

BÜYÜK CERRAHİ MÜDAHALELERDEN SONRA SERUM İNTERLÖKİN -6
DEĞERLERİNİN, HASTA PROGNOZU İLE İLİŞKİSİTHE RELATIONSHIP OF INTERLEUKIN-6 AND PATIENT
PROGNOSIS FOLLOWING MAJOR SURGERY

Dr.Tayfun YÜCEL Dr.Güler YAYLI Dr.Nurettin DOLAPÇIOĞLU Dr.Mustafa GÜLMEN Dr.Serdar ÖZEN*

*Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2.Cerrahi Kliniği,İstanbul

ÖZET: Sitokin ailesinin üyesi olan interlökinler makrofaj, lenfositlerden salgılanan, vücudun travma ve enfeksiyona immünolojik ve metabolik cevabında rol oynayan hormon yapısında elemanlardır. Bu seriden olan interlökin-6 (IL -6) enfeksiyöz veya inflamatuvar bir uyarana karşı konağın verdiği akut yanıtta yer alan bir mediatördür. IL- 6 akut faz proteinleri sekrete edilmesinde de önemlidir. Bu çalışmada büyük cerrahi girişim, kontrol grubunu minör cerrahi girişim geçiren hastalardan randomize olarak seçilen onbeşer kişi alınmıştır. Hastalardan preoperatif 4., 24., 48., 72. saatlerde serum örnekleri alınarak -20 C'de saklanmıştır. IL-6 düzeyleri mikro-ELISA yöntemi ile pg/ml, CRP düzeyleri ise nefolometrik yöntemle mg/L olarak ölçülmüştür. Çalışma grubunda ortalama IL-6 düzeyleri sırasıyla 4pg/ml, 500pg/ml, 250pg/ml, 135pg/ml, 75pg/ml; kontrol grubunda ise 0,200pg/ml, 150pg/ml, 88pg/ml, 50pg/ml olarak bulunmuştur. Komplike vakalara ait 24. saatteki ortalama IL-6 düzeyi (355 pl/L) yüksek kalmıştır. Bu olgularda 48. saatteki IL-6 düzeyi, komplikasyonsuzlara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p<0.005$). CRP düzeylerinin çalışma ve kontrol grubunda 48.saatte en yüksek seviyeye (sırasıyla 180mg/L, 125mg/L) ulaştığı tespit edilmiştir. Çalışma grubunda IL-6 düzeyinin 4.saatte kontrol grubuna göre daha yüksek bir pik yaptığı saptanmıştır. IL-6 düzeyinin 24 saatten sonra hala yüksek kalmasının veya artmasının komplikasyon riskinin bir göstergesi olabileceği düşünülmüştür. IL -6'nın CRP'ye göre daha erken ve daha anlamlı bir parametre olduğu kamsına varılmıştır.

SUMMARY : Interleukins which are members of the cytokine family are secreted from cells of the immune system and effect cells from the same system. Interleukin-6 (IL -6) takes place in the acute immune response to an infectious or an inflammatory insult and is an important mediator in the secretion of the acute phase proteins. We investigated the change in IL-6 levels in patients with complications and the correlations between IL-6 and CRP levels. The experimental group consisted of randomly chosen 15 people undergoing minor surgery. Serum samples were taken pre-operatively and postoperatively at the 4th, 24th, 48th, 72nd hours and preserved at-20 C. IL-6 levels were 4pg/ml, 500pg/ml, 250pg/ml, 88pg/ml, 50pg/ml in the control group. Median IL-6 levels were the highest at the 24th hour in the complicated cases. IL-6 levels were the highest at the 24th hour in the complicated cases. IL-6 levels were also elevated in complicated groups after 48th hour ($p<0.005$). CRP levels were the highest at the 48th hour (180mg/L, 125mg/L respectively) at both of the groups. IL-6 levels made a higher peak at the 4 th hour in the experimental group than the control group. An exaggerated IL-6 level after the 24 th hour was associated with the subsequent risk of complications. It is thought that IL-6 is an earlier and more sensitive parameter than CRP.

Büyük cerrahi girişimler ve travmanın immunodepresif etkileri olduğu bilinmektedir. Organizma makrofajlar, monositler, endotel hücreleri, fibroblastlar vasıtası ile salgıladığı sitokinler ile immun sistemi güçlendirmeye ve böylece cerrahi travmaya ve bunun komplikasyonlarına karşı koymaya çalışmaktadır (1).

Bağır yapıtı çalışmalarda, postoperatif devrede serumda, majör mediatörlerden özellikle IL-6 değerlerinde değişimler olduğunu göstermiştir (1) .

Hastaların cerrahi travmaya immun cevabını gösterebilecek olan serum IL-6 düzeylerinin postoperatif devrede vakaların takip edilmesinde önemli bir rol oy-

nayabileceği bildirmektedir (5). İnterlökin-6 (IL-6) enfeksiyöz veya inflamatuvar bir uyarana karşı konağın verdiği akut yanıtta yer alır. IL-6 akut faz proteinlerin sekrete edilmesinde önemli bir mediatördür (5,6).

Bu çalışmada operasyon geçiren hastalarda gelişen komplikasyonlar ile IL-6 seviyelerinin değişimi ve IL-6'nın bir akut faz reaktanı olan CRP ile korelasyonunu araştırmak amaçlanmıştır.

MATERYEL-METOD

Hastanemiz 2. Cerrahi Kliniğinde Ekim 1993 -Şubat 1994 tarihleri arasında malignite dışı ve enfeksiyonu bu-

lunmayan büyük ameliyat geçiren ve basit cerrahi müdahale geçiren hastalardan randomize olarak seçilen 15'er kişiden oluşan 2 grup seçilmiştir. Kolesistit ile birlikte pankreas psödokisti, kolesisto-koledokolityazis karaciğer kist hidatiki, kronik pankreatit, kolon divertikülü, karaciğer hemanjyomastı, multinodüler guatr nedeniyle cerrahi müdahale geçirenler çalışma grubuna alınmıştır (Tablo-I).

Tiroid nodülü, inguinal herni, bilateral inguinal herni, kolelitiazis nedeniyle cerrahi müdahale geçirenler kontrol grubuna alınmıştır (Tablo-II).

Tablo I: Çalışma grubunda vakaların dökümü

Tanı	Vaka Sayısı	Ameliyat
Mide Ülseri	2	Subtotal gastrektomi
Kolelitiazis + Pankreas psödokisti	1	Kolesistektomi + Kisto-jejunostomi (Roux-Y)
Kolesisto-koledokolityazis	4	Kolesistektomi + Koledok expl. + bilio -digeştil anastomoz
Karaciğerde kisthidatik (Safra yoluna açık)	2	Kolesistektomi + Koledoko-duodenostomi + Kist drenajı
Kronik pankreatit	1	Whipple ameliyatı
Kolon divertikülü	1	Sol hemikolektomi
Karaciğer hemanjyomu	1	Sol lateral segmentektomi
Multinodüler guatr	1	Bilateral Subtotal tiroidektomi

Tablo II: Kontrol grubunda vakaların dökümü

Tanı	Vaka Sayısı	Ameliyat
Tiroid Nodülü	3	Nodül enükleasyonu
Inguinal Herni	6	Ağ örme tekniği ile tamir
Bilateral Inguinal Herni	2	Bilateral ağ örme tekniği ile
Kolelitiazis	4	Kolesistektomi

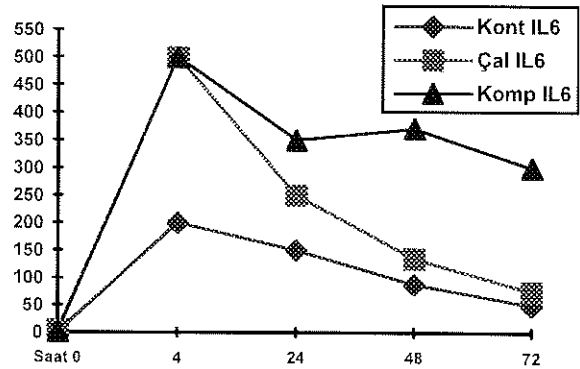
Her iki gruptaki hastalardan ameliyat ve post operatif dönem 4., 24., 48., ve 72. saatlerde serum örnekleri alınmıştır. Serumlar çalışılncaya kadar -20C de saklanmıştır. Her iki grup hastadan alınan serumlarda eş zamanlı olarak IL-6 düzeyleri mikro-ELİSA (Human, Serotac, U.K.) yöntemi ile pg/ml olarak araştırılmıştır.

CRP düzeyleri nefolemetrik (Turbox , Orion Diagnostis, Finland) yöntemle mg/L, olarak araştırılmıştır. İstatistiksel değerlendirmeler Mann-Whitney U testiyle yapılmıştır.

BULGULAR

Çalışma grubunda kadın/erkek oranı 10/5 olup yaş ortalaması 52 (25-72), kontrol grubunda ise kadın/erkek oranı 11/4 olup yaş ortalaması 48 (18-67) olarak bulunmuştur. Çalışma grubunda; yaş ortalaması standart sapma =51.9 12.7, kontrol grubunda ise 47.9 12.5 olarak bulunmuştur. Aralarındaki fark istatistiksel olarak önemsizdir (p>0.05). Çalışma grubunda preoperatif dönem IL-6 düzeyleri en az 0, en çok 21 (ortalama 4pg/ml), postoperatif dönemde ki 4. saatte ortalama 500pg/ml, 24. saatte ortalama 250pg/ml, 48. saatte 135 pg/ml, 72. saatte 75pg/ml olarak bulunmuştur. (Tablo-III, Şekil-I). Kontrol grubuna ait ortalama IL-6 düzeyleri sırasıyla 0,200pg/ml, 150 pg/ml, 88pg/ml, 50pg/ml olarak tesbit edilmiştir (Tablo-IV, Şekil-I). Olgularımıza ait komplikasyonlar tablo V'te topluca gösterilmiştir. Komplikasyon geçiren altı vakaya ait 24. saatteki ortalama IL-6 düzeyleri çalışma grubunda

Şekil-I: Kontrol Grubu, Çalışma Grubu ve Komplikasyonlu Vakalarda İnterlökin-6 Düzeyi



355pg/ml, kontrol grubunda ise 168 pg/ml olarak bulunmuştur (Şekil-I). Çalışma grubuna ait komplikasyonlu olgularda 24. saatteki ortalama IL-6 düzeyleri ile komplikasyonsuz olgulara ait IL-6 düzeyleri dağılımı arasında anlamlı bir fark yoktur (p>0.05). Komplikasyonlu olgulara ait 48. saatteki IL-6 düzeyleri ortalaması 297 pg/ml bulunmuştur. Bu dönemdeki IL-6 düzeyleri komplikasyonlu olgularda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. (p<0.005). Çalışma grubuna ait CRP düzeyleri sırasıyla 22mg/L, 30mg/L, 125 mg/L, 180 mg/L, 125 mg/L, kontrol grubunda ise 15 mg/L, 20mg/L, 100mg/L, olarak bulunmuştur. Çalışma grubunda komplikasyonlu olgularda 24. saat CRP düzeyleri ortalaması 51 mg/L olarak bulunmuştur. Komplikasyonlu olgularda CRP düzeyi komp-

Tablo III: Çalışma grubunda IL-6 ve CRP düzeyleri

Hast. No:	YAŞ	CİNS	Preoperasyon Dönemi		Postoperasyon Dönemi							
					4. SAAT		24. SAAT		48. SAAT		72 SAAT	
			IL-6 ¹	CRP ²	IL-6 ¹	CRP ²	IL-6 ¹	CRP ²	IL-6 ¹	CRP ²	IL-6 ¹	CRP ²
1	49	K	0	10	715	28	434	118	25	192	14	114
2	47	K	0	22	926	24	721	186	814	204	310	180
3	57	E	0	17	810	26	434	150	42	197	25	142
4	25	K*	5.5	34	651	49	152	202	150	224	68	216
5	42	K	3	58	236	78	176	232	13	253	4	168
6	61	K	0	10	165	118	50	44	16	124	5	63
7	34	E	2.5	37	494	48	131	168	67	221	45	126
8	49	E*	0	35	950	45	384	134	130	252	76	146
9	69	K	6	24	160	29	29	99	2	118	0.5	86
10	54	K	0	3	139	6	18	23	11	39	2	34
11	72	E	0	16	145	27	24	176	8	232	3	166
12	54	K*	8	30	821	33	624	68	637	176	484	136
13	68	K*	4	13	21	19	14	72	9	148	4	63
14	50	K	21	6	716	12	330	67	63	157	49	120
15	48	E*	10	10	560	136	240	136	44	169	34	104
0:	52		4	22	500	30	250	125	135	180	75	125

*: Operasyon sonrası komplikasyon geçiren hastalar

1: pg/ml

2: mg/l

Tablo IV: Kontrol grubunda IL-6 ve CRP düzeyleri

Hast. No:	YAŞ	CİNS	Preoperasyon Dönemi		Postoperasyon Dönemi							
					4. SAAT		24. SAAT		48. SAAT		72 SAAT	
			IL-6 ¹	CRP ²	IL-6 ¹	CRP ²	IL-6 ¹	CRP ²	IL-6 ¹	CRP ²	IL-6 ¹	CRP ²
1	49	K	0	23	130	26	94	130	74	153	28	72
2	42	E	0	18	199	15	165	129	123	144	76	94
3	58	K	0	16	187	18	148	142	35	156	19	99
4	50	K	0	7	228	11	160	150	86	162	32	76
5	34	E*	1	4	214	9	211	98	116	103	64	135
6	48	K	0	20	160	26	144	102	67	162	22	114
7	65	K	2	14	420	21	137	87	42	119	26	61
8	50	E	0	16	158	24	156	86	118	130	118	58
9	61	K	0	8	289	14	205	73	123	99	81	84
10	18	K	2	19	221	30	189	91	160	137	63	92
11	52	K	0	14	88	24	61	76	42	94	17	56
12	67	K	0	18	104	25	86	84	53	116	29	98
13	41	E	1	13	185	15	125	165	86	170	54	164
14	43	K*	0	3	212	6	187	57	102	81	76	120
15	41	K	0	32	214	38	185	49	98	67	52	56
0:	48		0	15	200	20	150	100	88	125	50	100

*: Operasyon sonrası komplikasyon geçiren hastalar

1: pg/ml

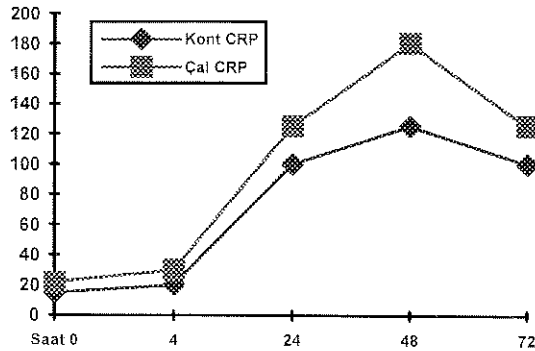
2: mg/l

Tablo V: Komplikasyonların dağılımı

Komplikasyonun Şekli	Kontrol Grubu	Çalışma Grubu
Yara yeri enfeksiyonu	2	4
Pankreas Fistülü	-	1 (Whipple yapılan hastada)
Safra Fistülü	-	1 (Safra yol. açık kistatik ol.)

likasyonsuz olanlara göre anlamlı bulunmamıştır ($P>0.05$). Komplikasyonlu olgularda 48. saatte CRP düzeyleri 195 mg/L bulunmuştur. Komplikasyonlu olguların CRP yüksekliği komplikasyonsuzlara göre anlamlı olarak yüksek bulunmamıştır (Şekil-II, $p>0.05$).

Şekil-II: Kontrol ve Çalışma Gruplarının CRP Grafiği



Komplikasyonlu olgularda 72. saatte ortalama IL-6 düzeyi 163 pg/ml, CRP düzeyi 141mg/L olarak bulunmuştur. Her iki gösterge için komplikasyonlu olgulara ait yükseklik komplikasyonsuz olanlara göre anlamsız bulunmuştur ($p>0.05$).

TARTIŞMA

Organizma cerrahi müdahaleye veya travmaya maruz kaldığında, buna immunolojik hematolojik ve metabolik yönden cevap vermeye çalışmaktadır. (5,6) Bu cevabın oluşmasında, immun sistem hücreleri (örn. kan ve doku

makrofajları, lenfositler) endotel hücreleri, fibroblastlardan salgılanan ve immun mediatörlerin en önemlilerinden olan sitokinlerin önemli bir rolü olmaktadır. Sitokinlerin polipeptid yapıda elemanlar olduğu ve immun sistem hücrelerini stimüle edici, karaciğerde, kemik iliğinde hücre proliferasyonuna yol açıcı, protein sentezini artırıcı, yara iyileşmesini kolaylaştırıcı etkileri olduğu saptanmıştır (5). Bu sitokinlerin en önemlilerinin TNF, İnterlökin-1, İnterlökin-2 ve İnterlökin-6 olduğu bilinmektedir (1,5). Fakat travma ve enfeksiyon şiddetli ise bol miktarda TNF, IL-1 aktive olur ve dolaşıma katılır. Böylece bu sitokinlerin sistemik etkinlikleri artarak; ateş, hipotansiyon, hipoglisemi, laktik asidoz, artmış vasküler permeabilite ve hiperkoagülopati ile birlikte sepsis sendromu nedeni olabileceği ve kötü prognostik faktör olarak değerlendirilebileceği bilinmektedir (4,5). Fakat sepsis sendromu tam gelişmeden önce kanda oldukça yüksek düzeyde bulunmalarının klinisyeni uyarıcı olabileceği belirtilmektedir (5).

Travmaya maruz kalındığında ilk salgılanan mediatörleri TNF ve IL-1 olduğu ve bunların özellikle taşikardi ve metabolizma artışından sorumlu olduğu vurgulanmaktadır (1,5). IL-6 ise özellikle IL-1 etkisiyle biraz daha geç salgılanmakta ama karaciğerden akut faz reaktanlarını (CRP, Fibrinojen, Alfa 1 antitripsin vs.) salgulamakta, kemik iliğinde hücre ve protein sentezini başlatmaktadır. Aynı zamanda immun sistemi güçlendirici ve aktifleştirici etkileride bilinmektedir (5,7). Deneysel çalışmalarda fazla doz TNF ve IL-1 uygulamasının organizmayı septik şok tablosuna soktuğu fakat IL-6'nun böyle bir olaya yol açmadığı gösterilmiştir (3,5).

Doku hasarı ve travmanın şiddeti arttıkça, sitokinlerin kandaki düzeylerinin artacağı bilinmektedir, çalışma grubumuzda olduğu gibi büyük cerrahi müdahaleler daha büyük travmaya yol açmakta ve daha çok doku hasarı oluşturmaktadırlar. Bu durumda da olgularımızdaki gibi serum IL-6 seviyeleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olabilmektedir. Eğer travma ve doku hasarı devam etmez ve dokular iyileşmeye başlarsa hem kontrol grubunda hem de çalışma grubunda serum IL-6 düzeyi hızla azalmakta ve normale inmektedir. Fakat hastanın vücudunda doku hasarı iskemi ve iltihabi olaylar devam ediyorsa serum IL-6 düzeyi düşmemektedir. Olgularımızda grafiksel ve istatistiksel olarakta gösterdiğimiz bu durum özellikle büyük cerrahi müdahale geçiren hastaların postoperatif takiplerinde önem arz etmektedir. Böylece; daha klinik olgular ortaya çıkmadan vücuttaki doku hasarı iskemi ve enfeksiyon ortaya konulabilir. IL6'nın sinoviyal

sıvı, serebrospinal sıvı ve idrarda da bulunduğunu bildirilmektedir (6). Akut faz reaktanı olarak IL-6 tarafından karaciğere yaptırılan CRP gibi proteinlerin serum düzeylerini IL-6 ile paralellik göstermesi beklenmekteyse de bu çalışmada da görüldüğü gibi mümkün olmamaktadır. CRP'nin doku hasarı, iskemi ve enfeksiyona IL-6 kadar duyarlı olmadığı literatür bilgisi ile de uyumludur (1).

Sonuç olarak IL-6'nın ölçülebilen bir klinik parametre olarak, özellikle büyük cerrahi girişimlerden sonra hastanın vücudundaki doku hasarı, iskemi ve enfeksiyonun seyri konusunda klinisyene bilgi veren önemli bir tanı materyali olduğu kanısına varıldı. IL-6'nın postoperatif 24. saatten sonra hala, özellikle 48. saatte yüksek kalmasının veya azalmışken tekrar yükselmesinin, komplikasyon riskinin yüksek olduğunu ve araştırılması gerekliliğini ortaya konduğu düşünüldü. Buna karşın serum CRP değerinin postoperatif takipte önemli bir tanı aracı olamayacağı anlaşıldı.

KAYNAKLAR

1. Baigrie. R.J., Lamont. P.M., M.J., Morris . P.J.: Systemic cytokine response after major surgery. *Br. J Surg* 79: 757-60, 1992.
2. Bauer.J., Ganter. U, Geiger. T. et al: Regulation of interleukin-6 expression in cultured human blood monocytes and monocyte derived macrophages. *Blood* 72: 1134-40, 1988.
3. Hack. C.E., Degroot. E.R., Richelle. J.F. et al: Increased plasma levels of interleukin-6 in sepsis. *Blood* 74: 1704-1710, 1989.
4. Hesse . D.G., Tracey . K.J., Fong. Y. et al : Cytokine appearance in human endotoxemia and primate bacteremia. *Surg Gynecol Obstet* 166: 147-152, 1988.
5. Molloy. R.G., Mannick. J.A., Rodrick. M.L.: Cytokines, sepsis and immunomodulation. *Br J Surg* 80: 289-297, 1993.
6. Nijsten.W., V.N., Degroot. E.R., TenDuls. H.J., et al : Serum levels of interleukin-6 and acute phase responses. *Lancet* ij: 921, 1987.
7. Tosato. G., Jones.K.D.: Interleukin- 1 induces interleukin-6 production in peripheral blood monocytes. *Blood* 75: 1305-10 1990.

Yazışma Adresi : Dr.Tayfun YÜCEL,
Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2.
Cerrahi Kliniği Şef Muavini,
Kartal-İstanbul
