

**Zaangażowanie Autorów**

A – Przygotowanie projektu badawczego  
B – Zbieranie danych  
C – Analiza statystyczna  
D – Interpretacja danych  
E – Przygotowanie manuskryptu  
F – Opracowanie piśmiennictwa  
G – Pozyskanie funduszy

**Author's Contribution**

A – Study Design  
B – Data Collection  
C – Statistical Analysis  
D – Data Interpretation  
E – Manuscript Preparation  
F – Literature Search  
G – Funds Collection

**Barbara Lisowska<sup>1(A,C,D,E,G)</sup>, Paweł Małydk<sup>1(A,E,G)</sup>,  
Ewa Kontny<sup>2(A,G)</sup>, Cezary Michalak<sup>1(B)</sup>, Leszek Jung<sup>1(B)</sup>,  
Renata Ćwiek<sup>1(F)</sup>**

<sup>1</sup> *Klinika Reumoortopedii, Instytut Reumatologii im. prof. dr hab. med. Eleonory Reicher*

<sup>2</sup> *Zakład Patofizjologii i Immunologii, Instytut Reumatologii im. prof. dr hab. med. Eleonory Reicher*

## Ocena stężenia interleukiny-6 w surowicy u pacjentów po implantacjach protez stawów biodrowych

*Postoperative evaluation of plasma interleukin-6 concentration in patients after total hip arthroplasty*

**Słowa kluczowe:** IL-6, endoproteza stawu biodrowego, znieczulenie przewodowe, temperatura ciała, ból

**Key words:** IL-6, hip arthroplasty, regional anesthesia, body temperature, pain

### STRESZCZENIE

**Wstęp.** Celem badań była ocena stężenia IL-6 w surowicy u chorych w okresie pooperacyjnym oraz wykazanie zależności między jej stężeniem a temperaturą ciała i poziomem natężenia bólu.

**Material i metoda.** Badaniami objęto 27 pacjentów, w tym 14 z chorobą zwyrodnieniową oraz 13 z reumatoidalnym zapaleniem stawów, u których w znieczuleniu podpajęczynówkowym wykonano operacje wszczepienia endoprotezy stawu biodrowego. Na wykonanie badań uzyskano zgodę Komisji Etycznej przy Instytucie Reumatologii, ponadto pacjenci potwierdzali pisemnie zgodę na swój udział w badaniach. Próbkę krwi żyłnej, w których oznaczano stężenie IL-6, pobierane były tuż przed operacją oraz w 24, 48, i 72. godzinie po operacji. W tym samym czasie oceniano temperaturę ciała i poziom natężenia bólu.

**Wyniki.** Stwierdzony spadek stężenia IL-6 w surowicy u chorych w okresie pooperacyjnym, może mieć związek z zastosowanym znieczuleniem regionalnym (podpajęczynówkowym). Ponadto wykazano istotną zależność między stężeniem IL-6 w surowicy a natężeniem bólu i wielkością temperatury ciała w okresie pooperacyjnym.

**Wnioski.** Stwierdzony spadek stężenia IL-6 w surowicy u chorych w okresie pooperacyjnym może być związany z niewielkim stopniem nasilenia odpowiedzi immunologiczno-zapalnej na uraz, co może być efektem zastosowania znieczulenia regionalnego. Stężenie IL-6 jest znaczącym czynnikiem wpływającym na temperaturę ciała w okresie pooperacyjnym. Wykazano istotną zależność między stężeniem IL-6 w surowicy a natężeniem bólu w okresie pooperacyjnym.

### SUMMARY

**Background.** The aim of this study was to examine the circulating IL-6 in patients after orthopedic surgery, and the correlation between IL-6, body temperature and the level of postoperative pain.

**Material and methods.** We studied 27 patients undergoing orthopedic hip arthroplasty, including 14 with osteoarthritis and 13 with rheumatoid arthritis. The local medical ethics committee approved the study, and all patients signed informed consent upon being enrolled. All patients received spinal anesthesia. Samples were collected just before and at 24, 48, and 72 hours after surgery; at the same time, body temperature and reported pain were monitored.

**Results.** Plasma IL-6 levels showed a decrease after surgery. This suggests some influence of plasma cytokines on the possible beneficial effects of regional anesthesia on the clinical course after surgery. The level of IL-6 was associated with body temperature and pain in patients after operation.

**Conclusions.** The plasma concentration of IL-6 is a significant factor affecting body temperature and pain after surgery in patients who have undergone hip arthroplasty.

Liczba słów/Word count: 3713

Tabele/Tables: 0

Ryciny/Figures: 6

Piśmiennictwo/References: 31

Adres do korespondencji / Address for correspondence

dr n. med. Barbara Lisowska

Klinika Reumoortopedii, Instytut Reumatologii im. prof. dr hab. med. Eleonory Reicher  
02-637 Warszawa, ul. Spartańska 1, tel./fax: (0-22) 844-87-24, e-mail: lisowski@alpha.sggw.waw.pl

Otrzymano / Received

25.04.2006 r.

Zaakceptowano / Accepted

12.08.2006 r.

## WSTĘP

Uszkodzenie tkanek spowodowane zabiegiem operacyjnym daje początek kaskadzie procesów zapalnych. W okolicy uszkodzonych tkanek gromadzą się komórki układu immunologicznego, z których uwolnione cytokiny uczestniczą w odpowiedzi zapalnej i stanowią ważny element łączący układ immunologiczny z neurohormonalnym, co w konsekwencji może zmieniać aktywność przewodzenia bodźców i modulować rozpoczęty proces nocyciepcji.

Interleukina-6 (IL-6) jest polipeptydem produkowanym przez monocyty, komórki śródbłonka, fibroblasty i limfocyty T, zaliczonym do mediatorów zapalenia. Działanie IL-6 przejawia się głównie w stymulacji komórek wątroby do syntezy białek ostrej fazy, ponadto ma wpływ na termoregulację (wystąpienie gorączki) i katabolizm.

Opisywany wzrost stężenia IL-6 w surowicy w odpowiedzi na uraz operacyjny jest powiązany z wielkością urazu zależną od rozległości operacji, techniki operacyjnej i obecności powikłań pooperacyjnych [1, 2,3,4]. Z opisanych uwarunkowań wpływających na wzrost IL-6 rozległość zabiegu ma istotne znaczenie, natomiast wystąpienie powikłań nie zawsze znajduje swoje odbicie w zmianach stężenia IL-6 [5,6].

Zastosowane znieczulenie ma również swój udział w modyfikacji odpowiedzi zapalnej na stres operacyjny [7,8], chociaż jak wykazały przeprowadzone na ochotnikach badania, samo znieczulenie, zarówno ogólne jak i regionalne, ma niewielki i przemijający wpływ na układ immunologiczny [9]. Nie mniej jednak połączenie reakcji na stres operacyjny z działaniem środków podawanych podczas znieczulenia ogólnego zostało uznane za czynnik odpowiedzialny za pooperacyjną supresję immunologiczną [10,11], charakteryzująca się zaburzeniami funkcji limfocytów T i obniżeniem syntezy IL-2 i IFN- $\gamma$  [6]. W tym aspekcie korzystny wpływ znieczulenia przewodowego może wynikać z możliwości uniknięcia podaży leków związanych ze znieczuleniem ogólnym. Należy jednak podkreślić, że znieczulenie regionalne (zewnątrzoponowe) nie ma większego wpływu na odpowiedź zapalną i odpornościową. Natomiast przez skuteczną blokadę przewodnictwa włókien aferentnych znieczulenie regionalne hamuje hormonalną odpowiedź stresową i poprawia metabolizm protein [12,13].

Obserwowane w okresie pooperacyjnym zahamowanie odpowiedzi immunologicznej może mieć decydujące znaczenie dla jego przebiegu. Dotyczy to przede wszystkim chorych z zaburzeniami układu immunologicznego związanymi z chorobami o podłożu autoimmunologicznym, do których należy reumatoidalne zapalenie stawów (RZS).

Celem przeprowadzonych badań była ocena stężenia wybranych cytokin w okresie pooperacyjnym w dwóch grupach chorych, z RZS i chorobą zwyrodnieniową stawów (ChZS). Badanie zostało zaakceptowane przez Komisję Etyczną Instytutu Reumatologii w Warszawie. Pacjenci zgodę na udział w badaniach potwierdzali pisemnie.

## MATERIAŁ I METODY

Badaniem objęto 14 chorych z ChZS (grupa 1G) i 13 chorych z RZS (grupa 2G), u których w trybie planowym wykonano operacje wszczępienia endoprotezy stawu biodrowego.

U wszystkich chorych zastosowano znieczulenie podpajęczynówkowe z użyciem Marcainy heavy spinal w ilości 3,5-4,0 ml (17,5-20,0 mg). W czasie operacji chorzy mieli standardowo monitorowe parametry krążenia i oddychania. Po operacji byli przewożeni do oddziału opieki pooperacyjnej, gdzie przez następne 24 godziny kontynuowano monitorowanie parametrów krążeniowo-oddechowych, diurezę oraz podaż i utratę krwi. Badane parametry: temperaturę ciała (mierzoną pod pachą), stopień natężenia bólu oraz stężenie IL-6 (w obu grupach) i IL-1 w surowicy, oznaczano w następujących fazach leczenia:

- przed operacją, w celu uzyskania parametrów wyjściowych,
- w okresie pooperacyjnym w 24., 48. i 72. godzinie po operacji.

Stężenie IL-6 w surowicy pobranej krwi oznaczano przy użyciu testu ELISA (enzym-linked immunosorbent assay).

Leczenie przeciwbólowe prowadzone było z zastosowaniem morfiny, którą podawano s. c. w dawce 0,1-0,2 mg/kg co 4-6 godzin. Stopień natężenia bólu oceniano za pomocą 6. punktowej Numerycznej Skali Bólu (NSB), którą pacjenci posługiwali się przy opisywaniu natężenia odczuwanego bólu, przypisując odpowiednią ilość punktów swoim bólowym odczuciom.

W Numerycznej Skali Bólu wyróżniono następujące stany bólowe i związane z nimi oceny:

- 0 – brak bólu,
- 1 – słaby ból,
- 2 – ból o średnim nasileniu,
- 3 – silny ból,
- 4 – bardzo silny ból,
- 5 – ból nie do zniesienia.

Otrzymane wyniki badań opracowano metodami analizy statystycznej wykorzystując w tym celu standardowy program komputerowy Statgraphics v. 4.1.

## OMÓWIENIE WYNIKÓW

W badaniach brało udział 27. pacjentów, których średnia wieku wynosiła 57 lat.

W badanych grupach przeważały kobiety, których udział stanowił 76%. U pacjentów z RZS średni czas trwania choroby wynosił 14 lat.

Temperaturę ciała mierzono z dokładnością 0,1°C, przy czym, aby zmniejszyć liczbę poziomów temperatury przyjęto 5 klas dla tego czynnika. Środki klas są stopniowane co 0,5°C i mieszczą w zakresie 36,0-38,0°C.

Stwierdzono, że w obu grupach u prawie 70% pacjentów średnia temperatura ciała zawierała się w przedziale 36,5-37,0°C.

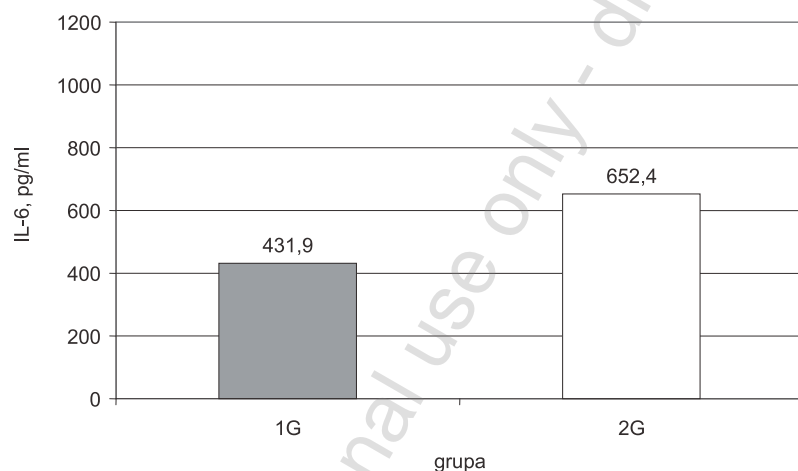
Średnie stężenie IL-6 w surowicy było znacząco wyższe u chorych RZS niż u pacjentów z ChZS (Ryc. 1)

i czynnik grupy był statystycznie istotny (przy przyjętym poziomie istotności  $p=0,05$ ).

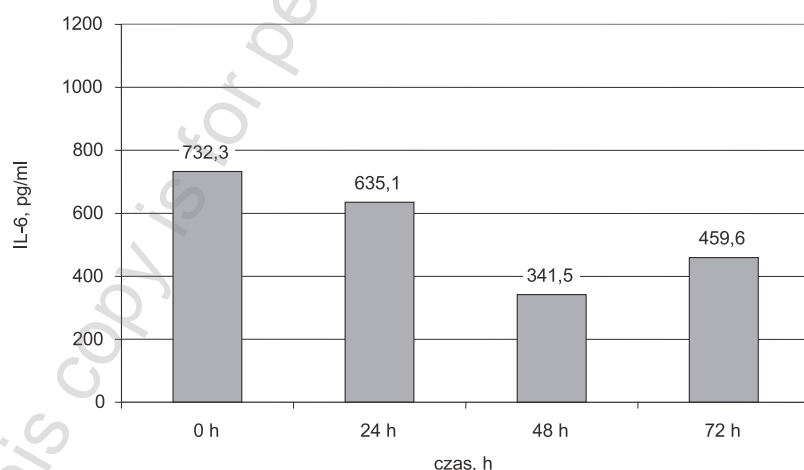
W obu grupach stwierdzono spadek średniego stężenia IL-6 w czasie, a najwyższe wartości były oznaczone przed operacją (Ryc. 2). Największy spadek stężenia IL-6 zauważalny jest między 24. a 48. godziną po operacji, po czym średnie stężenie interleukiny nieznacznie wzrasta.

Powyżej średniej temperatury ciała 36,5°C zauważono korelację pomiędzy stężeniem IL-6 a temperaturą i najwyższe wartości średniego stężenia IL-6 wystąpiły w temperaturze 38°C (Ryc. 3). Przedstawione różnice IL-6 dla czynnika temperatury są na granicy istotności statystycznej (obliczony poziom istotności  $p=0,08$ ).

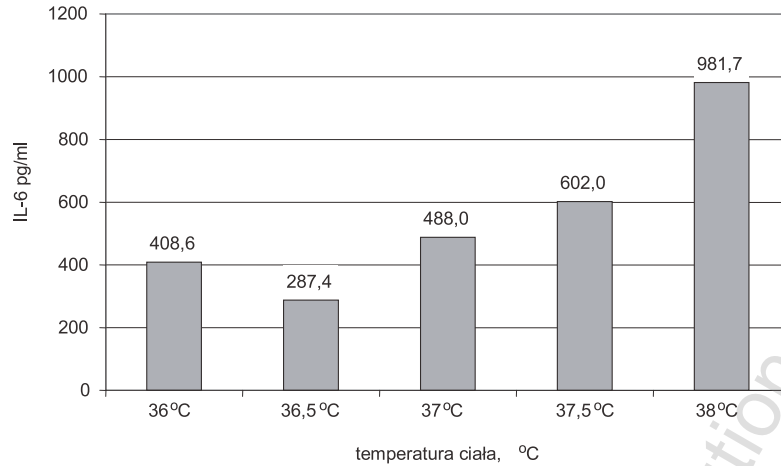
Stwierdzono statystycznie istotną zależność pomiędzy średnimi wartościami stężenia IL-6 a natężeniem bólu (Ryc. 4). Zależność tę potwierdzono dla obu



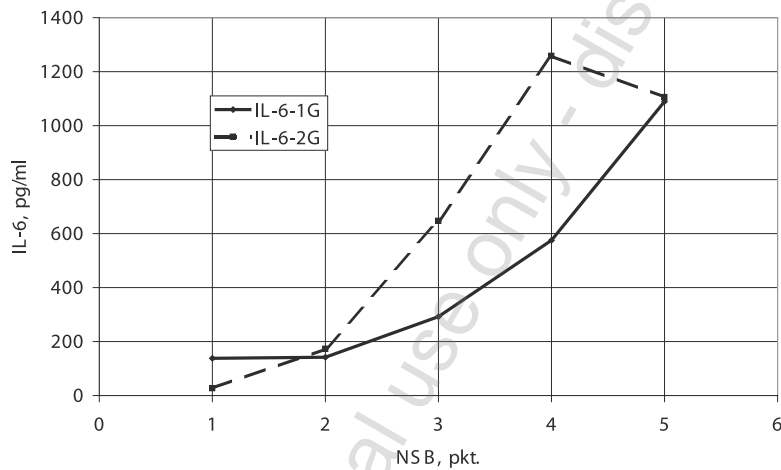
Ryc. 1. Wykresy porównawcze średnich wartości stężenia IL-6 dla obu grup pacjentów  
Fig. 1. Comparison of the mean values of IL-6 levels in patients from groups 1G and 2G



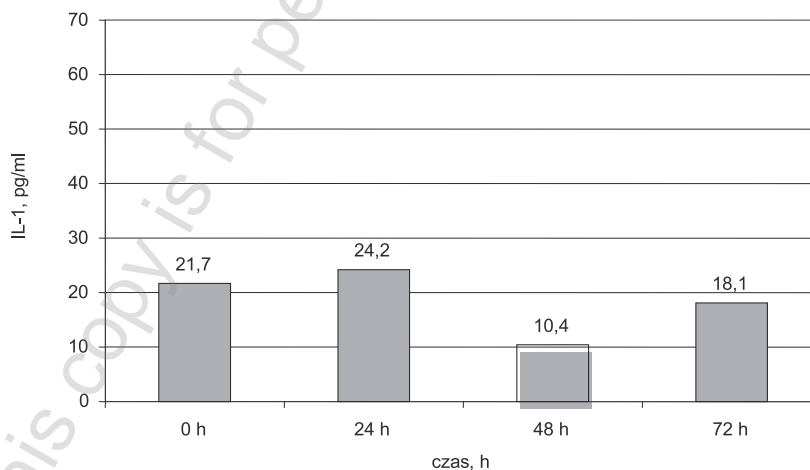
Ryc. 2. Średnie stężenie IL-6 w surowicy u pacjentów obu grup w zależności od czasu  
Fig. 2. Changes in the plasma concentration of IL-6 in the entire study population at the experimental measurement points



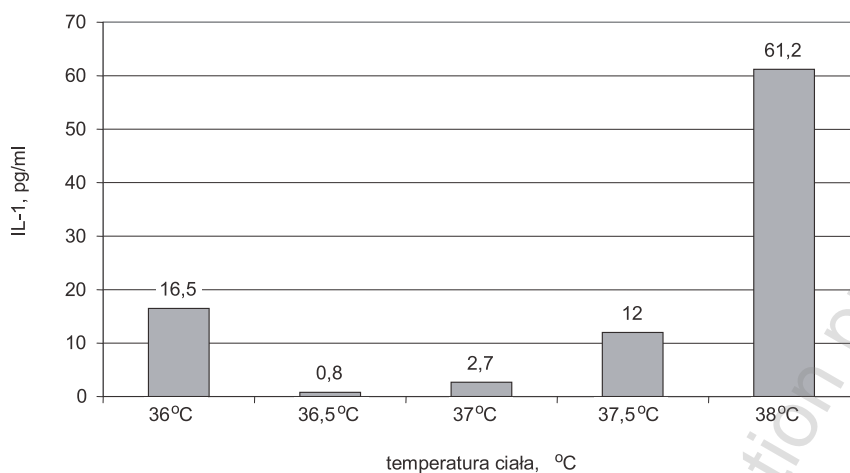
Ryc. 3. Średnie stężenie IL-6 w surowicy u pacjentów obu grup w zależności od temperatury ciała  
Fig. 3. Changes in the plasma concentration of IL-6 in the entire study population according to body temperature



Ryc. 4. Przebieg zmian średniego stężenia IL-6 w surowicy w powiązaniu z wielkością natężenia bólu dla pacjentów z grupy 1G (ChZS) i 2G (RZS)  
Fig. 4. The course of changes in the plasma concentration of IL-6 in both groups of patients plotted against pain score



Ryc. 5. Średnie stężenie IL-1 w surowicy u pacjentów obu grup w zależności od czasu  
Fig. 5. The time course of the mean values of IL-1 in plasma in the entire study population



Ryc. 6. Średnie stężenie IL-1 w surowicy u pacjentów obu grup w zależności od temperatury ciała

Fig. 6. Mean plasma concentration of IL-1 in the entire study population according to body temperature

grup, jak i przy rozpatrywaniu uzyskanych wyników osobno dla każdej grupy. Pacjenci z wysokim stężeniem IL-6 w surowicy przedstawiali natężenie odczuwanego bólu wyżej na skali NSB.

Stężenie IL-1 było oceniane tylko u pacjentów z grupy 1G. Nadające się do interpretacji wyniki uzyskano u 3. pacjentów. Można zauważyć, że średnie wartości stężenia IL-1 maleją wraz z upływem czasu po operacji (Ryc. 5) i zwiększają się wraz z temperaturą ciała (Ryc. 6). Otrzymane wyniki należy traktować jako wstępne i wymagające dalszego potwierdzenia badaniami empirycznymi na większej grupie pacjentów.

## DYSKUSJA

Oceniając średnie stężenie IL-6 w surowicy (Ryc. 1) można zauważyć, że u pacjentów z RZS (grupa 2G) stężenie tego parametru było istotnie wyższe (652,4 pg/ml) niż u pacjentów z ChZS (431,9 pg/ml), przy przyjętym poziomie istotności  $p=0,05$ , co zresztą potwierdzają doniesienia innych autorów [14,15]. Występowanie reumatoidalnego zapalenia stawów, którego średni czas trwania u badanych pacjentów wynosił 14 lat uznano za główną przyczynę różnicy w stężeniu IL-6 między wyróżnionymi grupami. W innych parametrach (wiek pacjentów, czas operacji, ilość utraczonej i przetoczzonej krwi) nie zauważono istotnych różnic między obydwoimi grupami.

Średnio pacjenci otrzymali 643 ml (grupa 1G) i 577 ml (grupa 2G) krwi (koncentrat krwinek czerwonych, KKCz), która była podawana w pierwszych 24. godzinach po operacji.

W czasie operacji podawano KKCz u 9. chorych (4. z grupy 1G i 5. z grupy 2G) w ilości 300 ml każdemu. Uwzględniając poszczególnych pacjentów zauwa-

żono, że w grupie 1G tylko w jednym wypadku podaż krwi (900 ml) i plazmy (300) zbiega się ze znaczącym spadkiem stężenia IL-6 po operacji. Natomiast w grupie 2G u pacjenta, któremu przetoczono 1200 ml krwi (plazmy nie otrzymał) zauważono nieznaczne obniżenie wartości stężenia IL-6 po operacji. Obniżenie stężenia IL-6, korelujące z przetoczeniem więcej niż 650 ml krwi, może być zatem efektem supresyjnego wpływu transfuzji na układ immunologiczny lub wynikać z samej podaży krwi powodującej spadek stężenia uwolnionych wcześniej cytokin.

Potwierdzenie faktu, że podaż krwi miała istotny wpływ na obniżenie stężenia IL-6 wymaga dalszych obserwacji.

Stwierdzony w naszych badaniach spadek stężenia IL-6 u chorych w okresie pooperacyjnym (Ryc. 2) może mieć zarówno związek z niewielkim stopniem nasilenia odpowiedzi immunologiczno-zapalnej, jak i z zastosowanym znieczuleniem regionalnym (podpażęczynówkowym) lub obie przedstawione przyczyny są ze sobą powiązane, to znaczy znieczulenie podpażęczynówkowe zahamowało systemową odpowiedź zapalną. Uważamy, że stosowane przedoperacyjnie NLPZ nie miały istotnego znaczenia na poziom stężenia IL-6 w surowicy, co znajduje potwierdzenie w opisanych przez Havemose-Poulsen i wsp. badaniach [16].

Zaliczając endoplastykę stawu biodrowego do dużych operacji ortopedycznych, co przekłada się na wielkość urazu operacyjnego i związane z nim zmiany w stężeniu IL-6 uzyskane przez nas wyniki skłaniają do zastanowienia, gdyż zależność między wielkością pooperacyjnego stężenia IL-6 a rodzajem i rozległością zabiegu operacyjnego została potwierdzona [17].

Przedstawione przez Baxevanisa i wsp. wyniki wskazują na związek między stężeniem cytokin a wiel-

kością urazu operacyjnego [18]. W przeprowadzonych badaniach wykazano znaczący wzrost stężenia IL-6 u pacjentów po dużych operacjach onkologicznych w porównaniu do pacjentów, u których wykonano zaliczane do małych zabiegi operacyjne (cholecystektomia, gastroenterostomia). W powyższych badaniach, co należy podkreślić, zastosowano do różnych pod względem rozległości urazu operacji znieczulenie ogólne. Badania prowadzone przez Naito i wsp. nie potwierdziły wpływu znieczulenia regionalnego na poziom IL-6 [19]. Autorzy nie wykazali zmian w stężeniu IL-6 w surowicy pacjentów w pierwszych godzinach i kolejnych dobach po operacjach (endoplastyka stawu biodrowego) wykonanych w połączonym znieczuleniu ogólnym z zewnątrzoponowym.

Uzyskane przez Moora i wsp. wyniki przedstawiają podobny wpływ samego znieczulenia ogólnego i połączonego ze znieczuleniem zewnątrzoponowym na stężenie IL-6 u pacjentek po operacjach ginekologicznych [20]. Nie mniej jednak, chore, u których zastosowano znieczulenie zewnątrzoponowe miały po operacji mniejsze stężenie kortyzolu w surowicy, co można tłumaczyć osłabieniem odpowiedzi stresowej przez blokadę przewodnictwa nerwowego.

Obniżenie stężenia IL-6 u pacjentów po operacjach brzusznych wykazano w badaniach Schulze i wsp. [21]. Zdaniem autorów uzyskany spadek stężenia IL-6 w okresie pooperacyjnym należy w pierwszej kolejności tłumaczyć supresyjnym działaniem podawanego prednisonu (30 mg/kg) i indometacyny, natomiast rodzaj zastosowanego znieczulenia (zewnątrzoponowe i podpajęczynówkowe) nie wydawał się mieć istotnego wpływu, chociaż nie można wykluczyć jego znaczenia.

Oceniano również wpływ samego znieczulenia ogólnego na poziom IL-6 w grupach pacjentów z RZS i ChZS. U pacjentów z RZS ekspozycja na zastosowane anestetyki wziewne i dożylnie spowodowała spadek stężenia IL-6 w surowicy, w przeciwieństwie do pacjentów z ChZS, u których stężenie IL-6 nie uległo zmianie. Autorzy tłumaczą uzyskany spadek stężenia zahamowaniem reakcji stresowej przez znieczulenie ogólne oraz uważają, że wyjaśnienie braku wpływu tego znieczulenia na stężenie IL-6 u pacjentów z ChZS wymaga dalszych badań [22].

Ustalony czas, w którym pobieraliśmy krew mógł być następną, po zastosowanym znieczuleniu, przyczyną otrzymanych przez nas odmiennych wyników.

Przykładowo, w badaniach Hagevold i wsp. krew do oznaczenia stężenia IL-6 pobierano wcześniej, tzn. 4 godziny po operacji, co mogło decydować o otrzymanym wyniku [23]. W badaniach prowadzonych przez Hashimoto i wsp. wykazano wzrost stężenia IL-6 w pierwszym dniu po operacji (częstotliwość ozna-

czeń była podobna) [17]. Różnicą w tych badaniach był jednak wiek pacjentów, który wynosił powyżej 80. roku życia, podczas gdy średni wiek ocenianych przez nas pacjentów wynosił 57 lat. Różnicę stanowiły również zastosowane metody znieczulenia. W obu omawianych pracach zastosowano znieczulenie regionalne (podpajęczynówkowe i zewnątrzoponowe) oraz ogólne, podczas gdy w naszych badaniach wszyscy pacjenci mieli wykonane operacje w znieczuleniu podpajęczynówkowym [23,17].

Występowanie podwyższonej temperatury ciała w okresie pooperacyjnym należy uznać za element fizjologicznej odpowiedzi ustroju na uraz, jakim jest operacja. U 70% pacjentów stwierdzono średnią temperaturę w zakresie 36,5-37,0°C, co może być tłumaczone brakiem infekcji oraz niewielkim nasileniem odpowiedzi zapalnej. Należy jednak podkreślić, że u badanych pacjentów zauważono wyraźną zależność pomiędzy stężeniem IL-6 a temperaturą powyżej 37,0°C (Ryc. 3).

Korelacje między stężeniem IL-6 w surowicy a gorączką zostały również odnotowane przez innych autorów, co potwierdza, że IL-6 jest jednym z czynników podwyższających temperaturę ciała [24]. W pracy Andresa i wsp. wykazano znaczący wzrost stężenia IL-6 przy wzroście temperatury powyżej 38,5°C [25].

W badaniach przeprowadzonych przez Shawa i wsp. średnie wartości temperatury były powyżej 37,5°C w dniu operacji, a w kolejnych dobach przekraczały 38°C [26]. Wykluczenie możliwości infekcji przemawiało za zwiększonym nasileniem procesu zapalnego, a przedstawione wnioski nie potwierdziły istotnego wpływu rodzaju znieczulenia (ogólne i zewnątrzoponowe) na wielkość temperatury ciała u pacjentów po operacjach.

Na uwagę zasługują wyniki wykazujące istotną zależność między pooperacyjnym stężeniem IL-6 w surowicy a natężeniem bólu opisanym w 6 punktowej skali (Ryc. 4). Szczególnie u chorych z grupy 1G wyraźnie został zaznaczony wzrost stężenia IL-6 przy rosnącym natężeniu bólu. Najwyższe wartości IL-6 występowały dla punktu 5, co jest równoznaczne z bólem nie do zniesienia (Ryc. 4).

U chorych z grupy 2G najwyższe wartości stężenia IL-6 były dla punktu 4, co należało rozumieć jako bardzo silny ból.

Wyzwolone w odpowiedzi na uraz mediatory tkankowe zmieniają potencjał obwodowych neuronów, co daje początek procesowi nocycepcji. Uwalniane z komórek immunologicznych substancje mają swój udział w patogenezie bólu przez wpływ na pobudzenie nerwowe. Ich znacząca rola w przekazywaniu informacji nocyceptywnej związana jest z wpływem na proces przetwarzania, przewodzenia i modulacji bodźców.

Uszkodzenie nerwów obwodowych powoduje nagromadzenie makrofaów, fibroblastów, komórek dendrycznych i śródbłonna w miejscu urazu. Uwolnione przez te komórki cytokiny są mediatorami reakcji zapalnych i immunologicznych, ponadto w miejscu uszkodzenia zwiększa się ilość receptorów dla IL-6. Cytokiny zostały zidentyfikowane na nerwach obwodowych i w rdzeniu kręgowym, gdzie ich wpływ na przewodnictwo dotyczy również nocyciepcji [27]. W zmienionych urazem włóknach nerwowych następuje zmiana ekspresji genów, co prowadzi do uwolnienia neurotransmiterów bólu w rdzeniu kręgowym. Neurony i komórki gleju mają zdolność syntezy cytokin i odwrotnie komórki gleju mogą być stymulowane przez cytokiny (IL-1, TNF $\alpha$ ) uwalniane z przechodzących do ośrodkowego układu nerwowego limfocytów [28].

Jak wykazały badania na zwierzętach, nagromadzone wokół uszkodzonego nerwu cytokiny (IL-1 i TNF) zmieniają aktywność nerwowych kanałów jonowych, co w konsekwencji powoduje obniżenie progu pobudliwości i wzmocnienie wrażliwości zakończeń nerwowych. Podanie IL-1 w okolicy nerwu skutkowało zwiększeniem jego wrażliwości na bodźce nocycieptywne [29]. Nie stwierdzono natomiast zależności między stężeniem IL-6 w surowicy a wrażliwością na ból w prowadzonych na zwierzętach badaniach [30]. Skoro więc podanie egzogennych prozapalnych cytokin przyczyniało się do nasilenia bólu, należy przypuszczać, że podanie środków blokujących receptory dla tych cytokin, spowoduje jego osłabienie [31].

Przedstawione wyniki badań mogą sugerować znaczącą rolę IL-6 w fizjologii bólu oraz jej istotne powiązanie z procesem nocyciepcji, zwłaszcza w obecności reakcji zapalnej. Sądzymy, że dokładniejsze wyjaśnienie zależności wymaga dalszych badań.

Na aktualnym etapie badań można jedynie stwierdzić, że stężenie IL-1 w surowicy po operacji ulegało obniżeniu i wzrostowi, podobnie jak stężenie IL-6 oznaczone w tych samych odstępach czasowych (Ryc. 5) oraz, że występuje wyraźna korelacja pomiędzy stężeniem IL-1 a temperaturą ciała w zakresie 37,5-38°C (Ryc. 6).

## WNIOSKI

1. Stwierdzony spadek stężenia IL-6 w surowicy u chorych w okresie pooperacyjnym może być związany z niewielkim stopniem nasilenia odpowiedzi immunologiczno-zapalnej na uraz, co może być efektem zastosowania znieczulenia regionalnego.
2. Stężenie IL-6 jest znaczącym czynnikiem wpływającym na temperaturę ciała w okresie pooperacyjnym.
3. Wykazano istotną zależność między stężeniem IL-6 w surowicy a natężeniem bólu w okresie pooperacyjnym.

## PIŚMIENNICTWO

1. Baigrie RJ, Lamont PM, Kwiatkowski D. et al. Systemic cytokine response after major surgery. *Br J Surg* 1992; 79: 757-760.
2. Cruickshank AM, Freser WD, Burns HJG. et al. Response of serum interleukin-6 in patients undergoing elective surgery of varying severity. *Clinical Science* 1990; 79: 161-5.
3. Parry-Billings M, Baigrie RJ, Lamont PM. et al. Effects of major and minor surgery on plasma glutamine and cytokine levels. *Arch Surg* 1992; 127: 1237-1240.
4. Joris J, Cigarini I, Legrand M. et al. Metabolic and respiratory changes after cholecystectomy performed via laparotomy or laparoscopy. *Br J Anaesth* 1992; 69: 341-345.
5. Kragstbejerg P, Holmberg H, Vikerfors T. Serum concentrations of interleukin-6, tumour necrosis factor- $\alpha$ , and C-reactive protein in patients undergoing major operations. *Eur J Surg* 1995; 161: 17-22.
6. Sheeran P, Hall GM. Cytokines in anaesthesia. *Br J Anaesth* 1997; 78: 201-219.
7. Crozier TA, Muller JE, Quittat D. et al. Effect of anaesthesia on the cytokine response to abdominal surgery. *Br J Anaesth* 1994; 72: 280-285.
8. Brand JM, Schmucker P, Breidhardt T. et al. Upregulation of IFN-gamma and soluble interleukin-2 receptor release and altered serum cortisol and prolactin concentration during general anaesthesia. *J Interferon Cytokine Res* 2001; 21 (10): 793-796.
9. Propio MA, Rassias AJ, DeLeo JA. et al. The in vivo effects of general and epidural anaesthesia on human immune function. *Anesth Analg* 2001; 93 (2): 460-5.
10. Stevenson GW, Hall SC, Rudnick S. et al. The effect of anaesthetic agents on the human immune response. *Anesthesiology* 1990; 72: 542-52.
11. Schneemilch CE, Ittenson A, Ansoerge S. et al. Effect of 2 anesthetic techniques on the postoperative proinflammatory and anti-inflammatory cytokine response and cellular immune function to minor surgery. *Clin Anesth* 2005; 17 (7): 517-27.
12. Kehlet H. Manipulation of the metabolic response in clinical practice. *Word-J-Surg* 2000; 24 (6) 690: 82-88.
13. Masataka Y, Yoshitaro I, Satoshi M. et al. The effects of epidural block on the distribution of lymphocyte subsets and natural-killer cell activity in patients with and without pain. *Anesth Analg* 2001; 92: 463-9.
14. Sierakowski S, Bernacka K, Lachowicz M. i wsp. Stężenie IL-6 i TNF $\alpha$  w surowicy pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów w czasie przebiegu choroby. *Reumatologia* 1996; 24 (2-3): 184-190.
15. Klimiuk AP, Sierakowski S. Cytokiny w reumatoidalnym zapaleniu stawów. I Cytokiny prozapalne. *Pol Merk Lek* 2001; 66: 501-513.
16. Havemose-Poulsen A, Sorensen LK, Stoltze K. et al. Cytokine profiles in peripheral blood and whole blood cell cultures associated with aggressive periodontitis, juvenile idiopathic arthritis and rheumatoid arthritis. *J Periodontol* 2005; 76: 2276-2285.
17. Hashimoto T, Hiruta H, Yamada Y. et al. Changes in cytokines during perioperative period of hip arthroplasty in patients older than 80 years of age. *Masui* 2003; 52 (11): 1214-7.
18. Baxevanis CN, Papilas K, Dedoussis G. et al. Abnormal cytokine serum level correlate with impaired cellular immune

- responses after surgery. *Clin Immunol Immunopath* 1994; 71: 82-88.
19. Naito Y, Tamai S, Shingu K. Responses of plasma adrenocorticotropic hormone, cortisol and cytokines during and after upper abdominal surgery. *Anesth* 1992; 77: 426-31.
  20. Moore CM, Desborough JP, Powell H. et al. Effects of extradural anaesthesia on interleukin-6 and acute phase response to surgery. *Br J Anaesth* 1994; 72 (3): 272-9.
  21. Schule S, Sommer P, Bigler D. et al. Effect of prednisolone, epidural analgesia and indomethacine systemic response after colonic surgery. *Archives of Surgery* 1992; 127: 325-31.
  22. Tanno M, Nakajima A, Ishiwata T. et al. Effect of general anesthesia on the abnormal immune response in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2004; 22: 727-32.
  23. Hagevold HE, Lyberg T, Kahler H. et al. Changes in plasma IL-1 beta, TNF alpha and IL-6 after total hip replacement surgery in general or regional anaesthesia. *Cytokine* 2000; 12 (7): 1156-9.
  24. Miyawaki T, Maeda S, Koyama Y. Elevation of plasma interleukin is involved in postoperative fever following major oral and maxillofacial surgery. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1998; 85: 146-52.
  25. Andres BM, Taub DD, Gurkan I. et al. Postoperative fever after total knee arthroplasty. The role of cytokines. *Clinical Orthopedics And Related Research* 2000; 415: 221-231.
  26. Shaw JA, Chung R. Febrile response after knee and hip arthroplasty. *Clin Orthopedics And Related Research*; 367, 181-9.
  27. De Jongh RF., Vissers KC., Meert TF. i wsp. The role of interleukine-6 in nociception and pain. *Anesth Analg* 2003; 96 (4): 1096-103.
  28. Wordliczek J, Szczepanik AM, Wnęk J. Rola cytokin w procesie nocycepcji. *Ból* 2002; 3(1): 7-11.
  29. Watkins LR., Maier SF. Beyond neurons: Evidence that immune and glial cells contribute to pathological pain states. *Physiol. Rev* 2002; 82: 981-1011.
  30. Członkowski A, Stein C, Herz A. Peripheral mechanism of opioid antinociception in inflammation: involvement of cytokines. *Eur J Pharmacol* 1993; 242: 229-35.
  31. Wieseler-Frank J, Maier SF, Watkins LR. Central proinflammatory cytokines and pain enhancement. *Neurosignals* 2005; 14 (4): 166-74.

