

فصلنامه علمی پژوهشی بیهوشی و درد، دوره ۷، شماره ۱، پاییز ۱۳۹۵

## مقایسه تغییرات اینترلوکین سرم در بیماران چاق مفرط تحت عمل گاستریک بای پس با لاپاراسکوپیک قبل و بعد از عمل تحت بیهوشی عمومی با ایزوفلوران و پروپوفول

ولی الله حسنی<sup>۱</sup>، عبدالرضا پازوکی<sup>۲</sup>، سیدرضا بنی هاشمی<sup>۳</sup>، فروش داوودی<sup>۴</sup>، ساراجلالی<sup>۵\*</sup>

۱. استاد گروه بیهوشی و فلوشیپ مراقبت‌های ویژه، عضو پژوهشی مرکز تحقیقات جراحی‌های کم تهاجمی بیمارستان رسول اکرم (ص) و مرکز روش‌های پیشرفته و کم تهاجمی بیمارستان پارس، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران
۲. دانشیار گروه جراحی عمومی، عضو پژوهشی مرکز تحقیقات جراحی‌های کم تهاجمی بیمارستان رسول اکرم (ص)، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران.
۳. رئیس بخش ایمونولوژی، موسسه تحقیقات واکسن و سرم سازی رازی، تهران، ایران
۴. استادیار گروه پزشکی اجتماعی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران
۵. دستیار گروه بیهوشی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

تاریخ پذیرش: ۹۵/۵/۲۴

تاریخ بازبینی: ۹۵/۴/۲۵

تاریخ دریافت: ۹۵/۳/۲۲

### چکیده

**زمینه و هدف:** بیهوشی می‌تواند تعادل بین فاکتورهای سیتوکین پیش التهابی و ضد التهابی را در حین عمل جراحی تغییر دهد. در نتیجه تداخل در تعادل این فاکتورها احتمال اختلالات در سیستم‌های قلبی ریوی و افزایش میزان قند خون مقاوم به انسولین، اختلال در عمل بیهوشی و صدمه به بیمار می‌رود. از سوی دیگر عدم توجه به این فاکتورها در بیماران خود ایمن و یا سرطانی که درمان شده و یا در حال درمان هستند، می‌تواند سلامت آنها را تهدید کند. هدف از این تحقیق بررسی تداخلات این نوع از بیهوشی در جراحی روکس-ان-وای به روش لاپاراسکوپیک بر الگوی اینترلوکین‌های ۱۰ و فاکتور نکروز تومور آلفا می‌باشد.

**مواد و روش‌ها:** ۶۴ بیمار چاق کاندید عمل جراحی لاپاراسکوپیک بای پس معده مراجعه کننده به بیمارستان حضرت رسول اکرم (ص) بصورت تصادفی، با استفاده از روش تصادفی سازی بلوکی و بصورت موازی به دو گروه تقسیم شدند. بعد از پره اکسیژناسیون، القای بیهوشی و لوله‌گذاری بیمار، به‌عنوان نگهدارنده بیهوشی حین عمل در گروه اول از ایزوفلوران ۲/۱ درصد و در گروه دوم از پروپوفول بصورت وریدی ۱۰۰ میکروگرم بر کیلوگرم در دقیقه استفاده شد. سپس در هر دو گروه اینترلوکین‌های ۱۰ و فاکتور نکروز تومور آلفا توسط روش الایزا اندازه‌گیری شد. **یافته‌ها:** با توجه به نتایج بدست آمده مقدار اینترلوکین ۱۰ در هر دو نوع بیهوشی بالا رفت، ولی افزایش مقدار اینترلوکین ۱۰ در گروه پروپوفول بصورت بی سابقه‌ای بالا نشان می‌داد. در این بررسی مقدار فاکتور نکروز تومور آلفا در گروه ایزوفلوران، کمی بالا ولی در گروه پروپوفول کاهش یافته بود ( $P < 0.05$ ).

**نتیجه‌گیری:** به علت استرس‌های حین عمل و افزایش فاکتورهای التهابی، استفاده از داروهای کاهنده التهاب همانند پروپوفول می‌تواند کمک کننده باشد.

**واژه‌های کلیدی:** اینترلوکین ۱۰، فاکتور نکروز تومور آلفا، لاپاراسکوپیک گاستریک بای پس، چاقی مفرط، ایزوفلوران، پروپوفول

### مقدمه

تحقیقات نشان داده است که ارتباط مثبت قوی بین میزان سلول‌های چربی و اختلالات ناشی از چاقی از قبیل پرتنشی، افزایش فشار خون، آرترواسکلروز و عدم تحمل به گلوکز (دیابت نوع ۲) وجود دارد. افزایش توده چربی

در دسترس بودن غذاهای پرچرب و اضافی از یک سو و داشتن ویژگی‌های ژنتیک و کاهش تحرک جسمانی می‌تواند به عارضه‌ای به نام چاقی منجر شود<sup>(۱)</sup>.

نویسنده مسئول: ساراجلالی دستیار گروه بیهوشی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران

پست الکترونیک: saraj942003@yahoo.com

می‌تواند الگوی خاص ایمونولوژیکی از خود نشان دهد که در پی هر الگو نیز علائم و نشانه‌های کلینیکی فوری و یا تاخیری نیز دور از ذهن نمی‌باشد<sup>(۱۴)</sup>. امروزه برای کاهش وزن از روش جراحی لاپاراسکوپیک بای پس معده (روکس-ان-وای) به منظور کاهش علائم ریفلاکس غیرقابل تحمل، دیسفاژی، یا رسیدن به کاهش وزن مجدد استفاده می‌شود. از طرفی بیهوشی می‌تواند تعادل بین فاکتورهای ضدالتهابی و التهابی را در حین جراحی مختل کند، بیماران با وزن زیاد به علت عدم تعادل در ترشح سائتوکاین‌ها و متفاوت بودن آنها با بیماران طبیعی مستعد تغییرات شدید در استرس‌ها، اعمال جراحی و شاید نحوه بیهوشی باشند<sup>(۱۵)</sup>. بالو و همکارانش در سال ۲۰۱۴ در بررسی اثرات روش‌های مختلف بیهوشی در عمل جراحی قلب متوجه شدند که تحت تاثیر داروها و روش‌های مختلف بیهوشی الگوی پاسخ‌های ایمنی متفاوتی دیده می‌شود و استفاده از داروهای خاص بیهوشی و فعالیت‌های ضدالتهابی می‌تواند بر تنظیم پاسخ‌های التهابی همچون فاکتور نکروز تومور آلفا موثر باشد<sup>(۱۷)</sup>. لذا در این مطالعه ما به دنبال بررسی تاثیر دو نوع بیهوشی عمومی با ایزوفلوران و پروپوفول در جراحی لاپاراسکوپیک بای پس معده بر الگوی اینترلوکین‌های ۱۰ و فاکتور تومور نکروز آلفا هستیم.

#### مواد و روش‌ها

این مطالعه از نوع مداخله‌ای است. حجم نمونه با اطمینان ۹۵٪ و توان ۸۰٪ و با پیش فرض انحراف معیار مشترک برابر ۰/۳ و دقت ۰/۱۵، حداقل حجم نمونه لازم در هر گروه ۳۲ نفر محاسبه شد. ۶۴ بیمار کاندید عمل جراحی لاپاراسکوپیک بای پس معده مراجعه کننده به بیمارستان حضرت رسول اکرم طی سال ۹۴-۹۳ بصورت تصادفی، با استفاده از روش تصادفی سازی بلوکی و بصورت موازی به دو گروه تقسیم شدند. تمامی بیماران تحت مانیتورینگ روتین شامل الکتروکاردیوگرافی، پالس اکسی‌متری، اندازه‌گیری فشار خون غیرتهاجمی، دی‌اکسید کربن انتهای بازدمی قرار گرفتند و تمامی این

در افراد چاق می‌تواند موجب افت سیستم ایمنی افراد شود<sup>(۳)</sup>. بیان شده است که بافت چربی سفید، در انسان‌ها نقش کلیدی در وضعیت ایمنی در زمان چاقی دارد<sup>(۳)</sup>. لپتین هورمونی است که از بافت چربی به طور ضربانی ترشح می‌شود<sup>(۴)</sup>. هر چه میزان بافت چربی سفید بیشتر باشد به همان نسبت میزان بیشتری لپتین در گردش خون نمایان می‌شود<sup>(۵)</sup>. ترشح لپتین با تحریک التهاب افزایش می‌یابد و پاسخ‌های ایمنی هومورال و سلولی را افزایش می‌دهد<sup>(۶)</sup>. علاوه بر این امروزه مدارکی وجود دارد که آدیپوسیت‌ها سیگنال‌های پروتئینی گوناگونی را ترشح می‌کنند که می‌توانند شامل تعدادی سائتوکاین از قبیل: اینتر لوکین ۱۰، اینتر لوکین ۶، فاکتور نکروز تومور آلفا و پروتئین‌های جذب کننده باشند<sup>(۷)</sup>. در طی چاقی بیان ژن‌های مواد فاکتورهای گوناگونی که از بافت چربی ترشح می‌شوند، افزایش می‌یابد<sup>(۸)</sup>. برخی از این فاکتورها مثل اینتر لوکین ۱۰ و فاکتور نکروز تومور آلفا مستقیماً عملکرد ایمنی را تنظیم می‌کنند و برخی به صورت غیر مستقیم از طریق فعالسازی سیستم عصبی خودکار و محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال عمل می‌کنند<sup>(۹-۱۲)</sup>.

استرس‌های جراحی موجب رهاسازی هورمون‌های نورواندوکراین از جمله کاتکول آمین‌ها شامل اپی‌نفرین و نورو اپی‌نفرین، هورمون آدرنو کورتیکو تروپیک و کورتیزول از طریق سیستم اتونومیک عصبی می‌گردد و از سوی دیگر بر روی سلول‌های سیستم ایمنی از جمله منوسیت‌ها و سلول‌های لنفوسیتی گیرنده آدرنو کورتیکوئید-۲ وجود دارد که موجب تحریک سیگنال‌های مهاری شامل اینترلوکین ۱۲ و اینترفرون گاما شده و از طرف دیگر موجب افزایش تولید عوامل ضدالتهابی چون اینترلوکین ۱۰ می‌گردد<sup>(۱۳)</sup>. اگر چه این افزایش فاکتورهای ضدالتهابی باعث کاهش التهاب ناشی از ترومای جراحی می‌شود، از سوی دیگر باعث مهار سیستم ایمنی می‌گردد. در بیماران چاق مفرط، موضوع متفاوت است و این افراد به خودی خود عوامل التهابی زیادی دارند، در جراحی‌های کم تهاجمی چون گاستریک بای پس نیز هر نوع بیهوشی

گلبول‌های سفید خون بیشتر از ۱۰ هزار بود. معیارهای خروج شامل حوادث غیر شایع حین عمل جراحی شامل خونریزی بیش از حد، انتقال خون حجیم، تغییر در روش جراحی بود.

اطلاعات مورد نیاز طرح با استفاده از اطلاعات موجود در پرونده و اطلاعات حاصله از نتایج آزمایشات پاراکلینیکی ثبت شدند. سپس کلیه اطلاعات به دست آمده در نرم‌افزار SPSS ثبت شد و با آزمون‌های آماری تی-مستقل وتی-زوجی همدیگر مقایسه شدند. این مطالعه در مرکز کارآزمایی بالینی ایران با کد IRCT2015111812642N22 ثبت شده است.

#### یافته‌ها

در این مطالعه ۶۴ بیمار که جهت عمل جراحی لاپاراسکوپیک بای پس معده به بیمارستان حضرت رسول اکرم (ص) در سال ۱۳۹۴ مراجعه کردند و شرایط ورود به مطالعه را داشتند، وارد طرح گردیدند. ۳۲ نفر (۵۰ درصد) از بیماران در گروه بیهوشی ایزوفلوران و ۳۲ نفر (۵۰ درصد) در گروه بیهوشی پروپوفول قرار گرفتند. سن بیماران دارای میانگین و انحراف معیار برابر  $31.32 \pm 8.57$  سال بود. ۵۱ نفر (۸۰ درصد) زن و ۱۳ نفر (۲۰ درصد) مرد بودند. شاخص توده بدنی بیماران دارای میانگین و انحراف معیار برابر  $52.5 \pm 7.75$  کیلوگرم بر متر مربع بود. بین سن، جنسیت و شاخص توده بدنی بیماران تحت عمل جراحی لاپاراسکوپیک بای پس معده در دو گروه مورد مطالعه تفاوت معناداری وجود ندارد ( $P > 0.05$ ) (جدول ۱).

بین تعداد ضربان قلب در گروه بیهوشی ایزوفلوران در قبل و بعد از عمل جراحی لاپاراسکوپیک بای پس معده تفاوت معناداری وجود ندارد ( $P > 0.05$ ). تعداد ضربان قلب در گروه بیهوشی پروپوفول بعد از عمل جراحی لاپاراسکوپیک بای پس معده به طور معناداری کاهش یافت ( $P < 0.05$ ). سطح اینترلوکین ۱۰ در سرم در دو گروه بیهوشی ایزوفلوران و پروپوفول بعد از عمل جراحی لاپاراسکوپیک بای پس معده به طور معناداری افزایش یافت ( $P < 0.05$ ). سطح

متغیرها حین عمل هر ۵ دقیقه ثبت می‌شد. بعد از پره اکسیژناسیون، با پری مدیکیشن (میدازولام ۵ صدم میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم، ساخت شرکت داروسازی تهران شیمی ایران، و فنتانیل ۳ تا ۵ میکروگرم به ازای هر کیلوگرم، ساخت شرکت داروسازی کاسپین تامین ایران)، القای بیهوشی با (نسدونال ۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم، ساخت شرکت روتکس مد تریتا کشور آلمان و سیس اتراکوربوم ۰/۲ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم، ساخت شرکت داروسازی ابوریحان ایران)، لوله گذاری بیمار انجام شد و سپس به عنوان نگهدارنده بیهوشی حین عمل در گروه اول از ایزوفلوران ۱/۲ درصد ساخت شرکت باکستر آمریکا و در گروه دوم از پروپوفول بصورت وریدی ۱۰۰ میکروگرم بر کیلوگرم در دقیقه استفاده شد. نمونه خون از ورید محیطی به مقدار ۱۰ سی سی قبل از پری مدیکیشن (T0) روی تخت اتاق عمل و بعد از بیدار شدن کامل مریض در ریکاوری (T1) جمع‌آوری شد و سریعاً در آزمایشگاه توسط سانتریفیوژ سرم جداسازی و در دمای منفی ۲۰ درجه نگهداری شد. اینترلوکین‌های ۱۰ و فاکتور نکروز تومور آلفا، توسط روش‌الایزا با مارک کیت آزمایشگاهی ایبوساینس ساخت آمریکا به صورت دو بار چک اندازه‌گیری شد.

معیارهای ورود شامل رضایت مبنی بر شرکت در طرح تحقیقاتی، بیماران کاندید عمل جراحی لاپاراسکوپیک بای پس معده، سن ما بین ۱۸ و ۶۰ سال، طبقه بندی انجمن بیهوشی آمریکا ۲ و ۳، چاقی مرضی (شاخص توده بدنی بیش از ۳۵ کیلوگرم بر متر مربع) به‌علاوه بیماری‌های همراه (بیماری‌های قلبی-عروقی و تنفسی، دیابت نوع دوم، آپنه مسدود کننده خواب، انواع مشخصی از سرطان، آرتروز استخوان و آسم) یا (شاخص توده بدنی بیشتر یا مساوی ۴۰ کیلوگرم بر متر مربع) بدون بیماری‌های همراه، عدم سوء مصرف دارو و الکل، عدم نارسایی کلیوی، عدم اختلال عملکرد کبدی و بیماری اتوایمیون، عدم مصرف منظم استروئید و ضدالتهاب‌های غیر استروئیدی، نداشتن درجه حرارت مرکزی بیشتر از ۳۷ درجه سانتی‌گراد و شمارش

سطح اینترلوکین ۱۰ در سرم در گروه بیهوشی پروپوفول به طور معناداری بیش از گروه بیهوشی ایزوفلوران است ( $P < 0/05$ ) و سطح فاکتور نکروز تومور آلفا در گروه بیهوشی ایزوفلوران به طور معناداری بیش از گروه بیهوشی پروپوفول است ( $P < 0/05$ ) (نمودار ۱ و ۲).

فاکتور نکروز تومور آلفا، در گروه بیهوشی ایزوفلوران بعد از عمل جراحی لاپاراسکوپیک بای پس معده به طور معناداری افزایش یافت ( $P < 0/05$ )، اما در گروه بیهوشی پروپوفول بعد از عمل جراحی لاپاراسکوپیک بای پس معده به طور معناداری افزایش یافت ( $P < 0/05$ ) (جدول ۲ و ۳). نهایتاً بعد از عمل جراحی لاپاراسکوپیک بای پس معده،

**جدول ۱.** ویژگیهای توصیفی و مقایسه سن، جنسیت و شاخص توده بدنی در بیماران تحت عمل جراحی لاپاراسکوپیک بای پس معده در دو گروه مورد مطالعه

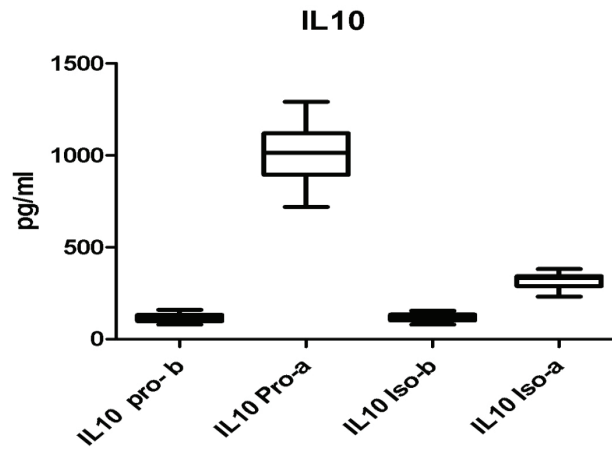
عدد پی	گروه		ویژگی
	B	A	
۰/۶۶۲	۳۲/۲۷±۹/۰۷	۳۰/۸۶±۸/۴۹	سن (سال) انحراف معیار ± میانگین
۰/۳۹	۷ (۲۲%) ۲۵ (۷۸%)	۶ (۱۹%) ۲۶ (۸۱%)	جنسیت مرد زن
۰/۳۱	۵۲±۷/۹	۵۳±۷/۶	شاخص توده بدنی (کیلوگرم بر مترمربع) انحراف معیار ± میانگین

**جدول ۲.** ویژگیهای توصیفی و مقایسه تعداد ضربان قلب، اینترلوکین ۱۰ و فاکتور نکروز تومور آلفا در گروه بیهوشی ایزوفلوران

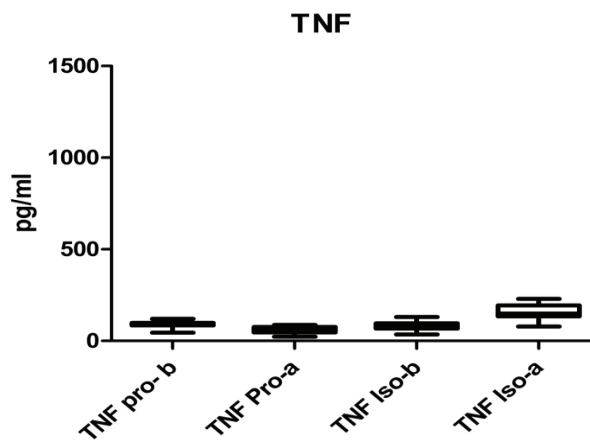
عدد پی	مرحله بیهوشی		ویژگی
	بعد	قبل	
۰/۳۱	۸۸/۹۷±۱/۶۷	۸۶/۱۹±۲/۱۴	تعداد ضربان قلب انحراف معیار ± میانگین
< ۰/۰۰۱	۳۱۵±۷/۶۰	۱۲۱±۳/۳۸	اینترلوکین ۱۰ انحراف معیار ± میانگین
< ۰/۰۰۱	۱۶۱±۷/۶۰	۸۵/۵۳±۳/۱۴	فاکتور نکروز تومور آلفا انحراف معیار ± میانگین

جدول ۳. ویژگی‌های توصیفی و مقایسه تعداد ضربان قلب، اینترلوکین ۱۰ و فاکتور نکروز تومور آلفا در گروه بیهوشی پروپوفول

عدد پی	مرحله بیهوشی		ویژگی
	بعد	قبل	
<۰/۰۰۱	۸۴/۲۵±۱/۱۱	۹۲/۸۱±۱/۶۷	تعداد ضربان قلب انحراف معیار ± میانگین
<۰/۰۰۱	۱۰۱۷±۲۶/۲۹	۱۱۵±۳/۵۸	اینترلوکین ۱۰ انحراف معیار ± میانگین
<۰/۰۰۱	۶۱±۲/۹۷	۸۹/۱۳±۲/۸۰	فاکتور نکروز تومور آلفا انحراف معیار ± میانگین



نمودار ۱. تغییرات اینترلوکین ۱۰ قبل (b) و بعد (a) از تجویز ایزوفلوران (Iso) و پروپوفول (Pro)



نمودار ۲. تغییرات فاکتور نکروز تومور آلفا قبل (b) و بعد (a) از تجویز ایزوفلوران (Iso) و پروپوفول (Pro)

## بحث

یافته‌های مطالعه ما نشان داد که مقدار اینتر لوکین ۱۰ در هر دو گروه پس از مصرف داروی بیهوشی افزایش یافت، ولی در مصرف کنندگان پروپوفول این افزایش بیشتر بود. اما مقدار فاکتور نکروز تومور آلفا در گروه پروپوفول پس از مصرف داروی بیهوشی کاهش یافت، ولی در مصرف کنندگان ایزوفلوران افزایش یافت و در مصرف کنندگان ایزوفلوران بیشتر بود. مطالعات وون دوسو و همکارانش، وون لائزنور و همکارانش و کرتزشمار در جراحی‌های مختلف، مشابه مطالعه مانشان دادند که بیهوشی با پروپوفول نسبت به ایزوفلوران مقدار اینتر لوکین ۱۰ را بسیار بالا می‌برد<sup>(۱۸-۲۰)</sup>. کی و همکارانش در نتایجی مشابه مطالعه ما نشان دادند که سیتوکین ضدالتهابی (اینتر لوکین ۱۰) در بیهوشی با پروپوفول و ایزوفلوران ۱۲ ساعت پس از عمل جراحی کوله سیستمیکومی باز افزایش می‌یابد. همچنین سیتوکین ضدالتهابی (اینتر لوکین ۱۰) پس از کوله-سیستمیکومی در گروه مصرف کنندگان پروپوفول بیشتر از مصرف کنندگان ایزوفلوران بود و سیتوکین پیش التهابی فاکتور نکروز تومور آلفا پس از کوله سیستمیکومی در گروه مصرف کنندگان پروپوفول کمتر از مصرف کنندگان ایزوفلوران بود. سیتوکین پیش التهابی (فاکتور نکروز تومور آلفا در بیهوشی با ایزوفلوران پس از عمل جراحی کوله سیستمیکومی باز افزایش یافت. تنها نتیجه متفاوت با مطالعه ما این است که، سیتوکین پیش التهابی (فاکتور نکروز تومور آلفا) در بیهوشی با پروپوفول پس از عمل جراحی کوله سیستمیکومی باز افزایش یافت. این عدم همخوانی می‌تواند به دلیل متفاوت بودن جوامع مورد مطالعه و نوع عمل جراحی باشد<sup>(۲۱)</sup>. در تحقیقی توسط آبرامو بر روی بیماران تحت جراحی باریاتریک همسو با نتایج مطالعه ما متوجه شدند که گزنون به طور همزمان اینترلوکین ۱۰ و فاکتور نکروز تومور آلفا را کاهش داده بود، ولی در گروه پروپوفول اینترلوکین ۱۰ را افزایش فاکتور نکروز تومور آلفا را کاهش داده بود<sup>(۲۲)</sup>. مازوتی و همکارانش در پژوهشی بر روی بیماران تحت جراحی

اتورینولوژی مشابه مطالعه ما نشان دادند که پروپوفول نسبت به ایزوفلوران در ۲ ساعت و یک روز پس از عمل‌های جراحی گوش، حلق و بینی خاصیت ضد التهابی بیشتری از خود نشان می‌دهد<sup>(۲۳)</sup>. در مطالعه لیو و همکارانش مشابه مطالعه ما نشان دادند که سیتوکین ضدالتهابی (اینتر لوکین ۱۰) در بیهوشی با پروپوفول، ایزوفلوران و انفلورانس پس از ۳ ساعت، ۲۴ ساعت و ۷۲ ساعت از عمل جراحی سرطان افزایش یافت و در این سه مقطع زمانی بین سه گروه تفاوت معناداری وجود داشت، به طوری که، پروپوفول در مقایسه با دو گروه بیهوشی دیگر موجب بهبودی ترشح اینترلوکین ۱۰ گردید و می‌تواند به عنوان داوی بیهوشی برتر در مهار واکنش‌های التهابی پس از تروما در نظر گرفته شود<sup>(۲۴)</sup>. در مطالعه یو و همکارانش مشابه مطالعه ما نشان دادند که سیتوکین ضدالتهابی (اینتر لوکین ۱۰) در بیهوشی با پروپوفول و ایزوفلوران بلافاصله پس از عمل جراحی، ۲۴ ساعت و ۴۸ ساعت از عمل جراحی سرطان زبان افزایش یافت به طوری که، سطح اینترلوکین ۱۰ در گروه پروپوفول به طور معناداری بیش از گروه ایزوفلوران است. بنابراین، تاثیر بیهوشی کامل داخل وریدی پروپوفول روی پاسخ التهابی پس از عمل جراحی بیشتر از ایزوفلوران است<sup>(۲۵)</sup>.

ایزوفلوران یک اثر هالوژنه شده است و مکانیسم آن همچون سایر داروهای بیهوشی کاملاً مشخص نشده است. در مطالعات مختلفی که انجام شده است استفاده از این دارو در بیهوشی باعث افزایش اینترلوکین ۱۰ و فاکتور نکروز تومور آلفا شده است که در تحقیق ما نیز این مورد به صورت واضح دیده شده است<sup>(۲۶)</sup>. مارگاریت و همکارانش مشابه مطالعه ما نشان دادند که ایزوفلوران بر روی غلظت اینتر لوکین ۶ و ۱۰ بیماران تحت جراحی کلورکتال کانسر موثر بود و کاملاً افزایش این دو سایتوکاین مشهود بود<sup>(۲۷)</sup>. پروپوفول از گروه داروهای گروه فنولیک هیدروکسیل می‌باشد که مشابه گروه الفاکتوفورول است. این امر باعث می‌شود بسیار سریع در بافت چربی حل شود. تمام اطلاعات گزارش شده حاکی از اثرات مهاری آن بر روی

عمل جراحی باعث افزایش فاکتورهای ضد التهابی می‌گردد. افزایش مقدار عوامل ضد التهابی از طرفی حین بیهوشی بسیار مفید می‌باشند، چرا که می‌توانند از بروز ایسکمی و آسیب به دلیل خونرسانی مجدد و یا سندرم پاسخ التهابی سیستمیک جلوگیری نماید. از سویی تأثیرات وابسته به دوز در این بیماران کاملاً اثبات شده است به صورتی که دوز استاندارد که تأثیری بر روی عملکرد سلول‌های لنفوسیتی داشته باشد در حدود ۱-۱۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر می‌باشد ولی در دوزهای حدود ۵۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر اثرات مرگ سلولی بر روی سلول‌های لنفوسیتی دارد. که شاید این اثرات را میتوان به تأثیر پروپوفول بر روی بلاک کردن کانالهای پتاسیمی سلول‌های لنفوسیتی ربط داد (۳۱،۳۲).

نهایتاً به نظر می‌رسد که داروی بیهوشی پروپوفول در جراحی لاپاراسکوپیک گاستریک بای پس در بیماران چاق دارای اثر افزایشده ضدالتهابی و کاهنده پیش التهابی است. بنابراین، استفاده از پروپوفول می‌تواند کمک کننده باشد. محدودیت‌های این مطالعه عبارتند از اینکه: ۱- تعداد فاکتورهای پیش التهابی و ضد التهابی اندکی بررسی شد ۲- بیماران تنها یکبار پس از مصرف داروی بیهوشی مشاهده شدند و به مدت طولانی پیگیری نشدند، لذا پیشنهاد می‌شود در مطالعات بعدی با در نظر گرفتن فاکتور زمان بعد از بیهوشی در زمان‌های طولانی به مانیتورینگ افراد بعد از بیهوشی اقدام گردیده و فاکتورهای بیشتری را از نظر علائم بالینی و پارامترهای سلولی و مولکولی بررسی کنند.

#### نتیجه‌گیری

بر اساس نتایج این مطالعه به نظر می‌رسد، به خاطر استرس‌های حین عمل و افزایش فاکتورهای التهابی استفاده از داروهای کاهنده التهاب مانند پروپوفول می‌تواند کمک کننده باشد و می‌توان پیشنهاد داد در استفاده از داروهای مختلف بیهوشی در بیماران اتوایمیون و یا سرطانی که در حال حاضر درمان شده و یا در حال درمان است احتیاطات لازم بایستی مد نظر قرار گیرد.

سلولهای مونوسیت، ماکروفاژ و نوتروفیل است، ولی تأثیری بر روی سلولهای سلول‌های کشنده طبیعی و لنفوسیت‌ها ندارد. این تأثیرات احتمالاً به علت حلالیت لیپیدی آن می‌باشد. تأثیرات پروپوفول بیشتر به علت اثرات انتی اکسیدانی آن بر روی سلولهای ایمنی ذاتی می‌باشد (۲۹،۳۸). یکی دیگر از دلایلی که می‌توان در افزایش فاکتورهای ضد التهابی در گروه پروپوفول به آن اشاره کرد جذب بیش از اندازه این دارو در افراد چاق می‌باشد که موجب اثرات سینرژیکی در افزایش این فاکتورها است (۳۰،۳۹).

یکی از عوامل مهم در افزایش مقدار اینترلوکین‌های ضد التهابی شاید اثرات مواد کاتکول امینی ترشح شده از سیستم نورواندوکراین جهت کاهش استرس باشد، چرا که در سطح سلول‌های ترشح کننده اینترلوکین‌های همچون اینترلوکین ۱۰ گیرنده برای این مواد وجود دارد. این مواد تأثیر ممانعت کننده بر روی سیستم ایمنی داشته و سمت و سوی سیستم ایمنی را به سمت سلولهای تی کمک کننده نوع ۲ هدایت می‌کند. امروزه جهت بررسی سالم بودن استفاده از داروهای مختلف از روشهای متفاوتی استفاده می‌شود. یکی از این روش‌ها استفاده از بررسی‌های الگوی پاسخ‌های ایمنی می‌باشد. افزایش مقدار عوامل ضدالتهابی بعد از بیهوشی با پروپوفول و ایزوفلوران در مطالعات متعددی نشان داده شده است. احتمال می‌رود این امر به علت تنظیمات هورمونی حاصل از استرس حین عمل باشد. برداشت ما از این موضوع آن است که استرس‌های ناشی از بیهوشی و جراحی باعث رهاسازی مقدار بسیار زیادی از کاتکول امین‌ها و کورتیزول در محیط می‌گردد. مطالعات مختلف نشان داده است افزایش مقدار پارامترهای دخیل در پاسخ‌های ایمنی از جمله اینترلوکین‌ها توانایی اختلال در کارکردهای فیزیولوژیکی دارد (۱۳). به طور کلی در هنگام عمل ۶ عامل مهم در تغییر پاسخ‌های ایمنی دخیل می‌باشند. ۱- کاهش فشار خون ۲- درد ۳- کاهش دمای بدن ۴- بیهوشی ۵- انتقال خون ۶- افزایش قند خون که در نتیجه آن انتی‌بادی‌ها تحت مصرف نیکوتین دی‌نوکلئوتید فسفات آدنین گلیکولیزه می‌گردند. در مطالعات دیگری نیز مشاهده شده است که انتقال خون در حین

## References

1. Speakman JR. Obesity: the integrated roles of environment and genetics. *J Nutr* 2004; 134: 2090S-2105S.
2. Messerli FH, Christie B, DeCarvalho JG, Aristimuno GG, Suarez DH, Dreslinski GR. And Frohlich ED. Obesity and essential hypertension. Hemodynam, intricsavascular volume, sodium excretion, and plasma renin activity. *Arch Intern Med* 1981;141:81-85.
3. Fain JN. Release of interleukins and other inflammatory cytokines by human adipose tissue is enhanced in obesity and primarily due to the nonfat cells. *vitam horm* 2006; 74: 443-477.
4. Thong FS, Hudson R, Ross R, Janssen I. and Graham TE. Plasma leptin in moderately obese men: independent effects of weight loss and aerobic exercise. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2000; 279: E307-E313.
5. Lehrke M, Broedl UC, Biller-Friedmann IM, Vogeser M, Henschel V, Nassau K. and et al. Serum concentrations of cortisol, interleukin 6, leptin and adiponectin predict stress induced insulin resistance in acute inflammatory reactions. *crit care* 2008; 12: R157.
6. Gainsford T, Willson TA, Metcalf D, Handman E, McFarlane C, Ng A. and et al. Leptin can induce proliferation, differentiation, and functional activation of hemopoietic cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 14564-14568.
7. Hersoug LG. and Linneberg A. The link between the epidemics of obesity and allergic diseases: does obesity induce decreased immune tolerance? *Allergy* 2007; 62: 1205-1213.
8. Uysal KT, Wiesbrock SM, Marino MW. and Hotamisligil GS. Protection from obesity-induced insulin resistance in mice lacking TNF- $\alpha$  function. *Nature* 1997; 389: 610-614.
9. Sprung CL, Annane D, Keh D, Moreno R, Singer M, Freivogel K. and et al. Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. *N Engl J Med* 2008; 358: 111-124.
10. De Rosa V, Procaccini C, Cali G, Pirozzi G, Fontana S, Zappacosta S. and et al. A key role of leptin in the control of regulatory T cell proliferation. *Immunity* 2007; 26: 241-255.
11. Weiss ST. Obesity: insight into the origins of asthma. *Nat Immunol* 2005; 6: 537-539.
12. Tilburgs T, Roelen DL, van der Mast BJ, van Schip JJ, Kleijburg C, Groot-Swings GM. and et al. Differential distribution of CD4(+)CD25(bright) and CD8(+)CD28(-) T-cells in deciduas and maternal blood during human pregnancy. *Placenta* 2006; 27: S47-S53.
13. Kurosawa, S. and M. Kato, Anesthetics, immune cells, and immune responses. *Journal of anesthesia*, 2008. 22(3): p. 263-277.
14. Moulin CM, Marguti I, Peron JP, Halpern A, Rizzo LV. Bariatric surgery reverses natural killer (NK) cell activity and NK-related cytokine synthesis impairment induced by morbid obesity. *Obes Surg*. 2011 Jan 1;21(1):112-8.
15. Moulin CM, Marguti I, Peron JP, Halpern A, Rizzo LV. Bariatric surgery reverses natural killer (NK) cell activity and NK-related cytokine synthesis impairment induced by morbid obesity. *Obes Surg*. 2011 Jan 1;21(1):112-8.
16. Schneemilch CE, Bank U. Release of pro-and anti-inflammatory cytokines during different anesthesia procedures. *Anaesthesiol Reanim*. 2000 Dec;26(1):4-10.
17. Bulow NM, Colpo E, Duarte MF, Correa EF, Schlosser RS, Lauda A, et al. Inflammatory response in patients under coronary artery bypass grafting surgery and clinical implications: A review of the relevance of dexmedetomidine use. *ISRN Anesthesiology*. 2014 Apr 27;2014.



18. von Lanzeneauer SH, Wolk K, Höflich C, Kunz S, Grünberg BH, Döcke WD, Reineke U, Asadullah K, Sterry W, Volk HD, Sabat R. Interleukin-10 receptor-1 expression in monocyte-derived antigen-presenting cell populations: dendritic cells partially escape from IL-10's inhibitory mechanisms. *Genes Immun.* 2015 Jan 1;16(1):8-14.
19. Kretzschmar MA, Hachenberg T. Thoracic anaesthesia 2016. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2016 Feb 1;29(1):1.
20. Von Dossow V, Baur S, Sander M, Tønnesen H, Marks C, Paschen C, Berger G, Spies CD. Propofol increased the interleukin-6 to interleukin-10 ratio more than isoflurane after surgery in long-term alcoholic patients. *J Int Med Res.* 2007 May 1;35(3):395-405.
21. Ke JJ, Zhan J, Feng XB, Wu Y, Rao Y, Wang YL. A comparison of the effect of total intravenous anaesthesia with propofol and remifentanyl and inhalational anaesthesia with isoflurane on the release of pro-and anti-inflammatory cytokines in patients undergoing open cholecystectomy. *Anaesth Intensive Care.* 2008 Jan 1;36(1):74.
22. Abramo A, Di Salvo C, Baldi G, Marini E, Anselmino M, Salvetti G, Giunta F, Forfori F. Xenon anesthesia reduces TNF $\alpha$  and IL10 in bariatric patients. *Obes Surg.* 2012 Feb 1;22(2):208-12.
23. Mazoti MA, Braz MG, de Assis Golim M, Braz LG, Dias NH, Salvadori DM, Braz JR, Fecchio D. Comparison of inflammatory cytokine profiles in plasma of patients undergoing otorhinological surgery with propofol or isoflurane anesthesia. *J Inflamm Res.* 2013 Oct 1;62(10):879-85.
24. Liu TC. Influence of propofol, isoflurane and enflurance on levels of serum interleukin-8 and interleukin-10 in cancer patients. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2013 Dec;15(16):6703-7.
25. Yu C, Luo YL, Xiao SS, Zhang Q, Chen SL. Influence of propofol and isoflurane on cytokines response to cancer surgery during perioperative period. *Hua xi kou qiang yi xue za zhi.* 2007 Dec;25(6):554-6.
26. Kotani N, Hashimoto H, Sessler DI, Yasuda T, Ebina T, Muraoka M, Matsuki A. Expression of genes for proinflammatory cytokines in alveolar macrophages during propofol and isoflurane anesthesia. *Anesth. Analg.* 1999 Nov 1;89(5):1250-6.
27. Koch M, De Backer D, Vincent JL, Barvais L, Hennart D, Schmartz D. Effects of propofol on human microcirculation. *Br J Anaesth.* 2008 Oct;101(4):473-8.
28. Green DW. Cardiac output decrease and propofol: what is the mechanism?. *Br J Anaesth.* 2015 Jan;114(1):163.
- 29- Marik PE. Propofol: therapeutic indications and side-effects. *Curr. Pharm. Des..* 2004 Nov 1;10(29):3639-49.
30. Wang YL, Chen X, Wang ZP. Detrimental effects of postnatal exposure to propofol on memory and hippocampal LTP in mice. *Brain Res.* 2015 Oct 5;1622:321-7.
31. Margarit SC, Vasian HN, Balla E, Vesa S, Ionescu DC. The influence of total intravenous anaesthesia and isoflurane anaesthesia on plasma interleukin-6 and interleukin-10 concentrations after colorectal surgery for cancer: A randomised controlled trial. *Eur J Anaesthesiol.* 2014 Dec 1;31(12):678-84.
32. Liu KX, Chen SQ, Huang WQ, Li YS, Irwin MG, Xia Z. Propofol pretreatment reduces ceramide production and attenuates intestinal mucosal apoptosis induced by intestinal ischemia/reperfusion in rats. *Anesth Analg.* 2008 Dec 1;107(6):1884-91.

## Comparison of changes in serum interleukin before and after general anesthesia with isoflurane and propofol: A study in patients with morbid obesity under laparoscopic gastric bypass surgery

Valiollah Hasani<sup>1</sup>, Abdolreza Pazoki<sup>2</sup>, Seyedreza Banihashemi<sup>3</sup>, Farnoosh Davoudi<sup>4</sup>, Sara Jalali<sup>5\*</sup>

1. Professor of Anesthesiology, ICU fellowship, Member of Minimally Invasive Surgery Research Center of Rasoul-e-Akram Hospital and Minimally Invasive Method Research Center of Pars Hospital, Iran University of Medical Sciences, Tehran
2. Associate professor, Department of General Surgery, Minimally Invasive Surgery Research Center, Rasoul-e-Akram Hospital, Iran University of Medical Sciences, Tehran
3. Chairman of Immunology department, Razi Vaccine and Serum Research Institute, Tehran
4. Assistant professor, Department of Social Medicine, School of medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran
5. Resident of anesthesiology, School of medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran

### ABSTRACT

**Aim and Background:** Anesthesia can change the balance between pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokine factors during surgery. As a result of interference in the balance of these factors, it would increase the risk of cardiac and pulmonary disorders, high blood glucose levels with insulin resistance, impaired anesthesia process and damage to the patient's health. The aim of this study was to investigate the pattern of serum IL-10 and TNF- $\alpha$  levels with two types of anesthesia in laparoscopic Roux-en-Y gastric surgery.

**Methods and Materials:** 64 patients undergoing laparoscopic gastric bypass, referred to Rasoul-e-Akram Hospital, were selected randomly using block randomization and they were divided into two groups. After pre-oxygenation, anesthesia induction and patient intubation for maintenance of Anesthesia isoflurane 1.2% was used in the first group, and in the second group 100  $\mu$  / kg/ min propofol was used intravenously. Then in both groups, interleukin 10 and TNF $\alpha$  were measured by ELISA method.

**Findings:** According to our results, the amount of IL-10 in both types of anesthesia was increased, but increased amount of IL-10 in the propofol group showed an unprecedentedly high level. The amount of TNF-alpha in the isoflurane group was just a bit high, but it decreased in the propofol group ( $p < 0.05$ ).

**Conclusions:** Intraoperative stress factors responsible for increased inflammation are such as TNF- $\alpha$ . The use of drugs like propofol may be helpful to reduce inflammation during surgery.

**Keywords:** IL-10, TNF- $\alpha$ , gastric bypass laparoscopic, morbid obesity, Isoflurane, Propofol

► Please cite this paper as:

Hasani V, Pazoki A, Banihashemi S, Davoudi F, Jalali S. [Comparison of changes in serum interleukin before and after general anesthesia with isoflurane and propofol: A study in patients with morbid obesity under laparoscopic gastric bypass surgery (persian)]. J anesthesiol pain 2016;6(4):11-20.

**Corresponding Author:** Sara Jalali, Resident of anesthesiology, School of medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran

**Email:** saraj942003@yahoo.com.