

ROMAN BUDZIŃSKI<sup>1</sup>, EUGENIUSZ JADCZUK<sup>2</sup>

**WPLYW PRZEDOPERACYJNEJ INDUKCJI METYLPREDNIZOLONEM  
NA UOGÓLNIONĄ REAKCJĘ ZAPALNĄ PO RESEKCJI MIĄŻSZU  
PŁUCA Z POWODU RAKA**

**INFLUENCE OF METHYLOPREDNIZOLONE ON SYSTEMIC  
INFLAMMATORY RESPONSE IN LUNG CANCER PATIENTS UNDERGOING  
PULMONARY RESECTION**

<sup>1</sup>Oddział Chirurgii, Szpital Specjalistyczny im. F. Ceynowy, Wejherowo  
ordynator: dr med. Maciej Michalik

<sup>2</sup>Katedra i Klinika Chirurgii Klatki Piersiowej AM w Gdańsku  
kierownik: dr hab. med. Witold Rzyman

Celem pracy było zbadanie czy okołoperacyjne leczenie metyloprednizolonem może wpłynąć korzystnie na pooperacyjną uogólnioną reakcję zapalną, mierzoną poziomem czynnika martwicy nowotworu (TNF- $\alpha$ ), interleukiny 6 (IL-6) i białka C-reaktywnego (CRP) oraz czy leczenie to ma wpływ na rodzaj i liczbę powikłań.

W grupie A (otrzymującej metyloprednizolon) znamiennie niższe były poziomy IL-6 w pierwszej dobie pooperacyjnej oraz CRP w pierwszej i trzeciej dobie pooperacyjnej. Poziomy TNF- $\alpha$  nie różniły się ani w pierwszej, ani w trzeciej dobie po operacji. Powikłania pooperacyjne występowały w grupie A częściej niż w grupie B, jednak nie była to różnica znamienista statystycznie. Również czas hospitalizacji nie różnił się w istotny sposób w obu grupach.

Z pracy można wyciągnąć wniosek, że metyloprednizolon wpłynął hamująco na uogólnioną reakcję zapalną po resekcji mięszu płuca, jednak nie zmniejszyło to liczby powikłań pooperacyjnych.

Leczenie chirurgiczne wiąże się z urazem i wywołuje immunologiczną i neuroendokrynną odpowiedź ustroju. Odpowiedź ta zwiększa prawdopodobieństwo przeżycia, gdy jednak jest nadmierna, może prowadzić do powikłań, a nawet do zgonu.

Uraz operacyjny jest silnym czynnikiem wyzwalającym reakcję zapalną. Dochodzi do aktywacji makrofagów, neutrofilii, komórek śródbłonna naczyniowego i uwalniania mediatorów zapalnych. Aktywacja komórek uruchamia także ich wewnętrzny układ przekaźnikowy stymulujący syntezę i uwalnianie cytokin [6, 15].

Jednocześnie z inicjacją procesów zapalnych indukowana jest produkcja cytokin przeciwzapalnych. Zarówno w przypadku dominacji procesów prozapalnych, jak i przeciwzapalnych może dochodzić do utraty homeostazy. Klinicznym efektem tych zjawisk jest niewydolność wielonarządowa. W przebiegu pooperacyjnym istnieje z reguły przewaga aktywności prozapalnej [4, 6, 11].

Cytokiny powiązane są licznymi zależnościami. Uwalniane zazwyczaj jako pierwsze w procesie inicjacji stanu zapalnego TNF- $\alpha$  oraz IL-1 stymulują uwalnianie innych cytokin o działaniu podtrzymującym, jak i hamującym procesy zapalne. Określa się to mianem kaskady cytokin [5, 11].

Większość poważnych powikłań pooperacyjnych ujawnia się od pierwszej do czwartej doby pooperacyjnej, jest to okres największego nasilenia pooperacyjnej ogólnoustrojowej reakcji zapalnej. Niewydolność nerek, niewydolność oddechowa spowodowana ARDS, zaburzenia krzepnięcia, niewydolność krążenia mogą składać się na obraz zespołu niewydolności wielonarządowej, wywołanego uogólnioną odpowiedzią zapalną [15].

Podejmuje się próby wykorzystania różnych cytokin przeciwzapalnych, przeciwciał monoklonalnych i metod farmakologicznych do wywołania korzystnych zmian w odpowiedzi zapalnej. Wyniki tych badań nie pozwalają jednak na określenie zasad takiego postępowania.

W kontekście przytoczonych wyżej faktów interesująca wydaje się propozycja wykorzystania syntetycznych glikokortykosteroidów celem zmniejszenia ryzyka niekorzystnych skutków ORZ po dużych zabiegach chirurgicznych.

Stosowanie glikokortykoidów jest tanim i łatwym sposobem ograniczania pooperacyjnej ORZ, a wieloletnie doświadczenie w stosowaniu leków tej grupy pozwala na precyzyjne określenie bezpieczeństwa terapii.

Celem pracy było uzyskanie odpowiedzi, czy leczenie indukcyjne metylprednizolonem zmienia pooperacyjną ogólnoustrojową reakcję zapalną, mierzoną poziomem czynnika martwicy nowotworu, interleukiny 6 oraz białka C-reaktywnego oraz czy leczenie to ma wpływ na liczbę i rodzaj powikłań pooperacyjnych.

## MATERIAŁ I METODA

Badanie przeprowadzono w okresie od 8.12.2001 roku do 31.03.2002 roku na 60 chorych poddanych resekcji mięszu płuca z powodu wstępnego, przedoperacyjnego rozpoznania raka.

Leczenie operacyjne przeprowadzone było w Klinice Chirurgii Klatki Piersiowej Akademii Medycznej w Gdańsku. Postępowanie okołoperacyjne zgodne było ze standardami przyjętymi w Klinice.

Badanie obejmowało chorych w czasie: od pierwszej doby przedoperacyjnej do 3 doby pooperacyjnej. 60 pacjentów randomizowano do dwóch grup po 30 chorych: A – grupy badanej, która otrzymywała metylprednizolon, B – grupy kontrolnej.

Aby uzyskać dwie grupy o jednakowej liczebności zastosowano randomizację metodą losowych, permutowanych bloków.

Wszyscy pacjenci zakwalifikowani do grupy A otrzymywali 24 godziny przed operacją (po pobraniu krwi do badań) oraz dwie godziny przed operacją metylprednizolon (Solu-Medrol, Pharmacia-Upjohn), w dawkach po 15 mg/kg.

Dane o pacjentach zbierano w formie protokołu badania. Protokół ten obejmował dane o pacjencie przed operacją i dane dotyczące operacji. Wpisywano wyniki morfologii krwi pobieranej od chorych w dobie przedoperacyjnej oraz w pierwszej dobie pooperacyjnej. Zbierano wyniki oznaczeń w surowicy poziomów IL-6, TNF- $\alpha$  i CRP z dnia poprzedzającego operację, 24 godziny po operacji i 72 godziny po operacji. Protokół kończyły dane dotyczące powikłań pooperacyjnych i czasu hospitalizacji.

W badanych grupach znaleźli się chorzy w wieku od 41 do 76 lat (średnio 61 lat), 18 kobiet i 42 mężczyzn. Wszyscy pacjenci zostali zakwalifikowani do operacji ze wstępnym rozpoznaniem raka płuca. U 49 z tych chorych badaniem mikroskopowym usuniętego guza stwierdzono nowotwór złośliwy, u 9 guzy nienowotworowe, 2 chorych nie było operowanych.

Stopień zaawansowania raka płuca u operowanych pacjentów przedstawiono w tabeli I.

Tab. I

## Rozpoznanie pooperacyjne

Postoperative diagnosis

Rozpoznanie pooperacyjne Postoperative diagnosis	grupa A group A	grupa B group B	Razem (grupa A i B) group A+B
Ca male differentiatum	1	6	7
Adenocarcinoma	5	7	12
Ca planoepitheliale	16	11	27
Ca neuroendocrinale	1	1	2
Neurilemmoma sarcomatosum	0	1	1
SUMA	23	26	49
Hamartoma	3	1	4
Tu inflammatorius	1	2	3
Caseoma	1	1	2
SUMA	5	4	9

Tab. II

## Stopień zaawansowania raka

Staging of the lung carcinoma

Stopień zaawansowania raka płuca Staging of the lung carcinoma	Grupa A Group A	Grupa B Group B	Razem (grupa A i B) Group A+B
I°	10	8	18
II°	4	6	10
III°A	6	8	14
III°B	3	3	6
SUMA:	23	25	48

W celu oznaczenia IL-6 i TNF- $\alpha$  odwirowywano krew i oddzielano surowicę zamrażając ją w próbkach Eppendorfa w temperaturze -22 °C.

Po zebraniu całego materiału wykonano oznaczenia IL-6 oraz TNF- $\alpha$  metodą chemiluminescencyjną korzystając z analizatora immunologicznego IMMULITE, odczynników oraz standardów cytokin firmy DPC (Los Angeles, USA).

Obliczenia statystyczne przeprowadzono korzystając z programu Statistica Stat Soft 99. Porównano wyniki oznaczeń CRP, IL-6, TNF- $\alpha$ , czasu hospitalizacji, ilości powikłań i zgonów w obu badanych grupach.

Do analizy statystycznej użyto dwóch metod:

1. Porównanie struktury wszystkich trzech prób w grupach przy użyciu testu chi-kwadrat.
2. Porównanie grup z zastosowaniem nieparametrycznego testu sumy rang Manna-Whitneya.

Dwukrotna analiza tych samych danych różnymi metodami pozwoliła na samokontrolę.

## WYNIKI

Badane grupy pod względem założonych zmiennych obecnych przed operacją oraz cech urazu operacyjnego okazały się jednorodne.

Dwóch chorych z grupy badanej (A) nie było operowanych. U obu tych pacjentów stwierdzano w czasie indukcji znieczulenia ogólnego zaburzenia rytmu pod postacią migotania przedsionków z szybką akcją komór i małym rzutem serca.

Porównania poziomów TNF- $\alpha$  dla obu grup przedstawiono w tabeli III.

Tab. III

Różnice poziomów TNF- $\alpha$  w obu grupach

Differences between groups in TNF- $\alpha$  levels

Poziomy TNF- $\alpha$ TNF- $\alpha$ levels	Grupa A Group A	Grupa B Group B
24 godz. przed operacją 24 hours pre-operatively	4,00/2,86	4,00/2,86
24 godz. po operacji 24 hours post-operatively	6,00/5,64	5,43/5,00
72 godz. po operacji 72 hours post-operatively	5,54/5,00	6,00/5,20

24 godziny po operacji  $p=0,779$  / 24 hours post-operatively  $p=0,779$

72 godziny po operacji  $p=0,45$  / 72 hours post-operatively  $p=0,45$

Nie stwierdzono w powyższych wynikach różnic statystycznie znamiennej,  $p=0,779409$  po 24 godzinach i  $p=0,450437$  po 72 godzinach od operacji.

W całym materiale tylko w jednym przypadku w grupie A stwierdzono bardzo wysoki poziom TNF- $\alpha$  w przeddzień operacji oraz w trzeciej dobie pooperacyjnej. U chorej tej w

wyciętym klinowo fragmencie mięszu płuca stwierdzono gruźliczaka. Przebieg pooperacyjny był niepowikłany, chorą wypisano z Kliniki w 7 dobie pooperacyjnej.

Wyniki porównania poziomów IL-6 w obu grupach przedstawiono w tabeli IV.

Tab. IV

Porównanie poziomów IL-6.

Differences between groups in IL-6 levels

Poziom IL-6 IL-6 levels	Grupa A Group A	Grupa B Group B
24godz. przed operacją 24 hours pre-operatively	3,26/2,74	3,57/2,84
24 godz. po operacji 24 hours post-operatively	11,25/10,00	21,25/22,06
72 godz. po operacji 72 hours post-operatively	10,00/3,33	12,50/22,38

24 godziny po operacji  $p=0,000477$  / 24 hours post-operatively  $p=0.000477$

72 godziny po operacji  $p=0,086959$  / 72 hours post-operatively  $p=0.086959$

U niektórych chorych, zarówno z grupy kontrolnej, jak i badanej obserwowano bardzo wysokie poziomy IL-6 w surowicy – powyżej 100 pg/ml. W niektórych przypadkach wiązało się to z późniejszymi powikłaniami, a u jednej pacjentki z grupy kontrolnej – zgonem z powodu zejścia zespolenia oskrzela głównego i niewydolności krążenia.

Analizując graficzne wykresy struktury wyników IL-6 w 1 i 3 dobie pooperacyjnej można zauważyć, iż wpływ przedoperacyjnego podawania metylprednizolonu był znamieny statystycznie w 24 godziny po operacji ( $p = 0,000477$ ) oraz nieznamieny statystycznie po 72 godzinach od operacji ( $p = 0,086959$ ).

Wyniki porównania poziomów CRP w obu grupach przedstawiono w tabeli V.

Tab. V

Porównania poziomów CRP

Differences between groups in CRP levels

Poziomy CRP CRP levels	Grupa A Group A	Grupa B GroupB
24 godz. przed operacją 24 hours pre-operatively	30,22	34,94
24 godz. po operacji 24 hours post-operatively	71,24	153,9
72 godz. po operacji 72 hours post-operatively	106,69	185,34

24 godziny po operacji  $p=0,000133$  / 24 hours post-operatively  $p=0.000133$

72 godziny po operacji  $p=0,002614$  / 72 hours post-operatively  $p=0.002614$

W pierwszej i trzeciej dobie pooperacyjnej poziomy te w analizie statystycznej wykazywały zmienną różnicę między grupami. Wartość  $p$  wyniosła odpowiednio w pierwszej dobie – 0,000133 oraz w trzeciej dobie pooperacyjnej – 0,002614.

W obu grupach stwierdzono po jednym przypadku zgonu: w grupie B – z powodu rozejścia zespolenia oskrzela głównego i ostrej niewydolności krążenia, a w grupie A – z powodu krwawienia do przewodu pokarmowego, niewydolności nerek i niewydolności krążenia.

Zarówno w grupie badanej, jak i kontrolnej odnotowano powikłania pooperacyjne. Brano po uwagę powikłania stwierdzane w czasie hospitalizacji oraz pooperacyjnych kontroli w Klinice. Ich zestawienie przedstawia tabela VI.

Tab. VI

Powikłania pooperacyjne w obu grupach

Complication after surgery in both groups

Powikłania / Complications		Grupa A N-28	Grupa B N-30
Zakażenia razem / Infections in total :		2	2
• ropniak opłucnej / epyema pleure		1	0
• zapalenie oskrzeli / bronchitis		1	1
• zakażenie rany pooperacyjnej / wound infection		0	1
Przedłużony przeciek powietrza z drenu / Air leakage from the drain		4	3
Zaburzenia rytmu serca: Rythm disorders of the heart	migotanie przedsionków atrium fibrillation	3	1
	komorowe ventricular extrasystole	0	1
Krwawienie do jamy opłucnowej / Haematoma pleurae		1	2
Niewydolność nerek / Insuff. renis		1	0
Przetoka oskrzelowa / Fistula bronchi		0	1
Niedodma płuca / Lung atelectasis		0	1
Zawał serca / Infarction myocardii		0	1
Krwawienie do przewodu pokarmowego / Haemorrhagia a tractu digestivi		1	0
Rozedma podskórna / Emphysema subcutanea		1	0
Stan spastyczny oskrzeli / Bronchitis spastica		1	0
Niewydolność krążenia / Insuffitientia circulatoria		1	0
Razem Total	liczba powikłań / number of complication	15	12

Powikłania w obu grupach  $p = 0,1197$  / Complications in both group  $p = 0.1197$ 

Różnice w ogólnej ilości powikłań pomiędzy grupami nie była zmienna statystycznie –  $p = 0,3005$ .

Kolejnym parametrem, który porównywano w obu grupach był czas hospitalizacji pooperacyjnej. W grupie A wynosił on od 5 do 17 dni (średnio 9,55), a w grupie B od 5 do 33 dni (średnio 9,17). Różnica między grupami nie była statystycznie zmienna –  $p=1,762754$ .

## OMÓWIENIE

Ogólnoustrojowa reakcja zapalna pojawiająca się w okresie pooperacyjnym wiąże uraz operacyjny z metabolizmem ustroju, nadmiernie wyrażona prowadzi do rozwoju powikłań związanych z niedomogą lub niewydolnością wielonarządową [4, 6, 9, 13].

Ograniczenie zbyt nasilonej odpowiedzi szczególnie po ciężkich zabiegach operacyjnych może polegać na stosowaniu steroidów w okresie przed- i pooperacyjnym, ale także na udoskonaleniu techniki operacyjnej i leczeniu pooperacyjnego [1, 3, 8].

Mechanizm działania przeciwzapalnego steroidów opiera się na hamowaniu wytwarzania cytokin na etapie transkrypcji i translacji w komórkach docelowych. Dlatego też wydaje się wskazane podawanie tego leku z odpowiednim wyprzedzeniem przed planowaną operacją, aby osiągnąć pełny efekt przeciwzapalny.

Okolooperacyjne podawanie metylprednizolonu nie wiąże się ze zwiększonym odsetkiem powikłań, co potwierdza między innymi metaanaliza 51 badań opublikowana w 2000 roku przez Sauerlanda oraz przegląd piśmiennictwa z tego zakresu, opublikowany przez Holte [7, 12]. Kontrowersje wywołuje nie do końca poznany wpływ steroidów na gojenie ran. W badaniach klinicznych u ludzi, w przeciwieństwie do znanych efektów przewlekłego leczenia, krótkotrwałe okolooperacyjne leczenie steroidami nie zaburza gojenia się ran [7, 8, 10, 12].

Choroba nowotworowa wywołuje zmiany w układzie immunologicznym modyfikujące jego reaktywność. Niektóre cytokiny są niezależnymi czynnikami prognostycznymi nowotworów, wpływają bezpośrednio na ich proliferację. W zaawansowanym stadium tej choroby zmiany metaboliczne prowadzące do hipermetabolizmu i utraty wagi zależne są od ogólnoustrojowej reakcji zapalnej wywołanej obecnością nowotworu [2, 14].

Badane grupy okazały się porównywalne pod względem wszystkich założonych cech. Dzięki temu pomiar parametrów ogólnoustrojowej reakcji zapalnej nie był obciążony dodatkowym błędem, wynikającym z różnic międzygrupowych.

Interpretując różnice w poziomach cytokin prozapalnych i białka C-reaktywnego w obu grupach należy wziąć pod uwagę ich miejsce w rozwoju ogólnoustrojowej reakcji zapalnej. Powiązania funkcjonalne cytokin umiejscawiają TNF- $\alpha$  w „proksymalnej” części sieci cytokin, a IL-6 w „dystalnej” jej części. TNF- $\alpha$  uwalniany jest z aktywowanych w procesie inicjacji zapalenia makrofagów. Uruchamia ona kaskadę cytokin, a wśród nich IL-6, która jest najważniejszą cytokiną stymulującą syntezę białek ostrej fazy w hepatocytach.

Wyniki uzyskane w tej pracy wykazują nieznamienne różnice w poziomie TNF- $\alpha$  w 24 i 72 godziny po operacji, p wyniosło odpowiednio -0,779409 oraz -0,450437. W grupie otrzymującej metylprednizolon poziom TNF- $\alpha$  był wyższy w pierwszej dobie oraz niższy w trzeciej dobie pooperacyjnej w porównaniu z grupą kontrolną.

Poziom IL-6 był niższy w porównaniu z grupą kontrolną zarówno po 24 jak i po 72 godzinach po operacji, jednak znamienna statystycznie była tylko różnica w pierwszej dobie pooperacyjnej ( $p=0,000477$ ).

Poziom białka C-reaktywnego był znamienne obniżony w grupie leczonej metylprednizolonem w pierwszej ( $p=0,000133$ ) i trzeciej dobie pooperacyjnej ( $p=0,000614$ ).

Dane zaczerpnięte z piśmiennictwa, w których podano wyniki badań poziomu IL-6 oraz TNF- $\alpha$  w momencie zakończenia operacji i we wczesnym okresie operacyjnym są niejednokrotnie niezgodne ze sobą: wyniki oznaczeń cytokin w porównywalnych momentach okresu pooperacyjnego w poszczególnych pracach znacznie się różnią. Dlatego można stwierdzić,

iz nieznanym jest przebieg reakcji cytokinowej we wczesnym (kilka godzin) okresie pooperacyjnym

Odpowiedź zapalna po leczeniu operacyjnym jest znacznie rozciągnięta w czasie. Sugerowałoby to, iż powszechne myślenie o leczeniu chirurgicznym jako o ograniczonym w czasie „impulsie” wywołującym reakcję cytokinową nie jest uzasadnione, a procesy trwające po zakończeniu operacji chirurgicznej podtrzymują reakcję cytokinową.

Analiza liczby powikłań u chorych z grupy badanej i kontrolnej nie wykazała istotnych różnic statystycznych ( $p=0,1197$ ). Również czas hospitalizacji w obu grupach nie różnił się w znamiennej sposób ( $p=1,76$ ).

Nie ustalono żadnych korelacji pomiędzy ogólną liczbą powikłań, a poziomami TNF- $\alpha$ , IL-6 oraz CRP w obu grupach.

Reasumując, praca ta odpowiedziała na pytanie o potencjalne korzyści indukcyjnego leczenia metyldprednizolonem dla chorych operowanych z powodu raka płuca. W kontraście z większością wcześniejszych badań można stwierdzić, że leczenie to pomimo swego bezpieczeństwa nie wpłynęło w badanej populacji na zmniejszenie liczby powikłań czy skrócenie czasu hospitalizacji. Odnosząc to stwierdzenie do niektórych publikacji, można zauważyć, że najprawdopodobniej podawanie steroidów mogłoby być korzystne dla wybranych chorych, u których relatywnie wyższe są poziomy cytokin prozapalnych. Chorzy z relatywnie zrównoważonej odpowiedzi pro- i przeciwzapalnej nie odnieśliby najprawdopodobniej korzyści z tego leczenia, a w przypadkach wystarczających poziomów cytokin przeciwzapalnych byłoby ono, być może wręcz niekorzystne. Potwierdzenie takich przypuszczeń wymagałoby oznaczania poza wybranymi cytokinami prozapalnymi także przeciwzapalnych. Ze względu jednak na niezwykle wysokie koszty takich oznaczeń ich użyteczność w codziennej praktyce klinicznej wydaje się wątpliwa [15].

Dotychczasowe prace opierały się na założeniu „incydentalności” urazu operacyjnego – jego ograniczeniu ściśle do zabiegu chirurgicznego. Należałoby zmienić ten sposób myślenia o urazie chirurgicznym, jest on w rozumieniu patofizjologicznym procesem zapoczątkowanym przez interwencję chirurgiczną i postępującym dalej [5, 9, 15].

Staranne wyrównywanie zaburzeń wodnoelektrolitowych, leczenie bólu, profilaktyka antybiotykowa i przeciwzakrzepowa, umiejętna interwencja żywieniowa zmniejszająca katabolizm pooperacyjny mogą w takim ujęciu być traktowane jako narzędzia zmniejszające uraz operacyjny. Być może również próby bezpośredniej modulacji pooperacyjnej odpowiedzi immunologicznej nie powinny ograniczać się do dnia operacji, ale obejmować również pewien czas po zabiegu.

Pytania powyższe wynikające z analizy materiału własnego w konfrontacji z danymi z piśmiennictwa nie doczekały się jak dotąd wyjaśnienia i otwierają pole do dalszych badań.

## WNIOSKI

Indukcyjne leczenie metyldprednizolonem u chorych poddanych resekcji mięszu płuca, zmniejsza pooperacyjną ogólnoustrojową reakcję zapalną mierzoną poziomem interleukiny-6 oraz poziomem białka C-reaktywnego w surowicy krwi.

Indukcyjne leczenie metyldprednizolonem nie zmniejsza liczby powikłań pooperacyjnych po resekcji mięszu płuca.



Indukcyjne leczenie metyloprednizolonem nie zmienia czasu hospitalizacji po resekcji mięszu płuca.

## PIŚMIENNICTWO

1. Aggarwal B.B., Samanta A., Feldmann M.: TNFalpha. W: Oppenheim J.J., Feldmann Med.: Cytokine reference. A compendium of cytokines and other mediators of host defence. San Diego Academic Press; 2001, 413. – 2. Bigda J.: Analiza strukturalno-funkcjonalna ludzkiego receptora p75 dla czynnika martwicy nowotworu. (rozprawa habilitacyjna) Gdańsk Akade. Med. w Gdańsku 1995. – 3. Craig S.R., Leaver H.A., Yap P.L., Pugh G.C., Walker W.S.: Acute phase responses following minimal access and conventional thoracic surgery. *Eur.J.Cardiothor.Surg.* 2001, 20, 455. – 4. Davies M.G., Hagen P.O.: Systemic inflammatory response syndrome. *Br.J.Surg.* 1997, 84, 920. – 5. Feldmann M., Brennan F.M.: Cytokines and disease. W: Oppenheim J.J., Feldmann Med.: Cytokine reference. A compendium of cytokines and other mediators of host defence. San Diego Academic Press: 2001, 35. – 6. Hill A.G., Hill G.L.: Metabolic response to severe injury. *Br.J.Surg.* 1998, 85, 884. – 7. Holte K., Kehlet H.: Perioperative single-dose glucocorticoid administration: patophysiological effects and clinical implications. *J. Am. Coll. Surg.* 2002, 195, 694. – 8. Jadcuk E.: High doses of hydrocortisone improved tracheal autograft revascularisation. *Eur.J.Cardiothorac.Surg.* 1998, 14, 615. – 9. Massignon D., Lepape A., Bienvenu J., Barbier Y., Boileau C., Coeur P.: Coagulation / fibrinolysis balance in septic shock related to cytokines and clinical state. *Abstract. Haemostasis.* 1994, 24, 36. – 10. Mitsuta K., Shimoda T., Fukushima C., Obase Y., Ayabe H., Matsuse H., Kohno S.: Preoperative steroid therapy inhibits cytokine production in the lung parenchyma in asthmatic patients. *Chest* 2001, 120.
11. Oppenheim J.J., Feldmann M.: Introduction to the role of cytokines in innate host defense and adaptive immunity. W: Oppenheim J.J., Feldmann Med.: Cytokine reference. A compendium of cytokines and other mediators of host defence. San Diego Academic Press: 2001, 3. – 12. Sauerland S., Nagelschmidt M., Mallmann P., Neugebauer E.A.: Risks and benefits of preoperative high dose methylprednisolone in surgical patients: a systematic review. *Drug Saf.* 2000, 23, 449. – 13. Siemiątkowski A., Kosel J.: Znaczenie czynników prozapalnych i przeciwzapalnych w okresie pourazowym. Komórki i mediatorzy reakcji obronnej. *Pol.Przegl.Chir.* 2002, 74, 1, 85. – 14. Staal van den Breken A. J., Dentener M.A., Schols A.M., Buurman W.A., Wonters E.F.: Increased resting energy expenditure and weight loss are related to a systemic inflammatory response in lung cancer patients. *J. Clin. Oncol.* 1995, 13, 2600. – 15. Slotwiński R., Słodkowski M., Pertkiewicz M., Lech G., Zaleska M., Majewska K., Szczygieł B., Krasnodębski I.W.: Dynamika zmian stężenia interleukin 6 i 8 u chorych po zabiegach chirurgicznych leczonych całkowitym żywieniem pozajelitowym. *Pol.Merk.Lek.* 2002, 67, 45. – 16. Wilmore D.W.: Metabolic response to severe surgical illness: overview. *World J.Surg.* 2000, 24, 705.

R. Budziński, E. Jadcuk

### INFLUENCE OF METYLOPREDNIZOLONE ON SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE IN LUNG CANCER PATIENTS UNDERGOING PULMONARY RESECTIO

#### Summary

Objectives: Major surgery is associated with realizing pro-inflammatory mediators. Post-surgical changes in cytokines and acute phase mediators leads to phagocyte and endothelial cell activation, it may result in circulatory instability and organ dysfunction. We hypothesize that the methylprednisolone is capable to reduce systemic inflammatory response in lung cancer patients undergoing pulmonary resection.

Influence of metyloprednizolone on acute phase response were analyzed in 60 lung cancer patients undergoing lung resection.

Patients were prospectively randomized to group 1 (n-30) – 15 mg/kg metyloprednizone were given 24 hours pre-operatively and during the operations, or group 2 (n-30) control.

Blood sample was taken 24 hours pre-operatively and at 24 and 72 hours post-operatively for analysis of C-reactive protein (CRP), interleukin 6 (IL-6), tumors necrosis factor (TNF- $\alpha$ ).

Number of leucocytes and lymphocytes were counting 24 hours pre-and post-operatively. Complications in both groups were analyzed.

Result: Serum levels of CRP, IL-6 and TNF- $\alpha$  were increased after surgery in both groups. Serum levels of CRP (one and three days) and IL-6 (one day) were significantly lower after surgery in steroids group1. There were not differences between groups in TNF- $\alpha$  levels after surgery.

Frequency of complications like air leakage, hemorrhage and atrial fibrillation statistically were in same level in both groups

Conclusions: Methyloprednizolone given the day before and during operations was reduced acute phase response after thoracic surgery. Methyloprednizolone induction did not reduce complications after surgery.

Adres: dr. hab med. Eugeniusz Jadcuk

Katedra i Klinika Chirurgii Klatki Piersiowej AMG

tel. 058 719 30 59, kom. 0603 417 274

e-mail: jadcuk@amg.gda.pl