

Katedra i Klinika Rozrodu Zwierząt Uniwersytetu Przyrodniczego w Lublinie  
ul. Głęboka 30, 20-612 Lublin,  
e-mail: roman.dabrowski@up.lublin.pl

ROMAN DĄBROWSKI

### **Zabiegi chirurgiczne a wybrane parametry odporności nieswoistej**

---

Surgery procedures and chosen non-specific immunity parameters

**Streszczenie.** Przebieg okresu pooperacyjnego jest ściśle związany ze sprawnością mechanizmów immunologicznych. Głównym komórkowym mechanizmem odporności naturalnej, biorącym udział w eliminacji infekcji jest fagocytoza, w której najważniejszą rolę odgrywają neutrofile, stanowiące pierwszą linię obrony. Zaburzenia funkcji komórkowych mechanizmów odporności nieswoistej po zabiegach chirurgicznych u ludzi i zwierząt są główną przyczyną rozwoju komplikacji pooperacyjnych. Dlatego też właściwy monitoring układu immunologicznego po przeprowadzonych zabiegach jest niezwykle ważny. Umożliwia bowiem wczesne wykrycie zaburzeń homeostazy wewnętrznej organizmu i podjęcie szybkiej interwencji w celu jej przywrócenia.

**Słowa kluczowe:** zabiegi operacyjne, fagocytoza, komórki PMN, suki

#### WSTĘP

Przebieg okresu pooperacyjnego jest ściśle związany ze stanem odporności organizmu, zwłaszcza z jej nieswoistymi mechanizmami komórkowymi. Głównym komórkowym mechanizmem odporności naturalnej, biorącym udział w eliminacji infekcji jest fagocytoza, w której najważniejszą rolę odgrywają neutrofile, stanowiące pierwszą linię obrony [Kolber 1972, Midtvedt 1976, Kristal 1998, Mojžišová 2000, Egger 2004]. Istotną rolę w procesie pochłaniania i zabijania spełnia fragment składowej C3 dopełniacza, który wiążąc się z powierzchnią ściany komórkowej drobnoustroju ułatwia neutrofilom fagocytozę [Ptak 1999]. W nieswoistej odporności komórkowej uczestniczą również makrofagi, jednakże ich udział w procesie fagocytozy jest mniejszy niż komórek polimorfonuklearnych (PMN) [Solberg 1972, Hellum 1977, Deptuła 1997, Bostedt 2001]. Makrofagi mają receptory lektynowe wiążące bezpośrednio określone cukry ściany komórkowej zarazka lub niszczą go przy udziale obecnego na ich powierzchni receptora FcIgG i C3b [Jakóbisiak 1993, Ptak 1999].

Na podstawie danych pochodzących z medycyny ludzkiej wiadomo, że stany zapalne w okresie pooperacyjnym wywołane przez drobnoustroje oportunistyczne przyczyniają się do rozwoju zakażeń przyrannych [Otto 1997, Wątroba 1997, Niedziela 2001a], które wydłużają okres hospitalizacji, a niekiedy są nawet przyczyną zgonu pacjenta [Niedziela 2001a, Gianoudis 2003].

W dostępnym piśmiennictwie medycznym dość liczne są prace dotyczące wpływu zabiegów operacyjnych wykonywanych w znieczuleniu ogólnym na parametry odporności nieswoistej. Buttenschoen i in. [2001] analizując wpływ zabiegu operacyjnego na organizm stwierdzili, że prowadzi on do wzrostu syntezy i uwalniania IL-6 oraz zwiększonej aktywności fagocytarnej komórek PMN, co w przypadku zakażenia warunkuje hamowanie namnażania się drobnoustrojów. Według tych autorów oznaczanie wymienionych parametrów odporności nieswoistej może być przydatnym wskaźnikiem w prognozowaniu przebiegu okresu pooperacyjnego. Zdaniem Salo [1992] właściwe monitorowanie okresu pooperacyjnego umożliwia wczesne wykrycie powikłań i zastosowanie ukierunkowanej terapii przyczynowej. Cytowany autor uważa, że supresja parametrów odporności nieswoistej po zabiegach operacyjnych jest prawidłową odpowiedzią organizmu, której zasadniczym celem jest przywrócenie zaburzonej homeostazy wewnętrznej, powstałej w wyniku przerwania ciągłości tkanek. Mattila-Vuori i in. [2000] zanotowali u dzieci operowanych z powodu przepukliny pachwinowej istotny wzrost aktywności fagocytarnej neutrofilów krwi obwodowej. Zwiększona zdolność fagocytarnej i bójcza komórek PMN jest głównym mechanizmem zapobiegającym rozwojowi zakażeń przyrannych, najczęściej występujących komplikacji pooperacyjnych. Fakt ten znajduje potwierdzenie w badaniach Maddena i in. [1989]. Cytowani autorzy stwierdzili, że zwiększona śmiertelność u noworodków po zabiegach operacyjnych jest skutkiem niskiej aktywności fagocytarnej komórek PMN. Analizując wpływ zabiegów chirurgicznych wykonanych w znieczuleniu ogólnym na stan czynnościowy komórek PMN Delogu i in. [2001] wykazali, że na skutek przerwania ciągłości tkanek dochodzi do silnej apoptozy neutrofilów, będącej następstwem upośledzonej funkcji mitochondriów tych komórek. Vallejo i in. [2003], opierając się na wynikach badań dotyczących zdolności fagocytarnej komórek PMN krwi obwodowej u pacjentów z nowotworami zakwalifikowanych do operacji, dokonali ich podziału na pacjentów z wysokim oraz niskim ryzykiem wystąpienia powikłań pooperacyjnych. Autorzy wykazali, że niższa aktywność fagocytarnej i bójcza komórek NK u chorych przed zabiegiem była czynnikiem ryzyka wystąpienia komplikacji w okresie zdrowienia. Dodatkowo zaobserwowali również, że samo znieczulenie pacjenta do zabiegu upośledza stan czynnościowy komórek PMN.

Właściwy proces fagocytozy, a tym samym prawidłowe gojenie się rany pooperacyjnej uwarunkowane jest w dużym stopniu surowiczym poziomem cytokin prozapalnych, zwłaszcza interleukiny 1 (IL-1), syntetyzowanej głównie przez makrofagi oraz aktywowane komórki PMN [Babul 1990, Lowry 1993, Helmy 1999, Rasik 2000]. Cytokina ta wraz z IL-6 i czynnikiem martwicy nowotworu alfa (TNF- $\alpha$ ) są głównymi induktorami reakcji ostrej fazy oraz czynnikami zwiększającymi chemotaksję i zdolność pochłaniania komórek PMN w ognisku zapalnym. Zdaniem Helmy'ego i in. [1999] właściwy poziom IL-6 produkowanej przez aktywowane monocyty/makrofagi jest niezbędny do prawidłowego gojenia się ran pooperacyjnych. Wzrost jej stężenia autorzy stwierdzili u pacjentów po usunięciu woreczka żółciowego metodą klasyczną oraz brak zmian w jej poziomie u pacjentów operowanych metodą laparoskopową. Wskazuje to na zależ-

ność pomiędzy wielkością powierzchni uszkodzonej tkanki spowodowanej czynnikiem traumatycznym a surowiczym poziomem IL-6.

U psów, podobnie jak u innych gatunków zwierząt oraz człowieka, nieswoistą odporność komórkową warunkuje proces fagocytozy, cytotoksyczności i cytolizy, w których zasadniczą rolę odgrywają komórki PMN, monocyty/makrofagi oraz komórki naturalnej bójczości (NK) [Krzyżanowski 2000]. Aktywność fagocytarna i bójcza komórek PMN u psów jest 1,5-2-krotnie większa niż u innych gatunków zwierząt, co jest wynikiem zwiększonego poziomu mieloperoksydazy (MPO) w komórkach PMN u tego gatunku zwierząt [Trowald-Wigh 1993, Deptuła 1998]. Z nielicznych danych piśmiennictwa wynika, że zabieg usunięcia macicy u suk prowadzi do zmian niektórych parametrów odporności nieswoistej [Mojžišová 2000, 2003, Dąbrowski 2007]. Manifestuje się to m.in. wzrostem aktywności komórek PMN, makrofagów w wyniku zwiększonej syntezy cytokin prozapalnych. Zmiany tych parametrów zostały wykorzystane jako wskaźniki oceny stanu ogólnego psów w okresie przed- i pooperacyjnym, umożliwiające wczesne prognozowanie wystąpienia komplikacji po zabiegu [Dąbrowski 2007]. Mojžišová i in. [2000] stwierdzili wzrost aktywności fagocytarnejszy oraz wartości indeksu fagocytarnego u suk po wykonanym zabiegu owariohisterektomii z powodu ropomacicza. Cytowani autorzy jednocześnie wskazują na przydatność określania statusu immunologicznego u suk przed i po zabiegu w celu zastosowania ukierunkowanej terapii. Również Mojžišová i in. [2003] wykonując zabieg owariohisterektomii u zdrowych suk zanotowali spadek aktywności fagocytarnejszy komórek PMN. Podobne wyniki badań uzyskał Dąbrowski [2007]. Krzyżanowski i in. [2000] wykazali obniżoną zdolność fagocytarną i bójczą komórek polimorfonuklearnych u suk z ropomaciczem, co manifestowało się niskim indeksem fagocytarnym oraz obniżoną zdolnością do redukcji NBT, przy jednoczesnym wzroście stężenia białka CRP. Tę immunosupresję autorzy zaliczają do głównych przyczyn opóźnionej rekonwalescencji u zwierząt po zabiegu usunięcia macicy z powodu ropomacicza.

Analizując literaturę medycyny ludzkiej oraz weterynaryjnej dotyczącej dynamiki parametrów odporności nieswoistej w okresie pooperacyjnym można jednoznacznie stwierdzić, że dostarcza ona cennych informacji odnośnie czasu wygasania odczynu zapalnego spowodowanego przerwaniem ciągłości tkanek (zabiegi operacyjne). Uzyskane dane wskazują jednocześnie na możliwość ich wykorzystania jako wskaźników w monitorowaniu okresu pooperacyjnego u zwierząt.

#### PIŚMIENNICTWO

- Barbul A., 1990. Immune aspect of wound repair. *Clin. Plast. Surg.* 17, 433–442.
- Bostedt H., 2001. Diagnostyka i terapia ostrej postaci zapalenia gruczołu mlekowego u krów. *Życie Wet.* 76, 477–479.
- Buttenschoen K., Buttenschoen D.C., Berger D., Vasilescu C., Schafheutle S., Goeltenboth B., Seidelmann M., Beger H.G., 2001. Endotoxemia and acute-phase proteins in major abdominal surgery. *Am. J. Surg.* 181, 36–43.
- Dąbrowski R., 2007. Wskaźniki odporności nieswoistej po zabiegach owariohisterektomii u suk. *Medycyna Wet.* 63, 557–560.

- Delogu G., Moretti S., Famularo G., Antonucci A., Signore L., Marcellini S., Lo Bosco L., De Simone C., 2001. Circulation neutrophils exhibit enhanced apoptosis associated with mitochondrial dysfunctions after surgery under general anaesthesia. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 45, 87–94.
- Deptuła W., Stosik M., 1997. *Immunologia dla biologów*. Szczecin.
- Deptuła W., Buczek J., 1998. *Zarys immunologii ssaków*. Kraków.
- Egger G., Aigner R., Glasner A., Hofer H.P., Mitterhammer H., Zelzer S., 2004. Blood polymorphonuclear leukocyte migration as a predictive marker for infections in severe trauma: comparison with various inflammation parameters. *Intensive Care Med.* 30, 331–334.
- Giannoudis PV, 2003. Current concepts of the inflammatory response after major trauma: an update. *Injury* 34, 397–404.
- Helmy S.A., Wahby M.A., El-Nawaway M., 1999. The effect of anaesthesia and surgery on plasma cytokine production. *Anaesthesia*, 54, 733–800.
- Hellum K.B., Solberg C.O., 1977. Granulocyte function in bacterial infections in man. *Acta Path. Microbiol. Scand. Sect. C* 85, 1–9.
- Jakóbiński M., 1993. *Immunologia*. Warszawa.
- Kristal B., Shurtz-Swirski R., Chezar J., Manaster J., Levy R., Shapiro G., Weissman I., Shasha S.M., Sela S., 1998. Participation of peripheral polymorphonuclear leukocytes in the oxidative stress and inflammation in patients with essential hypertension. *Am. J. Hypertens.* 11, 921–928.
- Krzyżanowski J., Wawron W., Krakowski L., Kostro K., Wrona Z., Szczubiał M., Piech T., Kusy R., 2000. Badania nad stanem nieswoistych mechanizmów obronnych u suk z ropomaciczem. *Medycyna Wet.* 56, 382–385.
- Lowry S.F.: Cytokine mediators of immunity and inflammation. *Arch. Surg.* 1993, 28, 1235–1241.
- Madden N.P., Levinsky R.J., Bayston R., Harvey B., Turner M.W., Spitz L.: Surgery, sepsis and nonspecific immune function in neonates. *J. Pediatr. Surg.* 1989, 24, 562–566.
- Maśliński S., Ryżewski J.: *Patofizjologia, podręcznik dla studentów medycyny*. Warszawa 1992.
- Mattila-Vuori A., Salo M., Iisalo E., Pajulo O., Viljanto J., 2000. Local and systemic immune response to surgery under balanced anaesthesia in children. *Paediatr. Anaesth.* 10, 381–388.
- Midtvedt T., Baardsen A., 1996. Elimination of ingested P-labelled *E. coli* from rat polymorphonuclear neutrophils (PMN). Evaluation of a method. *Acta Path. Microbiol. Scand. Sect. C* 84, 100–104.
- Mojžišová J., Valocký I., Maraček I., 2000. Monitoring of selected immunological parameters in bitches with glandular cystic hyperplasia–pyometra complex before and after ovariohysterectomy. *Pol. J. Vet. Sci.* 3, 23–27.
- Mojžišová J., Hromada R., Valocký I., Paulik S., Hipikova V., Bajova V., Posivakova S., Bugar-sky A., 2003. Effects of ovariohysterectomy on canine posturgical leukocyte function. *Acta Vet. Hung.* 51, 219–227.
- Mok J.M., Pekmezci M., Piper S.L., Boyd E., Berven S.H., Burch S., Deriven V., Tay B., Hu., 2008. Use of C-reactive protein after spinal surgery: comparison with erythrocyte sedimentation rate as predictor of early postoperative infectious complications. *Spine* 15, 415–421.
- Niedziela P., Michalak J., Kostro K., Gliński Z., Wojcicka-Lorenowicz K., 2001a. Białko CRP jako marker wczesnego diagnozowania powikłań po implantacji protezy rozwidleniowej. *Medycyna Wet.* 57, 50–53.
- Niedziela P., Michalak J., Kostro K., Gliński Z., Wojcicka-Lorenowicz K., 2001b. Kinetyka stężenia białka C-reaktywnego oraz innych wskaźników biochemicznych krwi po implantacji protezy rozwidleniowej. *Medycyna Wet.* 57, 135–138.
- Otto M., Zieliński A., Tołłoczko T., 1997. Problem zakażeń w chirurgii naczyniowej. *Terapia* 5, 20–22.

- Salo M.: Effects of anaesthesia and surgery on the immune response, 1992. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 36, 201–220.
- Solberg C.O., 1972. Enhanced Susceptibility to infection. *Acta Path. Microbiol. Scand. Sec. B* 80, 10–18.
- Ptak W., Ptak M., 1999. *Podstawy immunologii*. Kraków.
- Rasik A. M., Shukla A., 2000. Antioxidant status in delayed healing type of wounds. *Int. J. Exp. Pathol.* 81, 257–263.
- Solberg C.O., 1972. Evaluation of neutrophil granulocyte functions. *Acta Path. Microbiol. Scand. Sec. B* 80, 559–563.
- Takahashi J., Ebara S., Kamimura M., Kinoshita T., Misawa H., Shimogata M., Tozuka M., Takao K., 2002. Pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokine increases after spinal instrumentation surgery. *J. Spinal. Disord. Tech.* 15, 294–300.
- Trowald-Wigh G., Johannisson A., Hakansson L., 1993. Canine neutrophil adhesion proteins and Fc-reception in healthy dogs with adhesion protein deficiency, as studied by flow cytometry. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 38, 297–310.
- Vallejo R., Hord E.D., Barna S.A., Santiago-Palma J., Ahmed S., 2003. Perioperative immunosuppression in cancer patients. *J. Environ. Pathol. Toxicol. Oncol.* 22, 139–146.
- Wątroba M., Bulanda M., Heczko P.B., 1997. Zakażenia szpitalne w chirurgii implantacyjnej. *Terapia* 5, 16–19.

**Summary.** The postoperative course is strictly associated with the efficacy of immunological mechanisms. The main cell mechanism of non-specific immunity which takes part in elimination of infectious is phagocytosis, where neutrophils are the most important. Neutrophils are the first line of organisms' defense. Disturbances of non-specific cell immunity mechanisms after surgery procedure are the main reasons for postoperative complications in humans and animals. So, the proper monitoring of immunity parameters after operations is very important. It is useful to determine homeostazy disturbances which facilitates prompt institution of therapeutic management.

**Key words:** surgery procedures, phagocytosis, PMN cell, bitches