

# **Betablokkers effekt på nyre og perifert vev ved sepsis.**

**-En studie utført på gris.**

**Skrevet av**

**Hanna Michalek, kull 99**

**Håvard Tiller, kull 00**

**Veiledere:**

**Kjell-Vidar Husnes, klin.stip, kir. avd**

**Øivind Irtun, overlege gastrokir. avd.**

# INNHALDSFORTEGNELSE

	side
1 <b>Resyme</b>	3
2 <b>Innledning</b>	4
3 <b>Bakgrunn</b>	5
3.1   Sepsis og systemisk inflammatorisk respons syndrom (SIRS)	4
3.2   Hemodynamiske og immunologiske forandringer	6
3.3   Patofysiologi av sepsis forårsaket av gram negative bakterier	7
3.4   Nyrefunksjon ved sepsis	8
3.5   Musklenes oksygenmetabolisme ved sepsis	10
3.6   Beta-adreno antagonist	10
4 <b>Metode</b>	11
4.1   Kirurgiske prosedyrer / instrumentering	11
4.2   Prøvetakningsprosedyrer	13
4.3   Prosedyrer for blodprøver	13
4.4   Hemodynamikk-registrering	14
4.5   Beregninger og oksygenforbruk i nyre og perifert vev	15
4.6   Formler	15
5 <b>Statistikk</b>	16
6 <b>Resultater</b>	16
7 <b>Diskusjon</b>	17
8 <b>Litteraturliste</b>	21

## RESYME

Formål: Vi vurderte betablokkers effekter på nyre og perifert vev hos septiske griser.

Bakgrunn: Sepsis er en viktig årsak til dødsfall på kirurgiske avdelinger. Flere studier har vist at beta-blokkere har en gunstig effekt på katabolisme, hemodynamikk og metabolske responser hos septiske og alvorlig brannskadede pasienter.

Metode: I dette forsøket brukte vi ni griser som vi la i narkose og som gjennomgikk kirurgi. Etter kirurgidelen og en påfølgende hvilefase ga vi grisene sepsis med endotoksiner. Dette var utgangspunktet for vår første måleperiode (T0). Deretter ga vi betablokker, og etter dette målte vi andre måleperiode (T1). Oksygentilførsel til nyre, oksygenforbruk av nyre, oksygenforbruk i perifert vev, renal- og femoral flow, kreatinin-clearance og de hemodynamiske målingene er utgangspunktet for denne oppgaven.

Resultater: Vi fant signifikant ( $p = 0,03$ ) redusert tilførsel av  $O_2$  fra T0 til T1, og signifikant ( $p = 0,01$ ) økt forbruk av  $O_2$  i perifert vev fra T0 til T1. Det var videre ingen signifikant endring i forbruket av  $O_2$  i nyre eller endring i kreatinin-clearance fra T0 til T1. Vi fant også signifikant ( $p = 0,0006$ ) reduksjon av ekstraksjonsratio i vev fra T0 til T1, men ikke i nyre. Det var heller ingen signifikante ( $p < 0,05$ ) endringer i blodgjennomstrømning fra T0 til T1, verken i nyre eller perifert vev.

Diskusjon: Målsetningen i denne studien var å vurdere om betablokkere kunne ha virkninger på nyre og perifert vev hos septiske forsøksobjekter. Fra før betablokker (T0) til etter betablokker (T1) fant vi signifikante forskjeller i  $DO_2$ ,  $VO_2$  i perifert vev og ekstraksjonsratio i perifert vev. Derimot fant vi ikke signifikante forskjeller i  $VO_2$  i nyre, kreatinin-clearance, ekstraksjonsratio i nyre og heller ikke i blodgjennomstrømningene i verken nyre eller perifert vev. Det er bemerkelsesverdig at så store mengder betablokker (50,6 mg,  $\pm 18,8$  mg) i en

hyperdynam septisk gris ikke ga signifikant lavere MAP og CO, og heller ingen endring i SVR.

## INNLEDNING

Dette er en 5.-årsoppgave ved medisinstudiet i Tromsø. Vinteren 2003 deltok vi på en rekke sepsisforsøk på griser under veiledning av Kjell Vidar Husnes, klinisk stipendiat ved Kirurgisk Forskning. Vi var med på de fleste av hans forsøk, og hver av disse innebar kirurgi, hvilefase, sepsisinduksjon, 2 måleperioder, betablokkerinfusjon og vevsprøvetakning. Vi samlet inn data om hemodynamikk, blodprøver og analyser fra disse forsøk, som er utgangspunktet for denne oppgaven. Hovedmålene var å se på betablokkers innvirkning på nyrene samt eventuelle effekter i perifert vev på septiske griser i hyperdynam fase. Derfor skulle vi finne ut om det var noen endringer i blodgjennomstrømningen, oksygentilbud, oksygenforbruk og ekstraksjonsratio før og etter betablokker-infusjon i nyre og muskler hos septiske forsøksobjekter. I tillegg undersøkte vi kreatinin-clearance før og etter betablokker-infusjon.

## BAKGRUNN

### **Sepsis og systemisk inflammatorisk respons syndrom (SIRS)**

Sepsis og multippel organ dysfunksjon syndrom (MODS) er de vanligste årsaker til morbiditet og mortalitet ved kirurgiske avdelinger i USA (1). Sepsis er den viktigste

dødsårsak hos intensivpasienter (mortalitet 40-75%) og er årsak til 8 til 12 av 1000 sykehusopphold. Det er 6000 tilfeller årlig i Norge (2). Forekomsten av sepsis i USA ble mer enn fordoblet fra 1979 til 2000. Siden 1998 har grampositive bakterier vært de dominerende patogener ved sepsis i USA (3).

Sepsis er definert som en systemisk respons på en infeksjon som oftest er forårsaket av bakterier som har spredd seg til blodbanen, ofte kalt for blodforgiftning. Klinisk viser sepsis seg som en infeksjon ledsaget av 2 eller flere av følgende symptomer:

- Temp.  $> 38^{\circ}\text{C}$  eller  $< 36^{\circ}\text{C}$
- Hjerterefrekvens (HR)  $> 90$  / min
- Resp. frekv.  $> 20$  / min eller  $\text{PaCO}_2 < 4,3$  kPa ( $< 32$  mmHg)
- Hvite blodlegemer: over  $12 \times 10^9/l$ , under  $4 \times 10^9/l$  eller mer enn 10 % umodne (stavformede) celler (2)

Systemisk inflammatorisk respons syndrom (SIRS) er en reaksjon på infeksjon (sepsis) eller enhver tilstand som involverer vevsødeleggelse med definerte diagnostiske kriterier (4). SIRS kan komme av en infeksjon eller av en rekke andre tilstander som traume, brannskade eller pancreatitt.

Det er mange pasienter som har en infeksjon uten systemisk respons, og derfor sier man ikke at disse er septiske. Sepsis begynner med en infeksjon, med eller uten systemisk inflammasjonsrespons. Startfasen av sepsis er ofte av en hyperdynamisk karakter, men tilstanden kan også gå over til mer alvorlig sepsis (sepsis med organdysfunksjon, hypoperfusjon eller hypotensjon) eller septisk sjokk (er en mer alvorlig form for sepsis med

blodtrykk under 90 mmHg, eller redusert med 40 mmHg til tross for adekvat væskeresuscitering, med hypoperfusjon eller organdysfunksjon til følge) (5).

### **Hemodynamiske og immunologiske forandringer**

Ved sepsis sees det en lokal produksjon av faktorer (for eksempel von Willebrand factor, trombomodulin, vevsplasminogen aktivator) som forårsaker inflammasjon, og som etter hvert beveger seg inn i sirkulasjonssystemet. Som en konsekvens av dette, vil flere epitelceller og humorale systemer bli aktivert (4). I klinisk sammenheng karakteriseres den septiske tilstand blant annet av hemodynamiske og hematologiske forandringer som for eksempel leukocytose eller neutropeni, acidose, forandringer i nyre- og/eller leverfunksjonstester, økte cytokiner og økt C-reaktivt protein (CRP). Den hyperdynamiske tilstand som oftest sees i startfasen av en sepsis inntreer som svar på vevshypoksi. En hyperdynamisk tilstand karakteriseres hemodynamisk av økt cardiac output (CO), nedsatt systemisk vaskulær resistens (SVR), økt oksygentransport til vevene, økt oksygenforbruk og generell vasodilatasjon. Den reduserte SVR er ofte assosiert med reflektorisk hypotensjon (1). Ved den hypodynamiske tilstanden som kan komme i ettertid ser man motsatt nedsatt CO, økt SVR, nedsatt oksygentransport, nedsatt oksygenforbruk og generell vasokontraksjon. For å få nok tilførsel av oksygen til vev ved en inflammasjonstilstand, aktiverer kroppen mange systemer. Kroppstemperaturen øker, og blodgjennomstrømning til de fleste organer øker. Oksygentilførsel- og forbruk er økt ved sepsis og SIRS. Men det er flere studier som viser defekt i vevsoksygenomsetning og distribusjon (6). Den endoteliale inflammasjonen sammen med hemostatiske forstyrrelser av vevsperfusjon kan føre til svikt av ett eller flere organer (4). De vanligste er nyresvikt eller akutt respiratorisk åndenødssyndrom (ARDS).

## Patofysiologi av sepsis forårsaket av gram negative bakterier

Septisk sjokk er definert som en mer alvorlig form for sepsis med blodtrykk under 90 mmHg, eller redusert med 40 mmHg til tross for adekvat væskeresuscitering, med hypoperfusjon eller organdysfunksjon til følge. De fleste septiske sjokk er forårsaket av endotoksiner produsert av gram negative bakterier. Den viktigste er E.coli, og endotoksinet er bakterielt lipopolysakkarid (LPS) som slippes ut når celleveggen ødelegges. LPS inneholder en toksisk fettsyre (lipid A) og en polysakkaridkappe som er spesifikk for hver bakterietype (7). LPS binder seg til lipopolysakkarid-bindende protein (LBS) og aktiverer monocytter og makrofager, men kan også aktivere komplementsystemet (1). De mononukleære fagocytter svarer på LPS ved å produsere TNF som i sin tur produserer IL-1 (4). Disse to cytokinene er ansvarlig for feber, tachycardi, lav SVR, økt CO og leukocytose (1). TNF og IL-1 får også endoteliale celler til å syntetisere andre cytokiner, som IL-6, IL-8 (7). IL-8 aktiverer neutrofile granulocytter. Endoteliale celler sender ut sine adhesjonsmolekyler til overflaten som respons på TNF og IL-1 men også LPS. Interaksjon mellom adhesjonsmolekyler og neutrofile granulocytter gjør at de siste går over karveggen. Når neutrofile granulocytter blir aktivert forårsaker de celledskade og dreper cellen ved å sende ut mengder av vevsenzymer, som f.eks elastase. Disse enzymene er cytotoksiske og ødelegger blant annet elastin, kollagen og fibrinogen, som inngår i strukturen av bakterier. Disse enzymene er normalt bare cytotoksiske for bakterier, men dersom de utskilles systemisk, kan det forekomme vevskade og celleødeleggelse. Effekten av neutrofile granulocytter er økt karpermeabilitet som forårsaker interstitielt ødem, hypotensjon og organdysfunksjon (1).

Det er flere faktorer som er involvert i denne inflammatoriske responsen, blant annet aktivering av renin-angiotensin-aldosteron systemet (RAAS), som stimulerer til økt angiotensin II og vasopressin. Disse mekanismene er ansvarlig for hemodynamiske

forandringer som sees ved sepsis. Dette inkluderer vasodilatasjon, hyperdynamisk sirkulasjon og mikrosirkulatoriske forandringer som bidrar til inadekvat bloddistribusjon (8).

Ved høye doser av LPS, vil cytokiner som TNF, IL-1 og IL-6 øke produksjon av nitrogen oksid (NO), som produseres i endotelceller. NO øker intracellulært kalsium i glatte muskelceller og forårsaker vasodilatasjon av blodkar. Dermed oppstår hypotensjon og redusert perifer vaskulær motstand (6). Det ser ut som om lokal produksjon av NO i nyrene har en viktig rolle i reguleringen av renal blodgjennomstrømning. In vivo videomikroskopi av hydronefrotiske nyremodeller viser at NO-inhibisjon fører til hypoperfusjon og konstriksjon av afferente arterioler (8).

Endothelin-1 (ET-1) er en viktig vasokonstriktor og syntetiseres i nyrene av mange celletyper, blant annet endotelceller. Endotoksin, TNF og andre cytokiner stimulerer utskillelse av ET-1. Renale kar er meget sensitive til den vasokonstriktive effekten av ET-1. Blant de effektene ET-1 har i nyrene er redusert renal blodgjennomstrømning og glomerular filtrasjonshastighet (GFR) og filtrasjon fraksjon (8).

### **Nyrefunksjon ved sepsis**

Akutt nyresvikt (ARF) er en viktig komplikasjon til sepsis og SIRS (8). De første kliniske symptomer på ARF er oliguri som går over til anuri og en økning i kreatinin og urea, som er et tegn på nedsatt GFR (1). Kreatinin dannes fra kreatin, som er et produkt av muskelnedbrytning. Det filtreres fritt gjennom nyrene og reabsorberes ikke (9). Hypovolemi og prerenal svikt fører til økt natriumreabsorpsjon, og dermed blir det lav konsentrasjonen av natrium i urinen i starten. En progressiv tubular dysfunksjon gjør at større mengder av natrium skilles ut med tubulare enzymer og proteiner (1).



Det er en hypoperfusjon av nyrene under den hyperdynamiske fasen (1). Tilførsel av endotoxin fører altså til at blodgjennomstrømningen til nyrene blir mindre. Noen studier viser at det pga vasokonstriksjon i nyrearterioler (se seinere) blir mindre blodgjennomstrømning til nyrene selv om CO øker. Noen andre studier viser derimot at blodgjennomstrømningen blir den samme som før endotoxintilførselen. De varierende observasjoner kan tyde på at man bruker forskjellig forsøksdyr og forskjellige måter å måle blodgjennomstrømning på (8).

Hos sau har man vist at forbruket av oksygen var redusert selv om tilførselen var større. Hos rotter derimot har man vist at større tilførsel gir større forbruk, men dette er også de eneste dyr hvor dette er observert (10).

For å fungere normalt trenger glomeruli adekvat tilførsel av substrater for ultrafiltrasjon (renal plasmagjennomstrømning) og et adekvat blodtrykk for ultrafiltrasjon gjennom glomerulærmembranen. Det er en viss autoregulering for trykk i nyrene, men det ser ut som om den blir satt ut av spill ved sepsis. Systemisk tilførsel av endotoxin hos forsøksdyr fører til vasokonstriksjon samt en overfølsom trykkregulering for å opprettholde adekvat blodperfusjon. En vasokonstriksjon følger etter en vasodilatasjon fordi vasokonstriktorer dominerer over vasodilatorer (1). Dette sees spesielt i nyrene, som kan bety at nyrene ikke deltar i den sepsisinduserte systemiske vasodilatasjonen. Mikropunktur-studier viser at det bare er de afferente arterioler som er konstringerte og ikke de efferente, noe som fører til reduksjon i glomerulær plasmagjennomstrømning (8). GFR ser ut til å bli bedre autoregulert enn blodgjennomstrømningen, og dermed sees det en økning i filtrasjonsfraksjonen. Det som påvirker GFR er både hydrostatiske krefter og kolloidosmotisk trykk i glomerulus og Bowmans kapsel, men også funksjonen av glomerular membran (endotel, basalmembran og epitel) i det området som er tilgjengelig for filtrasjon (1).

### Musklenes oksygenmetabolisme ved sepsis

Vevshypoksi har vært diskutert som en av de viktigste årsaker til organsvikt og mortalitet ved sepsis. Eksperimentelle og kliniske studier viser et "patologisk" oksygenopptak og ikke tilstrekkelig oksygentransport til vev. Boekstegers` studie viste at oksygentilførsel ( $DO_2$ ) i tverrstripet muskulatur var høyere hos pasienter med sepsis sammenlignet med pasienter med infeksjoner og andre tilstander, mens oksygenforbruket ( $VO_2$ ) var redusert (11).

Det ser ut til at sepsis reduserer antall tilgjengelige kapillærer for perfusjon. Septiske studier på rotter viste at den samlede overflaten for oksygenutveksling var redusert, samt at diffusjonsdistansen for oksygen var økt. Det er flere faktorer som kan være ansvarlige for dette. Kapillær endotelskade og ødem fører til et redusert område som er tilgjengelig for diffusjon. Kontraksjon av prekapillære sfinktere, økt blodviskositet, leukocytter som plugges kapillærer og endotelcelleadhesjonsmekanismer er også med å redusere diffusjonsområdet. Disse faktorene er sannsynligvis med på å påvirke det økte behovet for oksygen, samtidig som det ikke er tilstrekkelig utnyttelse av den forøkte blodtilførselen (6).

### Beta-adreno antagonist

Beta-adreno antagonist (betablokkere) brukes i klinisk sammenheng til å behandle arteriell hypertensjon, og for å hindre og forebygge hjerteinfarkt. Det er i de senere år vist i ulike studier at preoperativ og postoperativ behandling med betablokkere for pasienter som gjennomgår kirurgi gir redusert kardiovaskulær morbiditet (12). Det er også rapportert om gunstige metabolske effekter på myocard (13). Betablokkere gir bradycardi og dette bedrer i seg selv oksygenbalansen i myocard. Betablokkere reduserer nicotinamid adenine dinucleotide (NADH) oxydase-aktivitet i mitokondrier, noe som kan lede til en

energisparende effekt, og dermed redusert  $O_2$ -behov. Videre ser det også ut til at betablokkere kan skifte den cellulære metabolisme fra fettsyreoksydasjon til glukoseforbrenning i myocard (13).

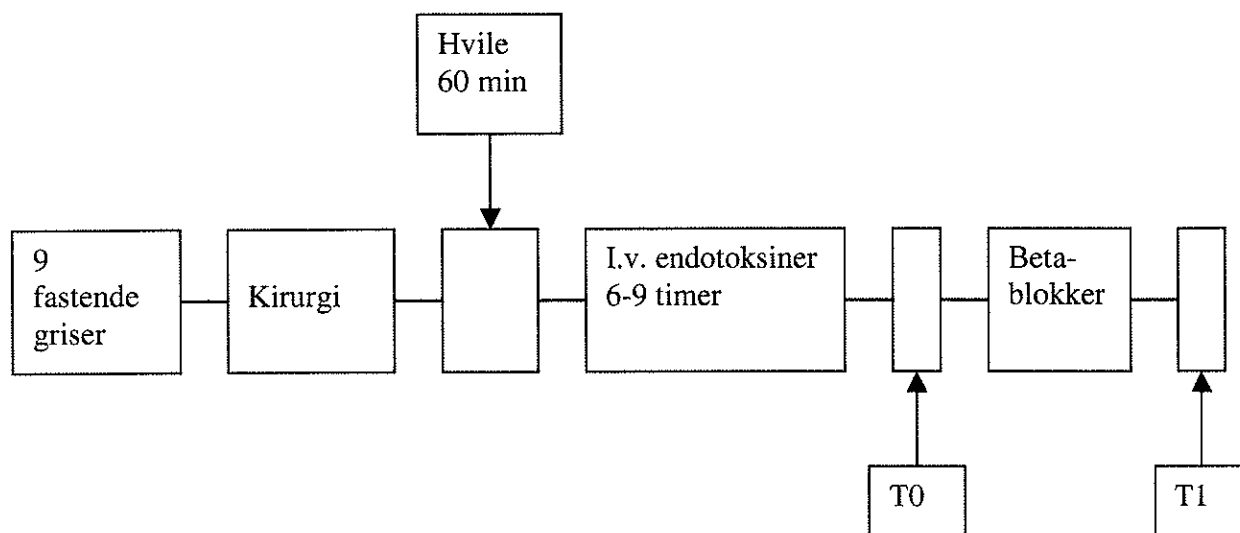
Hos septiske, alvorlig brannskadede pasienter er det i flere studier vist at betablokkere har en gunstig effekt på katabolisme, hemodynamikk og metabolske responser (14) (15). Det er samtidig ingen økt morbiditet eller mortalitet hos de pasientene som får betablokker (16) (17).

## METODE

### Kirurgiske prosedyrer / Instrumentering

I forsøket ble det brukt hann-griser, disse veide fra 28,0 kg til 33,9 kg, i gjennomsnitt (mean) 30,0 kg (SD +/- 2,1kg). Før forsøket fastet grisene over natten, men hadde fri tilgang på vann. Grisene ble premedisinerte med intramuskulær ketamin 20 mg/kg (Warner Lambert Nordic, Sverige) og atropin 1 mg (Nycomed Pharma, Norge). Anestesi ble induert med intravenøs pentobarbital natrium 10 mg/kg (Nycomed Pharma) og fentanyl 0,01 mg/kg (Pharmlink, Sverige), og vedlikeholdt i anestesi med kontinuerlig infusjon av pentobarbital natrium ( $4 \text{ mg kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$ ), fentanyl ( $0,02 \text{ mg kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$ ) og midazolam ( $0,3 \text{ mg kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$ ). Grisene ble trakeostomert, midtlinjelaparotomert og ventilert under hele forsøket med 60% oksygen. Grisene fikk intravenøs endotoxin (LPS, E. Coli serotype 0111; B4; Sigma, St Louis, MO, USA) oppløst i 0,9% NaCl. Endotoksinen ble gitt i 6 til 9 timer etter kirurgien (se fig 1) til man oppnådde en hyperdynamisk sepsis, basert på mer enn 20% reduksjon i SVR. Vi målte så  $TO$  (første måleperiode som er før betablokker) i løpet av 30 min med gjennomsnittet av tre

målinger. Deretter fikk grisene betablokker (Propranolol 2 mg/kg). Vi stoppet propranololinfusjonen hvis HR gikk ned med over 25% (gjennomsnittlig ble det brukt 50,6 ml). Etter ferdig propranolol-infusjon målte vi T1 (andre måleperiode som er etter betablokker) på samme måte som T0. For å måle blodgjennomstrømningen i a.renalis og a.femoralis dissekerte vi frem disse årene og satte på flow-prober.



**Figur 1.** Skjematisk modell over forsøket.

Innleggelse av urinkateter: Like over symfyse lagde vi et snitt med diatermi gjennom huden i saggitalplan ca 5 cm i kranial retning. Så snittet vi gjennom fettlaget, fascien, muskellaget (m.rectus abdominis) og peritoneum. Under peritoneum ligger blæra, like kaudalt for tarmene. Vi trakk fram blæra, og holdt fast på toppunktet med to pinsetter, med ca. 1 cm mellomrom. I dette mellomrommet snittet vi gjennom blæreveggen med enten diatermi eller saks, akkurat stort nok til å få inn urinkateteret. Urinkateteret førtes godt inn, og ballongen ble blåst opp. Vi knøt sammen lukkeråpningen i blæra med ligatur, blæra skyvdes tilbake til sin opprinnelige plass, og huden syddes så igjen. Urinkateteret ble tilkoblet en urinboks som

var i nivå under grisen, der vi jevnlig (én gang i timen unntatt i måleperiodene, der vi målte én gang i halvtimen) kunne avlese urinproduksjonen.

### **Prøvetakningsprosedyrer**

Urinen ble målt i 100 ml målekolbe under de 2 måleperiodene T0 og T1. Det er bare disse målinger som ble brukt til statistikkene, og derfor brukte vi målekolbe for ekstra nøyaktighet. For hver gris noterte vi også mengden urin i blæra ved 1.gangs tømning, samt timediurese under kirurgien og mens LPS pågikk. Dette målte vi i den vanlige urinboksen. Formel for utregning av timediurese: ant. ml urin x 60 / ant. minutter målt.

Tre urinprøver ble tatt for hver av de 2 måleperiodene, dvs til sammen 6 for hvert griseforsøk. Dette for å øke nøyaktigheten og sikkerheten. Etter dette overførte vi en del til 10 ml reagensrør som ble sentrifugert i 10 minutter på 4000 rpm ved 4 °C. Deretter pipetterte vi den sentrifugerte urinen over i 3 små kyvetter som ble dypfryst (-20 °C) øyeblikkelig. Vi merkte alle kyvettene med grisens nr, dato og måleperiode. Når alle griseforsøkene var ferdig analyserte vi prøvene for kreatinin ved klinisk kjemisk avdeling på UNN.

### **Prosedyrer for blodprøver**

10 min etter at grisen ble intubert trakk vi en arteriell blodgass. Dette gjorde vi for å vurdere grisens verdier av O<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>, pH, HCO<sub>3</sub> og base excess. Hvis verdiene var utenfor referanseområdet, justerte vi ventilasjonsvolumet på respiratoren. Minuttventilasjonen ble stilt slik at PaCO<sub>2</sub> lå mellom 4,5 og 5,5 kPa (34 – 41 mmHg). Blodprøvene ble trukket midt i periodene T0 og T1, som hver er på 30 min. Blodprøvene som er aktuelle i forbindelse med nyrefunksjonen og perifert vev ble trukket (samlet) fra: v.renalis, v.femoralis og en arteriell

prøve fra aorta descendens. For å få blodprøvetrekningen til å skje mest mulig på ett tidspunkt var minimum 2 personer med på dette.

### **Hemodynamikk-registrering**

MAP: Høyre a.femoralis ble fridissekert, og et væskefylt kateter ble puttet inn slik at spissen ble liggende i aorta descendens. Kateteret ble tilkoblet en trykkmåler hvor vi kontinuerlig kunne måle systolisk, diastolisk og meantrykk.

MPAP og CVP: Høyre v.jugularis externa ble fridissekert og et Swan-Ganz kateter ble satt inn med spissen plassert i pulmonalarterien (via høyre ventrikkel). Dette gjorde at vi kunne måle venetrykk og pulmonalarieretrykk.

CO: Swan Ganz-kateteret anvendtes også for å måle cardiac output. Dette gjøres vha termodilusjon, som er en form for temperaturfortynningsteknikk.

Puls: Pulsfrekvensen fikk vi fra EKG-apparat.

Måling av blodgjennomstrømning: Fra flow-prober (CardioMed CM-4000, Medi-Stim, Horten, Norge) over a.femoralis og a.renalis tilkoblet monitorer hadde vi hele tiden tilgang til blodgjennomstrømningsverdiene.

I hver av måleperiodene på 30 min, avleste vi alle verdier tre ganger og tok et gjennomsnitt av disse for å få den endelige verdien. CO skilte seg litt ut ved at vi brukte et gjennomsnitt av tre målinger for hver av de tre avlesningene, dvs til sammen 9 per måleperiode.

## Beregning av oksygenforbruk i nyre og perifert vev

O<sub>2</sub>-forbruket fant vi ved å regne ut differansen mellom O<sub>2</sub>-verdiene i blodprøvene tatt i aorta descendens og henholdsvis v.renalis og v.femoralis. Formelen fins på side 16 under formler.

Ut fra dette kan man beregne O<sub>2</sub>-forbruket i nyre og muskel.

### Formler

SVR (systemisk vaskulær resistanse): Når vi hadde verdier for MAP, CVP og CO regnet vi SVR ut ved formelen  $(MAP - CVP) \times 80 / CO$ .

Oksygeninnhold i blod (CaO<sub>2</sub>):  $CaO_2 = Hb \times SaO_2 \times 1,36 + PaO_2 \times 0,023$

Oksygentilbud til vevene (DO<sub>2</sub>):  $DO_2 \text{ (ml/min)} = CaO_2 \times CI$

(CI er cardiac output som er indeksregulert for grisens vekt)

Oksygen-forbruk: Den totale mengden O<sub>2</sub> som ble forbrukt av vevene pr minutt:

$VO_2 \text{ (ml/min/kg)} = 1,34 \times Hb \times (SaO_2 - SvO_2) \times CI$  (ser da bort fra løst O<sub>2</sub> i blod).

Creatinin-Clearance:  $[Urin-Creatinin] \times Diurese / [Serum-Creatinin]$

## STATISTIKK

For å se etter signifikante forskjeller på grisene før og etter betablokker, utførte vi en-utvalgs t-test, parvise sammenlikninger. Alle målinger som ble foretatt ble først lagt inn på et regneark i Microsoft Excel, og siden overført til et statistikkprogram i Microsoft Excel.

## RESULTATER

Dette ser vi fra tabell 1 fra T0 til T1: HR er signifikant redusert ( $p = 0,03$ ). MPAP viste også signifikant nedgang ( $p = 0,04$ ). De øvrige resultater ga ingen signifikante forskjeller ( $p > 0,05$ ).

**Tabell 1** Systemisk og regional hemodynamikk (n = 9)

	T0	T1	p-verdier
HR	119 ± 24	102 ± 13	0,03†
MAP	81 ± 6,4	78 ± 6,0	0,41
MPAP	28 ± 2,7	24 ± 2,6	0,04†
CVP	4,2 ± 1,1	4,1 ± 1,0	0,69
CO	4,5 ± 0,8	4,0 ± 0,6	0,13
SVR	1555 ± 315	1552 ± 222	0,99

Gjennomsnittsverdier ± SD, en-utvalgs t-test, parvise sammenlikninger,  $p < 0,05$  er signifikant

Dette ser vi av tabell 2 fra T0 til T1: Den totale systemiske tilførselen av oksygen ( $DO_2$ ) går signifikant ned ( $p = 0,03$ ) fra T0 til T1. Det er også en signifikant økning i forbruket av



oksygen i perifert vev ( $VO_2$ ) ( $p = 0,01$ ) samt i ekstraksjonsratio i perifert vev ( $p = 0,00$ ). De andre parametre viser ikke signifikante endringer fra T0 til T1 ( $p > 0,05$ ).

**Tabell 2** Renal- og femoralflow (som begge er indeksregulerte for vekt), tilførsel, forbruk, ekstraksjonsratio og kreatinin-clearance. ( $n = 9$  for alle unntatt  $VO_2$  renalis, der  $n=7$ )

	T0	T1	p-verdier
Renal flow (ml/kg/min)	$30 \pm 8,3$	$35 \pm 10,6$	0,18
Femoral flow (ml/kg/min)	$19 \pm 3,3$	$18 \pm 3,9$	0,29
$DO_2$ arteriell (l/kg/min)	$207 \pm 45$	$164 \pm 29$	0,03†
$VO_2$ femoralis (l/kg/min)	$29 \pm 9,3$	$45 \pm 10$	0,01†
$VO_2$ renalis (l/kg/min)	$25 \pm 6,4$	$26 \pm 9,6$	0,96
Ekstraksjonsratio vev (%)	$16 \pm 10$	$30 \pm 10$	0,00†
Ekstraksjonsratio nyre (%)	$13 \pm 2$	$17 \pm 9$	0,11
Kreatinin-clearance	$4588 \pm 1751$	$4356 \pm 1188$	0,61

Gjennomsnittsverdier  $\pm$  SD, en-utvalgs t-test, parvise sammenligninger,  $p < 0,05$  er signifikant

## DISKUSJON

Målsetningen i denne studien var å vurdere om betablokkere kunne ha virkninger på nyre og perifert vev hos septiske forsøksobjekter. Fra før betablokker (T0) til etter betablokker (T1) fant vi signifikante forskjeller i  $DO_2$ ,  $VO_2$  i perifert vev og ekstraksjonsratio i perifert vev.

Derimot fant vi ikke signifikante forskjeller i  $VO_2$  i nyre, kreatinin-clearance,

ekstraksjonsratio i nyre og heller ikke i blodgjennømsstrømmingene i verken nyre eller perifert vev.

Under sepsis hos mennesker kan pasientene få en hyperdynam tilstand (18). De kan også få en hypodynam tilstand, men som regel blir de hyperdynam først. Forsøksobjektene i vår studie er i hyperdynam fase i løpet av sepsisinduseringen, og derfor vil de observasjoner vi har gjort på gris kunne relateres til septiske pasienter.

Vi har målt over arterien og venen i nyre og perifert vev, og har dermed kunnet si noe om disse to organene: Vi målte blodgjennomstrømningen over a.femoralis og a.renalis og regnet dette representativt for å kunne si hvor mye blod som ble tilført disse to organene. Feilkilder i beregningene av blodgjennomstrømningen i perifert vev var at det er blodtilstrømning og tilbakestrømning via andre kar og kollateraler.  $O_2$ -forbruket fant vi som nevnt i oppgaveteksten ved å regne ut differansen mellom  $O_2$ -verdiene i blodprøvene tatt i aorta descendens og henholdsvis v.renalis og v.femoralis. Ut fra dette kunne man ved hjelp av en formel beregne  $O_2$ -forbruket i nyre og muskel.

Det er bemerkelsesverdig at så store mengder betablokker (50,6 mg,  $\pm$  18,8 mg) i en hyperdynam septisk gris ikke ga signifikant lavere MAP og CO. Heller ingen endring i SVR. Dette er tidligere vist hos brannskadede pasienter (15).

I vårt forsøk så vi blant annet på blodgjennomstrømningen i nyrene hos de septiske forsøksobjektene. Ravikant og Lucas (19) forsket på hyperdynamisk sepsis, og fant at den globale blodgjennomstrømningen i nyrene økte under sepsis. Brenner (20) målte blodgjennomstrømningen med termodilusjonsteknikk på 8 kritisk syke pasienter. Disse pasientene med sepsis utviklet akutt renal dysfunksjon på tross av normale verdier på blodgjennomstrømningen. Det er altså store variasjoner i de studiene som er blitt gjort, da noen viser økt, normal eller lavere blodgjennomstrømning til nyrene. Flere forfattere påpeker

at variasjonene kan skyldes bruk av forskjellige dyremodeller og forskjellige måter å måle blodgjennomstrømning på. I vårt forsøk fant vi ut at det ikke var noen signifikant endring av blodgjennomstrømningen i nyrene fra før betablokker til etter betablokker. Det ser altså ut til at de vasokonstriktoriske mekanismene (f.eks ET-1 som nevnt under bakgrunn på side 9) i nyrene ikke lar seg påvirke av betablokkere i vårt forsøk.

De første kliniske symptomer på akutt nyresvikt er nedsatt urinproduksjon samt økning i kreatinin og urea. Vi har målt kreatinin og beregnet kreatinin-clearance før og etter at betablokker ble gitt, og det viste seg å ikke være signifikante forskjeller. Kreatinin-clearance kan brukes som et estimat for glomerulær filtrasjonshastighet, og dette kan bety at nyrefunksjonen var uendret hos våre forsøksobjekter. Vi kan imidlertid ikke uttale oss om akutt renal dysfunksjon i dette forsøket, pga dets rammer, blant annet for kort tid til forsøkene. ARF er en viktig komplikasjon ved sepsis. Det ser ut til at komplikasjonene til ARF kommer uavhengig av blodgjennomstrømningshastigheten av nyrene (21). Nyrene ser ut til å favorisere blodgjennomstrømningen til enkelte deler av nyrene selv om det er adekvat blodtilførsel ved sepsis (21) (22). Det ser altså ut som om det er flere faktorer som spiller inn ved utvikling av ARF, som inflammatoriske mediatorer, inkludert cytokiner og vasoaktive mediatorer (8).

Heemskerk (8) forsket på  $O_2$ -forbruk hos rotter. Han fant ut at  $O_2$ -forbruket i nyrene var uendret hos endotoksiske rotter selv om tilførselen var lavere. Han så også en økning i  $O_2$ -ekstraksjonen. Dette står i kontrast til andre dyremodeller, blant annet Gullichsen's hundemodell fra 1991. Gullichsen (22) fant lavere  $O_2$ -forbruk i nyrene etter endotoksintilførsel hos hunder. Dette viste seg som økt venøs  $PO_2$  i nyrene, og han foreslo at denne økningen skyldtes at både blodgjennomstrømningen og  $O_2$ -tilførselen var økt til medulla, men redusert til cortex. Ifølge Gullichsen er det ingenting som tyder på at det fins

anatomiske arteriovenøse shunter i nyrene som kunne forklare den økte  $PO_2$  i det venøse blodet i nyrene. Artikkelen er riktignok skrevet i 1991, men vi har ikke funnet nyere studier om dette. Det vi så i forsøket, er at det ikke var noen signifikant forskjell i forbruket av oksygen i nyre fra før betablokker (T0) til etter betablokker (T1). Vi fant heller ingen signifikant forskjell i  $O_2$ -ekstraksjonen fra før betablokker (T0) til etter betablokker (T1). Betablokker så altså ikke ut til å ha noen effekt på nyrene.

Hvis man finner forholdet mellom forbruk og tilførsel i nyrene, ser man at det ikke er noen forskjell mellom de to tidspunktene.  $VO_2$ -renalis /  $DO_2$ -renalis i T0 sammenlignet med T1 gir en ratio på 1,0. Andre studier på sepsis viser store variasjoner, både i forbruk, tilførsel og renalflow (8). I vårt forsøk ser det ikke ut som om betablokker har noen signifikant effekt.

Boekstegers (11) foreslo at vevshypoksi var en sentral årsak til organdysfunksjon og mortalitet hos pasienter med sepsis. Han målte  $PO_2$  (partiell trykk) i muskelvev med et væskefylt kateter tilkoblet en transducer. Pasientene med sepsis ble sammenlignet med andre tilstander, og de med sepsis hadde økt  $PO_2$  i musklene i forhold til de andre. Han mente at dette kunne skyldes at  $VO_2$  var lavere hos pasientene med sepsis, men hadde ingen sikre data på dette. Samsel (23) sammenlignet  $O_2$ -ekstraksjon på septiske hunder med kontroller. Han fant ut at endotoksinadministrasjon ikke påvirket  $O_2$ -ekstraksjonen. Vårt studie viser at  $VO_2$  øker signifikant ( $p < 0,05$ ) etter betablokker. Musklene øker  $O_2$ -tilførselen som en respons på det økte  $O_2$ -behovet da de ikke klarer å nyttiggjøre seg av det  $O_2$  som fins i arterien (6) samtidig som  $O_2$  i venøst blod øker. Vi fant en signifikant ( $p < 0,05$ ) økning i  $O_2$ -ekstraksjonsforholdet fra T0 til T1. Kan betablokkere ha den egenskap at de stimulerer de mekanismene som bedrer perforasjonen i muskler?

Hvis man finner forholdet mellom forbruk og tilførsel ser man tydelige endringer fra T0 til T1.  $VO_2$ -femoralis /  $DO_2$ -femoralis i T0 sammenlignet med T2 gir en ratio på 2,0. Forbruket av oksygen i perifert vev i forhold til tilførselen er altså dobbelt så stort i T1 i forhold til T0. I tidligere studier er det vist at  $O_2$ -tilførsel øker ved sepsis, mens forbruket reduseres (11). Betablokkere synes altså i vårt forsøk å ha motsatt effekt i forhold til sepsis, med reduisert tilførsel og økt forbruk i perifert vev.

## LITTERATURLISTE

1. Deitch EA, Vincent JL, Windstor A: Sepsis and multiple organ dysfunction. W.B Saunders, 2002.
2. Norsk elektronisk legehåndbok (NEL), [www.nhi.no file:///X:/programs/nel/Norsk Helse Informatikk\dok\document\docu1795.htm](http://www.nhi.no/file:///X:/programs/nel/Norsk%20Helse%20Informatikk/dok/document/docu1795.htm)
3. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M: The Epidemiology of sepsis in the united states from 1979 through 2000. N Engl J Med 2003; 348: 1546-54.
4. Garcia-Fernandez N, Montes R, Purroy A, Rocha E: Hemostatic disturbances in patients with systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and associated acute renal failure (ARF). Thromb Res 2000; 100:19-25.
5. Matot I, Sprung C: Definition of sepsis. Intensive Care Med 2001; 27:3-9.
6. Bauer PR: Microvascular responses to sepsis: clinical significance. Pathophys. 2002; 8(3): 141-148.
7. Kumar V, Cotran RS, Robbins: Basic pathology, WB Saunders company, 1997.

8. Thijs A, Thijs LG: Pathogenesis of renal failure in sepsis. *Kidney Int.* 1998; 53 (66): 34-37.
9. Morgan EG, Mikhail MS jr: *Clinical Anesthesiology.* Appleton and Lange, 2001.
10. Heemskerk AEJ, Huisman E, van Lambalgen AA, van den Bos GC, Hennekes M, Thijs LG, Tangelder GJ. Renal function and oxygen consumption during bacteraemia and endotoxaemia in rats. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 1586-1594
11. Boekstegers P, Weidenhofer S, Kapsner T, Werdan K: Skeletal-muscle partial-pressure of oxygen in patients with sepsis. *Crit Care Med* 1994; 22 (4): 640-650.
12. Mangano DT, Layug EL, Wallace A., Tateo I: Effect of atenolol on mortality and cardiovascular morbidity after noncardiac surgery. Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. *N Engl J Med* 1996; 335(23):1713-1720.
13. Zaugg M, Schaub MC, Pasch T, Spahn DR: Modulation of betaadrenergic receptor subtype activities in perioperative medicine: mechanisms and sites of action. *Br J Anaesth* 2002; 88(1):101-123.
14. Baron PW, Barrow RE, Pierre EJ, Herndon DN: Prolonged use of propranolol safely decreases cardiac work in burned children. *J Burn Care Rehabil* 1997; 18(3): 223-227.
15. Herndon DN, Barrow RE, Rutan TC, Minfee P, Jahoor F, Wolfe PR:  
Effect of propranolol administration on hemodynamic and metabolic responses of burned pediatric patients. *Ann Surg* 1988; 208(4): 484-492.
16. Wolf RR, Herndon DN, Jahoor F, Miyoshi H: Effect of severe burn injury on substrate cycling by glucose and fatty acids. *N Engl J Med* 1987; 317(7): 403-408.
17. Herndon DN, Hart DW, Wolf SE, Chinkes DL, Wolfe RR: Reversal of catabolism by beta-blockade after severe burns. *N Engl J Med* 2001; 345(17):1223-1229.
18. Wan L, Bellomo R, Di Giantomasso D, Ronco C: The pathogenesis of septic acute renal failure. *Curr Opin Crit Care* 2003; 9:496-502.

19. Ravikant Y, Lucas TE: Renal blood flow distribution in septic hyperdynamic pigs. *J Surg Res* 1977; 22: 294-298.
20. Brenner M, Schaer GL, Mallory DL: Detection of renal blood flow abnormalities in septic and critically ill patients using a newly designed indwelling thermodilution renal vein catheter. *Chest* 1990; 98: 170-179.
21. Groeneveld ABJ: Pathogenesis of acute renal failure during sepsis. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9:47-51.
22. Gulichsen E: Renal perfusion and metabolism in experimental endotoxin shock. *Acta chir scand suppl* 1991; 560:7-31.
23. Samsel RW, Nelson DP, Sanders WM, Wood LDH, Schumacker PT: Effect of endotoxin on systemic and skeletal muscle O<sub>2</sub> extraction. *J Appl Physiol.* 1988; 65(3): 1377-1382.