

**Tomasz Marjański**

Wpływ rodzaju intubacji dotchawiczej  
i metody wentylacji na dynamikę zmian parametrów stresu  
oksydacyjnego  
i przebieg kliniczny  
u chorych po wycięciu mięszu płuca

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych

**Katedra i Klinika Chirurgii Klatki Piersiowej  
Akademii Medycznej w Gdańsku**

**Promotor: Dr hab. Witold Rzyman**

GDAŃSK 2008

**Tomasz Marjański**

**THE INFLUENCE OF INTUBATION TYPE AND  
VENTILATION MODE ON CHANGES IN OXIDATIVE  
STRESS PARAMETERS AND POSTOPERATIVE COURSE  
IN PATIENTS AFTER PULMONARY RESECTIONS**

Doctoral thesis

**Department of Thoracic Surgery  
Medical University of Gdansk**

**Promotor: Witold Rzyman MD PhD**

GDAŃSK 2008

*Aby poznać to, czego nie znasz –  
musisz iść drogami niewiedzy.  
Aby osiąść to, czego nie posiadasz –  
musisz iść drogami wyrzeczeń.  
Aby być tym, kim jeszcze się nie stałeś –  
musisz iść drogą, na której Cię nie ma.*

Thomas Stearns Eliot



# SPIS TREŚCI

Indeks skrótów	strona
1. Wstęp	8
1.1. Wprowadzenie	8
1.2. Rys historyczny	9
1.2.1. Rys historyczny chirurgicznego leczenia raka płuca	9
1.2.2. Rys historyczny zabezpieczenia drożności dróg oddechowych	10
1.3. Chirurgiczne leczenie raka płuca	12
1.4. Zabezpieczenie drożności dróg oddechowych w trakcie resekcji mięszu płuca	14
1.4.1. Rurki intubacyjne o podwójnym świetle	15
1.4.2. Blokery oskrzelowe	18
1.4.3. Dooskrzelowa intubacja rurką dotchawiczą	22
1.5. Mechanizm urazu o charakterze niedokrwienia i reperfuzji	23
1.5.1. Fizjologia wentylacji jednego płuca	23
1.5.2. Rozprężenie – reperfuzja. Niedokrwienie – reperfuzja	26
1.6. Właściwości reaktywnych form tlenu	29
1.6.1. Powstawanie, właściwości i działanie uszkadzające reaktywnych form tlenu	30
1.6.2. Obrona przed reaktywnymi formami tlenu	33
1.7. Powikłania po zabiegach resekcji mięszu płuca	33
2. Cele pracy	37
3. Materiał i metody	38
3.1. Protokół badania	38
3.2. Metody laboratoryjne	43
3.2.1. Oznaczanie poziomu białka	43
3.2.2. Oznaczanie grup sulfhydrylowych białek	43
3.2.3. Oznaczanie grup karbonylowych białek	44
3.2.4. Oznaczanie dialdehydu malonowego	44
3.3. Analiza statystyczna	44
4. Wyniki	46
4.1. Charakterystyka kliniczna	46
4.1.1. Charakterystyka kliniczna chorych	46
4.1.2. Charakterystyka kliniczna chorych w ramionach badania	50
4.1.2.1. Znieczulenie	52
4.1.2.2. Zabieg operacyjny	53
4.1.2.3. Stopień zaawansowania i typ histologiczny	54
4.2. Dynamika zmian stresu oksydacyjnego	55
4.3. Pooperacyjny przebieg kliniczny	66
5. Dyskusja	71
6. Wnioski	77
7. Streszczenie	78
8. Piśmiennictwo	81

## INDEKS SKRÓTÓW

<b>ALI</b>	<i>(ang. acute lung injury)</i> ostre uszkodzenie płuc
<b>AMP</b>	adenozynomonofosforan
<b>ARDS</b>	<i>(ang. adult respiratory distress syndrome)</i> zespół ostrych zaburzeń oddechowych
<b>ASA</b>	<i>(ang. American Society of Anesthesiologists)</i> Amerykańskie Towarzystwo Anestezjologów
<b>ATP</b>	adenozynotrifosforan
<b>BMI</b>	<i>(ang. Body Mass Index)</i> indeks masy ciała
<b>CPAP</b>	<i>(ang. continued positive airway pressure)</i> ciągłe dodatnie ciśnienie oddechowe w drogach oddechowych
<b>EDTA</b>	etylenodiaminotetraoctan
<b>FEV1</b>	<i>(ang. forced expiratory volume in 1 second)</i> natężona pojemność pierwszosekundowa
<b>FEV1%</b>	stosunek zmierzonej i oczekiwanej natężonej pojemności pierwszosekundowej
<b>FVC</b>	<i>(ang. Forced Vital Capacity)</i> natężona pojemność życiowa
<b>FVC%</b>	stosunek zmierzonej i oczekiwanej natężonej pojemności życiowej
<b>HFJV</b>	<i>(ang. high-frequency jet ventilation)</i> wentylacja wysokimi częstotliwościami „jet”
<b>HPV</b>	<i>(ang. hypoxic pulmonary vasoconstriction)</i> hipoksyczny skurcz naczyń płucnych
<b>IRI</b>	<i>(ang. ischemia – reperfusion injury)</i> uraz niedokrwienie-reperfuzja
<b>LH</b>	wielonienasycony kwas tłuszczowy
<b>L•</b>	rodnik alkilowy
<b>LDL</b>	<i>(ang. low density lipoproteins)</i> lipoproteiny o małej gęstości
<b>LO•</b>	rodnik alkoksylowy
<b>LOO•</b>	rodnik nadtlenkowy
<b>ROS</b>	<i>(ang. reactive oxygen species)</i> reaktywne formy tlenu
<b>RPE</b>	<i>(ang. reexpansion pulmonary edema)</i> obrzęk związany z rozprężeniem
<b>MCP-1</b>	<i>(ang. monocyte chemoattractant protein 1)</i> białko pobudzające monocyty
<b>MDA</b>	dialdehyd malonowy
<b>NDRP</b>	niedrobnokomórkowy rak płuca
<b>NYHA</b>	<i>(ang. New York Heart Association)</i> Nowojorskie Towarzystwo Chorób Serca
<b>PaCO<sub>2</sub></b>	ciśnienie parcjalne dwutlenku węgla we krwi tętniczej
<b>PAO<sub>2</sub></b>	pęcherzykowe ciśnienie parcjalne tlenu
<b>PaO<sub>2</sub></b>	ciśnienie parcjalne tlenu we krwi tętniczej
<b>PS</b>	<i>(ang. performance status)</i> stopień sprawności
<b>TNM</b>	<i>(ang. Tumor Nodes Metastases)</i> guz, węzły, przerzuty odległe
<b>WHO</b>	<i>(ang. World Health Organization)</i> Światowa Organizacja Zdrowia
<b>VATS</b>	<i>(ang. Video-Assist Thoracic Surgery)</i> wideotorakoskopia

## BADANIE ZOSTAŁO WYKONANE WE WSPÓŁPRACY

- Klinika Chirurgii Klatki Piersiowej Akademickiego Centrum Klinicznego Akademii Medycznej w Gdańsku  
Kierownik: dr hab. Witold Rzyman,
- Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii Akademickiego Centrum Klinicznego Akademii Medycznej w Gdańsku  
Kierownik: prof. dr hab. Maria Wujtewicz,
- Zakład Chemii Medycznej Akademii Medycznej w Gdańsku  
Kierownik: Prof. dr hab. Michał Woźniak.

# 1. Wstęp

## 1.1 Wprowadzenie

Rak płuca jest najczęstszą przyczyną zgonu z powodu chorób nowotworowych zarówno w populacji mężczyzn jak i kobiet, zabijając rocznie 1,3 miliona ludzi. Leczenie chirurgiczne, polegające na wycięciu płata płuca, jest postępowaniem z wyboru we wczesnych stadiach choroby. Zabieg operacyjny wykonywany jest w znieczuleniu ogólnym. Anestezjolog w trakcie operacji ma za zadanie zabezpieczenie drożności dróg oddechowych i skuteczną wentylację operowanego narządu. Standardem postępowania anestezjologicznego jest rozdzielanie wentylacji płuc na okres resekcji. Zgodnie z prawem Eulera całkowita niedodma wyłączona płuca skutkuje znaczącym spadkiem przepływu krwi przez krążenie płucne. Rozdzielenie wentylacji płuc może być powodem powstania urazu o charakterze niedokrwienia – reperfuzji w pozostałym, niewentylowanym w czasie zabiegu płacie lub płatach płuca [1, 2, 3, 4].

Zwiększony wyrzut reaktywnych form tlenu uwalnianych do krążenia systemowego po reperfuzji jest jedną z wielu, lecz uważaną za bardzo istotną przemianą metaboliczną zachodzącą w okresie niedokrwienia. Istnieją dowody udziału reaktywnych form tlenu w patogenezie zaburzeń rytmu serca [3, 5, 6], choroby wieńcowej [7] chorób nowotworowych [8]. W trakcie resekcji mięszu płuca dochodzi do wzrostu poziomu stresu oksydacyjnego, a istotnym czynnikiem sprzyjającym nasileniu negatywnego działania reaktywnych form tlenu jest długotrwałe rozdzielanie wentylacji płuc w czasie lobektomii [2, 3]. Szczególnie wysoki poziom stresu oksydacyjnego obserwowano podczas pneumonektomii. Istnieją przesłanki pozwalające wiązać nasilony stres oksydacyjny występujący w trakcie lobektomii w warunkach rozdzielnej wentylacji z częstością występowania powikłań we wczesnym okresie pooperacyjnym [3].



## 1.2 Rys historyczny

### 1.2.1 Rys historyczny chirurgicznego leczenia raka płuca

Początki chirurgii klatki piersiowej są dobrze udokumentowane i dowodzą, że torakochirurgia była najwcześniejszą dziedziną chirurgiczną. Pierwszy zabieg wykonany był w znieczuleniu ogólnym, przebieg pooperacyjny był niepowikłany, a owoc tego zabiegu uczynił świat piękniejszym. *„Pan sprawił, że mężczyzna pogrążył się w głębokim śnie, i gdy spał, wyjął jedno z jego żeber, a miejsce to zappełnił ciałem. Po czym Pan Bóg z żebra, które wyjął z mężczyzny, zbudował niewiastę”* [9]. Niestety Autor nie udokumentował sposobu utrzymania drożności dróg oddechowych w trakcie trwania zabiegu.

W erze nowożytnej, historia chirurgii klatki piersiowej wiąże się nierozzerwalnie z chirurgicznym leczeniem gruźlicy płuc. Doświadczenia pozyskane przez Edmonda Claud Bourru'a w czasie wytwarzania odmy opłucnowej oraz wprowadzenie przez Jakoba Estlandera i Edouarda de Cerenville'a torakoplastyki [10], wraz z opracowaniem w 1875 przez Gottarda Büllau'a zasady drenażu opłucnowego stały się podwalinami anatomicznych resekcji w torakochirurgii. Pierwsze udane, wieloetapowe wycięcie płuca z powodu gruźlicy wykonał William Macewen w roku 1895 [11]. Pierwsza pneumonektomia wykonana z powodu raka płuca została wykonana przez E. Grahama i J.J. Singera w 1933 roku. Pacjent przeżył o 25 lat operatora, który zmarł z powodu raka płuca. Graham ustanowił dogmat pneumonektomii w leczeniu raka płuca, który obowiązywał do lat pięćdziesiątych XX wieku. Zabieg wycięcia płata płuca, polegający na wspólnym zaopatrzeniu struktur anatomicznych wnęki opisywany przez Howarda Lilienthala w 1922 roku początkowo wykonywany był jedynie w leczeniu chorób nienowotworowych płuc [12]. Lobektomia stopniowo zyskała uznanie w leczeniu obwodowych, nowotworów płuca, aż w końcu stała się zabiegiem powszechnym [13]. Obecnie wycięcie płata jest najczęściej wykonywanym zabiegiem resekcyjnym [14]. Zasady techniki torakochirurgicznej, opracowane w połowie XX wieku, pozostają nadal aktualne [15]. Dzięki opracowaniu i ciągłej aktualizacji systemu TNM [16] wskazania do chirurgicznego leczenia raka płuca podlegają stałej ocenie. Coraz powszechniejsze uznanie uzyskuje uzupełnianie leczenia chirurgicznego o

radiochemioterapię przedoperacyjną i chemioterapię pooperacyjną [17]. Pomimo, że w świetle obecnych badań chirurgia staje się jedynie jednym z etapów postępowania wielospecjalistycznego, pozostaje wciąż najskuteczniejszym sposobem leczenia wczesnej postaci niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP).

### **1.2.2. Rys historyczny zabezpieczenia drożności dróg oddechowych**

Jednym z najważniejszych odkryć medycyny XIX wieku, umożliwiającym spektakularny rozwój chirurgii, było odkrycie przez Josepha Priestley'a w 1772 roku podtlenku azotu oraz skuteczna narkoza eterowa zademonstrowana w 1846 roku przez Williama Mortona [18, 19]. Narkoza eterowa u pacjenta oddychającego samodzielnie była relatywnie bezpieczna i przez pół wieku po odkryciu Mortona, nie prowadzono badań nad przyrządowym udrażnianiem dróg oddechowych. W 1877 roku Friedrich von Esmarch opisał bezprzyrządową metodę udrażniania dróg oddechowych – ratujący życie manewr powodujący odsunięcie ku przodowi kości gnykowej i nagłośni otwierając dzięki temu wejście do krtani [20].

Wprowadzanie metalowych rurek intubacyjnych do tchawicy w XVIII wieku, nie było początkowo związane z podawaniem środków znieczulających, a jedynie z udrażnianiem dróg oddechowych w przypadku utonięcia. Joseph O'Dwyer w 1887 opublikował serię 50 chorych zaintubowanych z powodu niedrożności dróg oddechowych w przebiegu błonicy. Podłączenie, przez George'a Fella do rurki O'Dwyera miechów, pozwoliło leczyć depresję oddechową, która wystąpiła po podaniu opioidów [20].

Tracheotomia, jako alternatywa dla intubacji tchawicy, dokumentowana już na 4000 lat przed naszą erą przez starożytnych Egipcjan, została szerzej zastosowana, w czasach nowożytnych przez Friedricha Trendelenburga jako droga podawania chloroformu [21].

Pierwszej intubacji tchawicy jedynie w celu podawania środka znieczulającego dokonał William Macewen w 1878 roku. Macewen wprowadził rurkę na ślepo, przez usta, do znieczulenia użył chloroformu, a wynik zarówno znieczulenia, jak i usunięcia owrzodzenia języka był znakomity [20].

Rozwój zabezpieczenia dróg oddechowych w trakcie operacji odbywał się równolegle z rozwojem chirurgii twarzoczaszki i chirurgii klatki piersiowej. Odma

opłucnowa, obserwowana po naruszeniu ciągłości ściany klatki piersiowej była powikłaniem powodującym śmierć większości pacjentów. Z problemem tym jako pierwszy uporał się Ernst Ferdinand Sauerbruch asystent i wolontariusz we wrocławskiej Klinice Jana Mikulicza Radeckiego. Sauerbruch w okresie pół roku od rozpoczęcia prac zleconych mu przez Mikulicza opracował komorę podciśnieniową, umożliwiającą bezpieczne otwieranie śródpiersia, jamy opłucnej i operacje resekcji mięszu płuca. Pierwszą udaną torakotomię, w celu tymektomii, z usunięciem IV i V żebra po stronie prawej, wykonał w 1904 roku Mikulicz w asyście Kauscha. Ciśnienie w komorze regulował Sauerbruch. Chora opuściła klinikę po 10 dniach od zabiegu. Z czasem, aparat maskowy pomysłu Tiegela, umożliwiający wentylację z nadciśnieniem zaczął wypierać niepraktyczną i zawodną komorę podciśnieniową. Dzięki swym pionierskim operacjom, Sauerbruch wraz z Mikuliczem uznawani są za twórców torakochirurgii [22].

W 1910 Samuel Robinson wprowadził wentylację dyszową stale insuflując tchawicę mieszaniną powietrza i gazów znieczulających, przez rurkę intubacyjną z mankietem uszczelniającym. Umożliwiło to wentylację płuca, które w czasie zabiegu nie poruszało się [23].

Pierwszą rurkę z uszczelnianym mankietem opracował w 1896 roku, w Paryżu Teodor Tuffier [23]. Upowszechnienie tej rurki dokonało się dzięki pracom Artura Guedela i Ralfa Watersa w 1928 [24]. Poznanie zasad intubacji dotchawiczej, pozwoliło w 1930 roku Gale'owi i Watersowi na wprowadzenie przerywanej, kontrolowanej, wentylacji dodatnim ciśnieniem i stworzyło potencjalną możliwość wentylowania jednego płuca [25]. W 1934 roku MaGill opracował bloker oskrzelowy, który zapobiegał przedostawaniu się wydzieliny do zdrowego płuca, a który umiejscawiano jeszcze przed indukcją znieczulenia za pomocą specjalnie zaprojektowanego bronchoskopu [26]. Stałe rozdzielanie wentylacji blokerem, zostało udoskonalone przez Carlensa, który opisał użycie rurki dwuświatłowej do selektywnej bronchspirometrii. Niewielkie światło opisanej rurki uniemożliwiało prowadzenie skutecznej wentylacji podczas zabiegu operacyjnego [27]. Dopiero opracowanie przez Greena rurki dwuświatłowej, do oskrzela głównego prawego [28] i wariantu do oskrzela głównego lewego [29] wraz z modyfikacją Murphy'ego umożliwiającą wentylację przez specjalne okienko płata górnego płuca prawego [30] umożliwiły rozdzielne wentylowanie płuc i prowadzenie znieczulenia w trakcie zabiegów torakochirurgicznych.

### 1.3 Chirurgiczne leczenie raka płuca

Leczenie raka płuca pozostaje ogromnym wyzwaniem współczesnej medycyny. W Polsce, na raka płuca zapada rocznie około 20000 ludzi i blisko tyle samo umiera z tego powodu [31]. Rak płuca jest głównym ogólnospołecznym problemem zdrowotnym. Częstość zachorowań wśród kobiet rośnie od lat sześćdziesiątych XX wieku, co skutkuje stałym zmniejszaniem się różnicy pomiędzy zachorowalnością kobiet i mężczyzn.

Rak płuca jest nowotworem złośliwym wywodzącym się z nabłonka oddechowego. Nowotwory złośliwe, pochodzenia nabłonkowego stanowią ponad 90% zachorowań na pierwotne nowotwory płuca [32].

IA	T1 N0 M0
IB	T2 N0 M0
IIA	T1 N1 M0
IIB	T2 N1 M0, T3 N0 M0
IIIA	T3 N1 M0, T1-3 N2 M0
IIIB	T4 N0-3 M0, T1-4 N3 M0
IV	T1-4 N0-3 M1

*Tabela 1. Klasyfikacja TNM według Mountain C.F. Revisions in the International System for staging lung cancer. Chest 1997; 111: 1710–7.*

W leczeniu wczesnej postaci raka płuca tzn. I i II stopnia zaawansowania wg klasyfikacji TNM (Tabela 1) leczenie chirurgiczne jest postępowaniem z wyboru, a pięcioletnie przeżycie w IA stopniu zaawansowania przekracza 80% [14]. Badania porównujące wyniki lobektomii i ograniczonych resekcji w grupie pacjentów ze stopniem zaawansowania T1N0 wskazują na znacząco większy odsetek wznów miejscowych i odległych oraz śmiertelności związanej z rakiem w grupie segmentektomii [33]. Toczące się aktualnie badania kliniczne (m.in. ACOSOG Z4032) mają na celu ostateczną odpowiedź na pytanie czy segmentektomia może być alternatywą dla wycięcia płata w leczeniu NDRP [34, 35, 36]. Rutynowe stosowanie leczenia adjuwantowego stało się standardem w leczeniu NDRP w stadium IIA – IIIA [37, 38].

Przeżycie pięcioletnie wynosi 10-23% w stopniu zaawansowania IIIA i nie przekracza 10% w stopniu IIIB i IV [14, 16, 39]. W związku z tym u chorych u których stwierdzono przerzuty w węzłach chłonnych śródpiersia wskazania do leczenia chirurgicznego są bardzo ograniczone. [40]. Zastosowanie przedoperacyjnego leczenia uzupełniającego przy zastosowaniu chemio- lub radiochemioterapii [41, 42] ze względu na brak dowodów na poprawę przeżyć odległych zalecane jest obecnie jedynie w ramach randomizowanych badań klinicznych. U pacjentów poddanych przedoperacyjnej radiochemioterapii, zaleca się wykonanie lobektomii, ze względu na wysoką śmiertelność po wycięciu całego płuca [43].

U chorych w stopniu IIIB zaawansowania bez zajęcia węzłów chłonnych możliwe jest leczenie chirurgiczne u wybranych chorych, w dobrym stanie ogólnym. Jest to wynikiem dużej heterogenności cechy T4. Dotyczy to pacjentów z satelitarnym guzkiem w obrębie jednego płata, naciekiem ostrogi głównej, naciekiem żyły głównej górnej lub kręgu. Pacjenci w dobrym stanie ogólnym, z cechą N3 lub nieresekcyjną cechą T4 powinni być zakwalifikowani do radio i chemioterapii [44].

W stopniu IV NDRP postępowanie musi uwzględniać jakość życia pacjenta po leczeniu jako jedno z najważniejszych kryteriów polegając najczęściej na stosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny uzupełnionej o jeden lub dwa leki innych grup [45]. U chorych w dobrym stanie sprawności dopuszcza się leczenie chirurgiczne w tym stadium w przypadku pojedynczego przerzutu do mózgu lub nadnercza [16].

Wyniki leczenia raka niedrobnokomórkowego są niezadowalające. Jedynie 8-16% chorych na NDRP przeżywa 5 lat od momentu rozpoznania [32, 46]. Wśród chorych zakwalifikowanych do leczenia chirurgicznego (15-25% ogółu chorych) pięcioletnie przeżycie wynosi 35% [14]. Ograniczanie wskazań do leczenia operacyjnego związane ze szczegółową oceną stopnia zaawansowania spowodowało spadek liczby zabiegów resekcyjnych w raku płuca [31]. Rozwój nowoczesnych obrazowych badań radiologicznych, badań molekularnych i genetycznych może spowodować kolejne ograniczenie wskazań do zabiegów diagnostycznych i leczniczych.

## 1.4 Zabezpieczenie drożności dróg oddechowych w trakcie resekcji miąższu płuca

Rozdzielenie wentylacji obu płuc jest powszechnie stosowane w chirurgii klatki piersiowej. W wielu ośrodkach torakochirurgicznych rozdzielenie wentylacji płuc jest stosowane rutynowo do większości zabiegów resekcyjnych. Uzyskanie wentylacji jednego płuca jest bezpieczne, a dzięki użyciu bronchofiberoskopii łatwe do przeprowadzenia nawet dla niedoświadczonych anestezjologów [47]. Wskazania do wyłączenia z wentylacji jednego płuca można podzielić na bezwzględne i względne.

Najczęstszym, bezwzględnym wskazaniem do rozdzielenia wentylacji płuc są zabiegi wideotorakoskopowe (*ang. Video Assisted Thoracic Surgery VATS*) [48]. Zabiegi torakochirurgiczne m.in. pleurektomia, abrazja opłucnej, klinowe lub brzeżne wycięcie miąższu płuca, sympatektomia piersiowa, operacja korekcyjna klatki piersiowej sposobem Nussa rutynowo wykonywane są z dostępu przez VATS, a wykonywanie ich z dostępu klasycznego, przez torakotomię jest związane ze zwiększeniem urazu operacyjnego. Dostęp wideotorakoskopowy znajduje coraz szersze zastosowanie w procedurach, takich jak tymektomia, lobektomia, pobieranie do badania węzłów chłonnych śródpiersia i innych. Inne bezwzględne wskazania do rozdzielenia wentylacji płuc w trakcie zabiegu torakochirurgicznego obejmują: obecność przetoki oskrzelowo-opłucnowej, przetoki oskrzelowo-opłucnowo-skórnej, chirurgiczne otwarcie dużych oskrzeli w trakcie zabiegów mankietowych, olbrzymią jednostronną torbiel rozedmową, rozerwanie dużych oskrzeli. W przypadku zabiegów diagnostycznych, wskazania do wentylacji rozdzielnej obejmują płukanie oskrzelikowo-płucne w proteinozie i zwyrodnieniu wielotorbielowatym.

Wskazaniami względnymi do rozdzielenia wentylacji są zabiegi resekcyjne miąższu płuca, w szczególności zaś górna lobektomia i pneumonektomia. Wskazaniem względnym o niskim priorytecie są operacje przetyku jak również środkowe i dolne lobektomie. Należy zauważyć, że każda resekcja miąższu płuca, pomimo doświadczenia i delikatnego manewrowania w polu operacyjnym może przebiegać z uwolnieniem dużej ilości krwi, ropy lub martwiczej treści guza nowotworowego do drzewa oskrzelowego. Skuteczne rozdzielenie wentylacji płuc, pozwala w tych przypadkach, na bezpieczne przeprowadzenie zabiegu.

### 1.4.1 Rurki intubacyjne o podwójnym świetle

Najpopularniejszym obecnie sposobem rozdzielania wentylacji płuc jest rurka intubacyjna o podwójnym świetle. Rurkę wprowadza się przez usta. Wszystkie rurki o podwójnym świetle zbudowane są z dwóch cewników, stale złączonych ze sobą. Jeden z nich (oskrzelowy) sięga oskrzela głównego, drugi (tchawiczy) kończy się w tchawicy. Oba cewniki uszczelniane są mankietami. Mankiet oskrzelowy, kierowany do oskrzela głównego prawego jest zmodyfikowany w stosunku do lewostronnego, poprzez okienko, umożliwiające wentylację oskrzela górnego prawego [49].

Właściwe umiejscowienie rurki o podwójnym świetle jest bardziej skomplikowane niż zwykłych dotchawicznych rurek intubacyjnych. Zaleca się umiejscawianie rurki przy użyciu bronchofiberoskopu, jak również weryfikowanie położenia rurki po przełożeniu pacjenta do pozycji bocznej [50].

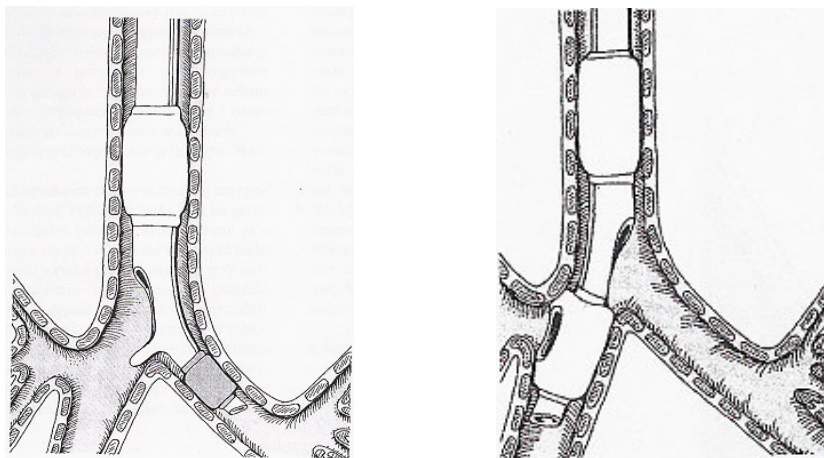
W przypadku wskazań do pilnego oddzielenia płuca zdrowego z powodu masywnego krwawienia do drzewa oskrzelowego, gdy umiejscowienie rurki, za pomocą bronchofiberoskopu lub nawet osłuchiwanie może być niemożliwe postępowaniem z wyboru jest intubacja „na ślepo” do lewego oskrzela, która w znacznej części przypadków kończy się bezpiecznym zaintubowaniem lewego oskrzela głównego [51].

Powikłania intubacji rurką dwudrożną są rzadkie. Urazy drzewa tchawicz-oskrzelowego, które są najpoważniejszymi powikłaniami, najczęściej dotyczą ściany błoniastej tchawicy i głównych oskrzeli [52, 53, 54, 55, 56]. Źródłem urazu może być zbyt brutalne wprowadzanie rurki, gwałtowne napełnianie mankietów uszczelniających przy użyciu dużej ilości powietrza, późne usunięcie prowadnicy, przeniknięcie podtlenku azotu do mankieta i zwiększenie jego objętości, umiejscawianie rurki z napełnionymi mankietami uszczelniającymi, rozerwanie tchawicy przez haczyk rurki Carlensa, dobranie rurki o zbyt dużej średnicy, współistniejąca patologia tchawicy [55]. Objawy uszkodzenia dróg oddechowych obejmują: pojawienie się rozedmy podskórnej, znaczny przeciek powietrza, krwawienie z dróg oskrzelowych oraz odmę prężną. Podejrzenie jatrogennego uszkodzenia drzewa oskrzelowego wymaga wykonania badania bronchofiberoskopowego i modyfikacji uprzednio zaplanowanego postępowania

operacyjnego [55]. Innymi, rzadziej opisywanymi powikłaniami intubacji rurką dwudrożną są: pęknięcie tętniaka aorty piersiowej, przemieszczenie masy guza śródpiersia, przysycie kikuta tętnicy płucnej do części dooskrzelowej rurki, co zakończyło się krwotokiem przy próbie rozintubowania pacjenta [55].

Nie ma bezwzględnych przeciwwskazań do intubacji rurką dwudrożną. Przeciwwskazaniami względnymi są sytuacje, w których samo wprowadzenie rurki może być niebezpieczne, lub szczególnie trudne: chory z pełnym żołądkiem, zwężenie tchawicy lub guz w świetle tchawicy, warianty anatomiczne górnych dróg oddechowych utrudniające bezpieczną intubację jak i pacjent w ciężkim stanie, który nie toleruje nawet krótkotrwałego zaprzestania wentylacji mechanicznej [20].

**Rurka Robertshawa.** Rurka ta, opracowana na podstawie rurki Carlensa, stosowanej do badań bronchspirometrycznych, różni się od pierwowzoru brakiem haczyka ostrogowego (Rycina 1), dzięki czemu łatwiejsze staje się oparcie jej na ostrodze głównej.



*Rycina 1 Rurka Carlensa z haczykiem ostrogowym i rurka Robertshawa (po prawej) z okienkiem do oskrzela górnopłatowego prawego. [Wg. Larsen Anestezjologia Urban & Partner, Wrocław 2003].*

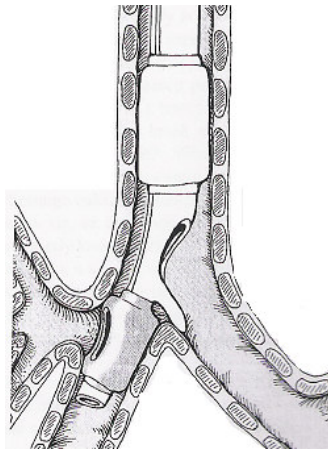
Rurka ta występuje w odmianach prawo i lewostronnych w rozmiarach 32 – 41F i rurki pediatryczne 26 - 28F. Światło rurki jest względnie szerokie, D-kształtne, umożliwia przechodzenie cewników do odsysania, stanowi mały opór dla mieszaniny oddechowej, a utrwalone krzywizny ułatwiają prawidłowe umiejscowienie i ograniczają ryzyko zagięcia. Pierwotnie używane przez



Robertshawa wielorazowe, czerwone rurki gumowe [29], zostały zastąpione przez używane dziś powszechnie rurki z polichloru winylu, z łatwym do identyfikacji niebieskim kolorem kateteru oskrzelowego i niebieskim, oskrzelowym mankietem uszczelniającym ułatwiającym określenie pozycji rurki w trakcie bronchofiberoskopii.

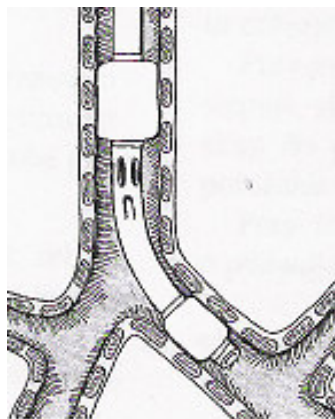
**Rurka Carlensa** jest rurką przeznaczoną do intubacji oskrzela głównego lewego. Dzięki haczykowi ostrogowemu ułatwia umiejscowienie rurki w oskrzelu głównym lewym, z drugiej jednak strony, haczyk powoduje zwiększone ryzyko jatrogennego rozerwania tchawicy. Przekrój rurki jest owalny, co może utrudniać wprowadzenie cewników do odsysania. Ponadto istnieje ryzyko oderwania haczyka, a w przypadku wykonywania pneumonektomii ogranicza możliwość ścięcia oskrzela głównego na ostrodze głównej i zamknięcie kikuta sposobem Gordon-Jacka [57].

**Rurka White'a** jest wariantem rurki Carlensa zaprojektowanym do intubacji oskrzela głównego prawego (Rycina 2).



*Rycina 2. Rurka Rurka White'a o podwójnym świetle. [Wg. Larsen Anestezjologia Urban & Partner, Wrocław 2003].*

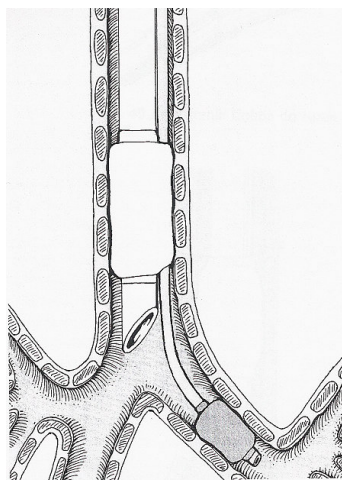
**Rurka Bryce'a Smitha** jest modyfikacją rurki Carlensa, bez haczyka ostrogowego, z okrągłymi światłami poszczególnych cewników (Rycina 3).



*Rycina 3. Rurka Bryce'a-Smitha, lewostronna. [Wg. Larsen Anestezjologia Urban & Partner, Wrocław 2003].*

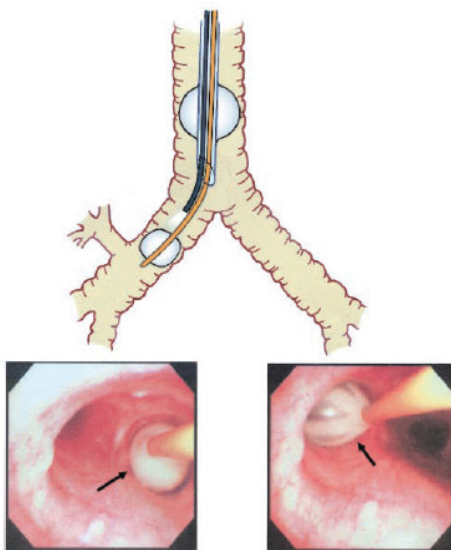
### **1.4.2. Blokery oskrzelowe**

Blokery oskrzelowe, po raz pierwszy opisane przez Magilla, nie są rutynowo stosowane do rozdzielania wentylacji ze względu na długi czas prawidłowego umiejscowienia w drzewie oskrzelowym, co powoduje większy odsetek migracji blokera do przeciwnego oskrzela głównego. Zabezpieczenie wentylacji płuc przy zastosowaniu blokera polega na intubacji rurką dotchawiczą i sprowadzeniu blokera do oskrzela głównego lewego za pomocą bronchofiberoskopu (Rycina 4).



*Rycina 4. Bloker oskrzelowy Magilla z mankietem uszczelniającym do jednostronnej wentylacji prawego płuca. [Wg. Larsen Anestezjologia Urban & Partner, Wrocław 2003].*

**Cewnik Fogarty’ego.** Cewnik ten, który był stosowany początkowo jedynie jako narzędzie śródnaczyniowe, stał się najpowszechniej stosowanym blokerem oskrzelowym. Cewnik zaopatrzony jest w wysokociśnieniowy, niskoobjętościowy mankiet uszczelniający oraz prowadnik umożliwiający wprowadzenie go do odpowiedniego oskrzela (Rycina 5).



*Rycina 5. Optymalne położenie cewnika Fogarty’ego w oskrzelu głównym prawym i lewym. [Campos J.H. An Update on Bronchial Blockers During Lung Separation Techniques in Adults Anesth Analg 2003;97:1266–74].*

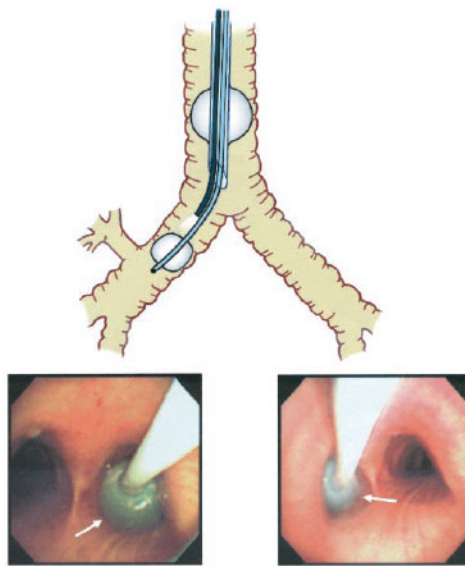
Cewnik Fogarty’ego może być wprowadzony do światła wybranego oskrzela głównego po intubacji tchawicy rurką intubacyjną, pod kontrolą bronchofiberoskopu. Cewnik Fogarty’ego można wprowadzić przez cewnik oskrzelowy rurki dwudrożnej, poprawiając skuteczność rozdzielania wentylacji. W przypadku istniejącej przetoki oskrzelowej, wprowadzenie cewnika Fogarty’ego może pozwolić na izolowane zamknięcie oskrzela płatowego. Rozdzielanie wentylacji przy użyciu cewnika Fogarty’ego wskazane jest u pacjentów po laryngektomii i u pacjentów, u których intubacja przez usta jest znacząco utrudniona [58].

Brak światła umożliwiającego odsysanie wydzieliny i podawanie tlenu do blokowanego płuca jest podstawową wadą cewnika Fogarty’ego. Po napełnieniu mankieta nie ma możliwości kontroli bronchofiberoskopowej dystalnej części

drzewa oskrzelowego. Nie stwierdzono powikłań stosowania blokerów oskrzelowych [58].

**Bloker o kontrolowanym obrocie (*ang. Torque Control Blocker*) Univent.**

Zestaw Univent składa się z jednoświatłowej dotchawiczej rurki intubacyjnej z mankietem uszczelniającym oraz biegnącego w specjalnej bruździe w ścianie rurki blokera oskrzelowego. Dzięki możliwości obrotu blokera istnieje możliwość skutecznego umiejscowienia końcówki blokera, pod kontrolą bronchofiberoskopu (Rycina 6).

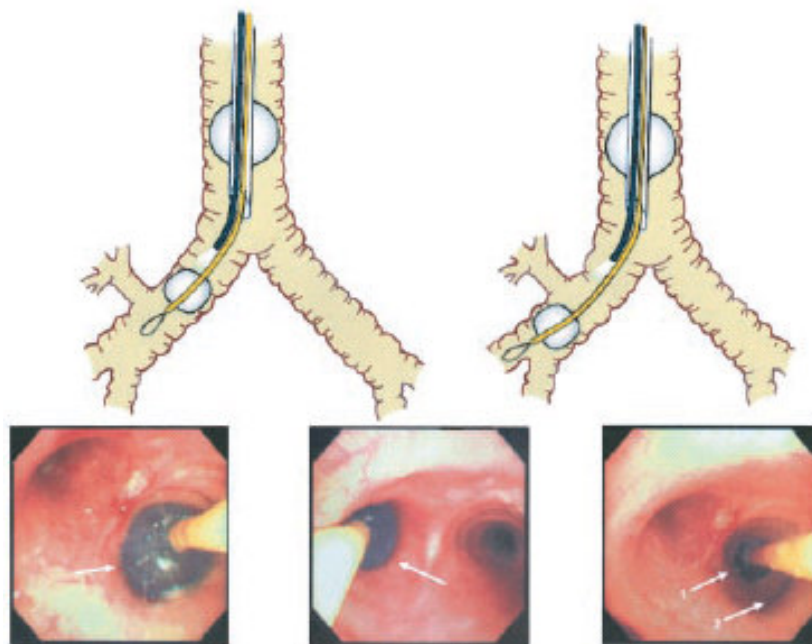


Rycina 6. Optymalne położenie blokera Univent w oskrzelu głównym prawym i lewym. [Campos J.H. An Update on Bronchial Blockers During Lung Separation Techniques in Adults *Anesth Analg* 2003;97:1266–74].

Bloker oskrzelowy posiada światło, co umożliwia podawanie tlenu i wentylację w trybie CPAP (*ang. continued positive airway pressure*), HFJV (*ang. high-frequency jet ventilation*) oraz odsysanie wydzieliny. Rozdzielenie wentylacji przy użyciu zestawu Univent nie wymaga wymiany rurki intubacyjnej po wykonanym zabiegu torakochirurgicznym, w przypadku konieczności długotrwałego kontynuowania wentylacji mechanicznej. Zastosowanie tego zestawu jest szczególnie korzystne u chorych, u których w przebiegu śródoperacyjnym doszło do znacznego obrzęku śluzówki górnych dróg oddechowych. Zestaw Univent pozwala również na wykonanie torakotomii z rozdzielną wentylacją bezpośrednio po

mediastinoskopii, bez konieczności wymiany rurki intubacyjnej. Bloker może być umiejscawiany w świetle poszczególnych oskrzeli płatowych. Ze względu na dużą średnicę zewnętrzną, trudności może sprawiać przeprowadzenie rurki Univent przez szparę głośni. Skuteczność tego zestawu jest porównywalna do intubacji rurkami o podwójnym świetle [58, 59, 60], chociaż mogą powodować trudności w trakcie prowadzenia znieczulenia ze względu na ryzyko migracji blokera do przeciwnego oskrzela głównego. Opisane powikłania związane są z błędnym napełnieniem blokera w trakcie położenia go w tchawicy, co skutkowało zatrzymaniem oddechu [61] oraz z obrzękiem płuc, który wystąpił po długotrwałym odsysaniu ze światła blokera [62].

**Bloker Arndta** (*ang. Wire-Guided Endobronchial Bloker*). Opisany w 1999 roku jest wprowadzany przez standardową rurkę intubacyjną (Rycina 7). Zestaw do zakładania blokera Arndta zawiera port zakładany na rurkę intubacyjną, który umożliwia jednoczesną wentylację, wprowadzenie blokera oraz bronchofiberoskopu.



Rycina 7. Optymalne położenie blokera Arndta w oskrzeli głównym prawym, lewym i oskrzeli pośrednim. [Campos J.H. An Update on Bronchial Blockers During Lung Separation Techniques in Adults *Anesth Analg* 2003;97:1266–74].

Umieszczenie blokera Arndta w drogach oddechowych wymaga dłuższego czasu, a wyłączenie wentylacji płuca jest bardziej kosztowne niż zastosowanie

zestawu Univent [63], jednak umożliwia wprowadzenie blokera przez zwykłą rurkę intubacyjną co ma znaczenie w urazie klatki piersiowej [64, 65, 66]. Bloker Arndta posiada również kanał roboczy umożliwiający wentylację CPAP. Nie stwierdzono dotychczas działań niepożądanych związanych ze stosowaniem blokera Arndta [58].

**Bloker Cohena**, (*ang. Cohen Flexitip Endobronchial Bloker*) jest wprowadzany przez zwykłą dotchawiczą rurkę intubacyjną. Bloker posiada giętką końcówkę, zaginającą się pod kątem 90 stopni, która umożliwia umiejscawianie go w poszczególnych oskrzelach płatowych [54].

**Bloker Wiruthana**, jest wprowadzany przez dotchawiczą rurkę intubacyjną, a jego główne zastosowanie to wyłączanie oskrzeli płatowych w przypadku krwawienia. Bloker Wiruthana ustępuje rurkom Robertshawa wprowadzanym do oskrzela głównego lewego, przy podobnej skuteczności blokera i rurki w przypadku intubacji oskrzela głównego prawego [67].

Skuteczne rozdzielenie wentylacji płuc zapewniają rurki intubacyjne o podwójnym świetle. Blokery znajdują zastosowanie w przypadku znaczących trudności technicznych występujących, gdy podejmowana jest próba intubacji rurką dwudrożną, której średnica jest zbyt duża w stosunku do średnicy dróg oddechowych oraz w sytuacjach, gdy niekorzystne jest usuwanie uprzednio założonej rurki dotchawiczej o świetle pojedynczym.

### **1.4.3. Dooskrzelowa intubacja rurką dotchawiczą**

Intubacja do jednego oskrzela, rurką dotchawiczą, jednoświatłową jest najprostszym sposobem zapewnienia wentylacji w przypadku krwawienia do drzewa oskrzelowego. Umieszczenie rurki w oskrzelu głównym, daje możliwość prowadzenia selektywnej wentylacji, natomiast utrudniona może być kontrola drugiego płuca. Ze względu na budowę anatomiczną rurka dotchawicza włożona głębiej, do momentu wycucia zwiększonego oporu, znajdzie się w oskrzelu głównym prawym. Skręcenie głowy w prawo i obrócenie krzywizny rurki do tyłu,

pozwała na wprowadzenie jej do oskrzela głównego lewego, nawet u 92% pacjentów [20].

## **1.5 Mechanizm urazu o charakterze niedokrwienia i reperfuzji**

### **1.5.1 Fizjologia wentylacji jednego płuca**

Rozdzielenie wentylacji płuc powoduje zaburzenia proporcji wentylacji do ukrwienia płuc. Ułożenie pacjenta w pozycji bocznej, skutkuje lepszym ukrwieniem dolnego płuca, jedynie ze względu na grawitacyjny wzrost przepływu krwi. Z drugiej strony, przesunięcie śródpiersia wynikające z grawitacji, ucisk przez trzewia jamy brzusznej poprzez zwiotczoną przeponę oraz ucisk przez stół operacyjny powoduje zmniejszenie objętości dolnego płuca. Jeśli płuco górne nie jest wentylowane, krew przez nie płynąca wraca w formie nieutlenowanej do lewego przedsionka, gdzie miesza się z krwią utlenowaną z dolnego płuca. To zjawisko nazywane jest wewnątrzpłucnym przeciekiem prawo-lewym.

Wentylacja rozdzielna w znacznie mniejszym stopniu wpływa na ciśnienie parcjalne dwutlenku węgla we krwi tętniczej ( $\text{PaCO}_2$ ) niż ciśnienie parcjalne tlenu we krwi tętniczej ( $\text{PaO}_2$ ). Krew przepływająca przez niewentylowane płuco, nie przyjmuje tlenu i nie oddaje dwutlenku węgla do pęcherzyków płucnych. Krzywa dysocjacji oksyhemoglobiny i możliwości dyfuzyjne płuca odpowiadające za przepływ  $\text{CO}_2$  w płucu wentylowanym stwarzają sytuację, w której krew oddaje znacznie więcej dwutlenku węgla, przy braku możliwości proporcjonalnego pobrania większej ilości tlenu.

W warunkach modelowych, wyłączenie wentylacji jednego płuca, powinno spowodować spadek przepływu przez tętnicę płucną izolowanego płuca o 50%, a ostatecznie, stosunek przepływu krwi przez tętnice płucne niewentylowanego płuca w stosunku do wentylowanego powinien wynosić 20%:80%.

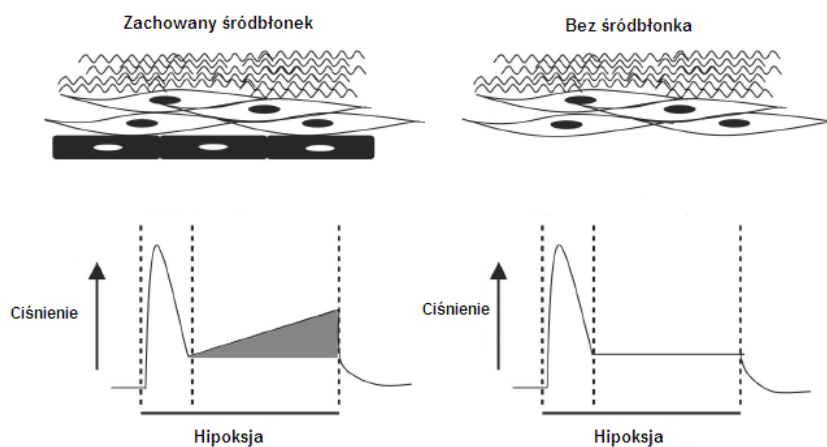
Płuco niewentylowane w trakcie zabiegu torakochirurgicznego jest gorzej perfundowane przez krew co jest wynikiem działania zarówno sił zewnętrznych jak i mechanizmów fizjologicznych. Do przyczyn zewnętrznych należą: grawitacyjne zaleganie krwi w płucu dolnym - wentylowanym, manipulacje chirurga wyciskające krew z operowanego płuca i ostatecznie podwiązanie gałęzi tętnicy płucnej oraz

ograniczenie czynnego miąższu płuca przez pierwotne lub towarzyszące schorzenie niewentylowanego płuca.

Najważniejszym, endogennym mechanizmem obniżającym przepływ w niewentylowanym płucu jest hipoksyczny skurcz naczyń (*ang. hypoxic pulmonary vasoconstriction HPV*). W warunkach fizjologicznych, rozkład wentylacji poszczególnych segmentów płuc jest heterogenny, a siła grawitacji i mechanika klatki piersiowej są najistotniejszymi siłami oddziałyującymi na rozkład ciśnień w opłucnej, co powoduje zmienną dystrybucję wentylacji, pęcherzykowego ciśnienia parcjalnego tlenu ( $PAO_2$ ) i zmienny przepływ krwi przez poszczególne segmenty płuc [68]. Dzięki HPV organizm próbuje optymalizować wymianę gazową, co częściowo zapobiega znaczącemu obniżeniu  $PaO_2$  w stanach patologicznych. Nadciśnienie płucne, do którego dochodzi w długotrwałym HPV, jest odpowiedzią hemodynamiczną na niedodmę towarzyszącą przewlekłym chorobom układu oddechowego jak na przykład przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc, zapaleniu płuc, zwłóknieniu płuc. Mechanizm obronny HPV, po raz pierwszy wykorzystywany jest podczas życia płodowego, gdy niewentylowane płuca, są perfundowane jedynie w minimalnym stopniu. . Pomimo, że zjawisko HPV opisał już w 1946 roku von Euler [69] nie poznano mechanizmu odpowiedzi receptorowej na obniżone  $PAO_2$  jak i transdukcji sygnału skurczu mięśniówki tętnic płucnych. Ze względu na utrzymywanie się mechanizmu zarówno w odnerwionych jak i w przeszczepionych płucach, negowany jest wpływ układu nerwowego lub humoralnego [70, 71]. Ostatecznie wszystkie szlaki przekazujące sygnał skurczu naczyń kończą się na włóknach aktyny i miozyny mięśniówki gładkiej ścian tętniczek przedkapilarnych. Poza wrażliwością na hipoksję i inhibitory łańcucha transportu elektronów, mechanizm skurczu tętnicy płucnej jest podobny jak mechanizm skurczu mięśniówek innych tętnic. Odmienność skurczu tętniczek płucnych polega na lokalizacji „jednostki detekcji  $O_2$ ” w komórkach mięśni gładkich tętnicy płucnej. Czujnik, najprawdopodobniej zlokalizowany w proksymalnej części mitochondrialnego łańcucha transportu elektronów, wykrywa spadek  $PAO_2$  i odpowiada modulacją produkcji mediatora – rozpuszczalnych wolnych rodników tlenowych (*ang. reactive oxygen species ROS*), które zmieniają funkcjonowanie jednego lub więcej efektorów białkowych – kanałów  $K^+$  i  $Ca^{2+}$  poprzez reakcje redukcji/utleniania kluczowych reszt sulfhydrylowych  $-SH$ , zmieniających funkcję kanału. W hipoksji, spadek produkcji ROS i towarzyszący wzrost stężenia form



zredukowanych hamuje kanały  $K^+$ , które kontrolują potencjał błonowy komórek mięśniówki gładkiej tętnicy płucnej, aktywując napływ jonów  $Ca^{2+}$  przez bramkowane napięciem kanały L. Podniesienie cytoplazmatycznego stężenia  $Ca^{2+}$  rozpoczyna proces skurczu mięśnia [72, 73, 74, 75]. Autorzy wskazują na rolę śródbłonnka w dwufazowej odpowiedzi na hipoksję [76]. Pierwsza faza, zależna od śródbłonnka, trwa około 10 minut, następująca po niej druga faza, rozwija się przez około 40 minut (Rycina 8).



Rycina 8 Hipoksyczny skurcz tętnicy płucnej przy zachowanym i usuniętym śródbłonnku. (Ward J.P. and Robertson T.P. The role of the endothelium in hypoxic pulmonary vasoconstriction. *Exp Physiol* 1995;80: 793–801)

HPV może być też modyfikowany przez wpływ leków podawanych podczas znieczulenia ogólnego, poprzez oddziaływanie na niewentylowane płuco. Ze względu na szczególnie dobitnie udowodniony niekorzystny wpływ izofluranu, redukujący HPV w niewentylowanym płucu [77], nie jest on zalecany w przypadku stosowania rozdzielnej wentylacji płuc.

Tętnice oskrzelowe wiodące krew tętniczą do oskrzeli, nie odgrywają kluczowej roli w ukrwieniu miąższu płuc. Ukrwienie odżywcze płuca w znaczącej mierze otrzymują z tętnicy płucnej, a tlen drogą dyfuzji, bezpośrednio z pęcherzyków płucnych. Niedodma, obniżenie przepływu krwi przez płuca i ich gwałtowne rozprężenie może skutkować urazem niedokrwienia – reperfuzji (*ang. ischemia – reperfusion injury IRI*).

### 1.5.2. Rozprężenie - reperfuzja. Niedokrwienie – reperfuzja

Rozprężenie płuca u pacjentów, u których długotrwale występowała niedodma, może spowodować jednostronny obrzęk płuca (*ang. reexpansion pulmonary edema RPE*). Do wystąpienia RPE predestynowani są pacjenci, u których do rozprężenia płuca doszło gwałtownie w przypadku jednorazowej ewakuacji dużej ilości płynu (1000-4500 ml) lub rozprężenia płuca przy zastosowaniu drenażu ssącego [78]. Wg kryteriów American-European Consensus Conference z 1994 RPE może występować w formie ostrego urazu płuca (*ang. acute lung injury ALI*) i ostrej niewydolności oddechowej dorosłych (*adult respiratory distress syndrome ARDS*) [79]. ARDS od ALI odróżnia niższe parcjalne ciśnienie tlenu we krwi tętniczej. Częstość występowania RPE u pacjentów, po odbarczeniu odmy lub płynu z jamy opłucnowej w większości badań nie przekracza 0-1% [80, 81]. Główne, patofizjologiczne mechanizmy etiologiczne RPE to [82]:

1. Migracja komórek zapalnych
2. Zmiany ciśnienia w tętnicy płucnej
3. Wydzielanie mediatorów stanu zapalnego
4. Wzrost przepuszczalności śródbłonna naczyń płucnych
5. Utrata surfaktantu

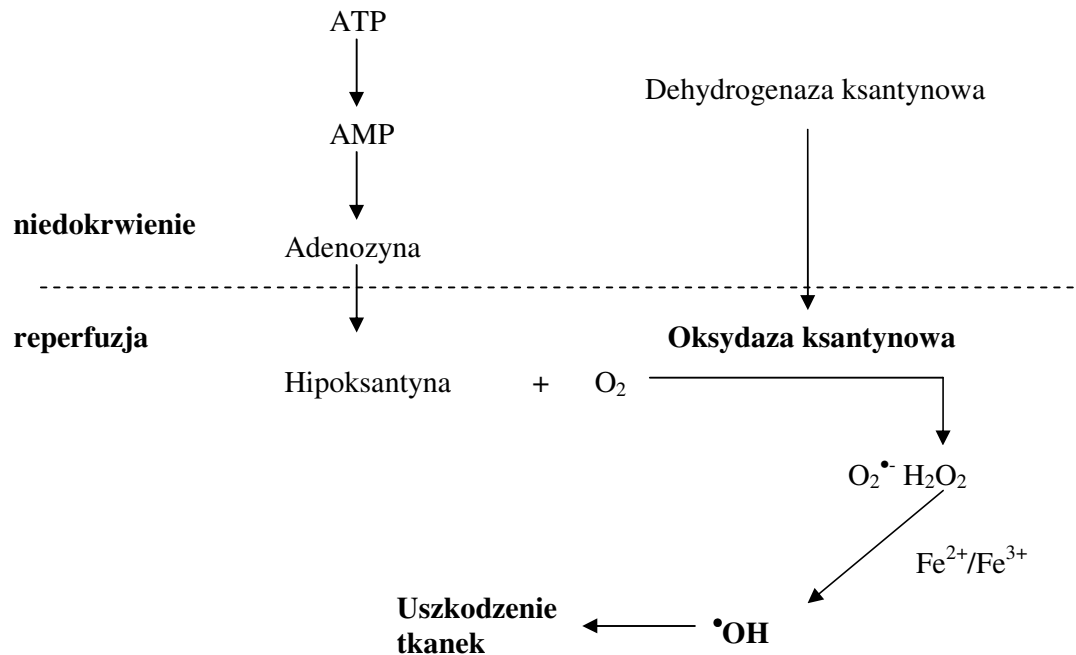
Przypadki występowania RPE w płucach po przeciwnej stronie do odbarczanej jamy opłucnej [83], skłoniło do poszukiwania krążących we krwi mediatorów. Badania nad stężeniem poszczególnych cytokin zapalnych w osoczu, jak również w popłuczynach oskrzelowo-pęcherzykowych w RPE wykazały podwyższone stężenie zarówno interleukiny 8, jak i przenikających do pęcherzyków płucnych granulocytów wielojądrowych (*ang. polymorphonuclear leukocytes PMNs*) wydzielających białko pobudzające monocyty (*ang. monocyte chemoattractant protein 1 MCP-1*) [84, 85]. Udowodniono udział opisanych mediatorów w patomechanizmie ARDS [86, 87] i urazu o charakterze niedokrwienia i reperfuzji [88]. Zarówno RPE, ARDS, a w szczególności IRI poza patologiczną produkcją cytokin, związane są z zaburzeniem równowagi reaktywnych form tlenu we krwi.

Zatrzymanie dopływu krwi do narządu może spowodować nieodwracalne zmiany strukturalne. Już kilkuminutowe przerwanie dostaw tlenu do komórek serca lub tkanki nerwowej może skutkować ich poważnym uszkodzeniem. W przypadku

mięśnia sercowego takie niedokrwienie powoduje „zespół ogłuszonego serca”. Kilkunastominutowe niedokrwienie doprowadza do martwicy. Mięsz płuca może być narażony na zjawisko niedokrwienia i reperfuzji w przypadku gwałtownego rozprężenia np. po usunięciu skrzepliny z tętnicy płucnej lub w przeszczepie płuc [89]. Przywrócenie dopływu krwi i wraz z nią tlenu, paradoksalnie nie powoduje wygaszenia odpowiedzi organizmu. W pierwszych minutach od reperfuzji produkowane są duże ilości reaktywnych form tlenu, których wytwarzanie utrzymuje się jeszcze przez kilka godzin, a ich wypłukiwanie przez krążenie żyłne powoduje uwolnienie ich do krążenia ustrojowego. Dehydrogenaza ksantynowa jest kluczowym enzymem, odpowiedzialnym za nadprodukcję reaktywnych form tlenu. Jest ona przekształcona w okresie niedokrwienia w oksydazę ksantynową [90]. W warunkach niedostatecznej podaży tlenu (tzw. głodzie metabolicznym) komórka przechodzi na katabolizm adenozyntrifosforanu (ATP). Rycina 9 obrazuje katabolizm ATP oraz reakcji katabolizowanej przez oksydazę ksantynową w warunkach reperfuzji po niedokrwieniu.

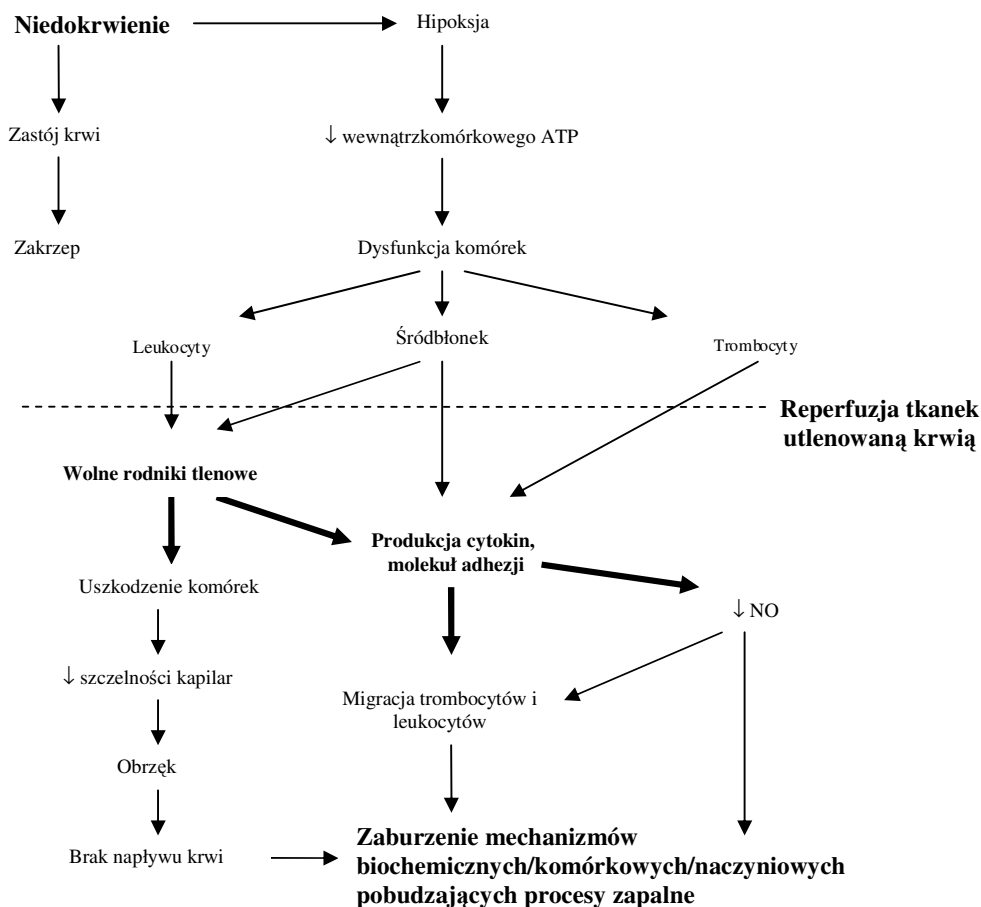
Innymi postulowanymi przyczynami uszkodzenia tkanek w IRI są: tworzenie wolnych rodników tlenowych podczas przenoszenia elektronów na łańcuchu oddechowym, wzmożone wytwarzanie reaktywnych form tlenu w metabolizmie kwasu arachidonowego, migracja i aktywacja granulocytów, uwolnienie jonów żelaza, zwiększenie wytwarzania tlenku azotu oraz nadtlenoazotynu [91]. Najlepiej poznanym efektem IRI na poziomie komórkowym jest produkcja reaktywnych form tlenu.

Reaktywne formy tlenu, a w szczególności rodnik hydroksylowy powstający po reperfuzji wchodzi w interakcje z większością organelli komórkowych. Podanie egzogennych antyoksydantów, lub stymulacja nadekspresji enzymów wychwytyjących wolne rodniki (np. dysmutaza ponadtlenkowa) u genetycznie modyfikowanych myszy, znacząco obniża uszkodzenie komórek [92]. Badania z zastosowaniem spektroskopii rezonansu magnetycznego wykazały, że produkcja wolnych rodników rozpoczyna się w przeciągu kilku minut od reperfuzji i utrzymuje się przez około 1 godzinę [92].



Rycina 9. Mechanizm biochemiczny uszkodzenia tkanek wskutek niedokrwienia-reperfuzji. W niedokrwieniu, wskutek proteolizy dehydrogenaza ksantynowa przechodzi w oksydazę ksantynową, która wykorzystując produkty katabolizmu ATP katalizuje powstawanie anionorodnika ponadtlenkowego i oksydazy ksantynowej. Utlenienie jonu żelaza związane jest z powstaniem agresywnego rodnika hydroksylowego. [Wg. Bartosz G. Druga twarz tlenu. Wolne rodniki w przyrodzie. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 2004].

Stres oksydacyjny powoduje nasilenie ekspresji molekuł adhezji co częściowo tłumaczy tzw. „samonakręający się” mechanizm urazu o charakterze niedokrwienia i reperfuzji (Rycina 10) [93].



Rycina 10. Patofizjologia urazu o charakterze niedokrwienia i reperfuzji [Abela C.B., Homer-Vanniasinkham S. *Clinical implications of ischaemia-reperfusion injury Pathophysiology* 2003; 9: 229- 40].

## 1.6. Właściwości reaktywnych form tlenu

Udział wolnych rodników tlenowych i szerzej ROS i ich znaczenie w patofizjologii chorób u ludzi jest tematem wielu aktualnych badań. ROS poprzez niespecyficzne oddziaływanie z lipidami, białkami, kwasami nukleinowymi i wielocukrami uszkadzają poszczególne składniki komórek. Mechanizm ten może mieć znaczenie w patomechanizmie ARDS [95], IRI [96] w powstawaniu powikłań po zabiegach torakochirurgicznych [2, 3, 4, 97] w zapaleniu płuc [98], zaostrzeniu astmy oskrzelowej [7], przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc [99], nowotworach [100], powstawaniu przerzutów nowotworowych [8] oraz w starzeniu [101]. Z

drugiej strony ROS są wykorzystywane przez organizmy między innymi do uszkodzenia sfagocytowanych mikroorganizmów oraz do pośredniczenia w reakcji i szlakach biochemicznych uczestniczących w skurczu mięśniówki tętnicy płucnej [74].

### **1.6.1 Powstawanie, właściwości i działanie uszkodzające reaktywnych form tlenu**

Ekspozycja tkanek na egzogenne źródła ROS, lub zwiększenie ich endogennej produkcji skutkuje powstaniem stresu oksydacyjnego. Działanie czynników zewnętrznych, takich jak: dym tytoniowy [102], ozon, promieniowanie jonizujące, ultradźwięki, promieniowanie nadfioletowe czy światło słoneczne może przesuwać równowagę prooksydacyjno-antyoksydacyjną w kierunku reakcji utleniania – nasilać stres oksydacyjny [8]. W cyklach redoks, w których metabolizowane są substancje obce dla organizmu takie jak chemioterapeutyki [103, 104], herbicydy [105] również wytwarzane są ROS. Mechanizm działania radioterapii polegający między innymi na modyfikowaniu szlaków transdukcji sygnału inicjowany jest w dużym stopniu przez ROS [106].

W warunkach fizjologicznych do 4% zużywanego tlenu przekształcane jest w ROS. Miejscem fizjologicznej, endogennej produkcji ROS są głównie peroksysomy.

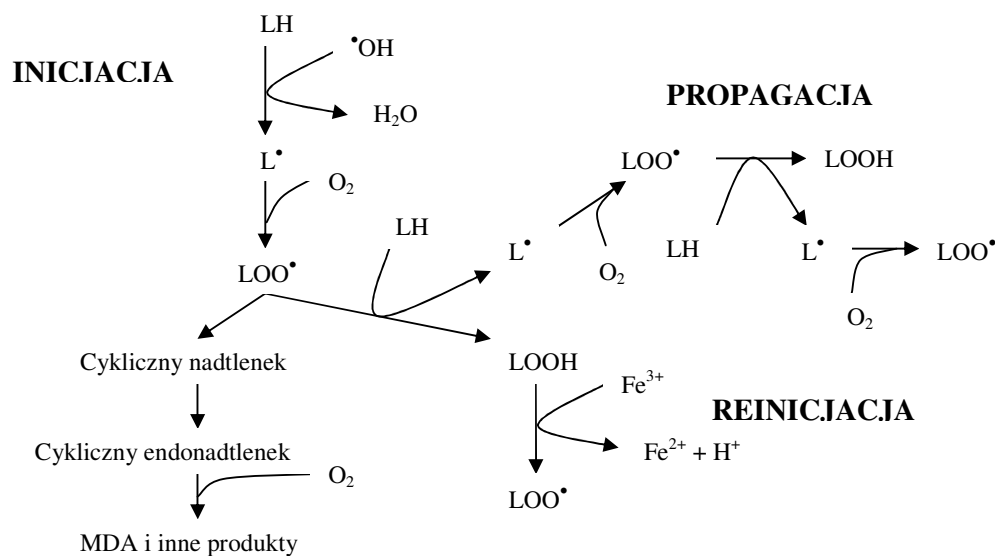
W przyrodzie, nie zawsze dochodzi do pełnej redukcji tlenu. Jednoelektronowa redukcja cząsteczki tlenu powoduje wytworzenie anionorodnika ponadtlenkowego  $O_2^{\bullet-}$  – który jest wolnym rodnikiem – jednostką, zdolną do samodzielnego istnienia posiadającą jeden (lub więcej) niesparowany elektron na orbicie walencyjnej. Pomimo, że jest wolnym rodnikiem, ze względu na niskie stałe szybkości w fizjologicznym zakresie pH, anionorodnik ponadtlenkowy, nie jest szczególnie reaktywny wobec głównych elementów budujących komórkę.

Anionorodnik ponadtlenkowy wchodząc w reakcję z protonem tworzy rodnik wodoronadtlenkowy  $HO^{\bullet}$ , skrajnie reaktywny wolny rodnik, charakteryzujący się bardzo wysokimi stałymi szybkości reakcji z większością cząsteczek budujących organizm.

Przyłączenie kolejnego elektronu do anionorodnika ponadtlenkowego skutkuje powstaniem nadtlenku wodoru  $H_2O_2$ .

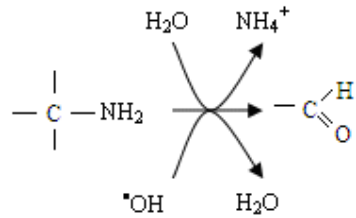
Należy podkreślić również rolę niestabilnego, w szczególności w obecności jonów metali przejściowych, nadtlenu wodoru. Tworzony rodnik hydroksylowy  $\bullet\text{OH}$  jest najbardziej reaktywnym i uszkodzającym wolnym rodnikiem tlenowym.

Reaktywne formy tlenu uszkodzają wszystkie składniki budujące komórki organizmu żywego. Najprawdopodobniej, najbardziej wrażliwe na uszkodzenie przez ROS są reszty wielonienasyconych kwasów tłuszczowych wchodzących w skład fosfolipidów budujących błony komórkowe. Peroksydacja lipidów, prowadząca do powstania między innymi nadtlenu kwasów tłuszczowych, jest procesem którego produkty, powodują dalsze propagowanie peroksydacji. Obok reaktywnych produktów peroksydacji takich jak nadtenki, powstają również związki, których stężenie może być łatwym do oznaczenia wskaźnikiem skali uszkodzenia lipidów, między innymi dialdehyd malonowy (*ang. malondialdehyde MDA*). MDA tworzy związki z DNA, przewlekle działając na tkanki co może wywoływać działanie mutagenne [107, 108]. Uproszczony schemat peroksydacji lipidów, określający miejsce MDA przedstawiony jest na rycinie 11.



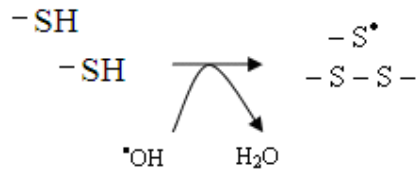
Rycina 11. Peroksydacja wielonienasyconych kwasów tłuszczowych. LH - wielonienasycony kwas tłuszczowy,  $\text{L}\bullet$  - rodnik alkilowy,  $\text{LO}\bullet$  - rodnik alkoksylowy,  $\text{LOO}\bullet$  - rodnik nadtlenkowy, MDA – dialdehyd malonowy. [Wg. Bartosz G. Druga twarz tlenu. Wolne rodniki w przyrodzie. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 2004].

Do uszkodzenia białek dochodzi zazwyczaj w przypadku rozległego stresu oksydacyjnego. Uszkodzenie białek może skutkować agregacją lub fragmentacją cząsteczek. Skutkami uszkodzania białek przez rodnik hydroksylowy są: pęknięcie łańcuchów w miejscach najmniej odpornych na utlenowanie oraz powstawanie kowalencyjnych dimerów białek połączonych mostkami cystynowymi i bis-tyrozolowymi. O uszkodzeniu oksydacyjnym białek może świadczyć wzrost stężenia reszt karbonylowych (Rycina 12) i mostków bis-tyrozolowych.



Rycina 12. Mechanizm wolnorodnikowego uszkodzania białek, w wyniku którego rośnie stężenie grup karbonylowych.

Wskutek nasilonego działania stresu oksydacyjnego dochodzi do spadku stężenia wrażliwych na uszkodzenia oksydacyjne wolnych reszt sulfhydrylowych cysteiny i metioniny, które ulegają wzajemnemu wiązaniu, jak również grup aminowych i reszt tryptofanowych. Reakcję, w wyniku której dochodzi do spadku stężenia wolnych reszt sulfhydrylowych, obrazuje rycina 13.



Rycina 13. Mechanizm wolnorodnikowego uszkodzenia białek, w wyniku którego spada stężenie wolnych grup sulfhydrylowych wskutek ich wzajemnego wiązania.

Zarówno jądrowe jak i mitochondrialne kwasy nukleinowe oraz wielocukry również w pewnym stopniu wrażliwe są na uszkodzenia oksydacyjne.

Poza działaniem uszkodzającym strukturę komórek, ROS modułują proces transdukcji sygnału za pośrednictwem między innymi: szeregu cytokin, kinaz



tyrozynowych, kinaz serynowych/treoninowych, fosfataz tyrozynowych, czynników jądrowych, co może stymulować między innymi: ekspresję genów, wzrost komórek, powodować skurcz mięśniówki i modyfikować transmisję neuronalną [100, 109, 110].

Ze względu na fakt, że czas półtrwania w temperaturze 37°C wielu reaktywnych form tlenu wynosi  $10^{-9}$  –  $10^{-6}$  sekundy, jednym sposobem określenia skali powstawania i oddziaływania reaktywnych form tlenu jest badanie produktów ich reakcji.

### **1.6.3. Obrona przed reaktywnymi formami tlenu**

Generowanie reaktywnych form tlenu jest nieuniknionym skutkiem życia w środowisku tlenowym. Mechanizmy obronne przed reaktywnymi formami tlenu obecne zarówno w płynach zewnątrzkomórkowych jak i wewnątrzkomórkowym można podzielić na mechanizmy enzymatyczne i nieenzymatyczne.

Biernymi elementami prewencyjnymi przed nasilonym stresem oksydacyjnym są między innymi: szczelny łańcuch elektronów i sekwestracja jonów metali przejściowych – np. związanie jonów żelaza  $Fe^{3+}$  w transferrynie i ferrytynie. Elementami prewencji enzymatycznej przed powstaniem nasilonego stresu oksydacyjnego są reakcje katabolizowane między innymi przez: katalazę, peroksydazę i reduktazę glutationową, peroksydazę cytochromu c. Jedynym enzymem, którego substratem są wolne rodniki jest dysmutaza ponadtlenkowa katabolizująca dysmutacji anionorodnika ponadtlenkowego. Silne działanie antyoksydacyjne wykazują związki hydrofobowe, związane z błonami komórkowymi:  $\alpha$ - tokoferol, karotenoidy, bilirubina, zredukowany koenzym Q oraz związki hydrofilne, obecne w fazie wodnej: kwas askorbinowy, kwas moczowy, glutation, kreatynina i inne.

### **1.7. Powikłania po zabiegach resekcji mięszu płuca**

Pomimo starannego kwalifikowania pacjentów do zabiegów torakochirurgicznych, stałego doskonalenia techniki chirurgicznej, wdrażania nowych standardów w opiece pooperacyjnej odsetek powikłań po resekcji mięszu

płuca jest nadal wysoki. Całkowita, 30-dniowa śmiertelność po lobektomii wynosi 2-4%, a po pneumonektomii 5-6% [23, 111, 112].

**Niedodma** jest częstym powikłaniem po resekcji mięszu płuca o złożonej etiologii. Częściowa niedodma jest obserwowana u 40% [113], a całkowita u około 5-10% chorych [114]. Przyczynami jej powstania jest przede wszystkim ból upośledzający czynność oddechową i efektywność kaszlu. Pozostałymi przyczynami powstania niedodmy we wczesnym okresie pooperacyjnym są: wzmożona produkcja wydzieliny u przewlekłych palaczy i pacjentów obciążonych przewlekłą obturacyjną chorobą płuc, zaburzona funkcja aparatu rzęskowego, zagięcie oskrzela pośredniego lub dolnopłatowego oraz śródoperacyjny uraz nerwu krtaniowego wstecznego lub przeponowego [115]. Do powstania niedodmy dochodzi w wyniku niedostatecznego postępowania przeciwbólowego i/lub niewystarczającej rehabilitacji oddechowej. Konsekwencją znacznej niedodmy, jest nasilenie wewnątrzplucnego przecieku prawo-lewego, co powoduje hipoksemię. Efektywna rehabilitacja oddechowa możliwa dzięki skutecznemu postępowaniu przeciwbólowemu (znieczulenie zewnątrzoponowe) w okresie pooperacyjnym wpływa na zmniejszenie śmiertelności w okresie pooperacyjnym [116].

**Zapalenie płuca** występuje w 3-7 dobie pooperacyjnej i zazwyczaj spowodowane jest przez gram ujemne pałeczki i bakterie Gram-dodatnie np. *Haemophilus influenzae* i *Streptococcus pneumoniae* które odpowiedzialne są głównie za zewnątrzszpitalne zapalenia płuc. Zapalenie płuca, będące powikłaniem niedodmy utrzymującej się w okresie pooperacyjnym, jest główną przyczyną śmierci we wczesnym okresie pooperacyjnym [117, 118].

**Zaburzenia rytmu serca.** Zaburzenia rytmu serca są jednymi z najczęstszych powikłań występujących po resekcji mięszu płuca [114, 118, 119]. Częstość występowania zaburzeń rytmu serca jest zależna od rozległości resekcji mięszu płuca i wynosi od 3-14% po lobektomii do 19-40% po pneumonektomii. Najczęstszym zaburzeniem rytmu występującym po resekcji mięszu płuca jest migotanie przedsionków, głównie w pierwszych 48 godzinach po operacji.

Nie udowodniono jednego czynnika wpływającego na częstość występowania migotania przedsionków w okresie pooperacyjnym. Wiele badań wiąże dużą podaż

płynów w okresie śródoperacyjnym, hipoksemię i śródoperacyjną hipotonię ze zwiększonym ryzykiem powstania zaburzeń rytmu [113].

**Zespół ostrych zaburzeń oddechowych ARDS.** ARDS i zaburzenia wymiany gazowej nie spełniające kryteriów ARDS nazywane są ostrym uszkodzeniem płuc (ALI). Kryteriami rozpoznania ARDS są: nagły początek, hipoksemia oporna na tlenoterapię ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$ ) i rozlane zmiany w zdjęciu rentgenowskim klatki piersiowej przy jednoczesnym braku cech nadciśnienia w lewym przedsionku [120, 121]. ARDS jest rzadkim powikłaniem dotyczącym 4% chorych po resekcji mięszu płuca, lecz związany jest z 72% śmiertelnością. Czynniki ryzyka wystąpienia ostrej niewydolności oddechowej są między innymi: wiek powyżej 70 lat, towarzyszące choroby serca, restrykcyjne choroby płuc, przewlekłe zapalne choroby płuc, przebyta resekcja mięszu płuca, przebyta radio- i chemioterapia [122]. Patomechanizm inicjacji ARDS i ALI po zabiegach torakochirurgicznych nie jest do końca poznany. Wydaje się, że duże znaczenie ma nadmierna śródoperacyjna podaż płynów, wentylacja zbyt wysokimi ciśnieniami w drogach oddechowych, przerwanie dróg spływu chłonki. Udział nasilonego stresu oksydacyjnego powstającego w szczególności w trakcie niedokrwienia płuca w trakcie rozdzielnej wentylacji jak i reoksygenacji jest coraz lepiej udokumentowany [4, 82, 89, 95, 98, 123, 124]. Oddziaływanie reaktywnych form tlenu i reaktywnych form azotu zarówno bezpośrednio uszkadzająco na komórki śródbłonna naczyń płucnych jak również poprzez pośredniczenie w szlakach komórkowych może mieć kluczowe znaczenie w patogenezie powikłań po wystąpieniu mechanizmu niedokrwienia i reperfuzji [124].

**Zaostrzenie choroby wieńcowej i zawał serca.** Rozpoznanie choroby wieńcowej przed zabiegiem operacyjnym pozwala zredukować ryzyko jej zaostrzenia. Rutynowym postępowaniem, w przypadku zdiagnozowania istotnego klinicznie zwężenia tętnicy wieńcowej jest wsczepienie przeszła omijającego lub koronaroplastyka z implantacją stentu. Obecnie w trakcie badań klinicznych znajdują się protokoły łączonych zabiegów kardio-torakochirurgicznych [23].

Czynniki zwiększającymi ryzyko pooperacyjnych powikłań kardiogennych są: wiek powyżej 70 lat, choroba wieńcowa, przebyta rewaskularyzacja mięśnia sercowego, zawał serca w wywiadzie, zastoinowa

niewydolność krążenia, niestabilne nadciśnienie tętnicze, istotne zaburzenia rytmu, niewydolność zastawkowa.

Wśród wielu czynników odpowiedzialnych za powstawanie miażdżycy istotny wpływ wywierają również reaktywne formy tlenu. Modyfikacja LDL przez reaktywne formy tlenu prowadzące do powstania utlenionego LDL powoduje przekształcanie makrofagów w komórki piankowate będące istotnym elementem budującym płytkę miażdżycową [91].

**Inne powikłania.** Innymi częstymi powikłaniami, występującymi po resekcji miąższu płuca, które należy wymienić, ale które w kontekście przeprowadzonego badania nie zostaną tu szczegółowo omówione są: przedłużony przeciek powietrza, ropniak jamy opłucnej, przetoka oskrzelowo-opłucnowa, krwawienie, zatorowość płucna, psychoza pooperacyjna, porażenie nerwu krtaniowego wstecznego, uwięźnięcie serca, skręcenie płata, krwawienie z przewodu pokarmowego, zakażenie miejsca operowanego, chłonnokotek [23].

Opieka okołoperacyjna u chorych po resekcji miąższu płuca jest wyzwaniem klinicznym. Pomimo ściśle określonych kryteriów ogólnych kwalifikujących pacjenta do resekcji, odsetek poważnych powikłań pooperacyjnych pozostaje wysoki. Resekcję miąższu płuca można wykonać w warunkach płuca stabilnego, wyłączanego z wentylacji jak również w trakcie fizjologicznej wentylacji. Rozdzielenie wentylacji płuc zasadniczo zmienia warunki operacyjne w klatce piersiowej, w zdecydowany sposób wpływając na patofizjologię perfuzji płuc. Badanie własne zaprojektowano w taki sposób aby odpowiedzieć na pytanie, czy wyłączenie płuca z wentylacji w czasie trwania operacji nie powoduje zwiększonego ryzyka powikłań w okresie pooperacyjnym w stosunku do zabiegów wykonywanych przy wentylacji obu płuc. Podjęto próbę ustalenia związku stresu oksydacyjnego z powstawaniem powikłań we wczesnym okresie pooperacyjnym.

## **2. Cele pracy**

1. Ocena wpływu rozdzielania wentylacji płuc w trakcie resekcji miąższu płuca na nasilenie stresu oksydacyjnego w okresie okołoperacyjnym.
2. Ocena wpływu rozdzielania wentylacji płuca w trakcie resekcji miąższu płuca na przebieg kliniczny i występowanie powikłań w okresie okołoperacyjnym.
3. Ocena wpływu wybranych czynników rokowniczych na nasilenie stresu oksydacyjnego w okresie okołoperacyjnym.
4. Określenie wpływu stopnia zaawansowania i typu NDRP oraz wybranych cech klinicznych na nasilenie stresu oksydacyjnego.

### 3. Materiał i metody

#### 3.1. Protokół badania

##### Kryteria włączenia i wyłączenia

Do badania kwalifikowano pacjentów w wieku od 30 do 79 lat, kobiety i mężczyźni. Kryteriami włączenia do badania były:

- Obecność w badaniach obrazowych guza płuca z potwierdzonym rozpoznaniem NDRP lub bez potwierdzenia lecz z cechami radiologicznymi NDRP.
- Guz zakwalifikowany do wycięcia płata (lobektomii).
- Natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (FEV1 *ang. forced expiratory volume in 1 second*) kwalifikująca do wykonania lobektomii FEV1 > 1,5 dm<sup>3</sup> lub > 75% wartości oczekiwanej.
- Stopień niewydolności krążenia (wg skali New York Heart Association NYHA) < stopnia II.
- Stopień sprawności (wg skali World Health Organization WHO) PS=0-1.
- Ocena stopnia ryzyka operacyjnego (wg skali American Society of Anesthesiologists ASA) stopień I-II.
- Wskaźnik masy ciała (*ang. body mass index*) BMI > 21 BMI < 30 kg/m<sup>2</sup>.
- Wyrażenie pisemnej, świadomej zgody chorego przed rozpoczęciem badania.

Kryteriami wyłączenia z badania były:

- Stan kliniczny lub socjalny, który uniemożliwia podporządkowanie się wymogom badania, włączając w to wywiad dotyczący nadużywania leków, narkotyków lub alkoholu.
- Hospitalizacja < 48 godzin przed planowym przyjęciem do Kliniki.
- Obecność przeciwwskazań do intubacji rurką dwuświatłową.
- Zmiany radiologiczne sugerujące aktywną gruźlicę.
- Długotrwałe przyjmowanie leków mogących wpływać na rozwój zmian w mięszu płuca, takich jak np. amiodaron.
- Cechy kliniczne wskazujące na toczący się proces zapalny.
- Istotne, objawowe zwężenie światła tętnic szyjnych.

- Utrata masy ciała >15% w okresie 6 miesięcy.
- Wady postawy lub zmiany struktury kostnej, utrudniające rehabilitację oddechową w okresie pooperacyjnym.
- Inne choroby utrudniające rehabilitację oddechową w okresie pooperacyjnym.

Kryteria wyłączenia pacjenta w trakcie trwania badania:

- Uwidocznienie procesu ropnego w jamie opłucnej, w mięszu płuca lub w drzewie oskrzelowym.
- Masywne krwawienie do drzewa oskrzelowego lub uwolnienie treści guza do drzewa oskrzelowego.

Włączenie do badania odbywało się po udzieleniu informacji dotyczących badania i wyrażeniu przez pacjenta świadomej zgody na udział w nim. Badanie uzyskało zgodę Niezależnej Komisji Bioetycznej do Spraw Badań Naukowych Akademii Medycznej w Gdańsku (NKEBN/11/2006). Po spełnieniu kryteriów włączenia i wyłączenia oraz wyrażeniu zgody, pacjentów kwalifikowano do jednego z dwóch ramion badania.

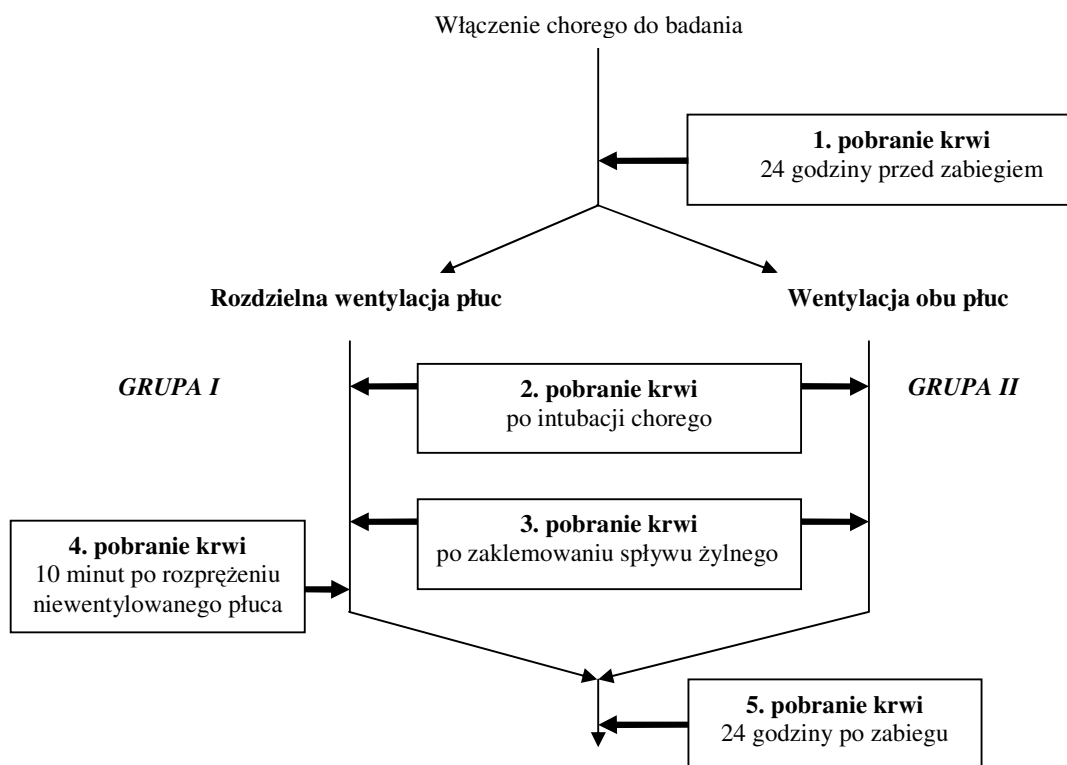
### **Kwalifikacja do leczenia operacyjnego**

Kwalifikacja do zabiegu operacyjnego opierała się na badaniu przedmiotowym i podmiotowym jak również na podstawie standardowych badań dodatkowych: badania przeglądowego klatki piersiowej w projekcji PA i bocznej, tomografii komputerowej klatki piersiowej i nadbrzusza, bronchofiberoskopii, ultrasonografii jamy brzusznej, spirometrii, wysiłkowego testu sześciominutowego chodu i testu wchodzenia po schodach, elektrokardiografii oraz standardowych badań krwi. W przypadku obecności choroby wieńcowej, wymagana była przedoperacyjna, specjalistyczna konsultacja kardiologiczna.

### **Kwalifikacja do ramion badania**

Pacjenci włączeni do badania losowo przydzielani byli do udziału w jednym z ramion badania w stosunku jak 1:1. Do każdej grupy kwalifikowano po 20 pacjentów. Pacjenci grupy I na czas zabiegu intubowani byli rurkami dwuświatłowymi. W grupie pierwszej prowadzono wentylację rozdzielną płuca

nieoperowanego. W przypadku zabiegu przeprowadzanego po stronie prawej pacjentów intubowano rurką dwuświatłową lewą. W przypadku resekcji planowanych po stronie lewej, pacjentów intubowano rurką dwuświatłową prawą lub lewą, a rozdzielanie wentylacji płuc uzyskiwano poprzez wyłączenie odpowiedniego – tchawiczego bądź oskrzelowego światła rurki. Pacjenci grupy II intubowani byli rurekami dotchawicznymi, jednoświatłowymi. W tej grupie prowadzono wentylację obu płuc. Schemat badania przedstawia rycina 14.



Rycina 14. Protokół badania.

### Pobrania krwi

Krew żylną pobierano w trakcie rutynowych pobrań krwi na dobę przed zabiegiem i w pierwszej dobie po zabiegu i nie były procedurą dodatkową. Pobrania śródoperacyjne krwi żylniej wykonywano po znieczuleniu ogólnym pacjenta. Krew pobierano do próbek z roztworem etylenodiaminotetraoctanu (EDTA). Bezpośrednio po pobraniu krew wirowano z prędkością 900 obrotów na minutę przez 10 minut. Uzyskane bogatopłytkowe osocze mrożono w temperaturze  $-70^{\circ}\text{C}$  i przechowywano do momentu oznaczenia (do 6 tygodni).



## Znieczulenie

Chorych premedykowano midazolamem w dawce 0,15 mg/kg mc. im. oraz petydyną w dawce 1 mg/kg mc. i.m. na 1 godzinę przed rozpoczęciem zabiegu. Zabiegi wykonywano w znieczuleniu ogólnym złożonym. Do indukcji znieczulenia podawano tiopental w dawce 5 mg/kg mc. iv. lub propofol w dawce 2 mg/kg mc. iv. lub etomidat w dawce 0,3 mg/kg mc. iv. oraz fentanyl w dawce 2-3 µg/kg mc. iv. Celem zwiotczenia mięśni poprzecznie prążkowanych chorym podawano: wekuronium w dawce 0,1 mg/kg mc. iv. lub rokuronium w dawce 0,6 mg/kg mc. iv. lub cis-atrakurium w dawce 0,15 mg/kg mc.

Do czasu zaintubowania tchawicy płuca wentylowano 100% tlenem przez maskę twarzową. Po zabezpieczeniu dróg oddechowych płuca wentylowano mieszaniną N<sub>2</sub>O i O<sub>2</sub> w stosunku objętościowym 2:1 lub 1:1 oraz sewofluranem w stężeniu 0,5-3% lub desfluranem w stężeniu 2-6% lub izofluranem 0,5% w układzie półzamkniętym z zastosowaniem aparatu do znieczuleń ADU AS/3 Datex-Ohmeda®. W podtrzymaniu znieczulenia używano fentanylu i leku zwiotczającego podanego w indukcji.

Do intubacji, w zależności od grupy badanej stosowano rurki dotchawicze jednoświatłowe lub rurki o świetle podwójnym (Broncho-Cath® Endobronchial Tube, Boulder, Stany Zjednoczone oraz Rurki dwukanałowe dooskrzelowe Sumi®, Sulejówek, Polska). Potwierdzenie prawidłowego położenia rurek o świetle podwójnym odbywało się na podstawie dwukrotnego osłuchiwania: po intubacji i po przełożeniu pacjenta do pozycji bocznej. W przypadku trudności technicznych, przy użyciu bronchofiberoskopu wykonywane było umiejscowienie rurki. Decydującym kryterium dotyczącym oceny skuteczności rozdziału wentylacji była śródoperacyjna ocena torakochirurga.

U pacjentów nie stosowano znieczulenia zewnątrzoponowego.

Założenia wentylacji przedstawiono w tabeli 2.

Objętość oddechowa	4-6 mL/kg m.c.
Liczba oddechów	10-15/min
Stężenie tlenu w mieszaninie oddechowej	30-50% (w hipoksji do 100%)
Stosunek wdechu do wydechu	1:2
Ciśnienie szczytowe w drogach oddechowych	Pożądane <25 cm H <sub>2</sub> O (maksymalne 35 cm H <sub>2</sub> O)
Tryb wentylacji	Objętościowo-zmienny lub ciśnieniowo-zmienny

*Tabela 2. Założenia wentylacji w obu grupach pacjentów.*

W trakcie znieczulenia monitorowano zapis krzywej elektrokardiograficznej, ciśnienie tętnicze krwi metodą nieinwazyjną, wysycenie tlenem hemoglobiny krwi tętniczej, końcowowydechowe stężenie CO<sub>2</sub>.

### **Zabieg operacyjny**

Pacjenci poddawani byli rutynowej nauce rehabilitacji oddechowej przed zabiegiem. Profilaktyka przeciwzakrzepowa polegająca na podawaniu heparyny drobnocząsteczkowej (enoksaparyny w dawce 40 mg sc., nadroparyny w dawce 2850 j. – 3800 j. sc. w zależności od masy ciała lub dalteparyny w dawce 5000 j. sc.) rozpoczynana była 12 godzin przed zabiegiem i kontynuowana, począwszy od 1 doby pooperacyjnej, do 28 dnia po zabiegu. W dzień zabiegu równocześnie z premedykacją chorzy otrzymywali 2,0 g cefazoliny iv. Na godzinę przed zabiegiem pacjenci otrzymywali dożylnie 20 – 40 mg omeprazolu iv. Nie stosowano rutynowej profilaktyki antyarytmicznej.

Zabieg wykonywany był w ułożeniu na boku z cięciem tylnobocznego. W przypadku braku rozpoznania choroby nowotworowej lub podejrzenia rozsiewu choroby wykonywano śródoperacyjne badanie histopatologiczne. Bezpośrednio po zabiegu pacjenci byli przekazywani do sali pooperacyjnej gdzie przebywali przez pierwsze dwie doby.

### **Pooperacyjny przebieg wewnątrzszpitalny**

Drenaż jamy opłucnej usuwano u chorych, u których nie obserwowano przecieku powietrza, a dobową produkcję płynu nie przekraczała 200 ml. Po zabiegu operacyjnym, poza monitorowaniem powikłań, analizowano dane dotyczące leukocytozy i odsetkowego udziału neutrocytów w populacji białych ciałek krwi w dobie poprzedzającej zabieg. Pomiarów wykonywano w dobie zabiegu oraz w pierwszej i drugiej dobie pooperacyjnej. Analiza dotyczyła również objętości

drenażu w pierwszych dwóch dobach pooperacyjnych oraz czasu trwania pobytu szpitalnego.

### **3.2 Metody laboratoryjne**

Do oceny dynamiki zmian stresu oksydacyjnego wybrano następujące parametry: stężenie grup sulfhydrylowych i karbonylowych oraz stężenie dialdehydu malonowego.

W poszukiwaniu czynników ryzyka nasilenia stresu oksydacyjnego skategoryzowano dane uzyskane w badaniu. W oparciu o wyniki badań E.A. Williamsa i wsp. za znaczący wzrost poziomu stresu oksydacyjnego uznano spadek stężenia grup sulfhydrylowych o 10% [4]. Wystąpienie nasilonego stresu oksydacyjnego określono w trzech punktach czasowych:

- pomiędzy okresem przedoperacyjnym a okresem po indukcji znieczulenia,
- pomiędzy okresem przedoperacyjnym a okresem śródoperacyjnym,
- pomiędzy okresem przedoperacyjnym a okresem pooperacyjnym.

#### **3.2.1 Oznaczanie poziomu białka**

Do oznaczenia poziomu białka w próbie użyto metody biuretowej. Do 100 µl bogatopłytkowego osocza dodawano 900 µl roztworu dezoksychołanu sodu o pH 10-14 oraz 4 ml odczynnika biuretowego. Po wymieszaniu i 30-minutowej inkubacji w temperaturze pokojowej odczytywano absorbancję próby przy długości fali 540 nm wobec próby ślepej wykonanej z 1 ml 1% dezoksychołanu i 4 ml odczynnika biuretowego.

#### **3.2.2 Oznaczanie grup sulfhydrylowych białek**

Do 300 µl bogatopłytkowego osocza zawieszonego w roztworze 150mM KCl i 10 mM TRIS (tris(hydroksymetylo)aminometan) HCl dodawano kolejno 600 µl 10% sulfododecylanu sodu, 1800 µl buforu NaPO<sub>4</sub> o pH 8,0, 300 µl 0,4 mM roztworu kwasu 5,5'-ditiobis(2-nitrobenzoesowego). Roztwór inkubowano przez 15

minut w temperaturze pokojowej i oznaczano absorbancję przy długości fali 412 nm wobec próby ślepej, w której badane osocze zastąpiło 300  $\mu$ l buforu NaPO<sub>4</sub>.

### **3.2.3 Oznaczenie grup karbonylowych białek**

Do 100  $\mu$ l bogatopłytkowego osocza dodawano 100  $\mu$ l dinitrofenylohydrazyny (próba badana) i 100  $\mu$ l dwunormalnego HCl (próba kontrolna), następnie inkubowano w temperaturze pokojowej przez 60 minut, co 10 minut wstrząsając na rotorze. Do próby dodawano 500  $\mu$ l 20% kwasu trichlorooctowego, po wymieszaniu, odwirowywano przez 5 minut przy 3000 obrotów na minutę. Osad 3 razy płukano 1ml mieszaniny roztworu etylu z etanolem w stosunku 1:1, po każdym płukaniu wirując i zlewając supernatant. Do osadu dodawano 1 ml 6M guanidyny w HCl rozpuszczano przez około 15 minut w temperaturze 30°C odczytując absorbancję wobec wody destylowanej przy długości fali 360 nm. Wyniki średnie z 2 prób badanych były porównywane z wynikiem średnim dla 2 prób kontrolnych. Wyniki przeliczano na mg białka i porównywano do krzywej wzorcowej.

### **3.2.4 Oznaczenie dialdehydu malonowego**

Do oznaczania stężenia dialdehydu malonowego użyto zestawu firmy LPO-586 kit, Oxis International, Portland, Stany Zjednoczone). Do 200  $\mu$ l bogatopłytkowego osocza dodawano 650  $\mu$ l reagentu R1, mieszano w vortexie przez 3-4 sekundy, dodawano 150  $\mu$ l reagentu R2, roztwór mieszano i inkubowano przez 60 minut w temperaturze 45°C. Po schłodzeniu, mierzono absorbancję przy długości fali 586 nm wobec próby ślepej, w której badane osocze zastąpiło 200  $\mu$ l wody destylowanej.

## **3.3 Analiza statystyczna**

Analizę statystyczną przeprowadzono wykorzystując oprogramowanie STATISTICA v. 7.1 PL (StatSoft, Tulsa, Stany Zjednoczone). Analizowano dane występujące w skali interwałowej, porządkowej i nominalnej. Rozkład zmiennych w

skali interwałowej przyrównywany był do rozkładu normalnego przy pomocy testu W Shapiro i Wilka.

Do porównań danych w skali interwałowej odznaczających się rozkładem normalnym i jednorodnością wariancji (weryfikowaną testem Levene'a) stosowano test t-Studenta dla zmiennych niezależnych. W przypadku braku jednorodności wariancji stosowano test Welcha. Do porównań pomiędzy więcej niż dwiema średnimi wykorzystywano test analizy wariancji (ANOVA) Fisher'a. W przypadku istotnej statystycznie wartości tego testu, dokonywano porównań post-hoc, stosując test HSD (honest significant difference) Tukey'a.

Dane w skali interwałowej nie wykazujące rozkładu normalnego oraz dane w skali porządkowej porównywano testem U Manna-Whitneya. W przypadku porównań wielokrotnych, w związku z brakiem rozkładu normalnego (rozkład prawoskośny) w niektórych grupach danych, zastosowano udaną próbę normalizowania rozkładu przy pomocy wyliczenia logarytmów dziesiętnych.

Dane w skali nominalnej porównywano testem chi-kwadrat lub, jeśli było to uzasadnione, dokładnym testem Fisher'a.

W poszukiwaniu współzależności pomiędzy badanymi parametrami i dla określenia siły tych współzależności stosowano korelację Pearsona lub Spearmana w zależności od charakteru danych i ich rozkładu.

Celem wyodrębnienia czynników ryzyka wystąpienia istotnego klinicznie stresu oksydacyjnego przeprowadzono regresję logistyczną, stosując do estymacji metodę quasi-Newtona, a jeśli estymacja była niepewna – quasi-Newtona i Rosenbrocka. Po wykonaniu analizy jednoczynnikowej, celem ustalenia niezależnych czynników ryzyka, do analizy wieloczynnikowej włączano dane, dla których istotność statystyczna w analizie jednoczynnikowej wyniosła  $<0,05$ . Dane analizowano tu metodą, regresji krokowej wstecznej.

Do weryfikacji wszystkich hipotez statystycznych przyjęto poziom istotności  $p<0,05$ .

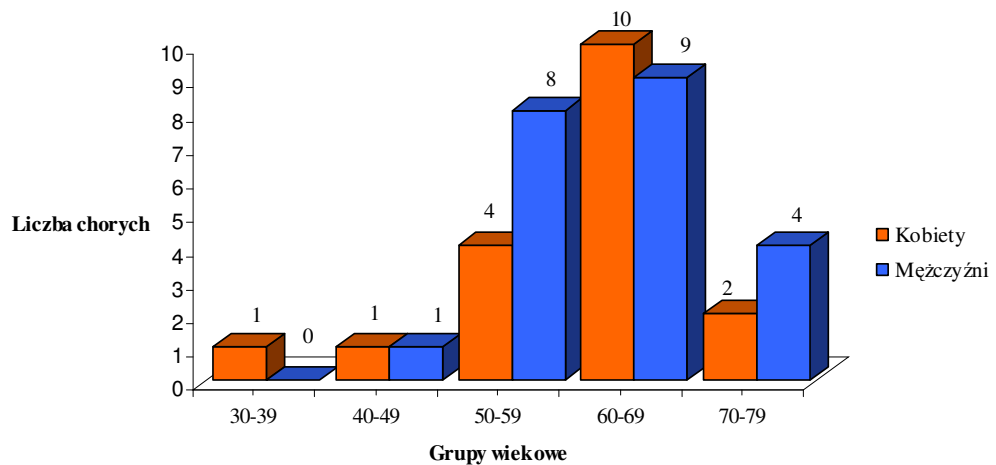
## 4. Wyniki

### 4.1. Charakterystyka kliniczna

#### 4.1.1. Charakterystyka kliniczna chorych

Od września 2006 do czerwca 2008 do badania włączono 60 chorych. Wszyscy chorzy w okresie przedoperacyjnym byli zakwalifikowani do lobektomii. Ze względu na rozmrożenie materiału w trakcie trwania badania, do analizy włączono ostatecznie 40 chorych. Wykonana analiza statystyczna wykazała, utrwalone tendencje w porównywanych grupach. Zdecydowano o zamknięciu rekrutacji pacjentów do badania po uzyskaniu dwóch grup po 20 pacjentów.

W badanej grupie znajdowało się 22 mężczyzn i 18 kobiet, w wieku 34-76 lat (średnia 61 lat, mediana 63 lata). Rozkład wieku w całej badanej grupie przedstawiony jest na wykresie 1.

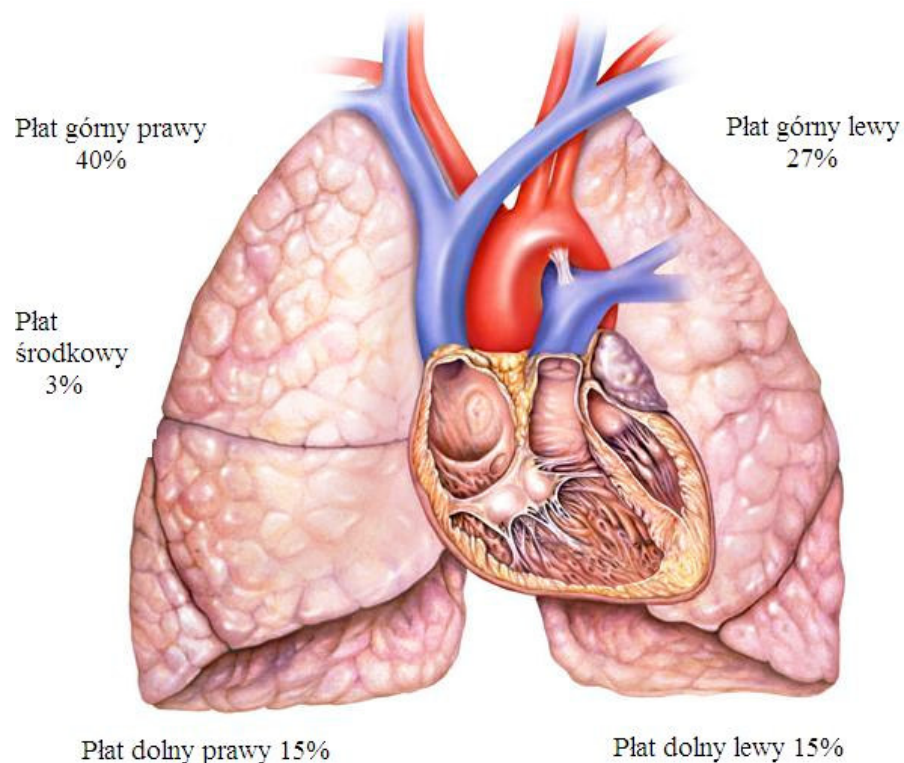


Wykres 1. Liczba chorych w zależności od płci, w poszczególnych grupach wiekowych

Trzydziestu sześciu chorych (90%) paliło papierosy, średnio 31 paczkolet (od 0 do 120). Dwudziestu siedmiu chorych (67,5%) paliło w okresie 6 miesięcy poprzedzających zabieg. Sześciu chorych obciążonych było przewlekłą obturacyjną

chorobą płuc, trzech w przeszłości przebyło leczenie przeciwpłatkowe. Dwóch chorych w przeszłości przebyło torakotomię (1 pacjent lobektomię górną lewą, jeden klinowe wycięcie guza płuca) z powodu NDRP. Chorzy włączeni do badania w przeszłości nie przechodzili chemio- ani radioterapii. Wyniki badań spirometrycznych chorych zakwalifikowanych do badania mieściły się w granicach wartości referencyjnych. Mediana FEV1 wynosiła 2,14 dm<sup>3</sup> (dolny kwartyl 1,78 dm<sup>3</sup>, górny kwartyl 2,96 dm<sup>3</sup> zakres wartości 1,53-3,85 dm<sup>3</sup>) przy średniej wartości FEV1% 81% (odchylenie standardowe [ang. *standard deviation SD*] SD=20,21; 95% przedział ufności [ang. *confidence interval CI*] 95%CI 73,94–88,77). Średnia natężona pojemność życiowa (ang. *Forced Vital Capacity FVC*) FVC wynosiła 3,37 dm<sup>3</sup>, SD=0,81; 95%CI 3,04-3,70), średnia FVC% 93,65% (SD=19,14 95%CI 86,37-100,93).

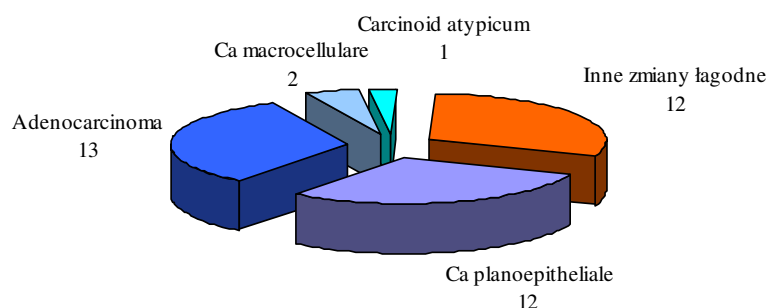
Większość guzów zlokalizowana była w płacie górnym prawym i górnym lewym. Odsetek lokalizacji w poszczególnych płatach ilustruje rycina 15.



Rycina 15. Lokalizacja patologii w obrębie płatów płuc.

Rodzaje zabiegów operacyjnych w badanej grupie przedstawia tabela 3. U 12 spośród 40 chorych włączonych do badania, śródoperacyjnie zdecydowano o zmianie rozległości planowanej resekcji. Decyzje poszerzenia zabiegu do pneumonektomii u 2 chorych wynikały z lokalnego zaawansowania zmiany nowotworowej. O wykonaniu resekcji klinowej zdecydowano na podstawie śródoperacyjnego badania histopatologicznego, które potwierdziło rozsiew choroby nowotworowej u 2 chorych (5%), a u 8 chorych ze względu na łagodny charakter zmiany. U 4 chorych wykonano lobektomię, z powodu zmiany łagodnej, położonej jednak centralnie w płacie, co uniemożliwiało wykonanie mniejszego zakresu resekcji.

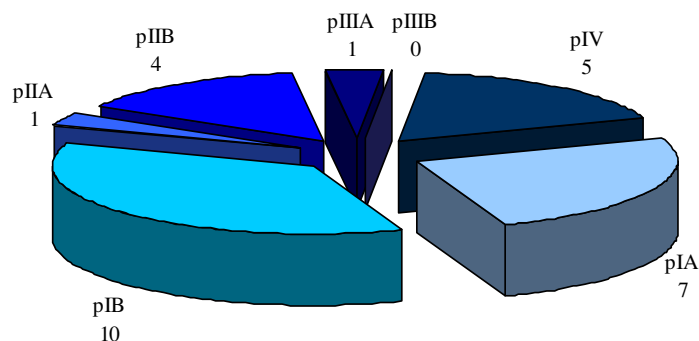
Szczegółowy rozkład typów histopatologicznych zmian ilustruje rycina 16.



Rycina 16. Typy histopatologiczne usuniętych guzów.

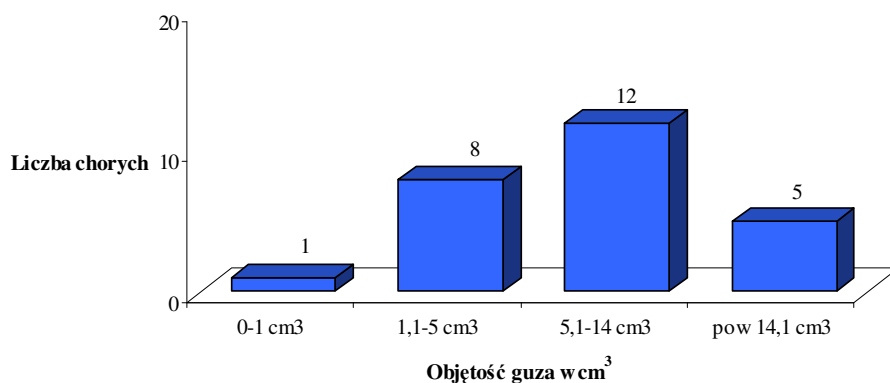
Dwudziestu dwóch chorych (78%) zakwalifikowanych do resekcji z powodu NDRP było w I lub II stopniu zaawansowania choroby. Szczegółowy rozkład patologicznych stopni zaawansowania NDRP przedstawiony jest na rycinie 17.





Rycina 17. Patologiczny stopień zaawansowania nowotworu.

W przypadku chorych, u których wycięto NDRP, na podstawie trzech wymiarów guza oszacowano jego objętość. Najmniejszy resekowany guz, odpowiadający wymiarom 1x1x1 cm<sup>3</sup> miał objętość 0,5 cm<sup>3</sup>. Największy, o wymiarach 6x6x10 cm miał objętość 188,4 cm<sup>3</sup>. Mediana objętości resekowanego guza to 7,4 cm<sup>3</sup> (dolny kwartył 3,46; górny kwartył 10,46; zakres wartości 0,5-188,4). Rozkład objętości guza obrazuje rycina 18.



Rycina 18. Objętość resekowanych NDRP, w cm<sup>3</sup>.

U chorych, u których nie stwierdzono utkania nowotworowego w usuniętym guzie, najczęściej występowały gruźliczaki (Tabela 3).

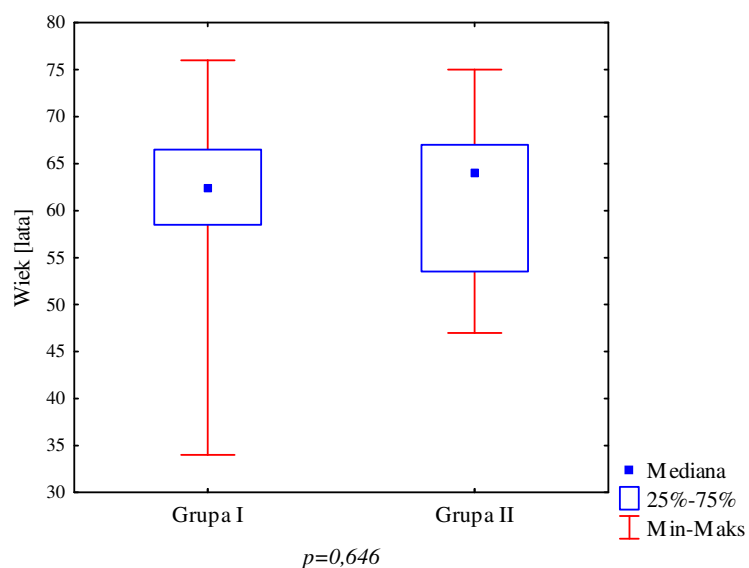
Rozpoznanie histopatologiczne	Liczba chorych
Gruźliczak	3
Włóknienie	3
Guz zapalny	2
Torbiel wewnątrzplucna	2
Guz pyliczy	1
Odpryskowiak	1

*Tabela 3. Badanie histopatologiczne guzów nienowotworowych.*

#### **4.1.2. Charakterystyka kliniczna chorych w ramionach badania**

Chorzy zostali losowo włączeni do jednego z dwóch liczących po 20 chorych ramion badania.

Obie grupy chorych nie różniły się pod względem wieku (Rycina 19). Obciążenie nałogiem palenia tytoniu wyrażone w paczkolatach, jak również liczba aktywnych palaczy w okresie do 6 miesięcy do zabiegu nie różniła się istotnie w analizowanych grupach. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w wynikach przedoperacyjnej, funkcjonalnej oceny układu oddechowego, w zakresie podstawowych parametrów spirometrycznych. Wśród chorych grupy II było więcej mężczyzn, niż wśród chorych grupy I. Chorzy z grupy I byli również częściej obciążeni istotnymi chorobami towarzyszącymi. Szczegółowe porównanie obu grup umieszczone jest w tabeli 4.



Rycina 19. Porównanie wieku w badanych grupach

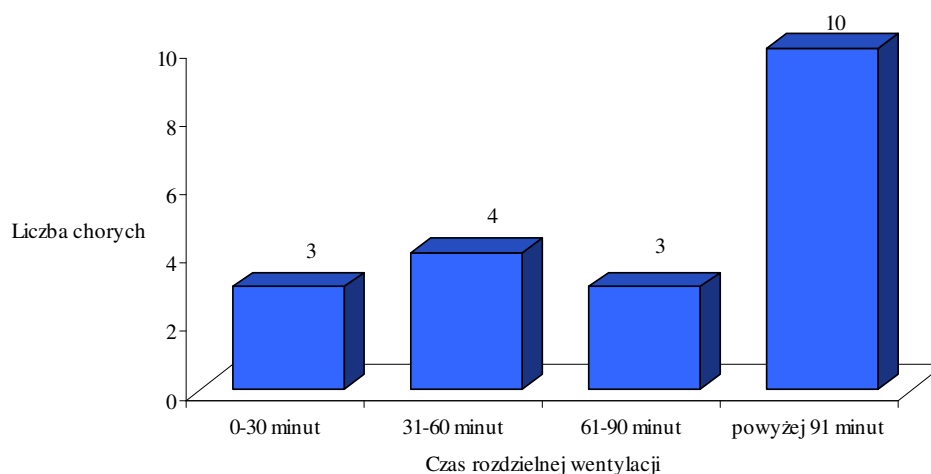
Cecha	Grupa I Liczba chorych 20	Grupa II Liczba chorych 20	Poziom <i>p</i>
Wiek [lata]	62	61	0,646
Płeć			
Mężczyźni : kobiety	7 : 13	15 : 5	<b>0,01</b>
Obecność chorób towarzyszących	6 (30%)	13 (65%)	<b>0,02</b>
POChP	1 (5%)	5 (25%)	0,07
FEV1 [dm <sup>3</sup> ]	2,28	2,38	0,7
FEV1% [%]	84,06	78,82	0,47
FVC [dm <sup>3</sup> ]	3,18	3,60	0,19
FVC% [%]	92,66	94,71	0,77
Paczkolata	28	34	0,44
Aktywni palacze	13 (65%)	14 (70%)	0,73
WBC [G/l]	7,27	7,18	0,87
Neutrocyty/WBC [%]	61,09	57,24	0,16

Tabela 4. Porównanie cech klinicznych w obu grupach badanych. Leukocyty (ang. white blood cells – WBC) wartości referencyjne 4,5-11,0 [G/l]; Neutrocyty/WBC wartości referencyjne 40-74%.

### 4.1.2.1 Znieczulenie

U jednego chorego pomimo zaintubowania rurką dwuświatłową nie udało się uzyskać rozdziału wentylacji, pomimo próby umiejscowienia jej przy użyciu bronchofiberoskopu. Chory ten był w trakcie zabiegu wentylowany kanałem tchawiczym rurki i zakwalifikowany do grupy II – intubacji rurką dotchawiczą. U jednego z chorych, zaintubowanego rurką dotchawiczą uzyskano rozdzielenie wentylacji poprzez zaklepowanie oskrzela głównego przez torakochirurga. Pozwoliło to na rozdzielenie wentylacji. Chory ten został zakwalifikowany do grupy I – intubacji rurką dwuświatłową, odpowiednio również zmodyfikowano protokół pobierania krwi.

W I grupie chorych rozdziału wentylacji dokonywano na kilka minut przed planowanym otwarciem jamy opłucnej, ze względu na trwający kilka – kilkanaście minut czas do uzyskania całkowitego zapadu płuca. Czas rozdzielenia wentylacji był notowany. Średni czas rozdzielenia wentylacji w grupie chorych zaintubowanych rurką dwuświatłową wyniósł 75 minut (SD=38; 95%CI 57-93). Liczebności chorych w podgrupach w zależności od czasu rozdzielnej wentylacji przedstawia rycina 20.



Rycina 20. Liczba chorych, w zależności od czasu trwania rozdzielnej wentylacji.

Chorzy w porównywanych grupach znieczulani byli przy użyciu tych samych leków (Tabela 5).

Cecha	Grupa I Liczba chorych 20	Grupa II Liczba chorych 20	Poziom p
Tiopental	14 (70%)	8 (40%)	0,054
Propofol	2 (10%)	9 (45%)	
Etomidat	4 (20%)	3 (15%)	
Wekuronium	15 (75%)	14 (70%)	0,72
Inne leki zwiotczające	5 (25%)	6 (30%)	
Sewofluran	15 (75%)	12 (60%)	0,31
Inne anestetyki wziewne	5 (25%)	8 (40%)	

Tabela 5. Anestetyki stosowane w obu grupach badanych.

#### 4.1.2.2 Zabieg operacyjny

Wszystkich chorych operowano w ułożeniu na boku. Klatkę piersiową otwierano cięciem tylnobocznym. Rodzaje zabiegów operacyjnych wyszczególniono w tabeli 6.

Cecha	Grupa I Liczba chorych 20	Grupa II Liczba chorych 20	Poziom p
Wycięcie klinowe guza	4 (20%)	6 (30%)	0,488
Lobektomia	14 (70%)	14 (70%)	
Pneumonektomia	2 (10%)	0	

Tabela 6. Zabiegi operacyjne w grupach badanych.

W badanych grupach analizowano czas od rozpoczęcia zabiegu (intubacji) do zaklemowania spływu żylnego z operowanego płata płuca. Zaklemowanie odpowiedniej żyły płucnej jest istotnym etapem resekcji kończąc odpływ krwi z operowanego płata do krążenia małego. Wyznaczenie tego punktu zabiegu umożliwiło porównanie parametrów stresu oksydacyjnego w określonym momencie zabiegu, jednakowym w obu grupach badanych. Średni czas od intubacji do zaklemowania żyły płucnej wyniósł 47 minut w grupie I (SD=22, 95%CI 37-58) i 52 minuty w grupie II (SD=22, 95%CI 41-62) ( $p=0,54$ ). U pacjentów poddanych pneumonektomii analizowano czas do zaklemowania ostatniego naczynia żylnego, w grupie pacjentów poddanych klinowemu wycięciu guza płuca czas do zamknięcia klemu naczyniowego lub staplera na mięszu płuca. Średni czas zabiegu w grupie I

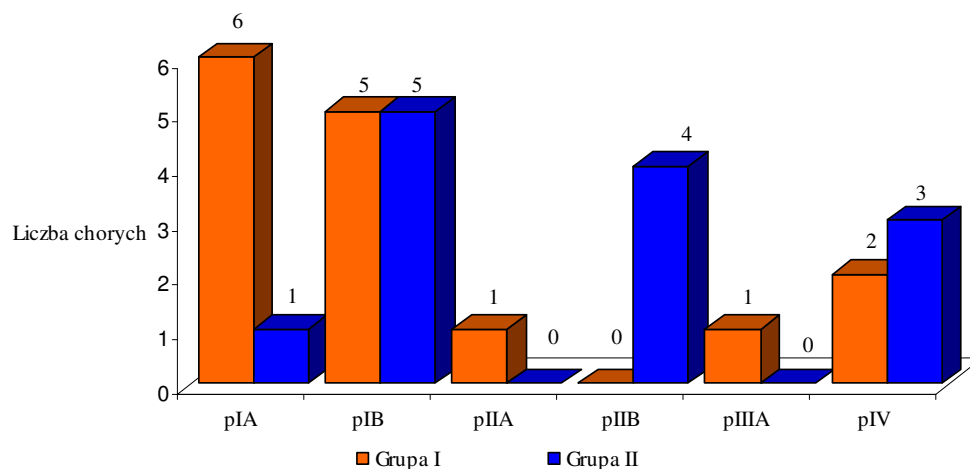
wyniósł 124 minuty (SD=30, 95%CI 110-138), a grupie II 126 minut (SD=44, 95%CI 106-147) ( $p=0,86$ ). W obu badanych grupach zarówno czas od intubacji do zaklemania spływu żylnego jak i czas całego zabiegu nie różniły się w sposób istotny.

#### 4.1.2.3 Stopień zaawansowania i typ histopatologiczny

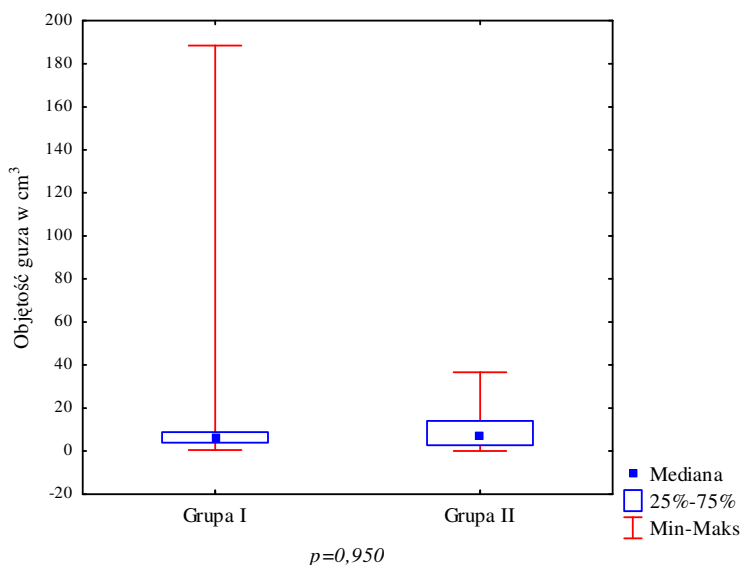
Obie badane grupy były jednolite pod względem typu histologicznego nowotworu. W grupie I przeważał gruczolakorak, a w grupie II rak płaskonabłonkowy, różnica ta nie była istotna. Podobnie, porównanie patologicznego stopnia zaawansowania histopatologicznego nowotworu oraz objętości guza potwierdziło podobny rozkład cech w obu badanych grupach (Tabela 7, Rycina 21, 22).

Cecha	Grupa I Liczba chorych 20	Grupa II Liczba chorych 20	Poziom p
Rak płaskonabłonkowy	5 (25%)	7 (35%)	0,55
Gruczolakorak	8 (40%)	5 (25%)	0,31
Rak wielkokomórkowy	1 (5%)	1 (5%)	0,76
Rakowiak typowy	1 (5%)	0	0,50
Łącznie rak	15 (75%)	13 (65%)	0,49
pI	11 (55%)	6 (30%)	0,10
pII	1 (5%)	4 (20%)	0,17
pIII	1 (5%)	0	0,50
pIV	2 (10%)	3 (15%)	0,50
Mediana objętości guza cm <sup>3</sup>	6,4	7,5	0,43

Tabela 7. Stopień zaawansowania i typ histopatologiczny NDRP w badanych grupach.



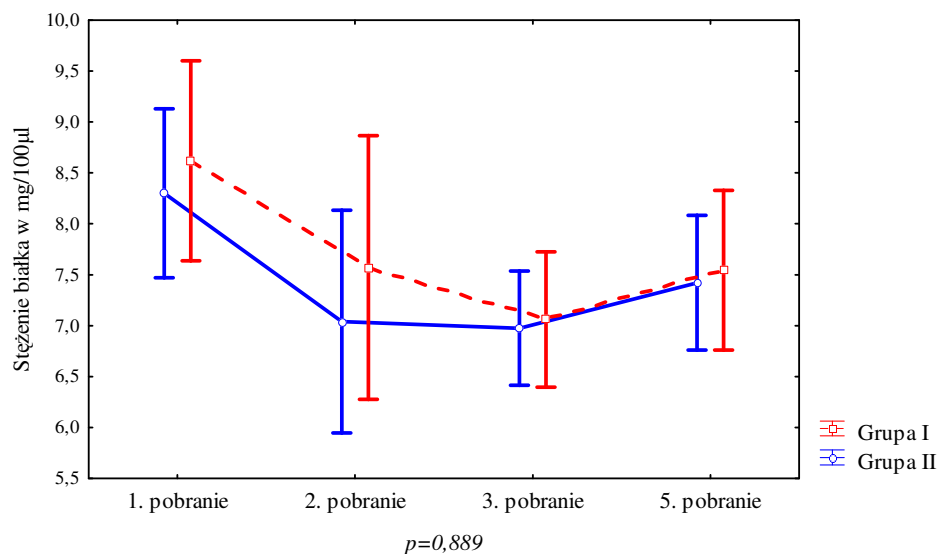
Rycina 21. Stopień zaawansowania patologicznego NDRP w badanych grupach.



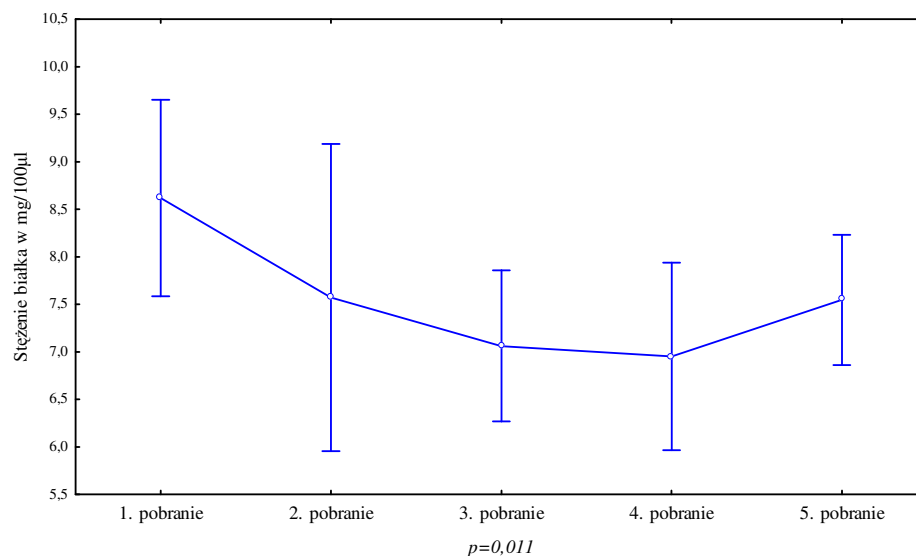
Rycina 22. Porównanie objętości guza w badanych grupach.

## 4.2. Dynamika zmian stresu oksydacyjnego

Porównano dynamikę zmian stężenia białka całkowitego w trakcie trwania badania w obu badanych grupach. Stwierdzono istotne zmiany średniego stężenia białka w grupie I pomiędzy poziomem sprzed zabiegu operacyjnego, a poziomem śródoperacyjnym, po zaklemowaniu żyły płucnej ( $p=0,036$ ) (Rycina 23). W grupie I wykazano spadek stężenia białka również po rozprężeniu płuca ( $p=0,010$ ) (Rycina 24).



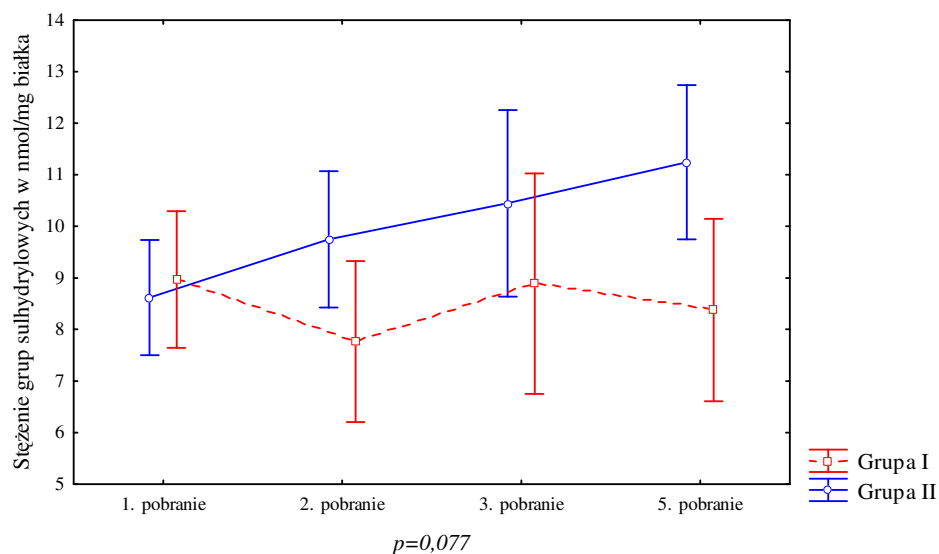
Rycina 23. Porównanie stężeń białka w kolejnych punktach czasowych, w badanych grupach. Wykres obrazuje średnie i 95% przedziały ufności średnich.



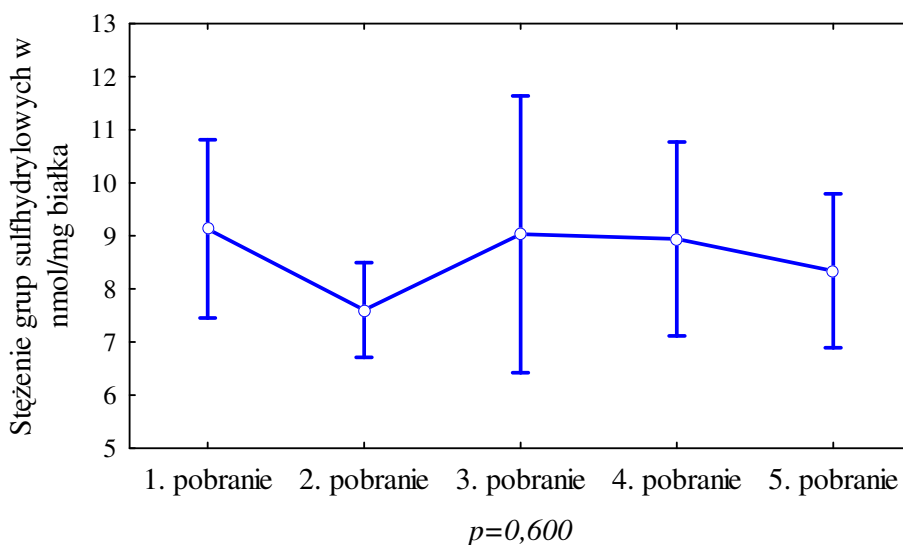
Rycina 24. Porównanie stężeń białka w grupie I, w kolejnych punktach czasowych. Wykres obrazuje średnie i 95% przedziały ufności średnich.

Nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy badanymi grupami w zakresie zmian średnich stężeń grup sulfhydrylowych w trakcie badania. Wykazano istotną różnicę pomiędzy przedoperacyjnym i pooperacyjnym stężeniem grup sulfhydrylowych w grupie II ( $p=0,035$ ) (Ryciny 25, 26).



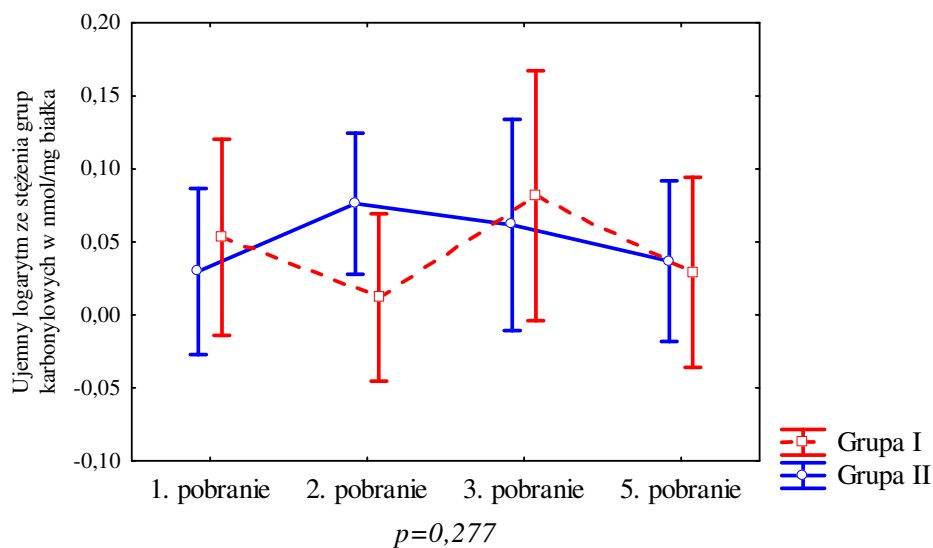


Rycina 25. Porównanie stężeń grup sulhydrilowych w kolejnych punktach czasowych, w grupach badanych. Wykres obrazuje średnie i 95% przedziały ufności średnich.

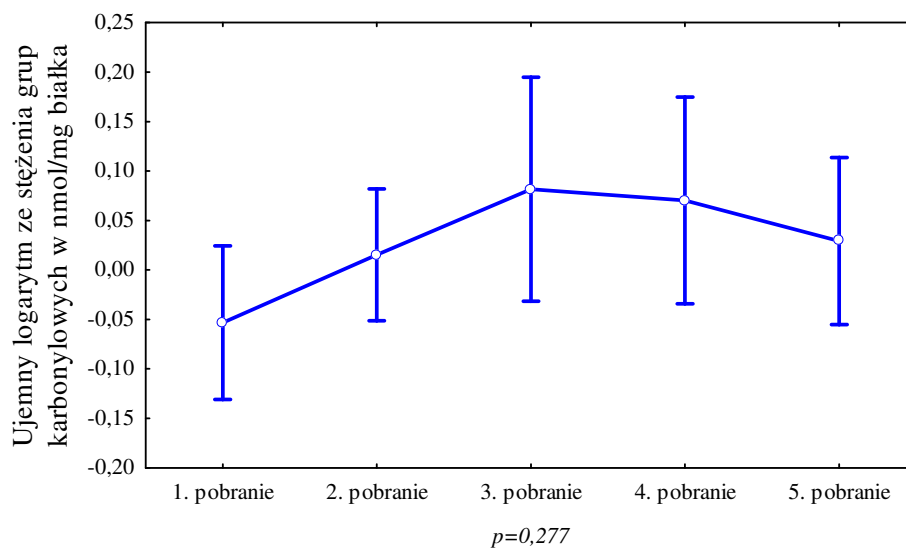


Rycina 26. Porównanie stężeń grup sulhydrilowych w grupie I, w kolejnych punktach czasowych. Wykres obrazuje średnie i 95% przedziały ufności średnich.

Badanie średnich stężeń grup karbonylowych dotyczące wolnorodnikowego mechanizmu uszkodzenia białek nie wykazały różnic pomiędzy grupami badanymi, jak również w kolejnych punktach czasowych badania (Ryciny 27, 28).

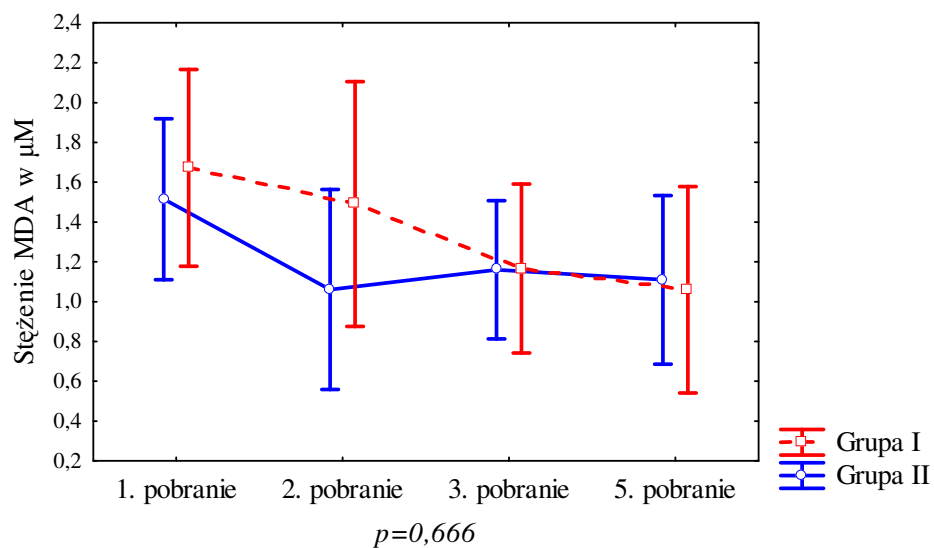


Rycina 27. Porównanie ujemnego logarytmu ze stężeń grup karbonylowych w kolejnych punktach czasowych, w badanych grupach. Wykres obrazuje ujemny logarytm i 95% przedziały ufności.

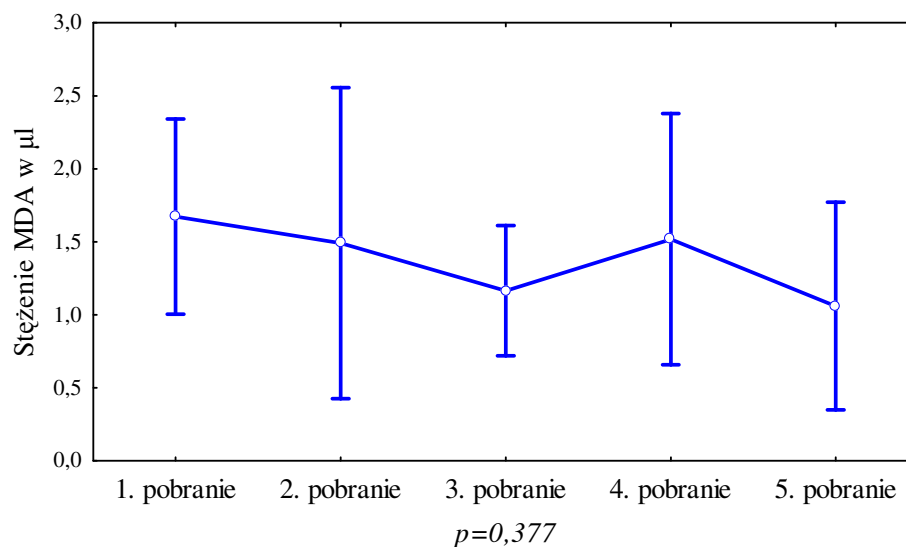


Rycina 28. Porównanie ujemnego logarytmu ze stężeń grup karbonylowych w grupie I, w kolejnych punktach czasowych. Wykres obrazuje ujemny logarytm i 95% przedziały ufności.

Wyniki oznaczenia średnich stężeń MDA nie różniły się pomiędzy grupami i pomiędzy poszczególnymi punktami czasowymi (Rycina 29, 30).



Rycina 29. Porównanie stężeń MDA w kolejnych punktach czasowych, w grupach badanych. Wykres obrazuje średnie i 95% przedziały ufności średnich.



Rycina 30. Porównanie stężeń MDA w grupie I, w kolejnych punktach czasowych. Wykres obrazuje średnie i 95% przedziały ufności średnich.

W całej badanej populacji pacjentów włączonych do badania poszukiwano czynników wpływających na wyjściowy – przedoperacyjny poziom parametrów stresu oksydacyjnego.

Nie wykazano istotnych korelacji liczby wypalonych paczek papierosów mierzonych w paczkolatach z poziomem poszczególnych parametrów stresu oksydacyjnego (Tabela 8).

	R	poziom p
Białko	-0,282	0,104
Grupy SH	0,07	0,690
Grupy karbonylowe	0,130	0,463
MDA	-0,038	0,904

Tabela 8. Korelacja pomiędzy liczbą paczkolat a poszczególnymi parametrami stresu oksydacyjnego. R – współczynnik korelacji.

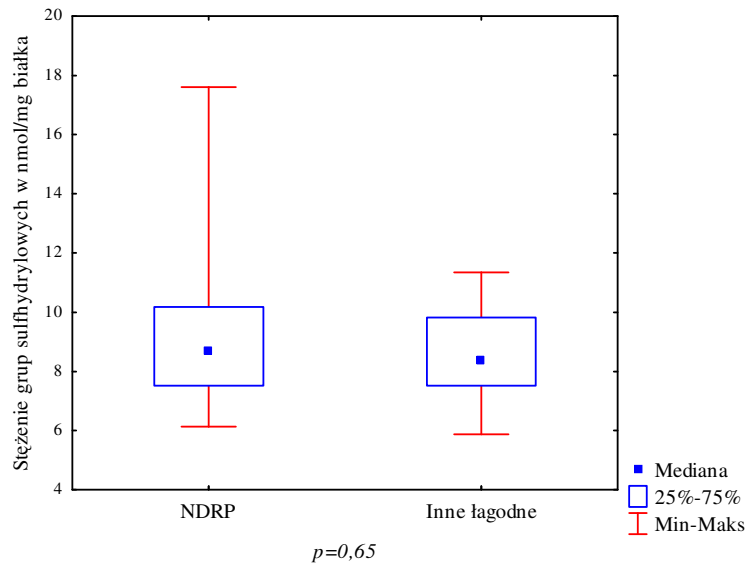
Nie stwierdzono korelacji pomiędzy parametrami spirometrycznymi, a poziomem przedoperacyjnego stresu oksydacyjnego. Wykazano istotną ujemną korelację wartości FEV1% i stężenia grup sulfhydrylowych, podobną korelację zaobserwowano w stosunku do stężenia reszt karbonylowych. Dodatnia korelacja stężenia MDA i poziomu FVC% również osiągnęła poziom istotności (Tabela 9).

	R	poziom p
FEV1 – grupy SH	-0,243	0,314
FEV1% – grupy SH	-0,430	<b>0,028</b>
FVC – grupy SH	-0,054	0,814
FVC% – grupy SH	-0,370	0,068
FEV1 - grupy karbonylowe	-0,464	<b>0,045</b>
FEV1% - grupy karbonylowe	-0,234	0,248
FVC - grupy karbonylowe	-0,174	0,449
FVC% - grupy karbonylowe	0,196	0,346
FEV1 - MDA	0,464	0,293
FEV1% - MDA	0,530	0,114
FVC - MDA	0,500	0,170
FVC% - MDA	-0,656	<b>0,039</b>

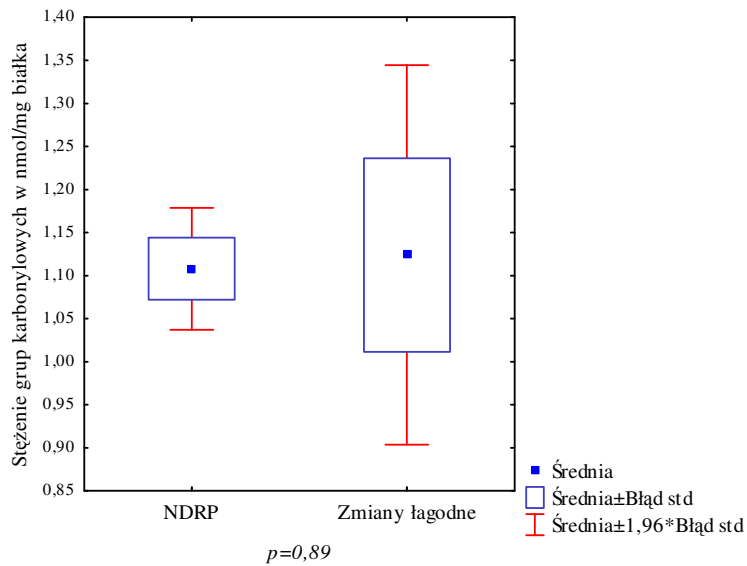
Tabela 9. Korelacje pomiędzy podstawowymi parametrami spirometrycznymi i parametrami stresu oksydacyjnego. R – współczynnik korelacji.

Porównano parametry stresu oksydacyjnego w zależności od charakteru patologii płuc, grupując wszystkich chorych z NDRP i porównując ich z grupą

chorych z nienowotworową etiologią zmian. Nie wykazano znamienne istotnych różnic pomiędzy tymi grupami (Ryciny 31, 32).

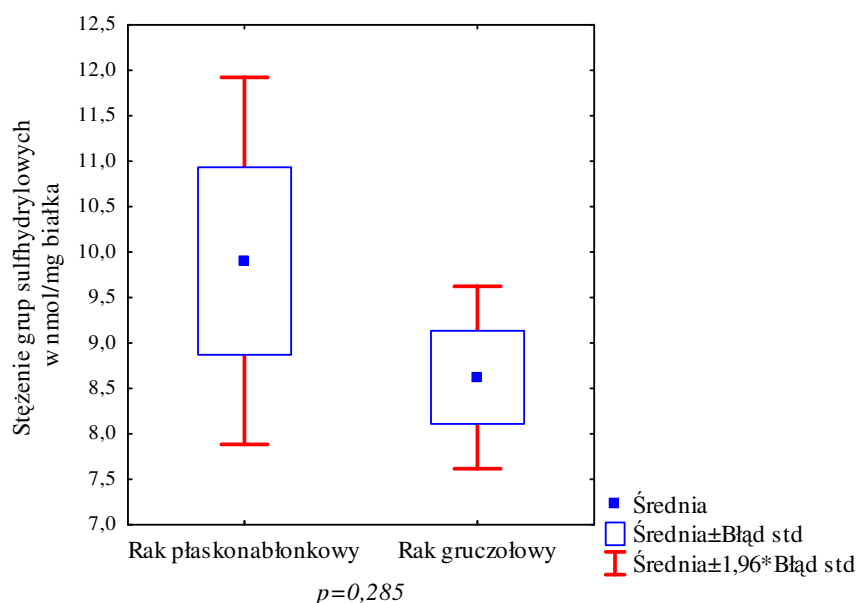


Rycina 31. Stężenie grup sulfhydrylowych w grupie pacjentów z NDRP i pozostałych

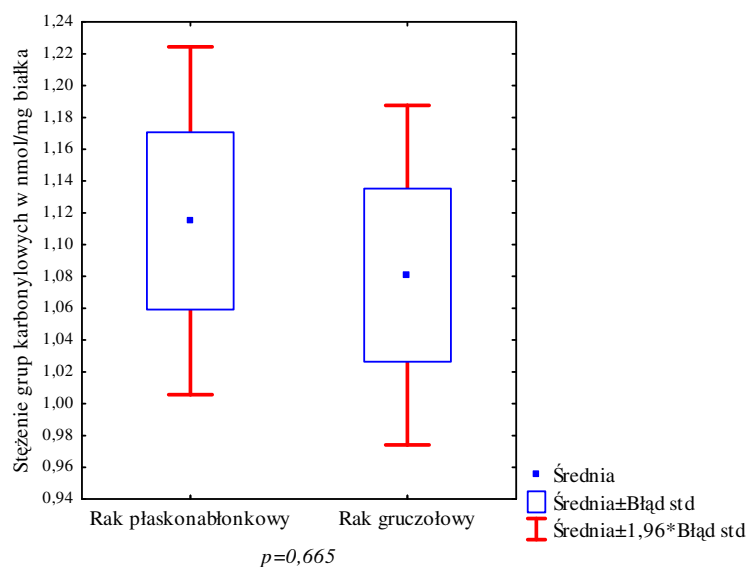


Rycina 32. Stężenie grup karbonylowych w grupie pacjentów z NDRP i pozostałych.

W grupie pacjentów z NDRP porównano parametry stresu oksydacyjnego pomiędzy rakiem płaskonabłonkowym i gruczolakorakiem (Ryciny 33, 34). Różnice pomiędzy wynikami nie były istotne.



Rycina 33. Stężenie grup sulfhydrylowych w zależności od rodzaju NDRP.



Rycina 34. Stężenie grup karbonylowych w zależności od rodzaju NDRP.

W obrębie grupy chorych na NDRP poszukiwano korelacji parametrów stresu oksydacyjnego, stężenia białka i objętości guza a także zależności stopnia zaawansowania NDRP z wyjściowym poziomem stresu oksydacyjnego (Tabele 10, 11, Ryciny 35, 36, 37). Korelacje zaobserwowane w populacji badanej nie pozwoliły na wyciągnięcie jednoznacznych wniosków na temat tendencji w poziomie stresu

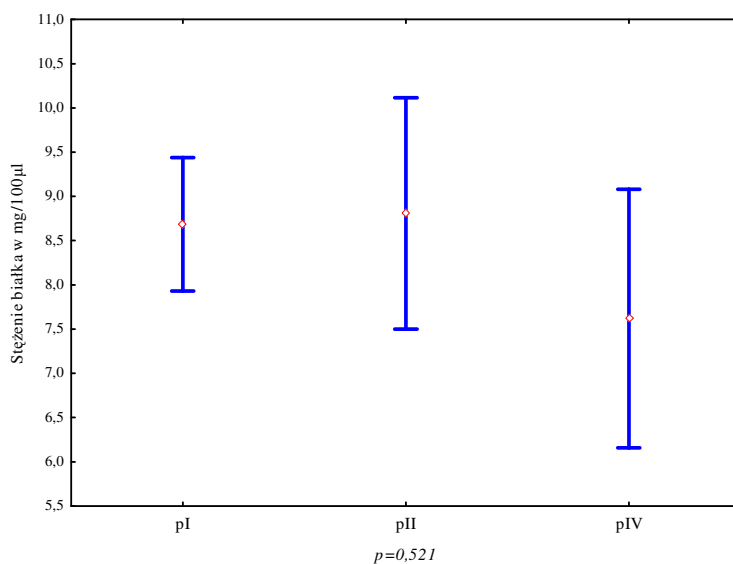
oksydacyjnego w zależności od masy guza i stopnia zaawansowania NDRP. Nie stwierdzono istotnych korelacji w zakresie badanych cech i wyników.

	R	poziom p
Grupy SH	0,081	0,713
Grupy karbonylowe	-0,158	0,942
MDA	0,045	0,894
Białko	0,247	0,255

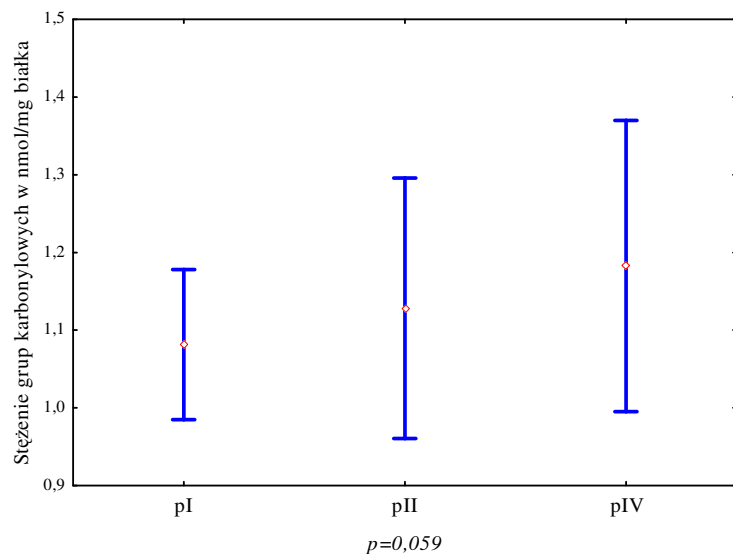
Tabela 10. Korelacja pomiędzy objętością guza, a poszczególnymi parametrami stresu oksydacyjnego i poziomem białka. R – współczynnik korelacji.

	R	poziom p
Grupy SH	-0,112	0,601
Grupy karbonylowe	0,192	0,367
Białko	-0,256	0,226

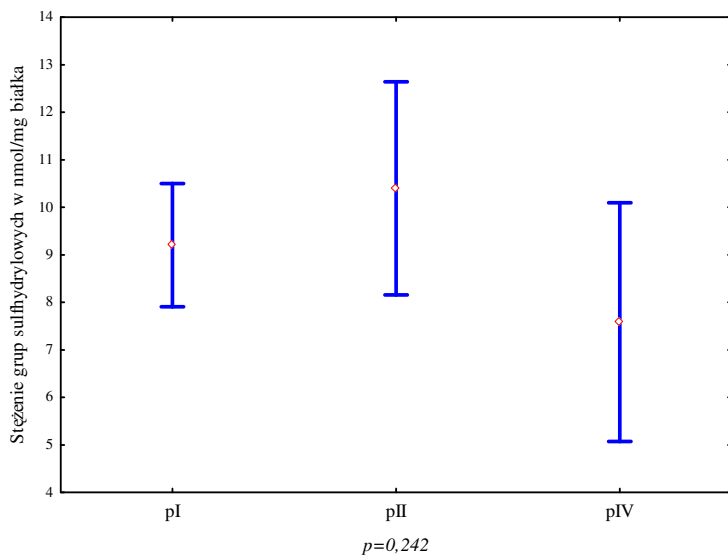
Tabela 11. Korelacja pomiędzy stopniem zaawansowania choroby, a poszczególnymi parametrami stresu oksydacyjnego i poziomem białka. R – współczynnik korelacji.



Rycina 35. Porównanie stężeń wyjściowych białek między poszczególnymi stopniami zaawansowania NDRP. Wykres obrazuje średnie i 95% przedziały ufności średnich.



Rycina 36. Porównanie stężeń wyjściowych grup karbonylowych między poszczególnymi stopniami zaawansowania NDRP. Wykres obrazuje średnie i 95% przedziały ufności średnich.



Rycina 37. Porównanie stężeń wyjściowych grup sulfhydrylowych między poszczególnymi stopniami zaawansowania NDRP. Wykres obrazuje średnie i 95% przedziały ufności średnich.

W całej populacji badanej jedynie jeden chory został ostatecznie zakwalifikowany do stopnia zaawansowania pIII. Wąska liczebność grupy pIII nie pozwoliła na włączenie jej do statystyki.



Stwierdzono zależność pomiędzy zastosowaniem rurki dwuświatłowej i rozdzielnej wentylacji płuc, a wystąpieniem nasilonego stresu oksydacyjnego wyrażonego spadkiem poziomu grup sulfhydrylowych w okresie śródoperacyjnym, pooperacyjnym i po indukcji znieczulenia (Tabela 12).

Czynnik	poziom <i>p</i>
Stres śródoperacyjny – spadek stężenia grup SH	<b>0,015</b>
Stres śródoperacyjny – wzrost stężenia grup karbonylowych	0,123
Stres po indukcji – spadek stężenia grup SH	<b>&lt;0,001</b>
Stres po indukcji – wzrost stężenia grup karbonylowych	0,853
Stres pooperacyjny – spadek stężenia grup SH	<b>0,023</b>
Stres pooperacyjny – wzrost stężenia grup karbonylowych	0,837

*Tabela 12. Zależność pomiędzy zastosowaniem rozdzielnej wentylacji i wystąpieniem nasilonego stresu oksydacyjnego.*

W analizie jednoczynnikowej określono wpływ poszczególnych czynników ryzyka na wystąpienie nasilonego stresu oksydacyjnego wyrażonego istotnym klinicznie spadkiem stężenia reszt sulfhydrylowych. Wpływ taki wykazano w przypadku prowadzenia rozdzielnej wentylacji płuc ( $p=0,015$ ), przedoperacyjnego stężenia grup sulfhydrylowych ( $p=0,014$ ) i FEV1 ( $p=0,024$ ). W analizie wieloczynnikowej, jedynym niezależnym czynnikiem ryzyka wystąpienia nasilonego stresu oksydacyjnego było zastosowanie rurki dwuświatłowej i rozdzielna wentylacja płuc w trakcie zabiegu ( $p=0,032$ ; iloraz szans [ang. *odds ratio OR*] OR= 8,257; 95% przedział ufności OR: 1,216-56,054).

Wśród analizowanych czynników ryzyka (Tabela 13) nie wyodrębniono niezależnego czynnika ryzyka pojawienia się nasilonego stresu oksydacyjnego wyrażonego spadkiem stężenia reszt sulfhydrylowych.

Czynnik	poziom p
<b>Grupa I</b>	
Przedoperacyjne stężenie grup sulfhydrylowych	<b>0,005</b>
FEV1%	<b>0,003</b>
Obecność chorób towarzyszących	<b>0,001</b>
Indukcja etomidatem	<b>0,037</b>
<b>Grupa II</b>	
FEV1	<b>0,011</b>
Objętość guza	<b>0,024</b>

*Tabela 13. Czynniki ryzyka wystąpienia nasilonego stresu oksydacyjnego wyrażonego istotnym klinicznie spadkiem stężenia reszt sulfhydrylowych w poszczególnych grupach badanych.*

### 4.3 Pooperacyjny przebieg kliniczny

W okresie pooperacyjnym nie było zgonów. Mediana pobytu pooperacyjnego w całej badanej populacji wyniosła 6 dni (dolny kwartył 5,00 górny kwartył 7,50; zakres wartości 3-16 dni). Powikłania pooperacyjne wystąpiły u 10 chorych (25%). Najczęstszym powikłaniem było migotanie przedsionków, które wystąpiło u 5 chorych (12,5%). Inne powikłania wymienione są w tabeli 14.

Powikłania	Liczba chorych 40
Migotanie przedsionków	5 (12,5%)
Niedodma płuca wymagająca licznych bronchoaspiracji	2 (5%)
Ropniak opłucnej	1 (2,5%)
Retorakotomia z powodu krwawienia	1 (2,5%)
Krwawienie z przewodu pokarmowego	1 (2,5%)
Zaostrzenie przewlekłej niewydolności nerek	1 (2,5%)

*Tabela 14. Powikłania w okresie pooperacyjnym.*

Mediana objętości drenażu w I dobie pooperacyjnej wyniosła 450 ml (dolny kwartył 300, górny kwartył 625; zakres wartości 200-1450 ml). Mediana objętości drenażu w II dobie wyniosła 300 ml (dolny kwartył 250, górny kwartył 400; zakres wartości 0-700). Stwierdzono istotną statystycznie różnicę pomiędzy liczbą chorych, u których objętość drenażu w I dobie przekroczyła 900 ml w I grupie (n=5) i w II grupie (n=0) ( $p=0,023$ ). W tabeli 15 podano zmiany poziomu WBC w badanych grupach.

Parametr	Średnia	SD	95%CI
WBC -1	7,22	1,77	6,66-7,79
WBC 0	14,80	5,12	13,16-16,44
WBC +1	11,60	3,29	10,55-12,66
WBC +2	10,00	2,74	9,06-10,95
Neutrocyty/WBC -1	59,16	8,58	56,42-61,91
Neutrocyty/WBC 0	86,58	3,73	85,39-87,78
Neutrocyty/WBC +1	78,43	7,43	76,06-80,81
Neutrocyty/WBC +2	73,58	8,33	70,72-76,44

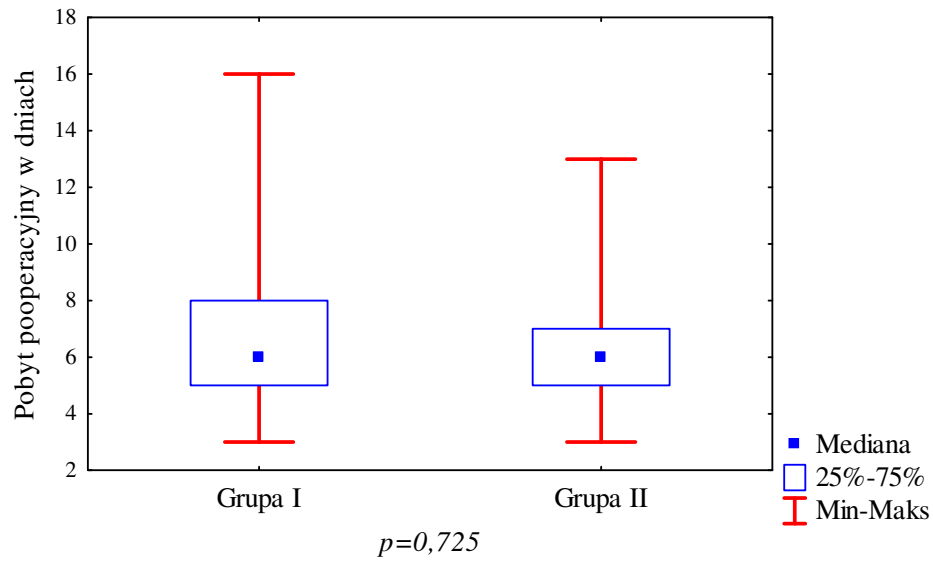
Tabela 15. Średnie stężenia WBC [G/l] i stosunek liczby neutrocytów do liczby białych ciałek krwi w 24 godziny przed zabiegiem (-1), w dobie zabiegu (0) i w dwóch pierwszych dobach pooperacyjnych (+1, +2).

Powikłania, w tym migotanie przedsionków, występowały częściej w grupie I, lecz różnica nie była istotna (Tabela 16).

Powikłania	Grupa I	Grupa II	poziom p
	Liczba chorych 20	Liczba chorych 20	
Powikłania ogółem	7 (35%)	3 (15%)	0,136
Migotanie przedsionków	4 (20%)	1 (5%)	0,170
Niedodma wymagająca licznych bronchoaspiracji	1 (5%)	1 (5%)	0,500
Ropniak opłucnej	1 (5%)	0	0,500
Retorakotomia z powodu krwawienia	1 (5%)	0	0,500
Krwawienie z przewodu pokarmowego	1 (5%)	0	0,500
Zaostrzenie przewlekłej niewydolności nerek	0	1 (5%)	0,500

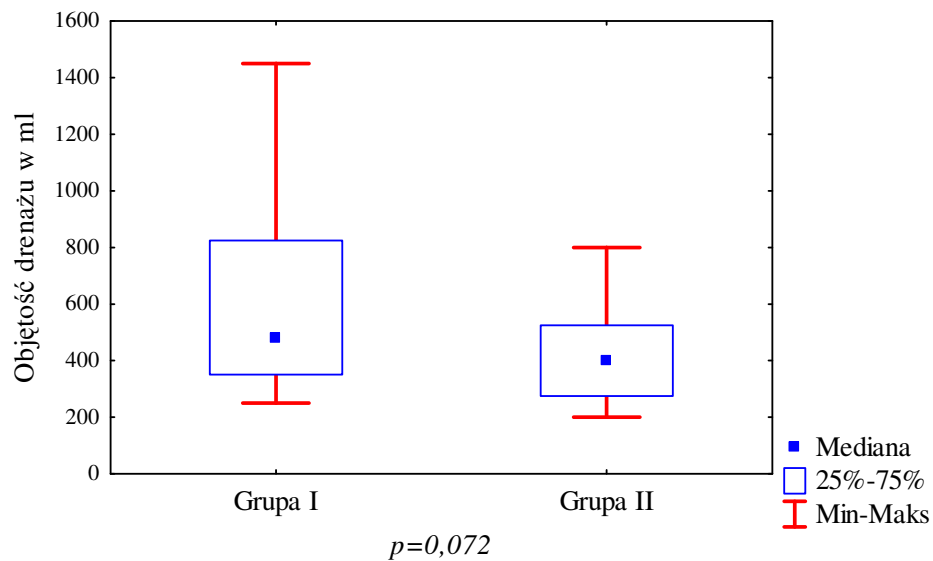
Tabela 16. Częstość występowania powikłań pooperacyjnych w grupach badanych.

Zarówno długość pobytu pooperacyjnego jak i objętość drenażu w pierwszych dobach nie różniły się w badanych grupach (Ryciny 38, 39, 40).



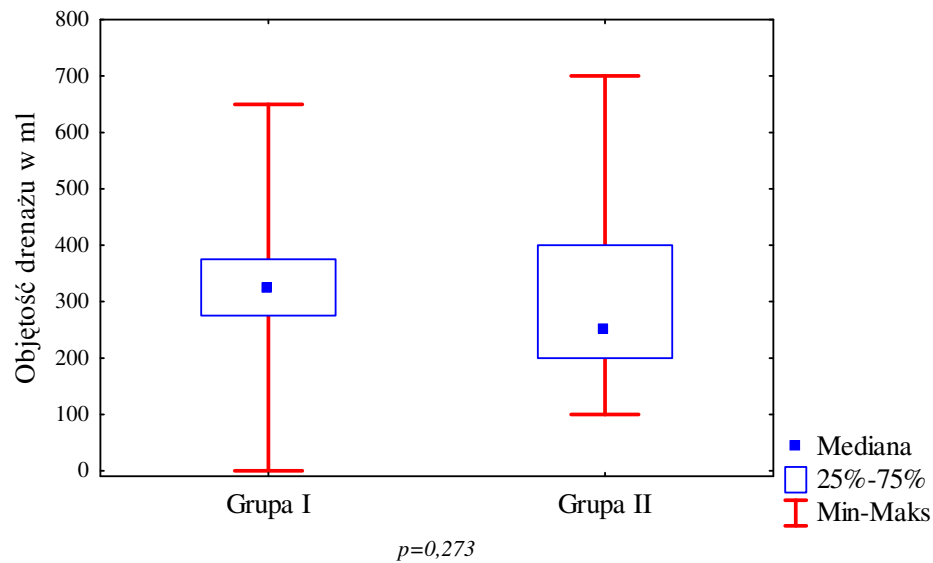
Rycina 38. Porównanie długości pobytu pooperacyjnego w badanych grupach.

U 3 spośród 4 chorych u których pobyt pooperacyjny trwał 10 dni lub dłużej zabieg powikłany był migotaniem przedsionków, a u 1 ropniakiem opłucnej. Jeden chory z grupy II, u którego wystąpiło migotanie przedsionków został wypisany w 13 dobie pooperacyjnej.



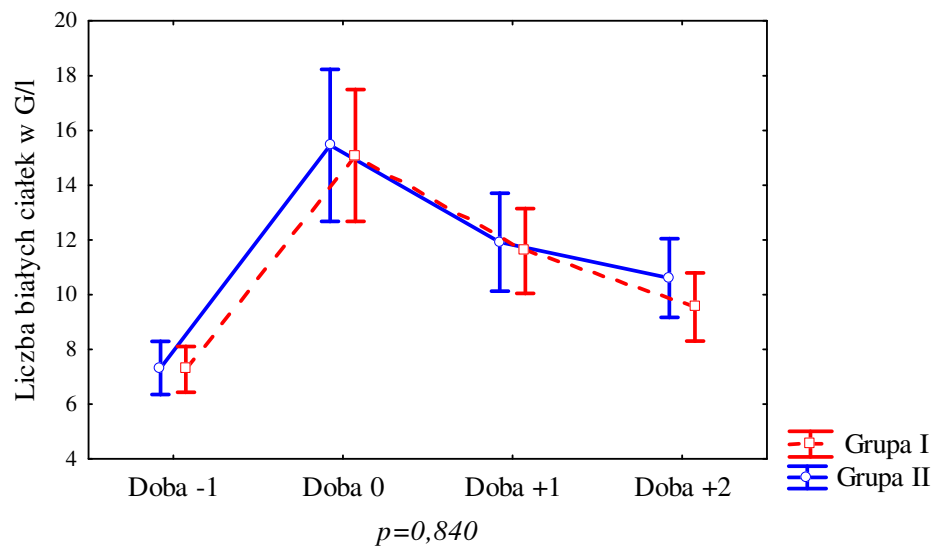
Rycina 39. Porównanie objętości drenażu w I dobie pooperacyjnej w badanych grupach.

U 3 chorych z grupy II objętość drenażu opłucnej w pierwszej dobie przekroczyła 1000 ml. Jedna chora była reoperowana w dobie operacji po wykonaniu lobektomii górnej lewej z powodu NDRP. Dwóch chorych w okresie okołoperacyjnym wymagało przetoczenia masy erytrocytarnej.



Rycina 40. Porównanie objętości drenażu w II dobie pooperacyjnej w badanych grupach.

U wszystkich chorych doszło do znaczącego wzrostu stężenia WBC w dobie zabiegu. W kolejnych dniach występował wyraźny trend spadkowy. Nie wykazano natomiast różnic pomiędzy grupami (Rycina 41).



Rycina 41. Liczba WBC w 24 godziny przed zabiegiem, w dobie zabiegu i w dwóch pierwszych dobach pooperacyjnych. Wykres obrazuje średnie i 95% przedziały ufności średnich.

## 5. Dyskusja

Otwarcie klatki piersiowej i resekcja mięszu płuca wraz z węzłami chłonnymi śródpiersia jest zabiegiem chirurgicznym o największym ryzyku okołoperacyjnych i odległych powikłań. Dzięki prewencji powikłań chirurgicznych takich jak: krwotok, powikłania zakrzepowo-zatorowe, przetoka oskrzelowa, ropniak opłucnej w ostatnich 50 latach zmniejszono śmiertelność okołoperacyjną po lobektomii z 19% do 2,7% [14, 111]. Powikłania płucne i kardiogenne związane są nierzadko z wysoką śmiertelnością [122]. Istotnym elementem opieki pooperacyjnej jest zapobieganie powikłaniom „małym” jak: migotanie przedsionków i niedodma, lecz przede wszystkim powikłaniom obciążonym najwyższym ryzykiem zgonu okołoperacyjnego jak: ALI, ARDS i ostra niewydolność wieńcowa. Najistotniejsze znaczenie w prewencji powikłań mają: wczesna rehabilitacja oddechowa, skuteczne postępowanie przeciwbólowe, ograniczenie podaży płynów, uzupełnianie niedoborów elektrolitowych oraz odpowiednia antybiotykoterapia. Mechanizm powstawania powikłań jest złożony i wyodrębniono wiele czynników ryzyka ich występowania, wśród których najważniejszymi są: rozległość resekcji, wiek, obecność chorób towarzyszących, zastosowanie przedoperacyjnej radiochemioterapii, przebyta torakotomia i stopień zaawansowania nowotworu. Nie znaleziono wspólnego czynnika patofizjologicznego scalającego patomechanizmy poszczególnych powikłań. Złożone wystąpienie zaburzeń hemodynamicznych, biochemicznych i cytologicznych odpowiedzialne jest za wystąpienie powikłań po zabiegach resekcji mięszu płuca.

W drugiej połowie lat dziewięćdziesiątych opublikowano badania podkreślające rolę reaktywnych form tlenu w patomechanizmie powikłań po resekcji mięszu płuca. Udział tych cząsteczek w wywoływaniu rozległych efektów biologicznych jest coraz lepiej poznany. Związki nasilonego stresu oksydacyjnego z powikłaniami takimi jak migotanie przedsionków [5, 3, 6] czy ARDS są przedmiotem licznych badań [4, 82, 89, 123, 124].

W badaniu własnym podjęto próbę odpowiedzi na pytanie, czy podczas rozdzielania wentylacji płuc w czasie resekcji mięszu płuca dochodzi do nasilenia stresu oksydacyjnego oraz próbę określenia czynników wpływających na stres oksydacyjny w okresie okołoperacyjnym. Ponadto przeanalizowano częstość

występowania powikłań po zabiegach resekcyjnych i określono wpływ reaktywnych form tlenu na ich powstawanie. Oceniono również czy stopień zaawansowania NDRP wg klasyfikacji TNM oraz podstawowe cechy kliniczne mają wpływ na poziom stresu oksydacyjnego. Wybór punktów czasowych w grupie rozdzielnej intubacji miał za zadanie wykazać na ile stres okołoperacyjny powstaje w wyniku samej hipoperfuzji operowanego płuca, a na ile na skutek urazu o charakterze niedokrwienia i reperfuzji w momencie reoksygenacji. W tym celu seryjnie oznaczono stężenia grup karbonylowych i sulfhydrylowych jako wyraz wolnorodnikowego uszkodzenia białek. Stabilność biologiczna tych czynników pozwala na pewne oznaczanie poziomu uszkodzenia białek (w szczególności albuminy) i jest wykorzystywana w badaniach nad ROS powstającymi w płucach [89]. W celu określenia, czy nasilony wpływ stresu oksydacyjnego dotyczy również lipidów seryjnie określono stężenia dialdehydu malonowego – jednego z produktów peroksydacji lipidów. Stężenie tej substancji odzwierciedla nasilenie reakcji wolnorodnikowych w płucach [2, 3, 97].

Wybrano dwie grupy chorych, nie różniących się istotnie pod względem wieku, stopnia zaawansowania i typu NDRP, przebytego zabiegu operacyjnego, podstawowych parametrów spirometrycznych, wywiadu dotyczącego palenia tytoniu, leków zastosowanych do znieczulenia. W grupie pacjentów intubowanych rurką dotchawiczą dominowali mężczyźni, częściej występowały również choroby towarzyszące. W porównaniu do całej populacji pacjentów operowanych w Klinice [14] zwraca uwagę duży odsetek operowanych kobiet (45%), w I stopniu zaawansowania (60% pacjentów), u których dominował, tak jak w całej badanej populacji, gruczolakorak (32%). Zastosowanie przyjętych kryteriów włączenia do badania preferowało pacjentów w niskim stopniu zaawansowania. Wysoki odsetek kobiet i wysoki odsetek występowania gruczolakoraka, odzwierciedla trend epidemiologiczny, obecny w społeczeństwach wysokorozwiniętych [32].

Uzyskane wyniki wskazują, że niezależnym czynnikiem ryzyka wystąpienia nasilonego stresu oksydacyjnego wyrażonego spadkiem stężenia grup sulfhydrylowych związanych z białkiem jest rozdzielenie wentylacji płuc w trakcie resekcji miększu płuca. Jako kryterium istotnego klinicznie spadku stężenia grup sulfhydrylowych przyjęto spadek wartości o 10% w porównaniu do poziomów przedoperacyjnych. Podobne wyniki uzyskał Williams i wsp. [4], natomiast w badaniu własnym nie wykazano różnicy w średnich poziomach grup



sulfhydrylowych pomiędzy poszczególnymi punktami czasowymi i pomiędzy grupami badanymi. Drugim określanym parametrem było stężenie grup karbonylowych związanych z białkiem.

W badaniu nie wykazano wzrostu stężenia tych grup wśród badanych chorych w poszczególnych punktach czasowych. Temat zmian stężeń produktów wolnorodnikowego uszkodzenia białek w trakcie zabiegów resekcyjnych płuc jest podejmowany przez badaczy. Sporadycznie uzyskane wyniki wskazują na wzrost stężenia grup karbonylowych, który ściśle związany jest z rozległością zabiegu – najwyższe poziomy związane z nasilonym stresem oksydacyjnym obserwowane były u chorych poddanych pneumonektomii, najmniejsze resekcji klinowej [4]. Wyniki badania własnego nie wykazują różnic w dynamice zmian stężeń w zależności od rozległości zabiegu operacyjnego.

Wykazano ponadto istotny spadek stężenia białek w czasie zabiegu i po rozprężeniu płuca w grupie rozdzielnej wentylacji. W niedodmowym, hipoperfundowanym płucu wolne rodniki tlenowe, ze względu na wysokie stałe reakcji, działają głównie w miejscu powstania [91]. Wiążąc ten fakt z nasilonym stresem oksydacyjnym wyrażonym spadkiem stężenia grup sulfhydrylowych można podejrzewać, że istotny spadek stężenia białek (wśród których dominowała albumina) mógł być związany z ich ucieczką z osocza do pęcherzyków płucnych. Zmniejszone stężenie albuminy w osoczu może pośrednio świadczyć o wystąpieniu uszkodzenia śródbłonna naczyniowego w łożysku płucnym w niewentylowanym płucu. Uszkodzenie śródbłonna prowadzi do zwiększenia przepuszczalności, obrzęku śródmiąższowego wynikającego ze zwiększenia objętości płynu pozanaczyniowego, co może być wczesnym promotorem wystąpienia ALI i ARDS. Długotrwały obrzęk śródmiąższowy skutkuje przenikaniem płynu do światła pęcherzyków, co może utrzymywać niedodmę poza okres rozdzielnej wentylacji płuc [1, 8, 82, 120].

W badaniu nie wykazano różnic w stężeniu MDA w trakcie trwania badania. Lases i wsp. udowodnili pooperacyjny wzrost stężenia MDA w moczu [97], a Misthos i wsp. w osoczu [2, 3]. W badaniach na szczurach poddanych długotrwałej odmie opłucnowej stwierdzono wzrost stężenia MDA w krwi w trakcie badania i gwałtowny spadek bezpośrednio po rozprężeniu płuca [82]. Określanie stopnia peroksydacji lipidów na podstawie zmian stężenia MDA jest obciążone błędem metodologicznym. Większość oznaczeń opiera się na wykonaniu reakcji z kwasem tiobarbiturowym, który tworzy oznaczane spektrofotometrycznie barwne związki nie

tylko z MDA, ale również z innymi cząsteczkami, nie będącymi produktami peroksydacji lipidów (takimi jak bilirubina, aldehyd mrówkowy, kwas sjałowy). Wydaje się, że bardziej zasadne jest powiązanie stopnia peroksydacji lipidów z innymi parametrami np. stężeniem 4-hydroksynonenalu [91] lub izoprostanów.

Wystąpienie nasilonego stresu oksydacyjnego w niedodmowym płucu nie daje odpowiedzi, czy do powstania stresu dochodzi wskutek trwającej hipoperfuzji (lub ischemii) w trakcie rozdzielania wentylacji, czy też w momencie reoksygenacji. Brak istotnych różnic w 3 i 4 punkcie czasowym w grupie rozdzielonej wentylacji sugeruje, że stres oksydacyjny powstający w trakcie zabiegu torakochirurgicznego wynika raczej z hipoperfuzji wskutek HPV niż z ekspozycji na wysokie stężenie tlenu bezpośrednio po rozprężeniu operowanego płuca. Tendencje ujawnione w badaniu są zbieżne z wynikami Williamsa i wsp. [4]. Wzrost przepływu płucnego po rozprężeniu nie skutkowało wzmożonym uwalnianiem produktów peroksydacji lipidów i białek do krążenia dużego. Stałe przemieszczanie produktów reakcji wolnorodnikowych do krwi stymulowane przez manipulacje torakochirurga operowanym płucem jest najbardziej prawdopodobną przyczyną. Odmiennie wnioski wyciągane są na podstawie badań produktów peroksydacji lipidów. Autorzy upatrują głównego czynnika nasilającego stres oksydacyjny w długości trwania rozdziału wentylacji. Najwyższe stężenie produktów nasilonych reakcji wolnorodnikowych występuje w krótkim czasie po reperfuzji [2, 3, 82].

W badaniu nie wykazano różnic w częstości występowania powikłań w badanych grupach jak również w objętości drenażu w pierwszych dwóch dobach pooperacyjnych oraz długości pooperacyjnego pobytu szpitalnego. W grupie rozdzielonej wentylacji częściej niż w grupie kontrolnej występowało migotanie przedsionków (4:1,  $p=0,170$ ), podobnie jak w badaniu Mithosa i wsp., którzy udowodnili wpływ długotrwałej rozdzielonej wentylacji płuc na częstość występowania migotania przedsionków w okresie pooperacyjnym [3].

Stwierdzono, że w 1 dobie po zabiegu w drugiej badanej grupie liczba chorych, u których dobową objętość drenażu przekroczyła 900 ml była większa niż w grupie I. W trakcie rozdzielania wentylacji, wskutek hipoksycznego skurczu naczyń, dochodzi do obniżenia przepływu krwi w odpowiedniej tętnicy płucnej o około 50%. Spadek przepływu może skutkować utrudnioną identyfikacją miejsc krwawienia z mięszu płuca, które ujawniają się po rozprężeniu płuca.

W obu grupach chorych doszło do istotnego wzrostu liczby białych ciałek krwi w dniu zabiegu, która stopniowo obniżała się w kolejnych dobach. Nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy badanymi grupami.

Badania wykazujące istnienie związków pomiędzy nasileniem stresu oksydacyjnego a współistnieniem NDRP [125], stopniem zaawansowania i typem histologicznym [125, 126] oraz paleniem tytoniu [127] wpłynęły na poszukiwanie czynników wpływających na przedoperacyjny poziom produktów oksydacyjnego uszkodzenia białek. Rola reaktywnych form tlenu w rozwoju raka płuca jest niejasna. Postulowany jest istotny udział ROS w karcynogenezie [8]. Nasilony stres oksydacyjny obserwowany jest również w zaawansowanych postaciach NDRP [126]. W wykonanych w badaniu własnym oznaczeniach nie stwierdzono różnic w poziomie stężenia grup karbonylowych i sulfhydrylowych w różnych typach histologicznych NDRP. Nie wykazano także różnic stężenia tych parametrów pomiędzy NDRP, a chorobami o etiologii nienowotworowej, nie wykazano zależności z objętością guza, poziomem białka czy wywiadem dotyczącym palenia tytoniu i liczbą wypalonych paczolat. Analiza wyników stężeń produktów uszkodzenia białek wykazała, że pacjenci w IV stopniu zaawansowania NDRP charakteryzowali się zwiększonym stężeniem grup karbonylowych i zmniejszonym stężeniem grup sulfhydrylowych, jednak bez cech istotności. W badanej grupie nie stwierdzono jednoznacznego wpływu stopnia zaawansowania NDRP na poziom nasilenia stresu oksydacyjnego.

Przeprowadzone badanie pozwoliło na wyciągnięcie jednoznacznych wniosków dotyczących okołoperacyjnego ryzyka rozdzielania wentylacji płuc. Określono, że niezależnym czynnikiem ryzyka wystąpienia nasilonego stresu oksydacyjnego w trakcie resekcji mięszu płuca jest zastosowanie rozdzielnej wentylacji płuc. Nie wykazano wpływu rozdzielania wentylacji na częstość występowania powikłań pooperacyjnych, ani na pooperacyjny przebieg kliniczny. Wykazano spadek stężenia białek osocza u pacjentów, u których prowadzono rozdzielną wentylację.

Stratyfikacja ryzyka, staranna kwalifikacja pacjentów do resekcji mięszu płuca oraz wielospecjalistyczna opieka okołoperacyjna doprowadziły do zmniejszenia odsetka powikłań we wczesnym okresie okołoperacyjnym. Każde powikłanie po planowej resekcji mięszu płuca z powodu NDRP stanowi porażkę klinicysty, wynikając najczęściej z błędu w kwalifikacji przedoperacyjnej lub

niedostatecznej staranności w przygotowaniu chorego do zabiegu. Ogólny odsetek powikłań stanowi o jakości ośrodka torakochirurgicznego, torakochirurgicznego jak również o jakości postępowania anestezjologicznego i opieki pielęgniarstwa. Prowadzony w każdym ośrodku torakochirurgicznym w Polsce rejestr monitorujący wyniki leczenia NDRP jak również powikłania po zabiegach resekcyjnych wpływa na podniesienie jakości leczenia.

Publikowane badania wykazują podwyższony poziom wielu czynników biochemicznych występujących w okresie okołoperacyjnym [128, 129]. Podejmowane są próby określenia czy zmiany stężeń poszczególnych parametrów są skutkiem powikłań pooperacyjnych czy prawdopodobnym ogniwem łańcucha wyzwalającym kolejne etapy patomechanizmu powikłań. Kwalifikacja do resekcji mięszu płuca pacjentów wysokiego ryzyka, obciążonych istotnymi chorobami towarzyszącymi jest istotnym problemem klinicznym. Znalezienie czynnika, który pośredniczy w powstawaniu powikłań po resekcji mięszu płuca umożliwiłaby wprowadzenie do badań klinicznych substancji eliminującej negatywny wpływ czynnika, co doprowadziłoby do redukcji powikłań.

Pomimo, że zidentyfikowano niezależne czynniki ryzyka wystąpienia powikłań po resekcji mięszu płuca [2, 3, 129], ze względu na skomplikowaną metodykę laboratoryjną nie wprowadzono ich do powszechnej praktyki klinicznej. Obecnie nie ma podstaw do rutynowego rozpoczynania farmakologicznej profilaktyki najczęstszych (migotanie przedsionków) i najpoważniejszych (ALI, ARDS, zaostrzenie choroby wieńcowej) powikłań w okresie okołoperacyjnym w chirurgii klatki piersiowej. Zachęcające wyniki badań nad zastosowaniem u pacjentów z grup ryzyka substancji wykazujących szeroki efekt biologiczny: sterydów [130] czy statyn [131] stanowią impuls do przeprowadzenia prospektywnych badań wieloośrodkowych.

## **6. Wnioski.**

Rozdzielenie wentylacji płuc w trakcie zabiegu resekcji miąższu płuca jest niezależnym czynnikiem ryzyka nasilenia stresu oksydacyjnego.

Rozdzielenie wentylacji w trakcie resekcji miąższu płuca nie ma wpływu na częstość występowania powikłań pooperacyjnych, ani na pooperacyjny przebieg kliniczny.

Rozdzielenie wentylacji w trakcie resekcji miąższu płuca wpływa na zwiększoną objętość drenażu w I dobie pooperacyjnej.

W trakcie rozdzielnego wentylowania płuc dochodzi do istotnego spadku poziomu białek w osoczu, jako następstwo uszkodzenia śródbłonka naczyń płucnych powodując obrzęk śródmiąższowy niewentylowanego płuca.

## 7. Streszczenie

**Wstęp.** Rozdzielenie wentylacji płuc na czas resekcji mięszu może być powodem powstania urazu o charakterze niedokrwienia – reperfuzji w pozostałym, niewentylowanym w czasie zabiegu płacie lub płatach płuca. Zwiększony wyrzut reaktywnych form tlenu uwalnianych do krążenia systemowego po reperfuzji jest jedną z wielu, lecz uważaną za bardzo istotną przemianą metaboliczną zachodzącą w okresie niedokrwienia. W trakcie resekcji mięszu płuca dochodzi do wzrostu poziomu stresu oksydacyjnego, a czynnikiem sprzyjającym nasileniu negatywnego działania reaktywnych form tlenu jest długotrwałe rozdzielenie wentylacji płuc. Istnieją przesłanki pozwalające wiązać nasilony stres oksydacyjny występujący w trakcie lobektomii w warunkach rozdzielnej wentylacji z częstością występowania powikłań we wczesnym okresie pooperacyjnym.

**Cel badania.** Celem badania była ocena wpływu rozdzielenia wentylacji płuc w trakcie resekcji mięszu płuca na nasilenie stresu oksydacyjnego w okresie okołoperacyjnym, przebieg kliniczny oraz występowanie powikłań w okresie okołoperacyjnym. Celem badania było również określenie czynników rokowniczych nasilenia stresu oksydacyjnego w okresie okołoperacyjnym. W badaniu został określony wpływ stopnia zaawansowania i typu NDRP oraz cech klinicznych na nasilenie stresu oksydacyjnego.

**Materiał i metody.** Pacjenci włączeni do badania byli losowo przydzielani do udziału w jednym z ramion badania w stosunku jak 1:1. Do każdej grupy kwalifikowano po 20 pacjentów. Pacjenci grupy I na czas zabiegu intubowani byli rurkami dwuświatłowymi. W grupie I prowadzono wentylację rozdzielną płuca nieoperowanego. Pacjenci grupy II intubowani byli rurkami dotchawiczymi, jednoświatłowymi. W tej grupie pacjentów prowadzono rozdzielną wentylację płuc.

Oznaczano stężenie białka, grup karbonylowych i sulfhydrylowych będących wynikiem oksydacyjnego uszkodzenia białek i dialdehydu malonowego, który jest produktem peroksydacji lipidów. Analizowano pooperacyjny przebieg kliniczny i częstość występowania powikłań.

**Wyniki.** Od września 2006 do czerwca 2008 do badania włączono 40 chorych, 22 mężczyzn i 18 kobiet, w średnim wieku 61 lat.

Wykonano 28 lobektomii, 2 pneumonektomie, 10 resekcji klinowych. Dwudziestu ośmiu pacjentów było operowanych z powodu NDRP, 12 chorych z powodu innych zmian łagodnych, wśród których dominowały gruźliczaki.

Pacjenci w badanych grupach nie różnili się pod względem: wieku, palenia tytoniu, podstawowych parametrów spirometrycznych, stopnia zaawansowania guza i typu histopatologicznego, rodzaju zabiegu operacyjnego i metody znieczulenia.

Stwierdzono istotne zmiany średniego stężenia białka w grupie rozdzielnej wentylacji pomiędzy poziomem sprzed zabiegu operacyjnego, a poziomem śródoperacyjnym, po zaklemowaniu żyły płucnej ( $p=0,036$ ) i po rozprężeniu płuca ( $p=0,010$ ).

W analizie wieloczynnikowej, jedynym niezależnym czynnikiem ryzyka wystąpienia nasilonego stresu oksydacyjnego było zastosowanie rurki dwuświatłowej i rozdzielna wentylacja płuc w trakcie zabiegu ( $p=0,032$ ).

Nie wyodrębniono istotnych różnic między i wewnątrzgrupowych średnich stężeń grup sulfhydrylowych, karbonylowych i dialdehydu malonowego w obu ramionach badania.

Nie wykazano znamienne istotnych różnic w stężeniach grup karbonylowych i sulfhydrylowych pomiędzy grupą chorych z NDRP i zmianami łagodnymi, nie wykazano również różnic pomiędzy płaskonabłonkowym i gruczolakorakiem ani poszczególnymi stopniami zaawansowania NDRP.

Powikłania pooperacyjne wystąpiły u 10 chorych. Najczęstszym powikłaniem było migotanie przedsionków, które wystąpiło u 5 chorych (12,5%). W grupie rozdzielnej wentylacji stwierdzono częstsze występowanie objętości drenażu przekraczającego 900 ml w dobie operacji ( $p=0,023$ ).

Różnice w częstości występowania pozostałych powikłań, długości pobytu szpitalnego i objętości drenażu nie różniły się w badanych grupach.

**Wnioski.** Rozdzielenie wentylacji płuc w trakcie zabiegu resekcji mięszu płuca jest niezależnym czynnikiem ryzyka nasilenia stresu oksydacyjnego. Rozdzielenie wentylacji w trakcie resekcji mięszu płuca nie ma wpływu na częstość występowania powikłań pooperacyjnych, ani na pooperacyjny przebieg kliniczny. W trakcie rozdzielnej wentylacji płuc dochodzi do istotnego spadku poziomu białek w osoczu, co może być związane z uszkodzeniem śródbłonka naczyń płucnych powodując obrzęk śródmiąższowy niewentylowanego płuca. Zwiększona objętość

drenażu w I dobie pooperacyjnej ma związek z rozdzieleniem wentylacji płuc w trakcie zabiegu resekcji miąższu płuca.



## 8. Piśmiennictwo

1. Cheng Y.J., Chan K.C., Chien C.T. i wsp. Oxidative stress during 1-lung ventilation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 132: 513-8.
2. Misthos P., Katsaragakis S., Milingos N. i wsp. Postresectional pulmonary oxidative stress in lung cancer patients. The role of one-lung ventilation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005; 27: 379-83.
3. Misthos P., Katsaragakis S., Theodorou D. i wsp. The degree of oxidative stress is associated with major adverse effects after lung resection: A prospective study. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006; 29: 591-5.
4. Williams E.A., Quinlan G.J., Anning P.B. i wsp. Lung injury following pulmonary resection in the isolated blood-perfused rat lung. *Eur Respir J* 1999; 14: 745-50.
5. Korantzopoulos P., Galarisa D., Papaioannidesb D., Kokkorisa S. C-reactive protein and oxidative stress in atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2003; 88: 103-4.
6. Tousoulis D., Zisimos K., Antoniadis C. i wsp. Oxidative stress and inflammatory process in patients with atrial fibrillation: The role of left atrium distension. *Int J Cardiol* 2008 [w druku].
7. Palmieri B., Sblendorio V. Oxidative stress detection: what for? *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2006; 10: 291-317.
8. Droge W. Free Radicals in the Physiological Control of Cell Function 2002; 82: 47-95.
9. Księga Rodzaju 2,21-22. Biblia Tysiąclecia Wydawnictwo Pallottinum Poznań – Warszawa 1988.
10. Skalski J.H. Pionierzy kardio i torakochirurgii. *Kardiochir Torakochir Pol* 2004; 1: 137-48.
11. Brewer L.A. Historical notes on lung cancer before and after Graham's successful pneumonectomy in 1933. *Am J Surg* 1982; 143: 650-9.
12. Lilienthal H. Pulmonary resection for bronchiectasis. *Ann Surg* 1922; 75: 257
13. Belcher J.R. Lobectomy for bronchial carcinoma. *Lancet* 1956; 7: 249-352.
14. Chwirot P. Chirurgiczne leczenie chorych na raka płuca w 50-letniej historii ośrodka gdańskiego. Rozprawa doktorska. Akademia Medyczna w Gdańsku 2005.

15. Nesbitt J.C., Wind G.C. Thoracic Surgical Oncology Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia 2003.
16. Rzyman W., Orłowski T. Chirurgiczne leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca. W: Nowotwory płuca i opłucnej pod red. Jassem J., Krzakowski M. Via Medica, Gdańsk 2008.
17. Jassem J., Krzakowski M. Przedoperacyjna i pooperacyjna chemioterapia niedrobnokomórkowego raka płuca. W: Nowotwory płuca i opłucnej pod red. Jassem J., Krzakowski M. Via Medica, Gdańsk 2008.
18. Sykes K., Bunker J. Anaesthesia and the Practice of Medicine. Royal Society of Medicine Press Ltd., Londyn 2007.
19. Szumowski W. Historia medycyny filozoficznie ujęta. Sanmedia. Warszawa 1994.
20. Miller R.D. Miller's Anesthesia Vol. 1 Vol. 2. Elsevier Churchill Livingstone Philadelphia 2005.
21. Ferlito A. Percutaneous Tracheotomy. Acta Otolaryngol 2003; 123: 1008-12.
22. Kozuszek W. Jan Mikulicz – Radecki (1850-1905) twórca torakochirurgii we Wrocławiu. Kardiochir Torakochir Pol 2005; 2: 173-80.
23. Pearson F.G., Deslauries J., Ginsberg R.J., Hiebert C.A., McKneally M.F., Urschel H.C. Thoracic surgery. Churchill Livingstone 2002.
24. Guedel A., Waters R.M. A new intratracheal catheter. Anest Analg 1928; 7: 238-9.
25. Gale J., Waters R. Closed endobronchial anesthesia in thoracic surgery: Preliminary report. Anesth Analg 1932; 11: 283-7.
26. MaGill I. Anaesthesia in thoracic surgery, with special reference to lobectomy. Proc R Soc Med 1936; 29: 649-53.
27. Carlens E. A new flexible double-lumen catheter for bronchspirometry. J Thorac Surg 1949;18:742-6.
28. Green R., Gordon W. Right lung anaesthesia Anaesthesia 1957; 12: 86-93.
29. Robertshaw F. Low resistance double-lumen endobronchial tubes. Br J Anesth 1962; 34: 576-9.
30. Murphy F. Two improved intratracheal catheters. Anesth Analg 1941; 20: 102-5.

31. Orłowski T., Rudziński P. Torakochirurgia 2006. Kardiochir Torakochir Pol 2007; 4: 207-11.
32. Alberg A.J., Samet J.M. Epidemiology of lung cancer. Chest 2003; 123: 21S-49S.
33. Ginsberg R.J., Rubinstein L.V. Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1N0 non-small cell cancer by the Lung Cancer Study Group. Ann Thorac Surg 1995; 60: 615-23.
34. Bella M., Kowalewski J., Dancewicz M. i wsp. Lobektomia czy resekcja brzeżna? Wyniki leczenia chorych operowanych z powodu niedrobnokomórkowego raka płuca w stopniu zaawansowania T1N0M0. Kardiochir Torakochir Pol 2007; 4: 397-401.
35. Fernando H.C., Santos R.S., Benfield J.R. i wsp. Lobar and sublobar resection with and without brachytherapy for small stage IA non-small cell lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg 2005; 129: 261-7.
36. Landrenau R.J., Sugarbaker D.J., Mack M.J. i wsp. Wedge resection versus lobectomy for stage I (T1N0) non-small cell lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg 1997; 113: 691-8.
37. Pignon J.P., Tribodet H., Scagliotti G.V. i wsp. Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation (LACE): a pooled analysis of five randomized clinical trials including 4,584 patients. J Clin Oncol 2006; 24: 7008.
38. Scott W.J., Howington J., Feigenberg S. i wsp. Treatment of Non-small Cell Lung Cancer Stage I and Stage II: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (2nd Edition). Chest 2007; 132: 234-42.
39. Mountain C.F. Revisions in the International System for staging lung cancer. Chest 1997; 111: 1710-7.
40. Rusch V.W. Surgery for stage III non-small cell lung cancer. Cancer Control 1994; 1: 455-66.
41. Garland L., Robinson L.A., Wagner H. Evaluation and management of patients with stage IIIA (N2) non-small-cell lung cancer. Chest Surg Clin North Am 2001; 11: 69-100.

42. Meerbeeck J.P., Kramer G., Schil P.E. i wsp. A randomized trial of radical surgery versus thoracic radiotherapy in patients with stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer after response to induction chemotherapy (EORTC 08941) [abstract]. *J Clin Oncol* 2005; 23: 7015.
43. Albain K.S., Swann R.S., Rusch V.R. i wsp.. Phase III study of concurrent chemotherapy and radiotherapy (CT/RT) vs CT/RT followed by surgical resection for stage IIIA (pN2) non-small cell lung cancer: outcomes update of North American Intergroup 0139 (RTOG 9309) [abstract]. *J Clin Oncol* 2005; 23: 7014.
44. Jett J.R., Schild S.E., Keith R.L., Kesler K.A. Treatment of Non-small Cell Lung Cancer, Stage IIIB: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (2nd Edition). *Chest* 2007; 132; 266-76.
45. Socinski M.A., Crowell R., Hensing T.E. i wsp. Treatment of Non-small Cell Lung Cancer, Stage IV: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (2nd Edition) *Chest* 2007; 132; 277-89.
46. Jassem J. Rak płuca. Medipress. Choroby Układu Oddechowego 1999; 4: 3-9.
47. Campos J.H., Hallam E.A., Van Natta B.A., Kernstine K.H. Devices for Lung Isolation Used by Anesthesiologists with Limited Thoracic Experience *Anesthesiology* 2006; 104: 261–6.
48. Barash P.G., Cullen B.F., Stoelting R.K. *Clinical Anesthesia* 5<sup>th</sup> edition. Lippincott Williams & Wilkins Philadelphia 2006.
49. Bussieres J.S., Lacasse Y., Côté D. i wsp. Modified right-sided Broncho-Cath™ double lumen tube improves endobronchial positioning: a randomized study. *Can J Anesth* 2007; 54: 276–82.
50. Klein U., Karzai W., Bloos F. i wsp. Role of fiberoptic bronchoscopy in conjunction with the use of double-lumen tubes for thoracic anesthesia: a prospective study. *Anesthesiology*. 1998; 88: 346-50.
51. Bahk J.H., Lim Y.J., Kim C.S. Positioning of a Double-Lumen Endobronchial Tube without the Aid of Any Instruments: An Implication for Emergency Management *J Trauma*. 2000; 49: 899–902.
52. Barbetakis N., Samanidis G., Paliouras C., Tsiliakis C. Tracheal laceration following double-lumen intubation during Ivor Lewis esophagogastrctomy. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2008; 7: 866-8.

53. Brodsky J.B., MD, Lemmens H.J. Left Double-Lumen Tubes: Clinical Experience With 1,170 Patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2003;17: 289-98.
54. Cohen E. Methods of lung separation. *Minerva Anesthesiol* 2004; 70: 313-8.
55. Fitzmaurice B.G., Brodsky J.B. Airway Rupture From Double-Lumen Tubes. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1999; 113: 322-29.
56. Gilbert T.B., Goodsell C.W., Krasna M.J. Bronchial Rupture by a Double-Lumen Endobronchial Tube During Staging Thoracoscopy. *Anesth Analg* 1999; 88: 1252-3.
57. Larsen *Anestezjologia Urban & Partner, Wrocław* 2003.
58. Campos J.H. An Update on Bronchial Blockers During Lung Separation Techniques in Adults. *Anesth Analg* 2003; 97: 1266-74.
59. Campos J.H., Reasoner D.K., Moyers J.R. Comparison of a Modified Double-Lumen Endotracheal Tube with a Single-Lumen Tube with Enclosed Bronchial Blocker. *Anesth Analg* 1996; 83: 1268-72.
60. Campos J.H., Massa F.C. Is There a Better Right-Sided Tube for One-Lung Ventilation? A Comparison of the Right-Sided Double-Lumen Tube with the Single-Lumen Tube with Right-Sided Enclosed Bronchial Blocker. *Anesth Analg* 1998; 86: 696-700.
61. Dougherty P., Hannallah M. A potentially serious complication that resulted from improper use of the Univent® tube. *Anesthesiology* 1992; 77: 835-6.
62. Baraka A., Nawfal M., Kawkabani N. Severe hypoxemia after suction of the non-ventilated lung via the bronchial blocker lumen of the Univent® tube. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1996; 10: 694-5.
63. Campos J.H., Kernstine K.H. A Comparison of a Left-Sided Broncho-Cath™ with the Torque Control Blocker Univent and the Wire-Guided Blocker. *Anesth Analg* 2003; 96: 283-9.
64. Arndt G.A., Buchika S., Kranner P.W., DeLessio S.T. Wire-guided endobronchial blockade in a patient with limited mouth opening. *Can J Anaesth* 1999; 46: 87-9.
65. Arndt G.A., DeLessio S.T., Kranner P.W. i wsp. One-lung ventilation when intubation is difficult: presentation of a new endobronchial blocker. *Acta Anaesthesiol Scand* 1999; 43: 356-8.

66. Grocott H.P., Scales G., Schinderle D., King K. A new technique for lung isolation in acute thoracic trauma. *J Trauma* 2000; 49: 940–2.
67. Bauer C., Winter C., Hentz J.G. i wsp. Bronchial blocker compared to double-lumen tube for one-lung ventilation during thoracoscopy. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001; 45: 250–4.
68. Galvin I., Drummond G.B., Nirmalan M. Distribution of blood flow and ventilation in the lung: gravity is not the only factor. *Br J Anaesth* 2007; 98: 420–8.
69. Von Euler U.S., Liljestrand G. Observations on the pulmonary arterial blood pressure in the cat. *Acta Physiol Scand* 1946; 12: 301-20.
70. Peake M.D., Harabin A.L., Brennan N.J., Sylvester J.T. Steady-state vascular responses to graded hypoxia in isolated lungs of five species. *J Appl Physiol* 1981; 51: 1214– 9.
71. Robin E.D., Theodore J., Burke C.M. i wsp. Hypoxic pulmonary vasoconstriction persists in the human transplanted lung. *Clin Sci (Lond)* 1987; 72: 283–7.
72. Michelakis E.D., Rebeyka I., XiChen W. i wsp. O<sub>2</sub> Sensing in the Human Ductus Arteriosus Regulation of Voltage-Gated K<sup>+</sup> Channels in Smooth Muscle Cells by a Mitochondrial Redox Sensor. *Circ. Res.* 2002; 91: 478-86.
73. Moudgil R., Michelakis E.D., Archer S.L. Hypoxic pulmonary vasoconstriction. *J Appl Physiol* 2005; 98: 390-403.
74. Waypa G.B., Schumacker P.T. Oxygen sensing in hypoxic pulmonary vasoconstriction: using new tools to answer an age-old question. *Exp Physiol* 2007; 93: 133-8.
75. Weissmann N., Sommer N., Schermuly R.T. i wsp. Oxygen sensors in hypoxic pulmonary vasoconstriction. *Cardiovasc Res* 2006; 71: 620-9.
76. Ward J.P., Robertson T.P. The role of the endothelium in hypoxic pulmonary vasoconstriction. *Exp Physiol* 1995; 80: 793–801.
77. Domino K.B., Borowee L., Alexander C.M. i wsp. Influence of isoflurane on hypoxic pulmonary vasoconstriction in dogs. *Anesthesiology* 1986; 423: 64.
78. Neustein S.M. Reexpansion Pulmonary Edema. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2007; 21: 887-91.

79. Ruffini E., Parola A., Papalia E., i wsp. Frequency and mortality of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome after pulmonary resection for bronchogenic carcinoma. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001; 20: 30-7.
80. Echevarria C., Twomey D., Dunning J., Chanda B. Does re-expansion pulmonary oedema exist? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2008; 7: 485-90.
81. Rozenman J., Yellin A., Simansky D.A. i wsp. Re-expansion pulmonary oedema following spontaneous pneumothorax. *Respir Med* 1996; 90: 235-8.
82. Sivrikoz M.C., Tuncozgun B., Cekmen M. i wsp. The role of tissue reperfusion in the reexpansion injury of the lungs. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002; 22: 721-7.
83. Nakamura H., Ishizaka A., Sawafuji M. i wsp. Elevated levels of interleukin-8 and leukotriene B4 in pulmonary edema fluid of a patient with reexpansion pulmonary edema. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 1037-40.
84. Nakamura M., Fujishama S., Sawafuji M., i wsp. Importance of Interleukin-8 in the Development of Reexpansion Lung Injury in Rabbits. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1030-6.
85. Sakao Y., Kajikawa O., Martin T.R. i wsp. Association of IL-8 and MCP-1 With the Development of Reexpansion Pulmonary Edema in Rabbits. *Ann Thorac Surg* 2001; 71: 1825-32.
86. Bhatia M., Mocchhala S. Role of inflammatory mediators in the pathophysiology of acute respiratory distress syndrome. *J Pathol* 2004; 202: 145-56.
87. Meduri G.U., Kohler G., Headley S. i wsp. Inflammatory Cytokines in the BAL of Patients With ARDS: Persistent Elevation Over Time Predicts Poor Outcome *Chest* 1995; 108: 1303-14.
88. Sekido N., Mukaida N., Harada A. i wsp. Prevention of lung reperfusion injury in rabbits by a monoclonal antibody against interleukin-8. *Nature* 1993; 365: 654-7.
89. Williams E.A., Quinlan G.J., Goldstraw P. i wsp. Postoperative lung injury and oxidative damage in patients undergoing pulmonary resection. *Eur Respir J* 1998; 11: 1028-34.

90. Nishino T., Okamoto K., Eger B.T. i wsp. Mammalian xanthine oxidoreductase – mechanism of transition from xanthine dehydrogenase to xanthine oxidase. FEBS Journal 2008 [w druku].
91. Bartosz G. Druga twarz tlenu. Wolne rodniki w przyrodzie. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 2004.
92. Ambrosio G., Tritto I. Reperfusion injury: Experimental evidence and clinical implications. Am Heart J 1999; 138: S69-S75.
94. Toyokuni S. Reactive oxygen-species-induced molecular damage and its application in pathology. Pathol Internat 1999; 49: 91-102.
95. Lang J.D., McArdle P.J., O'Reilly P.J., Matalon S. Oxidant-Antioxidant Balance In Acute Lung Injury. Chest 2002; 122: 314S-20S.
96. Abela C.B., Homer-Vanniasinkham S. Clinical implications of ischaemia-reperfusion injury. Pathophysiology 2003; 9: 229-40.
97. Lases E.C., Duurkens V., Gerritsen W., Haas F. Oxidative Stress After Lung Resection Therapy. A Pilot Study. Chest 2000; 117: 999-1003.
98. Duflo F., Debon R., Goudable J. i wsp. Alveolar and serum oxidative stress in ventilator-associated pneumonia. Br J Anaesth 2002; 89: 231-6.
99. Rahman I. Oxidative Stress in Pathogenesis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Cell Biochem Biophys 2005; 43: 167-88.
100. Valko M., Rhodes C.J., Moncol J. i wsp. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. Chem Biol Interact 2006; 160: 1-40.
101. Sampayo J.N., Gill M.S., Lithgow G.J. Oxidative stress and aging – the use of superoxide dismutase/catalase mimetics to extend lifespan. Biochem Soc Trans 2003; 31: 1305-7.
102. Lykkesfeldt J. Malondialdehyde as biomarker of oxidative damage to lipids caused by smoking. Clinica Chimica Acta 2007; 380: 50–8.
103. Korkina L.G., Deeva I.B., De Biase A. i wsp. Redox-dependent toxicity of diepoxybutane and mitomycin C in sea urchin embryogenesis. Carcinogenesis 2000; 21: 213-20.
104. Premkumar K., Pachiappan A., Abraham S.K. i wsp. Effect of *Spirulina fusiformis* on cyclophosphamide and mitomycin-C induced genotoxicity and oxidative stress in mice. Fitoterapia 2001; 72: 906-11.



105. Suntres Z.E. Role of antioxidants in paraquat toxicity. *Toxicology* 2002; 180: 65-77.
106. Schmidt-Ullrich R.K. Molecular targets in radiation oncology. *Oncogene* 2003; 22: 5730-3.
107. Spalding J.W. Toxicology and carcinogenesis studies of malondialdehyde sodium salt (3-hydroxy-2-propenal, sodium salt) in F344/N rats and B6C3F1 mice. NTP Tech. Rep 1988; 331: 5-13.
108. Stone K., Ksebati M., Marnett L.J. Investigation of the adducts formed by reaction of malondialdehyde with adenosine. *Chem Res Toxicol* 1990; 3: 33-8.
109. Poli G., Leonarduzzi G., Biasi F., Chiarpotto E. Oxidative stress and cell signalling. *Curr Med Chem* 2004; 11: 1163-82.
110. Thannickal V.J., Fanburg B.L. Reactive oxygen species in cell signaling. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2000; 279: 1005-28.
111. Ginsberg R.J., Hill L.D., Eagen R.T. i wsp. Modern thirty-day operative mortality for surgical resections in lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983; 86: 654-8.
112. Nagai K., Yoshida J., Nishimura M. i wsp. Postoperative Mortality in Lung Cancer Patients *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 13: 373-7.
113. Deslauriers J., Mehran R. Handbook of perioperative care in general thoracic surgery. Mosby, Stany Zjednoczone, Philadelphia 2005.
114. Algar F.J., Alvarez A., Salvatierra A. i wsp. Predicting pulmonary complications after pneumonectomy for lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003; 23: 201-8.
115. Bonde P., Mcmanus K., McAnespie M., McGuigan J. Lung surgery: identifying the subgroup at risk for sputum retention. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002; 74: 196-203.
116. Licker M.J., Widikker I., Robert J. i wsp. Operative Mortality and Respiratory Complications After Lung Resection for Cancer: Impact of Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Time Trends. *Ann Thorac Surg* 2006; 81: 1830-8.

117. Stephan F., Boucheseiche S., Hollande J. i wsp. Pulmonary Complications Following Lung Resection A Comprehensive Analysis of Incidence and Possible Risk Factors. *Chest* 2000; 118: 1263-70.
118. Rostad H., Strand T.E., Naalsund A., i wsp. Lung cancer surgery: the first 60 days. A population-based study. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006; 29: 824-8.
119. Rzyman W., Skokowski J., Raiter A., Szymanowska A. Zaburzenia rytmu serca po wycięciu miąższu płuca. Wybrane zagadnienia z chirurgii 1999 pod red. Mackiewicz Z. T. 3 S. 102-104, Warszawa 1999.
120. Antoszewski Z., Skalski J.H., Skalska A. Ostra niewydolność oddechowa. „Śląsk” Wydawnictwo Naukowe, Katowice 2003.
121. Kruszyński Z. Zespół ostrych zaburzeń oddechowych (ARDS). Postępowanie w trudnej intubacji. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2006.
122. Kutlu C.A., Williams E.A., Evans T.W. i wsp. Acute lung injury and acute respiratory distress syndrome after pulmonary resection. *Ann Thorac Surg* 2000; 69: 376-80.
123. Chow C.W., Abreu M.T., Suzuki T., Downey G.P. Oxidative Stress and Acute Lung Injury. *Am J Resp Cell Mol Biol* 2003; 29: 427-31.
124. Jordan S. Mitchell J.A., Quinlan G.J. i wsp. The pathogenesis of lung injury following pulmonary resection. *Eur Respir J* 2000; 15: 790-9.
125. Zieba M., Suwalski M., Kwiatkowska S. i wsp. Comparison of hydrogen peroxide and the content of lipid peroxidation products in lung cancer tissue and pulmonary parenchyma. *Respir. Med.* 2000; 94: 800-5.
126. Esmé H., Cemek M., Sezer M. i wsp. High levels of oxidative stress in patients with advanced lung cancer. *Respirology* 2008; 13: 112-6.
127. Yeh C.C., Barr R.G., Powell C.A. i wsp. No effect of cigarette smoking dose on oxidized plasma proteins. *Environmental Research* 2008; 16: 219-25.
128. Amar D., Zhang H., Park B. i wsp. Inflammation and outcome after general thoracic surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007; 32: 431-4.
129. Cardinale D., Colombo A., Sandri M.T. i wsp. Increased Perioperative N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Levels Predict Atrial Fibrillation After Thoracic Surgery for Lung Cancer. *Circulation* 2007; 115: 1339-44.

130. Mitsuta K., Shimoda T., Fukushima C. i wsp. Preoperative Steroid Therapy Inhibits Cytokine Production in the Lung Parenchyma in Asthmatic Patients. *Chest* 2001; 120; 1175-83.
131. Amar D., Zhang H., Heerdt P. i wsp. Statin Use Is Associated With a Reduction In Atrial Fibrillation After Noncardiac Thoracic Surgery Independent of C-Reactive Protein. *Chest* 2005; 128; 3421-7.