

# Ανοσολογική Απάντηση στην Αναισθησία και την Εγχείρηση σε Ασθενείς με Κακοήθη Νόσο

MATTI SALO

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σε γενικές γραμμές η ανοσολογική απάντηση στην αναισθησία και εγχείρηση είναι παρόμοια στους ασθενείς με καλοήγη ή κακοήγη νόσο. Και στις δύο κατηγορίες ασθενών παρουσιάζεται έκπτωση της λειτουργίας των ουδετεροφίλων, της φαγοκυτταρικής ικανότητας των μονοκυττάρων, της κυτταρικής και χημικής ανοσίας, καθώς και της ενεργοποίησης του συμπληρώματος. Όλα αυτά έχουν σαν στόχο τη διόρθωση των διαταραχών που προκαλούνται από το τραύμα. Ορισμένες από τις μεταβολές της ανοσολογικής απάντησης έχουν καταστρεπτικά επακόλουθα, κυρίως με τη μορφή των μετεγχειρητικών λοιμώξεων και τη διασπορά της κακοήθους νόσου. Επί-

σης η κυτταροτοξική ικανότητα εξουδετέρωσης των αντιγόνων των όγκων είναι ελαττωμένη μετεγχειρητικά, αλλά δεν έχει διευκρινισθεί εάν και κάτω από ποιές συνθήκες αυτό έχει κλινική σημασία. Ο αναισθησιολόγος μπορεί να συνεισφέρει στη διατήρηση των ανοσολογικών μηχανισμών μέσα στα πλαίσια της κλινικής ομοιόστασης, χορηγώντας «καλή» αναισθησία, αποφεύγοντας την υπόταση, και χορηγώντας τα παράγωγα αίματος μόνον όταν είναι απολύτως απαραίτητο. Ήδη υπάρχουν τρόποι παρέμβασης για τροποποίηση της ανοσολογικής απάντησης και των διαφόρων μεσολαβητών, οι οποίοι όμως βρίσκονται ακόμα σε πειραματικό στάδιο.

Διεγχειρητικά η απάντηση του καρδιογγειακού και του αναπνευστικού, καθώς και οι μεταβολές στον πηκτικό μηχανισμό και την ινωδόλυση, είναι πρωταρχικής σημασίας για τη διατήρηση της ζωής. Εξίσου μεγάλης σημασίας είναι και η άμεση ενδοκρινική και μεταβολική απάντηση μετά από το χειρουργικό τραύμα, ιδιαίτερα αν δεν υπάρχει κατάλληλη χειρουργική αντιμετώπιση. Η ανοσολογική απάντηση αποκτά σημασία αργότερα στην περίοδο της ανάρρωσης. Συχνά όμως η ανοσολογική απάντηση καθορίζει την επιτυχή τελική έκβαση της επέμβασης, του τραύματος, του εγκαύματος. Ο αριθμός των ασθενών που καταλήγουν μετά από βαρείς επεμβάσεις εξαιτίας λοιμώξεων ή ανεπάρκειας πολλαπλών οργάνων συνεχώς αυξάνει, κι αυτό εν μέρει είναι αποτέλεσμα διαταραχών του ανοσοποιητικού συστήματος. Οι καρκινοπαθείς ιδιαίτερα θα έπρεπε να έχουν επαρκή ανοσοποιητική ικανότητα, ώστε να καταστρέφουν και να απομακρύνουν τα καρκινικά κύτταρα που διαφεύγουν κατά τη διάρκεια των χειρουργικών χειρισμών και να εμποδίζουν τη διασπορά της νόσου μετά από την εγχείρηση.

Οι γνώσεις για την επίδραση της αναισθησίας και της εγχείρησης στην τοπική και οξεία φλεγμονώδη αντίδραση είναι φτωχές με επίκεντρο των περισσότερων μελετών τη συστηματική ανοσολογική απάντηση. Η τοπική αντίδραση αφορά κυρίως την επούλωση του τραύματος και την άμυνα του ξενιστή τοπικά, ενώ η συστηματική απάντηση είναι υπεύθυνη για τη διατήρηση της ανοσολογικής ομοιόστασης γενικά.

## ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΗ ΑΠΑΝΤΗΣΗ ΣΤΗΝ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΑ ΚΑΙ ΕΓΧΕΙΡΗΣΗ.

Κατά τη διάρκεια της αναισθησίας και εγχείρησης άλλοι μηχανισμοί της ανοσολογικής απάντησης δραστηριοποιούνται και άλλοι καταστέλλονται. Οι μεταβολές στη συστηματική ανοσολογική απάντηση χαρακτηρίζονται από παροδική έκπτωση της λειτουργικότητας των ουδετεροφίλων, της ικανότητας αναγνώρισης των αντιγόνων και της φαγοκυτταρικής ικανότητας του συστήματος των μονοκυττάρων (MPS, RES). Χαρακτηρίζονται επίσης από ενεργοποίηση του συμπληρώματος, καθώς και από γενική έκπτωση της κυτταρικής κυρίως και λιγότερο της χημικής ανοσίας. Οι μεταβολές είναι παροδικές και εξορτώνται στο μεγαλύτερο βαθμό από την βαρύτητα της εγχείρησης.

– **Ουδετερόφιλα λευκοκύτταρα.** Τα τυπικά ευρήματα στο περιφερικό αίμα διεγχειρητικά και μετεγχειρητικά περιλαμβάνουν λευκοκυττάρωση, αυξημένες αναλογίες ουδετεροφίλων και μονοκυττάρων και μειωμένες αναλογίες λεμφοκυττάρων και εωσινοφίλων.<sup>1</sup> Η πιο εμφανής μεταβολή στη λειτουργικότητα των ουδετεροφίλων μετεγχειρητικά είναι η ελάττωση της αυτόματης ή κατευθυνόμενης κινητικότητας αυτών (χημειοταξίας). Αντίθετα η ικανότητα του ορού για οφωνινοποίηση καταστέλλεται ελαφρά μετά από βαρείς επεμβάσεις, ενώ η ικανότητα των ουδετεροφίλων για ενδοκυττάρια καταστροφή των μικρο-

βίων διατηρείται ανέπαφη. Παρόλα αυτά αρκετές από τις σχετικές δοκιμασίες, που φαίνονται στον πίνακα 1, δίνουν ελαττωμένες τιμές μετεγχειρητικά.<sup>2</sup>

– Σύστημα μονοπύρηνων φαγοκυττάρων. Τα μονοπύρηνω/μακροφάγα είναι κύτταρα σπουδαίας δράσης και συντονισμού των αμυντικών μηχανισμών του οργανισμού. Αναγνωρίζουν και προπαρασκευάζουν τα αντιγόνα, για να αρχίσει η ειδική ανοσολογική απάντηση. Το είδος των ενεργοποιητών ουσιών που παράγονται και το είδος των υποδοχέων που εκφράζονται στην επιφάνεια των κυττάρων αυτών καθορίζεται από το στάδιο της ενεργοποίησής τους.<sup>3</sup> Η εγχείρηση διαπεράσει την ικανότητα παρουσίας του αντιγόνου και ελαττώνει τη δραστηριότητα της μεμβρανικής IL-1 στα ποντίκια<sup>4, 5</sup> (πίνακας 2). Η έκφραση των αντιγόνων ιστοσυμβατότητας της τάξης II βρέθηκε ελαττωμένη στα μονοπύρηνω μετά από βαριές επεμβάσεις, κι αυτό αποτελεί ένδειξη ελαττωμένης ενεργοποίησης των μονοπυρήνων.<sup>6</sup>

Μετεγχειρητικά ο αριθμός των μονοπυρήνων στην κυκλοφορία είναι αυξημένος.<sup>7</sup> Διάφορες μελέτες έδειξαν ότι η χημειοτακτική τους κινητικότητα, η πεπτική τους ικανότητα, η έκλυση χημικής φωταύγειας και η παραγωγή λυσοζύμης αυξάνονται αμέσως μετά την εγχείρηση, αλλά αργότερα ελαττώνονται.<sup>7, 9</sup> Τα ευρήματα όμως αυτά δεν είναι σταθερά, αλλά ποικίλλουν ανάλογα με το είδος της κακοήθειας και τη βαρύτητα της επέμβασης,<sup>10</sup> καθώς επίσης και από το είδος του σωματιδίου που χρησιμοποιήθηκε για τη φαγοκυττάρωση.<sup>11</sup> Επίσης καταστέλλεται ελαφρά η ολική φαγοκυτταρική ικανότητα των μονοπυρήνων μετά από βαριές επεμβάσεις, ενώ στη συνέχεια ακολουθεί περίοδος υπερλειτουργικότητας.<sup>12</sup> Η ελαττωμένη φαγοκυτταρική ικανότητα του συστήματος μονοπυρήνων συνοδεύεται από ελαττωμένη πυκνότητα ινοδε-

σμίνης (fibronectin) στο πλάσμα, ελαττωμένη αιμάτωση των οργάνων του συστήματος καθώς και υπέρξη ανασταλτικών παραγόντων.<sup>13</sup>

ΠΙΝΑΚΑΣ 2  
Επιπτώσεις της αναισθησίας και της χειρουργικής επέμβασης στο μονοπυρηνικό φαγοκυτταρικό σύστημα.

Παρουσίαση των αντιγόνων από τα μονοπύρηνω/μακροφάγα	↓
Φαγοκυτταρική ικανότητα	↓
Συγκέντρωση ινοδεσμίνης πλάσματος	↓

↓ = μείωση.

– Το συμπλήρωμα ενεργοποιείται κατά τη διάρκεια της εγχείρησης στο σημείο του τραύματος, αλλά σε εγχειρήσεις μεγάλης βαρύτητας και στην εμφάνιση επιπλοκών υπάρχει και συστηματική ενεργοποίησή του.<sup>14, 15</sup> Αυτό είναι εμφανές σαν ελάττωση της αιμολυτικής δραστηριότητας, ελάττωση του επιπέδου των στοιχείων του συμπληρώματος και εμφάνιση προδόντων αποδόμησης αυτού.<sup>14, 15</sup> Η ενεργοποίηση του συμπληρώματος είναι ακόμα μεγαλύτερη σε επεμβάσεις καρδιάς με εξωσωματική κυκλοφορία,<sup>16</sup> σε αιμοδιάλυση<sup>17</sup> ιδιαίτερα με τη χρήση ειδικών συστημάτων κατακράτησης κυττάρων,<sup>18</sup> εν μέρει σαν αποτέλεσμα της επαφής του αίματος με ξένα σώματα, και εξαρτάται από το είδος του υλικού των συστημάτων. Όμως τα ενεργοποιημένα παράγωγα απομακρύνονται με το ξέπλυμα,<sup>18, 19</sup> και εξάλλου οι πνεύμονες που είναι τα κύρια όργανα-στόχοι του C<sub>3a</sub> και C<sub>5a</sub> είναι απομονωμένοι κατά τη διάρκεια της εξωσωματικής. Κατά την εγχείρηση τα ευρήματα της ενεργοποίησης του συμπληρώματος ποικίλλουν ανάλογα με τον ενεργοποιητή και με το αν υπάρχουν προσχηματισμένα αντισώματα για το αντιγόνο που ξεκίνησε την ενεργοποίηση.

– Κυτταρική ανοσία. Η ανολογία και ο απόλυτος αριθμός των λεμφοκυττάρων ελαττώνεται στο περιφερικό αίμα κατά την εγχείρηση και αυτό συνδέεται άμεσα με τη βαρύτητα αυτής. Η ελάττωση αφορά τον αριθμό και την ανολογία τόσο των Τ όσο και των Β-λεμφοκυττάρων αλλά είναι μεγαλύτερη για τα Τ-λεμφοκύτταρα.<sup>20, 21</sup> (πίνακας 3). Επίσης ελαττώνονται και οι αριθμοί των Τ-βοηθητικών/επαγωγικών (CD<sub>4</sub>+) και Τ-κατασταλτικών/κυτταροτοξικών (CD<sub>8</sub>+) κυττάρων, αλλά οι αναλογίες τους παραμένουν αμετάβλητες ή μεταβάλλονται εις βάρος των CD<sub>4</sub>(+) κυττάρων, μετά από βαριές επεμβάσεις.<sup>21-25</sup> Τέλος ελαττώνεται μετεγχειρητικά και ο αριθμός των φυσικών φονικών κυττάρων (natural killer cells).<sup>24, 25</sup>

Σε in vitro δοκιμασίες βρέθηκε, ότι η απάντηση των Τ-λεμφοκυττάρων σε μιτογόνα (phytohaemagglutinin, concanavalin A), σε αντιγόνα (φυματίνη, στρεπτοκινάση-στρεπτοντορνάση) και σε αλλογονικά κύτταρα, ελαττώνεται κατά την εγχείρηση. Η αυτόματη παραγωγή λεμφοκυττάρων αρχικά ελαττώνεται, για να αυξηθεί αμέσως μετά.<sup>20, 26</sup> Οι χαμηλότερες τιμές της απάντησης είναι προς το τέλος της εγχείρησης και επανέρχονται στα προεγχειρητικά επίπεδα σε μερικές ώρες ή ημέρες μετά από εγχείρηση χωρίς επιπλοκές. Επίσης καταστέλλονται μετεγχειρητικά η δράση των λεμφοκινών και των λεμφοκυττάρων στα κύτταρα-στόχους, καθώς και η από τα αντισώ-

ΠΙΝΑΚΑΣ 1

Επιπτώσεις της αναισθησίας και της χειρουργικής επέμβασης στα ουδετερόφιλα του αίματος.

Λευκοκυτταρικός τύπος	↑
Ουδετερόφιλα %	↑
Ηωσινόφιλα %	↓
Λεμφοκύτταρα %	↓
Μονοπύρηνω %	↑
Αυτόματη μετανάστευση και χημειοταξία	
Ουδετερόφιλα	↓
Λεμφοκύτταρα	↓
Μονοπύρηνω	↓
Οψωνινοποίηση	↓
Φαγοκυτταρική ικανότητα ουδετεροφίλων	—
Μικροβιοκτόνος ικανότητα ουδετεροφίλων	↑ ↓
Έκλυση χημικής φωταύγειας	↓
Αναγωγή του nitroblue tetrazolium	↓
Δραστηριότητα της μυελοπεροξειδάσης	↓
Δραστηριότητα της β-γλυκουρονιδάσης	↓
Δραστηριότητα λυσοζύμης	↓
Παραγωγή υπεροξειδάσης	↓
Πρόσληψη ιωδίου με την βοήθεια της μυελοπεροξειδάσης	—
Δραστηριότητα κύκλου μονοφωσφορικής εξόξης	—

↑ = αύξηση, ↓ = μείωση, — = χωρίς μεταβολή.

ΠΙΝΑΚΑΣ 3

Επιπτώσεις της αναισθησίας και της χειρουργικής επέμβασης στη κυτταρική ανοσία.

<b>Πληθυσμοί δραστικών κυττάρων.</b>	
Αριθμός λεμφοκυττάρων στο αίμα	↓
Αριθμός Τ λεμφοκυττάρων	↓
Αναλογία Τ/Β λεμφοκυττάρων	— ↓
Αριθμός Τ βοηθητικών/επαγωγικών λεμφοκυττάρων	↓
Αριθμός Τ καταστολικών/κυτταροτοξικών λεμφοκυττάρων	↓
Αριθμός φυσικών φονικών κυττάρων (NK)	↓
<b>Λειτουργικές δοκιμασίες.</b>	
Απάντηση πολλαπλασιασμού λεμφοκυττάρων σε	
-Μιτογόνα (PHA, Con A)	↓
-Αντιγόνα (PPS, SK-SD)	↓
-Αλλογενή κύτταρα	↓
Δράση λεμφοκινών	↓
Δράση λεμφοκυττάρων στα κύτταρα-στόχους	↓
Αντισωματοεξαρτώμενη κυτταροτοξική ικανότητα	↓
Δραστηριότητα των φυσικών φονικών κυττάρων	↓
Δερμοαντιδράσεις επιβραδυνόμενης υπερευαισθησίας	↓

↓ = μείωση, — = χωρίς μεταβολή

NK = φυσικά φονικά κύτταρα

PHA = φυτοαιμαγλουτινίνη, Con A = κονκοναβαλίνη Α,

PPD = κεκαθαρμένη πρωτεΐνη της φυματίνης, SK-SD = στρεπτοκινάση-στρεπτοντορνάση.

μετα εξαρτώμενη κυτταροτοξικότητα.<sup>27</sup> Τα φονικά κύτταρα κατ' αρχήν αυξάνουν τη δραστηριότητά τους κατά την εγχείρηση και αμέσως μετά καταστέλλονται.<sup>25, 28-30</sup> Η δερμοαντίδραση επιβραδυνόμενης υπερευαισθησίας (DTH) στα αντιγόνα της candida, στρεπτοκινάσης-στρεπτοντορνάσης, του ιού της παρωτίτιδας, του τριχόφυτου και στη φυματίνη, είναι ελαττωμένη μετά από εγχείρηση, όταν η προεγχειρητική διάμετρος ή περιοχή αντίδρασης συγκρίνεται με τη μετεγχειρητική.<sup>31-33</sup> Εάν όμως απλά σημειώνονται οι τυχόν μεταβολές από αντιδραστική ή σχετικά αντιδραστική κατάσταση σε μη δραστική, τότε δεν βρέθηκε καμιά επίδραση της εγχείρησης (μικρής βαρύτητας, χωρίς επιπλοκές) σε υγιείς ασθενείς.<sup>34</sup>

**Χυμική ανοσία.** Ο αριθμός των Β-λεμφοκυττάρων στο περιφερικό αίμα ελαττώνεται μετά από βραχείες επεμβάσεις, καθώς και η παραγωγική απάντηση των λεμφοκυττάρων σε μιτογόνα των Β- (Staphylococcus aureus strain Cowan I) ή των Τ- και Β- κυττάρων (pokeweed mitogen, PWM).<sup>20, 35</sup> (πίνακας 4) Επίσης σε επεμβάσεις ανοιχτής καρδιάς ελαττώνεται ο αριθμός των κυττάρων που παράγουν ανοσοσφαιρίνες, και καταστέλλεται η ικανότητά τους να παράγουν IgG, IgM και IgA μετά από διέγερση με PWM in vitro.<sup>36</sup> Παρόμοιες μεταβολές όμως δεν βρέθηκαν σε επεμβάσεις ολικής αρθροπλαστικής.<sup>35</sup> Αντίθετα, κατά τη διάρκεια της εγχείρησης εμφανίζονται στην κυκλοφορία λεμφοβλαστικά Β-κύτταρα με αυτόματη έκκριση πολυκλωνικών IgG και IgA,<sup>37</sup> πιθανόν σαν α-

ΠΙΝΑΚΑΣ 4

Επιπτώσεις της αναισθησίας και της χειρουργικής επέμβασης στην χυμική ανοσία.

Αριθμός των Β-λεμφοκυττάρων στο αίμα	↓
Απάντηση πολλαπλασιασμού των λεμφοκυττάρων σε μιτογόνα (Staph. aureus Cowan I, PWM)	↓
Αριθμός κυττάρων που παράγουν Ig στο αίμα	↓
Παραγωγή IgG, IgM, IgA, διηγεμένη από PWM in vitro	↓
Παραγωγή IgG, IgA, αυτόματη στο αίμα	↑ ↓
Παραγωγή IgG, IgA, αυτόματη in vitro	↑ ↓
Ειδική απάντηση αντισωμάτων	↓ ↑
Συγκέντρωση Ig στον ορό	↓

↑ = αύξηση, ↓ = μείωση.

PWM = pokeweed mitogen, Ig = ανοσοσφαιρίνες.

ποτέλεσμα απελευθέρωσης αντιγονικού υλικού από τους ιστούς, το οποίο διεγείρει τα Β-κύτταρα να παράγουν αντισώματα. Η απάντηση με ειδικά αντισώματα κατά την εγχείρηση δεν είναι περισσότερο εμφανής απ' ό,τι η απάντηση της κυτταρικής ανοσίας, αν και λίγες μόνο μελέτες έχουν γίνει σ' αυτό το αντικείμενο.<sup>38, 39</sup>

Η πυκνότητα των ανοσοσφαιρινών του ορού ελαττώνεται κατά την εγχείρηση.<sup>40</sup> Αυτό οφείλεται κυρίως σε αιμορραγία, απώλεια πρωτεϊνών εξωαγγειακά και σε κατανόηση των ανοσοσφαιρινών, διότι μια παροδική ελάττωση της ικανότητας για σύνθεση ανοσοσφαιρινών δεν μπορεί να δικαιολογήσει τις ελαττωμένες πυκνότητες τους στην άμεση μετεγχειρητική περίοδο (η βιολογική ημιζωή της IgG είναι 20-28 μέρες, της IgM 5 μέρες και της IgA 6 μέρες).

## ΜΕΤΑΒΟΛΕΣ ΣΤΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΚΑΚΟΗΘΗ ΝΟΣΟ.

Έχει ήδη αναφερθεί ότι οι μεταβολές σε ασθενείς με κακοήθη νόσο είναι παρόμοιες με αυτές των ασθενών με καλοήγη νόσο (πίνακας 5). Ο αριθμός των λεμφοκυττάρων και των υποομάδων τους ελαττώνεται<sup>41, 42</sup> και η βλαστική μεταμόρφωση κατόπιν διέγερσης με μιτογόνα καταστέλλεται κατά τη διάρκεια εγχείρησης.<sup>43-49</sup> Σε μια από τις τελευταίες μελέτες η καταστολή ήταν μεγαλύτερη σε ασθενείς με απώλειες αίματος > 500 ml σε σχέση με ασθενείς με μικρότερες απώλειες.<sup>44</sup> Σε μια άλλη μελέτη βρέθηκε μεγαλύτερη καταστολή σε επεμβάσεις μεγάλης διάρκειας, όπου χρειάστηκε μετάγγιση αίματος.<sup>45</sup> Όμως οι διαταραχές αυτές είναι δυνατόν να βελτιωθούν στην άμεση μετεγχειρητική περίοδο μετά από επιτυχή εκτομή του όγκου, πιθανόν λόγω της ελάττωσης του νεοπλασματικού αντιγονικού φορτίου.<sup>45, 46, 50</sup> Επίσης βρέθηκε σε καταστολή η κυτταροτοξική ικανότητα των Τ κυττάρων, των φυσικών φονικών (NK) και των φονικών (Κ) κυττάρων. Η μετεγχειρητική αυτή καταστολή της κυτταροτοξικότητας ενάντια σε όγκους έχει μετρηθεί σε πολλές μελέτες (πίνακας 5).

Σε ασθενείς με κακοήθη νόσο η δερμοαντίδραση επιβραδυνόμενης υπερευαισθησίας μετά από ευαισθητο-

**ΠΙΝΑΚΑΣ 5**  
**Επιπτώσεις της αναισθησίας και της χειρουργικής επέμβασης στην κυτταρική και χυμική ανοσία σε ασθενείς με κακοήθεις νόσους.**

		<b>Νόσος</b>	<b>Αναισθησία</b>	<b>Επέμβαση</b>	<b>Παρατηρήσεις</b>	<b>Βιβλιογραφία</b>
<b>Λεμφοκυτταρικός τύπος.</b> Αριθμός λεμφοκυττάρων και υποομάδων	↓	Καρκίνος μήτρας (Στάδιο 0)	Γενική	Υστερεκτομή	Ανάρρωση σε 7 ημέρες	41, 42
<b>Απαντήσεις πολλαπλασιασμού λεμφοκυττάρων.</b>						
Σε μιτογόνα ερεθίσματα	↓	Καρκίνος μαστού	Γενική	Ριζική		43
Σε μιτογόνα ερεθίσματα	↓	Καρκίνος	Διεθλαιθέρας-Αλοθάνιο		Μετάγγιση αίματος	44
Σε μιτογόνα ερεθίσματα	↓	Καρκίνος			Ασθενείς με σαρκώματα	45
Στην PHA	↓	Κακοήθη μελανώματα	Γενική	Ριζική		46
Σε μιτογόνα ερεθίσματα	—	Καρκίνος μαστού (Στάδια I-II)		Τροποποιημένη ριζική		47
Στην PHA και την Con-A	↓	Καρκίνος μήτρας	Γενική	Υστερεκτομή		40
Σε αλλοαντιγόνα	↓	Καρκίνος		Ριζική		49
<b>Κυτταροτοξική ικανότητα.</b>						
Κυτταροτοξικότητα σε ετερόλογα κύτταρα όγκου Wilms	↓	Όγκος Wilms	Γενική	Ριζική	Παιδιά	51
Κύτταρα καρκίνου μαστού	↓	Καρκίνος μαστού	θειοπεντόνη + Αλοθάνιο + N <sub>2</sub> O+O <sub>2</sub>	Μαστεκτομή		52
Κύτταρα μελανώματος	↓	Κακόηθες μελάνωμα	Αντιρροπούμενη με Αλοθάνιο		Κατεσταλμένα για 6 ημέρες	53
Κύτταρα Raji	↓	Καρκίνος		Εκτομή		54
Δραστικότητα των NK λεμφοκυττάρων	↓	Καρκίνος μαστού (Στάδια I-II)		Τροποποιημένη Ριζική	Κατεσταλμένα για 2 εβδομάδες	47
Δραστικότητα των NK λεμφοκυττάρων	↓	Κακόηθες μελάνωμα	Αντιρροπούμενη με Αλοθάνιο	Ριζική		54
Δραστικότητα των NK λεμφοκυττάρων	↑	Κακοήθεις	Ετομιάτη			55
Δραστικότητα των NK λεμφοκυττάρων	—	Γαστρεντερικού	Αλοθάνιο			56
Δραστικότητα των NK λεμφοκυττάρων	↓	Κακοήθεις				56
Αντισωματοεξαρτώμενη κυτταροτοξική ικανότητα	↓	Καρκίνος	θειοπεντάλη + Αλοθάνιο			57
Αντισωματοεξαρτώμενη κυτταροτοξική ικανότητα	↓	Καρκίνος	Νευροληπτική, Αντιρροπούμενη Αλοθάνιο/ Ενφλουράνιο			58
<b>Αναστολή μετανάστευσης λευκοκυττάρων.</b>						
Σε ιστογενετικά όμοιους όγκους	↓	Καρκίνος μαστού Κακόηθες μελάνωμα			Κατεσταλμένα για 6-22 ημέρες	59
<b>Δερμοαντιδράσεις επιβραδυνόμενης υπερευαισθησίας.</b>						
Πρωτογενής ευαισθητοποίηση σε DNCB	↓	Καρκίνος	Αντιρροπούμενη με Αλοθάνιο			60
Αναμνηστική απάντηση σε αντιγόνα*	↓	Καρκίνος			σε ασθενείς με μετεγχειρητικές επιπλοκές	61, 62
<b>Απάντηση αντισωμάτων.</b>						
Απάντηση στο αντίσωμα της διφθεριτικής τοξίνης	↓	Καρκίνος	Γενική			63
Αριθμός κυττάρων που παράγουν αντισώματα	↓	Καρκίνος	Αλοθάνιο	Μικρές επεμβάσεις		64

↑ = αύξηση, ↓ = μείωση, — = χωρίς μεταβολή

\* candida, παρωτίτιδα, στρεπτοκινάση-στρεπτοντορνάση, τριχοφυτίνη και φυματίνη.

ποίηση στο DNCB βρέθηκε εξίσου διαταραγμένη κατά την με αλοθάνιο ή εξισορροπούμενη αναισθησία, σε βαρειές επεμβάσεις ή χωρίς επέμβαση.<sup>60</sup> Η συμβατική δερμοαντίδραση επιβραδυνόμενη υπερευαισθησίας σε ειδικά αντιγόνα (candida, παρωτιδίνη, στρεπτοκινάση-στρεπτονονάση, τριχοφυτίνη, φυματίνη) εμφανίζει καταστολή μετεγχειρητικά, κυρίως σε ασθενείς με εκτεταμένες επεμβάσεις ή βαρειές μετεγχειρητικές επιπλοκές.<sup>61,62</sup>

Διαταραχές βρέθηκαν και στην απάντηση με αντισώματα σε διφθεριτική τοξίνη στους ασθενείς με κακοήθη νόσο.<sup>63</sup> Επίσης ελαττωμένα βρέθηκαν τα κύτταρα που παράγουν αντισώματα σε ασθενείς με υποτροπή καρκίνου, ακόμα και μετά από μικρής βαρύτητας επέμβαση με αναισθησία (αλοθάνιο).<sup>64</sup>

Οι Duignan και συν. βρήκαν ελαττωμένη χημειοταξία των ουδετεροφίλων προεγχειρητικά σε ασθενείς με καρκίνο του πεπτικού, σε σχέση με υγιείς ανθρώπους, κι αυτή ήταν ακόμα χαμηλότερη κατά την εγχείρηση και σ' αυτούς που είχαν σηπτικές επιπλοκές.<sup>65</sup> Στη μελέτη των Neoptolemos και συν. οι ασθενείς με προγραμματισμένη εγχείρηση για καρκίνο παχέος εντέρου ή ορθού είχαν ελαττωμένο αριθμό μονοκυττάρων, διαταραγμένη κινητικότητα αυτών μετά από διέγερση, αυξημένο φαγοκυτταρικό δείκτη, αυξημένη έκλυση χημικής φωταύγειας και μικρή ελάττωση της οψωνικής δραστηριότητας στην άμεση μετεγχειρητική περίοδο.<sup>10</sup> Όμως σε άλλη μελέτη ασθενών με κακοήθη νόσο δεν βρέθηκε καμία αύξηση στην φαγοκυτταρική ικανότητα μετεγχειρητικά, ενώ τέτοια αύξηση ήταν εμφανής σε ασθενείς με καλοήθη νόσο.<sup>7</sup> Το συμπλήρωμα ενεργοποιείται κανονικά κατά τη διάρκεια της εγχείρησης σε καρκινοπαθείς.<sup>66</sup>

## ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΠΡΟΚΑΛΟΥΝ ΤΙΣ ΜΕΤΑΒΟΛΕΣ.

Η επίδραση των χαρακτηριστικών των ασθενών, της επέμβασης και της υπόλοιπης θεραπείας πάνω στην ανοσολογική απάντηση είναι δύσκολο να προσδιοριστεί ακριβώς στον χειρουργικό ασθενή.

### - Αναισθησία

Όταν εκτεθούν απομονωμένα ουδετερόφιλα, λεμφοκύτταρα και μονοκύτταρα σε περιβάλλον πτητικών, ενδοφλεβίων ή τοπικών αναισθητικών, παρατηρείται δόσο-ξαρτώμενη αναστολή των λειτουργιών τους. Οι μεταβολές αυτές βέβαια παρατηρούνται μετά από χρόνους έκθεσης και συγκεντρώσεις μεγαλύτερες από εκείνες της συνήθους κλινικής πράξης.<sup>1</sup> Κατά την διάρκεια μιας τέτοιας έκθεσης, η θειοπεντάλη, το αλοθάνιο σε συγκέντρωση 0,5 - 2,5% και το N<sub>2</sub>O σε συγκέντρωση 80% ανέστειλαν την κυτταροτοξική ικανότητα<sup>67,68</sup> και το αλοθάνιο προκάλεσε αυξημένη αντικαρκινική δράση της γ-ιντερφερόνης σε καλλιέργειες ανθρωπίνων κυττάρων από καρκίνωμα παχέος εντέρου.<sup>69</sup>

Η δραστηριότητα των φυσικών φονικών κυττάρων σε ασθενείς με καλοήθη ή κακοήθη όγκο του μαστού, δεν επηρεάστηκε από αλοθάνιο 2% και N<sub>2</sub>O 66%, ενώ «ατμόσφαιρα» αλοθανίου 4% μείωσε την δραστηριότητα αυτών εξίσου και στις δύο ομάδες.<sup>70</sup>

Συνήθως η χωρίς επιπλοκές αναισθησία παίζει μικρό

ρόλο στη μείωση της ανοσολογικής απάντησης μετεγχειρητικά. Η αναισθησία μειώνει τις απαντήσεις στη χειρουργική επέμβαση και επηρεάζει την ανοσολογική απάντηση ανάλογα με το επίπεδο αναισθησίας, τη δράση των φαρμάκων, καθώς και με την επίδρασή της στην ενδοκρινική και μεταβολική απάντηση, την οξυγόνωση, τον αερισμό και την αιμάτωση των ιστών. Η χορήγηση κλασικής εξισορροπούμενης αναισθησίας επί 1-2 ώρες πριν την έναρξη της επέμβασης<sup>20</sup> δεν επηρεάζει την ικανότητα βλαστικής απάντησης (διέγερσης) των λεμφοκυττάρων σε διάφορα μιτογόνα. Επίσης αναισθησία συνδυασμένη με αλοθάνιο κατά την διάρκεια οφθαλμολογικών επεμβάσεων<sup>71</sup> ή αναισθησία 5-7 ωρών με αλοθάνιο ή ενφλουράνιο σε εθελοντές<sup>72</sup> δεν φαίνεται να μεταβάλλει την ικανότητα βλαστικής διέγερσης των λεμφοκυττάρων σε μιτογόνα, αλλά η τρίωρη<sup>73</sup> αναισθησία με αλοθάνιο, καθώς επίσης και η νευροληπτοαναλγησία πιθανώς μειώνει την απάντηση αυτή.<sup>74</sup> Όταν χρησιμοποιήθηκε περιοχική αναισθησία σε συνδυασμό με ή χωρίς γενική αναισθησία παρατηρήθηκαν μικρές μόνο μεταβολές στις παρακολουθούμενες παραμέτρους,<sup>75-83</sup> αλλά από ανοσολογική άποψη δεν θα μπορούσε να υποστηριχθεί με σιγουριά ότι η περιοχική είναι προτιμότερη από τη γενική αναισθησία ή και το αντίθετο. Ως προς την επίδραση των διαφόρων αναισθητικών στο ανοσολογικό σύστημα του ανθρώπου<sup>84-85</sup> μόνο μικρές και κλινικά ασημαντές διαφορές παρατηρήθηκαν στις διάφορες μελέτες. Παρ' όλα αυτά σε ασθενείς με καρκίνο του πεπτικού συστήματος η αναισθησία με αλοθάνιο δεν αύξησε κατά την διάρκεια της επέμβασης την δραστηριότητα των φυσικών φονικών κυττάρων, που θεωρείται πολύ σημαντικό μέρος της άμυνας έναντι της κακοήθειας. Απεναντίας η ενδοφλεβια χορήγηση ετομιδάτης αύξησε φυσιολογικά τη δραστηριότητα των φυσικών φονικών κυττάρων κατά τη διάρκεια της επέμβασης.<sup>55</sup>

Μελέτες σε ζώα έχουν αποδείξει ότι η αναισθησία έχει ανεπιθύμητες ενέργειες στην ανοσολογική απάντηση και στο ρυθμό αύξησης των όγκων (πίνακας 6). Στις έρευνες όμως αυτές είναι πιθανόν οι διαταραχές διαφόρων ομοιοστατικών μηχανισμών να περιπλέκουν τα αποτελέσματα. Ειδικά όταν μελετάται η επίδραση διαφόρων παραγόντων στην αύξηση των όγκων, ο σχεδιασμός της μελέτης (το είδος του πειραματόζωου, ο τύπος του όγκου, η ποσότητα του ενοφθαλμιζόμενου υλικού, η θέση της ένεσής του, η θεραπεία και το χρονοδιάγραμμά της) μπορεί να μεταβάλλει τα αποτελέσματα. Το αλοθάνιο είναι το πιο μελετημένο αναισθητικό σε αυτού του είδους τις εργασίες και οι περισσότερες από αυτές κατέδειξαν ότι διαταράσσει την αντίσταση του οργανισμού έναντι του όγκου.

### - Χειρουργική επέμβαση.

Το εγχειρητικό τραύμα παίζει πολύ πιο σημαντικό ρόλο από την αναισθησία στη διαταραχή της ανοσολογικής απάντησης κατά τη διάρκεια της επέμβασης. Υπάρχει συσχέτιση ανάμεσα στο μέγεθος του εγχειρητικού τραύματος και τις μεταβολές των λευκοκυττάρων και των υποομάδων τους, των λεμφοκυττάρων και των υποομάδων τους, της απάντησης των λεμφοκυττάρων με πολλαπλασιασμό κάτοπιν αντιγονικής και μιτογονικής διέγερσης, και του όγκου του πλάσματος που απαιτείται για να μειω-

ΠΙΝΑΚΑΣ 6  
Επίδραση της αναισθησίας στη συμπεριφορά των όγκων σε ζώα.

	Πειραματόζωο	Αναισθησία	Εγχείρηση	Αποτέλεσμα	Βιβλ.
Δείκτης διέγερσης λεμφοκυττάρων	ποντίκια/ ινοσάρκωμα	αλοθάνιο 1,5 %	καμμία	μεγαλύτερη καταστολή	86
Κυτταροτοξικότητα (κυττανοσία)	ποντίκια/ IV κύτταρα όγκου	αλοθάνιο 15 min	καμμία	καμμία δράση σε κυτταροτοξικότητα & αύξηση μεταστάσεων	87
	Ποντίκια/ IV κύτταρα όγκου	αλοθάνιο 15 min	ακρωτηριασμός	Διαταραχή κυτταροτοξικότητας αυξ. μεταστάσεις	
Αύξηση όγκου	ποντίκια/ ip, sc σάρκωμα	αλοθάνιο 0,5-1% σε διαφ. μέρες		καμμία δράση αλοθανίου	88
Αύξηση όγκου	ποντίκια	αλοθάνιο N <sub>2</sub> O θειοπεντάλη κεταμίνη	καμμία ακρωτηριασμός	αύξηση όγκου με αλοθάνιο & N <sub>2</sub> O	89
Αύξηση όγκου	ποντίκια/ sc κύτταρα όγκου	αλοθάνιο 0,5-1% για 1 ώρα	καμμία ακρωτηριασμός	αύξηση όγκου αὐξ χρόνου απόρριψης	90
	ποντίκια/ sc κύτταρα όγκου	αλοθάνιο 0,5-1% για 1 ώρα	λαπαροτομία	όπως με αλοθάνιο	
Αύξηση όγκου	ποντίκια/ κύτταρα όγκου	N <sub>2</sub> O	καμμία	καταστολή ασκ. όγκου Ehrlich, όχι όγκου 2146	91
Πρωτοπ. ευαισθ. με DNCB	ποντίκια/ ινοσάρκωμα	θειοπεντάλη	καμμία	διαταρ. απάντ. σε DTH καταστολή MLC αύξηση μεταστάσεων	92

DNCB = 2,4 dinitrochlorobenzene  
DTH = delayed type hypersensitivity  
MLC = mixed lymphocyte culture

θεί στο μισό η απάντηση των λεμφοκυττάρων στην φυσιολογική (PPD).<sup>20, 23, 71, 93</sup> Η μείωση της αιμάτωσης και η ισοχαιμία των ιστών οδηγεί σε αυξημένη νευροενδοκρινική απάντηση του οργανισμού και σε αυξημένη απελευθέρωση ανοσολογικών μεσολαβητικών ουσιών. Η οξεία κυκλοφορική ανεπάρκεια (shock) συνήθως είναι καταστροφική για την ανοσολογική απάντηση.<sup>93-95</sup> Η πτώση της αιμάτωσης των εντερικών βλεννογόνων<sup>96</sup> και η απουσία των τροφών στο έντερο για αρκετές ημέρες μετά το τραύμα, διαταράσσουν το φραγμό του εντερικού βλεννογόνου<sup>97</sup> και οδηγούν στη μετακίνηση των ενδοτοξινών και των μικροοργανισμών του εντέρου προς την συστηματική κυκλοφορία.

#### – Μεταγίσεις αίματος.

Οι μεταγίσεις ομόλογου αίματος που περιέχει λευκοκύτταρα έχει ανοσοκατασταλτική δράση<sup>98</sup> και πιθανώς

να συμμετέχει στην μετεγχειρητική ανοσοκαταστολή, η οποία εκδηλώνεται είτε σαν αυξημένη επιβίωση των μοσχευμάτων μετά από μεταμόσχευση οργάνων,<sup>99</sup> είτε σαν αυξημένη συχνότητα υποτροπής του καρκίνου και μειωμένη επιβίωση,<sup>98</sup> είτε τέλος σαν αυξημένη συχνότητα μετεγχειρητικών λοιμώξεων<sup>100-101</sup> και αυξημένη επιρρέπεια για σύνδρομο ανεπάρκειας πολλαπλών οργάνων.<sup>102</sup>

Παρά το γεγονός ότι πολλές μελέτες έδειξαν την αναφερόμενη συσχέτιση,<sup>103-106</sup> αυτή ακόμη αμφισβητείται από πολλούς. Σε μια μελέτη 500 ασθενών με καρκίνο παχέους εντέρου ή του ορθού βρέθηκε χειρότερη πρόγνωση στους μεταγγισθέντες ασθενείς από ότι στους μη μεταγγισθέντες,<sup>107</sup> ενώ σε δύο άλλες μελέτες σε 520 ασθενείς με την ίδια πάθηση<sup>108</sup> και σε 1000 άλλους με καρκίνο του στομάχου,<sup>109</sup> αποδόθηκε η συσχέτιση σε άλλους παράγοντες.

### – Ηλικία.

Ορισμένες μελέτες,<sup>110-112</sup> όχι όμως όλες,<sup>113</sup> έδειξαν μεγαλύτερη μείωση της ανοσολογικής απάντησης σε νεογέννητα και μικρά παιδιά παρά σε μεγαλύτερα παιδιά και ενήλικες. Πάντως στους ενήλικες όσο μεγαλύτερη είναι η ηλικία, τόσο μικρότερο το μέγεθος τραύματος, που απαιτείται για να προκαλέσει «ανεργία» του ανοσολογικού συστήματος και να μειώσει την απάντηση των λεμφοκυττάρων σε μιτογόνα ερεθίσματα.<sup>115</sup>

### – Κατάσταση υγείας.

Οι ασθενείς με κακή γενική κατάσταση που υφίστανται επεμβάσεις καρδιάς, εμφανίζουν μακρύτερης διάρκειας καταστολή της παραγωγής της IL-2 σε σχέση με άλλους ασθενείς.<sup>116</sup> Επίσης ασθενείς με προχωρημένη κακοήθη νόσο μετεγχειρητικά παρουσιάζουν μεγαλύτερη καταστολή της δραστηριότητας των φυσικών φονικών κυττάρων,<sup>47, 53, 56</sup> της αντισωματοεξαρτώμενης κυτταροτοξικής ικανότητας (ADCC)<sup>57</sup> και της απάντησης των λεμφοκυττάρων σε μιτογόνα ερεθίσματα,<sup>117</sup> σε αντίθεση με εκείνους τους ασθενείς που έχουν καλοήγη ή μη προχωρημένη κακοήθη νόσο. Παρ' όλα αυτά οι Micheels και συν. βρήκαν ότι ασθενείς με κακοήθεια έχουν μετεγχειρητικά την ίδια μείωση της (ADCC) με ασθενείς χωρίς κακοήθεια.<sup>58</sup> Επίσης οι Vose & Moudgil βρήκαν μείωση της κυτταροτοξικής ικανότητας αυτού του τύπου ακόμη και σε μικρές επεμβάσεις για καλοήθεις όγκους.<sup>27</sup> Η αρχική αύξηση της δραστηριότητας των φυσικών φονικών κυττάρων κατά τη διάρκεια της επέμβασης απουσίαζε σε ασθενείς με προχωρημένη καρκινοπάθεια, ενώ εμφανίζονταν σε εκείνους με τοπικά περιορισμένη κακοήθεια ή με καλοήθεις όγκους.<sup>56</sup> Η μείωση του απόλυτου αριθμού των λεμφοκυττάρων συγκριτικά με τις προεγχειρητικές τιμές, και του πολλαπλασιασμού των λεμφοκυττάρων που προκαλείται από την PHA και την κοκκινοβαλίνη Α, όπως επίσης και της δραστηριότητας των κατασταλτικών κυττάρων, βρέθηκε μικρότερη στους ασθενείς με προχωρημένη καρκινοπάθεια συγκριτικά με εκείνους που δεν είχαν προχωρημένη καρκινοπάθεια, διότι οι αρχικές τιμές στους πρώτους ήταν χαμηλότερες.<sup>117</sup> Οι διαφορές ανάμεσα σε ασθενείς με καλοήθεις όγκους και σε εκείνους με κακοήθεις, πιθανώς να οφείλεται και σε αιτίες όπως η κατάσταση θρέψης. Η κακή θρέψη σε συνδυασμό με την ανοσοκαταστολή είναι καταστροφικές για τον χειρουργικό ασθενή.<sup>119</sup>

### Άλλοι παράγοντες.

Ορισμένα αντιβιοτικά φάρμακα, κυτταροστατικά και κορτικοειδή είναι γνωστό ότι προκαλούν μεταβολές στην ανοσολογική απάντηση. Το αλκοόλ επίσης είναι ανοσοκατασταλτικό και το κάπνισμα μπορεί να έχει ολέθρια αποτελέσματα στην ανοσολογική επάρκεια των βλεννογόνων. Ακόμη πάντως δεν έχει καταδειχθεί με ακρίβεια η επίδραση των ψυχολογικών παραγόντων, της ακινητοποίησης, της νηστείας και των μεταβολών των θιορυθμών στην μετεγχειρητική ανοσοκαταστολή.<sup>2</sup>

## ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΤΩΝ ΜΕΤΑΒΟΛΩΝ.

Οι μεταβολές, που παρατηρούνται στην ανοσολογική απάντηση μετεγχειρητικά, προκαλούνται από πολ-

λούς παράγοντες όπως η νευροενδοκρινική απάντηση, παράγοντες του ορού, τα κατασταλτικά κύτταρα και οι ανοσολογικές μεσολαβητικές ουσίες. Σχεδόν κάθε ορμόνη έχει δράση πάνω στην ανοσολογική απάντηση. Τόσο χειρουργικοί ασθενείς όσο και εθελοντές εμφάνισαν παρόμοιες μεταβολές στην ανοσολογική απάντηση μετά από έγχυση αδρεναλίνης ή κορτιζόνης.<sup>120, 121</sup> Σε έναν ασθενή που χειρουργήθηκε για φαιοχρωμοκύττωμα<sup>122</sup> όσο και σε εθελοντές που έλαβαν αδρεναλίνη, παρατηρήθηκε αύξηση των φυσικών φονικών κυττάρων και της δραστηριότητάς τους.<sup>123</sup> Τα επίπεδα όμως της κορτιζόλης στον ορό των χειρουργικών ασθενών δεν συσχετίζονται με τις μεταβολές των υποομάδων των λεμφοκυττάρων<sup>124</sup> λόγω της πολυπλοκότητας των παραγόντων που τα επηρεάζουν.

Στον ορό ασθενών έχουν απομονωθεί ανοσοκατασταλτικές πρωτεΐνες μετεγχειρητικά.<sup>28, 125</sup> Η ισορροπία μεταξύ των Τ-βοηθητικών επαγωγικών κυττάρων (CD4 θετικά) και των Τ-κατασταλτικών κυτταροτοξικών κυττάρων (CD8 θετικά), παραμένει σταθερή ή μεταβάλλεται προς όφελος των CD8 μετεγχειρητικά.<sup>21-24</sup> Όμως ακόμη και στην κλασική ανοσολογία αντιμετωπίζεται με σκεπτικισμό πλέον η σημασία της ισορροπίας μεταξύ των CD4 και CD8 λεμφοκυττάρων. Μία κατηγορία των λειτουργικά κατασταλτικών κυττάρων, τα κατασταλτικά κύτταρα που ενεργοποιούνται από την κοκκινοβαλίνη Α, παρουσιάζουν μειωμένη δραστηριότητα μετά από μεγάλες επεμβάσεις όπως επίσης και σε καρκίνο της μήτρας.<sup>42, 48</sup> Επίσης στους καρκινοπαθείς η αφαίρεση των συγκολλητικών κυττάρων (μονοκύτταρα) από τον «απαντητικό» κυτταρικό πληθυσμό βελτιώνει την ικανότητα του οργανισμού να παράγει κύτταρα με κυτταροτοξική ικανότητα, ικανότητα που είναι ήδη κατασταλασμένη μετά από την επέμβαση.<sup>49, 54</sup> Σημαντικές για την μεταγχειρητική ανοσολογική απάντηση είναι οι μεταβολές που βρέθηκαν στην έκκριση των κυττοκινών και των εικοσανοειδών, όπως επίσης και στην λειτουργικότητα των υποδοχέων των κυττοκινών.<sup>127</sup> Πολλές κυττοκίνες αποτελούν συνδετικούς κρίκους ανάμεσα στην ανοσολογική, την ενδοκρινική και την μεταβολική απάντηση. Μετεγχειρητικά παρατηρείται αύξηση της IL-1 και της IL-6<sup>128, 129</sup> και πτώση της IL-2.<sup>128, 131, 132</sup> Μετά από χολοκυστεκτομή παρατηρήθηκε μικρή αύξηση της έκφρασης των επιφανειακών υποδοχέων της ιντερλευκίνης-2 (IL-2R) των Τ-λεμφοκυττάρων,<sup>128</sup> αλλά άλλη μελέτη έδειξε μείωση της έκφρασης των υποδοχέων αυτών μετά από επεμβαση.<sup>133</sup> Σε ασθενείς με κακοήθεια παρατηρείται αύξηση των επιπέδων των διαλυτών υποδοχέων της IL-2 (sIL-2R).<sup>134</sup> Επειδή οι υποδοχείς sIL-2R συνδέονται με την IL-2, η αύξησή τους στον ορό υποδηλώνει την καταστολή ειδικών ανοσολογικών απαντήσεων. Σημαντικό επίσης ρόλο στην μετεγχειρητική ανοσοκαταστολή έχουν και οι ανοσοκατασταλτικές προσταγλανδίνες και κυρίως η PGE<sub>2</sub>.<sup>135</sup>

## ΚΛΙΝΙΚΗ ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΩΝ ΜΕΤΑΒΟΛΩΝ.

Συνήθως η ανοσολογική απάντηση στην επεμβαση είναι μία ελεγχόμενη διαδικασία, που διαρκεί μερικές ώρες μέχρι μερικές μέρες. Η απάντηση αυτή μπορεί να παραμείνει τοπική μετά από μικρές επεμβάσεις, ενώ μπορεί να εξελιχθεί σε συστηματική απάντηση στην περίπτωση μεγάλων επεμβάσεων ή εμφάνισης επιπλοκών. Η περι-

γραφή αυτών των μετεγχειρητικών ανοσολογικών μεταβολών μπορεί να προκαλέσει απογοήτευση στον αναγνώστη, αλλά πρέπει να ληφθεί υπ' όψη ότι οι περισσότερες από τις εργασίες αναφέρονται σε ανοσολογικές απαντήσεις in vitro από δείγματα αίματος αρρώστων που υπέστησαν χειρουργική επέμβαση. Τα προς μελέτην ουδετερόφιλα, λεμφοκύτταρα και μονοκύτταρα του αίματος αποτελούν ένα μικρό μόνο μέρος του συνολικού τους αριθμού στον οργανισμό. Στις μελέτες που αναφέρονται εδώ, δεν έχει μετρηθεί η ανοσολογική δυνατότητα των λεμφοκυττάρων ή των άλλων οργάνων του ανοσοποιητικού συστήματος. Η κινητοποίηση των ανοσολογικών ενεργών κυττάρων και η επανακυκλοφορία τους, επίσης τροποποιεί τα αποτελέσματα. Είναι ακόμη δεδομένο ότι οι ανοσολογικές λειτουργίες διαθέτουν εφεδρείες, οπότε οι παρατηρούμενες πτώσεις των εργαστηριακών μετρήσεων πιθανώς να αποτελούν απλό βιοχημικό εύρημα χωρίς αναγκαστικά να υποσημαίνουν μειωμένη ανοσολογική ικανότητα. Από την άλλη μεριά, τα ανοσολογικά τεστ είναι μεν ακριβή και αξιόπιστα, πρέπει όμως να κατανοεί κανείς τι ακριβώς μετρούν.

Η τοπική απάντηση, η οξεία φλεγμονώδης αντίδραση, είναι απαραίτητη για την επούλωση του τραύματος, την ανακατασκευή των ιστών και την τοπική άμυνα έναντι των μικροοργανισμών.<sup>135</sup> Είναι παραδεκτό ότι η συστηματική αντίδραση αναστέλλει την αυτόματη αντίδραση του οργανισμού. Με αυτή την λογική τέτοιου είδους αντιδράσεις είναι επωφελείς. Όμως όταν οι αντιδράσεις αυτές απουσιάζουν ή είναι υπερβολικές μπορεί να αποβούν επιβλαβείς και πιθανώς θανατηφόρες. Οι περισσότερες μελέτες της μετεγχειρητικής ανοσοκαταστολής συγκεντρώνουν την προσοχή τους στην μειωμένη αντίσταση στις λοιμώξεις και στη διασπορά της καρκινικής νόσου. Μελέτες σε πειραματόζωα έχουν δείξει συσχέτιση ανάμεσα στην αναισθησία, τη χειρουργική επέμβαση, την καταστολή του ανοσολογικού συστήματος, τις λοιμώξεις<sup>136-138</sup> και τη διασπορά των κακοήθων νόσων.<sup>87, 90, 93, 139-140</sup> Η συσχέτιση αυτή ανάμεσα στη μετεγχειρητικά μειωμένη ανοσολογική απάντηση, τη συχνότητα των λοιμώξεων και τη θνησιμότητα στον άνθρωπο, αποδεικνύεται με τις δερμοαντιδράσεις επιβραδυνόμενης υπερευαισθησίας. Το ίδιο έχει καταδειχθεί και στους καρκινοπαθείς.<sup>61, 62</sup> Όμως ο αριθμός των T- λεμφοκυττάρων και η ποσοτική αναλογία των υποομάδων τους, δεν βρέθηκε να έχει καμία συσχέτιση με την εμφάνιση λοιμώξεων σε αρρώστους με καρκίνο παχέος εντέρου ή του ορθού,<sup>141</sup> ενώ ασθενείς οι οποίοι είναι ανοσολογικά «ανεργείς» ή γίνονται «ανεργείς» μετεγχειρητικά, έχουν υψηλότερο κίνδυνο σηψαιμίας και θανάτου.<sup>142-145</sup> Σημειώνεται όμως ότι αυτές οι μεταβολές δεν είναι οι μόνες υπεύθυνες για τις μετεγχειρητικές λοιμώξεις. Υπάρχουν και μεταβολές στην γενικότερη άμυνα του οργανισμού του ασθενούς, στην μικροβιακή χλωρίδα ενώ είναι άλλοτε άλλος ο βαθμός της μικροβιακής επιμόλυνσης.<sup>145</sup> Επίσης οι μεταβολές που προκύπτουν μετεγχειρητικά στην ακεραιότητα των βλεννογόνων, την έκκριση της βλέννης και την κινητικότητα του γαστρεντερικού σωλήνα συμβάλλουν στις μετεγχειρητικές λοιμώξεις.

Υποστηρίχθηκε ότι η ανοσολογική απάντηση είναι κεφαλαιώδους σημασίας για την διασπορά του καρκίνου. Πειραματόζωα τα οποία χειρουργούνται και υφίστανται ενδοπεριτοναϊκές εμφυτεύσεις καρκινικών κυττάρων εμ-

φανίζουν με μεγαλύτερη συχνότητα καρκίνο σε σύγκριση με εκείνα που δεν χειρουργούνται αλλά υφίστανται τον ενοφθαλμισμό. Αρουραίοι και ποντικοί οι οποίοι υφίστανται πολλαπλές επεμβάσεις έχουν υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης όγκων και μάλιστα με μεγαλύτερο μέγεθος καρκινικής μάζας σε σύγκριση με αυτούς που δεν χειρουργούνται ή υφίστανται μία μόνο επέμβαση.<sup>87, 90, 92, 139, 140</sup> Υπάρχουν αναφορές σε περιπτώσεις ανθρώπων όπου παρατηρήθηκε ταχεία διασπορά του καρκίνου μετά από επέμβαση,<sup>146-147</sup> αλλά δεν υπάρχει συστηματική μελέτη πάνω στο θέμα αυτό.

Υπερβολικές αντιδράσεις από μη ελεγχόμενη ενεργοποίηση μεσολαβητικών ανοσολογικών ουσιών σαν επακόλουθο νέκρωσης ιστών, δημιουργίας αποστημάτων ή άλλων τοξικών διαδικασιών, πιθανώς να έχουν επίδραση στην παθολογία της νόσου. Αυτές οι αντιδράσεις παλαιότερα δεν έτυχαν ιδιαίτερης προσοχής καθώς οι ασθενείς πέθαιναν από άλλες αιτίες χωρίς να προηγηθεί εξειδικευμένη χειρουργική αντιμετώπιση. Σε τέτοιες περιπτώσεις οι ομοιοστατικοί μηχανισμοί μπορεί να διαταραχθούν τόσο πολύ, ώστε να είναι θανατηφόροι. Χαρακτηριστικά το σύνδρομο της ανεπάρκειας πολλαπλών οργάνων είναι τυπικό παράδειγμα αντίδρασης, που ξεκινά από ανεξέλεγκτη φλεγμονώδη αντίδραση του ασθενούς.

## ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΦΡΟΝΤΙΔΑ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ.

Η δερμοαντίδραση επιβραδυνόμενης υπερευαισθησίας έχει αποδειγμένα την καλύτερη συσχέτιση με την τελική έκβαση στους ασθενείς υψηλού κινδύνου.<sup>145</sup> Δεν μπορεί όμως να χρησιμοποιείται σαν δοκιμασία ρουτίνας, γιατί απαιτούνται 24-48 ώρες για να υπάρξει αποτέλεσμα και η ευαισθησία της και η εξειδίκευση είναι χαμηλές. Θα πρέπει να δοθεί ιδιαίτερη προσοχή στην πιθανότητα ύπαρξης τροποποιημένων ανοσολογικών απαντήσεων και να γίνονται ειδικά τεστ σε συνεργασία με ανοσολογικά εργαστήρια.<sup>148</sup>

Στην αναισθησία μεγαλύτερη σημασία έχει ο γενικός χειρισμός της αναισθησίας παρά το είδος των αναισθητικών που χρησιμοποιούνται, εκτός ίσως από το αλοθάνιο. Ο οργανισμός είναι σε θέση να διορθώνει έντονες αποκλίσεις των ανοσολογικών του απαντήσεων, με την προϋπόθεση ότι εξασφαλίζονται οι ζωτικές του λειτουργίες και αντιμετωπίζεται η προϋπάρχουσα νόσος. Σε μια πρόσφατη μελέτη βρέθηκε ότι ο αριθμός των υποστατικών επεισοδίων κατά την διάρκεια εξαιρέσεως ηπατικών μεταστάσεων από καρκίνο παχέος εντέρου ή του ορθού, ήταν ο πιο σημαντικός παράγοντας που επηρέαζε την υποτροπή του καρκίνου.<sup>149</sup> Μελέτη σε πειραματόζωα έδειξε ότι η υποβολαιμία είχε σημαντική επίδραση στην ανάπτυξη των όγκων.<sup>108</sup> Η μεταβολή της ανοσολογικής απάντησης δεν ελαχιστοποιείται με την περιοχική αναισθησία, όπως συμβαίνει με τη μεταβολική και την ενδοκρινική απάντηση.<sup>22, 29, 35, 82, 93, 150, 151</sup>

Οι περιφερικοί και κεντρικοί καθετήρες (περιφερικοί φλεβοκαθετήρες, κεντρικοί φλεβικοί καθετήρες, αρτηριακές γραμμές, σωλήνες παροχετεύσεων, καθετήρες κύστεως) αποτελούν πιθανές πύλες εισόδου για την εμφάνιση των λοιμώξεων και η πιθανότητα αυτή θα πρέπει να λαμβάνεται σοβαρά υπ' όψη σε ασθενείς με υψηλό κίν-



δυνο λοιμώξεων. Σε περίπτωση που χρειάζονται μεταγγίσεις αίματος από ανοσολογική άποψη είναι προτιμότερη η χρήση συμπυκνωμένων ερυθρών αιμοσφαιρίων χωρίς λευκά αιμοσφαίρια, αν και δεν υπάρχουν ελεγχόμενες εργασίες που να αποδεικνύουν την υπεροχή αυτών τωνσκευασμάτων έναντι των άλλων.

Δεδομένου ότι ο βαθμός της ανοσολογικής απάντησης έχει άμεση σχέση με το μέγεθος του χειρουργικού τραύματος, είναι σημαντικό η επέμβαση να προκαλεί το ελάχιστο κατά το δυνατόν ιστικό τραύμα. Επίσης είναι σημαντικό για τη λειτουργία των ουδετεροφίλων λευκοκυττάρων, η διατήρηση ικανοποιητικής ιστικής κυκλοφορίας στην περιοχή του τραύματος.<sup>152, 153</sup> Επειδή από μελέτες σε πειραματόζωα πιθανολογείται ότι οι πολλαπλές επεμβάσεις αυξάνουν την πιθανότητα εγκατάστασης και ανάπτυξης των μεταστάσεων, το γεγονός αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψη σε ασθενείς που χρειάζονται πολλαπλές επεμβάσεις.

Η κακή θρέψη ίσως να είναι περισσότερο σημαντική από την κακοήθη νόσο ως προς την καταστολή των διεγχειρητικών και μετεγχειρητικών ανοσολογικών απαντήσεων.<sup>118</sup> Παρ' ότι δεν είναι πάντα δυνατή η αποκατάσταση της θρέψης στον καρκινοπαθή ασθενή, αναγνωρίζεται ότι συνήθως η εντερική και παρεντερική διατροφή είναι το ίδιο αποτελεσματικές στην υποστήριξη των μετεγχειρητικών ανοσολογικών απαντήσεων.<sup>146-154</sup> Η εντερική διατροφή διαφυλάσσει την ακεραιότητα του εντερικού βλεννογόνου, την έκκριση της IgA στα εντερικά υγρά και περιορίζει την μετακίνηση των μικροβίων.<sup>155</sup> Η γλουταμίνη είναι πολύ σημαντική για την διατήρηση του λεμφικού ιστού και του εντερικού βλεννογόνου, η περιεκτικότητά της όμως στα διαλύματα διατροφής είναι μικρή. Επίσης φαίνεται ότι η αργινίνη έχει ανοσοδιεγερτικές ιδιότητες<sup>157</sup> και αναφέρεται ότι εντερικά διαλύματα που

περιέχουν αργινίνη προωθούν τις ανοσολογικές απαντήσεις σε καρκινοπαθείς που υφίστανται πολλαπλές επεμβάσεις.<sup>158</sup> Τα ενδοφλέβια διαλύματα λιπιδίων είναι ανοσοκαταλκτικά in vitro<sup>159</sup> και πιθανώς να έχουν ανεπιθύμητες ενέργειες στη λειτουργικότητα των κοκκιοκυττάρων και των λεμφοκυττάρων in vivo.<sup>160</sup> Τα διαλύματα τριγλυκεριδίων μέσω αλύσεων (MCT) προκαλούν χαμηλότερα επίπεδα τριγλυκεριδίων και λιπαρών οξέων στο πλάσμα από εκείνα των τριγλυκεριδίων μακρών αλύσεων (LCT), και άρα είναι λιγότερο ανοσοκατασταλτικά.<sup>161, 162</sup>

Οι τροποποιητές των ανοσολογικών απαντήσεων ίσως στο μέλλον να έχουν εφαρμογή στους χειρουργικούς ασθενείς υψηλού κινδύνου. Πειραματικά έχουν χρησιμοποιηθεί με σκοπό να μεταβάλλουν την περιεγχειρητική και μετεγχειρητική ανοσολογική απάντηση τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη, οι αναστολείς των Η<sub>2</sub> ισταμινικών υποδοχέων, η λεβαμιζόλη, η IL-2, η θυμοπεντίνη και τα κορτικοειδή φάρμακα.<sup>2</sup> Η χρήση των ενεργοποιητών των μακροφάγων όπως το BCG, το *Corynebacterium parvum*, η ζυμοζάνη και η γλυκάνη ίσως να είναι σημαντική για την καταστροφή των καρκινικών κυττάρων κατά τη διάρκεια της επέμβασης.<sup>164, 165</sup>

Ακόμη όμως η επιστημονική βάση για την σημαντική τροποποίηση των ανοσολογικών απαντήσεων στην αναισθησία και την χειρουργική επέμβαση είναι ασθενής. Έτσι θα πρέπει να δοθεί ιδιαίτερη προσοχή στην πρακτική των μεταγγίσεων στους καρκινοπαθείς και στην διατήρηση των ανοσολογικών απαντήσεων μέσα στα φυσιολογικά όρια με την προσεκτική χρήση των αναισθητικών και χειρουργικών τεχνικών. Η επιλεκτική και μη προσεκτική παρέμβαση στην ανοσολογική απάντηση μπορεί να είναι επικίνδυνη διότι οι αντιδράσεις αυτές είναι αλληλοεξαρτώμενες και αντιρροπούμενες με πολλούς άλλους ομοιοστατικούς μηχανισμούς.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Salo M. Effects of anaesthesia and surgery on the immune response. In: Watkins J, Salo M, eds. Trauma, stress and immunity in anaesthesia and surgery. London: Butterworths, 1982: 211-53.
2. Salo M. Effects of anaesthesia and surgery on the immune response. Acta Anaesthesiol Scand, in press.
3. North RJ. The concept of the activated macrophage. J Immunol 1978; 121: 806-9.
4. Stephan RN, Saizawa M, Conrad PJ, Dean RE, Geha AS, Chaudry IH. Depressed antigen presentation function and membrane interleukin-1 activity of peritoneal macrophages after laparotomy. Surgery 1987; 102: 147-54.
5. Dagan O, Segal S, Tzevalov E. Effect of anesthesia on the immune system: Suppression of the immunogenic capacity of macrophages and of lymphocyte transformation. Immunol Invest 1989; 18: 975-85.
6. Ryhänen P, Surcel H-M, Ilonen J. Decreased expression of class II major histocompatibility complex (MHX) molecules on monocytes is found in open-heart surgery related immunosuppression. Acta Anaesthesiol Scand 1991; 35: 453-6.
7. Eveson NW, Neoptolemos JP, Scott DJA, Wood RFM. The effect of surgical operation upon monocytes. Br J Surg 1981; 68: 257-60.
8. Oladimeji M, Grimshaw AD, Baum M, Patterson KG, Goldstone AH. Effect of surgery on monocyte function. Br J Surg 1982; 69: 145-6.
9. Neoptolemos JP, Wood P, Eveson NW, Bell PRF. Monocyte function following surgery in man. Increased numbers and stimulation of migration, phagocytosis and chemiluminescence following abdominal surgery. Eur Surg Res 1985; 17: 215-20.
10. Neoptolemos JP, Wood P, Eveson NW, Bell PRF. The effect of surgical procedures on monocyte function in patients with carcinoma of the colon and rectum. Surg Gynecol Obstet 1986; 163: 235-42.
11. Antrum RM, Solomkin JS. Monocyte dysfunction in severe trauma: Evidence for the role of C<sub>3</sub> in deactivation. Surgery 1986; 100: 29-37.
12. Löfström B, Schildt B. Reticuloendothelial function under general anaesthesia. Acta Anaesthesiol Scand 1974; 18: 34-40.
13. Saba TM, Cho E. Reticuloendothelial systemic response to operative trauma as influenced by cryopre-

- cipitate or cold-insoluble globulin therapy. *J Reticuloendothel Soc* 1979; 26: 171-86.
14. Fosse E, Mollnes TE, Ingvaldsen B. Complement activation during major operations with or without cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987; 93: 860-6.
  15. Hällgren R, Samuelsson T, Modig J. Complement activation and increased alveolar-capillary permeability after major surgery and in adult respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 1987; 15: 189-93.
  16. Cavarocchi NC, Pluth JR, Schaff HV et al. Complement activation during cardiopulmonary bypass. Comparison of bubble and membrane oxygenators. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1986; 91: 252-8.
  17. Chenoweth DE, Cheung AK, Henderson LE. Anaphylatoxin formation during hemodialysis: Effects of different dialyzer membranes. *Kidney Int* 1983; 24: 764-9.
  18. Bengtson A, Lisander B. Anaphylotoxin and terminal complement complexes in red cell salvage. *Acta Anaesthesiol Scand* 1990; 34: 339-41.
  19. Siriwardhana SA, Kawas A, Lipton JL, Giesecke AH Jr. Activation of complement by the Haemonec cell saver 4 system. *Can J Anaesth* 1989; 36: S 120.
  20. Salo M. Effect of anaesthesia and surgery on the number of and mitogen-induced transformation of T- and B-lymphocytes. *Ann Clin Res* 1978; 10: 1-13.
  21. Fosse E, Opdahl H, Aakvaag A, Svennevig J-L, Sunde S. White blood cell populations in patients undergoing major vascular surgery. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg* 1985; 19: 247-52.
  22. Hole A, Bakke O. T-lymphocytes and the subpopulations of T-helper and T-suppressor cells measured by monoclonal antibodies (T11, T4 and T8) in relation to surgery under epidural and general anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 1984; 28: 296-300.
  23. Lennard TWJ, 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.
  24. Madsbad S, Buschard K, Siemssen O, Ropke C. Changes in T lymphocyte subsets after elective surgery. *Acta Chir Scand* 1986; 152: 81-4.
  25. Tønnesen E, Brinklov MM, Christensen NJ, Olesen AS, Madsen T. Natural killer cell activity and lymphocyte function during and after coronary artery bypass grafting in relation to the endocrine stress response. *Anesthesiology* 1987; 67: 526-33.
  26. Soop M, Soop A, Sundqvist K-G. Spontaneous lymphocyte proliferation during trauma and infection. *Scand J Immunol* 1988; 28: 659-65.
  27. Vose BM, Moudgil GC. Post-operative depression of antibody-dependent lymphocyte cytotoxicity following minor surgery and anaesthesia. *Immunology* 1976; 30: 123-8.
  28. Tønnesen E, Mickley H, Grunnet N. Natural killer cell activity during premedication, anaesthesia and surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1983; 27: 238-41.
  29. Tønnesen E, Huttel MS, Christensen NJ, Schmitz O. Natural killer cell activity in patients undergoing upper abdominal surgery: Relationship to the endocrine stress response. *Acta Anaesthesiol Scand* 1984; 28: 654-60.
  30. Ryhänen P, Huttunen K, Ilonen J. Natural killer cell activity after open-heart surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1984; 28: 490-2.
  31. van Dijk W, Verbrugh H, Rijswijk REN, Vos A, Verhoef J. Neutrophil function, serum opsonic activity, and delayed hypersensitivity in surgical patients. *Surgery* 1982; 92: 21-9.
  32. Slade MS, Simmons RL, Yunis E, Greenberg LJ. Immunodepression after major surgery in normal patients. *Surgery* 1975; 78: 363-72.
  33. Hjortsö N-C, Kehlet H. Influence of surgery, age and serum albumin on delayed hypersensitivity. *Acta Chir Scand* 1986; 152: 175-9.
  34. Pietsch JB, Meakins JL, MacLean LD. The delayed hypersensitivity response: Application in clinical surgery. *Surgery* 1977; 82: 349-55.
  35. Salo M, Nissilä M. Cell-mediated and humoral immune responses to total hip replacement under spinal or general anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 1990; 34: 241-8.
  36. 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.
  37. DiPadova F, Durig M, DiPadova C, Pozzoli M, Tritapepe R. Spontaneous and polyclonal Ig secretion by circulating B cells after surgery. *Surgery* 1988; 103: 547-52.
  38. Caplan ES, Boltansky H, Snyder MJ et al. Response of traumatized splenectomized patients to immediate vaccination with polyvalent pneumococcal vaccine. *J Trauma* 1983; 23: 801-5.
  39. Nohr CW, Latter DA, Meakins JL, Christou NV. In vivo and in vitro humoral immunity in surgical patients: Antibody response to pneumococcal polysaccharide. *Surgery* 1986; 100: 229-38.
  40. 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: 51-6.
  41. Grzelak I, Olszewski WL, Engeset A. Influence of operative trauma on circulating blood mononuclear cells: Analysis using monoclonal antibodies. *Eur Surg Res* 1984; 16: 105-12.
  42. Grzelak I, Olszewski WL, Engeset A. Decreased suppressor cell activity after surgery. *J. Clin Lab Immunol* 1985; 16: 201-5.
  43. Han T. Postoperative immunosuppression in patients with breast cancer. *Lancet* 1972; 1: 742-3.
  44. Jubert AV, Lee ET, Hersh EM, McBride CM. Effects of surgery, anesthesia and intraoperative blood loss on immunocompetence. *J. Surg Res* 1973; 15: 399-403.
  45. Roth JA, Golub SH, Grimm EA, Eilber FR, Morton DL. Effects of operation on immune response in cancer patients: Sequential evaluation of in vitro lymphocyte function. *Surgery* 1976; 79: 46-51.
  46. Seebacher C, Bässler E. Vergleichende Untersuchungen zum Einfluss der Narkose und der Lokalanästhesie auf die T-Lymphozyten bei Melanomoperationen. *Arch Geschwulstforsch* 1981; 51: 179-86.

47. Uchida A, Kolb R, Micksche M. Generation of suppressor cells for natural killer activity in cancer patients after surgery. *JNCI* 1982; 68: 735-41.
48. Grzelak I, Olszewski WL, Engeset A. Suppressor cell activity in peripheral blood in cancer patients after surgery. *Clin Exp Immunol* 1983; 51: 149-56.
49. Akiyoshi T, Koba F, Arinaga S, Wada T, Tsuji H. In vitro effect of interleukin 2 on depression of cell-mediated immune response after surgery. *Jap J Surg* 1985; 15: 375-8.
50. Watkins SW. The effects of surgery on lymphocyte transformation in patients with cancer. *Clin Exp Immunol* 1973; 14: 69-76.
51. Kumar S, Taylor G. Effect of surgery on lymphocytotoxicity against tumour cells. *Lancet* 1974; 2: 1564-5.
52. Vose BM, Moudgil GC. Effect of surgery on tumour-directed leucocyte responses. *Br Med J* 1975; 1: 56-8.
53. Möller-Larsen F, Möller-Larsen A, Haahr S. The influence of general anesthesia and surgery on cell-mediated cytotoxicity and interferon production. *J Clin Lab Immunol* 1983; 12: 69-75.
54. Miyazaki S, Akiyoshi T, Arigana S, Koba F, Wada T, Tsuji H. Depression of the generation of cell-mediated cytotoxicity by suppressor cells after surgery. *Clin Exp Immunol* 1983; 54: 573-9.
55. Griffith CD, Rees RC, Platts A, Jermy A, Laurence AS, Rogers K. Enhanced natural killer cell activity in patients with malignant disease of stomach and large bowel during intravenous anaesthesia and surgery. *J Exp Clin Cancer Res* 1983; 4: 399-402.
56. Griffith CD, Rees RC, Platts A, Jermy A, Peel J, Rogers K. The nature of enhanced natural killer lymphocyte cytotoxicity during anesthesia and surgery in patients with benign disease and cancer. *Ann Surg* 1984; 200: 753-8.
57. McCredie JA, MacDonald HR, Wood SB. Effect of operation and radiotherapy on antibody-dependent cellular cytotoxicity. *Cancer* 1979; 44: 99-105.
58. Micheels J, Degiovanni G, Cayet AM. Effect of surgery and anesthesia on cell mediated immunity. Clinical human evaluation and evaluation in mice. *Acta Anaesthesiol Belg* 1979; 30 (Suppl): 33-43.
59. Cochran AJ, Spilg WGS, Mackie RM, Thomas CE. Postoperative depression of tumour-directed cell-mediated immunity in patients with malignant disease. *Br Med J* 1972; 4: 67-70.
60. Tarpley JL, Twomey PL, Catalona WJ, Chretien PB. Suppression of cellular immunity by anesthesia and operation. *J Surg Res* 1977; 22: 195-201.
61. Christou NV, Rode H, Larsen D, Loose L, Broadhead M, Meakins JL. The walkin anergic patient. How best to assess the risk of sepsis following elective surgery. *Ann Surg* 1984; 199: 438-44.
62. Shackert HK, Betzler M, Zimmermann GF et al. The predictive role of delayed cutaneous hypersensitivity testing in postoperative complications. *Surg Gynecol Obstet* 1986; 162: 563-8.
63. Ichihashi H, Kondo T. The effect of surgery on antibody production. *Nagoya J Med Sci* 1967; 30: 341-9.
64. Humphrey LJ, Amerson JR, Frederickson EL. Preliminary observations on the effect of halothane and oxygen anesthesia on the immunologic response in man. *Anesth Analg* 1970; 49: 809-16.
65. Duignan JP, Colling PB, Johnson AH, Bouchier-Hayes D. The association of impaired neutrophil chemotaxis with postoperative surgical sepsis. *Br J Surg* 1986; 73: 238-40.
66. Mikawa K, Ikegaki J, Maekawa N et al. Perioperative effect of methylprednisolone given during lung surgery on plasma concentrations of C<sub>3a</sub> and C<sub>5a</sub>. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg* 1990; 24: 229-33.
67. Cullen BF, Duncan PG, Ray-Keil L. Inhibition of cell-mediated cytotoxicity by halothane and nitrous oxide. *Anesthesiology* 1976; 44: 386-90.
68. Duncan PG, Cullen BF, Ray-Keil L. Thiopental inhibition of tumor immunity. *Anesthesiology* 1977; 46: 97-101.
69. Rudnick S, Stevenson GW, Hall SC, Espinoza-Delgado I, Stevenson HC, Longo DL. Halothane potentiates the antitumor activity of gamma-interferon and mimics calmodulin-blocking agents. *Anesthesiology* 1991; 74: 115-9.
70. Griffith CDM, Kamath MB. Effects of halothane and nitrous oxide anaesthesia on natural killer lymphocytes from patients with benign and malignant breast disease. *Br J Anaesth* 1986; 58: 540-3.
71. Koenig A, Koenig UD, Heicappel R, Stoeckel H. Differences in lymphocyte mitogenic stimulation pattern depending on anaesthesia and operative trauma: I. Halothane-nitrous oxide anaesthesia. *Eur J Anaesth* 1987; 4: 17-24.
72. Duncan PG, Cullen BF, Calverly R, Smith NT, Eger EI II, Bone R. Failure of enflurane and halothane anaesthesia to inhibit lymphocyte transformation in volunteers. *Anesthesiology* 1976; 45: 661-5.
73. Doenicke A, Grote B, Suttman H et al. Effects of halothane on the immunological system in healthy volunteers. *Clin Res Rev* 1981; 1: 23-5.
74. Koenig A, Koenig UD, Binhold B, Stoeckel H. Differences in lymphocyte mitogenic stimulation pattern depending on anaesthesia and operative trauma: II. Combined neuroleptanaesthesia. *Eur J Anaesth* 1987; 4: 25-33.
75. Rem J, Brandt MR, Kehlet H. Prevention of postoperative lymphopenia and granulocytosis by epidural analgesia. *Lancet* 1980; 1: 283-5.
76. Hole A, Unsgaard G, Breivik H. Monocyte functions are depressed during and after surgery under general anaesthesia but not under epidural anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 1982; 26: 301-7.
77. Whelan P, Morris PJ. Immunological responsiveness after transurethral resection of the prostate: general versus spinal anaesthetic. *Clin Exp Immunol* 1982; 48: 611-8.
78. Hole A, Unsgaard G. The effect of epidural and general anaesthesia on lymphocyte functions during and after major orthopaedic surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1983; 27: 135-41.
79. Hole A. Per- and postoperative monocyte and lymphocyte functions: Effects of sera from patients operated under general or epidural anaesthesia. *Acta A-*

- naesthesiol Scand 1984; 28: 287-91.
80. Hole A. Per- and postoperative monocyte and lymphocyte functions: Effects of combined epidural and general anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 1984; 28: 367-71.
  81. Bengtson A, Lannsjö W, Heideman M. Complement and anaphylatoxin responses to cross-clamping of the aorta. Studies during general anaesthesia with or without extradural blockade. *Br J Anaesth* 1987; 59: 1093-97.
  82. Tønnesen E, Wahlgen C. Influence of extradural and general anaesthesia on natural killer cell activity and lymphocyte subpopulations in patients undergoing hysterectomy. *Br J Anaesth* 1988; 60: 500-7.
  83. Edwards AE, Smith CJ, Gower DE et al. Anaesthesia, trauma, stress and leucocyte migration: influence of general anaesthesia and surgery. *Eur J Anaesth* 1990; 7: 185-96.
  84. Doenicke A, Kropp W. Anaesthesia and the reticulo-endothelial system: Comparison of halothane-nitrous oxide and neuroleptanalgesia. *Br J Anaesth* 1976; 48: 1191-5.
  85. Edwards AE, Gemmell LW, Mankin PP, Smith CJ, Allen JC, Hunter A. The effects of three differing anaesthetics on the immune response. *Anaesthesia* 1984; 39: 1071-8.
  86. Lewis RE Jr, Cruse JM, Hazelwood J. Halothane-induced suppression of cell-mediated immunity in normal and tumour bearing C3Hf/Hed mice. *Anesth Analg* 1980; 59: 666-71.
  87. Lundy J, Lovett EJ III, Hamilton S, Conran P. Halothane, surgery, immunosuppression and artificial pulmonary metastases. *Cancer* 1978; 41: 827-30.
  88. Cullen BF, Sundsmo JS. Failure of halothane anaesthesia to alter growth of sarcoma in mice. *Anesthesiology* 1974; 41: 580-4.
  89. Shapiro J, Jersky J, Katzav S, Feldman M. Anesthetic drugs accelerate the progression of postoperative metastases of mouse tumors. *J Clin Invest* 1981; 68: 678-85.
  90. Radošević-Stasić B, Udović-Siroła M, Stojanov L, Ribarić L, Rukavina D. Growth of allogeneic sarcoma in mice subjected to halothane anaesthesia and/or surgical stress. *Anesth Analg* 1989; 69: 570-4.
  91. Parbrook G. Experimental studies into the effect of nitrous oxide on tumour cell growth. *Br J Anaesth* 1967; 39: 549-53.
  92. Lundy J, Lovett EJH III, Conran P. Pulmonary metastases, a potential biologic consequence of anesthetic-induced immunosuppression by thiopental. *Surgery* 1977; 82: 254-6.
  93. Cullen BF, van Belle G. Lymphocyte transformation and changes in leukocyte count: Effects of anaesthesia and operation. *Anesthesiology* 1975; 43: 563-9.
  94. Chaudry IH, Stephan RN, Harkema JM, Dean RE. Immunological alterations following simple hemorrhage. In: Faist E, Ninnemann J, Green D, eds. *Immune consequences of trauma, shock, and sepsis*. Berlin: Springer-Verlag, 1989: 363-73.
  95. Livingston DH, Malangoni MA. An experimental study of susceptibility to infection after hemorrhagic shock. *Surg Gynecol Obstet* 1988; 168: 138-42.
  96. Abraham E. Physiological stress and cellular ischemia: Relationship to immunosuppression and susceptibility to sepsis. *Crit Care Med* 1991; 19: 613-8.
  97. Lowry SF. The route of feeding influences injury responses. *J Trauma* 1990 30: S10-5.
  98. Salo M. Immunosuppressive effects of blood transfusion in anaesthesia and surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1988; 32: Suppl 89: 26-34.
  99. Opelz G. Current relevance of the transfusion effect in renal transplantation. *Transplant Proc* 1985; 17: 1015-22.
  100. Dawes LG, Aprahamian C, Condon RE, Malangoni MA. The risk of infection after colon injury. *Surgery* 1986; 100: 796-803.
  101. Tartter PI, Driefuss RM, Malon AM, Heimann TM, Aufses AH. Relationship of postoperative septic complications and blood transfusion in patients with Crohn's disease. *Am J Surg* 1988; 155: 43-8.
  102. Maetani S, Nishikawa T, Hirakawa A, Tobe T. Role of blood transfusion in organ system failure following major abdominal surgery. *An Surg* 1986; 203: 275-81.
  103. Waymack JP, Miskell P, Gonce S. Alterations in host defense associated with inhalation anaesthesia and blood transfusion. *Anesth Analg* 1989; 69: 163-8.
  104. Galandjuk S, George CD, Pietsch JD, Byck DC, DeWeese RC, Polk HC Jr. An experimental assessment of the effect of blood transfusion on susceptibility to bacterial infection. *Surgery* 1990; 108: 567-71.
  105. Waymack JP, Fernandes G, Cappelli PJ et al. Alterations in host defense associated with anaesthesia and blood transfusions. II. Effect on response to endotoxin. *Arch Surg* 1991; 126: 59-62.
  106. Yones RN, Rogatko A, Vydellingum NA, Brennan MF. Effects of hypovolemia and transfusion on tumor growth in MCA-tumor-bearing rats. *Surgery* 1991; 109: 307-12.
  107. Parrott NR, Lennard TWJ, Taylor RMR, Proud G, Shenton BK, Johnston IDA. Effect of perioperative blood transfusion on recurrence of colorectal cancer. *Br J Surg* 1986; 73: 970-3.
  108. Mecklin J-P, Järvinen HJ, Ovaska JT. Blood transfusion and prognosis in colorectal carcinoma. *Scand J Gastroenterol* 1989 24: 33-9.
  109. Kampschöer GHM, Maruyama K, Sasako M, Kinoshita T, Van de Velde CJH. The effects of blood transfusion on the prognosis of patients with gastric cancer. *World J Surg* 1989; 13: 637-43.
  110. Ryhänen P. Effects of anaesthesia and operative surgery on the immune response of patients of different ages. *An Clin Res* 1978 Suppl 19.
  111. Kurz R, Pfeifer KP, Sauer H. Immunologic status in infants and children following surgery. *Infection* 1983; 11: 104-13.
  112. Puri P, Brazil J, Reen DJ. Immunosuppressive effects of anaesthesia and surgery in the newborn: I. Short-term effects. *J Pediatr Surg* 1984 19: 823-8.
  113. Platt MPW, Lovat PE, Watson JG, Aynsley-Green A. The effects of anaesthesia and surgery on lymphocyte populations and function in infants and children. *J Pediatr Surg* 1989; 24: 884-7.

114. Meakins JL, McLean APH, Kelly R, Bubenik O, Pietsch JB, MacLean LD. Delayed hypersensitivity and neutrophil chemotaxis: Effect of trauma. *J Trauma* 1978; 18: 240-7.
115. Linn BS, Jensen J. Age and immune response to a surgical stress. *Arch Surg* 1983; 118: 405-9.
116. Hisatomi K, Isomura T, Kawara T et al. Changes in lymphocyte subsets, mitogen responsiveness, and interleukin-2 production after cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989 98: 580-91.
117. Grzelak I, Olszewski WL, Engeset A. Influence of surgery on the responsiveness of blood lymphocytes in patients with advanced cancer. *J Surg Oncol* 1988; 37: 73-9.
118. Neuvonen P, Takala J, Salo M, Havia T, Heinonen R. Prolonged impairment of cell-mediated immunity after major abdominal surgery in malnourished patients. *Clin Nutr* 1983; 1: 283-7.
119. Casey J, Flinn WR, Yao JST, Fahey V, Pawlowski J, Bergan JJ. Correlation of immune and nutritional status with wound complications in patients undergoing vascular operations. *Surgery* 1983; 93: 822-7.
120. Tønnesen E, Christensen NJ, Brinklov MM. Natural killer cell activity during cortisol and adrenaline infusion in healthy volunteers. *Eur J Clin Invest* 1987; 17: 497-503.
121. Davis JM, Albert JD, Tracy KJ et al. Increased neutrophil mobilization and decreased chemotaxis during cortisol and epinephrine infusions. *J Trauma* 1991; 31: 725-32.
122. Tønnesen E, Knudsen F, Nielsen HK, Christensen NJ. Natural killer cell activity in a patient undergoing resection of pheochromocytoma. *Br J Anaesth* 1989; 62: 327-30.
123. Tønnesen E, Tønnesen J, Christensen NJ. Augmentation of cytotoxicity by natural killer (NK) cells after adrenaline administration in man. *APMIS* 1984; 92: 81-3.
124. Ide H, Kakiuchi T, Furuta N et al. The effect of cardiopulmonary bypass on T cells and their subpopulations. *Ann Thorac Surg* 1987; 44: 277-82.
125. Christou NV, Meakins JL. Partial analysis and purification of polymorphonuclear neutrophil chemotactic inhibitors in serum from anergic patients. *Arch Surg* 1983; 118: 156-60.
126. Salo M, Soppi E, Lassila O, Ruuskanen O. Suppressor lymphocytes during open heart surgery. *J. Clin Lab Immunol* 1981; 5: 159-63.
127. Fong Y, Moildawer LL, Shires T, Lowry SF. The biologic characteristics of cytokines and their implication in surgical injury. *Surg Gynecol Obstet* 1990; 170: 363-78.
128. Grzelak I, Olszewski WL, Rowinski W. Blood mononuclear cell production of IL-1 and IL-2 following moderate surgical trauma. *Eur Surg Res* 1989; 21: 114-22.
129. Shenkin A, Fraser WD, Series J et al. The serum interleukin-6 responses to elective surgery. *Lymphokine Res* 1989; 8: 123-7.
130. Pullicino EA, Carli F, Poole S, Rafferty B, Malik STA, Elia M. The relationship between circulating concentrations of interleukin 6 (IL-6), tumor necrosis factor (TNF) and the acute phase response to elective surgery and accidental injury. *Lymphokine Res* 1990; 9: 231-8.
131. Akioyshi T, Koba F, Arinaga S, Miyazaki S, Wada T, Tsuji H. Impaired production of interleukin-2 after surgery. *Clin Exp Immunol* 1985; 59: 45-9.
132. Faist E, Ertel W, Cohnert T, Huber P, Inthorn D, Heberer G. Immunoprotective effects of cyclooxygenase inhibition in patients with major surgical trauma. *J Trauma* 1990; 30: 8-18.
133. Brivio F, Lissoni P, Mancini D et al. Effect of anti-tumor surgery on soluble interleukin-2 receptor serum levels. *Am J Surg* 1991; 161: 466-9.
134. Goodwin J S, Bromberg S, Staszak C, Kaszubowski PA, Messner RP, Neal JF. Effect of physical stress on sensitivity of lymphocytes to inhibition by prostaglandin E<sub>2</sub>. *J Immunol* 1981; 127: 518-22.
135. Fishel RS, Barbul A, Beschoner WE, Wasserkrug HL, Efron G. Lymphocyte participation in wound healing. Morphologic assessment using monoclonal antibodies. *Ann Surg* 1987; 206: 25-9.
136. Knight PR, Bedows E, Nahrwold ML, Maassab HF, Smitka CW, Busch MT. Alterations in influenza virus pulmonary pathology induced by diethyl ether, halothane, enflurane, and pentobarbital anesthesia in mice. *Anesthesiology* 1983; 58: 209-15.
137. Hansbrough JF, Zapata-Sirvent RL, Bartle EJ, Anderson JK, Elliott L, Mansour MA, Carter WH. Alterations in splenic lymphocyte subpopulations and increased mortality from sepsis following anesthesia in mice. *Anesthesiology* 1985; 63: 267-73.
138. Tait AR, Du Boulay PM, Knight PR. Alterations in the course of and histopathologic response to influenza virus infections produced by enflurane, halothane, and diethyl ether anesthesia in ferrets. *Anesth Analg* 1988; 67: 671-6.
139. Weese JL, Ottery FD, Emoto SE. Do operations facilitate tumor growth? An experimental model in rats. *Surgery* 1986; 100: 273-7.
140. Eggermont AMM, Steller EP, Sugarbaker PH. Laparotomy enhances intraperitoneal tumor growth and abrogates the antitumor effects of interleukin-2 and lymphokine-activated killer cells. *Surgery* 1987; 102: 71-8.
141. Tartter PI. Preoperative lymphocyte subsets and infectious complications after colorectal cancer surgery. *Surgery* 1988; 103: 226-30.
142. MacLean LD. Host resistance in surgical patients. *J. Trauma* 1979; 19: 297-304.
143. Daly JM, Dudrick SJ, Copeland EM III. Intravenous hyperalimentation. Effect on delayed cutaneous hypersensitivity in cancer patients. *Ann Surg* 1980; 192: 587-92.
144. Christou NV, Tellado JM. In vitro polymorphonuclear neutrophil function in surgical patients does not correlate with anergy but with «activating» processes such as sepsis or trauma. *Surgery* 1989; 106: 718-24.
145. Meakins JL, Pietsch JB, Christou NV, MacLean LD. Predicting surgical infection before the operation. *World J Surg* 1980; 4: 439-50.
146. Jewell WR, Romsdahl MM. Recurrent malignant di-

- sease in operative wounds not due to surgical implantation from the resected tumor. *Surgery* 1965; 58: 806-9.
147. Lange PH, Hekmat K, Bosl G, Kennedy BJ, Fraley EE. Accelerated growth of testicular cancer after cytoreductive surgery. *Cancer* 1978; 45: 1498-506.
148. Salo M. Measurement and significance of altered immunological parameters. In: Watkins J, Salo M, eds. *Trauma, stress and immunity in anaesthesia and surgery*. London: Butterworths, 1982: 108-37.
149. Younes RN, Rogatko A, Brennan MF. The influence of intraoperative hypotension and perioperative blood transfusion on disease-free survival in patients with complete resection of colorectal liver metastases. *Ann Surg* 1991; 214: 107-13.
150. Hjortso N-C, Andersen T, Frosig F, Neumann P, Rogon E, Kehlet H. Failure of epidural analgesia to modify postoperative depression of delayed hypersensitivity. *Acta Anaesthesiol Scand* 1984; 28: 128-31.
151. Jakobsen BW, Pedersen J, Egeberg BB. Postoperative lymphocytopenia and leucocytosis after epidural and general anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 1986; 30: 668-71.
152. Eshima I, Mathes SJ, Paty P. Comparison of the intracellular bacterial killing activity of leukocytes in musculocutaneous and random-pattern flaps. *Plast Reconstr Surg* 1990; 86: 541-7.
153. Moelleken BRW, Mathes SJ, Amerhauser A, Scheuenstuhl H, Hunt TK. An adverse wound environment activates leukocytes prematurely. *Arch Surg* 1991; 126: 225-30.
154. Perttilä J, Salo M, Havia T, Pekkala E. Immune responses to immediate enteral or parenteral nutrition after major abdominal surgery. *Clin Nutr* 1988; 7: 65-71.
155. Alverdy J, Chi HS, Sheldon G. The effect of parenteral nutrition on gastrointestinal immunity. The importance of enteral stimulation. *Ann Surg* 1985; 202: 681-4.
156. Alverdy JC. Effects of glutamine-supplemented diets on immunology of the gut. *JPEN* 1990; 14: 109S-13.
157. Kirk SJ, Barbul A. Role of arginine in trauma, sepsis and immunity. *JPEN* 1990; 14: 226S-9.
158. Daly JM, Reynolds J, Thom A et al. Immune and metabolic effects of arginine in the surgical patient. *Ann Surg* 1988; 208: 512-23.
159. Salo M. Inhibition of immunoglobulin synthesis in vitro by intravenous lipid emulsion (Intralipid). *JPEN* 1990; 14: 459-62.
160. Ota DM, Jessup JM, Babcock GF et al. Immune function during intravenous administration of a soybean oil emulsion. *JPEN* 1985; 9: 23-7.
161. Wan JM-F, Teo TC, Babayan VK, Blackburn GL. Invited comment: Lipids and the development of immune dysfunction and infection. *JPEN* 1988; 12: 43S-52S.
162. Gogos CA, Kalfarentzos FE, Zoumbos NC. Effect of different types of total parenteral nutrition on T-lymphocyte subpopulations and NK cells. *Clin Nutr* 1990; 51: 119-22.
163. Sedman PC, Ramsden CW, Brennan TG, Guillou PJ. Pharmacological concentrations of lipid emulsions inhibit interleukin-2 dependent lymphocyte responses in vitro. *JPEN* 1990; 14: 12-7.
164. Cole WH, Humphrey L. Need for immunologic stimulators during immunosuppression produced by major cancer surgery. *Ann Surg* 1985; 202: 9-20.
165. Athlin L, Holmberg SB, Hafström L. Macrophage function and surgery. *Eur J Surg* 1991; 157: 163-70.