

THE EFFECT OF VITAMIN C ON LUNG FUNCTION AFTER CARDIAC SURGERY

UTICAJ VITAMINA C NA PLUĆNU FUNKCIJU NAKON KARDIOHIRURŠKE OPERACIJE

Milica Karadžić Kočica^{1,2}, Arsen Ristić^{1,3}, Dejan Marković^{1,2}

¹ Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Beograd, Srbija

² Univerzitetski klinički centar Srbije, Klinika za kardiohirurgiju, Beograd, Srbija

³ Univerzitetski klinički centar Srbije, Klinika za kardiologiju, Beograd, Srbija

Correspondence: milica.karadzic@gmail.com

Abstract

Keywords:

vitamin C,
cardiac surgery,
antioxidant therapy,
pulmonary function,
organ dysfunction

The systemic inflammatory response is an integral part of any cardiac surgery during which an out-of-body blood stream machine is used. During the operation, the blood is exposed to a foreign body belonging to the tubes themselves, which are part of the extracorporeal bloodstream and this is the reason why inflammation, increased production of free radicals, coagulopathy and organic dysfunction after cardiac surgery occurs. Vitamin C as a potent antioxidant vitamin has been used in cardiac surgery in recent years as well as in other surgery precisely because of its antioxidant properties. It also affects coagulation and can prevent dysfunction of many organs. In this paper, the role of vitamin C will be investigated when it comes to lung function after cardiac surgery.

Sažetak

Ključne reči:

vitamin C,
kardiohirurgija,
antioksidativna terapija,
plućna funkcija,
disfunkcija organa

Sistemska inflamatorni odgovor je sastavni deo svake kardiohirurške operacije tokom koje se koristi mašina za vantelesni krvotok. Krv je tokom operacije izložena stranom telu koje pripada samim sistemima koji ulaze u sastav ekstrakorporalnog krvotoka i upravo je to razlog zbog kojeg nastaju inflamacija, povećana produkcija slobodnih radikala, koagulopatija, kao i organska disfunkcija nakon kardiohirurgije. Vitamin C se, kao potentan antioksidativni vitamin, poslednjih godina koristi u kardio- i drugim hirurgijama upravo zbog svog antioksidativnog svojstva. Takođe utiče na koagulaciju i može da prevenira disfunkciju mnogih organa. U ovom radu osvrnućemo se na ulogu vitamina C kada je u pitanju plućna funkcija nakon kardiohirurške intervencije.

Uvod

Kardiohirurške procedure su skupčane sa visokim rizikom od nastanka pulmonalnih komplikacija kao posledice sistemskog inflamatornog odgovora i oksidativnog stresa koji prati ove operacije. Postoje brojne preoperativne, intraoperativne i postoperativne strategije. U svetu postoji relativno mali broj studija koji se bavio primenom vitamina C u cilju prevencije plućnih komplikacija nakon kardiohirurške operacije.

Cilj ovog rada je da prikaže aktuelno stanje u kliničkoj primeni vitamina C u prevenciji plućnih komplikacija.

Osnovni metabolizam i funkcije vitamina C

Askorbinska kiselina (vitamin C) je rastvorljiva u vodi. Predstavlja enolni oblik alfa ketolaktone i usko je slična strukturi glukoze. Brojna jedinjenja koja ispoljavaju biološke aktivnosti askorbinske kiseline uglavnom se nazivaju vitaminom C. Većina sisara može da sintetiše vitamin C iz glukoze. Vitamin C se aktivno prenosi u organizam preko dva transportera vitamina C zavisna od natrijuma, SVCT1 i SVCT2 (1). Transporter SVCT1 je izražen u epitelnim tkivima i prvenstveno je odgovoran za crevnu apsorpciju i reapsorpciju u bubrezima, dok SVCT2 učestvuje u održavanju homeostaze celog tela i potreban je za isporuku vitamina C tkivima sa velikom potražnjom za vitaminom bilo za enzimske reakcije i/ili za pomoć u zaštiti ovih tkiva od oksidativnog stresa (1).

Vitamin C se u hrani nalazi u citrusnom voću, paradajzu, krompiru, prokelju, karfiolu, brokoliju, jagodama, kupusu i spanaću (2). Prvi put je hemijski sintetisan 1933. godine (3). Sintetički i vitamin C koji se nalazi u hrani hemijski su identični. Askorbinska kiselina se apsorbira u distalnom tankom crevu kroz proces aktivnog transporta koji zavisi od energije. Uobičajene doze vitamina C koje se unose ishranom su do 100 mg dnevno i skoro se potpuno apsorbiraju (4). Unosom vitamina C preko 1000 mg/dan ne apsorbira se čitava količina već manje od 50% (5).

Koncentracija vitamina C u krvi reguliše se izlučivanjem preko bubrega. Višak se filtrira preko bubrežnih glomerula i ponovo se apsorbira putem tubula. Dehidroaskorbinska kiselina, oksidativni proizvod metabolizma askorbinske kiseline, pasivno prodire u ćelijske membrane i poželjna je forma za eritrocite i leukocite (6). Najveće koncentracije askorbinske kiseline nalaze se u pituitarnoj, nadbubrežnoj žlezdi, zatim u mozgu, leukocitima i oku. (7). Vitamin C daje elektrone koji su potrebni da se smanji potencijal kiseonika i na taj način ima antioksidativno dejstvo. Uključen je u veliki broj bioloških procesa kao što su transport masti, proizvodnja kolagena, sinteza neurotransmitera (dopamin), karnitina, metabolizam prostaglandina. Učestvuje i u sintezi azot-monoksida, potentnog vazodilatatora (8).

Skorbut je bolest koja nastaje usled deficita ovog plejotropnog vitamina. Preporučena dnevna doza vitamina C iznosi 200 mg. Tokom 20. veka vitamin C naučnicima privlači pažnju upravo zbog svog antioksidativnog dejstva.

Ima hemijsku sposobnost da reaguje sa slobodnim radikalima i time održi ćelije u homeostazi. Iako askorbinska kiselina u normalnoj ljudskoj plazmi cirkuliše na približno 60 - 70 μ M, akumulira se u milimolarnim koncentracijama u odbrambenim ćelijama domaćina. Zajedno sa glutationom, vitamin C predstavlja primarnu liniju odbrane od već pomenutih slobodnih radikala uz pomoć drugih antioksidanata, kao što je vitamin E.

Uticaj vitamina C na oksidativni stres i inflamaciju u kardiohirurgiji

Upotreba mašine za vantelesni krvotok razlikuje kardiohirurgiju od ostalih hirurgija. Tokom kardiohirurške operacije dolazi do poremećaja homeostaze kada je u pitanju imuni odgovor. Organizam je izložen sistemskom inflamatornom odgovoru i oksidativnom stresu, što utiče na krajnji ishod lečenja. Pod pojmom oksidativnog stresa podrazumevamo odsustvo balansa kada je u pitanju proizvodnja slobodnih radikala kiseonika (hidrogen-peroksid i superoksidni joni) i njihova eliminacija. Nekonrolisana imuna reakcija tokom kardiohirurške operacije, zbog izloženosti krvi pacijenta sistemu za vantelesni krvotok, uzrokuje nastanak multiorganske disfunkcije, što povećava postoperativni mortalitet i morbiditet. Nastaju nekontrolisana proizvodnja leukocita, ekstravazacija tečnosti u treći prostor, vazodilatacija krvnih sudova, povećana permeabilnost kapilara i liza ćelija (2,3).

U studiji Velsbija (*Welsby*) i saradnika (9), rađenoj na 2609 uzastopnih odraslih kardiohirurških pacijenata, operisanih u slovima kardiopulmonalnog bajpasa (KPB), 7,5% je imalo respiratorne komplikacije, koje su dovele ili do smrti (21%) ili do produženog bolničkog boravka dužeg od 10 dana u 64,3%. Samo su srčane komplikacije bile češće (29%), ali zato manje opasne, sa letalnim ishodom od 8% ili produženim bolničkim boravkom u 29,4% slučajeva (9).

Shodno ovim činjenicama, nekoliko studija je sprovelo istraživanja na temu perioperativnog davanja vitamina C jer, kako je dobro poznato, askorbinska kiselina ima antioksidativna svojstva, te se smatra da može uticati na imuni odgovor, inflamatorni odgovor i ishod lečenja.

Postoperativne komplikacije, posebno otkazivanje organa i infekcije, glavne su determinante morbiditeta i mortaliteta, što zahteva produžen boravak u jedinici intenzivne nege, što je dalje povezano sa visokim troškovima nege i lošijim kvalitetom života nakon kardiohirurgije. Sistemski inflamatorni odgovor (engl. *Systemic Inflammatory Response Syndrome* - SIRS) se definiše kao akutna promena kliničkog stanja, fizioloških i hematoloških parametara pacijenata nakon kardiohirurgije. Sepsa će se razviti kod 30% pacijenata sa SIRS-om. Većina pacijenata pokazuje neke znake SIRS-a nakon kardiohirurgije, a razlozi za to su sama operacija, ishemijsko-reperfuzioni sindrom, hemodilucija, hipotermija, kao i sam kontakt sa sistemima za vantelesni krvotok, o čemu je već bio reči (10,11).

Kada je reč o infekciji, sepsa je čest klinički problem

koji se javlja nakon kardiohirurške operacije i koja se klinički manifestuje višestrukim otkazivanjem organa. Kod pacijenata sa sumnjivom ili dokumentovanom sepsom obično su prisutni hipotenzija, tahikardija, groznica, visoka temperatura i leukocitoza. Kako se stanje pogoršava razvijaju se znaci šoka (npr. hladna koža i cijanoza) i disfunkcija organa (npr. oligurija, akutna insuficijencija bubrega, izmenjen mentalni status) (4, 5). Na molekularnom nivou, sepsa je povezana sa aktiviranjem nuklearnog faktora kapa B (NF-kB), koji reguliše ekspresiju proinflammatoryh citokina. Lipopolisaharidi (LPS), koje proizvode bakterije, aktiviraju citokine. Prekomerna aktivacija citokina dovodi do stvaranja krvnih ugrušaka u krvnim sudovima pluća. Mikrocirkulacija je zbog ovog momenta blokirana i zapušena, poremećen je krvni protok kroz krvne sudove, LPS dodatno aktiviraju neutrofile i stimulišu njihovu agregaciju u plućima, što dodatno kompromituje već oštećenu mikrocirkulaciju pluća. Povećana aktivacija plućnog NF-kB povezana je sa nepovoljnim ishodom u akutnom oštećenju pluća (engl. *Acute Lung Injury* - ALI), izazvanim sepsom (12, 13). Iako su citokini važni za odbranu domaćina od narušavanja bakterija, njihova nekontrolisana i prekomerna proizvodnja na kraju doprinosi patogenezi ALI.

Jedan od najčešće oštećenih organa posle pojave sepsa su pluća (**tabela 1**). Veliki broj pacijenata sa sepsom razvije akutno oštećenje pluća ili čak ozbiljniju formu - akutni respiratorni distres sindrom (ARDS). Na ARDS treba posumnjati kod pacijenata sa progresivnim simptomima dispneje, većom potrebom za kiseonikom (O₂) i alveolarnom infiltracijom rengdena (RTG) pluća u roku od 6 do 72 sata od događaja koji podstiče ARDS. Patogeneza razvoja akutnog oštećenja pluća podrazumeva inflamaciju tkiva, kao i povećanu vaskularnu permeabilnost. Arterijske gasne analize pokazuju hipoksemiju, koja je u početku često praćena akutnom respiratornom alkalozom, kao i povišenim alveolarno-arterijskim gradijentom kiseonika. Razvoj akutne hiperkapnije i respiratorne acidoze može predstavljati težak ARDS sa predstojećim respiratornim arestom (14).

Tabela 1. Vrste i učestalost pulmonalnih komplikacija nakon kardiohirurških operacija

Komplikacije	% incidencija
Atelektaza	30 - 72
Pleuralni izlivi	24 - 63
Povreda <i>n. phrenicus</i> -a	10 - 21
Pneumonija	2 - 20
Produžena mehanička ventilacija > 48 h	2 - 6
Akutni respiratorni distres sindrom	0,4 - 2

U studiji Floa (*Flowe*) i saradnika (15) ALI je veštački izazvano kod miševa, prateći injekcije sa visokim nivoom LPS-a. Kontrolni miševi (kojima nije data askorbinska kiselina) imali su stopu smrtnosti od 100% posle 28 sati. Međutim, oni koji su tretirani sa 200 mg/kg askorbinske kiseline imali su stopu preživljavanja od 60%. To je zato što askorbinska kiselina utiče na pojačanu koagulaciju inhibiranjem aktivacije NF-kB i smanjenjem nivoa tkivnog

faktora (proteina koji dovodi do koagulacije u sepsi). U suštini, kapilari postaju prohodni i ponovo se uspostavlja normalan krvni protok. Pored toga, askorbinska kiselina povećava sintezu i aktivnost jonskih pumpi i kanala koji se nalaze na alveolarnoj površini, regulišući na taj način normalno kretanje vode.

Zaključak

Načini na koje vitamin C deluje na inflamatorne procese i oksidativna oštećenja, kao i njegova klinička primena aktuelna su tema i predmet interesovanja. Kliničke studije su pokazale blagotvorno dejstvo vitamina C na funkciju organa tokom inflamacije i oksidativnog stresa. Nije zabeležen nijedan ozbiljan neželjeni događaj ni u jednoj studiji, naglašavajući bezbednost ove farmakohranljive materije. Uprkos mnogim pomacima u perioperativnoj nezi, postoperativne plućne komplikacije i dalje ostaju vodeći uzrok smrti nakon srčane operacije odraslih. Potrebna su, međutim, dalja istraživanja pre nego što se vitamin C odobri kao legitiman tretman za insuficijenciju pluća izazvanu sepsom.

Literatura

- Savini I, Rossi A, Pierro C, Avigliano L, Catani MV. SVCT1 and SVCT2: key proteins for vitamin C uptake. *Amino Acids*. 2008; 34(3):347-55.
- Institute of Medicine (US) Panel on Dietary Antioxidants and Related Compounds. *Dietary Reference Intakes for Vitamin C, Vitamin E, Selenium, and Carotenoids*. Washington (DC): National Academies Press (US); 2000.
- Sauberlich HE. A History of Scurvy and Vitamin C. In: Packer L, Fuchs J, editors. *Vitamin C in Health and Disease*. Marcel Dekker: New York, NY, USA, 1997; pp.1-24.
- Kallner A, Hornig D, Pellikka R. Formation of carbon dioxide from ascorbate in man. *Am J Clin Nutr*. 1985; 41(3):609-13.
- Glatthaar BE, Hornig DH, Moser U. The role of ascorbic acid in carcinogenesis. *Adv Exp Med Biol*. 1986; 206:357-77.
- Bigley RH, Stankova L. Uptake and reduction of oxidized and reduced ascorbate by human leukocytes. *J Exp Med*. 1974; 139(5):1084-92.
- Schorah CJ. The transport of vitamin C and effects of disease. *Proc Nutr Soc*. 1992; 51(2):189-98.
- Millar J. The nitric oxide/ascorbate cycle: how neurones may control their own oxygen supply. *Med Hypotheses*. 1995; 45(1):21-6.
- Welsby IJ, Bennett-Guerrero E, Atwell D, White WD, Newman MF, Smith PK, et al. The association of complication type with mortality and prolonged stay after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg*. 2002; 94(5):1072-8.
- Chen YF, Tsai WC, Lin CC, Tsai LY, Lee CS, Huang CH, et al. Effect of leukocyte depletion on endothelial cell activation and transendothelial migration of leukocytes during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg*. 2004; 78(2):634-43.
- Gourlay T. Biomaterial development for cardiopulmonary bypass. *Perfusion*. 2001; 16(5):381-90.
- Repine JE. Scientific perspectives on adult respiratory distress syndrome. *Lancet*. 1992; 339(8791):466-9.
- Baetz D, Shaw J, Kirshenbaum LA. Nuclear factor-kappaB decoys suppress endotoxin-induced lung injury. *Mol Pharmacol*. 2005; 67(4):977-9.
- Research Features. Vitamin C – breathing new life into septic acute lung injury therapy? Available from: <https://researchfeatures.com/vitamin-c-acute-lung-injury-therapy/>
- Fowler AB. Vitamin C Infusion for Treatment in Sepsis Induced Acute Lung Injury (CITRIS-ALI). 2017.