

Praca oryginalna

**Interpretacja badania zdolności dyfuzyjnej płuc
w zależności od stężenia hemoglobiny krwi****The interpretation of carbon monoxide diffusing
capacity test depending of hemoglobin concentration**Renata Rubinsztajn, Katarzyna Wrotek, Rafał Krenke, Tadeusz Przybyłowski,
Ryszarda ChazanKatedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Pneumonologii i Alergologii AM w Warszawie
Kierownik: prof.dr hab.n.med. R. Chazan**Summary:** The carbon monoxide diffusion capacity (DLCO) is among others dependent of the hemoglobin value. The result of DLCO test in patients with anemia change when we adjust DLCO for hemoglobin (Hb) concentration.

The aim of the study was to estimate if the differences between result of DLCO and DLCO/VA before and after adjust the Hb value can change the interpretation of the test in the group with normal and low value of Hb.

The study group consist of 25 patients with normal level of Hb (group A) and 21 ones with anemia (group B).

All studied have been done spirometry, bodypletyzmografy and DLCO test. All tests were made on the SensorMedics. The DLCO test was made in the single breath diffusing capacity program

Results. The values of the Hb in the group A were above 13g/dl for female and 14g/dl for man. In the group B the Hb value were less then 10g/dl.

In the group A the middle Hb concentration was $14,49 \pm 1,36$ g/dl. DLCO and DLCO/VA before and after Hb value adjusted were $91,4 \pm 17,98$ vs $90,7 \pm 17,58$ % i $101,5 \pm 19,46$ vs $100,7 \pm 18,65$ % ($p > 0,05$)In the group B the middle Hb concentration was $8,77 \pm 0,97$ g/dl. DLCO and DLCO/VA before and after Hb value adjusted were: $57,05 \pm 17,55$ vs $72,19 \pm 25,27$ % i $67,57 \pm 11,18$ vs $84,66 \pm 14,62$ % ($p < 0,05$)

Conclusions:

1. The were non statistically important change in the DLCO test results after consideration on Hb level in the studied group without anemia, so in the patients with normal level of Hb the DLCO test result doesn't change the interpretation of the test after the consideration on Hb concentration

2. In patients with anemia we shout adjust the Hb value to the DLCO test because the results with out this can completely change the interpretation of the test and clinical diagnosis

Pneumonol. Alergol. Pol. 2006, 74, 113:116**Key words:** the carbon monoxide diffusing capacity, hemoglobin

Dyfuzja pęcherzykowa mierzona metodą pojedynczego oddechu (DLCO – diffusing capacity of the lungs) została po raz pierwszy opisana przez Marię i Augusta Krogh na początku XX wieku (6). Stopniowo metoda ulegała rozpowszechnianiu i modyfikacjom. W 1957 r Ogilvie i współpracownicy opisali standaryzowaną technikę tzw. „zmodyfikowanej metody Krogha” (9). W kolejnych latach w piśmiennictwie ukazywały się liczne prace opisujące metodę i uwzględniające nowe aspekty poprawności jej wykonania.

Wiele chorób płuc, jako jedną z nieprawidłowości w badaniach diagnostycznych, cechuje zmiana zdolności dyfuzyjnej płuc. Należą do nich między innymi sarkoidoza, azbestoza, włóknienie płuc, alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych, POChP, histiocytoza X, zatorowość płucna, krwawienie do pęcherzyków płucnych, odczyny polekowe (np. po amiodaronie, bleomycynie, metotreksacie). Z przy-

czyn pierwotnie pozapłucnych najczęściej zmianę zdolności gazów do dyfuzji powodują choroby tkanki łącznej (twardzina układowa, toczeń rumieniowaty, reumatoidalne zapalenie stawów, zapalenie wielomięśniowe), ciąża i otyłość (3)

Pomiar dyfuzji pozwala na mierzenie objętości gazu znacznikowego dyfundującego z przestrzeni pęcherzykowej do krwi naczyń włosowatych płucnych w określonym czasie i przy określonej różnicy ciśnienia tego gazu po obu stronach błony pęcherzykowo-włośniczkowej (3). Jako gaz znacznikowy może być używany tlen, tlenek węgla (CO) lub tlenek azotu. Najczęściej stosowany jest tlenek węgla, którego ciśnienie parcjalne w naczyniach włosowatych jest tak małe, że nie wpływa na wynik badania. CO jest też gazem, który ma bardzo duże powinowactwo do hemoglobiny (Hb) krwi (około 200 razy większe niż tlen). Dodatek helu do mieszaniny gazów wdechanych pozwala na skalkulowanie objętości pęcherzykowej (VA – alveolar volume).

Badanie dyfuzji może być wykonane metodą pojedynczego oddechu, stanu równowagi, metodą oddychania zwrotnego, metodą spokojnego wydechu, a u dzieci i osób starszych metodą wielu wdechów (5). Za złoty standard uznawana jest

metoda pojedynczego oddechu. Zgodnie z raportem European Respiratory Society (ERS) wartości należne dla rasy kaukaskiej zależą od wieku, pozycji ciała i płci (1). Czynnikiem, który może wpłynąć na zafałszowanie wyniku jest stężenie Hb krwi obwodowej, dlatego uwzględnianie tej wartości jest wymagane do prawidłowej oceny wyniku. U osób z niedokrwistością i obniżonym stężeniem Hb zgodnie z zaleceniami Europejskiej Komisji Węgla i Stali (ECCS) uzyskany wynik należy korygować zgodnie ze wzorem (4)

$$DLCO \text{ (kor)} = DLCO \text{ (akt)} \times \frac{a + \Theta \times (Hb)}{(a + \Theta) \times (Hb)}$$

DL CO (kor) – wartość DLCO po skorygowaniu do referencyjnego stężenia Hb

DLCO (akt) – wartość DLCO dla aktualnego stężenia Hb

a – wskaźnik przewodności błony i objętości kapilar (w jednostkach SI – mmol, min. i kPa 230)

Θ – stała reakcji dla COHb w warunkach ciśnienia tlenu 110mmHg

Hb – stężenie Hb jako odsetek wartości prawidłowej

W oparciu o te przesłanki teoretyczne podjęliśmy badania, których celem była ocena wartości dyfuzji płuc u osób z niedokrwistością i bez chorób płuc ocenianych w badaniu spirometrycznym i pletyzmograficznym przed i po uwzględnieniu stężenia. Ostatnio opublikowana standaryzacja dla metody pojedynczego zaleca następujące wzory dla uzyskania skorygowanych pod względem Hb wartości DLCO:

1. Dla młodzieży i dorosłych mężczyzn:
 $Hb = DLCO_{\% \text{ naleznej}} \times (1,7Hb / (10,22 + Hb))$
2. Dla dzieci poniżej 15 r życia i dorosłych kobiet:
 $Hb = DLCO_{\% \text{ naleznej}} \times (1,7Hb / (9,38 + Hb))$

Material i metoda

Do badania włączono 25 pacjentów (10 K i 15 M) z prawidłowym stężeniem Hb (grupa A-kontrolna) w wieku 50,6±12,3 lat oraz 21 chorych (12 K i 9 M) z niedokrwistością (grupa B) w wieku 50,5±13,3 lat. Przed badaniami czynnościowymi układu oddechowego badani byli zobowiązani:

1. nie palić papierosów przez 24 godz. przed badaniem
2. unikać intensywnych wysiłków fizycznych w dniu badania

Wszyscy badani mieli wykonane badanie spirometryczne i pletyzmograficzne (Vmax 229 AutoBody 6200 SensorMedics, USA) celem czynności układu oddechowego.

Badanie zdolności dyfuzyjnej płuc przeprowadzono w oparciu o metodę pojedynczego oddechu (Vmax 229 SensorMedics, USA) w pozycji siedzącej wykorzystując skalibrowaną mieszaninę gazową zawierającą 0,3% CO, 10% He i 21% O₂ (Linde Gaz, Polska).

Pacjent rozpoczynał badanie od głębokiego wydechu (do poziomu RV – residual volume), a następnie wykonywał głęboki wdech do osiągnięcia co najmniej 90 % pojemności życiowej (VC – vital capacity). Po zatrzymaniu oddechu na około 10 sekund (9 – 11 sek.), następował spokojny głęboki wydech. Do oznaczeń pobierano próbkę powietrza wydychanego z pęcherzyków płucnych (dlatego odrzucano 750-1000 ml gazu z początku fazy wydechowej). W pobranej próbce mierzono stężenia gazów i obliczano ich ciśnienia parcjalne w powietrzu pęcherzykowym oraz wyliczano zgodnie z wzorem pęcherzykowe stężenie CO na początku zatrzymania oddechu (3):

$$FACO = FICO \times FAHe / FIHe$$

FACO – pęcherzykowe stężenie CO na początku zatrzymania oddechu

FICO – stężenie CO w powietrzu wdychanym

FAHe – pęcherzykowe stężenie helu

FIHe – stężenie helu w powietrzu wydychanym

U każdego pacjenta dążono do uzyskania co najmniej dwóch powtarzalnych i poprawnych technicznie wyników, odstęp pomiędzy kolejnymi badaniami wynosił minimum 5 minut. Czas wdechu nie mógł przekraczać 2,5 sekundy.

Wyniki

W grupie A średnie stężenie Hb wyniosło 14,49±1,36 g/dl. W grupie tej nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w wartości DLCO i DLCO/VA po uwzględnieniu rzeczywistego stężenia hemoglobiny. Natomiast w grupie B średnie stężenie Hb wyniosło 8,77±0,97 g/dl, a wartości DLCO i DLCO/VA przed i po uwzględnieniu stężenia Hb wyniosły odpowiednio: 57,05±17,55 vs 72,19±25,27 % i 67,57±11,18 vs 84,66±14,62 % (p<0,05). (Tab. I). W zakresie parametrów spirometrycznych i pletyzmograficznych, nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy badanymi grupami. (Tab. II)

Różnice w wynikach DLCO przed i po uwzględnieniu stężenia Hb w grupie B zawierały się w przedziale wartości od 7 do 31%, średnio 14,2%. (Tab. III).

Tabela I. Wyniki DLCO i DLCO/VA przed i po korekcie wg stężenia Hb w grupie A i B

Table I. Results of DLCO and DLCO/VA before and after hemoglobin (Hb) value adjusted in examined groups

n	Badane grupy/ examined group	Hb g/dl	DLCO %	DLCO kor/ adj.%	DLCO/VA %	DLCO/VA kor/adj. %
25	Grupa A	14,49±1,36	91,4±17,98	90,7±17,58	101,5±19,46	100,7±18,65
21	Grupa B	8,77±0,97	57,05±17,55*	72,19±25,27*	67,57±11,18*	84,66 ±14,62*

*p<0,05

DLCO//DLCO/VA- dyfuzja pęcherzykowa/ diffusing capacity
kor/adj- korekta/adjust

Tabela II. Wybrane parametry badania spirometrycznego i pletyzmograficznego w badanych grupach
Table II. Results of some parameters of spirometry and plethymography in studied groups

Badane grupy/ Examined group	FEV ₁ (L) / % w.n/p.d.	FVC (L) / % w.n/p.d.	FEV ₁ %FVC	TLCL / % w.n./p.v.
Grupa A	2,55±0,96/L 84,6±19,2 %	3,51 ±0,99/L 102±15,1 %	70,94 ± 13,50	5,78 ±1,05/L 103,12±13,5%
Grupa B	3,0 ±0,7L / 92,7±13,4%	3,7 ±0,7 L/ 98,4±12,9%	78,66 ± 6,6 L	5,61 ±1,10 L / 98,8±19%

FEV₁ – natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa / forced expiratory volume in 1 sec

FVC – natężona pojemność życiowa/ forced vital capacity

FEV₁%FVC – wskaźnik odsetkowy FEV₁%FVC/ forced expiratory volume in 1 sec as percentage of FVC

TLC całkowita pojemność płuc/ total lung capacity

w.n/p.v. – wartość należna/predicted value

Tabela III Indywidualne wartości wyników z grupy B (Hb, DLCO i DLCO/VA przed i po – kor. uwzględnieniu stężenia Hb)

Table III Values of Hb, DLCO and DLCO/VA in patients from group B before and after hemoglobin value adjusted

N	Hb g/dl	DLCO %	DLCO kor/adj%	DLCO/VA%	DLCO/VA kor/aj%
1	6,9	65	90	69	96
2	7,0	56	76	60	83
3	7,8	48	62	58	76
4	7,9	109	140	75	97
5	8,2	83	104	82	104
6	8,4	59	74	64	80
7	8,7	91	116	75	96
8	8,7	46	59	79	101
9	9,0	52	63	60	73
10	9,0	45	57	65	82
11	9,3	74	92	84	104
12	9,3	74	92	80	100
13	9,3	46	55	73	87
14	9,4	49	60	60	73
15	9,5	43	50	58	68
16	9,8	35	42	60	72
17	9,8	42	49	88	103
18	9,9	42	48	47	54
19	9,9	44	52	58	69
20	9,9	54	63	72	80
21	10,0	65	76	69	80

Omówienie

Badanie pojemności dyfuzyjnej płuc (DLCO) należy obok spirometrii, pletyzmografii, testów nadreaktywności oskrzeli do zestawu badań wykonywanych w diagnostyce chorób płuc, między innymi w diagnostyce chorób śródmiąższowych. Wynik badania DLCO jest bardzo czuły, ale mało swoisty (3). Na wielkość dyfuzji wpływają: grubość bariery pęcherzykowo – włóscinkowej, powierzchnia wymiany gazowej, zaburzenia wentylacji i perfuzji oraz stężenie hemoglobiny (3). Zmniejszenie całkowitej powierzchni wymiany może wynikać z zaburzeń architektury płuc, zmniejszenia liczby naczyń włosowatych, znacznego stopnia zwężenia dróg oddechowych lub zmniejszenia liczby pęcherzyków płucnych dostępnych dla wymiany gazowej. Wzrost DLCO związany jest ze zwiększeniem pojemności łożyska naczyniowego, zwiększenia liczby wentylowanych pęcherzyków w czasie dużego wysiłku lub krwawieniem do pęcherzyków płucnych. Zgodnie z standardami, analizując badanie dyfuzji płuc, należy potwierdzić jego prawidłowe wykonanie, uwzględnić czynniki, które mogą wpływać na wynik, takie jak wiek, ciężar ciała, wzrost, rasa, stężenie Hb, COHb, palenie papierosów, pojemność życiowa płuc, wysiłek fizyczny przed badaniem, a także odnieść się do danych klinicznych pacjenta (2). Analizując skierowania na badania do naszej pracowni okazało się, że tylko około 25% z nich zawiera informacje o aktualnym stężeniu hemoglobiny krwi.

W bazie PubMed znajduje się kilka prac podnoszących przez nas problem. Pierwsze doniesienie dotyczące wpływu stężenia hemoglobiny u chorych z niedoborami żelaza pochodzi z 1975 r. (10). Riepl i wsp. w badaniu na 13 chorych z niedokrwistością lub policytemią i prawidłową czynnością płuc wykazali, że zmiana stężenia hemoglobiny o 1 g % wpływa na zmianę wartości dyfuzji płuc o 6,3 %

w stosunku do wartości należnej (12). Petermann badał DLCO u chorych na śródmiąższowe włóknienie płuc potwierdzone histopatologicznie oraz u chorych z niedokrwistością i prawidłową funkcją płuc stwierdzając w stosunku do wyników zaniżenie wartości DLCO u chorych z anemią. Natomiast u chorych na włóknienie płuc obniżenie wyników związane z chorobą podstawową było w każdym badanym przypadku większe niż to związane z stężeniem Hb (11).

W naszych badaniach wykazaliśmy u chorych z stężeniem hemoglobiny mniejszym i równym 10 g/dl uzyskaliśmy statystycznie istotne różnice wartości DLCO i DLCO/VA po uwzględnieniu aktualnego stężenia Hb. W grupie z obniżonym stężeniem hemoglobiny uzyskaliśmy ujemną, statystycznie istotną korelację pomiędzy wartością Hb a wynikiem DLCO po uwzględnieniu stężenia Hb ($r = 0,5$, $p < 0,05$). Podobne korelacje opisywane są przez innych autorów (8). Jak widać uzyskane w naszej pracy różnice wyników istotnie wpływają na interpretację badania przez osobę opisującą, która niestety bardzo często nie dysponuje danymi klinicznymi. Stwarza to możliwość błędnych diagnoz oraz zawyżania kosztów, związanych z powtarzaniem badań.

Tlenek węgla jest obecnie najczęściej stosowanym gazem w badaniu dyfuzji płuc. Badanie to można też wykonywać używając innych gazów na przykład tlenku azotu (NO). Badacze holenderscy wykazali, że badanie dyfuzji płuc z użyciem NO

(DLNO) wydaje się lepiej odzwierciedlać dyfuzję przez błonę pęcherzykowo- włośniczkową niż DLCO. Wykazali oni jednocześnie, że DLNO w porównaniu z DLCO nie wymaga uwzględniania stężenia Hb dla poprawności uzyskanych wyników. W badaniu 10 chorych z anemią przeprowadzali pomiar DLCO i DLNO przed i po transfuzji krwi (średni wzrost Hb wyniósł 2,6 g/dl) i wykazali wzrost wartości dyfuzji odpowiednio z 13,6 do 16,5 ml/min/mmHg (wzrost o 122%) dla DLCO, a po uwzględnieniu stężenia Hb z 18,8 do 19,3 ml/min/mmHg (103%) i dla DLNO z 75,6 do 77,8 ml/min/mmHg (103%) (13).

Być może w przyszłości stosowanie tego gazu wejdzie do standardów pomiaru DLCO, obecnie jednak ważne jest uwzględnianie wszystkich zmiennych wpływających na wynik badania, jego prawidłową interpretację i w konsekwencji ostateczną diagnozę kliniczną.

Wnioski

1. Nie wykazano statystycznie istotnych różnic w wartości DLCO po uwzględnieniu stężenia Hb w grupie osób bez niedokrwistości.

2. U chorych z niedokrwistością wykazano statystycznie istotną różnicę wartości zdolności dyfuzyjnej płuc po uwzględnieniu stężenia hemoglobiny. Wykonujący i opisujący wynik badania powinni uwzględniać ten fakt w czasie interpretacji wyniku.

Piśmiennictwo:

1. Cotes J., Chinn D., Quanjer Ph. i wsp.: Standarization of the measurement of transfer factor (diffusing capacity). Raport working party standarization of lung function test European Community for Steel and Coal. Eur Respir J 1993, 6, suppl 16: 41-52
2. Crapo R., Forster R. : Carbon monoxide diffusing capacity. Clin Chest Med. 1989, 10 : 187-198
3. Doboszyńska A., Wrotek K.: Badania czynnościowe układu oddechowego. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 1999
4. Graham B., Dosman J., Cotton D.: A theoretical analysis of the single breath CO diffusing capacity for carbon monoxide . IEEE Transaction on Biomedical Engineering 1980, 27: 221-227
5. Horstman M., Mertens F., Stam H.: Transfer factor for carbon monoxide. Eur. Resp. Monograph 2005, 31: 127-145
6. Krogh M.: The diffusion of gases through the lungs of man. J Physiol 1914, 49: 271-300
7. Mac Intyre N., Crapo R., Viegi D. i wsp.: Standarization of single – breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. Eur Respir J.2005, 26: 720-735
8. Maraz- Simunic M., Tocilij J., Simunic M.: The effect of hemoglobin concentration in the blood in pulmonary diffusing capacity. Lijec Vjesn. 1994, 116: 22-25
9. Ogilvie CM., Forster RE., Blakemore WS., Morton JW.: A Standardized breatholding technique for the clinical measurement to the diffusing capacity of the lung for carbon monoxide. J Clin Invest 1957, 36: 1-17
10. Osmanliev P., Tzanev B., Prokopov V., Gigova D.: Respiratory function in iron deficiency anemia before and after treatment. Folia Hematol Int Mag Klin Morphol Blutforsch 1975, 102: 565-575
11. Petermann W.: Effect of low hemoglobin levels on the diffusing capacity of lung for CO. Investigation in person with healthy lung and in patients with interstitial pulmonary fibrosis. Respiration 1985, 47: 30-38
12. Riepl G.: Effects of abnormal hemoglobin concentration in human blood on membrane diffusing capacity of the lung and on pulmonary capillary blood volume. Respiration 1978, 36: 10-18
13. van der Lee I., Zanen P., Biesma D., van den Bosch J.: The effect of red cell transfusion on nitric oxide diffusing capacity . Respiration 2005, 72: 512-516