

**ĐÁNH GIÁ SỰ BIẾN ĐỔI INTERLEUKIN-6 VÀ INTERLEUKIN-10 SAU GÂY MÊ KHÔNG OPIOID TRONG PHẪU THUẬT CẮT ĐẠI TRỰC TRÀNG**

*Nguyễn Trung Kiên<sup>1</sup>, Cao Thị Bích Hạnh<sup>2</sup>, Vũ Thị Thanh Nga<sup>2\*</sup>*

**Tóm tắt**

**Mục tiêu:** Đánh giá sự biến đổi interleukin-6 (IL-6), interleukin-10 (IL-10) sau gây mê không opioid trong mổ cắt đại, trực tràng. **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên, có đối chứng trên 98 bệnh nhân (BN) mổ cắt đại, trực tràng được chia ngẫu nhiên thành hai nhóm: Nhóm OA, gây mê có sử dụng opioid (fentanyl, n = 49); nhóm FOA, không sử dụng opioid (n = 49) giảm đau trong mổ bằng truyền tĩnh mạch lidocaine, ketamine kết hợp levobupivacain đường ngoài màng cứng. So sánh nồng độ IL-6, IL-10 huyết thanh tại thời điểm trước mổ (T<sub>0</sub>), sau mổ 1 giờ (T<sub>1</sub>) và sau mổ 24h (T<sub>2</sub>) giữa hai nhóm. **Kết quả:** Trung vị nồng độ IL-6 ở T<sub>0</sub>, T<sub>1</sub>, T<sub>2</sub> nhóm FOA, OA lần lượt là 188,9; 93,4; 72,3 và 187,6; 180,5; 188,5 pg/mL (p > 0,05). Trung vị nồng độ IL-10 hai nhóm ở T<sub>1</sub> (53,3; 64,2 pg/mL) và T<sub>2</sub> (10,3; 13,6 pg/mL) cao hơn so với thời điểm T<sub>0</sub>, p < 0,05. Nồng độ IL-10 cao nhất tại T<sub>1</sub> ở hai nhóm (53,3 và 64,8 pg/mL). Nồng độ IL-10 tại T<sub>0</sub>, T<sub>1</sub>, T<sub>2</sub> giữa hai nhóm khác nhau không có ý nghĩa thống kê p > 0,05. Tỷ số IL-6/IL-10 tại T<sub>1</sub> và T<sub>2</sub> thấp hơn so với T<sub>0</sub> ở cả hai nhóm (p < 0,001). **Kết luận:** Sau gây mê không opioid trong mổ cắt đại, trực tràng, nồng độ IL-6 giảm dần; IL-10 tăng và cao nhất sau mổ 1 giờ. Tỷ lệ IL-6/IL-10 giảm có ý nghĩa thống kê so với trước gây mê.

**Từ khóa:** Gây mê không opioid; Interleukin-6; Interleukin-10.

**EVALUATION OF THE CHANGES OF INTERLEUKIN-6 AND INTERLEUKIN-10 AFTER FREE-OPIOID ANESTHESIA IN COLORECTAL SURGERY**

**Abstract**

**Objectives:** To evaluate the changes of interleukin-6 (IL-6) and interleukin-10 (IL-10) after free-opioid anesthesia in colorectal surgery.

<sup>1</sup>Trung tâm Hồi sức Cấp cứu, Học viện Quân y

<sup>2</sup>Khoa Gây mê hồi sức, Bệnh viện Hữu nghị Việt Tiệp - Hải Phòng

\*Tác giả liên hệ: Vũ Thị Thanh Nga (ngadoctor@gmail.com)

Ngày nhận bài: 19/12/2023

Ngày được chấp nhận đăng: 12/01/2024

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v49i2.600>

**Methods:** A randomized, controlled clinical trial study on 98 patients undergoing colorectal resection surgery. The patients were randomly divided into two groups: the OA group, anesthesia using opioids (fentanyl, n = 49), and the FOA group, free-opioid anesthesia (n = 49) intraoperative pain control with continuous intravenous infusion of lidocaine, ketamine combined with epidural analgesia with levobupivacaine; comparing serum IL-6 and IL-10 concentrations before surgery (T<sub>0</sub>), 1 hour after surgery (T<sub>1</sub>), and 24 hours after surgery (T<sub>2</sub>) between the two groups. **Results:** Median IL-6 concentration at T<sub>0</sub>, T<sub>1</sub>, and T<sub>2</sub> in the OFA and OA groups were 188.9; 93.4; 72.3 pg/mL and 187.6; 180.5; 188.5 pg/mL, respectively (p > 0.05). The median IL-10 concentration value of the two groups at T<sub>1</sub> (53.3; 64.2 pg/mL) and T<sub>2</sub> (10.3; 13.6 pg/mL) was higher than that at T<sub>0</sub>, p < 0.05. IL-10 concentration was highest at T<sub>1</sub> in two groups (53.3 and 64.8 pg/mL). IL-10 concentration at different time points between the two groups was not statistically significant, p > 0.05. The IL-6/IL-10 ratio at T<sub>1</sub> and T<sub>2</sub> was lower than T<sub>0</sub> in both groups (p < 0.001). **Conclusion:** After free opioid anesthesia for colorectal resection surgery, IL-6 levels gradually decreased while IL-10 increased and reached the highest level 1 hour after surgery. The ratio of IL-6/IL-10 decreased with statistical significance compared to before anesthesia.

**Keywords:** Free-opioid anesthesia; Interleukine-6; Interleukine-10.

### ĐẶT VẤN ĐỀ

Chấn thương do phẫu thuật gây ra tình trạng đáp ứng viêm, giải phóng các cytokine tiền viêm (IL-6) và cytokine kháng viêm (IL-10) [1]. Hoạt hoá đáp ứng viêm liên quan trực tiếp với mức độ sang chấn của phẫu thuật, chất lượng kiểm soát đau trong và sau mổ, thời gian phẫu thuật, tác dụng phụ của các thuốc sử dụng,... [2]. Gây mê không sử dụng opioid vừa giảm tác dụng phụ của sau mổ của opioid, hơn nữa, sử dụng một số thuốc để kiểm soát đau như lidocaine, ketamine cũng có đặc tính chống viêm. Lidocaine làm giảm sự phóng thích các cytokine viêm

bằng cách ức chế sự kích hoạt bạch cầu trung tính [3]. Ketamine ức chế trực tiếp việc sản xuất các cytokine tiền viêm trong máu toàn phần. Cơ chế chống viêm của ketamine thông qua ức chế tế bào miễn dịch microglia bằng cách ức chế quá trình phosphoryl hóa kinase điều hòa tín hiệu ngoại bào trong microglia và ức chế kênh K<sup>+</sup> được kích hoạt bởi Ca<sup>2+</sup> trong microglia [4]. Mục đích của nghiên cứu này nhằm: *Đánh giá sự biến đổi IL-6 và IL-10 sau gây mê không opioid (sử dụng lidocaine và ketamine đường tĩnh mạch) trong phẫu thuật cắt đại, trực tràng tại Bệnh viện Hữu nghị Việt Tiệp.*

## ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 1. Đối tượng nghiên cứu

98 BN > 18 tuổi, phân loại ASA I-II, có tình trạng tâm thần kinh bình thường, được chỉ định phẫu thuật cắt đại trực tràng từ tháng 12/2019 - 11/2021 tại Bệnh viện Hữu nghị Việt Tiệp.

### 2. Phương pháp nghiên cứu

\* *Thiết kế nghiên cứu:* Nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên, có đối chứng.

BN có chỉ định phẫu thuật cắt đại trực tràng được chia ngẫu nhiên thành hai nhóm: Nhóm OA (gây mê nội khí quản sử dụng opioid - Fentanyl tĩnh mạch) và nhóm FOA (gây mê nội khí quản không sử dụng opioid - Levobupivacain ngoài màng cứng, lidocaine và ketamine tĩnh mạch). Sử dụng levobupivacain 0,1% ngoài màng cứng ở nhóm FOA: Bolus 3 - 5mL levobupivacain 0,1% sau khi đặt ống nội khí quản, sau đó duy trì liên tục 3 - 5 mL/h đến khi kết thúc phẫu thuật.

Giảm đau sau phẫu thuật ở cả hai nhóm qua đường ngoài màng cứng, sử dụng dung dịch levobupivacain 0,1%, BN tự điều khiển trong 72 giờ. Giảm đau bằng fentanyl 0,5 µg/kg, chỉ định khi VAS  $\geq$  4 sau 3 lần bấm liên tiếp có đáp ứng.

\* *Chỉ tiêu nghiên cứu:* Đặc điểm chung của BN (tuổi, giới tính, chiều

cao, cân nặng, BMI, ASA); đặc điểm phẫu thuật và gây mê (vị trí phẫu thuật, phương pháp phẫu thuật, thời gian phẫu thuật, thời gian gây mê, tổng lượng thuốc); nồng độ IL-6 và IL-10 huyết thanh, tỷ lệ IL-6/IL-10 tại 3 thời điểm: T<sub>0</sub>, T<sub>1</sub> và T<sub>2</sub>.

Xác định nồng độ IL-6 và IL-10: Lấy 3mL máu tĩnh mạch cho vào ống nghiệm chứa EDTA, ly tâm 3000 vòng trong 10 phút, hút 1mL huyết tương vào ống nghiệm eppendorf, bảo quản lạnh sâu -80<sup>0</sup>C tại Khoa Xét nghiệm, Bệnh viện Hữu nghị Việt Tiệp - Hải Phòng. Định lượng nồng độ IL-6 và IL-10 bằng kỹ thuật Elisa trên máy ELISA DRA800 theo quy trình tại Labo Sinh học phân tử, Bộ môn Sinh lý bệnh, Học viện Quân y.

\* *Xử lý và phân tích số liệu:* Kết quả phân tích bằng phần mềm stata 14.0, giá trị p < 0,05 được coi là có ý nghĩa thống kê.

### 3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu được thông qua Hội đồng Đạo đức trong Nghiên cứu Y sinh, Bệnh viện Hữu nghị Việt Tiệp, giấy chứng nhận số 01/CN-HĐĐĐ ngày 26/12/2019. Tất cả BN và người nhà được tư vấn về vấn đề nghiên cứu và các thông tin cung cấp được giữ bí mật. Chúng tôi xin cam kết không có xung đột lợi ích trong nghiên cứu.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

**Bảng 1.** Đặc điểm chung BN nghiên cứu.

Thông số	Nhóm FOA (n = 49)	Nhóm OA (n = 49)	P
Tuổi, năm, ( $\bar{X} \pm SD$ )	63,61 $\pm$ 11,75	66,22 $\pm$ 10,60	0,25
Nam giới, n (%)	21 (42,86)	21 (42,86)	1
Chiều cao, cm, ( $\bar{X} \pm SD$ )	161,96 $\pm$ 8,55	161,78 $\pm$ 6,78	0,91
Cân nặng, kg, ( $\bar{X} \pm SD$ )	55,33 $\pm$ 8,31	55,86 $\pm$ 8,92	0,76
BMI, ( $\bar{X} \pm SD$ )	21,00 $\pm$ 2,18	21,25 $\pm$ 2,43	0,59
ASA, n (%)	I	33 (67,35)	0,66
	II	16 (32,65)	

Không có sự khác biệt về tuổi, chiều cao, cân nặng, chỉ số BMI, điểm ASA giữa hai nhóm ( $p > 0,05$ ).

**Bảng 2.** Đặc điểm phẫu thuật và gây mê.

Thông số	Nhóm FOA (n = 49)	Nhóm OA (n = 49)	P
Vị trí phẫu thuật n (%)	Đại tràng	25 (51,02)	0,54
	Trực tràng	24 (48,98)	
Phương pháp phẫu thuật n (%)	Mở mở	37 (75,51)	0,32
	Mở nội soi	12 (24,49)	
Thời gian phẫu thuật, giờ ( $\bar{X} \pm SD$ )	3,41 $\pm$ 1,01	3,23 $\pm$ 0,83	0,33
Thời gian gây mê, giờ ( $\bar{X} \pm SD$ )	3,77 $\pm$ 1,08	3,67 $\pm$ 0,87	0,62
Tổng lượng thuốc ( $\bar{X} \pm SD$ )	Sevofluran (mL)	80,42 $\pm$ 21,00	0,35
	Rocuronium (mg)	60,10 $\pm$ 11,52	

Không có sự khác biệt giữa hai nhóm về vị trí phẫu thuật, phương pháp phẫu thuật giữa, thời gian phẫu thuật, thời gian gây mê, tổng lượng thuốc rocuronium và sevoflurane ( $p > 0,05$ ).

**Bảng 3.** Giá trị nồng độ IL tại các thời điểm.

Thời điểm	IL-6, pg/mL, Trung vị (IQR)		IL-10, pg/mL, Trung vị (IQR)	
	Nhóm FOA (n = 49)	Nhóm OA (n = 49)	Nhóm FOA (n = 49)	Nhóm OA (n = 49)
T <sub>0</sub> <sup>(1)</sup>	188,9 (6,2 - 257,3)	187,6* (54,1 - 250,6)	3,3 1,74 - 6,06	4,03* 2,09 - 7,24
T <sub>1</sub> <sup>(2)</sup>	93,4 (45,3 - 212,5)	180,5* (57,6 - 229,8)	53,38 26,1 - 87,23	64,87* 26,64 - 108,19
T <sub>2</sub> <sup>(3)</sup>	72,3 (36,4 - 242,5)	188,5* (33,2 - 247,6)	10,38 5,8 - 23,09	13,6* 8,89 - 26,18
p <sub>2/1</sub>	0,77	0,63	0,0001	0,0001
p <sub>3/1</sub>	0,47	0,80	0,0001	0,0001
p <sub>3/2</sub>	0,97	0,85	0,0001	0,0001

(\*  $p > 0,05$ : So sánh giữa hai nhóm tại cùng 1 thời điểm)

Giá trị trung vị nồng độ IL-6 giảm dần ở nhóm FOA sau phẫu thuật, trong khi ở nhóm OA biến đổi giảm nhẹ ở T<sub>1</sub>, tăng nhẹ ở T<sub>2</sub>, ( $p > 0,05$ ). Giá trị trung vị nồng độ IL-10 tăng cao nhất ở T<sub>1</sub> so với trước phẫu thuật ( $p = 0,0001$ ); sau đó giảm ở cả hai nhóm ( $p = 0,0001$ ). Nồng độ IL-6 và IL-10 tại các thời điểm của hai nhóm khác nhau không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ).

**Bảng 4.** Biến đổi tỷ số IL6/IL10 ở cá thời điểm.

Thời điểm	Nhóm FOA (n = 49)	Nhóm OA (n = 49)	p
	Trung vị (IQR)	Trung vị (IQR)	
T <sub>0</sub> <sup>(1)</sup>	30,59 1,97 - 67,09	29,94 5,77 - 80,2	0,41
T <sub>1</sub> <sup>(2)</sup>	2,21 0,66 - 3,64	2,28 0,72 - 4,75	0,82
T <sub>2</sub> <sup>(3)</sup>	5,56 3,38 - 14,78	4,96 2,18 - 13,33	0,60
p <sub>2/1</sub>	0,0001	0,0001	
p <sub>3/1</sub>	0,0001	0,0001	
p <sub>3/2</sub>	0,0001	0,0002	

Tỷ lệ IL-6/IL-10 giảm ở thời điểm T<sub>1</sub>, T<sub>2</sub> so với T<sub>0</sub> ( $p < 0,05$ ) ở cả hai nhóm thấp nhất ở T<sub>1</sub>. Tỷ lệ IL-6/IL-10 của hai nhóm tại các thời điểm khác nhau không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ).

## BÀN LUẬN

Đối tượng nghiên cứu của chúng tôi là các BN có chỉ định cắt đoạn đại/trực tràng mà bệnh lý nền là u (chủ yếu là ung thư) chia ngẫu nhiên thành hai nhóm gây mê toàn thể sử dụng opioid (OA) và gây mê toàn thể không sử dụng opioid (FOA). Các đặc điểm chung BN (Bảng 1) và đặc điểm về gây mê phẫu thuật (Bảng 2) khác nhau không có ý nghĩa thống kê,  $p > 0,05$ . Do nghiên cứu trên BN có tính chất u đại tràng, trực tràng nên nồng độ IL-6 và IL-10 huyết tương trước phẫu thuật ở cả hai nhóm đều cao hơn giá trị bình thường.

IL-6 và IL-10 có liên quan đáng kể đến phản ứng viêm sau chấn thương do phẫu thuật [1]. IL-6 là một trong những interleukin quan trọng được sản xuất kịp thời để đáp ứng tạm thời đối với các kích thích đau. Nồng độ IL-6 có thể phát hiện được trong vòng 60 phút, cực đại trong khoảng từ 4 đến 6 giờ và nó có thể tồn tại tới 10 ngày. Trong nghiên cứu của chúng tôi, sau phẫu thuật, ở nhóm OA nồng độ IL-6 huyết thanh có sự biến đổi ít ( $T_1$ : 180,5 pg/mL;  $T_2$ : 188,5 pg/mL). Trong khi đó ở nhóm FOA giá trị trung vị nồng độ IL-6 huyết thanh có khuynh hướng giảm dần sau phẫu thuật và trong quá trình giảm đau hậu phẫu ( $T_1$ : 93,4 pg/mL;  $T_2$ : 72,3 pg/mL); tuy sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ( $p = 0,84$ ) nhưng cũng nhận thấy một phần hiệu quả của gây mê không sử dụng opioid,

có sử dụng lidocaine và ketamine giảm đau trong phẫu thuật. Theo nghiên cứu của Roytblat L và CS (1998), với 1 liều duy nhất ketamine 0,25 mg/kg dùng trước khi phẫu thuật đã ức chế sự tăng nồng độ IL-6 huyết thanh trong và sau phẫu thuật bắc cầu động mạch vành [5]. Nghiên cứu khác cho thấy liều ketamine 0,15 mg/kg ức chế sản xuất IL-6 ở BN phẫu thuật cắt tử cung [6]. Năm 2012, phân tích tổng hợp của Dale O và CS trên 14 nghiên cứu ( $n = 684$ ), phẫu thuật dưới gây mê toàn thể và sử dụng ketamine trước và/hoặc trong phẫu thuật. Tác giả kết luận, ketamine ức chế đáng kể phản ứng viêm tăng IL-6, độ chênh lệch nồng độ IL-6 trung bình trước và sau phẫu thuật là 71 pg/mL (95%CI: -101 đến -41) [7]. Nghiên cứu của Zaychenko S và Tkachenko R (2021) chia ngẫu nhiên thành 3 nhóm gây mê toàn thể: Sử dụng opioid (OA), opioid liều thấp (LOA) và không opioid (FOA). Kết quả thấy sau phẫu thuật 24 giờ ở nhóm OA và LOA, nồng độ IL-6 huyết thanh tăng cao so với trước phẫu thuật ( $p > 0,05$ ), nhưng trong nhóm FOA không có sự khác biệt [8].

IL-10 là một cytokine kháng viêm, ức chế sản xuất một số cytokine tiền viêm (như TNF- $\alpha$ , IL-1 và IL-6). Trong phẫu thuật bụng lớn, IL-10 có vai trò rất quan trọng trong chống viêm, ức chế tổng hợp các cytokine tiền viêm và chuyển đáp ứng miễn dịch từ loại Th1

sang loại Th2 [9]. Gilliland HE và CS (1997) nhận thấy nồng độ IL-10 tăng cao đáng nhất ở thời điểm 4 giờ sau phẫu thuật ( $p < 0,05$ ); sau đó giảm dần trong giai đoạn hậu phẫu, nhưng tại thời điểm 24 giờ sau phẫu thuật, nồng độ IL-10 vẫn cao hơn đáng kể so với trước phẫu thuật ( $p < 0,05$ ) [10]. Năm 2001, một nghiên cứu trên 18 BN người lớn mổ phìên thấy nồng độ IL-10 huyết thanh ở thời điểm 24 giờ và 96 giờ sau phẫu thuật tăng cao đáng kể so với thời điểm trước phẫu thuật, cao nhất ở thời điểm 24 giờ ( $p < 0,05$ ) [11]. Kết quả của chúng tôi tại bảng 3 cho kết quả tương đồng. Sau phẫu thuật nồng độ IL-10 huyết thanh tăng so với trước phẫu thuật, cao nhất ở thời điểm 1 giờ sau phẫu thuật và giảm hơn ở thời điểm 24 giờ. Tuy nhiên, nồng độ IL-10 ở hai thời điểm sau phẫu thuật đều cao hơn có ý nghĩa thống kê so với trước phẫu thuật ở cả hai nhóm ( $p = 0,0001$ ). Tại từng thời điểm IL-10 nhóm FOA thấp hơn so với nhóm OA nhưng sự khác nhau giữa hai nhóm không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ).

Tỷ lệ IL-6/IL-10 là tỷ lệ giữa cytokine viêm và kháng viêm, chỉ số này tăng khi cơ thể phản ứng tăng viêm nhưng phản ứng kháng viêm không đáp ứng kịp thời. Nghiên cứu của Zaychenko S và Tkachenko R (2021) cho thấy tỷ số này tăng đáng kể ở nhóm OA sau phẫu thuật 24 giờ so

với trước phẫu thuật ( $p < 0,05$ ); tuy nhiên, không có sự khác biệt ở tỷ số này trong nhóm sử dụng liều thấp opioid (LOA) và FOA sau và trước phẫu thuật ( $p > 0,05$ ). Khi so sánh tỷ số IL-6/IL-10 sau phẫu thuật 24 giờ của 3 nhóm thấy nhóm FOA và nhóm LOA thấp hơn có ý nghĩa so với nhóm OA ( $p = 0,041$  và  $p = 0,023$ ). Điều này cho thấy lợi ích của gây mê toàn thể không sử dụng opioid trong giảm đáp ứng viêm trong và sau phẫu thuật [8]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng cho thấy lợi ích đó. Khi so sánh tỷ số IL-6/IL-10 (Bảng 4) cho thấy tỷ lệ IL-6/IL-10 cả hai nhóm có xu hướng giảm so với thời điểm  $T_0$  ( $p < 0,05$ ), thời điểm 24 giờ sau phẫu thuật tăng cao hơn so với thời điểm 1 giờ sau phẫu thuật ( $p < 0,05$ ). Tỷ lệ IL-6/IL-10 giữa hai nhóm OA và FOA khác nhau không có ý nghĩa thống kê tại các thời điểm nghiên cứu ( $p > 0,05$ ).

### KẾT LUẬN

Sau gây mê không opioid cho phẫu thuật cắt đại trực tràng nồng độ IL-6 và IL-10 có sự biến đổi trái chiều. Nồng độ IL-6 có xu hướng tăng ở thời điểm 1 giờ và 24 giờ sau phẫu thuật trong khi IL-10 tăng có ý nghĩa thống kê ở hai thời điểm này so với thời điểm trước gây mê. Tỷ số IL-6/IL-10 huyết tương giảm có ý nghĩa thống kê so với trước gây mê.

**Lời cảm ơn:** Chúng tôi xin cảm ơn sự tham gia và cho phép công bố nghiên cứu của BN và người nhà BN.

### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Salimi A, Sabetkasaei M, Raisi H, et al. Carbamazepine effects on pain management and serum IL-6, IL-10 evaluation in addicted patients undergoing surgery. *European Journal of Pharmacology*. 2017; 812:184-188.

2. Dai J, Li S, Zheng R, et al. Effect of esketamine on inflammatory factors in opioid-free anesthesia based on quadratus lumborum block: A randomized trial. *Medicine*. 2023; 102(37):e34975.

3. de Klaver MJ, Buckingham MG, Rich GF. Lidocaine attenuates cytokine-induced cell injury in endothelial and vascular smooth muscle cells. *Anesthesia & Analgesia*. 2003; 97(2):465-470.

4. Hayashi Y, Kawaji K, Sun L, et al. Microglial Ca<sup>2+</sup>-activated K<sup>+</sup> channels are possible molecular targets for the analgesic effects of S-ketamine on neuropathic pain. *Journal of Neuroscience*. 2011; 31(48):17370-17382.

5. Roytblat L, Talmor D, Rachinsky M et al. Ketamine attenuates the interleukin-6 response after cardiopulmonary bypass. *Anesthesia & Analgesia*. 1998; 87(2): 266-271.

6. Roytblat L, Roy-Shapira A, Greemberg L, et al. Preoperative

low dose ketamine reduces serum interleukin-6 response after abdominal hysterectomy. *Pain Clinic*. 1996; 9(3):327-334.

7. Dale O, Somogyi AA, Li Y, et al. Does intraoperative ketamine attenuate inflammatory reactivity following surgery? A systematic review and meta-analysis. *Anesthesia & Analgesia*. 2012; 115(4):934-943.

8. Zaychenko S, Tkachenko R. Influence of different types of anesthesia on the inflammatory response in laparoscopic hysterectomy. *ScienceRise: Medical Science*. 2021; 2(41):17-21.

9. Kvarnström AL, Sarbinowski RT, Bengtson JP, et al. Complement activation and interleukin response in major abdominal surgery. *Scandinavian Journal of Immunology*. 2012; 75(5): 510-516.

10. Gilliland HE, Armstrong MA, Carabine U, et al. The choice of anesthetic maintenance technique influences the antiinflammatory cytokine response to abdominal surgery. *Anesthesia & Analgesia*. 1997; 85(6):1394-1398.

11. Delogu G, Famularo G, Moretti S, et al. Interleukin-10 and apoptotic death of circulating lymphocytes in surgical/anesthesia trauma. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 2001; 51(1):92-97.