

Zmiany stężenia TNF- α w okresie pooperacyjnym u pacjentek operowanych z powodu łagodnych guzów przydatków metodą laparoskopii i laparotomii

Concentration of TNF- α in the postoperative period in patients with benign adnexal tumors treated by laparoscopy or laparotomy

Torres Anna^{1,2}, Torres Kamil^{2,5}, Paszkowski Tomasz¹, Staśkiewicz Grzegorz^{2,3}, Maciejewski Ryszard^{2,4}, Woźniakowska Ewa¹, Zaleska Wacława¹

¹ Katedra i Klinika Ginekologii Akademii Medycznej w Lublinie

² Katedra i Zakład Anatomii Prawidłowej Człowieka Akademii Medycznej w Lublinie

³ II Katedra i Klinika Radiologii Akademii Medycznej w Lublinie

⁴ II Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej Akademii Medycznej w Lublinie

⁵ Oddział Chirurgii Ogólnej Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego im. Kardynała Stefana Wyszyńskiego w Lublinie

Streszczenie

Cel: Celem badania było porównanie profilu stężeń TNF-alfa (TNF- α) w okresie pooperacyjnym u pacjentek operowanych z powodu łagodnych guzów przydatków metodą laparoskopii lub laparotomii.

Materiał i metody: Analizie poddano 40 pacjentek w wieku od 20 do 52 lat, operowanych z powodu łagodnych guzów przydatków metodą laparoskopową (N=25) lub przy wykorzystaniu laparotomii (N=15). Stężenie TNF- α oznaczano w surowicy krwi pobranej w czterech punktach czasowych: przed zabiegiem operacyjnym, oraz po 4, 24 i 48 godzinach od momentu jego rozpoczęcia.

Wyniki: W obu grupach pacjentek stwierdzono spadek stężenia TNF- α we wczesnym okresie pooperacyjnym. Różnicę stężenia tej cytokiny pomiędzy grupami zaobserwowano 24 godziny po zabiegu operacyjnym.

Wnioski: Niższe stężenie TNF- α obserwowane 24 godziny od rozpoczęcia zabiegu w grupie pacjentek poddanych laparoskopii może świadczyć o bardziej korzystnym kierunku zmian w zakresie cytokin prozapalnych w odniesieniu do zabiegów minimalnie inwazyjnych.

Słowa kluczowe: jajnik / guz / laparoscopia / laparotomia / TNF-alfa /

Adres do korespondencji:

Anna Torres
Katedra i Zakład Anatomii Prawidłowej Człowieka Akademii Medycznej w Lublinie,
20-954 Lublin, ul. Jaczewskiego 4
e-mail: anna.torres@am.lublin.pl

Otrzymano: 25.07.2007

Zaakceptowano do druku: 31.08.2007

Abstract

Objectives: The aim of the study was to compare serum concentrations of the TNF-alpha (TNF- α) in the early postoperative period in patients with benign adnexal masses operated by laparoscopy or laparotomy.

Material and methods: The study was conducted in a group of patients aged from 20 to 52, operated due to adnexal masses. Out of 40 patients included in the study, 25 underwent laparoscopy and 15 underwent laparotomy. Serum concentrations of TNF- α were measured by commercially available ELISA assays before the surgery and 4, 24 and 48 hours after the start of the operation.

Results: A decrease of TNF- α serum concentrations was observed in the early postoperative period. 24 h after the operation concentrations of TNF- α were significantly higher in the laparotomy group as opposed to the group operated by laparoscopy.

Conclusions: Lower concentrations of TNF- α in the laparoscopy group, observed 24 hours after the operation, may reflect more favorable changes in the systemic inflammatory response after minimally invasive management of benign ovarian masses.

Key words: **ovary / tumor / laparoscopy / laparotomy / TNF-alpha /**

Wstęp

Guzy w obrębie przydatków stanowią istotny problem kliniczny. W 85 do 90% przypadków są to zmiany łagodne i przy obecności wskazań do zabiegu operacyjnego, mogą być leczone z wykorzystaniem laparoskopii [1]. Łagodne guzy jajnika są jednym z częstszych wskazań do interwencji laparoskopowej w zakresie ginekologii.

Każdy zabieg operacyjny powoduje uraz tkanek, zaburza homeostazę i wywołuje szereg reakcji hemodynamicznych, metabolicznych, zapalnych i immunologicznych [2]. Wiele badań zarówno klinicznych, jak i doświadczalnych dowiodło, że zabiegi chirurgiczne wiążą się z upośledzeniem parametrów odpowiedzi immunologicznej oraz nasileniem odpowiedzi zapalnej w okresie pooperacyjnym, co wyraża się między innymi poprzez zmiany stężeń cytokin prozapalnych, do których należy czynnik wzrostu nowotworów alfa (TNF- α) [3, 4].

Uwalnianie TNF- α w odpowiedzi na uraz jest bardzo szybkie i krótkotrwałe. Pomimo krótkiego okresu półtrwania, wynoszącego od 15 do 18 min., TNF- α wywołuje istotne zmiany metaboliczne i hemodynamiczne oraz aktywuje inne cytokiny [5].

Wiele badań wykazało, że nasilenie zaburzeń występujących w odpowiedzi na ingerencję chirurgiczną jest wprost proporcjonalne do rozległości uszkodzenia tkanek. Wykazano ponadto korzystny wpływ laparoskopowej techniki operacyjnej na systemową odpowiedź immunologiczną, wiążąc to zjawisko z mniejszym w porównaniu do laparotomii wzrostem stężeń cytokin prozapalnych [3, 6].

W dostępnej literaturze przedmiotu istnieją jedynie pojedyncze doniesienia porównujące odpowiedź immunologiczną organizmu po operacjach łagodnych guzów przydatków przeprowadzonych metodą laparoskopii lub laparotomii.

Cel

Celem badania było porównanie profilu stężeń TNF- α w okresie pooperacyjnym u pacjentek operowanych z powodu łagodnych guzów przydatków metodą laparoskopii i laparotomii.

Materiał i metody

Badaniem objęto 40 pacjentek w wieku od 20 do 52 lat, operowanych z powodu łagodnych guzów przydatków metodą laparoskopową (N=25) lub przy wykorzystaniu laparotomii (N=15). Zabiegi operacyjne polegały na wyłuszczeniu guza (guzów) przydatków lub jednostronnej, względnie obustronnej salpingooforektomii wykonanej metodą laparotomii lub laparoskopii. Podczas zabiegów laparoskopowych do wytworzenia odmy otrzewnowej we wszystkich przypadkach posłużono się dwutlenkiem węgla o średniej szybkości przepływu 1-2 l/min., uzyskując ciśnienie w jamie brzusznej o wartości od 12 do 15 mmHg. W przypadku zabiegów laparotomii otwarcie powłok jamy brzusznej wykonywano cięciem poprzecznym nadłonowym (cięcie Pfannenstiela w modyfikacji Cohena). Zakwalifikowane do badania pacjentki wyraziły pisemną zgodę na udział. Projekt pracy został zaakceptowany przez Komisję Bioetyczną przy Akademii Medycznej w Lublinie. Stężenie TNF- α oznaczano w surowicy krwi pobieranej w czterech punktach czasowych: przed zabiegiem operacyjnym oraz po 4, 24 i 48 godzinach od momentu jego rozpoczęcia przy wykorzystaniu testu immunoenzymatycznego fazy stałej (ELISA) firmy Bender MedSystem (Austria).

Uzyskany materiał badawczy poddano analizie statystycznej, którą przeprowadzono przy wykorzystaniu testu wielokrotnych rang Wilcozona oraz testu Manna-Whitneya. Za statystycznie istotną przyjęto wartość prawdopodobieństwa $p < 0,05$.

Wyniki

Średni czas trwania zabiegu operacyjnego nie różnił się istotnie w dwóch badanych grupach. Zabiegi oraz okres pooperacyjny były niepowikłane we wszystkich przypadkach. W grupie pacjentek operowanych techniką laparoskopii stwierdzono istotnie krótszy pobyt w szpitalu oraz mniejsze zapotrzebowanie na leki przeciwbólowe. U wszystkich operowanych pacjentek wartości wyjściowe stężeń TNF- α oznaczone przed operacją mieściły się w granicach stężeń określonych dla zdrowej populacji.

Zmiany stężenia TNF- α w okresie pooperacyjnym u pacjentek...

Nie stwierdzono istotnych zależności między zmianami stężeń tej cytokiny a długością zabiegu, ilością użytego CO₂ i wielkością guza, jak również wiekiem i BMI pacjentki.

W grupie pacjentek poddanych laparoskopii zanotowano spadek stężenia TNF- α po 4 i 24 godzinach od początku zabiegu operacyjnego w stosunku do wartości oznaczonych przed zabiegiem. Po 24 godzinach spadek wartości stężenia był znamienny statystycznie w porównaniu z wartością wyjściową (test Wilcoxon: $Z=1,957$; $p<0,05$). Po 48 godzinach od zabiegu odnotowano niewielki wzrost stężeń TNF- α , które pozostawały jednak nadal na poziomie niższym, niż oznaczone przed zabiegiem operacyjnym.

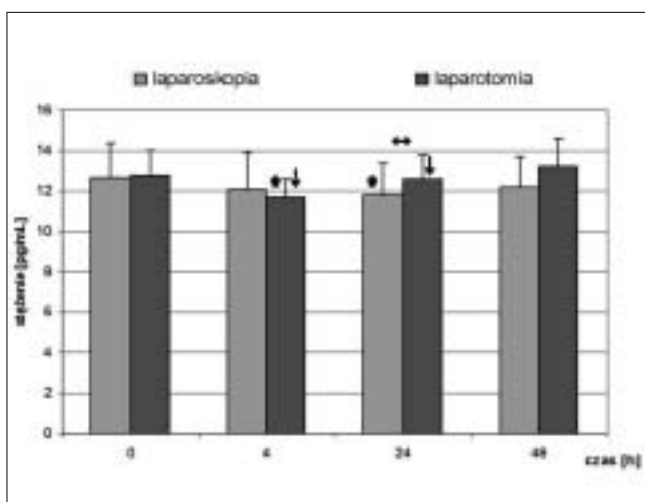
W grupie pacjentek operowanych techniką laparotomii zaobserwowano spadek stężeń TNF- α po 4 godzinach od początku zabiegu operacyjnego (test Wilcoxon, $Z=2,5$; $p=0,012$). W 24 godzinie zanotowano natomiast wzrost wartości stężeń tej cytokiny, a różnica stężeń odnotowanych po 4 i 24 godzinach od początku operacji była znamienna statystycznie (test Wilcoxon, $Z=2,67$; $p=0,008$).

W drugiej dobie okołoperacyjnej stężenia TNF- α ponownie wzrosły osiągając wartość nieco wyższą w porównaniu do pomiaru przedoperacyjnego. Opisany wzrost nie spełniał jednak przyjętego w pracy kryterium znamienności statystycznej. Wartości wyjściowe stężeń TNF- α oznaczone przed operacją nie różniły się istotnie w obu badanych grupach.

Po 24 godzinach od operacji zaobserwowano natomiast wyższe stężenie tej cytokiny w grupie poddanej laparotomii w porównaniu z grupą pacjentek operowanych metodą laparoskopową (test Manna-Whitneya: $Z=1,863$; $p=0,042$).

Różnice między stężeniami TNF- α oznaczonymi po 4 i 48 godzinach od początku operacji w obu grupach pacjentek nie były znamienne statystycznie.

Wartości stężeń TNF- α w badanych grupach oznaczone przed zabiegiem i w okresie pooperacyjnym przedstawia rycina 1.



Rycina 1. Zmiany stężeń TNF- α w surowicy pacjentek operowanych przy wykorzystaniu laparoskopii lub laparotomii; * $p \leq 0,05$ przy porównaniu wartości w grupach badanych z wartościami wyjściowymi; ↔ $p \leq 0,05$ przy porównaniu wartości pomiędzy grupami badanymi; ↓ $p \leq 0,05$ przy porównaniu zmiany wartości w grupach badanych w porównaniu z wcześniejszym pomiarem.

Dyskusja

Literatura przedmiotu dostarcza dowodów, iż technika laparoskopowa ma korzystny wpływ na parametry ogólnoustrojowej odpowiedzi immunologicznej [3, 4, 7].

Zagadnienie oddziaływania laparoskopii na lokalne mechanizmy immunologiczne jest natomiast mniej jednoznaczne [8, 9, 10].

Niektóre z badań wskazują, że oddziaływanie to może być mniej korzystne w porównaniu z efektem ogólnoustrojowym [10, 11]. Związane jest to prawdopodobnie z czynnikami działającymi miejscowo podczas zabiegu, takimi jak rodzaj gazu użytego do wytworzenia odmy otrzewnej, obniżona temperatura oraz podwyższone ciśnienie w obrębie jamy otrzewnej.

Wyjaśnienie wpływu laparoskopii na funkcjonowanie układu immunologicznego w okresie pooperacyjnym, zarówno w zakresie mechanizmów odpowiedzi lokalnej jak i systemowej, jest istotne z punktu widzenia oceny jej przydatności i bezpieczeństwa w specyficznych sytuacjach klinicznych, tj. konieczność operacji u kobiet ciężarnych, pacjentów z chorobą nowotworową lub upośledzeniem odporności.

Niektóre z przeprowadzonych dotychczas badań wiążą korzystny wpływ laparoskopowej techniki operacyjnej na parametry odpowiedzi immunologicznej z mniejszym w porównaniu do laparotomii wzrostem stężeń cytokin prozapalnych obserwowanym w okresie pooperacyjnym [3].

Opisywane w literaturze przedmiotu wyniki dotyczące zmian stężeń TNF- α po zabiegach operacyjnych nie są jednoznaczne. Uwagę zwraca duża różnorodność wyników otrzymanych przez różne grupy badawcze. W części dostępnych badań nie stwierdzono żadnych istotnych zmian stężenia tej cytokiny w okresie pooperacyjnym [12, 13, 14] lub stwierdzano podwyższone jego wartości jedynie w przypadku wystąpienia powikłań [15].

Istnieją jednak również doniesienia, w których stwierdzano znamienny statystycznie wzrost stężenia TNF- α . Haq i wsp. odnotowali istotny jej wzrost w 4 i 24 godzinie po zabiegach cholecystektomii oraz stwierdzili, iż był on większy w grupie pacjentów operowanych metodą laparotomii [16]. Podobne wyniki otrzymali Chaudhary i wsp. oraz Rieth i wsp. [17, 18]. Badacze ci na podstawie uzyskanych wyników wnioskowali, iż zabiegi laparoskopowe wiązały się z mniejszą odpowiedzią zapalną organizmu w porównaniu do operacji wykonanych metodą laparotomii. Bellon i wsp. także odnotowali wzrost stężeń TNF- α u pacjentów po usunięciu pęcherzyka żółciowego, nie obserwowali jednak istotnych statystycznie różnic w zależności od techniki operacyjnej [19].

Wyniki otrzymane w przeprowadzonym badaniu własnym wykazały spadek stężenia TNF- α w porównaniu do wartości wyjściowych w obu grupach pacjentek. Obniżenie stężeń TNF- α obserwowane w trakcie naszego badania, może wynikać z potwierdzonego w badaniach doświadczalnych i klinicznych faktu upośledzonej produkcji tej cytokiny po zabiegach operacyjnych przez makrofagi otrzewnej oraz komórki układu limfocytarnego [20].

W dostępnej literaturze przedmiotu jedynie Lausten i wsp. opisywali podobne do uzyskanych w naszym badaniu zmiany stężeń TNF- α , stwierdzając ich spadek w 24 godzinie po zabiegach laparoskopowej cholecystektomii w grupie chorych

Torres A, et al.

z przewlekłymi chorobami wątroby [21]. Badacze ci wysnuli wniosek, iż wynik taki może wskazywać na immunoprotekcyjne właściwości techniki laparoskopowej w tej grupie pacjentów. W badaniu własnym po 24 godzinach od operacji stwierdzono różnicę stężeń TNF- α pomiędzy grupami, a ich wartości, podobnie jak w cytowanym badaniu były niższe w grupie osób operowanych metodą laparoskopii. Mniejsze stężenia TNF- α po zabiegach wykonywanych techniką laparoskopii w porównaniu do laparotomii obserwowali także Ordemann i wsp. po zabiegach resekcji jelita grubego oraz Redmond i wsp. po cholecystektomii [22, 23].

Wielu badaczy wykazało jednak odmienne wyniki, w których brak jest istotnych różnic stężeń TNF- α , po zabiegach z zastosowaniem laparoskopii bądź laparotomii [12, 13, 19].

Jak wynika z przedstawionych danych literatura przedmiotu dotycząca pooperacyjnych stężeń TNF- α charakteryzuje się dużym zróżnicowaniem uzyskiwanych wyników przez poszczególne zespoły badawcze. Różnice te mogą być konsekwencją właściwości i kinetyki badanej cytokiny, jak również różnej metodyki badań. TNF- α charakteryzuje się bowiem krótkim okresem półtrwania, a jego stężenia wzrastają tuż po urazie inicjując uwalnianie innych interleukin, po czym w niepowikłanych przypadkach w szybkim tempie powracają do wartości wyjściowych [15].

Wnioski

Niższe stężenie TNF- α obserwowane 24 godziny od rozpoczęcia zabiegu w grupie pacjentek poddanych laparoskopii może świadczyć o bardziej korzystnym kierunku zmian w zakresie cytokin pozapalnych w odniesieniu do zabiegów na przydatkach macicy o małym stopniu inwazyjności.

Praca zgłoszona na Konferencję Naukowo-Szkoleniową nt. „Immunoterapia w ginekologii i położnictwie” w Lublinie 12-13.10.2007

Podziękowania:

Autorzy pracy składają podziękowania prof. Tomaszowi Rechbergerowi, kierownikowi II Katedry i Kliniki Ginekologii AM w Lublinie oraz prof. Henrykowi Wiktorowi, ordynatorowi Oddziału Ginekologiczno-Położniczego Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego im. Kardynała Stefana Wyszyńskiego w Lublinie za pomoc w realizacji badania.

Piśmiennictwo

1. Dorum A, Blom G, Ekerhovd E, [et al.]. Prevalence and histologic diagnosis of adnexal cysts in postmenopausal women: an autopsy study. *Am J Obstet Gynecol.* 2005, 192, 48-54.
2. Epstein J, Breslow M. The stress response to critical illness. *Crit Care Clin.* 1999, 15, 17-33.
3. Buunen M, Gholghesaei M, Veldkamp R, [et al.]. Stress response to laparoscopic surgery: a review. *Surg Endosc.* 2004, 18, 1022-1028.
4. Sido B, Teklote J, Hartel M, [et al.]. Inflammatory response after abdominal surgery. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2004, 18, 439-454.
5. Kuby J. Mediators of Inflammation. Immunology 3rd Edition. Ed by Freeman W. & Company. New York: 1997, 365-369.
6. Torres A, Torres K, Paszkowski T, [et al.]. Cytokine response in the postoperative period after surgical treatment of benign adnexal masses: comparison between laparoscopy and laparotomy. *Surg Endosc.* 2007, [Epub ahead of print].
7. Gupta A, Watson D. Effect of laparoscopy on immune function. *Br J Surg.* 2001, 88, 1296-1306.
8. Kuhry E, Jeelk J, Bonjer H. Effect of laparoscopy on the immune system. *Semin Laparosc Surg.* 2004, 11, 37-44.
9. Moehrlen U, Schwobel F, Reichmann E, [et al.]. Early peritoneal macrophage function after laparoscopic surgery compared with laparotomy in a mouse mode. *Surg Endosc.* 2005, 19, 958-963.
10. Neuhaus S, Watson D. Pneumoperitoneum and peritoneal surface changes: a review. *Surg Endosc.* 2004, 18, 1316-1322.
11. Mathew G, Watson DI, Ellis T, [et al.]. The role of peritoneal immunity and the tumour-bearing state on the development of wound and peritoneal metastases after laparoscopy. *Aust N Z J Surg.* 1999, 69, 14-18.
12. Abu-Eshy S, Moosa R, Al-Rofaidi A, [et al.]. Proinflammatory cytokines in open versus laparoscopic cholecystectomy. *Saudi Med J.* 2002, 23, 436-440.
13. Di Vita G, Sciume C, Milano S, [et al.]. Th1-like and Th2-like cytokines in patients undergoing open versus laparoscopic cholecystectomy. *Ann Ital Chir.* 2001, 72, 485-491.
14. Jess P, Schultz K, Bendtzen K, [et al.]. Systemic inflammatory responses during laparoscopic and open inguinal hernia repair: a randomized prospective study. *Eur J Surg.* 2000, 166, 540-544.
15. Van Berge Henegouwen M, van der Poll T, van Deventer S, [et al.]. Peritoneal cytokine release after elective gastrointestinal surgery and postoperative complications. *Am J Surg.* 1998, 175, 311-316.
16. Haq Z, Rahman M, Siddique M, [et al.]. Interleukin-6 (IL-6) and tumour necrosis factor-alpha in open and laparoscopic cholecystectomy. *Mymensingh Med J.* 2004, 13, 153-156.
17. Chaudhary D, Verma G, Gupta R, [et al.]. Comparative evaluation of the inflammatory mediators in patients undergoing laparoscopic versus conventional cholecystectomy. *Aust N Z J Surg.* 1999, 69, 369-372.
18. Reith H, Kaman S, Mittelkotter O, [et al.]. Cytokine activation in patients undergoing open or laparoscopic cholecystectomy. *Int Surg.* 1997, 82, 389-393.
19. Bellon J, Manzano L, Bernardos L, [et al.]. Cytokine levels after open and laparoscopic cholecystectomy. *Eur Surg Res.* 1997, 29, 27-34.
20. Lahat N, Rahat M, Brod V, [et al.]. Abdominal surgery reduces the ability of rat spleen cells to synthesize and secrete active tumour necrosis factor-alpha (TNF-alpha) by a multilevel regulation. *Clin Exp Immunol.* 1999, 115, 19-25.
21. Lausten S, Ibrahim T, El-Sefi T, [et al.]. Systemic and cell-mediated immune response after laparoscopic and open cholecystectomy in patients with chronic liver disease. A randomized, prospective study. *Dig Surg.* 1999, 16, 471-477.
22. Ordemann J, Jacobi C, Schwenk W, [et al.]. Cellular and humoral inflammatory response after laparoscopic and conventional colorectal resections. *Surg Endosc.* 2001, 15, 600-608.
23. Redmond H, Watson R, Houghton T, [et al.]. Immune function in patients undergoing open vs laparoscopic cholecystectomy. *Arch Surg.* 1994, 129, 1240-1246.