

# بررسی عوامل بیهوشی در پاسخهای ایمنی

دکتر علی محفوظی، استادیار گروه بیهوشی، بیمارستان امام خمینی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران  
دکتر احمد مسعود، استاد گروه ایمونولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

## A Study of Anesthetic Agents Effects on Immune Response

### SUMMARY

Alterations have been found to occur in every component of immune response during an anesthesia and surgery. These alterations represent the body's general physiological responses and are mainly depended on the extent of surgery as well as on blood transfusion.

Basically, the immune response to an anesthesia and surgery is a beneficial reaction needed in local defences, wound healing, and preventing the body from making auto - antibodies against its own tissues.

The responses may, however, contribute to the development of post-operative infections and spread of malignant disease, and opportunistic agents.

پلی مورفونوکلئورها، NKC و سلولهای سیتوتوکسیک هریک به نحوی برای مبارزه و از میان بردن عامل بیماریزا کوشش می کنند. مکانیسم عمل هریک از سلولهای فوق قابل بحث و بررسی است، مثلاً، سیستم ماکروفاژی به کمک عوامل خاصی بنام اپسونین (opsonin) مبادرت به جذب و سپس هضم عوامل پاتوژن نموده و با مکانیسم respiratory burst و ایجاد اکسیژن آزاد و نیز تأثیر آنزیمهای متعدد مثل: پراکسیداز، کاتالاز، پروتئاز- آرژنیناز و غیره آنتیژن را از میان می برد. پلی مورفونوکلئورها یا میکروفاژها با جذب آنتیژن به کمک

در جریان جراحی و بیهوشی، اختلالات متعددی در عناصر تشکیل دهنده پاسخ ایمنی مشاهده شده است؛ چنین اختلالاتی بر حسب نوع جراحی و بیهوشی، سن بیمار، داروهای مصرف شده و انتقال خون به بیمار تفاوت می کند (۱). اساساً بدن در مقابل عوامل بیماریزا به دو صورت واکنش نشان می دهد: نوع اول که به آن ایمنی غیراختصاصی (nonspecific immunity) می گویند، تحت عنوان مراقبت ایمونولوژیکی (immunological surveillance) خوانده می شود. در این ایمنی عوامل سلولی مثل سیستم ماکروفاژی،

بررسیهای متعدد در جریان بیهوشی عوارض متعددی را در سیستم ایمنی نشان داده است؛ مثلاً\* در یک بررسی، تأثیر هالوتان (Halothane) را روی سه گروه از افراد مختلف شامل ۳۰ نفر از افرادی که قرار بوده جراحی بشوند، ۲۵ نفر متخصص بیهوشی و کارکنان اطاق عمل و ۲۰ نفر از پزشکانی که به هیچ وجه با هالوتان تماس نداشته‌اند انجام داده‌اند (۱).

تعداد لنفوسیت‌های T و B، پاسخ لنفوسیتها نسبت به Con A و مقادیر ایمونوگلوبین پلاسمايي این افراد مورد ارزیابی و سنجش قرار گرفته است.

ضمن مقایسه با افراد کنترل، کسانی که از هالوتان استفاده نموده‌اند مقدار لنفوسیت‌های T و B آنها افزایش یافته‌است. حال آنکه، مقادیر ایمونوگلوبینها و پاسخ پروليفراتیو لنفوسیتی در حضور میتوزنها کاهش محسوسى را نشان می‌دهد. سه روز بعد از جراحی کلیهٔ فاکتورهای فوق به حالت عادی برگشت نموده‌اند.

استفادهٔ مکرر و مزمن از هالوتان موجب کاهش پاسخ لنفوسیتی و قدرت لنفولیز (lympholysis) و نیز کاهش ایمونوگلوبولینهای سرمی می‌شود، بنابراین تأثیر هالوتان بر حسب شرایط مختلف تفاوت می‌نماید (۲).

در بررسی دیگر، تأثیر بیهوشی را در فعالیت سلولهای K مورد ارزیابی قرار داده‌اند. به موجب این بررسی مشخص شده‌است که بیهوشی عمومی فعالیت Poly I.C را در NKC مهار می‌کند. در این مطالعه اثر Avertin، کتامین و Xylozan استفاده نموده‌اند.

بنظر می‌رسد تأثیر مهاری مواد بیهوشی دهندهٔ فوق بیشتر مربوط به خود بیهوشی باشد تا تأثیر فارماکولوژیک. مواد بیهوشی دهنده، این تأثیر حتی تا چهار روز پس از بیهوشی مشاهده شده‌است. از طرف دیگر، بیهوشی همراه با جراحی باعث کاهش تعداد NKC نمی‌شود، درحالیکه همانطور که گفته شد بیهوشی می‌تواند موجب چنین پدیده‌ای بشود (۳).

در یک مطالعهٔ دیگر، تأثیر بیهوشی را در تخریب سلولهای لنفوسیتی طحال مورد بررسی قرار داده‌اند. برای اینکار از آنتی‌بادیهای مونوکلونال بطریق ایمونوفلوئورسانس برای

پذیرنده‌های سطحی و تأثیر آنزیمهای متعدد مثل میلیوپراکسیداز، لیزوزیم و غیره آنتی‌ژن را تخریب می‌نمایند. سلولهای K با کمک ماده‌ای بنام perforine مبادرت به ایجاد منافذی در سلولهای هدف مثل سلولهای تومورال نموده و آنها را معدوم می‌کنند و بالاخره سلولهای سیتوتوکسیک با تولید موادی بنام سیتوتوکسین قادر به تخریب سلولهای هدف می‌باشند. در برخی موارد، سلولهای سیتوتوکسیک از طریق مکانیسمی بنام (antibody dependent cell mediated cytotoxicity) ADCC نوع دوم که به آن ایمنی اختصاصی (specific immunity) اطلاق می‌شود در صورت عدم موفقیت ایمنی غیراختصاصی در تخریب آنتی‌ژن بوجود می‌آید. ایمنی اختصاصی به دو صورت هومورال (humoral) یا تولید آنتی‌بادی و ایمنی سلولی یا تولید واسطه‌های بیولوژیک تحت عنوان سیتوکاین (cytokine) ظاهر می‌شود. آنتی‌بادیها، عوامل پروتئینی اختصاصی دارای ساختمان ایمونوگلوبین بوده و اختصاصاً بر علیه آنتی‌ژن بکار گرفته می‌شوند.

نوع دوم که به آن ایمنی اختصاصی (specific immunity) اطلاق می‌شود در صورت عدم موفقیت ایمنی غیراختصاصی در تخریب آنتی‌ژن بوجود می‌آید. ایمنی اختصاصی به دو صورت هومورال (humoral) یا تولید آنتی‌بادی و ایمنی سلولی یا تولید واسطه‌های بیولوژیک تحت عنوان سیتوکاین (cytokine) ظاهر می‌شود. آنتی‌بادیها، عوامل پروتئینی اختصاصی دارای ساختمان ایمونوگلوبین بوده و اختصاصاً بر علیه آنتی‌ژن بکار گرفته می‌شوند.

اختصاصی بودن آنتی‌بادیها وجه مشخصهٔ آنها می‌باشد، اما سیتوکاینها عوامل گلیکوپروتئینی غیر ایمونوگلوبین هستند که بطور اختصاصی توسط عوامل سلولی تولید و به شکل غیر اختصاصی عمل می‌نمایند. در هر صورت، بدن در مقابل بیهوشی و جراحی واکنش مفیدی از خود بروز می‌دهد، بطوریکه سعی می‌کند خود را در مقابل اتوآنتی‌بادیهای (auto-antibodies) ناشی از آنتی‌ژنهای خودی حفظ نماید. درعین حال، پاسخ ایمنی احتمالاً بصورت عفونت بعد از جراحی ظاهر می‌شود که ممکن است به یک بیماری بدخیم تبدیل شود. در جریان جراحیهای ساده و بدون پیچیدگی، پاسخ ایمنی قابل ملاحظه‌ای مشاهده نمی‌شود. عدم پاسخ ایمنی یا پاسخهای ایمنی بسیار شدید هر دو باعث زیانهای برای بیمار می‌شود. اطلاعات ما از پدیده‌های مختلف ایمونولوژیک و امکانات ما در کنترل عواملی که فعالیت ایمونولوژیک را کنترل می‌نماید بسیار کمتر از آن است که باید باشد.

تشخیص،  $T_C$ ،  $T_H$ ،  $T_S$  استفاده نموده‌اند. در ساعت بعد از بیهوشی بوسیلهٔ موادی مثل کتامین یا پنتوباریتال یا استنشاق موادی نظیر ایزوفلوران، آنفلوران، هالوتان و یا هالوتان نیترواکسید متوجه شده‌اند که یک دپرسیون (depression) در سیستم ایمنی ایجاد شده‌است. بیست و چهار ساعت پس از بیهوشی مقادیر سلولهای فوق را در خون محیطی اندازه‌گیری نموده‌اند و متوجه شدند که  $T_H$  کاهش و  $T_S$  افزایش یافته‌است، مقدار کورتیکوسترون سرم بعد از مصرف آنفلوران افزایش نیافته است. این موضوع نشان می‌دهد که تخریب یا کاهش سلولی یک استرس غیراختصاصی نیست (۴).

در مطالعهٔ دیگری نقش هالوتان را در ایجاد سارکوما در حیوانات آزمایشگاهی مثل موش مورد بررسی قرار داده‌اند. برای اینکار به پوست موش سلول تومورال را تزریق نموده و همزمان با آن به او هالوتان نیز داده‌اند. بررسی فوق نشان می‌دهد که هالوتان موجب تضعیف سیستم ایمنی سلولی در حیوان مورد آزمایش و تسریع در رشد تومور می‌گردد (۵).

در مطالعهٔ دیگر، تأثیر برخی مواد بیهوشی‌دهنده مثل Droperidol و یا Fentanyl و یا Ketamine را بر روی کمپلمان و ایمونوگلوبولینها را در پلاسمای آنها اندازه‌گیری نموده‌اند، نتیجهٔ مطالعه نشان‌دهندهٔ کاهش جزء سوم کمپلمان بوده‌است (۶).

از طرف دیگر، تأثیر مواد بیهوشی را در زنان حامله مورد مطالعه قرار داده‌اند: تعدادی از این افراد بیهوشی عمومی و برخی نیز بیهوشی نخاعی داشته‌اند؛ متوجه شدند که استفاده از بیهوشی عمومی بر روی اختلال ایمنی سلولی مؤثرتر خواهد بود، بنابراین پیشنهاد می‌شود که در بیماران دچار کمبود ایمنی برای بیهوشی عمومی از بیهوشی نخاعی استفاده شود (۷).

باتوجه به تجارب فوق چنین بنظر می‌رسد که در استفاده از مواد بیهوشی و نیز روشهای مربوطه باید دقت فراوان بعمل آورد، زیرا ایجاد اختلال در سیستم ایمنی احتمالاً ممکن است منجر به ایجاد ضایعات جبران‌ناپذیر شده و یا افرادی که بطور مستمر و مزمن تحت تأثیر مواد بیهوشی‌دهنده

قرار می‌گیرند و یا در معرض مواد بیهوشی‌دهنده می‌باشند، افراد تحت خطر محسوب می‌شوند و باید احتیاطات لازم را در این مورد بعمل آورند، هرچند استفاده از روشهای فوق خود زمینهٔ مساعدی برای درمان باشد. اطلاعات کنونی ما از مکانیسمهای مختلف ایجاد ایمنی به ما این امکان را داده‌است که از بسیاری از واکنشهای ناخواستهٔ ایمنی جلوگیری بعمل آوریم.

## REFERENCES

- 1) Hansbrought, J. F, & Zapata SRL. (1985). Alterations in splenic lymphocyte subpopulations and increased mortality from sepsis following anesthesia in mice. *Anesthesiol.*, 63, 3, 267-273.
- 2) Barth, J, Peleimann, W, & Entzian, P. (1987). Modulation of oxygen-free radicals from human leukocytes during halothane and on flurane-induced general anesthesia. *Acta. Anesth. Scand.*, 31, 8, 740-473.
- 3) Marshall, JC, Lee, C, & Meakins, JL. (1987). Kupffer cell modulation of the systemic immune response. *Arch. Surg.*, 122, 2, 191-196.
- 4) Reginster, JY, & Damas, P. (1985). Anesthetic risks in osteoarticular disorders. *Clin. Rheumatol.*, 4, 1, 30-38.
- 5) Stevenson, GW, & Hall, SC, (1990). The effect of anesthetic agents on the human immune response. *Anesthesiol.*, 73, 3, 542-552.
- 6) Salo, M. (1992). Effects of anaesthesia and surgery on the immune system. *Acta Anaesth. Scand.*, 36, 3, 201-220.
- 7) Waymack, JP, & Waideu, GD. (1987). Effect of blood transfusion and anesthesia on resistance to bacterial peritonitis. *J. Surg. Res.*, 42, 5, 528-535.
- 8) Atallah, MM, & Motawa, AA. (1991). Immunological assays following exposure to halothane in clinical usage. *Eur. J. Anes.*, 8, 6, 459-464.