

Aleš Jerin¹, Joško Osredkar², Neva Požar - Lukanovič³, Valentin Sojar⁴,
Dragoje Stanisavljevič⁵, Vesna Paver - Eržen⁶

Sproščanje vnetnih dejavnikov v krvni obtok pri operacijah jeter

Release of Inflammatory Parameters into the Circulation in Liver Surgery

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: jetra – kirurgija, vnetje označevalci, interleukini, akutna faza beljakovine

Operacijski poseg predstavlja stresni dogodek, ki v organizmu sproži obrambni odziv, pri katerem se sprostijo različni vnetni dejavniki. Ustrezno ravnovesje med spodbujevalnimi in zaviralnimi dejavniki je pomembno za normalno celjenje poškodbe tkiva. Pretiran vnetni odziv je povezan s slabšo napovedjo, škodljiv pa je tudi pretiran protivnetni odziv, ki zveča možnost za razvoj okužb. Zato je koristno spremljanje vnetnih dejavnikov, saj lahko prispeva k boljšemu izidu zdravljenja. V naši raziskavi smo želeli ugotoviti, kateri dejavniki se pri operacijah jeter sproščajo v krvni obtok, da bi jih lahko uporabili kot označevalce odziva ob operacijskem stresu. Raziskava je vključevala 27 bolnikov, ki so bili sprejeti v bolnišnico zaradi načrtovane obsežne operacije jeter. Vzorce krvi smo odvzeli pred in med operacijskim posegom ter po njem. Merili smo plazemsko koncentracijo dejavnika tumorske nekroze α (TNF α), interleukina (IL) 1 β , IL-6, IL-8, IL-10, prokalcitonina (PCT) in C-reaktivnega proteina (CRP). Plazemska koncentracija IL-6, IL-8 in IL-10 (interval zaupanja 95 %) je že med operacijo narasla do 190,2 (110,4–327,7), 4,0 (1,8–9,2) oz. 11,3 (6,3–20,3) ng/L. K naraščanju koncentracije teh citokinov je pomembno prispevala hipoksija z reperfuzijskimi poškodbami, pri IL-6 je bilo zvišanje povezano s trajanjem hipoksije. Sprememb koncentracije TNF α in IL-1 β nismo zasledili. Prvi dan po operaciji je sledilo zvišanje koncentracije PCT in CRP, povprečje je bilo 1,30 (0,78–2,17) μ g/L in 57,3 (43,5–75,5) mg/L, zvišanje je bilo povezano s predhodnim porastom koncentracije IL-6. Vnetni dejavniki bi lahko bili uporabni kot označevalci odziva na operacijski stres. Za njihovo klinično uporabo bi bilo treba ugotoviti še napovedno vrednost.

ABSTRACT

KEY WORDS: liver – surgery, inflammatory mediators, interleukins, acute – phase proteins

A surgical procedure is a stressful event that triggers an inflammatory response. An excessive pro-inflammatory response is associated with a worse prognosis, while on the other hand

¹ Dr. Aleš Jerin, univ. dipl. kem., Klinični inštitut za klinično kemijo in biokemijo, Klinični center Ljubljana, Njegoševa 4, 1525 Ljubljana.

² Izr. prof. dr. Joško Osredkar, mag. farm., svetnik, Klinični inštitut za klinično kemijo in biokemijo, Klinični center Ljubljana.

³ Asist. Neva Požar - Lukanovič, dr. med., DEAA, Klinični oddelek za anesteziologijo in intenzivno terapijo operativnih strok, Klinični center Ljubljana.

⁴ Asist. Valentin Sojar, dr. med., Klinični oddelek za abdominalno kirurgijo, Klinični center Ljubljana.

⁵ Prim. Dragoje Stanisavljevič, dr. med., Klinični oddelek za abdominalno kirurgijo, Klinični center Ljubljana.

⁶ Izr. prof. dr. Vesna Paver - Eržen, dr. med., svetnica, Klinični oddelek za anesteziologijo in intenzivno terapijo operativnih strok, Klinični center Ljubljana.

an excessive anti-inflammatory response increases the probability of infection. Measurement of inflammatory parameters can therefore be very useful. In our study, the release of inflammatory parameters into the circulation was measured during liver surgery. The objective was to find out which parameters respond to surgical stress, so they could be used as inflammatory markers.

Twenty-seven patients admitted for major liver surgery were included in the study. Blood samples were taken before, during and after the operation. The plasma concentrations of tumor necrosis factor α (TNF α), interleukin (IL)-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, lipopolysaccharide-binding protein (LBP), procalcitonin (PCT) and C-reactive protein (CRP) were measured.

No changes in the plasma concentrations of TNF α and IL-1 β were found. The concentrations of IL-6, IL-8 and IL-10 increased (95% confidence interval) during the operation to 190.2 (110.4–327.7), 4.0 (1.8–9.2) and 11.3 (6.3–20.3) ng/L, respectively. This was followed by an increase in the concentrations of PCT, CRP and LBP on the first postoperative day; the mean values were 1.30 (0.78–2.17) μ g/L, 57.3 (43.5–75.5) mg/L and 14.0 (11.0–17.8) ng/L, respectively. At that time, the concentration of IL-10 was already decreasing while the concentration of IL-8 was still increasing. The increase in the concentrations of PCT and CRP was associated with the elevation of IL-6 concentration during the surgical procedure. Hypoxia in conjunction with reperfusion injuries contributed to the increase of IL-6, IL-8 and IL-10. The increase of IL-6 was associated with the duration of hypoxia. In addition to liver damage, hypoxic and reperfusion damage to the intestines also significantly contributed to the elevation of inflammatory parameters.

Inflammatory parameters could probably be used as markers of surgical stress. For their clinical use, the prognostic values of markers should be determined.

UVOD

Različni dražljaji lahko v organizmu izzovejo lokalno vnetje in nespecifičen obrambni odziv. Prav tako čustva, strah, dehidracija, stradanje, hipoksemija, hiperkapnija, podhlajenost, zvišana temperatura in drugi vplivi vzburijo osrednje živčevje in še povečajo obrambni odziv.

Okužbe in kirurška ali travmatska poškodba tkiva povzročijo kompleksno vnetno reakcijo. Iz poškodovanega tkiva se sproščajo lizosomski encimi, histamin, kinin, serotonin, prostaglandini, levkotrieni, citokini in drugi vnetni posredniki. Te snovi povzročijo vazodilatacijo, povečano prepustnost kapilar, aktivacijo koagulacijskega in komplementnega sistema. Med najzgodnejšimi citokini, ki se sprostijo ob vnetju, sta TNF α in IL-1 β . Proces se nadaljuje z zvišanjem koncentracije IL-6, IL-8 in drugih vnetnih dejavnikov. Poleg dejavnikov, ki pospešujejo vnetje, se sprostijo tudi dejavniki, ki zavirajo vnetni proces, npr. IL-10 (1, 2).

Nespecifični obrambni odziv je splošen prilagoditveni odgovor, pri katerem biokemične in fiziološke spremembe omogočajo celjenje poškodovanega tkiva. Pospeši se glikogenoliza,

glukoneogeneza, lipoliza in presnova beljakovin, v jetrih se poveča sinteza proteinov akutne faze: C-reaktivnega proteina, transferina, fibrinogena, ceruloplazmina in komplementa. Pri nastajanju proteinov akutne faze je pomemben IL-6, njegove učinke dopolnjujeta TNF α in IL-1 β (3). Končni cilj je mobilizacija in transport snovi za celjenje tkiva na mestu poškodbe. V pooperacijskem obdobju neustrezno uravnavan obrambni odziv vodi v katabolizem – razgradnjo telesnih beljakovin, izgubo telesne teže in zmanjšano odpornost proti okužbam. Delovanje različnih dejavnikov se medsebojno prepleta, spremljanje teh dejavnikov lahko prispeva podatke o poteku dogajanja pri vnetju in nespecifičnem obrambnem odzivu.

Dejavnike, ki se sprostijo ob vnetju in nespecifičnem obrambnem odzivu bi lahko uporabili kot označevalce odziva na različne stresne dogodke. Koncentracija nekaterih dejavnikov je povezana z napovedjo poteka različnih stanj, kjer se razvije akutno vnetje in nespecifičen obrambni odziv (4, 5). Od proteinov akutne faze je kot vnetni označevalec najbolj uveljavljen CRP. Omejitev pri uporabi

CRP na področju vnetnih procesov predstavlja nespecifičnost njegovega odziva, kljub temu pa CRP prispeva pomembne informacije, predvsem na področju okužb (6). Pri sepsi je CRP pomemben pri spremljanju stanja bolnikov, v zgodnji diagnostiki pa se vse bolj uveljavlja jo PCT, citokini in drugi označevalci, ki se čimhitreje odzivajo na vnetna dogajanja (7–9).

Med stresnimi dogodki, ki sprožijo nastajanje vnetnih dejavnikov, so tudi operacije. Spremembe koncentracije vnetnih dejavnikov, ki so jih spremljali pri operacijah, se med posameznimi vrstami operacij razlikujejo. Največje razlike so pri podatkih za TNF α in IL-1 β , v nekaterih raziskavah so izmerili zvišanje plazemske koncentracije, medtem ko se pri večini raziskav koncentracija ni zvišala (10–13). Pri operacijskih posegih opisujejo še zvišanje koncentracije citokinov, ki se običajno v vnetnih procesih sprostijo kasneje kot TNF α in IL-1 β , med njimi so IL-6, IL-8 in IL-10 (14–16). V času po operacijskem posegu so zasledili naraščanje koncentracije proteinov akutne faze (17–19). K zvečanemu nastajanju citokinov pri operacijah bi poleg poškodbe tkiva lahko pomembno prispevala tudi hipoksija z reperfuzijsko poškodbo tkiva. Vpliv hipoksije so preučevali pri kulturah endotelijskih celic, kjer so pod vplivom hipoksije zasledili zvečano nastajanje IL-6 (20). Na živalskih modelih pa so po kratkotrajni hipoksiji izmerili zvišano plazemsko koncentracijo IL-6 in nekaterih drugih citokinov (21).

Pomemben vir vnetnih dejavnikov so makrofagi, operacija jeter bi zato lahko močno vplivala na sproščanje vnetnih dejavnikov. V naši raziskavi smo želeli ugotoviti, kateri dejavniki se pri operacijah jeter sproščajo v krvni obtok, da bi jih lahko uporabili kot označevalce odziva ob operacijskem stresu. Podrobneje smo želeli preučiti vpliv hipoksije, ki je bila značilnost operacij v naši raziskavi.

METODE

V prospektivni raziskavi je bilo vključenih 27 bolnikov, ki so bili sprejeti v bolnišnico zaradi načrtovane obsežne operacije jeter. Pri operacijskem posegu so bolniki dobili kombinacijo splošne in torakalne epiduralne anestezije. Med izvedbo operacije je bilo izvedeno pretisnjenje portalne triade (Pringlov maneuver –

PTC), ki zaustavi prtok krvi v jetra, hkrati pa v jetrih in črevesju povzroči hipoksijo.

Vzorci krvi smo odvzeli pred in med operacijskim posegom ter prvi dan po operaciji, kot antikoagulant smo uporabili K₃EDTA. Prvo vzorčenje (T1) smo izvedli po uvodu v anestezijo, odvzeli smo vzorec krvi preko katetra iz radialne arterije. Drugo vzorčenje (T2) je bilo opravljeno iz radialne arterije ter iz portalne vene pred pričetkom PTC, tretje (T3) pa 10 min po sprostitvi PTC na enak način kot drugo vzorčenje. Četrto vzorčenje (T4) je bilo opravljeno prvi dan po zaključeni operaciji, odvzeli smo vzorec krvi iz radialne arterije. Meritev koncentracije CRP smo opravili v roku dveh ur po odvzemu vzorca. Za ostale preiskave smo, po centrifugiranju, plazemske vzorce do analize shranili pri –20 °C.

Koncentracijo IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10 in TNF α smo merili z encimskim imunokemijskim postopkom (ELISA), vsakega od analitov smo merili v eni seriji. Za meritev smo uporabili komplet reagentov proizvajalca BioSource International, Inc., ZDA. Koeficient variacije (CV) v seriji je znašal <5 % za IL-1 β in IL-10, <6 % za IL-8 in TNF α ter <8 % za IL-6. Koncentracijo PCT smo merili v več manjših serijah z imunokemijskim postopkom z lumimometrično detekcijo, CV v seriji je bil <4 %, med serijami pa <10 %. Meritve smo izvedli z reagenti proizvajalca Byk-Sangtec Diagnostica GmbH & Co KG, Nemčija na analizatorju Liaison istega proizvajalca. Za merjenje koncentracije CRP smo uporabili imunoturbidimetrični postopek na aparatu QuikRead, proizvajalec aparata in reagentov je Orion Diagnostica, Finska. CV v seriji je bil <15 %, med serijami pa <16 %.

Statistična obdelava podatkov

Pri vseh skupinah podatkov smo uporabili logaritemsko transformacijo, normalnost porazdelitve smo preverili s Kolmogorov-Smirnovim testom. Kot povprečna vrednost je podano geometrijsko povprečje z intervalom zaupanja 95 %. Za primerjavo povprečnih vrednosti smo uporabili parni Studentov t-test ali pa analizo variance za povezane skupine podatkov. Pri ugotavljanju korelacij med skupinami podatkov smo izračunali Pearsonov korelacijski koeficient. Meja za statistično značilnost je postavljena pri vrednosti $p < 0,05$.

REZULTATI

Citokini

Med vsemi spremljanimi dejavniki se je med operacijo najbolj zvišala koncentracija IL-6, največji porast smo izmerili v času PTC. Po zaključku PTC je bila koncentracija v sistemskem obtoku povprečno 37-krat višja od predoperacijskih vrednosti, korelacija med zvišanjem koncentracije v času PTC in med trajanjem PTC je bila statistično značilna ($p = 0,01$). V portalni krvi je bilo zvišanje koncentracije v času PTC statistično značilno višje kot v sistemskem obtoku ($p < 0,01$). Povprečno koncentracijo IL-6 pri posameznih odvzemih prikazuje slika 1.

Tudi koncentracija IL-8 se je med operacijo zvišala, naraščanje se je nadaljevalo še prvi dan po operaciji, ko je povprečje doseglo osemkratno predoperacijsko vrednost, spremembe prikazuje slika 2.

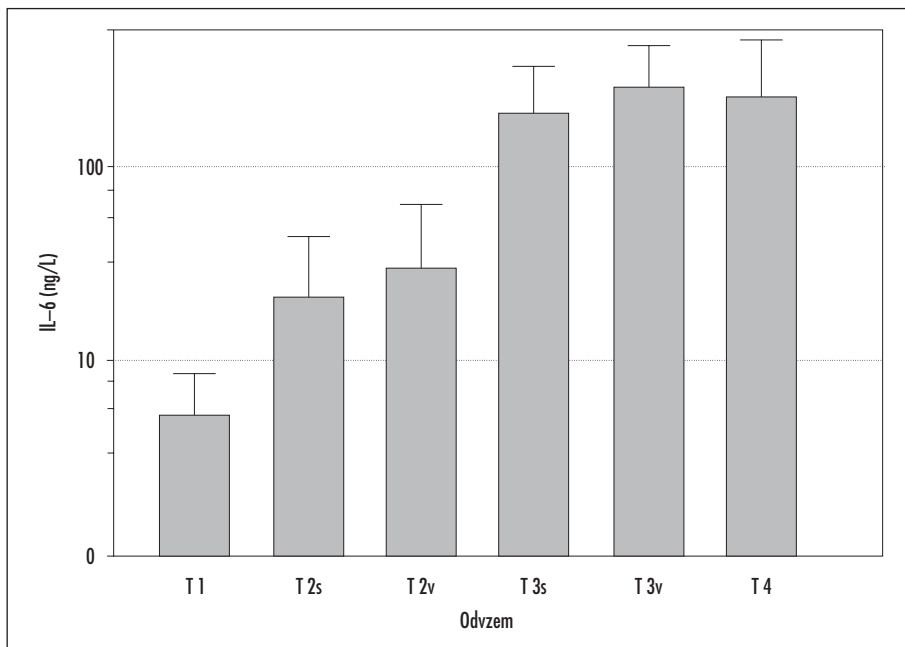
Koncentracija IL-10 v plazmi se je med operacijo zvišala, prvi dan po operaciji pa je že upadla, vendar je bilo povprečje še vedno statistično značilno višje od predoperacijske

vrednosti ($p < 0,01$). Plazemsko koncentracijo IL-10 v vzorcih iz sistema obtoka smo primerjali s plazemsko koncentracijo v portalni veni, pri tem nismo ugotovili statistično pomembnih razlik pri T3 ($p = 0,97$) in tudi ne pri T2 ($p = 0,26$). Na sliki 3 je prikazana povprečna koncentracija IL-10 pri posameznih odvzemih.

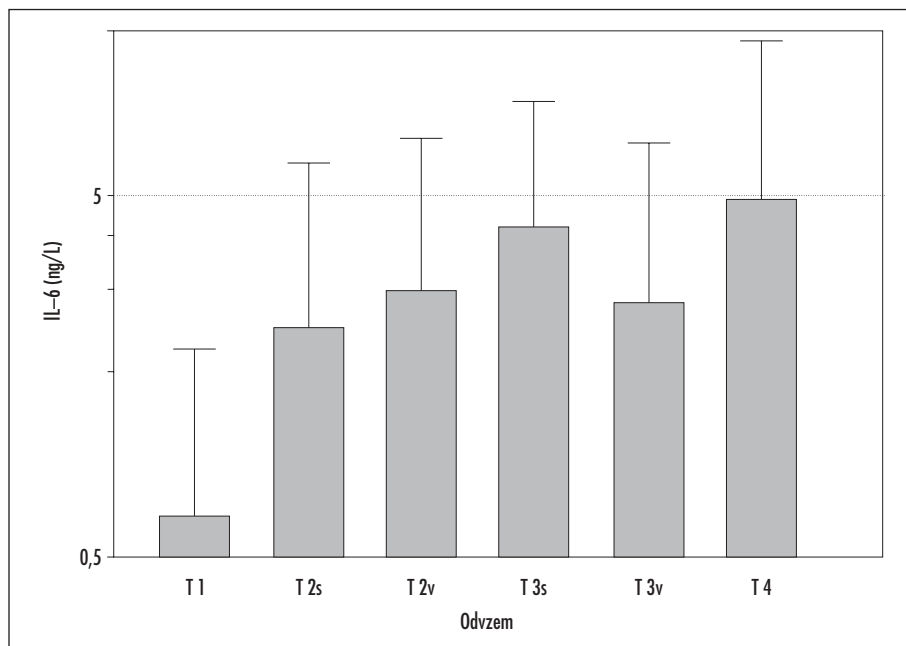
Za razliko od ostalih citokinov pa pri IL-1 β in TNF α nismo zasledili zvišanja koncentracije. Plazemska koncentracija IL-1 β je bila pri vseh odvzemih pod mejo detekcije. Tudi koncentracija TNF α je bila nizka, povprečje se je v arterijski krvi pri posameznih odvzemih gibalo med 1,8 (0,9–3,5) in 2,5 (1,5–4,2) ng/L, v portalni veni pa je doseglo 3,0 (1,8–5,0) ng/L. Analiza variance za povezane skupine vzorcev je pokazala, da med odvzemi ni bilo statistično značilnih razlik.

Razmerja citokinov

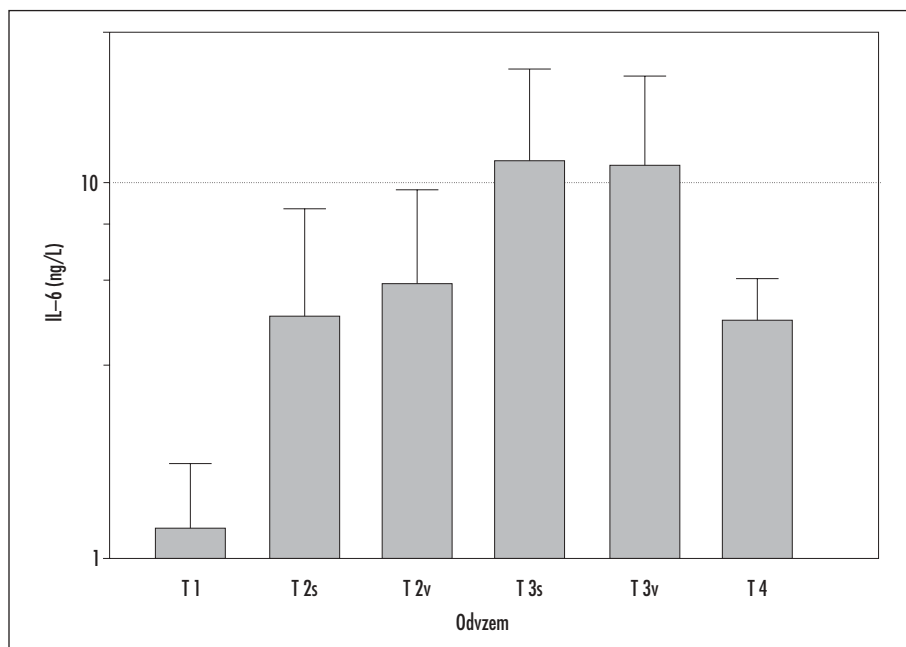
Poleg merjenja plazemske koncentracije posameznih citokinov smo izračunali še koncentracijski razmerji IL-6/IL-10 in TNF α /IL-10. Razmerje IL-6/IL-10 je pred operacijo znašalo



Slika 1. Povprečna vrednost meritev koncentracije IL-6 z intervalom zaupanja 95%. T1 – pred operacijo, T2 – pred pričetkom PTC, T3 – po zaključku PTC, T4 – prvi dan po operaciji, s – sistemski obtok, v – portalna vena.



Slika 2. Povprečna vrednost meritev koncentracije IL-6 z intervalom zaupanja 95 %. T1 – pred operacijo, T2 – pred pričetkom PTC, T3 – po zaključku PTC, T4 – prvi dan po operaciji, s – sistemski obtok, v – portalna vena.



Slika 3. Povprečna vrednost meritev koncentracije IL-10 z intervalom zaupanja 95 %. T1 – pred operacijo, T2 – pred pričetkom PTC, T3 – po zaključku PTC, T4 – prvi dan po operaciji, s – sistemski obtok, v – portalna vena.

4,3 (2,4–7,5), sprememba do pričetka PTC ni bila statistično značilna ($p = 0,46$). Ob zaključku PTC se je vrednost zvišala na 16,8 (8,7–32,4). Naraščanje se je še nadaljevalo, razmerje IL-6/IL-10 je bilo prvi dan po operaciji 54,6 (30,4–98,0).

Razmerje TNF α /IL-10 se je med operacijo od začetne vrednosti 1,53 (0,83–2,80) znižalo do zaključka PTC na 0,22 (0,10–0,48), k temu je večinoma prispevalo naraščanje koncentracije IL-10. Prvi dan po operaciji se je zaradi upada koncentracije IL-10 razmerje spet nekoliko zvišalo.

PCT IN CRP

Plazemska koncentracija PCT in CRP je bila pred in med operacijo pri večini bolnikov pod mejo detekcije in se med operacijo ni zvišala. Prvi dan po operaciji je koncentracija obeh dejavnikov pri vseh bolnikih narasla, povprečna vrednost za PCT je bila 1,30 (0,78–2,17) $\mu\text{g/L}$, za CRP pa 57,3 (43,5–75,5) mg/L .

Pri pooperacijskih vrednostih CRP in PCT smo ugotavljali povezavo s koncentracijo vnetnih dejavnikov, ki so se sprostili v plazmo med operacijo. Korelacija med pooperacijskimi vrednostmi CRP in koncentracijo IL-6 po zaključku PTC je bila statistično značilna ($p < 0,05$), ugotovili pa smo tudi statistično značilno povezavo PCT s koncentracijo IL-6 ($p < 0,01$) in IL-8 ($p < 0,01$) po zaključku PTC.

RAZPRAVLJANJE

Med citokini, ki smo jih spremljali pri operacijskem posegu, se je najbolj zvišala plazemska koncentracija IL-6, izmerili pa smo tudi zvišanje koncentracije IL-8 in prehodno zvišanje koncentracije IL-10. Ugotovili smo, da pri operacijah jeter na zvišanje plazemske koncentracije pomembno vpliva hipoksija in reperfuzijske poškodbe. Koncentracija se je namreč močno zvišala med PTC, zvišanje koncentracije IL-6 v tem času pa je bilo povezano s trajanjem PTC. K zvišanju koncentracije citokinov med operacijo je poleg hipoksije v jetrih pomembno prispevala tudi hipoksija v črevesju, do katere je prišlo zaradi PTC. Čeprav naši rezultati ne kažejo povezave med zvišanjem koncentracije IL-10 s trajanjem PTC, to ne izključuje možnosti za vpliv hipoksije na

nastajanje tega citokina, saj smo med PTC izmerili velik porast koncentracije v sistemskem obtoku in tudi v portalni krvi. Naraščanje plazemske koncentracije IL-6, IL-8 in IL-10 opisujejo tudi pri drugih vrstah operacij, npr. pri operacijah srca (10, 12). Pri abdominalnih operacijah so prav tako ugotovili, da so povezane z zvišanjem plazemske koncentracije IL-6, IL-8 in IL-10 (14–16). Koncentracija se je bolj zvišala pri večjih operacijah. O vplivu hipoksije na plazemsko koncentracijo citokinov so ugotovitve različne. Pri večjih operacijah so zasledili povezavo koncentracije IL-6 in IL-10 s hipoksijo in reperfuzijsko poškodbo, vendar pa v nekaterih drugih raziskavah povezave niso potrdili (11, 22). Omenjena razhajanja bi lahko bila posledica razlik v trajanju in obsegu hipoksije, ki se med različnimi vrstami operacij precej razlikuje.

Za ustrezen odziv organizma je pomembno uravnoteženo delovanje dejavnikov, ki pospešujejo vnetje, ter tistih, ki ga zavirajo. Posamezni dejavniki ne dajo podatkov o ravnovesju vnetnih in protivnetnih procesov pri operacijah, za ta namen so lahko bolj uporabna njihova razmerja. Rezultati naše raziskave kažejo, da bi ravnovesje pri operacijah lahko ovrednotili z razmerjem IL-6/IL-10, ki so ga uporabili tudi pri sepsi (23). Za oceno ravnovesja vnetnih in protivnetnih procesov so pri sepsi izračunali tudi razmerje TNF α /IL-10 in ugotovili, da ima napovedni pomen (4–5). Pri operacijah jeter pa to razmerje ni ustrezen pokazatelj ravnovesja vnetnih in protivnetnih procesov, saj se koncentracija TNF α ne spremenijo.

Prvi dan po operacijskem posegu smo izmerili zvišanje koncentracije PCT in CRP. Zvišanje koncentracije omenjenih dejavnikov prvi dan po operaciji opisujejo tudi v nekaterih drugih raziskavah, zvišanje koncentracije je odvisno od vrste in obsega operacije, manjši posegi povzročijo le rahlo zvišanje, največji porast pa je pri večjih, še posebej abdominalnih in srčnih operacijah (17–19). Povprečna koncentracija PCT in CRP, ki smo jo v naši raziskavi izmerili prvi dan po operaciji, je bila primerljiva z referenčno vrednostjo, ki so jo za prve dni po posegu določili pri večjih abdominalnih operacijah (17). Glede na ugotovljeno dinamiko predstavlja PCT in CRP tudi pri operacijah jeter relativno pozna

označevalca odziva na operacijski stres. Več podatkov bi lahko pridobili s pogostejšim vzorčenjem po končanem operacijskem posegu, na ta način bi morda zasledili zvišanje koncentracije PCT in tudi CRP že prej kot prvi dan po operaciji. Za meritev koncentracije CRP bi lahko uporabili metode z nižjo mejo detekcije, ki se v zadnjem času že uveljavljajo na nekaterih drugih področjih, kot so bolezni srca in ožilja (24). S tem bi se PCT in CRP lahko uvrstila med zgodnejše označevalce odziva na operacijski stres.

Med dejavniki, ki pospešijo nastajanje PCT in CRP pri vnetnih procesih, je IL-6, zato ne preseneča statistično značilna povezava PCT in CRP prvi dan po operaciji s koncentracijo IL-6 po zaključku PTC. Zanimivo je, da je bila statistično značilna povezava koncentracije PCT z IL-8, ki ne spada med pomembne sprožitelj nastajanja PCT. Nastajanje PCT in IL-8 sproži podoben izbor zgodnjih vnetnih dejavnikov, kar bi lahko bilo vzrok ugotovljene povezave.

Sprememb plazemske koncentracije TNF α in IL-1 β pri operacijskem posegu nismo zasledili. Sproščanje TNF α in IL-1 β v krvni obtok pri operacijah so preučevali tudi v drugih raziskavah, večinoma pri večjih operacijah, kjer niso izmerili sprememb plazemske koncentracije, le v posameznih raziskavah so zasledili prehodno zvišanje koncentracije (10–13). Ena od možnih razlag za nizko plazemsko koncentracijo obeh dejavnikov je, da operacijski stres povzroči njuno lokalno nastajanje, sproščanje v plazmo pa je minimalno. Razlago podpirajo tudi rezultati raziskave, kjer

so pri gastrointestinalnih operacijah merili koncentracijo TNF α v peritonealni tekočini (25). Koncentracija TNF α v peritonealni tekočini je močno narasla, medtem ko je plazemska koncentracija TNF α ostala pod mejo detekcije.

ZAKLJUČKI

Pri našem delu smo ugotovili, kateri dejavniki se pri operacijah jeter sproščajo v krvni obtok in bi jih lahko uporabili kot označevalce odziva na operacijski stres. Med operacijskim posegom se zviša plazemska koncentracija IL-6, IL-8 in IL-10, največje je zvišanje koncentracije IL-6. Pomemben prispevek k sproščanju teh vnetnih dejavnikov v krvni obtok predstavlja hipoksija z reperfuzijskimi poškodbami. Šele po končani operaciji se zviša koncentracija PCT in CRP, kar omenjena dejavnika uvršča med relativno pozne pokazatelje. Zvišanje koncentracije PCT in CRP je povezano s porastom koncentracije IL-6 med operacijskim posegom.

Ravnovesje med pospeševanjem in zaviranjem vnetnih procesov bi lahko ovrednotili z razmerjem IL-6/IL-10. Razmerje TNF α /IL-10, ki ima napovedni pomen pri sepsi, pa pri operacijah jeter ni ustrezen pokazatelj, saj se TNF α ne sprosti v krvni obtok.

Naslednji korak na poti do uporabe vnetnih dejavnikov kot označevalcev v vsakdanji praksi bi bila njihova povezava z napovedjo poteka. Za ta namen bi bilo treba vključiti v raziskavo večje število bolnikov, ki bi jih spremljali dalj časa po končanem operacijskem posegu.

LITERATURA

1. Weismann C. The metabolic response to stress: an overview and update. *Anesthesiology* 1990; 73: 308–28.
2. Galley HF, Webster NR. The immuno-inflammatory cascade. *Br J Anaesth* 1996; 77: 11–6.
3. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 1999; 340: 448–54.
4. Gogos CA, Drosou E, Bassaris HP, Skoutelis A. Pro- versus anti-inflammatory cytokine profile in patients with severe sepsis: a marker for prognosis and future therapeutic options. *J Infect Dis* 2000; 181: 176–80.
5. Van Dissel JT, van Langevelde P, Westendorp RG, Kwappenberg K, Frolich M. Anti-inflammatory cytokine profile and mortality in febrile patients. *Lancet* 1998; 351: 950–3.
6. Du Clos TW, Mold C. The role of C-reactive protein in the resolution of bacterial infection. *Curr Opin Infect Dis* 2001; 14: 289–93.
7. Oberhoffer M, Vogelsang H, Russwurm S, Hartung T, Reinhart K. Outcome prediction by traditional and new markers of inflammation in patients with sepsis. *Clin Chem Lab Med* 1999; 37: 363–8.
8. Gabršček L, Voga G, Krivec B, Skale R, Parežnik R, Podbregar M. Pomen prokalcitonina pri prepoznavanju bakterijske okužbe. *Zdrav Vestn* 2001; (70 Suppl 1): 11–5.

9. Blackwell TS, Christman JW. Sepsis and cytokines: current status. *Br J Anaesth* 1996; 77: 110-7.
10. McBride WT, Armstrong MA, Crockard AD, McMurray TJ, Rea JM. Cytokine balance and immunosuppressive changes at cardiac surgery: contrasting response between patients and isolated CPB circuits. *Br J Anaesth* 1995; 75: 724-33.
11. Welborn MB, Oldenburg HS, Hess PJ, Huber TS, Martin TD, Rauwerda JA, et al. The relationship between visceral ischemia, proinflammatory cytokines, and organ injury in patients undergoing thoracoabdominal aortic aneurysm repair. *Crit Care Med* 2000; 28: 3191-7.
12. Wei M, Kuukasjarvi P, Laurikka J, Kaukinen S, Iisalo P, Laine S, et al. Cytokine responses and myocardial injury in coronary artery bypass grafting. *Scand J Clin Lab Invest* 2001; 61: 161-6.
13. Rothenburger M, Soeparwata R, Deng MC, Schmid C, Berendes E, Tjan TD, et al. Prediction of clinical outcome after cardiac surgery: the role of cytokines, endotoxin, and anti-endotoxin core antibodies. *Shock* 2001; (16 Suppl 1): 44-50.
14. Kato M, Suzuki H, Murakami M, Akama M, Matsukawa S, Hashimoto Y. Elevated plasma levels of interleukin-6, interleukin-8, and granulocyte colony-stimulating factor during and after major abdominal surgery. *J Clin Anesth* 1997; 9: 293-8.
15. Kato M, Honda I, Suzuki H, Murakami M, Matsukawa S, Hashimoto Y. Interleukin-10 production during and after upper abdominal surgery. *J Clin Anesth* 1998; 10: 184-8.
16. Badia JM, Ayton LC, Evans TJ, Carpenter AJ, Nawfal G, Kinderman H, et al. Systemic cytokine response to hepatic resections under total vascular exclusion. *Eur J Surg* 1998; 164: 185-90.
17. Lindberg M, Hole A, Johnsen H, Asberg A, Rydning A, Myrvold HE, et al. Reference intervals for procalcitonin and C-reactive protein after major abdominal surgery. *Scand J Clin Lab Invest* 2002; 62: 189-94.
18. Aouifi A, Piriou V, Blanc P, Bouvier H, Bastien O, Chiari P, et al. Effect of cardiopulmonary bypass on serum procalcitonin and C-reactive protein concentrations. *Br J Anaesth* 1999; 83: 602-7.
19. Meisner M, Tschaikowsky K, Hutzler A, Schick C, Schuttler J. Postoperative plasma concentrations of procalcitonin after different types of surgery. *Intensive Care Med* 1998; 24: 680-4.
20. Naldini A, Carraro F, Silvestri S, Bocci V. Hypoxia affects cytokine production and proliferative responses by human peripheral mononuclear cells. *J Cell Physiol* 1997; 173: 335-42.
21. Ertel W, Morrison MH, Ayala A, Chaudry IH. Hypoxemia in the absence of blood loss or significant hypotension causes inflammatory cytokine release. *Am J Physiol* 1995; 269: 160-6.
22. Rowlands TE, Homer-Vanniasinkam S. Pro- and anti-inflammatory cytokine release in open versus endovascular repair of abdominal aortic aneurysm. *Br J Surg* 2001; 88: 1335-40.
23. Gogos CA, Drosou E, Bassaris HP, Skoutelis A. Pro- versus anti-inflammatory cytokine profile in patients with severe sepsis: a marker for prognosis and future therapeutic options. *J Infect Dis* 2000; 181: 176-80.
24. Rifai N, Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: a novel and promising marker of coronary heart disease. *Clin Chem* 2001; 47: 403-11.
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.

Prispelo 13.11.2003