

Revija Slovenskega združenja za gastroenterologijo in hepatologijo
Journal of Slovenian Association of Gastroenterology and Hepatology

Gastroenterolog

Letnik 10, številka 23, november 2006 / *Volume 10, Number 23, November 2006*



SLOVENSKO ZDRUŽENJE
ZA GASTROENTEROLOGIJO
IN HEPATOLOGIJO



Mariborska bolnišnica leta 1960 / *Hospital Maribor in 1960*

Za tokratno, 23. številko *Gastroenterologa* je uredništvo prejelo 15 prispevkov s področja internistike, pediatrije, kirurgije rentgenologije, koloproktologije in splošne medicine; za objavo smo jih izbrali devet.

Vodilna tema je primarna in sekundarna preventiva raka debelega črevesa in danke, ki je najpogostejši rak v Sloveniji. V zadnjih letih se preživetje bolnikov s tem rakom izboljšuje (leta 2003 je bilo 51-odstotno, kar pomeni, da se je od leta 1994 izboljšalo za 13 %), vendar je še vedno za 5–8 % pod evropskim povprečjem. Izboljšalo se je predvsem zaradi uspešnejšega zdravljenja, saj se delež bolnikov s prvim stadijem bolezni ob diagnozi v tem času ni povečal. Nadaljnje izboljšanje preživetja je torej mogoče doseči le z zgodnejšim odkrivanjem – s sekundarno preventivo, konkretno s presejanjem. Smernice za presejanje na ravni države so bile izdelane leta 2004, v letošnjem letu pa je bil program presejanja celotne slovenske populacije, starejše od 50 in mlajše od 70 let, z uporabo imunokemičnega testa za odkrivanje prikritih krvavitev predstavljen strokovnim kolegijem za interno medicino, družinsko medicino, onkologijo in Zdravstvenemu svetu. Zanj bi moralo Ministrstvo za zdravje v sodelovanju z Zavarovalnico in deloma s pomočjo evropskih strukturnih skladov vsako leto zagotoviti okoli štiri milijone evrov. Preden pa presejanje na državni ravni steče, je treba poskrbeti za dobro poučitev laične in strokovne javnosti ter opraviti pilotno presejanje v dveh manjših regijah, kjer bi preverili metode, odzivnost in diagnostičnoterapevtske možnosti.

Uporaba kontrastnih sredstev v slikovni diagnostiki prebavi je vse pogostejša, žal pa se zdravniki premalo zavedamo njihovih možnih neželenih učinkov. Pokontrastna nefropatija je tretja najpogostejša v bolnišnici pridobljena oblika akutne odpovedi ledvic. Običajno nastane pri 0,6–2,3 % ljudi, ki so jim opravili kontrastno preiskavo. Ogroženost s pokontrastno nefropatijo je večja (3,3–26-odstotna) pri ljudeh z ledvično okvaro, predvsem diabetično nefropatijo, prerenalnimi dejavniki in pri uporabi velikih količin (zlasti hiperosmolarnega) rentgenskega kontrastnega sredstva. Namen preglednega članka o pokontrastni nefropatiji je opozoriti zdravnika na možne zaplete po uporabi rentgenskih kontrastnih sredstev in o preprečevanju tovrstnih zapletov.

V preglednem članku avtorji predstavljajo priporočila za obravnavo bolnikov z neokluzivno mezenterično ishemijo, z obliko akutne mezenterične ishemije, ki nastane zaradi akutne hemodinamske motnje kardialne ali nekardialne geneze. Simptomi niso značilni in so pogosto prekriti s simptomi drugih bolezenskih stanj. Za preživetje bolnikov je odločilnega pomena hitra in ustrezna diagnostična obravnava, kjer ima osrednjo vlogo selektivna angiografija, ki hkrati omogoča tudi perkutano zdravljenje. Pomembno je odpraviti vzrok za nastalo hemodinamsko motnjo. Za razliko od drugih akutnih ishemij je kirurško zdravljenje umestno le ob gangreni črevesja.

Številne raziskave potrjujejo, da je koncentracija kalprotektina, proteina S100, v blatu pomembno zvišana predvsem pri kronični vnetni črevesni bolezni in kolorektalnemu raku. V strokovnem prispevku avtorji ugotavljajo, da ima test *Calprest* veliko občutljivost in majhno specifičnost za ugotavljanje kronične vnetne črevesne bolezni pri otrocih. Pozitiven izvid (> 50 µg/g) pri pacientu z gastrointestinalnimi simptomi narekuje nadaljnjo endoskopsko diagnostično obravnavo. S testom ni mogoče razlikovati Crohnove bolezni od ulceroznega kolitisa.

Naše glasilo običajno izide v času strokovnega sestanka Slovenskega združenja za gastroenterologijo in hepatologijo. Tokratni sestanek je v Mariboru, ko poteka tudi svečana akademija ob 50. obletnici mariborske gastroenterologije. Čestitkam za jubilej in slovesnosti se pridružuje tudi *Gastroenterolog*, ki za to priložnost na naslovnici prinaša arhivsko sliko mariborske bolnišnice.

Prepričani smo, dragi bralci, da vam bodo vsi, ne le tu predstavljeni prispevki te številke *Gastroenterologa* v pomoč pri vsakdanjem delu, komu pa morda tudi spodbuda za (nadaljnje) znanstvenoraziskovalno delo na področju gastroenterologije v Sloveniji.

Vsem avtorjem, recenzentom in drugim sodelavcem uredništva, ki so omogočili izid 23. številke *Gastroenterologa*, se lepo zahvaljujem.

Borut Štabuc, glavni urednik

Gastroenterolog
ISSN 1408-2756

Gastroenterolog je uradno glasilo Slovenskega združenja za gastroenterologijo in hepatologijo. Objavlja prispevke v slovenskem in angleškem jeziku. Gastroenterolog is the official journal of the Slovene Association for Gastroenterology and Hepatology. It publishes contributions in the Slovene and English language.

Naslov uredništva / Editorial office
Klinični center Ljubljana

Klinični oddelek za gastroenterologijo
Japljeva 2, 1525 Ljubljana

Glavni urednik / Editor-in-Chief

Borut Štabuc

Uredniki / Editors

Verica Ferlan-Marolt, Eldar Gadžijev, Saša Markovič,
Stane Repše, Bojan Tepoš

Uredniški odbor / Editorial Board

Andrej Gruden, Matjaž Koželj, Manfred Mervic,
Rok Orel, Lojze Pleskovič, Stojan Potrč, Pavel Skok,
Valentin Sojar, Milan Stefanovič

Uredniški svet / Editorial Council

Erika Brenčič, Anton Cerar, Breda Jamar,
Borut Kocijančič, Pavel Košorok, Miran Koželj, Igor
Križman, Mirko Omejc, Miran Rems, Marjeta Sedmak,
Marjan Skalicky, Bor Urbančič, Mihael Zajec

Lektor / Reader

Tone Žakelj

**Priprava za tiski in tisk / Desk-top publishing and
printing**

Studio N, Tina Noč, s. p.

Gastroenterolog izhaja dvakrat letno.
Letna naročnina za člane Slovenskega združenja za
gastroenterologijo in hepatologijo je vključena v
članarino.

Naklada 500 izvodov.

The journal appears regularly twice yearly.
Yearly subscription for members of the Slovene Society
for gastroenterology and hepatology is included in the
membership fee.

Printed in 500 copies.

Kazalo / Contents

Borut Štabuc, Dominika Novak-Mlakar, Jožica Maučec-Zakotnik Priporočila za presejanje raka debelega črevesa in danke v Sloveniji / <i>Proposal of colorectal cancer screening in Slovenia</i>	5
Davorin Dajčman Epidemiološke značilnosti raka debelega črevesa in danke v Sloveniji in po svetu / <i>Epidemiology of colorectal cancer in Slovenia and around the world</i>	13
Andreja Ocepek, Mojca Žerdin, Pavel Skok Primarna preventiva raka debelega črevesa in danke / <i>Primary prevention of colorectal cancer</i>	21
Radovan Starc Pokontrastna nefropatija – nevarnostni dejavniki in preprečevalni ukrepi / <i>Contrast-induced nephropathy – risk factors and preventive measures</i>	27
Gregor Norčič, Franc Jelenc, Radovan Starc Neokluzivna mezenterična ishemija / <i>Non-occlusive mesenteric ischemia</i>	37
Borut Kocijančič Ocenjevanje delazmožnosti in invalidnosti pri bolnikih z rakom debelega črevesa in danke / <i>Disability assessment in patients with colorectal cancer</i>	44
Sonja Posega-Devetak, Sabina Marš, Tina Kamhi, Mirjana Zupančič, Rok Orel Kalprotektin v diferencialni diagnostiki kronične vnetne črevesne bolezni pri otrocih / <i>Faecal calprotectin in the differential diagnosis of childhood inflammatory bowel disease</i>	48
Amra Djerzić, Alojzija Hočevar, Matjaž Koželj Jetrni absces in ehinokokoza / <i>Liver abscess and echinococcosis</i>	55
Marjeta Sedmak, Mojca Grošelj-Grenc, Vesna Glavnik Alergiji na kravje mleko pridružena hepatopatija – prikaz dveh primerov / <i>Hepatopathy associated with cow's milk allergy – report on two cases</i>	62
Navodila avtorjem / <i>Instructions to authors</i>	69



Priporočila za presejanje raka debelega črevesa in danke v Sloveniji

Proposal of colorectal cancer screening in Slovenia

Borut Štabuc¹, Dominika Novak-Mlakar², Jožica Maučec-Zakotnik²

¹Klinični oddelek za gastroenterologijo, SPS Interna klinika, Klinični center Ljubljana, Ljubljana

²CINDI Slovenija, Zdravstveni dom Ljubljana, Ljubljana

Prispelo 12. 8. 2006, sprejeto 31. 8. 2006; Gastroenterolog 2006; 23: 5–12

Ključne besede: hemotest, kolonoskopija, presejanje, rak debelega črevesa in danke

Key words: colonoscopy, colorectal cancer, faecal occult blood testing, screening

Izvleček

Rak debelega črevesa in danke (DČD) je najpogostejši rak v Sloveniji. Stadij ob diagnozi je ob dobrem operacijskem zdravljenju najpomembnejši napovedni dejavnik preživetja bolnikov. Z zgodnjim odkrivanjem pri ogroženih skupinah prebivalcev in s presejanjem je mogoče zbolewnost in umrljivost za rakom DČD zmanjšati za 15–33 %. Glede na dose-danje mednarodne izkušnje in naše zmožnosti bi bilo v Sloveniji najprimernejše presejanje za raka DČD s hemotestom. S hemotestom in kolonoskopi-jo je mogoče odkriti in nato zdraviti premaligne spremembe in zgodnje oblike raka. Pri bolnikih, ki so imeli kolonoskopijo, hemotest ni potreben vsaj 5 let. Po anketi, na katero so odgovarjali vsi gastroen-terologi in kirurgi, ki opravljajo kolonoskopije, lahko vsako leto naredimo 9500 dodatnih kolono-skopij, kar je znatno več, kot je predvideno število kolonoskopij zaradi presejanja. Ogroženih skupin prebivalcev za raka DČD ne vključujemo v program presejanja, saj se te skupine obravnavajo po drugih priporočilih za zgodnje odkrivanje raka.

Abstract

In Slovenia, colorectal cancer has the highest incidence of all cancers. The best prognostic factor for survival of patients with colorectal cancer is the disease stage at diagnosis. Early detection of colorectal cancer among population-at-risk and screening of population can reduce the incidence of and mortality from the disease by 15–33%. In view of recent experiences at the international level and our potentials at the local level, the most suitable screening method for colorectal cancer in Slovenia would be faecal occult blood testing (FOBT). By FOBT and colonoscopy, we could detect and then treat premalignant lesions and early stages of colorectal cancer. The patients who have recently undergone colonoscopy are usually not referred to FOBT for at least five years. From the results of a survey done among Slovenian gastroenete-rologists and surgeons performing colonoscopies, it was concluded that 9500 colonoscopies could additionally be performed yearly, which is a significantly higher number than the number of additional colonoscopies envi-saged by screening. The population at risk to develop colorectal cancer is not included the screening program for colorectal cancer because the management of this population follows the recommendations for early cancer detection that are different from those for screening.

UVOD

Rak debelega črevesa in danke (DČD) je najpogostejši rak v razvitem svetu in v Sloveniji (1). V Sloveniji incidenca raka DČD v zadnjih 50 letih stalno narašča, posebej v zadnjih 15 letih, ko se je podvojila. Leta 2003 je bilo 1215 novih primerov raka DČD (684 pri moških in 531 pri ženskah), incidenčna stopnja pa je bila 69,9/100.000 moških in 52/100.000 žensk (2, 3).

Zbolevnost narašča s starostjo prebivalcev, saj je opazen strm dvig incidence po 45. letu starosti. Leta 2003 je bilo pri mlajših od 50 let odkritih 46 primerov raka DČD pri moških in 30 primerov pri ženskah. Največ novih primerov raka DČD pri moških je bilo registriranih po 70. letu starosti (322 primerov), v starosti 50–70 let pa 310. Tudi pri ženskah je bilo največ novih primerov raka DČD registriranih po 70. letu starosti, in sicer 284, v starosti 50–70 pa 216 (3).

Relativno petletno preživetje bolnikov z rakom DČD se postopoma izboljšuje predvsem zaradi večjega deleža zdravljenih, izboljšanja operacijskih tehnik, pooperacijske nege in sodobnejšega onkološkega zdravljenja. Stadij bolezni ob diagnozi, ki je najpomembnejši napovedni dejavnik za preživetje, se v zadnjih letih ni bistveno spremenil. Zato je, glede na podatke študije EURO CARE, preživetje naših bolnikov še vedno pod evropskim povprečjem (4). Leta 2003 je imelo lokalno omejenega raka 14 % bolnikov, lokalno napredovelega (zasevki v občrevesnih bezgavkah) 60 %, raka z zasevki v oddaljenih organih pa 26 % bolnikov. Petletno preživetje bolnikov z lokalno omejenim rakom je skoraj 100-odstotno, bolnikov z lokalno napredovalim rakom 50-odstotno, bolnikov z zasevki v oddaljenih organih pa je manjše od 10 % (3).

Genetske (5, 6), eksperimentalne (7) in epidemiološke raziskave (8) kažejo, da rak DČD nastane zaradi prirojene nagnjenosti in zaradi dejavnikov okolja. Metaanaliza 27 kliničnih raziskav je pokazala, da so družinska obremenjenost z rakom DČD in dedno pogojene bolezni z adenomatoznimi polipi, kot sta družinska adenomatozna polipoza debelega črevesa in družinski

nepolipozni tip raka, vzrok za nastanek 35 % vseh rakov DČD, 65 % vseh rakov pa nastane zaradi neposrednih in posrednih škodljivih dejavnikov okolja in načina življenja (9).

Populacijske raziskave so odkrile, da ima 40–50% ljudi, starejših od 50 let, polipe v debelem črevesu in da s starostjo njihovo število narašča. Najpogostejši polipi v debelem črevesu so adenomi, ki so prekancerozne lezije. Večina kolorektalnih rakov nastane iz adenomov, ki so lahko polipoidni, širokobazni, sesilni ali vgreznjeni. Lahko so solitarni ali multifokalni. Z zgodnjim odkrivanjem in odstranjevanjem polipov je mogoče pomembno zmanjšati zbolevnost in umrljivost za rakom (10).

Preživetje bolnikov z rakom DČD lahko izboljšajo pazljivejša primarna preventiva, boljša zgodnja diagnostika, še posebej v bolj ogroženih skupinah, predvsem pa sekundarna preventiva, to je presejanje. Leta 2003 je Evropska komisija izdala priporočila za uvedbo populacijskega presejanja za raka dojke, za raka materničnega vratu in za raka DČD v vseh državah članicah. Presejanje za raka DČD s testom za odkrivanje prikritih krvavitev priporočajo starim 50–74 let, in sicer vsako drugo leto (11).

METODE PRESEJANJA ZA RAKA DEBELEGA ČREVESA IN DANKE

Za presejanje za raka DČD je v Evropi v rabi več metod: hemotest z gvajakom, imunokemični test, fleksibilna sigmoidoskopija s hemotestom ali brez njega, kolonoskopija vsako deseto leto in rentgensko slikanje z uporabo dvojnega kontrastnega sredstva. Med najbolj razširjene sodita hemotest z gvajakom in imunokemični test. Oba izpolnjujeta merila za populacijsko presejanje, ki jih je priporočila Svetovna zdravstvena organizacija: »presejalni test mora biti poceni, hiter in preprost. Namen testa ni postavitve končne diagnoze, saj so bolniki s pozitivnim rezultatom testa napoteni na dodatne diagnostične preiskave in zdravljenje«. Po dosedanjih mednarodnih izkušnjah in naših zmožnostih bi bilo v naših okoliščinah – ob visoki incidenčni stopnji in razmeroma veliki umrljivosti za rakom DČD, ker bolezen odkrivamo šele v napredovalem stadiju – za raka DČD najprimer-

nejše presejanje s hemotestom (*faecal occult blood test* – FOBT) enkrat na dve leti. Največ se uporablja gvajakov nehidrirni test, ker je za izvedbo preprostejši in cenejši. Njegova občutljivost za tumorje je 70-odstotna, za polipe 30-odstotna, specifičnost pa je 95-odstotna. Novejši imunohistokemični testi (*faecal immunochemical tests* – FIT), imajo boljše razmerje med občutljivostjo in specifičnostjo ter omogočajo odkrivanje večjega števila malignih sprememb in polipov. Zaradi večjega števila pozitivnih izidov testov je treba narediti večje število dodatnih preiskav, ki močno povečajo obremenitve specialistov in stroške presejanja. S hemotestom se odkrivajo prikrite (okultne) krvavitve v blatu. Krvavitve iz tumorja so pogosto le občasne, zato je treba test ponoviti vsaj trikrat. Bolniki morajo dva do tri dni pred testom uživati hrano, ki ne vsebuje rdečega mesa ali živil, bogatih s krvjo, sadja in zelenjave, ki vsebuje veliko vitamina C, ne smejo jemati nesteroidnih protivnetnih zdravil in aspirina ter antikoagulacijskih učinkovin. Priporočajo pa jim uživanje veliko stročnic in žitaric, ki lahko mehanično povzročijo krvavitve iz polipov. Negativen rezultat ne pomeni, da bolnik nima raka in da ob kliničnem sumu na raka ni potrebna nadaljnja diagnostika. Zadnji rezultati velikih kliničnih raziskav so pokazali, da je hemotest negativen pri 20–30 % bolnikov z rakom DČD in pri 80 % bolnikov z adenomatoznimi polipi. Hemotest je pozitiven pri 1–5 % neselecioniranih oseb, starejših od 50 let. Pozitivna reakcija testa je indikacija za nadaljnjo endoskopsko diagnostiko. V skupini s pozitivnim rezultatom hemotesta potrdijo

raka pri 2–10 % in adenome pri 20–30 % preiskovancev. Pozitivna reakcija nastane ob 10 ali več μg Hb/g blata, kar je približno 5-krat več od povprečne fiziološke izgube krvi (12–14). Metaanaliza prospektivnih kliničnih raziskav, v katere je bilo vključenih 443.000 ljudi, starejših od 40 let, je pokazala, da hemotest pomaga zmanjšati umrljivost zaradi kolorektalnega raka za 15–33 % (13, 15–18). Rezultati štirih randomiziranih raziskav so v tabeli 1.

Hemotest z gvajakom izkorišča peroksidazno dejavnost hema, ki se po stiku z gvajakom obarva modro. Test je relativno poceni, preprost za izvedbo, vendar ni primeren za avtomatično odčitavanje rezultata. Tudi ni specifičen za krvavitve s področja debelega črevesa in danke, ampak zazna krvavitve iz vsega prebavnega trakta.

Imunokemični test zazna protitelesa, ki so specifična za človeški hemoglobin. Omogoča avtomatično odčitavanje rezultata, kar hkrati pomeni obdelavo velikega števila testov naenkrat ob standardnih pogojih in zagotavljanje visoke kakovosti. V primerjavi z gvajakovim testom zazna večji delež polipov in karcinomov, čemur je presejanje tudi namenjeno. Poleg tega je bolj specifičen za prikrito krvavitve v predelu debelega črevesa in danke. Od udeleženca presejanja s tem testom tudi ne zahteva posebnih priprav glede prehrane in uživanja zdravil. Imunokemične teste za presejanje za raka DČD uporabljajo na Japonskem in Avstraliji, na uvedbo pa se pripravljajo tudi v Franciji, Angliji in Kanadi (19).

Tabela 1. Uporaba hemotesta pri presejanju za raka debelega črevesa in danke – prospektivne randomizirane raziskave.

Raziskava	Število preiskovancev	Odstotni delež pozitivnih [%]	Odstotni delež lokalno omejenih rakov <i>T1-3 NO MO</i> [%]		Čas med testoma [leto]	Relativno zmanjšanje umrljivosti [%]
			Presejana skupina	Primerjalna skupina		
Minnesota [15,16]	48.000	nerehidrirani 2,4	59	53	1	33
		rehidrirani 9,8			2	21
Velika Britanija [17]	150.000	nerehidrirani 2,1	52	44	2	15
Danska [13]	62.000	nerehidrirani 1,0	56	48	2	18
Švedska [18]	27.000	nerehidrirani 1,9	65	33	2	ni znano
		rehidrirani 5,8			2	

PRIPOROČILA ZA PRESEJANJE

Presejanje za raka DČD je namenjeno starejšim od 50 let, ki nimajo nevarnostnih dejavnikov za raka DČD. Hemotest se jim naredi vsaj enkrat vsako drugo leto 3-krat zapored. Ljudje, pregledani s kolonoskopijo, ne potrebujejo hemotestov vsaj 5 let (19–23). Skupine prebivalcev, ogrožene z rakom DČD, niso vključene v program presejanja, saj so obravnavane po drugih priporočilih za zgodnje odkrivanje raka:

Familiarna adenomatozna polipoza (FAP) je avtosomsko dominantna bolezen, ki nastane zaradi mutacije gena APC. Rak nastane pri vseh bolnikih, ki imajo mutacijo tega gena. Če je adenomatoznih polipov več kot 100, je diagnoza potrjena. Pri manjšem številu bolnikov z atenuiranim tipom FAP, kjer gre za mutacijo kodona 3 in 5, je lahko adenomatoznih polipov le 20–100 in so navadno v ascendentnem delu debelega črevesa. Pri družinah s FAP priporočajo genetsko testiranje in redno kolonoskopsko nadzorovanje. Otroci staršev s FAP naj bi bili prvič na kolonoskopiji pri 12–15 letih, potlej pa vsako leto. Pri adenomih z displazijo III. stopnje je potrebno kirurško zdravljenje. Po 30. letu starosti se pri tistih z multiplimi adenomi naredi totalna kolektomija z ileorektoanastomozo ali ileostomo (21–23).

Sindrom nepolipoznega družinskega raka (HNPCC) je avtosomsko dominantno dedna dovzetnost za raka z velikim širjenjem. Bolezen se potrди klinično po amsterdamskih merilih ali z ugotavljanjem genskih mutacij genov MMR in MSI. Amsterdamska merila za določitev HNPCC so: vsaj trije sorodniki imajo raka DČD, eden od sorodnikov je sorodnik v prvem kolenu, prizadeti sta vsaj dve zaporedni generaciji, eden od sorodnikov je bil ob diagnozi mlajši od 50 let, FAP mora biti izključena. Potomci staršev s HNPCC naj bi bili prvič kolonoskopsko pregledani, ko dosežejo 25 let starosti oziroma 5 let manj, kot je bila starost družinskega člana, ki so mu najmlajšemu odkrili HNPCC. Po prvi kolonoskopiji prihajajo na ponovne vsako drugo ali tretje leto. Če pa jim odkrijejo adenomatozne polipe, naj bi prišli na kontrolno preiskavo vsako leto (21–23).

Adenomatozni polipi. Odstraniti je treba vse polipe. Po popolni odstranitvi hiperplastičnih polipov je ponovna kolonoskopija predvidena čez 10 let:

- pri ljudeh z enim adenomatoznim polipomom ali dvema, ki sta manjša od 1 cm in imata nizko stopnjo displazije, je ponovna kolonoskopija potrebna čez 5 let;
- pri ljudeh z več kot tremi adenomatoznimi polipi, od katerih je eden večji od 1 cm, in pri ljudeh, ki imajo manj kot 10 adenomatoznih polipov, velikih do 1 cm, je ponovna kolonoskopija potrebna čez 3 leta;
- pri ljudeh z več kot 10 adenomatoznimi polipi ali viloznim tipom adenoma ali z visoko stopnjo displazije je ponovna kolonoskopija potrebna v dveh do treh letih;
- pri širokobaznih polipih, ki so bili odstranjeni po delih, ali pri nepopolno odstranjenih polipih je ponovna kolonoskopija predvidena čez 2–6 mesecev.

Če ponovna kolonoskopija ne odkrije novih polipov, so naslednje predvidene na 5 let oziroma prej, če tako presodi endoskopist (24).

Sorodniki bolnikov z rakom debelega črevesa in danke ter ljudje s polipi. Če je imel eden od staršev raka DČD, se verjetnost za raka DČD pri sorodnikih v prvem kolenu poveča za 2 do 3-krat. Če sta imela raka DČD oba, oče in mati, se verjetnost za raka DČD pri njunih otrocih poveča za 3 do 4-krat. Če je imel eden od staršev raka DČD pred 50. letom starosti, se verjetnost za raka DČD pri njegovem otroku poveča za 3 do 4-krat. Pri ljudeh, ki imajo med sorodniki bolnika z rakom DČD v drugem ali tretjem kolenu, se verjetnost za raka DČD poveča za 1,5-krat. Če je imel eden od staršev adenomatozne polipe, se verjetnost za raka DČD pri otrocih poveča za 2-krat. Sorodniki bolnikov z rakom DČD ali z adenomatoznimi polipi v prvem kolenu ali sorodniki bolnikov z rakom DČD v drugem kolenu, kjer je bila bolezen odkrita po 60. letu starosti, naj bi prišli na prvo kolonoskopijo, ko dosežejo 40 let. Ljudje, ki imajo med sorodniki v prvem kolenu več kot dva bolnika z rakom DČD ali z adenomatoznimi polipi, in tisti, ki imajo med sorodniki v prvem kolenu enega bolnika z rakom DČD ali z adenomatoznimi polipi, pa je le-ta zbolel, ko je bil

mlajši od 60 let, naj bi bili prvi kolonoskopsko pregledani, ko dosežejo 40 let oziroma 10 let prej, kot dosežejo starost, ko so bolezen odkrili njihovemu sorodniku. Če prva kolonoskopija ne odkrije polipov, so naslednje predvidene na pet let (21–23).

Ljudje, ki so bili zdravljeni zaradi raka debelega črevesa in danke. Tisti, ki jim je bila pred operacijo narejena totalna kolonoskopija, naj bi prišli na kontrolno preiskavo tri leta po operaciji; tiste, ki jim pred operacijo totalne kolonoskopije niso napravili, pa je treba napotiti na prvo kontrolno kolonoskopijo najkasneje 6 mesecev po operaciji. Če je kontrolni kolonoskopski izvid normalen, so naslednje kolonoskopije predvidene na 5 let (23).

Ljudje s kronično vnetno črevesno boleznijo. Pri ljudeh z ulceroznim kolitisom ali Crohnovo boleznijo je prva kolonoskopija priporočena po 8–10 letih bolezni, če je le-ta prizadela ves kolon, in po 15 letih, če je bolezen omejena le na levi kolon. Kolonoskopije naj si nato sledijo na eno ali dve leti. Po 20 letih bolezni je kolonoskopija potrebna vsako leto. Pogostost kolonoskopskih pregledov in indikacije za operacijo določa stopnja displazije črevesne sluznice. Kolonoskopijo je treba narediti v obdobju mirovanja bolezni (23).

SLOVENSKI PROGRAM PRESEJANJA ZA RAKA DEBELEGA ČREVESA IN DANKE

Ciljna populacija

Ciljna skupina za presejanje je vse prebivalstvo v starosti 50–70 let, kar pomeni 481.627 prebivalcev (25). Domnevati je mogoče, da ima 20 % te ciljne populacije že kako drugo hujšo bolezen ali pa se že zdravi pri gastroenterologu in se zato ne bo vključila v presejalni program. S tem se ciljna populacija za presejanje na ravni države zmanjša na 80 % izhodiščne, kar znaša 385.302 prebivalca. Po izkušnjah Finske, kjer uspešno presejajo za raka DČD in imajo od vseh držav s podobnim programom najboljši, kar 70-odstotni odziv, bi v dveh letih v Sloveniji prišlo na presejalno preiskavo 269.711 prebivalcev. V enem letu bi to pomenilo 134.856 preiskav blata na prikrito krvavitev.

Pri uporabi gvajakovega testa sta 2 % rezultatov pozitivna, kar pomeni 2697 dodatnih kolonoskopij vsako leto. Po izkušnjah drugih ocenjujemo, da bi morali v Sloveniji pri 35 % kolonoskopij narediti polipektomijo, pri 20 % pa biopsijo črevesne sluznice. To pomeni skupno 1482 histoloških preiskav.

Pri uporabi FIT je rezultat pozitiven v 4–6 %, kar pomeni 6743 dodatnih kolonoskopij in 3708 histoloških preiskav vsako leto. Po izkušnjah Francozov, ki so v Normandiji presejali z imunokemičnim testom populacijo 7421 odraslih v starosti 50–74 let, lahko pričakujemo pri 56 % opravljenih kolonoskopij naslednjo patologijo: 20 % adenomov, manjših kot 1 cm, 30 % adenomov, večjih kot 1 cm, in 6 % karcinomov (26). Ljudi, ki se jim odkrije patološko stanje, je treba po strokovnih smernicah in po klinični praksi napotiti na dodatne diagnostične preiskave in zdravljenje. V populaciji, ki se udeleži presejanja, le-to odkrije karcinom pri 0,3 %, kar pomeni 400 bolnikov, ki potrebujejo nadaljnje zdravljenje. Glede na to, da vsako leto odkrijemo okoli 1200 novih bolnikov z rakom DČD, ocenjujemo, da bi zaradi presejanja bilo potrebnih okoli 120 dodatnih operacij.

Organizacija presejanja

Po izkušnjah držav, ki imajo organiziran program presejanja za raka DČD (Finska, Francija, Velika Britanija, Španija (Katalonija) in Izrael), je najbolj smiselno presejanje na državni ravni centralizirati. Center za organizirano presejanje za raka DČD bi skrbel za nabor, za obveščanje in vabljenje ciljne populacije v program presejanja, zbiral bi podatke o rezultatih testov in nadaljnjih preiskav, obveščal o rezultatih testov preiskovance in njihove izbrane zdravnike ter sodeloval z enim centralnim laboratorijem, ki bi skrbel za izvedbo FOBT, saj je le tako mogoče zagotoviti veliko in enako kakovost preiskav za vse testirane vzorce blata. Pomembno je, da bi center skrbel tudi za spremljanje kazalcev kakovosti in uspešnosti presejanja.

Vloga družinskega zdravnika je v programu presejanja zelo pomembna, vendar jo je težko materialno ovrednotiti, saj je treba upoštevati tudi njen edukativni del. Vendar pa po številu dodatnih pregledov in napotitev na kolonoskopijo ocenjujemo, da družinskega zdravnika

presejanje ne bi bistveno dodatno obremenilo. Ključna vloga izbranih zdravnikov bi bila osveščanje njihovih opredeljenih varovancev o prednostih presejanja in motiviranje za vključitev v program – odločitev za pozitiven odziv na vabilo – in, seveda, napotovanje na kolonoskopijo in na morebitno potrebno nadaljnje zdravljenje ter spremljanje zdravstvenega stanja varovancev, pri katerih bo izvid FOBT pozitiven.

Vsak od 73 gastroenterologov v Sloveniji povprečno naredi 260 kolonoskopij na leto. Če bi uvedli program presejanja, bi moral vsak od njih narediti še 36–92 kolonoskopij, kar pomeni eno do dve na teden več kot sedaj. Po odgovorih iz ankete, ki so jo izpolnili vsi gastroenterologi, bi lahko v Sloveniji vsako leto naredili 9500 dodatnih kolonoskopij (tabeli 2 in 3). Tudi kirurgi v 10 bolnišnicah bi zmogli v prvih dveh letih narediti po 120 operacij na leto več.

Standardni postopek presejanja

- presejalni center povabi izbrane v ciljni skupini, da pošljejo vzorec blata na preiskavo;
- če je izvid testa negativen, se testiranje ponovi čez 2 leti;
- če je izvid testa pozitiven, se test ponovi (samo pri testu z gvajakom);

Razpredelnica 3. Število dodatnih kolonoskopij v programu presejanja po posameznih regijah glede na izhodiščno število ciljne populacije in predpostavke – 20 % že bolnih, 70-odstotni odziv preostalih na vabila in 5-odstotni delež pozitivnih rezultatov FOBT.

Zdravstvena regija	Prebivalstvo v starosti 50–69 let	80 % populacije 50–69 let	70-odstotni odziv 80 % populacije v 1 letu	70-odstotni odziv 80% populacije 2 letih	Imunokemični test: 5 % pozitivnih izvidov = kolonoskopij/leto
Celje	70.574	56.459	39.521	19.761	988
Koper	35.800	28.640	20.048	10.024	501
Kranj	46.640	37.312	26.118	13.059	653
Ljubljana	145.853	116.682	81.678	40.839	2.042
Maribor	80.271	64.217	44.952	22.476	1.124
Murska Sobota	29.816	23.853	16.697	8.348	417
Nova Gorica	25.302	20.242	14.169	7.085	354
Novo mesto	29.885	23.908	16.736	8.368	418
Ravne na Koroškem	17.486	13.989	9.792	4.896	245
SKUPAJ	481.627	385.302	269.711	134.856	6.743

Razpredelnica 2. Število kolonoskopij na leto, ki bi jih lahko dodatno naredili v posameznih regijah (po anketi iz leta 2006).

Zdravstvena regija	Število dodatnih kolonoskopij
Celje	2.275
Koper	582
Kranj	935
Ljubljana	2.633
Maribor	1.020*
Murska Sobota	450
Nova Gorica	640
Novo mesto	338
Ravne na Koroškem	660
SKUPAJ	9.533

*Število ni dokončno

- če je test pozitiven, se preiskovanec javi pri družinskem zdravniku, ki ga napoti na kolonoskopijo v regijski center;
- če je izvid kolonoskopije pozitiven, gastroenterolog napoti bolnika na nadaljnje zdravljenje oziroma na nadaljnjo obravnavo skladno s protokolom diagnostike in zdravljenja.

Stroški presejanja

Mednarodne analize kažejo, da je test na prikrito krvavitev v blatu po stroškovnem izkoristku (*cost-benefit*) za uporabo v presejalne namene za raka DČD primernejši kot druge metode (fleksibilna sigmoidoskopija, enkratna kolonoskopija in rentgensko slikanje z uporabo kontrastnega sredstva). S statističnimi modeli zdravstvene ekonomije so izračunali, da stane presejanje s testom na prikrito krvavitev v blatu 8900 EUR/prihranjeno leto življenja. Ocenjeni strošek je bistveno manjši od 30.000 EUR, kot je večina evropskih držav pripravljena plačati za prihranjeno leto življenja (27–31).

Finančna sredstva za program presejanja mora prikrediti Zavod za zdravstveno zavarovanje RS. Cena enoletnega programa presejanja s FOBT z gvajakom

je okoli 1,9, s FIT pa okoli 3,9 milijona evrov. V ceno so vključeni stroški za izvedbo testa, za dodatne kolonoskopije in histološke preiskave. Cena kirurškega zdravljenja v oceno stroškov ni vključena (tabeli 4 in 5).

Zaključek

Prvi osnutek presejanja za raka DČD na državni ravni je bil narejen leta 2002. Odtlej so minila štiri leta številnih aktivnosti za izvedbo programa. Glede na izkušnje iz Evrope in glede na naše zmožnosti bi lahko s podporo zdravstvene politike že v naslednjem letu začeli pilotni program presejanja. Z njim bi v dveh manjših regijah na 40.000 prebivalcih lahko preverili metodo, odzivnost, izvedbo in stroške programa.

Tabela 4. Letni stroški presejanja za raka debelega črevesa in danke z gvajakovim hemotestom v Sloveniji za ciljno populacijo 135.000 ljudi, starih 50–70 let.

	Število preiskav	Cena preiskave [EUR]	Skupaj [EUR]
Gvajakov test	135.000	5	675.000
Gvajakov test +	270.000	5	135.000
Družinski zdravnik	2.697	10	26.970
Kolonoskopija	2.697	140	377.580
Patologija	1.483	100	148.300
Pošta	200.000	2	400.000
Centralna pisarna			85.000
Skupaj	135.000	260	1.847.850

Tabela 5. Letni stroški presejanja za raka debelega črevesa in danke z imunohistokemičnim testom v Sloveniji za ciljno populacijo 135.000 ljudi, starih 50–70 let.

	Število preiskav	Cena preiskave [EUR]	Skupaj [EUR]
Imunohistokemični test	135.000	15	2.025.000
Družinski zdravnik	6.743	10	67.430
Kolonoskopija	6.743	140	944.020
Patologija	3.708	100	370.800
Pošta	160.000	2	320.000
Centralna pisarna			85.000
Skupaj	135.000	260	3.812.250

Literatura

1. Shike M, Winawer SJ, Greenwald PH, Bloch A, Hill MJ, Swaroop SV. Primary prevention of colorectal cancer. The WHO Collaborating centre for the prevention of colorectal cancer. *Bull World Health Organ* 1990; 68: 377–85.
2. Pompe-Kirn V, Zakotnik B, Zadnik V. Preživetje bolnikov z rakom v Sloveniji 1983–1997 Ljubljana: Onkološki inštitut, Register raka za Slovenijo, 2003.
3. Incidenca raka v Sloveniji 2003. Ljubljana: Onkološki inštitut, Register raka za Slovenijo, 2006.
4. Anonymous. Survival of cancer patients in Europe: the EURO CARE-3 study. *Annals Oncol* 2003; 14 (Suppl 5): 1–155.
5. Willett W: The search for the causes of breast and colon cancer. *Nature* 1989; 338: 389–94.
6. Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell* 1990; 61: 759–67.
7. Reddy B, Engle A, Katsifis S, Simi B, Bartram HP, Perrino P, et al. Biochemical epidemiology of colon cancer: effect of types of dietary fiber on fecal mutagens, acid, and neutral sterols in healthy subjects. *Cancer Res* 1989; 49: 4629–35.
8. Potter JD: Reconciling the epidemiology, physiology, and molecular biology of colon cancer. *JAMA* 1992; 268: 1573–7.
9. Johns LE, Houlston RS. A systematic review and meta-analysis of familial colorectal cancer risk. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2992–3003.
10. Fenoglio-Preiser C, Noffsinger AE. Pathology of colorectal cancer. In: Rustgi AK, editor. *Gastrointestinal cancer*. Philadelphia: Saunders 2003; 429–551.
11. Proposal for a Council Recommendation on Cancer Screening. Commission of the European Communities. 2003/0093(CNS). Pridobljeno 9. 6. 2006: http://ec.europa.eu/health/ph_determinants/genetics/documents/com_2003_0230_en.pdf
12. Mandel JS, Bond JH, Church TR, Snover DC, Bradley GM, Schuman LM, et al. Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood. Minnesota Colon cancer control study. *N Engl J Med* 1993; 328: 1365–71.
13. Hardcastle JD, Chamberlain JO, Robinson MH, Moss SM, Amar SS, Balfour TW, et al. Randomised controlled trial of faecal-occult-blood screening for colorectal cancer. *Lancet* 1996; 348: 1472–7.
14. Pignone M, Campbell MK, Carr C, Phillips C. Meta-analysis of dietary restriction during fecal occult blood testing. *Eff Clin Pract* 2001; 4: 150–6.
15. U.S.Preventive services task force. Screening for colorectal cancer. Recommendation and rationale. *Ann Intern Med* 2002; 137: 129–31.
16. Mandel JS, Bond JH, Church TR, Snover DC, Bradley GM, Schuman LM, et al. Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood. Minnesota Colon cancer control study. *N Engl J Med* 1993; 328:1365–71.
17. Mandel JS, Church TR, Ederer F, Bond JH. Colorectal cancer mortality: effectiveness of biennial screening for fecal occult blood. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 434–7.
18. Kronborg O, Fenger C, Olsen J, Jorgensen OD, Sondergaard O, et al. Randomised study of screening for colorectal cancer with faecal-occult-blood test. *Lancet* 1996; 348: 1467–71.
19. Allison JE. Colon Cancer Screening Guidelines 2005: The fecal occult blood test option has become a better FIT. *Gastroenterology* 2005; 129: 745–8.
20. Kewenter J, Bjark S, Haglund E, Smith L, Svanvik J, Ahren C. Screening and rescreening for colorectal cancer. A controlled trial of fecal occult blood testing in 27,700 subjects. *Cancer* 1988; 62: 645–51.
21. Gadžijev EM, Markovič S, Orel J, Pegan V, Repše S, Štabuc B, Vovk M. Priporočila za celostno obravnavo bolnikov z rakom prebavil. Repše S, urednik. Ljubljana: Ministrstvo za zdravstvo R Slovenije,1997.
22. Markovič S, Repše S, Heijnen S, Pegan V, Primic-Žakelj M, Salobir U, et al. Management of colorectal cancer; A national clinical guideline. Ljubljana: Ministrstvo za zdravje R Slovenije, 2003.
23. American gastroenterological association. Colorectal cancer screening and surveillance: Clinical guidelines and rationale – Update based on new evidence. *Gastroenterology* 2003; 124:1–34.
24. Winawer SJ, Zauber A, Rex D, et al. Guidelines for colonoscopy surveillance after polypectomy; a consensus update by the US Multisociety task force on colorectal cancer and American cancer society. Digestive disease week, Scientific sessions handouts. Los Angeles 2006: 281–3.
25. Statistični urad Republike Slovenije. 9. 6. 2006: http://www.stat.si/tema_demografsko.asp
26. Launoy GD, Bertrand HJ, Berchi C, Talbourdet VY, Guizard AVN, Bouvier VM, et al. Evaluation of an immunochemical fecal occult blood test with automated reading in screening for colorectal cancer in a general average-risk population. *Int J Cancer* 2005; 115: 493–6.
27. Tengs TO, Adams ME, Pliskin JS, Safrau DG, Siegel JE Weinstein MC, et al. Five-hundred life-saving interventions and their cost effectiveness. *Risk Anal* 1995; 15 (3): 369–90.
28. Steele RJC, Gnauck R, Hrecka R, Kronborg O, Kuntz C, Moayyedi P, et al. Methods and economic considerations. Report from the ESCE/UEGF workshop on colorectal cancer screening. *Endoscopy* 2004; 36: 349–53.
29. Berchi C, Bouvier V, Reaud JM, Launoy G. Cost-effectiveness analysis of two strategies for mass screening for colorectal cancer in France. *Health Econ* 2004; 13: 227–38.
30. Haug U, Brenner H. A Simulation model for colorectal cancer screening: potential of stool tests with various performance characteristics compared with screening colonoscopy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14 (2): 422–8.
31. Frazier AL, Colditz GA, Fuchs CS, Kuntz KM. Cost-effectiveness of screening for colorectal cancer in the general population. *JAMA* 2000; 284 (15): 1954–61.

Epidemiološke značilnosti raka debelega črevesa in danke v Sloveniji in po svetu

Epidemiology of colorectal cancer in Slovenia and around the world

Davorin Dajčman

Oddelek za gastroenterologijo in endoskopijo, Klinični oddelek za interno medicino,
Splošna bolnišnica Maribor, Maribor

Prispelo 10. 6. 2006, sprejeto 30. 6. 2006; Gastroenterolog 2006; 23: 13–20

Ključne besede: epidemiologija, rak debelega črevesa in danke

Key words: epidemiology, colorectal cancer

Izvleček

Iz podatkovne baze *Globocan* Mednarodne agencije za raziskovanje raka za leto 2002 je razvidno, da je rak debelega črevesa in danke eden od najpogostejših rakov prebavne cevi. Porazdelitev raka debelega črevesa in danke je približno enaka v Evropi, Severni Ameriki in Aziji. V Sloveniji je letno odkritih približno 1100 novih bolnikov s tem rakom; njegova incidenčna stopnja – 60/100.000 v letu 2003 – pa je podobna kot v drugih državah Evrope. Tudi po tem, da ni bistveno različna med spoloma, Slovenija ne odstopa od številnih drugih držav sveta. Zaradi pogostosti, veliki umrljivosti in preprečljivosti raka debelega črevesa in danke se slovenske zdravstvene organizacije, skladno s svetovnimi gibanji, zavzemajo za njegovo zgodnje odkrivanje s presejalnimi testi in za povečanje sredstev zdravstvenih zavarovalnic, namenjenih zgodnjemu odkrivanju raka. Številne primerjalne prospektivne raziskave so namreč pokazale, da zgodnje odkrivanje bistveno zmanjša smrtnost zaradi raka debelega črevesa in danke. Predstavljene so epidemiološke značilnosti raka debelega črevesa in danke na slovenskem in po svetu.

Abstract

The International Agency for Research on Cancer (IARC) *Globocan Database* for the year 2002 shows that colorectal cancer is one of the most frequent gastrointestinal tract tumours throughout the world; therefore; its screening for early diagnosis would be most important. Cases of colorectal cancer are distributed equally in Europe, Asia and North America. In Slovenia, more than 1100 new cases of colorectal cancer are registered per year. Its incidence rate in 2003 was 60/100.000 which is comparable with other European countries. Like in many countries around the world, the incidence rate in both sexes is quite similar, placing colorectal cancer among the three leading cancer sites in males and females. As it has been shown in several prospective controlled studies, that screening decreases mortality, medical associations and institutions in Slovenia strongly support the idea of an organized population-based screening for colorectal cancer. They are in favour of the health insurance coverage of costs to allow even and easy accessibility. The epidemiological data for colorectal cancer in Slovenia are presented and compared with the data from the world.

Asist. Davorin Dajčman, dr. med.

Oddelek za gastroenterologijo in endoskopijo

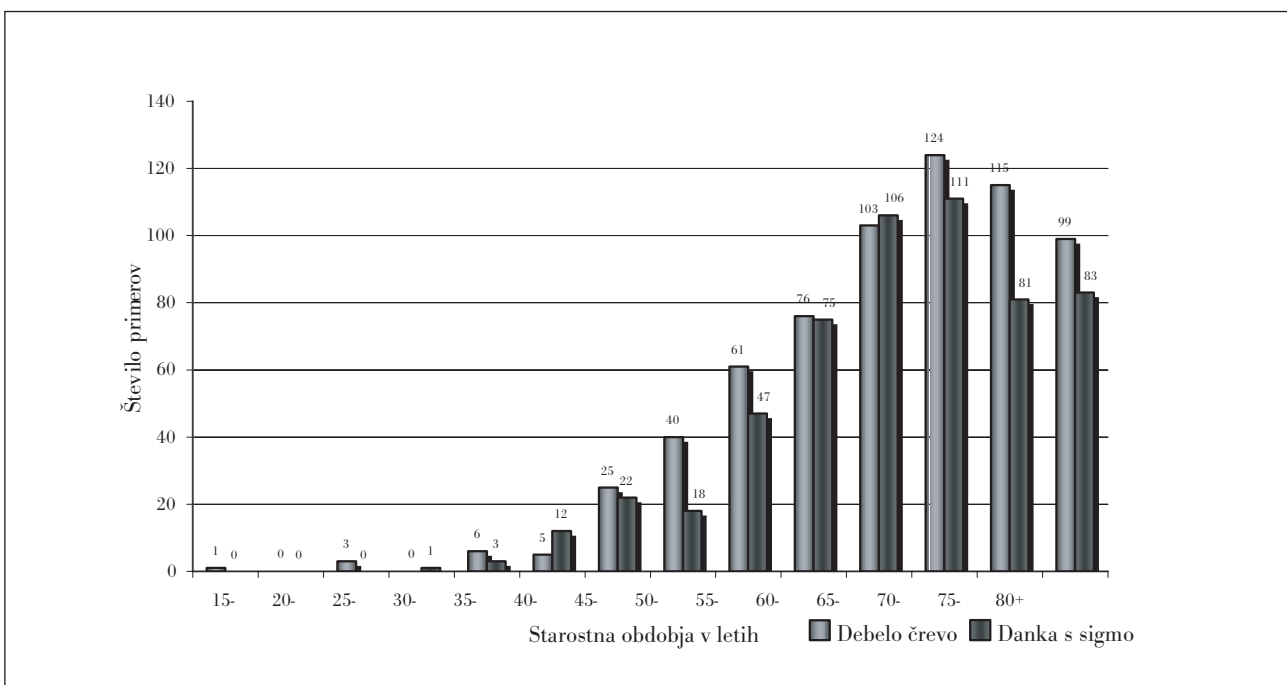
Klinični oddelek za interno medicino, Splošna bolnišnica Maribor

Ljubljanska 5, 2000 Maribor

UVOD

Rak debelega črevesa in danke (DČD) je bolezen z velikima zbolevnostjo in umrljivostjo. V Sloveniji je letno odkritih več kot 1100 novih bolnikov: leta 2002 so registrirali 1101 novi primer, v letu 2003 pa jih je bilo kar 1198 (1, 2). Število novih bolnikov (incidenca) in celokupno število bolnikov (prevalenca) z rakom DČD v zadnjih letih hitro naraščata, o čemer zgovorno priča podatek, da je bilo na slovenskem v letu 1997 odkritih le 955 novih primerov in da je takrat bilo skoraj za polovico manj živih bolnikov z rakom DČD (2, 3) kot šest let kasneje. V Sloveniji je rak DČD pri moških drugi in pri ženskah tretji najpogostejši rak, hkrati pa v celotnem prebivalstvu drugi najpogostejši vzrok smrti zaradi rakave bolezni (2). Incidenca in prevalenca raka DČD na slovenskem sta podobni kot v drugih evropskih državah. Podobnosti so tudi v stadiju raka v trenutku potrditve diagnoze: v številnih državah Evropske zveze (tudi v Sloveniji) in v Združenih državah Amerike je kar v 50–60% primerov odkrit pozno, v III. ali celo IV. stadiju (4–6). Ob tem da je rak DČD ozdravljiv, če je odkrit v zgodnjem stadiju, preživetje bolnikov z napredovalimi oblikami raka DČD pa je slabo oziroma je smrtnost velika, bi bilo zelo pomembno iskati že njegove najzgodnejše znake.

Gastroenterološke zveze in društva za boj proti raku si prizadevajo za zgodnje odkrivanje bolezni, da bi tako zmanjšali umrljivost. V Sloveniji so bile že leta 2002 sprejete državne klinične smernice; podan je bil predlog programa zgodnjega odkrivanja raka DČD, ki je bil tudi stroškovno ovrednoten; načrtana je bila organiziranost programa in opredeljena ciljna populacija (6-8). Da bi zagotovili zanesljiv, trajen in učinkovit vir podatkov za epidemiološko oceno rakavih bolezni v Sloveniji, je obvezno prijavljanje novih primerov oziroma umrlih bolnikov Registru raka Slovenije, ki deluje v okviru Onkološkega inštituta v Ljubljani. Na podlagi podatkov Registra je možno predvideti prihodnje breme raka DČD, razvijati smernice in ustrezno ukrepati (2, 6, 8). Iz podatkovne baze *Globocan* Mednarodne agencije za raziskovanje raka za leto 2002 je razvidno, da je rak DČD eden najpogostejših rakov prebavne cevi v svetu in je na drugem mestu po umrljivosti (9). Indeks petletne prevalence za raka DČD v Evropi po omenjeni bazi podatkov znaša 2,68, kar pomeni, da je pričakovano preživetje bolnika v evropskih državah po odkritju bolezni v povprečju daljše od dveh in pol let (9). V raziskavi *EUROCORE-3* pa so na podlagi obdelave podatkov 1,8 milijona bolnikov v letih 1990–1994 ugotovili, da je preživetje bolnikov z rakom DČD v Sloveniji za 13 % pod evropskim povprečjem (10).



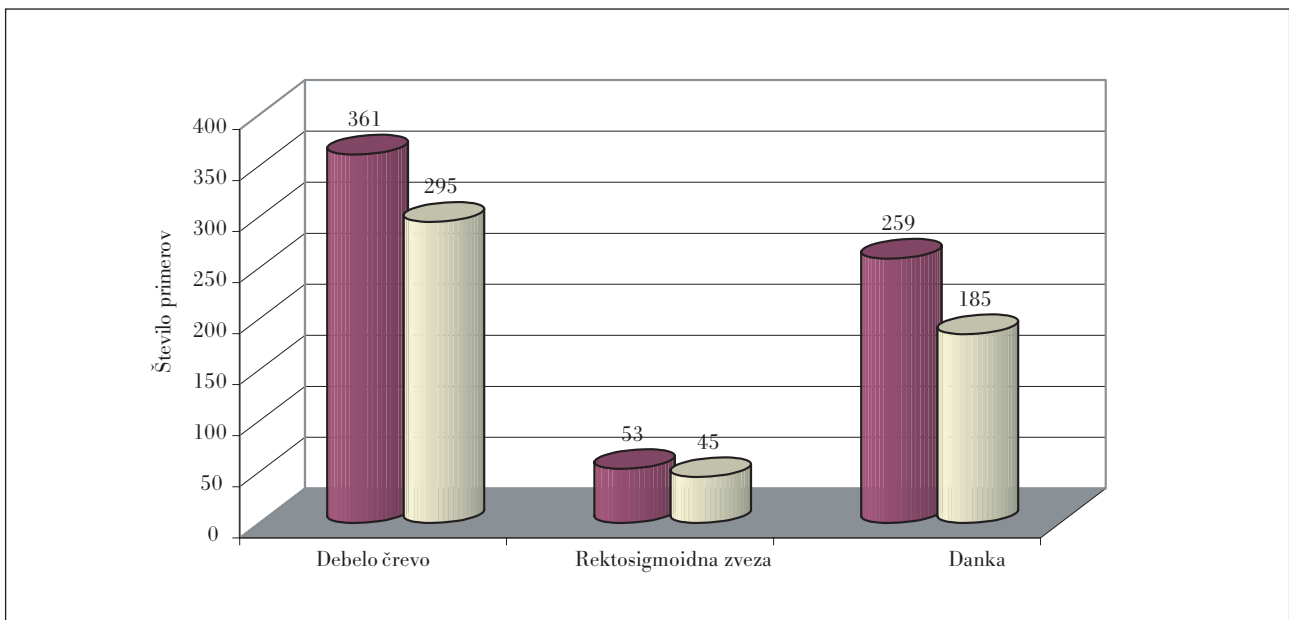
Slika 1. Število novo odkritih primerov raka debelega črevesa in danke po spolu in starosti bolnikov v Sloveniji v letu 2003.

EPIDEMIOLOŠKE ZNAČILNOSTI RAKA DEBELEGA ČREVEESA IN DANKE V SLOVENIJI

Incidenca raka debelega črevesa in danke v Sloveniji v zadnjih desetletjih strmo narašča. V letu 2001 smo odkrili 1110 novih primerov, v letu 2002 1101, leta 2003 pa kar 1198 (1, 2, 11). Incidenca tako narašča že od leta 1950, ko se je z ustanovitvijo Registra raka začelo skrbno spremljanje podatkov o rakavih boleznih v Sloveniji. V zadnjih 20 letih lahko strmo raste incidenčna stopnja pri moških: leta 1980 je znašala 25/100.000 prebivalcev, leta 2001 pa že 64/100.000 prebivalcev (6). Zadnji podatki Registra raka Slovenije so na voljo za leto 2003: največ bolnikov z rakom DČD je bilo odkritih po 55. letu starosti, vendar število novih pri-

merov začne strmo naraščati že po 45. letu starosti, in to pri obeh spolih. Porazdelitev novih primerov po starosti in spolu v letu 2003 prikazuje slika 1.

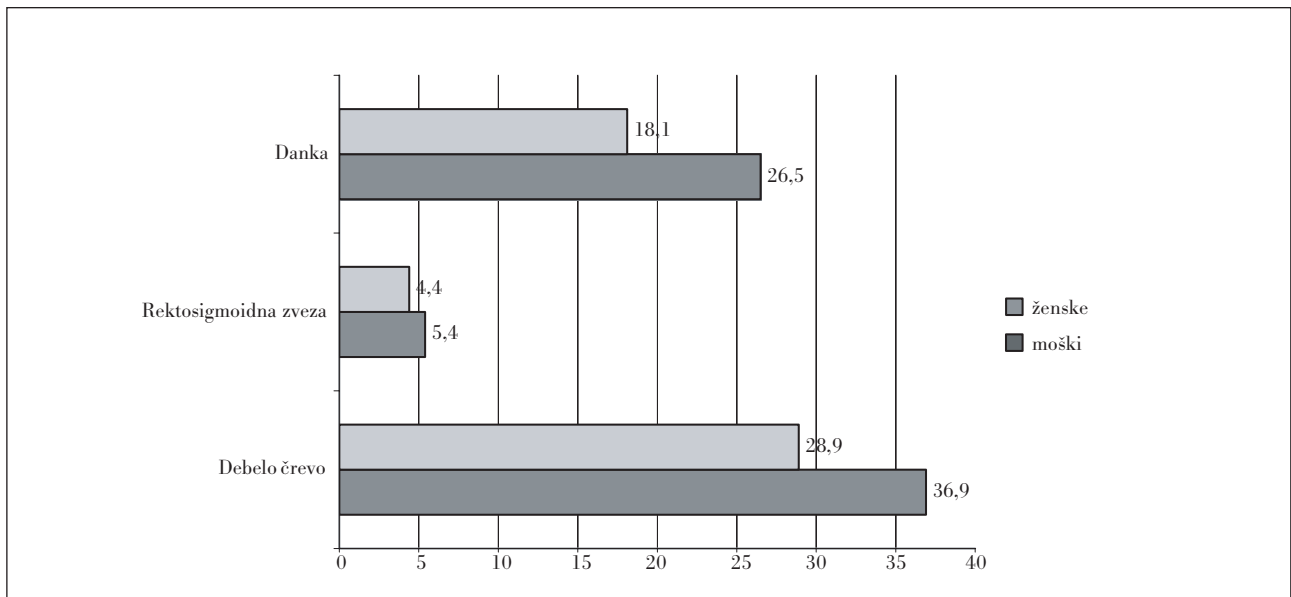
Najmlajši bolnik s histološko dokazanim rakom DČD v tem letu je bil star manj kot 20 let, v starostni skupini 25–30 let pa so bili odkriti trije novi primeri. To dokazuje, da bolezen ne prizadene le starostnikov. Veliko bolnikov je v trenutku odkritja boleznih na višku svojih življenjskih aktivnosti. Rak DČD je nekoliko pogostejši pri moških, vendar so razlike statistično neznačilne, zato lahko sklepamo, da sta oba spola s staranjem enakomerno ogrožena (2). V Sloveniji veliko večino primerov odkrijemo v napredovali fazi, le do 20 % v stadiju I. ali II (4). Porazdelitev raka po debelem črevesu se ne razlikuje od evropske; prikazujeta jo sliki 2 in 3.



Slika 2. Število novih primerov z rakom debelega črevesa in danke v Sloveniji po lokaciji patološkega procesa in po spolu bolnikov za leto 2003 (prirejeno po 2).

Tabela 1. Mesto raka debelega črevesa in danke po pogostosti v primerjavi z drugimi najpogostejšimi raki v Sloveniji glede na spol in starostno obdobje za leto 2003 (prirejeno po 2).

Starostno obdobje [leta]	Moški	Ženske
0-19	ni med prvih 10	ni med prvih 10
20-34	ni med prvih 10	ni med prvih 10
35-49	4. mesto (pljuča, vrat, koža)	7. mesto (dojka, mater. vrat, koža...)
50-69	2. mesto (pljuča)	3. mesto (dojka, koža)
70+	4. mesto (prostata, koža, pljuča)	3. mesto (koža, dojka)

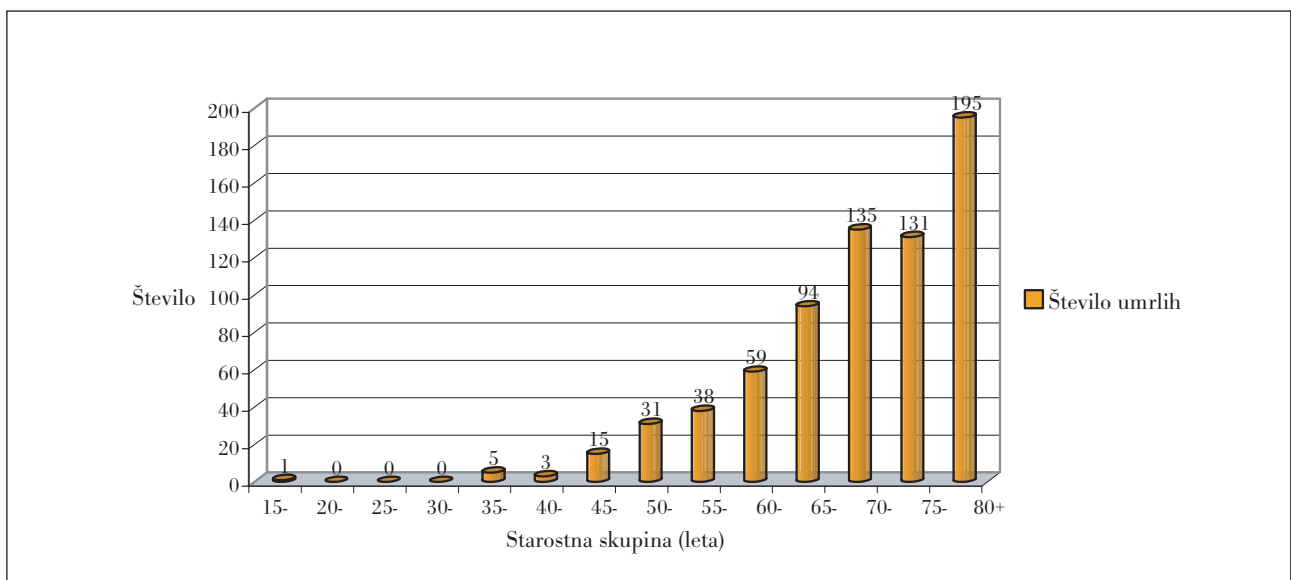


Slika 3. Incidenčna stopnja raka debelega črevesa in danke v Sloveniji po lokaciji patološkega procesa in po spolu bolnikov za leto 2003 (prirejeno po 2).

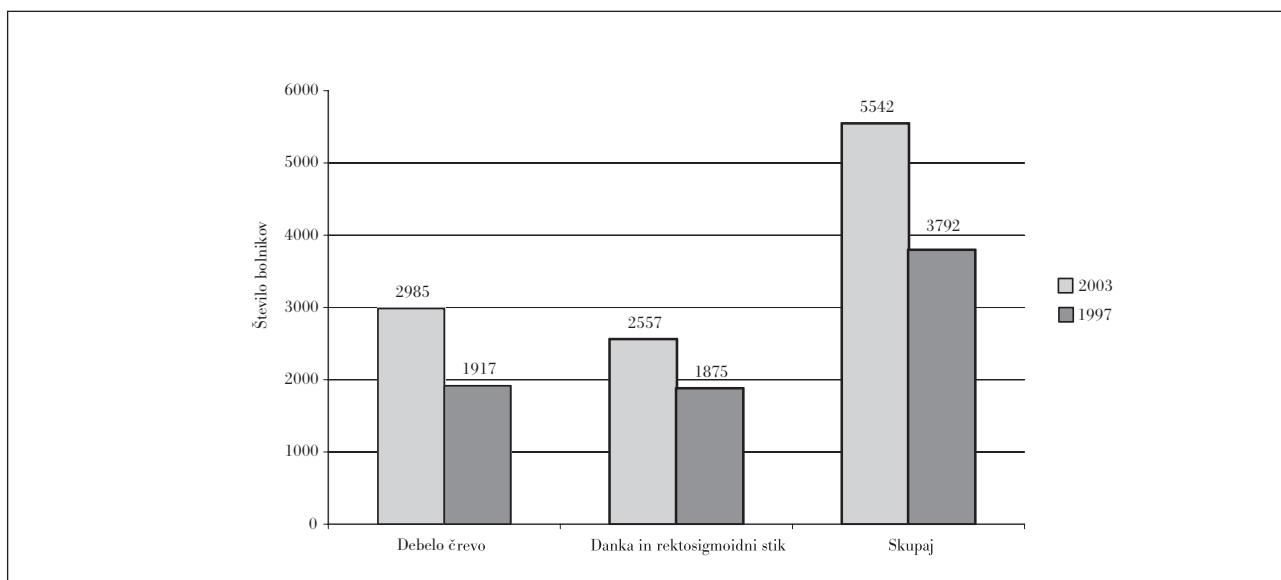
Po 35 letu starosti je rak DČD po incidenci pri moških na 4.–2. mestu, pri ženskah pa na 7.–3. vseh rakov, medtem ko je po umrljivosti na splošno na 2. mestu. Razporeditev najpogostejših rakov po spolu in po starostnih obdobjih prikazuje tabela 1.

Umrlijivost za rakom DČD strmo raste s starostjo. Skrb posebej vzbuja podatek, da je za rakom DČD leta 2003 umrlo kar 152 ljudi, ki so bili mlajši od 60 let (2). Število umrlih zaradi raka DČD v letu 2003 po starostnih obdobjih prikazuje slika 4.

Glede na to, da se v zadnji 10 letih število prebivalcev v Republiki Sloveniji ni bistveno spremenilo in se giblje okrog dveh milijonov, lahko na osnovi števila živih bolnikov z rakom DČD (prevalence) v letih 1997 in 2003 sklepamo, da se delež zbolelih za rakom DČD hitro povečuje, in to predvsem zaradi ostrejšega odkrivanja novih primerov in izboljšane oskrbe. Prav zato naraščajo tudi stroški zdravljenja, kar bo v prihodnje treba še posebej upoštevati v finančnih načrtih zdravstva. Število bolnikov z rakom DČD je od leta 1997 do 2003 poraslo kar za 46,15 %, medtem ko se je inci-



Slika 4. Število bolnikov, ki so v letu 2003 umrli zaradi raka debelega črevesa in danke, prikazano po starostnih obdobjih (prirejeno po 2).



Slika 5. Število slovenskih bolnikov z rakom debelega črevesa in danke po lokaciji patološkega procesa leta 2003 in 1997 (prirejeno po 2).

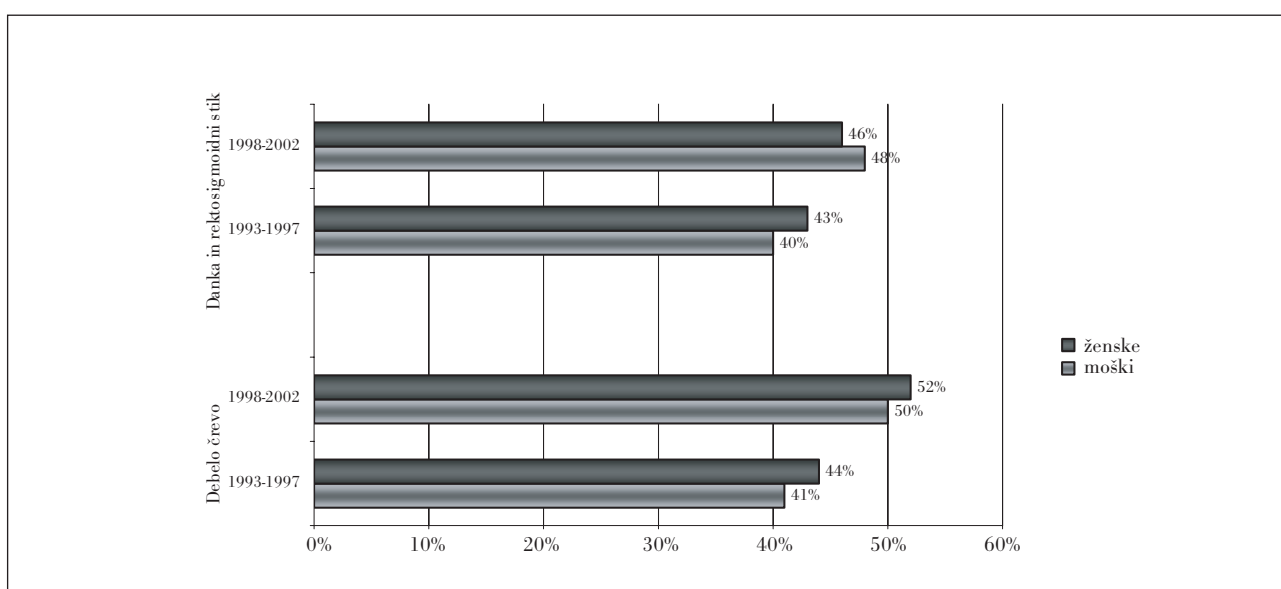
denca zvečala (le) za 25,5% (2). Porast števila bolnikov z rakom DČD po lokaciji in skupno med letoma 1997 in 2003 prikazuje slika 5.

Petletno preživetje se je v tem obdobju izboljšalo za vse lokacije raka DČD in oba spola; giblje se med 46 in 52 %. Prikazuje ga slika 6.

Izboljšanje preživetja oziroma prognoze bolnika z rakom DČD je posledica večje zdravstvene dejavno-

sti na področju zgodnjega odkrivanja, konkretno presejanja bolj ogroženih bolnikov in uvajanja novih oblik kombiniranega kirurškega in farmakološkega zdravljenja. Srednje preživetje bolnikov z napredovalo, metastasko obliko raka DČD se je podaljšalo s 6 na 20 mesecev (4).

Največ raka DČD v Sloveniji odkrijemo v Pomurju in podravskem področju z Mariborom in okolico, medtem ko ga je najmanj pri moških na



Slika 6. Relativno petletno preživetje slovenskih bolnikov z rakom debelega črevesa po lokaciji in po spolu v obdobjih 1993–1997 ter 1998–2002 (prirejeno po 2).

Notranjskem in Koroškem. Med ženskami so najbolj ogrožene prebivalke Gorenjske in Ljubljane z okolico, nekoliko pogostejši je tudi v Beli krajini (5).

NEKAJ EPIDEMIOLOŠKIH POSEBNOSTI RAKA DEBELEGA ČREVEESA IN DANKE PO SVETU

Po podatkih iz leta 1990 je rak DČD četrti najpogostejši rak na svetu. Tega leta je bilo odkritih 783.000 novih primerov, prizadetost po spolu pa ni bila značilno različna, saj je zajela 401.000 moških in 381.000 žensk. Število novih primerov strmo raste od leta 1975, ko je bilo odkritih le 500.000 novih bolnikov. V svetovnem merilu je rak DČD 9,4 % vseh primerov raka pri moških in 10,1 % pri ženskah. Porazdelitev po svetu pa ni enotna, saj ga je več v razvitem svetu (Severna Amerika, Zahodna Evropa, Avstralija in Nova Zelandija), kjer dosega 12,6 % vseh rakov, medtem ko ga je drugod med 7,7 in 7,9 % (12). Tabela 2 prikazuje število novo odkritih primerov z rakom debelega črevesa in danke ter relativno 5-letno preživetje (število preživelih bolnikov v primerjavi s številom novo odkritih bolnikov) v letu 2002 po raznih delih sveta. Posebej zanimiva je majhna incidenca v Afriki in Južni Ameriki (12).

Med regije z veliko incidenco spada tudi nekaj Sloveniji bližnjih predelov kot so Trst z okolico, Češka republika, Slovaška republika, Madžarska in predeli Francije. Regije z največjo incidenco v letih 1988–1992 prikazuje tabela 3 (13).

Po podatkovni bazi *Globocan* Mednarodne agencije za raziskovanje raka je bilo leta 2002 odkritih 878.300 novih primerov raka DČD, kar je mnogo več kot poprej, kar pomeni, da se je incidenca raka DČD v zadnjih letih občutno zvečala (9), v 12 letih (1990–2002) za 95.300 novih primerov ali kar za 12,2 %. Če podatek iz leta 2002 primerjamo še s tistim iz leta 1975, pa lahko zanesljivo trdimo, da incidenca raka DČD v zadnjih treh desetletjih zaskrbljujoče strmo narašča. V 32 letih se je zvečala kar za 378.300 primerov oziroma za 75%.

Različna je tudi v umrljivosti, ki je v splošnem velika, saj v svetovnem merilu letno zaradi raka DČD umre skoraj 400.000 ljudi. V Evropski zvezi je rak DČD po umrljivost na visokem drugem mestu. Kakor je razvidno iz tabele 2., so razlike v preživetju in umrljivosti po celinah, kar je verjetno posledica stadija bolezni ob potrditvi diagnoze in načina zdravljenja. Najmanj bolnikov odkrijejo v Grčiji in Cipru, manj pogost pa je tudi v baltskih državah.

Tabela 2. Število novo odkritih primerov raka debelega črevesa in danke ter relativno petletno preživetje (število preživelih bolnikov v primerjavi s številom novo odkritih bolnikov) v letu 2002 na raznih delih sveta. Razmerje < 1 pomeni, da je preživetje po potrditvi bolezni krajše od enega leta, medtem ko pri razmerju > 1 preživetje narašča v skladu z razmerjem. (prirejeno po podatkovni bazi *Globocan* 2002 Mednarodne agencije za raziskovanje raka).

Geografsko področje	Število bolnikov	Število preživelih / število novo odkritih
Evropa	371.700	2,68
Severna Amerika	183.500	3,36
Centralna Amerika	7.500	2,2
Južna Amerika	46.300	2,12
Afrika	23.700	1,65
Azija z Japonsko	369.600	2,71
Avstralija in Nova Zelandija	14.900	2,8
Skupaj	878.300	

Tabela 3. Največje incidence raka debelega črevesa in danke po svetu v obdobju 1988–1992.

Država, regija	Od starosti odvisna standardizirana incidenca na 100.000 prebivalcev v obdobju 1988–1992
ZDA (Havaji: prebivalci japonskega porekla)	53,48
Nova Zelandija (ne-Maori)	51,30
Japonska (Hirošima)	50,99
Francija (Haut-Rhin)	49,90
Italija (Trst)	49,37
Francija (Bas-Rhin)	49,24
Kanada (Yukon)	48,98
ZDA (Detroit: črnici)	48,32
Češka republika	48,23
ZDA (Los Angeles: črnici)	47,89
Kanada (Nova Škotska)	47,84
Kanada (Nova Fundlandija)	47,29
Australia (Novi Južni Wales)	46,92
ZDA (San Francisco: črnici)	46,82
Izrael (Židi, rojeni v Ameriki ali Evropi)	46,79

Raziskave v različnih etničnih skupinah, rasah in socialnih razredih ugotavljajo, da je način življenja pomemben nevarnostni dejavnik za nastanek raka DČD. Migracijska gibanja namreč lahko pomembno spremenijo prvotno stopnjo tveganja za raka DČD. Izraelski Židi, rojeni v Evropi ali Združenih državah Amerike, so, na primer, z rakom DČD bolj ogroženi od tistih, ki so rojeni v Afriki ali Aziji. Enako velja za ameriške Japonce, ki so po ogroženosti z rakom DČD izenačeni z ameriški belci, kar pomeni, da so štirikrat bolj ogroženi kot avtohtono japonsko prebivalstvo.

Med glavne dejavnike, ki večajo nevarnost za nastanek raka DČD, sodijo prehrabene navade in vrsta živil; manj priporočeno je rdeče meso, medtem ko imata sadje in rastlinska hrana z veliko vlakninami zaščitne učinke (6–9, 12). Znano je, da je rak DČD ne glede na raso, etnične značilnosti, versko prepričanje in življenjsko okolje povsod na svetu pogostej-

ši pri ljudeh s poprej odstranjenimi polipi, pri potomcih staršev, ki so zboleli za rakom DČD, pri bolnikih s kronično vnetno črevesno boleznijo ali družinsko adenomatozno polipozo ter pri bolnikih po operaciji raka DČD (4, 6).

ZAKLJUČEK

Zadnje evropske raziskave kažejo, da število novo zbolelih za rakom DČD v državah bivše »vzhodne Evrope« hitro raste. Podobno velja za Slovenijo, kjer rak DČD že dobiva razsežnosti, ki zahtevajo obravnavo na državni ravni. Velika incidenca raka DČD v našem širšem okolju usmerja slovensko gastroenterološko dejavnost v sprejemanje smernic in ukrepov za njegovo zgodnje odkrivanje in uvajanje sodobnih oblik zdravljenja, skupaj z društvi bolnikov pa spodbuja k ozaveščenju prebivalstva na slovenskem o pomenu zgodnjega odkrivanja bolezni (4, 6).

Literatura

1. Incidenca raka v Sloveniji, poročilo RR št. 44. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Register raka za Slovenijo, 2005.
2. Incidenca raka v Sloveniji, poročilo RR št. 45. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Register raka za Slovenijo, 2006.
3. Incidenca raka v Sloveniji, poročilo RR št. 39. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Register raka za Slovenijo, 2000.
4. Ocvirk J. Nov pristop k zdravljenju raka. Rak debelega črevesa in danke – pogostnost v svetu in pri nas. *Isis* 2005; 6: 100-1.
5. Rak debelega črevesa in danke. Odkrijmo ga čimprej! *Skrb zase. Viva* 2006; 3: 1-16.
6. Žerdin M, Koželj M, Skok P. Rak debelega črevesa in danke – preprečevanje in presejanje. *Zdrav Vestn* 2006; 75: 29-37.
7. Lesničar H, Pompe-Kirn V, Zakotnik B, Čufer T, Repše S, Primic-Žakelj M, et al. Preživetje bolnikov z rakom. Je po evropskih kazalcih Slovenija res padla na izpitu iz onkologije? Poročilo posveta o preživetju bolnikov z rakom v Sloveniji. *Onkologija* 2003; 7: 63-76.
8. Markovič S, Repše S, Heijnen S. Obvladovanje kolorektalnega raka. Nacionalna klinična smernica. Projekt razvoja sistema upravljanja zdravstvenega varstva. Ljubljana: Ministrstvo za zdravje, 2002.
9. Lambert R, Mahe C. Digestive cancer awareness campaign. The international digestive cancer alliance. Digestive cancer series. Screening for digestive cancers: from theory to practice. *World Gastroenterol News* 2006; 1: 42-5.
10. Coleman MP, Gatta G, Verdecchia A, Esteve J, Sant M, Storm H, et al. Eurocare-3 summary: cancer survival in Europe at the end of the 20th century. *Ann Oncol* 2003; 14 (Suppl 5): 128-49.
11. Incidenca raka v Sloveniji, poročilo RR št. 43. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Register raka za Slovenijo, 2004.
12. Boyle P, Langman JS. ABC of colorectal cancer. *Epidemiology. BMJ* 2000; 321: 805-8.
13. Parkin E. Cancer incidence in five continents. IARC Scientific Publications 1997; 7: 120.

Primarna preventiva raka debelega črevesa in danke

Primary prevention of colorectal cancer

Andreja Ocepek, Mojca Žerdin, Pavel Skok

Klinični oddelek za interno medicino, Oddelek za gastroenterologijo in endoskopijo, Splošna bolnišnica Maribor, Maribor

Prispelo 7. 8. 2006, sprejeto 1. 9. 2006; Gastroenterolog 2006; 23: 21–26

Ključne besede: epidemiologija, nevarnostni dejavniki, primarna preventiva, rak debelega črevesa in danke, umrljivost

Key words: colorectal cancer, epidemiology, mortality, primary prevention, risk factors

Izvleček

Rak debelega črevesa in danke je drugi najpogostejši vzrok smrti zaradi raka v Sloveniji. Njegova incidenca v zadnjih desetletjih raste. Leta 2002 je bila njegova incidenčna stopnja pri moških 2002 68,5/100.000, pri ženskah pa 49,8/100.000. Relativno petletno preživetje bolnikov se večja, kljub temu da je še vedno večina novih primerov odkritih v napredovalem stadiju, z lokalnimi ali oddaljenimi zasevki, ko je prognoza kljub kombiniranim oblikam zdravljenja slabša. Bolnika je mogoče pozdraviti, le če je rak odkrit in kirurško odstranjen v zgodnji razvojni stopnji. Predstavljamo izsledke sodobnih raziskav o preprečevanju raka debelega črevesa in danke ter možnosti za primarno preventivo tudi v našem okolju. Za dolgoročni uspeh bo potrebna primerna ozaveščenost prebivalstva in udejanjanje priporočil.

Abstract

Colorectal cancer is the second most common cause of cancer death in Slovenia. Its incidence has been rising in the last decades and, in 2002, it was 68.5/100,000 in males and 49.8/100,000 in females. The relative five-year survival is rising, even though the majority of cases are still discovered in the advanced stage of the disease, with local or distant metastases, rendering prognosis poorer in spite of the modern combined modalities of treatment. If diagnosed and surgically removed in its early stage, colorectal cancer is a curable disease. Results of several studies on primary prevention of colorectal cancer are presented and measures that should be taken up in our society against the disease are proposed. For the long-term success, sufficient awareness in the society and realisation of recommendations are necessary.

Doc. dr. Pavel Skok, dr. med.

Klinični oddelek za interno medicino, Oddelek za gastroenterologijo in endoskopijo

Splošna bolnišnica Maribor

Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

UVOD

Breme raka se v razvitem svetu in Sloveniji veča, saj se povečujeta pojavnost in preživetje bolnikov (1). Epidemiologi so v pojavnosti rakavih bolezni v zadnjih 20 letih zaznali pomembne spremembe: nekaterih oblik raka je vedno več, pri drugih pa so zaznali počasno, a vztrajno upadanje (2). Pomembne razlike so tudi med zemljepisnih območji. Med malignimi boleznimi, ki so vse pogostejše v svetu in pri nas, je tudi rak debelega črevesa in danke (DČD). Po podatkih Registra raka Slovenije je bil leta 2001 rak DČD s 14 % drugi najpogostejši rak pri moških, za pljučnim rakom, in z 11 % tretji najpogostejši rak pri ženskah, za rakom dojke in kožnim rakom (3, 4). V tistem letu so registrirali 1110 novih primerov raka DČD, leta 2000 pa 989. Incidenca črevesnega raka narašča že od leta 1950, ko so v Sloveniji ustanovili Register raka, od leta 1980 pa še posebej, zlasti pri moških. Ocenjena incidenčna stopnja leta 1980 je bila 25/100.000 pri obeh spolih, leta 2002 pa že 68,5/100.000 pri moških in 49,8/100.000 pri ženskah (1, 3).

Rak DČD je drugi najpogostejši vzrok smrti zaradi rakave bolezni (1, 5, 6). Po ocenah Mednarodne agencije za raziskovanje raka (*International Agency for Research on Cancer*) je bilo leta 2000 na svetu 10,1 milijona primerov raka, 5,3 med moškimi in 4,7 med ženskami, zaradi raka pa je umrlo 6,2 milijona bolnikov, 4,7 milijona moških in 2,7 milijona žensk. Na svetu vsako leto ugotovijo okoli milijon novih primerov raka DČD, bolezen je posredno ali neposredno vzrok okoli pol milijona smrti. Rak črevesa je bolezen, ki se v 90 % pojavlja po 50. letu in ima vrh zbolelosti v 60. letih starosti. Žal je pogosto ugotovljen v napredovali obliki, z bližnjimi ali oddaljenimi zasevki, kar pomembno slabša preživetje, neodvisno od oblike zdravljenja. Relativno petletno preživetje je bilo po rezultatih študije EUROCARE-3, ki je obravnavala podatke 1.800.000 bolnikov, zbolelih v obdobju od 1990–1994 v 20 evropskih državah in regijah, v Sloveniji 38-odstotno pri raku debelega črevesa in 34,5-odstotno pri raku danke, kar je za 13 % pod evropskim povprečjem (7).

Naraščanje že sicer velike incidence te rakave bolezni v našem okolju ter prepogosta prepoznava bolezni, šele ko je že v napredovali fazi, opozarjajo na:

- nujnost sistemskih ukrepov za zmanjševanje ogroženosti s to vrsto raka;
- potrebo po načrtnem seznanjanju/ozaveščanju prebivalstva,
- udejanjanju ukrepov primarne preventive in
- zgodnjem odkrivanju med prebivalstvom na splošno in še zlasti v skupinah, ki so z njim huje ogrožene (6).

Primarna preventiva obsega vse postopke in ukrepe, katerih cilj je preprečevanje nastanka kroničnih nenalezljivih bolezni, vključno z rakavimi. Ti ukrepi, oblikovani na preverjenih izsledkih sodobnih, randomiziranih kliničnih študij, naj bi pripomogli k izboljšanju zdravja posameznika, dolgoročno pa tudi na k izboljšanju zdravstvenega stanja prebivalstva. Pri tem se je treba zavedati, da se uspeh prizadevanj in ukrepov epidemiološko pokaže šele v desetletjih, zato od njih kratkoročno ni mogoče pričakovati korenitih sprememb v incidenci in umrljivosti.

Namen prispevka je opozoriti na sodobna spoznanja o možnostih za preprečevanja raka DČD ter poudariti nekatere ukrepe primarne preventive, ki bi jih bilo smiselno uveljaviti/udejanjiti tudi pri nas.

MOŽNOSTI PREPREČEVANJA RAKA DEBELEGA ČREVESA IN DANKE

Pogostost raka DČD je v številnih razvitih deželah vse večja. Vzročni dejavniki so številni in se med seboj prepletajo. Naraščanje incidence lahko v razvitem svetu in tudi Sloveniji pojasnimo z okoljskimi dejavniki, s spremembo življenjskih navad, zlasti v prehranjevanju po drugi svetovni vojni, ter dednostnimi dejavniki, za katere ocenjujejo, da so udeleženi pri okoli 35 % primerov (6, 8). Na splošno velja, da je za nastanek črevesnega raka potrebna vrsta genetskih sprememb, ki povzročijo zaporedje preobrazbe normalne sluznice v adenomatozni polip in nato v raka. V različnih okoljih so bile narejene številne epidemiološke študije, ki so iskale nevarnostne dejavni-

ke za nastanek raka DČD (9–11). S primarno preventivo, predvsem s primernim ozaveščanjem prebivalstva o teh dejavnikih, bi lahko zmanjšali njihov neugoden vpliv in tako prispevali k zmanjšanju pojavnosti raka DČD. Primarna preventiva so postopki in ukrepi, ki se izvajajo pri posameznikih, ki so povprečno ogroženi s tem rakom, z namenom, da bi preprečili ali upočasnili razvoj displastičnih/neoplastičnih sprememb sluznice. Ukrep sekundarne preventive je presejanje z endoskopsko preiskavo.

Ker je bila **prehrana** dolgo obravnavana kot dejavnik okolja, ki pomembno prispeva k razvoju raka DČD, so njeno morebitno vzročno povezanost skušale potrditi ali ovreči številne študije. Izsledke, ki so bili pogosto nasprotni od poprejšnjih, je mogoče strniti v nekaj temeljnih zaključkov:

- uživanje mesa in nasičenih (živalskih) maščobnih kislin je dolgo časa veljalo za povezano z nastankom raka DČD, vendar temu zadnje študije oporekajo (12–15). Pomembna pomanjkljivost vseh študij, ki so ugotavljale povezavo med uživanjem mesa in nastankom raka, je bila, da niso izključile dejavnikov, kot so priprava hrane, dodatki jedem (npr. zelišča, začimbe, sredstva za konzerviranje živil...), in način kuhanja; tudi to namreč lahko pomembno (odločilno?) vpliva na karcinogenezo. Prav zato izsledki raziskav niso mogli potrditi, da je uživanje mesa neodvisen dejavnik tveganja raka DČD (8, 12, 13);
- v nedavni metaanalizi kohortnih in primerjalnih študij so ugotovili, da je relativno tveganje raka DČD ljudi z večjo telesno težo za 15 %, debelih ljudi pa kar za 33 % večje kot pri ljudeh z normalno telesno težo (16, 17);
- tudi uživanje zelenjave in sadja je bilo predmet številnih študij incidence raka DČD; pričakovale so potrditev osnovne domneve o zaščitni vlogi. Starejše retrospektivne raziskave (kohortne in primerjalne študije) so to zaščitno vlogo tudi ugotavljale, novejše, prospektivne, pa je niso mogle potrditi (9, 12, 18, 19). Pri tem je treba poudariti, da so izsledki potrdili, da uživanje sadja in zelenjave v več dnevnik obrokih zmanjša grožnjo možganske kapi. Sodobne raz-

iskave so tudi dokazale, da so v sadju in zelenjavi številni antioksidanti, ki zavirajo nastanek raka. Z njimi so najbolj bogati brokoli (sulfurafan), zelje (indol-3-karbinol), česen (dialilsulfid), paradižnik (likopen), soja (genistein), grozdje (resveratrol) in zeleni čaj (epigalokatehin-3-galat). V isti rastlini je pogosto več različnih antioksidantov s sinergističnim delovanjem;

- prav tako so nasprotujoči si izsledki raziskav, ki so proučevale uživanje hrane, bogate z vlakninami. Nedavne raziskave so ugotovile, da hrana, bogata z vlakninami, ni zaščitni dejavnik, kot so domnevali dotlej (20, 21). Stare raziskave so domnevale, da vlaknine ščitijo pred rakom DČD: ker večajo količino blata in zagotavljajo rednost iztrebljanja, naj bi bila sluznica črevesa manj obremenjena, saj je čas prehoda vsebine skozi črevesje krajši, možnost lokalnih poškodb in displazije v sluznici pa manjša;
- raziskave o zaščitnih učinkih antioksidantnih snovi, ki »lovijo« toksične proste radikale (vitamin A, betakaroten, vitamin E, vitamin C), doslej niso dokazale statistično značilne povezanosti teh snovi z zmanjšanjem incidence raka črevesa ali adenomov (12). Obetavni pa so podatki o njihovi zaščitni vlogi pri nekaterih drugih oblikah raka; za betakaroten (karotenoidni antioksidant) je dokazano, da ščiti pred rakom, ki ga sproži UV-svetloba;
- spodbudni pa so izsledki raziskav, ki poročajo o 25- do 35-odstotnem zmanjšanju verjetnosti za nastanek adenomov v distalnem delu debelega črevesa ob uživanju folne kisline in metionina; pomembna naj bi bila količina in čas jemanja folata in metionina. Študije, ki želijo ovrednotiti vpliv folata na nastanek adenomov črevesja, še potekajo (12);
- izsledki raziskav, ki proučujejo vpliv prehrane na nastanek raka DČD, praviloma niso soglasni. Razlaga izsledkov je težka, saj so v živilih raznolike sestavine in ni mogoče proučevati vpliva le specifične sestavine, saj ni mogoče izločiti vpliva drugih. Prav tako je prehrana povezana tudi z načinom življenja, ki lahko vpliva na ogroženost (7, 12, 20).

Povezanost raka DČD z uživanjem **alkohola** ni jasna. Raziskave potrjujejo ugotovitev, da je ogroženost z rakom DČD trikrat večja od običajne predvsem pri tistih alkoholikih, ki že več let uživajo alkohol in jim ob tem v prehrani primanjkuje folata in metionina (20).

Študije po letu 1980 so soglasno potrdile, da dolgoletno **kajenje** (30–40 let) pomeni zvečanje tveganja adenomov in raka DČD. To velja predvsem za moške, ki v številnih državah tudi prej začnejo kaditi. Glede na sodobna gibanja in pogostost kajenja med ženskami je pričakovati zvečanje tveganja tudi med njimi. Ocenjujejo, da je petina raka DČD v ZDA lahko posledica uživanja tobaka (12, 21).

Telesna dejavnost: fizični napor in vadba naj bi pospešila prehod hrane skozi črevesje, zmanjšala hiperinsulinemijo in koncentracijo prostaglandina E2 (22). Veliko raziskav soglasno dokazuje obratno sorazmerno povezavo med rakom DČD in telesno dejavnostjo; pri ljudeh, ki so telesno najbolj dejavni, naj ki bila ogroženost manjša kar za polovico. Ta povezava je očitnejša pri moških kot pri ženskah in zlasti za raka debelega črevesa; vpliv vadbe na pogostost raka danke tako pri moških kot pri ženskah je majhen (22, 23). Za te razlike še ni ustrezne razlage. Redna telesna vadba/dejavnost sicer zmanjšuje tudi pogostost raka endometrija, dojke (v povezavi z normalnim indeksom telesne mase) in prostate, mehanizmi zaščitnega delovanja pa še niso povsem pojasnjeni. Raziskovalci menijo, da so pri različnih vrstah raka različni (npr. učinki presnove estrogena v maščevju, zmanjšanje serumske aktivnosti insulina podobnega rastnega dejavnika IGF-1 in zvečana raven vezalne beljakovine IGFBT-1, vpliv na razne zaviralne beljakovine v tumorskih celicah in njihove efektorje, vpliv na razmnoževanje in pospešitev apoptoze tumorskih celic) (23).

Hormonsko zdravljenje: estrogeni manjšajo tok žolčnih kislin in posledično tudi koncentracijo sekundarnih dekonjugiranih žolčnih kislin, ki so potencialno karcinogene. Na rast tumorja naj bi vplivali po receptorsko posredovanih mehanizmih ali z

zmanjšanjem koncentracije insulinu podobnega rastnega faktorja, ki spodbuja proliferacijo sluznice. Izsledki raziskav so potrdili, da pomenopavžno hormonsko nadomestno zdravljenje manjša ogroženost tako z rakom DČD kot z adenomi, in to predvsem v času prejetanja te terapije, manjši vpliv pa ima pri tistih, ki so prejemale hormonska nadomestna zdravila v preteklosti. O vplivu tablet proti zanositvi je manj podatkov, vendar se zdi, da je uporaba povezana z zmanjšanjem ogroženosti z rakom DČD. Izsledki raziskav in iz njih povzeti sklepi pa uporabo hormonskega nadomestnega zdravljenja za preprečevanje raka DČD ne priporočajo (7, 12).

Preventivno zdravljenje z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (NSAR): ugotovljeno je bilo, da so presnovki arahidonske kisline, med katere sodijo prostaglandini, tromboksani in prostaciklini, promotorji karcinogeneze. Izsledki raziskav so potrdili, da je pri 80–85% adenokarcinomov in 50 % adenomov izraznost ciklooksigenaze 2 (COX-2) večja kot pri normalni sluznici debelega črevesa in danke (24). Številne študije pri bolnikih, ki so jim bili odstranjeni adenomi v debelem črevesu in danki ali rak črevesa, so ugotovile, da redno uživanje acetilsalicilne kisline zmanjša verjetnost ponovitve adenomov in raka (25–27). Uporaba NSAR je pri bolnikih z družinsko polipozo črevesa (FAP) statistično značilno zmanjšala število in obseg polipov (28, 29). Hkrati raziskave poudarjajo, da so potrebne še nadaljnje študije, ki bodo natančneje opredelile mesto NSAR v preventivi adenomov in črevesnega raka, ob tem pazljivo proučile tudi sistemske (pri zastojnem srčnem popuščanju, motnjah delovanja ledvic in motnjah strjevanja krvi) in lokalne (v prebavni cevi) stranske učinke teh zdravil ter prednostih kolonoskopije kot sekundarne preventive (30–32). Nedvomno je na takšno razmišljanje in zaključke vplivalo dejstvo, da koksibi niso izpolnili velikih pričakovanj; skrbne in kritične analize izsledkov kliničnih raziskav so namreč potrdile, da se je pri bolnikih, ki so več kot 18 mesecev jemali rofekoksib, zvečalo tveganje za nastanek srčnožilnih zapletov (izsledki raziskave *APPROVe – Adenomatous Polyp Prevention on Vioxx*) (28, 29). Zdravljenje s tem zdravilom se je

mnogim zdelo etično sporno že po objavi rezultatov raziskave VIGOR (*Vioxx Gastrointestinal Outcomes Research*), zato so leta 2004 zdravilo umaknili iz prometa (29, 30). V strokovnih krogih so še dolgo po tem odmevale polemike o teh rezultatih, o neodvisnosti kliničnega testiranja zdravil, o vlogi *Food and Drug Administration* in o vplivu farmacevtske industrije (Merck).

Odstranitev žolčnika (holecistektomija): kirurška odstranitev žolčnika spremeni enterohepatični obtok žolčnih kislin: po odstranitvi žolčnika se neovirano in trajno izlivajo v dvanajstnik in tečejo po prebavni cevi. V tem okolju jih bakterije dekonjugirajo. Trajna izpostavljenost potencialno karcinogenim žolčnim kislinam lahko displastično/neoplastično spremeni sluznico debelega črevesa. Res so zaznali majhno zvečanje nevarnosti razvoja malignoma, in to predvsem v desnem delu debelega črevesa (cecum, ascendentni del črevesa, predel črevesa okoli jetrnega zavoja) (12).

Insulin in insulinu podoben rastni faktor (IGF-1): serumski insulin je v debelem črevesu lahko iniciator tumorske rasti. Prospektivna raziskava je potrdila statistično značilno zvečanje incidence raka DČD za 30 % pri sladkornih bolnikih in neznačilno zvečanje pri sladkornih bolnicah (12). Prav tako so v dveh obsežnih kohortnih študijah opazili dvakrat večje tveganje raka DČD pri tistih, ki so imeli zvišane vrednosti IGF-1 in nižane vrednosti vezalnega proteina za IGF-1 (IGFBP-3) (12).

Našteta, na izsledkih sodobnih raziskav temelječa spoznanja so vplivala na oblikovanje in sprejetje priporočil v raznih okoljih z veliko incidenco te rakave bolezni (31, 32). Ker so se tudi v Sloveniji zavedali problema pogostosti te bolezni, so v letu 2002 sprejeli *Slovenske klinične smernice za obvladovanje raka debelega črevesa in danke* (6). Predvsem priporočajo:

- vzdrževanje indeksa telesne mase (BMI) med 18,5–25 vse življenje;
- telesna masa naj se v odraslosti zveča za manj kot 5 kg;
- dnevno naj bi zaužili 5 ali več obrokov sadja in zelenjave;

- zmerno telesno vadbo/rekreacijo;
- opustitev kajenja;
- dodajanje betakarotena hrani naj ne bi uporabljali za preprečevanje raka DČD;
- tudi hormonsko nadomestno zdravljenje naj bi se ne uporabljajo za preprečevanje raka DČD.

Nedvomno bo nujno z navedenimi smernicami seznaniti čim več prebivalstva z željo, da bi dolgoročno povečali zavedanje o rastočem problemu raka DČD ter dosegli spremembo miselnosti in ravnanja. Le tako bo mogoče doseči cilje, zastavljene za obvladovanje bremena črevesnega raka.

ZAKLJUČEK

Rak debelega črevesa in danke sodi med najpogostejše oblike raka pri moških in ženskah v Sloveniji in je drugi najpogostejši vzrok smrti zaradi raka. Njegova incidenca se v zadnjih dveh desetletjih hitro večja, pri mnogih pa se bolezen najde šele v napredovali obliki z bližnjimi ali oddaljenimi zasevki. Žal so pri takih bolnikih tudi najšodobnejše, kombinirane oblike zdravljenja manj uspešne, kot so sicer, in zato je tudi preživetje slabše. Rak črevesja je ozdravljiva bolezen, če je odkrit in kirurško odstranjen, ko je še lokalno omejen, in še sploh, če je preprečena preobrazba premalignih adenomov.

Z udejanjanjem priporočil primarne preventive bi bilo mogoče dolgoročno zmanjšati incidenco te bolezni. Za doseg tega cilja je treba primerno ozavestiti prebivalstvo, ga vztrajno in dosledno opozarjati, da je rak DČD preprečljiva bolezen, razširiti pa je treba tudi družbeno razumevanje tega problema in oblikovati odnos do njega s sodelovanjem pri sprejemanju odločitev za izboljšanje zdravstvenega stanja prebivalstva. Pri tem je nedvomno ključen pomen Slovenskega združenja za gastroenterologijo in hepatologijo ter tvorno sodelovanje gastroenterologov, tako kirurgov kot internistov, z zdravniki družinske in splošne medicine. Za želeni uspeh na ravni države pa bodo morale s poslušom in strateškimi usmeritvami sodelovati tudi vse ustanove, ki lahko odločilno pripomorejo k uresničitvi zastavljenih ciljev.

Literatura

1. Pompe-Kirn V, Zakotnik B, Volk N, Benulič T, Škrk J. Preživetje bolnikov z rakom v Sloveniji 1963–1990. Ljubljana: Onkološki inštitut, 1995.
2. Pompe-Kirn V. Epidemiološke značilnosti raka širokega črevesa in danke v Sloveniji. In: Repše S. Kirurgija širokega črevesa in danke. Zbornik simpozija. Ljubljana: Klinični center, Kirurške klinike, Kirurška šola; 1996: 79–85.
3. Incidenca raka v Sloveniji 2001. Ljubljana: Onkološki inštitut, Register raka za Slovenijo; 2004.
4. Incidenca raka v Sloveniji 2000. Ljubljana: Onkološki inštitut, Register raka za Slovenijo; 2003.
5. Pisani P, Parkin DM, Bray F, Ferlay J. Estimates of the worldwide mortality from twenty-five cancers in 1990. *Int J Cancer* 1999; 83: 18–29.
6. Markovič S, Repše S, Heijnen S. Obvladovanje kolorektalnega karcinoma. Nacionalna klinična smernica. Projekt razvoja sistema upravljanja zdravstvenega varstva. Ljubljana: Ministrstvo za zdravje, 2002.
7. Coleman MP, Gatta G, Verdecchia A, Esteve J, Sant M, Storm H, et al. Eurocare-3 summary: cancer survival in Europe at the end of the 20th century. *Ann of Oncol* 2003; 14 (Suppl 5): 128–49.
8. Ferlay J, Bray F, Sankila R, Parkin MD. Eucan 1998: Cancer incidence, mortality and prevalence in European Union 1998. Lyon: International Agency for Research on Cancer, IARC Press; 1999. Dosegljivo na <http://www-dep.iarc.fr/eucan/eucan.htm>
9. Crespi M, Stigliano V, Assisi D. Current trends in screening and secondary prevention of colorectal cancer. *Hepatogastroenterol* 2001; 48: 1635–40.
10. Hawk ET, Limburg PJ, Viner JL. Epidemiology and prevention of colorectal cancer. *Colorectal cancer. Surg Clin N Am* 2002; 82: 905–42.
11. Sandhu MS, White IR, McPherson K. Systematic review of the prospective cohort studies on meat consumption and colorectal cancer risk: A meta-analytical approach. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001; 10: 439–46.
12. Kim YI. AGA technical review: Impact of dietary fiber on colon cancer occurrence. *Gastroenterology* 2000; 118: 1235–57.
13. Michels KB, Giovannucci E, Joshipura KJ, Rosner B. Prospective study of fruit and vegetable consumption and incidence of colon and rectal cancers. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 1740–52.
14. Alberts DS, Martínez ME, Roe DJ, Guillén-Rodríguez JM, Marshall JR, Leeuwen van JB, et al. Lack of effect of a high-fiber cereal supplement on the recurrence of colorectal adenomas. *N Eng J Med* 2000; 342: 1156–62.
15. Schatzkin A, Lanza E, Corle D, Lance P, Iber F, Caan B, et al. Lack of effect of a low-fat, high-fiber diet on the recurrence of colorectal adenomas. *N Eng J Med* 2000; 342: 1149–55.
16. Byers T. Diet, colorectal adenomas and colorectal cancer. *N Eng J Med* 2000; 342: 1206–7.
17. Bergström A, Pisani P, Tenet P, Wolk A, Adamo HO. Overweight as an avoidable cause of cancer in Europe. *Int J Cancer* 2001; 91: 421–30.
18. Terry P, Giovannucci E, Michels KB, Bergkvist L, Hansen H, Holmberg L, et al. Fruit, vegetables, dietary fiber and risk of colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 525–33.
19. Reddy BS. Novel approaches to the prevention of colon cancer by nutritional manipulation and chemoprevention. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000; 9: 239–47.
20. Giovannucci E, Rimm EB, Ascherio A. Alcohol, low-methionine, low-folates diets, and risk of colon cancer in men. *J Natl Inst* 1995; 87: 265–73.
21. Stampfer MJ, Fuchs CS, Colditz GA, Speizer FE, Willett WC. An updated review of the epidemiological evidence that cigarette smoking increases risk of colorectal cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001; 10: 725–31.
22. Colditz GA, Cannuscio CC, Frazier AL. Physical activity and reduced risk of colon cancer: implications for prevention. *Cancer Causes Control* 1997; 8: 649–67.
23. Friedenreich CM. Physical activity and cancer prevention: From observational to intervention research. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001; 10: 287–301.
24. Steinbach G, Lynch PM, Phillips RKS, Wallace MH, Hawk E, Gordon GB, et al. The effect of celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor, in familial adenomatous polyposis. *N Eng J Med* 2000; 342: 1946–52.
25. Sandler RS, Halabi S, Baron JA, Budinger S, Paskett E, Keresztes R, et al. A randomized trial of Aspirin to prevent colorectal adenomas in patients with previous colorectal cancer. *N Eng J Med* 2003; 348: 883–90.
26. Baron JA, Cole FB, Sandler RS, Halile RW, Ahnen D, Bresalier R, et al. A randomized trial of Aspirin to prevent colorectal adenomas. *N Eng J Med* 2003; 348: 891–9.
27. Imperiale TF. Aspirin and the prevention of colorectal cancer. *N Eng J Med* 2003; 348: 879–80.
28. Horton R. Vioxx, the implosion of Merck, and aftershocks at the FDA. *Lancet* 2004; 364: 1995–6.
29. Juni P, Nartey L, Reichenbach S, Sterchi R, Dieppe PA, Egger M. Risk of cardiovascular events and rofecoxib: cumulative meta-analysis. *Lancet* 2004; 364: 2021–9.
30. Skok P. Poškodbe želodčne sluznice z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili. *Gastroenterolog* 2005; 9 (20): 71–6.
31. Skok P. Zgodnje odkrivanje raka debelega črevesa in danke. In: Štabuc B (ur). Zgodnje odkrivanje raka – izzivi za prihodnosti. 13. seminar “In memoriam dr. Dušana Reje”. Ljubljana 2005. Ljubljana: Zveza slovenskih društev za boj proti raku, 2005: 65–74.
32. Žerdin M, Koželj M, Skok P. Rak debelega črevesa in danke – preprečevanje in presejanje. *Zdrav Vestn* 2006; 75 (1): 29–37.

Pokontrastna nefropatija – nevarnostni dejavniki in preprečevalni ukrepi

Contrast-induced nephropathy – risk factors and preventive measures

Radovan Starc

Klinični oddelek za kardiologijo, SPS Interna klinika, Klinični center Ljubljana, Ljubljana

Prispelo 16. 10. 2006, sprejeto 3. 11. 2006; Gastroenterolog 2006; 23: 27–36

Ključne besede: nevarnostni dejavniki, pokontrastna nefropatija, preprečevalni ukrepi

Key words: contrast-induced nephropathy, risk factors, preventive measures

Izvelek

Pokontrastna nefropatija je klinično pomembna, iatrogeno povzročena in tretja najpogostejša v bolnišnici pridobljena oblika akutne odpovedi ledvic. Opredeljena je kot poslabšanje delovanja ledvic, ki se kaže z absolutnim povečanjem koncentracije serumskega kreatinina za najmanj 44 $\mu\text{mol/l}$ ali relativnim povečanjem izhodiščne vrednosti kreatinina za najmanj 25 % v 48–72 urah po intravaskularni uporabi rentgenskega kontrastnega sredstva, če so drugi vzroki ledvičnega poslabšanja izključeni. V splošni populaciji se pojavlja po uporabi rentgenskega kontrastnega sredstva v 0,6–2,3 %, medtem ko je pri bolnikih z večjim tveganjem pogostejša, v 3,3–26 % primerih rentgenskih slikanj s kontrastnim sredstvom.

Pokontrastno nefropatijo je mogoče učinkovito preprečiti z ugotavljanjem nevarnostnih dejavnikov zanj pri pacientih, predvidenih za rentgensko slikanje s kontrastnim sredstvom. Med najpomembnejše nevarnostne dejavnike sodijo ledvična okvara, predvsem diabetična nefropatija, t.i. prerrenalni dejavniki, kot so hipovolemija, anemija, srčna dekompenzacija, in uporaba veli-

Abstract

Contrast-induced nephropathy (CIN) is clinically important, iatrogenic and the third most frequent in-hospital acquired cause of acute renal failure. Contrast-induced nephropathy is defined by the absolute ($\geq 44 \mu\text{mol/l}$) or relative increase ($\geq 25\%$) of the baseline serum creatinine values in 48–72 hours after exposure to a contrast agent, when alternative explanations for renal impairment have been excluded. The incidence of contrast-induced nephropathy in general population is 0.6–2.3% and 3.3–26% in high risk patients.

The most important clinical measure is prevention of CIN by identification of risk factors as well as individuals at risk for CIN. The most dangerous risk factors seem to be pre-existent renal disease, especially diabetic nephropathy, prerenal factors (hypovolemia, anemia, heart failure), and administration of high volume of contrast media. Volume supplementation remains the cornerstone for the prevention of contrast-induced nephropathy.

kih količin kontrastnega sredstva, še posebej hiperosmolarne. Najpomembnejši aktivni ukrep preprečevanja pokontrastne nefropatije je hidracija pacienta pred posegom, med njim in po njem.

Pregledni članek je namenjen zdravnikom, ki paciente pošiljajo na posege ali pa jim opravljajo posege, pri katerih prejmejo rentgensko kontrastno sredstvo, in zdravnikom ter drugemu osebju, ki skrbijo za paciente po takih posegih.

UVOD

Pokontrastna nefropatija (*contrast-induced nephropathy, CIN*) po intravaskularni uporabi rentgenskega kontrastnega sredstva (RKS) je tretji najpogostejši v bolnišnici pridobljeni vzrok akutne odpovedi ledvic. Pogostost CIN v svetu progresivno narašča zaradi vse pogostejše uporabe RKS, zaradi vse starejših bolnikov in bolj zapletenih diagnostičnih in intervencijskih perkutanih posegov.

CIN je poslabšanje delovanja ledvic, ki se kaže kot absolutno povečanje izhodiščne serumske vrednosti kreatinina za najmanj 44 $\mu\text{mol/l}$ ali kot relativno povečanje za najmanj 25 % v 48–72 urah po intravaskularni uporabi RKS, če so izključeni drugi vzroki poslabšanja delovanja ledvic (npr. holesterolski embolizmi) (1, 2). Po drugi, bolj ohlapni definiciji, ki zajame večje število CIN, je CIN vsako poslabšanje ledvične funkcije v treh dneh po intravaskularni uporabi RKS, ko je za poslabšanje izključen vsak drug možni vzrok (3).

OZADJE POKONTRASTNE NEFROPATIJE

Mehanizem nastanka

Nastanek CIN je zelo zapleten in še ni povsem razvozan. Zdi se, da je CIN posledica predvsem hipoksične okvare tkiv zaradi ishemije po uporabi RKS, neposrednega toksičnega učinka RKS na celice ledvičnih tubulov (1, 3) in delovanja nekaterih avtokrinih in parakrinih dejavnikov (3).

The review article is intended for operators of invasive diagnostic and therapeutic interventions as well as hospital physicians, general practitioners and nurses taking care of patients after exposure to a radiocontrast agent.

Porast diagnostičnih in intervencijskih posegov z RKS

Raba diagnostičnih metod in posegov, pri katerih se uporabljajo RKS, je vse pogostejša. Uporaba računalniške tomografije je v dveh desetletjih porasla za 800 % (4). Število srčnih katetrizacij v ZDA se je od leta 1979 do 2002 povečalo za 390 %, v Evropi pa od leta 1992 do 1999 za 112 %. Število perkutanih koronarnih posegov v ZDA je samo v letih 1987–2002 poraslo za 324 %. Polovica perkutanih koronarnih posegov v ZDA v letu 2002 je bila opravljena na bolnikih, starih več kot 65 let (4).

Rentgenska kontrastna sredstva

Po osmolalnosti oziroma osmolarnosti RKS razlikujemo glede na osmolarnost krvi tri vrste RKS: hiperosmolarne RKS (osmolarnost RKS je večja od osmolarnosti krvi), izosmolarne RKS (osmolarnost RKS je enaka osmolarnosti krvi, 270–320 mOsm/kg) in hiposmolarne RKS (osmolarnost RKS je manjša od osmolarnosti krvi) (4). Med pravilnim izrazom »osmolalnost« in v praksi še vedno pogosteje uporabljanim »osmolarnost RKS« ni velike razlike. Osmolalnost je število delčkov v kilogramu raztopine, medtem ko je osmolarnost število delčkov v litru raztopine.

RKS se v glavnem izločajo skozi ledvice z glomerularno filtracijo. Mimo ledvic se izloči manj od 1 % RKS. Ob normalni ledvični funkciji je razpolovni čas RKS okrog 2 uri, tako da se 75 % RKS izloči v urinu v 4 urah. Izločanje RKS pri bolnikih z ledvično odpovedjo je upočasnjeno. Prvih 24 ur po uporabi RKS je naj-

pomembnejših za razvoj CIN. V 80 % primerov začne vrednost kreatinina naraščati v 24 urah po aplikaciji RKS (5), najvišji vrh doseže 3–5 dni po RKS in se vrne na izhodiščne vrednosti čez 1–3 tedne (6).

Količina RKS, porabljena pri posegih, je različna. Največja je pri posegih na srcu, kjer glede na zahtevnost posega niha med 100 in 500 ml. Pri angiografiji karotidnih arterij in stentiranju je poraba bistveno manjša (na primer 50 ml + 100 ml), še manjša je pri angiografiji ledvičnih arterij.

POGOSTOST POKONTRASTNE DIAGNOSTIČNE NEFROPATIJE

CIN je posledica skokovitega naraščanja slikovnih preiskav in posegov z intravaskularno uporabo RKS in je še vedno podcenjen klinični problem (1). Pomembni

Tabela 1. Dejavniki tveganja pokontrastne nefropatije (CIN) (prirejeno po 1, 2, 12). Mnoge dejavnike tveganja je mogoče zmanjšati. Primeri: hidracija dehidriranega bolnika, odložitev koronarografije na obdobje srčne rekompensacije, minimalna količina porabljenega RKS. Legenda: RKS – rentgensko kontrastno sredstvo.

Prerenalni dejavniki za CIN
• dehidracija, hipovolemija
• hipertenzija
• akutni srčni infarkt
• šok
• napredovalo srčno popuščanje
• hipoalbuminemia (albumini < 35 g/l)
• anemija ali izguba krvi (med posegom ali po njem)
• aortna črpalka.
Renalni dejavniki za CIN
• poprejšnja okvara ledvic (posebej diabetična nefropatija)
• stopnja motene ledvične funkcije (odpoved)
• starost bolnika > 75 let
• vpliv RKS (količina, vrsta in mesto aplikacije RKS)
• presajena ledvica
• sočasna uporaba zdravil: nesteroidna protivnetna zdravila, zaviralci ACE, diuretiki, nefrotoksični antibiotiki.

dejavniki za večjo pogostost CIN so nepoznavanje, neprepoznavanje in neupoštevanje preventivnih ukrepov CIN. Spregledana CIN je lahko posledica poznege vrha kreatinina (3–5 dni po aplikaciji RKS), ko je bolnik po uspešnem posegu lahko že doma. Drugi problem so visoka merila za diagnozo CIN (porast vrednosti kreatinina za najmanj 44 $\mu\text{mol/l}$), saj bi na CIN morali pomisliti že po vsakem zvišanju vrednosti kreatinina po angiografiji.

Z 11 % je CIN tretji najpogostejši, v bolnišnici pridobljeni vzrok akutne odpovedi ledvic (7, 8). Pogostost CIN narašča navkljub novim in manj toksičnim RKS (9). Tveganje za poslabšanje ledvične funkcije zaradi radioloških posegov je v splošni populaciji majhno (0,6–2,3 %). Pogostost CIN niha od 3,3 % pri pacientih z majhnim tveganjem za CIN (10) do 26 % pri huje ogroženih s CIN (11) (tabeli 1 in 2). Hemodializo potrebuje od 0,3–0,7 % bolnikov (12, 13), nekateri le prehodno, drugi trajno. Smrtnost v obeh primerih je velika, celo 37-odstotna (13).

Tabela 2. Ocena tveganja pokontrastne nefropatije (CIN) po perkutani koronarni intervenciji (prir. po 1, 2, 33). Razlaga: seštevek ≤ 5 točk – majhno tveganje, 6–10 točk – zmerno tveganje, 11–15 točk – veliko tveganje in ≥ 16 točk – zelo veliko tveganje za razvoj CIN.

Dejavnik tveganja	Točke
Arterijska hipotenzija	5
Uporaba aortne črpalke	5
Kongestivno srčno popuščanje	5
Serumski kreatinin > 133 $\mu\text{mol/l}$	4
ali eGFR*	2–6*
Starost ≥ 75 let	4
Anemija	3
Sladkorna bolezen	3
Količina rentg. kontr. sredstva (na vsakih 100 ml)	1

Opredelev nekaterih izrazov: kongestivno srčno popuščanje velja za funkcijski razred III–IV po klasifikaciji Združenja kardiologov New York (NYHA), ali če je v anamnezi že pljučni edem; anemija: izhodiščni hematokrit < 39 % za moške in < 36 % za ženske; hipotenzija: vrednost sistoličnega tlaka < 80 mm Hg v trajanju najmanj eno uro, kar je zahtevalo inotropno podporo; aortna črpalka: vstavitve črpalke v 24 urah po posegu (2).

*eGFR (ocenjena stopnja glomerularne filtracije po modificirani formuli Dieta pri ledvični bolezni, ml/min/1,73^2): 2 točki za eGFR 40–60, 4 točke za 20–40 in 6 točk za < 20 ml/min/1,73^2 .

DEJAVNIKI TVEGANJA ZA RAZVOJ POKONTRASTNE NEFROPATIJ

Za preprečevanje CIN je najpomembnejša prepoznavna bolnikov, ki jih CIN huje ogroža. Taki so bolniki s kronično ledvično boleznijo, predvsem diabetično nefropatijo ali s hipovolemijo (dehidracijo). Grožnja CIN se hudo veča s količino porabljenega RKS (4). Med **nespremenljive dejavnike tveganja** za CIN sodijo visoka starost, sladkorna bolezen, ledvična okvara (odpoved), napredovala kongestivna srčna odpoved, majhen iztisni delež levega prekata, akutni srčni infarkt, kardiogeni šok in presajena ledvica. Med **spremenljive dejavnike tveganja** za CIN spada količina in tip uporabljenega RKS, arterijska hipotenzija, anemija ali izguba krvi, dehidracija, hipoalbuminemija < 35 g/l, vstavljena aortna črpalka in uporaba nekaterih zdravil, kot so diuretiki, zaviralci ACE, nesteroidna protivnetna zdravila in nefrotoksični antibiotiki (2). Ti dejavniki tveganja so prerenalni in renalni (tabela 1), enako kot je v praksi najpogosteje opredeljena tudi akutna odpoved ledvic. Negativni učinki več dejavnikov tveganja za CIN se seštevajo (*CIN risk score*, tabela 1).

Kronična ledvična bolezen je okvara ledvic brez zmanjšanja glomerularne filtracije (*glomerular filtration rate*, GFR) ali z zmanjšanjem, ki traja več kot 3 mesece. Okvara ledvic je opredeljena kot morfološka in/ali funkcijska. Morfološka okvara se kaže s patološkimi spremembami, medtem ko se funkcijska kaže s pokazatelji v krvi, urinu in v diagnostičnih testih. Po drugi definiciji je kronična ledvična okvara zmanjšanje glomerularne filtracije pod 60 ml/min/1,73 m² brez okvare ali z okvaro ledvic, ki traja več kot 3 mesece (14). GFR lahko izmerimo ali jo ocenimo (15). GFR ocenimo iz tabel, ki upoštevajo spol, starost, raso in vrednost serumskega kreatinina, ki temelji na enačbi raziskave MDRD po priporočilih *National Kidney Foundation* (16), ali izračunamo po Cockcroft-Gaultovi formuli (15). Ocenjena GFR (*estimated GFR*, eGFR) 60 ml/min/1,73 m² je zanesljiva ločnica, pod katero se nahajajo bolniki z velikim tveganjem za razvoj CIN (15, 17). Izhodiščna vrednost serumskega kreatini-

na namreč ni dovolj zanesljiva za identifikacijo bolnikov, ogroženih s CIN, saj je odvisna od starosti, mišične mase in spola. Tvorba kreatinina se z leti zmanjšuje, tako da pri starejših ljudeh korelira le z zmerno zmanjšano ledvično funkcijo.

Kronična ledvična bolezen je ključnega pomena za razvoj CIN, saj je pogostost CIN pri teh bolnikih zelo velika, od 14,8 do 55 % (12, 13, 18). Med bolniki, ki so bili podvrženi PCI z uporabo neionskih RKS in so bili ustrezno hidrirani pred posegom, se je CIN razvila v eni tretjini od 439 zaporednih bolnikov (merilo je bilo porast vrednosti serumskega kreatinina > 159 μmol/l) (18). Višja je izhodiščna vrednost serumskega kreatinina, večje je tveganje za razvoj CIN. Pri vrednostih, manjših od 106,1 μmol/l, je tveganje CIN le 2-odstotno (19), medtem ko je pri večjih od 177 μmol/l celo 62-odstotno (19). Pri bolnikih s presajenimi ledvicami je tveganje za razvoj CIN še bistveno večje zaradi visoke prevalen- ce sladkorne bolezni, ledvične odpovedi in uporabe nefrotoksičnih zdravil (ciklosporin, nefrotoksični antibiotiki) (20). Brez ustrezne hidracije je pogostost CIN pri teh bolnikih celo 42,8-odstotna (20).

Sladkorna bolezen je za razvoj CIN pomembna iz več razlogov. CIN pri diabetikih je pogosta, nastane v 5,7–29,4 % posegov (21, 22). Sladkorna bolezen pomeni večje tveganje za CIN, le če ima bolnik že diabetično nefropatijo. Če je nima, je tveganje CIN enako kot pri ljudeh brez sladkorne bolezni (21). Tveganje za CIN narašča z okrnjenostjo delovanja ledvic (22).

Starost bolnikov je neodvisni napovedovalec CIN in je posledica slabšanja ledvične funkcije z leti (23, 24).

Količina RKS je glavni spremenljivi dejavnik tveganja za CIN. Povezanost količine porabljenega RKS in tveganja za CIN je dobro dokumentirana (13, 24–28). Večja je količina porabljenega RKS, večja je verjetnost CIN. To velja tudi za prehitro ponovno izpostavljanje RKS. Zato na vsakih 100 ml RKS prištejemo točko za tveganje CIN (tabela 2). Količino RKS je treba zmanjšati na minimum. Večje količine RKS so še posebej škodljive ob drugih nevarnostnih

dejavniki za CIN. Pri diabetičnih bolnikih je CIN nastala pri vsakem drugem bolniku, ki je prejel več od 600 ml RKS, pri vsakem četrtem bolniku po 400–600 ml RKS in »le« pri vsakem vsakem petem bolniku, če je bil odmerek RKS 200–400 ml (22). Vendar CIN lahko nastane tudi po količinah RKS, manjših od 100 ml (29, 30). Poleg količine je zelo pomembna tudi osmolarnost RKS. Hiperosmolarna RKS večajo vazokonstrikcijo, podobno kot manitol. Manjša je osmolarnost RKS, manjši so toksični učinki RKS. Na poprej že okvarjenih ledvicah je toksični učinek hipoosmolarnih manjši od hiperosmolarnih RKS (31). Pomembna je tudi sestava RKS. Zaenkrat kaže, da je verjetnost nastanka CIN manjša pri uporabi hipoosmolarnih neionskih RKS in večja pri uporabi hiperosmolalnih ionskih RKS (iohexol) (32). Pomembna je tudi pot dajanja RKS: večja je verjetnost CIN pri dajanju RKS v aorto ali ledvično arterijo kot pri dajanju v periferno veno.

Verjetnost CIN je povezana tudi s **slabokrvnostjo in izgubo krvi med posegom**. Nižja ko je vrednost hematokrita, na primer pred posegom, in večje ko je akutno znižanje hematokrita med posegom ali po njem, večja je verjetnost CIN tako pri bolnikih s kronično ledvično odpovedjo kot brez nje (2).

Med **ostale dejavnike** tveganja CIN spadajo predvsem prerenalni dejavniki (hipotenzija, hipovolemija, srčna dekompenzacija) in zdravila (tabela 1).

OCENA TVEGANJA ZA POKONTRASTNO NEFROPATIJU

Tveganje CIN ocenjujemo s preprosto in klinično zelo uporabno metodo seštevanja točk (*scoring*) po perkutanem koronarnem posegu. Med osem kliničnih spremenljivk, povezanih s CIN, spadajo hipotenzija (5 točk), uporaba aortne črpalke (5 točk), srčno popuščenje (5 točk), vrednost serumskega kreatinina > 133 $\mu\text{mol/l}$ (4 točke), starost > 75 let (4 točke), anemija (3 točke), sladkorna bolezen (3 točke) in količina porabljenega RKS (1 točka na vsakih 100 ml RKS) (prirejeno po 1, 2, 33 – tabela 2). Tveganje za CIN je majhno pri seštevku ≤ 5 točk, zmerno pri 6–10 točk,

veliko pri 11–15 točk in zelo veliko pri ≥ 16 zbranih točk. Pogostost CIN je 7,5 % pri seštevku ≤ 5 točk in 57,3 % pri seštevku ≥ 16 zbranih točk.

Sprememba dejavnikov tveganja in preprečevanje CIN

Tveganje CIN lahko zmanjšamo predvsem s spremembo (modifikacijo) nevarnostnih dejavnikov (npr. količine in vrste RKS), s hidracijo, s farmakološko profilakso, nepredpisovanjem zdravil s škodljivimi učinki na ledvice, s preventivno hemodializo in hemofiltracijo, ter nekaterimi drugimi ukrepi (tabela 3).

O **količini in vrsti RKS** odloča predvsem izvajalec preiskave, medtem je izbira metode predvsem v pristojnosti lečečega zdravnika. Treba je presoditi, ali bolnik sploh potrebuje preiskavo, pri kateri se uporablja RKS, in tudi, ali jo je mogoče nadomestiti s kakšno slikovno metodo, ki poteka brez rabe RKS (ultrazvočni, računalniškotomografski ali magnetno-resonačni pregled). Angiografijo in intervencijski poseg je včasih mogoče odložiti, dokler bolnik z ledvično okvaro ni za poseg ustrezno pripravljen, hemodinamsko urejen in stabilen (po srčni rekompensaciji, normotenziji ali transfuziji krvi). Odlaganje posega je seveda možno, le ko je strokovno dopustno. Pri tem tehtamo medicinsko korist in škodo za pacienta. Če gre za življenje, se seveda odločimo za njegovo reševanje življenja in posega ne odlagamo zaradi grožnje CIN. Tudi ponovitvi angiografije, kmalu po prvi, se je treba izogibati in uporabiti nadomestne metode, če je le mogoče. Če stanje le dopušča, je, na primer, ne delamo 24 ur po akutnem srčnem infarktu, če pa je bolnik ob prvi doživel CIN, pa je ne gre ponavljati do vrnitve serumskega kreatinina na izhodiščne vrednosti. Tveganje za CIN je mogoče zmanjšati z uporabo manjše (najmanjše) možne količine RKS, in sicer hipoosmolarnih in neionskih. Količino RKS zmanjša tudi optimizacija dela, pri čemer veliko pomeni izkušnost (izbor katetrov ali projekcij).

Poseg zahteva manjšo količino RKS, če se odločimo za čim manjše spremljanje vmesnih rezultatov angiografije ali pa za poseg v več fazah (*staging*). Časovni odlog

Tabela 3. Opomnik preventivnih ukrepov za pokontrastno nefropatijo pred, med angiografijo in po njej. V oklepaju naloge odgovornega zdravnika.

Pred angiografijo (lečeči zdravnik)
1. Določiti serumski kreatinin, eGFR, in druge parametre (hemoglobin, glukoza, elektroliti)
2. Anamneza in telesni pregled (hemodinamika, hidriranost, sladkorna in ledvična bolezen?)
3. Pretehtati indikacijo in ustrezen čas za angiografijo in perkutano intervencijo
<ul style="list-style-type: none"> • urgenca? • možna odložitev posega?, prezgodnji ponovni poseg? • alternativne slikovne metode (UZ, CT, MR)?.
4. Prepoznati dejavnike tveganja in oceniti tveganje za CIN (tabeli 1 in 2)
5. Odstraniti vpliv prerenalnih dejavnikov za CIN
<ul style="list-style-type: none"> • ustrezna hidracija (peroralna, parenteralna – glej nižje) • stabilizacija hemodinamike • korekcija anemije
6. Prekiniti dajanje zdravil (dan do dva pred RKS), ki lahko poslabšajo ledvično funkcijo
<ul style="list-style-type: none"> • nesteroidna protivnetna zdravila • zaviralci ACE • diuretiki • nefrotoksični antibiotiki • druga nefrotoksična zdravila
7. N-acetilcistein 1,2 g na 12 ur dan pred posegom na dan posega pri bolnikih, hudo ogroženih s CIN
8. Obvestiti izvajalca angiografije in perkutanih posegov o tveganju CIN
Med angiografijo (zdravnik-operater, izvajalec posega)
1. Nadaljevati parenteralno hidracijo (infuzije): elektivni bolniki 1 ml/kg/h že 12 ur pred načrtovanim posegom in po posegu; nujni bolniki hitra hidracija 3 mg/kg/h, še 6 ur po posegu
2. Minimalna količina RKS, hiposmolarni in neionski RKS
3. Načrt preiskave (minimalno število projekcij, osredotočiti se na pomembne probleme)
4. Poseg v več fazah (staging)?
5. Sproten nadzor porabe RKS med posegom, podatek o porabljeni količini RKS
6. Majhna izguba krvi
Po angiografiji (lečeči zdravnik)
7. Spremljati vrednost kreatinina, sečnine, elektrolitov, Hb (do vrnitve kreatinina na izhodiščno vrednost)
8. Spremljati arterijski tlak in diurezo
9. Poskrbeti za navodila za domov (merjenje sečnine in kreatinina, če zgodaj odpuščen)
10. Nefrolog, če je nastala CIN

privedimo hemodinamski stabilnosti, ledvični okvari, vrednosti serumskega kreatinina po poprejšnjem posegu in težavnosti posega. Podobno velja, če je imel bolnik pred tem druge angiografije ali posege (perkutano transluminalno angioplastiko vratnih arterij, arterij spodnjih udov). Uporaba neionskega hiposmolarnega ali izosmolarnega RKS v najmanjših možnih količinah je še posebej pomembna pri bolnikih, hudo

ogroženih s CIN (tabeli 1 in 2). Predvsem se je treba izogibati velikim odmerkom prve generacije hiperosmolarnih RKS (3). V izvidu preiskave je treba zapisati tudi količino in vrsto porabljenega RKS.

Pri bolnikih, ki jih le malo ali zmerno ogroža CIN, je za dodatno zmanjšanje tveganja najpomembnejši ukrep ustrezna **hidracija** oziroma nadomeščanje

tekočine (tabela 1). Dodajanje vode povzroči ekspanzijo plazme, zavre sistem renin-angiotenzin-aldosteron, razredči RKS, prepreči kortikalno vazokonstrikcijo in tubularno obstrukcijo (34). Povečanje volumna krvi je učinkovito sredstvo za preprečevanje CIN, saj zmanjša prepustnost za vodo v zbirnih vodih in poveča izločanje tekočine. Ker je RKS v distalnih delih tubularnega sistema razredčen, je tamkajšnja tekočina manj viskozna, zato pa je manjša nevarnost obstrukcije (3). Hidracijo bi morali uporabiti pri vsakem bolniku, pri katerem načrtujemo preiskavo z RKS, še posebej pa pri tistih z ledvično okvaro. V poskusih na dehidriranih podganah so namreč dokazali, da je glomerularna filtracija po RKS pomembno zmanjšana (35).

Za hidracijo priporočajo kombinacijo *intravenskega in peroralnega dajanja* tekočine. Pri elektivnih primerih se trenutno uporablja 24-urni protokol dajanja 0,9-odstotnega NaCl 1 ml/kg/h, in sicer z začetkom 12 ur pred posegom ali vsaj zjutraj na dan posega (36). Bolnika spodbujamo, da uživa dosti tekočine (čaj, mineralna voda) (37). V nujnih primerih lahko podoben učinek dosežemo z infuzijo 0,9-odstotnega NaCl 300 ml/uro 30–60 minut pred aplikacijo RKS in nato še vsaj naslednjih 6 ur (37). Slaba stran infuzij je vstavev braunile in aplikacija nekaj ur pred posegom, kar je večji problem za ambulantne in urgentne bolnike. Drugi problem je združen z nevarnostjo akutne srčne odpovedi in pljučnega edema pri hitri infuziji ali skupno veliki infuziji. Nadzorovati je treba bolnikov volumski status in diurezo pred posegom in po njem. Diureza se ne sme večati z diuretiki, ker lahko povečajo nevarnost nastanka CIN.

Trenutno še ni jasno, ali ima ugodnejši učinek izotonična (fiziološka raztopina) ali hipotonična, 0,45-odstotna raztopina NaCl. Zdi se, da je bolje uporabljati 0,9-odstotno raztopino NaCl, ker bolj poveča intravaskularni volumen in se bolj razporedi po telesu kot 0,45-odstotna raztopina NaCl. Dajanje infuzij natrijevega bikarbonata temelji na hipotezi, da alkalizacija tekočin v ledvičnih kanalčkih (tubulih) zmanjša tvorbo škodljivih prostih radikalov in zmanjša poškodbo. Ena od raziskav je pokazala, da

je infuzija natrijevega bikarbonata najmanj enako učinkovita kot infuzija 0,9-odstotnega NaCl. Bolniki so eno uro pred posegom prejeli bikarbonat v infuziji s hitrostjo 3 ml/kg/uro, nato pa 6 ur 1 ml/kg/uro (38). Infuzija bikarbonata ima morda podoben učinek kot infuzija fiziološke raztopine, vendar ob pomembno krajšem času dajanja. Potrebne so še dodatne raziskave.

Farmakološka profilaksa. Doslej so bila neuspešno testirana številna zdravila, ki naj bi motili mehanizme, po katerih nastaja CIN (motenje hemodinamike, preprečevanje neposrednega toksičnega učinka, delovanja adenoзина in prostih radikalov). Ugotovljeno je, da profilaktično dajanje zdravil nima prepričljivega pozitivnega učinka ali pa celo škoduje (dopamin, furosemid, ozmotski diuretik manitol). Trenutno se je kot najbolj učinkovito profilaktično zdravilo izkazal *N-acetilcistein*, ki je močan antioksidant in čisti škodljive proste radikale, morda izboljšuje hemodinamiko in preprečuje neposredne toksične učinke (39). Acetilcistein zmanjšuje pogostost CIN, ima malo neželenih stranskih pojavov, ob tem pa je poceni in varen.

Bolniki, hudo ogroženi s CIN, naj bi z obilo tekočine dobili 1200 mg acetilcisteina na 12 ur dan pred preiskavo in 1200 mg na 12 ur na dan preiskave (39). Poudariti je treba, da *N-acetilcistein* ne nadomešča hidracije!

Pogostosti akutne odpovedi ledvic po RKS (CIN) ne zmanjšajo naslednja testirana zdravila (spojine): dopamin, fenoldopam, diuretiki, manitol, teofilin, zaviralci kalcijevih kanalov, zaviralci ACE in prostaglandini. Mnoga od teh zdravil so se uporabljala prav za preprečevanje CIN.

Sočasna uporaba RKS in nekaterih zdravil. Vrsta zdravil veča tveganje CIN, če so dana hkrati z RKS (40). Zato je treba dan do dva pred posegom terapijo z njimi prekiniti. Med pomembnejša taka zdravila sodijo nesteroidna protivnetna zdravila (nesteroidni antirevmatiki) in zaviralci ciklooksigenaze-2, saj lahko že sami povzročijo akutno odpoved ledvic ali kronično ledvično bolezen (analgetično nefropatijo) (41).

Terapije z *antihipertenzivi* pred rabo RKS navadno ne ukinjamo. Vedeti pa je treba, da lahko vsako znižanje arterijskega tlaka za 25–30 mm Hg povzroči zmanjšano prekrvitev ledvic in poslabšanje ledvične funkcije. Še posebej nevarna za razvoj CIN je kombinacija hipotenzije in uporabe RKS. Ko je tlak znižan, je treba antihipertenzivna zdravila ukiniti in pred uporabo RKS tlak zvišati. Zaviralci ACE in angiotenzinskih receptorjev so od antihipertenzivnih zdravil še posebej izpostavljeni, ker delujejo prek ledvic. Zato je treba arterijski tlak meriti pred in med uporabo RKS ter po njej.

Pred preiskavo z RKS lahko bolnik nemoteno prejema *diuretike*, če ima kongestivno srčno popuščanje ali hipertenzijo zaradi hipervolemije. Sicer pa se je diuretikom treba izogibati, ker povzročajo hipovolemijo in kompenzatorno ledvično vazokonstrikcijo. Doseči pa je treba ravno nasprotno – hipervolemijo, saj je hiperhidracija zoper CIN med najpomembnejšimi preventivnimi ukrepi.

Aminoglikozidnim antibiotikom se je v času načrtovane angiografije treba izogibati, saj povzročajo intersticijsko poškodbo ledvične sredice. Če jih bolnik prejema, je odmerke treba prilagoditi in vsakodnevno meriti njihovo raven v plazmi. Zdrave ledvice izločajo RKS 6–8 ur, pri ledvični insuficienci pa se izločanje zavleče za 24 ur ali več. To je pri dajanju aminoglikozidov treba upoštevati.

Nefrotoksični učinek *vankomicina* se izrazi v 5–15 %, ko je zdravilo uporabljano samo in mnogo pogosteje, če je kombinirano, na primer z aminoglikozidnimi antibiotiki, in nato še z RKS.

Amphotericin B je antimikotično zdravilo, ki s poškodbo ledvične sredice in vazokonstrikcijo povzroča ledvično odpoved v skoraj 90 % primerov. Še posebej je nevarna souporaba RKS. Bolnike je treba ustrezno hidrirati, nadzirati njihovo acidobazno ravnotežje, intenzivno nadzirati ledvično funkcijo (cistatin C), ali uporabiti novejši antimikotik, ki je manj nefrotoksičen (kaspofungin).

Tacrolimus in *ciklosporin A* sta imunosupresivni zdravili, ki prav tako povzročata poškodbo ledvične sredi-

ce. Ob načrtovanju preiskave z RKS ju ni mogoče prenehati dajati, vendar je treba upoštevati odmerke.

Pred uporabo RKS se je treba izogniti *manitolu*. Največkrat prejemajo manitol nevrokirurški bolniki, pri katerih je načrtovana angiografija. Ni jasnih navodil. Najbolje je, da tak bolnik nekaj ur pred angiografijo in po njej ne prejema manitola in da je ustrezno hidriran.

Metformin pri bolnikih s sladkorno boleznijo tip II povzroča latentno acidozo in akutno ledvično odpoved. Čeravno raziskave in metaanalize tega niso potrdile, je ameriški Urad za zdravila (*Food and Drug Administration*) priporočil ukinitve metformina na dan uporabe RKS in 2–3 dni po njej. V tem obdobju je treba raven glukoze uravnavati z drugimi sredstvi, na primer z insulinom.

Dipiridamol se na dan uporabe RKS priporoča ukiniti, ker prek večanja ravni adenoзина veča negativne hemodinamske učinke RKS na ledvice. Dipiridamol se predpisuje kot antiagregacijsko zdravilo pri bolnikih po možganski kapi.

Za nekatera druga zdravila ni prepričljivih dokazov, da delujejo bodisi ugodno ali škodljivo. *Dopamin* so leta dolgo predpisovali v »ledvičnih odmerkih« za povečanje ledvičnega pretoka in za preprečevanje CIN, vendar takega učinka novejše raziskave niso potrdile. Za statine ni prepričljivih dokazov, da bi povzročali akutno odpoved ledvic, razen ko v kombinaciji z drugimi zdravili (ciklosporinom, nikotinsko kislino, gemfibrozilom) povzročajo rhabdomiolizo. So pa tudi raziskave, ki trdijo nasprotno.

Preventivna hemodializa in hemofiltracija. Vbrizgano količino RKS je mogoče učinkovito odstraniti s hemodializo ali tudi peritonealno dializo. Ni povsem jasno, zakaj hemodializa po uporabi RKS pri bolnikih z ledvično insuficienco ne prepreči razvoja pokontrastne nefropatije (42). Zdi se, da je takojšnja hemofiltracija po uporabi RKS uspešnejša in manjša tveganje za razvoj CIN. Potrebne so dodatne raziskave (43).

Drugi preventivni ukrepi proti CIN. Verjetnost CIN lahko zmajšamo z mnogimi preventivnimi ukrepi (tabela 3). Ob vseh ukrepih pa mora imeti bolnik pred posegom z RKS določeno izhodiščno serumsko vrednost kreatinina. Vrednosti serumskega kreatinina in sečnine ter diureze je treba slediti vsak dan nekaj dni po angiografiji. Če vrednost kreatinina ostane višja, je treba preprečiti dodatno poškodbo ledvic, ki bi jo povzročili, na primer, dodatna preiskava z RKS, elektivni kirurški poseg v splošni anesteziji in nefrotoksična zdravila, (nesteroidna protivnetna zdravila in antibiotiki). Zato se je vsem tem ukrepom treba izogibati, pa tudi predpisovanju zdravil, ki vplivajo na glomerularno filtracijo (zaviralci ACE, zaviralci angiotenzinskih receptorjev, diuretiki, manitol) in ki se izločajo z glomerularno filtracijo (na primer metformin). Bolniki, ki so imeli CIN, so hudo ogroženi s srčnožilnimi dogodki. Pri njih je treba skrbno nadzorovati vrednosti glukoze, arterijskega tlaka in maščob kot tudi vseh drugih nevarnostnih dejavnikov za aterosklerozo (pomanjkanje gibanja, kajenje) (44). Če so bili bolniki odpuščeni domov dan po uspešnem posegu, priporočamo merjenje kreatinina pri osebem zdravniku.

ZAKLJUČEK

CIN je akutna odpoved ledvic zaradi intravaskularne uporabe RKS in poteka s podaljšano hospitalizacijo, večjimi stroški, obolevnostjo in smrtnostjo. Pomembnih nevarnostnih dejavnikov za razvoj CIN je veliko; so prerenalni in renalni. Najpomembnejši so količina uporabljenega RKS, hipovolemija in poprejšnja okvara (odpoved) ledvic, predvsem diabetična nefropatija.

Najpomembnejše je CIN preprečevati – z ukrepi, ki naj se začno že pri bolnikovi postelji in ne šele v katetrizacijskem laboratoriju: pravilno indiciranje preiskave, identifikacija pacientov, hudo ogroženih s CIN, raba čim manjše količine RKS, ustrezna hidracija pred, med posegom in po njem, sledenje vrednosti dušičnih retentov, elektrolitov, arterijskega tlaka in diurez po posegu. Vrednosti serumskega kreatinina se pri 80 % bolnikov, pri katerih je nastala CIN, zvišajo v 24 urah, medtem ko vrh dosežejo 3–5 dni po posegu. Bolnike, pri katerih so se po angiografiji zvišale vrednosti kreatinina, je treba med hospitalizacijo slediti.

Literatura

1. Goldenberg I, Matetzky S. Nephropathy induced by contrast media: pathogenesis, risk factors and preventive strategies. *CMAJ* 2005; 172: 1461–71.
2. Mehran R, Nikolsky E. Contrast-induced nephrotoxicity: Definition, epidemiology, and patients at risk. *Kidney Int* 2006; 69 (Suppl 100): S11–5.
3. Persson PB, Tepel M. Contrast-induced nephrotoxicity: The pathophysiology. *Kidney Int* 2006; 69 (Suppl 100): S8–10.
4. Katzberg RW, Haller C. Contrast-induced nephrotoxicity: Clinical landscape. *Kidney Int* 2006; 69 (Suppl 100): S3–7.
5. Stevens MA, McCollough PA, Tobin KJ, Speck JP, Westveer DC, Guido-Allen DA, et al. A prospective randomized trial of prevention measures in patients at high risk for contrast nephropathy: results of P.R.I.N.C.E. Study. Prevention of Radiocontrast Induced Nephropathy Clinical Evaluation. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 403–11.
6. McCollough PA, Sandberg KR. Epidemiology of contrast-induced nephropathy. *Rev Cardiovasc Med* 2003; 4 (Suppl 5): S3–9.
7. Rich MW, Crecelius CA. Incidence, risk factors and clinical course of acute renal insufficiency after cardiac catheterization in patients 70 years old or older: a prospective study. *Arch Intern Med* 1990; 150: 1237–42.
8. Nash K, Hafeez A, Hou S. Hospital-acquired renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 930–6.
9. Cox CX, Tsikouris JP. Preventing contrast nephropathy: what is the best strategy? A review of the literature. *J Clin Pharmacol* 2004; 44: 327–37.
10. Brezis M, Epstein FH. A closer look at radiocontrast-induced nephropathy. *N Engl J Med* 1989; 320: 179–81.
11. Schillinger M, Haumer M, Mlekusch W, Schlerka G, Ahmadi R, Minar E. Predicting renal failure after balloon angioplasty in high-risk patients. *J Endovasc Ther* 2001; 8: 609–14.
12. Rihal CS, Textor SC, Grill DE, Berger PB, Ting HH, Best PJ, et al. Incidence and prognostic importance of acute renal failure after percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2002; 105: 2259–64.
13. McCollough PA, Wolyn R, Rocher LL, Levin RN, O'Neill WW. Acute renal failure after coronary intervention: incidence, risk factors and relationship to mortality. *Am J Med* 1997; 103: 368–75.
14. <http://www.kidney.org> (26. sept. 2006)
15. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16: 31–41.
16. http://nephron.com/cgi-bin/ckd_nic.cgi (26. sept. 2006)
17. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Green T, Rogers N, Roth D for the Modification of diet in renal disease study group. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of diet in renal disease study group. *Ann Intern Med* 1999; 130: 461–70.

18. Gruberg L, Mehran R, Dangas G, Mintz GS, Waksman R, Kent KM, et al. Acute renal failure requiring dialysis after percutaneous coronary interventions. *Catheter Cardiovasc Interv* 2001; 52: 409–16.
19. Hall KA, Wong RW, Hunter GC, Camazine BM, Rappaport WA, Smyth SH, et al. Contrast-induced nephrotoxicity: the effects of vasodilator therapy. *J Surg Res* 1992; 53: 317–20.
20. Ahuja TS, Niaz N, Agraharkar M. Contrast-induced nephrotoxicity in renal allograft recipients. *Clin Nephrol* 2000; 54: 11–4.
21. Lasser EC, Lyon SC, Berry CC. Reports on contrast media reactions: analysis of data from reports to the US Food and Drug Administration. *Radiology* 1997; 203: 605–10.
22. Nikolsky E, Mehran R, Turcot D, Aymong ED, Mintz GS, Lasic Z, et al. Impact of chronic kidney disease on prognosis of patients with diabetes mellitus treated with percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2004; 94: 300–5.
23. Gussenhoven MJ, Ravensbergen J, van Bockel JH, Feuth JD, Aarts JC. Renal dysfunction after angiography; a risk factor analysis in patients with peripheral vascular disease. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 1991; 32: 81–6.
24. Kini AS, Mitre CA, Kim M, Kamran M, Reich D, Sharma SK. A protocol for prevention of radiographic contrast nephropathy during percutaneous coronary intervention: effect of selective dopamine receptor agonist fenoldopam. *Catheter Cardiovasc Interv* 2002; 55: 169–73.
25. Albert SC, Shapiro MJ, Brown WW, Goodgold H, Zuckerman D, Durham R, et al. Analysis of radiocontrast-induced nephropathy by dual-labeled radionuclide clearance. *Invest Radiol* 1994; 29: 618–23.
26. Diaz-Sandoval LJ, Kosowsky BD, Losordo DW. Acetylcysteine to prevent angiography-related renal tissue injury (the APART trial). *Am J Cardiol* 2002; 89: 356–8.
27. Rosovsky MA, Rusinek H, Berenstein A, Basak S, Setton A, Nelson PK. High-dose administration of nonionic contrast media: a retrospective review. *Radiology* 1996; 200: 119–22.
28. Kahn JK, Rutherford BD, McConahay DR, Johnson WL, Giorgi LV, Shimshak TM, et al. High-dose contrast agent administration during complex coronary angioplasty. *Am Heart J* 1990; 120: 533–6.
29. Manske CL, Sprafka JM, Strony JT, Wang Y. Contrast nephropathy in azotemic diabetic patients undergoing coronary angiography. *Am J Med* 1990; 89: 615–20.
30. Vlietstra RE, Nunn CM, Narvarte J, Browne KF. Contrast nephropathy after coronary angioplasty in chronic renal insufficiency. *Am Heart J* 1996; 132: 1049–50.
31. Barrett BJ, Carlisle EJ. Meta-analysis of the relative nephrotoxicity of high- and low-osmolality iodinated contrast media. *Radiology* 1993; 188: 171.8.
32. Aspelin P, Aubry P, Fransson SG, Strasser R, Willenbrock R, Berg KJ for the NEPHRIC Study Investigators. Nephrotoxicity in high-risk patients study of iso-osmolar and low-osmolar non-ionic contrast media study investigators. Nephrotoxic effects in high-risk patients undergoing angiography. *N Engl J Med* 2003; 348: 491–9.
33. Mehran R, Aymong ED, Nikolsky E, Lasic Z, Iakovou I, Fahy M, et al. A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: development and initial validation. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1393–9.
34. Erley CM. Does hydration prevent radiocontrast-induced acute renal failure? *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 1064–66.
35. Moreau JF, Droz D, Noel LE, Leibowitch J, Jungers P, Michel JR. Tubular nephrotoxicity of water-soluble iodinated contrast media. *Invest Radiol* 1980; 15: S54–60.
36. Mueller C, Buerkle G, Buettner HJ, Petersen J, Perruchoud AP, Eriksson U, et al. Prevention of contrast media-associated nephropathy: Randomized comparison of two hydration regimens in 1620 patients undergoing coronary angioplasty. *Arch Intern Med* 2002; 162: 329–36.
37. Mueller C. Prevention of contrast-induced nephropathy with volume supplementation. *Kidney Int* 2006; 69: S16–9.
38. Merten GJ, Burgess WP, Gray LV, Holleman JH, Roush TS, Kowalchuk CJ, et al. Prevention of contrast-induced nephropathy with sodium bicarbonate. A randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 2328–34.
39. Briguori C and Marenzi G. Contrast-induced nephropathy: Pharmacological prophylaxis. *Kidney Int* 2006; 69: S30–8.
40. Erley C. Concomitant drugs with exposure to contrast media. *Kidney Int* 2006; 69: S20–4.
41. Griffin MR, Yared A, Ray WA. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and acute renal failure in elderly persons. *Am J Epidemiol* 2000; 151: 488–96.
42. Deray G. Dialysis and iodinated contrast media. *Kidney Int* 2006; 69: S25–9.
43. Marenzi G, Marana I, Lauri G, Assanelli E, Grazi M, Campodonico J, et al. The prevention of radiocontrast-agent-induced nephropathy by hemofiltration. *N Engl J Med* 2004; 350: 836–8.
44. Solomon R, Barrett B. Follow-up of patients with contrast-induced nephropathy. *Kidney Int* 2006; 69 (Suppl 100): S46–50.

Neokluzivna mezenterična ishemija

Non-occlusive mesenteric ischemia

Gregor Norčič¹, Franc Jelenc¹, Radovan Starc²

¹Klinični oddelek za abdominalno kirurgijo, SPS Kirurška klinika, Klinični center Ljubljana, Ljubljana

²Klinični oddelek za kardiologijo, SPS Interna klinika, Klinični center Ljubljana, Ljubljana

Prispelo 25. 9. 2006, sprejeto 2. 10. 2006; Gastroenterolog 2006; 23: 37–43

Ključne besede: neokluzivna mezenterična ishemija

Key words: non-occlusive mesenteric ischemia

Izvleček

Opisani so nastanek, klinična slika, diagnostika in terapija neokluzivne mezenterične ishemije (NOMI), ki je le ena od oblik akutne ishemije mezenterija. Njeni vzroki so funkcijski in ne mehanični, kot so pri aterosklerotični ali embolični zapori mezenteričnih arterij. NOMI nastane zaradi akutne hemodinamske motnje srčne ali zunajsrčne geneze. Simptomi NOMI niso značilni in so pogosto prekriti s simptomi drugih bolezenskih stanj. Za preživetje bolnikov z NOMI je odločilnega pomena hitra in ustrezna diagnostična obravnava. Preiskava zlatega standarda za NOMI je selektivna angiografija, ki hkrati omogoča tudi perkutano zdravljenje. NOMI zdravimo z odpravo vzroka za nastalo hemodinamsko motnjo in z infuzijami papaverina v mezenterično žilje po angiografskem katetru. Za razliko od drugih akutnih ishemij je kirurško zdravljenje NOMI indicirano le v pri gangreni črevesja. Ustrezna obravnava izboljša sicer slabo prognozo.

Abstract

Aetiology, clinical presentation, diagnosis, and therapy of non-occlusive mesenteric ischemia (NOMI) are presented. NOMI is a form of acute mesenteric ischemia resulting from the functional disturbances of mesenteric circulation, and not from mechanical reasons, which is typical for atherosclerotic, thrombotic or embolic acute occlusion of mesenteric arteries. NOMI is caused by acute systemic hemodynamic insult of cardiac or non-cardiac origin. The symptoms of NOMI are often atypical and masked by symptoms of other conditions. Fast and appropriate diagnosis is of utmost importance for the survival of patients. Mesenteric angiography is the gold standard method offering at the same time the possibility of percutaneous treatment. NOMI is principally treated by removing the cause of haemodynamic insult and by papaverine infusion into mesenteric arteries via the angiographic catheter. Surgical treatment is indicated only in the case of intestinal gangrene, as opposed to other acute ischemia. Appropriate treatment improves otherwise poor prognosis of NOMI.

Mag. Gregor Norčič, dr. med.

Klinični oddelek za abdominalno kirurgijo, SPS Kirurška klinika

Klinični center Ljubljana

1525 Ljubljana

UVOD

Mezenterične ishemije delimo glede na vzrok nastanka na akutne (akutna mezenterična embolija, akutna mezenterična tromboza, NOMI, mezenterična venska tromboza) in kronično mezenterično ishemijo (abdominalna angina), ki se razvija postopoma skozi več let (1).

Najpogostejša akutna oblika mezenterične ishemije je embolija (40–50 %), sledi ji akutna mezenterična tromboza (25–30 %) in NOMI v okrog 20 % vseh akutnih mezenteričnih ishemij (2, 3). Prognoze posameznih oblik akutnih mezenteričnih ishemij niso enake. Boljšo prognozo ima akutna mezenterična embolija, slabšo mezenterična tromboza in NOMI. Pri vseh se prognoza v zadnjih desetletjih izboljšuje. Vpliv kirurškega zdravljenja na izboljšanje prognoze pri mezenterični trombozi in NOMI je majhen (4).

Konec 50. let prejšnjega stoletja so v ZDA prvič definirali NOMI kot intestinalno gangreno zaradi slabe prekrvitve ob ohranjeni pretočnosti mezenteričnega arterijskega žilja. NOMI so ugotavljali predvsem pri bolnikih s srčnim popuščanjem. Prognoza NOMI je bila sprva zelo slaba, nekoliko se je začela izboljševati šele v 70. letih z uvedbo arteriografije in agresivnejšega zdravljenja (5).

ANATOMIJA IN FIZIOLOGIJA MEZENTERIČNE PREKRVITVE

Prekrvitev trebušnih organov zagotavljajo tri velika arterijska debla: truncus coeliacus, arteria mesenterica superior in arteria mesenterica inferior. Ta tri arterijska debla so med seboj močno kolateralno povezana (pankreatikoduodenalna arkada, Riolanova anastomoza, Drummondova marginalna arterija). Kolaterale imajo tako pretočno sposobnost, da se intestinalna angina pri abdominalni angini pojavi, šele ko sta dve od treh glavnih debel hudo zoženi ali zaprti (1, 6., 7).

V normalnih okoliščinah gre skozi mezenterično žilje okrog 10–35 % minutnega volumna srca. Večji del te krvi teče skozi sluznico črevesja. Velikost pre-

toka je odvisna od količine in sestave hrane. Pretok skozi mezenterično žilje določajo ekstrinzični in intrinzični dejavniki (6).

Ekstrinzični dejavniki so avtonomno živčevje in hormonski vplivi. Od avtonomnega živčevja na mezenterični pretok deluje predvsem simpatikus, ki po postsinaptičnih adrenergičnih vlaknih (receptorji α) povzroča vazokonstrikcijo mezenteričnega žilja; vpliv parasimpatikusa je zanemarljiv. Učinkovit vazokonstriktor mezenteričnega žilja je renin-angiotenzinska hormonska os. Tudi vazopresin (adiuretin) deluje na mezenterično arterijsko žilje vazokonstriktorno, obenem pa relaksira vene. Na prekrvitev vplivajo še nekateri gastrointestinalni hormoni (gastrin, holecistokinin) in prebavni produkti hrane (6, 8).

Intrinzična dejavnika sta presnovno uravnavanje in miogeno samouravnavanje. Presnovno uravnavanje je posledica vazodilatatornega učinka metabolitov ishemije, predvsem adenoizina. Miogeno samouravnavanje nastopi ob padcu perfuzijskega tlaka. Sproščanje NO ob padcu perfuzijskega tlaka povzroči vazodilatacijo. Posledica vazodilatacije je izboljšanje lokalne prekrvitve (6, 8). Z zmanjšanjem mezenteričnega pretoka se večja tudi ekstrakcija kisika iz krvi v črevesni sluznici (6, 8).

PATOFIZIOLOGIJA NEOKLUZIVNE MEZENTERIČNE ISHEMIJE

Ishemija je posledica nesorazmerja med ponudbo in porabo kisika v črevesju. Ponudba kisika je odvisna od stanja v sistemskem krvnem obtoku in funkcijski oziroma morfoloških sprememb na mezenteričnem žilju, medtem ko je poraba kisika odvisna od motilitetne, absorpcijske in sekretorne aktivnosti črevesja (9).

Najpomembnejši dejavnik v genezi NOMI je vazokonstrikcija mezenteričnega žilja (9–11). Vazokonstrikcija mezenteričnega žilja je fiziološki način zagotavljanja prekrvitve vitalnih organov (možgani, srce) v stanju slabe sistemske prekrvitve (12, 13). Znano je, da vazokonstrikcija mezenteričnega žilja lahko vztraja tudi po odpravi vzroka zanjo (9–11). Zaradi vazokonstrikcije

se že siceršnja ishemija črevesja še poslabša. Posledica ishemije je hipoksična poškodba tkiva. K hipoksični poškodbi tkiva prispeva tudi prerazporeditev pretoka skozi črevesno steno na škodo sluznice, ki je posledica odprtja arterijsko-venskih spojev (10). Okvaro tkiva poleg hipoksije dodatno poslabša še reperfuzijska poškodba, ki je posledica sprostitve prostih kisikovih radikalov po kratkem obdobju relativne ishemije črevesja (10, 11).

Ishemija črevesja se lahko pojavi že ob zvečani metabolni porabi zaradi fizioloških funkcij črevesa (10), kot tudi pri septičnem šoku (12). Taka ishemija je posledica večje porabe kisika, okvarjene ekstrakcije kisika in tvorbe reaktivnih kisikovih radikalov (12).

Črevo lahko prenese zmanjšanje mezenteričnega pretoka na 20–25 % normalne vrednosti (9), ob hujši ishemiji pa nastane ishemična okvara črevesne sluznice. Posledica te okvare je povečanje prepustnosti mukoze, edem črevesne stene, izguba tekočine v črevo, hemokoncentracija ali celo hipovolemija. Translokacija črevesnih bakterij povzroči septično stanje in sistemski vnetni odziv (9, 12). Bakterijski endoksini škodujejo srčni mišici (9, 13). Našteti mehanizmi po negativni povratni zanki poslabšajo stanje sistemske cirkulacije, kar ishemijo črevesja še toliko poglobi, da nastaneta nekroza celotne črevesne stene in difuzni peritonitis. Začarani krog se konča z ireverzibilnim šokom in multiorgansko odpovedjo (3, 9, 13).

MEZENTERIČNA ISHEMIJA PRI SRČNIH BOLNIKI

NOMI je najpogosteje posledica hudo okrnjene črpalne funkcije srca (1, 12) zaradi popuščanja srca ishemične geneze (akutni miokardni infarkt), valvularnih hib, motenj srčnega ritma ali drugih kardiomiopatij (14).

Posebej so ogroženi bolniki po kardiokirurških operacijah. Intestinalni zapleti po srčnih operacijah so sicer sorazmerno redki (pri < 1 % vseh operiranih bolnikov), vendar je prognoza zelo slaba, povezana z veliko smrtnostjo (> 60 %) (15, 16). NOMI je opi-

sana po klasičnih srčnih operacijah, po operacijah brez zunajtelesnega obtoka (*off-pump operation*) in po operacijah na velikih žilah. Posebej so ogroženi bolniki s slabo črpalno funkcijo srca ali motnjami ritma pred operacijo in bolniki, ki so po operaciji potrebovali aortno črpalko (15–17).

DRUGI VZROKI MEZENTERIČNE ISHEMIJE

NOMI nastane tudi zaradi slabe sistemske prekrvitve in šokovnega stanja, ki je posledica nekardiogene vzroka (1). Pogosto gre za bolnike na intenzivnih oddelkih, ki so tam zaradi hemoragičnega šoka (po težjih poškodbah), slabega splošnega stanja po večjih nesrčnih operacijah, v sklopu sistemske bolezni (na primer septično stanje in akutni pankreatitis) ali zaradi uživanja nekaterih drog ali zdravil (na primer kokain in ergotamin) (18–22). Tudi druge okoliščine, v katerih nastanejo motnje v tekočinski bilanci, lahko povzročijo NOMI. Tako je opisana pri bolnikih na hemodializi, po hudi dehidraciji, ali po ekstremnih fizičnih naporih (23). Dokazano je, da tudi enteralno hranjenje z maščobami, beljakovinami in kompleksnimi ogljikovimi hidrati lahko prispeva k razvoju intestinalne ishemije (3, 10, 19, 20). Resorpcijska funkcija črevesja namreč veča intestinalno porabo kisika.

Razumljivo je, da se NOMI ob sprožilnem dejavniku razvije še hitreje kot bi se sicer, če je mezenterično žilje aterosklerotično. Bolniki s simptomatsko kronično mezenterično ishemijo (abdominalna angina) so še posebej ogroženi.

ZDRAVILA IN MEZENTERIČNA ISHEMIJA

Vpliv zdravil na mezenterično prekrvitev je težko vrednotiti, ker je lahko njihov učinek v različnih bolezenskih stanjih različen. Še posebej to velja za vazoaktivna zdravila, katerih učinek je zelo odvisen od stanja sistemskega krvnega obtoka pri posameznem kritično bolnem (24). Vazoaktivna zdravila lahko mezenterično prekrvitev še poslabšajo.

Kateholamini delujejo na mezenterično prekrvitev pozitivno in tudi negativno. Končni učinek je odvisen od profila delovanja posameznega kateholamina na kateholaminske receptorje, od njegovega odmerka in od stanja sistemske prekrvitve bolnika. Kateholamini z α -agonističnim delovanjem (noradrenalin in adrenalin) delujejo na mezenterično žilje vazokonstriktorno (18, 24, 25). Kateholamini z β -agonističnim delovanjem (dobutamin) izboljšujejo mezenterično prekrvitev, ker večjajo minutni volumen in povzročajo periferno vazodilatacijo (18, 25). Dopamin izboljšuje ledvično in mezenterično prekrvitev po receptorjih-D (24). Mnenja glede učinkov dobutamina in dopamina na mezenterično prekrvitev niso enotna (18, 24, 25). Od vseh uporabljenih kombinacij kateholaminov naj na mezenterično prekrvitev najugodnejše delovala kombinacija noradrenalina in dobutamina (24).

Druga zdravila, ki dokazano zmanjšujejo pretok skozi mezenterično žilje, so digoksin, vazopresin, ergotamin in angiotenzin II (3, 18). Digoksin deluje na mezenterično žilje vazokonstriktorno. Neposredni vazokonstriktorni učinek imajo vazopresin, ergotamin in angiotenzin. Diuretiki povzročajo mezenterično vazokonstrikcijo posredno, prek izgube znotrajžilnega volumna (25). Vazoaktivni nitrati lahko manjšajo mezenterično prekrvitev zaradi kompenzatorne vazokonstrikcije ob povzročeni hipotenziji (25). Tudi zaviralci kalcijevih kanalov lahko zaradi hipotenzivnega učinka poslabšajo mezenterično prekrvitev (25). Zaviralci ACE pa na mezenterično prekrvitev delujejo ugodno, ker zavirajo vazokonstriktorno delujočo renin-angiotenzinsko os (25). Na mezenterično prekrvitev delujejo ugodno tudi zaviralci receptorjev β , in sicer z manjšanjem simpatične aktivnosti.

KLINIČNA SLIKA

NOMI se najpogosteje pojavlja pri starejših bolnikih, kritično bolnih in pri bolnikih z mezenterično aterosklerozo v okoliščinah akutne hemodinamske motnje. Taki bolniki so pogosto v intenzivnih enotah, lahko so intubirani, pogosto so sedirani. Zdravniku zato avtoanamnestični podatki ponavadi niso na voljo (1, 3).

Simptomi ishemije se pojavijo šele nekaj ur ali dni po hemodinamski motnji. V začetku so zelo neznačilni, kot na primer zaprtje, neznačilne bolečine v trebuhu, slabost, bruhanje ali sluzavo-krvave driske. Klasična slika vseh akutnih mezenteričnih ishemij je huda bolečina v trebuhu in sledi krvi v blatu ob bornem kliničnem izvidu trebuha. Sčasoma postane trebuh bolj napet in boleč. Z razvojem gangrene črevesa se pojavijo znaki peritonealne draženja in znaki septičnega šoka (1, 3, 11).

Klinični sum na NOMI otežuje dejstvo, da gre pogosto za bolnike z mnogimi pridruženimi boleznimi s simptomi, ki lahko zasenčijo dogajanje v trebuhu. Zaradi tega zdravnik ob borni klinični sliki na to bolezensko stanje pogosto niti ne pomisli. Pri večini bolnikov sum na NOMI ni postavljen niti ob smrti (26).

Ob ustrezni klinični sliki in izključitvi pogostejših vzrokov za znake akutnega abdomna je treba pomisliti tudi na NOMI. Posebej pozorni moramo biti pri bolnikih, starejših od 50 let, po prebolelem akutnem srčnem infarktu, ob srčnem popuščanju, motnjah srčnega ritma, aortni insuficienci, še posebej pa pri bolnikih po večjih srčnih, torakalnih, ali abdominalnih operacijah oziroma po večjih poškodbah, ki so na medikamentni vazoaktivni podpori, in pri bolnikih, pri katerih so možni večji premiki telesnih tekočin (npr. hemodializa) (2, 3, 11). NOMI lahko nastane tudi pri bolnikih, mlajših od 50 let, brez pridruženih bolezni (27).

DIAGNOSTIKA

V diagnostiki akutne abdominalne simptomatike uporabljamo laboratorijske in slikovne diagnostične preiskave.

Zaenkrat ni na voljo nobenega **laboratorijskega markerja**, s katerim bi lahko diagnosticirali akutno intestinalno ishemijo v začetni fazi. Ponavadi so opazni levkocitoza, zvišane vrednosti laktata v krvi, znaki metabolične acidoze. Slednja je ponavadi že kazalec napredovale bolezni. Novi laboratorijski markerji (npr. D-dimer in glutathion-S-transferaza), ki bi lahko bili uporabni v diagnostiki akutnih mezenteričnih ishemij, so v fazi raziskav (1–3, 28, 29).

V diagnostiki akutne bolečine trebuha se pogosto uporablja **rentgensko slikanje** »na prazno«. Z rentgensko sliko lahko včasih potrdimo druge vzroke za bolnikove akutne težave. V četrtini primerov akutnih ishemij na rentgenskih slikah trebuha ni videti posebnosti. V primeru NOMI so najpogosteje vidni rentgenski znaki ileusa, redko pa posredni znaki napredovale ishemije (intestinalna pnevmatoza, zrak v portalnem sistemu ali prosti zrak) (1–3, 30).

Z **ultrazvočno preiskavo** ugotavljamo posredne znake ishemije črevesja (zadebeljena stena črevesa, oslABLJENA peristaltika, prosta tekočina v trebuhu ali zrak v portalnem sistemu), medtem ko z dopplersko preiskavo dokažemo pretok skozi trunkus in zgornjo mezenterično arterijo in s tem izključimo zaporo žil v začetnem delu. Zanesljivost preiskave je odvisna od izkušenosti izvajalca. Preiskavo lahko motijo večje količine zraka v črevesju. Uporabnost ultrazvočne preiskave v diagnostiki mezenterične ishemije je zato omejena (1–3, 28, 30).

Računalniška tomografija (CT) prikaže posredne znake ishemije črevesja (zadebeljena stena črevesa, intestinalna pnevmatoza, zrak v portalnem sistemu ali prosta tekočina), medtem ko z uporabo kontrastnega sredstva lahko včasih dokažemo vzrok za mezenterično ishemijo. S čedalje boljšimi aparati in možnostmi (CT-angiografija) se senzitivnost in specifičnost te preiskave nenehno večata (1–3, 29, 31). NOMI s CT-preiskavo ne moremo izključiti.

Določanje pH v sluznici želodca s pomočjo **gastrične tonometrije** je funkcijski test, ki so ga predlagali za oceno mezenterične perfuzije pri kritično bolnih. Teoretična osnova testa je znižanje pH v slabo prekrvljeni sluznici (32), vendar študije klinične uporabnosti testa (prispevka k izboljšanju terapevtskega delovanja in prognoze) niso potrdile (33, 34).

NOMI lahko diagnosticiramo le »per exclusionem«, z izključevanjem drugih vzrokov za mezenterično ishemijo. Razločevanje med okluzivno in neokluzivno genezo mezenterične ishemije je še posebej pomembno zaradi drugačnega zdravljenja. Nobena

od poprej naštetih preiskav ne more z gotovostjo izključiti okluzivne geneze ishemije, zato je ob sumu na mezenterično ishemijo preiskava zlatega standarda še vedno **angiografija** (1–3, 18, 28, 30). Angiografija pokaže tipične rentgenske znake vazospazma in dokaže, da je pretok skozi mezenterično žilje zmanjšan brez arterijske zapore. Ob utemeljenem sumu na NOMI jo je zato treba opraviti čim prej, brez nepotrebne izgube časa z drugimi preiskavami. Prognoza NOMI ob zapoznjeni diagnozi je namreč slaba (30). Velika prednost angiografije je tudi možnost terapevtskega delovanja (1–3, 28).

ZDRAVLJENJE

Najboljše zdravljenje NOMI je preprečevanje njenega nastanka. Posebno pozornost je zato treba nameniti tekočinski bilanci bolnika, vzdrževati je treba tudi ustrezne vrednosti hemograma. Pomembno vlogo pri operiranih bolnikih igra periduralna anestezija, s katero nižamo simpatični tonus na mezenterično žilje. Pozitivni učinek na mezenterično prekrvitev ima lahko tudi ustrezno enteralno hranjenje. Posebna previdnost je potrebna pri zdravljenih, ki lahko poslabšajo mezenterično prekrvitev (18).

Zdravljenje NOMI je v začetni fazi vedno nekirurško. Najpomembnejše je čim prej odstraniti vzrok za nastanek NOMI. Potrebna je ustrezna intenzivna terapija z zadostno hidracijo, korekcijo morebitne anemije, elektrolitskih motenj in motenj v acido-baznem ravnotežju. Stabilizirati je treba stanje sistemske prekrvitve, pozdraviti morebitne motnje srčnega ritma in izboljšati črpalno funkcijo srca (1–3, 11).

Ob sumu na črevesno ishemijo priporočamo antibiotično zaščito s širokospektralnimi antibiotiki, da bi preprečili bakterijsko translokacijo ob ishemični okvari črevesne sluznice (1–3, 11, 28). Vprašanje potrebe po antikoagulantni terapiji pri NOMI ni dokončno razjasnjeno (2, 3, 11).

Zaradi mezenterične vazokonstrikcije je pri NOMI indicirana perkutana intraarterijska infuzija papaverina po angiografskem katetru (1–3, 11, 17, 18, 23,

29, 30). S papaverinom, ki je močan vazodilatator, želimo prekiniti vazokonstrikcijo in preprečiti nadaljnje ishemične okvare. Zdravljenje začnemo s 60-miligramskim bolusom, nadaljujemo pa s kontinuirano infuzijo 30–60 ml/h papaverina do 5 dni (11, 18, 28). Potrebne so dnevne kontrolne angiografije, vse dokler vztrajajo klinični in rentgenološki znaki mezenterične vazokonstrikcije. Kot alternativa papaverinu se lahko uporablja tudi prostaglandin E1 (1–3, 30). Raziskave kažejo, da bodo v zdravljenju mezenterične ishemije lahko postali pomembni iloprost in drugi analogi prostaciklinov (29). Raziskujejo tudi zdravila, ki bi lahko omilila oziroma preprečila reperfuzijsko poškodbo tkiva (npr. alopurinol) (28, 29).

Kirurško zdravljenje NOMI je indicirano le ob kliničnih znakih peritonealnega draženja, ki so posledica gangrene ali perforacije črevesja. Napraviti je treba resekcijo prizadetega dela črevesa. Tudi ob indikaciji za kirurški poseg je smiselna infuzija papaverina. Papaverin vbrizgamo pred operacijo, med njo in po njej. S tem zmanjšamo potrebo po obsežnejših resekcijah črevesja. Smiselno je ohraniti čim več črevesja, saj se vprašljivo vitalno črevo lahko popravi ob kontinuirani infuziji papaverina, vendar pa je treba njegovo vitalnost preverjati s pogostimi reoperacijami (*second look*) (1, 2).

PROGNOZA

Prognoza bolnika z NOMI je odvisna od njenega vzroka ter od okoliščin, hitrosti in ustreznosti diagnostičnega in terapevtskega ukrepanja. V zadnjih letih se je z agresivno in invazivno diagnostiko ter aplikacijo papaverina smrtnost bolnikov z NOMI zmanjšala s 70–90 % na 50–55 % (2, 11, 29).

ZAKLJUČEK

NOMI je akutna mezenterična ishemija, ki je posledica hemodinamske motnje, in ne zapore žile, ki je vzrok drugih oblik akutnih ishemij. Pogosto je zelo težko utemeljiti klinični sum na NOMI, morda tudi zato, ker na NOMI redkokdaj (ali sploh?) pomislimo.

Na NOMI je treba pomisliti ob trebušnih simptomih, ki so pri ogroženih bolnikih nastali po hemodinamski motnji. Med ogrožene bolnike sodijo predvsem hujši srčni bolniki in bolniki po večjih in tveganih srčnih, prsnih ali trebušnih operacijah. Posebej so ogroženi tisti, ki potrebujejo intenzivno terapijo, med drugim tudi medikamentno vazoaktivno podporo.

Zaenkrat je angiografija edina preiskava, s katero lahko potrdimo NOMI, vendar pa se navadno (neopravičeno) odlašča, ker je invazivna in zahteva primerno organizacijo. Uveljaviti je treba spoznanje, da je hitra odločitev za angiografijo pri sumu na NOMI odločilnega pomena za bolnikovo prognozo. Angiografija omogoča razlikovanje okluzivne ishemije od neokluzivne, njena prednost pa je še, da omogoča terapevtsko ukrepanje. V ustreznih kliničnih okoliščinah je zato angiografijo smiselno opraviti takoj po izključitvi najpogostejših vzrokov za akutno trebušno bolezen.

NOMI zdravimo z odpravo vzroka za nastanek hemodinamske motnje in z intraarterijsko infuzijo papaverina v mezenterično žilje. Kirurško zdravljenje je indicirano šele ob znakih črevesne gangrene. Le s hitro diagnostiko in ustreznim zdravljenjem lahko izboljšamo sicer slabo prognozo NOMI.

Literatura

1. Scholmerich J, Herfarth C. Gefaesserkrankungen des Duennarms und des Kolons. In: Siewert JR, Harder F, Rothmund M, editors. Praxis der Visceralchirurgie, Gastroenterologische Chirurgie. Berlin Heidelberg: Springer, 2001; 453–68.
2. Burns BJ, Brandt LJ. Intestinal ischemia. Gastroenterol Clin North Am 2003; 32: 1127–43.
3. Oldenburg WA, Lau LL, Rodenberg TJ, Edmonds HJ, Burger CD. Acute mesenteric ischemia: a clinical review. Arch Intern Med 2004; 164: 1054–62.
4. Schoots IG, Koffeman GI, Legemate DA, Levi M, van Gulik TM. Systematic review of survival after acute mesenteric ischaemia according to disease aetiology. Br J Surg 2004; 91: 17–27.
5. Boley SJ, Brandt LJ, Sammartano RJ. History of mesenteric ischemia. The evolution of a diagnosis and management. Surg Clin North Am 1997; 77: 275–88.
6. Rosenblum JD, Boyle CM, Schwartz LB. The mesenteric circulation. Anatomy and physiology. Surg Clin North Am 1997; 77: 289–306.

7. Stare R, Norčič G, Starc-Telič S. Abdominalna angina. In: Gričar M, Vajd R, editors. Zbornik urgentne medicine, Izbrana poglavja. Ljubljana: Slovensko združenje za urgentno medicino, 2006: 292–4.
8. Levy MN. Special circulations. In: Berne RM, Levy MN, Koepfen BM, Stanton BA, editors. Physiology, 5th ed. St. Louis: Mosby, 2004: 413–33.
9. Patel A, Kaleya RN, Sammartano RJ. Pathophysiology of mesenteric ischemia. *Surg Clin North Am* 1992; 72: 31–41.
10. Wilcox MG, Howard TJ, Plaskon LA, Unthank JL, Madura JA. Current theories of pathogenesis and treatment of nonocclusive mesenteric ischemia. *Dig Dis Sci* 1995; 40: 709–16.
11. Bassiouny HS. Nonocclusive mesenteric ischemia. *Surg Clin North Am* 1997; 77: 319–26.
12. Jakob SM. Clinical review: splanchnic ischaemia. *Crit Care* 2002; 6: 306–12.
13. Guyton AC, Hall JE. Circulatory shock and physiology of its treatment. In: Guyton AC, Hall JE, editors. Textbook of medical physiology. 11th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2006: 278–88.
14. Cappell MS, Mahajan D, Kurupath V. Characterization of ischemic colitis associated with myocardial infarction: an analysis of 23 patients. *Am J Med.* 2006; 119: 527.e1–9.
15. Mangi AA, Christison-Lagay ER, Torchiana DF, Warshaw AL, Berger DL. Gastrointestinal complications in patients undergoing heart operation: an analysis of 8709 consecutive cardiac surgical patients. *Ann Surg* 2005; 241: 895–901.
16. Hasan S, Ratnatunga C, Lewis CT, Pillai R. Gut ischemia following cardiac surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2004; 3: 475–8.
17. Klotz S, Vestring T, Rotker J, Schmidt C, Scheld HH, Schmid C. Diagnosis and treatment of nonocclusive mesenteric ischemia after open heart surgery. *Ann Thorac Surg.* 2001; 72:1583–6.
18. Knichwitz G, Kruse C, van Aken H. Intestinal malperfusion in critical care patients. *Anaesthesist* 2005; 54: 41–8.
19. Messiner R, Griffen M, Crass R. Small bowel necrosis related to enteral nutrition after duodenal surgery. *Am Surg* 2005; 71: 993–5.
20. Melis M, Fichera A, Ferguson MK. Bowel necrosis associated with early jejunal tube feeding: A complication of postoperative enteral nutrition. *Arch Surg* 2006; 141: 701–4.
21. Hokamura N, Kato H, Watanabe H, Tachimori Y, Shimoda T, Nakanishi Y. Fulminant nonocclusive mesenteric ischemia developing just after esophagectomy. *Hepatogastroenterology.* 1999; 46: 2865–7.
22. Ellis CN, McAlexander WW. Enterocolitis associated with cocaine use. *Dis Colon Rectum.* 2005; 48: 2313–6.
23. Ori Y, Chagnac A, Schwartz A, Herman M, Weinstein T, Zevin D, et al. Non-occlusive mesenteric ischemia in chronically dialyzed patients: a disease with multiple risk factors. *Nephron Clin Pract.* 2005; 101: 87–93.
24. Woolsey CA, Coopersmith CM. Vasoactive drugs and the gut: is there anything new? *Curr Opin Crit Care* 2006; 12: 155–9.
25. Schwartzkopff B, Hennersdorf M. Influence of cardiac circulation and medication on the perfusion of the intestine. *Zentralbl Chir* 2005; 130: 218–22.
26. Acosta S, Ogren M, Sternby NH, Bergqvist D, Bjorck M. Fatal nonocclusive mesenteric ischaemia: population-based incidence and risk factors. *J Intern Med* 2006; 259: 305–13.
27. Howard TJ, Plaskon LA, Wiebke EA, Wilcox MG, Madura JA. Nonocclusive mesenteric ischemia remains a diagnostic dilemma. *Am J Surg* 1996; 171: 405–8.
28. Kozuch PL, Brandt LJ. Review article: diagnosis and management of mesenteric ischaemia with an emphasis on pharmacotherapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 201–15.
29. Chang RW, Chang JB, Longo WE. Update in management in mesenteric ischemia. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 3243–7.
30. Trompeter M, Brazda T, Remy CT, Vestring T, Reimer P. Non-occlusive mesenteric ischemia: etiology, diagnosis, and interventional therapy. *Eur Radiol* 2002; 12: 1179–87.
31. Kirkpatrick ID, Kroeker MA, Greenberg HM. Biphasic CT with mesenteric CT angiography in the evaluation of acute mesenteric ischemia: initial experience. *Radiology* 2003; 229: 91–8.
32. Gutierrez G, Palizas F, Doglio G, Wainsztein N, Gallesio A, Pacin J, et al. Gastric intramucosal pH as a therapeutic index of tissue oxygenation in critically ill patients. *Lancet* 1992; 339: 195–9.
33. Gomersall CD, Joynt GM, Freebairn RC, Hung V, Buckley TA, Oh TE. Resuscitation of critically ill patients based on the results of gastric tonometry: a prospective, randomized, controlled trial. *Crit Care Med* 2000; 28: 607–14.
34. Miami Trauma clinical trials group. Splanchnic hypoperfusion-directed therapies in trauma: a prospective, randomized trial. *Am Surg* 2005; 71: 252–60.

Ocenjevanje delazmožnosti in invalidnosti pri bolnikih z rakom debelega črevesa in danke

Disability assessment in patients with colorectal cancer

Borut Kocijančič

Klinični oddelek za gastroenterologijo, SPS Interna klinika, Klinični center Ljubljana, Ljubljana
Prispelo 25. 9. 2006, sprejeto 2. 11. 2006; Gastroenterolog 2006; 23: 44–47

Ključne besede: delazmožnost, invalidnost, rak debelega črevesa in danke

Key words: colorectal cancer, handicap, working ability

Izvleček

Ocena delazmožnosti in invalidnosti je pri bolnikih z rakom debelega črevesa in danke odvisna od splošnega stanja bolnika, starosti, opravljenega operativnega posega, razširjenosti bolezni, ostale prejete terapije ter dela, ki ga bolnik opravlja. Pomembno vlogo ima tudi bolnikovo psihično stanje, zato se o delazmožnosti vsakega bolnika odloča individualno.

Abstract

Disability assessment in a patient with colorectal cancer depends on the clinical state, age, operative procedure, and other eventual therapies performed, on how advanced the illness is, and also on patient's profession. Another important factor is the patient's psychical state; therefore disability assessment is made individually.

UVOD

Rak debelega črevesa in danke je bolezen srednje in starejše dobe življenja; njena pogostost v zadnjih letih izrazito narašča. Letno se v Sloveniji na novo odkrije več kot 1300 bolnikov z rakom na črevesu in zato je naše delo usmerjeno tudi v zgodnje odkrivanje bolezni, s čimer se bo preživetje teh bolnikov pomembno izboljšalo. Zato je smiselna preventivna kolonoskopska diagnostika: pri zdravi populaciji po

petdesetem letu starosti, pri tistih z rakom na črevesu v družini po štiridesetem, pri simptomatskih bolnikih ali pri bolnikih z družinsko polipozo na črevesu pa takoj. Zgodnje odkrivanje bolezni izboljša preživetje ali omogoča popolno ozdravitev. Mnogi bolniki zbolijo še v obdobju, ko so aktivni zavarovanci, in njihova ozdravitev oziroma izboljšanje zdravja omogoča vrnitev v delovni proces.

Prim. asist. dr. Borut Kocijančič, dr. med.
KO za gastroenterologijo, SPS Interna klinika
Klinični center Ljubljana,
1525 Ljubljana

OCENA DELAZMOŽNOSTI, INVALIDNOSTI IN TELESNE OKVARE

Po veljavni zakonodaji, raznih pravilnikih, samoupravnih sporazumih ter določitvah meril za ocenjevanje invalidnosti je ocena o začasno izgubljeni delazmožnosti za prvi mesec prepuščena izbranemu zdravniku. Po prvem mesecu pri aktivnih zavarovanih potrebo po bolniškem staležu obravnava področna Zdravniška komisija ZZZS, v pritožbenem postopku pa drugostopenjska Zdravniška komisija na ravni republike.

Bolniški staleži pri bolnikih z operiranim rakom na črevesu in danki trajajo najmanj od štiri do osem tednov, običajno pa več, saj lahko zdravljenje traja več mesecev ali celo leto dni. Zdravljenje je dolgotrajnejše pri tistih, pri katerih je pred operacijo potrebna radioterapija, po operaciji pa kemoterapija, lahko celo tudi ponovni operacijski poseg zaradi recidiva bolezni ali zaradi zapore začasne črevesne stome. Aktivni zavarovanec je v bolniškem staležu celotno obdobje načrtovanega zdravljenja; le redki v tem času sami zahtevajo vrnitev na delovno mesto s polnim ali skrajšanim delovnim časom. V času aktivnega zdravljenja se invalidnost še ne ocenjuje; praviloma jo ocenimo šele pol leta po končanem zdravljenju.

Bolnikovo delazmožnost ocenjuje Zdravniška komisija Zavoda za zdravstveno zavarovanje Slovenije (ZZZS) glede na delo, ki ga bolnik opravlja. Ob končanem zdravljenju lahko začasno, za en mesec ali za več mesecev, ugotovi potrebo po skrajšanju rednega delovnega časa, vendar ne manj kot za štiri ure dnevno, za trajnejše skrajšanje delovnega časa pa je potrebna ocena na Invalidski komisiji Zavoda za pokojninsko in invalidsko zavarovanje Slovenije (ZPIZ).

Ocena bolnikove invalidnosti je delovna naloga področnih invalidskih prvostopenjskih komisij ZPIZ, v pritožbenem in revizijskem postopku pa drugostopenjske invalidske komisije ZPIZ na republiški ravni. Te komisije podajo mnenje o začasni ali trajni delovni nesposobnosti, o dolgotrajnejši pravici

do dela s skrajšanim delovnim časom, o potrebi po spremembi delovnega mesta, o priznanju telesne okvare in o potrebi po pomoči pri osnovnih življenjskih opravilih. Drugostopenjska republiška invalidska komisija po pravilnikih obravnava le bolnikovo dokumentacijo in le redko bolnika tudi klinično pregleda; njeno delo temelji tudi na opisu osebnega pregleda na področni invalidski komisiji. Obvezno pa republiška invalidska komisija pregleda bolnika, ki se je pritožil na v reviziji odvzete priznane pravice na področni invalidski komisiji, in pa bolnike, ki v sodnem postopku uveljavljajo svoje pravice.

Če se bolnik-zavarovanec in delodajalec ne strinjata z mnenjem republiške invalidske komisije, je možna sprožitev postopka socialnega spora na Delovnem in socialnem sodišču, priznana pa je tudi pravica do ponovne obravnave. Delovno in socialno sodišče običajno prosi za izvedeniško mnenje še Komisijo za fakultetna izvedeniška mnenja pri Medicinski fakulteti v Ljubljani in vso dokumentacijo ponovno preda v izvedeniško mnenje Republiški invalidski komisiji; le-ta lahko svoje mnenje spremeni ali sodeluje kot izvedenec tožene stranke ZPIZ v socialnem sporu.

ZAKONSKE MOŽNOSTI OCENE INVALIDNOSTI

Enako kot po starem je tudi po novem ocena invalidnosti vezana na zavarovančevo delovno mesto in delo, ki ga opravlja ali ga je opravljal pred možno brezposelnostjo, in ne na bolezen. Zato dejansko pravice za vse zavarovance niso enake, saj bolniki, ki opravljajo težka fizična ali psihično zahtevna dela, dosežejo pravice iz naslova invalidnosti prej kot tisti, ki imajo psihofizično lažje delo. Iz naslova socialne varnosti so ti bolniki dejansko prikrajšani, vendar zakonodaja tega zaenkrat ne upošteva.

Invalidska komisija za določen čas ali trajno oceni izgubo delovne zmožnosti za delovno mesto, ki ga zavarovanec opravlja. Ocena se ugotovi na podlagi medicinske in delovne dokumentacije. Invalidska komisija lahko ugotovi, da zdravljenje še ni končano, nikakor pa ni njeno delo, da bi naročala ali izvrševala

preglede in preiskave, ki za oceno še manjkajo. Komisija tudi oceni delazmožnost za skrajšani delovni čas, ki pa ne more biti krajši od štirih ur dnevno.

Invalidska komisija lahko ugotovi, da je pri zavarovancu podana trajna ali začasna izguba delazmožnosti in ugotovi invalidnost I. kategorije z nezmožnostjo za pridobitno delo. Pri bolnikih z rakom na črevesu ali danki je vzrok priznani invalidnosti bolezen. V kolikor pa pri zavarovancu zdravljenje še poteka ali je še v diagnostičnem postopku, pa zavarovanec invalidsko še ne more biti ocenjen.

Če ob koncu zdravljenja invalidska komisija ugotovi le delno izgubo zavarovančeve delazmožnosti, lahko za določeno obdobje ali trajno bolniku prizna invalidnost III. kategorije. Invalid III. kategorije lahko s polnim delovnim časom in le določenimi omejitvami opravlja drugo lažje delo, lahko le s skrajšanim delovnim časom opravlja delo, ki ga je opravljal pred boleznijo, ali drugo lažje delo, vendar ne manj kot štiri ure. Če je zavarovanec mlad, lahko ob ugodni prognozi doseže pravico do prekvalifikacije in pravico do dodatnega šolanja.

Zavarovanci, ki so starejši od 50. let, pa pravice do poklicne rehabilitacije nimajo in zato pridobijo II. kategorijo invalidnosti in pravico do invalidske pokojnine. Pri zavarovancih, ki so mlajši od 45 let, je treba obvezno navesti potrebo po kontrolnem pregledu na področni invalidski komisiji. Praviloma naj bi bolnik nanj prišel čez pet let, redkeje že prej. Na kontrolnem pregledu se zavarovančevo zdravstveno stanje ponovno oceni in se poda ista ali redkeje spremenjena ocena delazmožnosti. Za to oceno mora zavarovanec imeti poprej na novo opravljeno potrebno diagnostiko in mora predložiti novo medicinsko dokumentacijo.

INVALIDNOST PRI BOLNIKI Z RAKOM ČREVESA IN DANKE

Glede na to, da se vedno več bolnikov z rakom črevesa in danke odkrije prej – zaradi preventivnih pregledov in izboljšanih diagnostičnih preiskav – in da je uspešnost zdravljenja zaradi boljših operacijskih

tehnik in radio- ter kemoterapije večja, se pomembneje podaljšuje življenje zdravljenih bolnikov in večja odstotni delež ozdravljenih. Zato je v zadnjih letih bolnikov, ki so invalidsko ocenjevani, več in postopek za njihovo natančno obravnavo je dogovorjen. Vsi ti bolniki so ocenjevani individualno, a vseeno po določenih priporočilih ZPIZ, z možnostjo kasnejše ponovne ocene.

Bolniki z odkritim in zdravljenim rakom črevesa in danke so v začetni stopnji bolezni zdravljeni predvsem operacijsko, brez kasnejše radio- in kemoterapije. Pri njih delazmožnost ob končanem zdravljenju običajno ni okrnjena; okrnjena je le pri tistih, ki jima je bilo zaradi nizke lokacije treba umetno izpeljati črevo. Bolniki s trajnim umetno izvedenim črevesom se običajno pri napredovanju bolezni razvrstijo v III. kategorijo invalidnosti s skrajšanim delovnim časom na svojem ali drugem lažjem delu. Tistim, ki želijo delati polni delovni čas, komisija to omogoči.

Bolniki z napredovalo boleznijo običajno ostanejo dolgo v bolniškem staležu in so pogosto pol leta po končanem zdravljenju polno invalidsko upokojeni. Bolniki, »perspektivni« zaradi možne ozdravitve, pa se po končanem zdravljenju ocenijo za invalide III. kategorije s polnim ali skrajšanim delovnim časom, na svojem ali drugem delovnem mestu, s potrebo po ponovni oceni, ki se datumsko opredeli. Tudi pri teh bolnikih skušamo upoštevati bolnikove želje po vrnitvi na delo, lahko s polnim ali skrajšanim delovnim časom, prej kot smo to predvideli.

Poseben problem so nekateri bolniki z zdravljenim rakom črevesa, ki so po vseh merilih ozdravljeni. Zaradi svojega psihičnega stanja in misli na rakavo bolezen je pri njih v ospredju njihovo porušeno psihično stanje, ki postane glavna diagnoza v invalidskem postopku; zato je za oceno obvezna pridobitev psihiatričnega in psihološkega mnenja.

V zadnjih letih se občasno v invalidskih postopkih pojavljajo bolniki, ki so se ob ugotovitvi bolezni odločili za alternativno zdravljenje in nimajo nove medicinske dokumentacije, saj je ne želijo pridobiti. Pri teh bol-

nikih se mora invalidska komisija odločiti na podlagi kliničnega pregleda bolnika, lahko pa mu predlaga, da opravi potrebne preiskave, in primer začasno odloži.

TELESNA OKVARA PRI LJUDEH Z RAKOM ČREVEESA IN DANKE

Po že medicinsko zastaranem *Samoupravnem sporazumu o telesnih okvarah* iz leta 1983 se bolnikom z operiranim rakom črevesa in danke in stalnim umetno izvedenim črevesom prizna 80-odstotna telesna okvara. Prav tako se 80-odstotna telesna okvara prizna tistim bolnikom, ki imajo telesno težo za več kot 20 % manjšo od normalne. Pri bolnikih z operiranim rakom črevesa in posledičnimi hudimi funkcionalnimi motnjami pa se lahko prizna 60-odstotna telesna okvara. Samo rakasto obolenje brez opisanih posledic pa priznanja telesne okvare ne prinaša.

ZAKLJUČEK

V Sloveniji je na leto na novo odkritih v povprečju več kot 1300 bolnikov z rakom črevesa in danke; to število se vsako leto veča. Glede na vedno boljše preživetje teh bolnikov in na velik delež ozdravitev so ti bolniki pogosto ocenjevani na invalidskih komisijah, saj so mnogi ob odkritju bolezni še aktivni zavarovanci. Pri njih ocenjujemo delazmožnost oziroma preostalo delazmožnost, invalidnost in obstoječe telesne okvare. V delu invalidske komisije se upoštevajo veljavna priporočila o ocenjevanju v okviru zakonodaje, še vedno pa je vsak zavarovanec ocenjen individualno, z upoštevanjem njegove medicinske in delovne dokumentacije, opravljenega zdravljenja, njegovega dela in tudi psihofizičnega stanja ter želje po vrnitvi v aktivno zaposlitev.

Kalprotektin v diferencialni diagnostiki kronične vnetne črevesne bolezni pri otrocih

Faecal calprotectin in the differential diagnosis of childhood inflammatory bowel disease

Sonja Posega-Devetak, Sabina Marš, Tina Kamhi, Mirjana Zupančič, Rok Orel

Pediatrična klinika, Klinični center Ljubljana, Ljubljana

Prispelo 5. 9. 2006, sprejeto 11. 10. 2006; *Gastroenterolog* 2006; 23: 48–54

Ključne besede: kalprotektin, kronična vnetna črevesna bolezen, otroci

Key words: calprotectin, inflammatory bowel disease, children

Izvleček

Uvod. Kalprotektin je protein S100, ki se ob vnetju sprošča iz aktiviranih ali odmrlih nevtrofilnih granulocitov, monocitov, makrofagov in nekaterih epiteljskih celic. Številne raziskave potrjujejo, da je koncentracija kalprotektina v blatu pomembno zvišana predvsem pri kronični vnetni črevesni bolezni (KVČB) in kolorektalnem karcinomu, vendar tudi pri uporabi nekaterih zdravil (NSAID, PPI) in drugih boleznih (karcinomu želodca, polipih kolona, akutnih enterokolitisih, cirozi jeter...). Ker je dobro obstojen na sobni temperaturi in ker so preprosti merilni kompleti že komercialno dostopni, se določanje koncentracije kalprotektina v blatu že uveljavlja kot neinvaziven test za določanje vnetja v spodnjem delu prebavil tudi pri otrocih. Mejna vrednost za otroke, stare 4–17 let, je 50 µg/g. Cilji naše raziskave so bili ovrednotiti pomen testa Calprest (a) v diferencialni diagnostiki KVČB pri otrocih z gastrointestinalnimi simptomi, (b) v razlikovanju Crohnove bolezni (CB) od ulceroznega kolitisa (UK) in (c) pri ugotavljanju aktivnosti KVČB.

Abstract

Background. Calprotectin is an S100 protein which is released in inflamed tissues by activation or lysis of neutrophils, monocytes, macrophages and some epithelial cells. Increased faecal calprotectin levels have been found in inflammatory bowel disease (IBD) and colorectal cancer, as well as in patients using drugs like NSAID and PPI or being diagnosed with gastric cancer, colonic polyps, infectious gastroenteritis, liver cirrhosis or some other diseases. Being stable at room temperature and with simple commercial test already available, faecal calprotectin measurement has already gained considerable value in determining colorectal inflammation in the paediatric population. The cut-off level for children, aged 4–17 years, is 50 µg/g. The aim of this study was to evaluate the use of Calprest (a) in the differential diagnosis of IBD in children with gastrointestinal symptoms, (b) in distinguishing between Crohn disease (CD) and ulcerative colitis (UC), and (c) in determining the disease activity.

Sonja Posega-Devetak, dr. med.
Pediatrična klinika
Klinični center Ljubljana
1525 Ljubljana

Metoda dela. V raziskavo je bilo vključenih 25 otrok z endoskopsko in histološko dokazano KVČB (18 s CB in 7 z UK) ter – v primerjalno skupino – 19 otrok brez KVČB. Koncentracija kalprotektina v blatu je bila merjena s hitrim testom ELISA Calprest (Eurospital, Italija). Aktivnost KVČB je bila določena s pomočjo PCDAI (*Paediatric Crohn Disease Activity Index*) in UCAI (*Ulcerose Colitis Activity Index*).

Rezultati. V skupini otrok s KVČB znaša mediana vrednost koncentracije kalprotektina 138,7 v primerjalni skupini pa 27,4 µg/g. Razlika je statistično pomembna (Mann-Whitney U-test 76,5; Z -3,82; p 0,0001). Med vrednostmi koncentracij pri pacientih s Crohnovo boleznijo in ulceroznim kolitisom ni statistično pomembne razlike (Mann-Whitney U-test 57,5; Z -0,36; p 0,717). Statistično pomembne korelacije med aktivnostjo KVČB, izražene s PCDAI ali UCAI, in vrednostmi izvida Calprest nismo dokazali (ρ -0,210; p 0,402).

Zaključki. Calprest je test z veliko občutljivostjo in majhno specifičnostjo za ugotavljanje KVČB pri otrocih. Pozitiven izvid (> 50 µg/g) pri pacientu z gastrointestinalnimi simptomi narekuje nadaljnjo endoskopsko diagnostično obravnavo. S tem testom ni mogoče razlikovati CB od UK.

Methods. Stool samples were obtained from 25 children who underwent endoscopy and had histopathologic findings suggesting IBD (CD in 18 and UC in 7 children), and a control group of 19 children without IBD. Faecal calprotectin was measured using a simple ELISA test – Calprest (Eurospital, Italy). Disease activity was retrospectively assessed by PCDAI and CDAI.

Results. The difference in median faecal calprotectin concentrations between IBD (median 138.7 µg/g) and control group (median 27.4 µg/g) was highly significant (Mann-Whitney U test 76.5; Z -3.82; p 0.000). There is no statistically significant difference between the values in CD and UC group (Mann-Whitney U test 57.5; Z -0.36; p 0.717), and there is no statistically significant correlation between faecal calprotectin values and PCDAI (ρ -0.210; p 0.402).

Conclusions. Calprest is a test of high sensitivity and low specificity for detecting childhood IBD. A positive result (> 50 µg/g) in a child with gastrointestinal symptoms will facilitate a decision to proceed with further investigations, including endoscopy. The test can not be used to distinguish between CD and UC.

UVOD

Kalprotektin je majhen protein iz družine proteinov S100, ki veže kalcij. Ima tudi vezavno mesto za cink, z mnogo večjo vezavno kapaciteto kot drugi proteini S100. Sestavljen je iz dveh težkih verig in ene lahke, ima molekulsko težo 36,5 kDa in je odporen na toploto ter proteolizo v navzočnosti kalcija (1). Je v citoplazmi nevtrofilnih granulocitov, kjer obsega do 60 % topnih citoplazemskih proteinov, ter na membranah makrofagov in nekaterih epitelijskih celic (1, 2). Kalprotektin se izloča iz aktiviranih nevtrofilnih granulocitov in monocitov, sprošča pa se tudi pri poškodbi ali odmrtnju nekaterih drugih celic. Ker sodeluje pri mobilizaciji vnetnih celic na mesto vnetja, ker aktivira efektorske celice vnetja in ker z

vezavo cinka deluje neposredno protibakterijsko, ima pomembno vlogo pri vnetnih procesih. Sodeluje tudi pri embriogenezi, angiogenezi, celjenju ran, nastanku raka, najverjetneje z inhibicijo metaloproteinaz, ki imajo pomembno vlogo pri naštetih procesih, vendar delovanje kalprotektina *in vivo* še ni povsem raziskano (1, 2).

Pri zdravih otrocih in odraslih je topna oblika kalprotektina normalno v plazmi, slini, likvorju, urinu in blatu, med vnetnim procesom pa se koncentracija topnega kalprotektina močno poveča in velja pri nekaterih boleznih za izjemno zanesljiv vnetni kazalec, ki s svojo občutljivostjo in dinamiko v nekaterih

Tabela 1. Preiskovanci

Spol f (f%)	Moški		Ženski		Skupaj
	19 (38,8)		30 (61,2)		49 (100)
Starost [leta]	Povprečje	Mediana	Std. deviacija	Minimum	Maksimum
	12,92	15	4,16	3	19

primerih celo prekaša tradicionalne vnetne markerje, kot je CRP (1). Koncentracija kalprotektina v serumu je zvišana pri akutni zavrnutvi transplantiranih organov, juvenilnem revmatoidnem artritisu in pri življenju ogrožajočih okužbah, kot so sepsa, meningitis ali pljučnica (1, 2).

Koncentracija kalprotektina v blatu je zvišana pri kroničnih vnetnih črevesnih boleznih (KVČB), kolorektalnemu raku, črevesnih polipih, divertikulitisu, akutnih enterokolitisih, jetrni cirozi in terapiji z nekaterimi zdravili, npr. z inhibitorji protonske črpalke in nesteroidnimi antirevmatikami (3–7).

Koncentracija kalprotektina v blatu je približno šestkrat višja kot v plazmi. Mejna vrednost, ki velja tako za odrasle kot za otroke, stare 4–17 let, je 50 µg na gram blata (3). Pri novorojenčkih so ga malo merili, vendar se zdi, da so normalne vrednosti pri njih nekajkrat višje (8).

V iskanju neinvazivne presejalne metode za ugotavljanje in spremljanje aktivnosti KVČB so proučevali že številne proteine in produkte levkocitov, ki se pri vnetju v črevesni steni sproščajo v črevesno svetlino, npr. α1-antitripsin, laktoferin, lizocimi, esteraze in TNFα, (9). Eden od teh proteinov je tudi kalprotektin, ki se je že v več študijah izkazal kot primeren tako za presejanje pacientov s postavljenim sumom na KVČB pred endoskopijo kot za nadaljnje spremljanje aktivnosti bolezni (4, 8, 10, 11).

Cilji naše raziskave so bili ovrednotiti pomen testa Calprest v (a) diferencialni diagnostiki KVČB pri otrocih z gastrointestinalnimi simptomi, (b) v razli-

kovanju Crohnovo bolezni (CB) od ulceroznega kolitisa (UK) in (c) pri ugotavljanju aktivnosti KVČB.

PREISKOVANCI IN METODE

Preiskovanci

V pilotsko raziskavo je bilo vključenih 49 otrok (19 dečkov in 30 deklic, starih 3–19 let, mediana 15 let) (tabela 1).

Bolnike smo razdelili v dve skupini, in sicer na tiste s KVČB in na tiste brez nje.

Diagnoza KVČB je temeljila na klinični sliki, rezultatih endoskopskih preiskav (ezofagogastroskopiji in kolonoskopiji) in patohistološkega pregleda odvzemkov sluznice prebavil. Nadalje smo bolnike s KVČB glede na merila (12) razdelili na tiste s Crohnovo boleznijo in tiste z ulceroznim kolitisom. Otroka z nezadostno potrjeno diagnozo KVČB nismo vključili v raziskavo. V raziskavo je bilo končno vključenih 25 otrok s KVČB, 18 s CB in 7 z UK.

V primerjalni, kontrolni skupini je bilo 24 otrok, ki so prišli na diagnostično oz. terapevtsko obravnavo na gastroenterološki oddelek Pediatrične klinike v Ljubljani zaradi drugih težav. Osem od teh otrok je prišlo na preiskave s sumom na KVČB, vendar smo ga s preiskavami ovrgli.

Vse preiskave so bile narejene zaradi klinične diagnostike in ne zaradi same študije. Za vse invazivne diagnostične metode je bilo pridobljeno pisno soglasje bolnikov in/ali njihovih staršev oz. skrbnikov. Ves čas raziskave kot tudi za prikaz njenih izsledkov je bila varovana pravica preiskovancev do tajnosti njihovih osebnih podatkov.

Merjenje koncentracije kalprotektina v blatu

Meritve koncentracij kalprotektina v blatu so bile pripravljene s komercialno dostopnim testom Calprest (Eurospital, Italija). Vzorci blata so bili zbrani, shranjeni in pripravljani v skladu z navodili proizvajalca.

Vzorec blata je bil shranjen v hladilniku do 4 dni. Od odvzetega vzorca (1–5 g) so v laboratoriju odtehtali 50–120 mg in dodali ekstrakcijski reagent, ki vsebuje citrat in sečnino v razmerju masa/volumen 1 : 50. Sledilo je homogeniziranje in centrifugiranje (30 minut). Ekstrakt kalprotektina v supernatantu je bil shranjen na –20 °C do določitve koncentracije kalprotektina z metodo ELISA (4 ure). Uporabljene enote za izražanje koncentracije kalprotektina so bile µg/g blata oz. ng/ml ekstrakta (13). Meritve so se izvajale v treh serijah od julija 2004 do maja 2006.

Analiza podatkov

Za statistično obdelavo podatkov smo uporabili program SPSS (verzija 11.0 za Windows). Uporabljena je bila osnovna opisna statistika, Mann-Whitney U-test za določanje pomembnosti razlik in koeficient po Spearmanu za izračun korelacij. Upoštevana je bila 5-odstotna stopnja tveganja. Izračunane so bile:

- razlika v koncentraciji kalprotektina glede na spol in korelacija le-te s starostjo preiskovancev;
- razlika v koncentracijah kalprotektina med KVČB in primerjalno skupino ter občutljivost, specifičnost, pozitivna napovedna vrednost (PNV), negativna napovedna vrednost (NNV) in natančnost metode za odkrivanje KVČB. Za mejno vrednost med pozitivnimi in negativnimi izvidi je bila uporabljena vrednost 50 µg/g (3);
- razlika v koncentracijah kalprotektina med bolniki s CB in UK;

- korelacija med koncentracijo kalprotektina v blatu in aktivnostjo bolezni. Aktivnost bolezni je bila ovrednotena s pomočjo izračuna PCDAI (*Paediatric Crohn Disease Activity Index*) in UCAI (*Ulcerose Colitis Activity Index*) iz razpoložljive zdravstvene dokumentacije na dan odvzema vzorca blata (14).

REZULTATI

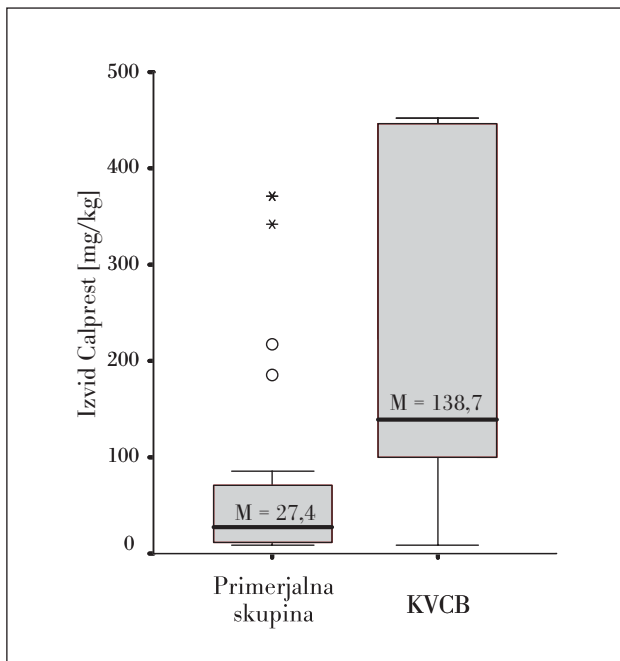
Koncentracija kalprotektina v blatu statistično pomembno ne korelira ne s spolom ne starostjo otrok. Pred analizo podatkov je bilo iz primerjalne skupine izločenih 5 otrok, ker so imeli rezultat testa pozitiven, vendar zaradi drugih znanih vzrokov, ne zaradi KVČB. V skupini otrok s KVČB znaša mediana vrednost koncentracije kalprotektina 138,7 µg/g (razpon 9,4–452,5) v zmanjšani kontrolni skupini pa 27,4 µg/g (razpon 9,4–371,3) µg/g. Razlika je statistično pomembna (Mann-Whitney U test 76,5; Z –3,82; p 0.0001) (slika 1). V skupini z dokazano KVČB sta bila dva lažno negativna rezultata (9,4 in 12,2 µg/g), v končni primerjalni skupini pa 6 lažno pozitivnih (52,1; 85,1; 186,1; 217; 342 in 371,3 µg/g) (tabela 2).

Po naših rezultatih ima Calprest za razlikovanje pacientov s KVČB od tistih brez KVČB 92-odstotno občutljivost, 68-odstotno specifičnost, 79-odstotno pozitivno napovedno vrednost, 86-odstotno negativno napovedno vrednost in 81-odstotno natančnost.

Med vrednostmi koncentracij pri pacientih s Crohnovo boleznijo (mediana 275,4 µg/g; razpon 12,2–452,5 µg/g) in z ulceroznim kolitisom (mediana 100,6 µg/g; razpon 9,4–452,3 µg/g) ni statistično

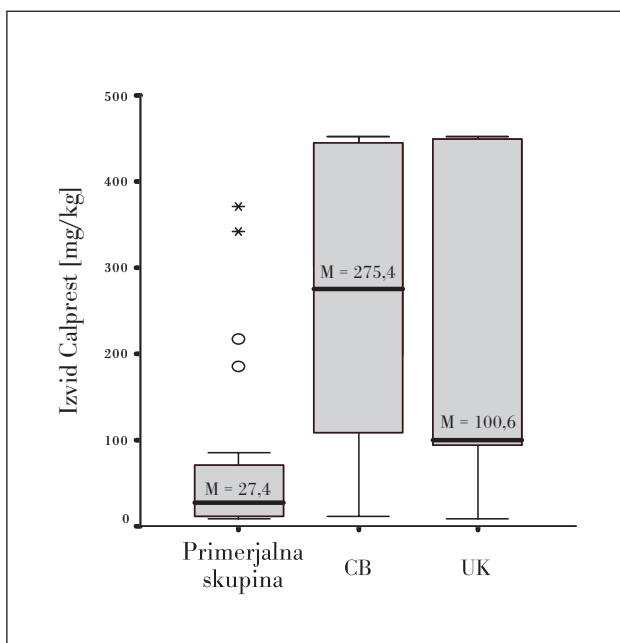
Tabela 2. Zanesljivost meritve kalprotektina za odkrivanje KVČB.

Rezultat preiskave	Skupina s KVČB	Primerjalna skupina	Skupaj
Pozitiven	23	6	29
Negativen	2	13	15
Skupaj	25	19	44

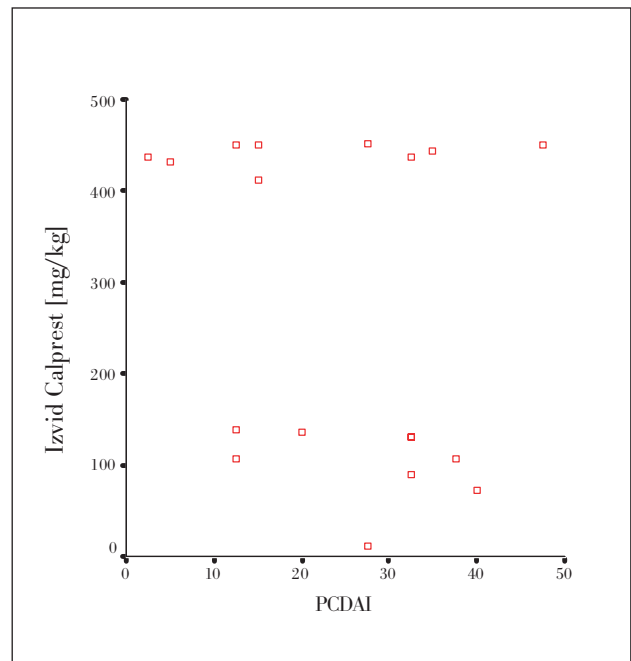


Slika 1. Koncentracija kalprotektina v blatu v primerjalni skupini in skupini s KVČB.

pomembne razlike (Mann-Whitney U test 57,5; $Z = -0,36$; $p = 0,717$) (slika 2). Pokazalo se je, da prav tako ni statistično pomembne korelacije med aktivnostjo KVČB, izražene s PCDAI ali UCAI, in vrednostmi Calprest ($\rho = -0,210$; $p = 0,402$) (slika 3).



Slika 2. Koncentracija kalprotektina v blatu v primerjalni skupini in skupini s Crohnovo boleznijo (CB) ter ulceroznim kolitisom (UK).



Slika 3. Koncentracija kalprotektina v blatu glede na aktivnost Crohnove bolezni, izražene z indeksom PCDAI.

RAZPRAVLJANJE

Predstavljeni so rezultati študije pred uvedbo rutinskega merjenja koncentracije kalprotektina kot presejalnega testiranja pred endoskopijo pri otrocih s simptomi in znaki, sumljivimi za KVČB.

Ugotovili smo, da se koncentracija kalprotektina v blatu skupine bolnikov s KVČB statistično pomembno razlikuje od koncentracije v kontrolni skupini.

V skupini bolnikov sta bila lažno negativna dva izvida: eden ($9,4 \mu\text{g/g}$) pri pacientki z UK, ki je več mesecev pred odvzemom vzorca prejela terapijo s kortikosteroidi in azatioprimom, in eden ($12,2 \mu\text{g/g}$) pri pacientu z novo odkrito CB ob perforaciji ileuma, pri katerem je bil vzorec blata odvzet 10 dni po resekciji 40 cm prizadetega ileuma. Negativnost izvidov pripisujemo sanaciji vnetja v črevesju in s tem odstranjenim izvorom kalprotektina (11). Negativne rezultate je dobil tudi Tibble s sod. (15) pri odraslih pacientih s Crohnovo boleznijo po multiplih resekcijah črevesja.

V primerjalni skupini je bilo 11 lažno pozitivnih rezultatov. Okužbo prebavil smo dokazali: pri pacientu, ki je prebolel salmonelozo (izvid $359,3 \mu\text{g/g}$),

pri pacientu z gastritisom, povzročeni s *Helicobacter pylori* (229 µg/g), in pri bolniku, ki je imel okužbo z rotavirusom (189 µg/g). Okužba prebavil znano zviša koncentracijo kalprotektina v blatu (4). Prav tako je opisano zvišanje koncentracije pri avtoimunskemu hepatitisu (6) in jetrni cirozi (4); otroku s to diagnozo smo ob prejemanju inhibitorja protonske črpalke namerili koncentracijo kalprotektina 394 µg/g. Otrok, ki je ob merilih za iritabilni kolon prejemal omeprazol, je imel koncentracijo kalprotektina zvišano na 334 µg/g, kar smo vsaj delno lahko pripisali že opisanemu vplivu inhibitorjev protonske črpalke (7). Peti lažno pozitiven rezultat, 58 µg/g, dobljen pri deklci z alergijo na beljakovine kravjega mleka in jajc, je posledica alergije, ki je znano med dejavniki, ki dvigajo koncentracijo kalprotektina (4).

Ko smo iz primerjalne skupine izključili gornje preiskovance z opisanimi vzroki za pozitiven rezultat testa, je bilo lažno pozitivnih še šest. Vseh šest je še v diagnostičnem postopku vodenih pod naslednjimi diagnozami (v oklepaju je rezultat testa): iritabilni kolon pri dveh pacientih (342 in 85,1 µg/g), ahala-zija (217 µg/g), bolečine v epigastriju (371,3 µg/g), zadah iz ust (186,1 µg/g) in enterocolitis prolongata (52,1 µg/g). V prihodnje bo treba raziskati, kateri dejavniki (bolezni, zdravila) lahko še vplivajo na koncentracijo kalprotektina v blatu.

Naši rezultati so skladni z ugotovitvami Bunnove in sod. (10), ki so prav tako ugotovili statistično pomembno višje koncentracije kalprotektina v blatu pri otrocih s KVČB. Fagerberg in sod. (4), ki so vrednotili zanesljivost preiskave za ugotavljanje kolorektalnega vnetja pri otrocih, so ugotovili 95-odstotno občutljivost, 93-odstotno specifičnost, 95-odstotno PNV, 93-odstotno NNV in 94-odstotno natančnost testa ob primerjanju rezultatov s histopatološkim pregledom odvzemkov črevesne sluznice. Tudi drugi avtorji (15) ugotavljajo, da kalprotektin, podobno kot scintigrafija, ni specifični marker za KVČB, temveč pomemben kazalec za razlikovanje etiološko različnih vnetnih in nevnetnih bolezni prebavil, kar bi bilo smiselno upoštevati pri določanju meril za sestavo primerjalne skupine.

Med bolniki s CB in UK nismo našli pomembnih razlik, kar je skladno z navedki iz literature (16), saj je, kot že povedano, kalprotektin razmeroma nespecifičen kazalec vnetja.

Presenetljivo je, da nismo mogli dokazati statistično pomembne korelacije med aktivnostjo KVČB, izražene s PCDAI in UCAI, in koncentracijo kalprotektina. Vendar tudi študija na populaciji 48 odraslih pacientov (15) prikaže le šibko korelacijo (p 0,04) med indeksi za ugotavljanje aktivnosti KVČB pri odraslih (*CDAI* in *Harvey-Bradshaw activity score*) in koncentracijo kalprotektina v blatu. V nasprotju s tem pa so statistično pomembno korelacijo med aktivnostjo KVČB in koncentracijo kalprotektina v blatu potrdili Bunn in sod. (16) v prospektivni študiji, kjer za oceno aktivnosti bolezni niso uporabljali *PCDAI* in *UCAI*, ampak kazalce, ki so temeljili na endoskopski, patohistološki in scintigrafski oceni aktivnosti vnetja. Menimo, da so omenjeni kazalci bolj reprezentativna ocena aktivnosti vnetja kot *PCDAI* in *UCAI*, ki so se izkazali bolj uporabni za dolgoročno oceno poteka bolezni.

Za prihodnje raziskovanje se nam zastavljata dve vprašanji:

- Kateri dejavniki (bolezni, zdravila) so lahko poleg KVČB vzrok za zvišano koncentracijo kalprotektina v blatu?
- S katerimi parametri ocenjevati aktivnost KVČB in primernost določanja kalprotektina kot neinvazivnega kazalca aktivnosti bolezni?

ZAKLJUČEK

Merjenje koncentracije kalprotektina v blatu je dobro občutljiva, a slabo specifična metoda, ki kot presejalni test lahko pripomore pri izboru bolnikov, ki potrebujejo invazivne preiskave, ne more pa jih nadomestiti, saj diagnoza KVČB temelji na endoskopskem in histološkem dokazu. Prihodnje raziskave bodo pokazale, ali je kalprotektin uporaben tudi kot neinvaziven kazalec aktivnosti bolezni, ki bi kot tak zmanjšal potrebo po ponavljanju invazivnih preiskav pri otrocih s KVČB.

Literatura

1. Striž I, Trebichavsky I. Calprotectin – a pleiotropic molecule in acute and chronic inflammation. *Physiol Res* 2004; 53: 245–53.
2. Brun JG, Ulvestad E, Fagerhol MK, Jonsson R. Effects of human calprotectin (L1) on in vitro immunoglobulin synthesis. *Scand J Immunol* 1994; 40: 675–80.
3. Fagerberg UL, Loof L, Merzoug RD, Hansson LO, Finkel Y. Fecal calprotectin levels in healthy children studied with an improved assay. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 37: 468–72.
4. Fagerberg UL, Loof L, Myrdal U, Hansson LO, Finkel Y. Colorectal inflammation is well predicted by fecal calprotectin in children with gastrointestinal symptoms. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 40: 450–5.
5. Gaya DR, Mackenzie JF. Faecal calprotectin: a bright future for assessing disease activity in Crohn's disease. *Q J Med* 2002; 95: 557–8.
6. Carrocio A, Iacono G, Cottone M, Di Prima L, Cartabellotta F, Cavataio F, et al. Diagnostic accuracy of fecal calprotectin assay in distinguishing organic causes of chronic diarrhea from irritable bowel syndrome: A prospective study in adults and children. *Clin Chem* 2003; 49: 861–7.
7. Poullis A, Foster R, Mendall MA. Proton pump inhibitors are associated with elevation of faecal calprotectin and may affect specificity. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003; 15: 573–74.
8. Nissen AC, van Gils CE, Menhere PP, van den Neucker AM, van der Hoeven MA, Forget PP. Fecal calprotectin in healthy term and preterm infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 38: 107–8.
9. Veer AS, Biemond I, Verspaget HW, Lamers CBHW. Faecal parameters in the assessment of activity in inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 1999; 230: 106–10.
10. Bunn SK, Bisset WM, Main MJC, Golden BE. Fecal calprotectin as a measure of disease activity in childhood inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 32: 171–7.
11. Roseth AG, Schmidt PN, Fagerhol MK. Correlation between faecal excretion of Indium-111-labelled granulocytes and calprotectin, a granulocyte marker protein, in patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 1999; 34: 50–4.
12. Working party report World congress of gastroenterology 2005, Montreal, Quebec, Canada. Toward an integrated clinical, molecular and serologic classification of inflammatory bowel disease. *Can J Gastroenterol* 2005; 19 (Suppl A): 1–36A.
13. PhiCal Test (Calprest), a method for measurement of calprotectin in stool samples as a marker of organic disease in the intestine- instructions for in vitro diagnostic use. (citirano 3. oktobra 2006) Dosegljivo na: <http://www.phical.com/info.html>
14. Loonen HJ, Griffiths AM, Merkus MP, Derkx HFH. A critical assesment of items on the pediatric Chron's disease activity index. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 36: 90–5.
15. Tibble J, Teahon K, Thjodleifsson B, Roseth A, Sigthorsson G, Bridger S, et al. A simple method for assessing intestinal inflammation in Crohn's disease. *Gut* 2000; 47: 506–13.
16. Bunn SK, Bisset WM, Main MJC, Gray ES, Olson S, Golden BE. Fecal calprotectin: Validation as a noninvasive measure of bowel inflammation in childhood inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 33: 14–22.

Jetrni absces in ehinokokoza

Liver abscess and echinococcosis

Amra Djerzić, Alojzija Hočevar, Matjaž Koželj

Klinični oddelek za gastroenterologijo, SPS Interna klinika, Klinični center Ljubljana, Ljubljana

Prispelo 15. 8. 2006, sprejeto 25. 9. 2006; Gastroenterolog 2006; 23: 55–67

Ključne besede: ehinokokoza, jetrni absces, serološke preiskave, ultrazvočne preiskave

Key words: echinococcosis, pyogenic liver abscess, serologic tests, ultrasonography

Izvleček

Gnojni jetrni absces in ehinokokokoza sta redki okužbi jetrnega parenhima. V diagnostiki gnojnega jetrnega abscesa sta ključnega pomena ultrazvočni pregled jeter in punkcija abscesa z mikrobiološkim pregledom kužnine. Nasprotno so pri sumu na ehinokokno okužbo na prvem mestu serološke preiskave, diagnostična punkcija pa je zaradi nevarnosti anafilaktične reakcije in razsoja ehinokoka relativno kontraindicirana.

V prispevku opisujemo primer 51-letnega bolnika, pri katerem smo na osnovi klinične slike in izvidov preiskav z veliko verjetnostjo potrdili sum na jetrni absces. Pred punkcijo spremembe smo zaradi izključitve ehinokokne okužbe opravili presejalni serološki test na ehinokok, ki je bil v nizkem titru pozitiven. Potrditveni Westernblot test na ehinokokne antigene je bil negativen. Po posvetu s parazitologom smo se odločili, da je punkcija spremembe na jetrih indicirana in varna. Izvid citološkega pregleda je v s punkcijo odvzetem vzorcu pokazal fragmente ehinokoka, kar pomeni, da je imel naš bolnik sekundarno okužbo ehinokokne ciste.

Abstract

Pyogenic liver abscess and echinococcosis are rare infections of liver parenchyma. Ultrasonography and ultrasonographically guided aspiration of the abscess, followed by microbiological investigations of the aspirate are crucial in the diagnosis of the pyogenic liver abscess. However, if echinococcal infection is suspected, serological investigations are the method of first choice. Diagnostic aspiration of echinococcal cyst is relatively contraindicated because of the possibility of anaphilactic reaction due to the release of the echinococcal cyst content.

A case of a 51-year-old patient with clinical picture, laboratory investigations and imaging, all suggesting pyogenic liver abscess, is presented. Serological screening test on *Echinococcus granulosus*, which was done prior to the diagnostic aspiration of the presumed abscess to exclude echinococcal infection, was positive in low titres. The confirmatory Westernblot test on *Echinococcus granulosus* (using specific antigens) was negative. Having consulted a parasitologist, we concluded that the puncture of the lesion is indicated and safe. However, cytological examination of the punctate showed echinococcal fragments, indicating that our patient had secondary infection of the echinococcal cyst.

UVOD

Gnojni jetrni absces je redka okužba jetrnega parenhima. Je nujno stanje v gastroenterologiji, saj je zamujena, neprepoznana in nezdravljena bolezen za bolnika zagotovo usodna (1). V diagnostiki gnojnega jetrnega abscesa je poleg ultrazvočnega pregleda ključna punkcija abscesa z mikrobiološkim pregledom kužnine.

Ehinokokoza je danes prav tako redko obolenje. Ličinke *Echinococcus granulosus* se naselijo v jetrnem parenhimu, kjer tvorijo jetrne ciste, imenovane tudi hidatidne ciste (2). Zaradi nevarnosti anafilaktične reakcije je punkcija ehinokokne ciste relativno kontraindicirana. Pri sumu na ehinokokno okužbo so v diagnostiki pomembne serološke preiskave.

Opisi sekundarne okužbe hidatidne ciste so v nam dostopni literaturi redki. Predstavljamo klinični primer bolnika s sekundarno okužbo ehinokokne ciste in razpravljamo o diagnostičnih korakih in zdravljenju jetrnega abscesa ter ehinokokne okužbe.

KLINIČNI PRIMER

Enainpetdesetletnega bolnika smo sprejeli po pregledu v ambulanti internistične prve pomoči zaradi dva dni trajajočih bolečin v zgornjem delu trebuha, najhujših pod desnim rebrnim lokom, in febrilnega stanja s temperaturo do 38 °C. Bolnik je bil sicer do tokratnega sprejema zdrav, prejemal ni nobenih zdravil. Ob sprejemu ni navajal posebnosti v odvajanju blata in vode, prav tako ne težav z dihanjem ali bolečin v prsnem košu. Epidemiološka anamneza glede potovanja v tujino in stika z domačimi živalmi je bila negativna. Ob sprejemu je bil blago prizadet zaradi bolečin, hemodinamsko stabilen, afebrilen in anikteričen. Avskultatorno je bilo nad pljuči slišno normalno dihanje, nad srcem pa je bil dodatno slišen tih 1/6 sistolni šum na srčni konici. Trebuh je bil mehak in občutljiv pod desnim rebrnim lokom; organi na otip niso bili zvečani, tipnih zatrdlin ni bilo.

Med laboratorijskimi izvidi so izstopale močno zvečane vrednosti vnetnih parametrov (CRP 270), levkoci-

toza s pomikom v levo (levkociti $18,7 \times 10^9/l$) ter blago zvečana vrednost bilirubina (33/9) ob normalnem preostalem hepatogramu. Urinski izvid in rentgenska slika pljuč in srca sta bila v mejah normalnega. Pri ultrazvočnem pregledu trebuha smo našli v IV. segmentu ostro omejeno, 2,7 cm veliko periferno kalcinirano spremembo s plinskim nivojem, ki bi lahko bila absces. Drugih žarišč ni bilo videti. Po odvzemu kužnin smo se odločili za empirično antibiotično zdravljenje s kombinacijo cefotaksim in medronidazol, ki je dosegla bistveno klinično izboljšanje že drugi dan zdravljenja; v petih dneh so se povsem normalizirali tudi vnetni parametri.

V nadaljnjem diagnostičnem postopku smo opravili še preiskave za izključitev primarnih vnetnih žarišč: pregled pri stomatologu, rentgenogram obnosnih votlin, ultrazvočno preiskavo srca in magnetnoresonančno holangiopankreatografijo (MRCP), vendar primarnega vnetnega žarišča nismo odkrili. Merjeni tumorski markerji (CEA, CA 19-9, alfa FP) so bili v mejah normalnega. Negativen je bil tudi izvid indirektnega hemaglutinacijskega testa za *Entamoeba histolytica*. Presajalni test za ehinokok je bil nizko pozitiven v titru 1 proti 256, medtem ko je bil izvid potrditvenega testa Western blot za ehinokok negativen. Da bi potrdili diagnozo jetrni absces, smo po poprejšnji pripravi in po posvetu z mikrobiologom 13. dan po uvedbi antibiotične terapije napravili ultrazvočno vodeno transabdominalno tankoigelnno punkcijo jetrne spremembe. Pri citološkem pregledu odvzetega vzorca smo v beljakovinskem precipitatu in nekrotičnem drobirju našli kaveljčke ehinokoka. Menimo, da citoloških znakov gnojnega vnetja ni bilo zaradi uspešnega antibiotičnega zdravljenja. Glede na najdbo ehinokokne okužbe je bilo uvedeno zdravljenje z albendazolom. Kasneje smo opravili tudi računalniško tomografijo (CT) glave, ki je izključil intrakranialno okužbo z ehinokokom. O nadaljnjem zdravljenju smo se posvetovali z jetrnim kirurgom, ki smo mu predali tudi vso bolnikovo dokumentacijo. Abdominalni kirurg je svetoval, naj bolnik opravi še CT trebuha, da bi morda odkrili morebitno primarno žarišče okužbe. CT trebuha so bolniku naredili po odpustu z našega oddelka: primarnega žarišča ni

razkrila, prikazala pa je skoraj v celoti kalcinirano formacijo v parenhimu IV. segmenta jeter, kar se povsem sklada z izvidom ultrazvočne preiskave trebuha, ki smo jo bolniku napravili med hospitalizacijo.

RAZPRAVLJANJE

Piogeni jetrni abscesi

Jetrne abscese etiološko razdelimo na piogene, katerih vzrok je bakterijska okužba, glivične ter abscese zaradi okužbe s paraziti (3). V razvitem svetu je vsaj tri četrtine jetrnih abscesov piogenih, drugod pa je večji delež amebnih abscesov. Glivične abscese in abscese, povzročene z oportunističnimi bakterijami, dokažemo predvsem pri imunsko oslabljenih bolnikih, kot so bolniki z rakom, z intenzivno imunosupresivno terapijo, z okužbo z virusom HIV (1, 3, 4).

Gnojna okužba jetrnega parenhima je večinoma sekundarna, posledica infektivnega dogajanja v trebušni votlini. Najpogostejše primarne okužbe so holangitis, divertikulitis ter apendicitis (tabela 1). Jetrni absces lahko nastane tudi z neposrednim širjenjem okužbe – na primer iz empiema žolčnika. V 15 % vzroka jetrnih abscesov ne ugotovimo – govorimo o kriptogenem jetrnem abscesu. Kar 15 % bolnikov s piogenim jetrnim abscesom je sladkornih bolnikov, močan nevarnostni dejavnik za okužbo sta tudi jetrna ciroza (15-krat večja verjetnost abscesa kot v splošni

populaciji) in kronična ledvična odpoved (1, 3, 5). Večina gnojnih jetrnih abscesov je polimikrobnih. V njih prevladujejo po Gramu negativne bakterije in anaerobne bakterije (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, enterokoki, anaerobni streptokoki – tabela 2) (3).

Povprečna starost bolnikov s piogenim jetrnim abscesom je 51 let, bolezen je enako pogosta pri obeh spolih. Letna incidenca je 2,3/100.000 prebivalcev (3). V klinični sliki in anamnezi nastopajo bolečina v desnem zgornjem kvadrantu trebuha, zvišana telesna temperatura z mrzlico, nočno potenje, neješčnost, hujšanje, utrujenost (1, 3, 5).

Med izvidi laboratorijskih preiskav izstopajo zvišane vrednosti vnetnih parametrov (C reaktivnega proteina, hitrosti sedimentacije eritrocitov), levkocitoza, blaga anemija, hipoalbuminemija. Praviloma je zvišana raven alkalne fosfataze, blago pa raven jetrnih transaminaz.

Običajne slikovne preiskave so ultrazvočna preiskava trebuha, rentgensko slikanje prsnih in trebušnih organov (lahko najdemo privzdignjeno desno hemidiafragma, zračnotekočinski nivo v projekciji jeter, pasivne atelektaze pljučnega parenhima in desnostranski plevralni izliv). Ultrazvočna preiskava trebuha je pri sumu na jetrni absces tudi sicer preiskava izbire

Tabela 1. Mesta izvora (s pogostostjo) piogenih jetrnih abscesov.

Table 1. The most common primary sources of the pyogenic liver abscess.

Bolezni žolčnih poti (35 %)	Neposredno širjenje
holangitis ob žolčnih kamnih	empiem žolčnika
holangitis ob holangiokarcinomu	perforacija petičnega ulkusa
holangitis ob zožitvah žolčnih poti	subfrenični absces
Portalni venski sistem (30 %)	Poškodbe
apendicitis	Iatrogeni vzroki
divertikulitis	jetrna biopsija
kronična črevesna vnetna bolezen	Kriptogeni absces (15 %)
Arterijski sistem	Sekundarna okužba jetrne ciste
obzobni abscesi	
bakterijski endokarditis	

Tabela 2. Mikroorganizmi, ki najpogosteje povzročijo jetrni absces.
 Table 2. Microorganisms that commonly cause pyogenic liver abscess.

Po Gramu negativni aerobi (50-70 %)	Po Gramu pozitivni aerobi (25 %)	Anaerobi (40-50 %)
Po Gramu negativni aerobi (50–70 %)	Po Gramu pozitivni aerobi (25 %)	Anaerobi (40–50 %)
<i>Escherichia coli</i> (35–45%)	<i>Streptococcus faecalis</i>	<i>Fusobacterium nucleatum</i>
<i>Klebsiella sp.</i>	<i>Streptococci β</i>	<i>Bactroides sp.</i>
<i>Proteus sp.</i>	<i>Streptococci α</i>	<i>Bacteroides fragilis</i>
<i>Enterobacter sp.</i>	<i>Staphylococci</i>	<i>Peptostreptococcus sp.</i>
<i>Serratia sp.</i>	<i>Streptococcus milleri</i>	<i>Actinomyces sp.</i>
<i>Morganella sp.</i>		<i>Clostridium sp.</i>
<i>Actinobacter sp.</i>		
<i>Pseudomonas sp.</i>		

– zaradi svoje velike diagnostične občutljivosti in hkratne možnosti dopolnitve z ultrazvočno vodeno punkcijo abscesa. V 75–90 % punktatov abscesa lahko izoliramo povzročitelja. Izvid mikrobioloških preiskav odvzetih kužnin nas tako usmerja k ustrezni izbiri antibiotika. Negativen mikrobiološki izvid je lahko posledica neustreznega rokovanja z odvzetim vzorcem ali poprejšnje antibiotične terapije.

Piogene jetrne abscese zdravimo medikamentno z antibiotiki, z zunanjo drenažo in kirurško. Začetno širokospektralno antibiotično terapijo, s katero pokrijemo aerobne in anaerobne mikroorganizme, lahko po prejemu izvida antibiograma ustrezno prilagodimo občutljivosti povzročitelja. Antibiotična terapija naj bo vsaj 14 dni parenteralna, skupno trajanje antibiotičnega zdravljenja pa naj bo vsaj 4–6 tednov. Mali, pogosto številni abscesi, ki se odzovejo na antibiotično terapijo, ne potrebujejo dodatnega zdravljenja. Ob sumu na sočasni holangitis je indicirana endoskopska retrogradna holangio-pankreatografija z razrešitvijo zapore. Perkutana aspiracija vsebine abscesa prihaja v poštev pri abscesih, manjših od 6 cm, perkutana drenaža je indicirana pri abscesih, večjih od 6 cm, za operacijsko zdravljenje pa se odločimo pri neuspehu perkutane drenaže, pri velikih septiranih abscesih in kadar primarno mesto okužbe zahteva kirurško zdravljenje. Uspešnost samo medikamentnega zdravljenja je 65-odstotna, v kombinaciji z drenažo abscesa pa 76-odstotna (3, 5).

Amebni abscesi

Deset odstotkov svetovne populacije je okužene z *Entamoeba histolytica* in amebiaza je med zoonozami za malarijo in shistosomiozo tretji najpogostejši vzrok smrti (6, 7). Okužba, katere prenos je fekalno-oralni, je značilna za tropski in subtropski pas. Povprečna starost zbolelih, med katerimi prevladujejo moški, je 30–40 let. Trofozoiti, ki se sproščajo v črevesju iz cist protozoja, prodrejo skozi steno debelega črevesa v portalni obtok in dosežejo jetrni parenhim. V jetrih, ponavadi v desnem režnju, nastane velik solitaren absces, izpolnjen s sterilnim gnojem in rdečkasto rjavim utekočinjenim nekrotičnim jetrnim parenhimom – tako imenovana »sardelna pasta« (7). Ker je v punktatu amebnega jetrnega abscesa le redko mogoče dokazati povzročitelja (v < 20 % primerov), punkcija abscesa v diagnostičnem postopku ni indicirana. Ob ustrezni klinični sliki (relevantni epidemiološki podatki o zadrževanju v endemskih področjih, poprejšnja driska, bolnik je huje prizadet, febrilen, bolečina v trebuhu in pod desnim rebrnim lokom je izrazita) so ključne serološke preiskave (3, 7). Občutljivost testa indirektna hemaglutinacije je 95–99-odstotna (3). Parazite lahko dokažemo v blatu. Rezultati laboratorijskih preiskav so podobni kot pri piogenih abscesih, delež eozinofilcev v krvi pa pri amebni okužbi ni zvečan (3, 7).

Nezapleteni amebni absces jeter se v 95 % odzove na petdnevno zdravljenje z metronidazolom v odmerku

800 mg/8 ur. Neprepoznana in nezdravljena okužba pa se lahko zaplete v stanje z veliko smrtnostjo (ruptura ciste v sosednje strukture – peritonealno, plevralno votlino) (3).

Cistična ehinokokoza

Povzročitelj cistične ehinokokoze je pasja trakulja – *Echinococcus granulosus*. Končni gostitelj parazita je pes, vmesni gostitelj pa je lahko tudi človek. V endemskih področjih Evrope, kamor sodi tudi Slovenija, je letna incidenčna stopnja ehinokokoze 0,02–1,4/100.000 prebivalcev (8, 9). Najpogosteje so ciste v jetrih (65 %), redkeje v pljučih (25 %), še redkeje v srcu, vranici, ledvicah, mišicah in centralnem živčevju. Večina cist je solitarnih unilokularnih, multiplih pa je 40 % (10, 11).

Ehinokokna cista jeter je v do 60 % odkrita naključno, ob ultrazvočnem pregledu trebušnih organov zaradi drugih razlogov: pokažejo se manjše, dobro omejene kalcinirane ciste, ki sicer ne povzročajo kliničnih težav. Večina ehinokoknih cist, ne pa vse, raste običajno za 1–10 mm letno; z rastjo nekatere postanejo simptomatske (10–12). Pomembne simptome povzročijo ciste, ki imajo premer 10 centimetrov in več (10). Bolniki lahko občutijo tiščanje, bolečino v desnem zgornjem kvadrantu trebuha zaradi rasti in pritiska ciste na sosednje strukture. Redko se hidatidna cista manifestira z rupturo v peritonealno votlino, kar povzroči akutno preobčutljivostno reakcijo z urtikarijo, anafilaktičnim šokom, eozinofilijo ter sekundarno implantacijo parazita v omentum in druge trebušne organe. Jetrna cista lahko vtiska ali erodira žolčevod, kar povzroči zaporno zlatenico in holangitis. Možna je tudi sekundarna okužba ciste z nastankom abscesa (9, 10, 13–15).

Na možnost ehinokokne okužbe moramo pomisliti pri vsakem bolniku z okroglo cistično lezijo v trebušni votlini, ki ni opredeljena. Z ultrazvočno ali računalniškotomografsko preiskavo jeter ocenimo velikost, lego in število cist v jetrnem parenhimu ter morebitne zunajjetrne ciste (9, 10, 12). Eozinofilijo ima v času najdbe 40 % bolnikov (10). Diagnozo potrdimo s serološkimi preiskavami. Na voljo so test

vezave komplementa, test indirektnih hemaglutinacij ter test ELISA (2, 9–11). Diagnostična občutljivost testa ELISA je večja od 95 % (12, 13, 17). Serološke preiskave praviloma kombiniramo. Kot potrditveni test se uporablja Westernblot (z uporabo specifičnih antigenov) (9, 10, 12). V nam dostopni literaturi nismo zasledili podatkov o primeru lažno negativnega izvida preiskave Westernblot ob ehinokokni okužbi.

Tankoigelna aspiracijska biopsija prihaja v poštev pri negativnem ali dvoumnem izvidu seroloških preiskav (13). Punkcija ciste lahko v 10 % povzroči sistemsko anafilaktično reakcijo, zato pri znani okužbi ni indicirana (17).

Način zdravljenja je odvisen od velikosti in lege ciste ter klinične slike, ki jo povzroča. Terapija izbora je operacija. Vse simptomatske ciste je treba kirurško odstraniti po poprejšnji terapiji z albendazolom ali mebendazolom (2, 8, 9, 13, 18). Medikamentna terapija je indicirana, tudi kadar kirurško zdravljenje ni možno (12, 13).

Naš bolnik je zbolel akutno, z bolečino v trebuhu, s febrilnim stanjem in splošno prizadetostjo. Nenormalne vrednosti laboratorijskih preiskav so kazale na sistemsko bakterijsko okužbo, ultrazvočni pregled trebuha pa je z najdbo solitarne okrogle lezije z značilnimi vključki nakazoval jetrni absces. Upoštevajoč klinično sliko ter izvide preiskav je bila pod sumom na piogeni jetrni absces uvedena empirična dvotirna širokospektralna antibiotična terapija, s takojšnjim kliničnim odzivom, kar je še dodatno podprlo ob sprejemu postavljeno delovno diagnozo.

Solitarne jetrne ciste/lezije so pogosto infekcijske (piogeni jetrni absces, amebni absces), diferencialno-diagnostično pa je treba pomisliti še na primarne in sekundarne jetrne neoplazme. Anamnestični podatki in klinični potek pri našem pacientu niso kazali na maligno bolezen in tudi vrednosti tumorskih markerjev, ki so pri neoplazmah prebavnega trakta lahko zvišane, so bile znotraj referenčnih mej, tako da smo malignost z veliko verjetnostjo izključili.

Z opravljenimi preiskavami (rentgenskim slikanjem obnosnih votlin, stomatološkim pregledom, ultrazvočnim pregledom srca, magnetnoresonančno holangiopankreatografijo) pri bolniku nismo ugotovili izvora abscesa. Pred punkcijo spremembe v jetrih, sumljive za absces, bi lahko pri bolniku zaradi možnosti lokalizacije morebitnega primarnega žarišča abscesa opravili še CT trebuha, vendar se zanj nismo odločili, saj smo menili, da ne bo pokazala primarnega žarišča. CT trebuha namreč prikaže celotno peritonealno votlino in morebitno primarno lezijo, ki je povzročila jetrni absces (3). Kljub dodatni informativnosti CT-preiskave trebuha ostaja ultrazvočni pregled pri sumu na jetrni absces preiskava izbire (12). Slikanje z magnetno resonanco ne prispeva bistveno več informacij kot računalniška tomografija in ga pri sumu na jetrni absces običajno ne uporabljamo (3). Čeprav anamnestični in epidemiološki podatki niso kazali na amebni absces, smo želeli pred punkcijo opraviti preiskavo na *Entamoeba histolytica*. Posvetovali smo se tudi s parazitologom ter odvzeli kri za ustrezne serološke preiskave. Indirektni hemaaglutinacijski test, ki ima visoko, do 99-odstotno diagnostično občutljivost, amebiaze ni potrdil.

Pred načrtovano jetrno punkcijo smo naročili tudi serološke preiskave za ehinokokno okužbo. Presejalni test za ehinokok je bil pozitiven v nizkem titru, kasnejši potrditveni test Westernblot pa negativen. Zaradi negativnega izvida potrditvenega testa, ki naj bi izključeval ehinokokno okužbo, smo po posvetu z mikrobiologom parazitologom menili, da je punkcija spremembe indicirana in varna. Zato so nas fragmenti ehinokoka, najdeni je v punktatu, presenetili.

Menimo, da je po okužbi z ehinokokom pri našem bolniku nastala ehinokokna jetrna cista, ki je bila asimptomatska vse do sekundarne okužbe, ko se je nastali absces manifestiral z znaki akutne bakterijske okužbe. Piogena okužba se je odzvala na antibiotično terapijo. Glede na dokazano okužbo z ehinokokom se za perkutano drenažo abscesa nismo odločili. Proti ehinokoku smo predpisali benzimidazol. Bolnikova dokumentacija je bila predana jetrnemu kirurgu za operacijsko zdravljenje.

Čeprav so primeri sekundarne okužbe ehinokokne ciste v Zahodni Evropi redki, pa so posledice sprejete bolezni lahko katastrofalne. Serološki test ehinokokoze je prosto dostopen in mora biti opravljen pri vsakem bolniku z jetrnim ali pljučnim abscesom, ki se je kadar koli zadrževal v področjih, endemičnih z ehinokokozo. Dolgoživost ehinokokne ciste je namreč dobro poznana. Scully in sodelavci poročajo o primeru bakterijske okužbe jetrne ehinokokne ciste po latentnem obdobju 61 let (19).

ZAKLJUČEK

Piogeni jetrni abscesi so večinoma posledica hematogenega razvoja okužbe iz kakega drugega organa. V diagnostičnem postopku moramo poleg najpogosteje navedenih primarnih žarišč pomisliti tudi na možnost sekundarne okužbe ehinokokne ciste. Na to kaže tudi primer našega bolnika. Previdnost je upravičena, saj se diagnostični postopki in terapevtski prijemi teh dveh stanj med seboj razlikujejo oziroma si celo nasprotujejo.

Literatura

1. Alvarez Perez JA, Gonzalez JJ, Baldonado RF, Sanz L, Carreno G, Junco A, et al. Clinical course, treatment, and multivariate analysis of risk factors for pyogenic liver abscess. *Am J Surg*. 2001; 181 (2): 177–86.
2. McManus DP, Zhang W, Li J, Bartley PB. Echinococcosis. *Lancet* 2003; 362: 1295–304.
3. Herrera JL, Wilkes JM. Liver abscess. In: McNally PR, editor. *GI/ Liver secrets. Questions you will be asked*. 3rd ed. Philadelphia: Elsevier Mosby; 2006: 281–6.
4. Kaplan GG, Gregson DB, Laupland KB. Population-based study of the epidemiology of and the risk factors for pyogenic liver abscess. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2 (11): 1032–8.
5. Pearl R, Pancu D, Legome E. Hepatic abscess. *J Emergency Med* 2005; 28 (3): 337–9.
6. Amarapurkar DN, Pate N, Amarapurkar A D. Amoebic liver abscess. *J Hepatol* 2003; 39: 291–6.
7. Stanley SL. Amoebiasis. *Lancet* 2003; 361: 1025–34.
8. Kumar MJ, Toe K, Banerjee RD. Hydatid cyst of liver. *Postgraduate Med J* 2003; 79: 113–4.
9. Gottstein B. Hydatid disease. In: Cohen J, Powderly WG, editors. *Infectious Diseases*. 2nd ed. St. Louis: Mosby, 2003: 250–6.
10. Rose BD, Rush J. UpToDate 2.2.[CD-ROM].Wellesley: UpToDate, 2004.

11. Harris NL, McNeely WF, Shepard JO, Ebell SH, Ellender SM, Peters CC. Case 4-2003: A 42-year-old woman with cough, fever and abnormalities on thoraco-abdominal computed tomography. *N Eng J Med* 2003; 348: 447-55.
12. Sayek I, Tirnaksiz MB, Dogan R. Cystic hydatid disease: Current trends in diagnosis and management. *Surg Today* 2004; 34: 987-96.
13. Eckert J, Deplazes P. Biological, epidemiological and clinical aspects of echinococcosis, a zoonosis of increasing concern. *Clin Microbiol Rev* 2004; 17: 107-35.
14. Chiang KH, Chang PY, Liu YX, Lee SK, Yen PS, Ling CM, et al. Hydatid cyst of a liver: a case report. *Chin J Radiol* 2005; 30: 295-9.
15. Chen YC, Yeh TS, Tseng JH, Huang SF, Lin DY. Hepatic hydatid cysts with superinfection in a non-endemic area in Taiwan. *Am J Trop Med Hyg* 2002; 67 (5): 524-7.
16. Chrieki M. Echinococcosis – an emerging parasite in the immigrant population. *Am Family Phys* 2002; 66 (5): 817-20.
17. Filice C, Di Pierri G, Strosselli M, Pirola F, Brunetti E, Dughetti S, et al. Parasitologic findings in percutaneous drainage of human hydatid liver cysts. *J Infect Dis* 1990; 161: 1290.
18. Kayaalp C. Hydatid disease of the liver. *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 20: 331.
19. Masterton RG, O'Doherty MJ, Eykyn SJ. *Streptococcus milleri* infection of a hepatopulmonary hydatid cyst. *Eur J Clin Microbiol* 1987; 6 (4): 414-5.

Alergiji na kravje mleko pridružena hepatopatija – prikaz dveh primerov

Hepatopathy associated with cow's milk allergy – report on two cases

Marjeta Sedmak¹, Mojca Grošelj-Grenc², Vesna Glavnik³

¹Služba za gastroenterologijo, SPS Pediatrična klinika, Klinični center Ljubljana, Ljubljana

²Klinični oddelek za otroško kirurgijo in intenzivno terapijo, SPS Kirurška klinika, Klinični center Ljubljana, Ljubljana

³Služba za alergologijo in revmatologijo, SPS Pediatrična klinika, Klinični center Ljubljana, Ljubljana
Prispelo 28. 2. 2006, sprejeto 7. 4. 2006; Gastroenterolog 2006; 23: 62–68

Ključne besede: alergija na kravje mleko, cetirizin, hepatopatija

Key words: cetirizine, cow's milk allergy, hepatopathy

Izvleček

Izhodišča. Alergija na kravje mleko je ena izmed najpogostejših alergij na hrano v otroštvu, ki jo ima 2,5 % dojenčkov. Kaže se lahko s prizadetostjo prebavil, kože in/ali dihal, v najhujši obliki kot anafilaktični šok. Blago zvišane serumske koncentracije aminotransferaz brez jetrne okvare so razmeroma pogosta najdba v dojenčkovem obdobju. Diferencialna diagnoza hepatopatije obsega okužbe, anatomske vzroke, presnovne in dedne vzroke, toksične okvare ter druge vzroke.

Prikaz primerov. Prikazani sta dve bolnici z alergijo na kravje mleko in ugotovljeno hepatopatijo. V obeh primerih je bila alergija na kravje mleko potrjena z zvišanimi celokupnimi IgE in IgE proti kravjemu mleku. Po uvedbi stroge diete so se serumske koncentracije aminotransferaz znižale oziroma normalizirale.

Zaključki. Hepatopatija je lahko pridružena alergiji na kravje mleko. Pri dojenčkih s povišanimi aminotransferazami je treba diferencialnodiagnostično misliti na alergijo na kravje mleko.

Abstract

Background. Cow's milk allergy is one of the commonest food allergies in childhood. It can develop in 2.5% of infants, affecting the gastrointestinal tract, skin and/or respiratory system or – in its most severe form – presenting as anaphylactic shock. Mild elevation of serum aminotransferases without hepatic synthetic dysfunction is not a rare condition in infancy. Differential diagnosis includes infections, anatomical conditions, metabolic and hereditary disorders, toxic injury, and other causes.

Case report. We present two patients with cow's milk allergy in whom hepatopathy was found. The cow's milk allergy was proven by elevated concentrations of total serum IgE and milk-specific IgE. The levels of serum aminotransferases decreased or were normalized after elimination of cows' milk formulas.

Conclusions. Hepatopathy may be associated with cow's milk allergy. In infants showing isolated elevation of serum aminotransferases, this allergy should be considered in differential diagnosis.

Prim. dr. Marjeta Sedmak, dr. med.
Služba za gastroenterologijo, SPS Pediatrična klinika
Klinični center Ljubljana, 1525 Ljubljana

UVOD

Alergija na kravje mleko

Alergijo na kravje mleko uvrščamo med netoksične imunske neugodne učinke hrane (1, 2). Je ena izmed najpogostejših alergij na hrano v otroštvu. Najpogostejša je v prvem letu življenja (3). Preobčutljivost na kravje mleko običajno izzveni v prvih 3–5 letih življenja oziroma se klinična toleranca pri 80 % otrok z alergijo na kravje mleko razvije do 5. leta starosti. Približno 60 % dojenčkov ima s protitelesi IgE posredovano reakcijo in približno četrtina teh otrok ostane senzibiliziranih do drugega desetletja življenja (4). Prevalenca je 2–2,4 % pri majhnih otrocih (3) in 0,3 % pri odraslih (4). Kravje mleko vsebuje številne beljakovine: 80 % od njih so kazeini α , β , κ in γ , drugih 20 % beljakovin pa so beljakovine sirotke – β -laktoglobulin, α -laktalbumin in bovini serumski albumin (3). Najpogostejša alergena sta α -kazein in β -laktoglobulin (5). Senzibilizacija je običajno na več beljakovin hkrati in je odvisna od starosti: starejši otroci se pogosteje senzibilizirajo na kazeine, dojenčki na beljakovine sirotke.

Alergija na kravje mleko se lahko kaže s prizadetostjo raznih organskih sistemov: prebavil – neuspevanje, krči, bruhanje, driska, obstipacija, razdražljivost; kože – makulopapulozni eksantem, urtikarija, angioedem, atopijski dermatitis; dihal – kašelj, astma ter v najhujši obliki kot anafilaktični šok (2). Simptomi so odvisni od starosti. V obdobju dojenčka so najpogosteje prizadeta prebavila in koža, kasneje so lahko prizadeta tudi dihal (2, 3, 6).

Gastrointestinalna alergija na kravje mleko je lahko:

- takojšnja – posredovana s protitelesi IgE,
- odložena – posredovana s protitelesi IgE in s celičnim imunskim odzivom (kombinirana) in
- pozna – posredovana s celičnim imunskim odzivom (4, 7).

Pri takojšnji reakciji se že nekaj minut do dve uri po zaužitju alergena pojavijo slabost, bolečina v trebuhu, bruhanje in driska. Pri nekaterih otrocih se pojavi intermitentno bruhanje in posledično neuspevanje.

Med odložene reakcije uvrščamo alergijski eozinofilni ezofagitis, gastritis in gastroenteritis, za katere je značilna infiltracija stene požiralnika, želodca in/ali črevesa z eozinofilci. Klinična slika je odvisna od obsega eozinofilne infiltracije. Znaki in simptomi alergijskega eozinofilnega ezofagitisa so gastroezofagealni refluks, intermitentno bruhanje, zavračanje hrane, bolečine v trebuhu, disfagija, razdražljivost in motnje spanja. Znaki in simptomi pri alergijskem eozinofilnem gastritisu so postprandialno bruhanje, bolečine v trebuhu, anoreksija, hiter občutek sitosti, hematemeza, neuspevanje in motnje pri praznjenju želodca. Glavna bolezenska znaka alergijskega eozinofilnega gastroenteritisa sta izguba telesne teže in neuspevanje. Posledice enteropatije z izgubo beljakovin so hipoalbuminemija in generalizirani edemi (7). Med pozne reakcije uvrščamo proktokolitis, enterokolitis, in enteropatijo, povzročeno s prehranskimi beljakovinami (4). Za proktokolitis, ki ga povzročajo prehranske beljakovine, so značilne krvave nitke na blatu v prvih mesecih življenja, pri sicer zdravih dojenčkih. Izguba krvi je običajno minimalna, lahko pa nastanejo anemija, hipoalbuminemija in periferna eozinofilija. Otrok s takim enterokolitisom je v prvih mesecih življenja razdražljiv, dolgotrajno bruha in ima drisko z dehidracijo. Bruhanje se značilno pojavi 1–3 ure po obroku. Posledice trajne izpostavljenosti alergenu so: krvava driska, anemija, meteorizem in neuspevanje. Lahko nastane tudi hipotenzija. Za enteropatijo, povzročeno s prehranskimi beljakovinami, sta v prvih mesecih življenja značilna driska ali steatoreja in neuspevanje. Pridružijo se lahko še meteorizem, malabsorpcija, anemija, hipoproteinemija in edemi (2, 4, 7).

Hepatopatija

Serumske koncentracije aminotransferaz (alanin aminotransferaza – ALT, aspartat aminotransferaza – AST, in γ -glutamil aminotransferaza – γ -GT) so lahko v sklopu jetrne prizadetosti blago (< 5-kratna zgornja normalna vrednost), zmerno (5–10-kratna zgornja normalna meja) ali znatno (> 10-kratna zgornja normalna vrednost) zvišane (8). Blago zvišane serumske koncentracije aminotransferaz brez jetrne okvare s prizadeto sintetsko funkcijo jeter so razme-

roma pogosta najdba v obdobju dojenčka. Diferencialna diagnoza hepatopatije vključuje okužbe (virusne, bakterijske, povzročene s paraziti in glivami), anatomske vzroke (zunaj- in znotrajjetrne), presnovne in dedne vzroke, toksične okvare (zdravila, parenteralna prehrana, endotoksinemija, hepatotoksini) ter druge vzroke (avtoimunske bolezni, hipoperfuzija in šokovna stanja, maligne bolezni, idr) (9, 10). Laboratorijske in slikovne preiskave, ki zadostujejo za začetno opredelitev bolezni, so:

- celokupni in direktni bilirubin;
- hemogram;
- jetrni testi (ALT; AST, γ -GT);
- pregled nativnega urina (pH, specifična teža, beljakovine, glukoza, ketoni, hemoglobin, bilirubin, urobilinogen in nitriti) in mikroskopski pregled sedimenta;
- ultrazvočna preiskava trebuha.

S preiskavo celokupnega in direktnega bilirubina potrdimo oziroma izključimo konjugirano hiperbilirubinemijo. Hemogram nam je v pomoč pri izključitvi morebitne hemolize ali sepse. Zvišane koncentracije ALT kažejo na hepatocelularno bolezen, zvišane koncentracije γ -GT na bolezen oziroma obstrukcijo žolčnih vodov. Določanje alkalne fosfataze je v obdobju dojenčka malo uporabno. S pregledom urina izključimo okužbo sečil, galaktozemijo in renalni Fanconijev sindrom. Ultrazvočna preiskava nam prikaže anatomske strukture in morebitni koncrement, sluzni čep ali cisto duktusa holedohusa. Na podlagi anamneze, kliničnega pregleda in preiskav prve stopnje se nato odločamo o nadaljnjih preiskavah (10).

V nasprotju z nekonjugirano hiperbilirubinemijo, ki je v neonatalnem obdobju lahko še fiziološka, je konjugirana hiperbilirubinemija pri otroku vedno bolezenska, zato jo je treba etiološko opredeliti.

PRIKAZ PRIMEROV

Primer 1

Petmesečna deklica je bila zaradi makulopapuloznega izpuščaja, razporejenega sprva po obrazu in lasišču,

kasneje pa tudi po trupu in udih, zdravljena na dermatovenerološkem oddelku splošne bolnišnice in nato 3 dni po odpustu zaradi poslabšanja ponovno sprejeta na otroški oddelek iste bolnišnice. V družini alergij ni bilo, očetov brat ima sladkorno bolezen tip I. Rojena je bila kot prvorojenka po normalno potekajoči nosečnosti, s porodno težo 3230 g in porodno dolžino 51 cm. Poporodni potek je bil normalen. Prve tri mesece je bila polno dojena, nato hranjena z aptamilom in nazadnje, po pojavi izpuščaja, s sojnim mlekom. V splošni bolnišnici so ugotovili zvišane celokupne IgE (6957 μ g/l) in zvišane specifične IgE (2,91 kU/l) in sojo (0,50 kU/l), zvišane aminotransferaze (AST 10,15 μ kat/l, ALT 9,85 μ kat/l in γ -GT 0,87 μ kat/l) ter celokupni bilirubin (24,75 μ mol/l). Iz brisa nazofarinksa je bil izoliran streptokok skupine A, zato je 8 dni prejemale fenoksimetilpenicilin (Oспен). Zaradi hudega atopijskega dermatitisa je bila nato napotena na alergološki oddelek Pediatrične klinike. Ob sprejemu je bila koža suha, izrazito generalizirano spremenjena z makulami, papulami, delno pustulami. Žrelo je bilo pordelo, nad pljuči so bili slišni inspiratorni in ekspiratorni piski. Tipna so bila jetra (1 cm pod desnim rebrnim lokom) in rob vranice pod levim rebrnim lokom, v ostalem kliničnem pregledu ni bilo odstopanj od normale. Še vedno so bili zvišani celokupni IgE 156 μ g/l ter pozitivni specifični IgE 2,3 kU/l in banano 2,08 kU/l. Med hospitalizacijo so se znova zvišale vrednosti aminotransferaz (AST iz 1,84, na 3,69 μ kat/l, ALT iz 2,74 na 8,95 μ kat/l in γ -GT iz 0,82 na 1,03 μ kat/l), direktnega bilirubina 6,3 μ mol/l (celokupni bilirubin 15,8 μ mol/l) in žolčnih kislin 157 μ mol/l. Iz koprokulture je bila izolirana *Klebsiella pneumoniae*. Izvid ultrazvočne preiskave je bila – z izjemo 13 mm velike bezgavke ob trunkusu celiakusu – v mejah normalnega. Deklica je bila topično zdravljena s hipermanganom, betametazonom (Beloderm), dimetindenom (Fenistil), gentamicinom (Garamycin) in cinkovim oljem, sistemsko je prejemale antihistaminik dimetinden (Fenistil). Ob odpustu je bila svetovana stroga dieta brez kravjega mleka in mlečnih izdelkov na Pregominu AS. Zaradi nadaljnje diagnostične obdelave hepatopatije je bila čez 2 tedna sprejeta na gastroenterološki oddelek Pediatrične klinike.

Ob sprejemu je bil viden izpuščaj po levi roki in hrbtu ter nekaj opraskanin. Tipen je bil rob jeter pod desnim rebrnim lokom. Ostali telesni pregled je bil v mejah normalnega. Koncentracije aminotransferaz so bile še vedno nekoliko zvišane (AST 3,57 μ kat/l, ALT 7,67 μ kat/l in γ -GT 0,68 μ kat/l), koncentracije celokupnega in direktnega bilirubina so bile v mejah normalnega. Zaradi še vedno zvišanih žolčnih kislin 69 μ mol/l, je bilo uvedeno zdravljenje z ursodeoksiholno kislino (Ursosan). Izvidi preiskav na hepatotropne viruse in parazite ter najpogostejše presnovne bolezni, ki prizadenejo jetra, so bili negativni. Ob strogi dieti brez kravjega mleka, jajc in banan so bile ob nadaljnjih kontrolnih meritvah koncentracije aminotransferaz in žolčnih kislin v upadanju, ultrazvočna preiskava trebuha je bila brez posebnosti. Ob kontrolnem pregledu 11 mesecih kasneje so bile koncentracije žolčnih kislin normalne, ursodeoksiholna kislina (Ursosan) je bila ukinjena. Koncentracije aminotransferaz so bile normalne ob kontrolnem pregledu po 16 mesecih.

Primer 2

Trimesečna deklica je bila zaradi dehidracije ob nenadnem začetku bruhanja in zavračanja hrane, pri čemer je petkrat dnevno iztrebljala nekoliko slabše formirano blato, sprejeta na Infekcijsko kliniko. Rojena je bila kot drugorojenka po normalno potekajoči nosečnosti, en teden pred terminom, zaradi zastoja poroda s carskim rezom, s porodno težo 3770 g in porodno dolžino 53 cm. Ker je bila mati nosilka površinskega antigena virusa hepatitisa B (HBs-Ag), je po rojstvu prejela pasivno in aktivno protivirusno zaščito. Razen znakov dehidracije in nekoliko meteorističnega trebuščka klinični pregled ob sprejemu ni odkril odstopanj od normale. Kljub uvedbi Aptamila AR in kljub parenteralnemu nadomeščanju tekočin se je bruhanje nadaljevalo. Parametri vnetja niso bili povišani, v diferencialni krvni sliki je prevladovala limfocitoza. Infekcijski vzroki deključnih težav so bili izključeni. Pojavila se je hipoproteinemija (celokupne beljakovine 30) in hipoalbuminemija (albumini 15 g/l) z edemi spodnjih okončin, zato je prejela humane albumine. Hepatogram je pokazal zvišano koncentracijo AST

(AST 1,56 μ kat/l). Ultrazvočno so bila ugotovljena minimalno povečana jetra. Deklica je bila zaradi nadaljnje obravnave po 6 dneh premeščena na gastroenterološki oddelek Pediatrične klinike. V dodatni anamnezi je bilo ugotovljeno, da je bila izključno dojena do starosti skoraj 3 mesecev. Sedem do deset dni pred sprejemom na Infekcijsko kliniko je začela zavračati dojenje in prilagojeno mleko Novalac, zato so jo starši 7 dni ob dojenju hranili z »alpskim« mlekom. V starosti 1,5 meseca je imela enkrat izpuščaj po glavi in vratu v obliki koprivnice. Ob sprejemu na gastroenterološki oddelek so bili vidni makulopapulozen izpuščaj po glavi in vratu, obsežni edemi goleni in tipen rob jeter pod desnim rebrnim lokom. Ultrazvočno sta bila ugotovljena ascites in parenhimska okvara jeter z zgoščeno strukturo. Zaradi hipoalbuminemije je deklica še dvakrat dobila humane albumine. Korigirani sta bili tudi metabolična acidoza in hipokalijemija. Koncentracija AST je bila še vedno zvišana (1,35 μ kat/l), koncentraciji ALT in γ -GT sta bili normalni, prav tako sta bila normalna koncentracija alkalne fosfataze in koagulogram. Pregled urina ni pokazal izgub beljakovin z urinom, zato je bilo ocenjeno, da jih je najverjetneje izgubljala z blatom, ki je bilo prve dni še tekoče, s primesjo sluzi (enkrat dnevno), v naslednjih dneh pa normalno formirano. Postavljen je bil sum na alergijo na kravje mleko, ki smo ga potrdili z zvišanimi IgE, specifičnimi za mleko (27,8 kU/l), in celokupnimi IgE (892 μ g/l). Uvedena je bila dieta brez mleka z aminokislinsko formulo Neocat in – po nasvetu alergologov – antihistaminik cetirizin (Zyrtec). Po uvedbi diete brez mleka, mlečnih izdelkov, jajc in jajčnih izdelkov tudi pri doječi materi, je bila deklica ponovno dojena. Edemi (po golenih, presakralni) in ascites so postopoma izzveneli, prav tako se je zmanjševal izpuščaj po glavi in trupu. Iz blata so bili z elektronskomikroskopijo osamljeni adenovirusi. Preiskava ELISA ni potrdila adenovirusa tipa 40 ali 41, ki običajno povzročata gastrointestinalne težave. Deklica je bila po mnenju infektologov le izločevalka adenovirusa, ki je povzročil adenovirusno okužbo v preteklosti. Ugotovljena je bila tudi hipogamaglobulinemija (IgG 1,18g/l, IgA 0,21 g/l, IgM 0,24 g/l), zato je bila premeščena na

alergološki oddelek. Tam so ugotovili še nekoliko višjo koncentracijo AST (2,23 μ kat/l), elektrolitskih motenj ni imela več, albumini so bili 31 g/l. Klinični pregled ni pokazal odstopanj od normale. Cetirizin (Zyrtec) je bil po 7 dneh ukinjen. V domačo oskrbo je bila odpuščena z navodili za dieto brez mleka in mlečnih izdelkov za doječo mater in deklico in z Neocatom kot dodatkom ob dojenju. Ob kontrolnem pregledu 1,5 meseca kasneje (pa tudi pri nadaljnjih) so bile koncentracije aminotransferaz v mejah normalnih vrednosti. Ultrazvočno je bila v parenhimu vranice vidna drobna hiperehogenost, sumljiva na nastajajočo kalcinacijo, ki pa je mesec kasneje ni bilo več.

RAZPRAVLJANJE IN ZAKLJUČKI

Čeprav je klinični potek opisanih primerov dokaj različen, je za obe bolnici značilna potrjena alergija na kravje mleko in hepatopatija. Za hepatopatijo oziroma zvišano koncentracijo serumskih aminotransferaz je v obdobju dojenčka in malčka možnih veliko vzrokov. V literaturi je le malo poročil o jetrni prizadetosti pri otrocih z alergijo na kravje mleko; najverjetneje zato, ker določanje serumskih koncentracije aminotransferaz ob alergiji ni rutinsko in ker otroci

niso ikterični. Zvišane serumske koncentracije aminotransferaz so doslej našli pri otrocih z atopijskim dermatitisom (12) in pri otrocih z gastroenteropatijo, povzročeno z mlekom (13). Saito in sodelavci so poročali o izoliranem zvišanju serumskih koncentracij aminotransferaz pri treh dojenčkih z alergijo na kravje mleko. Alergijo na kravje mleko so potrdili z limfocitno proliferacijo, sproženo s specifičnimi proteini mleka. V vseh treh primerih so bili IgE, specifični proti kravjemu mleku, in celokupni IgE v mejah normalnega. Značilnih kliničnih znakov alergije na kravje mleko ni bilo (14). Vzrok zvišanim serumskim koncentracijam aminotransferaz naj bi bila z limfociti T posredovana poškodba hepatocitov v sklopu celično posredovane preobčutljivosti (15). Po odstranitvi kravjega mleka iz prehrane so se serumske koncentracije aminotransferaz postopoma normalizirale (14). Podobna normalizacija serumskih koncentracij aminotransferaz po odstranitvi kravjega mleka iz prehrane je bila vidna tudi pri naših dveh bolnicah, ki sta sicer imeli klinične znake, značilne za alergijo na kravje mleko. Pri obeh bolnicah smo potrdili tudi zvišane celokupne IgE in IgE, specifične proti kravjemu mleku, kar kaže, da je bila alergija pri naših bolnicah kombinirana, s protitelesi IgE in celično posredovana, ali pa

Tabela 1. Klinične značilnosti bolnic. Starost 1 – starost ob ugotovitvi alergije na kravje mleko, starost 2 – starost ob ugotovitvi hepatopatije; KML – kravje mleko.

N	Datum rojstva	Starost 1 [mesece]	Specifični IgE za KML	Celokupni IgE	Klinična slika alergije	Starost 2 [mesece]
1.	03. 05. 2002	5	+	↑	GIT + koža + dihala	5
2.	21. 12. 2004	3	+	↑	GIT + koža	3

Tabela 2. Laboratorijski kazalci pri bolnicah - najvišje oziroma najnižje patološke vrednosti posameznih preiskav. N - normalna vrednost za starost, / - kazalec ni bil določen.

N	Bilirubin celokupni/direktni (μ mol/l)	AST (μ kat/l) (μ mol/l)	ALT (μ kat/l) (g/l)	γ -GT (μ kat/l)	Žolčne kisline	Protrombinski čas, INR	Celokupne beljakovine	ALB (g/l)
1.	15,8/6,3	10,15	9,85	N	157	N	N	N
2.	N	2,23	N	N	/	N	30	15

da je jetrna okvara možna tudi pri takojšnji alergiji na kravje mleko, posredovani s protitelesi IgE.

Drugi možen vzrok jetrne okvare pri naših bolnicah bi bilo lahko zdravljenje z antihistaminiki, ki v redkih primerih lahko povzročajo jetrno okvaro (16). Za dimetinden, ki ga je kratkotrajno prejela prva bolnica, v literaturi ni opisov o hepatotoksičnem delovanju. Za cetirizin, ki ga je prejela druga bolnica, pa so v literaturi opisani primeri tako akutnega hepatitisa (17, 18) kot holestaze (19). Vendar je hepatotoksično delovanje cetirizina redko, saj velike, randomizirane, s placebom primerjane študije pri otrocih večinoma ne omenjajo dviga serumskih koncentracij aminotransferaz kot neželenega učinka. Avtorica članka o eni izmed teh študij, v kateri so pri 18-mesečnem zdravljenju otrok s cetirizinom med 1. in 2. letom starosti spremljali serumsko koncentracijo aminotransferaz, pa je poročala le o starosti primernem postopnem upadanju aminotransferaz v času študije tako v skupini s placebom kot tudi v skupini s cetirizinom (20). Dejstvo je tudi, da so bile serumske koncentracije aminotransferaz pri naši bolnici zvišane že pred začetkom jemanja cetirizina.

Pri drugi bolnici, ki je imela ob bruhanji in driski ugotovljene nizke serumske koncentracije albuminov in beljakovin, je bila vzrok najverjetneje enteropatija z izgubo beljakovin, ki je lahko posledica alergije na kravje mleko. Normalen koagulogram v tem primeru izključuje hudo metabolično disfunkcijo jeter kot vzrok hipoalbuminemije. Blaga hepatopatija je pri hudo bolnih otrocih z enteropatijo z izgubo beljakovin sicer pogosta sočasna najdba, vsekakor pa se je pri naši bolnici ob dieti brez kravjega mleka klinična slika popravila in laboratorijske vrednosti normalizirale, kar kaže, da je bila vzrok opisanim težavam alergija na kravje mleko.

Pri bolnicah jasnega vzroka hepatopatije nismo našli in potrdili. Ker pa so se pri obeh serumske koncentracije aminotransferaz normalizirale po dieti brez kravjega mleka in ker je zvišanje serumskih koncentracij aminotransferaz pri alergiji na kravje mleko že

bilo opisano, lahko sklepamo, da je bila vzrok hepatopatije alergija na kravje mleko. Zaključimo lahko, da je hepatopatija lahko pridružena alergiji na kravje mleko. Zato je pri dojenčkih s povišanimi aminotransferazami treba diferencialnodiagnostično pomisliti tudi na alergijo na kravje mleko.

Literatura

1. Sampson HA. Food allergy. Part 1: immunopathogenesis and clinical disorders. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 717–28.
2. Sampson HA, Leung DYM. Adverse reactions to foods. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, editors. *Nelson textbook of pediatrics*. 17th ed. Philadelphia: Saunders, 2004: 789–92.
3. Glavnik V. Alergija na hrano. In: Kuhar M, Avčin T, editors. *Pediatrična alergologija*. 1st ed. Ljubljana: Lek, 2002: 197–206.
4. Sampson HA. Update on food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 805–19.
5. Stanley JS, Bannon GA. Biochemical aspects of food allergens. *Immunol Allergy Clin North Am* 1999; 19: 605–17.
6. Host A, Halken S. A prospective study of cow milk allergy in Danish infants during the first 3 years of life. Clinical course in relation to clinical and immunological type of hypersensitivity reaction. *Allergy* 1990; 45: 587–96.
7. Glavnik V. Gastrointestinalna alergija. In: Kuhar M, Avčin T, editors. *Pediatrična alergologija*. 1st ed. Ljubljana: Lek, 2002: 87–92.
8. Giannini EG, Testa R, Savarino V. Liver enzyme alteration: a guide for clinicians. *CMAJ* 2005; 172: 367–79.
9. Lee Ng V, Balistreri W. Manifestation of liver disease. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, editors. *Nelson textbook of pediatrics*. 17th ed. Philadelphia: Saunders, 2004: 1308–14.
10. Sedmak M. Neonatalna konjugirana hiperbilirubinemija. Na stičiščih neonatologije. *Zlatenica v neonatalnem in otroškem obdobju*. Celje: Splošna bolnišnica, 2002: 118–28.
11. Moseley RH. Evaluation of abnormal liver function tests. *Med Clin North Am* 1996; 80: 887–906.
12. Iikura Y, Iwasaki A, Tsubaki T, Akasawa A, Onda T, Katsunuma T, Miura K, et al. Study of liver function in infants with atopic dermatitis using ¹³C-methacetin breath test. *Int Arch Allergy Immunol* 1995; 107: 189–93.
13. Obi M, Okafuji I, Yoshida T, Saito M, Kimura M. Relationship of cell-mediated hypersensitivity with milk induced gastroenteropathy in infants. *J Jpn Pediatr Soc* 2003; 107: 1361–6.
14. Saito M, Obi M, Kimura M. Infantile hepatic dysfunction improved by elimination of cow's milk formulas. *Pediatr Allergy Immunol* 2005; 16: 445–8.

15. Mehal WZ, Azzaroli F, Crispe IN. Antigen presentation by liver cells controls intrahepatic T cell trapping, whereas bone marrow-derived cells preferentially promote intrahepatic T cell apoptosis. *J Immunol* 2001; 167: 667–73.
16. Larrey D, Erlinger S. Drug-induced cholestasis. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1988; 2: 423–52.
17. Watanabe M, Kohge N, Kaji T. Severe hepatitis in a patient taking cetirizine. *Ann Intern Med* 2001; 135: 142–3.
18. Pompili M, Basso M, Grieco A, Vecchio FM, Gasbarrini G, Rapaccini GL. Recurrent acute hepatitis associated with use of cetirizine. *Ann Pharmacother* 2004; 38: 1844–7.
19. Fong DG, Angulo P, Burgart LJ, Lindor KD. Cetirizine-induced cholestasis. *J Clin Gastroenterol* 2000; 31: 250–3.
20. Simons FE. Prospective, long-term safety evaluation of the H1-receptor antagonist cetirizine in very young children with atopic dermatitis. ETAC study group. Early treatment of the atopic child. *J Allergy Clin Immunol.* 1999; 104: 433–40.

Navodila avtorjem

Splošna načela

Uredništvo revije Gastroenterolog objavlja še neobjavljene članke. Avtor je odgovoren za vse trditve, ki jih v prispevku navaja. Če je prispevek napisalo več avtorjev, je treba navesti natančen naslov in naslov elektronske pošte tistega, s katerim bo uredništvo sodelovalo pri urejanju besedila za objavo ter mu poslalo prošnjo za pregled odtisa. Za dele članka, ki so povzeti iz drugih člankov (predvsem slike in tabele), mora avtor predložiti dovoljenje za ponatis od imetnika pravice *copyright*.

Če prispevek obravnava slovensko raziskavo na ljudeh, mora biti iz besedila razvidno, da je raziskavo odobrila državna Komisija za medicinsko etiko ali kaka druga ustrežna etična komisija.

Prispevki morajo biti napisani v slovenščini ali v angleščini, strokovno in slogovno pravilno. Pri raziskovalnih in strokovnih prispevkih morajo biti naslov, izvleček, ključne besede, tabele in podpisi k tabelam in slikam prevedeni v angleščino.

Spremni dopis

Prispevku, namenjenemu za objavo, mora biti priloženo spremno pismo, ki ga morajo podpisati vsi avtorji. Vsebuje naj izjavo, da članek še ni bil objav-

ljen ali poslan v objavo kakšni drugi reviji (to ne velja za izvlečke in poročila s strokovnih srečanj), da so vsi besedilo prebrali in se strinjajo z njegovo vsebino in navedbami ter kdaj je raziskavo odobrila etična komisija. Naveden naj bo natančen naslov tistega avtorja, s katerim bo uredništvo sodelovalo (polni naslov, telefonska številka in e- naslov).

Tipkopis

Prispevke pošljite na naslov uredništva: Gastroenterolog, Japljeva 2, 1000 Ljubljana. Pošljite 3 kopije članka in originalne slike ter članek na disketi ali po elektronski pošti na naslov borut.stabuc@kclj.si Besedilo na disketi napišite z urejevalnikom Word for Windows. Članek naj bo natisnjen na belem pisarniškem papirju ISO A4 (212 x 297 mm). Besedilo napišite z dvojnimi razmikom, strani označite z zaporednimi številkami v zgornjem ali spodnjem desnem kotu. Robovi naj bodo široki najmanj 25 mm.

Raziskovalni članki naj imajo naslednja poglavja: uvod, metode, rezultati, razpravljanje in zaključek. Ostale oblike člankov, pregledni članki in primeri iz klinične prakse in uvodni članki so lahko zasnovani drugače, vendar naj bo razdelitev na poglavja in podpoglavja jasno razvidna iz velikosti črk naslovov.

Naslovna stran članka naj vsebuje slovenski naslov dela, angleški naslov dela, ime in priimek avtorja z natančnim strokovnim in akademskim naslovom, popoln naslov ustanove, kjer je bilo delo opravljeno (če je delo skupinsko, naj bodo navedeni ustrezni podatki za vse soavtorje). Naslov dela naj jedrnato zajame bistvo vsebine članka.

Avtorji morajo izpolnjevati pogoje za soavtorstvo. Prispevati morajo k zasnovi, oblikovanju oz. analizi in interpretaciji podatkov. Samo zbiranje podatkov ne zadostuje za soavtorstvo. Soavtorji lahko v spremnem pismu določijo vrstni red avtorjev prispevka.

Druga stran

Izvleček in ključne besede (Abstract, key words): druga stran naj obsega izvleček v slovenščini. Izvleček raziskovalnega članka naj bo strukturiran in naj ne bo daljši od 250 besed, izvlečki ostalih člankov naj bodo nestrukurirani in naj ne presegajo 150 besed. Izvleček naj vsebinsko povzema bistveno vsebino dela. Izogibajte se kraticam in okrajšavam. Izvleček raziskovalnega članka naj povzema:

Izhodišča (Background): Navedite glavni problem in namen raziskave ter hipotezo.

Metode (Methods): Opišite značilnosti izvedbe raziskave, vzorec, ki se preučuje (npr. randomizacija, dvojno slepi poskus, navzkrižno testiranje, testiranje s placebom itd.), standardne vrednosti za teste, časovni odnos (prospektivna, retrospektivna študija).

Rezultati (Results): Opišite rezultate študije in navedite interval zaupanja in natančno raven statistične značilnosti. Pri primerjalnih študijah se mora interval zaupanja nanašati na razlike med skupinami.

Zaključki (Conclusions): Navesti je treba le tiste zaključke, ki izhajajo iz podatkov, dobljenih pri raziskavi; treba je navesti morebitno klinično uporabnost rezultatov. Enakovredno je treba navesti tako pozitivne kot negativne ugotovitve in katere raziskave so še potrebne pred klinično uporabo.

Izvečke prispevkov, ki nimajo običajne strukture članka (npr. primeri iz klinične prakse, pregledni članki), ustrezno prilagodite. Vsebujejo naj od 50 do 200 besed.

Pod izvleček navedite 3 do 10 *ključnih besed*, ki naj bodo v pomoč pri indeksiranju. Uporabljajte deskriptorje iz *MeSH – Medical Subject Headings*, ki jih navaja *Index Medicus*.

Na **tretjo stran** napišite angleški naslov članka, ključne besede v angleščini in angleški prevod izvlečka.

Na **naslednjih straneh** naj sledi besedilo članka, ki naj bo smiselno razdeljeno v poglavja in podpoglavja, kar naj bo razvidno iz načina krepkega tiska naslovov ali podnaslovov. Naslovi poglavij in podpoglavij morajo biti napisani z malimi črkami. Odstavki morajo biti označeni s prazno vmesno vrstico. Tabele s svojimi naslovi in legendami ter besedila k slikam morajo biti napisani na posebnem listu na koncu članka, za literaturo.

Literatura

Vsako navajanje trditev ali dognanj drugih morate podpreti z referenco, na katero se v besedilu sklicujete z zaporedno arabsko številko v oklepaju. Reference, ki se pojavljajo samo v tabelah ali slikah, naj bodo oštevilčene s številko, kot jim pripada glede na vrstni red citatov v besedilu. Seznam citirane literature dodajte na koncu prispevka. Literaturo citirajte po navodilih, ki so v skladu s tistimi, ki jih uporablja ameriška *National Library of Medicine* v *Index Medicus*. Imena revij krajšajte tako, kot določa *Index Medicus*.

Navedite imena vseh avtorjev če jih je šest ali manj; če jih je več, navedite prvih šest in dodajte *et al.*

Primeri:

- članek v reviji:
Vega KJ, Pina I, Krevsky B. Heart transplantation is associated with an increased risk for pancreatobiliary disease. *Ann Intern Med* 1996; 124: 980-3.

- volumen s suplementom:
Shen HM, Zhang QF. Risk assessment of nickel carcinogenicity and occupational lung cancer. *Environ Health Perspect* 1994; 102 Suppl 2: 275–82.
- številka s suplementom:
Payne DK, Sullivan MD, Massie MJ. Women's psychological reactions to breast cancer. *Semin Oncol* 1996; 23 (1 Suppl 2): 89–97.
- poglavje v knjigi:
Whisnant JP. Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM, editors. *Hypertension: pathophysiology, diagnosis, and management*. 2nd ed. New York: Raven Press, 1995: 465–78.
- internetni vir:
<http://www.stat.si/demografsko.asp> (3. 9. 2006)
Pojasnilo: navedite spletni naslov, v oklepaju dodajte datum dostopa; ohranite iztis.

Tabele naj sestavljajo vrstice in stolpci, ki se sekajo v poljih. Tabele oštevilčite po vrstnem redu, vsaka tabela mora biti citirana v besedilu. Tabela naj bo opremljena s kratkim naslovom v slovenščini in angleščini. Pojasnjene naj bodo vse kratice, okrajšave in nestandardne enote, ki se pojavljajo v tabeli.

Slike morajo biti profesionalno izdelane. Črke, številke ali simboli na sliki morajo biti jasni, enotni in dovolj veliki, da so berljivi tudi na pomanjšani sliki. Priložite originale slik oz. fotografije. Na zadnji strani

slike naj bo napisana zaporedna številka slike, ime pisca in naslov članka, v dvomljivih primerih naj bo označeno, kaj na sliki je zgoraj oz. spodaj. Vsaka slika mora biti navedena v besedilu. Če ste slike in tabele vgradili tudi v besedilo, ki ste ga poslali v e-obliki, nujno posebej pošljite tudi originalne datoteke slik in/ali tabel. Besedilo k sliki mora biti napisano v slovenščini in angleščini. Pojasnite vse okrajšave s slike. Fotografijam, na katerih se lahko prepozna identiteta bolnika, priložite pisno dovoljenje bolnika.

Merske enote naj bodo v skladu z mednarodnim sistemom enot (SI).

Kraticam in okrajšavam se izogibajte, izjema so mednarodno veljavne oznake merskih enot. V naslovih in izvlečku naj ne bo kratic. Na mestu, kjer se kratica prvič pojavi v besedilu, zapišite njen pomen (razvezavo), v nadaljnjem besedilu (razen v podnaslovih) uporabljajte le kratico.

Uredniško delo. Prispele rokopise da uredništvo v pregled lektorju za slovenski jezik in strokovnemu recenzentu. Po končanem uredniškem delu dobi avtor svoje delo v pregled, da popravke odobri in upošteva. Avtor dobi v pogled tudi prve krtačne odtise, vendar na tej stopnji upoštevamo samo popravke tiskovnih napak. Krtačne odtise morate vrniti v treh dneh, sicer menimo, da se s popravki strinjate.

Instructions to the authors

Gastroenterolog is the official journal of the Slovenian Association of Gastroenterology and Hepatology. Its primary language is, hence, the Slovenian, however, scientific articles, invited papers, and abstracts of professional meetings can also be published in English.

Texts with eventual tables and figures should be submitted in electronic version by e-mail to borut.stabuc@kclj.si. The text should be prepared with Word for Windows (any version), while figures should be attached in the ".tif" format files, and not incorporated in the text, so as to ensure better quality of the printed article. In the paper, location of figures should be clearly indicated, and texts to figures typed at the end of the paper. Tables (with their "titles" and eventual legends) should be written either in plain text, with columns uniformly separated by tabulators, or by the "insert table" (not "draw table") tool on the toolbar menu, without special (auto)formatting. In addition to the above mentioned formats of files, a low resolution ".pdf" file or an out-print of your complete contribution would be welcome, especially if special characters and/or more elaborated formatting (e.g. math formulas) are used in your paper. Names of files should indicate the author and contents, e.g. *Author.doc*, *Author_Fig1.tif* etc.

For the articles, short, concise titles are preferred. Full names of all authors, their academic titles, and affiliations should be stated. Phone, fax, postal and e-mail address of the corresponding author should be provided.

A structured abstract (with Background, Patients and Methods, Results, Conclusions or similarly subtitled paragraphs) of about 250 words, as well as 3–10 key-words (in alphabetical order) should be provided.

The text should give background, methods and results of the research work, a discussion of the latter, and the derived conclusions. The background should explain the main problem, the end-points, and the hypotheses of the research. In presentations of clinical cases the background of the clinical problem should be explained, followed by relevant information on the patients' case. The Patients and Methods should include information on the main characteristics of the carrying out of the research, the studied groups, time relation of the research. In the Results and Discussion sections, only the main results of the research should be presented and discussed, respectively. In Conclusions only those drawn from the

stated results should be stated. In presentations of clinical cases discuss the diagnostic and therapeutic steps taken.

Internationally acknowledged abbreviations are permitted; any other abbreviations should be explained when first used in the text (they should not appear in the title or subtitles).

In the text, every reference to published results, ideas or statements should be clearly marked with ascending numbers in parentheses following the citations. The cited publications should be stated in a list of consecutively numbered references at the end of text. Medline abbreviations of journal titles should be used. If the number of authors exceeds 6, state the first three and add et al., according to the following examples:

- **Article from a Journal:**

Vega KJ, Pina I, Krevsky B. Heart transplantation is associated with an increased risk for pancreatobiliary disease. *Ann Intern Med* 1996; 124: 980–3.

- **Article from a Supplement:**

Shen HM, Zhang QF. Risk assessment of nickel carcinogenicity and occupational lung cancer. *Environ Health Perspect* 1994; 102 (Suppl 2): 275–82.

- **Chapter from a Book:**

Whisnant JP. Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM, editors. *Hypertension: pathophysiology, diagnosis, and management*. 2nd ed. New York: Raven Press; 1995. p. 465–78.

- **Internet Source:**

<http://www.stat.si/demografsko.asp> (3. 9. 2006)

State the URL and the date of access (in the brackets); keep the outprint.

The papers are peer reviewed and you may be asked for eventual amendments as to the contents or/and technical quality.

Address for correspondence:

Prof. Borut Štabuc, MD, PhD, *Editor*

Department of Gastroenterology

University Medical Centre Ljubljana

SI-1525 Ljubljana, Slovenia

E-mail address: borut.stabuc@kclj.si