

Detection of renal dysfunction during and after anaesthesia and surgery – evaluation of the influence of inorganic fluoride, ketorolac and clonidine

Merja Laisalmi

Helsingin yliopisto 16.12.2006

Vastaväittäjä dosentti Kai Kiviluoma, Oulun yliopisto

Anestesiassa käytetyt lääkkeet ja kirurgiset toimenpiteet vaikuttavat munuaisiin ja munuaistoimintaan. Kliinisessä käytössä olevat munuaistoiminnan ja -vaurion mittarit, kuten seerumin kreatiniini ja urea ovat epäherkkiä. Niitä käytettäessä vähäiset muutokset munuaistoiminnassa jäävät huomaamatta^{1,2}. Herkkiä ja nopeasti reagoivia munuaistoiminnan ja -vaurion merkkiaineita on useita, mutta niiden käytökelpoisuus anestesian ja kirurgian aikana on selvittämättä.

Väitöskirjatyössäni mittasin munuaisten toimintaa ja vauriota herkillä verenkiertoon ja virtsaan vapautuvilla merkkiaineilla (kuva 1). Tutkimus toteutettiin kolmessa vaiheessa, ja siihen osallistui yhteensä 143 potilasta. 75 potilaalle tehtiin perinteinen avoleikkaus, ja 68 potilaan leikkaus tehtiin tähystysmenetelmällä.

Tutkimuksessa mukana olleille potilaille ei kehittynyt munuaisten vajaatoimintaa ja havaitut muutokset munuaisissa ja niiden toiminnassa olivat lieviä ja ohimeneviä.

Ensimmäinen vaihe

Väitöskirjan ensimmäisessä vaiheessa selvitin sevofluraanianestesian ja ketorolaakin yhteiskäytön munuaisvaikutuksia rintaleikkauspotilailla. Haihtuvien anestesiakaasujen, kuten sevofluraanin ja enfluraanin hajotessa niistä vapautuu epäorgaanista fluoridia^{3,4}. Fluoridin oli aiemmin todettu ole-

van munuaisille haitallista veripitoisuudella joka ylittää 50 $\mu\text{mol l}^{-1}$ ⁽⁵⁾. Leikkauskivun hoidossa käytetään yleisesti laskimoon annettavia tulehduskipulääkkeitä, kuten ketorolaakkia. Tulehduskipulääkkeiden haittavaikutuksena voi kehittyä munuaisten vajaatoiminta. Riski on suurin niillä potilaille, jotka kärsivät nestehukasta ja/tai matalasta verenpaineesta, koska näissä tiloissa munuaisten verenkierto vähenee⁶. Munuaisten toimintaa ja vauriota mitattiin herkkien biologisten merkkiaineiden avulla.

Munuaisten proksimaalisen tubuluksen vaurion merkinä N-asetyyli- β -D-glukosaminidaasin (NAG) ja glutationi transferaasi- α :n (GST- α) erityy virtsaan lisääntyi sevofluraanianestesian aikana. Potilaille annettu ketorolaakki näytti voimistavan proksimaalisen tubuluksen vauriota⁷. Glomerulusten toiminta säilyi muuttumattomana, eikä distaalissa tubuluksessa todettu vauriota⁸.

Toinen vaihe

Väitöskirjan toisessa vaiheessa tutkin klonidiinin vaikutuksia munuaisten toimintaan laparoskopisen sappileikkauksen aikana. Tähystystekniikalla suoritettua sappileikkauksessa vatsaonteloon johdettu hiilidioksidi ja tämän seurauksena kohonnut vatsaontelon sisäinen paine voivat aiheuttaa proksimaalisen tubuluksen vaurioita ja vähentää virtsaneritystä⁹. Verenpaineelääke klonidiini lisää virtsaneritystä leikkauksen aikana¹⁰, tehostaa aneste-

sia-aineiden vaikutusta¹¹ ja vähentää leikkauksen aikaisia verenpaineen ja sykkeen muutoksia¹².

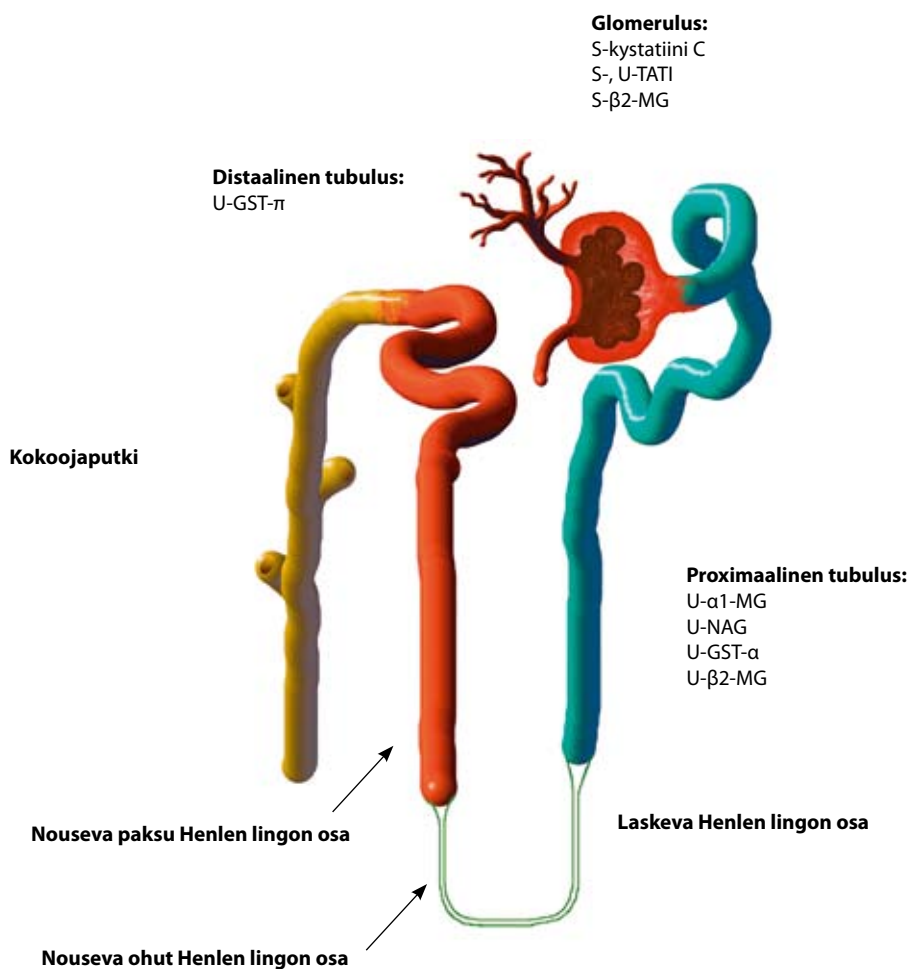
Tutkimuksessani klonidiini vähensi reniinin eritystä ja ylläpiti virtsaneritystä sappileikkauksen aikana. Klonidiinin anto vaikeutti vatsaontelon paineistuksen aikana potilaille kehittyvää ohimenevää munuaisten proksimaalisten tubulusten vauriota. Vaurion merkinä klonidiinia saaneilla potilailla virtsan NAG:n pitoisuus nousi enemmän kuin lumeryhmässä¹³.

Kolmas vaihe

Tutkimuksen kolmannessa vaiheessa selvitetiin tupakoinnin vaikutusta enfluraanin ja sevofluraanin aineenvaihdunnassa vapautuvan epäorgaanisen fluoridin määrään ja vapautuneen fluo-

ridin vaikutuksia munuaisiin. Tupakoinnin tiedetään vaikuttavan lääkkeiden aineenvaihduntaan¹⁴. Tupakansavu voi joko lisätä tai vähentää anestesia-aineista vapautuvien aineenvaihduntatuotteiden, kuten epäorgaanisen fluoridin määrää.

Tässä tutkimuksessa tupakointi lisäsi enfluraanin aineenvaihduntaa ja siitä vapautuvan epäorgaanisen fluoridin määrää. Verenkiertoon vapautuneella fluoridilla ei ollut kuitenkaan haitallisia munuaisvaikutuksia¹⁵. Sevofluraanin aineenvaihduntaan tupakoinnilla ei ollut vaikutusta, mutta sevofluraanianestesiassa vapautuvan epäorgaanisen fluoridin seerumipitoisuuden ylitettyä arvon $40 \mu\text{mol l}^{-1}$ ja seerumin fluoridipitoisuus-aika -kuvaajan alle jäävä pinta-ala (AUCF_{0-24}) arvon $500 \mu\text{mol h l}^{-1}$ glomerulusten toiminta heikkeni ja proksimaalisessa tubuluksessa todettiin vähäi-



Kuva 1. Munuaisen kuorikerroksen nefroni. Oheisessa kuvassa on merkitty väitöskirjassa käytetyt munuaisten toiminnan ja vaurion biologisten merkkiaineiden vapautumiskohdat. NAG = N-asetyyli-β-D-glucosaminidaasi, S = Seerumi, TATI = Tumor associated trypsin inhibitor, U = Virtsa, α1-MG = α1-mikroglobuliini, GST-α = Glutationi transferaasi-α, GST-π = Glutationi transferaasi-π, β2-MG = β2-mikroglobuliini, Kystatiini C.

nen vaurio. Havaittu fluoridin seerumipitoisuuden munuaistoksisuuden raja-arvo $40 \mu\text{mol l}^{-1}$ on siis matalampi kuin aiemmin kirjallisuudessa julkaistu $50 \mu\text{mol l}^{-1}$ (16).

Vaikka anestesia, kirurgia ja käytetyt lääkkeet aiheuttivat muutoksia sekä munuaisiin että munuaistoimintaan, havaitut muutokset olivat vähäisiä ja ohimeneviä. Kenellekään tutkimuksessa mukana olleista 143 potilaasta ei kehittynyt kliinistä munuaisten vajaatoimintaa.

Johtopäätökset

Yhteenvedona voidaan todeta, että ketorolaakki aiheuttaa lievän ja ohimenevän proksimaalisen tubuluksen vaurion jos sitä annetaan sevofluraani-anestesian yhteydessä. Klonidiini vähentää reniinin eritystä ja ylläpitää virtsaneritystä, mutta vaikeuttaa laparoskooppisen sappileikkauksen aikana ilmenevää vähäistä proksimaalisen tubuluksen vauriota. Tupakointi lisää enfluraanin, mutta ei sevofluraanin aineenvaihduntaa. Epäorgaanisen fluoridin glomerulustoiminnalle haitallinen seerumipitoisuuden raja-arvo on $40 \mu\text{mol l}^{-1}$.

Tutkimuksessa käytettyjen uusien herkkien munuaistoiminnan ja -vaurion merkkiaineiden vertailuarvot on määritetty terveiltä koehenkilöiltä. Tässä tutkimuksessa mukana olleilla leikkauspotilailla näiden herkkien merkkiaineiden vapautuminen virtsaan oli yleistä ja useilla potilailla arvot olivat korkeampia kuin koehenkilöillä mitatut korkeimmat pitoisuudet. Tämän takia näiden herkkien munuaisvaurion ja -toiminnan merkkiaineiden vertailuarvot tulisi määrittää myös kirurgisilla potilailla.

Kiitokset

Lämmin kiitos väitöskirjatyössä mukana olleille ja minua muistaneille. □

Viitteet

1. Kellen M, Aronson S, Roizen MF, Barnard J, Thisted RA. Predictive and diagnostic tests of renal failure: a review. *Anesth Analg* 1994; 78: 134–142
2. Star RA. Treatment of acute renal failure. *Kidney Int* 1998; 54: 1817–31
3. Kharasch ED, Thummel KE, Mautz D, Bosse S. Clinical enflurane metabolism by cytochrome P450 2E1. *Clin Pharmacol Ther* 1994; 55: 434–40
4. Kharasch ED. Biotransformation of sevoflurane. *Anesth Analg* 1995; 81: 275–385
5. Mazze RI. Methoxyflurane nephropathy. *Environ Health Perspect* 1976; 15: 111–9
6. Delmas PD. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and renal function. *Br J Rheumatol* 1995; 34: 25–8
7. Laisalmi M, Eriksson H, Koivusalo A-M, Pere P, ym. Ketorolac is not nephrotoxic in connection with sevoflurane anesthesia in patients undergoing breast surgery. *Anesth Analg* 2001; 92: 1058–1068
8. Laisalmi M, Teppo A-M, Koivusalo A-M, ym. Effect of ketorolac and sevoflurane anesthesia on renal glomerular and tubular function. *Anesth Analg* 2001; 93: 1210–1213
9. Koivusalo A-M. Effects of carbon dioxide pneumoperitoneum on laparoscopic cholecystectomy. Academic dissertation 1997. University of Helsinki
10. Kaukinen S, Pyykkö K. The potentiation of halothane anaesthesia by clonidine. *Acta Anaesthesiol Scand* 1979; 23:107–11
11. Hamaya Y, Nishikawa T, Dohi S. Diuretic effect of clonidine during isoflurane, nitrous oxide, and oxygen anesthesia. *Anesthesiology* 1994; 81: 811–19
12. Joris JL, Chiche JD, Canivet JL, ym. Hemodynamic changes induced by laparoscopy and their endocrine correlates: effects of clonidine. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 1389–1396
13. Laisalmi M, Koivusalo A-M, Valta P, ym. Clonidine provides opioid-sparing effect, stable hemodynamics, and renal integrity during laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc* 2001; 15: 1331–1335
14. Zevin S, Benowitz NL. Drug interactions with tobacco smoking. An update. *Clin Pharmacokinet* 1999; 36: 425–38
15. Laisalmi M, Soikkeli A, Kokki H, ym. Fluoride metabolism in smokers and non-smokers following enflurane anaesthesia. *Br J Anaesth* 2003; 91: 800–804
16. Laisalmi M, Soikkeli A, Kokki H, ym. Effects of cigarette smoking on serum fluoride concentrations and renal function markers after sevoflurane anaesthesia. *Acta Anaesth Scand* 2006; 50: 982–987

Merja Laisalmi
el, LT

Kuopion yliopistollinen sairaala
Anestesiologian ja tehohoidon klinikka
Operatiiviset tukipalvelut ja tehohoito