

CENTRUM MEDYCZNE KSZTAŁCENIA PODYPLOMOWEGO

WARSZAWA

Lek. Bartosz Horosz

**Analiza wpływu wybranych czynników śródoperacyjnych,
z uwzględnieniem niezamierzonej śródoperacyjnej hipotermii
na przebieg pooperacyjny i pooperacyjne stężenie cytokin zapalnych
u pacjentów poddanych zabiegom radykalnej
cystektomii metodą otwartą.**

STRESZCZENIE.

W krajach rozwiniętych powikłania po zabiegach chirurgicznych występują w około 20% przypadków, przy czym nawet połowę stanowią powikłania infekcyjne, co wpływa na czas pobytu w szpitalu. Rozległe zabiegi chirurgiczne wywołują złożone odpowiedzi immunologiczne, których charakter jest zaskakująco podobny do zmian obserwowanych po dużych urazach, a pomimo znacznej aktywacji układu odpornościowego, dominującym efektem jest stan odpowiadający immunosupresji. Identyfikacja czynników mających wpływ na okołooperacyjny status immunologiczny daje potencjalnie istotne możliwości poprawy wyników pooperacyjnych, nie tylko redukcji częstości zakażeń. Leczenie preparatami uzyskanymi z krwi innych osobników tego samego gatunku (allogenicznych) w okresie okołooperacyjnym było jednym z kamieni milowych, które pozwoliły znacznie rozszerzyć możliwości ingerencji chirurgicznej. Pomimo to konieczność podania obcej immunologicznie tkanki nie jest procedurą obojętną i wiąże się z większym ryzykiem powikłań pooperacyjnych.

Niezamierzone, śródoperacyjne obniżenie temperatury ciała pacjenta jest najczęstszym powikłaniem związanym ze znieczuleniem i wiąże się z przebiegiem pooperacyjnym, w tym z częstością występowania powikłań infekcyjnych oraz uszkodzeniem mięśnia sercowego. U osób w wieku podeszłym zarówno ryzyko infekcji rany operacyjnej jak i okołooperacyjnych incydentów wieńcowych może wzrosnąć nawet trzykrotnie przy śródoperacyjnej hipotermii rzędu 1.4°C, przy czym możliwy negatywny wpływ wychłodzenia śródoperacyjnego wynika najprawdopodobniej z dwóch mechanizmów: zmniejszonego obwodowego przepływu krwi oraz zaburzeń w układzie immunologicznym. Okazuje się, że zarówno produkcja, jak i

aktywność znanych od dawna mediatorów stanu zapalnego zmienia się w warunkach obniżonej temperatury. W warunkach *in vitro* stwierdzono zmiany w produkcji m.in. interleukiny 6 (IL-6) i czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF- α), a także interleukiny 10 (IL-10) i interleukiny 2 (IL-2).

Długi czas trwania zabiegu operacyjnego jest również czynnikiem, który może predysponować do wystąpienia szeregu powikłań, takich jak powikłania zakrzepowo – zatorowe, nudności i wymioty, okołoperacyjne przetoczenia krwi, reoperacje, wydłużony czas hospitalizacji oraz powikłania infekcyjne. Badania dotyczące czasu trwania zabiegu w kontekście zmian immunologicznych w dostępnej literaturze nie występują.

Celem badania jest ocena możliwego związku czynników śródoperacyjnych, takich jak utrata krwi, okołoperacyjne przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych (KKCz), czas trwania zabiegu i niezamierzone śródoperacyjne obniżenie temperatury ciała z przebiegiem pooperacyjnym pod postacią powikłań infekcyjnych i czasem pobytu w szpitalu oraz pooperacyjnymi zmianami w stężeniu interleukiny 6 (IL-6), czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF- α) oraz interferonu gamma (INF- γ).

Przedstawiony materiał obejmuje 54 chorych poddanych zabiegom radykalnej cystektomii metodą otwartą. Chorzy ci byli hospitalizowani i operowani w Klinice Urologii CMKP Szpitala im. W.Orłowskiego w Warszawie w latach 2013-2017, w okresie okołoperacyjnym pozostając pod opieką anestezyjologiczną Kliniki Anestezjologii i Intensywnej Terapii CMKP. Opieka śródoperacyjna była przeprowadzona w sposób typowy dla długotrwałych zabiegów, przebiegających z dużym urazem tkanek i znacznym ryzykiem istotnej utraty krwi. Monitorowano temperaturę ośrodkową w dystalnym przełyku. Od każdego pacjenta pobrano próbki krwi (4ml) w okresie okołoperacyjnym. Analizie poddano próbki uzyskane tuż przed indukcją znieczulenia oraz rano pierwszego dnia po zabiegu. Krew pobrano na skrzep, do próbki zawierającej aktywator krzepnięcia, uzyskaną surowicę zamrożono w temperaturze -70°C, gdzie przechowywano próbki do czasu wykonania oznaczeń biochemicznych. Oznaczono poziom kilku cytokin w próbkach surowic pobranych od pacjentów: IL-6, TNF- α oraz INF- γ za pomocą metody *Cytometric Bead Array* (CBA). Analizowano wystąpienie powikłań infekcyjnych takich jak zakażenie miejsca operowanego i infekcje płucne, czas pobytu w szpitalu oraz oznaczone poziomy cytokin. Dane poddano analizie statystycznej.

Śródoperacyjnie przetoczono KKCz w 32 z 54 operacji, mediana utraty krwi wyniosła 700ml. Średnie stężenie IL-6 istotnie zmieniło się po zabiegu w porównaniu do poziomu przed zabiegu – istotną statystycznie zmianę potwierdzono zarówno w grupie pacjentów bez

przetoczeń okołoperacyjnych, jak i w grupie z przetoczeniami ($p < 0,00001$). Stężenie IFN- γ zmieniło się w sposób istotny statystycznie jedynie w grupie bez przetoczeń ($p = 0,02503$). Dla pacjentów mających przetoczenia okołoperacyjne nie udało się potwierdzić zmiany w poziomie IFN- γ . Z kolei dla TNF- α nie ma podstaw do stwierdzenia istotnej zmiany w żadnej z grup. Stężenie IL-6 po zabiegu, jak również zmiana w stężeniu IL-6 po zabiegu w porównaniu do poziomu wyjściowego różnią się istotnie między grupami z przetoczeniami i bez przetoczeń (odpowiednio $p = 0,00105$ i $p = 0,00002$). Utrata krwi wykazała dodatnią korelację ze stężeniem IL-6 w pierwszym dniu po zabiegu, podobnie jak śródoperacyjne przetoczenia (odpowiednio $r = 0,45$, $p = 0,0009$ i $r = 0,50$, $p = 0,0002$). Dla pozostałych cytokin nie stwierdzono różnic w ich stężeniach pomiędzy grupami z przetoczeniami okołoperacyjnymi i bez przetoczeń. Czas od zabiegu operacyjnego do wypisu był istotnie dłuższy w przypadkach, gdzie doszło do przetoczeń, przy poziomie istotności $p = 0,039$. Nie ma natomiast podstaw do stwierdzenia, że częstość wystąpienia powikłań infekcyjnych istotnie różni się między grupami z przetoczeniami oraz bez przetoczeń ($p = 1$).

Ogromna większość pacjentów (48 z 54) doświadczyła niezamierzonej śródoperacyjnej hipotermii (temperatura ośrodkowa $< 36^{\circ}\text{C}$). Najniższa notowana temperatura wyniosła średnio $35,2 \pm 0,64^{\circ}\text{C}$. Stężenie IL-6 istotnie zmieniło się po zabiegu w porównaniu do stężenia przed zabiegiem zarówno w grupie pacjentów z minimalną śródoperacyjną temperaturą ciała $< 35^{\circ}\text{C}$ ($p = 0,00003$), jak i $\geq 35^{\circ}\text{C}$ ($p < 0,00001$). Stężenie IFN- γ zmieniło się w sposób istotny statystycznie jedynie w grupie, dla której minimalna temperatura nie spadła poniżej 35°C ($p = 0,04654$). Stężenie TNF- α nie zmieniło się w żadnej z tych grup. Nie stwierdzono również różnicy w stężeniach cytokin pomiędzy grupami z minimalną śródoperacyjną temperaturą ciała $< 35^{\circ}\text{C}$ oraz $\geq 35^{\circ}\text{C}$ (przed zabiegiem, po zabiegu, jak i zmiany). Różnica stężenia IL-6 po zabiegu oraz zmiana stężenia IL-6 okazała się bliska granicy istotności (odpowiednio 0,058 oraz 0,064). Zarówno czas pobytu w szpitalu, jak i częstość powikłań infekcyjnych nie różnicowały grup o różnym poziomie wychłodzenia. Średni czas trwania zabiegu wyniósł $398,14 \pm 79,9$ minut. Zarówno w grupie operowanej powyżej 360 minut jak i krócej stężenie IL-6 istotnie wzrosło w porównaniu do oznaczeń wyjściowych. Dla TNF- α zmiany tej nie obserwowano, a dla IFN- γ zmiana wystąpiła tylko w grupie operowanej powyżej 360 minut ($p = 0,010$). Różnic w częstości infekcji i czasie pobytu w szpitalu pomiędzy grupami nie obserwowano. Podobnie analiza korelacji nie ujawniła istotnego związku ze zmiennymi pooperacyjnymi.

Powyższe wyniki wskazują, że śródoperacyjne przetoczenia wiążą się z istotnym wydłużeniem czasu pobytu w szpitalu oraz zmianami odpowiedzi zapalnej w postaci nadmiernej produkcji interleukiny 6. Niezamierzone śródoperacyjne wychłodzenie może zwiększać syntezę interleukiny 6 oraz wpływać na długość hospitalizacji, ale wykazanie istotności tej zależności wymaga badań na dużych grupach chorych.

Czas trwania zabiegu operacyjnego powyżej 360 minut może wiązać się z istotnym obniżeniem stężenia interferonu gamma w pierwszej dobie po operacji, nie różnicuje natomiast pacjentów z powikłaniami infekcyjnymi i nie wpływa w sposób istotny na długość pobytu w szpitalu.

Słowa kluczowe: przetoczenia śródoperacyjne, hipotermia, cytokiny, zakażenie miejsca operowanego, czas zabiegu.