaya inflamatuvar yanıt serum interleukin-6 (IL-6) ve serum C-reaktif protein (CRP) seviyeleri ile değerlendirildi.

Çıkarımlar: İki grup arasında yaş ve cins dağılımı açısından anlamlı fark yoktu. Ortalama ameliyat süresi açık kolesistektomide (AK) 75 ± 17.4 , laparoskopik kolesistektomide (LK) 87 ± 25.2 dakika idi ($p=0.07$). Ameliyat başlangıcından itibaren 12. saatte, ortalama serum IL-6 seviyesi LK grubunda 34.3 ± 18.2 , AK grubunda 149.6 ± 104.5 pg/ml bulundu ($p=0.000038$). Postoperatif 48. saatte, ortalama serum CRP seviyesi LK grubunda 55.7 ± 43.5 , AK grubunda 161.2 ± 79 mg/L bulundu ($p=0.00026$).

Sonuç: Sonuç olarak cerrahi yaralanmaya karşı sistemik inflamatuvar yanıt şiddeti laparoskopik kolesistektomide daha azdır. Bundan dolayı cerrahi stresin daha az olduğu laparoskopik kolesistektomi safra kesesi taşlarının tedavisinde ilk seçenek olmaktadır.

Anahtar kelimeler: Laparoskopik kolesistektomi, cerrahi travma, inflamatuvar yanıt, interleukin-6.

SUMMARY

The aim of this study is to research systemic inflammatory response of the human body to laparoscopic and open cholecystectomy. Laparoscopic cholecystectomy gained wide acceptance in the treatment of cholelithiasis because of its less traumatic status. The intensity of surgical trauma can be evaluated objectively with the measurements of metabolic and hormonal responses of the human body to the surgery. This clinical study was carried on 40 patients with uncomplicated symptomatic gallbladder stones. Open cholecystectomy was performed on 20 patients and laparoscopic cholecystectomy on the other 20 patients. Inflammatory response to surgical injury was evaluated with serum interleukin-6 (IL-6) and serum C-reactive protein (CRP) levels. There was no significant age and sex differences between the two groups. Mean operative time was 75 ± 17.4 minutes in open and 87 ± 25.2 minutes in laparoscopic cholecystectomy ($p=0.07$). Mean serum IL-6 levels at twelfth hours after the beginning of the operation were 34.3 ± 18.2 in laparoscopic and 149.6 ± 104.5 pg/ml in open cholecystectomy groups ($p=0.000038$). Mean serum CRP levels at forty-eight hour postoperatively were 55.7 ± 43.5 in laparoscopic and 161.2 ± 79 mg/L in open cholecystectomy groups ($p=0.00026$). In conclusion, systemic inflammatory response to surgical injury was significantly less in laparoscopic than open cholecystectomy. Therefore, laparoscopic cholecystectomy with significantly less surgical stress, is the first choice in the treatment of gallbladder stones.

Key words: Laparoscopic cholecystectomy, surgical stress, inflammatory response, interleukin-6

Safra kesesi taşlarının tedavisinde altın standart olan kolesistektomi ameliyatı son 10 yıldır laparoskopik teknikle de yapılabilmektedir. Laparoskopik kolesistektomi (LK) dünya çapında yaygın kabul görmüştür. LK'nin postoperatif avantajları hızlı iyileşme, azalan postoperatif ağrı, hastanede daha kısa yatış süresi, erken işe dönme olarak gösterilmektedir. Bu avantajlar laparoskopik yöntemin açık kolesistektomiye (AK) göre daha az travmatik olması, düşük cerrahi stres yaratmasına bağlanmıştır. Yöntemin cerrahi travma derecesi, subjektif bazı kriterlerin yanında, organizmanın travmaya yanıtı olarak gelişen metabolik ve hormonal değişimlerin ölçülmesiyle objektif olarak belirlenmektedir (1,2,3,4).

Bu çalışmamızda kolesistektomi yapılan olgularda cerrahi travma ve strese karşı organizmanın akut sistemik inflamatuvar cevabı araştırılmıştır. LK ve AK uygulanan iki grup olgudan elde edilen sonuçlar karşılaştırılarak, her iki yöntemin cerrahi travma derecesinin, organizma metabolik cevabı ile değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma, safra kesesi taşlarının tedavisi amacıyla kolesistektomi uygulanan 40 hasta üzerinde gerçekleştirilmiştir. Bu olguların yirmisine LK, diğer yirmisine AK uygulanarak iki grup oluşturuldu. Yöntem seçimi hastanın tercihi ve laparoskopik ekipmanın temin edilebilirliğine göre yapıldı. Komplike safra taşları, akut infeksiyon belirtisi ve bulguları, safra yolları patolojisi olan ve safra yolları eksplorasyonu gereken olgular çalışmaya alınmadı. Postoperatif infeksiyöz komplikasyon gelişen olgular çalışmadan çıkarıldı. Bu olguların yerine

yeni olgular alınarak iki gruptaki olgu sayısı tamamlandı. Tüm olgulara aynı metodla genel anestezi verildi. LK dört trokar tekniğiyle, AK standart subkostal kesiyile yapıldı. Çıkarılan safra keseleri patolojik anatomi laboratuvarında incelendi. Cerrahi travmaya organizmanın inflamatuvar ve akut faz cevabı, serum interleukin 6 (IL-6) ve C-reaktif protein (CRP) ölçümleri ile değerlendirildi.

Örnek toplama; serum IL-6 ölçümü: Cerrahi girişimin (insizyonun) başlangıcından itibaren 12. saatte 5 ml venöz kan alındı. Santrifüjle serum ayrıldı ve ölçüme kadar -70°C'de saklandı. Serum IL-6 seviyeleri mikro ELISA yöntemiyle, h-Interleukin-6 ELISA kit (Biochemica, Boehringer, Mannheim, Germany) kullanılarak ölçüldü. Testin ölçüm aralığı 5-1000 pg/ml ve sensitivitesi > 10 pg/ml'dir.

Serum CRP ölçümü: Postoperatif 48. saatte 5 ml venöz kan alındı. Santrifüjle serum ayrıldı. Serum CRP seviyeleri Behring Turbitimer (Behringwerke AG, Marburg, Germany) ile "The turbiquant CRP kit (antihuman CRP from rabbit, Behring, Germany)" kullanılarak ölçüldü. Bu yöntemle normal serum CRP seviyesi 0-6 mg/L'dir.

Bulguların istatistik karşılaştırılmaları parametrik olmayan "Wilcoxon Rank test" ile yapıldı ve $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi.

SONUÇLAR

Tüm olgularda preoperatif ultrasonografi ile saptanmış safra kesesi taşları, çıkarılan safra keselerinin postoperatif incelenmelerinde görülmüştür. Ameliyat sonunda hiç bir olguya dren konulmamıştır. Her iki gruptaki olguların demografik özelliklerinde anlamlı fark yoktur. Ortalama operasyon süresi AK de 75 dk, LK de 87 dk. dir ($p = 0.070$; Tablo 1).

Tablo 1. OLGULARIN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ VE AMELİYAT SÜRESİ

	Açık kolesistektomi	Laparoskopik kolesistektomi	p değeri
Olgu	20	20	
Ortalama yaş	45.45 \pm 13.8	51.6 \pm 13.9	0.2
Yaş aralığı	24 - 81	26 - 72	
Cins Kadın	18 (%90)	18 (%90)	
Erkek	2	2	
Ameliyat süresi (dk)	75 \pm 17.4	86.8 \pm 25.2	0.07

Tablo 2. İKİ GRUPTAKİ ORTALAMA SERUM İNTERLEUKİN-6 (IL-6) VE C-REAKTİF PROTEİN (CRP) SEVİYELERİ

	Laparoskopik kolesistektomi	Açık kolesistektomi	p değerleri
IL-6 (pg/ml) aralığı	34.27 ± 18.19 6.67 - 79.28	149.58 ± 104.49 49.2 - 435.4	0.0000038
CRP (mg/L) aralığı	55.65 ± 43.5 11.7 - 197	161.22 ± 79.02 65.8 - 364	0.00026

Cerrahi girişimin başlangıcından itibaren 12. saatte ölçülen ortalama serum IL-6 seviyesi LK grubunda anlamlı olarak azdır ($p=0.0000038$). 48. saatte ölçülen ortalama serum CRP seviyeside LK grubunda anlamlı olarak düşüktür ($p=0.00026$; Tablo 2).

LK yapılan olgular 48. saatte serum CRP ölçümü için kan alındıktan sonra, AK yapılan olgular ise postoperatif 4. gün taburcu edildi. Olgular 30. güne kadar izlendi. Çalışmaya alınan hiçbir olguda postoperatif dönemde komplikasyon gelişmedi.

TARTIŞMA

Son yıllarda, cerrahi travmaya konak inflamatuvar cevabının laboratuvar ölçümlerle değerlendirilmesi, cerrahi yöntemin travma derecesini belirlemede daha objektif yaklaşım sağlamıştır (1,2,5,6,7). Cerrahi travma, konak cevabında metabolik değişimleri hazırlayan bir seri inflamatuvar reaksiyonu başlatmaktadır. Konağın sistemik inflamatuvar cevabı genellikle sitokin adı verilen bir grup konak proteinleri tarafından uyarılmaktadır. Bu proteinlerin serum seviyelerinin ölçümü organizmanın travmaya cevabının değerlendirilmesinde objektif sonuçlar elde edilmesine yardım etmektedir.

Son yıllarda yapılan çalışmalara göre cerrahiden sonra görülen inflamatuvar cevabın akut fazında asıl rol oynayan sitokin, IL-6'dır. IL-6 seviyesi insizyondan hemen sonra artmaya başlar ve bir saat içinde kanda tesbit edilir. Çeşitli araştırmaların sonuçlarına göre IL-6 seviyesi insizyonu izleyen 8-24. saatte "peak" yapmakta ve komplikasyonsuz olgularda 48-72 saatte düşmektedir (1,2,6,7,8,9,10). Çalışmamızda multiple ölçümlerden tasarruf sağlamak amacıyla önceki araştırmalara uygun olarak IL-6 seviyesini tesbit için en üst düzeye ulaştığı bildirilen 12. saate kan alındı. Cerrahi travmaya karşı sistemik inflamatuvar cevabı gösteren IL-6 seviyelerine göre, sitokin

cevabının LK'de anlamlı olarak az olması cerrahi stresin AK'de daha fazla olduğunu göstermektedir. Bu konuyla ilgili önceki çalışmalarda da benzer sonuçlar alınmıştır. Yaralanmaya karşı metabolik ve hormonal cevabı inceleyen araştırmalarda epinefrin, norepinefrin, glikoz, kortizol, büyüme hormonu, insülin, ACTH, TSH, T₃, T₄ ölçümleri ile yapılan değerlendirmeler LK'de cerrahi stres AK'ye göre daha düşük bulunmuştur (4,11,12,13). IL-6 ölçümü doku hasarının erken belirleyicisidir ve yaralanmaya karşı metabolik cevabı araştırmada serum IL-6 monitorizasyonu ile değerli ve objektif bilgiler edinilir (1,5). Bu noktadan hareketle araştırmamızdaki sonuçlara paralel olarak, serum IL-6 ölçüm sonuçlarına dayanarak LK'nin daha az doku hasarına ve daha az cerrahi strese neden olduğu çeşitli araştırmalarda gösterilmiştir (8,11,12,14,15). Cerrahi stresin yanında, travmaya sitokin cevabın ileri yaşta fazla olması (14) ve operasyon süresinin uzamasıyla artması (5) iki önemli bulgudur. Çalışmamızdaki iki grup arasında her iki faktör yönünden anlamlı fark olmaması, IL-6 ölçümünün bu faktörlerden fazla etkilenmediğini gösterir. Esas olarak cerrahi travmaya karşı organizma cevabını uyanan faktörler; dolaşan hacim değişiklikleri, organizma oksijen dengesi, ağrı, emosyonel uyarılar, enerji gereksinimi, infeksiyon, vucut ısısı ve ameliyat yarasıdır. Komplikasyonsuz kolesistektomi sonrası bu faktörlerden ağrı, emosyonel uyarılar ve ameliyat yarası ön plana çıkmaktadır. Çeşitli araştırmalarda LK'li olgularda postoperatif ağrının AK'li olgulardan daha az olduğu gösterilmiştir (11,13). Ağrı bilindiği gibi bir stres faktörü ve emosyonel bir uyarandır. AK'li olgularda daha fazla ağrı inflamatuvar cevap şiddetini artıran bir faktör olarak düşünülebilir.

Ameliyat yarasının büyüklüğü oluşan doku hasarı nedeniyle metabolik ve hormonal cevabı etkileyebilir. IL-6 yarı ömrünün kısa (1 saatten az) olması, ancak buna rağmen postoperatif 48-72 saat süren yüksek seviyeler bulunması, cerrahi

sonrası IL-6'nın değişik hücreler tarafından devamlı üretildiğini düşündürür. İnsan derisi inflamatuvar hücreler içerdiği için ameliyat kesi bölgesindeki deride sitokin üretimi hesaba katılmalıdır. Deriyi içeren lokal doku hasarı cerrahi olgularda sitokin aktivasyonunu uyurabilir (8). Ueo ve ark'nın (9) cerrahi olgular üzerindeki araştırmasında ameliyat yarası bölgesindeki deride, sağlam bölgelerdeki deriden daha yüksek IL-6 saptanması sitokin cevabında ameliyat kesisinin etkili olduğunu düşündürür. Bilindiği gibi LK'de ameliyat kesisi daha küçüktür ve kapatılması daha kolaydır. Bu nedenle serum IL-6 seviyesinde LK olguları lehinde ameliyat yarasının etkisi önem kazanır.

IL-6 insanlarda hepatositlerden akut faz proteinleri sentezinin düzenlenmesinde anahtar rol oynamaktadır (16). Bunlardan CRP en çok bilinen ve araştırılan maddedir. Postoperatif dönemde serum CRP ölçümü cerrahi travmaya akut faz cevabı şiddetini gösterir. IL-6, CRP yapımını uyardığı için yüksek serum IL-6 seviyesi, serum CRP düzeyinin yükselmesine neden olur. IL-6, ameliyat kesisinden bir saat sonra yükselmeye başlamakta, 8-24 saatte en üst düzeye çıkmakta ve komplikasyonsuz olgularda 48-72 saatte preoperatif düzeye inmektedir. Bunu izleyerek CRP, 12 saatte yükselmeye başlamakta, 48-72 saatte en üst düzeye çıkmakta ve bir hafta sonunda preoperatif düzeye inmektedir (1,12,14). Çalışmamızda cerrahi travmaya cevap olarak CRP düzeylerinin en üst düzeye çıktığı postoperatif 48. saatte ölçüm yapılması planlandı. Elde ettiğimiz ortalama serum CRP düzeyi sonuçlarına göre LK'li olgu grubunda cerrahi travmaya akut faz cevabı şiddetinin ve dolayısıyla cerrahi stresin anlamlı olarak düşük olduğunu görülmektedir. Bu konuda değişik yazarların bildirdiği sonuçlarda LK'de akut faz cevabının daha düşük olduğunu teyit etmektedir (12,14,15). Postoperatif dönemdeki serum CRP seviyeleri, maksimum IL-6 düzeyleri ve operasyon süresi ile uyum göstermemektedir (5). Bulgularımıza göre de olgular tek tek incelendiğinde IL-6 ve CRP seviyeleri arasında paralel bir uyum yoktur. İki grup arasındaki ortalama değerlere bakıldığında LK'ye göre AK grubunda ortalama IL-6 düzeylerinde 4.36 kat, CRP düzeylerinde 2.89 kat artış vardır. Bu bulgular CRP sentez ve salgılanmasında sitokin uyarımı dışında başka faktörlerin de pozitif veya negatif yönde etkili olduğunu düşündürmektedir. Buna rağmen IL-6 cevabından sonra ölçülen serum CRP seviyeleri

travmaya akut faz cevabının değerlendirilmesini sağlayarak sistemik inflamatuvar yanıtın şiddetini teyit eden bir parametre olarak kullanılır.

Sonuç olarak cerrahi travmaya karşı inflamatuvar cevap LK olgularında AK olgularına göre daha düşüktür. Cerrahi stresin anlamlı olarak az olduğu, bu nedenle postoperatif iyileşmenin daha çabuk olduğu laparoskopik kolesistektomi safra kesesi taşlarının tedavisinde ilk seçenek olmaktadır.

KAYNAKLAR

1. 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;111:201-209.
2. Baigrie RJ, Lamont PM, Kwiatkowski D, Dallman MJ, Morris PJ: Systemic cytokine response after major surgery. *Br J Surg* 1992;79:757-760.
3. Molloy RG, Mannick JA, Rodrick ML: Cytokines, sepsis and immunomodulation. *Br J Surg* 1993;80:289-297.
4. Aktan AÖ, Büyükgebiz O, Yeğen C, Yalın R: How minimally invasive is laparoscopic cholecystectomy? *Surg Laparosc Endosc* 1994;4:18-21.
5. Shenkin A, Fraser WD, Series J, et al: The serum interleukin-6 response to elective surgery. *Lymphokines Res* 1989;8:123-127.
6. Jones MO, Pierro A, Hashim A, Shenkin A, Lloyd DA: Postoperative changes in resting energy expenditure and interleukin-6 level in infants. *Br J Surg* 1994;81:127-131.
7. Parry-Billings M, Baigrie RJ, Lamont PM, Morris PJ, Newsholme EA: Effects of major and minor surgery on plasma glutamine and cytokine levels. *Arch Surg* 1992;127:1237-1240.
8. Ueo H, Honda M, Adachi M, et al: Minimal increase in serum interleukin-6 levels during laparoscopic cholecystectomy. *Am J Surg* 1994;168:358-360.
9. Ueo H, Inoue H, Honda M, et al: Production of interleukin-6 at operative wound sites in surgical patients. *J Am Coll Surg* 1994;179:326-332.
10. Wortel CH, van Deventer SJH, Aarden LA, et al.: Interleukin-6 mediates host defense response induced by abdominal surgery. *Surgery* 1993;114:564-570.
11. Glaser F, Sannwald GA, Buhr HJ, et al: General stress response to conventional and laparoscopic cholecystectomy. *Ann Surg* 1995;221:372-380.
12. Jakeways MS, Mitchell V, Hashim IA, et al: Metabolic and inflammatory responses after open or laparoscopic cholecystectomy. *Br J Surg* 1994;81:127-131.
13. Ortega A, Peters JH, Incarbone R, et al: A prospective randomized comparison of the metabolic and stress hormonal response of laparoscopic and open cholecystectomy. *J Am Coll Surg* 1996;183:249-256.
14. Roumen RM, van Meurs PA, Kuypers HH,

Kraak WA, Sauerwein RW: Serum interleukin 6. and serum C-reactive protein responses in patients after laparoscopic or conventional cholecystectomy Eur J Surg 1992;158:541-544.

15. Mc Mahon AJ, O' Dwyer PJ, Cruickshank AM, et al: Comparison of metabolic responses laparoscopic and minilaparotomy cholecystectomy. Br J Surg 1993;80:1255-1258.

16. Castell JV, Gomez-Lechon MJ, David M, Andus T, et al. Interleukin-6 is the major regulator of acute

phase protein synthesis in adult human hepatocytes. FEBS-Lett 1989;242:237-239.

YAZIŞMA ADRESİ:
Dr. Emin GÜRLEYİK
Haydarpaşa Numune Hastanesi
4.Genel Cerrahi Kliniği
81324 Üsküdar, İstanbul