

ARTICOL DE CERCETARE

## Hipercapnia permisivă moderată, indusă pe parcursul anesteziei generale și efectele ei asupra echilibrului acido-bazic: studiu prospectiv, comparativ

Victoria Rusu<sup>1,2\*</sup>, Lilia Țiganciu<sup>2</sup>, Petru Rusu<sup>2,3</sup>, Alexandru Cornogolub<sup>2,3</sup>, Adrian Belii<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Catedra de anesteziologie și reanimatologie nr. 1 „Valeriu Ghereg”, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova;

<sup>2</sup>Spitalul Clinic Municipal „Sfânta Treime”, Chișinău, Republica Moldova;

<sup>3</sup>Catedra de anesteziologie și reanimatologie nr. 2, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.

Data depunerii manuscrisului: 05.09.2017

Data acceptării spre publicare: 24.11.2017

### Autor corespondent:

Victoria Rusu, doctorand

Catedra de anesteziologie și reanimatologie nr. 1 „Valeriu Ghereg”  
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”  
165, bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, Chișinău, Republica Moldova  
e-mail: victoria\_rusu@mail.ru

RESEARCH ARTICLE

## Moderate permissive hypercapnia, induced during general anesthesia and its effects on acid-base balance: prospective, comparative study

Victoria Rusu<sup>1,2\*</sup>, Lilia Tiganciu<sup>2</sup>, Petru Rusu<sup>2,3</sup>, Alexandru Cornogolub<sup>2,3</sup>, Adrian Belii<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Chair of anesthesiology and reanimatology no. 1 “Valeriu Ghereg”, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova;

<sup>2</sup>“Sfanta Treime” Clinical Municipal Hospital, Chisinau, Republic of Moldova;

<sup>3</sup>Chair of anesthesiology and reanimatology no. 2, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova.

Manuscript received on: 05.09.2017

Accepted for publication on: 24.11.2017

### Corresponding author:

Victoria Rusu, PhD fellow

Chair of anesthesiology and reanimatology no. 1 “Valeriu Ghereg”  
Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy  
165, Ștefan cel Mare și Sfânt ave., Chisinau, Republic of Moldova, MD 2004  
e-mail: victoria\_rusu@mail.ru

### Ce nu este cunoscut, deocamdată, la subiectul abordat

Tradițional, ventilarea pulmonară artificială (VPA) intraanestezică a pacientului era efectuată în regim de hiperventilare moderată (ETCO<sub>2</sub>=33-35 mmHg) sau normoventilare (ETCO<sub>2</sub>=35-40 mmHg). Efectul ventilării cu hipercapnie (ETCO<sub>2</sub> ≥45 mmHg) permisivă, indusă intraanestezic, asupra modificărilor echilibrului acido-bazic al pacientului nu a fost, deocamdată, studiat.

### Ipoteza de cercetare

Ventilarea pulmonară artificială cu hipercapnie permisivă (ETCO<sub>2</sub>=45-55 mmHg), indusă intraanestezic, nu afectează mai puternic statutul echilibrului acido-bazic al pacientului decât VPA în normocapnie.

### Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

S-a constatat că VPA cu hipercapnie permisivă (ETCO<sub>2</sub>=45-55 mmHg), indusă intraanestezic în cadrul colecistectomiei laparoscopice, nu induce modificări semnificativ diferite ale echilibrului acido-bazic, comparativ cu VPA în normocapnie. Modificările acido-bazice constatate par să fie induse de alte procese (comorbidități, hemodinamică, volemie) decât de hipercapnia intraanestezică.

### What is not known yet, about the topic

Traditionally, mechanical ventilation (MV) of the patient during anesthesia was made in a moderate hyperventilation regimen (ETCO<sub>2</sub>=33-35 mmHg) or normal ventilation (ETCO<sub>2</sub>=35-45 mmHg). The effect of permissive hypercapnia (ETCO<sub>2</sub> ≥45 mmHg) during anesthesia on acid-base balance of the patient has not been studied yet.

### Research hypothesis

Mechanical ventilation with permissive hypercapnia (ETCO<sub>2</sub>=45-55 mmHg) during anesthesia, in laparoscopic cholecystectomy does not affect acid-base balance stronger than mechanical ventilation in normocapnia.

### Article's added novelty on this scientific topic

It has been established that MV with permissive hypercapnia (ETCO<sub>2</sub>=45-55 mmHg) during anesthesia in laparoscopic cholecystectomy does not affect acid-base balance more than in normocapnia case. The observed acid-base changes appear to be induced by other processes (comorbidities, hemodynamics, volemia) than intraanesthetic hypercapnia.

## Rezumat

**Introducere.** Capnia este responsabilă de o serie de efecte fiziologice, cu impact clinic important. Ventilarea pulmonară artificială, pe durata anesteziei generale, poate asigura, separat, atât oxigenarea, cât și nivelul de CO<sub>2</sub> din sânge. Hipercapnia moderată a fost asociată cu o trezire mai rapidă, cu bronhodilatare, cu reducerea riscului de infecție de plagă; totodată, hipercapnia a fost asociată cu acidoză respiratorie, vasoconstricție pulmonară hipoxică, creșterea presiunii intracerebrale. Nu a fost studiat, deocamdată, impactul hipercapniei moderate, induse intraanestezic, asupra echilibrului acido-bazic.

**Material și metode.** Studiu prospectiv, consecutiv. Acordul Comitetului de Etică a Cercetării și al pacientului eligibil – obținute. Înrolați pacienții beneficiari de colecistectomie laparoscopică electivă, fără comorbidități severe. Seturi de date complete, analizate – 34 (lotul „normocapnie” – 19 pacienți; lotul „hipercapnie” – 15 pacienți). Hipercapnia a fost indusă intraanestezic prin creșterea spațiului mort al circuitului respirator. Au fost înregistrați parametrii antropometrici, durata anesteziei, durata de spitalizare. Pentru a evalua echilibrul acido-bazic, a fost colectată o probă de sânge din artera radială. Teste statistice aplicate: t-Student nepereche, bicaudal (pentru datele de tip continuu, cu distribuție normală), testul exact Fisher, pentru datele de tip categorie. Soft statistic utilizat: *GraphPad Prism, versiunea 6 (Graph Pad Software Inc, CA, SUA)*.

**Rezultate.** Loturile de studiu – omogene din punctul de vedere al repartizării pe sexe, masei corporale, înălțimii, vârstei, duratei anesteziei și celei de spitalizare. Rezultate comparative, lotul „normocapnie” vs. „hipercapnie”: pH 7,381 (95%CI: 7,366 – 7,396) vs. 7,306 (95%CI: 7,288 – 7,324), p<0,0001; pO<sub>2</sub> 192,8 (95%CI: 181,0 – 204,6) vs. 213,0 (95%CI: 189,4 – 196,3) mmHg, p=0,6300; HCO<sub>3</sub> (actual) 22,51 (95%CI: 22,28 – 22,73) vs. 23,26 (95%CI: 23,06 – 23,46) mmol/l, p<0,0001; HCO<sub>3</sub> (standard) 22,33 (95%CI: 22,02 – 22,63) vs. 23,01 (95%CI: 22,79 – 23,24) mmol/l, p=0,0010; BE (actual), -2,032 (95%CI: -2,713 – -1,351) vs. -2,913 (95%CI: -3,772 – -2,054) mmol/l, p=0,0932; BE (standard) -1,663 (95%CI: -2,345 – -0,982) vs. -2,273 (95%CI: -3,115 – -1,432) mmol/l, p=0,2356. Analiza Bland-Altman ETCO<sub>2</sub> vs. PaCO<sub>2</sub>: biasul = -0,1618; DS al biasului = 1,532; Limitele de acord de 95% = -3,164 – 2,841.

**Concluzii.** (1) Cu toate că pacienții ASA 1-2, beneficiari de colecistectomie laparoscopică programată, ventilați pulmonar artificial intraanestezic în hipercapnie permisivă indusă, prezintă valori ale parametrilor echilibrului acido-bazic orientate spre acidoză semnificativ mai frecvent și mai accentuate decât pacienții ventilați în normocapnie, acestea nu ating o semnificație clinică, care să necesite vreo intervenție corectivă și sunt rapid reversibile după revenirea la normocapnie. (2) Tulburările acido-bazice intraoperatorii, indiferent de modul de ventilare pulmonară artificială, aplicată în studiu, sunt favorizate de postul preoperator prelungit, deshidratarea preoperatorie a pacienților, BPOC, insuficiența cardiacă congestivă, hipertensiunea arterială și insuficiența renală cronică. (3) Capnometria poate fi utilizată în locul gazometriei sanguine arteriale pentru dirijarea capniei intraanestezice, având acuratețe diagnostică similară la contingentul menționat de pacienți, dar și avantajul noninvasivității și continuității afișării valorilor.

## Abstract

**Introduction.** Capnia is responsible for several physiological effects, with important clinical impact. Mechanical ventilation during general anesthesia can separately assure both oxygenation and blood levels of CO<sub>2</sub>. Moderate hypercapnia was associated with a faster wake up, bronchodilation, reduced risk of wound infection; at the same time, hypercapnia was associated with respiratory acidosis, hypoxic pulmonary vasoconstriction and a rise in intracranial pressure. The impact of moderate hypercapnia, induced during anesthesia, on acid-base balance has not been studied yet.

**Material and methods.** Prospective, consecutive study. Ethics Research Committee's and patient's consent have been received. The study enrolled patients scheduled for elective laparoscopic cholecystectomy, without severe comorbidities. Data sets were complete and analyzed – 34 patients (out of which – 19 patients in “normocapnia” group, and 15 – in “hypercapnia” group). Hypercapnia was provided during anesthesia by a rising respiratory dead space. Were registered anthropometric parameters, anesthesia length, and length of hospital stay. In order to evaluate acid-base balance, was used a sample of arterial blood, from radial artery. The following statistical tests were applied: t-Student unpaired test, two-tailed (for continuous type data, with normal distribution), Fisher's exact test, for category type data. The used soft: *GraphPad Prism, version 6 (Graph Pad Software Inc., CA, USA)*.

**Results.** The study groups were homogenous from the point of view of gender repartition, weight, height, age, anesthesia length and hospital stay length. Comparative results, “normocapnia” vs. “hypercapnia” group: pH 7,381 (95%CI: 7,366 – 7,396) vs. 7,306 (95%CI: 7,288 – 7,324), p<0.0001; pO<sub>2</sub> 192.8 (95%CI: 181.0 – 204.6) vs. 213,0 (95%CI: 189.4 – 196.3) mmHg, p=0.6300; HCO<sub>3</sub> (actual) 22.51 (95%CI: 22.28 – 22.73) vs. 23.26 (95%CI: 23.06 – 23.46) mmol/l, p<0.0001; HCO<sub>3</sub> (standard) 22.33 (95%CI: 22.02 – 22.63) vs. 23.01 (95%CI: 22.79 – 23.24) mmol/l, p=0.0010; BE (actual), -2.032 (95%CI: -2.713 – -1.351) vs. -2.913 (95%CI: -3.772 – -2.054) mmol/l, p=0.0932; BE (standard) -1.663 (95%CI: -2.345 – -0.982) vs. -2.273 (95%CI: -3.115 – -1.432) mmol/l, p=0.2356.

**Conclusions.** (1) Although patients with ASA 1-2, scheduled laparoscopic cholecystectomy, ventilated artificially, intra-anesthetic, in induced permissive hypercapnia, have acid-base parameters oriented to acidosis more frequently and more pronounced than those ventilated in normocapnia, this do not achieve clinical significance requiring any corrective intervention and are rapidly reversible after returning to normocapnia. (2) Intraoperative acid-basic disorders, regardless of artificial pulmonary ventilation mode applied in the study, are favored by prolonged pre-operative post, pre-operative dehydration of patients, COBP, congestive heart failure, hypertension and chronic renal failure. (3) Capnometry may be used in place of blood arterial gasometry for the management of intra-anesthetic capnia, with similar diagnostic accuracy to the mentioned patient population, but also the benefit of non-invasiveness and continuity in the display of values.

**Cuvinte cheie:** echilibrul acido-bazic, colecistectomie laparoscopică, hipercapnie permisivă, hipercapnia indusă intra-anestezic.

### Introducere

Ventilarea pulmonară artificială a pacientului, pe durata anesteziei, securizează căile aeriene, asigură schimbul de gaze (oxigenarea hemoglobinei și evacuarea de bioxid de carbon), menține echilibrul dintre ventilarea și perfuzia pulmonară și, de asemenea, servește drept vector pentru agenții anestezici inhalatori. Hiperventilarea permite evacuarea mai rapidă a anesteziilor inhalatorii, durata de trezire a pacientului devenind, astfel, mai scurtă [1]. Totodată, hiperventilarea diminuează perfuzia cerebrală și cea a plăgii operatorii – efect care întârzie trezirea [2] și crește riscul de infecție de plagă [3]. Pentru a permite hiperventilarea pacientului, dar fără a scădea presiunea parțială de  $\text{CO}_2$  din sânge, unele spitale dotau, în trecut, mașinile de anestezie cu butelii cu  $\text{CO}_2$ , care era administrat în fluxul de gaz proaspăt [4].

A fost demonstrat că menținerea intraanestezică a unei hipercapnii moderate este asociată cu reducerea riscului infecției de plagă [3], cu accelerarea trezirii din anestezie, indiferent dacă ea este asigurată cu propofol [5] sau cu anesteziile inhalatorii [6]; de asemenea, hipercapnia produce bronhodilatatie [7]. Pe de altă parte, hipercapnia poate induce acidoză respiratorie, vasoconstricție pulmonară hipoxică sau crește presiunea intracraniană la pacienții cu leziune cerebrală traumatică [7].

Practic, nu au fost găsite referințe despre impactul hipercapniei induse în timpul anesteziei asupra severității acidozei. În această ordine de idei, scopul studiului a fost evaluarea comparativă a lotului de cercetare normocapnic vs. hipercapnic (au fost comparați parametrii echilibrului acido-bazic la pacienții ventilați artificial intraoperator, pe modelul colecistectomiei laparoscopice programate).

### Material și metode

#### *Design-ul și parametrii studiului*

Studiul este de tip prospectiv, comparativ. Pacienții au fost repartizați, aleatoriu, fie în lotul de ventilare pulmonară artificială intraanestezic în normocapnie ( $\text{ETCO}_2=35\text{-}40$  mmHg), fie în hipercapnie moderată ( $\text{ETCO}_2=45\text{-}60$  mmHg).

Durata de colectare a datelor: aprilie 2015 – decembrie 2016 în Secția de anestezie și terapie intensivă a Spitalului Clinic Municipal „Sfânta Treime”. Anestezia și îngrijirea perioperatorie, precum și intervenția chirurgicală, a fost asigurată de aceeași echipă de specialiști. Protocolul de cercetare a fost aprobat de către Comitetul de Etică a Cercetării a USMF „Nicolae Testemițanu” (proces-verbal nr. 21 din 24.02.2015, președinte al CEC – prof. Mihail Gavriluc, dr. hab. șt. med., prof. univ.). Toți pacienții înrolați au semnat un acord informat în scris.

#### *Participanții*

Eligibili pentru a fi incluși în studiu au fost 34 de pacienți. Seturi de date complete, analizate – 34 (lotul „normocapnie” – 19 pacienți, lotul „hipercapnie” – 15 pacienți).

Criteriile de includere în studiu au fost:

- pacient adult ( $\geq 18$  ani), beneficiar de colecistectomie laparoscopică programată;

**Key words:** acid-base balance, laparoscopic cholecystectomy, permissive hypercapnia, induced intra-anesthetic hypercapnia.

### Introduction

Mechanical ventilation of a patient under anesthesia secures airway, ensures gas exchange (hemoglobin oxygenation and evacuation of carbon dioxide), and maintains equilibrium between ventilation and pulmonary perfusion, also serving as a vector for inhalational anesthetic. Hyperventilation provides faster evacuation of inhalational anesthetics, thus shortening the duration of awakening of the patient [1]. There with, hyperventilation diminishes cerebral and surgical wound perfusion and that of wound surgery – an effect that retards awakening [2] and raises the risk of wound infection [3]. In order to permit hyperventilation of the patient, but without diminishing blood  $\text{PaCO}_2$ , some hospitals provide anesthesia machines with  $\text{CO}_2$  cylinders, which is administered into the fresh gas flow [4]. It has been demonstrated that moderate hypercapnia during anesthesia is associated with a reduced risk of wound infection [3], with faster awakening from anesthesia, regardless of what anesthetic is being used, propofol [5] or inhalational agent [6], also hypercapnia causes bronchodilation [7]. On the other side, hypercapnia can induce respiratory acidosis, hypoxic pulmonary vasoconstriction or rise intracranial pressure in patients with traumatic brain injury [7].

Practically, no references have been found that would relate about the impact of induced hypercapnia during anesthesia upon the severity of acidosis. This being said, the aim of the study was to comparatively evaluate normocapnic vs. hypercapnic group (were compared acido-base balance parameters at patients artificially ventilated, intraoperative, on the scheduled laparoscopic cholecystectomy model).

### Material and methods

#### *Design and parameters of the study*

The study is a prospective, comparative type. Patients were randomly assigned, either to the intra-anesthetic artificial ventilation group in normocapnia ( $\text{ETCO}_2=35\text{-}40$  mmHg) or to moderate hypercapnia ( $\text{ETCO}_2=45\text{-}60$  mmHg).

Time frame data was collected: April 2015 – December 2016 in the Department of Anesthesia and Intensive Care of the Municipal Clinical Hospital "Sfanta Treime". Anesthesia and perioperative care, as well as surgery, was provided by the same team of specialists. The research protocol was approved by the Ethic Committee of the Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy (minutes no.21 from 21.02.2015, CEC president – Prof. Mihail Gavriluc, PhD, university professor). All enrolled patients signed an informed agreement.

#### *Participants*

Eligible to be included in the study were 34 patients. Analyzed complete data sets – 34 (“normocapnia” group – 19 patients; “hypercapnia” group – 15 patients).

The study inclusion criteria were:

- adult patient ( $\geq 18$  y. o.) that underwent elective laparoscopic cholecystectomy;

- semnarea acordului scris de înrolare în studiu;
- pacient fără afecțiuni neurologice, respiratorii sau cardiace, care ar afecta statutul gazometriei sanguine;

Criteriile de excludere din studiu au fost:

- dorința exprimată de pacient de a ieși din studiu;
- fișă standardizată de achiziție de date incompletă;
- conversia colecistectomiei laparoscopice la tehnica deschisă.

#### *Asistența anestezică*

Pacienții suferinzi de colecistită calculoasă cronică au beneficiat de colecistectomie laparoscopică în mod programat. Tehnica anestezică utilizată a fost cea generală intravenoasă, pe pivot inhalator.

Hidratarea perioperatorie a fost efectuată cu soluție Ringer lactat. Profilaxia antiemetică și antihyperalgezică a fost efectuată sistematic cu dexametazonă, 8 mg bolus, până la inducție.

Analgezia postoperatorie a fost asigurată cu ketoprofen, 100 mg de 2 ori pe zi i. v.; la necesitate (intensitatea durerii  $\geq 40$  mm pe scorul vizual analogic) – tramadol 100 mg i. m.

#### *Ventilarea pulmonară artificială și inducerea hipercapniei*

Ventilarea pulmonară artificială a fost asigurată de mașina de anestezie *Draeger Fabius Plus* (*Draeger Inc.*, Houston, TX, SUA) cu următorii parametri: regim volum-control (VCV), frecvență respiratorie – 12-14 rpm, volum inspirator – 7-8 ml/kg. Frecvența și volumul respiratorii erau ajustate pentru menținerea unui  $SpO_2 \geq 95\%$  și unui  $ETCO_2$  de 35-40 mmHg.

Hipercapnia controlată, pentru lotul respectiv, a fost indusă prin creșterea spațiului mort (conectarea unui tub gofrat, de lungime variabilă, între sonda oro-traheală și piesa Y). Ajustarea capniei se efectua prin alungirea sau scurtarea tubului gofrat, respectiv – prin creșterea sau reducerea spațiului mort și al volumului de gaz alveolar reinhalat. Parametrii vitali, inclusiv –  $SpO_2$  și concentrația end-expiratorie a bioxidului de carbon ( $ETCO_2$ ), au fost monitorizați conform standardului ASA, cu monitorul multifuncțional *Nihon Kohden BSM-6301A* (*Nihon Kohden Corporation*, Tokyo, Japonia).

#### *Echilibrul acido-bazic*

Pentru efectuarea echilibrului acido-bazic au fost colectate probe de sânge din artera radială în seringi heparinizate. Sângele a fost colectat în momentul când  $ETCO_2$  atinge cel mai înalt nivel.

Au fost înregistrați următorii parametri: pH,  $CO_2$ ,  $PaO_2$ ,  $HCO_3$  (actual),  $HCO_3$  (standard), BE (actual), BE (standard).

#### *Analiza statistică*

Valorile numerice ale parametrilor au fost numerizate în tabel Excel, după care – importate în softul de analiză statistică *GraphPad Prism*, versiunea 6 (*Graph Pad Software Inc*, CA, SUA). Datele sunt prezentate sub formă de valori absolute și relative, sau medie și interal de încredere de 95% a mediei. Teste statistice aplicate: t-Student pereche, bicaudal (pentru datele de tip continuu, cu distribuție normală), testul exact Fisher, pentru datele de tip categorie. Un  $p < 0,05$  a fost considerat statistic semnificativ.

- signed informed consent regarding enrollment into the study;
- no previous neurocognitive dysfunctions, respiratory or cardiac, that would affect gasometry status.

Exclusion criteria were:

- expressed desire of the patient to leave the study;
- incomplete standardized data chart;
- conversion of laparoscopic cholecystectomy to open technique.

#### *Anesthetic assistance*

Patients that suffered of chronic calculous cholecystitis, underwent elective laparoscopic cholecystectomy, in a scheduled manner. The used anesthetic technique was the general intravenous, supplemented by inhalatory anesthesia.

Perioperative hydration was performed with lactated Ringer's solution. Anti-emetic and antihyperalgesic prophylaxis was performed systematically with dexamethasone, 8 mg bolus, before the induction. Postoperative analgesia was provided with ketoprofen, 100 mg twice daily, intravenous; to the necessity (pain intensity  $\geq 40$  mm on analog visual score) – tramadol 100 mg intramuscular.

#### *Artificial pulmonary ventilation and hypercapnia induction*

Artificial pulmonary ventilation was performed with *Draeger Fabius Plus* anesthesia machine (*Draeger Inc.*, Houston, TX, SUA) with the following parameters: volume control ventilation (VCV), respiratory frequency – 12-14 respirations per minute, inspiratory volume – 7-8 ml/kg. Frequency and respiratory volume were adjusted to maintain  $SpO_2 \geq 95\%$  and  $ETCO_2$  of 35-40 mmHg.

Controlled hypercapnia, for the respective group, was induced by a raise in dead space (connection of a corrugated tube of variable length, between the endo-tracheal tube and Y piece). Adjustment of capnia was made through shortening or elongation of the corrugated tube, respectively through reducing or elevating of dead space and of the volume of re-inhaled alveolar gas. Vital parameters, including –  $SpO_2$  and end-expiratory concentration of carbon dioxide ( $ETCO_2$ ), were monitored according to ASA standards, with the multifunctional *Nihon Kohden BSM-6301A* (*Nihon Kohden Corporation*, Tokyo, Japan)

#### *Acid-base balance*

To perform the acid-base balance, radial artery samples were collected in heparinized syringes. Blood was collected when  $ETCO_2$  reached the highest level. The following parameters were recorded: pH,  $CO_2$ ,  $PaO_2$ ,  $HCO_3$  (actual),  $HCO_3$  (standard), BE (actual), BE (standard).

#### *Statistical analysis*

The numerical values of the parameters were numbered in the Excel table, then imported into the *GraphPad Prism* statistical analysis software, version 6 (*Graph Pad Software Inc*, CA, USA). Data are presented as absolute and relative values, or average and 95% confidence interval of the mean. Applied statistical tests: paired, two tailed t-Student test (for continuous type data with normal distribution), Fisher's exact test, for category-type data. A  $p < 0.05$  was considered statistically significant.



## Rezultate

Loturile de studiu au fost omogene din punctul de vedere al repartizării pe sexe, masei corporale, înălțimii, vârstei, duratei anesteziei și celei de spitalizare. Rezultatele echilibrului acido-bazic intraanestezic este prezentat în Tabelul 1.

**Tabelul 1.** Valorile numerice ale echilibrului acido-bazic intraanestezic la pacienții beneficiari de colecistectomie laparoscopică (lotul normocapnie vs. hipercapnie indusă).

**Table 1.** Numerical values of intra-anesthetic acid-base balance in patients receiving laparoscopic cholecystectomy (group of normocapnia vs. induced hypercapnia).

Parametru Parameters	Lot normocapnie Normocapnia group (PaCO <sub>2</sub> =35-45 mmHg), n=19	Lot hipercapnie indusă Induced hypercapnia group (PaCO <sub>2</sub> =46-50 mmHg), n=15	t	p
pH	7,381 (95%CI: 7,366 – 7,396) [extreme: 7,330 – 7,430]	7,306 (95%CI: 7,288 – 7,324) [extreme: 7,220 – 7,350]	6,84	<0,0001
pO <sub>2</sub> , mmHg	192,8 (95%CI: 181,0 – 204,6) [extreme: 106,3 – 215,0]	213,0 (95%CI: 189,4 – 196,3) [extreme: 169-213,0]	0,49	0,6300
HCO <sub>3</sub> (actual), mmol/l	22,51 (95%CI: 22,28 – 22,73) [extreme: 21,90 – 23,50]	23,26 (95%CI: 23,06 – 23,46) [extreme: 22,60 – 24,00]	5,13	<0,0001
HCO <sub>3</sub> (standard), mmol/l	22,33 (95%CI: 22,02 – 22,63) [extreme: 21,00 – 23,30]	23,01 (95%CI: 22,79 – 23,24) [extreme: 22,30 – 23,80]	3,63	0,0010
BE (actual), mmol/l	-2,032 (95%CI: -2,713 – -1,351) [extreme: -5,600 – -1,000]	-2,913 (95%CI: -3,772 – -2,054) [extreme: -7,600 – -1,000]	1,73	0,0932
BE (standard), mmol/l	-1,663 (95%CI: -2,345 – -0,982) [extreme: -6,600 – -1,000]	-2,273 (95%CI: -3,115 – -1,432) [extreme: -7,400 – -0,500]	1,21	0,2356

Notă: Test statistic: t-Student bicaudal nepereche. Distribuția gaussiană a seriei de date verificată și confirmată prin testul d'Augustino-Pearson.

Note: Statistics: two-tailed unmatched t-Student test. Normal distribution of data series was verified and confirmed by d'Augustino-Pearson test.

Astfel, în lotul cu hipercapnie indusă, se constată o acidoză semnificativ mai mare decât în lotul normocapnie, cu reducerea semnificativă, în consecință, a concentrației de bicarbonat. Presiunea parțială a oxigenului în sângele arterial, precum și deficitul de baze sunt comparabile, fără diferențe semnificative.

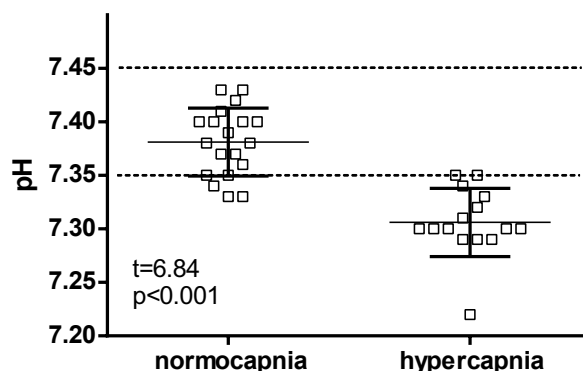
Dispersia valorilor individuale ale pH-ului ambelor loturi de studiu este reflectată în Figura 1. Valori de referință (normale) ale pH-ului au fost 7,35-7,45. Se observă tendința spre acidoză a tuturor pacienților, ventilați în hipercapnie permisivă, indusă intraanestezic. Nici pacienții din lotul ventilat în normocapnie nu au evitat acidocă, aceasta constatându-se la fiecare al cincilea pacient.

## Results

The study lots were homogeneous in terms of gender, body weight, height, age, duration of anesthesia and hospitalization. The results of intra-anesthetic acid-base equilibrium are shown in Table 1.

Thus, in the induced hypercapnia group, there is a significantly higher acidosis than in the normocapnia group, with a significant reduction in the concentration of bicarbonate. Partial oxygen pressure in arterial blood as well as basal deficit are comparable without significant differences.

The dispersion of the individual pH values of both study lots is reflected in Figure 1. The (normal) reference values of the pH were 7.35-7.45. Is observed the acidosis trend of all patients, ventilated in permissive hypercapnia, induced intra-anesthetically. Neither patients in the ventilated group in normocapnia did not avoid acidosis, this being the case in every fifth patient.



**Fig. 1** pH-ul arterial intraanestezic al pacienților studiați (lotul normocapnie vs. hipercapnie).

Notă: Test statistic: t-Student bicaudal nepereche. Distribuția gaussiană a seriei de date verificată și confirmată prin testul d'Augustino-Pearson.

**Fig. 1** Arterial pH during anesthesia in studied patients (normocapnia vs. hypercapnia groups).

Note: Statistics: two-tailed unmatched t-Student test. Normal distribution of data series was verified and confirmed by d'Augustino-Pearson test.

Dispersia valorilor individuale ale bicarbonatului actual al ambelor loturi de studiu este reflectată în Figura 2. Din cele constatate, nivelul de bicarbonat în lotul „hipercapnie” se află în limitele valorilor normale (de referință). Lotul pacienților ventilați în normocapnie are o tendință de reducere a rezervei alcaline, statistic semnificativă. Fiecare al șaselea pacient, ventilat în normocapnie, a avut o reducere a rezervei alcaline, la limita inferioară a valorii de referință.

The dispersion of the individual values of the current bicarbonate of both groups is shown in Figure 2. Of those found, the bicarbonate level in the hippocampus group is within the limits of the normal (reference) values. The group of patients ventilated in normocapnia has a statistically significant reduction in alkaline reserve. Each sixth patient, ventilated in normocapnia, had a reduction in the alkaline reserve at the lower limit of the baseline.

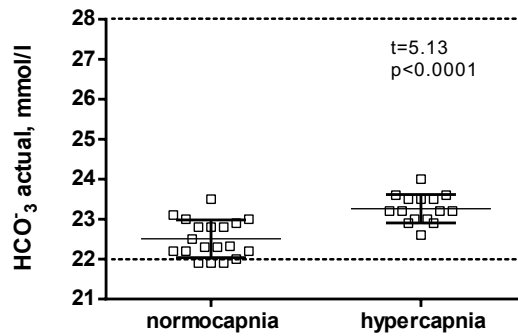


Fig. 2 Valoarea HCO<sub>3</sub> actual intraanestezic (lotul normocapnie vs. hipercapnie).

Notă: Test statistic: t-Student bicaudal nepereche. Distribuția gaussiană a seriei de date verificată și confirmată prin testul d’Augustino-Pearson. Valori de referință pentru HCO<sub>3</sub>: 22-28 mmol/l.

Fig. 2 Actual HCO<sub>3</sub> level during anesthesia (normocapnia vs. hypercapnia group).

Note: Statistics: two-tailed unmatched t-Student test. Normal distribution of data series was verified and confirmed by d’Augustino-Pearson test. Reference range for HCO<sub>3</sub>: 22-28 mmol/l.

Deficitul de baze a fost ușor mai accentuat în lotul ventilat în hipercapnie, fără, însă, a atinge semnificația statistică. Dispersia valorilor a fost mare în lotul ventilat în normocapnie. Un deficit de baze mai mare de 2 mmol/l s-a constatat la 5 (20%) pacienți din 19 – în lotul normocapnie vs. 9 (60%) din 15 pacienți – în lotul ventilat cu hipercapnie permisivă indusă.

Baseline deficiency was slightly more pronounced in the ventilated group in hypercapnia without, however, achieving statistical significance. The dispersion of values was high in the ventilated group in normocapnia. A baseline deficiency greater than 2 mmol/l was found in 5 (20%) patients in 19 – in the normocapnie vs. 9 (60%) of 15 patients – in the ventilated group with induced permissive hypercapnia.

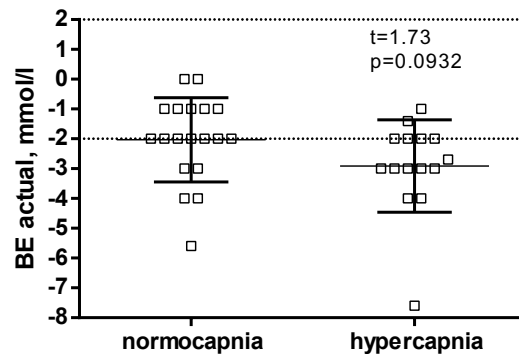


Fig. 3 Excesul de baze intraanestezic (lotul normocapnie vs. hipercapnie).

Notă: Test statistic: t-Student bicaudal nepereche. Distribuția gaussiană a seriei de date verificată prin testul d’Augustino-Pearson. Valori de referință pentru BE: ±2,0 mmol/l.

Fig. 3 Actual basis excess during anesthesia (normocapnia vs. hypercapnia group).

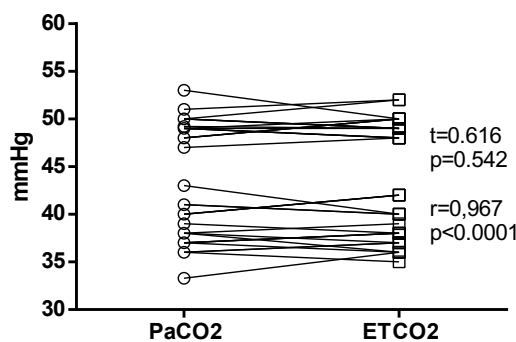
Note: Statistics: two-tailed unmatched t-Student test. Normal distribution of data series was verified and confirmed by d’Augustino-Pearson test. Reference range for BE: ±2.0 mmol/l.

Aprecierea echilibrului acido-bazic s-a efectuat în baza probei de sânge, colectată din artera radială a pacientului. Cu toate că a fost utilizat în condiții experimentale, acest test nu este aplicabil, însă, de rutină, la pacienții programați, beneficiari de colecistectomie laparoscopică, deoarece este excesiv

The assessment of the acid-base balance was performed on the basis of the blood sample collected from the radial artery of the patient. Although it has been used under experimental conditions, this test is not routinely applicable to laparoscopic cholecystectomy in scheduled patients because it is excessi-

de invaziv pentru pacienții ASA I-II. Unul dintre parametrii echivalenți ar fi  $ETCO_2$ , dacă se dovedește că la această categorie de pacienți diferențele de acuratețe diagnostică față de  $PaCO_2$  nu sunt semnificative. Figura 4 prezintă interrelația individuală a valorilor  $PaCO_2$  și a  $ETCO_2$ . Rezultatele au fost similare din punct de vedere statistic, prezentând un grad de corelare extrem de strâns ( $r=0,967$ ).

vely invasive for ASA I-II patients. One of the equivalent parameters would be  $ETCO_2$  if it is shown that in this category of patients the differences in diagnostic accuracy from  $PaCO_2$  are not significant. Figure 4 shows the individual relationship of  $PaCO_2$  and  $ETCO_2$  values. The results were statistically similar, exhibiting an extremely tight correlation ( $r=0.967$ ).



**Fig. 4** Relația dintre valorile  $PaCO_2$  individuale cu cele pereche ale  $ETCO_2$ .

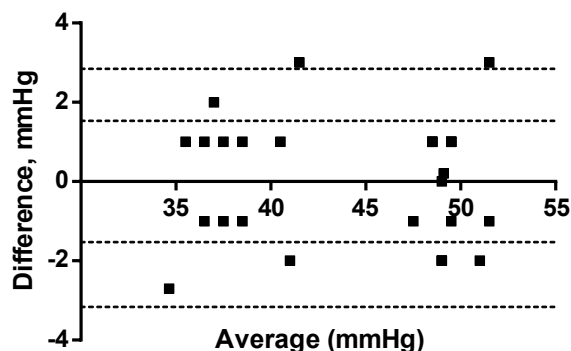
Notă: Test statistic: t-Student bicaudal pereche. Distribuția gaussiană a seriei de date verificată și confirmată prin testul d'Augustino-Pearson.

**Fig. 4** Relationships between individual  $PaCO_2$  and  $ETCO_2$  paired values.

Note: Statistics: two-tailed matched t-Student test. Normal distribution of data series was verified and confirmed by d'Augustino-Pearson test.

Pentru a confirma posibilitatea de a utiliza  $ETCO_2$  în locul  $PaCO_2$  pentru ghidarea capniei și, indirect, a efectelor ei biologice, a fost efectuată analiza Bland-Altman a seriilor de date pereche. Astfel, în limitele de valori ale capniei arteriale de 35-55 mmHg, diferențele de acuratețe diagnostică ale  $ETCO_2$  au fost identice și cuprinse în limitele de -3,16 și 2,84 mmHg, ceea ce este cu mult inferior de limita de admisibilitate de  $\pm 5$  mmHg (Figura 5).

To confirm the possibility of using  $ETCO_2$  instead of  $PaCO_2$  for guiding the capnia and indirectly for its biological effects, was performed the Bland-Altman analysis of the pair data series. Thus, within the 35-55 mmHg blood pressure limits, the diagnostic accuracy differences of  $ETCO_2$  were identical and within the range of -3.16 and 2.84 mmHg, which is well below the admittance limit of  $\pm 5$  mmHg (Figure 5).



**Fig. 5** Analiza Bland-Altman a exactității aprecierii valorii capniei arteriale prin  $ETCO_2$  (referință – gazometria sanguină arterială,  $PaCO_2$ ).

Notă: biasul = -0,1618; DS al biasului = 1,532; Limitele de acord de 95% = -3,164 - 2,841.

**Fig. 5** Bland-Altman analysis of agreement between arterial capnia and  $ETCO_2$  (reference – arterial blood gases,  $PaCO_2$ ).

Note: bias = -0.1618; SD of bias = 1.532; 95% Limits of Agreement = -3.164 to 2.841.

În cele din urmă, 14/19 pacienți (73,7%) din lotul „normocapnie” nu au prezentat nicio tulburare acido-bazică, comparativ cu 2/15 (13,3%) – în lotul „hipercapnie” ( $p=0,0006$ ). Niciun pacient dintre cei studiați nu a prezentat acidoză respiratorie izolată. În lotul „hipercapnie” a predominat semnificativ acidoza metabolică mixtă, respiratorie și metabolică (Tabelul 2). Fiecare al cincilea pacient din ambele loturi a prezentat o acidoză respiratorie parțial compensată.

Finally, 14/19 patients (73.7%) of the "normocapnia" group showed no acido-base disorder compared to 2/15 (13.3%) – in the "hipercapnia" group ( $p=0.0006$ ).

None of the patients in the study did not experience isolated respiratory acidosis. The "hipercapnia" group, significantly predominated mixed metabolic acid, respiratory and metabolic acidosis (Table 2). Each fifth patient in both groups showed partial compensated respiratory acidosis.

**Tabelul 2.** Tulburările echilibrului acido-bazic intraanestezic, lotul normocapnie vs. hipercapnie.**Table 2.** Intraanesthetic acid-basic disturbances in normocapnia vs. hypercapnia study groups.

Tipul de tulburare <i>Type of disturbance</i>	Lot normocapnie <i>Normocapnia group</i> (PaCO <sub>2</sub> =35-45 mmHg), n=19	Lot hipercapnie indusă <i>Induced hypercapnia group</i> (PaCO <sub>2</sub> =46-50 mmHg), n=15	<i>p</i>
Fără tulburări acido-bazice <i>Without acid-basic disturbances</i>	14/19 (73,7%)	2/15 (13,3%)	0,0006
Acidoză respiratorie izolată <i>Isolated respiratory acidosis</i>	0	0	NA
Acidoză respiratorie parțial compensată <i>Partially compensated respiratory acidosis</i>	4/19 (21,0%)	3/15 (20,0%)	1,000
Acidoză respiratorie cu acidoză metabolică concomitentă <i>Concomitant respiratory and metabolic acidosis</i>	0	10/15 (66,7%)	<0,0001
Acidoză respiratorie, asociată cu alcaloză metabolică <i>Respiratory acidosis in association with metabolic alkalosis</i>	1/19 (5,3%)	0	NA

Notă: test statistic aplicat – Fisher exact. NA – neaplicabil.

Note: applied statistics – Fisher's exact test. NA – nonapplicable.

### Discuții

Studiul dat a avut drept scop să evalueze modificările parametrilor echilibrului acido-bazic din sângele arterial la pacienții beneficiari de colecistectomie laparoscopică programată, care au fost ventilați intraanestezic în hipercapnie permisivă indusă, comparativ cu cele, înregistrate la pacienții similari, dar ventilați întraanestezic în regim de normocapnie.

Totodată, s-a evaluat posibilitatea de a utiliza ETCO<sub>2</sub> în locul PaCO<sub>2</sub> în ghidarea nivelului de hipercapnie și ale efectelor ei biologice, deoarece primul parametru este noninvasiv, se poate estima continuu și nu prezintă diferențe semnificative față de valorile PaCO<sub>2</sub> la pacienții fără BPOC, vicii cardiace sau insuficiență cardiacă congestivă severă.

Devierile în valorile parametrilor acidobazici în direcția acidozei la pacienții ventilați pulmonar artificial intraanestezic în hipercapnie dirijată au fost conform așteptărilor. Ceea ce s-a constatat, a fost devierea lor ne semnificativă din punct de vedere clinic (adică, acestea nu necesită măsuri de corecție prin intervenție medicală și sunt rapid reversibile către valorile inițiale, odată ce ventilarea în hipercapnie a fost întrerută). În schimb – se induc efectele biologice pozitive, semnificative ca și impact clinic – creșterea perfuziei cerebrale și a plăgii operatorii, ușurarea cedării oxigenului de pe hemoglobină către țesuturi, reducerea frecvenței greței și vomiei postoperatorii, accelerarea trezirii din anestezie și a tranzitului intestinal.

Din perspectiva echilibrului acido-bazic, aplicarea metodei de ventilare pulmonară artificială cu hipercapnie permisivă indusă intraanestezic este sigură și nu afectează siguranța pacientului.

Ceea ce s-a constatat, însă, a fost și faptul că fiecare al patrulea pacient, ventilat în normocapnie, a prezentat tulburări ale echilibrului acido-bazic (acidoză respiratorie parțial compensată, acidoză respiratorie în asociere cu alcaloza metabolică). Acest fapt poate fi explicat că la pacienții din ambele loturi, există și alți factori, care se implică în generarea tulburărilor acido-bazice. Aici ar putea fi incriminate, în special: postul alimentar prelungit preoperator, aportul insuficient de apă (atât peroral cât și în perfuzie intravenoasă); diabetul zaha-

### Discussion

The purpose of this study was to evaluate the changes in the parameters of the acid-base balance in arterial blood in patients scheduled for laparoscopic cholecystectomy who were ventilated intra-anaesthetic in permissive induced hypercapnia, compared to those seen in similar patients, but ventilated intra-anesthetic in the normocapnia

At the same time, the possibility of using ETCO<sub>2</sub> instead of PaCO<sub>2</sub> in guiding the level of hypercapnia and its biological effects was assessed as the first parameter is non-invasive, it can be continuously assessed and does not show significant differences compared to PaCO<sub>2</sub> values in patients without COPD, severe congestive heart failure.

Deviations in acid-base parameters in the direction of acidosis in ventilated artificial intra-anesthetic patients, in guided hypercapnia were as expected. As it was found, was their clinically insignificant deviation (ie, they do not require corrective action by medical intervention and are quickly reversible to the initial values once ventilation in the hypercapnia has been interrupted). Instead, positive biological effects are induced, significant as a clinical impact – increased cerebral perfusion and surgical wound, relief of oxygen release from hemoglobin to tissues, reduced frequency of postoperative nausea and vomiting, accelerating anesthesia awakening and intestinal transit.

From the perspective of the acid-base balance, the application of the artificial pulmonary ventilation method with intra-anesthetic induced percutaneous hypercapnia is safe and does not affect the safety of the patient.

What was found, however, was the fact that every fourth patient, ventilated in normocapnia, presented disorders of acid-base balance (partially compensated respiratory acidosis, respiratory acidosis in combination with metabolic alkalosis). This can be explained by the fact that in patients in both groups there are other factors that are involved in the generation of acid-base disorders. Here, it could be incriminated, in particular: prolonged food starvation insufficient water intake (both peroral and intravenous infusion); diabetes, congestive



rat, insuficiența cardiacă congestivă, hipertensiunea arterială, insuficiența renală cronică interferează semnificativ capacitatea de compensare a organismului.

### Concluzii

1) Cu toate că pacienții ASA 1-2, beneficiari de colecistectomie laparoscopică programată, ventilați pulmonar artificial intraanestezic în hipercapnie permisivă indusă, prezintă valori ale parametrilor echilibrului acido-bazic orientate spre acidoză semnificativ mai frecvent și mai accentuate decât pacienții ventilați în normocapnie, acestea nu ating o semnificație clinică, care să necesite vreo intervenție corectivă și sunt rapid reversibile după revenirea la normocapnie.

2) Tulburările acido-bazice intraoperatorii, indiferent de modul de ventilare pulmonară artificială, aplicată în studiu, sunt favorizate de postul preoperator prelungit, deshidratarea preoperatorie a pacienților, BPOC, insuficiența cardiacă congestivă, hipertensiunea arterială și insuficiența renală cronică.

3) Capnometria poate fi utilizată în locul gazometriei sanguine arteriale pentru dirijarea capniei intraanestezice, având acuratețe diagnostică similară la contingentul menționat de pacienți, dar și avantajul noninvasivității și continuității afișării valorilor.

### Declarația de conflict de interese

Nimic de declarat.

### Contribuția autorilor

Conceptul și designul studiului – AB și VR; elaborarea protocolului de cercetare – AB, VR; colectarea datelor primare – VR, PR, LȚ; numerizarea datelor – VR; analiza statistică – AB; scrierea versiunii primare a manuscrisului – VR, PR, AC; discutarea și redactarea manuscrisului – AB, PR, VR, LȚ, AC. Toți autorii au citit și aprobat versiunea finală a manuscrisului.

heart failure, hypertension, chronic renal failure, significantly interfere with the body's ability to compensate.

### Conclusions

1) Although patients with ASA 1-2, scheduled laparoscopic cholecystectomy, ventilated artificially intra-anesthetic lung ventilation in induced permissive hypercapnia, have acid-base parameters oriented to acidosis, more frequently and more pronounced than those ventilated in normocapnia, these do not reach clinical significance, requiring corrective intervention, and are rapidly reversible upon return to normocapnia.

2) Intraoperative acid-base disorders, irrespective of the artificial pulmonary ventilation mode applied in the study, are favored by prolonged preoperative starvation, preoperative dehydration of patients, COPD, congestive heart failure, hypertension and chronic renal failure.

3) Capnometry may be used instead of arterial gasometry for conduction of intra-anesthetic capnography with similar diagnostic accuracy to the mentioned patient population, but also the benefit of non-invasiveness and continuity of the display of values.

### Declaration of conflicting interests

Authors declare lack of any conflict of interests, financial or nonfinancial, associated with this study.

### Authors' contribution

Concept and design of the study – AB and VR; elaboration of the research protocol – AB, VR, GS; primary data collection – VR, PR; digitization of data – GS; statistical analysis – AB; writing of the primary version of the manuscript – AB, PR; discussion and redaction of the manuscript – AB, GS, PR, VR.

All authors have read and approved the final version of the manuscript.

### Referințe / references

1. Sakata D., Gopalakrishnan N., Orr J., White J., Westenskow D. Rapid recovery from sevoflurane and desflurane with hypercapnia and hyperventilation. *Anesth. Analg.*, 2007; 105: 79-82.
2. Ito H., Kanno I., Ibaraki M., Hatazawa J., Miura S. Changes in human cerebral blood flow and cerebral blood volume during hypercapnia and hypocapnia measured by positron emission tomography. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 2003; 23: 665-70.
3. Akça O., Kurz A., Fleischmann E., Buggy D., Herbst F., Stocchi L. et al. Hypercapnia and surgical site infection: a randomized trial. *Br. J. Anaesth.*, 2013; 111 (5): 759-767.
4. Razi P. Carbon dioxide – a survey of its use in anaesthesia in the UK. *Anaesthesia*, 1989; 44: 348-51.
5. Hosseinzadeh H., Pouranvari H., Japarpour R. Effect of induced hypercapnia on the time of emergence from propofol anesthesia in elective surgery. *J. Urmia Univ. Med. Sci.*, 2015; 26 (1): 39-46.
6. Piyvsh M., Drummond P., Drummond J. Cerebral physiology and the effects of anesthetic drugs. In: Miller RD, editor. *Miller's Anesthesia*, 7th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2010. p. 308.
7. Marhong J., Fan E. Carbon dioxide in the critically ill: too much or too little of a good thing? *Respir. Care*, 2014; 59 (10): 1597-605.
8. Curley G., Laffey J., Kavanagh B. CrossTalk proposal: there is added benefit to providing permissive hypercapnia in the treatment of ARDS. *J. Physiol.*, 2013; 591 (11): 2763-5.
9. Curley G., Hayes M., Laffey J. Can 'permissive' hypercapnia modulate the severity of sepsis-induced ALI/ARDS? *Critical Care*, 2011; 15: 212
10. Morisaki H., Serita R., Innami Y., Kotake Y., Takeda J. Permissive hypercapnia during thoracic anaesthesia. *Acta Anaesthesiol. Scand.*, 1999; 43 (8): 845-9.
11. Weissenborn K., Rückert N., Hecker H., Manns M. The number connection tests A and B: interindividual variability and use for the assessment of early hepatic encephalopathy. *J. Hepatol.*, 1998; 28 (4): 646-53.
12. Kircheis G., Fleig W., Görtelmeyer R., Grafe S., Häussinger D. Assessment of low-grade hepatic encephalopathy: a critical analysis. *J. Hepatol.*, 2007; 47 (5): 642-50.