

RYSZARD GAJDOSZ, MARIA SZYMAŃSKA-KOWALSKA,
WIESŁAW W. JĘDRZEJCZAK

WPLYW ANALGEZJI ZEWNĄTRZOPONOWEJ MARKAINĄ NA AKTYWNOŚĆ FAGOCYTARNĄ GRANULOCYTÓW W TEŚCIE NBT

Z Oddziału Anestezjologii i Intensywnej Terapii Szpitala Wojskowego w Elku
Ordynator: dr med. R. Gajdosz

Zakładu Anestezjologii i Intensywnej Terapii Centralnego Szpitala Wojskowego
WAM w Warszawie

Kierownik: prof. dr med. T. Wniarski
i Zakładu Immunologii tego Szpitala

Kierownik: doc. dr med. W. W. Jędrzejczak

Poddano ocenie układ granulocytów 60 chorych bez obciążeń układowych, operowanych w analgezji zewnątrzoponowej. Badano aktywność fagocytarną granulocytów, stosując w tym celu test NBT. Uzyskane wyniki porównano z wynikami 30-osobowej grupy kontrolnej. W grupie badanej stwierdzono — w porównaniu z grupą kontrolną — znaczny wzrost odsetka granulocytów NBT-dodatnich. Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono aktywizujący wpływ analgezji zewnątrzoponowej na metabolizm energetyczny granulocytów, co uznano za efekt pozytywny, wskazujący jednak na postawienie odporności w stan gotowości i mobilizacji w odpowiedzi na blokadę współczulną. (Wiad. Lek., 1988, tom 41, nr 15).

Analgezja zewnątrzoponowa (az) odgrywa w chirurgii i terapii bólu znaczącą rolę. Odsetek operacji wykonanych w az systematycznie rośnie, gdyż dobrze przeprowadzona daje w dobranych przypadkach zadowalające wyniki zarówno z punktu widzenia chorego, chirurga, jak i anestezjologa. Blokada ta zapewnia bezbolesność, zwiotczenie mięśni w zablokowanym regionie, wywołuje obkurczenie jelit, co ułatwia wykonanie operacji brzusznych (1). Szczególne znaczenia nabiera az w chirurgii ortopedycznej. Pomimo dużych postępów wiedzy o tym typie analgezji, stanowi ona aktualny problem kliniczny w aspekcie jej wpływu na układ odpornościowy ustroju (5). Upowszechnianie stosowania az w medycynie zabiegowej i terapii stawia zadanie rozpoznania jej wpływu na odporność.

W systemie odpornościowym istnieje wiele powiązań zdrowotnych i swoście pojętej kooperacji. Obok limfocytów, szczególną rolę w prawidłowym ukształtowaniu odporności spełniają granulocyty i ich funkcje fagocytarne. Fagocyty stanowią pierwszą linię obrony (*first line defense*). Jako komórki wykonawcze uczestniczą we wszystkich procesach odpornościowych, kształtując prawidłową odporność ustroju (8, 9). Skomplikowane i złożone interakcje pomiędzy układem odpornościowym a lekami i metodami anestezjologicznymi są dopiero w trakcie badań. Wpływ az na odporność nie jest dotychczas dostatecznie poznany. Badano dość obszernie wpływ samych środków leczniczych na odporność (4, 17), natomiast metody postępowania anestezjologicznego — jak az — badano wyrywkowo (5). W pracy postanowiono zbadać zachowanie się sprawności czynnościowej granulocytów i ich pobudzenia energetycznego, stosując w tym

test redukcji błękitu nitrotetrazolinowego (NBT). Test NBT (12) jest nerkowo prostym badaniem, nie obciążającym chorego, jest jednocześnie typowym wskaźnikiem sprawności morfologiczno-czynnościowej granulocytów.

MATERIAŁ I METODA

Badania wykonano u 60 chorych bez obciążeń układowych, operowanych w azotnie działających: chirurgii ogólnej, ortopedii i urologii. Wiek chorych płci obojga wahał się od 19 do 60 lat, średnia 30,8 lat. Ciężar ciała wynosił od 58 do 94 kg, średnio 75 kg. Chorych premedykowano wieczorem w przeddzień operacji diazepamem (Polfenium — Polfa) w ilości 10 mg dożylnie oraz na 15 min przed wykonaniem azotnie 5 mg dożylnie. Przestrzeń zewnątrzoponową identyfikowano metodą „punktu oporu”, z dostępu pośrodkowego tylnego, pomiędzy $L_3 - L_4$ lub $L_4 - L_5$ w położeniu chorego na boku. Do analgezji używano 0,5% Bupivacainum (Polfa) w ilości 2 mg/kg c.c. Rozległość analgezji uzyskiwano, średnio do poziomu Th_{12} . Czas trwania analgezji wynosił, średnio 190 min, a czas trwania operacji średnio 120 min. Chorym tym wykonywano test NBT metodą Parka w modyfikacji Kowalskiej (16). Test NBT wykonywano w całości przed rozpoczęciem zabiegu operacyjnego, eliminując tym samym wpływ urazu operacyjnego na układ krążenia i granulocytów. Krew do oznaczania testu NBT pobierano dwukrotnie z żyły podłokowej, bezpośrednio przed wykonaniem azotnie i w 20 min od chwili jej zakończenia. Grupę kontrolną stanowiło 30 osób w dobrym stanie zdrowia, w tym 15 mężczyzn — średnia 22 lata — którym wykonywano test NBT identycznie jak w grupie badanej. W grupie tej nie wykonywano azotnie ani operacji. Wyniki badań porównano statystycznie, oznaczając średnią arytmetyczną (\bar{x}), odchylenie standardowe (SD) i istotność zmian (p). Jako poziom istotności przyjęto $p = 0,05$.

WYNIKI

W grupie badanej wystąpił statystycznie znamienne wzrost odsetka granulocytów NBT (+), w grupie kontrolnej takich zmian nie obserwowano (tab. I). Wykres 1 obrazuje dynamikę wzrostu odsetka granulocytów NBT(+) w grupie badanej. W grupie kontrolnej nie stwierdzono statystycznie istotnego wzrostu odsetka granulocytów NBT(+), co obrazuje prawie pozioma prosta.

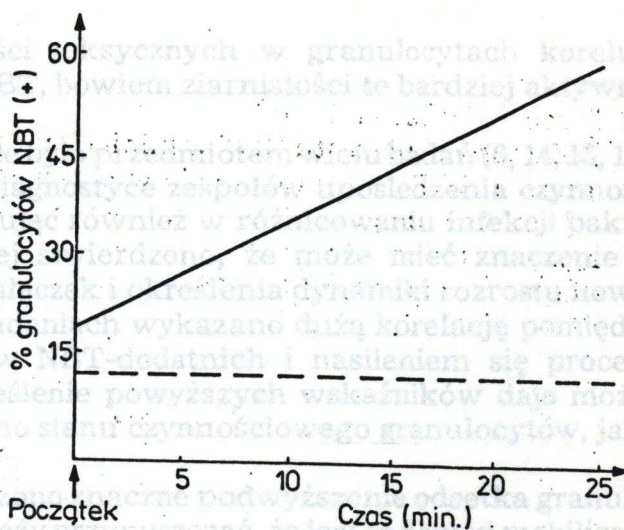
Tabela I. Zachowanie się granulocytów NBT(+) w grupie badanej (n=60) i w grupie kontrolnej (n=30). Wyniki podano w odsetkach.

| Badanie NBT | Grupa badana (n=60) | | | Grupa kontrolna (n=30) | | |
|--------------------|---------------------|------|-------|------------------------|-----|-------|
| | \bar{x} | SD | p | \bar{x} | SD | p |
| Przed azotnie | 18,7 | 7,1 | >0,05 | 12,5 | 5,3 | >0,05 |
| 20 min. po azotnie | 55,7 | 18,1 | <0,01 | 14,0 | 5,9 | >0,05 |

OMÓWIENIE

Do oceny stanu czynnościowego granulocytów istotna jest wielkość odsetka granulocytów pobudzonych lub zdolnych do pobudzenia. W tym celu stosuje się test redukcji błękitu nitrotetrazolinowego (13, 14). Zdolność granulocytów do reakcji NBT jest wtórnym efektem pobudzenia metabolizmu energetycznego komórek i występuje *in vivo*, jak i *in vitro* pod wpływem różnych bodźców,

Ryc. 1. Dynamika zachowania się granulocytów NBT(+), w grupie badanej (n = 60) i w grupie kontrolnej (n = 30).

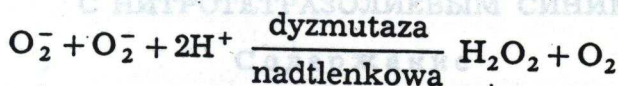


AZ

— Grupa badana

- - - Grupa kontrolna

nie konieczne bakteryjnych. Granulocyty, które przeniknęły ścianę naczyń krwionośnych i dostały się do jamy otrzewnowej, wykazują podwyższoną zdolność redukcji NBT (11). Sytuacja taka może mieć miejsce w czasie blokady współczulnej spowodowanej analgezą zewnątrzoponową, gdy naczynia krwionośne ulegają rozszerzeniu i występuje porażenie perystaltyki jelit. Przez unieruchomienie jelita mogą prawdopodobnie penetrować bakterie jelitowe, podobnie jak w czasie trwania niedrożności jelit z powodów chorobowych. Przyczyną pobudzenia metabolizmu energetycznego granulocytów, objawiającego się wzrostem zużycia tlenu, glukozy, produkcji kwasu mlekowego i obniżenia pH w wakuoli trawiennej jest rozkład wchłoniętego materiału. Towarzyszy temu wzrost NADH-zależnej oksydazy, miarą aktywności tego enzymu jest pomiar redukcji NBT do niebiesko zabarwionego formazanu w teście redukcji błękitu nitrotetrazolinowego. Błękit nitrotetrazolinowy w niewielkim stopniu przenika przez błonę komórkową, natomiast łatwo dostaje się do wnętrza komórki w czasie fagocytozy i ulega redukcji w fagolizosomach. Dlatego w granulocytach niepobudzonych 1-18% komórek redukuje ten związek, podczas gdy w czasie infekcji bakteryjnej i wzmożonej fagocytozy ich liczba zwiększa się od 40 do 100% (16). Redukcja NBT w granulocytach fagocytujących w głównej mierze spowodowana jest tlenowozależną oksydazą generującą O_2^- . Przebieg zjawisk zachodzących w czasie redukcji barwnika przez fagocytujące granulocyty obrazuje reakcja (2):



redukcja NBT

cykl pentozowy, jodynacja

Oksydaza NADH-zależna jest zlokalizowana w ziarnistościach azurofilnych, a dyzmutaza nadlenkowa w cytozolu. Istnieją sugestie, że wolne rodniki powstające w wyniku działania dyzmutazy i oksydazy, są zlokalizowane w ścianach wakuoli fagocytującej i odgrywają zasadniczą rolę w działalności bakteriobójczej (11, 19). Cytozol posiada zdolności detoksykacji H_2O_2 , nadlenków, wolnych rodników, chroniąc granulocyty przed ich szkodliwym działaniem. Funkcje te spełnia również katalaza zlokalizowana w cytozolu, ale tylko w stosunku do

nadtlenków. Obecność ziarnistości toksycznych w granulocytach koreluje liniśnie ze zwiększoną redukcją NBT, bowiem ziarnistości te bardziej aktywnie fagocytują barwnik (10).

Zastosowanie testu NBT w klinice było przedmiotem wielu badań (6, 14, 15, 18). Testem NBT posługiwano się w diagnostyce zespołów upośledzenia czynności fagocytarnych granulocytów, stosując również w różnicowaniu infekcji bakteryjnych i wirusowych (7), później stwierdzono, że może mieć znaczenie w diagnostyce niektórych postaci białaczek i określenia dynamiki rozrostu nowotworowego (18). We wszystkich badaniach wykazano dużą korelację pomiędzy wysokością odsetka granulocytów NBT-dodatnich i nasileniem się procesu chorobowego (18). Tak więc, określenie powyższych wskaźników daje możliwość dość dokładnej oceny zarówno stanu czynnościowego granulocytów, jak i ich sprawności.

W pracy w przebiegu aż stwierdzono znaczne podwyższenie odsetka granulocytów NBT-dodatnich (55,7%). Należy przypuszczać, że jest to dowód mobilizacji układu granulocytów w odpowiedzi na blokadę współczulną, a jednocześnie potwierdzenie tezy, że aż nie wpływa hamująco na funkcje fagocytarne granulocytów, co jest zgodne z badaniami innych autorów (5). Test NBT wykonywano w całości przed rozpoczęciem zabiegu operacyjnego, eliminując tym samym wpływ urazu operacyjnego na jego wyniki. Stwierdzone podwyższenie odsetka granulocytów NBT-dodatnich w porównaniu z grupą kontrolną, sugeruje mobilizujący wpływ aż na mechanizmy energetyczne granulocytów, a w konsekwencji na proces fagocytozy. Wydaje się, że jest to wpływ pozytywny, mówiący jednak o postawieniu odporności w stan gotowości i mobilizacji w odpowiedzi na blokadę współczulną.

WNIOSKI

1. Analgezja zewnątrzoponowa aktywizuje czynność granulocytów, czego przejawem jest zwiększenie redukcji NBT.
2. Znaczenie kliniczne obserwowanych zmian, obecnie jest trudne do określenia, niemniej ich istnienie wskazuje na potrzebę dalszych badań, a także na potrzebę brania pod uwagę skutków w układzie odpornościowym podczas planowania zabiegów operacyjnych w analgezji zewnątrzoponowej.
3. Test NBT jest wskaźnikiem oceny pobudzenia mechanizmów energetycznych granulocytów w czasie analgezji zewnątrzoponowej.

R. Гайдош, М. Шиманьская-Ковальская, В. В. Енджейчак

ВЛИЯНИЕ ЭКСТРАДУРАЛЬНОЙ АНАЛГЕЗИИ МАРКАИНОМ НА ФАГОЦИТАРНУЮ АКТИВНОСТЬ ГРАНУЛОЦИТОВ В ТЕСТЕ С НИТРОТЕТРАЗОЛИЕВЫМ СИНИМ

Содержание

Оценивалась гранулоцитарная система 60 больных без системных отягощений, оперировавшихся в экстрадуральной аналгезии. При помощи NBT-теста исследовалась фагоцитарная активность гранулоцитов. Полученные результаты сравнивались с аналогичными данными насчитывающей 30 лиц контрольной группы. В оцениваемой группе обнаружен значительный в сравнении с контрольной группой рост процента NBT-положительных гранулоцитов. На основании полученных результатов можно говорить об активизирующем влиянии экстрадуральной аналгезии на энергетический обмен гранулоцитов, что можно считать положительным результатом, который указывает однако на мобилизацию иммунитета, на приведение его в состояние готовности в ответе на ваго-симпатическую блокаду.

R. Gajdosz, M. Szymańska-Kowalska, W. W. Jędrzejczak

EFFECT OF EXTRADURAL ANALGESIA WITH MARCAINE ON THE PHAGOCYtic ACTIVITY OF GRANULOCYTES IN THE NBT TEST

Summary

The granulocyte system was studied in 60 patients in good general condition operated-on under extradural analgesia comparing the results with those in a control group of 30 subjects. In the assessment of the immunity of these patients the changes were analysed of granulocyte pools. For the study selected clinical test were used: adrenaline test and the skin window test of Rebeck. In the control group identical tests were done, without operation or extradural analgesia. On the basis of the obtained results a modulating effect was noted of the extradural analgesia on the granulocyte system. These results indicate that extradural analgesia is recognized by the immune system as an „infection”. However, the observed mobilization of granulocyte reserves seems to counterbalance the negative effect of extradural analgesia on immunity.

PIŚMIENNICTWO

1. Atkinson R.S., Rushman G.B., Lee J.A.: Kompendium anestezjologii. PZWL, Warszawa 1984. — 2. Beachner K. i wsp.: Blood, 1976, 48, 309. — 3. Claquin Ch. i wsp.: Cahiers d'Anesth., 1984, 32, 547. — 4. Deinard A.S. i wsp.: Cancer, 1974, 33, 1210. — 5. Edwards A.E. i wsp.: Anaesthesia, 1984, 39, 1071. — 6. Flacao R.P. i wsp.: Acta Haemat., 1982, 68, 89. — 7. Hallum K.B.: Scand. J. Infect., 1977, 9, 269. — 8. Matusiewicz R.: Wiad. Lek., 1983, 28, 1871. — 9. Matusiewicz R.: Arch. Med. Wewn., 1982, 4, 189. — 10. McCall S. i wsp.: Infect. Diseases, 1973, 127, 26.
11. Merkiel K., Prokopowicz J.: Diagn. Lab., 1985, 2, 61. — 12. Park B.H.: Lancet, 1970, 2, 616. — 13. Park B.H.: Lancet, 1968, 2, 532. — 14. Sułek K. i wsp.: Wiad. Lek., 1975, 39, 881. — 15. Sułowicz W. i wsp.: Pol. Tyg. Lek., 1982, 37, 1207. — 16. Szczylik C. i wsp.: Diagn. Lab., 1979, 15, 35. — 17. Walton B.: Brit J. Anaesth., 1970, 51, 1, 37. — 18. Zajączkowski J., Kolankowska H.: Pol. Tyg. Lek., 1976, 31, 2045. — 19. Zimmerman J. i wsp.: Crit. Care Med., 1985, 13, 3, 143.

Otrzymano: 1987.08.05.

Adres autorów: Ryszard Gajdosz, ul. Matejki 6 m. 32. 19-300 Elk.

cd. ze str. 983

6. Artykuł przeznaczony do publikacji winien być pisemnie akceptowany przez kierownika kliniki lub ordynatora, a w przypadku pracy pochodzącej z kilku ośrodków przez wszystkich wymienionych kierowników.

7. Każda praca powinna być zaopatrzona w pełne imię, nazwisko autora, nazwę i adres kliniki lub szpitala, w którym autor pracuje oraz na końcu pracy w prywatny adres pierwszego autora.

8. Do pracy należy dołączyć piśmiennictwo, obejmujące wyłącznie te pozycje, z których autor czerpał wiadomości. Układ piśmiennictwa powinien być następujący: kolejny numer, nazwisko autora (w ujęciu alfabetycznym) i pierwsza litera jego imienia, nazwa czasopisma według obowiązujących skrótów, rok, tom, strona (nie należy podawać tytułu artykułu). Jeżeli w pracy występuje więcej niż 3 autorów należy podać po trzecim nazwisku skrót „i wsp.”. Przy wykorzystywaniu pozycji monograficznych (podręczników) należy podać: nazwisko i imię autora (autorów), tytuł, wydawcę, rok wydania oraz stronę na której znajduje się cytowany problem. W dziełach zbiorowych, w których poszczególne rozdziały pisane są przez różnych autorów należy podać: nazwisko i pierwszą literę imienia

cd. na str. 1018