



Nina Inkinen

LT, erikoislääkäri
Anestesiologia ja tehohoito, Keski-Suomen
sairaala Nova
nina.inkinen@hyvaks.fi

Nestehoito ja endoteelin biomarkkerit kriittisesti sairailta

Nina Inkinen

Helsingin yliopisto 7.2.2025

Vastaväittäjä

Dosentti Mika Valtonen, Turun yliopisto

Kustos

Professori Klaus Olkkola, Helsingin yliopisto

Esitarkastajat

Dosentti Kati Järvelä, Tampereen yliopisto

Dosentti Timo Kaakinen, Oulun yliopisto

Tausta

Suonensisäinen nestehoito on olen-
nainen osa kriittisesti sairaan potilaan
hoitoa (1). Tietyille potilasryhmille,
kuten esimerkiksi sepsispotilaille, on

olemassa omat nestehoitosuosituk-
sensa (2). Suonensisäisen nestehoi-
don päätavoite on huolehtia riittävästä
suonensisäisestä nestetäytöstä sekä
sydämen minuuttitulavuudesta ja

varmistaa riittävä verenkierto sisäeli-
mille elinvaruoiden – kuten akuutin
munaisvaurion (AKI) – välttämiseksi
(3,4). Suonensisäistä nesteytystä on
annettu myös oligurisille potilaille
lisäämään diureesia (5).

Hyvistä aikomuksista huolimatta
suonensisäisellä nesteytyksellä on
myös haittoja. Liiallisen suonensisäi-
sen nesteenannon on todettu voivan
johtaa positiiviseen nestesapainoon,
jonka puolestaan on todettu ole-
van yhteydessä suurentuneeseen
AKIn riskiin ja kuolleisuuteen (6–8).
Hypervolemia voi johtaa nesteen
tihkumiseen verisuonista kudokseen
ja aiheuttaa turvotusta. Verisuon-
ten sisäpintaa (endoteeli) peittää
huntumainen, muun muassa hiilihyd-
raattipitoisista molekyyleistä koos-
tuva rakenne (glykokalyksi), jolla on
ajateltu olevan olennainen merkitys
verisuonten permeabiliteetin säätelys-
sä (9). Glykokalyksi voi hajota useista
syistä, ja hypervolemian on todettu
olevan yksi näistä (10,11). Hajonneen
endoteelin ja glykokalyksin osien,
biomarkkerien, suurentuneita pitoi-
suuksia voidaan havaita plasmasta
merkkinä endoteelin ja glykokalyksin
vauriosta (12). Kohonneiden plasman

Väitöskirja

Intranasal dexmedetomidine in perioperative orthopedic anesthesia – pharmacodynamic and pharmacokinetic studies in adult patients

Osatyöt

- I **Osatyö I** Inkinen N, Pettilä V, Lakkisto P, Kuitunen A, Jukarainen S, Bendel S, Inkinen O, Ala-Kokko T and Vaara ST (2019). Association of endothelial and glycocalyx injury biomarkers with fluid administration, development of acute kidney injury, and 90-day mortality: data from the FINNAKI observational study. *Annals of Intensive Care*, 9(1):103.
- II **Osatyö II** Inkinen N, Jukarainen S, Wiersema R, Poukkanen M, Pettilä V and Vaara ST (2021). Fluid management in patients with acute kidney injury – A post hoc analysis of the FINNAKI study. *Journal of Critical Care*, 64: 205-210.
- III **Osatyö III** Inkinen N, Selander T, Pettilä V, Valkonen M, Bäcklund M, Wennervirta J, Pulkkinen A, Hästbacka J and Vaara ST (2020). Noninterventional follow-up vs fluid bolus in RESPONSE to oliguria – The RESPONSE trial protocol and statistical analysis plan. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 64(8): 1210-1217.
- IV **Osatyö IV** Inkinen N, Pettilä V, Valkonen M, Serlo M, Bäcklund M, Hästbacka J, Pulkkinen A, Selander T and Vaara ST (2022). Non-interventional follow-up versus fluid bolus in RESPONSE to oliguria in hemodynamically stable critically ill patients: a randomized controlled pilot trial. *Critical Care*, 26(1): 401.
- V **Osatyö V** Serlo M, Inkinen N, Lakkisto P, Pettilä V, Pulkkinen A, Selander T, Valkonen M and Vaara ST (2024). Fluid bolus increases plasma hyaluronan concentration compared to follow-up strategy without a bolus in oliguric intensive care unit patients. *Scientific Reports*, 6;14(1): 20808

biomarkkeritasojen on todettu olevan yhteydessä AKlin (13–15) ja lisääntyneeseen kuolleisuuteen (14–16).

Tavoitteet

Väitöskirjan päätavoitteena oli tutkia nesteen annostelun ja nestetasapainon yhteyttä diureesiin ja verisuonten endoteelin ja glykokalyksin vauriosta kertovien biomarkkerien plasmapitoisuuksiin kriittisesti sairailta tehopotilailla. Lisäksi tarkoituksena oli tutkia nestemuuttujien yhteyttä AKlin ja AKIn paranemiseen sekä biomarkkerien yhteyttä AKIn ja kuolleisuuteen.

Aineisto ja menetelmät

Osatyöt I ja II perustuivat havainnoivan FINNAKI-monikeskustutkimuksen potilasaineistoon (17). Osatyö I oli *post hoc* -biomarkkeritutkimus 619:lla septisellä tehopotilaalla ja siinä tutkittiin teholle tulovaiheessa mitattujen

Glykokalyksi voi hajota hypervolemian vuoksi.

angiopoietiini-2:n (Ang-2), liukoisen trombomoduliinin (sTM), verisuonten adheesioproteiini-1:n (VAP-1), syndekaani-1:n (SDC-1) ja inflammatorisen asteen merkinä interleukiini-6:n (IL-6) plasmapitoisuuksien yhteyttä annettuun nestemäärään, nestetasapainoon, AKIn kehittymiseen ja kuolleisuuteen 90 päivän kohdalla. Osatyöhön II kuului 824 potilasta, joilla oli AKI, sekä 1 162 potilasta, joilla AKI ei ollut. Näistä potilaista 616 AKI-potilasta täsmällisesti soveltuvuusasteiden osalta (propensity score matching) 616 potilaaseen ilman AKIa ja tutkittiin annettua nestemäärää, poistuneen nesteen määrää ja nestetasapainoa potilasryhmien välillä. Lisäksi tutkittiin näitä nestemuuttujia ja niiden yhteyttä AKIsta toipumiseen.

Osatyö III oli tutkimusprotokolla osatyöhön IV, joka oli satunnaistettu, kontrolloitu RESPONSE-tutkimus kahdella Meilahden sairaalan teho-osas-



Vasemmalta oikealle vastaväittäjä Mika Valtonen, kustos Klaus Olkkola ja väittelijä Nina Inkinen. Kuva Jannica Nordman, 2025

tolla Helsingissä sekä Keski-Suomen keskussairaalan teho-osastolla Jyväskylässä. Tutkimuksessa satunnaistettiin 130 oligurista hemodynaamiikan osalta vakaata tehopotilasta pelkkään seurantaan kahden tunnin ajan tai saamaan 500 ml:n nesteobolus 30 minuutin kuluessa ja vertailtiin eroja diureesimäärissä ryhmien välillä seurantajakson päättyessä. Lisäksi ryhmien välillä vertailtiin eroja oligurian kestossa ja nestetasapainossa. Osatyö V oli laboratorioanalyysi

RESPONSE-tutkimuksen potilaiden laboratorionäytteistä, jossa verrattiin Ang-2:n, heparaanisulfaatin (HS), hyaluronanin (HA), sTM:n, tyrosiinkinaasireseptoreiden 1 ja 2 (Tie-1 ja Tie-2) sekä SDC-1:n plasmapitoisuuksia seurantaryhmän ja nesteboluksen saaneiden potilaiden välillä.

Tulokset

Osatyössä I havaittiin VAP-1:n ja IL-6:n plasmapitoisuuksien olevan yhteydessä ensimmäisenä

>>

tehohoitopäivänä annettuun neste-määrään. Havaittiin myös, että korkeammat sTM-pitoisuudet plasmassa olivat yhteydessä AKIn kehittymiseen ja korkeammat Ang-2, sTM ja SDC-1 pitoisuudet plasmassa yhdistyivät korkeampaan kuolleisuuteen 90 päivän kohdalla.

Suonensisäisellä nesteytyksellä on myös haittoja.

Osatyössä II soveltuvuuspisteiden osalta täsmätyjen potilaiden osalta huomattiin AKI-potilaiden saavan enemmän nesteitä kuin potilaiden, joilla ei ollut AKIa, huolimatta pienemmästä poistuneen nesteen määrästä. Tämän huomattiin olevan yhteydessä korkeampaan nestetasapainoon AKI-potilailla kolmannen tehohoitovuorokauden kohdalla. Lisäksi kaikkien 824 AKI-potilaan osalta havaittiin, että pienempi annettu nestemäärä ja suurempi nestepoistuma olivat yhteydessä parempaan toipumiseen AKIsta.

Osatyössä IV todettiin diureesin lisääntyvän harvemmin seurantar ryhmän potilailla kuin nesteboluksen saaneilla potilailla. Nesteboluksen vaikutuksen diureesiin havaittiin kuitenkin olevan melko pieni ja lyhytkestoinen. Lisäksi huomattiin, että seurantar ryhmän potilaiden nestetasapaino tutkimuspäivänä oli matalampi.

Osatyössä V seurantar ryhmän potilailla ei havaittu endoteelin ja glykokalyksin vauriosta kertovien biomarkeripitoisuuksien nousua plasmassa. Sen sijaan nesteboluksen saaneilla

potilailla HA:n plasmapitoisuudet nousivat, ja tämä nousu tapahtui huolimatta endoteelin ja glykokalyksin vauriosta tutkimusjakson alussa.

Johtopäätökset

Seurantar ryhmän potilailla diureesi lisääntyi harvemmin kuin nesteboluksen saaneilla potilailla, mutta vaikutus oli pieni ja lyhytkestoinen. Lisäksi seurantar ryhmän potilailla nestetasapaino tutkimuspäivänä oli matalampi kuin nesteboluksen saaneilla potilailla. Tämän tutkimuksen perusteella diureesia ei hyödytä yrittää vauhdittaa suonensisäisellä nesteboluksella hemodynaamisesti vakailla tehopotilailla. Erityisesti AKI-potilaiden ollessa kyseessä tulisi suonensisäisen nesteen annostelussa käyttää tarkkaa harkintaa. AKI-potilaat ovat herempiä suonensisäisen nesteytyksen aiheuttamille haittoille kuin potilaat, joilla AKIa ei ole.

Tutkittujen biomarkkerien plasmapitoisuudet eivät muuttuneet seurantar ryhmän potilailla, mutta nestebolusryhmän potilailla HA:n plasmapitoisuudet nousivat seurantarjaksen aikana. HA:n plasmapitoisuuden nousu tapahtui riippumatta endoteelin/glykokalyksin vauriosta tutkimusjakson alkuhetkellä, mikä voisi viitata siihen, että tämä tapahtui riippumatta sairauden vaikeusasteesta. Korkeammat Ang-2, sTM ja SDC-1-pitoisuudet plasmassa olivat yhteydessä haittatapahtumiin septisilä tehopotilailla. ■

Viitteet

1. Myburgh JA, Mythen MG. Resuscitation fluids. *N Engl J Med*. 2013; 369 (13) : 1243–51.
2. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, ym. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021. *Crit Care Med*. 2021; 49 (11) : e1063–143.

3. Finfer S, Myburgh J, Bellomo R. Intravenous fluid therapy in critically ill adults. *Nat Rev Nephrol*. 2018; 14 (9) : 541–57.
4. Kellum JA, Lameire N, Aspelin P, ym. Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) acute kidney injury work group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney International Supplements [Internet]*. 2012; 2 (1) : 1–138.
5. Messina A, Longhini F, Coppo C, ym. Use of the Fluid Challenge in Critically Ill Adult Patients: A Systematic Review. *Anesth Analg*. 2017; 125 (5) : 1532–43.
6. Salahuddin N, Sammani M, Hamdan A, ym. Fluid overload is an independent risk factor for acute kidney injury in critically ill patients: results of a cohort study. *BMC Nephrol*. 2017; 18 (1) : 45.
7. Alobaidi R, Morgan C, Basu RK, ym. Association Between Fluid Balance and Outcomes in Critically Ill Children: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatr*. 2018; 172 (3) : 257–68.
8. Messmer AS, Zingg C, Müller M, ym. Fluid Overload and Mortality in Adult Critical Care Patients—A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies*. *Critical Care Medicine*. 2020; 48 (12) : 1862–70.
9. Alphonsus CS, Rodseth RN. The endothelial glycocalyx: a review of the vascular barrier. *Anaesthesia*. 2014; 69 (7) : 777–84.
10. Pillinger NL, Kam P. Endothelial glycocalyx: basic science and clinical implications. *Anaesth Intensive Care*. 2017; 45 (3) : 295–307.
11. Chappell D, Bruegger D, Potzel J, ym. Hypervolemia increases release of atrial natriuretic peptide and shedding of the endothelial glycocalyx. *Crit Care*. 2014; 18 (5) : 538.
12. Martin L, Koczera P, Zechendorf E, Schuerholz T. The Endothelial Glycocalyx: New Diagnostic and Therapeutic Approaches in Sepsis. *Biomed Res Int*. 2016; 2016 : 3758278.
13. Katayama S, Nunomiya S, Koyama K, ym. Markers of acute kidney injury in patients with sepsis: the role of soluble thrombomodulin. *Crit Care*. 2017; 21 (1) : 229.
14. Yu WK, McNeil JB, Wickersham NE, ym. Angiotensin-2 outperforms other endothelial biomarkers associated with severe acute kidney injury in patients with severe sepsis and respiratory failure. *Crit Care*. 2021; 25 (1) : 48.
15. Sun T, Wang Y, Wu X, ym. Prognostic Value of Syndecan-1 in the Prediction of Sepsis-Related Complications and Mortality: A Meta-Analysis. *Front Public Health*. 2022; 10 : 870065.
16. Pregernig A, Müller M, Held U, Beck-Schimmer B. Prediction of mortality in adult patients with sepsis using six biomarkers: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intensive Care*. 2019; 9 (1) : 125.
17. Nisula S, Kaukonen KM, Vaara ST, ym. Incidence, risk factors and 90-day mortality of patients with acute kidney injury in Finnish intensive care units: the FINNAKI study. *Intensive Care Med*. 2013; 39 (3) : 420–8.