

# Biomarkerite paneeli kasutamise kogemus maofunktsiooni uurimisel

Toomas Sillakivi

SA TÜK

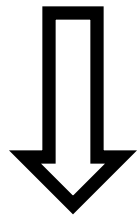
Abdominaalkirurgia osakond

# Tänapäeval

- Tänu uutele diagnostikameetoditele (s.h. GastroPanel) on võimalik varajane maohaiguste diagnostika ning sellest tulenevalt õigeaegne ja kaasaegne ravi annab võimaluse mao anatoomiat ja funktsiooni säilitada või korrigeerida
- Kui konservatiivne ravi ei õnnestu, võib vajalik olla kirurgiline ravi. Arengud näitavad, et ka siin on suund mao säilitamisele

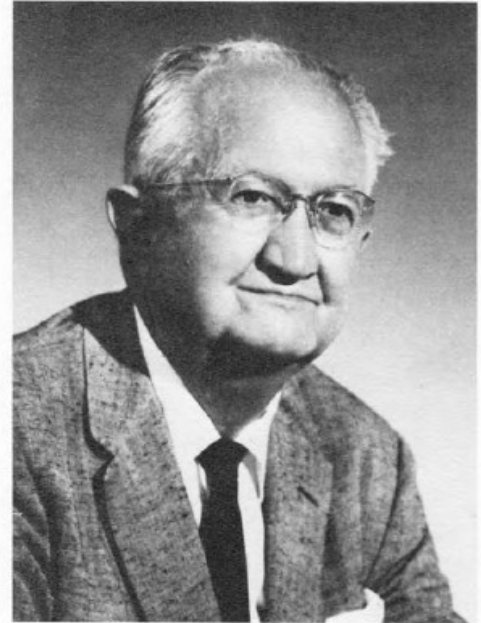
# Peptilise haavandi kirurgia areng

- Alates T.Billrothist 1882-1885 mao resektsioon (2/3 mao eemaldamine)



- Magu säilitavad operatsioonid – vagotoomia kasutuselevõtt L.Dragstadti poolt 1943

- “The stomach is a nice organ to take to dinner” (L.Dragstadt)



*Lester R. Dragstadt*

# Tänapäeva maokirurgia

Peptiline haavand:

Perforatsioon → haavandi üleõmblus+ medikamentoosne ravi

Verejooks → endoskoopiline ravi või veritseva algkolde õmblus+ medikamentoosne ravi

Stenoos → drenaažoperatsioon+ medikamentoosne ravi

# Muutused peptilise haavandi kirurgias alates 1972.a.

- Plaanilise kirurgia vähenemine nulli lähedale!
  - **Histamiin 2 retseptori blokaatorid** IW Black 1972 (Nobeli preemia 1988)
  - **Prootonpumba inhibiitorid** G.Sacks 1980
  - ***H.pylori* avastamine** BI Marshall, RI Warren 1983 (Nobeli preemia 2005)
  - Peptilise haavandi verejooksude kirurgia vajaduse oluline vähenemine
- 1970ndatel fiiberoptilise endoskoopia kasutuselevõtt, diagnostika ja ravi verejooksude korral

# Tänapäeva maokirurgia

Maovähk – oluline varajane diagnostika



Kolde endoskoopiline eemaldamine mao säilitamisega

Haakub tänase teemaga: prekantseroosete seisundite varajane diagnostika

# Tänapäeva maokirurgia

Bariaatriline kirurgia (haigusliku rasvtõve ravi)

Kahjuks puudub seni efektiivne medikamentoosne ravi.

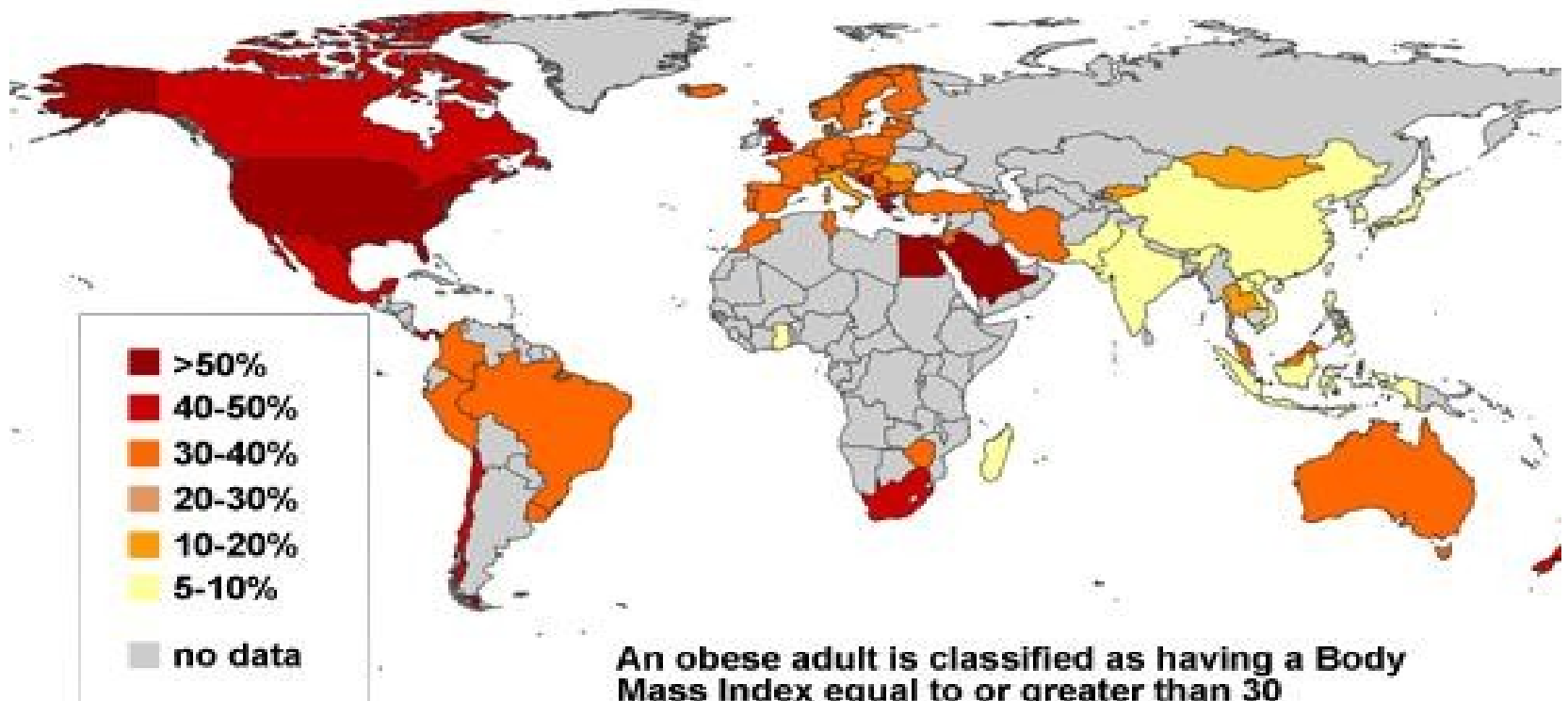
Seetõttu opereeritute arvu kiire tõus kogu maailmas ja ka Eestis.



# Ülemaailmne “rasvumise epideemia”

## Obesity Worldwide

Percentage (%) of obese adults worldwide



Source: World Health Organization

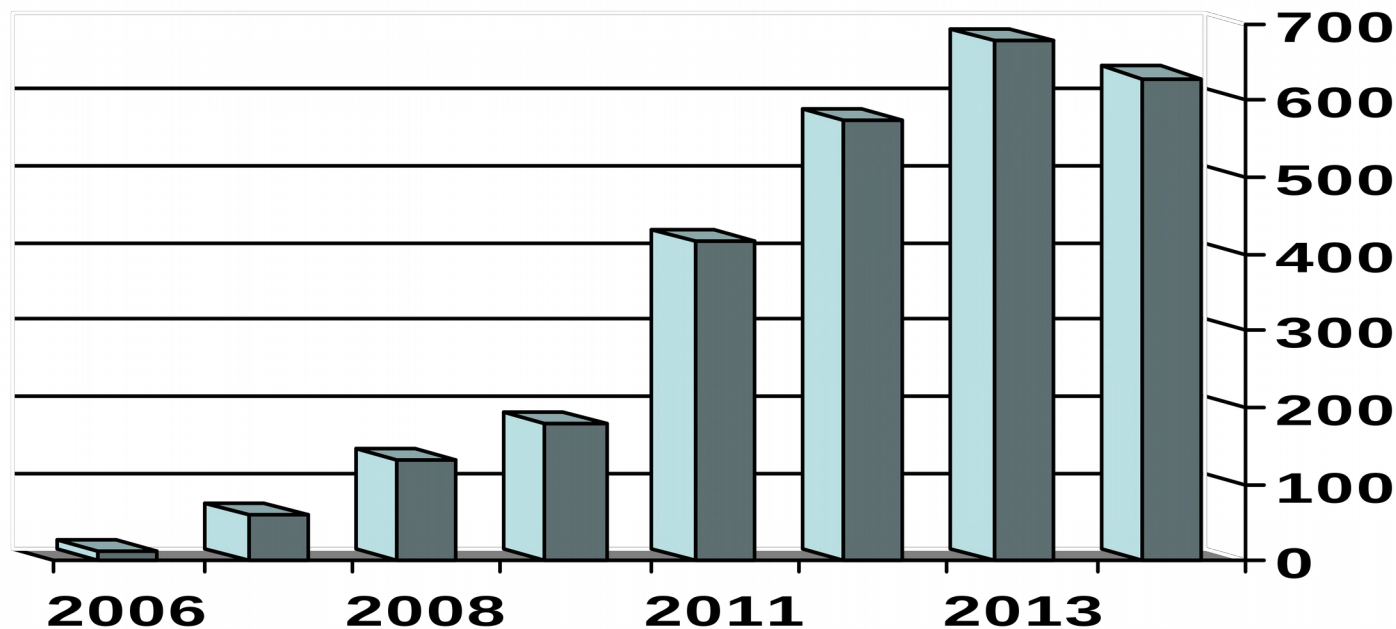
# Bariaatriliste operatsioonide arv aastas maailmas



\*The United States data for 2009  
The UK data for 2010

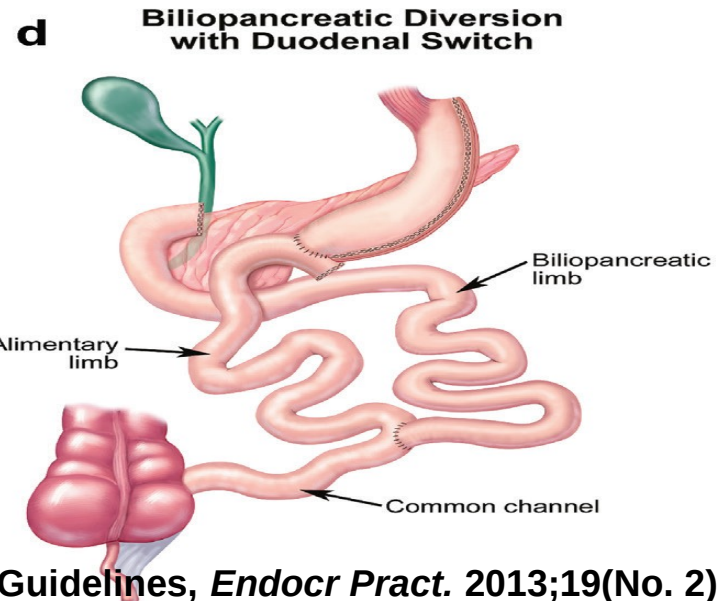
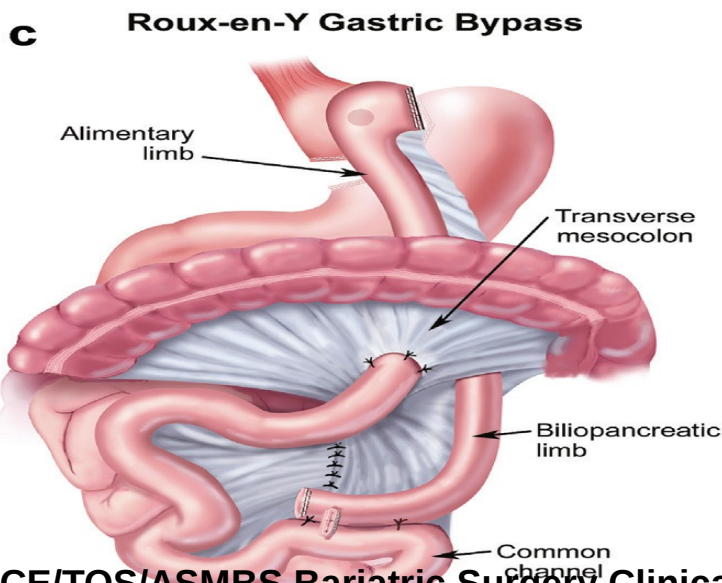
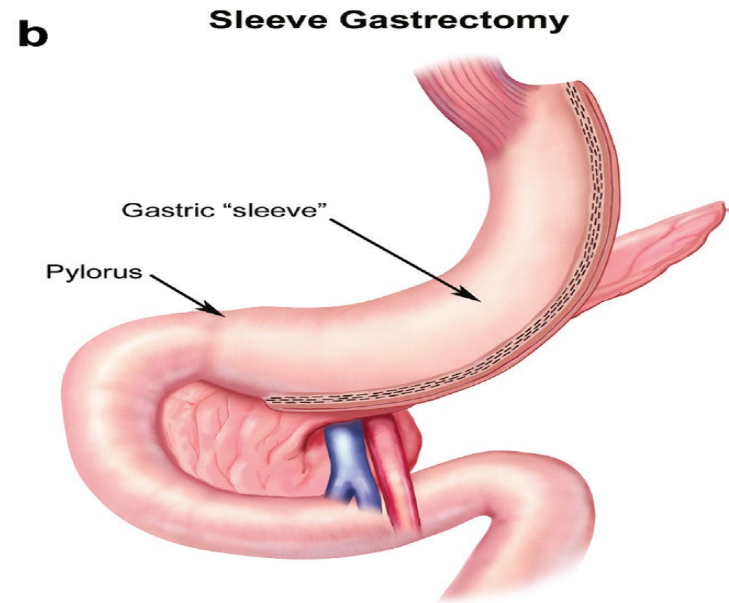
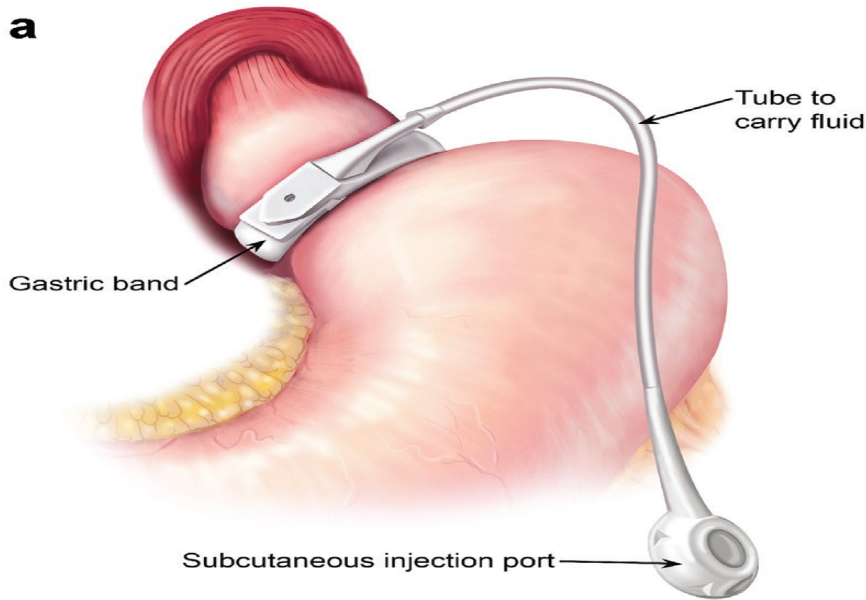
# Bariaatriline kirurgia, operatsioonide arv

- Eesti
- Esimene laparoskoopiline operatsioon 2004
- 2014 - vähemalt 629 operatsiooni



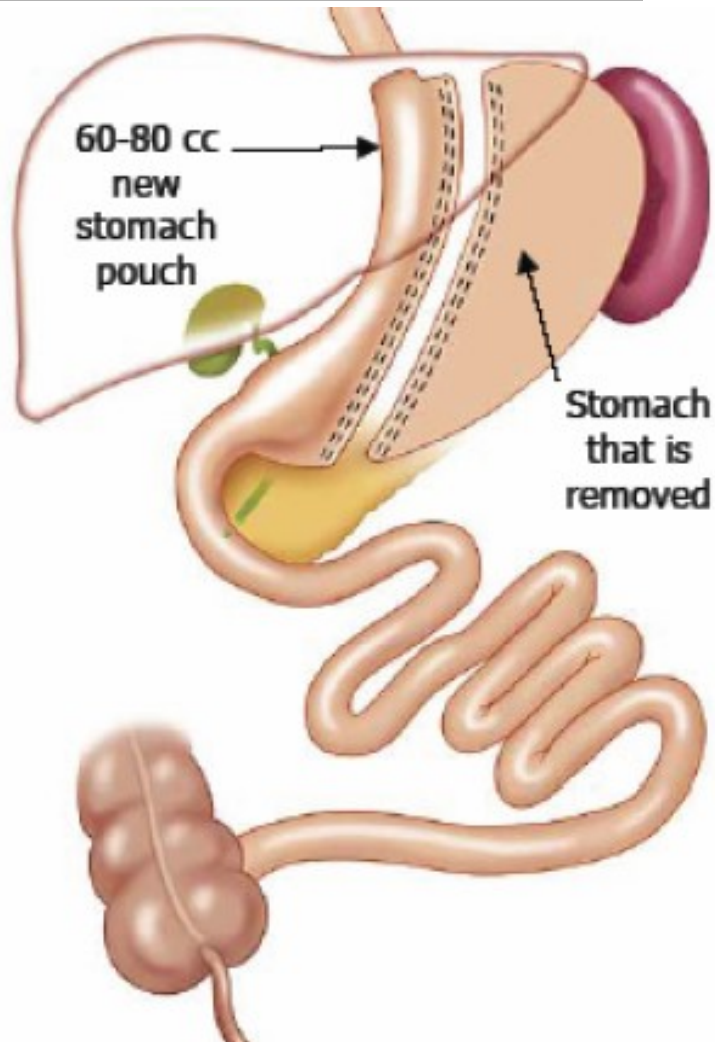
	2006	2007	2008	2009	2011	2012	2013	2014
	13	60	131	180	417	575	677	629

# Olusisemad operatsioonitüübid



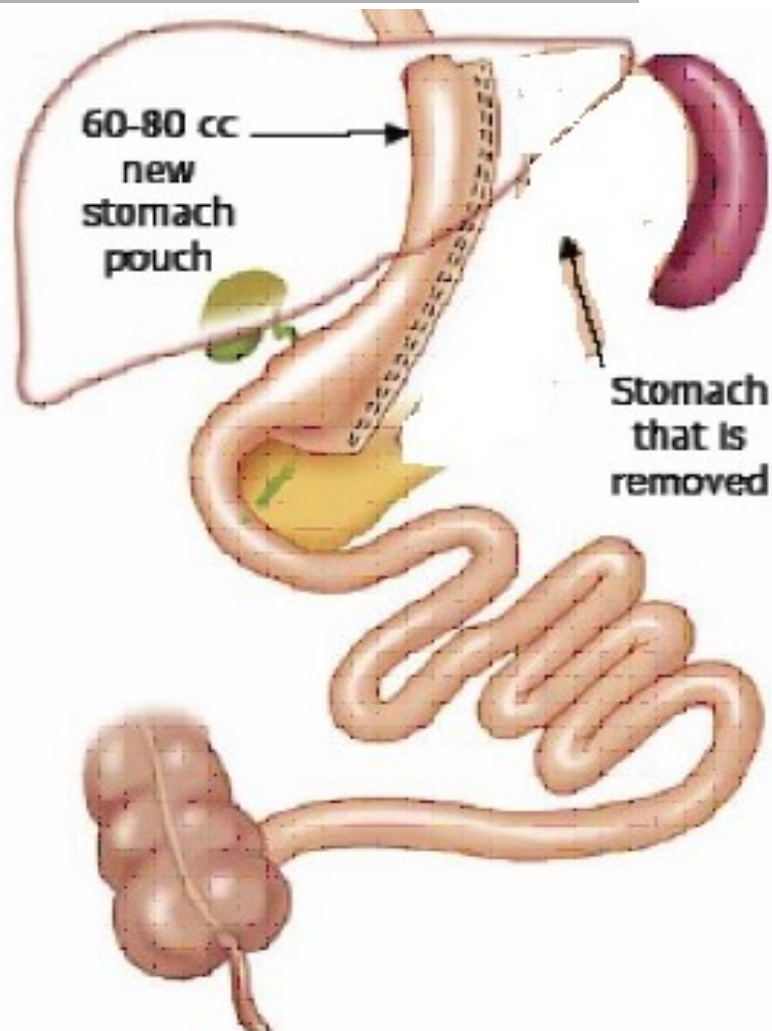
# Mao vertikaalne resektsioon (*Gastric sleeve*)

## Sleeve Gastrectomy



# Mao vertikaalne resektsioon (*Gastric sleeve*)

## Sleeve Gastrectomy

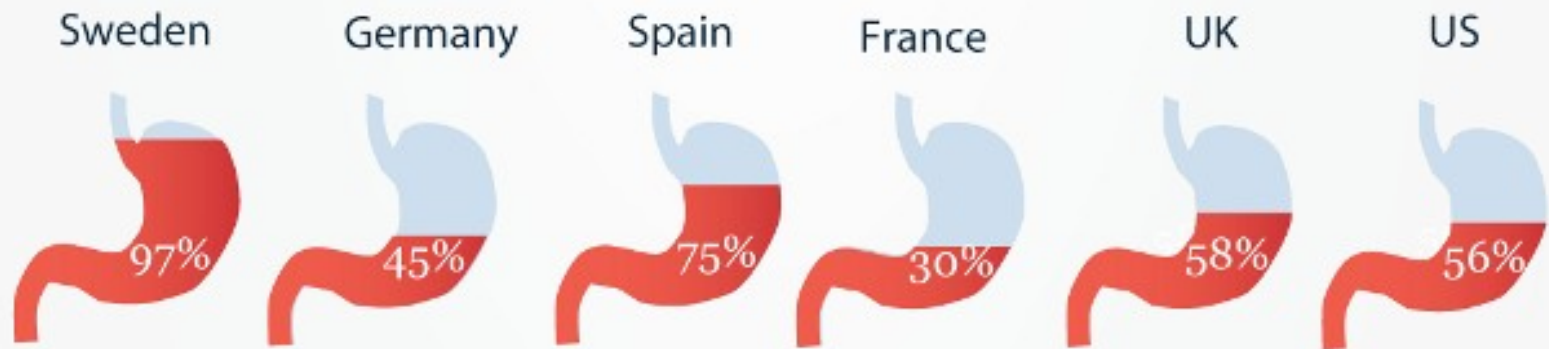


Kreliin jt. “soolehormoonid” !

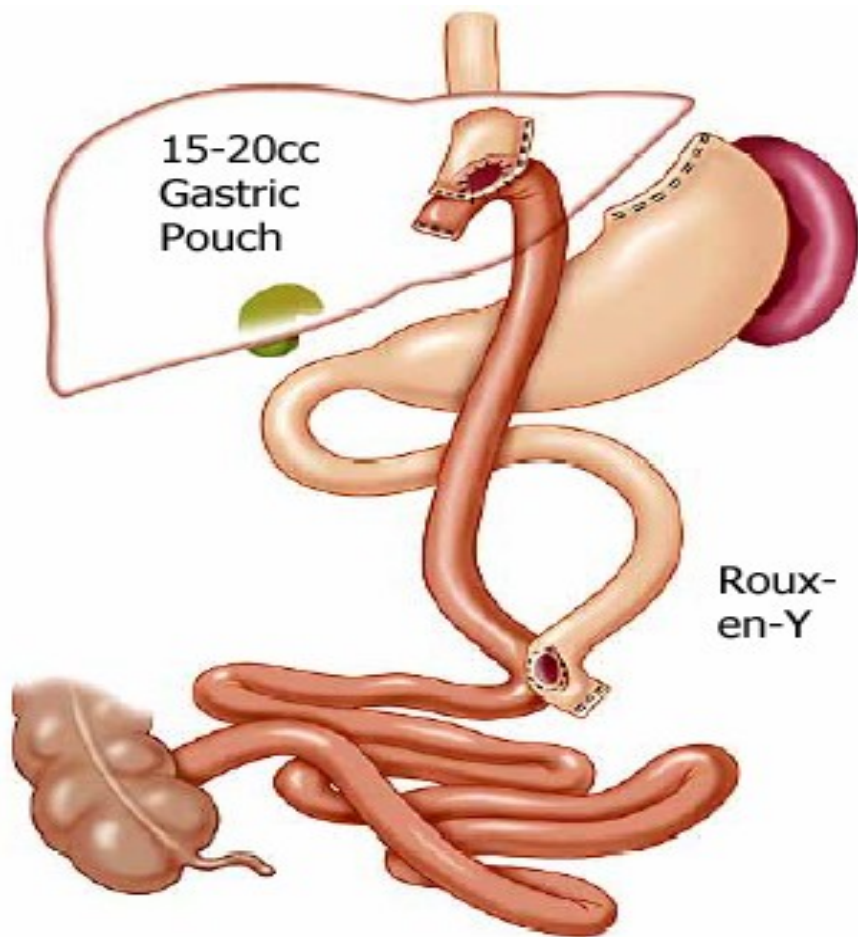
Postoperatiivselt  
maolimaskesta uuringud  
vajadusel võimalikud  
tavagastroskoopia

# Maost möödajuhtiv operatsioon (*gastric bypass*)

Percent of gastric bypass performed  
out of all obesity surgeries



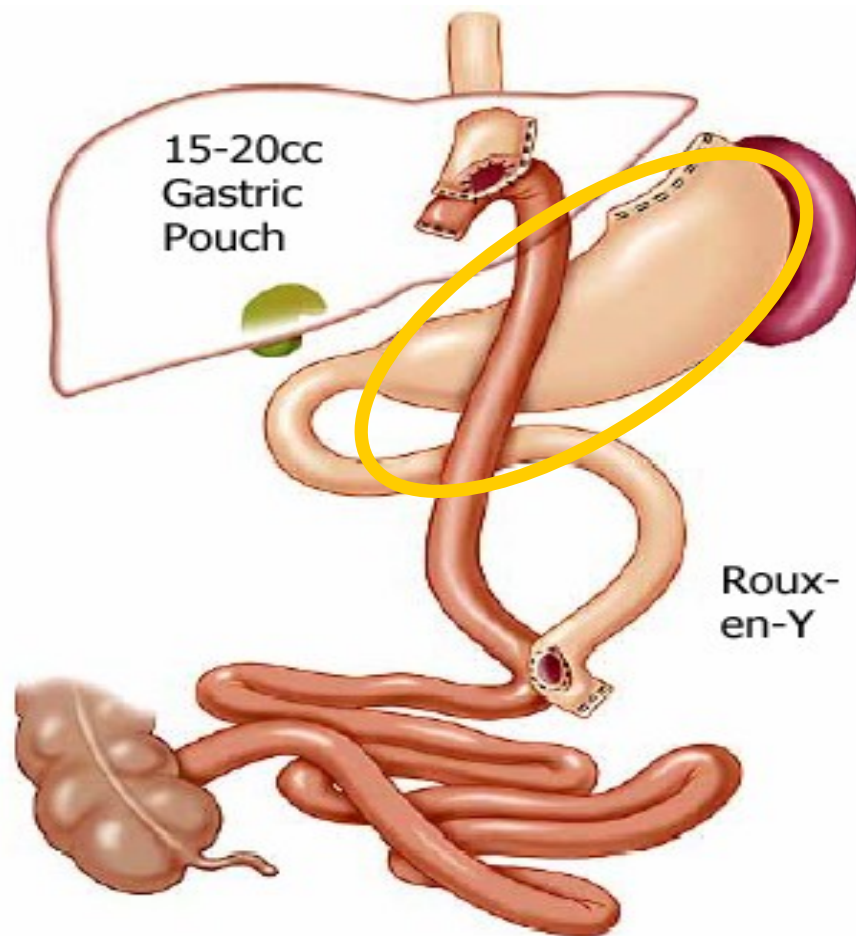
# Maost möödajuhtiv operatsioon (*gastric bypass*)



- Kõige populaarsem  
lõikus endiselt  
maailmas
- pikaajaline kogemus
  - efektiivsus



# Maost möödajuhtiv operatsioon (*gastric bypass*)



Kõige populaarsem  
lõikus endiselt  
maailmas

- pikaajaline kogemus
- efektiivsus

- “Pime magu” –  
postoperatiivselt puudub  
juurdepääs  
maolimaskestale  
tavagastroskoobiga!

# “Pimeda jääkmao” patsientidel kirjeldatud patoloogia

- Ülevaates, kus uuriti 3,000 maost möödajuhtiva operatsiooni läbinud patsienti, 8 patsiendil tekkis verejooks “pimedas jääkmaos” Printen KJ, LeFavre J, Alden J. Bleeding from the bypassed stomach following gastric bypass. Surg Gynecol Obstet 1983; 156: 65-6.
- Macgregor koos kaasautoritega kirjeldas 11 haavandi perforatsiooni isoleeritud maos (4300 opereeritud patsienti).

Macgregor AM, Pickens NE, Thoburn EK. Perforated peptic ulcer following gastric bypass for obesity. Am Surg 1999; 65: 222-5.

- Maovähi juhud

Table 3. Gastric cancer after gastric bypass

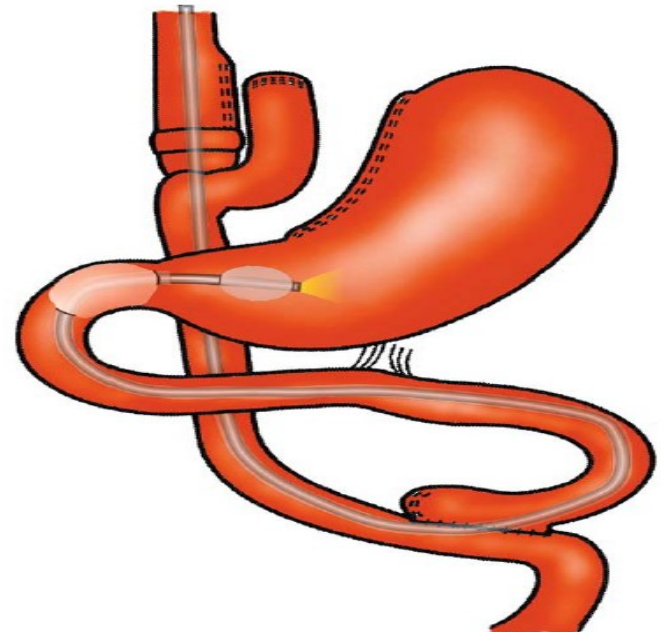
Author (year)	Age	Sex	Postoperative period (year)	Symptom	Site	Treatment	Prognosis
Rajiman <sup>11</sup> (1991)	38	F	5	Epigastric pain	Body	Distal gastrectomy	Died (3 m)
Lord <sup>12</sup> (1997)	71	F	13	Low-grade fever Anemia	Antrum	Evacuation of abscess Distal Gastrectomy	Alive (3 m)
Khitin <sup>13</sup> (2003)	57	F	22	Epigastric pain	Antrum	Gastrectomy	Alive (4 d)
Escalona <sup>14</sup> (2005)	51	F	8	Epigastric pain	Antrum	Total gastrectomy	Alive (8 m)
Corsini <sup>15</sup> (2006)	57	M	4	Nausea Abdominal pain Body weight loss	Antrum	Lymph node dissection Gastroenterostomy (Unresectable)	Died (3 m)

# Kuidas on üritatud “pimedat” magu uurida

- Gastrostoomi paigaldamine radiloogilisel abil endoskoopiliste uuringute võimaldamiseks tüsistuste korral.
- *Fobi MA et al Obes Surg 1998; 8: 289-95.*

Laparotoomia (kõhuõõne avamine) käe abil juihitud endoskoopiaga

- *Strodel et al Ann Surg. 1984;200:582-586*
- Kaksikballoon-endoskoopia
- *Safatle-Ribeiro AV et al J Gastrointest Surg 2007;11:133-137*



**Figure 1** Schematic representation of vertical banded Roux-en-Y gastric bypass.

# Gastropaneel

Gastropaneel on tõestanud end usaldusväärse meetodina maolimaskesta ja võimalike maohaiguste hindamisel erinevates populatsioonides ja uuringutes

*Agréus L, Kuipers EJ, Kupcinskas L, et al.: Rationale in diagnosis and screening of atrophic gastritis with stomach-specific plasma biomarkers. Scand J Gastroenterol 2012; 47:136-147.*

# Gastropaneelilt saadav informatsioon bariatrias :

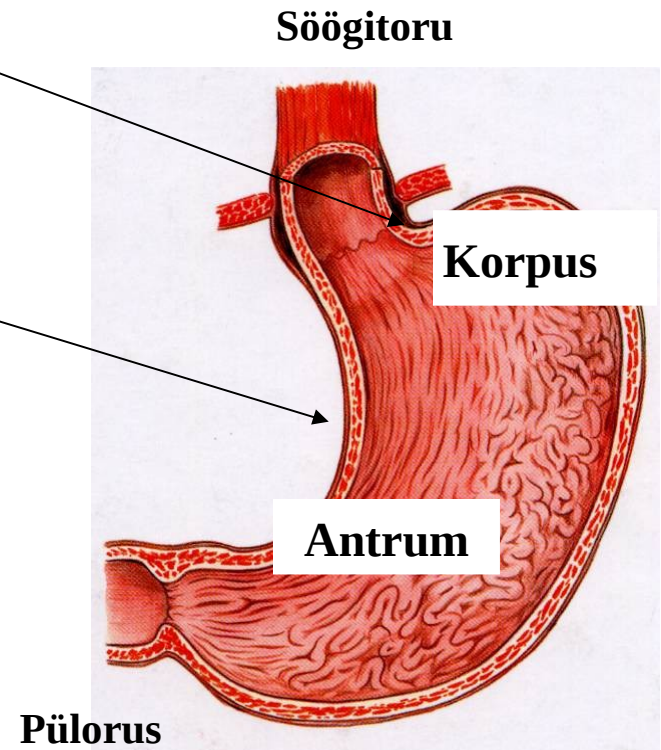
- Ülekaalulistel patsientidel (KMI >35)?
- Ülekaalulistel “pimeda jääkmaoga” patsientidel maost möödajuhtiva operatsiooni järgselt?
- Kas võib aidata operatsioonimeetodi valikul?
- Kas võib abistada operatsiooni efektiivsuse ennustamisel sõltuvalt operatsioonimeetodist?
- Kas võib abistada postoperatiivse asendusteraapia juhtimisel (langenud happesus, ravimite imendumine jne.)?

# Gastropaneel

**Pepsinogeen I või I /II -  
biomarkerid maokorpusest (oxyntic  
mucosa)**

**Gastriin - 17 - biomarker antrumist  
(antrumi G rakud)**

***H.pylori* antikehad - **gastriidi**  
biomarker**



# I etapp - Pilootuuringu disain

Uurisime varasemalt opereeritud Tartu patsiente, vähemalt 12 kuud möödunud operatsioonist

20 patsienti maost möödajuhtiva operatsiooni ning 20 patsienti mao vertikaalse reseksiooni järgselt,

Kutsutud vastuvõtule ning teostatud vereanalüüsid standardse gastropaneeli metoodika põhjal (pepsinogeen I ja II, gastriin 17, *H.pylori*)

Puudused: pole preoperatiivset võrdlusmaterjali ega histoloogilist kontrolli

# Plasma Levels of Gastric Biomarkers in Patients after Bariatric Surgery: Biomarkers after Bariatric Surgery

*Toomas Sillakivi, Jaanus Suumann, Ülle Kirsimägi and Ants Peetsalu*

Clinic of Surgery, Tartu University Hospital, Tartu, Estonia

Corresponding author: Toomas Sillakivi, Clinic of Surgery, Tartu University Clinics, Puusepa 8, Tartu, Estonia, 51014; Tel.: +37-2731-8234, Fax: +37-2731-8205; E-mail: [toomas.sillakivi@kliinikum.ee](mailto:toomas.sillakivi@kliinikum.ee)

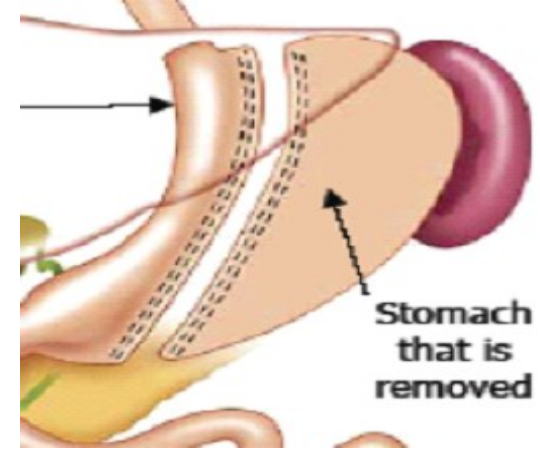


TABLE 2. Results of the GastroPanel examination in the LGBP and LGS patients.

	LGBP	LGS	p value
Mean PG I $\pm$ SD (range) $\mu$ g/L	32.2 $\pm$ 12.2 (13.5–55.0)	20.0 $\pm$ 11.5 (4.3–43.8)	0.002
PGI is abnormally low (<30 $\mu$ g/L) (percentage)	40%	80%	0.013
Mean PG II $\pm$ SD (range) $\mu$ g/L	5.5 $\pm$ 2.3 (1.6 – 11.2)	4.3 $\pm$ 1.8(1.9 – 8.2)	0.073
PG II is abnormally low (<3 $\mu$ g/L) (percentage)	10%	30%	0.139
Mean PGI/PGII $\pm$ SD (range)	6.6 $\pm$ 2.9 (1.7 – 11.7)	4.8 $\pm$ 2.3 (1.6 – 9.9)	0.044
PGI/PGII is abnormally low (<3) (percentage)	10%	25%	0.249
Mean fasting G17f $\pm$ SD (range) pmol/L	3.1 $\pm$ 4.3 (0 – 15.0)	13.9 $\pm$ 17.2 (2 – 58.7)	0.010
Fasting G17f is abnormally high (>7pmol/L) (percentage)	15%	40%	0.093
Mean stimulated G17s $\pm$ SD (range) pmol/l	2.6 $\pm$ 3.8 (0 – 14.2)	21.3 $\pm$ 16.6 (3.8 – 60.8)	<0.0001
Stimulation response of G17 normal (>3 pmol/L) (percentage)	25%	100%	<0.0001
<i>H. pylori</i> positive (percentage)	50%	45%	>0.999

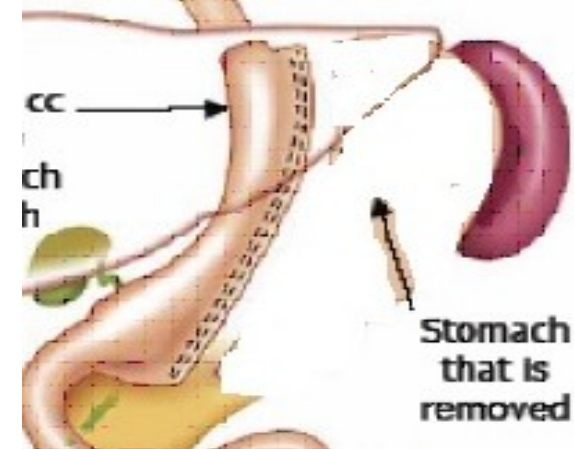
\*\*\*\*\*

# Pilootuuring peamised tulemused- mao vertikaalne resektsioon



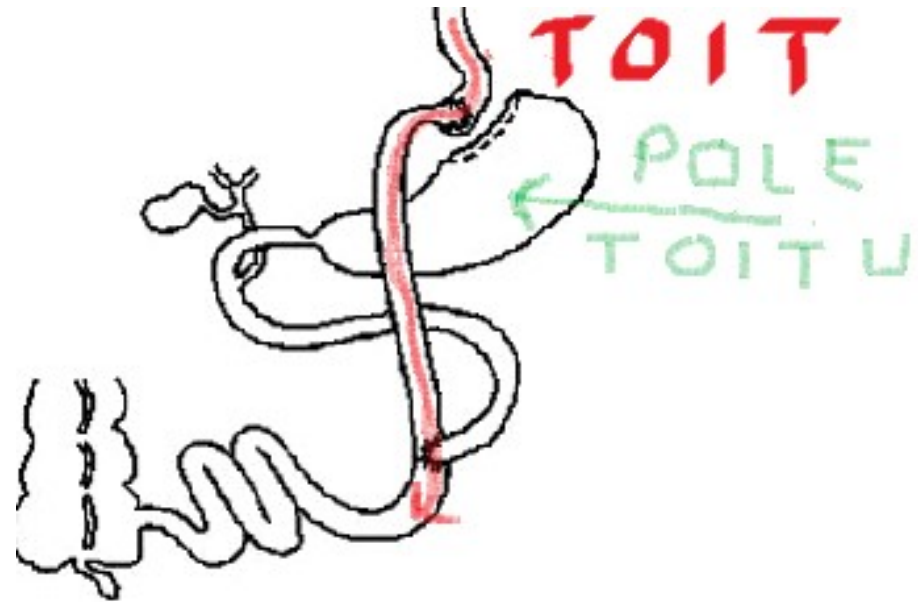
- Operatsiooni käigus eemaldatakse pikisuunaliselt suurem osa korpusest ja fundusest ning ka mingi osa antrumist. Ebanormaalselt madalad pepsinogeen I tasemed (mida tavaliselt leitakse raske maokorpuse limaskesta atroofia korral) 80 % nendel patsientidel on seletatavad suurema osa pepsinogeen I produtseerivate rakkude eemaldamisega operatsioonil, s.o. chief cells and mucus neck cells korpusest.
- Gastriin 17 tasemed on ootuspärased, basaalväärtused on kõrgemad 40%-l ning normaalne vastus proteiiniga stimuleerimisele esineb 100%-l. See demonstreerib eelkõige seda, et puuduvad atroofilised muutused mao antrumi limaskestal.
- Gastriin 17 basaalväärtuste kõrgemad tasemed on seletatavad vastureaktsiooniga olulisele maosekretsiooni langusele (parietaalrakkude massi vähenemine).

# Pilootuuring peamised tulemused- mao vertikaalne resektsioon



- Operatsiooni käigus eemaldatakse pikisuunaliselt suurem osa korpusest ja fundusest ning ka mingi osa antrumist. Ebanormaalselt madalad pepsinogeen I tasemed (mida tavaliselt leitakse raske maokorpuse limaskesta atroofia korral) 80 % nendel patsientidel on seletatavad suurema osa pepsinogeen I produtseerivate rakkude eemaldamisega operatsioonil, s.o. chief cells and mucus neck cells korpusest.
- Gastriin 17 tasemed on ootuspärased, basaalväärtused on kõrgemad 40%-l ning normaalne vastus proteiiniga stimuleerimisele esineb 100%-l. See demonstreerib eelkõige seda, et puuduvad atroofilised muutused mao antrumi limaskestal.
- Gastriin 17 basaalväärtuste kõrgemad tasemed on seletatavad vastureaktsiooniga olulisele maosekretsiooni langusele (parietaalrakkude massi vähenemine).

# Pilootuuring peamised tulemused - maost möödajuhtiv operatsioon



Gastric Bypass (LGBP)

Kuna operatsiooni järgselt toit liigub kohe peensoolde, jättes vahele mao põhiosa, siis:

- mao funktsioon on “peatatud, vaigistatud” (pepsinogeen I väärtused madalad 40%-l)
- gastriin 17 väärtused stimulatsiooni järgselt on ootuspärased e. vastus puudub (erinevalt mao vertikaalse resektsiooni patsientidest)

# Pilootuuringu järeldused

- Mao limaskesta morfoloogia hindamine opereeritud maoga patsientidel ühekordse gastropaneeluuringu baasil on komplitseeritud ja problemaatiline
- Tulemused on mõjutatud (kergesti seletatavad) pigem mao operatsioonijärgsete anatoomiliste muutustega kui maolimaskesta atroofiliste muutustega.

# Pilootuuring

## Küsimused:

- Kui kiiresti need muutused mao biomarkerites tekivad operatsiooni järgselt?
- Kuna muutused on pigem anatomsilise-funktsionaalsed, mitte atroofia, siis pigem väga kiiresti ?
- PGI >>PGII langus (toetab kirurgia hüpoteesi)

# Varasemad uuringud maost möödajuhtiva operatsiooni puhul

- **Pepsinogeen I** tõuseb esimestel postoperatiivsetel päevadel ja langeb seejärel

Sundbom et al 2007

- Seerumi pepsinogeen I vähenenud (keskmiselt 69,3 Mkrng/l -lt 50,6 mkrng/L-le) 1 aasta jooksul ja püsis madal 4 järgneva aasta jooksul

## 2 võimalikku seletust:

- Krooniline atroofiline gastriit
- Toidu stimulatsiooni puudumine regulatoorse süsteemi häirumine

Sundbom et al 2003

- Gastriini tasemed järk järgult langesid postoperatiivselt (mis ei viita korpuse atroofiale)

Sundbom et al 2007

# Prospektiivse uuringu disain

## Patsientide hõlmamise kriteeriumid:

- Rasvunud patsiendid (BMI >35) , kes hospitaliseeritud SA TÜK bariaatriliseks operatsiooniks

Nii preoperatiivselt kui postoperatiivselt (1 aasta) gastropaneeli analüüsid ning gastroskoopia koos biopsiatega histoloogiliseks uuringuks (maokorpus ja antrum),

gastropaneel lisaks 1POP, 3POP, 1 kuu, 3 kuud

- a) 30 patsienti enne mao vertikaalset operatsiooni
- b) 30 patsienti enne maost möödajuhtivat operatsiooni

Grupid randomiseeritud KMI, vanuse ja soo põhjal



# Prospektiivse uuringu eesmärgid

- Gastropaneel kasutamine maolimaskesta hindamiseks ülekaalulistel patsientidel ?
- Missugused maolimaskesta muutused esinevad neil patsientidel preoperatiivselt?
- Missugused muutused ja kui kiiresti tekivad gastropaneeli parameetrites operatsioonijärgselt – maost möödajuhtiva operatsiooni ja mao vertikaalse resektsiooni korral?
- Missugused histoloogilised muutused esinevad maolimaskestas operatsiooni järgselt?
- Kas gastropaneeli oleks võimalik kasutada opereeritud magudel limaskesta seisundi hindamiseks?

# Haiguslikult rasvunud patsiendid enne operatsiooni

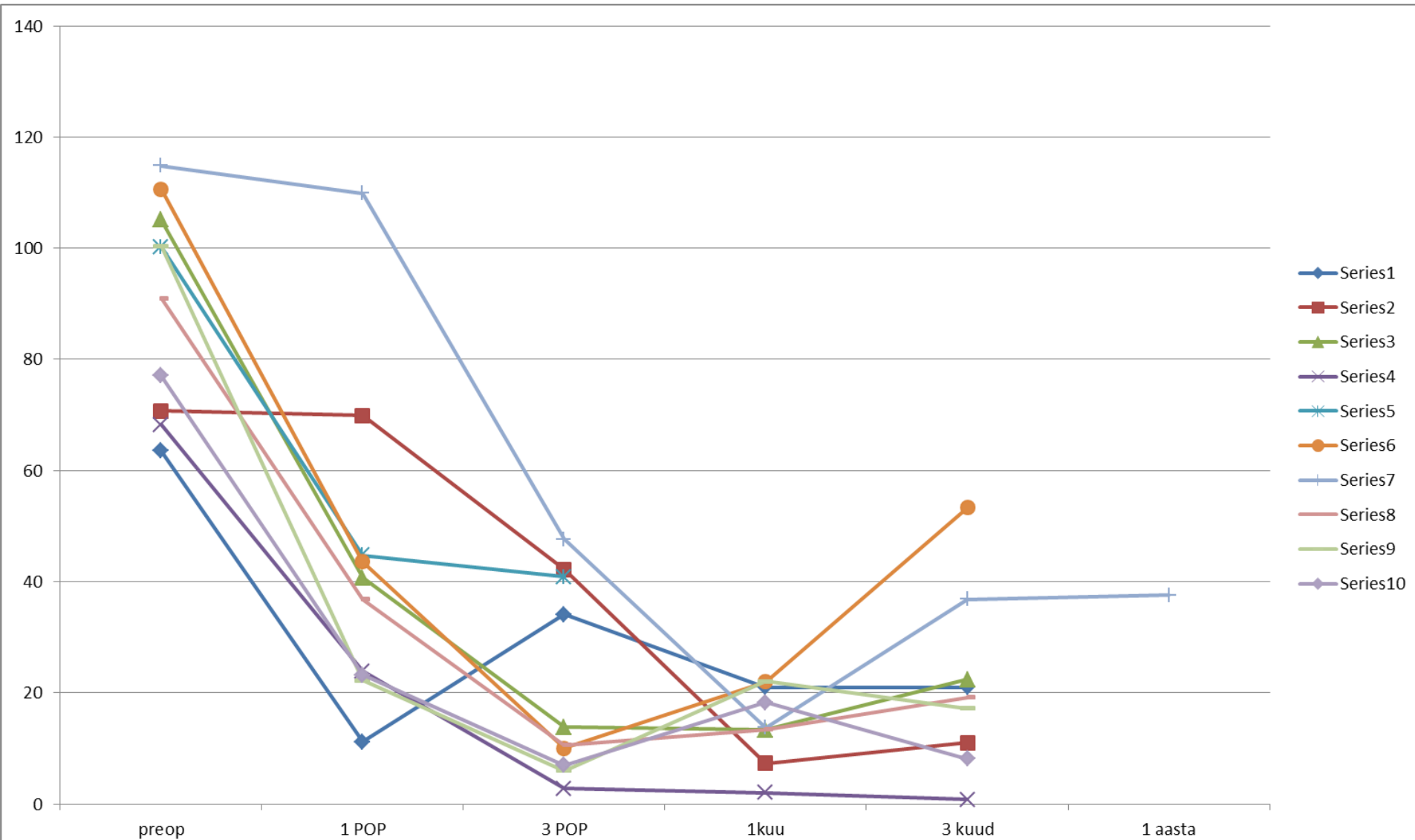
Pole leitud, et enne operatsiooni esineks olulisi patoloogilisi histoloogilisi maolimaskesta muutusi (keskmist või rasket atroofilist gastriiti antrumis või korpuses) võrreldes tavapopulatsiooniga

# Haiguslikult rasvunud patsiendid enne operatsiooni

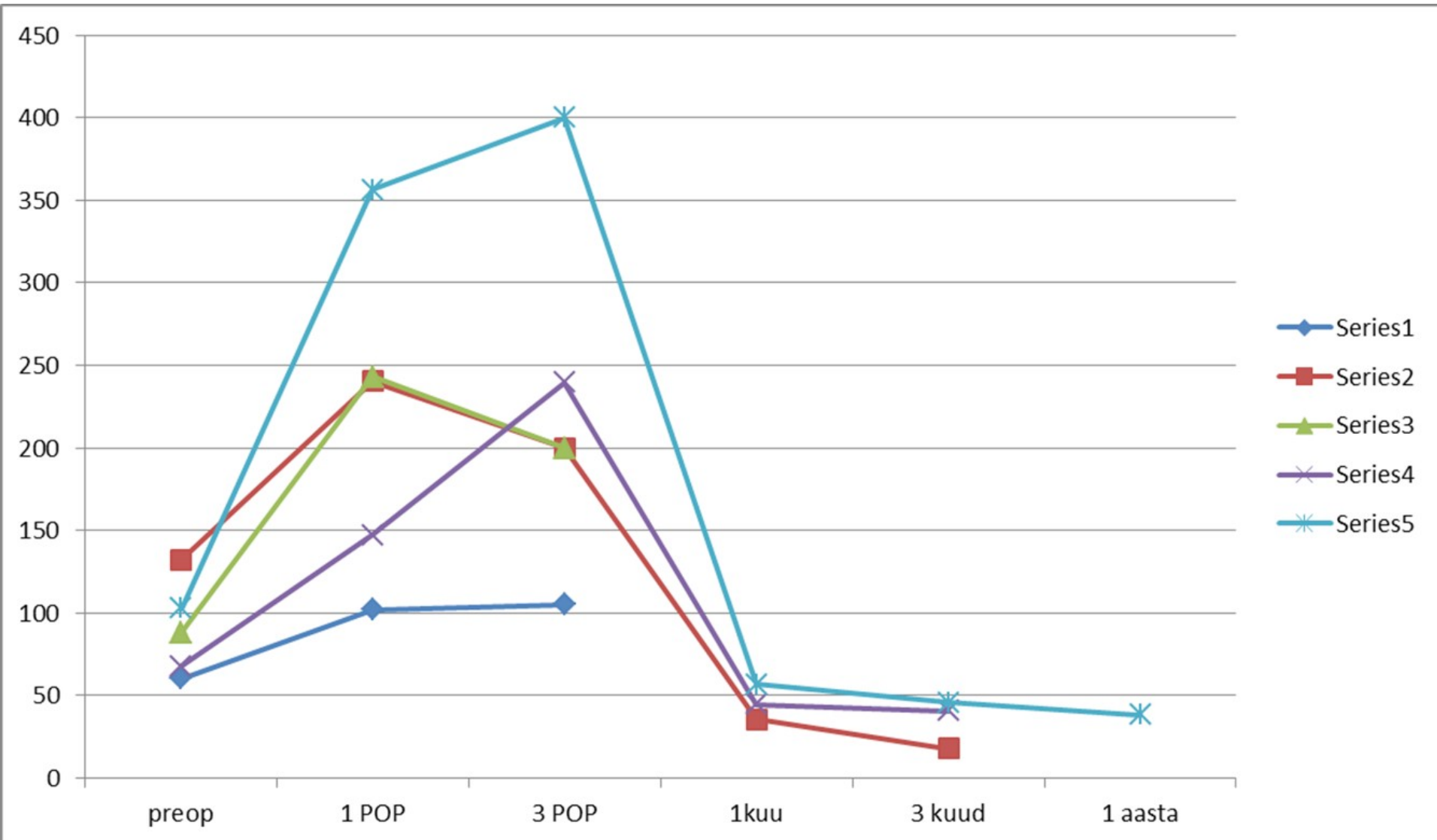
Operatsioonieelselt ei  
esine suuri  
kõrvalekaldeid mao  
biomarkerite  
uuringutel

PTS	PGI	PGII	G17	G17 s
1	N	N	N	2,7
2	N	N	N	N
3	N	N	N	N
4	N	N	N	N
5	N	N	N	N
6	N	N	N	N
7	N	N	10,3	N
8	N	N	N	N
9	N	N	N	N
10	N	N	N	N
11	N	N	N	2,8
12	N	N	N	2,2
13	N	N	13,9	N
14	N	N	18,3	N
15	N	2,7	0,4	1,4
16	N	N	N	N
17	N	N	N	N
18	N	N	N	N
19	N	N	N	N
20	N	N	N	N
21	N	N	N	N

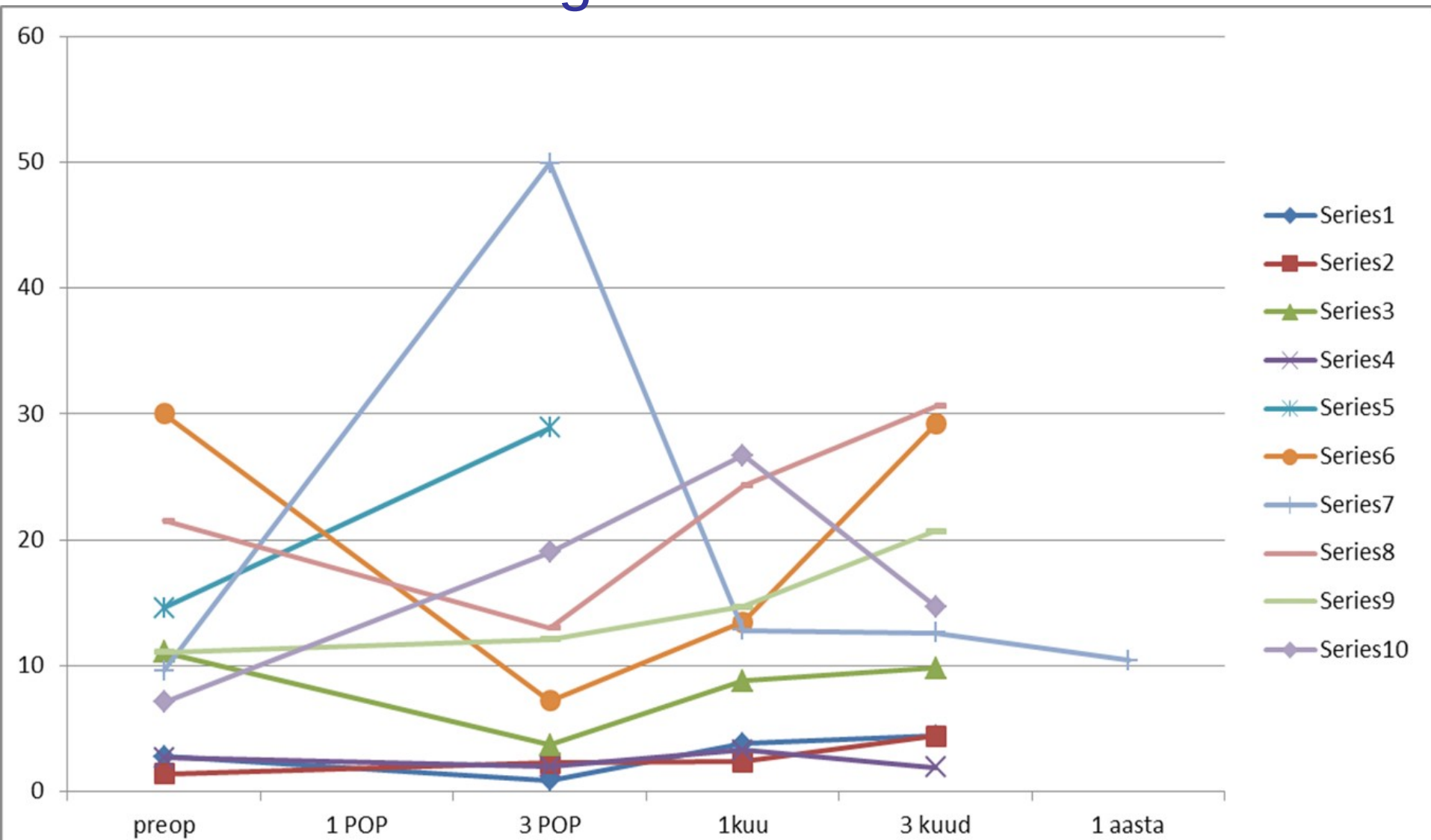
# Esialgused tulemused mao vertikaalse resektsiooniga patsiendid- pepsinogeen I



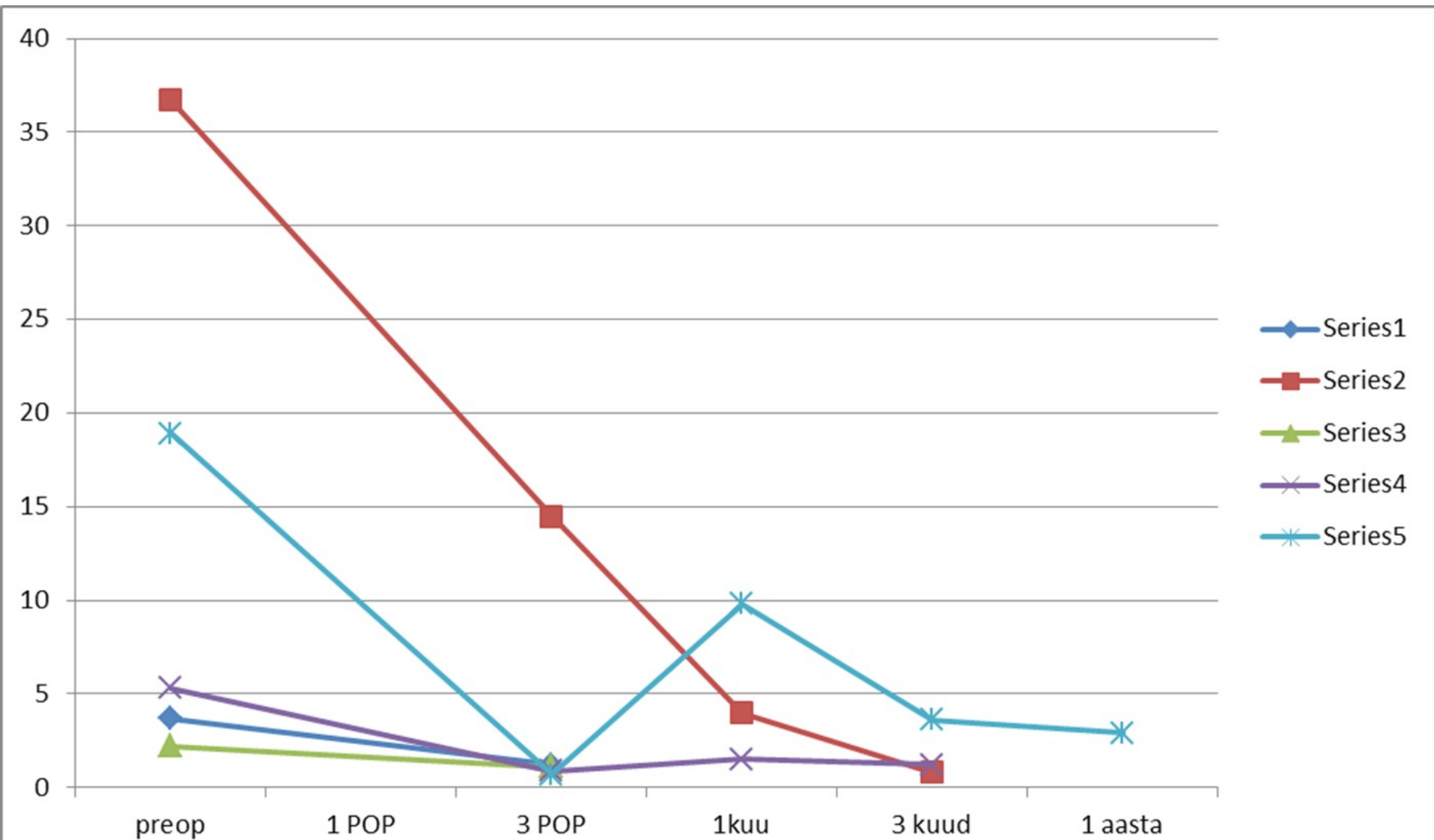
# Esialgused tulemused maost möödajuhtiva operatsiooniga patsiendid- pepsinogeen I



# Esialgused tulemused mao vertikaalse resektsiooniga patsiendid- stimuleeritud gastriin 17



# Esialgused tulemused maost möödajuhtiva opersatsiooniga patsiendid- stimuleeritud gastriin 17



# Kokkuvõtteks

- Gastropaneel on oluline meetod nii opereerimata kui opereeritud patsientide uurimisel
- Opereeritud patsientidel tekkivad biomarkerite muutused on eeskätt tingitud operatsiooniga tekitatud anatoomilistest-funktsionaalsetest muutustest
- Postoperatiivselt määratud biomarkerite kõikumised näitavad gastropaneeli kasutamise võimalikkust muutuste hindamisel
- Opereeritud magude uurimist on vajalik jätkata, et anda vastuseid eelpool püstitatud küsimustele