

# GASTROİNTESTİNAL CERRAHİ SONRASI SİSTEMİK SİTOKİN-AKUT FAZ PROTEİN YANITI ÜZERİNDE SİKLOOKSİJENAZ İNHİBİSYONUNUN ETKİSİ

Mehmet ÇAĞLIKÜLEKÇİ\*  
Sezai YILMAZ\*\*  
Vedat KIRIMLIOĞLU\*\*  
Cengiz ARA\*\*  
Ertuğrul ERTAŞ\*\*  
Mustafa BALCI\*  
Musa AKOĞLU\*

\* Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi  
Gastroenteroloji Cerrahisi Kliniği ve  
Hematoloji-İmmünoloji Laboratuvarı,  
ANKARA

\*\* İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel  
Cerrahi AD  
MALATYA

**Yazışma Adresi:**  
Dr. Sezai YILMAZ  
İnönü Üniversitesi Tıp  
Fakültesi, Genel Cerrahi AD  
44069, MALATYA

Kabul tarihi / Accepted date:  
14.02.2000

**Amaç:** Cerrahi girişimler sitokin ve akut faz protein yanıtına sebebiyet verirler. Bu yanıt siklooksijenaz inhibisyonuyla önlenir. Bu çalışmada cerrahi girişim sonrası sitokin ve akut faz protein yanıtı üzerinde, bu konuyla ilgili çelişkili sonuçlara sahip olan Piroxicam tedavisinin etkinliği incelendi.

**Materyal ve Metot:** Elektif major gastrik veya rektum cerrahisine maruz kalan 24 hastada sistemik sitokin ve akut faz protein yanıtı incelendi. Hastalar 2 gruba ayrıldı. Her 2 grup 12 hastadan ibaret olup, 6' sına subtotal distal gastrektomi, 6' sına ise aşağı anterior rezeksiyon yapıldı. Bir siklooksijenaz inhibitörü olan Piroxicam (10 mg, intramuskuler) Grup I hastalara cerrahiden 12 saat önce ve 1 ile 12 saat sonra olmak üzere toplam 30 mg uygulandı. Grup II hastalara ise Piroxicam uygulanmadı. Cerrahi girişimden 8 saat önce ve 1 ile 5 gün sonra Interleukin-6, Tümör nekrozis faktör alfa, C-reaktif protein ve fibrinojenin serum seviyelerini ölçmek için kan örnekleri alındı.

**Bulgular:** Grup I hastalarda Interleukin-6, Tümör nekrozis faktör alfa, C-reaktif protein ve fibrinojenin postoperatif 5. günkü seviyeleri postoperatif 1. gündeki değerlere göre önemli derecede düşmüştü ( $p<0.05$ ). Bu farklılıklar Grup II hastalarda görülmedi.

**Sonuç:** Peroperatif dönemdeki Piroxicam tedavisi sitokin ve akut faz protein yanıtını azaltabilir. Bu nedenle Piroxicam tedavisi major gastrointestinal cerrahi girişime maruz kalan hastalarda sitokin ve akut faz protein yanıtını azaltmada faydalı olabilir.

**Anahtar kelimeler:** Sitokin, akut faz proteinleri, piroxicam

## **The Effect of Cyclo-oxygenase Inhibition on Systemic Cytokine-Acute Phase Protein Response After Gastrointestinal Surgery**

**Objectives:** Surgical operations have been shown to cause a variety of changes in cytokines and acute phase proteins. These changes can be markedly attenuated or prevented by cyclo-oxygenase inhibition. Therefore the authors assessed the effect of piroxicam treatment, having the contradictory results regarding this subject, on cytokine and acute phase protein changes after surgery.

**Material and methods:** The systemic cytokine and acute phase protein responses to major gastrointestinal surgery were studied in 24 patients undergoing elective gastric or rectal surgery. The patients were divided into two groups. Both groups had 12 patients and consisted of six patients undergoing subtotal distal gastrectomy and six patients undergoing low anterior resection. Piroxicam (10 mg, IM), a cyclo-oxygenase inhibitor, was administered to group II patients, but not to group I patients, 12 hour before surgery and 1 and 12 hours after surgery. Blood samples were collected 8 hour before surgery and one and five days after surgery for interleukin-6, tumor necrosis factor- $\alpha$ , C-reactive protein and fibrinogen determinations.

**Results:** Interleukin-6, tumor necrosis factor- $\alpha$ , C-reactive protein and fibrinogen levels in fifth postoperative day were significantly lower ( $p<0.05$ ) than those in first postoperative day in group II. In contrast, decreased levels were not obtained in group I patients.

**Conclusion:** Piroxicam treatment in the perioperative course is able to reduce cytokine and acute phase protein responses. Therefore, piroxicam may be useful in decreasing the stress response regarding cytokines and acute phase proteins in patients undergoing major gastrointestinal surgery.

**Key words:** Cytokine, acute phase proteins, piroxicam

Cerrahi travma, uygulanan operatif prosedürün büyüklüğüyle orantılı olarak hormonal ve sitokin yanıtına sebebiyet vermektedir.<sup>1-6</sup> Bu yanıtta birçok sitokin sorumlu tutulmuşsa da tümör nekrozis faktör alfa (TNF- $\alpha$ ), interleukin-1 (IL-1) ve interleukin-6 (IL-6) bunların başlıcalarıdır.<sup>2,4,5,7,8</sup> Cerrahi travma ayrıca akut faz protein (C reaktif protein-CRP, fibrinojen, haptoglobulin vs) üretimi üzerinde de önemli etkilere sahiptir.<sup>5,7,9</sup> Hepatositlerden akut faz proteinlerinin sentezinin düzenlenmesinde IL-6'nin rolü ortaya konmuştur.<sup>10</sup> Travma sonrası sitokin ve akut faz proteinleri gibi endotelial hücre ürünleri (nitrik oksit-NO, endothelin vs), intrasellüler mediatörler (heat-shock proteinler vs) ve diğer inflamatuvar mediatörlerin (eicosanoidler, serotonin vs) salınımı da artmaktadır.<sup>11</sup> Membran fosfolipidlerinden derive arasıdonik asitin oksidasyon ürünleri olan eicosanoidlerin vasküler geçirgenlik, lökosit migrasyonu ve vazodilatasyon gibi etkileri bilinmektedir. Siklooksijenaz enzimi ile arasıdonik asitten prostaglandinler ve tromboksan oluşmaktadır.<sup>12</sup> Siklooksijenaz enzim inhibitörleri (SOİ) ile prostaglandin ve tromboksan oluşumu engellenip bu maddelere bağlı etkiler zayıflatılabilmekte veya önlenebilmektedir.<sup>11-13</sup> Cerrahi travma sonrası sitokin ve akut faz protein düzeylerinin incelenmesi ile ilgili çalışmalar mevcuttur.<sup>1-8</sup> Ayrıca, sitokin veya endotoksin uygulanmasını takiben meydana gelebilecek inflamatuvar yanıtın SOİ ile azaltılabileceğini gösteren birçok çalışma bilinmektedir.<sup>11,13-17</sup> Ancak bu çalışmada kullanılan ve bir SOİ olan Piroxicam ile ilgili, sitokin yanıtında değişikliklere sebebiyet vermediği veya çok az verdiği yönünde çalışmalar da mevcuttur.<sup>18-19</sup> Bu konuyu irdele-

mek amacıyla, major gastrointestinal cerrahi girişim geçiren olgulara, bir siklooksijenaz enzim inhibitörü olan Piroxicam uygulamasının, sitokin ve akut faz protein yanıtı üzerindeki etkilerini araştırdık.

#### MATERYAL VE METOT

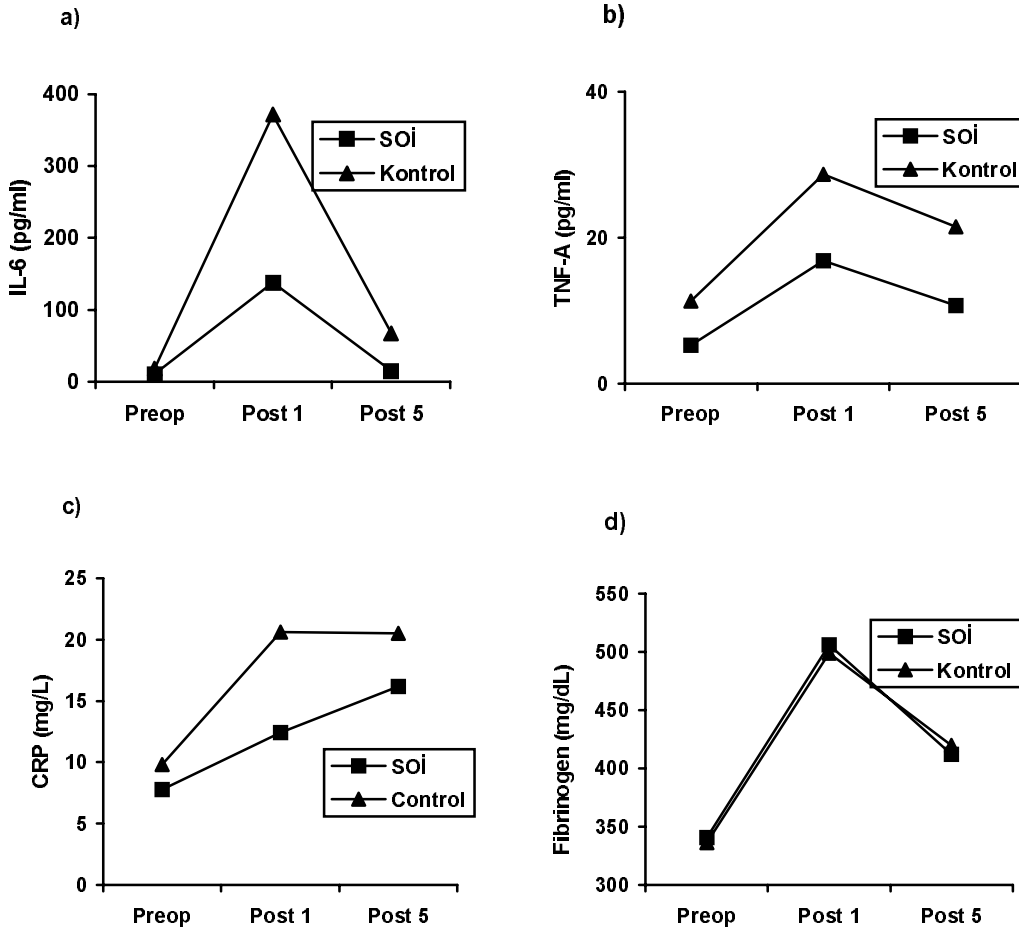
Randomizasyon yapılmadan gerçekleştirilen bu klinik prospektif çalışmada major gastrointestinal cerrahi girişim geçiren 24 olgu inceleme kapsamına alındı. Oniki olgudan oluşan Grup I (kontrol grubu) mide karsinomu nedeniyle distal subtotal gastrektomi uygulanan 6 olgu ile rektum karsinomu nedeniyle aşağı anterior rezeksiyon uygulanan 6 olgudan oluşuyordu. Bu gruba SOİ verilmedi. Postoperatif 1. güne kadar narkotik analjezikler (Meperidin), postoperatif 2. günden itibaren narkotik olmayan analjeziklerle ağrı tedavisi yapıldı. Aynı sayıda ve aynı tanılar nedeniyle aynı operasyonlara maruz kalan Grup II (SOİ grubu) hastalara ise bir SOİ olan Piroxicam ameliyattan 12 saat önce, ameliyattan sonra ise 1. ve 12. saatte olmak üzere 10 mg intramusküler toplam 30 mg uygulandı. Grup II hastalara ayrıca postoperatif dönemde gerekirse narkotik olmayan analjezikler uygulandı.

Her iki grup yaş ve cins bakımından benzer özelliklere sahipti (Tablo 1).

Tüm olgularda operasyondan 8 saat önce, operasyondan sonra 1. ve 5. günde TNF- $\alpha$ , IL-6 ile akut faz proteinleri olan CRP ve fibrinojenin serum düzeyleri ölçüldü.

**Tablo 1.** Hasta Özellikleri

	Grup I	Grup II
Hasta sayısı	12	12
Ortalama yaş	52 (32-76)	58 (38-74)
Erkek	5	6
Kadın	7	6
Operasyon Tipi		
Subtotal Gastrektomi	6	6
Aşağı Anterior Rezeksiyon	6	6
Operatif kan kaybı (ml)	400 $\pm$ 40	450 $\pm$ 30
Major Postoperatif Komplikasyon	-	-



**Şekil 1.** Interleukin-6, Tumor nekrozis faktör alfa, C-reaktif protein ve fibrinogenin siklooksijenaz ve kontrol grubundaki değerlerinin grafiksel karşılaştırılması.

### Sitokin düzeylerinin ölçümü

Serum IL-6 konsantrasyonları human ELISA kiti (Endojen, INC, USA) ile belirlendi. Standart eğrisi 0-400 pg/ml arasında doğrusallık gösteren serum IL-6'nın test örnekleri ölçümden önce uygun dilüent kullanılarak beş kat dilüe edildi. Serum TNF- $\alpha$  konsantrasyonlarının ölçümü için ELISA kiti (T Cell Diagnostics, Cambridge, USA) kullanıldı. Standart eğrisi 0-500 pg/ml arasında doğrusallık göstermekteydi. ELISA ölçümlerinin sensitiviteleleri, IL-6 için <1 pg/ml, TNF- $\alpha$  için 1.5 < pg/ml idi.

Hesaplamalar için Windows altında çalışan araştırma programı kullanılmıştır. Standart eğri-

leri IL-6 için  $R^2 + 1$ , TNF- $\alpha$  için  $R^2 + 0.99$  olarak bulundu.

### Akut faz proteinlerinin ölçümü

Serum CRP konsantrasyonları kantitatif olarak immünojenik nefelometri yöntemi ile tam otomatik nefelometrik cihazla (Behring 100, Germany), fibrinogen düzeyleri oksalatlı, vakumlu tüpler kullanılarak ayrılan plazmada otoanalizatörle (ACL 3000 Plus, USA) belirlendi.

Verilerin analizinde gruplar arasında karşılaştırmalarda independent t-test, grup içi karşılaştırmalarda ise paired t-test kullanıldı. Veriler aritmetik ortalama ve standart sapmaları ile beraber gösterildi.

## SONUÇLAR

### IL-6

Serum IL-6 düzeyi, preoperatif dönemde, kontrol grubunda ortalama 17.9 pg/ml, SOİ grubunda ise 10.2 pg/ml olarak bulundu ( $p < 0.05$ ). Her iki grupta da postoperatif 1. gün IL-6 düzeyinde anlamlı yükselmeler ortaya çıktı (kontrol grubu için 371.6 pg/ml,  $p < 0.01$ ; SOİ grubu için 137.8 pg/ml,  $p < 0.01$ ). Ancak gruplar arasındaki postoperatif 1. gündeki bu artış farkı istatistiksel öneme ulaşmasa da SOİ grubunda daha düşüktü. Postoperatif 5. gün IL-6 düzeyinde anlamlı düşmeler görüldü. Kontrol grubunda postoperatif 5. gün IL-6 düzeyi ortalama 67.4 pg/ml iken, SOİ grubunda ise bu değer 14.5 pg/ml'ye kadar düşmüştü (Şekil 2a). Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p < 0.01$ ).

### TNF- $\alpha$

TNF- $\alpha$  düzeyleri ise preoperatif, postoperatif 1. ve 5. günlerde sırası ile kontrol grubunda 11.3 pg/ml, 28.7 pg/ml ve 21.5 pg/ml; SOİ grubunda ise 5.3 pg/ml, 16.8 pg/ml ve 10.7 pg/ml olarak bulundu. Her iki grup arasında TNF- $\alpha$ 'nın preoperatif, postoperatif 1. ve 5. gün değerleri açısından anlamlı farklılıklar mevcuttu ( $p < 0.05$ ). Ancak grupların kendi içinde bir karşılaştırma yapıldığında kontrol grubundaki 1. ve 2. ile 1. ve 3. cü TNF- $\alpha$  düzeyleri arasında anlamlı değişiklikler saptandı ( $p < 0.01$ ). Yani başka bir deyişle operasyon sonrası 1. ve 5. gündeki TNF- $\alpha$  düzeyleri anlamlı olarak yükselmişti. Bu bulgular SOİ grubunda da saptandı ( $p < 0.05$ ). Yani SOİ, TNF- $\alpha$ 'daki yükselmelere engel olamamıştı. Fakat postoperatif 1. ve 5. gün TNF- $\alpha$  düzeyleri karşılaştırıldığında SOİ grubunda belirgin düşüşler saptanırken ( $p = 0.02$ ), bu farklılık kontrol grubunda saptanmamıştı ( $p = 0.06$ ), (Şekil 2b).

### CRP

Akut faz proteinlerinden CRP, kontrol grubunda preoperatif, postoperatif 1. ve 5. gün sırası ile 9.8 mg/L, 20.6 mg/L ve 20.5 mg/L iken, SOİ grubunda 7.8 mg/L, 12.4 mg/L ve 16.2 mg/L idi. Her iki grubun postoperatif 1. gün ve 5. gün değerleri arasında istatistiksel önem arzeden farklılık mevcuttu ( $p < 0.05$ ). Grup içi karşılaştırmalarda ise postoperatif 5. gün CRP değerleri postoperatif 1. güne göre SOİ grubunda belir-

gin değişiklik göz-terirken (her ne kadar bir artış söz konusu ise de), ( $p = 0.03$ ), bu farklılık kontrol grubunda görülmemişti ( $p = 0.09$ ), (Şekil 2c).

### Fibrinojen

Fibrinojen düzeyleri ortalaması preoperatif, postoperatif 1. ve 5. günde sırası ile kontrol grubunda 336.0 mg/dL, 498.9 mg/dL ve 419.6 mg/dL iken SOİ grubunda 340.4 mg/dL, 506.2 mg/dL ve 412.1 mg/dL idi. Burada gruplar arasındaki farklılık yoktu ( $p > 0.05$ ). Grup içi karşılaştırmalarda ise kontrol grubunda postoperatif 1. günde preoperatif ortalama değere göre belirgin bir artış saptanmıştı ( $p < 0.01$ ). Ancak postoperatif 1. ve postoperatif 5. gün değerleri arasında anlamlı bir düşüş saptanmamıştı ( $p = 0.08$ ). SOİ grubunda ise belirgin farklılıklar görülüyordu. Şöyle ki preoperatif değerlere göre postoperatif 1. ve 5. gün belirgin yükselmeler ortaya çıkmış ( $p < 0.05$ ) fakat daha da önemlisi postoperatif 5. gün postoperatif 1. güne göre anlamlı düşmeler elde edilmiştir ( $p = 0.04$ ), (Şekil 2d).

### TARTIŞMA

Cerrahi travma, hasta üzerinde metabolik değişimleri hazırlayan bir enflamatuvar yanıt başlatmaktadır. Bu yanıt sitokinler aracılığıyla ederler. Özellikle IL-6 başta olmak üzere, TNF- $\alpha$  ve IL-1 bu konudaki en önemli sitokinlerdir.<sup>2,4,5,7,8</sup> Endotel hücreleri, fibroblastlar, monosit ve makrofajlar cerrahi travma ve inflamasyon sonrası IL-6 ve TNF- $\alpha$  için ana kaynaklardır. Çeşitli araştırmaların sonuçlarına göre IL-6 ve TNF- $\alpha$  ameliyatı takiben ilk saatlerde en yüksek değere ulaşmakta ve cerrahi travmanın büyüklüğü ile orantılı olarak, özellikle IL-6, 10 gün kadar serumda sebat edebilmektedir.<sup>8,12</sup> IL-6 düzeyindeki artışların operasyon süresi ve operasyonun derecesi ile ilişkili olduğu belirtilmektedir.<sup>3-5,20</sup>

Mevcut çalışmada incelenen 4 parametrenin, postoperatif 1. ve postoperatif 5. günkü serum seviyeleri preoperatif serum seviyelerinin üzerinde bulunmuştur. Komplikasyonsuz postoperatif seyre sahip olan olgularda serum IL-6 seviyelerinin 48-72 saatte belirgin olarak aşağı seviyelere indiği bilinmektedir.<sup>4</sup> Major postoperatif komplikasyonlara (intraabdominal sepsis,

pulmoner emboli vs) rastlamadığımız bu hastalarda IL-6'nın postoperatif 1. güne göre postoperatif 5. gün değerlerinde belirgin bir düşme gözlenmiştir. Ancak SOİ grubunda bu seviyelerin önemli derecede daha düşük bulunması, Piroxicam'ın sitokin ve akut faz protein yanıtında bir baskılama oluşturduğunu düşündürmektedir.

IL-1, IL-6 ve TNF- $\alpha$  konsantrasyonları septik hastalarda yüksek bulunur. Septik hastalar arasında da mortal seyreden olgularda IL-1 ve IL-6 seviyeleri daha yüksektir. Yine bu grup hastalarda TNF- $\alpha$  konsantrasyonları hastalığın şiddetiyle orantılı olarak daha da artar. İntraabdominal sepsis olgularında peritoneal TNF- $\alpha$  seviyelerinde yükselmelerden bahsedilmiştir. Endotoksin infüzyonu bu üç sitokinin seviyelerinde artışa sebebiyet verir.<sup>7,20-27</sup> Endotoksin uygulanmasını takiben meydana gelebilecek değişikliklerin bir SOİ olan Ibuprofen ile azaltılabileceği bildirilmiştir.<sup>13</sup>

Yaralanmış dokuda enflamatuvar yanıtın major komponenti olan eicosanoidler doku yıkımına, inflamasyonun ilerlemesine, vasküler permeabiliteye, mikrodolaşımda harabiyet ve lökosit migrasyonuna yolaçabilmektedir. Bu etkiler arazidonik asitten siklooksijenaz yoluyla oluşan prostaglandinler ve tromboksan ile lipooksijenaz yoluyla oluşan hidroksieicosanoiktetraoik asit (HETA) ve leukotrienlere bağlıdır. Sitokinlerin, özellikle IL-1 ve IL-6, prostaglandinlerin artışına sebebiyet verdiği bildirilmiştir.<sup>15,28</sup> Ayrıca diğer bazı çalışmalarda sitokin veya endotoksin uygulanımını takiben SOİ verilmesi ile eicosanoidlere bağlı etkilerin azaldığı<sup>13-16</sup> dolayısıyla sitokinlerin siklooksijenaz yolunu düzenledikleri gösterilmiştir. O halde bir SOİ olan Piroxicam ile, bu çalışmada da gösterildiği gibi, sitokin yanıtının baskılanması, eicosanoidler tarafından oluşturulan semptomların ortaya çıkmasına engel olabilirdi. Her ne kadar bu çalışmaya dahil edilen olgular arasında postoperatif major komplikasyon ve mortalite yönünden herhangi bir farklılık gözlenmediyse de, sitokin ve akut faz protein yanıtının Piroxicam'la zayıflatılması, yukarıda da belirtildiği gibi enflamatuvar yanıtın major komponenti olan

eicosanoidler tarafından oluşturulan etkilerin zayıflatılması anlamına gelmektedir.

Şimdiye kadar birçok SOİ ile sitokin düzeylerinin düşürüldüğü gösterilmiş ise de<sup>10,12-15</sup> potent bir SOİ olan Piroxicam ile sitokin yanıtında değişikliklerin olmadığı veya çok az değişikliklerin olduğu yönünde de çalışmalar mevcuttur.<sup>16,17</sup> Klinik çalışmamızda gerek kontrol grubu, gerekse SOİ uygulanan grupta sitokin ve akut faz protein düzeyinde cerrahi sonrası yükselmeler görülmüştür. Ancak SOİ grubunda tedavi ile bu yüksek değerler, özellikle postoperatif 5. gün, kontrol grubuna göre anlamlı olarak aşağı seviyelere çekilmiştir. Sonuç olarak major gastrointestinal cerrahi girişim uygulanacak olgularda, sistemik stress ve enflamatuvar yanıtı azaltmak amacı ile bir SOİ olan Piroxicam kullanılmasının cerrahi sitokin ve akut faz protein yanıtını azaltmak suretiyle faydalı olacağını düşünmekteyiz. Çalışmamızın sonuçları cesaret verici olmakla birlikte bu önemli konuda geniş prospektif çalışmalara gereksinim olduğu kanısındayız.

## KAYNAKLAR

1. Lennard TW, Shenton BK, Borzotta A, Donnelly PK, White M, Gerrie LM, Proud G, Taylor RM. The influence of surgical operations on components of the human immune system. *Br J Surg* 1985; 72: 771-6.
2. Grzelak I, Olszewski WL, Zaleska M, Durlak M, Lagiewska B, Muszynski M, Rowinsky W: Blood cytokine levels rise even after minor surgical trauma. *J Clin Immunol* 1996; 16: 159-64.
3. Naito Y, Tamai S, Shingu K, Shindo K, Matsui T, Segawa H, Nakai Y, Mori K. Responses of plasma adrenocorticotrophic hormone, cortisol, and cytokines during and after upper abdominal surgery. *Anesthesiology* 1992; 77: 426-31.
4. Baigrie RJ, Lamont PM, Kwiatkowski D, Dallman MJ, Morris PJ. Systemic cytokine response after major surgery. *Br J Surg* 1992; 79: 757-60.
5. Joris J, Cigarini I, Legrand M, Jackuet N, De Groote D, Franchimont P, Lamy M. Metabolic and respiratory changes after cholecystectomy performed via laparotomy or laparoscopy. *Br J Anaesth* 1992; 69: 341-5.
6. Parry-Bilings M, Baigrie RJ, Lamont PM, Morris PJ, Newsholme EA. Effects of major and minor surgery on plasma glutamine and cytokine levels. *Arch Surg* 1992; 127: 1237-40.
7. Cinat ME, Waxman K, Granger GA, Pearce W, Annas C, Daughters K. Trauma causes sustained elevation of soluble tumor necrosis factor receptors. *J Am Coll Surg* 1994; 179: 529-37.
8. Cruickshank AM, Fraser WD, Burns HJ, Van Damme J, Shenkin A. Response of serum interleukin-6 in patients undergoing elective surgery of varying severity. *Clin Sci* 1990; 79: 161-5.
9. Cruickshank AM, Hansell DT, Burns HJ, Shenkin A. Effect of nutritional status on acute phase protein response to elective surgery. *Br J Surg* 1989; 76: 165-8.
10. Hasselgren PO, Pederson P, Sax HC, Warner BW, Fischer JE. Current concepts of protein turnover and amino acid transport in liver and skeletal muscle during sepsis. *Arch Surg* 1988; 123: 992-9.

## Çağlıkürekci ve ark

11. Schulze S, Sommer P, Bigler D, Honnens M, Shenkin A, Cruickshank AM, Bukhave K, Kehlet H. Effect of combined prednisolone, epidural analgesia, and indomethacin on the systemic response after colonic surgery. *Arch Surg* 1992; 127: 325-31.
12. Lin E, Lowry SF, Calvano SE. The systemic response to injury. In: Schwartz SI, editor: *Principles of Surgery*. New York: McGraw-Hill 1999; 3-51.
13. Revhaug A, Michie HR, Manson JM, Watters JM, Dinarello CA, Wolff SM, Wilmore DW. Inhibition of cyclo-oxygenase attenuates the metabolic response to endotoxin in humans. *Arch Surg* 1988; 123:162-70
14. Chambrier C, Chassard D, Bienvenu J, Saudin F, Paturel B, Garrigue C, Barbier Y, Paul Bouletreau P: Cytokine and hormonal changes after cholecystectomy : Effect of Ibuprofen pretreatment. *Ann Surg* 1996; 224: 178-82.
15. Ruhl A, Berezin I, Colins SM. Involvement of eicosanoids and macrophage-like cells in cytokine-mediated changes in rat myenteric nerves. *Gastroenterol* 1995; 109: 1852-62.
16. Eberlein TJ, Schoof DD, Michie HR, Massaro AF, Burger U, Wilmore DW, Wilson RE. Ibuprofen causes reduced toxic effects of interleukin-2 administration in patients with metastatic cancer. *Arch Surg* 1989; 124: 542-7.
17. Michie HR, Majzoub JA, O'Dwyer ST, Revhaug A, Wilmore DW. Both cyclooxygenase-dependent and cyclooxygenase-independent pathways mediate the neuroendocrin response in humans. *Surg* 1990; 108: 254-9.
18. Berg J, Fellier H, Cristoph T, Grarup J, Stimmeder D. The analgesic NSAID lornoxicam inhibits cyclooxygenase (COX)-1/-2, inducible nitric oxide synthase (iNOS), and the formation of interleukin (IL)-6 in vitro. *Inflamm Res* 1999; 48: 369-79.
19. McNiff PA, Laliberte RE, Svensson L, Pazoles CJ, Gabel CA. Inhibition of cytokine activation processes in vitro by tenidap, a novel anti-inflammatory agent. *Cytokine* 1995; 7: 196-208.
20. Patel RT, Deen KI, Youngs D, Warwick J, Keighley MR. Interleukin 6 is a prognostic indicator of outcome in severe intra-abdominal sepsis. *Br J Surg* 1994; 81: 1306-08
21. Damas P, Canivet JL, de Groot D, Vrinids Y, Albert A, Franchimont P, Lamy M. Sepsis and serum cytokine concentrations. *Crit Care Med* 1997; 25: 405-12.
22. Cannon JG, Tompkins RG, Gelfand JA, Michie HR, Stanford GG, van der Meer JW, Endres S, Lonnemann G, Corsetti J, Chernow B, et al. Circulating interleukin-1 and tumor necrosis factor in septic shock and experimental endotoxin fever. *J Infect Dis* 1990; 161: 79-84.
23. Boermeester MA, van Leeuwen PA, Coyle SM, Wolbink GJ, Hack CE, Lowry SF. Interleukin-1 blockade attenuates mediator release and dysregulation of the hemostatic mechanism during human sepsis. *Arch Surg* 1995;130: 739-48.
24. Boermeester MA, Straatsburg IH, Houdijk AP, Meyer C, Fredeeriks WM, Wesdorp RI, van Noorden CJ, van Leeuwen PA. Endotoxin and interleukin-1 related hepatic inflammatory response promotes liver failure after partial hepatectomy. *Hepatology* 1995; 22: 1499-506.
25. van Berge Henegouwen MI, van der Poll T, van Deventer SJ, Gouma DJ. Peritoneal cytokine release after elective gastrointestinal surgery and postoperative complications. *Am J Surg* 1998; 175: 311-6.
26. van der Poll T, van Deventer SJ, Hack CE, Wolbink GJ, Aarden LA, Buller HR, ten Cate JW. Effects on leukocytes after injection of tumor necrosis factor into healthy humans. *Blood* 1992; 79: 693-8.
27. Cheng JB, Watson JW, Pazoles CJ, Eskra JD, Griffiths RJ, Cohan VL, Turner CR, Showell HJ, Pettipher ER. The phosphodiesterase type 4 (PDE4 inhibitor CP-80,633 elevates plasma cyclic AMP levels and decreases tumor necrosis factor-alpha (TNF alpha) production in mice: effect of adrenalectomy. *J Pharmacol Exp Ther* 1997; 280:621-6.
28. McMillen MA, Huribal M, Sumpio B. Common pathway of endothelial-leukocyte interaction in shock, ischemia, and reperfusion. *Am J Surg* 1993; 166: 557-62