

Mjr dr med. RYSZARD GAJDOSZ, prof. dr hab. med. MARIA SZYMAŃSKA-KOWALSKA,  
mjr lek. MICHAŁ WAWRESZUK

## OCENA WPŁYWU ANALGEZJI ZEWNĄTRZOPONOWEJ I OPERACJI NA ZACHOWANIE SIĘ WYBRANYCH KLAS IMMUNOGLOBULIN W SUROWICY KRWI

(z Oddziału Anestezjologii i Intensywnej Terapii Szpitala Wojskowego w Elku;

Ordynator: mjr dr med. R. Gajdosz

i Zakładu Anestezjologii i Intensywnej Terapii

Centralnego Szpitala Klinicznego Wojskowej Akademii Medycznej

im. gen. dyw. B. Szareckiego w Warszawie;

Kierownik Zakładu: płk prof. dr hab. med. T. Winiarski)

Immunoglobuliny stanowią dużą rodzinę białek o niezwykleym zróżnicowaniu strukturalnym i morfologicznym. Stanowią ok. 20% wszystkich białek osocza, wykrywa się je we krwi jak i w przestrzeni pozanaczyniowej. Immunoglobuliny człowieka dzieli się na 5 klas, oznaczonych symbolami: IgG, IgA, IgM, IgD i IgE. Zjawisko zróżnicowania immunoglobulin na poszczególne klasy występuje u wszystkich osobników danego gatunku. Jest ono uwarunkowane genetycznie i określa się je nazwą izotypii (3, 4). W ostatnim czasie prowadzone są intensywne badania nad heterogennością immunoglobulin i genetyczną regulacją ich syntezy oraz biologicznych funkcji. Badania wielu autorów, a szczególnie odkrycia *Tonegawy* (nagroda Nobla 1987) wykazały, że u podstaw indywidualnego zróżnicowania przeciwciał leżą złożone mechanizmy genetyczne. Badania te umożliwiły zrozumienie istoty tworzenia swoistego przeciwciała dla każdego antygeny. Już od dłuższego czasu znane są mechanizmy sprzężenia zwrotnego na odpowiedź immunologiczną. U zdrowego osobnika znajduje się w krążeniu ok. 80 gramów immunoglobulin (16,0 g/l surowicy) i ulegają one stałemu zużyciu. Nie zużyte przeciwciała zostają z czasem odbudowane, a komórki plazmatyczne produkują nowe immunoglobuliny (6). Przy zakażeniu lub innej sytuacji stresowej (np. znieczulenie i operacja) ustrój zużywa dużą ilość przeciwciał, a następnie produkuje nowe. W normalnych warunkach dla opanowania zakażenia wystarcza produkcja własnych immunoglobulin oraz obrona komórkowa. Jednak ciężkie zakażenia lub osłabienie odporności urazem operacyjnym, a także pewnymi metodami anestezji i analgezji, mogą prowadzić do porażenia immunologicznego. Stężenie przeciwciał w stosunku do ilości drobnoustrojów wywołujących zakażenie są zbyt niskie i wymagają pozajelitowego uzupełnienia.

## Badania własne

Postanowiono zbadać jaki wpływ na stężenie IgG, IgA i IgM\* w surowicy krwi wywiera analgezyja zewnątrzoponowa (az) i uraz operacyjny. Celem pracy była ocena, czy wyłączenie współczulne spowodowane az i uraz operacyjny wpływają na zachowanie się endogennych immunoglobulin a tym samym na odporność typu humoralnego operowanego. Nadto postanowiono prześledzić dynamikę ewentualnych zmian stężeń przeciwciał i ocenić, który czynnik jest istotniejszy dla gospodarki immunoglobulinami: analgezyja czy operacja?

## Materiał i metoda

Badania wykonano u 40 operowanych z powodu chorób urologicznych w az. Wiek chorych płci obojga wynosił od 32 do 79, średnio 57 lat, a ciężar ciała od 56 do 92, średnio 76 kg. Wszyscy byli w dobrym stanie ogólnym, bez obciążeń układowych i odpornościowych, nie byli leczeni krwią ani sterydami, premedykowano ich na 15 min. przed analgezyją diazepamem w dawce 10 mg dożylnie. Czas trwania operacji wynosił średnio 75 min, a analgezyji średnio 304 min. Uzyskiwano poziom analgezyji średnio do Th-8, stosując do az 0,5% Bupivacainum (Polfa) w ilości 2 mg/kg c.c. Przestrzeń zewnątrzoponową identyfikowano metodą „zaniku oporu” w ułożeniu chorego na boku.

Stężenia IgG, IgA i IgM w surowicy krwi oznaczano metodą nefelometryczną za pomocą nefelometru kinetycznego ICS (Beckman, USA).

Dynamikę zachowania się stężeń poszczególnych immunoglobulin badano 3-krotnie w dniu operacji: przed az, po wystąpieniu az i po zakończeniu operacji, oraz w 1, 2, 3, 4 i 7 dobie pooperacyjnej. Wyniki opracowano statystycznie oznaczając średnie arytmetyczne ( $\bar{x}$ ), odchylenie standardowe (SD) i istotność zmian, przyjmując za poziom istotności  $p < 0,01$ . Dla porównania średnich uzyskanych w poszczególnych etapach badania do średniej wyjściowej i do średniej wyjściowej w grupie odniesienia, zastosowano test t-Studenta. Grupę odniesienia stanowiło 40 młodych dawców krwi, w tej grupie stężenie immunoglobulin oznaczano jednorazowo (średnia wyjściowa).

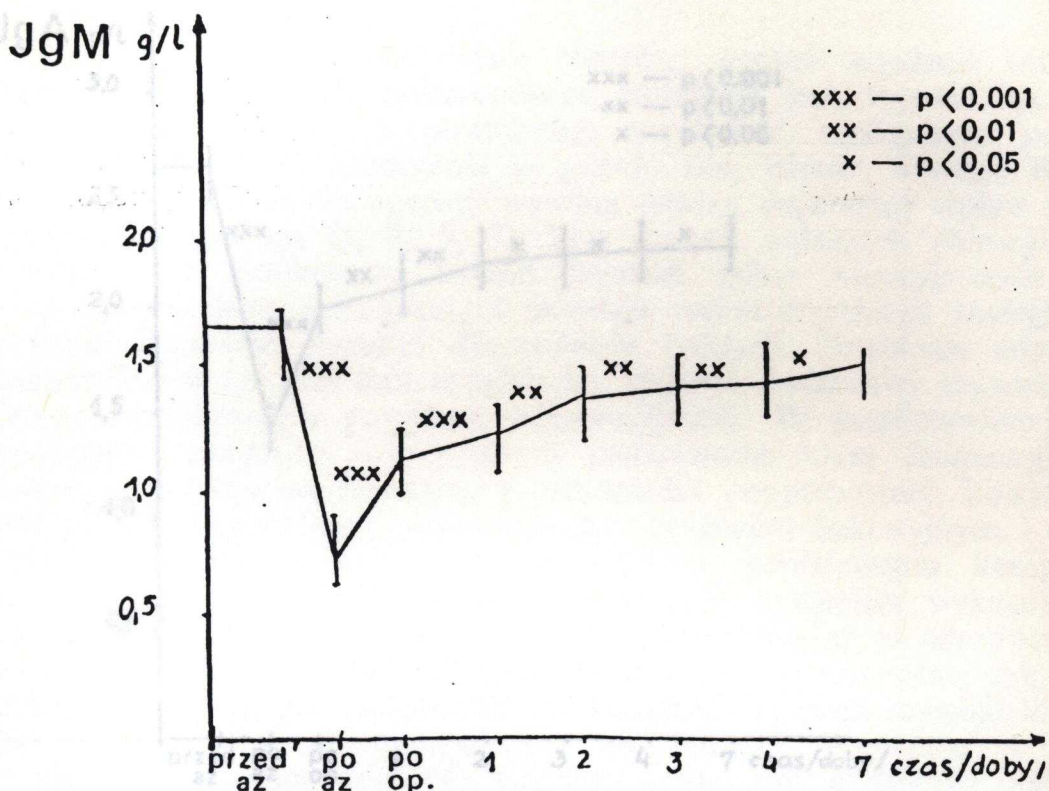
Tabela 1

Stężenia immunoglobulin G, A i M w surowicy krwi w grupie odniesienia (n=40)

| Wyniki  |  |         |
|---------|--|---------|
| IgG g/l |  | IgM g/l |
|         |  |         |

Ryc. 1, 2 i 3 przedstawiają dynamikę zachowania się stężeń IgG, IgA i IgM w surowicy krwi w 7-dniowym cyklu badawczym.

\* Badania wykonano w Zakładzie Bakteriologii Centralnego Szpitala Klinicznego W Warszawie  
Kierownik Zakładu: płk doc. dr hab. med. Z. Józefczyk



Ryc. 1. Dynamika zachowania się immunoglobuliny M w cyklu badawczym; az — analgezia zewnątrzoponowa, po op — po operacji

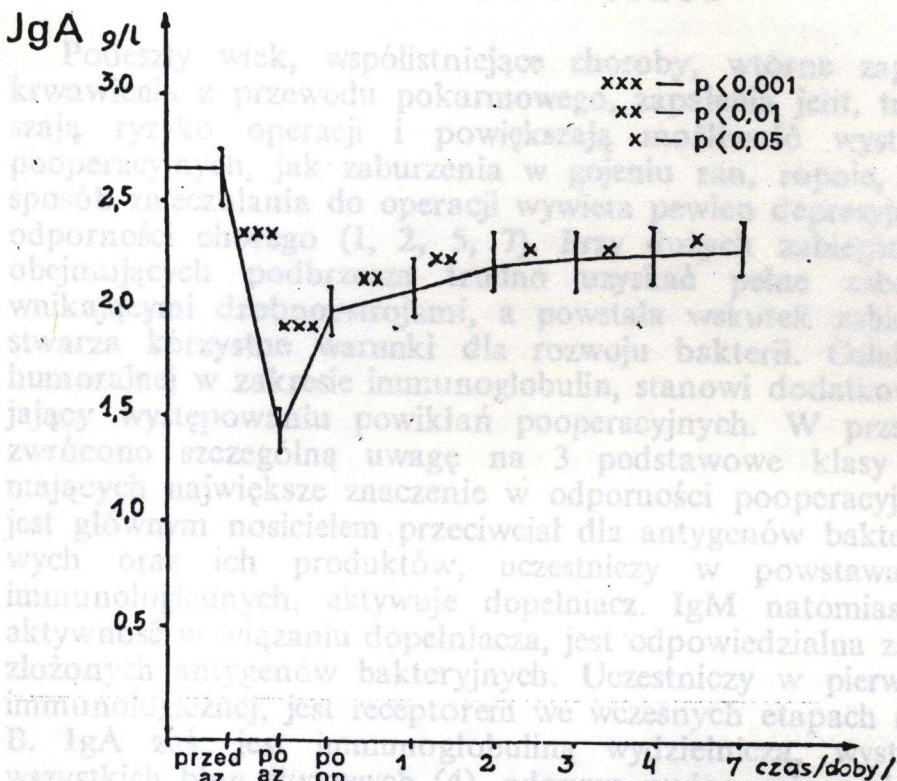
Krzywe wykresu obrazują głęboki spadek stężeń w surowicy badanych klas immunoglobulin po wystąpieniu wyłączenia współczulnego, ale jeszcze przed rozpoczęciem operacji. Po zakończeniu operacji stężenia tych immunoglobulin podwyższyły się, wykazując tendencję wzrostową do 7 doby pooperacyjnej, nie osiągając jednakże stężeń wyjściowych. Wszystkie wyniki zmian stężeń badanych immunoglobulin były statystycznie istotne w porównaniu ze stężeniami wyjściowymi, które mieściły się w granicach normy, oraz z wartościami wyjściowymi uzyskanymi w grupie odniesienia (tab. I).

Tabela I

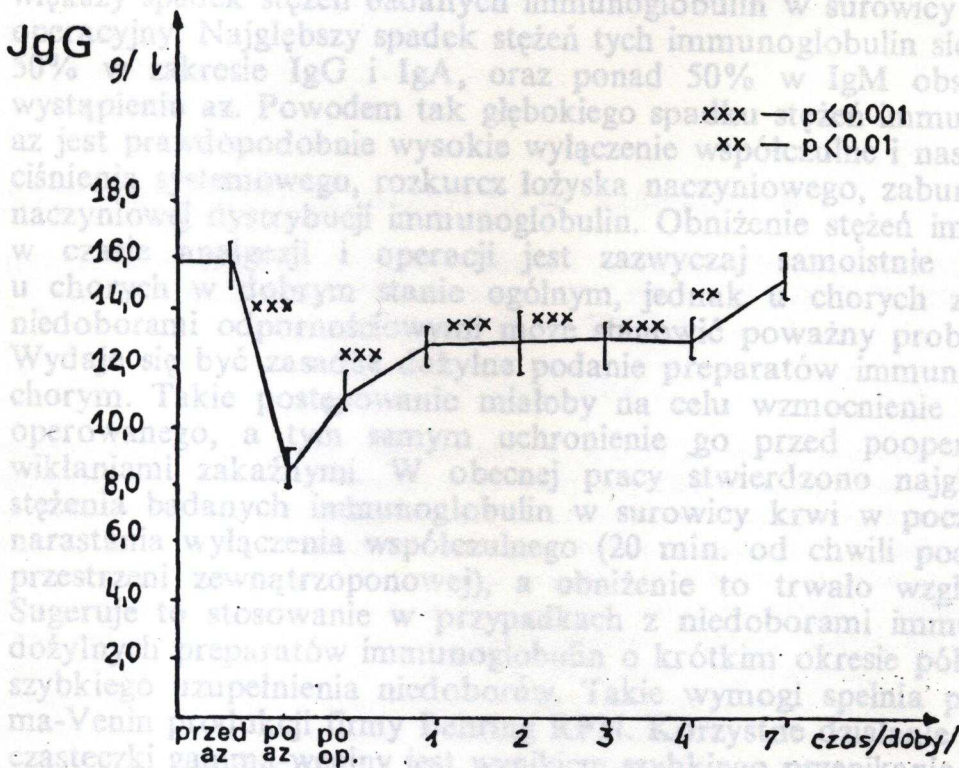
Stężenia immunoglobulin G, A i M w surowicy krwi w grupie odniesienia (n=40)

| IgG g/l   |     | IgA g/l   |      | IgM g/l   |      |
|-----------|-----|-----------|------|-----------|------|
| $\bar{x}$ | SD  | $\bar{x}$ | SD   | $\bar{x}$ | SD   |
| 15,80     | 4,5 | 2,50      | 0,48 | 1,68      | 0,34 |

Najgłębszy spadek po wykonaniu az wystąpił w obrębie IgM, sięgający ponad 50% wartości wyjściowych, natomiast w zakresie IgG i IgA wynosił nieco poniżej 50%.



Ryc. 2. Dynamika zachowania się immunoglobuliny A w cyklu badawczym



Ryc. 3. Dynamika zachowania się immunoglobuliny G w cyklu badawczym

## Omówienie

Podeszły wiek, współistniejące choroby, wtórne zapalenie otrzewnej, krwawienia z przewodu pokarmowego, zapalenia jelit, trzustki itp. zwiększają ryzyko operacji i powiększają możliwość wystąpienia powikłań pooperacyjnych, jak zaburzenia w gojeniu ran, ropnie, wstrząs. Również sposób znieczulania do operacji wywiera pewien depresyjny wpływ na stan odporności chorego (1, 2, 5, 7). Przy dużych zabiegach chirurgicznych, obejmujących podbrzusze trudno uzyskać pełne zabezpieczenie przed wnikającymi drobnoustrojami, a powstała wskutek zabiegu rozległa rana stwarza korzystne warunki dla rozwoju bakterii. Osłabienie odporności humoralnej w zakresie immunoglobulin, stanowi dodatkowy czynnik sprzyjający występowaniu powikłań pooperacyjnych. W przedstawionej pracy zwrócono szczególną uwagę na 3 podstawowe klasy immunoglobulin, mających największe znaczenie w odporności pooperacyjnej. Bowiem IgG jest głównym nosicielem przeciwciał dla antygenów bakteryjnych i wirusowych oraz ich produktów, uczestniczy w powstawaniu kompleksów immunologicznych, aktywuje dopełniacz. IgM natomiast wykazuje dużą aktywność w wiązaniu dopełniacza, jest odpowiedzialna za przeciwciała dla złożonych antygenów bakteryjnych. Uczestniczy w pierwotnej odpowiedzi immunologicznej, jest receptorem we wczesnych etapach rozwoju limfocyta B. IgA zaś, jest immunoglobuliną wydzielniczą, występuje w obrębie wszystkich błon śluzowych (4), odgrywa ważną rolę u chorych poddanych operacjom jelit.

Na podstawie wyników obecnej pracy sądzić należy, że az powoduje większy spadek stężeń badanych immunoglobulin w surowicy krwi niż uraz operacyjny. Najgłębszy spadek stężeń tych immunoglobulin sięgający niemal 50% w zakresie IgG i IgA, oraz ponad 50% w IgM obserwowano po wystąpieniu az. Powodem tak głębokiego spadku stężeń immunoglobulin po az jest prawdopodobnie wysokie wyłączenie współczulne i następczy spadek ciśnienia systemowego, rozkurcz łożyska naczyniowego, zaburzenia w śródnaczyniowej dystrybucji immunoglobulin. Obniżenie stężeń immunoglobulin w czasie analgezji i operacji jest zazwyczaj samoistnie wyrównywane u chorych w dobrym stanie ogólnym, jednak u chorych z wyjściowymi niedoborami odpornościowymi może stanowić poważny problem kliniczny. Wydaje się być zasadne dożylnie podanie preparatów immunoglobulin tym chorym. Takie postępowanie miałoby na celu wzmocnienie sił obronnych operowanego, a tym samym uchronienie go przed pooperacyjnymi powikłaniami zakaźnymi. W obecnej pracy stwierdzono najgłębszy spadek stężenia badanych immunoglobulin w surowicy krwi w początkowej fazie narastania wyłączenia współczulnego (20 min. od chwili podania leku do przestrzeni zewnątrzoponowej), a obniżenie to trwało względnie krótko. Sugeruje to stosowanie w przypadkach z niedoborami immunologicznymi dożylnych preparatów immunoglobulin o krótkim okresie półtrwania celem szybkiego uzupełnienia niedoborów. Takie wymogi spełnia preparat Gamma-Venin produkcji firmy Behring RFN. Korzystne działanie pomniejszonej cząsteczki gamma-weniny jest wynikiem szybkiego przenikania do narządów, wiązania i eliminacji bakterii i ich toksyn. Korzystny wpływ na wyniki

leczenia wywiera 12—36 — godzinny okres półtrwania tego preparatu oraz zdolność aktywowania dopełniacza na drodze alternatywnej. Problem ten jest aktualnie badany przez autorów niniejszej pracy i będzie przedmiotem następnego doniesienia.

### Wnioski

1. Analgezia zewnątrzoponowa obniża stężenia w surowicy krwi immunoglobulin G, A i M, najbardziej bezpośrednio po wystąpieniu wyłączenia współczulnego.

2. Analgezia zewnątrzoponowa wykazuje silniejszy depresyjny wpływ na odporność typu humoralnego w zakresie immunoglobulin G, A i M aniżeli uraz operacyjny.

### PIŚMIENNICTWO

1. Gajdosz R., Szymańska-Kowalska M.: Effect of epidural analgesia on the granulocyte system. 10th Annual Meeting European Academy of Anaesthesiology. Rome 1988. — 2. Hole A.: Acta Anaesthesiol. Scand., 1984, 28, 287. — 3. Mackiewicz S.: Immunologia. Warszawa 1986. — 4. Mackiewicz S.: Immunoglobuliny jako cząsteczki regulacyjne. III Symposium Naukowe „Immunoglobuliny w teorii i praktyce”. Warszawa 1988. — 5. Mougil G.C.: Can. Anaesth. Soc. J., 1986, 33, 54. — 6. Roitt I. i wsp.: Immunology. London, Melbourne, New York 1987. — 7. Tonnensen E., Wahlgren C.: Br. J. Anaesth., 1988, 60, 500.

Wpłynęło: 6.04.1990 r.

ГАЙДОШ Р., ШЫМАНЬСКА-КОВАЛЬСКА М., ВАВРЭШУК М.

### ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ЭКСТРАДУРАЛЬНОЙ АНАЛЬГЕЗИИ И ОПЕРАЦИИ НА ПОВЕДЕНИЕ НЕКОТОРЫХ КЛАССОВ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ

#### Содержание

Оценили концентрации иммуноглобулинов G, A и M в сыворотке крови у 40 больных подвергшихся операциям с применением экстрадуральной аналгезии, в 7-суточном исследовательском цикле. Установлено депрессивное влияние экстрадуральной аналгезии на исследуемые иммуноглобулины непосредственно после ее проведения. Похожее действие вызывала также операционная травма, однако в меньшем размере. Наблюдали самопроизвольное выравнивание иммуноглобулиновых недостатков — образовавшихся в период аналгезии — в постоперационном течении (7 суток), однако без достижения исходных величин. Результаты были статистически обработаны и сравнены с данными полученными в контрольной группе количеством 40 человек; установлено статистическую значимость. Авторы рекомендуют внутривенное применение препаратов иммуноглобулинов у больных с исходными иммунными недостатками, подвергающихся хирургическим операциям.

GAJDOSZ R., SZYMAŃSKA-KOWALSKA M., WAWRESZUK M. *Wiadomości Lekarskie* 1997, 50(9): 594-597

## ASSESSMENT OF THE EFFECT OF EXTRADURAL ANALGESIA AND OPERATION ON CERTAIN SERUM IMMUNOGLOBULIN CLASSES

*mjr lek. MARCELI STERNAK, mjr dr med. RYSZARD GAJDOSZ,  
pplk lek. ZBIGNIEW KOMAROWICZ, I. Summary SWIECHOWSKI,  
doc. dr hab. med. MARIAN KUŚ*

Serum levels of IgA, IgM and IgG were determined in 40 patients undergoing operations under extradural analgesia. A depressing effect of this analgesia on these immunoglobulins was demonstrated immediately after it. A similar effect was exerted also but in a lower degree by surgical trauma. Spontaneous regression of immunoglobulin deficiency developing during analgesia was observed within 7 days after the operation, without return of preoperative values. The results were subjected to statistical analysis and compared with data in a 40-patient reference group. Statistically significant difference was noted.

The administration of immunoglobulin preparations intravenously is suggested in cases with initial immunodeficiency undergoing major surgical operations.

*(z Klinicznego Oddziału Anestezjologii i Intensywnej Terapii  
Wojkowego Szpitala Klinicznego w Krakowie;  
Kierownik Oddziału: mjr dr med. R. Gajdosz  
i z Katedry i Zakładu Anestezjologii i Intensywnej Terapii  
Akademii Medycznej w Krakowie;  
Kierownik Katedry: prof. dr hab. med. M. Sych)*

Wielu chorych operowanych w analgezji podpajęczynówkowej lub zewnątrzoponowej otrzymuje drogą dożylną leki nasenne, sedatywne lub narkotyczne. Poprzez zniesienie lub ograniczenie świadomości chorego poprawia się komfort operowanego. Najczęściej stosowanymi w tym celu preparatami są benzodiazepiny (diazepam, midazolam), barbiturany (tiopental, metoheksital) lub środki narkotyczne, podawane oddzielnie lub w skojarzeniu. Depresyjny wpływ tych leków na czynność oddechową w połączeniu z analgezyją podpajęczynówkową może spowodować hipoksemię i hiperkapnię, zwłaszcza że podawanie tlenu w czasie tych znieczuleń nie jest postępowaniem rutynowym (7).

### Badania własne

Podjęto próbę ankiży wpływu analgezji podpajęczynówkowej średnio-rozległej, skojarzonej z podawaniem metoheksitalu lub diazepamu łącznie z ketaminą na wartości gazometryczne krwi tętniczej.

### Materiał i metoda

Badania wykonano u 22 chorych płci obojga, losowo podzielonych na dwie grupy po 11 osób. Wiek chorych w obu grupach wynosił średnio 35 lat, ciężar ciała ok. 70 kg. Chorzy byli poddani planowym operacjom z zakresu ginekologii (plastyki krocza), chirurgii ogólnej (operacje przepuklin pachwinowych i zylaków kończyn dolnych), ortopedii (operacje łokotki i usunięcia materiału zespalającego). Operacje przeprowadzano w analgezji podpajęczynówkowej. Chorym w grupie I podawano dożylnie w czasie operacji