



# väitös

## Seija Sipola

LT, erikoislääkäri

OYS, Anestesiologian ja tehohoidon vastuualue

seija.sipola[a]ppshp.fi

# LEIKKAUKSELLA HOIDETTUIEN TEHOHOITOPOTILAIDEN KOLIITTI: KLIININEN JA HISTOLOGINEN TUTKIMUS

## Seija Sipola

Oulun yliopisto 11.4.2014

### Vastaväittäjä

dosentti Marja Hynninen, Helsingin yliopisto

### Esitarkastajat

dosentti Minna Tallgren, Turun yliopisto

dosentti Petri Aitola, Tampereen yliopisto

► Leikkaukseen johtavaa tehohoitopotilaan koliittia esiintyy esimerkiksi sydän- ja verisuonileikkauksen jälkeen, yleistyneessä tulehdusreaktiassa sekä *Clostridium difficile*-infektiossa. Tehohoitopotilaan koliitti voi olla merkittävä tekijä monielinvauriassa. Se voi myös vaikuttaa potilaan mortaliteettiin ja ennusteeseen (1). Optimaalisesta tehohoidosta huolimatta tehohoitopotilaan koliitti voi johtaa koko paksusuolen poistoleikkaukseen. Euroopan tehohoitoyhdistyksen abdominaalisten

ongelmien työryhmä (the Working Group on Abdominal Problems of the European Society of Intensive Care) kehitti vuonna 2012 neliluokkaisen ohjeistuksen kuvaamaan gastrointestinaalisen taudinkuvan vaikeusastetta. Suosituksen tavoitteena on helpottaa potilaiden abdominaalisten ongelmien tunnistamista ja luokitukseen pohjautuen antaa myös tutkimus- ja hoitosuosituksia (2). Aikaisemmissa tutkimuksissa on todettu suoliston olevan osa sepsiksen patofysiologiaa (3). Toisaalta on myös

esitetty teoria, jossa suoliston epiteeli, immunologiset mekanismit ja endogeeniset bakteriologiset tekijät muodostavat kokonaisuuden, jonka toiminta vaikuttaa kriittisen sairauden puhkeamiseen ja taudinkulkuun (4). Kolektomiaan johtava tehohoitopotilaan koliitti edustaa kuitenkin suhteellisen harvinaista tehohoidon tautitilaa (OYS:ssa alle 1 %), jossa suoliston epiteelin patofysiologia, potilaan kliininen taudinkuva ja kirurgisen hoidon vaikutus muodostavat potilaan ennusteeseen vaikuttavan kokonaisuuden.

### Tavoitteet

Takautuvasti kerätyn tutkimuksen tavoitteena oli selvittää vuosina 2000–2009 OYS:n päivystysteho-osastolla leikkauksella hoidettujen potilaiden koliitin kliininen taudinkuva, kirurgisen hoidon vaikutus elinvaurioihin, ennuste ja histologiset sekä immunohistologiset löydökset.

### Aineisto ja menetelmät

Osatöissä I ja II tutkimuksen aineisto koostui 77 tehohoitopotilaasta, joilta paksusuoli oli jouduttu koliitin vuoksi poistamaan. Koliittiin johtaneet syyt olivat sydän- ja verisuonileikkauksen

### Väitöskirja ja osatyöt

Colectomy in an ICU patient population: clinical and histological evaluation 2014  
<http://urn.fi/urn:isbn:9789526203706>

I Sipola, Syrjälä H, Koivukangas V, Laurila JJ, Ohtonen P, Saarnio J, Ala-Kokko TI. Colectomy in intensive care patients: operative findings and outcome. *World J Surg* 2013; 37: 333-8.

II Sipola S, Syrjälä H, Koivukangas V, Laurila JJ, Ohtonen P, Saarnio J, Ala-Kokko TI. Impact of preoperative organ failures on survival in intensive care unit patients with colectomy. *World J Surg* 2013; 37: 1647-6.

III Sipola S, Ala-Kokko TI, Laurila JJ, Vakkala M, Ohtonen P, Saarnio J, Karttunen TJ\*, Syrjälä H\*. Histological damage of colonic epithelium is associated with clinical severity and outcome in colectomized critically ill patients. *World J Surg* 2014; 38: 1211-6.

IV Sipola S, Ala-Kokko TI, Laurila JJ, Saarnio J, Ohtonen P, Syrjälä H\*, Karttunen T\*. Expression of Toll-like receptors, hypoxia inducible factor, tight junction proteins, apoptosis and regeneration in severe colitis among critically ill colectomized patients. Lähetetty julkaistavaksi.

jälkeen ilmenevä iskeeminen koliitti (27 % potilasta), sepsiksen yhteydessä todettu koliitti (40 %) sekä *Clostridium difficile* -koliitti (32 %). Osatöissä III ja IV leikkauksella hoidettujen potilaiden histopatologisia ja immunohistologisia löydöksiä verrattiin suolinäytteisiin, jotka oli otettu paksusuolisyöpäleikkausten yhteydessä. Uudelleen suoritettu systemaattinen kudoksenäytetutkimus koostui 50 potilaan näytteistä, joita verrattiin kontrollinäytteisiin. Tutkittuja kudoksenäytteitä oli yhteensä 362, jotka edustivat koko paksusuolen aluetta (III). Lisäselvityksissä 39 potilaan koliitin vaikeusastetta selvitettiin tutkimalla immunohistokemiallisesti solujen välistä läpäisevyyttä, luontaisen tulehdusvasteen syntyä, hallitun solukuoleman esiintymistä sekä iskemia-reperfuusiovauriota ja solujen uudistumista kuvaavien tekijöiden ilmentymistä eri tautitiloissa (IV).

#### Tulokset

OYS:n päivystysteho-osaston vuosittainen leikkaushoitoa edellyttävän koliitin vuosittainen ilmaantuvuus oli 0,08 % – 0,4 %. Tutkimuspotilaiden keski-ikä oli 67 vuotta, tulovaiheen APACHE II -pisteet olivat yli 25 ja SOFA -pisteet yli 9,0. Potilaista 60 %:lla todettiin monielinvaurio ja vuoden kulutta heistä oli elossa 38 % (I).

Tutkimuspotilailla leikkausta edeltävä kohonnut valtimoveren laktaattipitoisuus, kasvava verenpainetta tukevan noradrenaliinin tarve sekä alentunut tajunnantaso olivat yhteydessä potilaiden kuolleisuuteen (II).

Poistetun paksusuolen kudoksenäytteissä oli havaittavissa nekroosia yli puolella potilaista, erityisesti septisessä ja iskeemisessä koliitissa. Histopatologiset muutokset ulottuivat kaikkiin paksusuolen kerroksiin ja olivat samankaltaisia eri koliiteissa. Epiteelivaurion laajuus oli yhteydessä elintoimintahäiriöiden vaikeusasteeseen ja kuolleisuuteen. Tutkimuksemme potilailla oli koko paksusuolen vaurioittama koliitti, johon liittyi 56 %:n kuolleisuus (III).

Koliittipotilailla oli tulehdusvastetta kuvaavan Tollin kaltaisen reseptori 9:n, hallittua solukuolemaa

kuvaavan M30:n ja solujen uudistumista kuvaavan Ki-67 värjäytyvyys voimakkaampi kuin ei-koliittipotilailla. Myös muutokset tiivisliitoksissa liittyivät suoliston tulehdusvasteeseen (IV).

#### Pohdinta

Aikaisemmissa tutkimuksissa leikkaushoitoa edellyttävän koliitin vuosittainen ilmaantuvuus tehohoitopotilaalla vaihteli suuresti ollen sydänleikkauksen jälkeen 0,8-3,7 % (5) ja *Clostridium difficile* -infektiossa 20 % (6). Erään tutkimuksen perusteella septiseen sokkiin liittyvä intra-abdominaalinen syy oli 64 %:lla tehohoitopotilaista, joista 67 % vaati päivystyslaparotomiaa (7). Yli 65-vuotiailla septiseen sokkiin liittyvä intra-abdominaalisen focus oli 52 %:lla potilaista, kun vastaavasti alle 65-vuotiaista potilaista 36 %:lla oli intra-abdominaalinen focus (8).

Tutkimustuloksemme vastasivat hyvin aikaisemmin raportoituja tutkimustuloksia. Aikaisemmissa tutkimuksissa on myös todettu paksusuolen poistoleikkausta edeltävän kohonneen valtimoveren laktaattipitoisuuden ennustavan potilaan kuolleisuutta. Eräässä 177 iskeemistä koliittia sairastavassa potilasryhmässä valtimoveren preoperatiivinen laktaattipitoisuus oli tilastollisesti

merkittävästi alempi eloon jääneillä kuin kuolleilla 1,5 vs. 3,7 mmol/L ( $P = 0,0001$ ) (9). Myös fulminantissa *Clostridium difficile* -infektiossa valtimoveren laktaattipitoisuus > 5,0 mmol/L on raportoitu ennustavan potilaan kuolleisuutta (10).

*Clostridium difficileä* sairastavilla potilailla noradrenaliinitarpeen on raportoitu tilastollisesti merkittävästi ennustavan potilaan kuolleisuutta (11). Eräässä aikaisemmassa tutkimuksessa todettiin preoperatiivisen kasvavan noradrenaliinin tarpeen liittyvän iskeemistä koliittia sairastavien potilaiden tautitilaan (9).

Neurologinen elintoimintahäiriö on kuvattu kolektomoiduilla fulminantia *Clostridium difficile* -infektiota sairastavilla potilailla olevan yhteydessä potilaan kuolleisuuteen (11). Tutkimustulokset vastasivat aikaisemmissa tutkimuksissa raportoituja tuloksia ja tutkimustuloksemme tukee ajatusta, että leikkausta edeltävä kohonnut valtimoveren laktaattipitoisuus ja kasvava verenpainetta tukevan noradrenaliinin tarve voivat ennakoita leikkaushoidon tarvetta.

Aikaisemmassa kirjallisuudessa konservatiivisesti hoidetussa iskeemistä koliittia sairastavassa potilas- materiaalissa vain 7,3 %:lla potilaista oli koko paksusuolen kattava sairaus, johon liittyi 22 %:n kuolleisuus (12). >>



Vasemmalta vastaväittäjä Marja Hynninen, kustos Tero Ala-Kokko ja väittelijä Seija Sipola.

Elintoimintahäiriöiden vaikeusasteen ja histologisten löydösten merkitystä ei aikaisemmassa kirjallisuudessa ole raportoitu, joten havaintomme ovat uusia. Näin ollen jatkotutkimuksia tarvitaan selventämään ja varmentamaan havaintojamme.

Aikaisemmissa suolistotulehduksia koskevissa tutkimuksissa koepalanäytteissä on raportoitu Tollin kaltaisten reseptorien (TLR 2,4,5,8, ja 9) liittyvän suoliston tulehduksen vaikeusasteeseen ja taudin aktiivisuuteen (13,14). Kroonisissa tulehduksellisissa suolistosairauksissa on raportoitu Claudiini 2-tiivisliitosmuutoksia, jotka liittyvät taudin aktiviteettiin (15). Immunohistokemiallisten tutkimustulostemme perusteella voimme todeta, että tehohoitopotilaan koliitissa aktivoituu synnynnäinen puolustuksemme ja että muutokset tiiviissä liitoksissa liittyvät mukoosan läpäisevyyteen. Jatkotutkimuksia tarvitaan patofysiologisten mekanismien selvittämiseksi.

### Johtopäätökset

Leikkaushoitoon johtava tehohoitopotilaan koliitti on harvinainen ja siihen liittyy suuri kuolleisuus. Leikkaushoidon tarve ja ajankohdan arviointi ovat haasteellisia. Leikkaushoitoa edeltää valtimoveren laktaattitason nousu ja kasvava noradrenaliinin tarve. Histopatologiset muutokset ovat pääosin samankaltaisia eri tautitilojen leikkaushoitoon johtavissa koliiteissa. Histologiset muutokset ovat yhteydessä potilaan elintoimintahäiriöiden vaikeusasteeseen ja kuolleisuuteen. Immunohistokemiallisissa värjäyksissä todetut löydökset ovat samankaltaisia kuin on aikaisemmin kuvattu vaikeissa tulehduksellisissa suolistosairauksissa. ■

### Viitteet

1. Rombeau JL, Takala J. Summary of round table conference: gut dysfunction in critical illness. *Intensive Care Med* 1997; 23: 476-9.
2. Reintam Blaser A, Malbrain ML, Starkopf J, ym. Gastrointestinal function in intensive care patients: terminology, definitions and management. Recommendations of the ESICM Working Group on Abdominal Problems. *Intensive Care Med* 2012; 38: 384-94.
3. Deitch EA. Bacterial translocation or lymphatic drainage of toxic products from the gut: what is important in human beings? *Surgery* 2002; 131: 241-4.
4. Clark JA, Coopersmith CM. Intestinal crosstalk: a new paradigm for understanding the gut as the "motor" of critical illness. *Shock* 2007; 28: 384-93.
5. Musleh GS, Patel NC, Grayson AD, ym. Off-pump coronary artery bypass surgery does not reduce gastrointestinal complications. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003; 23: 170-4.
6. Byrn JC, Maun DC, Gingold DS, ym. Predictors of Mortality After Colectomy for Fulminant *Clostridium difficile* Colitis. *Arch Surg* 2008; 143: 150-4.
7. Moore LJ, McKinley BA, Turner KL, ym. The epidemiology of sepsis in general surgery patients. *J Trauma* 2011; 70: 672-80.
8. Carbajal-Guerrero J, Cayuela-Dominguez A, Fernández-García E, ym. Epidemiology and longterm outcome of sepsis in elderly people. *Med Intensiva* 2014; 38: 21-32.
9. Reissfelder C, Sweiti H, Antolovic D, ym. Ischemic colitis: who will survive? *Surgery* 2011; 149: 585-92.
10. Lamontagne F, Labbe AC, Haeck O, ym. Impact of emergency colectomy on survival of patients with fulminant *Clostridium difficile* colitis during an epidemic caused by a hypervirulent strain. *Ann Surg* 2007; 245: 267-72.
11. Byrn JC, Maun DC, Gingold DS, ym. Predictors of Mortality After Colectomy for Fulminant *Clostridium difficile* Colitis. *Arch Surg* 2008; 143: 150-4.
12. Brandt LJ, Feuerstadt P, Blaszkia MC. Anatomic patterns, patient characteristics, and clinical outcomes in ischemic colitis: a study of 313 cases supported by histology. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 2245-52.
13. Kucharzik T, Walsh SV, Chen J, ym. Neutrophil transmigration in inflammatory bowel disease is associated with differential expression of epithelial intercellular junction proteins. *Am J Pathol* 2001; 159: 2001-9.
14. Yoshiya K, Lapchak PH, Thai TH, ym. Depletion of gut commensal bacteria attenuates intestinal ischemia/reperfusion injury. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2011; 301: G1020-30.
15. Prasad S, Mingrino R, Kaukinen K, ym. Inflammatory processes have differential effects on claudins 2, 3 and 4 in colonic epithelial cells. *Lab Invest* 2005; 85: 1139-62.