

THE VALUES OF OXYGEN TRANSPORT PARAMETERS IN PATIENTS OPERATED IN CONDITIONS OF EXTRA-CORPOREAL BLOOD CIRCULATION

BEDER I, MATASEJE A, KITTOVA M, CARSKY J, FISCHER V

HODNOTY PARAMETROV TRANSPORTU KYSLÍKA U PACIENTOV OPEROVANÝCH V PODMIENKACH MIMOTELOVÉHO KRVNÉHO OBEHU

Abstract

Beder I, Mataseje A, Kittova M, Carsky J, Fischer V:
The values of oxygen transport parameters in patients operated in conditions of extra-corporeal blood circulation
Bratisl Lek Listy 2000; 101 (2): 97–101

The aim of the work was to study the O₂-transport changes to tissues in cardio-surgical patients suffering from CAD and operated during extra-corporeal blood circulation (ECC). The changes of selected haematologic variables, 2,3-diphosphoglycerate (2,3-DPG) and ATP concentration, acid-base balance parameters with p₅₀ calculation were measured in the venous blood samples taken before the operation, during the operation and on the 1st, 2nd, 3d, 5th, 7th and 10th day after the operation.

From the obtained results follows, that extreme haemodilution causes significant decrease of the haematocrit value (Htc) by 35 %, the value of haemoglobin (Hb) by 37 % and the count of erythrocytes (Er) by 37 % from the initial values. The count of reticulocytes (Ret) was increased by 52 %. In the days after operation the increase in Htc values, the values of Hb and count of erythrocytes was observed, whereby the initial values were not reach even on the 10th day after the operation. The increase of the reticulocytes count by 33 % prevailed to the 10th day after the operation in comparison with the initial values. 2,3-DPG concentration was increased between 3d and 10th day after the operation by 30 % and ATP concentration between 5th and 10th day was increased by 23 % from the initial values. Hb-O₂ saturation (SpO₂) and pO₂ were increased already during the operation, the increase prevailed until the 7th day by 27 %, pO₂ until the 3d day by 39 % from the initial values. Calculated values p₅₀ did not change in the course of this study — they fluctuated in range ±0,04 kPa from the initial value 3,55 kPa.

Abstrakt

Béder I., Matašeje A., Kittová M., Čársky J., Fischer V.:
Hodnoty parametrov transportu kyslíka u pacientov operovaných v podmienkach mimotelového krvného obehu
Bratisl. lek. Listy, 101, 2000, č. 2, s. 97–101

Cieľom práce bolo sledovať zmeny transportu kyslíka do tkanív u kardiochirurgických pacientov s ICHS operovaných v podmienkach mimotelového krvného obehu (MKO). Vo vzorkách venóznej krvi pred operáciou, počas operácie a do 10. dňa po operácii sa merali zmeny základných hematologických parametrov, koncentrácie 2,3-bifosfoglycerátu (2,3-BPG) a ATP, ako aj parametrov určujúcich acidobázickú rovnováhu s vyjadrením hodnoty p₅₀.

Z výsledkov vyplýva, že extrémna hemodilúcia spôsobuje výrazné zníženie hematokritovej (Htk) hodnoty o 35 %, koncentrácie hemoglobínu (Hb) o 37 % a počtu erytrocytov (Er) o 37 % oproti východiskovej hodnote. Počet retikulocytov (Ret) sa zvýšil o 52 %. V pooperačných dňoch sa zaznamenal vzostup Htk hodnôt, koncentrácie Hb a počtu erytrocytov, pričom ani v 10. pooperačnom dni sa nedosiahli východiskové hodnoty. Zvýšenie počtu retikulocytov o 33 % pretrvávalo do 10. pooperačného dňa v porovnaní s východiskovým stavom. Hodnota 2,3-BPG/Hb bola zvýšená od 3. až do 10. pooperačného dňa o 30 % a koncentrácia ATP o 23 % od 5. do 10. pooperačného dňa oproti východiskovej hodnote. Už počas operácie saturácia Hb kyslíkom (SpO₂) a pO₂ boli zvýšené, pričom zvýšenie SpO₂ pretrvávalo do 7. pooperačného dňa o 27 %, pO₂ do 3. pooperačného dňa o 39 % oproti východiskovej hodnote. Vypočítané hodnoty p₅₀ počas celého sledovaného obdobia sa prakticky nemenili — kolísali oproti východiskovej hodnote 3,55 kPa v rozsahu ±0,04 kPa.

Vychádzajúc z multifaktoriálnej podmienenosti procesu oxygénácie a deoxygénácie Hb možno usudzovať, že zistené zmeny

Institute of Physiology, School of Medicine, Comenius University, Bratislava. fyziolgia@fmed.uniba.sk

Institute of Medical Chemistry, Biochemistry and Clinical Biochemistry, School of Medicine, Comenius University, Bratislava, and Slovak Institute of Cardiovascular Diseases, Bratislava

Address for correspondence: I. Beder, MD, PhD, Institute of Physiology LFUK, Sasinkova 2, SK-813 72 Bratislava 1, Slovakia.
Phone/Fax: +421.7.59357 348

Fyziologický ústav Lekárskej fakulty Univerzity Komenského v Bratislave, Ústav lekárskej chémie, biochémie a klinickej biochémie Lekárskej fakulty Univerzity Komenského v Bratislave a Slovenský ústav srdcových a cievnych chorôb v Bratislave

Adresa: Doc. MUDr. I. Béder, CSc., Fyziologický ústav LFUK, Sasinkova 2, 813 72 Bratislava 1.

Supposing multifactorial character of Hb oxygenation and deoxygenation process it is possible to conclude, that the determined changes of observed parameters did not significantly influence O_2 -transport to tissues during ECC. (Fig. 3, Ref. 12.)
Key words: haemodilution, 2,3-diphosphoglycerate, p_{50} , Hb- O_2 dissociation curve.

Pri hemodilúciách vysokého stupňa sa môžu objaviť špecifické problémy súvisiace so znížením hematokritovej hodnoty a koncentrácie hemoglobínu v krvi, čo znižuje väzbovú, resp. transportnú kapacitu krvi pre kyslík. Z tohto hľadiska otázka skúmania schopnosti organizmu zabezpečiť primeranú ponuku kyslíka tkanivám je klinicky významná. Pre funkciu tkanív a orgánov je rozhodujúce predovšetkým množstvo kyslíka, ktoré difunduje z kapilár do tkanív. V organizme človeka neexistujú žiadne mimoriadne zásoby kyslíka a jeho rezerva stačí kryť spotrebu iba 4—7 minút. Existujú preto fyziologické a biochemické regulačné mechanizmy, ktoré efektívne zabezpečujú prívod kyslíka do organizmu počas pokoja i telesných aktivít a jeho dostupnosť.

O množstve kyslíka ponúknutého tkanivám rozhoduje predovšetkým obsah kyslíka v krvi, jeho kontinuálny prísun v závislosti od reologických vlastností krvi, či hemodilučného roztoku, ako aj rýchlosť uvoľňovania kyslíka z väzby na hemoglobín. Pri zníženej koncentrácii hemoglobínu v krvi nastupujú kompenzačné mechanizmy, akými sú napr. zvýšenie prietoku krvi cez tkanivá alebo efektívnejšie uvoľňovanie kyslíka z hemoglobínu v dôsledku zvýšenej tvorby alosterického efektora — 2,3-bifosfoglycerátu (2,3-BPG). Anión 2,3-BPG sa počas deoxygénácie HbO_2 prednostne iónovo viaže na protonizované aminoskupiny betareťazcov hemoglobínového tetraméru, pričom kooperatívne mení konformáciu molekuly, čím napomáha ľahšiemu uvoľňovaniu kyslíka (Chanutin a Curnish, 1967; Benesh a Benesh, 1967). Kooperatívny charakter procesu oxygenácie a deoxygénácie hemoglobínu v dôsledku pôsobenia alosterických regulátorov (2,3-BPG, ATP) umožňuje v experimentálnych podmienkach až dvojnásobné zvýšenie transportnej schopnosti Hb v porovnaní so stavom, keby boli štyri väzbové miesta pre kyslík od seba nezávislé (Béder a spol., 1990). Tvar oxygenačnej krivky je preto sigmoidný s možnosťou jej praveho alebo ľavého posunu vplyvom zmeny koncentrácie 2,3-BPG a ATP v erytrocytoch, ako aj vplyvom zmien pH, pCO_2 a teploty (Antonini a Brunori, 1971). Znížená afinita Hb ku kyslíku sa prejavuje zvýšením hodnoty p_{50} (pO_2 , pri ktorom je Hb oxygenovaný na 50 %) a posunom krivky doprava (Orgonášová a spol., 1990; Clerbaux a spol., 1997). Zvýšená afinita Hb ku kyslíku sa prejaví znížením hodnoty p_{50} a posunom krivky doľava. Táto regulácia afinity Hb ku kyslíku v organizme sa uplatňuje pri udržovaní kapilárneho gradientu kyslíka. Zistilo sa, že nepriaznivý efekt na zvýšenie afinity Hb ku kyslíku má oxid uhoľnatý ($HbCO$) (Ledwith, 1978) a glykácia hemoglobínu, ktorej stupeň sa zvyšuje pri diabetes mellitus (Ditzel a Standhl, 1975; Coletta a spol., 1988).

Metodika

Do skúmaného súboru bolo zaradených 28 kardiokirurgických pacientov s ICHS (muži s priemerným vekom 55 rokov), ktorým sa robili aortokoronárne bypassy. Vybrané parametre sme

sledovaných parametrov významne neovplyvnili transport kyslíka do tkanív v podmienkach MKO. (Obr. 3, lit. 12.)

Kľúčové slová: hemodilúcia, 2,3-bifosfoglycerát, p_{50} , disociačná krivka HbO_2 .

sledovali vo vzorkách krvi, ktoré sú v štandardnom programe chirurgického výkonu. Nerobili sme žiadne odbery krvi, ktoré by mali za cieľ overenie, štúdium alebo potvrdenie hypotézy. Pacienti boli operovaní v podmienkach MKO s použitím pumpy „Oxygenátor CX 30E, CX 40E, CX 70“. Pre peroperačnú ochranu myokardu sa použila studená kryštalická kardioplégia s hypotermiou v rozmedzí 28—30 °C. Vo vzorkách venózne krvi pacientov sa určovali hematologické parametre: Htk hodnota a Hb klasickým postupom, počet erytrocytov na automatickom počítaní Picoscale 5 a počet retikulocytov mikroskopickou metódou. Obsahy 2,3-BPG a ATP sa určili kvantitatívne v deproteinizovanej krvi enzymatickými diagnostickými súpravami firmy Sigma Diagnostics (USA) a parametre acidobázickej rovnováhy (pH, pO_2 , SpO_2 , pCO_2) sa merali analyzátorom Blood Gas Acid Base Report AVL 945. Hodnoty p_{50} sa počítali z aktuálnych parametrov pH, pO_2 , SpO_2 podľa vzorca, ktorý navrhli Lichtmann a spol. (1976). Tieto parametre sa sledovali deň pred operáciou (VV), počas operácie po zavedení riadeného dýchania pri otvorení hrudníku a napojení na MKO (O_1), 10 minút po odpojení MKO (O_2) a 1., 2., 3., 5., 7. a 10. pooperačný deň (V_1 , V_2 , V_3 , V_5 , V_7 , V_{10}). Výsledky sa štatisticky hodnotili pomocou neparametrickeho Wilcoxonovho párového testu. Ako hranica štatistickej významnosti sa považovala hodnota $p=0,05$.

Výsledky

Bezprostredne po narkóze a zavedení riadeného dýchania pri otvorení hrudníku a po napojení na MKO sa zistili štatisticky významné zmeny sledovaných hematologických parametrov: Htk hodnota sa znížila o 16 % a koncentrácia Hb o 18 % ($p<0,001$). Počet Er sa znížil zo 4,42 na 3,73.10¹²/l ($p<0,005$), pričom počet retikulocytov sa zvýšil z 0,94 % na 1,13 % ($p<0,01$). Zmena podielu 2,3-BPG/Hb a ATP/Hb nebola štatisticky významná. Saturácia Hb kyslíkom sa zvýšila zo 48 % na 81 % ($p<0,001$), zrejme v dôsledku aj riadeného dýchania.

Po odpojení MKO sa zaznamenalo ďalšie zníženie Htk hodnoty o 35 % oproti východiskovej hodnote a zníženie koncentrácie Hb o 37 % ($p<0,001$) (obr. 1). Hodnota počtu Er sa znížila až na 2,80.10¹²/l ($p<0,001$) a počet retikulocytov sa zvýšil na 1,43 % ($p<0,001$) z celkového počtu erytrocytov.

V pooperačných dňoch sa zaznamenal postupný vzostup Htk hodnôt i koncentrácie Hb, pričom v 10. pooperačnom dni bola Htk hodnota znížená o 19 % ($p<0,001$) oproti východiskovej hodnote a koncentrácia Hb bola nižšia o 20 % ($p<0,001$) (obr. 1). Už od 1. pooperačného dňa sa pozoroval významný vzostup počtu Er, ani v 10. pooperačnom dni však nebola dosiahnutá východisková hodnota. Zvýšené vyplavovanie mladších foriem erytrocytov pretrvávalo až do 10. pooperačného dňa. Podiel koncentrácie 2,3-BPG/Hb sa významne zvyšoval od 3. pooperačného dňa a v 10.

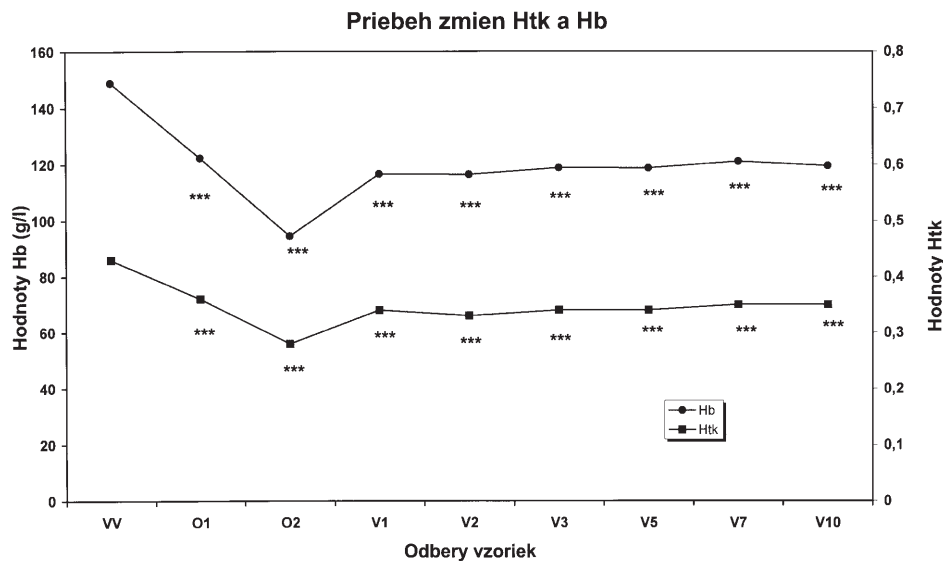


Fig. 1. The average Htc and Hb values before the operation (VV), during the operation (O₁, O₂) and on the days after the operation (V₁—V₁₀) in cardio-surgical patients operated during ECC, *** p<0.001.

Obr. 1. Priemerné hodnoty Htk a Hb pred operáciou (VV), počas operácie (O₁, O₂) a v pooperačných dňoch (V₁—V₁₀) u kardiochirurgických pacientov operovaných s MKO, *** p<0,001.

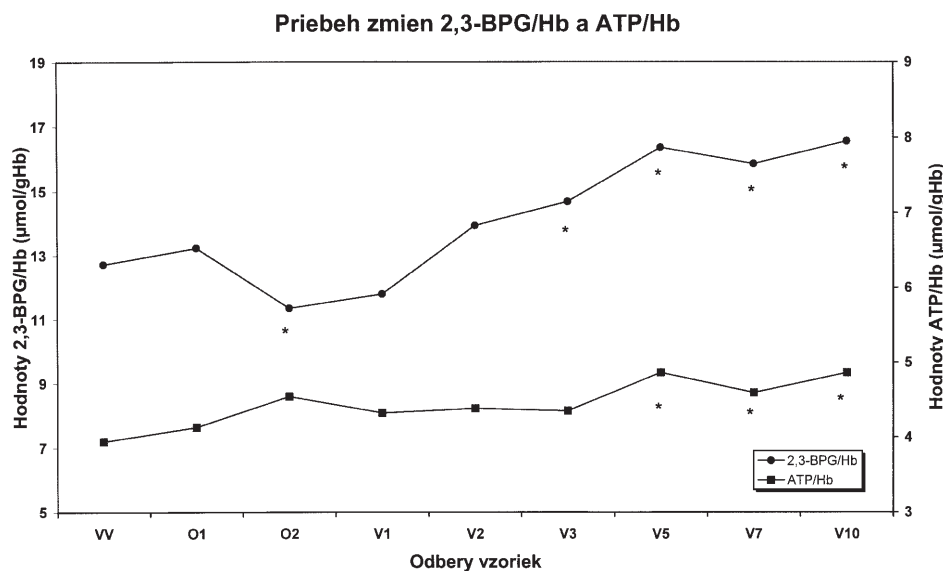


Fig. 2. The average 2,3-DPG/Hb and ATP/Hb values before the operation (VV), during the operation (O₁, O₂) and on the days after the operation (V₁—V₁₀) in cardio-surgical patients operated during ECC, * p<0.05.

Obr. 2. Priemerné hodnoty 2,3-BPG/Hb a ATP/Hb pred operáciou (VV), počas operácie (O₁, O₂) a v pooperačných dňoch (V₁—V₁₀) u kardiochirurgických pacientov operovaných s MKO, * p<0,05.

pooperačnom dni bol vyšší o 30 % (p<0,05) v porovnaní s východiskovou hodnotou. Koncentrácia ATP vykazovala v prvých troch pooperačných dňoch kolísavé hodnoty a od 5. pooperačného

ho dňa sa zaznamenal jej významný vzostup, pričom v 10. pooperačnom dni boli hodnoty zvýšené o 23 % (p<0,05) (obr. 2). Počas operácie sa pH znížilo z hodnoty 7,36 na 7,30 (p<0,001) a od 1.

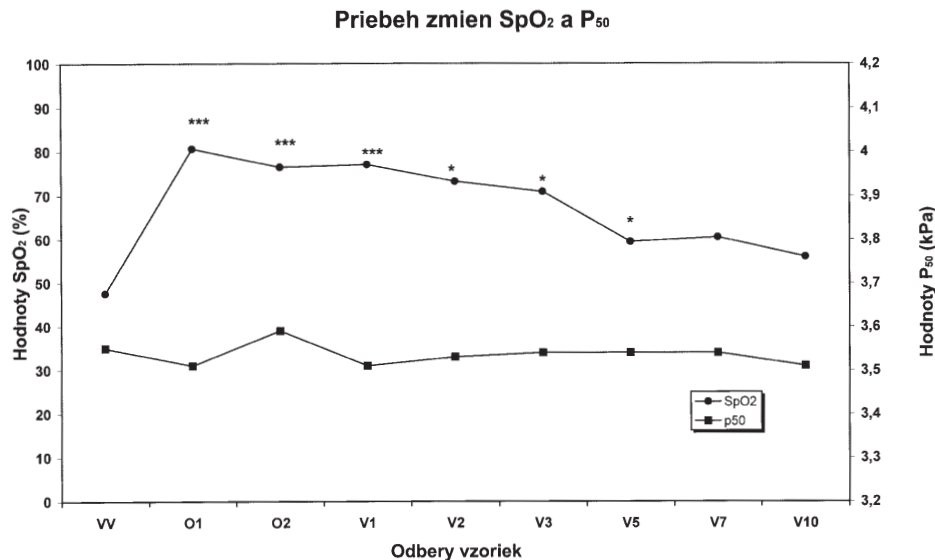


Fig. 3. The average SpO₂ and p₅₀ values before the operation (VV), during the operation (O₁, O₂) and on the days after the operation (V₁–V₁₀) in cardio-surgical patients operated during ECC, ** p<0.01, * p<0.05.

Obr. 3. Priemerné hodnoty SpO₂ a p₅₀ pred operáciou (VV), počas operácie (O₁, O₂) a v pooperačných dňoch (V₁–V₁₀) u kardiochirurgických pacientov operovaných s MKO, ** p<0,01, * p<0,05.

dňa po operácii kolísalo v rámci fyziologickej normy od východiskovej hodnoty 7,36 až na hodnotu 7,44 (p<0,001). Hodnoty pCO₂ sa počas operácie významne znížili, pričom v pooperačných dňoch pretrvávalo zníženie o 12–27 % (p<0,001). Vplyvom riadeného dýchania sa hodnota pO₂ počas operácie významne zvýšila o 39 % (p<0,005) a tento vzostup pretrvával do 3. pooperačného dňa. Významné zvýšenie saturácie Hb kyslíkom z východiskovej hodnoty 47,6 % pretrvávalo až do 5. pooperačného dňa s hodnotou SpO₂ 60 % (p<0,05). Vypočítané hodnoty p₅₀ sa počas celého sledovaného obdobia významne nemenili a kolísali oproti východiskovej hodnote 3,55 kPa v rozsahu ±0,04 kPa (obr. 3).

Diskusia

Výsledky ukázali, že hneď po narkóze a zavedení riadeného dýchania pri otvorenom hrudníku a po napojení na MKO sa významne znížili hodnoty Htk, počtu Er a obsahu Hb v krvi v zmysle predchádzajúcich zistení (Orgonášová, 1989). Po odpojení MKO sa zaznamenal ďalší pokles hematologických hodnôt i napriek tomu, že bola okamžite zavedená autotransfúzia plnej krvi. Už v 1. pooperačnom dni sa pri všetkých troch parametroch pozoroval významný vzostup hodnôt, ktorý však ani v 10. pooperačnom dni nedosiahol východiskové hodnoty. Počas operácie sa pozorovalo zvýšenie počtu retikulocytov, ktoré pretrvávalo i v sledovaných pooperačných dňoch, čo svedčí o mobilizácii mladších foriem erytrocytov z krvných rezervárov.

Podiel koncentrácie 2,3-BPG/Hb v priebehu operácie bol len nevýznamne znížený, ale už od 2. pooperačného dňa mal tendenciu prevýšiť východiskové hodnoty. Postupné výrazné zvýšenie hodnoty 2,3-BPG/Hb v pooperačných dňoch, keď afinita Hb ku kyslíku je znížená a uvoľňovanie O₂ z väzby na Hb je uľahčené

(Clerbaux a spol., 1997), umožňuje pri zníženej Htk hodnote a obsahu Hb hovoriť o kompenzačnom mechanizme 2,3-BPG vo fáze zotavovania.

Z parametrov acidobázickej rovnováhy v priebehu operácie i v pooperačnom období sa pozoroval významný pokles pCO₂. Súčasne sa zistil vzostup pO₂, ako aj hodnoty celkového obsahu kyslíka (O₂CT), čo bolo pravdepodobne spôsobené zvýšenou oxygenáciou (Gabauer a spol., 1992). Na základe získaných hodnôt pCO₂, pO₂ možno objasniť zvýšené hodnoty SpO₂ oproti východiskovému stavu počas celého sledovaného obdobia. Zhodne u pacientov s chronickým ischemickým syndrómom, ktorým sa robila rekonštrukcia ciev, nastal pooperačne pokles hodnoty pH, pričom hodnoty saturácie hemoglobínu kyslíkom a parciálneho tlaku kyslíka sa nemenili. Už v prvom pooperačnom dni všetky tieto parametre prakticky dosahovali hodnoty namerané v predischemickej fáze operácie (Pechán a spol., 1999).

Je známe, že 2,3-BPG, ATP, pH, pCO₂ a teplota ovplyvňujú polohu a priebeh oxygenačnej krivky Hb, no napriek nášmu očakávaniu, vypočítané hodnoty p₅₀ vo venóznej krvi u sledovaných pacientov nepreukazovali významné zmeny (Maťašeje a spol., 1992). Toto zistenie korešponduje s tým, že hodnota SpO₂ i O₂CT je v pooperačných dňoch až do 10. dňa vyššia v porovnaní s východiskovou hodnotou týchto parametrov, čo poukazuje na dostatočné zásobovanie tkanív kyslíkom u sledovaných kardiochirurgických pacientov.

Záver

Výsledky nášho pozorovania potvrdzujú aktuálnosť multifaktoriálnej podmienenosti transportnej schopnosti krvi pre kyslík aj v podmienkach extrémnej hemodilúcie u kardiochirurgických

pacientov. Ďalej poukazujú na to, že aj v takýchto podmienkach je zabezpečený primeraný transport a dostatočné zásobovanie tkanív kyslíkom. Významnú úlohu tu má alosterický regulátor afinity hemoglobínu ku kyslíku 2,3-BPG, ktorého koncentrácia sa mení podľa aktuálnej situácie vo vnútornom prostredí organizmu.

Literatúra

- 1. Antonini E., Brunori M.:** Hemoglobin and myoglobin in their reactions with ligands. Amsterdam—London, North-Holland Publishing Company 1971, 436 s.
- 2. Béder I., Orgonášová M., Brozman B., Horecký J., Mafašeje, A.:** Fyziologický význam 2,3-difosfoglycerátu a zmeny jeho obsahu v erythrocytoch počas experimentu. Bratisl. lek. Listy, 91, 1990, 5, s. 386—390.
- 3. Benesh R., Benesh R.E.:** The effect of organic phosphates from the human erythrocytes on the allosteric properties of hemoglobin. Biochim. Biophys. Res. Commun., 26, 1967, s. 162—167.
- 4. Clerbaux T., Detry B., Reynaert M., Frans A.:** Right shift of the oxyhemoglobin dissociation curve in acute respiratory distress syndrome. Pathol. Biol. Paris, 45, 1997, č. 4, s. 269—273.
- 5. Coletta M., Amiconi G., Belleli A., Bertolini A., Čársky J., Castagnola M., Condó S., Brunori M.:** Alteration of T-state Binding Properties of Naturally Glycated Hemoglobin HbA1c. J. Mol. Biol., 203, 1988, s. 233—239.
- 6. Ditzel J., Standhl E.:** The problem of tissue oxygenation in diabetes mellitus. II. Evidence of disordered oxygen release from the erythrocytes of diabetics in various condition of metabolic control. Acta Med. Scand., 86, 1975, Suppl. 578, s. 59—68.
- 7. Gabauer I., Lokšin L.S., Baryševa I.E.:** Prvá klinická skúsenosť s použitím kardiopulmonálneho bypassu s autooxygénáciou. Bratisl. lek. Listy, 93, 1992, č. 8, s. 401—404.
- 8. Chanutin A., Curnish R.R.:** Effect of organic and inorganic phosphates on oxygen equilibrium of human erythrocytes. Arch. Biochem. Biophys., 121, 1967, s. 96—102.
- 9. Ledwith J.W.:** Determining p_{50} in the presence of carboxyhemoglobin. J. Appl. Physiol., 44, 1978, s. 317—321.
- 10. Lichtmann M.A., Murphy M.S., Adamson J.W.:** Detection of mutant hemoglobins with altered affinity for oxygen—simplified technique. Ann. intern. Med., 84, 1976, č. 5, s. 517—520.
- 11. Mafašeje A., Béder I., Orgonášová M., Pecháň I.:** Study of the conditions of blood O_2 -transport in patients operated during extracorporeal blood circulation. Physiol. Res., 41, 1992, Suppl. 34P.
- 12. Orgonášová M.:** Zmeny niektorých hematologických parametrov a obsahu 2,3-BPG v erythrocytoch pozorované v experimente. Kand. diz. práca. Bratislava, LFUK 1989.
- 13. Orgonášová M., Béder I., Mafašeje A., Brozman B.:** Changes of 2,3-diphosphoglycerate content in erythrocytes and kinetics of “ p_{50} ” value for oxygen studied in experimental conditions. Physiol. bohemoslov., 39, 1990, s. 269.
- 14. Pecháň I., Holomáň M., Záhorec R., Rendeková V., Kalnovičová T., Holá J., Halčák L.:** Niektoré parametre energetického metabolizmu u pacientov počas cievného rekonštruktívneho chirurgického výkonu. Bratisl. lek. Listy, 100, 1999, č. 8, s. 439—444.

Received May 14, 1999.

Accepted January 21, 2000.