

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

Gastroenterolog

Letnik 12, suplement 1, oktober 2008 / *Volume 12, Supplement 1, October 2008*



SLOVENSKO ZDRUŽENJE
ZA GASTROENTEROLOGIJU
IN HEPATOLOGIJO



2 SLOVENSKEGA ZDRUŽENJA ZA GASTROENTEROLOGIJU IN HEPATOLOGIJO
KONGRES
Z MEDNARODNO UDELEŽBO

3 KOLO PROKTOLOŠKE SEKCIE SLOVENSKEGA ZDRUŽENJA ZA GASTROENTEROLOGIJU IN HEPATOLOGIJU
KONGRES

2 SLOVENSKI KONGRES MEDICINSKIH SESTER IN ZDRAVSTVENIH TEHNIKOV V ENDOSKOPIJI
KONGRES

Bled, 1.–4. oktober 2008

Po pogostosti so bolezni prebavil pri nas in v razvitih državah na drugem mestu. Število bolnikov narašča zaradi staranja prebivalstva, čezmernega jemanja zdravil, škodljivih razvad, nepravilne in neuravnotežene prehrane ter premajhne telesne dejavnosti.

Žal ob večanju števila bolnikov ne narašča število specialistov gastroenterologov, zato je za sodobno in kakovostno oskrbo bolnikov z boleznimi prebavil potrebno tesno sodelovanje predvsem s specialisti družinske medicine. Slovenski gastroenterologi, hepatologi, abdominalni in jetrni kirurgi, radiologi, patologi in pediatri, usmerjeni v gastroenterologijo, želimo vsako leto na strokovnih srečanjih predstaviti novosti in osvežiti znanje iz gastroenterologije drugim specialistom in mlajšim zdravnikom. Zaradi naših prizadevanj, večje dostopnosti do diagnostičnih preiskav in uporabe učinkovitejših zdravilnih učinkovin so bolnišnične obravnave krajše. Ker se ob tem večina diagnostike in zdravljenja najpogostejših bolezni prebavil lahko opravi na primarni in deloma na ambulantni, sekundarni zdravstveni ravni, se specialisti gastroenterologi na terciarni in deloma na sekundarni ravni – kljub temu da jih je premalo – bolj posvečajo zahtevnejšim bolnikom, kot so tisti z jetrnimi boleznimi, kronično vnetno črevesno boleznijo, tumorji prebavil, funkcionalnimi boleznimi prebavil, in zahtevnejšim diagnostičnim in terapevtskim endoskopskim posegom.

Slovensko združenje za gastroenterologijo in hepatologijo je ob svojem drugem kongresu pripravilo enodnevno podiplomsko izobraževanje, na katerem bodo naši priznani strokovnjaki predstavili novosti v diagnostiki, zdravljenju in preventivi pogostejših bolezni prebavil.

V 15 preglednih prispevkih, objavljenih v 1. letošnjem suplementu Gastroenterologa, revije Slovenskega združenja za gastroenterologijo in hepatologijo, so podrobno predstavljeni racionalni postopki v diagnostiki in zdravljenju, smernice za napotitev v bolnišnično zdravljenje in priporočila za preiskave, ki naj jih bolniki opravijo pred pregledom pri gastroenterologu, hepatologu in abdominalnem kirurgu.

Zahvaljujemo se vsem avtorjem, recenzentom, sodelavcem in sponzorjem, ki so omogočili izid tega suplementa revije, ki izhaja že 12 let. Prepričani smo, da so strokovni prispevki na visoki strokovni ravni in bodo za vse zanimivo branje. Mnogim bodo tudi v pomoč pri vsakdanjem delu in spodbuda za nadaljnje znanstvenoraziskovalno delo na področju gastroenterologije in hepatologije.

Prof. dr. Borut Štabuc, dr. med., 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 Tepes

Uredniški odbor / Editorial Board

Anja Brodnjak, David Drobne, Andrej Gruden,
Matjaž Koželj, Manfred Mervic, Živa Mrevlje,
Rok Orel, Lojze Pleskovič, Samo Plut, Stojan Potrč,
Pavel Skok, Valentin Sojar, Milan Stefanovič,
Lojze M. Šmid

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 700 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 700 copies.

Kazalo / Contents

Bojan Tepeš <i>Helicobacter pylori</i>	5
Borut Štabuc, Anja Brodnjak Gastroezofagealna refluksna bolezen – opredelitev, diagnostika, vzdrževalno zdravljenje, Barrettov požiralnik	13
Davorin Dajčman Kronični pankreatitis – klasifikacija, diagnostika, endoskopsko, kurirško in podporno zdravljenje	21
Ivan Ferkolj Crohnova bolezen – ambulantno zdravljenje s tarčnimi zdravili, vloga osebnega zdravnika	30
Rado Janša, David Drobne Celiakija pri odraslih – diagnostika, zdravljenje, sledenje	34
Matjaž Koželj Zaprta	38
Srečko Štepec Patološki izvidi jetrnih testov	43
Marija Ribnikar Zapleti jetrne ciroze	53
Pavle Košorok Proktologija – obravnavna bolnika v ambulantni družinske medicine in pri specialistu	59
Aleš Tomažič Kile	65
Borut Štabuc, Lojze M. Šmid, Samo Plut Kolorektalni rak v Sloveniji; primarna in sekundarna preventiva, presejanje	71
Milan Stefanovič Priprava bolnika na koloskopijo – naročanje, krvne preiskave, čiščenje, pojasnilna dolžnost	77
Borut Kocijančič Invalidnost in bolniški stalež pri boleznih prebavil	85



Helicobacter pylori

Bojan Tepeš¹

Abakus Medico – Diagnostični center Rogaška Slatina, Rogaška Slatina

Ključne besede: diagnostika, epidemiologija, genski polimorfizem gostitelja, virulenčni faktorji, zdravljenje

Izvleček

Helicobacter pylori je po Gramu negativna mikroaerofilna bakterija, s katero je okužena polovica človeštva. V življenju bo 20 % okuženih zbolelo za razjedo želodca ali dvanajstnika, približno 1 % pa za limfomom Malt ali za želodčnim rakom. Izid okužbe je odvisen od virulenčnih značilnosti bakterije, genetskih polimorfizmov zapisa za citokine in *Toll-like*-receptorjev gostitelja ter faktorjev iz okolja. Danes vemo, katere značilnosti bakterije in gostitelja so odločilne za nastanek razjed, bližje pa smo tudi razvozljanju uganke o nastanku raka želodca.

Diagnostične metode za dokaz okužbe s *Helicobacter pylori* so neinvazivne in invazivne.

Med neinvazivne sodijo serologija, ki je primerna za epidemiološke študije, dihalni test z ureo, ki je metoda izbire za ugotavljanje uspešnosti zdravljenja, ter test določanja *Helicobacter pylori* v blatu. Invazivne metode so vezane na endoskopski odvzem vzorčkov želodčne sluznice (hitri ureazni test je klasična metoda ob endoskopiji, histološke in genetske metode uporabljamo predvsem v raziskovalne namene, kulturo pa za določanje občutljivosti bakterije na antibiotike).

Predstavljamo slovenske in tuje indikacije za zdravljenje okužbe, saj se med seboj nekoliko razlikujejo.

V Sloveniji je osnovno zdravljenje enotedensko jemanje kombinacije treh zdravil: zaviralcev protonske črpalke, klaritromicina, metronidazola/amoksicilina. Uspešnost zdravljenja z osnovno shemo je v razvitem svetu manjša od 80 %. Zato je uspešnost zdravljenja v večini primerov treba preverjati z dihalnim testom z ureo. Predstavljamo še sheme zdravljenja, ki so potrebne, če osnovno zdravljenje ni uspešno.

UVOD IN EPIDEMIOLOGIJA

Helicobacter pylori je spiralna mikroaerofilna po Gramu negativna bakterija z 2–7 unipolarnimi bički, ki meri 3,5 krat 0,5 μ . Okužba s *Helicobacter pylori* spremlja človeštvo že vsaj 58.000 let (1) in je najpogostejša okužba pri ljudeh. Okužena je najmanj polovica človeštva. Pri vseh okuženih povzroča gastritis, pri največ 20 % okuženih pa prispeva tudi k razvoju klinično pomembnih bolezni – razjede želodca in dvanajstnika, limfoma Malt ter želodčnega žleznega raka (2, 3).

Ljudje se s *Helicobacter pylori* okužimo običajno do 10. leta starosti. V nerazvitih delih sveta je okuženost okrog 90-odstotna, v razvitih delih sveta pa okrog 30-odstotna (2, 4). V Sloveniji je po zadnjih podatkih povprečna okuženost 25,1-odstotna. V starostni skupini do 19 let je okuženih 10,3 %, največja okuženost, 54-odstotna, pa je v starostni skupini nad 60 let (5). Razlike v okuženosti starostnih skupin ne pomenijo,

¹Prof. dr. Bojan Tepeš, dr. med.
Abakus Medico – Diagnostični center Rogaška
Prvomajska 29 A, 3250 Rogaška Slatina

da se s starostjo v vseh obdobjih okuženost veča, ampak gre za generacijsko značilnost, ki je odsev socioekonomskih pogojev, bivalnega standarda in osebne higijene v otroštvu posamezne generacije. Danes vemo, da je stopnja okuženosti odvisna od preskrbljenosti s pitno vodo, od sanitarne higijene, števila otrok v sobi, okuženosti matere in od ekonomskega stanja družine. Možni načini prenosa so črevesno-ustni, želodčno-ustni, drugi, npr. iatrogeni, pa so redki (6).

Po uspešni odstranitvi okužbe je v razvitih državah stopnja ponovne okužbe 0,5–1-odstotna letno (7, 8), v nerazvitih državah pa od 13–24 % letno (7). Glavni epidemiološki rezervoar *Helicobacter pylori* je človek. Bakterijo pa so odkrili tudi v želodcih primatov, mačk in ovc. Danes poznamo 25 različnih vrst bakterij iz rodu *Helicobacter*; za ljudi sta pomembna predvsem *Helicobacter pylori* in *Helicobacter heilmanni* (9).

BAKTERIJSKI PRILAGODITVENI MEHANIZMI, VIRULENČNI FAKTORJI IN MOŽNI IZIDI OKUŽBE

Bakterija *Helicobacter pylori* se je v tisočletjih svojega obstoja zelo dobro prilagodila na življenje v človeškem želodcu. Glavni prilagoditveni mehanizmi so:

1. Encim ureaza razgradi ureo, pri čemer nastane tudi bikarbonat, ki veča kislost (pH) v okolici bakterije. Proteaze cepijo beljakovine v mukusu in bakteriji lajšajo premikanje. Katalaza je močan antioksidant, ki omogoča razgradnjo prostih kisikovih radikalov, ki jih sproščajo predvsem nevtrofilci ob nastanku vnetja v želodčni sluznici (10).
2. Spiralna oblika z bički in proteolitičnimi encimi bakteriji omogoča svedrasto gibanje skozi mukus na površini epitelnih celic. Bakterija se giblje negativno kemotaktično od medija z nižjim pH proti mediju z višjim pH. Kolonizacijska gostota lahko doseže vrednosti do 100 milijonov bakterij na ml želodčnega mukusa (11, 12).
3. *Helicobacter pylori* se lahko pripne na epiteljske želodčne celice (na antigene krvnih skupin

Lewis) s pomočjo adhezinov (BabA, OipA, AlpA). Približno 20 % bakterij je pripetih na epitelij, nekatere pa so sposobne prodreti v medcelične prostore in tudi v same celice (13–15).

Okužba s *Helicobacter pylori* vedno povzroči gastritis. Klinični potek okužbe je odvisen predvsem od njegove razširjenosti in intenzivnosti. Razlikujemo tri glavne oblike:

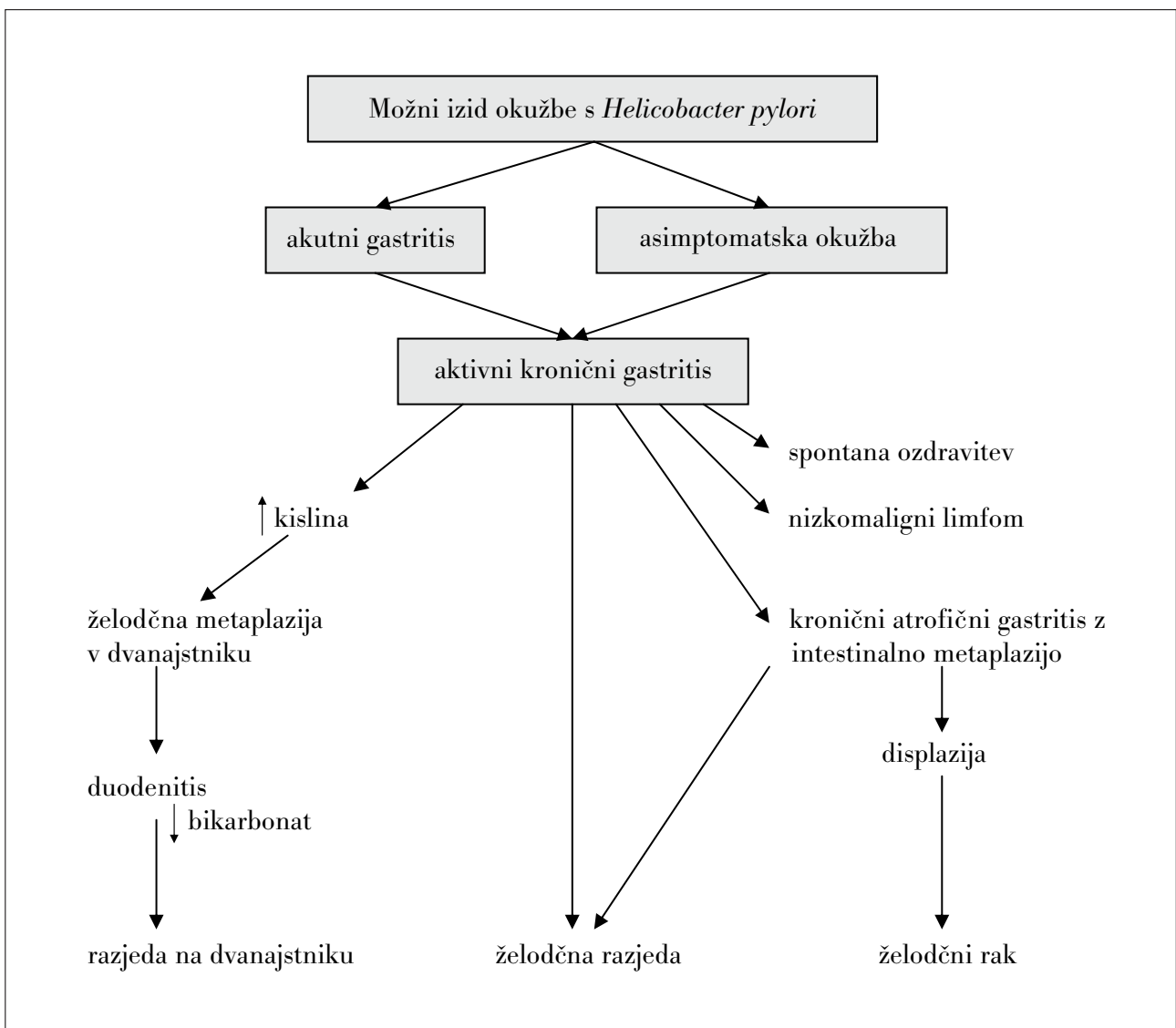
1. Za **preprosti ali benigni gastritis** je značilen blagi pangastritis z malo vpliva na izločanje želodčne kisline. Večina okuženih ljudi ima to obliko gastritisa, ki ne povzroči resne klinične bolezni.
2. **Fenotip razjede dvanajstnika** se pojavi pri približno 15 % okuženih bolnikov. Zanj je značilen gastritis s prizadetostjo antruma in z blago prizadetostjo korpusa želodca. Ti bolniki izločajo večje količine gastrina in želodčne kisline, ker imajo okvarjeno povratno zanko izločanja kisline (gastrin – kislina – somatostatin – blokada izločanja gastrina), ki je posledica zmanjšane števila celic D zaradi poškodb antralne sluznice. Bolniki s tem fenotipom gastritisa imajo razjede dvanajstnika in prepilorične regije.
3. **Fenotip raka želodca** je najresnejša oblika gastritisa. Zanj je značilen hujši gastritis v korpusu želodca, razvoj multifokalne atrofije, hipoklorhidrije, intestinalne metaplazije, displazije in raka želodca. Ima jo 1 % okuženih bolnikov v zahodni Evropi in ZDA, več pa v azijskih državah, kjer je rak želodca tudi pogostejši. Pri teh bolnikih je izločanje kisline majhno ali pa ga sploh ni, vrednosti gastrina so majhne, manj je tudi pepsinogena I in tudi razmerje med pepsinogenom I in pepsinogenom II je manjše (16, 17).

V katero smer se bo razvila okužba (slika 1), odloča več dejavnikov: značilnosti bakterijskega seva *Helicobacter pylori*, genetske predispozicije gostitelja in vplivi okolja.

Helicobacter pylori

VacA (vakuolizirajoči citotoksin A) je zapis za 87 kilodaltonski protein, ki ga celica izdeluje, le kadar ima tudi zapis za cagA (s citotoksinom povezani gen A). Citotoksin VacA tvori pore v membrani celic in tudi v mitohondrijski membrani, poruši lahko integriteto medceličnih stikov, je močan inhibitor aktivacije T-celic in vitro, prav tako je sposoben aktivirati apoptozo celice. Na takšen način omogoča bakteriji *Helicobacter pylori*, da pride do hranil, zmanjšuje pa tudi imunsko odzivnost celic T. Bakterije se razlikujejo po genetskem zapisu za VacA, predvsem za aminski del proteina, tako za njegov signalni (s) kot centralni del (m). Znano je, da so najbolj patogeni sevi z zapisom s1m1 (18–22).

CagA je protein, za katerega imajo zapis najbolj virulentni sevi *Helicobacter pylori*. Okužba s takšnim sevom je pogostejša pri bolnikih z razjedo na dvanajstniku in pri bolnikih z rakom na želodcu. Možnost za nastanek slednjega je večja vsaj za dva- do trikrat, po nekaterih raziskavah pa tudi za 28,4-krat (23, 24). Genski zapis ob cagA vsebuje zapis za makromolekularne strukture tipa 4 sekrecijskega sistema; le-ta je v bistvu mikroskopski igelni sistem, ki omogoča injiciranje cagA v celice gostitelja, kjer ga celične tirozin-kinaze fosforilirajo (25, 26). Takšna aktivna oblika cagA deluje na celično sintezo, citoskelet in adhezijo med celicami. Poznano je tudi, da cagA močno zveča vnetni odziv gostitelja, s tem da zveča tvorbo Il-8 in aktivacijo NF- κ B (27).



Slika 1. Možni izid okužbe s *Helicobacter pylori*

Tudi nekateri drugi bakterijski geni (*cagE*, *iceA*, *babA2*, *oipA*) so bolj povezani z nastankom razjed in raka želodca.

Ob okužbi s *Helicobacter pylori* se sprožita celični in humoralni imunski odziv. Izrazitejši je imunski odziv tipa Th1, ki pa mu ne uspe odstraniti okužbe. Bakterija *Helicobacter pylori* ima na svoji površini lipopolisaharidne antigene, ki so podobni antigenom krvnih skupin, s čimer se izogiba imunskemu nadzoru. *Helicobacter pylori* pa izdeluje tudi snovi, ki delujejo imunomodulatorno (28).

Genetski vpliv gostitelja na izid okužbe

Jakost imunskega odziva je odvisna od tvorbe pro- in anti- vnetnih citokinov. Kakšen bo imunski odziv, določa tudi genetski polimorfizem zapisa za citokine. El Omarju je prvemu uspelo dokazati, da genetski polimorfizem Il-1B, antagonist receptorjev za Il-1 (Il-1RN), TNF-A in IL-10 vpliva na jakost imunskega odziva in izid okužbe. Bolniki s polimorfizmom IL-1B-31 C, ali 511T in IL-1RN2/2 imajo gastritis, ki je predvsem v želodčnem korpusu in ki hitreje preide v atrofijo, prekinitvev izločanja kisline in v želodčnega raka. Kdor ima vse 4 polimorfizme hkrati, je z rakom kar 27-krat bolj ogrožen (29); če pa ima poleg polimorfizmov za citokine tudi okužbo z bolj citopatogenim sevom *Helicobacter pylori*, ga želodčni rak ogroža še huje – kar 87-krat bolj (*vacAs1/Il-1B511T*; 30).

Hold je v svojih raziskavah ugotovil, da je za nastanek predstopenj in za razvoj raka želodca pomemben tudi polimorfizem *Toll-like*-receptorjev (TLR4 + 896A > G), ki sodijo v prirojeni imunski sistem in so pomembni za aktivacijo in nadzorovanje (prek Il-10) vnetnega odziva ob stiku bakterije z epitelijskimi celicami (31, 32).

Kdor ima polimorfizme v TLR4 in citokinih in je okužen s huje citotoksičnimi sevi *Helicobacter pylori*, lahko dobi hudo vnetje korpusne sluznice, aklorhidrijo in atrofijo sluznice. V takšno sluznico se kaj lahko naselijo še druge bakterije, ki vzdržujejo oksidativnogenotoksični stres in lahko ustvarijo pogoje za nastanek želodčnega raka. V končni fazi

njegovega nastanka navzočnost *Helicobacter pylori* ni več potrebna.

Faktorji okolja

Ugotovljeno je, da lahko tudi prehranske navade zvečajo možnost nastanka želodčnega raka. Nitrati v hrani (v zelenjavi ali dodani mesu) se po absorpciji v črevesu izločajo v slino. V ustih jih lahko bakterije spremenijo v nitrite. V želodcu se ob aklorhidriji lahko vežejo z amini in amidi v karcinogene nitrozamine. Temu procesu nasprotuje vitamin C. Vemo pa, da je lokalna koncentracija vitamina C ob okužbi s *Helicobacter pylori* znižana (33, 34).

Z želodčnim rakom so bolj ogroženi tudi kadilci (RO : 1,6) in tisti, ki uživajo bolj slano hrano (35, 36), pa tudi ljudje po resekcijskih operacijah želodca (posebej po Billroth II; RO 1,5–2,0), in to še dvajset in več let po kirurškem posegu (37).

Ženski spolni hormoni v rodni dobi manjšajo možnost za nastanek želodčnega raka (38).

Okužba z virusom Epstein-Barr je povezana z 10–15 % primerov raka na želodcu, predvsem pri moških. Tak rak je lociran na kardiji in je večinoma difuzne oblike, z močnejšo limfocitno infiltracijo in nekoliko boljšo postoperativno prognozo (39).

DIAGNOSTIČNE METODE ZA ODKRIVANJE OKUŽBE S *HELICOBACTER PYLORI*

Prvo pravilo je, da okužbo s *Helicobacter pylori* dokazujemo, le ko so izpolnjena merila za zdravljenje, v kolikor bi bil izvid pozitiven. Slovenska priporočila za zdravljenje so bila sprejeta leta 1997 in z manjšimi spremembami veljajo še danes veljajo (40, 41).

Diagnostične preiskave so neinvazivne (serologija, dihalni test z ureo /UDT/, test dokazovanja *Helicobacter pylori* v blatu) in invazivne – hitri ureazni test (HUT), histološke preiskave, kultura bakterij, genetske preiskave. Za slednje je potrebna gastroskopija.

Neinvazivne diagnostične preiskave

Serološke preiskave so primerne za epidemiološke raziskave. Določati je mogoče protitelesa proti posameznim virulenčnim faktorjem bakterije. Za ugotavljanje uspešnosti odpravljanja okužbe so serološke preiskave primerne, le če istočasno primerjajo ravni protiteles v krvnih vzorcih, odvzetih 6 mesecev pred začetkom zdravljenja in 6 mesecev po njem. V obsežnih raziskavah so ugotovili, da so serološke preiskave zelo občutljive (90–100 %), a manj specifične (76–96 %). Natančnost serologije je 83–98-odstotna (42).

Od neinvazivnih testov se najbolj uporablja dihalni test z ureo (UDT), ki je preprost in natančen. Njegova občutljivost je 88–95-odstotna, specifičnost pa 95–100-odstotna. Občutljivost mu je mogoče izboljšati tako, da bolnik 1 mesec pred preiskavo ne uživa antibiotikov ali preparatov bizmuta, 10–14 dni pred preiskavo pa ne jemlje zaviralcev protonske črpalke (ZPČ) ali blokatorjev H₂ (43). V Sloveniji je dosegljivost tega testa za bolnike dobra.

Dokazovanje bakterije *Helicobacter pylori* v blatu, predvsem z novejšim monoklonskim testom, je približno enako uspešno kot z UDT, vendar je uporabno predvsem takrat, ko UDT ni na voljo (44).

Za **invazivne diagnostične preiskave** je značilno, da so vezane na gastrokopijo in odvzem vzorcev želodčne sluznice.

Hitri ureazni test (HUT) je standardni diagnostični ukrep pri gastrokopiji, katere občutljivost je 90–95-odstotna, specifičnost pa 95–100-odstotna. Občutljivost je slabša pri vseh tistih bolnikih, ki jemljejo ZPČ, blokatorje H₂, antibiotike ali bizmutove preparate. HUT je primeren tudi za ugotavljanje uspešnosti zdravljenja, če je indicirana kontrolna gastrokopija, npr. pri bolnikih z želodčno razjedo (45–47).

Histološka preiskava se rutinsko ne dela več, ker je predraga, uporablja pa se v raziskovalne namene. Njena slabost je subjektivnost ocenjevanja (48).

Helicobacter pylori sodi med mikroorganizme, ki jih je težje vzgojiti v kulturi. Odvzemki želodčne sluznice za bakterijsko kulturo so upravičeni pri tistih bolnikih, ki so bili vsaj dvakrat neuspešno zdravljeni, ali v raziskovalne namene za ugotavljanje lokalne odpornosti *Helicobacter pylori* na antibiotike (49).

Genetske analize vzorcev se uporabljajo v raziskovalne namene in za določanje odpornosti *Helicobacter pylori*.

ZDRAVLJENJE

Indikacije za zdravljenje v Sloveniji in tiste v Evropi in v ZDA se med seboj nekoliko razlikujejo (40, 41, 50, 51). Za absolutne veljajo:

- akutne razjede želodca in dvanajstnika ali stanja po njih z zapleti ali brez njih;
- limfom MALT;
- atrofični gastritis;
- stanje po segmentni resekciji zaradi želodčnega raka;
- rak želodca v prvem sorodstvenem redu;
- bolnikova želja ob pozitivnem testu in po popolni razlagi (ne velja v Sloveniji);
- klinična slika dispepsije pri mlajši od 45 let, vendar brez alarmnih znakov (ne velja v Sloveniji; 52);
- gastroezofagealna refluksna bolezen kljub vzdrževalni terapiji z ZPČ;
- krvavitev iz razjede želodca ali dvanajstnika pri bolnikih pred začetkom vzdrževalnega zdravljenja z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (NSPVZ) ali bolnikih z NSPVZ ali z acetilsalicilno kislino;
- nepojasnjena sideropenična anemija (še ne velja v Sloveniji);
- idiopatska trombocitopenična purpura (še ne velja v Sloveniji).

Kot standardno zdravljenje prve izbire velja enotedensko zdravljenje: **ZPČ 2-krat standardni odmerek + klaritromicin 2-krat 250 mg (2-krat 500 mg) + metronidazol 2-krat 400 mg/ (amoksisicilin 2-krat 1000 mg).**

Uspešnost zdravljenja s to kombinacijo v zadnjih letih počasi upada in znaša med 57 % in 73 % (53). Če zdravljenje traja 10 dni, doseže ozdravitev v 67 do 79 % (54). V ZDA zato priporočajo 14-dnevno, v Evropi pa še vedno 7-dnevno zdravljenje. Glavna vzroka za neuspešnost zdravljenja sta odpornost *Helicobacter pylori* na antibiotike in bolnikovo slabo sodelovanje pri zdravljenju (55). Če je odpornost na klaritromicin v kaki državi ali kakem območju večja od 15–20 %, svetujejo, da se klaritromicin ne uporablja. Enako velja za metronidazol, če lokalna odpornost nanj presega 40 % (52). Sedanja odpornost *Helicobacter pylori* v Sloveniji ni znana. Imamo le podatke, objavljene v letu 2000, ko je bila odpornost na metronidazol 18,5-odstotna, na klaritromicin pa 3,7-odstotna (56).

Kot eradikacijska terapija druge izbire Maastrichtska priporočila svetujejo: **koloidni bizmut subcitrat (subsalicilat) 4-krat 120 mg + oksitetraciklin 4-krat 500 mg + metronidazol 4-krat 250–400 mg + ZPČ 2-krat standardni odmerek 10–14 dni.**

Pri nas to zdravljenje ni mogoče, ker koloidni bizmut ni na voljo; v zadnjem času ni niti oksitetraciklina.

Pred zdravljenjem s tretjo kombinacijo je priporočljivo narediti bakterijsko kulturo in antibiogram ter zdraviti usmerjeno.

Možne reševalne oblike zdravljenja so še: **ZPČ 2-krat standardni odmerek + levofloksacin (ciprofloksacin) 2-krat 250 mg + amoksicilin 2-krat 1000 mg 10 dni ali ZPČ 3-krat 40 mg + amoksicilin 3-krat 1000 mg 10 dni.**

Ponekod uporabljajo tudi rifabutin, ki pa ga pri nas iz bojazni pred nastankom odpornosti v zdravljenju tuberkuloze odsvetujemo. V svetu uporabljajo tudi tritirno terapijo s furazolidonom, ki pa pri nas tudi ni na voljo.

Zelo zanimivo je razmišljanje italijanskih avtorjev, ki predlagajo sekvenčno terapijo: **ZPČ 2-krat standardno odmerek + amoksicilin 2-krat 1000 mg 5 dni, nato ZPČ 2-krat standardno odmerek + klaritromicin 2-krat 500 mg + tinidazol 2-krat 500 mg 5 dni.**

Znano je, da lahko *Helicobacter pylori* napravi kanalčke v svoji membrani, skozi katere lahko aktivno izčrpava klaritromicin in tako prepreči vezavo antibiotika na ribosome. Amoksicilin, dan v prvem tednu, deluje na bakterijsko membrano in lahko prepreči tvorbo teh kanalčkov. Uspešnost sekvenčnega zdravljenja je > 90-odstotna (57), vendar so jo doslej raziskovali le v Italiji. Treba je torej počakati na rezultate raziskav v drugih državah.

Ker je uspešnost zdravljenja okužbe s *Helicobacter pylori* daleč pod 80 %, je treba uspešnost zdravljenja preverjati mesec ali več po končanem jemanju zdravil. Pred kontrolno preiskavo bolniki ne smejo 1 mesec jemati antibiotikov ali preparatov bizmuta, 14 dni prej pa ne ŽPČ ali blokatorjev H2. Za ugotavljanje uspešnosti zdravljenja je najprimernejši UDT (52).

Ko sta pred 25 leti Warren in Marshall v reviji Lancet objavila članek o povezavi med *Campylobacter pylori* (danes *Helicobacter*) in gastritisom, verjetno nihče ni slutil, kakšen pomen bo imelo to odkritje v medicini. Doslej nam je že skorajda povsem uspelo izkoreniniti razjedo dvanajstnika, v raziskavah pa smo vedno bližje tudi resnici o nastanku želodčnega raka. Že v bližnji prihodnosti je mogoče pričakovati, da bomo z novimi spoznanji in pristopi k zdravljenju okužbe s *Helicobacter pylori* lahko preprečili nastanek velike večine primerov želodčnega raka, ki je v svetovnem merilu še vedo drugi razlog za smrt zaradi malignih bolezni (58).

Literatura

1. Linz B, Balloux F, Moodley Y, Manica A, Liu H, Roumagnac P, et al. An African origin for the intimate association between humans and *Helicobacter pylori*. Nature 2007; 22; 445(7130): 915–82.
2. Pounder RE, Ng D. The prevalence of *Helicobacter pylori* infection in different countries. Aliment Pharmacol Ther 1995; 9 (Suppl 2): 33–9.
3. Blaser MJ. The versatility of *Helicobacter pylori* in the adaptation to the human stomach. J Physiol Pharmacol 1997; 48: 307–14.
4. Bardhan PK. Epidemiological features of *Helicobacter pylori* infection in developing countries. Clin Infect Dis 1997; 25: 915–8.
5. Gubina M, Tepeš B, Vidmar G, Ihan A, Logar J, Wraber B, in sod. Prevalenca protiteles proti bakteriji *Helicobacter pylori* v Sloveniji v letu 2005. Zdrav Vestn 2006; 75 (3): 169–73.

6. Webb PM, Knight T, Greaves S, Wilson A, Newell DG, Elder J, et al. Relation between infection with *Helicobacter pylori* and living conditions in childhood: evidence for person to person transmission in early life. *BMJ* 1994; 308 (6931): 750–3.
7. Kivi M, Tindberg Y. *Helicobacter pylori* occurrence and transmission; a family affair? *Scand J Infect Dis* 2006; 38: 407–17.
8. Tepeš B. Proučevanje sprememb pri ulkusnih bolnikih po eradikaciji bakterije *Helicobacter pylori*. Doktorska disertacija 1997; 1–146.
9. Garrity GM, Bell JA, Lilburn T. Family Helicobacteraceae. In: Brennen DJ, Krieg NR, Staley JT, editors. *Bergey's manual of determinative bacteriology*. Vol 2, 2nd ed. New York: Springer, 2005: 1168–94.
10. Nilius, M, Malfertheiner P. *Helicobacter pylori* enzymes. *Aliment Pharmacol Ther* 1996; 10 (Suppl 1): 65.
11. Kawakubo M, Ito Y, Okimura Y, Sakura K, Kasama S, Fukuda MN, et al. Natural antibiotic function of a human gastric mucin against *Helicobacter pylori* infection. *Science* 2004; 13; 305 (5686): 1003–6.
12. Nowak JA, Fourouzandeh B, Nowak JA. Estimates of *Helicobacter pylori* densities in the gastric mucus layer by PCR, histologic examination, and CLO test. *Am J Clin Pathol* 1997; 108: 284–8.
13. Hessey SJ, Spencer J, Wyatt JL. Bacterial adhesion and disease activity in *Helicobacter* associated chronic gastritis. *Gut* 1990; 31: 134–8.
14. Wadstrom T, Hirno S, Boren T. Biochemical aspects of *Helicobacter pylori* colonization of the human gastric mucosa. *Aliment Pharmacol Ther*; 10 (Suppl 1): 17–27.
15. Dossumbekova A, Prinz C, Mages J. *Helicobacter pylori* HopH (OipA) and bacterial pathogenicity: Genetic and functional genomic analysis of Hop gene polymorphisms. *J Infect Dis* 2006; 194: 1346–55.
16. El Omar EM, Oien K, El Nojumi A. *Helicobacter pylori* infection and chronic gastric acid hyposecretion. *Gastroenterology* 1997; 113: 15–24.
17. Naylor GM, Gotoda T, Dixon M. Why does Japan have a high incidence of gastric cancer? Comparison of gastritis between UK and Japanese patients. *Gut* 2006; 55: 1545–52.
18. Blaser MJ. Role of *vacA* and the *cagA* locus of *Helicobacter pylori* in human disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1996; 10 (Suppl 1): 73–7.
19. Reytrat JM, Rappuoli R, Telford JL. A structural overview of the *Helicobacter* cytotoxin. *Int J Med Microbiol* 2000; 290: 375–9.
20. Willhite DC, Blanke SR. *Helicobacter pylori* vacuolating cytotoxin enters cells, localises to the mitochondria, and induces mitochondrial membrane permeability changes correlated to toxin channel activity. *Cell Microbiol* 2004; 6: 143–54.
21. Gebert B, Fisher W, Weiss E. *Helicobacter pylori* vacuolating cytotoxin inhibits T lymphocyte activation. *Science* 2003; 301: 1099–102.
22. Pappini E, Satin B, Norais N. Selective increase of the permeability of polarized epithelial cell monolayers by *Helicobacter pylori* vacuolating toxin. *J Clin Invest* 1998; 102: 813–20.
23. Huang JQ, Zheng GF, Sumanac K. Meta-analysis of the relationship between *cagA* seropositivity and gastric cancer. *Gastroenterology* 2003; 125: 1636–44.
24. Brenner H, Arndt V, Stegmeier C. Is *Helicobacter pylori* infection a necessary condition for noncardia gastric cancer? *Am J Epidemiol* 2004; 159: 252–8.
25. Christie PJ, Atmakuri K, Krishnamoorthy V. Biogenesis, architecture, and function of bacterial type IV secretion systems. *Ann Rev Microbiol* 2005; 59: 451–85.
26. Agent RH, Kidd M, Owen RJ. Determinants and consequences of different levels of *CagA* phosphorylation for clinical isolates of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology* 2004; 127: 514–23.
27. Stein M, Rappuoli R, Covacci A. Tyrosine phosphorylation of the *Helicobacter pylori* *cagA* antigen after *cag*-driven host cell translocation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 1263–8.
28. Appelmek BJ, Monteiro MA, Martin SL. Why *Helicobacter pylori* has Lewis antigens. *Trends Microbiol* 2000; 8: 565–70.
29. El Omar EM, Rabkin CS, Gammon MD. Increased risk of noncardia gastric cancer associated with proinflammatory cytokine gene polymorphisms. *Gastroenterology* 2003; 124: 1193–201.
30. Figueireido C, Machado JC, Pharoah P, Seruca R, Sousa S, Carvalho R, et al. *Helicobacter pylori* and interleukin 1 genotyping: an opportunity to identify high risk individuals for gastric carcinoma. *J Nat Cancer Inst* 2002; 94: 1680–7.
31. Hold GL, Rabkin CS, Chow WH. A functional polymorphism of Toll-like receptor 4 gene increases risk of gastric carcinoma and its precursors. *Gastroenterology* 2007; 132: 905–12.
32. Higgins SC, Lavelle EC, Mc Cann C. Toll-like receptor 4 mediated innate IL-10 activates antigen specific regulatory cells and confers resistance to *Bordetella pertussis* by inhibiting inflammatory pathology. *J Immunol* 2003; 171: 3119–27.
33. Parsonnet J. *Helicobacter pylori* and gastric cancer. *Gastroenterol Clin North Am* 1993; 22 (1): 89–104.
34. Buiatti E, Palli D, Decarli A, et al. *A case-control study of gastric cancer and diet in Italy*. *Int J Cancer* 1989; 44: 611–6.
35. Tredaniel J, Boffetta P, Buiatti E, Saracci R, Hirsch A. Tobacco smoking and gastric cancer: Review and meta-analysis. *Int J Cancer* 1997; 72: 565–73.
36. Joossens JV, Hill MJ, Elliott P, Stamler R, Lesaffre E, Dyer A, et al. Dietary salt, nitrate and stomach cancer mortality in 24 countries. European Cancer Prevention (ECP) and the INTERSALT Cooperative Research Group. *Int J Epidemiol* 1996; 25(3): 494–504.
37. Stalnikowicz R, Benbassat J. Risk of gastric cancer after gastric surgery for benign disorders. *Arch Intern Med* 1990; 150: 2022–6.
38. Freedman ND, Chow WH, Gao YT, Shu XO, Ji BT, Yang G, Lubin JH, et al. Menstrual and reproductive factors and gastric cancer risk in a large prospective study of women. *Gut* 2007; 56: 1671–7.

39. Takada K. Epstein-Barr virus and gastric carcinoma. *Mol Pathol* 2000; 53 (5): 255–61.
40. Tepeš B, Križman I. Priporočila za zdravljenje okužbe s *Helicobacter pylori* v Sloveniji. *Zdrav Vestn* 1998; 67: 159–62.
41. Tepeš B. *Helicobacter pylori* v novem milenijumu. *Gastroenterolog* 2004; 8 (Suppl 2): 54–9.
42. Wilcox MH, Dent TH, Hunter JO, Gray JJ, Brown DF, Wight DG, et al. Accuracy of serology for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection – a comparison of eight kits. *J Clin Pathol* 1996; 49: 373–6.
43. Howden CW, Hunt RH. Guidelines for the management of *Helicobacter pylori* infection. Ad Hoc Committee on Practice Parameters of the American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 2330–8.
44. Gisbert JP, de la Morena F, Abaira V. Accuracy of monoclonal stool antigen test for the diagnosis of *H. pylori* infection: A systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2006; 101: 1921–30.
45. Laine L, Lewin D, Naritoku W, Estrada R, Cohen H. Prospective comparison of commercially available rapid urease tests for the diagnosis of *Helicobacter pylori*. *Gastrointest Endosc* 1996; 44: 523–6.
46. Tepeš B, Kavčič B, Jurjec D. Pogostnost *Helicobacter pylori* pozitivnega gastritisa pri rutinskih gastroskopijah. *Zdrav Vestn* 1993; 62: 97–99.
47. Tepeš B. Comparison of two invasive diagnostic tests for *Helicobacter pylori* after antimicrobial therapy. *Scand J Gastroenterol* 2007; 42: 330–2.
48. Tepeš B, Ferlan-Marolt V, Juteršek A, Kavčič B, Zaletel-Kralj L. Interobserver agreement in the assessment of gastritis reversibility after *Helicobacter pylori* eradication. *Histopathology* 1999; 34: 124–33.
49. Osato MS, Reddy R, Reddy SG, Penland RL, Malaty HM, Graham DY. Pattern of primary resistance of *Helicobacter pylori* to metronidazole or clarithromycin in the United States. *Arch Intern Med* 2001; 161: 1217–20.
50. Malfertheiner P, Megraud F, O’Morain C, Bazzoli F, El-Omar E, Graham D, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III consensus report. *Gut* 2007; 56: 772–81.
51. Chey WD, Wong BC. American College of Gastroenterology guideline on the management of *Helicobacter* infection. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 1808–25.
52. Tepeš B. Predlog priporočil za obravnavo bolnikov z dispepsijo v Sloveniji. *Zdrav Vestn* 2006; 75: 297–302.
53. Bochenek VJ, Peters S, Fraga PD, Wang W, Mack ME, Osato MS, et al. *Helicobacter pylori* pantoprazole eradication (HELPPE) study group. Eradication of *Helicobacter pylori* by 7-day triple-therapy regimens combining pantoprazole with clarithromycin, metronidazole, or amoxicillin in patients with peptic ulcer disease: results of two double-blind, randomized studies. *Helicobacter* 2003; 8: 626–42.
54. Laine L, Estrada R, Trujillo M. Randomized comparison of differing periods of twice a day triple therapy for eradication of *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther* 1996; 10: 1029–33.
55. Tepeš B, Gubina M. Razlogi za neuspeh antimikrobnega zdravljenja okužbe z bakterijo *Helicobacter pylori* in naše terapevtske možnosti. *Zdrav Vestn* 2004; 73: 5003–6.
56. Gubina M, Tepeš B, Gorenšek M, Križman I, Ihan A, Poljak M. Sensitivity of *Helicobacter pylori* to eight antibiotics. The 5th International conference of the macrolides, azolides, streptogramins and ketolides. Sevilla 2000; 86.
57. Vaira D, Zullo A, Vakil N. Sequential therapy versus standard triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Ann Intern Med* 2007; 146: 556–63.
58. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005; 55: 74–108.

Gastroezofagealna refluksna bolezen – opredelitev, diagnostika, vzdrževalno zdravljenje, Barrettov požiralnik

Borut Štabuc¹, Anja Brodnjak

Klinični oddelek za gastroenterologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana

Ključne besede: gastroezofagealna refluksna bolezen, ekstraefagealni simptomi, nekardiogena prsna bolečina, regurgitacija, zaviralci protonske črpalke (ZPČ), zgaga,

Izvleček

Gastroezofagealna refluksna bolezen (GERB) je stanje, ko zatekanje želodčne vsebine v požiralnik povzroči moteče simptome oziroma zaplete v požiralniku ali zunaj njega. Bolezen je pogosta, hudo manjša kakovost življenja in pomembno večja uporaba zdravstvenih storitev in stroškov. Diagnozo GERB lahko postavimo klinično, samo po značilnih simptomih, za katere bolnik meni, da so moteči, ne glede na dolžino trajanja, ali s preiskavami, ki dokažejo refluks želodčne vsebine ali pa okvaro zaradi refluksa, ob tem da ima bolnik bodisi značilne bodisi netipične simptome, lahko pa je povsem brez njih (Barrettov požiralnik je mogoče najti pri bolniku brez simptomov). Uspeh zdravljenja z zaviralci protonske črpalke (ZPČ) je popolnoma primerljiv uspehu zdravljenja z drugimi, predvsem invazivnimi endoskopskimi metodami. Invazivne diagnostične metode so umestne pri bolnikih z alarmnimi znaki oziroma atipičnimi simptomi, pri bolnikih, pri katerih je bilo empirično zdravljenje z ZPČ neučinkovito, pri bolnikih z več let trajajočimi simptomi in pri starejših od 50 let. Poleg spremembe načina življenja imajo pri zdravljenju osrednjo vlogo ZPČ. GERB lahko napreduje in se zaplete, predvsem pri neustrezno zdravljenih in starejših bolnikih. Spremljanje uspešnosti zdravljenja bolnikov z GERB je edini način, da se lahko zgodaj odkrije najresnejši zaplet GERB – adenokarcinom požiralnika, ki je vse pogostejši.

UVOD

GERB je pogosta bolezen, ki pomembno zmanjšuje kakovost življenja, večja uporaba zdravstvenih storitev in s tem ekonomsko breme posameznika in družbe. Kaže se z zelo različnimi sindromi. V industrijsko razvitih državah ima približno 10–20 % odraslih tedensko dva glavna simptoma GERB, zgago in regurgitacijo. Zbolevnost je pri obeh spolih enaka, vendar spremlja GERB moških več zapletov – krvavitve, razjede in zožitve na požiralniku, Barrettov požiralnik in adenokarcinom. S starostjo pogostost bolezninarašča. GERB je pogost tudi v zadnjem trimesečju nosečnosti: kar 25 % nosečnic ima zgago vsak dan, 50–80 % pa vsaj enkrat na mesec (2–4).

GERB je posledica refluksa želodčne vsebine v požiralnik in nastane, ko je porušeno ravnovesje med škodljivimi in varovalnimi dejavniki, ki delujejo na sluznico požiralnika. Osrednjo vlogo pri preprečevanju refluksa ima spodnji požiralnikov sfinkter. Zaradi prehodnih sprostitvev spodnjega požiralnikovega sfinktra (angl. *transient LES relaxations* – TLEERS) želodčna vsebina fiziološko večkrat na dan zateka v spodnji del požiralnika, vendar ne povzroči okvare sluznice oziroma bolezenskih simptomov, ker jo varovalni mehanizmi odstranijo. Pri bolnikih z GERB so TLEERS pogostejše, več kot polovica bolnikov ima tudi zmanjšan tonus v spodnjem požiralnikovem sfinktru. Okvare sluznice požiralnika

¹ Prof. dr. Borut Štabuc, dr. med.

Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika
Univerzitetni klinični center Ljubljana,
Japljeva 2, 1525 Ljubljana

so najbolj odvisne od kislosti refluksne tekočine in vsebnosti pepsina, žolčnih kislin ter pankreasnih encimov v njej. Za sluznico je najverjetneje še najbolj škodljiva mešanica kislega in alkalnega refluksa (duodenogastroezofagealni refluks), saj so študije pokazale, da imajo bolniki s takim refluksom hujšo obliko bolezni in pogostejše zaplete. Med pomembnejšimi dejavniki v patogenezi GERB so še motnje čiščenja, zmanjšanje obrambne sposobnosti in oslABLJENA peristaltika požiralnika, hiatalna kila, preobčutljivost požiralnikove sluznice na znižanje pH, slabe prehranske navade in nepravilno hranjenje, čezmerno izločanje želodčne kisline, upočasnjeno praznjenje želodca in zvišan intraabdominalni tlak (5).

RAZDELITEV GASTROEZOFAGEALNE REFLUKSNE BOLEZNI

Kljub temu da so bile v zadnjih letih objavljene številne smernice in priporočila za diagnostiko in zdravljenje GERB, pa še ni splošno sprejete definicije bolezni, njenih simptomov in zapletov. Zato je bila na osnovi soglasja 44 strokovnjakov iz 18 držav leta 2006 sprejeta Montrealska definicija in klasifikacija GERB, na kateri temelji obravnava vsakega posameznega bolnika.

Diagnozo GERB lahko postavimo, ko sta izpolnjeni vsaj dve od treh meril: 1. prepoznan vzročni dejavnik, 2. skupina razpoznavnih simptomov in znakov ter 3. ustrezne anatomske spremembe. Z GERB povezane bolezenske manifestacije so razdeljene v razne sindrome, skupine simptomov in znakov, ki tvorijo klinično sliko bolezni. Sindromi so razdeljeni v ezofagealne in ekstraesofagealne.

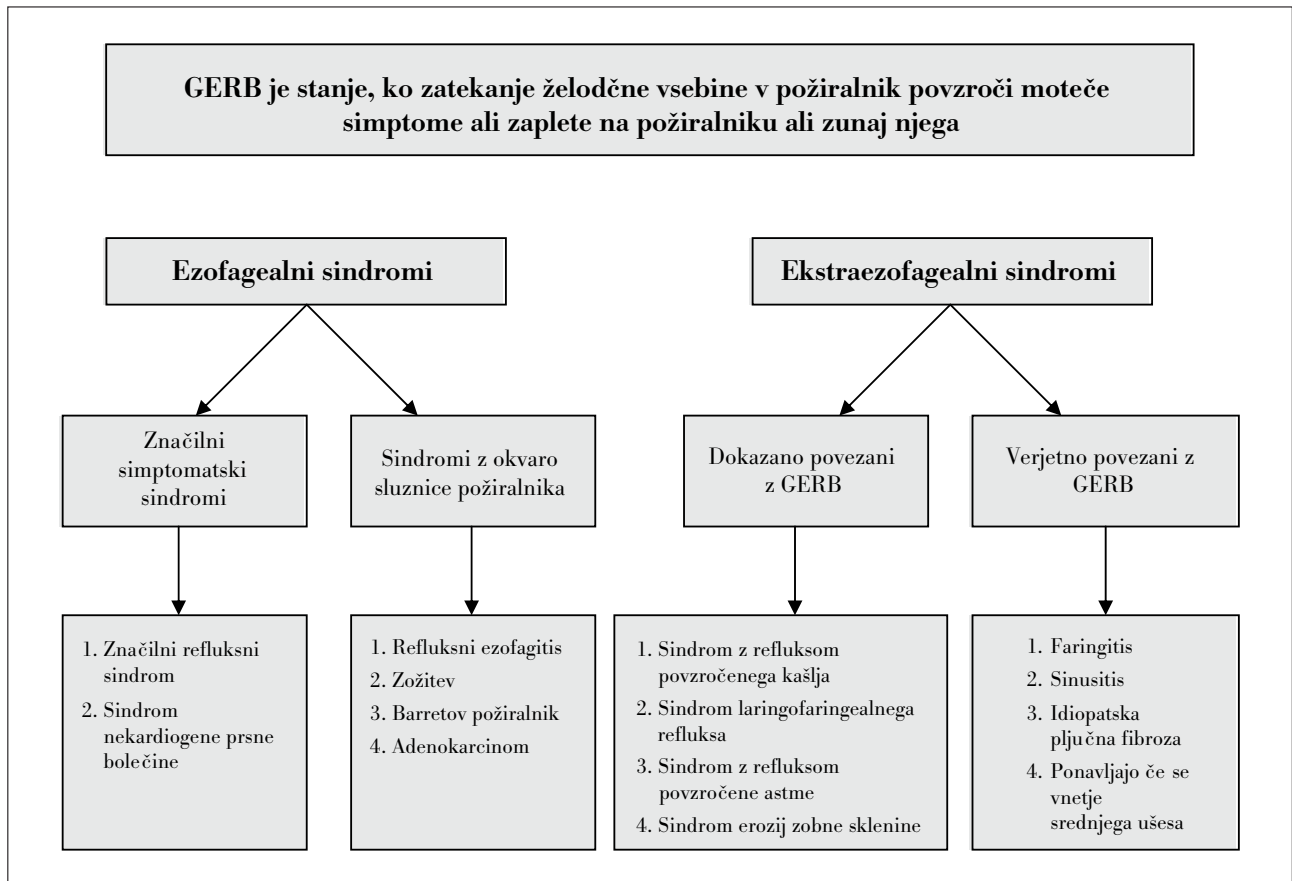
Ezofagealni sindromi so lahko simptomatski sindromi ali sindromi s poškodbo požiralnikove sluznice. Med simptomatske sindrome uvrščamo tipični refluksni sindrom, katerega najznačilnejša simptoma sta zgaga in regurgitacija (lahko pa so pridruženi tudi drugi simptomi, kot so bolečina v epigastriju, motnje spanja zaradi nočnega GERB), in nekardiogeno prsno bolečino, ki se lahko pojavlja samostojno, brez pridruženih značilnih refluksnih simptomov. Refluksni ezofagitis,

refluksna stenoza, Barrettov požiralnik in adenokarcinom požiralnika spadajo med sindrome z okvarjeno sluznico požiralnika. *Ekstraesofagealne sindrome* delimo v tiste, pri katerih je povezava z refluksom želodčne vsebine dokazana (kronični kašelj, laringitis, astma, erozije zob), in v sindrome, kjer je povezava zelo verjetna (faringitis, sinusitis, idiopatska pljučna fibroza, kronično vnetje srednjega ušesa).

Takšna razdelitev omogoča postavitev diagnoze samo na osnovi simptomov, hkrati pa omogoča tudi nadaljnjo endoskopsko opredelitev bolezni. Prav tako omogoča tudi vključitev asimptomatskega bolnika samo na podlagi endoskopskega izvida, kot npr. bolnika z ugotovljenim Barrettovim požiralnikom, ki nima simptomov.

Pri GERB je najpogostejša manifestacija okvare požiralnikove sluznice refluksni ezofagitis. Več kot 60 % bolnikov, ki imajo refluksne simptome, endoskopsko nima prepoznavnih okvar požiralnikove sluznice, 35 % bolnikov pa ima refluksni ezofagitis. V 75 % je ezofagitis blag in po splošno sprejeti razdelitvi iz Los Angelesa ustreza kategorijam A in B, 25 % bolnikov pa ima hudo obliko, kategoriji C in D po isti razdelitvi. Pri bolnikih s tipičnimi simptomi GERB in brez endoskopsko ugotovljenih okvar sluznice požiralnika diagnoze NERB (neerozivna refluksna bolezen) več ne uporabljamo, ker je z novimi endoskopskimi tehnikami z biopsijo in s pomočjo elektronske mikroskopije tudi pri tej skupini bolnikov mogoče dokazati sluznične okvare. Drugi zapleti so še krvavitve (redke, a ponavadi zaradi razjede požiralnika), zožitve, Barrettov požiralnik in adenokarcinom požiralnika, ki se pojavljajo pri 5–11 % bolnikov z GERB. Na osnovi jakosti in trajanja simptomov ni mogoče sklepati, kakšna je stopnja sluznične okvare. Še posebej pri starejših lahko hud ezofagitis spremljajo le blagi simptomi, ki zdravnika kaj lahko zavedejo k podcenitvi resnosti okvare požiralnikove sluznice. Možni so zapleti GERB, kot sta refluksni ezofagitis in Barrettov požiralnik, čeprav bolniki nimajo nikakršnih simptomov (1, 3).

Pri postavljanju diagnoze GERB je zelo pomembno, kako bolnik ocenjuje simptome, kako morda slabšajo njegovo počutje. Kadar ga simptomi ne motijo, ne



Slika 1. Montrealska definicija in razdelitev gastroezofagealne reflukzne bolezni

moremo postaviti diagnoze le po klinični sliki. Arbitrarnih meja frekvence in trajanja simptomov torej ni. Bolniki pa lahko tudi blage simptome, ki se pojavljajo dvakrat ali večkrat tedensko, ocenjujejo kot tako moteče, da jim pomembno slabšajo počutje in kakovost življenja (1, 5).

SINDROMI GASTROEZOFAGEALNE REFLUKSNE BOLEZNI

Ezofagealni sindromi

Za **tipični reflukсни sindrom** sta značilna simptoma zgaga in/ali regurgitacija, ki sta za bolnika moteči. Bolnik ima lahko tudi še druge simptome, kot so epigastrična bolečina ali motnje spanja zaradi nočne zgage. Zgaga je pekoč občutek retrosternalno (za prsnico), regurgitacija pa zaznavanje zatekanja želodčne vsebine v usta ali hipofarinks. V več raziskavah pri bolnikih z GERB, tudi v obsežnih raziskavah z ZPČ, je zgago imelo 75–98 %, regurgitacijo pa 48–91 % bolnikov (1).

Pri bolnikih, ki so imeli že opravljeno antireflukšno operacijo, je Eubanks s sodelavci ugotovil, da je zgaga edini simptom, ki statistično pomembno korelira s padci pH oziroma z izpostavljenostjo kislini. Pozitivna napovedna vrednost je bila 43-odstotna, negativna 82-odstotna, napovedna zanesljivost pa 78-odstotna (7). Na povezavo med zmanjšanjem izločanja želodčne kisline in ublažitvijo zgage posredno kažejo tudi raziskave zavi-ranja izločanja želodčne kisline. Cochranova metaana-liza je pokazala, da je ublažitev zgage povezana z zmanjšanjem izločanja želodčne kisline. Ob uporabi prokinetikov je relativno tveganje (RR) za zgago 0,86 (pri intervalu zaupanja CI 0,73–1,01), ob uporabi zaviralcev receptorjev H₂ je RR 0,72 (CI 0,60–0,99), ob uporabi ZPČ pa je RR 0,37 (CI 0,32–0,44) (8).

Zgago lahko – vendar veliko redkeje kot refluks kisline – povzročita tudi duodenogastrični refluks ali refluks plina. Kadar pa bolnik jemlje ZPČ in se izločanje želodčne kisline zmanjša, postaneta ti dve vrsti refluksa pogostejši (1).

Epigastrična bolečina je lahko vodilni simptom GERB. Dokazano jo lahko povzroči zatekanje kisline v distalni del požiralnika. Pri bolnikih z bolečino ali nelagodjem v zgornjem delu trebuha (dispepsijo), ki jim je ta dva simptoma omililo sredstvo za zaviranje izločanja želodčne kisline, so z merjenjem pH dokazali kislinski refluks. V dveh randomiziranih prospektivnih kliničnih študijah z zaviranjem izločanja želodčne kisline je bila zgaga v 69 % pridružena tudi epigastrična bolečina (9, 10).

Motnje spanja so pogosto povezane z GERB. Obsežne populacijske raziskave so pokazale, da je pri bolnikih z GERB prevalenca zgage med spanjem velika. Vsaj v enem od treh let, kolikor je trajala raziskava, je za nočno zgago tožilo 49 % bolnikov (11). Zgaga med spanjem pomembno manjša kakovost življenja. Tako nočna zgaga kot motnje spanja se pomembno zmanjšajo po zdravljenju z ZPČ (12).

Telesna aktivnost lahko povzroči moteče simptome GERB pri ljudeh, ki sicer nimajo simptomov refluksne bolezni. Zadnje raziskave nakazujejo, da gastroezofagealni refluks in njegove simptome povzroči fizična aktivnost sama po sebi in ne toliko fiziološke spremembe krčenja požiralnika. Izraženost simptomov je odvisna od narave in jakosti telesne aktivnosti, refluks pa ne povzroča specifičnih zapletov (13).

GERB lahko povzroča prsno bolečino, ki je ni mogoče razlikovati od ishemične srčne bolečine, še posebej ko se pojavlja samostojno brez pridruženih značilnih simptomov GERB (zgaga in regurgitacije). **Nekardiogeno prsno bolečino** opredelimo kot ponavljajočo se, angini pektoris podobno retrosternalno prsno bolečino, za katero je srčni vzrok izključen. Razširjenost nekardiogene prsne bolečine je okrog 25-odstotna; enako pogosta je pri obeh spolih, vendar ženske pogosteje obiščejo zdravnika. Bolniki z nekardiogeno prsno bolečino so mlajši, uživajo več alkohola, več kadijo in so pogosteje anksiozni kot bolniki z ishemično srčno bolečino (14). Najpogostejši vzrok za nekardiogeno prsno bolečino je prav GERB (50–60 %), drugi ezofagealni vzroki pa so motilitetne motnje požiralnika (15–18 %) in funkcionalna prsna bolečina, domnevno ezofage-

alnega izvora. Pri bolnikih z nekardiogeno prsno bolečino so dokazali, da endoskopske ugotovitve v veliki meri ustrezajo GERB, vendar so nekoliko manj pogoste kot pri bolnikih s simptomi, značilnimi za GERB. Hiatalno kilo so v eni od raziskav našli pri 28,6 % bolnikov z nekardiogeno prsno bolečino, refluksni ezofagitis pri 19,4 %, Barrettov požiralnik pri 4,4 % in refluksno zožitev pri 3,6 % bolnikov (15).

Ko je pri bolnikih s prsno bolečino izključen srčni vzrok zanjo in če ni alarmnih znakov, priporočajo narediti test z ZPČ.

Ekstraesofagealni sindromi

Sindromi, kjer je povezava z GERB dokazana

Kljub temu da so rezultati prvih, metodološko slabo zastavljenih raziskav kazali v prid veliki etiološki povezanosti refluksa s *kroničnim kašljem, laringitisom, astmo* in *erozijami zob*, izsledki zadnjih prospektivnih primerjalnih raziskav tega v celoti ne potrjujejo. Iz zadnjih raziskav lahko zaključimo: 1. da obstaja pomembna povezava med temi sindromi in GERB, 2. da so ekstraesofagealni sindromi redko izolirani, brez pridruženih tipičnih ezofagealnih sindromov, 3. da so ti sindromi ponavadi posledica več dejavnikov in je GERB eden izmed potencialnih dodatnih dejavnikov, ki lahko slabšajo osnovni sindrom, in 4., da so dokazi, ki nakazujejo ugoden vpliv zdravljenja GERB na ekstraesofagealne sindrome, le šibki (1).

Mehanizem, po katerem gastroezofagealni refluks potencialno povzroči refluksni kašelj, laringitis in astmo, vključuje neposredni učinek lokalnega delovanja kisline in posredni mehanizem po refleksni poti.

Povezanost GERB z ekstraesofagealnimi sindromi potrjuje velika populacijska raziskava, v kateri je 79,9 % bolnikov z refluksnim ezofagitisom ali tipičnimi refluksnimi simptomi imelo tudi katerega od ekstraesofagealnih simptomov (16). V evropski raziskavi *Pro GERD*, v katero je bilo vključenih 6215 bolnikov z GERB, jih je kronični kašelj imelo 13 %, laringealne simptome in bolezni 10,4 %, astmo pa 4,8 % (17).

Če bolnik z nepojasnjeno astmo in laringitisom nima tipičnih refluksnih simptomov (zgage in regurgitacije), je verjetnost povezanosti njegove bolezni z GERB majhna. Randomizirana primerjalna raziskava zdravljenja z ZPČ pri 770 ljudeh z astmo je pokazala, da se je z zdravljenjem izboljšalo le stanje tistih, ki so imeli tako nočne respiratorne simptome kot tudi simptome GERB (18).

Izsledki raziskav konservativnega in kirurškega zdravljenja GERB, s katerimi so hoteli dokazati tudi terapevtski učinek zdravljenja sindromov refluksnega kašlja, laringitisa in astme, so neprepričljivi in nekonsistentni. V prospektivni primerjalni raziskavi bolnikov s kroničnim kašljem in patološkim izvidom 24-urne pH-metrije, je bila ozdravitev po dveh tednih zdravljenja z 2-krat 40 mg omeprazola dosežena le pri 35 % (19). Rezultati raziskav pri astmi si nasprotujejo. Metaanaliza osem randomiziranih primerjalnih raziskav je pokazala ublažitev simptomov astme in zmanjšanje uporabe zdravil pri 60 % bolnikov (20). Nasprotno pa Cochranova metaanaliza dvanajst raziskav ni dokazala ublažitve simptomov astme pri bolnikih z GERB po zdravljenju z ZPČ (21).

Sindromi, kjer je povezava z GERB verjetna

Še vedno ni jasno, ali je refluks želodčne vsebine pomemben pri nastanku oziroma napredovanju sinusitisa, idiopatske pljučne fibroze, faringitisa in ponavljajočih se vnetij srednjega ušesa (1).

DIAGNOSTIKA GASTROEZOFAGEALNE REFLUKSNE BOLEZNI

Zelo pomembno sporočilo Montrealske definicije in razdelitve GERB je, da je mogoče pri večini bolnikov diagnozo GERB postaviti klinično že samo na osnovi značilnih, za bolnika motečih refluksnih simptomov. Ta dogovor temelji na ugotovitvah raziskav, da pri več kot 60 % bolnikov z značilnimi refluksnimi simptomi endoskopsko ni mogoče ugotoviti za GERB značilnih sprememb na sluznici požiralnika. Na osnovi jakosti, trajanja in pogostosti simptomov ni mogoče napovedati, kakšna je stopnja okvare požiralnikove sluznice (1).

Test z ZPČ uporabljamo za dokaz povezanosti bolnikovih simptomov z GERB in traja 14 dni s polnim odmerkom ZPČ. Če simptomi izzvenijo, predvidevamo, da so bili posledica gastroezofagealnega refluksa. Uspešnost tega testa je popolnoma primerljiva z uspešnostjo drugih diagnostičnih preiskav, njegova uporaba pa je racionalna zaradi neinvazivnosti in nizke cene. Občutljivost testa je 78,3-odstotna, specifičnost pa 85,7-odstotna. V letos objavljenem poročilu o raziskavi *Diamond*, v kateri so ocenjevali uporabnost tega testa v diagnostiki GERB, sicer piše, da je njegova uporabnost v diagnostiki GERB le omejena. Po 14-dnevnem zdravljenju zesomeprazolom se je stajalo izboljšalo le pri 54 % bolnikov z GERB, diagnosticirani endoskopsko, s pH-metrijo ali z odzivom na zdravljenje z ZPČ (25).

Pri bolnikih, starejših od 50 let, ki imajo dolgotrajno GERB (več kot 10 let) in alarmne znake, empirično zdravljenje z ZPČ pa ne doseže simptomatskega izboljšanja, je treba napraviti endoskopsko preiskavo zgornjih prebavil z morebitnimi biopsijami. Najpogostejša manifestacija okvare požiralnikove sluznice zaradi gastroezofagealnega refluksa je refluksni ezofagitis. Z odvzemom bioptičnih vzorcev med endoskopsko preiskavo je mogoče izključiti tudi zaplete bolezni, predvsem Barrettov požiralnik in adenokarcinom. Kadar odkrijemo Barrettov požiralnik, je potrebna kontrolna endoskopija z biopsijami na 3 leta, pri odkritju displazije nizke stopnje na 6–12 mesecev, pri displaziji visoke stopnje pa na 3 mesece (22).

pH-metrija z uporabo brezžične kapsule ni standardna preiskava za ugotavljanje kislinskega refluksa, ker so refluksne epizode lahko fiziološke, rezultati preiskave pa so tudi sicer slabo ponovljivi. S pH-metrijo je mogoče z veliko verjetnostjo potrditi kislinski refluks, kadar je v spodnjem delu požiralnika v 24 urah pri najmanj 10,5 % meritev pH nižji od 4. S 24-urno pH-metrijo je kislinski refluks žal mogoče potrditi le pri polovici bolnikov s tipičnimi refluksnimi simptomi. Manometrija požiralnika pri 30–50 % bolnikov z GERB ne potrdi znižanja tlaka v spodnjem požiralnikovem sfinktru, zato je uporabna le pred kirurškim zdravljenjem (24).

Bolnike, pri katerih je simptom – nekardiogena prsna bolečina, kašelj, laringitis ali astma – morda povezan z GERB, mora najprej pregledati specialist ustrezne stroke (kardiolog, pulmolog, specialist ORL). Kadar tipičnih refluksnih simptomov (zgage in regurgitacije) nimajo, je verjetnost, da je njihov kašelj, laringitis ali astma povezan z GERB, majhna. Povezanosti teh simptomov z GERB je mogoče dokazati s testom z ZPČ, z endoskopsko preiskavo zgornjih prebavil in s 24-urno pH-metrijo (20). Najboljši dokaz povezanosti je dober klinični odziv na zdravljenje z ZPČ, vendar je le-ta redek. Uspešnost zdravljenja se ocenjuje po 3 mesecih. Svetujejo uporabo velikih odmerkov ZPČ (npr. 40 mg omeprazola). Kadar je GERB manj verjeten razlog bolnikovih težav, je v pomoč 24-urna pH-metrija (23).

ZDRAVLJENJE BOLNIKOV Z GASTROEZOFAGEALNO REFLUKSNO BOLEZNIJO

Glavni cilji zdravljenja bolnikov z GERB so olajšanje simptomov, celjenje ezofagitisa in s tem preprečevanje zapletov bolezni.

Spremembi načina življenja danes sicer pripisujejo manjši pomen v zdravljenju GERB, vendar je še vedno pomembno bolnikom svetovati, naj ne uživajo kofeina (s čajem, kavo in drugimi pijačami, ki vsebujejo kofein), čokolade, mastne hrane, alkohola, sokov citrusov, poprove mete. Svetujemo, naj zmanjšajo telesno težo, da ne nosijo ozkih oblačil in se izogibajo prevelikim obrokom, zaradi katerih bi se zvišal intraabdominalni tlak. Svetujemo, da vsaj 2–3 ure po obroku ne ležijo in da naj imajo glavo med spanjem na višjem vzglavju. Nehajo naj kaditi ali kako drugače uporabljati tobak. Pozorno jih povprašamo, ali uporabljajo zdravila, ki lahko nižajo tlak spodnjega požiralnikovega sfinktra (teofilin, blokatorje kalcijevih kanalov, blokatorje receptorjev beta, nitrate, antiholinergike).

Pomembno je spremljati bolnikovo stanje, preveriti, ali je navade res spremenil, in upoštevati, da so za nekatere spremembe potrebni meseci (zmanjšanje telesne teže).

Zdravila, ki nižajo kislost želodčne kisline

Antacidi nevtralizirajo že izločeno želodčno kislino. Njihov učinek je prehodni in traja 1–3 ure, če je zdravilo zaužito po jedi. Antacidi, ki vsebujejo aluminijev hidroksid, lahko poškodujejo požiralnikovo sluznico, ker vežejo žolčne kisline, in lahko prispevajo k nastanku zapletov GERB. Zaradi možne interakcije z drugimi učinkovinami bolniku priporočamo, da jih zaužije 2 uri prej ali kasneje kot kaka druga zdravila.

Zaviralci receptorjev H2 zavirajo nastajanje kisline. Učinek dosežejo pozneje kot antacidi, vendar traja 6–12 ur. Ne učinkujejo na spodnji požiralnikov sfinkter niti ne na praznjenje želodca oziroma na izločanje sokov pankreasa. Po 14-dnevnem zdravljenju se običajno razvije toleranca (tahifilaksija), ki zmanjša učinkovitost zdravljenja.

Zaviralci protonske črpalke (ZPČ) najučinkoviteje zavirajo nastajanje želodčne kisline in imajo zato vodilno vlogo pri zdravljenju GERB. Pri nas so v uporabi omeprazol, esomeprazol, pantoprazol in lansoprazol. Po učinkovitosti, prenašanju in neželenih učinkih se med seboj ne razlikujejo bistveno. Pri zdravljenju GERB je najpomembnejše zvišati pH v požiralniku nad 4. To je mogoče doseči že z 20 mg ZPČ. Pri enkratnem odmerku 20 mg se pH zviša nad 4 za 10–12 ur, pri enkratnem odmerku 40 mg za 12–14 ur, pri dvakratnem odmerku 20 mg pa za okoli 17 ur.

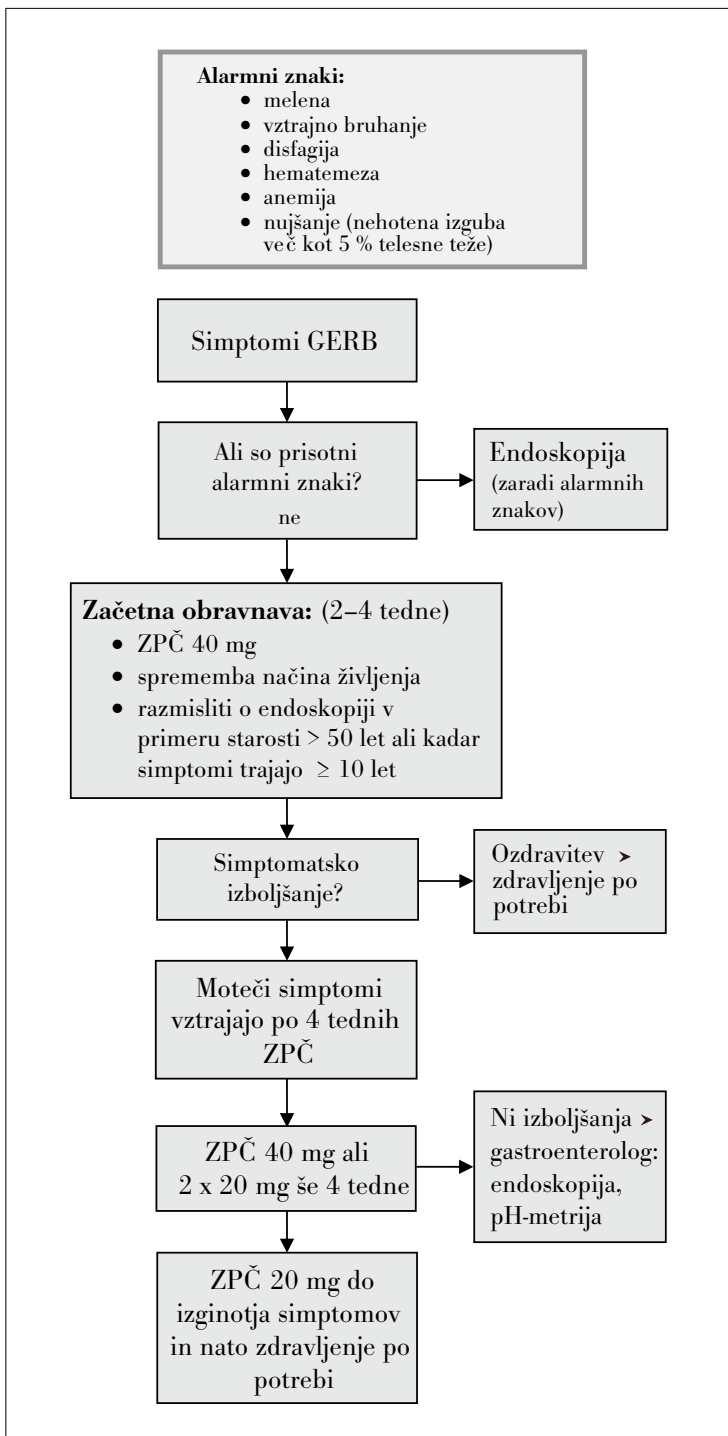
Uspeh zdravljenja z dvojnimi dnevnimi odmerki po 40 mg pri bolnikih z GERB 0, A in B po 8 tednih ni bistveno boljši kot pri zdravljenju z enkratnim odmerkom 20 mg. Če zdravljenje z majhnimi odmerki ZPČ ni učinkovito, je treba pomisliti na druge vzroke za GERB, npr. na duodenogastrični refluks ali preobčutljivost požiralnika na kisli refluks.

Večina bolnikov z motečimi simptomi brez alarmnih znakov ali drugih znakov, ki bi kazali na resno organsko bolezen, nima endoskopsko vidnega refluksnega ezofagitisa. Pri tej skupini bolnikov je najpogostejši vzrok za simptome preobčutljivost požiralnika na kisli refluks; ima jo vsaj polovica teh bolnikov. Pri

njih je bolj učinkovito zdravljenje z dvojnimi odmerki ZPČ. Priporočamo vsaj 4-tedensko zdravljenje s 40 mg ali z 2-krat po 20 mg ZPČ (omeprazol, esomeprazol, pantoprazol) ali 30 mg lansoprazola dnevno. Če se po 2–4 tednih simptomi omilijo, naj nadaljujejo zdravljenje s polovičnim odmerkom vsaj 4 tedne; če se bolezenski simptomi omilijo le delno, naj vsaj 4 tedne oziroma do

izginotja simptomov še naprej jemljejo enak odmerek; če pa zdravljenje kljub dvojnemu odmerku ZPČ ni učinkovito, je bolnika treba napotiti h gastroenterologu.

Bolniki, ki so z zdravljenjem simptome odpravili, naj ne podaljšujejo zdravljenja, ampak naj zdravilo vzamejo, le če je treba.



Slika 2. Predlagani algoritem diagnostične obravnave bolnika z gastroezofagealno reflukšno boleznijo

Bolnikom z nočno obliko GERB priporočamo jemanje ZPČ zvečer. Če imajo simptome tudi čez dan, naj vzamejo 20 mg ZPČ zjutraj in 20 mg zvečer (24). Bolnikom z ekstrezofoagealno obliko GERB pa priporočamo vsaj 3-mesečno zdravljenje z 2-krat po 20 mg ZPČ.

Kirurško in endoskopsko zdravljenje

Neučinkovitost zdravljenja z ZPČ ni indikacija za operacijo ali endoskopski poseg, saj je pri teh bolnikih kirurško zdravljenje slabo učinkovito. Tovrstno zdravljenje tudi ni indicirano pri bolnikih, ki se jim je stanje popravilo s konservativnim zdravljenjem, vendar si ne želijo dolgotrajnega, običajno dosmrtnega jemanja zdravil; bolezen se namreč po kirurškem zdravljenju ponovi. Nissenova ali Belseyeva fundoplikacija in Hillova gastropeksija sta indicirani le pri bolnikih z alkalnim reflukksom in pri bolnikih, ki ZPČ ne prenašajo. Pri bolnikih s hudi displazijo požiralnikove sluznice je indicirano fotodinamsko ali endoskopsko mukozektomijsko zdravljenje (22).

Literatura

1. Vakil N, vanZanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: A global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1900–20.
2. Dent J, El-Sareg HB, Wallander MA, Johansson S. Epidemiology of gastroesophageal reflux disease: A systematic review. *Gut* 2005; 54: 710–7.
3. Kulig M, Nocom N, Vieth M, Leodolter A, Jaspersen D, Labenz J, et al. Risk factors of gastroesophageal reflux disease: Methodology and first epidemiological results of the ProGerd study. *J Clin Epidem* 2004; 57: 580–9.

4. Stanghellini V. Relationship between upper gastrointestinal symptoms and lifestyle, psychosocial factors and comorbidity in the general population: Results from domestic/international gastroenterology surveillance study (DIGEST). *Scand J Gastroenterol Suppl* 1999; 23: 29–37.
5. Gitnick G. Gastroesophageal reflux disease: A clinician's guide. *Professional communications* 2001: 17–35.
6. Wiklund I, Carlsson J, Vakil N. Gastro-esophageal reflux symptoms and well-being in a random sample general population of Swedish community. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 18–28.
7. Eubanks TR, Omelanczuk P, Richards C, Pohl D, Pellegrini CA. Outcomes of laparoscopic antireflux procedures. *Am J Surgery* 2000; 179 (5): 391–5.
8. van Pinxteren B, Numans ME, Bonis PA, Lau J. Short-term treatment with proton pump inhibitors, H₂-receptor antagonists and prokinetics for gastro-oesophageal reflux disease-like symptoms and endoscopy negative reflux disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 4: CD002095.
9. Vakil N, Katz P, Traxler B, Levine D. Resolution of epigastric pain accompanies resolution of heartburn in endoscopy-negative GERD. *Gastroenterology* 2003; 124: A-542.
10. Tack J, Caenepeel P, Arts J, Lee KJ, Sifrim D, Janssens J, et al. Prevalence of acid reflux in functional dyspepsia and its association with symptom profile. *Gut* 2005; 54: 1370–6.
11. Nocon M, Labenz J, Jaspersen D, Leodolter A, Meyer-Sabellek W, Stolte M, et al. Nighttime heartburn in patients with gastroesophageal reflux disease under routine care. *Digestion* 2008; 77: 69–72.
12. Chand N, Johnson DA, Tabangin M, Ware JC. Sleep dysfunction in patients with gastro-oesophageal reflux disease: Prevalence and response to GERD therapy, a pilot study. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20 (9): 969–74.
13. Van Nieuwenhoven MA, Brouns F, Brummer RJ. The effect of physical exercise on parameters of gastrointestinal function. *Neurogastroenterol Mot* 1999; 11: 431–9.
14. Fass R, Navarro-Rodriguez T. Noncardiac chest pain. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42: 636–46.
15. Dickman R, Mattek N, Holub J, Peters D, Fass R. Prevalence of upper gastrointestinal tract findings in patients with noncardiac chest pain versus those with gastroesophageal reflux disease (GERD)-related symptoms: results from national endoscopic database. *Am J Gastroenterol*; 102: 1173–9.
16. Locke GR, Talley NJ, Fett SH, Zinsmeister AR, Melton LJ. Prevalence and clinical spectrum of gastroesophageal reflux: A population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology* 1997; 112 (5): 1448–56.
17. Jaspersen D, Kulig M, Labenz J, Leodolter A, Lind T, Meyer-Sabellek W, et al. Prevalence of extraesophageal manifestations in gastroesophageal reflux disease: an analysis based on Pro GERD Study. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 1155–20.
18. Harding S, Kiljander T, Field S, Stein M, Nelson H, Ekelund J, et al. Efficacy of esomeprazole 40 mg twice daily for 16 weeks in adults with asthma: A randomized placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2005; 128 (Suppl 2): A61.
19. Ours TM, Kavuru MS, Schilz RJ, Richter JE. A prospective evaluation of esophageal testing and double-blind, randomised study of omeprazole in a diagnostic and therapeutic algorithm for chronic cough. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 3131–8.
20. Field SK, Southerland LR. Does medical antireflux treatment improve asthma in asthmatics with gastroesophageal reflux: A critical review of the literature. *Chest* 1998; 87: 872–81.
21. Gibson PG, Henry RL, Coughlan JL. Gastroesophageal reflux treatment for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 1.
22. Yamada T. Reflux esophagitis. In: Yamada T, Hasler WL, Inadomi JM, Anderson MA, Brown RS, editors. *Handbook of gastroenterology*. Lippincott, Williams & Wilkins, 2005: 203–16.
23. Richter JE. Ear, nose and throat and respiratory manifestations of gastro-esophageal reflux disease: An increasing conundrum. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004; 16: 837–45.
24. Labez J, Malfertheiner P. Treatment of uncomplicated reflux disease. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 4291–9.
25. Bytzer P, Jones R, Vakil N, Junghard O, Lind T, Dent J. Evaluation of the proton pump inhibitor (PPI) test for the diagnosis of GERD: Results from the Diamond study. *Gastroenterology* 2008; 134: A100.

Kronični pankreatitis – klasifikacija, diagnostika, endoskopsko, kirurško in podporno zdravljenje

Davorin Dajčman¹

Oddelek za gastroenterologijo in endoskopijo, Univerzitetni klinični center Maribor, Maribor

Ključne besede: kronični pankreatitis, pankreasna bolečina, pankreasna sfinkterotomija, pankreatoduodenektomija

Izveček

Za kronični pankreatitis je značilno napredujoče propadanje trebušne slinavke s posledično okvaro eksokrine in endokrine funkcije organa. V zahodnem svetu je najpogostejši vzrok kroničnega pankreatitisa čezmerno uživanje alkohola. V zadnjih letih je razumevanje vzrokov kroničnega pankreatitisa močno napredovalo, s poudarkom na konceptu nekroze in fibroze, ki sta posledica ponavljajočih se akutnih zagonov nekrotičnega akutnega vnetja. Ključni dejavnik pankreasne fibroze so zvezdaste celice v organu, ki jih spodbujajo toksini akutnega vnetja ali vnetni mediatorji, predvsem citokini. Raziskave o vzrokih kroničnega pankreatitisa zadnjih nekaj let so se usmerile predvsem v odkrivanje genetskih vzrokov bolezni. Mutacije v genih za aktivacijo in deaktivacijo tripsinogena in za transport skozi celično membrano, značilne za cistično fibrozo, so spoznane kot nevarnostni dejavnik v sklopu kroničnega alkoholnega, avtoimunskega, trojskega, hereditarnega in idiopatskega pankreatitisa. Kljub razvoju diagnostičnih, predvsem slikovnih metod kroničnega pankreatitisa do danes nimamo natančnih diagnostičnih, stopenjskih in terapevtskih priporočil. Zdravljenje kroničnega pankreatitisa brez zapletov je običajno konservativno, z namenom odpraviti bolečine in pomanjkljivo prebavo, preprečiti sladkorno bolezen in izboljšati bolnikovo življenje. Endoskopsko zdravljenje, še posebej pa kirurški posegi, so

rezervirani za zdravljenje zapletov, med katere spadajo psevdociste, abscesi in rak trebušne slinavke. V članku ob pregledu aktualne literature predstavljamo sodobna stališča o vzrokih kroničnega pankreatitisa, njegovo klasifikacijo, diagnostiko in zdravljenje.

UVOD

Trebušna slinavka je režnjata prebavna žleza, ki leži retroperitonealno. Dolga je 12–15 cm, tehta pa 50–120 g. Sestavljajo jo glava z uncinatnim procesom, vrat, telo in rep. Glavo obdaja dvanajstnikova medialna stena, rep se končuje pri vranici. Žlezo sestavljata eksokrini in endokrini del. Eksokrini del obsega 85 % žleze. Osnovno morfološko gradbeno enoto, acinus, sestavljata dva funkcijska tipa celic – acinarne in duktalne. Acinarne sestavljajo acinuse, nekaj acinusov pa tvori lobus. Med acinusi leži vezivno tkivo s številnimi kapilarami in živčnimi končiči (1, 2). Pankreasno izvodilo se začne kot odprtina med acinarnimi celicami (duktulus), ki se zlivajo v večje interlobularne vode, ti pa v glavni pankreasni vod. Glavni pankreasni vod se zлива v dvanajstnik skozi njegovo medialno steno, navadno skupaj z žolčem skozi Vaterjevo papilo. Med acinusi se nahajajo Langerhansovi otočki. Sestavljajo jih endokrine celice alfa, ki izločajo glukagon, celice beta, ki izločajo insulin, celice delta, ki izločajo somatostatin, celice PP, ki izločajo pankreasni polipeptid (PP), in celice,

¹ Asist. Davorin Dajčman, dr. med.

Oddelek za gastroenterologijo in endoskopijo
Interna klinika, Univerzitetni klinični center Maribor
Ljubljanska 5, 2000 Maribor

ki izločajo vazoaktivni intestinalni polipeptid (VIP). Acinarne celice izločajo prebavne encime v raztopini, ki je podobna plazmi. Sintetizirajo tudi tripsinski inhibitor (SPINK 1 – serinski proteazni inhibitor Kazal tip 1, ki inaktivira intracelularni tripsin (1–4). Acinarne celice vsebujejo številna zimogena zrnca, v katerih so uskladiščeni neaktivni proencimi. Na bazalni membrani acinarnih celic so receptorji za endokrine, parakrine in živčne transmitorje. Duktularne celice izločajo velike količine tekočine z visoko koncentracijo natrijevega bikarbonata. Ko se obe tekočini pomešata, nastane z encimi bogat alkalen pankreasni sok, ki se izloča v dvanajstnik in deluje na himus.

Eksokrina sekrecija trebušne slinavke ima dve poglavni nalogi: prebavo hrane v dvanajstniku in nevtralizacijo kislega himusa, ki prihaja iz želodca. Glavna naloga endokrine funkcije trebušne slinavke je uravnavanje ravni glukoze v krvi (1–6).

DEFINICIJA

Kronični pankreatitis je kronično vnetje trebušne slinavke, ki ga označuje napredujoči propad žleznega parenhima in fibroza z izgubo eksokrine in endokrine funkcije žleze ter spremembe pankreasnih izvodil z dilatacijami in pankreatoliti. Lahko nastopa v obliki epizod akutnega vnetja poprej poškodovane trebušne slinavke ali v kronični obliki s kronično bolečino ali malabsorpcijo. Za kronični pankreatitis so značilni trije poglavni simptomi: kronična bolečina, eksokrina insuficienca pankreasa s steatorejo in endokrina insuficienca s sekundarno sladkorno boleznijo (1–6).

POGOSTOST

Natančna prevalenca bolezni ni znana. Ker je poglavni vzrok kroničnega pankreatitisa v Evropi in ZDA alkoholizem, je prevalenca bolezni odvisna od stopnje alkoholizma v posamezni deželi in je njena epidemiološka slika zelo podobna prevalenci alkoholne jetrne ciroze. V ZDA je letno hospitaliziranih med 6 in 21 bolnikov na 100.000 prebivalcev. Moški zbolevalo trikrat pogosteje kot ženske. Bolezen je tudi pogostejša pri črncih. V zahodni Evropi ocenjujejo, da incidenca

bolezni narašča, natančne incidence pa ni uspelo določiti tudi nedavni evropski epidemiološki študiji ni (1, 2). Razlike med državami so velike: v Švici je incidenca 1,6, na Finskem pa 23 na 100.000 prebivalcev (3). Podatkov za Slovenijo ni, vendar je v Sloveniji poraba alkohola na prebivalca velika; zato lahko sklepamo, da je kronični pankreatitis pri nas pogostejši kot v drugih evropskih državah (7–9). V tropskih predelih Indije, Afrike in Indonezije je najpogostejši tropski pankreatitis. Zbolevajo pretežno mlajši. Pri otrocih in mladih odraslih je najpogostejši vzrok kroničnega pankreatitisa cistična fibroza. Incidenca med belci je 1 na 3000 živorojenih otrok, 3 % ljudi pa so asimptomatski nosilci mutacije (1–4).

RAZDELITEV

Klasifikacija kroničnega pankreatitisa je predmet številnih raziskav, saj so številne klasifikacije, ki smo jih uporabljali doslej, postale neustrezne. Razdelitev kroničnega pankreatitisa prikazuje tabela 1.

Novosti v klasifikaciji je povzročilo odkritje genov, povezanih s kroničnim pankreatitisom, in razumevanje njihovega delovanja, ki je doslej zelo različne skupine pankreatitsov povežalo v eno skupino (2, 5, 6–9). Danes najbolj uporabljena klasifikacija je verjetno TIGAR-O. Ime je sestavljanica prvih črk posameznih skupin in temelji na razvrstitvi vzrokov, genetskih mutacij, ne upošteva pa morfoloških sprememb na pankreasu, ki so bile podlaga prejšnjim klasifikacijam. Zato tudi ta klasifikacija ni popolna (1, 2). Klasifikacijo TIGAR-O prikazuje tabela 2.

PATOFIZIOLOGIJA

Najpogostejši vzrok kroničnega pankreatitisa je pri odraslih čezmerno uživanje alkohola, pri otrocih pa cistična fibroza. Alkoholni pankreatitis dobi le 5 % alkoholikov. Za nastanek kroničnega pankreatitisa je potrebno uživanje 150 g čistega alkohola dnevno 10–15 let (1–5). Čeprav je alkohol največji krivec za kronični pankreatitis, pa mehanizem, po katerem povzroči bolezen, še vedno ni razjasnjen. Klasična teorija, ki povezuje alkohol s kroničnim pankreatitisom,

Tabela 1. Razdelitev kroničnega pankreatitisa

Alkoholni
Tropski
Genetski
<ul style="list-style-type: none"> • hereditarni • cistična fibroza • drugi
Presnovni
<ul style="list-style-type: none"> • hiperkalcemija • hipertrigliceridemija
Obstruktivni
Benigna obstrukcija pankreasnega voda
<ul style="list-style-type: none"> • strikture po poškodbah • strikture po nekrozantnem pankreatitisu • stenoza Oddijevega sfinktra • <i>pancreas divisum</i> • disfunkcija Oddijevega sfinktra
Maligna obstrukcija
<ul style="list-style-type: none"> • pankreasni, periampularni, duodenalni karcinom
Avtoimunski
<ul style="list-style-type: none"> • izolirani • v sklopu drugih avtoimunskih bolezni - Sjögrenov sindrom, PSC, PBC
Idiopatski
<ul style="list-style-type: none"> • juvenilni • senilni
Asimptomatska pankreasna fibroza
Starostni

Legenda: PSC – primarni sklerozantni holangitis;
PBC – primarna biliarna ciroza;
IBD – vnetna črevesna bolezen

je mehanistična in le razloži, po kakšnem mehanizmu alkohol začne okvaro. Posledica škodljivega delovanja alkohola na pankreas je hipersekrecija pankreasnih encimov (beljakovin) iz acinarnih celic, ki jim ne sledi zvečana sekrecija tekočine in bikarbonatov. Zato je pankreasni sok močno viskozen. V gostem pankreasnem soku se proteini obarjajo, nastajajo beljakovinski čepki, ki zamašijo interlobularne in intralobularne vode. Poleg pankreasnih encimov vsebujejo čepki še glikoproteine in kisle mukopolisaharide, pozneje se obori še kalcijev karbonat in nastanejo intraduktalni kamni. Ker beljakovinski čepki zamašijo izvodila, se zviša pritisk v pankreasnem vodu, zato distalno od njih ležeče acinusne celice

Tabela 2. Klasifikacija kroničnega pankreatitisa TIGAR-O

Toksično-presnovni
<ul style="list-style-type: none"> • alkohol • kajenje • hiperkalcemija • hiperlipemija • kronična ledvična odpoved • zdravila (abuzus fenacetina) • strupi (spojine organotinov)
Idiopatski kronični pankreatitis (ICP)
<ul style="list-style-type: none"> • zgodnji začetek (juvenilni) • pozni začetek (senilni) • tropski • drugi
Genetski
<ul style="list-style-type: none"> • avtosomsko dominantni: kationski tripsinogeni gen (mutacije kodona 22 in 129) • avtosomsko recesivni/prikrojevalni geni: mutacije CFTR, SPINK1, kationski tripsinski gen (mutacije kodonov 12, 22, 23)
Avtoimunski
<ul style="list-style-type: none"> • izolirani avtoimunski pankreatitis • sindromatični avtoimunski pankreatitis (Sjögrenov sindrom, PBC, IBD)
Rekurentni in hudi akutni pankreatitis
<ul style="list-style-type: none"> • postnekrotični (hudi akutni pankreatitis) • rekurentni akutni pankreatitis <ul style="list-style-type: none"> • žilne bolezni/ishemični • radiacijska poškodba
Obstruktivni
<ul style="list-style-type: none"> • <i>pancreas divisum</i> • motnje Oddijevega sfinktra • obstrukcija vodov (npr. tumorji) • periampularna cista duodenalne stene • posttravmatične brazgotine pankreasnega voda

atrofirajo ali nekrotizirajo, na njihovem mestu se pojavijo vnetnice in razraščati se začne vezivno tkivo (1–6). Pomembno vlogo pri tvorbi pankreasnih kamnov pri alkoholnem pankreatitisu imata litostatin (PSP – *pancreatic stone protein*) in GP-2 – analog urumodulina. Obe spojini preprečujeta obarjanje kalcijevega karbonata. Ker so kamni pogosti tudi pri drugih vrstah kroničnega pankreatitisa, je verjetno pomanjkanje obeh beljakovin bolj splošen pojav pri bolnikih s kroničnim pankreatitisom in ni vezano samo na alkohol. Druga hipoteza predvideva ključno

vlogo kisikovih prostih radikalov in acetaldehida. Mehanizem alkoholne okvare pankreasa naj bi bil podoben mehanizmu alkoholne jetrne okvare (1, 4, 10). V nastanek fibroze pa so menda, podobno kot v jetrih, vpletene zvezdaste celice pankreasa, ki jih aktivirata alkohol in njegov metabolit acetaldehid. Alkohol, tudi v manjših količinah, je poglavitni sprožilec napadov pankreatitisa pri hereditarnem pankreatitisu in cistični fibrozi (1–4). Tropski pankreatitis je bolezen neznanega vzroka, za katero bolniki zbolijo že v rani mladosti (mutacija v genu SPINK1). Hereditarni pankreatitis je avtosomsko dominantno dedna bolezen z 80-odstotno penetranco in je vezana na mutacijo v genu kationskega tripsinogena (PRSS1). Kronični pankreatitis pri cistični fibrozi lahko nastane kot posledica zoženja ali zapore pankreasnega voda, ki ga lahko povzročijo vgrajene napake, brazgotine in strikture po vnetju, poškodbah ali tumorjih (1, 2, 4–6). Hipertrigliceridemija lahko po več zaporednih napadih akutnega pankreatitisa povzroči kroničnega. Hiperlipemični pankreatitis je pogosto povezan z genskimi mutacijami v lipoproteinski lipazi. Avtoimunski pankreatitis je redka oblika pankreatitisa. Sprožilni antigen ni znan. Lahko pa se pojavi kot samostojna bolezen ali v sklopu drugih avtoimunskih bolezni. Pri 20–30 % bolnikov pa vzrok ni znan – imajo idiopatski pankreatitis (1, 8). Pri večini bolnikov z juvenilno obliko idiopatskega pankreatitisa so ugotovili genske mutacije v genih, ki kodirajo za SPINK1, PRSS1 in CFTR (1–5).

KLINIČNA SLIKA

Kronični pankreatitis lahko poteka v obliki ponavljajočih se akutnih zagonov ali pa s stalno bolečino, z malabsorpcijo zaradi eksokrine insuficience žleze, sladkorno boleznijo zaradi endokrine insuficience žleze, lahko pa tudi s simptomi obstrukcije žolčevoda, dvanajstnika ali velikih žil (portalne ali lienalne vene). Poglavitna značilnost bolezni je predvsem huda bolečina, ki se lahko v začetku bolezni pojavlja v ponavljajočih se akutnih napadih (akutni rekurentni pankreatitis) ali kot trajna bolečina v žlički, ki naredi bolnika odvisnega od protibolečinskih zdravil. Bolečina se zveča po hranjenju in je navadno

locirana v epigastriju, pod levim rebrnim lokom in se širi v hrbet. Včasih jo spremljata slabost in bruhanje. Ker vse težave povzroči hrana, se bolniki bojijo jesti (sitofagija) in hujšajo. Ko bolezen napreduje, lahko bolečina poneha (izgoretje žleze), vendar je v tem času že velika večina bolnikov odvisna od zdravil. Le majhen del bolnikov (5–10 %) nima bolečin in diagnozo postavimo, šele ko se pokažejo klinični znaki malabsorpcije zaradi eksokrine insuficience žleze ali sladkorna bolezen zaradi endokrine odpovedi (1–9). Akutni zagoni potekajo podobno kot akutni pankreatitis, zato je včasih težko razlikovati akutni pankreatitis od akutnega zagona kroničnega vnetja. Ne glede na vrsto pankreatitisa pa napad pogosto sproži pitje alkohola ali uživanje mastne hrane. To je posebej izrazito pri alkoholnem in hiperlipemičnem pankreatitisu. Najpogosteje se napad pojavi tri dni po pitju večjih količin alkohola, pri nekaterih bolnikih pa tudi v obdobjih abstinence. Bolečina nastopa v intervalih, ki trajajo nekaj dni, tednov ali mesecev in potem preneha brez jasnega vzroka. Tako intervali brez bolečin kot intervali z bolečino so nepredvidljivi in neenakomerni, zato je vodenje bolnika s kroničnim pankreatitisom individualno (2, 4, 5–7). Bolečina pri kroničnem pankreatitisu lahko povzroči nateg stene pankreasnega voda zaradi intraduktalne hipertenzije, ki je posledica zapore pankreasnega voda in ohranjene sekretorne aktivnosti žleze. S tem lahko razložimo nastanek bolečine le pri obstruktivnem pankreatitisu. Druga teorija pa govori o draženju pankreasnih senzoričnih poti s posredniki vnetja.

Drugi najpogostejši simptom kroničnega pankreatitisa je steatoreja. Je posledica slabe prebave maščob zaradi pomanjkljivega delovanja pankreasne lipaze (10). Steatoreja se pojavi, šele ko aktivnost pankreasne lipaze pade pod 10 % normalne in propade že 85–90 % parenhima. Ker se pri insuficienci žleze zmanjša tudi sekrecija bikarbonata, je pankreasni sok manj alkalen. Zato pade pH v dvanajstniku, kjer se fiziološko, v odvisnosti od pH, aktivira lipaza. Pade pH v dvanajstniku preprečuje aktivacijo že tako majhne količine izločene lipaze. To še zveča steatorejo. Steatorejo spremljajo driske, meteorizem in hujšanje (2, 4).

Najpogostejša posledica kroničnega pankreatitisa je pankreatolitiaz. Kamni nastajajo v izvodilu in preprečujejo odtok pankreasnih sokov. Kamni so najpogostejši pri alkoholnem pankreatitisu, so pa tudi pri juvenilni obliki hereditarnega pankreatitisa, tropski obliki in pri idiopatskem pankreatitisu (1–4). Hereditarni in avtoimunski pankreatitis potekata s ponavljajočimi se napadi pankreatitisa, ki se začnejo že v otroštvu in se nadaljujejo v odrasli dobi. Simptomi so podobni kot pri drugih oblikah kroničnega pankreatitisa. Nanj posumimo, če se napadi začnejo v mladosti in je družinska anamneza pozitivna. Po 8–10 letih se lahko razvija sladkorna bolezen in malabsorpcija s steatorejo (7–9). Tropski pankreatitis se začne v mladosti v obliki napadov. Že pri mladih odraslih nastaneta pankreasna insuficienca in sladkorna bolezen. Pogoste so kalcinacije v pankreasu. Idiopatski pankreatitis je kronični pankreatitis, ki se pojavlja v dveh starostnih skupinah: v mladosti (zgodnja ali juvenilna) in v starosti (kasna ali senilna oblika). Bolezni se med seboj močno razlikujeta. Juvenilna oblika poteka klinično v obliki ponavljajočih se akutnih napadov, v poznejši fazi pa povzroči dilatacijo voda s konkrementi, eksokrino odpoved žleze in sladkorno bolezen. Kasna (senilna) oblika poteka klinično nemo in se pokaže šele kasneje z atrofijo žleze, dilatacijo vodov in eksokrino odpovedjo žleze (1, 3–6).

DIAGNOSTIKA

Na kronični pankreatitis je treba pomisliti pri vsakem bolniku, ki ima nerazloženo bolečino v trebuhu. Zelo malo bolnikov ima klasičen trias bolečine, steatoreje in sladkorne bolezni. Pri telesnem pregledu navadno ne najdemo posebnosti. Kadar je psevdocista velika, jo lahko otipamo v epigastriju ali pod levim rebrnim lokom kot nejasno omejeno, včasih tudi občutljivo rezistenco. Izvidi laboratorijskih preiskav so navadno normalni, vključno s serumsko amilazo ali lipazo. Pri 20 % bolnikov, ki imajo še dovolj delujočega parenhima, ki tvori encime, se ravni encima malo zvišata ob akutni eksacerbaciji bolezni. Število levkocitov in elektroliti v serumu so običajno normalni. Kadar pa bolniki hudo bruhamo in ne uživajo dovolj tekočin, lahko nastanejo elektro-

litske motnje in znaki dehidracije. Ob pritisku zvečane glave pankreasa na intrapankreasni del žolčnega izvodila lahko najdemo zvišanje vrednosti holestatičnih encimov in direktnega bilirubina (1–6). Pri avtoimunskem pankreatitisu so zvišane vrednosti gama globulinov in IgG, najti pa je mogoče tudi protitelesa, značilna za spremljajoče avtoimunske bolezni (7, 8). V diagnostiki kroničnega pankreatitisa uporabljamo preiskave, ki ocenjujejo morfološke spremembe žleze, in preiskave, ki ocenjujejo funkcijske spremembe pankreasne sekrecije ter določijo stopnjo eksokrine insuficience. Preiskave za oceno morfoloških sprememb obsegajo pregledno rentgensko slikanje trebuha, ultrazvočni pregled (UZ), računalniško tomografijo (CT) ali magnetnoresonančni pregled (MR), kombinirano s kontrastnim prikazom žolčnih in pankreasnih izvodil oziroma magnetnoresonančno holangiopankreatografijo (MRCP), endoskopsko retrogradno holangiopankreatografijo (ERCP) in endoskopsko ultrazvočno preiskavo (EUZ) ter novejša metode optične ali elektronske endoskopske pankreatoskopije (PEPS) (3, 6, 11). Pregledna rentgenska slika trebuha, ki jo napravimo v AP- in stranski projekciji, lahko pokaže kalcinacije v pankreasu; vidne so kar pri tretjini bolnikov s kroničnim pankreatitisom. Ker je kronični pankreatitis dinamična bolezen, se ta izvid lahko spremeni – kamni lahko nastajajo in izginjajo (3, 5, 6). Ultrazvočna preiskava pri bolniku s kroničnim pankreatitisom lahko pokaže samo spremenjeno odbojnost pankreasnega tkiva, zvečanje žleze, pa tudi spremenjeno širino vodov, kalcinacije v žlezi ali psevdociste. UZ preiskavo pogosto moti zrak v votlih organih prebavil, ki ležijo med trebušno slinavko in ultrazvočno sondo. Kadar nam UZ preiskava ne da dovolj podatkov, uporabimo še CT. CT trebuha pokaže zvečanje in obliko žleze, kalcinacije in njihovo lego, dilatacijo pankreasnega ali žolčnega voda in psevdocisto (6). EUZ preiskava ugotovi parenhimske spremembe, kamne ali beljakovinske čepke v vodih ali male psevdociste (11, 12). MRCP prikaže anatomsko strukturo žolčnih in pankreasnih izvodil in strukturo žleze. MRCP se počasi uveljavlja kot poglobljena diagnostična preiskava pri kroničnem pankreatitisu. Prikaz je podoben slikanju z ERCP in nima zapletov. ERCP je brez dvoma najboljša preiskava za diagnostiko zgodnjih in poznih sprememb kroničnega pankreatitisa (11–14). Z njo ugo-

tovimu stopnjo in lokacijo sprememb pankreasnih vodov, omogoča pa tudi posege. Optično in elektronsko pankreatoskopijo (PEPS) opravljamo z drobnim pankreatoskopom, ki ga potisnemo v pankreasni vod skozi intervencijski kanal operacijskega duodenoskopa, a v Sloveniji ni rutinska. Osnova vseh funkcijskih preiskav je bodisi neposredno merjenje pankreasne eksokrine sekrecije ali posredno merjenje posledic pomanjkanja pankreasnih encimov. Z direktnimi testi merimo izločanje bikarbonata in pankreasnih encimov ter ugotavljamo sestavo pankreasnega soka (agresivni testi). Za izvedbo testa moramo uvesti sondo v dvanajstnik, lego sonde pa preveriti z rentgenskim slikanjem (1, 3, 5, 6). Tudi tega testa v Sloveniji ne delamo rutinsko. Indirektni pankreasni funkcijski testi so neagresivni in jih pogosteje uporabljamo v klinični praksi. Temeljijo na pretvorbi z izotopom ali barvilom označene kemične spojine, ki v dvanajstniku zapade encimski digestiji z enim od pankreasnih encimov. Kadar je delovanje encimov normalno, lahko odcepljeni del molekule, označen bodisi z barvilom bodisi z izotopom, izmerimo v seču, v blatu ali v izdihanem zraku. Kadar je delovanje encimov zmanjšano, je namerjena koncentracija nižja, lahko pa celo nična. Tretji način je meritev pankreasnih encimov (elastaze ali himotripsina) v blatu ali določanje z barvanjem stolice s sudanskim barvilom. Teste delamo takrat, ko klinična slika pankreasne insuficience ni polno izražena ali v diagnostiki malabsorpcijskih sindromov (1–6, 11–16). V nadaljevanju je prikazana stopenjska diagnostika kroničnega pankreatitisa

Telesni pregled

- navadno ne najdemo posebnosti,
- lahko otipamo večjo psevdocisto v epigastriju ali pod levim rebrnim lokom.

Laboratorijske preiskave

- vrednosti serumske amilaze in lipaze sta običajno normalni ali blago zvečani,
- število levkocitov, vrednosti C-reaktivnega proteina in elektrolitov v serumu so običajno normalni,
- elektrolitske motnje so le pri hudem bruhanju in dehidraciji,
- porast vrednosti imunoglobulinov G (IgG) in specifičnih protiteles pri avtoimunskem pankreatitisu.

Rentgenska slika trebuha

- sprednja in stranska projekcija,
- vidne so kalcinacije – kamni v izvodilih, ki pa lahko izginejo in se spet pojavijo.

Ultrazvočna preiskava

- pokaže le zvečanje žleze, spremembe v širini vodov, kalcinacije ali psevdociste,
- če UZ preiskava ne da dovolj podatkov, je umestna CT.

Računalniška tomografija trebuha

- pokaže zvečanje organa, dilatacijo vodov in psevdocisto (natančneje kot UZ preiskava).

Endoskopska ultrazvočna preiskava

- je uporabna za ugotavljanje sprememb v parenhimu, za oceno poteka in videza vodov, za prikaz kamnov v Wirsungovem vodu in za zgodnje odkrivanje tumorjev trebušne slinavke.

Magnetnoresonančna holangiopankreatografija

- za prikaz strukture pankreasnih in žolčnih izvodil,
- za prikaz žlezne strukture,
- postaja glavna preiskava v diagnostiki kroničnega pankreatitisa.

Endoskopska retrogradna holangiopankreatografija

- je najboljša preiskava za diagnostiko sprememb pri kroničnem pankreatitisu,
- ima 90–95-odstotno % specifičnost in občutljivost.

Optična in elektronska pankreatoskopija

- droben pankreatoskop potisnemo v pankreasni vod skozi intervencijski kanal duodenoskopa,
- pankreatoskopi s premerom 3,3–5 mm omogočajo tudi biopsijo.

Funkcijske preiskave

- DIREKTNI TESTI (agresivni): merimo izločanje bikarbonata in sestavo pankreasnega soka po spodbudvi pankreasa in vstavitvi sukcijske nazogastrične sonde v dvanajstnik (v Sloveniji niso rutinski)

- **INDIREKTNI FUNKCIJSKI TEST** (neagresivni):
 - zaužitje biokemično označenih živil, ki se v dvanajstniku razgradijo s pankreasnimi encimi in merjenje ostankov encimske razgradnje v blatu (ob zmanjšanem delovanju encimov je količino označenih snovi manjša),
 - določanje steatoreje z barvanjem blata s Sudanskim barvilom.

ZDRAVLJENJE

Cilji so: odprava bolečine, preprečevanje in lajšanje lokalnih zapletov, zmanjševanje eksokrine in endokrine insuficience. Ker je večina bolnikov alkoholikov, je prvi in osnovni ukrep absolutna abstinenca. Zdravljenje bolečine je pri bolnikih s kroničnim pankreatitisom zelo zapleteno in individualno, vedno pa nujno potrebno (1, 4–6). Zdravimo z endoskopskimi ali kirurškimi posegi (kadar je vzrok bolečine mehanski – pritisk psevdociste, stenoza ali intraduktalna litiaza), z analgetiki ali s pankreasnimi encimi (5, 11–18). Za zmanjševanje in odpravo bolečine, za katero ni mehanskega vzroka, uporabljamo zdravila ali injekcije v celiakalni ganglij. Vedno začnemo zdraviti z analgetikom acetaminofenom, ki ga po potrebi kombiniramo z nesteroidnimi antirevmatikami. Kadar to ni uspešno, preidemo na drugo stopnjo zdravljenja bolečine z uporabo tramadola ali opiatov, ki jih kombiniramo z antidepresivi. Če bolečine vztrajajo, se odločimo za poskus injekcije steroidov ali kratkodelujočih analgetikov v celiakalni ganglij (10). Velike psevdociste lahko izpraznimo z ultrazvočno vodeno punkcijo, ponovno polnjenje pa preprečimo z vbizganjem sklerozačijskega sredstva, ki zlepi stene psevdociste. Psevdocisto lahko izpraznimo z enkratno punkcijo, s ponovnimi punkcijami ali pa vanjo za nekaj dni vstavimo drenažni kateter. Kadar zdravljenje ni uspešno, lahko poskusimo gastroskopsko cistopankreatostomijo, v izjemno redkih primerih pa se odločimo za operacijo. Kadar je vzrok bolečinam zapora Wirsungovega voda zaradi zožitve ali kamnov (pankreatolitov), poskušamo vzpostaviti pretok z endoskopskimi posegi – vstavitvijo opornice v pankreasni vod – in odstranitvijo pankreatolitov. Poseg vedno kombiniramo s pankreasno sfinkterotomijo. Če ta poseg ni uspešen, se odločimo za operacijo – pankreatikoje-

junostomijo. Poseg je uspešen, ko je pankreasni vod širši od 6 mm. Ker duktalno hipertenzijo in bolečino zveča izločanje pankreasnega soka, z zdravili zaviramo pankreasno sekrecijo. To lahko dosežemo z nadomeščanjem pankreasnih encimov, s somatostatinom in z inhibitorji želodčne sekrecije (11–19). Antisekretorna zdravila oziroma inhibitorji protonske črpalke zvišajo pH v dvanajstniku in zavrejo sproščanje holecistokinina ter tako posredno znižajo pankreasno sekrecijo. Eksokrino pankreasno popuščanje zdravimo z nadomeščanjem pankreasnih encimov. Cilji tega zdravljenja so zmanjšanje driske in steatoreje, zvečanje telesne mase in izboljšanje bolnikovega počutja. Osrednjega pomena je količina lipaze v zdravilu. Začetni odmerek lipaze mora biti vsaj 30.000 IE, pogosto pa več kot 75.000 IE. Zdravilo mora bolnik zaužiti tik pred vsakim obrokom. Ob zadostnem nadomeščanju encimov se bolnikovo stanje popravi. Zdravljenje je uspešno, če se zmanjša število bolnikovih stolic, zgosti blato in telesna masa pa se zveča (5).

ZAPLETI KRONIČNEGA PANKREATITISA

Pri približno polovici bolnikov se pojavijo zapleti, ki so podobni kot pri akutnem pankreatitisu. Najpogostejši je psevdocista, in to kar pri četrtini bolnikov. Lahko je asimptomatična ali pa povzroča težave zaradi pritiska na sosednje organe: zaporo dvanajstnika z bruhanjem, stenozo holedohusa z zlatenico, trombozo vranične vene s posledično portalno hipertenzijo in krvavitvami iz želodčnih varic. Psevdocista se lahko okuži. Neredki zapleti psevdociste so perforacija s tvorbo fistule v tanko črevo ali v prosto trebušno votlino z nastankom pankreatogenega ascitesa. Zaradi erozije velikih arterij lahko nastaneta obsežna krvavitev in šok. Približno 40 % psevdocist v 6 tednih spontano izgine, preostale pa potrebujejo ukrepanje, ki je enako kot pri psevdocisti akutnega pankreatitisa (13–22).

Psevdocista pankreasa

- najpogostejši zaplet,
- nastane pri 20–40 % bolnikov s kroničnim pankreatitisom,
- lahko je asimptomatska,

- simptomi so posledica pritiska na sosednje organe:
 - zožitev ali popolna zapora dvanajstnika z bruhanjem,
 - zapora žolčevoda z zlatenico,
 - tromboza lienalne vene s portalno hipertenzijo in krvavitvami iz želodčnih varic;
- lahko se okuži; nastane perforacija v tanko črevo ali v trebušno votlino (nastane pankreatogeni ascites),
- v 40 % spontano izgine, ostale – vendar le simptomatske – je treba zdraviti (nastanek ciste sam po sebi še ni indikacija za zdravljenje),
- med simptome psevdociste, ki zahtevajo drenažo, spadajo bolečine v trebuhu, stenoza dvanajstnika, zgodnja sitost oziroma neješčnost, hujšanje ali zlatenica; drenažo lahko opravimo pod ultrazvočnim nadzorom, pod nadzorom linearnega EUZ ali – v skrajnih primerih rezistentnih psevdocist – tudi kirurško.

Pogost zaplet kroničnega pankreatitisa je tudi **zaporna zlatenica**, ki je posledica zožitve intrapankreasnega dela skupnega žolčnega voda. Nastane pri 2,7–45,6 % bolnikov s kroničnim pankreatitisom. Vzrok za njen nastanek je lahko tudi edem glave pankreasa ob akutni eksacerbaciji pankreatitisa, fibroza ob kroničnem pankreatitisu ali pa že omejeni pritisk psevdociste. Fibrozne strikture so posledica vnetja, brazgotinjenja organa in nastankov pankreasnih kamnov. Zaradi nevarnosti jetrne okvare je treba pri bolnikih s klinično manifestno holestazo in zlatenico vzpostaviti normalen odtok žolča. Še zmeraj je zlati standard kirurški obvod (*by-pass*), alternativne endoskopske metode pa obsegajo endoskopsko sfinkterotomijo z balonsko dilatacijo ali vstavitvijo plastične endoproteze (stenta) (13–16, 20–25). Endoskopske tehnike pridejo v poštev pri bolnikih s holangitisom v predoperacijskem obdobju ali pri bolnikih, kjer bi bil kirurški poseg v splošni anesteziji hudo tvegan. V novejšem času se uporabljajo tudi samoraztezne kovinske endoproteze, medtem ko nekateri endoskopisti priporočajo kombinacijo: balonsko dilatacijo in vstavev plastične endoproteze takoj po njej, torej v enem posegu (17, 20, 21).

V pankreasnem glavnem izvodilu lahko nastanejo **kamni**, ki okvarjajo predvsem eksokrino funkcijo organa. Simptomatske kamne zdravimo endoskopsko s pankreasno sfinkterotomijo in ekstrakcijo ali pa z zunajtelesnim drobljenjem kamnov. V zadnjem času nekateri preskušajo pankreasno litotripsijo pod pankreatoskopskim nadzorom. Odstranitev kamnov pri bolnikih s kroničnim pankreatitisom izboljša eksokrino funkcijo v več kot 50 % primerov. Zaradi ponavljajočega se vnetja, kamnov ali fibroze organa se lahko pojavijo tudi fibrozne strikture znotraj trebušne slinavke. Razvoje insuficience pankreasa zaradi stenoze Wirsungovega voda, ki je posledica striktur, zahteva endoskopsko zdravljenje s pankreasno sfinkterotomijo in vstavitvijo pankreasne plastične endoproteze (stenta). Poseg lahko spremljajo številni zapleti: bolečina, pankreatitis, dislokacija stenta, okluzija stenta, okužba organa, duodenalne erozije ali perforacija ter krvavitve (najpogosteje po pankreasni sfinkterotomiji) (12–21).

Malabsorpcija kobalamina (vitamina B12) se pojavi pri 40 % pacientov z alkoholnim kroničnim pankreatitisom in skoraj pri vseh s cistično fibrozo. Pomanjkanje nadomestimo z administracijo pankreasnih encimov. Med redkejše zaplete sodijo **tromboza lienalne vene** in **anevrizma** ali **psevdoanevrizma lienalne arterije**, ki jo spremlja nastanek segmentne portalne hipertenzije z varicami v želodcu ali v požiralniku (1–4).

Kronični pankreatitis spada med nevarnostne dejavnike za nastanek raka trebušne slinavke. Najprimernejša presejalna testa za zgodnje odkrivanje tumorjev v organu sta radialni EUZ in njegov naslednik, linearni EUZ z možnostjo tankoigelne biopsije sprememb v trebušni slinavki (18, 19). Vlogo endoskopskih metod pri kroničnem pankreatitisu prikazuje tabela 3.

PROGNOZA

V 20–25 letih po postavitvi diagnoze umre polovica bolnikov s kroničnim pankreatitisom. Pri 20 % bolnikov je smrt posledica zapleta recidivnega pankreatitisa.

Tabela 3. Vloga endoskopskih metod pri kroničnem pankreatitisu

Diagnostična endoskopska retrogradna holangiopankreatografija (ERCP)
<ul style="list-style-type: none"> • biopsija ampularnega predela • ciloška aspiracija • pankreatoskopija • manometrija pankreasnega sfinktra
Zdravljenje težav zaradi stanja pancreas divisum
Dilatacija in stentiranje (vstavitev endoproteze) pri benignih in malignih stenozah Wirsungovega izvodila
Drobljenje kamnov v Wirsungovem vodu in stentiranje fistul
Stentiranje in drenaža žolča pri stenozah skupnega žolčnega voda zaradi bolezni trebušne slinavke
Endoskopsko dreniranje pankreasnih psevdocist
Endoskopska ultrazvočna preiskava
<ul style="list-style-type: none"> • odkrivanje ampularnih in pankreasnih tumorjev • diagnostika in aspiracija pankreasnih psevdocist • blokada celiakalnega ganglija ob hudih bolečinah zaradi kroničnega pankreatitisa ali raka trebušne slinavke

Drugi bolniki umrejo zaradi malnutricije, malabsorpcije ali drugih bolezni, povezanih s kajenjem, ki je pri alkoholikih pogosto. Bolniki s kroničnim pankreatitisom tudi pogosteje zboleajo za rakom trebušne slinavke. Ogroženost z rakom se začne večati po 20 letih trajanja bolezni (1, 3–5).

Literatura

1. Witt H, Apte MV, Keim V, Wilson JS. Chronic pancreatitis: Challenges and advances in pathogenesis, genetics, diagnosis and therapy. *Gastroenterology* 2007; 132: 1557–73.
2. Abdel Aziz AM, Lehman GA. Current treatment options for chronic pancreatitis. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2007; 10: 355–68.
3. Steer ML, Waxman I, Freedman S. Chronic pancreatitis. *N Engl J Med* 1995; 332: 1482–90.
4. Bruno MJ. Chronic pancreatitis. *Gastrointest Endosc Clin North Am* 2005; 15–55.
5. Khalid A, Whitcomb DC. Conservative treatment of chronic pancreatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002; 14: 943–9.
6. Amman RW. Diagnosis and management of chronic pancreatitis: Current knowledge. *Swiss Med Wkly* 2006; 136: 166–74.
7. Dajčman D. Avtoimunski pankreatitis – prikaz primera. *Gastroenterolog* 2008; 12: 15–21.
8. Dajčman D. Avtoimuni pankreatitis. *Zdrav Vest* 2007; 76 (5): 323–8.
9. Šmid LM, Štabuc B. Hereditarni pankreatitis. *Gastroenterolog* 2008; 12: 22–7.
10. Ceyhan GO, Michalski CW, Demir IE, Muller MW, Freiss H. Pancreatic pain. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2008; 22: 31–44.
11. Adler DG, Lichtenstein D, Baron TH, Davila R, Egan JV, Gan S, et al. Standards of practice committee: The role of endoscopy in patients with chronic pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 2006; 63: 933–7.
12. Tringali A, Boskoski I, Costamagna G. The role of endoscopy in the therapy of chronic pancreatitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2008; 22: 145–65.
13. Neuhaus H. Therapeutic pancreatic endoscopy. *Endoscopy* 2004; 36: 8–16.
14. Delhaye M, Arvanitakis M, Bali M. Endoscopic therapy for chronic pancreatitis. *Scand J Surg* 2005; 94: 143–53.
15. SchoflnR. Diagnostic endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Endoscopy* 2001; 33: 147–57.
16. Lehman GA. Role of ERCP and other endoscopic modalities in chronic pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 2002; 56 (6 Suppl): 237–40.
17. Buscaglia JM, Kalloo AN. Pancreatic sphincterotomy: Technique, indications and complications. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 4064–71.
18. Sahai AV. EUS and chronic pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 2002; 56 (Suppl): 76–81.
19. DeWitt J, McGreevy K, Le Blanc J, McHenry L, Cummings O, Sherman S. EUS-guided Trucut biopsy of suspected nonfocal chronic pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 2005; 62: 76–84.
20. Dite P, Ruzicka M, Zboril V. A prospective randomized trial comparing endoscopic and surgical treatment for chronic pancreatitis. *Endoscopy* 2003; 35: 553–8.
21. Rosch T, Daniel S, Sholz M. Endoscopic treatment of chronic pancreatitis: A multicenter study of 1000 patients with long-term follow-up. *Endoscopy* 2002; 56: 765–71.
22. Morgan DE, Smith JK, Andersen D. Endoscopic stent therapy in advanced chronic pancreatitis: Relationships between ductal changes, clinical response and stent patency. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 821–6.
23. Freiss H, Berberat PO, Wirtz M. Surgical treatment and long-term follow-up in chronic pancreatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002; 14: 971–7.
24. Hsu JT, Yeh CN, Hwang TL, Chen HM, Jan YY, Chen MF. Outcome of pancreaticoduodenectomy for chronic pancreatitis. *J Formos Med Assoc* 2005; 104: 811–5.
25. Riediger H, Adam U, Fischner E, Keck T, Pfeffer F, Hopt UT, et al. Long-term outcome after resection for chronic pancreatitis in 224 patients. *Gastrointest Surg* 2007; 949–59.

Crohnova bolezen – ambulantno zdravljenje s tarčnimi zdravili, vloga osebnega zdravnika

Ivan Ferkolj¹

Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana

Ključne besede: Crohnova bolezen, tarčna zdravila, zdravljenje

Izvleček

Zdravljenje Crohnove bolezni je le simptomatsko. Blage in zmerno aktivne oblike zdravimo s sulfasalazinom in mesalazinom, če ni odziva, pa s kortikosteroidi. Če je bolezen odvisna ali odporna na ta zdravila, dodamo imunosupresive. Kadar ni odziva na vsa ta zdravila ali pa imajo bolniki hude stranske učinke, uvedemo tarčna zdravila (infliksimab ali adalimumab). Posebno moramo biti pozorni na neželjene učinke teh zdravil, še posebej na večjo pogostot okužbe. Redno moramo tudi kontrolirati laboratorijske parametre.

UVOD

Osnovni namen zdravljenja Crohnove bolezni (CB) z zdravili je prekinitev akutnega zagona ter nato vzdrževanje remisije. Ker osnovnega vzroka bolezni ne poznamo, zdravimo samo simptomatsko. Pred začetkom zdravljenja je treba spoznati anatomsko lego vnetnih sprememb, razširjenost bolezni ter njeno aktivnost.

AKUTNI ZAGON BOLEZNI

Bolnike z blago ali zmerno aktivno obliko Crohnovega kolitisa začnemo zdraviti s sulfasalazinom (4–6 g

dnevno) ali pa z mesalazinom (3–4,5 g dnevno). Če imajo bolniki prizadet tudi rektum, dodamo še lokalno zdravljenje z mesalazinom ali s kortikosteroidi (KS) v obliki svečk ali klizem. Žal sta ti dve zdravili pogosto neučinkoviti; dodati jima je treba še KS, navadno v obliki tablet, pri hudih oblikah bolezni pa jih dajemo parenteralno. Najučinkovitejši je 6-metilprednizolon (0,5–1 mg/kg telesne teže) v enojnem jutranjem odmerku po zajtrku. Po umiritvi simptomov odmerek KS vsake 3–4 dni zmanjšamo za 4 mg, po 6–8 tednih pa zdravljenje z njimi ustavimo. Bolnike z zelo aktivno obliko bolezni že takoj začnemo zdraviti s KS. Z njimi zdravimo tudi CB tankega črevesa in zgornjih prebavil (1–3).

Če zaradi hude aktivnosti bolezni bolniki potrebujejo stalno KS (imajo »od KS odvisno bolezen«) ali pa če so le-ti neučinkoviti (»na KS odporna bolezen«) oziroma imajo KS prehude stranske učinke, jih zamenjamo z azatioprinom (2–2,5 mg/kg telesne teže), ki je učinkovit tudi pri nekaterih bolnikih, ki imajo zaradi CB fistule med votlimi organi oziroma kožo. Pogosto moramo na njegov učinek čakati več mesecev. Če bolniki azatioprina ne prenašajo ali pa ni učinkovit, ga zamenjamo za 6-merkaptopurin v odmerku 1–1,5 mg/kg telesne teže, če pa se tudi ta izkaže neučinkovit, pa za metotreksat v odmerku 25 mg intramuskularno ali peroralno enkrat tedensko (1–3).

¹ Prim. doc. dr. Ivan Ferkolj, dr. med.
Klinični oddelek za gastroenterologijo
Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana
Japljeva 2, 1525 Ljubljana

VZDRŽEVANJE REMISIJE BOLEZNI

Učinek mesalazina, ki ga kot vzdrževalno zdravljenje v praksi uporabljamo najpogosteje, ni dokazan (1–3). Imunosupresivi (azatioprin, 6-merkaptopurin in metotreksat) so poleg tarčnih zdravil edina vzdrževalna zdravila, ki dokazano podaljšujejo remisijo CB, zdravljenje z njimi traja praviloma 4–5 let.

TARČNA ZDRAVILA

Pri približno 20 % bolnikov je bolezen ves čas aktivna in nam ne uspe doseči umiritve simptomov ali pa bolniki potrebujejo stalno visoke odmerke KS, ki imajo številne stranske učinke. Pri nekaterih bolnikih se razvijejo fistule med črevesno steno in drugimi votlimi trebušnimi organi oziroma kožo. Zdravljenje teh dveh skupin bolnikov je najtežje, zato v zadnjih deset letih zanju uporabljamo tudi tarčna zdravila, katerih delovanje sloni bodisi na zaviranju sproščanja in delovanja vnetnih citokinov ali pa na pospeševanju delovanja protivnetnih mediatorjev. Raziskave so pokazale, da je TNF- α tipičen vnetni mediator in da igra pomembno vlogo v patogenezi CB. To spoznanje je privedlo do nove oblike zdravil, ki nevtralizirajo njegove učinke.

Prvo in zelo učinkovito biološko zdravilo je infliksimab (Remicade), ki je z genetskim inženirstvom pridobljeno protitelo IgG1 proti TNF- α . To so himerna (himere so bila v grški mitologiji bitja, ki so bila mešanica človeka in živali) človeško-mišja protitelesa, usmerjena v nevtralizacijo TNF- α . Sestavljena so iz 75-odstotnega deleža humanih in 25-odstotnega deleža mišjih protiteles (4). Aplikira se z intravensko dveurno infuzijo s filtrom, med katero je potreben strokovni nadzor zaradi možnosti takojšnjih alergijskih reakcij. Za aplikacijo zdravila mora bolnik v bolnišnici ali specializirani zdravstveni ustanovi odležati povprečno 3–4 ure. Priporočena shema odmerjanja je 5 mg/kg telesne teže 0. teden, nato enaka količina 2. in 6. teden. Osem tednov po tretji infuziji ocenimo uspešnost zdravljenja. Če dosežemo remisijo bolezn ali pa vsaj zelo dober klinični odziv, infuzije ponavljamo

vsakih 8 tednov, sicer zdravljenje prekinemo. Pred vsako infuzijo moramo bolnika povprašati o morebitnih stranskih učinkih ali okužbi (4–5). Ob tem mora bolnik še naprej jemati imunosupresivno zdravilo, če ga le prenaša (azatioprin ali 6-merkaptopurin ali metotreksat), ker le-to podaljšuje učinek zdravljenja in preprečuje nastajanje protiteles proti infliksimabu. Ob slabitvi odziva na infliksimab je treba skrajšati interval med posameznimi odmerki na 6 tednov. Če je skrajšanje intervala neučinkovito, priporočamo prekinitev zdravljenja z infliksimabom in začetek zdravljenja z adalimumabom.

Med zdravljenjem in po njem se lahko pojavijo preobčutljivostne reakcije in drugi stranski učinki. Akutne infuzijske reakcije se razvijejo med infuzijo ali nekaj ur po njej; verjetnost za njihov pojav je največja med prvo in drugo infuzijo. Pojavijo se lahko neznatni znaki, kot so zvišana telesna temperatura, mrzlica, urtikarija, bolečina in tiščanje v prsih, hipotenzija, hipertenzija ali dispneja. Kasneje se lahko pojavijo tudi gripi podobni znaki, mialgija, artralgijske, zvišana telesna temperatura, izpuščaji, herpes in znaki okužbe.

Adalimumab (Humira) je že popolnoma humanizirano monoklonsko protitelo z lastnostmi človeškega imunoglobulina IgG. Zato je malo imunogeno, povzroča malo alergijskih reakcij in ima dolgo razpolovno dobo (7).

Daje se preprosteje kot infliksimab, kar je za bolnika ugodno in udobnejše. Pacient zdravilo dobi pripravljeno v injekcijski brizgi, ki vsebuje 40 mg adalimumaba v 0,8 ml sterilne raztopine. Bolnik si ga – seveda po poprejšnji poučitvi – vbrizga sam pod kožo. Priporočena shema odmerjanja je 80 mg/teden 0., 40 mg/teden 2. in nato 40 mg vsak drugi teden. Če je bolezen zelo aktivna, je lahko indukcijski odmerek 160 mg/80 mg/40 mg vsak drugi teden (8). Vzporedno zdravljenje z imunosupresivi ni potrebno. Če ima bolnik stranske učinke ali znake okužbe, se mora pred naslednjo aplikacijo zdravila posvetovati z zdravnikom.

INDIKACIJE ZA ZDRAVLJENJE CROHNOVE BOLEZNI S TARČNIMI ZDRAVILI

1. Zmerno ali zelo aktivna oblika CB, ki se ne odziva na standardno zdravljenje z mesalazinom, kortikosteroidi in imunosupresivi, ali pa ti bolniki potrebujejo stalno zdravljenje s kortikosteroidi (ki imajo hujše stranske učinke). Takim bolnikom je namenjen infliksimab ali adalimumab.
2. Absolutna indikacija za adalimumab pa je bodisi zmanjšanje terapevtskega učinka infliksimaba ali pojav stranskih učinkov infliksimaba.
3. Infliksimab je indiciran tudi za zdravljenje secernirajočih fistul kot posledice CB, ki jih ni bilo mogoče ukrotiti s standardnim operacijskim zdravljenjem in antibiotiki – ciprofloksacinom in metronidazolom ter azatioprinom (2,5 mg/kg telesne teže 3–6 mesecev).

KONTRAINDIKACIJE ZA ZDRAVLJENJE S TARČNIMI ZDRAVILI

Zapleti CB (stenoze, abscesi), alergija na mišje beljakovine, resnejše okužbe v zadnjih 3 mesecih, okužba s tbc, srčno popuščanje, poprejšnja maligna bolezen, demielinizirajoče bolezni in nosečnost. Bolnike s klinično manifestnimi okužbami ali z abscesi lahko zdravimo s tarčnimi zdravili šele potem, ko smo jim pozdravili okužbo.

OPOZORILA PRED ZDRAVLJENJEM

Da bi dosegli čim večji učinek in varnost zdravljenja, pa tudi kar najboljši cenovni izkoristek, smo pripravili slovenska priporočila za zdravljenje CB s tarčnimi zdravili (9). Vsakega bolnika, ki je kandidat za zdravljenje z infliksimabom ali adalimumabom, mora njegov zdravnik osebno ali pa pisno predstaviti Konziliju za KVČB v UKC Ljubljana ali Konziliju za KVČB v UKC Maribor, kjer sprejmejo sklep o vrsti biološkega zdravljenja. Zdravnik je dolžan pred začetkom zdravljenja bolniku pojasniti dobrobiti in

možne zaplete oziroma posledice zdravljenja z biološkimi zdravili. Vsak bolnik prejme kratko pisno informacijo o zdravilu in o možnih zapletih, pred začetkom zdravljenja pa podpiše tudi privolitev (9).

Med zdravljenjem z biološkimi zdravili se lahko reaktivira tuberkuloza, zato je treba vsakega bolnika pred zdravljenjem napotiti še k pulmologu (rentgenska slika pljuč in Quantiferon – test tuberkuloze). Pri sumu na jetrno bolezen je treba najprej izključiti tudi okužbo s HBV in HCV. Ženske, zdravljene v rodni dobi, morajo uporabljati zanesljivo kontracepcijo.

OPOZORILA MED ZDRAVLJENJEM

Med zdravljenjem s tarčnimi zdravili morata biti tako bolnik kot tudi njegov zdravnik pozorna na zaplete in neželene učinke zdravljenja. Med aplikacijo zdravila ali kmalu po njej se lahko pojavijo zvišana telesna temperatura, mrzlica, urtikarija, bolečina in tiščanje v prsih, hipotenzija, hipertenzija ali dispneja. Kasneje se lahko pojavijo gripi podobni znaki – utrujenost, mialgije, artralgijske, zvišana telesna temperatura, izpuščaji (serumska bolezen), srčno popuščanje, imunoproliferativne bolezni, herpes, CMV in, najpogosteje, znaki ponavljajočih se okužb (dihal – tudi tuberkuloza – in sečil, abscesi) zaradi supresije imunskega odziva. Zdravljenje je le simptomatsko (analgetiki, antibiotiki, antihistaminiki, kortikosteroidi), če pa nastanejo resnejši zapleti, je zdravljenje treba prekiniti (če je bolnik prejemal infliksimab, dobi adalimumab) (6).

Nekateri bolniki prejemajo poleg tarčnih zdravil še imunosupresivna zdravila (azatioprin, 6-merkaptopurin ali metotreksat). Prve 3 mesece zdravljenja je treba spremljati vrednosti hemograma in jetrnih testov vsak mesec, nato vsake 3 mesece. Neželeni učinki teh zdravil, najpogosteje gripi podobni znaki (mialgija, glavobol, driska, bruhanje, bolečine v hrbtu in sklepih), levkopenija, anemija, trombocitopenija, pankreatitis, patološki jetrni testi, se pojavljajo skoraj pri eni tretjini bolnikov; po dolgotrajnejši uporabi so možne tudi maligne bolezni (limfom) (3).

ZAKLJUČEK

Uspešnost zdravljenja s tarčnimi zdravili nadzorujejo gastroenterologi na kontrolnih pregledih bolnikov na 2–3 mesece. Ves čas morajo biti pozorni na vse novo nastale bolezenske znake, še posebej na okužbe, pomisliti pa morajo tudi na možnost reaktivacije tuberkuloze. Potrebni so tudi redni laboratorijski kontrolni pregledi, po 10 letih bolezn pa tudi redni preventivni koloskopski pregledi z biopsijami, saj bolnike ogroža razvoj kolorektalnega karcinoma.

Literatura

1. Baumgart DC, Sandborn WJ. Inflammatory bowel disease: Clinical aspects and established and evolving therapies. *Lancet* 2007; 369: 1641–57.
2. Lichtenstein GR, Abreu MT, Cohen R, Tremaine W. American Gastroenterological Association Institute technical review on corticosteroids, immunomodulators, and infliximab in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2006; 130: 940–87.
3. Travis SPL, Stange EF, Lemann M, Oresland T, Chowers Y, Forbes A, et al. European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). Evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *Gut* 2006; 55 (Suppl 1): i16–35.
4. Hommes DW, Oldenburg B, van Bodegraven AA, van Hogezand RA, de Jong DJ, Romberg-Camps MJ, et al. Guidelines for treatment with infliximab for Crohn's disease. *Neth J Med* 2006; 64 (7): 219–29.
5. Sandborn WJ, Hanauer SB. Infliximab in the treatment of Crohn's disease: a user's guide for clinicians. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2962–72.
6. Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Colombel JF, Panaccione R, et al. Adalimumab induction therapy for Crohn disease previously treated with infliximab: A randomized trial. *Ann Intern Med* 2007; 146: 829–38.
7. Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Panaccione R, et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: The CHARM trial. *Gastroenterology* 2007; 132: 52–65.
8. Sandborn WJ, Hanauer SB, Rutgeerts PJ, Fedorak RN, Lukas M, MacIntosh DG, et al. Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: Results of the CLASSIC II trial. *Gut* 2007; 56: 1232–9.
9. Ferkolj I. Priporočila za zdravljenje bolnikov s kronično vnetno črevesno boleznijo z biološkimi zdravili. *Gastroenterolog* 2008; 12: 5–7.

Celiakija pri odraslih – diagnostika, zdravljenje, sledenje

Rado Janša¹, David Drobne

Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana

Ključne besede: celiakija, sledenje, zdravljenje

Izvleček

Celiakija je z glutenom povzročena imunsko pogojena bolezen, ki prvenstveno prizadene gastrointestinalni trakt. Klinično se bolezen kaže z vrsto črevesnih, pogosto tudi zunajčrevesnih simptomov in znakov. Nezdravljena lahko vodi v resne zaplete. Z umikom glutena iz prehrane se pri veliki večini bolnikov črevesna sluznica normalizira, zdravstveno stanje pa se klinično popolnoma popravi. Prepreči se tudi razvoj resnih zapletov, kot so osteoporoza in limfom tankega črevesa, nevrološke bolezni ter avtoimunske bolezni. Incidenca bolezni je bila dolga leta močno podcenjena, z razvojem modernih, zelo občutljivih in zelo specifičnih presejalnih testov endomizijskih protiteles in protiteles proti tkivni transglutaminazi pa je postalo jasno, da je incidenca med odraslo populacijo v Evropi med 1 : 100 do 1 : 200. V prispevku so opisane prednosti in omejitve serologije ter biopsije sluznice dvanajstnika za postavitev diagnoze in spremljanje bolezni. Opisan je tudi pomen genov HLA DQ2 in HLA DQ8 pri izključevanju celiakije pri diagnostično zahtevnejših primerih. Izpostavljeno je, da lahko bolnik s prehitrim začetkom brezglutenske prehrane oteži ali celo onemogoči pravilno diagnostiko bolezni. Poudarjen je pomen dosmrtno stroge brezglutenske diete.

Zdravljenje bolnika s celiakijo pa se ne zaključí s postavitvijo pravilne diagnoze in predpisom ter upoštevanjem brezglutenske diete, ampak je treba bolnikovo stanje spremljati z občasnimi ambulantnimi pregledi (kontrolna serologija), posebno pozornost pa je treba posvetiti pojavu oziroma povrnitvi simptomov in znakov celiakije, ki so bodisi posledica namernega ali nenamernega uživanja glutena bodisi odsevajo pojav zapletov, kot so refraktarna celiakija ali intestinalni limfom.

UVOD

Celiakija (glutenska enteropatija) je z glutenom povzročena imunsko pogojena bolezen, ki prvenstveno prizadene gastrointestinalni trakt. Zanja je značilno kronično vnetje sluznice tankega črevesa (značilni so tako fenotip limfocitov v epiteliju kot posredniki vnetja), ki povzroči atrofijo črevesnih resic. Po umiku glutena iz prehrane se pri večini bolnikov črevesna sluznica popravi, bolezenski simptomi in znaki pa izginejo. Bolezen se klinično kaže z malabsorpcijo, drisko, bolečinami in krči v trebuhu, napanjem, hujšanjem, spremembami po koži, nevrološkimi simptomi, slabokrvnostjo, patološkimi izvidi jetrnih testov, osteoporozo, večjim nagnjenjem h gastrointestinalnim malignomom (predvsem limfomu) in k drugim avtoimunskim boleznim (1).

¹ Rado Janša, dr. med.

Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika
Univerzitetni klinični center Ljubljana
Japljeva 2, 1525 Ljubljana

Pred razvojem seroloških preiskav za celiakijo je bila incidenca celiakije podcenjena, saj so bolezen večinoma potrdili le pri bolnikih s klasično klinično sliko hude malabsorpcije; po letu 1970 je z razvojem modernih seroloških testov postalo jasno, da je incidenca celiakije med odraslo populacijo mnogo večja: ocenjena je na 1 : 100 do 1: 200 (10, 11).

DIAGNOSTIKA

Diagnozo celiakija lahko postavimo na osnovi serološkega testiranja in patohistološkega pregleda biopsijskih vzorcev tankega črevesa. Vsi testi morajo biti opravljeni v času, ko pacient (še) uživa hrano, ki vsebuje gluten, saj postanejo rezultati negativni, ko pacient preide na brezglutensko hrano. Zato je zelo pomembno, da bolniku, pri katerem sumimo na celiakijo, naredimo diagnostične preiskave za potrditev oziroma izključitev celiakije, še preden mu predpišemo brezglutensko dieto. Če pa že uživa brezglutensko hrano, mora dieto prekiniti, čez čas opraviti serološke preiskave in iti na odvzem biopsijskih vzorcev tankega črevesa. Ni povsem jasno, koliko časa naj spet uživa običajno hrano, da bodo rezultati testov verodostojni, saj tega pri odraslih še niso raziskovali; iz raziskav pri otrocih pa je mogoče sklepati, da je treba počakati vsaj dva tedna do štiri (2, 3). Izginotje bolnikovih težav po uvedbi brezglutenske diete namreč ne zadošča za postavitve diagnoze celiakija.

Pri bolniku, pri katerem sumimo na celiakijo, najprej opravimo serološke preiskave, ki so zelo občutljive in specifične. Test IgA tTG (protitelesa razreda IgA proti tkivni transglutaminazi) ima 90–98-odstotno občutljivost in 95–97-odstotno specifičnost. Test IgA EMA (endomizijska protitelesa razreda IgA) je le nekoliko manj občutljiv (85–98-odstotno), vendar izjemno specifičen (97–100-odstotno) (5, 6). Pri bolnikih s prirojenim pomanjkanjem protiteles skupine IgA so rezultati testov protiteles IgA EMA in IgA tTG lahko lažno negativni. Takih bolnikov je 2–5 % in zato je treba pri negativnih rezultatih serologije na celiakijo izključiti morebitno prirojeno pomanjkanje protiteles IgA, in sicer z določitvijo celokupnih IgA. Če je raven celokupnih protiteles IgA normalna,

izvida IgA EMA in IgA tTG pa sta negativna, lahko celiakijo z zelo veliko verjetnostjo izključimo. Če pa je sum na celiakijo močan (celiakija v družinski anamnezi, tipična klinična slika, sladkorna bolezen tip 1, bolezen ščitnice, avtoimunske bolezni jeter, Downov sindrom) pa je najbolj smiselno, da poleg serologije na celiakijo pri bolniku opravimo tudi gastrokopijo z odvzemom biopsijskih vzorcev sluznice tankega črevesa iz distalnega dvanajstnika za patohistološko preiskavo (7). Po izkušnjah in priporočilih iz raziskav je treba odvzeti vsaj 4 vzorce sluznice dvanajstnika, saj je neenakomerno prizadeta. Več biopsij ko odvezamo, večja je občutljivost patohistološkega pregleda za postavitve diagnoze. V eni od študij so z dvema odvzetima vzorcema odkrili 90 % bolnikov, s tremi 95 %, s štirimi pa kar 100 % (8). Priporočila Ameriškega gastroenterološkega združenja tudi jasno odsvetujejo izključevanje celiakije zgolj po endoskopskem videzu sluznice dvanajstnika (7). Značilne histološke spremembe sluznice tankega črevesja so atrofija črevesnih resic, hipertrofija kript, pomnožitev intraepitelijskih limfocitov ter limfocitna infiltracija lamine proprie (7, 9).

Če sta izvida serologije in patohistološkega pregleda negativna, lahko celiakijo pri bolniku izključimo. In nasprotno: če sta izvida obeh preiskav pozitivna, lahko diagnozo celiakija potrdimo.

Diagnostični problem nastane, če je serološki izvid negativen, patohistološki pa pozitiven. Možnosti za razlago takega stanja je več: izvid serologije je lažno negativen (ponovimo test), bolnik ima prirojeno pomanjkanje protiteles skupine IgA (določimo celokupna protitelesa IgA in/ali določimo IgG-tTG in IgG-EMA) ali pa bolnik nima celiakije in so patohistološke spremembe druge etiologije (duodenitis zaradi *Helicobacter pylori*, bakterijska naselitev tankega črevesa, eozinofilni gastroenteritis, nedavno preboleli gastroenteritis, prehranska alergija, Crohnova bolezen, limfom...); po lastnih spoznanjih, kako lažje do pravilne ocene patohistoloških sprememb, zato priporočamo odvzem tkivnih vzorcev ne le iz distalnega dvanajstnika, ampak tudi iz antruma in korpusa želodca (1). V skrajnem primeru si lahko pri delu bol-

nikov pomagamo tudi z določitvijo HLA DQ2 in HLA DQ8; če jih ni mogoče dokazati, je celiakija izključena z 99-odstotno gotovostjo. Pomembno pa je vedeti, da – nasprotno – dokaz HLA DQ2 in/ali HLA DQ8 ne pomeni, da bolnik celiakijo ima, saj ima te antigene kar 40 % zdrave populacije (4). Torej je bolj poveden *negativen* rezultat genskega testa.

Če je rezultat serologije za celiakijo pozitiven, rezultat patohistološkega pregleda pa negativen, je treba bodisi ponovno pregledati patohistološke preparate bodisi ponoviti biopsijo distalnega dvanajstnika (vzeti vsaj štiri vzorce zaradi neenakomerne prizadetosti sluznice!). Preveriti je tudi treba, ali je morda bolnik že na brezglutenski dieti, zaradi katere so se spremembe na sluznici zmanjšale (1). Možne so tudi točkaste okvare sluznice.

ZDRAVLJENJE

Zdravljenje bolnikov s celiakijo začnemo po končani diagnostični obdelavi, saj morajo biti vse preiskave opravljene v času, ko se bolniki še hranijo z živili z glutenom. Bistvo zdravljenja bolnikov s celiakijo je dosmrtna in popolna brezglutenska dieta, torej prehrana, ki ne vsebuje pšenice, rža in ječmena. Med varna živila spadajo soja, riž, koruza, ajda, krompir (1). Večina bolnikov s celiakijo lahko uživa oves v manjših količinah, čeprav ni popolnoma jasno, kakšne so dolgoročne posledice (12–15).

Bolniki s tiho obliko celiakije (»asimptomatski bolniki« s tipičnimi histološkimi znaki celiakije) pogosto slabše spoštujejo zahtevo po brezglutenski dieti, vendar pa so znanstveni dokazi tudi pri njih v prid strogi brezglutenski dieti; pri takih bolnikih je namreč pogosto mogoče dokazati znake pomanjkanja mikroelementov, brezglutensko dieto pa morajo držati tudi zaradi nevarnosti razvoja osteoporoze (16–18) in večje ogroženosti z gastrointestinalnimi malignomi, predvsem limfoma tankega črevesa (19–21). Nekatere raziskave kažejo, da strogo upoštevanje brezglutenske diete zmanjša ogroženost z gastrointestinalnimi malignomi (22–24), kot tudi da bolnice z nezdravljeno celiakijo rojevajo otroke z manjšo telesno težo in da so pri njih prezgodnji porodi pogostejši (25, 26).

Poseben strokovni problem je latentna celiakija – bolnik ima pozitiven izvid serologije, histološki izvid pa ima normalen in nima dokazljivih HLA DQ2 in HLA DQ8). Posebej pri tej skupini bolnikov naj bi bila odločitev o zdravljenju in spremljanju poteka bolezni skupna – zdravnikova in bolnikova. Kakšen je naravni potek nezdravljene latentne celiakije, namreč ni znano (v Soglasnem mnenju NIH iz leta 2004 (1) so med prednostnimi nalogami prav raziskave naravnega poteka nezdravljene tihe in latentne celiakije). Možnosti pri tej skupini bolnikov so: ponovitev biopsij tankega črevesa (odvzem vsaj šest vzorcev), spremljanje stanja in ponovitev biopsij ob pojavu simptomov, spremljanje stanja in občasno kontrolno serološko testiranje, preiskus učinka brezglutenske diete (1, 28).

Pri novo odkritih bolnikih je treba tudi oceniti prehrambeni status in nadomestiti morebitne deficite mineralov in vitaminov: B12, folata, vitamina D, kalcija, železa. Priporočljivo jim je tudi izmeriti mineralno kostno gostoto, saj jih ima kar 28 % osteoporozo hrbtenice in 15 % osteoporozo kolkov (27).

SLEDENJE ZDRAVSTVENEGA STANJA BOLNIKOV PO UVEDBI BREZGLUTENSKE DIETE

Po postavitvi diagnoze in uvedbi brezglutenske diete naj bolnik prihaja h gastroenterologu na letne preglede. Namen teh pregledov je oceniti odziv na brezglutensko dieto (možnost rezistentne celiakije), spoštovanje zahteve po brezglutenski dieti (namerno ali nenaмерно uživanje glutena) in zgodnje prepoznavanje morebitnih zapletov (limfom, ulcerativni jejunitis, refraktorna sprua).

Pri večini bolnikov simptomi celiakije izginejo v nekaj tednih stroge brezglutenske diete. Ko postane bolnik ob brezglutenski dieti asimptomatski, je mogoče bolezen spremljati s serologijo (IgA EMA in IgA tTG), vendar je treba vedeti, da je včasih potrebnih več mesecev (do 1 leta), da se izvidi serološki testov normalizirajo in da hkrati ne odsevajo vedno tudi histološkega izboljšanja sluznice tankega črevesa (1, 7). Nekateri gastroenterologi ravno zaradi zgoraj naštetih omejitev serološkega

testiranja pri bolnikih z novo odkrito celiakijo opravijo kontrolno gastroskopijo z odvzemom biopsičnih vzorcev za patohistološki pregled tri do štiri mesece po uvedbi brezglutenske diete (28).

Če pa po nekaj mesecih brezglutenske diete ni ugodnega kliničnega, serološkega ali histološkega odziva, je treba pomisliti (prvič) na možnost namernega ali nenamernega uživanja glutena (to vprašanje morda razreši vpogled v bolnikov prehranski dnevnik ali pa napotitev k dietetiku), (drugič) na možnost napačne diagnoze, ker gre morda za bakterijska poselitev tankega črevesa, prehransko alergijo, peptični duodenitis (v tej dilemi si pomagamo s ponovno obremenitvijo bolnika z glutenom in ponovno biopsijo čez 4 tedne oziroma še prej, če postanejo simptomi še bolj izraziti) in (tretjič) na možnost pridružene bolezni – sindrom iritabilnega črevesa, insuficienca pankreasa, mikroskopski kolitis. Če nobena od teh možnosti ne razloži neodzivnosti na brezglutensko dieto, je treba pomisliti na zaplete: refraktarno celiakijo, intestinalni limfom, ulcerativni jejunitis (1, 7, 28). Potrebne so številne nadaljnje diagnostične preiskave, medikamentno zdravljenje z imunomodulatorji, včasih pa tudi operacija (za postavitev diagnoze ali pa za zdravljenje zapletov, npr. perforacij, krvavitvev, striktur).

Literatura

1. National Institutes of Health consensus development conference statement on celiac disease 2004. / <http://consensus.nih.gov/2004/2004CeliacDisease118html.htm>
2. Jansson UH, Gudjonsdottir AH, Ryd W, Kristiansson B. Two different doses of gluten show a dose-dependent response of enteropathy but not of serological markers during gluten challenge in children with coeliac disease. *Acta Paediatr* 2001; 90 (3): 255–9.
3. Laurin P, Wolving M, Falth-Magnusson K. Even small amounts of gluten cause relapse in children with celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 34 (1): 26–30.
4. Kaukinen K, Partanen J, Maki M, Collin P. HLA-DQ typing in the diagnosis of celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2002; 97 (3): 695–9.
5. Maki M. The humoral immune system in coeliac disease. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1995; 9: 231–41.
6. Abrams JA, Brar P, Diamond B, Rotterdam H, Green PH. Utility in clinical practice of immunoglobulin a anti-tissue transglutaminase antibody for the diagnosis of celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4 (6): 726–30.
7. AGA Institute. AGA Institute medical position statement on the diagnosis and management of celiac disease. *Gastroenterology* 2006; 131 (6): 1977–80.
8. Pais WP, Duerksen DH, Pettigrew NM, Bernstein CN. Number of endoscopic biopsy specimens needed to confirm a diagnosis of celiac disease. *Gastrointest Endosc* 2008; 67: 1082–7.
9. Ravelli A, Bolognini S, Gambarotti M, Villanacci V. Variability of histologic lesions in relation to biopsy site in gluten-sensitive enteropathy. *Am J Gastroenterol* 2005; 100 (1): 177–85.
10. Not T, Horvath K, Hill ID, Hamed A, Magazzu G, Fasano A. Celiac disease risk in the USA: High prevalence of anti-endomysium antibodies in healthy blood donors. *Scand J Gastroenterol* 1998; 33 (5): 494–8.
11. Ivarsson A, Persson LA, Juto P, Peltonen M, Suhr O, Hernell O. High prevalence of undiagnosed coeliac disease in adults: A Swedish population-based study. *J Intern Med* 1999; 245(1): 63–8.
12. Janatuinen EK, Pikkarainen PH, Kempainen TA, Kosma VM, Jarvinen RM, Uusitupa MI, et al. A comparison of diets with and without oats in adults with celiac disease. *N Engl J Med* 1995; 333 (16): 1033–7.
13. Srinivasan U, Leonard M, Jones E, Kasarda DD, Weir DG, O'Farrelly C, et al. Absence of oats toxicity in adult coeliac disease. *BMJ* 1996 (7068): 313: 1300–1.
14. Janatuinen EK, Kempainen TA, Julkunen RJ, Kosma VM, Maki M, Heikkinen M, et al. No harm from five year ingestion of oats in coeliac disease. *Gut* 2002; 50 (3): 332–5.
15. Janatuinen EK, Kempainen TA, Pikkarainen PH, Holm KH, Kosma VM, Uusitupa MI, et al. Lack of cellular and humoral immunological responses to oats in adults with coeliac disease. *Gut* 2000; 46:327.
16. Walters JR, Banks LM, Butcher GH, Fowler CR. Detection of low bone mineral density by dual energy x-ray absorptiometry in unsuspected suboptimally treated coeliac disease. *Gut* 1995; 37 (2): 220–4.
17. Mustalahti K, Collin P, Sievanen H, Salmi J, Maki M. Osteopenia in patients with clinically silent coeliac disease warrants screening. *Lancet* 1999 (9180); 354: 744–5.
18. Meyer D, Stavropolous S, Diamond B, Shane E, Green PH. Osteoporosis in a north american adult population with celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2001; 96 (1): 112–9.
19. Askling J, Linet M, Gridley G, Halstensen TS, Ekstrom K, Ekblom A. Cancer incidence in a population-based cohort of individuals hospitalized with celiac disease or dermatitis herpetiformis. *Gastroenterology* 2002; 123 (5): 1428–35.
20. West J, Logan RF, Smith CJ, Hubbard RB, Card TR. Malignancy and mortality in people with coeliac disease: Population based cohort study. *BMJ* 2004 (7468); 329: 716–9.
21. Card TR, West J, Holmes GK. Risk of malignancy in diagnosed coeliac disease: A 24-year prospective, population-based, cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20 (7): 769–75.
22. Holmes GK, Prior P, Lane MR, et al. Malignancy in coeliac disease: Effect of a gluten free diet. *Gut* 1989; 30 (3): 333–8.
23. Corrao G, Corazza GR, Bagnardi V, Brusco G, Ciacci C, Cottone M, et al. Mortality in patients with coeliac disease and their relatives: A cohort study. *Lancet* 2001; 358 (9279): 356–61.
24. Collin P, Reunala T, Pukkala E, Laippala P, Keyrilainen O, Pasternack A. Coeliac disease-associated disorders and survival. *Gut* 1994; 35 (9): 1215–8.
25. Norgard B, Fonager K, Sorensen HT, Olsen J. Birth outcomes of women with celiac disease: A nationwide historical cohort study. *Am J Gastroenterol* 1999; 94 (9): 2435–40.
26. Ludvigsson JF, Montgomery SM, Ekblom A. Celiac disease and risk of adverse fetal outcome: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 2005; 129 (2): 454–63.
27. American Gastroenterological Association medical position statement: Guidelines on osteoporosis in gastrointestinal diseases. *Gastroenterology* 2003; 124 (3): 791–4.
28. Ciclitira PJ. Management of celiac disease in adults. In: Rose BD, editor. *UpToDate*. Waltham (MA), 2007.

Zaprtoost

Matjaž Koželj¹

Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana

Ključne besede: anorektalni kot, anorektalna manometrija, odvajala, šola, zaprtost,

Izveček

Zaprtoost (obstipacija) pomeni, da človek redko in težko iztreblja majhne količine trdega blata. Veliko ljudi ima to težavo, vendar le prehodno, navadno v povezavi s spremembo načina življenja, prehrane, novimi zdravili ali drugimi vzroki. Manjši del ljudi pa ima trajne težave in zaradi tega tudi slabšo kakovost življenja. S skrbno anamnezo, kliničnim pregledom in preiskavami poskušamo odkriti bolezen, ki lahko povzroča zaprtost. Pri večini ne gre za organski vzrok zaprtja. Obravnava zaprtosti zahteva od zdravnika veliko znanja in potrpljenja, od bolnika pa veliko pripravljenosti za sodelovanje pri zdravljenju.

UVOD

Ljudje normalno iztrebljamo trikrat na dan do trikrat na teden, kar je odvisno predvsem od prehrane. Tisti, ki uživajo hrano, bogato z vlakninami, lahko iztrebljajo brez težav in imajo večjo maso blata, ki je ob zadostni količini tekočine tudi primerno mehko. Moški iztrebljajo pogosteje kot ženske in mladi pogosteje kot starejši ljudje. Ritem iztrebljanja ni stalen in se spreminja glede na prehrano, zaužito tekočino, menstrualni ciklus, razpoloženje, zdravila, potovanja...

Natančna ocena pogostosti zaprtosti je zelo težavna. Raziskave kažejo, da ima občasne težave 10–20 % ljudi.

Manjši del populacije pa ima tovrstne težave vsak dan, kar pomembno slabša kakovost njihovega življenja.

EPIDEMIOLOGIJA

Številke epidemioloških raziskav o pogostosti zaprtosti so zelo različne, kar je posledica tudi neenotne definicije. Ljudje zelo različno opisujejo težave pri iztrebljanju. Najpogosteje govorijo o čezmernem napenjanju (52 %), trdem blatu (44 %), redkem iztrebljanju (32 %), občutku nepopolnega iztrebljanja (19 %) in o daljšem času posameznega iztrebljanja (10 %).

Občasne ima zaprtost 10–20 % ljudi v populaciji (1). Del tistih, ki ima stalno hude težave in zadostijo diagnostičnim merilom za zaprtost, je veliko manjši in ni večji od 4 % (1, 2).

Za potrditev zaprtosti morata biti izpolnjeni vsaj dve od naslednjih meril (ROME II), ki morajo trajati najmanj 12 tednov (lahko prekinjeno) v enem letu:

- čezmerno napenjanje pri več kot 25 % iztrebljanj
- trdo blato pri več kot 25 % iztrebljanj
- občutek nepopolnega iztrebljanja pri več kot 25 % iztrebljanj
- občutek zapore pri več kot 25 % iztrebljanj
- ročna pomoč pri več kot 25 % iztrebljanj
- manj kot tri iztrebljanja na teden

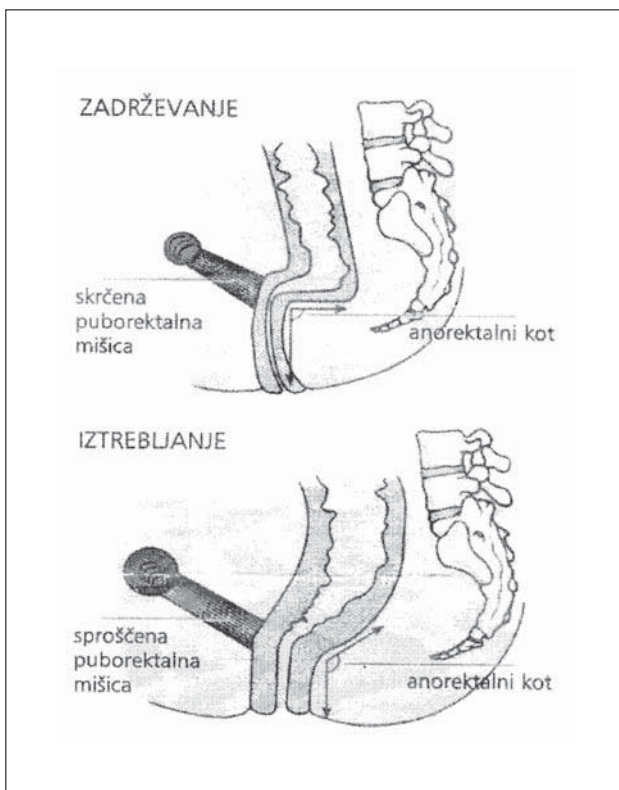
¹ Prim. Matjaž Koželj, dr. med.

Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika
Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana
Japljeva 2, 1525 Ljubljana

FIZIOLOGIJA

Gladke mišice v steni debelega črevesa počasi mešajo in premikajo črevesno vsebino proti izhodu. Nekajkrat na dan nastane veliki peristaltični val, ki se začne v lialnem zavoju debelega črevesa in potisne črevesno vsebino v danko, da se napolni in razširi. Veliki peristaltični val nastane dostikrat zjutraj po zajtrku (ortokolični in gastrokolični refleksi). V steni danke se vzdražijo receptorji za nateg, kar povzroči, da se na drugi strani refleksnega loka sprosti notranja analna zapiralka (gladka mišica). Popustitev tonusa notranje analne zapiralke omogoči prodiranje črevesne vsebine v analni kanal. Ta ima v distalnem delu že bolj specializirane čutnice, ki zaznajo konsistenco blata. Tako človek velikokrat ve, ali bo iztrebljal trdo ali tekoče blato ali pa le pline. Raztezanje danke občuti kot poziv, da mora na blato, in do iztrebljanja skrči zunanjo analno zapiralko (prečno progasta mišica).

Zadnji del prebavne cevi ni raven, ampak je med analnim kanalom in danko 80–90-stopinjski anorektalni kot. Ta kot je izredno pomemben pri zadrževanju



Slika 1. Anorektalni kot pri iztrebljanju in zadrževanju blata

blata in iztrebljanju. Pri kihanju, kašljanju in dvigovanju bremen se tlak v analnem kanalu zviša za dva- do trikratno vrednost tlaka v mirovanju. To zvišanje je posledica skrčenja zunanje analne zapiralke, ki se refleksno skrči pri zvišanem intraabdominalnem tlaku, in zmanjša anorektalni kot (slika 1). Kontinenca blata je tako ohranjena.

Tlak analnega kanala v mirovanju je odvisen predvsem od notranje analne zapiralke in je odgovoren predvsem za kontinenco blata v mirovanju. Ponoči zunanja analna zapiralka popusti in je zadrževanje blata odvisno samo od notranje analne zapiralke.

Za iztrebljanje človek običajno sede ali počepne. Pri tem se zveča anorektalni kot, še bolj pa, ko človek hote sprosti zunanjo analno zapiralko. Ko je anorektalni tako velik in zunanja analna zapiralka sproščena, je iztrebljanje nemoteno (1, 2).

Številne strukture, kot so notranja analna zapiralka, zunanja analna zapiralka, rektum s svojo občutljivostjo in kapaciteto ter živčne povezave, so pomembne za pravilno delovanje končnega dela debelega črevesa. Najpogostejši motnji v delovanju tega zapletenega dela črevesa sta dve skrajnosti zaprtost ali obstipacija in inkontinenca za blato.

VZROKI ZAPRTOSTI

Zaprtost je pogosto posledica načina življenja. Ljudje, ki uživajo hrano z malo vlaknin, zaužijejo malo tekočine in se premalo gibljejo, imajo pogosto težave pri iztrebljanju. Nekateri (predvsem ženske) se pri iztrebljanju močno napenjajo in tako večajo tlak v trebušni votlini, kar povzroči refleksno krčenje zunanje analne zapiralke (kot pri kihanju, kašljanju, dvigovanju bremen...). Anorektalni kot se zmanjša in sprednja stena danke zapre vhod v analni kanal. Iztrebljanje je oteženo ali celo onemogočeno.

Tudi številna zdravila lahko spremenijo delovanje črevesja in povzročijo zaprtost (5): analgetiki (nesteroidni antirevmatiki), antiholinergiki (spazmolitiki, antidepresivi, antipsihotiki, antiparkinsoniki) in druga

zdravila (opiat, antiepileptiki, kalcijevi antagonisti, antihipertenzivi, antagonisti 5HT₃, železo, aluminij, svinec).

Pri teh ljudeh je vzrok zaprtosti le spremenjena funkcija črevesa ali/in anorektalnega predela, ki povzroči motnjo polnjenja (počasen prehod črevesne vsebine vzdolž debelega črevesa) ali praznjenja rektuma. Gre torej za funkcijski vzrok zaprtja.

Zaprtost pa je lahko tudi posledica organskih bolezni – presnovnih in endokrinih (sladkorna bolezen, hipotireoza, hiperkalcemija, hipokalcemija, porfirija, panhipopituitarizem, feokromocitom; nosečnost), nevroloških (perifernih: Hirschsprungova, Chagasova bolezen, neurofibromatoza, ganglionevromatoza, avtonomna nevropatija, hipoganglioza, intestinalna psevdookstrukcija; centralnih: multipla skleroza, Parkinsonova bolezen, poškodba, možganska kap), bolezni veziva in mišic (sistemska skleroza, amiloidoza, dermatomiozitis, miotonična distrofija) (6, 7).

DIAGNOZA

Ljudi, ki imajo težave z zaprtostjo, je veliko, vendar ne prihajajo pogosto k zdravniku. Zavedajo se, da imajo nenevarno motnjo pri delovanju debelega črevesa in da jim tudi zdravniki težko pomagajo. Zato se večina zateka k samozdravljenju. Pripravljajo in uživajo različne domače pripravke, nekateri pa redno ali občasno jemljejo odvajala.

Zdravniki obravnavamo človeka z zaprtostjo enako kot druge bolnike. Po pogovoru in pregledu moramo izključiti organsko bolezen (kratek čas težav, hujšanje, kri na blatu, tipna bolezenska bula v trebuhu, Parkinsonova bolezen, možganska krvavitev, hipotireoza...). Pomemben del kliničnega pregleda sta pregled perianalnega predela (fistule, fisure, vnetje...) in digitalni rektalni pregled. Polna danka blata kaže na motnjo v iztrebljanju, prazna pa, da je prehod črevesne vsebine vzdolž črevesa počasen.

Na prvem pregledu človeku z zaprtostjo naredimo tudi laboratorijske preiskave (hemogram, vrednosti

elektrolitov in TSH). Če pri kliničnem pregledu najdemo znake organske bolezni, ga pošljemo na usmerjene preiskave, sicer pa mu le pojasnimo osnove zdravljenja zaprtosti.

Če osnovno zdravljenje ni uspešno, bolnika pošljemo na funkcijske preiskave črevesja: na določitev časa prehoda skozi debelo črevo, anorektalno manometrijo in defekografijo.

Čas prehoda skozi debelo črevo je mogoče oceniti tako, da bolnik zaužije kapsulo, v kateri je radiooplačno sredstvo. Peti dan po zaužitju kapsule ga rentgensko slikamo in na posnetku ocenjujemo razporeditev označevalca v debelem črevesju. Če ga najdemo vzdolž vsega debelega črevesa, je to znak, da je prehod vsebine skozi črevo počasen. Če pa je označevalec zbran v končnem delu debelega črevesa, je to znak motnje iztrebljanja (8).

Z anorektalno manometrijo je mogoče objektivno oceniti delovanje anorektalnega predela (9): izmeri se tlak analnega kanala v mirovanju, tlak analnega kanala pri zadrževanju in predel visokega tlaka v analnem kanalu. Ob napolnjenju intrarektalnega balona je mogoče oceniti rektoanalni inhibicijski refleks, prag občutljivosti, kapaciteto in raztegljivost rektuma. Anorektalna manometrija je pomembna diagnostična preiskava pri obravnavi bolnikov bodisi z zaprtostjo bodisi z inkontinenco za blato ter je osnova za začetek zdravljenja s pomočjo šole.

Defekografija je kontrastna rentgenska preiskava, ki pokaže delovanje anorektalnega predela med iztrebljanjem. Poleg tega odkrije tudi morebitno slabost mišic medeničnega dna in rektokelo.

ZDRAVLJENJE

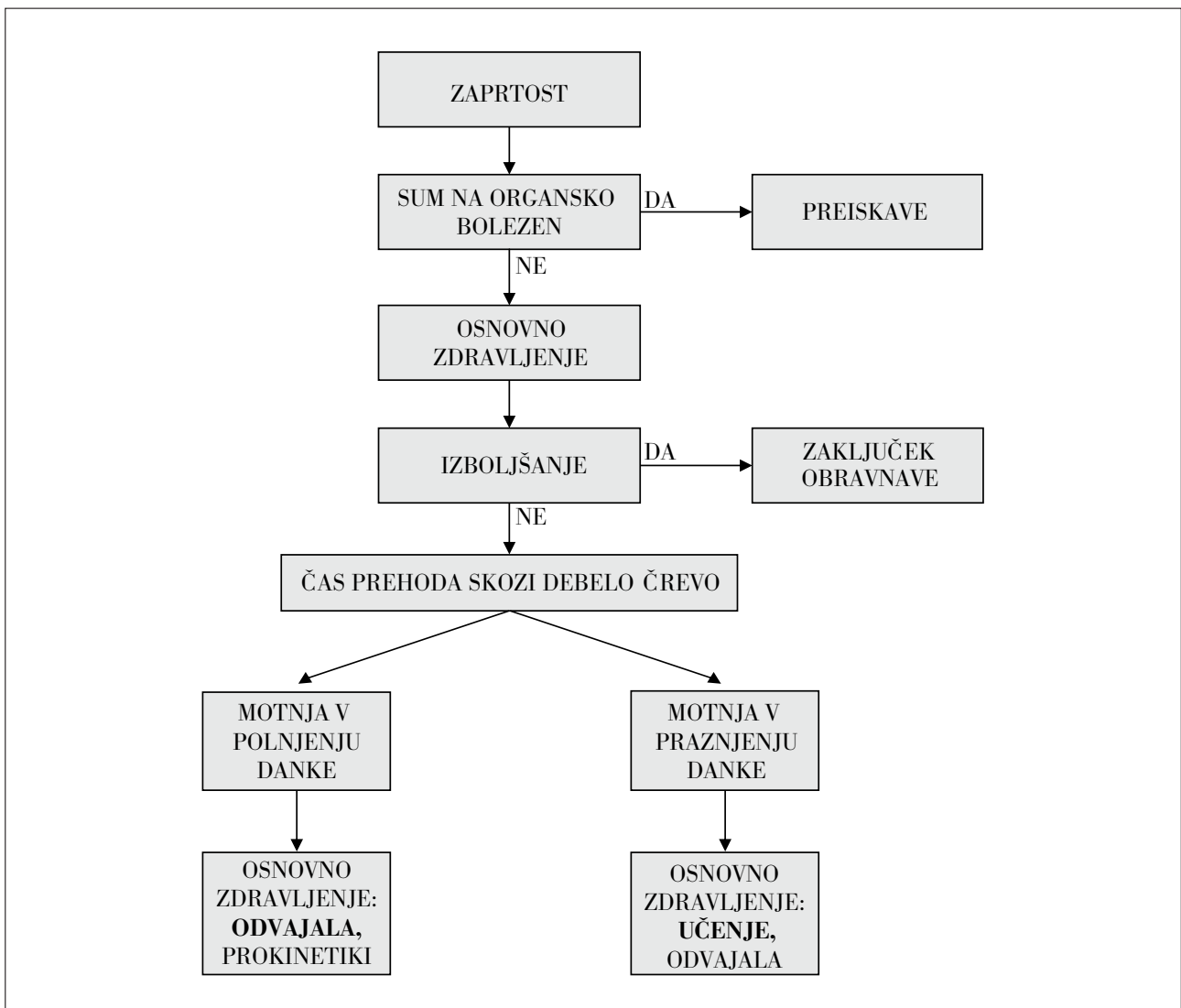
Zdravljenje zaprtosti je zapleteno in od zdravnika zahteva široko znanje, od bolnika pa pozornost in pripravljenost za sodelovanje. Kadar ne najdemo organskega vzroka zaprtosti, je zdravljenje večplastno. Najprej bolniku pojasnimo pomen prehrane, zauživanja tekočin in dnevnega gibanja. Bolniku pojasnimo

pomen vlaknin v prehrani in katera živila jih vsebujejo. Dnevno priporočljiva količina je 20 do 30 gramov. Vlaknine brez tekočine niso dovolj, zato mora bolnik dobiti tudi dovolj tekočine. Gibanje je pomembno, ker pospešuje peristaltiko. Bolniku razložimo potek pravilnega iztrebljanja. To imenujemo **osnovno zdravljenje**, ki pri veliki večini bolnikov v nekaj mesecih odpravi ali vsaj omili težave.

Bolniku, ki ima kljub osnovnemu zdravljenju še vedno težave, naredimo rentgensko preiskavo – **merjenje prehoda skozi debelo črevo z radioopačnimi označevalci**. Če z njim ugotovimo, da je prehod podaljšan, bolniku poleg nadaljevanja osnovnega zdravljenja običajno predpišemo še odvajala, lahko pa tudi prokinetike.

Odvajala so bodisi volumska (celuloza, otrobi, agar), osmotska (laktuloza, polietilenglikol, sorbitol, Mg citrat, Mg hidroksid) ali pa stimulatívna (antrakinoni, npr. v zeliščih *sena* in *casacara*; in difenilmetani, npr. bisakodil).

Bolnike z motnjo pri iztrebljanju pošljemo na anorektno manometrijo. Če le-ta potrdi motnjo iztrebljanja, bolnike vključimo v **šolo pravilnega iztrebljanja**. Razložimo jim fiziologijo iztrebljanja in napako, ki smo jo s preiskavo našli. Bolnik lahko ob opazovanju krivulje na ekranu vidi svoje napake in jih lahko v času šole ob skrbnem svetovanju in učenju, ki ga vodi medicinska sestra, tudi odpravi. Polovica takih bolnikov po uspešno opravljeni šoli nima več težav, četrtnina ima manjše težave, ostali pa potrebujejo odvajala.



Slika 2. Algoritem obravnave bolnikov z zaprtostjo

ZAKLJUČEK

Zaprto je pogost simptom. Velika večina ljudi se zdravi sama doma, le del jih poišče zdravnikovo pomoč. Organska bolezen je redko vzrok zaprtosti. Sprememba v delovanju črevesa je pogosto posledica zdravljenj ali načina življenja (malo vlaknin in tekočine v prehrani ter premalo gibanja). Bolnikom s funkcijsko zaprtostjo običajno svetujemo osnovno zdravljenje, ne da bi jih poprej poslali na preiskave. Če osnovno zdravljenje ni uspešno, bolnike pošljemo na merjenje časa prehoda vzdolž debelega črevesa. Po izvidu odločamo o nadaljnji obravnavi: če je čas prehoda podaljšan (motnja v polnjenju rektuma), bolniku svetujemo poleg osnovnega zdravljenja še odvajala; pri motnji v iztrebljanju pa bolnika pošljemo še na anorektalno manometrijo, ki je osnova za posebno obliko zdravljenja – šolo pravilnega iztrebljanja. Velika večina bolnikov, ki uspešno zaključijo šolo, ne potrebuje odvajal.

Literatura

1. Pare P, Ferrazzi S, Thompson WG, Irvine EJ, Rance L. An epidemiological survey of constipation in Canada: Definitions, rates, demographics and predictors of health care seeking. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 3130–7.
2. Thompson WG, Longstreth GF, Drossman DA, Heaton KW, Irvine EJ, Muller-Lissner SA. Functional bowel disorders and functional abdominal pain. *Gut* 1999; 45 (Suppl 11): 43–5.
3. Lennard-Jones JE. Constipation. In: Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH, editors. *Gastrointestinal and liver disease: Pathophysiology/diagnosis/management*. 7th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2002: 181–210.
4. Wald A. Constipation. *Med Clin North Am* 2000; 84: 1231–46.
5. Castle SC. Constipation: Endemic in the elderly. *Med Clin North Am* 1989; 73: 1497–508.
6. Lennard-Jones JE. Constipation. In: Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH, editors. *Gastrointestinal and liver disease: Pathophysiology/diagnosis/management*. 7th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2002: 181–210.
7. Mlinarič V. Zaprtost. In: Kocijančič A, Mrevlje F, editors. *Interna medicina*. Ljubljana: EWO, DSO, 1998: 4007–9.
8. Koželj M. Anorektalna manometrija. In: Repše S, editor. *Proktologija*. Ljubljana 2000; 40–6.
9. Jamar B. Funkcijske rentgenske preiskave v gastroenterologiji. *Gastroenterolog* 2003; 7: 30–1.
10. Wald A. Constipation and constipation syndromes. In: Weinstein MW, Hawkey CJ, Bosch J, editors. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. Elsevier Mosby, 2005: 443–53.

Patološki izvidi jetrnih testov

Srečko Štepec¹

Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana

Ključne besede: albumini, alkalna fosfataza, aminotransferaze, bilirubin, gama-glutamilna transpeptidaza, jetrne bolezni, protrombinski čas

Izvleček

V prispevku so zajeti najpogosteje uporabljeni jetrni testi – aminotransferaze, alkalne fosfataze, bilirubina in gama-glutamilne transpeptidaze ter serumskih albuminov in merjenje protrombinskega časa. Patološki izvidi jetrnih testov so pomembni v diagnostiki jetrnih bolezni. Velikokrat pa je njihovo vrednotenje težko tako pri asimptomatskih kot simptomatskih bolnikih. V prispevku so podana tudi priporočila za racionalno obravnavo takšnih bolnikov.

UVOD

Med biokemične jetrne teste štejemo poleg testov aminotransferaz, alkalne fosfataze, bilirubina in gama-glutamilne transpeptidaze še merjenje vrednosti serumskih albuminov in protrombinskega časa. Patološki izvidi jetrnih testov lahko nakazujejo jetrnocelično nekrozo ali holestazo, včasih pa mešano okvaro. Vrednotenje patoloških izvidov v klinični praksi je večkrat težavno, še zlasti zato ker je določitev aminotransferaz in bilirubina pogosto sestavni del osnovnih laboratorijskih preiskav tudi pri presejalnem testiranju asimptomatskih bolnikov. Normalne laboratorijske vrednosti so razporejene po Gaussovi krivulji ± 2 standardni deviaciji normalne populacije. Torej ima po definiciji 5 % ljudi patološke vrednosti katerega koli testa (2,5 % nad in 2,5 % pod vrednostjo dveh standardnih deviacij).

Vrednosti jetrnih testov pod normalo niso tipično povezane s katero koli jetrno boleznijo, medtem ko ima 2,5 % zdravih blago zvišane vrednosti. Normalne laboratorijske vrednosti so odvisne tudi od spola, starosti, krvne skupine in postprandialnega stanja. Tudi v normalnem fiziološkem stanju, kot je nosečnost, je vrednost alkalne fosfataze pomembno višja. Napačen je tudi sklep, da normalne laboratorijske vrednosti izključujejo bolezen, saj vrednosti lahko nihajo, na primer pri okužbi z virusom hepatitisa C, kjer so vrednosti aminotransferaz občasno v normalnem območju (1). Laboratorijske izvide je zato vedno treba vrednotiti v skladu z bolnikovim kliničnim stanjem. Vse bolnike, ki imajo laboratorijske izvide izrazito patološke ali izražene simptome in znake kronične jetrne bolezni, obravnavamo prej in intenzivneje kot asimptomatske bolnike z minimalno višjimi vrednostmi jetrnih testov in brez kliničnih znakov jetrne bolezni.

Tabela 1. Normalne vrednosti jetrnih testov

	Normalne vrednosti
Alanin-aminotransferaza - ALT	do 0,56 μ kat/l
Aspartat-aminotransferaza - AST	do 0,52 μ kat/l
Alkalna fosfataza - AF	do 1,74 μ kat/l
Gama-glutamiltransferaza - γ GT	do 0,63 μ kat/l
Bilirubin	do 17 μ mol/l
Protrombinski čas	0,7-1,0
Albumini	32-55 g/l

¹ Prim. mag. Srečko Štepec, dr. med.

Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika
Univerzitetni klinični center Ljubljana
Japljeva 2, 1525 Ljubljana

AMINOTRANSFERAZE

Aspartat-aminotransferaza (AST) in alanin-aminotransferaza (ALT) sta odlični pokazatelj jetrnocelične okvare. Kot encima sta udeležena v glukoneogenezi. ALT se primarno nahaja v citoplazmi jetrnih celic. AST je mitohondrijski encim ne le jetrnih, ampak tudi drugih celic (srčne in skeletne mišice, ledvic, možganov, trebušne slinavke, celic krvi) (2). Oba encima se sproščata v krvni obtok iz okvarjenih hepatocitov. Njuni vrednosti sta zvišani pri številnih jetrnih boleznih raznih etiologij. AST je manj občutljiva in manj specifična za jetrno bolezen kot ALT. Pri izoliranem zvišanju serumske AST je treba vedno izključiti zunajjetrni vzrok (večja fizična aktivnost, rabdomioliza, mišična distrofija, polimiozitis). Višina patoloških vrednosti AST in ALT slabo korelira z resnostjo jetrnocelične nekroze in je slab napovednik izida bolezni. Splošno je sprejeto, da so vrednosti aminotransferaz *blago zvišane*, kadar so 2–3-krat

Tabela 2. Vzroki blago zvišane vrednosti ALT ali AST (< 5-kratna zgornja normalna vrednost)

Prevladujoče zvišanje vrednosti ALT
<ul style="list-style-type: none">• kronični hepatitis C• kronični hepatitis B• akutni virusni hepatitis (zaradi virusov hepatitisa A-E, Epstein-Barrovega virusa, citomegalovirus)• steatoza/steatohepatitis• hemokromatoza• zdravila/strupi• avtoimunski hepatitis• pomanjkanje α1-antitripsina• Wilsonova bolezen• celiakija
Prevladujoče zvišanje vrednosti AST - jetrni vzroki
<ul style="list-style-type: none">• alkoholna jetrna bolezen• steatoza/steatohepatitis• ciroza
Prevladujoče zvišanje vrednosti AST - zunajjetrni vzroki
<ul style="list-style-type: none">• hemoliza• miopatija• boleznimi ščitnice• fizični napor• makro-AST

nad zgornjo mejo normalne vrednosti, *zmerno zvišane* pa tiste, ki so v območju med 2–3-kratniki in do 20-kratniki zgornje meje normalne vrednosti; *izrazito zvišane* so vrednosti, večje od 20-kratnika zgornje normalne vrednosti (3). V klinični praksi pa je v diferencialni diagnostiki bolj smiselna drugačna delitev: *blago zvišanje* pomeni manj od 5-kratnika zgornje normalne vrednosti, *izrazito zvišanje* pa več kot 15-kratnik zgornje normalne vrednosti ALT ali AST (4). Pri vmesnih vrednostih ALT in AST so vzrok zvišanja številne bolezni iz obeh skupin in so zato te vrednosti v diferencialni diagnostiki le v manjšo pomoč. Razmerje AST/ALT je 1 ali < 1 pri večini primerov akutne jetrnocelične okvare razen pri alkoholnem hepatitisu. Pri večini alkoholikov, ki nimajo pomembne jetrne bolezni, je razmerje AST/ALT enako 1 (5), razmerje > 2 pa kaže na alkoholno bolezen jeter (alkoholni hepatitis, ciroza). Tudi bolniki z jetrno cirozo katere koli etiologije imajo lahko AST/ALT > 1 (6).

Blago zvišanje vrednosti ALT in AST – prevladujoče zvišanje vrednosti ALT

Kronični virusni hepatitis C je med najpogostejšimi vzroki zvišanih aminotransferaz, zato je treba pridobiti natančne podatke o tveganem obnašanju za okužbo z virusom hepatitisa C (VHC). VHC dokažemo serološko z ugotovitvijo protiteles antiVHC. Viremijo potrdimo z določitvijo VHC-RNA z verižno reakcijo s polimerazo (PCR). Če je potrjeno, da je okužba z VHC kronična (daljša od 6 mesecev), je potrebna jetrna biopsija za določitev stopnje vnetja in morebitne fibroze oziroma že razvite ciroze, kar ima prognostičen pomen in je kazalec odziva na zdravljenje.

Kronični hepatitis B je pomemben vzrok zvišanih vrednosti aminotransferaz. Prevalenca nosilcev HBsAg je v zahodnem svetu 0,1–2-odstotna. Faktorji tveganja okužbe z virusom hepatitisa B (VHB) so podobni kot za okužbo z VHC. HBsAg ali IgM-anti HBc kažeta na okužbo z VHB. Tudi ta okužba je kronična, če traja dlje od 6 mesecev. Dodatni testi so določitev HBeAg in anti HBe in VHB DNA, če so klinično indicirani. Jetrna biopsija je indicirana pri

kronično okuženih bolnikih, še posebej če je odločitev o zdravljenju odvisna od patohistološkega izvida.

Akutni virusni hepatitis, povzroččen z virusom hepatitisa A, B, C, D, E, Epstein-Barrovim virusom (EBV) ali citomegalovirusom (CMV), lahko spremljajo zelo različna zvišanja vrednosti serumske ALT, običajno pa presegajo 5-kratno zgornjo normalno vrednost. Diagnozo praviloma postavimo serološko oziroma z dokazom virusnega antigena v serumu.

Tudi **številna zdravila** in **zelišča** višajo vrednosti jetrnih testov; od zdravil najpogosteje nesteroidni antirevmatiki, antibiotiki, tuberkulostatiki, antiepileptiki, inhibitorji HMG Co-A-reduktaze, anabolni steroidi; med drogami je posebej treba omeniti ekstazi in kokain, medstrupi pa ogljikov tetraklorid, kloroform, trikloretilen, toluen. Potrebna je skrbna anamneza o jemanju zdravil in začetku zdravljenja. Hepatotoksičnost se pri večini zdravil pojavi v prvih dveh mesecih terapije, zvišanje vrednosti jetrnih encimov pa je navadno le blago. Če nadomestila za blago hepatotoksično zdravilo, nujno potrebna zdravila ni treba nehati dajati.

Maščobna infiltracija jeter brez vnetja ali s pridruženim vnetjem (steatohepatitis) je najpogostejši vzrok blago zvišanih vrednosti aminotransferaz (7). Na bolezen pomislimo pri debelih bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2, hiperlipidemijo in z naključno ugotovljenimi blago zvišanimi vrednostmi aminotransferaz. Čezmerno uživanje alkohola je klinično izključeno. Razmerje AST/ALT je običajno < 1 , kar je pomembna značilnost (8). Ultrazvočna preiskava pokaže izrazito maščobno infiltracijo jeter, ne zmore pa pokazati, ali je že nastalo in kolikšno je vnetje oziroma fibroza. Diagnozo praviloma postavimo z izključevanjem drugih vzrokov jetrne bolezni. Med hepatologi ni soglasja, pri katerih bolnikih naj bi za potrditev diagnoze napravili jetrno biopsijo, prevladuje pa mnenje, da pri tistih, pri katerih zvišana vrednost ALT vztraja 6–12 mesecev kljub spremenjenemu načinu življenja (zmanjšanje telesne teže, zvečanje fizične dejavnosti, dobro urejena sladkorna bolezen in hiperlipidemija ter prenehanje jemanja hepatotoksičnih zdravil) (9).

Genetska hemokromatoza (GH) je najpogostejša prirojena motnja. Je avtosomsko recesivno dedna in se kaže z nenadzorovano resorpcijo železa v črevesu, zaradi česar se železo odlaga v jetrih, trebušni slinavki in drugih organih. Gen za hemokromatozo (gen HFE) so odkrili leta 1996; v njem sta dve točkovni mutaciji (C282Y in H63D) (10). Najpogosteje zbolijo homozigoti (C282Y/C282Y) za mutacijo C282Y, precej redkeje pa sestavljeni heterozigoti (C282Y/H63D) in le izjemoma homozigoti H63D (H63D/H63D). Večina bolnikov je ob postavitvi diagnoze asimptomatskih z naključno ugotovljenimi blago zvišanimi vrednostmi aminotransferaz. Ker je bolezen pogosta, je treba nanjo pomisliti že v začetni fazi diagnostičnega postopka. Pri vseh osebah s sumom na GH je treba najprej na tešče določiti nasičenost transferina (TS), t.j. Fe v serumu/TIBC $\times 100$. Vrednost, manjša od 50 % za ženske in večja od 60 % za moške, ima 92-odstotno občutljivost in 93-odstotno specifičnost (11). Upoštevanje vrednosti TS > 45 % zveča občutljivost in zmanjša specifičnost ter zajame tudi bolnike z manjšo stopnjo sekundarnega kopičenja železa (alkoholna jetrna okvara, nealkoholni steatohepatitis – NASH, kronični hepatitis C). Koncentracija feritina v serumu je navadno dober pokazatelj zaloga železa v telesu, vendar je nespecifična. Določitev feritina v serumu istočasno s TS pa zveča napovedno vrednost za diagnozo čezmernega kopičenja železa (12). Vrednosti, večje od 1000 ng/ml, pomenijo diagnozo jetrna fibroza (ciroza). Genetsko testiranje za mutaciji v genu HFE je obvezno pri vseh bolnikih, ki imajo v organizmu preveč železa. Pred genetskim testiranjem je bila jetrna biopsija zlati standard za postavitev diagnoze. Danes je biopsija jeter indicirana pri vseh homozigotih s klinično očitno jetrno boleznijo, vrednostjo serumskega feritina, večjo od 1000 ng/ml, še posebej pri tistih, ki so starejši od 40 let, za izključitev ali potrditev jetrne ciroze, ki pri hemokromatozi pomeni večjo grožnjo jetroceličnega raka. Indicirana je tudi pri sestavljenih heterozigotih in heterozigotih C282Y z zvišano vrednostjo TS, še posebej če imajo zvišane vrednosti jetrnih encimov ali klinične znake jetrne bolezni, prav tako pa tudi pri bolnikih s fenotipično izraženo GH, pa niso nosilci znanih mutacij v genu HFE.

Wilsonova bolezen (WB) je redka avtosomska dedna motnja v presnovi bakra. Njena povprečna prevalenca je 30 bolnikov na milijon prebivalcev. Najpogosteje jo ugotovimo med 5. in 25. letom starosti, vendar pa jo moramo diferencialnodiagnostično upoštevati tudi pri bolnikih z zvišano vrednostjo ALT v starosti do 40 let. Pri 85 % bolnikov je znižana koncentracija serumskega ceruloplazmina (< 0,2 g/l) (2). Kayser-Fleischerjev obroč olajša postavitve diagnoze. V redkih primerih, ko je vrednost serumskega ceruloplazmina normalna, Kayser-Fleischerjevega obroča pa ni, je potrebna določitev bakra v 24-urnem urinu: vrednost, > 1,6 μmol/24h, je značilna. Jetrna biopsija potrjuje diagnozo, če je količina Cu > 250 μg/g suhe teže jeter.

Kronični avtoimunski hepatitis (AIH) je tudi lahko vzrok blago zvišanih vrednosti aminotransferaz (13). Bolezen je kronična, napredujoča. Pojavlja se s prevalenco 1 : 7000 prebivalcev in je štirikrat pogostejša pri ženskah (14). AIH je povezan s hipergamaglobulinemijo (v glavnem IgG), serumskimi avtoprotitelesi in drugimi avtoimunskimi boleznimi. Diagnoze ni mogoče postaviti na osnovi enega samega simptoma ali parametra, pač pa s skrbnim izključevanjem drugih vzrokov kronične jetrne bolezni. Da bi poenotila diagnostična merila, je mednarodna skupina strokovnjakov za AIH uvedla točkovni sistem, po katerem bolnike razvrstimo v tiste z verjetnim in tiste z zanesljivim AIH (15). Točkovni sistem obsega tudi histološki izvid jetrne biopsije, ki je najpomembnejša preiskava za postavitve diagnoze AIH.

Blago zvišane vrednosti ALT in AST – prevladujoče zvišanje vrednosti AST

Alkoholna jetrna bolezen (steatoza, hepatitis, ciroza) je najpogostejši vzrok zvišane vrednosti AST. Pomembni so podatki o količini zaužitega alkohola in trajanju pitja (anamneza, heteroanamneza!). V diagnostiki je pomembno razmerje AST/ALT, in sicer najmanj > 2 : 1. Ob tem razmerju AST/ALT in zvišani vrednosti gama-glutamilttransferaze (γ-GT) za vsaj 2-krat nad zgornjo mejo normale je alkoholna bolezen jeter zelo verjetna. Vrednost γ-GT sama po sebi ni specifična za alkoholizem in se izolirano v

tem smislu ne sme vrednotiti (2). Vrednost AST, ki je večja od 8-kratnika, in vrednost ALT, ki je večja od 5-kratnika zgornje normalne vrednosti, je pri alkoholni bolezni jeter izjemno redka (16). Če sta vrednosti encimov izrazito zvišani, je treba iskati dodaten vzrok jetrne okvare (paracetamol, hepatitis...). ALT je lahko v normalnem območju tudi ob hudi alkoholni jetrni bolezni. Skrbna anamneza glede uživanja alkohola in hepatotropnih zdravil, negativni serološki testi in značilno razmerje AST/ALT so dovolj za postavitve diagnoze. Jetrna biopsija ni patognomonična.

Izrazito zvišane vrednosti ALT in AST (> 15-kratnik zgornje normalne vrednosti)

Tako izrazito zvišanje vrednosti AST in ALT je običajno znak hude nekroze jetrnih celic; tako, vendar le prehodno zvišanje pa lahko najdemo tudi pri prehodu žolčnega kamna skozi skupni žolčevod v črevo (17). Vzroki so praviloma drugačni kot pri blagem zvišanju vrednosti aminotransferaz (tabela 3).

Tabela 3. Vzroki izrazitega zvišanja vrednosti ALT ali AST (> 15-kratna zgornja normalna vrednost)

• akutni virusni hepatitis (A-E, herpes)
• zdravila/strup
• ishemični hepatitis
• avtoimunski hepatitis
• Wilsonova bolezen
• akutna zapora žolčevodov
• akutni Budd-Chiarijev sindrom
• ligacija jetrne arterije

Izrazit dvig vrednosti jetrnih encimov spremlja kateri koli akutni virusni hepatitis (A–E). Diagnoza je serološka oziroma z dokazom viremije.

Tudi avtoimunski hepatitis in Wilsonova bolezen sta lahko vzrok izrazitemu dvigu vrednosti AST in ALT.

Med zdravili je treba posebej omeniti paracetamol, ki povzroči akutno jetrno odpoved pri odmerku 10 g in več, pri alkoholikih pa tudi že pri manjših odmerkih (18).

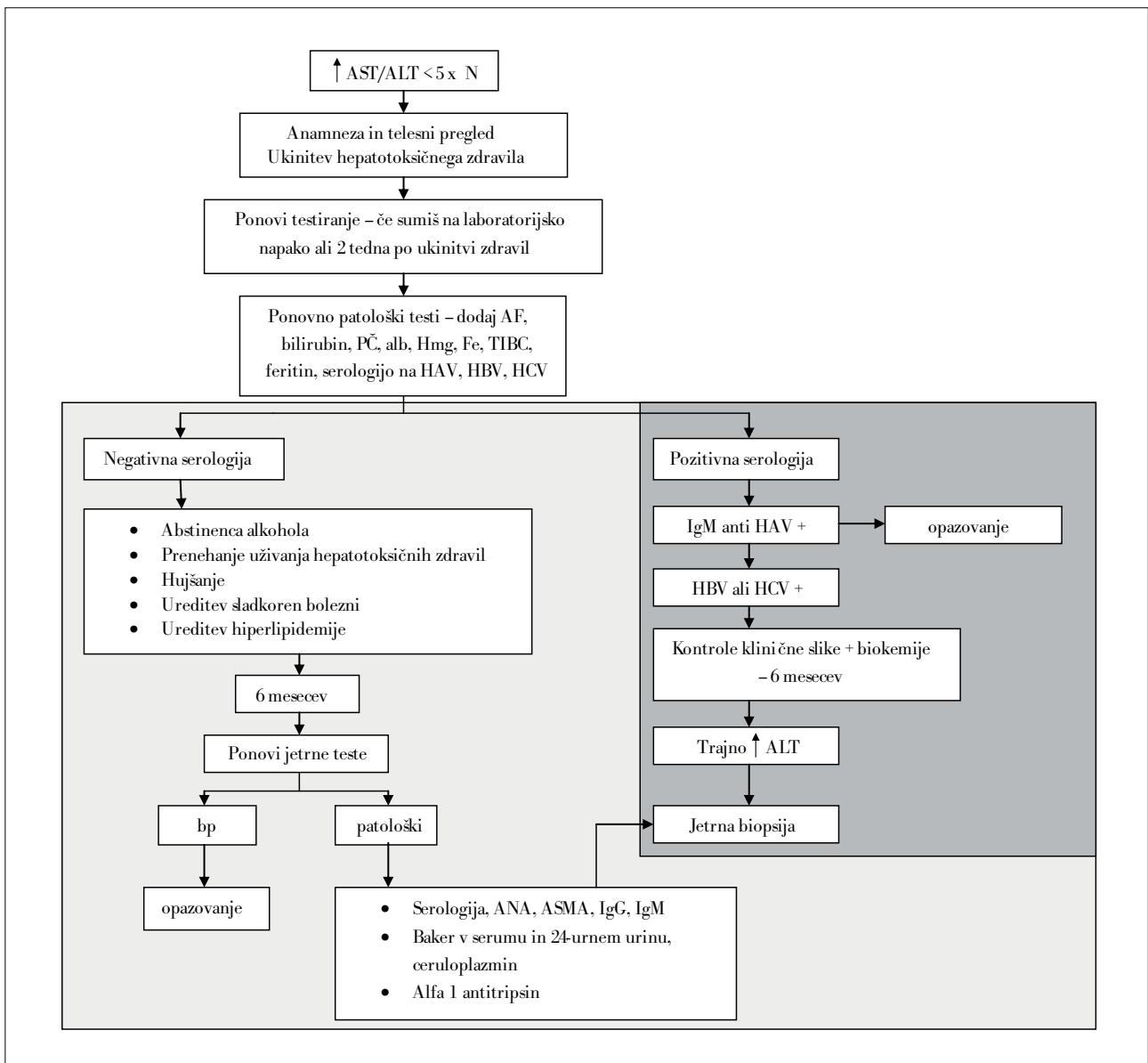
Ishemični hepatitis (šokovna jetra) povzroči nenaden visok dvig vrednosti jetrnih encimov. Običajno je posledica izrazite hipotenzije ob srčnem popuščanju, miokardnem infarktu, politravmi, sepsi ali multiorganski odpovedi. Spremljata ga močno zvišana vrednost LDH in ledvična insuficienca. Praviloma se vrednosti normalizirajo v 5–7 dneh, če bolnik preživi.

Budd-Chiarijev sindrom se lahko pojavi v akutni obliki s trebušno bolečino, ascitesom, zlatenico in izrazitim dvigom vrednosti aminotransferaz, praviloma pri bolnikih s prokoagulantnim stanjem (faktor V Leiden, antifosfolipidni sindrom, esencialna trombotemija, pomanjkanje antitrombina III, pomanjkanje

proteina C ali S, prava policitemija, paroksizmalna nočna hemoglobinurija). Diagnozo postavimo z dopplersko ultrazvočno preiskavo in računalniško tomografijo, kjer ni videti hepaticnih ven.

ALKALNA FOSFATAZA

Alkalna fosfataza je metaloencim, ki je praktično v vseh tkivih. Najpomembnejši izvor so jetra in kosti. V jetrih je na mikrovilnih žolčnega kanalikula. Dvajset odstotkov celotne aktivnosti alkalne fosfataze odpade na intestinalni izoencim. Aktivnost encima je odvisna od spola, starosti in postprandialnega stanja. Med normalno nosečnostjo se raven alkalne fosfataze

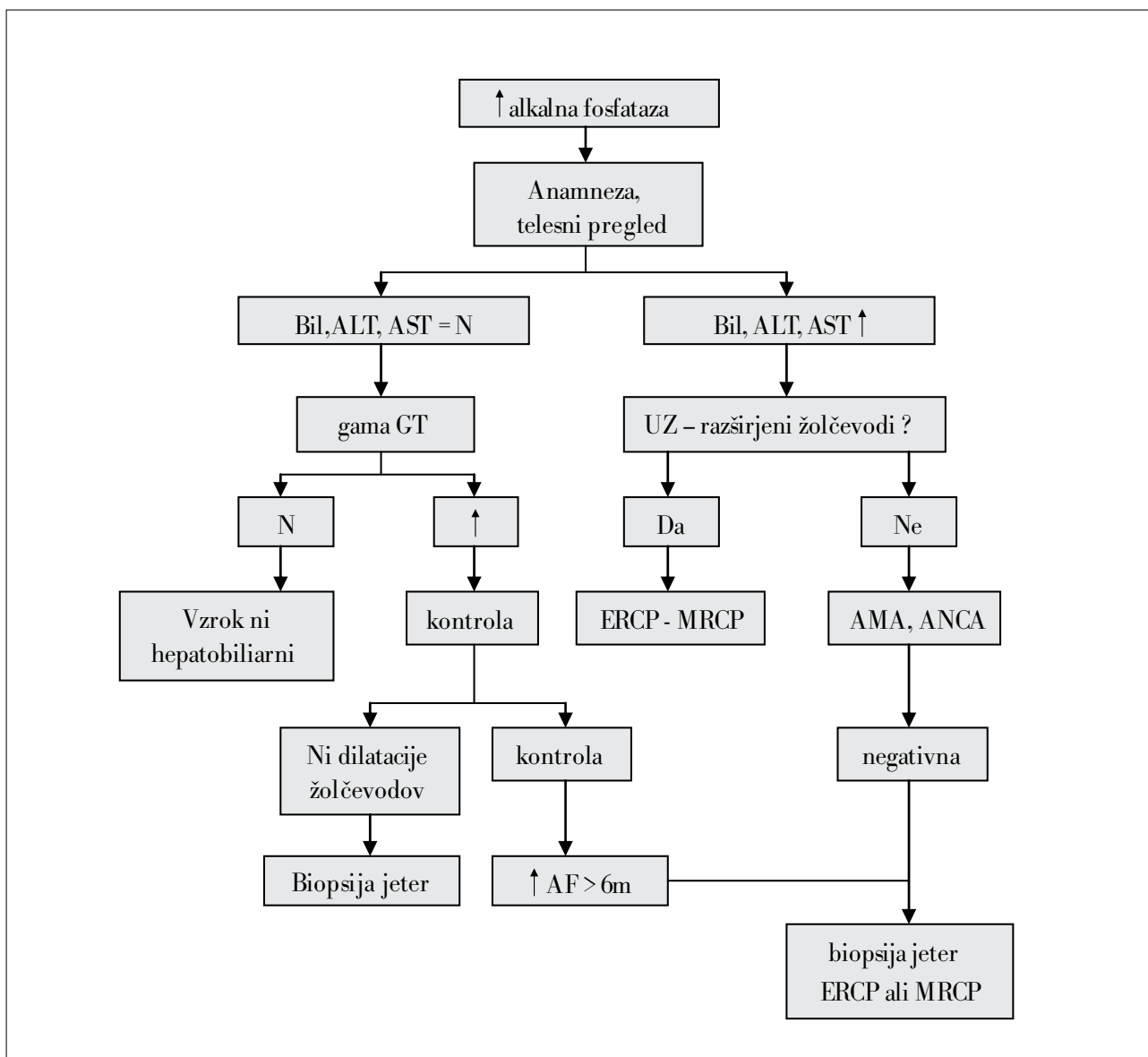


Slika 1. Diagnostični algoritem pri blago zvišanih vrednostih aminotransferaz (< 5-kratnik normalne vrednosti)

začne zviševati v zadnjem obdobju prvega trimestra (na račun placentalnega izoencima). Doseže lahko 2–3-kratno normalno vrednost. Tako zvišana ostane še nekaj tednov po porodu. Pri zvečani aktivnosti alkalne fosfataze nam hkrati zvišana vrednost γ CT potrdi jetrni izvor alkalne fosfataze. Zvečano aktivnost alkalne fosfataze najdemo pri holestatičnih in infiltrativnih boleznih jeter kot tudi pri zapori žolčnih izvodil; 2–3-kratno zvečanje ni specifično in je pogosto pri številnih jetrnih obolenjih. Pri biliarni obstrukciji je vrednost alkalne fosfataze v serumu zvišana na račun zvečane sinteze in sproščanja encima v serum, ne pa zaradi motenega izločanja z žolčem. Ob zapori žolčnih izvodil je dvig vrednosti alkalne fosfataze v serumu zakasnen za nekaj

dni, kolikor je potrebno za sintezo novega encima. Razpolovni čas alkalne fosfataze v serumu je 5–7 dni in zato je njena vrednost zvišana še nekaj dni po odprtju poprej zaprtih žolčnih izvodil. Tipično je izrazito zvišanje pri zapori žolčnih izvodil, tako znotrajjetrnih (primarna biliarna ciroza, primarni sklerozantni holangitis) kot zunajjetrnih (holedoholitiza, stenoza).

Zvišana je pri kostnih boleznih in primarnih ter metastatskih tumorjih jeter, pa tudi pri nekaterih zunajjetrnih tumorjih (hipernejrom, pljučni rak). Aktivnost alkalne fosfataze pa lahko zvečajo tudi številna zdravila. Pri kronični ledvični insuficienci je zvišana aktivnost intestinalne frakcije (tabela 4).



Slika 2. Diagnostični algoritem pri zvišani vrednosti alkalne fosfataze

Tabela 4. Vzroki zvišane vrednosti alkalne fosfataze

Hepatobiliarni vzroki
• zapora žolčnih izvodil
• primarna biliarna ciroza
• primarni sklerozantni holangitis
• zdravila
• infiltrativne bolezni jeter (sarkoidoza, limfom, metastaze)
• hepatitis
• ciroza
• benigna rekurentna holestaza
• sindrom izginjanja žolčnih vodov
Zunajjetrni vzroki
• bolezni kosti
• nosečnost
• kronična ledvična odpoved
• limfom in drugi malignomi
• srčno popuščanje
• rast
• okužba/vnetje

GAMA-GLUTAMILTRANSFERAZA

Gama-glutamyltransferaza (γ -GT) je mikrosomski encim, ki ga je mogoče izolirati iz jetrnih celic in biliarnega epitelijskega tkiva, je pa tudi v celicah drugih organov (ledvica, vranica, trebušna slinavka, srce, pljuča, možgani). Test γ -GT je zelo občutljiv, a zelo slabo specifičen za hepatobiliarne bolezni. Ker encima ni v kosteh, zvišana aktivnost γ -GT potrjuje jetrni izvor zvišane vrednosti alkalne fosfataze. Njene vrednosti so zvišane tudi pri boleznih trebušne slinavke, miokardnem infarktu, kronični obstruktivni pljučni bolezni, sladkorni bolezni in alkoholizmu.

Izolirano se njena vrednost zviša tudi ob jemanju nekaterih zdravil (fenitoin, karbamazepin, varfarin). Pri bolniku z izoliranim zvišanjem vrednosti γ -GT so potrebni občasni kontrolni testi in če se pojavijo zvišane vrednosti tudi ostalih encimov, je potrebna nadaljnja diagnostika.

BILIRUBIN

Bilirubin je presnovni produkt hema. V vodi je netopen, iz telesa se izloča v glavnem z žolcem, vendar se poprej konjugira (v procesu glukuronidacije) v

vodotopen mono- in diglukuronid. V serumu sta direktni (konjugirani) in indirektni (nekonjugirani) bilirubin. Pri zdravem človeku je v serumu več kot 90 % nekonjugiranega bilirubina.

Nekonjugirana hiperbilirubinemija (indirektnega bilirubina je več kot 85 % celokupnega bilirubina) je posledica večje tvorbe bilirubina ali pa prirojena ali pridobljenega defekta v jetrnem privzemu bilirubina ali konjugacije (tabela 5).

Tabela 5. Vzroki izolirane hiperbilirubinemije

Nekonjugirana hiperbilirubinemija
1. zvečana tvorba bilirubina
• hemoliza
• neučinkovita eritropoeza
• transfuzija krvi
• resorpcija hematoma
2. defekt v jetrnem privzemu
• Gilbertov sindrom
• zdravila (rifampicin)
3. defekt v konjugaciji
• Gilbertov sindrom
• Crigler-Najjarov sindrom
• Fiziološka zlatenica novorojenca
Konjugirana hiperbilirubinemija
1. Dubin-Johnsonov sindrom
2. Rotorjev sindrom

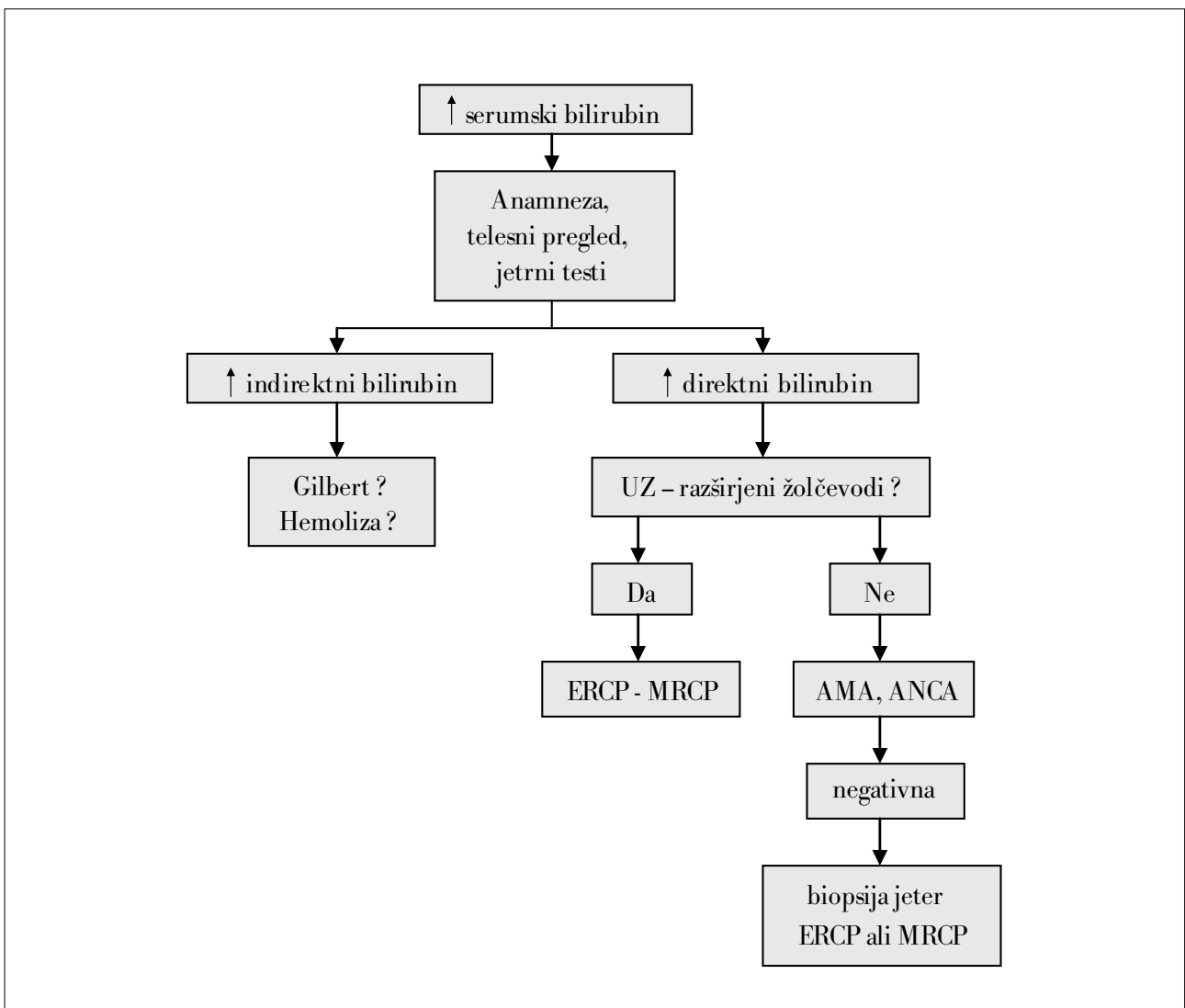
Gilbertov sindrom si zasluži posebno omembo. Je avtosomsko dominantna motnja, ki je posledica zmanjšane konjugacije bilirubina zaradi pomanjkanja glukuroniltransferaze. V normalni populaciji se pojavlja v 5 % (19). Je benigna motnja, ki ni povezana z nobeno drugo anomalijo. Celokupna koncentracija serumskega bilirubina navadno ne preseže vrednosti 50 μ mol/l. Vrednosti se zvišajo med stradanjem, ob sistemskih boleznih, hemolizi ter ob jemanju nekaterih zdravil. Ko se pri zdravem, asimptomatskem človeku z blago indirektno hiperbilirubinemijo izključijo hemoliza in jemanje zdravil, ki hiperbilirubinemijo lahko povzročajo, in potrdijo normalne vrednosti ostalih jetrnih testov, je brez dodatnih provokativnih testov možno postaviti diagnozo Gilbertov sindrom.

Konjugirana hiperbilirubinemija (direktnega bilirubina je > 50 % celokupnega bilirubina) je v večini primerov posledica bolezni jetrnega parenhima (intrahepatična holestaza – motena sekrecija v kanalike) in obstrukcije žolčnih vodov (ekstrahepatična holestaza), izolirana pa je le pri Dubin-Johnsonovem in Rotorjevem sindromu – dveh redkih prirojeni motnjah v izločanju bilirubinglukoronidov v žolč (tabela 5 in 6).

Po vrednosti konjugiranega bilirubina v serumu ni mogoče razlikovati intrahepatične holestaze od ekstrahepatične. Direktni bilirubin je vodotopen in se lahko izloča z urinom, zato vrednosti konjugiranega bilirubina redko presežejo vrednost 510 µmol/l, če je delovanje ledvic normalno in ni hemolize.

Tabela 6. Vzroki konjugirane hiperbilirubinemije

Ekstrahepatična holestaza
• zapora žolčnih vodov (žolčni kamni, tumor, vnetje)
Intrahepatična holestaza
• hepatitis
• ciroza
• zdravila
• primarna biliarna ciroza
• primarni sklerozantni holangitis
• sepsa
• totalna parenteralna prehrana
• intrahepatična holestaza nosečnosti
• benigna rekurentna holestaza
• sindrom izginjanja žolčnih vodov
• Dubin-Johnsonov sindrom
• Rotorjev sindrom



Slika 3. Diagnostični algoritem pri zvišani vrednosti bilirubina

Visoka vrednost serumskega bilirubina je slab prognostični znak pri bolnikih z alkoholnim hepatitisom, primarno biliarno cirozo in akutno jetrno odpovedjo.

SERUMSKI ALBUMINI IN PROTROMBINSKI ČAS

Določanje serumskih albuminov in protrombinskega časa je pomembno za oceno sintetične funkcije jeter. Dnevna sinteza albuminov je 10 gramov, njihova serumska koncentracija pa je 35–50 g/l. Znižana koncentracija je lahko posledica slabe prehranjenosti, sistemskih bolezni s povečanim katabolizmom beljakovin, bolezni ledvic, malabsorpcije, enteropatij. Ima relativno dolgo razpolovno dobo (17–20 dni) in zato ni koncentracija ni primerna za oceno akutne jetrne okvare, pač pa je znižana vrednost pri kronični jetrni bolezni slab prognostični znak (20).

Jetra sintetizirajo vse faktorje strjevanja krvi razen faktorja VIII. Protrombinski čas pomeni hitrost pretvorbe protrombina v trombin, za kar so potrebni faktorji II, V, VII in X. Vitamin K je potreben za gama-karboksilacijo teh faktorjev. Vitamin K nenahaja v črevesju s pomočjo bakterij. Pomembno je, da razlikujemo, ali je protrombinski čas daljši zaradi bolezni jetrnega parenhima ali zaradi kronične holestaze s posledično malabsorpcijo maščob (test z vitaminom K). Ker ima faktor VII razpolovni čas le 6 ur, je merjenje protrombinskega časa pomembno kot prognostični kazalec pri akutni jetrni odpovedi.

ZAKLJUČEK

Ko so vrednosti jetrnih testov patološke, sta tako pri simptomatskih kot tudi asimptomatskih bolnikih najprej potrebna skrbna anamneza in klinični pregled. Pomembni so podatki o nevarnostnih dejavnikih za hepatitis, o uživanju alkohola, družinska anamneza o prirojenih jetrnih boleznih, podatki o jemanju zdravil. Upoštevati je treba starost, spol, fiziološko stanje in spremljajoče bolezni. V nadaljnjem diagnostičnem postopku je treba iskati serološke označevalce za virusne hepatitise in parametre presnove

železa. Pri bolnikih, mlajših od 40 let, je nujno določiti ceruloplazmin, da se morda izključi Wilsonova bolezen. Če so rezultati testov negativni, je treba izključiti avtoimunske (ANA, ASMA, AMA...) in druge redkejšje jetrne bolezni. Ultrazvočna preiskava jeter spada med začetne in osnovne preiskave pri takšnih bolnikih. Z njo ocenimo jetrni parenhim in žolčna izvodila. Pri bolnikih s holestatičnim vzorcem patoloških izvidov jetrnih testov pomaga razlikovati intra- od ekstrahepatalne holestaze. Od slikovnih preiskav prihajajo v poštev še ERCP, MRCP, CT. V obravnavi bolnika s patološkimi vrednostmi jetrnih testov se vedno zastavi vprašanje, ali bi bila umestna biopsija, ki sicer da pomembne diagnostične podatke o vzrokih jetrne bolezni in o prognozi, vendar je povezana je z majhnim, a ne zanemarljivim tveganjem. Hujši zapleti (smrt, huda krvavitev, pnevmotoraks, biliarni peritonitis) so opisani v 0,1–0,3 %, smrtnost pa je 9/100.000 biopsij (21). Za biopsijo jeter se zato odločimo samo takrat, ko je pričakovana korist večja od tveganja. Odločitev je različna od primera do primera. Upoštevati moramo starost bolnika, način življenja, resnost patoloških vrednosti jetrnih testov, vpliv histološkega izvida na prognozo in na odločitev o zdravljenju ter možnost pridruženih bolezni.

Literatura

1. Haber MM, West AB, Haber AD, Reuben A. Relationship of aminotransferases to liver histological status in chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 1250–7.
2. Pratt DS, Kaplan MM. Evaluation of abnormal liver enzyme results in asymptomatic patients. *N Engl J Med* 2000; 342: 1266–71.
3. Flora KD, Keeffe EB. Significance of mildly elevated liver tests on screening biochemistry profiles. *J Insur Med* 1990; 22: 206.
4. Green RM, Flamm S. AGA technical review on the evaluation of liver chemistry tests. *Gastroenterology* 2002; 123: 1367–84.
5. Nyblom H, Berggren U, Balldin J, Olsson R. High AST/ALT ratio may indicate advanced alcoholic liver disease rather than heavy drinking. *Alcohol Alcoholism* 2004; 39: 336–9.
6. Williams AL, Hoofnagle JH. Ratio of serum aspartate to alanine aminotransferase in chronic hepatitis: Relationship to cirrhosis. *Gastroenterology* 1988; 95: 734–9.
7. Patt CH, Yoo HY, Dibadj K, Flynn J, Thuluvath PJ. Prevalence of transaminase abnormalities in asymptomatic, healthy subjects participating in an executive health-screening program. *Dig Dis Sci* 2003; 48: 797–801.

8. Sorbi D, Boynton J, Lindor KD. The ratio of aspartate aminotransferase to alanine transferase: Potential value in differentiating non-alcoholic steatohepatitis from alcoholic liver disease. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 1018–22.
9. Daniel S, Ben-Menachem T, Vasudevan G, Ma CK, Blumenkehl M. Prospective evaluation of unexplained chronic liver transaminase abnormalities in asymptomatic and symptomatic patients. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 3010–4.
10. Feder JN, Gnirke A, Thomas W, Tsuchihashi Z, Ruddy DA, Basava A, et al. A novel MHC class I-like gene is mutated in patients with hereditary hemochromatosis. *Nat Genet* 1996; 13: 399–408.
11. Bassett ML, Halliday JW, Ferris RA, Powell LW. Diagnosis of hemochromatosis in young subjects: Predictive accuracy of biochemical screening tests. *Gastroenterology* 1984; 87: 628–33.
12. Guyader D, Jacquelinet C, Moirand R, Turlin B, Mendler MH, Chaperon J, et al. Non-invasive prediction of fibrosis in C282Y homozygous hemochromatosis. *Gastroenterology* 1998; 115: 929–36.
13. Czaja AJ. Autoimmune hepatitis: Evolving concepts and treatment strategies. *Dig Dis Sci* 1995; 40: 435–56.
14. Berdal JE, Ebbesen J, Rydning A. Incidence and prevalence of autoimmune liver diseases. *Tidsskr Nor Laegeforen* 1996; 118 (29): 4517–9.
15. Avarez F, Berg PA, Bianchi FB, Bianchi L, Burroughs AK, Cancado EL, et al. International autoimmune hepatitis group report: Review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999; 31: 929–38.
16. Cohen JA, Kaplan MM. The SGOT/SGPT ratio – an indicator of alcoholic liver disease. *Dig Dis. Sci* 1979; 24: 835–8.
17. Anciaux ML, Pelletier AG, Attali P, Meduri B, Liguory C, Etienne JP. Prospective study of clinical and biochemical features of symptomatic choledocholithiasis. *Dig Dis Sci* 1986; 31: 449–53.
18. Seeff LB, Cuccherini BA, Zimmerman HJ, Adler E, Benjamin SB. Acetaminophen hepatotoxicity in alcoholics. *Ann Intern Med* 1986; 104: 399–404.
19. Tukey RH, Strassburg CP. Human UDP-glucuronosyltransferases: Metabolism, expression, and disease. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2000; 40: 581–616.
20. Limdi JK, Hyde GM. Evaluation of abnormal liver function tests. *Postgrad Med J* 2003; 79: 307–12.
21. Piccinino F, Sagnelli E, Pasquale G, Giusti G. Complications following percutaneous liver biopsy. A multicentre retrospective study on 68,276 biopsies. *J Hepatol* 1986; 2: 165–73.

Zapleti jetrne ciroze

Marija Ribnikar¹

Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana

Ključne besede: ascites, hepatocelularni karcinom, hepatična encefalopatija, hepatopulmonalni sindrom, hepatorenalni sindrom, portalna hipertenzija, spontani bakterijski peritonitis

Izvleček

Najpomembnejši zapleti jetrne ciroze so ascites, spontani bakterijski peritonitis in druge okužbe, hepatična encefalopatija, portalna hipertenzija in krvavitev iz varic, hepatorenalni sindrom, hepatopulmonalni sindrom in hepatocelularni karcinom. V prispevku so natančno opisani pristopi k diagnozi in zdravljenju posameznih zapletov.

ASCITES

Ascites pomeni nabiranje proste tekočine v peritonealnem prostoru in je najpogostejši zaplet jetrne ciroze. Vzrok za njegov nastanek pri bolnikih z jetrno cirozo je zvišanje hidrostatskega in znižanje onkotskega tlaka v splahnčnih kapilarah. Pri bolnikih s portalno hipertenzijo se zveča koncentracija vazodilatacijskih snovi v splahnčnem območju (osrednjo vlogo ima dušikov oksid), kar povzroči zmanjšanje volumna krvi v sistemskem obtoku in posledično aktivacijo osi renin–angiotenzin–aldosteron, zaradi česar začneta sol in voda zastajati v organizmu. Znižani arterijski tlak prek baroreceptorjev spodbudi tudi neosmotsko izločanje antidiuretičnega hormona, kar dodatno prispeva k nastanku in vzdrževanju ascitesa.

Vsakemu bolniku z novo nastalim ascitesom napravimo diagnostično punkcijo. Osnovne laboratorijske preiskave odvzete tekočine so: določitev levkocitov in nevtrofilcev, določitev proteinov in albuminov ter izračun razlike koncentracije albuminov v serumu in v ascitesni tekočini.

Razlika v koncentraciji albuminov v serumu in ascitesni tekočini, večja od 11 g/l, pomeni, da je ascitesna tekočina transudat, njegov najverjetnejši vzrok pa portalna hipertenzija. Na transudat kaže tudi koncentracija proteinov, nižja od 25 g/l (pri eksudatu je koncentracija proteinov višja od 25 g/l), gradient med albumini v serumu in ascitesni tekočini pa manjši od 11. Za razliko od transudata, ki je navadno posledica portalne hipertenzije, se eksudat pojavlja pri karcinomi peritoneja, tuberkuloznem peritonitisu, pankreatogenem ascitesu in sekundarnem peritonitisu, ki je najpogosteje posledica perforacije votlega organa.

Zdravljenje ascitesa obsega omejitev soli v prehrani na 2 g dnevno in diuretike v začetnem odmerku 100 mg spironolaktona in 40 mg furosemida dnevno. Omejitev tekočin ni potrebna, dokler koncentracija natrija v serumu ne pade pod 125 mmol/l. Odmerke diuretikov lahko večamo do maksimalno 400 mg spironolaktona in 160 mg furosemida dnevno. Razmerje med spironolaktonom in furosemidom

¹ Marija Ribnikar, dr. med.

Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika
Univerzitetni klinični center Ljubljana
Japljeva 2, 1525 Ljubljana

100 : 40 zagotavlja normokalemijo pri večini bolnikov. Pri bolnikih z jetrno cirozo, ki jih zdravimo z diuretiki, so potrebni redni klinični pregledi in spremljanje elektrolitov ter dušičnih retentov – ob uvajanju zdravljenja in titriranju optimalnega odmerka enkrat tedensko, kasneje, ko se stanje stabilizira, pa enkrat mesečno.

Ascites je refraktaren:

- ko kljub maksimalnim odmerkom diuretikov ni mogoče doseči negativne bilance natrija (izločanje več kot 78 mmol natrija v 24-urnem urinu) oz. zmanjšanja telesne teže (ki naj bo pri bolnikih brez perifernih edemov do pol kg/dan, pri tistih s perifernimi edemi pa okoli 1 kg/dan),
- ali ko se pojavijo zapleti diuretičnega zdravljenja (ledvična odpoved, hiponatriemija, hipokaliemija, metabolna alkalozna, hepatična encefalopatija).

Pri refraktarnem ascitesu so umestne razbremenilne paracenteze z nadomeščanjem albuminov. Če s paracentezami odvezamo do 5 litrov tekočine, nadomeščanje albuminov ni potrebno, kadar pa izpunktiramo več kot 5 litrov, dajemo pacientu 8–10 g albuminov na liter odstranjene tekočine. Transjugularni intrahepatični portosistemski spoj (TIPS) pri bolnikih z refraktarnim ascitesom ne zagotavlja boljšega preživetja, zagotovo pa ga presaditev jeter. Zato je refraktarni ascites ena od indikacij za transplantacijo jeter.

OKUŽBE

Jetrna ciroza je najpogostejša oblika pridobljene imunske pomanjkljivosti, pogostejša celo kot AIDS. Bakterijske okužbe so pri bolnikih z jetrno cirozo namreč pogoste, resne in nemalokrat smrtno; smrtnost zaradi okužb dosega pri naših bolnikih z jetrno cirozo kar 31-odstotni delež celotne smrtnosti teh bolnikov. Etiologija jetrne bolezni ne vpliva na pogostost in vrsto okužbe, pač pa je pomembna stopnja jetrne okvare – bolj ko je bolezen napredovala, pogostejše in resnejše so okužbe. Ker imajo ljudje z jetrno cirozo oslABLJENO imunost (tako humoralno kot celično), pri njih okužbe pogosto potekajo asimptomatsko (brez zvišane telesne temperature in brez zvi-

šanih kazalcev vnetja – CRP, levkociti). Oslabljena jetrna ali ledvična funkcija, hepatična encefalopatija ali ascites, neodziven na diuretično zdravljenje, so navadno edini znaki okužbe, zato moramo pri vsakem poslabšanju stanja pri bolniku z jetrno cirozo aktivno iskati okužbo kot najverjetnejši vzrok poslabšanja. Najpogostejše okužbe pri naših hospitaliziranih bolnikih z jetrno cirozo so okužbe sečil in dihal, ki se pojavljajo v 10 %, spontani bakterijski peritonitis (SBP) v 7,5 % in sepsa v 3,6 %. Najpogostejši povzročitelji so gramnegativne črevesne bakterije (*E. coli* kar v tretjini primerov).

SBP je okužba ascitesne tekočine, ki se pojavi brez poprejšnjega lokalnega izvora okužbe in je posledica zmanjšane imunske odpornosti bolnikov z jetrno cirozo. Navadno je okužba monobakterijska, najpogostejši povzročitelji pa so gramnegativne bakterije. Zaradi antibiotične zaščite bolnikov po prebolelem SBP v zadnjem času narašča število okužb z grampozitivnimi bakterijami in sevi *E. coli*, odpornimi na kinolone.

Nevarnostni dejavniki za SBP in druge bakterijske okužbe pri bolnikih z jetrno cirozo so:

- napredovala jetrna bolezen (več kot 70 % bolnikov s SBP uvrstimo po Childu v razred C, kar polovica bolnikov iz skupine C ima ob sprejemu v bolnišnico bakterijsko okužbo ali pa za njo zboli v času hospitalizacije);
- koncentracija proteinov v ascitesni tekočini, nižja od 10 g/l (s tem se zmanjša opsonizacijska aktivnost ascitesne tekočine);
- krvavitev iz prebavil (zveča permeabilnost črevesne sluznice in s tem translokacijo bakterij ter slabi delovanje RES v jetrih);
- preboleli SBP – ponovitve bolezni so pogoste in se pri bolnikih brez antibiotične zaščite pojavljajo kar v 70 % v enem letu, z antibiotično zaščito pa se pogostost ponovitve zmanjša na 20 % v enem letu;
- invazivni diagnostični in terapevtski posegi.

Klinična slika SBP je pogosto neznačilna, le redki bolniki imajo tipične simptome in znake akutne peritonealne okužbe z vročino, mrzlico, difuzno abdominalno bolečino, palpatorno občutljivostjo in

nedejavno peristaltiko. V 10 % poteka SBP popolnoma asimptomatsko. Ledvična insuficienca nastane pri tretjini bolnikov s SBP, in to lahko kljub pozdravljeni okužbi, kar pa pomeni slabo prognozo.

Diagnozo postavimo s pomočjo laboratorijske preiskave ascitesne tekočine: navadno ima značilnosti transudata, koncentracija proteinov je nižja od 10 g/l.

Ključno za postavitev diagnoze SBP je število nevtrofilcev v mm³ ascitesne tekočine. Če jih je 250 ali več, gre za SBP ne glede na to, ali ima bolnik simptome in znake okužbe ali ne in ne glede na to, ali je bakterijska kultura ascitesne tekočine pozitivna ali negativna. Ascitesno tekočino cepimo na aerobno in anaerobno gojišče; najpogosteje izoliramo enterobakterije.

Zdravilo izbire pri SBP je cefotaksim v odmerku 2 g na 6–12 ur i.v. 7–10 dni. Okužba se pozdravi v 75–90 %, kljub temu pa je smrtnost bolnikov s SBP visoka, 20–40-odstotna, predvsem zaradi ledvične odpovedi. Študije so pokazale, da lahko ledvično odpoved pri bolnikih s SBP preprečimo s podpornim zdravljenjem z albumini, s tem pa se zmanjša tudi njihova smrtnost.

Antibiotična zaščita za preprečevanje SBP in drugih bakterijskih okužb pri bolnikih z jetrno cirozo je indicirana pri:

- krvavitvi iz prebavil – z norfloksacinom v odmerku 2-krat 400 mg dnevno ali amoksisicilin-klavulansko kislino 2-krat 1000 mg dnevno en teden;
- invazivnih posegih – s cefalosporini tretje generacije;
- pri vseh, ki so že preboleli SBP – z norfloksacinom 400 mg dnevno ali ciprofloksacinom 750 mg tedensko, dokler imajo ascites oz. do transplantacije jeter; SBP je namreč pogost in resen zaplet jetrne ciroze in je indikacija za presaditev jeter

HEPATIČNA ENCEFALOPATIJA

Hepatična encefalopatija (HE) je reverzibilen upad nevropsihiatričnih funkcij pri bolnikih z jetrno cirozo. Kaže se z motnjami pomina in koncentracije, osebnostnimi spremembami in motnjami zavesti. HE je posledica oslABLJENE presnovne funkcije jeter

(nezmožnost bolnih jeter za detoksikacijo snovi, strupenih za centralno živčevje, npr. amoniaka, ki nastaja pri presnovi beljakovin, del pa ga tvorijo črevesne bakterije, in ki ga zdrava jetra pretvorijo v sečnino) in portalne hipertenzije s preusmeritvijo krvi iz splahnličnega obtoka po kolateralah mimo jeter. Končna posledica številnih mehanizmov, vpletenih v nastanek HE, je prevlada inhibicijskih nad ekscitacijskimi impulzi v centralnem živčevju.

Sprožilni dejavniki HE so:

- krvavitev iz prebavil,
- okužbe,
- hipovolemija (ob prevelikih odmerkih diuretikov, bruhanju, driski, razbremenilni paracentezi brez nadomeščanja albuminov),
- hipokalemija (veča nastajanje amoniaka v ledvicah), hipokalemična alkalozna,
- obstipacija,
- obilen beljakovinski obrok hrane,
- sedativi (zlasti benzodiazepini), narkotiki, alkohol,
- TIPS.

Razlikujemo štiri stopnje HE:

1. stopnja: zmanjšanje pozornosti in koncentracije, razdražljivost, motnje spanja;
2. stopnja: upočasnjenost in letargija, ataksija, plahutajoči tremor;
3. stopnja: zmedenost, dezorientiranost, hiperrefleksija;
4. stopnja: stupor, koma.

Vrednosti amoniaka v serumu so pri bolnikih s HE navadno zvišane, vendar ne korelirajo s stopnjo HE. Diferencialnodiagnostično moramo pri bolniku z jetrno cirozo in motnjo zavesti vedno pomisliti tudi na poškodbo glave, subarahnoidno krvavitev, meningitis, zastrupitev, zamračenost po epileptičnem napadu in Wernickejev sindrom.

Bolnike s HE 1. in 2. stopnje zdravimo ambulantno, ostale pa v bolnišnici.

Obravnava zajema odkrivanje in zdravljenje sprožilnih dejavnikov, izogibanje sedativom in narkotikom ter hipoproteinsko (do 70 g beljakovin dnevno,

predvsem rastlinskih, ker pri njihovi razgradnji nastaja manj amoniaka in imajo odvajalni učinek), vendar visoko kalorično dieto, ker je jetrna ciroza bolezen pospešenega katabolizma.

Standardno zdravilo pri zdravljenju kronične HE je laktuloza v odmerku 10–30 ml 3-krat dnevno oziroma v odmerku, ki zagotavlja 2–3-krat dnevno iztrebljanje mehkega blata. Laktuloza se ne resorbira iz prebavil, ko pa se v debelem črevesju s pomočjo bakterij razgrajuje, zniža pH črevesne vsebine in s tem zmanjša absorpcijo amoniaka.

Pri bolnikih s HE 3. in 4. stopnje je na mestu izpiranje črevesja z laktulozo.

Tudi bolniki s HE so kandidati za presaditev jeter.

PORTALNA HIPERTENZIJA IN KRVAVITEV IZ VARIC

Portalna hipertenzija pomeni trajno zvišanje tlaka v portalni veni, zaradi česar se odprejo portosistemske kolaterale. Portalna hipertenzija je posledica zvišane upora v jetrih in zvečanega pretoka v portalni veni zaradi splahnlične vazodilatacije. Normalen tlak v portalni veni znaša 4–8 mm Hg. Dvig tlaka v portalni veni nad 12 mm Hg pa povzroči odprtje embrionalnih venskih povezav – portosistemskih spojev. Najpomembnejše so gastroezofagealne kolaterale, splenorenalne vene, hemoroidalni pletež in umbilikalna vena. Kljub odprtju kolateral se portalni tlak ne zniža. Najnevarnejši zaplet portalne hipertenzije je krvavitev iz varic, ki je pogosto smrten in se lahko pojavi, ko portalni tlak preseže 12 mm Hg. Najpogosteje se kaže s hematemezo in meleno.

Cilji zdravljenja krvavitve iz varic so:

- *preprečevanje prve krvavitve (primarna profilaksa)*
Varice požiralnika ima 50 % bolnikov z jetrno cirozo, nekateri pa jih imajo tudi v želodcu. Dokazujemo jih z endoskopsko preiskavo zgornjih prebavil, ki jo opravimo pri vsakem bolniku z jetrno cirozo ne glede na to, ali je že krvavel iz prebavil ali ne. Obsežnost in obliko varic poži-

ralnika opredeljujemo s stopnjami: I – majhne, nezvijugane varice, ki pri insuflaciji kolabirajo; II – elongirane, zvijugane varice, ki zajemajo manj kot tretjino lumna, in III – velike varice, ki zajemajo več kot tretjino lumna. Bolnike brez varic vabimo na kontrolno endoskopijo na 3 leta, tiste, ki imajo začetne varice (I. stopnje) in ne potrebujejo preventivnega zdravljenja z zdravili, pa vsako leto, da spremljamo njihovo večanje. Bolniki z varicami stopenj II in III potrebujejo preventivno zdravljenje z neselektivnim blokatorjem receptorjev beta – propranololom – ki niža portalni tlak in manjša verjetnost prve krvavitve v prvih dveh letih po najdbi varic s 30 na 15 %. Propranolol dajemo 2-krat dnevno v odmerku, ki postopno niža srčno frekvenco v mirovanju za 25 % oz. do 55 utripov na minuto. Večina bolnikov potrebuje 40–80 mg propranolola 2-krat dnevno. Pri bolnikih, pri katerih so blokatorji beta kontraindicirani ali pa jih ne prenašajo, je na mestu preventivna endoskopska ligacija varic.

- *zaustavitev akutne krvavitve*

Krvavitev iz varic je vzrok smrti pri 20–30 % bolnikov z jetrno cirozo. Pri akutni krvavitvi iz varic bolnika najprej hemodinamsko stabiliziramo (z ekspanderji plazme in transfuzijo koncentriranih eritrocitov). Zdravljenje izbire pri krvavitvi iz varic je kombinacija endoskopskih hemostaznih posegov (sklerozacija, ligatura varic) in zdravljenja z vazokonstriktorskimi zdravili, ki nižajo portalni tlak in pretok skozi kolaterale (terlipresin, oktreotid, somatostatin). Pri masivnih, endoskopsko neobvladljivih krvavitvah iz varic je še vedno na mestu balonska tamponada. Pri vseh bolnikih z jetrno cirozo in krvavitvijo iz prebavil je indicirana antibiotična profilaksa za preprečevanje okužb in zgodnjih ponovnih krvavitvev.

- *preprečevanje ponovne krvavitve (sekundarna profilaksa)*

V šestih tednih po prvi krvavitvi ponovno zakrvavi 30–40 % bolnikov, v prvem letu pa 60–70 %. Ponovne krvavitve preprečujemo z endoskopsko ligacijo varic in propranololom v enakih odmerkih kot pri primarni preventivi. Pri bolnikih,

pri katerih endoskopsko in medikamentno preprečevanje ponovnih krvavitev iz varic ni uspešno in pri bolnikih z drugimi zapleti portalne hipertenzije (refraktarni ascites, fluidotoraks, hepatorenalni sindrom), ki imajo ohranjeno jetrno funkcijo, je primeren TIPS. TIPS je znotrajjetrni spoj med hepatalnimi in portalnimi venami, ki zniža portalni tlak. Preživetja bolnikov z jetrno cirozo ne izboljša, pogosto povzroča poslabšanje HE in jetrne funkcije, zato je navadno indiciran le pri bolnikih, ki čakajo na presaditev jeter in imajo ohranjeno jetrno funkcijo (Child A, B). Najuspešnejše zdravljenje portalne hipertenzije je transplantacija jeter.

HEPATORENALNI SINDROM

Hepatorenalni sindrom (HRS) je potencialno reverzibilna funkcijsko povzročena odpoved ledvic pri bolnikih z jetrno cirozo in ascitesom (lahko pa tudi pri bolnikih z akutno jetrno odpovedjo in alkoholnim hepatitisom) brez poprejšnje ledvične bolezni. Nastane zaradi vazodilatacije v splahnem sistemu, posledičnega zmanjšanja učinkovitega volumna krvi, ki vodi v aktivacijo simpatičnega sistema in sistema renin–angiotenzin–aldosteron s posledično vazokonstrikcijo v ledvicah in zmanjšano glomerulno filtracijo.

Sprožilni dejavniki so: pretirana diuretska terapija, terapevtska paracenteza brez nadomeščanja albuminov, krvavitev iz prebavil, bruhanje, driska, zmanjšani venski priliv v srce zaradi obilnega ascitesa, okužbe in uživanje nesteroidnih antirevmatikov.

Razlikujemo dva tipa HRS:

- tip 1 z naglim slabšanjem ledvične funkcije, ki pogosto spremlja bakterijske okužbe in ima slabo prognozo,
- tip 2, za katerega je značilna stabilna zmerna ledvična odpoved, refraktarni ascites in boljše preživetje kot pri tipu 1.

Bolnike s HRS tipa 1 zdravimo v bolnišnici, bolnike s HRS tipa 2 pa ambulantno, po načelih zdravljenja refraktarnega ascitesa.

Pri bolnikih s HRS tipa 1, ki jih zdravimo s kombinacijo sistemskega vazokonstriktorja terlipresina in albuminov, dosežemo izboljšanje ledvične funkcije v 40 %.

HRS lahko preprečimo:

- pri bolnikih s SBP, če jim skupaj z antibiotiki dajemo tudi albumine,
- z nadomeščanjem albuminov pri terapevtski paracentezi,
- s pentoksifilinom pri alkoholnem hepatitisu,
- z izogibanjem nefrotoksičnim zdravilom.

Edino učinkovito zdravljenje HRS je presaditev jeter.

HEPATOPULMONALNI SINDROM

Hepatopulmonalni sindrom (HPS) se pojavlja pri kar 32 % bolnikov z jetrno cirozo. Zmanjšanje pljučne funkcije ne korelira s stopnjo jetrne okvare, pač pa s stopnjo portalne hipertenzije. Zaradi znižanega upora v sistemske in pljučne krvne obtoke v sklopu jetrne bolezni se začnejo odpirati intrapulmonalni spoji, zaradi česar pa se zmanjša oksigenacija krvi. V diagnostiki za potrditev intrapulmonalnih spojev uporabljamo scintigrafijo z albumini, označenimi s tehnejem, in kontrastno ehokardiografijo. Zdravljenje je podporno, s kisikom, prognoza pa slaba, izboljša jo lahko presaditev jeter.

HEPATOCELULARNI KARCINOM

Hepatocelularni karcinom (HCC) se v 70–90 % pojavlja v cirotično spremenjenih jetrih ne glede na etiologijo jetrne bolezni. Na možnost primarnega jetrnočeličnega raka nas lahko opozori poslabšanje stanja pri bolniku z jetrno cirozo: abdominalna bolečina, hujšanje, hemoragični ascites, neodzivnost na diuretično zdravljenje, zvečanje jeter, občutljivost na palpacijo, pojav sistoličnega šuma nad jetri, zlatenica in odpoved jeter, pa tudi pojav paraneoplastičnega sindroma s hipoglikemijo, policitemijo in hiperkalcemijo.

Kot pri ostalih tumorjih je tudi pri HCC pomembno zgodnje odkrivanje, zato je pri bolnikih z jetrno cirozo na mestu določitev tumorskega označevalca alfa-feto-

proteina in ultrazvočni pregled jeter vsakih šest mesecev. Prognoza HCC je slaba, način zdravljenja (resekcija, alkoholna sklerozacija, radiofrekvenčna ablacija, kemoembolizacija, kemoterapija in presaditev jeter) pa odvisen od razširjenosti bolezni in stopnje jetrne okvare. Presaditev jeter je indicirana pri solitarnih tumorjih, manjših od 5 cm, ali največ treh nodusih, velikih do 3 cm, brez invazije v žile ali bezgavke in brez oddaljenih metastaz.

Jetрна ciroza je kronična bolezen, ki jo pogosto spremljajo smrtno nevarni zapleti. Edino učinkovito zdravljenje je presaditev jeter.

Literatura

1. Complications of portal hypertension. EASL postgraduate course. Milan, Italy, 2008 Apr 23–24.
2. Heidelbaugh JJ, Sherbondy M. Cirrhosis and chronic liver failure: Part II. Complications and treatment. *Am Fam Physician* 2006; 74 (5): 767–76.
3. Duvnjak M, Baršić N. Komplikacije ciroze jetre. *Medicus* 2006; 15 (1): 143–52.

Proktologija – obravnava bolnika v ambulanti družinske medicine in pri specialistu

Pavle Košorok¹

Medicinski center Iatros, Ljubljana

Gljučne besede: diagnostika, proktologija

Bolniki s proktološkimi boleznimi ponavadi nerazumljivo dolgo odlašajo s pregledom. Najpogostejši vzrok, ki jih končno vendarle pripelje do zdravnika, je krvavitev na blato.

Nanjo se različni ljudje zelo različno odzovejo. Nekatere prestraši in se podajo na vse mogoče preiskave, ki naj jih prepričajo, da niso neozdravljivo bolni. Spet drugi začnejo živeti s strahom in dolgo odlašajo s pregledom, ki naj razjasni vzrok krvavitve. Nekateri pa vzamejo to kot nepomembno, posebno takrat, kadar jih ob tem še nič ne boli. Morda se včasih celo zdravijo; večinoma po nasvetih »izkušenih« znancev ali pa si v lekarni nabavijo zdravila za hemoroide. Celotni zdravniki včasih tej krvavitvi ne posvečajo dovolj pozornosti in zgodi se, da tudi v splošni ordinaciji bolnik včasih celo brez pregleda dobi recept za mazilo ali svečke za hemoroide.

Iz praktičnih razlogov lahko krvavitev na blato delimo v dve veliki skupini: **krvavitev brez bolečine** in **krvavitev z bolečino**. Najpogostejša je krvavitev brez bolečine, kjer so vzrok hemoroidi. Ti so lahko različne stopnje, različno prizadeti. Brez bolečine lahko bolnik krvavi, tudi kadar gre za črevesno vnetje, morda črevesni polip, fistulacijo ali – česar se najbolj bojimo – zaradi raka. Najpogostejši vzrok krvavitve z bolečino je črevesna razpoka. Lahko je tudi tromboza zunanje-ga vozla, ki je bila nepravilno zdravljena, da je nastala spontana ruptura. Pogosto pridejo na pregled bolniki

z gnojnim vnetjem – abscesom, ki je prav tako že perforiral; glavnina gnoja se je izčistila, iz ostanka abscesne votline pa se cedi sokrvičasta tekočina.

ANAMNEZA

Pri postavljanju diagnoze je zelo važna skrbna anamneza. Najprej povprašamo po morebitni **krvavitvi**. Kri je lahko sveža, stara, pomešana med blatom. Krvavitev je načeloma tudi melena, vendar takšna krvavitev ni iz debelega črevesa in danke. **Bolečina** je lahko pri proktoloških boleznih stalna, lahko samo med iztrebljanjem, lahko zaboli ob iztrebljanju in traja lahko še nekaj ur. Bolniki včasih opisujejo bolečino, ki je tako močna, da jih zbudi iz spanja.

Važna so vprašanja o blatu in načina iztrebljanja, predvsem, ali je blato trdo ali mehko blato, iztrebljanje redno ali ne in gre za zaprtost (iztrebljanje na nekaj dni); pomembne so primesi blata: kri, sluz; uhajanje blata, ki ga bolniki pogosto ne razlikujejo od izpadanja črevesa (prolaps). Važni so podatki o poprejšnjih boleznih, ki morda prav tako vplivajo na način iztrebljanja. Nikoli pa ne pozabimo na vprašanje o morebitnem raku debelega črevesa in danke ali o polipih na črevesu v družini.

Pri spremenjeni prebavi je pametno vprašanje o morebitnih psihičnih vplivih na iztrebljanje, morebitnih stresnih situacijah v družini in službi, kar vse lahko

¹ Prof. dr. Pavle Košorok, dr. med.

Medicinski center Iatros
Parmova 51, 1000 Ljubljana

vpliva na funkcijske motnje, ki jih bolniki opisujejo. Preden se dokončno odločimo za takšno diagnozo, je treba izključiti alergijo na hrano, ki je veliko pogostejša, kot bi pričakovali!

INSPEKCIJA, PALPACIJA, DIGITALNI PREGLED

Najpogostejša napaka, ki jo napravi preiskovalec je, da pri pregledu s prstom potipa črevo, in to s prstom do konca. Pri tem zanemari zelo važne podatke, ki bi jih dobil s pregledom same kože in okolice, pa tudi z iztipanjem začetnega dela črevesa in analnega kanala. Važno je, da si pri pregledu ogleda stanje kože, morebitne vnetne znake, pozove pacienta, da pritisne na blato in morda izzove izpadanje črevesa. Videti je mogoče izrastke, fistule, oteklino, brazgotine. Veliko lahko pove razokrožen anus, kar se še posebno pokaže, če bolnika pozovemo, da stisne zadnjik. Pogoste so kožne gube, ki jih bolniki marsikdaj interpretirajo kot hemoroide. Pri inspekciji bolniku razpremo anus tako, da izvlečemo analno kožo in pri tem lahko vidimo analni kanal do zobate črte; lahko opazimo črevesno razpoko, morda izpadlo papilo, ragade. Najboljše je, če palpiramo z orokavičnim prstom, namazanim z vodotopnim mazilom. Uporabimo vedno celo rokavico iz lateksa, in ne le prevleko za prst, kar je še ponekod v navadi.

Zelo važno je, da motiviramo bolnika, da sodeluje, ga z vprašanji spodbudimo, da se napne, stisne zadnjik in pove, ali je palpacija boleča, na katerem mestu je bolečina.

KAKŠNE SO KORISTI DIGITALNEGA PREGLEDA?

Najprimernejši položaj za proktološki pregled je *položaj na levem boku* (tako imenovani Simsov položaj). Tak položaj je za bolnika bolj diskreten, za zdravnika pa napornejši, ker ga sili v nefiziološko držo in sklanjanje v desno. *Položaj komolci kolena* («*à la vache*») se uporablja le še redko (urologi) oz. je opuščen.

Digitalni pregled da podatke o stanju kože, z morebitnimi brazgotinami ali razokroženim anusom opo-

zori na morebitne poprejšnje posege. Vidni so morebitni fistule, abscesi, tromboze, izpadanje črevesa. Če je palpacija zunanjega predela boleča, je to opozorilo na morebitno patologijo v globini. Za bolečo palpacijo analnega kanala je ponavadi vzrok črevesna razpoka. Rezistenca v analnem kanalu je največkrat vnetna infiltracija, ki se je lahko razvila že do stopnje abscesa, lahko pa tudi maligni proces. S palpacijo analnega kanala ocenimo njegovo dolžino. Ob pozivu, naj bolnik stisne anus, ocenimo kakovost sfinktra.

Šele po oceni vseh teh parametrov potisnemo prst do konca in tipamo, kar je v dosegu prsta: iztipamo prostato, tipljiv je tudi vrat maternice, v smeri vagine pa lahko ocenimo morebitno rektokelo.

PROKTOSKOPIJA, REKTOSKOPIJA, KOLOSKOPIJA

Ti dve preiskavi sta koristna pripomočka v rokah specialista. Z njima lahko odkrijemo bolezni anorektuma do globine 25 cm, kar po statistiki pomeni tudi vse karcinome rektuma, skupaj z ostalimi karcinomi v tem predelu pa do 50 % vseh kolorektalnih karcinomov. Skozi proktoskop oz. rektoskop so možni številni posegi: sklerozacije hemoroidov, ligature vozlov, biopsije sluznice, polipov in karcinomov, pa tudi ablacije polipov in papil.

Kadar s tema preiskavama ne najdemo patologije, bolniku, posebej starejšemu, svetujemo pregled celega črevesa s koloskopom. Posebej važna je pri tistih bolnikih, ki imajo obremenilno družinsko anamnezo (polipi, kolorektalni rak).

DRUGE PREISKAVE V PROKTOLOGIJI

Kadar preiskujemo bolnika s funkcijskimi težavami oz. obstipacijo ali inkontinenco, je vsekakor treba napraviti dodatne preiskave, med katerimi je na prvem mestu **analna manometrija**. Izmerimo tlake pri inkontinenci in zaprtosti, ocenjujemo pritisk pri maksimalnem stisku, pritiske pri obremenitvi ampule rektuma z vbrizgavanjem tekočine v balon, ki ga vstavimo v črevo. Bolnik

nam pove svoje občutke – kdaj zazna vsebino v danki, kolikšno vsebino blata oz. tekočine je sposoben zadržati in kdaj dobi poziv za iztrebljanje.

Z endoanalno ultrazvočno preiskavo preverjamo defekte analnega sfinktra, lahko ocenimo zapletene fistule. Zelo koristna pa je tudi ocena globine rasti oz. penetracije tumorja v submukozo ali mišično plast črevesne stene.

Z elektromiografijo ocenjujemo delovanje sfinktra. Posebna nevrofiziološka preiskava je merjenje končnega časa motoričnega prevajanja po pudendalnem živcu (*pudendal nerve terminal motor latency* – PNTML), ki je umestna pri iskanju nevroloških vzrokov inkontinence, močnih bolečin, erektilnih in morebitnih drugih disfunkcij križnične hrbtenjače.

V zadnjem času so se – posebej pri bolnikih z zaprtostjo – uveljavile funkcijske **rentgenske** preiskave: defekografija, pasaža z markirnimi obročki, pa tudi **izotopske** preiskave, ki kažejo dinamiko peristaltike v posameznih segmentih prebavne cevi.

NAJPOGOSTEJŠE NAPAKE PRI ZDRAVLJENJU PROKTOLOŠKIH BOLNIKOV

Zaradi strahu in splošno razširjenega mnenja, da je proktološka preiskava neprijetna, boleča, pa tudi zaradi sramu ali strahu pred rakom, se bolniki pogosto pozno odločijo za pregled. Zdravijo se sami z zdravili, ki jih dobijo od znancev ali jih kupijo sami v lekarni.

Seveda se zgodi tudi, da splošni zdravnik bolnika ne pregleda in zdravila piše »na pamet« glede na približno oceno stanja in glede na pogovor z bolnikom. Huda napaka je, če zdravnik pri bolniku s krvavitvijo na blato ne naredi/naroči vseh preiskav, s katerimi bi ugotovili vzrok krvavitve, ki se lahko kasneje izkaže kot posledica raka na danki.

Pri akutnih stanjih se najpogosteje nepravilno zdravi *analna tromboza*. Bolnik se dostikrat zdravi sam, pa tudi če pride k zdravniku, mu ta po pregledu in

ugotovitvi stanja napiše svečke ali mazila, ki pa tu ne pomagajo: najbolj smiselna je takojšnja operacija in odstranitev trombusov.

Če človek s proktološko težavo odlaga pregled bodisi pri splošnem zdravniku ali specialistu, odlaga postavitev diagnoze, ki je lahko tudi resna. Tudi če gre za benigno bolezen, se lahko po nepotrebnem muči in živi v strahu, če pa gre res za raka, je največja škoda, da zamuja zdravljenje, medtem ko bolezen napreduje.

V zadnjih letih so zelo propagirali terapijo z Detralexom. Pogosto so zdravilo predpisovali »na pamet«, brez dokazane diagnoze. Flavonoidi so koristni, če vemo, kaj zdravimo (npr. krčne žile na nogah), v proktologiji pa lahko pomagajo po operacijah hemoroidov ali pri hudih vnetjih zlate žile.

PROKTOLOŠKE BOLEZNI IN STANJA

Proktoloških bolezni in patoloških stanj je precej in postavitev prave diagnoze je lahko problem tudi za izkušenega zdravnika.

Najpogostejši so **hemoroidi**, ki so notranji in zunanji, in je prav, da to tudi razlikujemo. Zunanji običajno ne delajo težav, kadar pa se vnamejo, gre za trombozo, ki praviloma zahteva kirurški poseg. Pogosto bolniki in tudi lečeči zdravniki izpadle vozle ocenjujejo kot zunanje hemoroide, seveda pa gre za izpadle notranje vozle, ki se jih da reponirati. Repozicija pri zunanjih vozlih ni mogoča, seveda pa tudi ni priporočljiva, saj boli, posebej če gre za trombozo.

Včasih so notranji vozli hudo vneti in trombozirani. Takrat gre za trajni prolaps z edemom, ki zahteva konservativno in dalj časa trajajoče zdravljenje. Operacija je priporočljiva kasneje, ko mine akutna faza vnetja.

Kadar moramo operirati, se odločimo glede na stopnjo povečanja hemoroidov. Največkrat še vedno pride v poštev klasična operacija vozlov po Milligan Morganu ali Fergusonu. V kaki tretjini primerov pa lahko

naredimo intraanalno mukozektomijo z mehanskim spenjalnikom (PPH-operacija po Longu). Ta poseg je sicer dražji zaradi uporabe spenjalnika, je pa ugoden, ker je zdravljenje manj boleče in se rana tudi hitreje zaceli.

Črevesna razpoka je lahko akutna ali kronična. Ponavadi najprej predpišemo mazila in svečke, v zadnjem času pa so se pokazala kot zelo uspešna mazila, ki vsebujejo gliceril-trinitrat (nitroglicerinsko mazilo). Če je spazem mišice zelo močan in bolečina po defekaciji traja še dalj časa, je zelo koristno zdravljenje z analnimi dilatatorji. Če ta terapija ni uspešna, je na mestu sfinkterotomija. Prav tako je potrebna operacija pri kronični fisuri, ki se ne odziva na konservativno zdravljenje, ponavadi pa se pri kronični fisuri razvije še hipertrofična analna papila.

Tromboza zunanjšega vozla je bila že opisana. Priporočena je incizija in odstranitev trombusov. Pogosto bolnike motijo tudi **kožne gube – mariske**. Če te gube srbijo, otekajo in povzročajo težave s higieno, je indicirana kirurška odstranitev.

Če gre za otečeno kožno gubo spredaj ali zadaj, je najpogosteje posledica črevesne razpoke v analnem kanalu, kjer oteče koža ob robu rane, ki je sicer prvemu pogledu skrita. Pri črevesni razpoki oteče tudi guba v analnem kanalu in eden od zobcev se pogosto organizira v fibrozen vozlič, znan kot **analna papila**. Večkrat vidimo **izpadel polip**, ki izstopi pri napenjanju, seveda pa le takrat, kadar leži dovolj nizko. Pri napenjanju lahko **izpade tudi sluznica** analnega kanala. Če gre za hujše izpadanje celotnega rektuma – **prolaps rektuma**, je to resna bolezen, ki zahteva tudi dokaj obsežno operacijo. Bolniki krvavijo tudi pri sindromu **ulkusa rektuma**, ki je pravzaprav začetni notranji prolaps črevesa. Del stene, ki najbolj nariva v analni kanal, se poškoduje in rani – nastane ulceracija. Pri **kroničnih vnetnih črevesnih boleznih** (ulcerozni kolitis, intermediarni kolitis, Crohnova bolezen) gre lahko prav tako za krvavitve, ki pa so drugačne. Praviloma je blato pomešano s sluzjo ali gnojavo sluzjo, spremenjen pa je tudi način iztrebljanja.

Analna koža je pogosto vneta. Za **perianalni dermatitis** je veliko vzrokov. Izključiti moramo prehransko alergijo. Koža se vname pri driskah, ki so lahko prehodne ali pa posledica kroničnih vnetnih črevesnih bolezni. Vnetje zdravimo predvsem konservativno in bolnika opozorimo na pravilno nego zadnjika. Predvsem odsvetujemo pogosto umivanje z vodo in milom. V akutni fazi priporočamo uporabo predpisanih mazil ali pa naj bolnik uporablja preiskušena domača sredstva (olivno olje, šentjanžvevo olje, maslo, otroške kreme za vneto kožo).

Analne bradavice – condylomata acuminata so pogost izvid v proktološki ordinaciji. Gre za spolno prenosljivo okužbo, vendar se lahko pojavijo povsem spontano, enako kot juvenilne bradavice na rokah. V zadnjem času je rektum pogostosteje kot prej tudi spolni organ, in to tudi pri heteroseksualnih partnerjih. Zaradi promiskuitete se pogosteje prenašajo tudi virusne okužbe, ki se razrastejo okrog črevesa kot analne bradavice različnih oblik.

Povzročitelj je humani papilomski virus (HPV), predvsem tipa 6 in 11. Med tipi HPV sta pomembna še tipa 16 in 18, ki ju povezujejo z nastankom raka materničnega vratu, pa tudi rakom zadnjika. Kot posebne oblike okužbe s HPV včasih vidimo gigantske kondilome (Busche-Loewensteinov tumor) in Bowenovo bolezen, ki je pravzaprav že prekanceroza.

Bolnike z znaki okužbe s HPV moramo vedno testirati še na morebitno okužbo z drugimi povzročitelji spolnih bolezni (gonoreja, sifilis, klamidija).

V zadnjem času je na tržišču cepivo proti štirim najbolj patogenim tipom HPV – 6, 11, 16 in 18. Cepljenje najbolj spodbujajo ginekologi zaradi jasne vzročne zveze med HPV in rakom materničnega vratu. Če bi bila precepljena vsa populacija mladostnikov – dekleta in fantje – bi se verjetno pokazalo, da bo manj tudi kondilomatoznih, prekanceroznih in rakavih sprememb pri obeh spolih.

Med pogostimi proktološkimi izvidi so tudi **abscesi** in njihova posledica – **fistule**. Patologija je samo na

videz enostavna. Bolniki velikokrat prihajajo k nam samo z incidiranimi abscesi, ostajajo pa fistule, ki so v globini lahko bolj ali manj zapletene. Po drugi strani pa je lahko pri prepogumnem operiranju pogosta bolj ali manj izražena fekalna inkontinenca.

V oskrbo proktologa spada tudi zdravljenje **pilonidalnega sinusa** ali gnojnega **hidrosadenitisa** v predelu presredka. Velikokrat so urgentne operacije narejene kjer koli, radikalni poseg pa na koncu opravi proktolog.

Z endoskopskimi proktološkimi preiskavami (proktoskopija, rektoskopija) odkrivamo **polipe**, z nadaljnjo koloskopsko preiskavo pa tudi polipozo preostalega črevesa in morebitno **družinsko polipozo**.

Bolnikom pogosto delajo težave **divertikli**, ki se lahko vnamejo in povzročajo resne težave, morda kot krvavitev ali kot hudo vnetje z oblikovanjem abscesa, ki lahko perforira v trebušno votlino. Zaradi težav z iztrebljanjem se predvsem pri ženskah napravi **rektokela** (minuli porodi!)

Huda težava, ki se najpogosteje razkrije šele pri proktologu, je **uhajanje blata**. Bolnikom skušamo pomagati z vajami za krepitev mišic medeničnega dna in z biološko povratno zanko. Kadar ultrazvočna preiskava razkrije raztrganino sfinktra, lahko naredimo rekonstrukcijo sfinktrov. Zelo pa lahko pomaga, če se bolnik navadi samoklistiranja.

Drug problem, ki je pogost tudi v ambulanti splošnega zdravnika, je **zaprtost**. V osnovi gre za motnjo gibanja črevesa, motnjo v delovanju medeničnega dna ali za kombinacijo obojega. Vedno poskušamo najprej s konservativnim pristopom, le redko se odločimo za kirurški poseg. S preiskavami moramo določiti, ali gre za motilitetne motnje (*colonic inertia*) ali za kompleks težav, zajetih z izrazom »*outlet obstruction*«. Predvsem zadnje je vzrok za mnoge sekundarne težave, ki mučijo bolnika: črevesne razpoke, težave s hemoroidi, notranji prolaps, včasih tudi izpadanje črevesa. Tu lahko včasih pomagamo z novimi posegi, ki izboljšajo stanje in pomagajo, da

se bolniku pri iztrebljanju ni treba toliko napenjati (*STARR procedure*, notranja rektopeksija).

Med boleznimi, ki jih bolnik doživlja kot hude, za diagnostiko pa so pravi križ, so ***intestinum irritabile***, **kocidinija** in **proktalgija**.

Pri razdražljivem črevesju (*intestinum irritabile*) gre za funkcijske težave, ki so največkrat z zvezi s stresnimi situacijami, v katerih se bolnik znajde in so lahko prehodne.

Bolečine na trtici so lahko posledica konkretne poškodbe in padca na trtico, lahko pa tudi težav zaradi sprememb na hrbtenici (morebitna hernija diska, poškodbe kavde ekvine). Večkrat bolniki tožijo o bolečinah v zadnjiku, ki jih zbudijo sredi noči (*proctalgia fugax*). Tudi tu gre za funkcijsko bolečino, ki je največkrat v zvezi s stresom. Bolečina se pojavi sredi noči, ponavadi proti jutru, bolnika zbudi in mine po kakih 10 min. Bolniku ponavadi predlagamo, da sedi na stranišču in se popolnoma sprostí, kot bi šel na stran. Da bi se lažje sprostil, si lahko pred tem v črevo vstavi košček masla, ki ga podraži, tako da ga ob sedenju na stranišču izloči, medtem pa ponavadi mine tudi bolečina. Vsekakor so zaradi takšnih bolečin bolniki zaskrbljeni in se javljajo v proktološki ambulanti. Na mestu je temeljit pregled, ki izključi kakršno koli resnejšo patologijo.

Včasih imajo bolniki prebavne težave tudi zaradi **alergije na hrano**. Za izključitev takšne možnosti je najboljši pregled pri alergologu, ki bo bolnika testiral in svetoval izbiro primerne hrane.

Krvavitve opazimo tudi pri **raku zadnjika in danke**. Biopsija pove, za kakšne vrste raka gre. Pri raku samega zadnjika, ki je planocelularen, se praviloma odločimo za obsevanje in sledenje bolezni. Kadar gre za raka v danki, pa je seveda potrebna operacija. Višina, v kateri je rak, je pomembna tudi za bolnikovo usodo. Pri raku, ki je nižje od 6 cm, se praviloma zaradi radikalnosti odločimo za izpeljavo črevesa. V izjemnih primerih pa je anastomoza možna tudi pri nižje ležečih karcinomih.

Rak danke je lahko rak že v začetku (primarna raka-va sprememba) ali pa se razvije iz nerakavih polipov debelega črevesa. Vedno se začne najprej kot majhna sprememba, zato je važno, da jo odkrijemo čimprej. To ni važno samo zaradi uspeha operacije. Zgodnje odkritje lahko odloča tudi o tem, kako radikalno bo treba bolnika operirati. Ravno pri raku danke gre tudi za odločitev, ali bo napravljena amputacija in izpeljava črevesa na trebuhu ali pa bo še mogoče sešiti in izpeljati črevo na naravnem mestu.

Zgodnji znaki so občasne krvavitve. Včasih se pojavlja občutek tiščanja na blato. Bolniki navajajo, da je blato ozko. Včasih se izmenjujeta driska in zaprtost. Lahko pride tudi do slabokrvnosti.

Zato je prav pri vseh krvavitvah na blato tako pomembno, da natančno razčistimo vzrok in mesto krvavitve! Najprej moramo izključiti rakavo bolezen. Ostalo lahko včasih tudi malo počaka.

Pri svojih bolnikov, ki so že imeli polipe na črevesu ali so bili operirani zaradi raka na debelem črevesu, je verjetno, da se takšne spremembe pojavijo tudi pri njih. Zato svetujemo večjo previdnost, vsaj po 40. letu starosti pa tudi preventivne endoskopske preiskave.

Tudi uspešno operirane bolnike je treba nujno pregledovati s koloskopijo, da bi pravočasno zaznali, če so se pojavili novi polipi, ki bi se čez leta lahko spet rakavo spremenili.

ZAKLJUČEK IN KORISTNI NASVETI

Najvažnejše je, da bolnika poskušamo pomiriti, da ga panika ob krvavitvi ne bi privedla do nepravilne odločitve. Večina krvavitev ni nevarnih, saj so posledica benignih stanj. Pomembno pa je, da vsako krvavitev čim prej razjasnimo. Če gre za benigno stanje, bomo pomagali morda že s konservativno terapijo ali s pravim nasvetom, lahko tudi z manjšo operacijo. V vsakem primeru lahko pomagamo, tudi če gre za maligno bolezen, saj je važno, da je odkrita čim prej. Le tako je mogoče pričakovati tudi ozdravitev.

V zadnjem času so predvsem zaradi daljšega življenja, drugačnih življenjskih in prehranjevalnih navad pojavljajo mnoge funkcijske težave, med njimi najbolj uhajanje blata in zaprtost. Na razpolago so mnoge sodobne preiskave, ki pomagajo razčistiti vzroke, pa tudi novi terapevtski pristopi, s katerimi lahko pomagamo. Vseeno pa se moramo zavedati, da preprostega ali čudežnega zdravila ni.

Posebno važno pa je, da nikoli ne zdravimo na pamet, brez pregleda.

Literatura

1. Moody FG, Andrews B. Atlas of ambulatory surgery. Saunders, 1999: 302 pp.
2. Corman ML. Colon and rectal surgery. Lippincott Williams & Wilkins, 1998: 1408 pp.
3. Gordon PH, Nivatvongs S. Principles and practice of surgery for the colon, rectum and anus. Quality Medical Publishing: St. Louis (MI), 1999: 1455 pp.
4. Košorok P. Živeti. ILCO: Ljubljana, 1993 (ponatis 2002).

Kile

Aleš Tomažič¹

Klinični oddelek za abdominalno kirurgijo, Kirurška klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana

Ključne besede: diagnostika, kile, nujna stanja, zapleti

UVOD

Kila je ena najstarejših bolezni, ki človeku povzroča težave, včasih celo ogroža življenje (slika 1). Kila je izboklina trebušne mrene (peritoneja) skozi oslABLJENO trebušno steno. Ob peritoneju se lahko izbočijo v trebušni votlini ležeči organi. Mesta izboklin so lahko prirojene ali pridobljene odprtine. Približno 90 % kil je

v dimljah in 90 % od teh je ingvinalnih kil. Kile so pogostejše pri moških, pojavijo se pri 20 % moške populacije in le pri 2 % žensk.

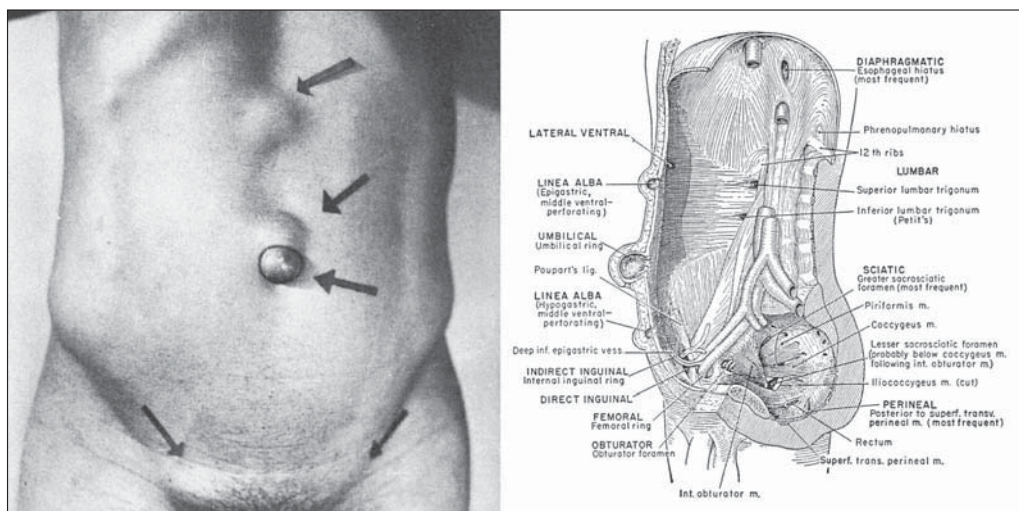


Slika 1. Prolabirana enterokutana fistula, nastala po strangulirani kili. V: Wund Artzney Fabricius Hildanus, 1652

RAZDELITEV

Kile lahko običajno razdelimo glede na anatomsko lego in vzrok nastanka. Glede na anatomsko lego razlikujemo zunanje in notranje kile (slika 2). Zunanje kile so ingvinalne, femoralne, umbilikalne, parietalne in pooperacijske kile.

Pri notranjih kilah gre za pomik črevesa v že obstoječi žep v trebušni votlini (paraduodenalna, mezenterijska, obturatorna, ishiadična in kila foraminis Winslowi). Glede vzroka nastanka lahko kile razdelimo na prirojene (indirektna dimeljska kila, omfalokela, gastroshiza



Slika 2. A-P in stranski prikaz najpogostejših kil

¹ Doc.dr. Aleš Tomažič, dr. med.

Klinični oddelek za abdominalno kirurgijo, Kirurška klinika
Univerzitetni klinični center Ljubljana
Zaloška 7, 1000 Ljubljana

in popkovna kila), pridobljene ali kombinacijo obeh. Med pridobljene kile uvrščamo tiste, ki se pojavijo kasneje v življenju. Lahko so posledica nenadnega dviganja težjih bremen, zvišanega tlaka v trebuhu (debelost, nosečnost, ascites, kašelj, motnje v odvajanju blata ali urina) in iatrogena posledica poprejšnjih operacij.

Ob obravnavi bolnika s kilo je dobro vedeti, da odprtino trebušne stene, skozi katero nastane kila, imenujemo kilni vrat. Vrečo, ki se boči skozi kilni vrat, imenujemo kilna vreča. Kilna vreča je sestavljena iz peritoneja, pogosto jo spremljajo tudi ostanki slojev trebušne stene. Kilno vrečo s kliničnim pregledom pogosto težko opredelimo. Za razliko od kilne vreče pa kilni vrat praviloma dobro otipamo.

Neodvisno od lokacije oziroma vzroka nastanka kile opredeljujemo tudi glede na stanje vsebine kilne vreče:

- reponibilne kile – vsebino kilne vreče brez večjih težav potisnemo iz vreče v trebušno votlino;
- nereponibilne kile – vsebine kilne vreče ni mogoče potisniti v trebušno votlino. Takšne kile so lahko prirastle (*hernia accreta*) ali pa vkleščene (*hernia incarcerata*);
- strangulirane kile so tiste vkleščene kile, kjer vkleščenos povzroča tudi motnjo v prekrvitvi vsebine kilne vreče (slika 6c).

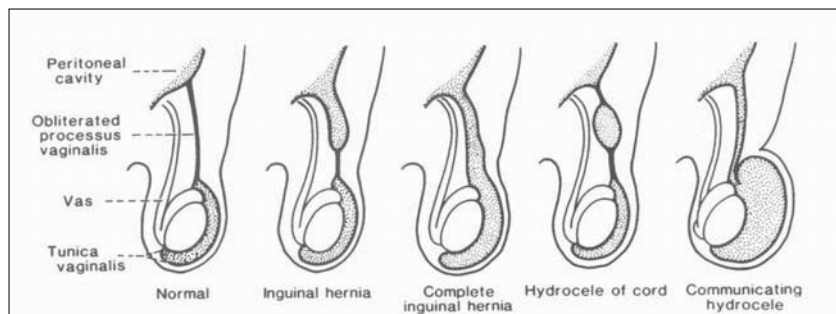
Dimeljska kila je najpogostejša v prvem letu življenja. Nastane kot posledica odprtega vaginalnega procesusa, ki sicer normalno obliterira po spustu testisa iz trebušne votline v mošnjo (slika 3).

Razlikujemo direktno in indirektno kilo.

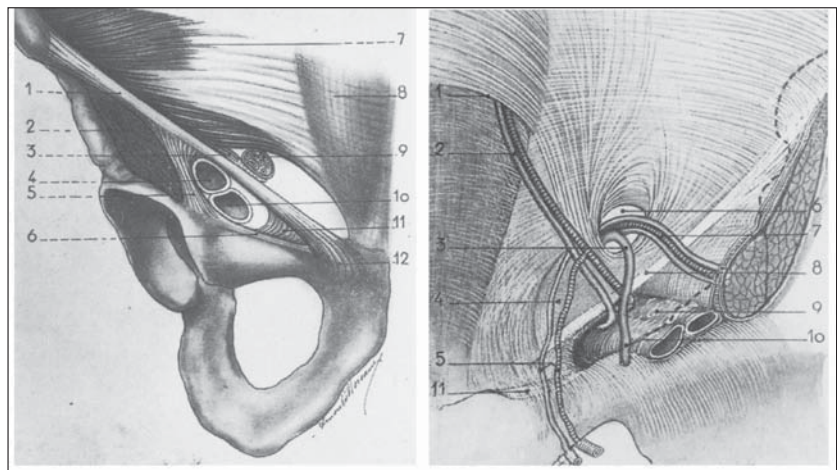
Pri prvi se kilna vreča boči skozi notranji dimeljski obroček, vzdolž

spermatičnega povesa in skozi zunanji dimeljski obroček. Pri direktni je kilni vrat pogosto širši, kilna vreča pa se boči nad ingvinalnim ligamentom (slika 4 in 5).

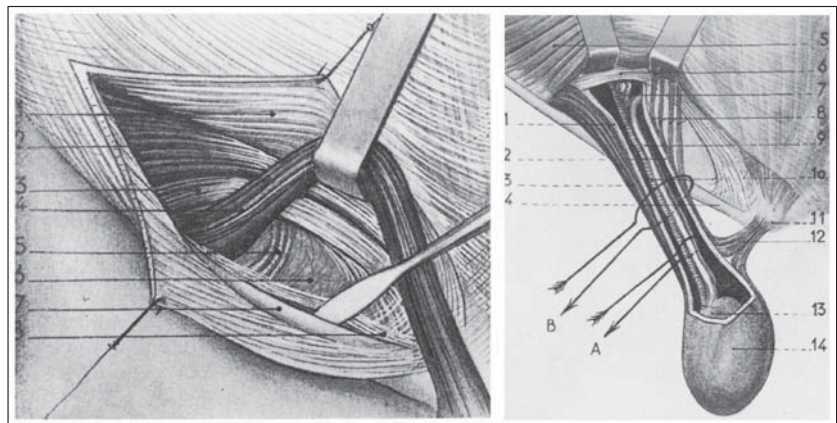
Femoralna kila se pogosto pojavi pri starejših ženskah. Kilna vreča prodre skozi femoralni obroček in se nahaja pod dimeljsko vezjo. Pri bolnicah z ileusom je vzrok za ileus lahko vkleščena femoralna kila. Zato je pomembno, da ob kliničnem pregledu pregledamo tudi dimeljski predel.



Slika 3. Shematski prikaz nastanka prirojene dimeljske kile in hidrocele



Slika 4. Shematski prikaz struktur v ingvinalnem kanalu in ob njem. Levo pogled od spredaj, desno pogled z notranje strani



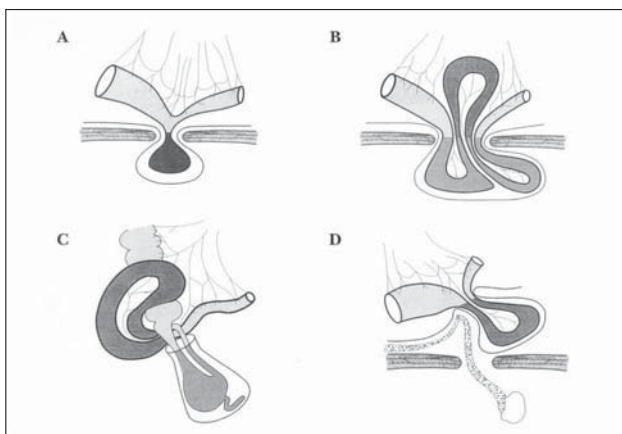
Slika 5. Anatomijski prikaz ingvinalnega kanala in smenskega povesa

Popkovna kila nastane pri otroku, če se *linea alba* ne zapre, potem ko odpade popkovnica. Pri nedonošenčkih je vidna v 80 %. Pri večini otrok se okvara z rastojo manjša in v 90 % spontano obliterira do konca 2. leta starosti. Včasih na tem mestu v kasnejšem obdobju nastane kila zaradi zvišanega tlaka v trebuhu.

Epigastrična kila nastane zaradi okvare v *linei albi* med popkom in ksifoidom. Ponavadi je majhna, skozi kilni vrat se pogosto boči le preperitonealno maščevje.

Diastaza rektusov je večji razmik med obema rektusoma, do česar pride zaradi oslabiljene *linee albe*. V tem primeru sploh ne gre za pravo kilo, saj ni kilnega vratu. Praviloma zdravljenje ni potrebno, prav tako ni nevarnosti za vkleščanje.

Pooperacijska kila nastane po poprejšnji laparotomiji. Vzrok je lahko okužba rane, neustrezen šivalni material ali kirurška tehnika, slabost tkiva ali nenadzorovane kontrakcije trebušne stene (kašelj, zaprtost, dviganje težkih bremen).



Slika 6. Shematski prikaz posebnih vrst kil.
A – Richterjeva kila, B – kila »W«, C – strangulirana kila, D – stanje po repoziciji kile »en bloc«

Spigellijeva kila nastane ob zunanjem robu mišice rektus v višini, kjer se konča zadnji list ovojnice (*linea semicircularis Douglasi*)

Lumbalna kila se lahko pojavi v področju zgornjega (*trigonum costolumboabdominale*) ali spodnjega (*trigonum Petiti*) ledvenega trikotnika.

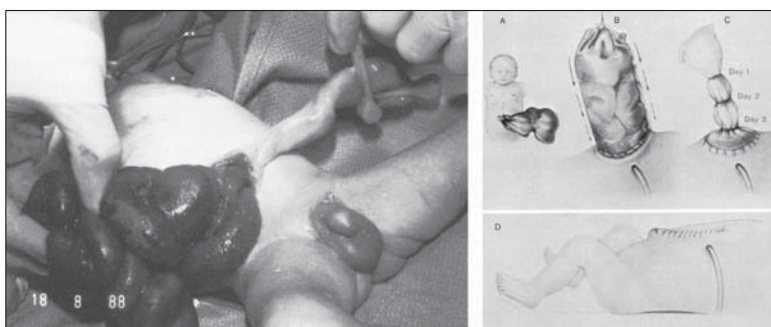
Obturatorna kila nastane pri izbočenju potrebušnice skozi *foramen obturatorium*. Bolnik navaja bolečine po notranji strani stegna proti kolenu (Howship-Rombergov znak).

Drseča kila se pojavi pri bolnikih z zelo ohlapnim parietalnim peritonejem. V tem primeru visceralni peritonej tvori del kilne vreče, v katero je spuščeno črevo (ascendentni kolon ali sigma) ali mehur. Nепреpoznanje tovrstne kile lahko pri operaciji povzroči hud zaplet.

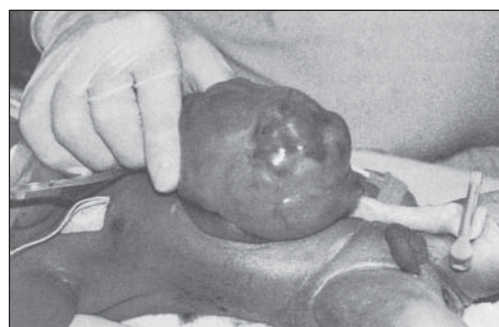
Richterjeva kila nastane, če je vkleščen le del črevesne stene (slika 6a). Kasneje pride do gangrene vkleščenega dela, ob tem pa pasaža črevesne vsebine ni ovirana in ni znakov ileusa. Je poseben izziv v postavitvi pravilne diagnoze.

Gastroshiza je primanjkljaj trebušne stene ob popku zaradi prirojene motnje v zapori trebušne stene v razvoju zarodka. Del prebavil je tako zunaj trebušne votline. Steno skušamo zašiti primarno. Če je okvara večja, na njene robove našijemo polivinilno vrečko in s škripcem raztegujemo trebušno steno tako dolgo, da jo zašijemo brez težav (slika 7).

Omfalokela je prirojena motnja v zapori popkovnega obroča. Trebušne organe, ki so zunaj trebušne votline, prekriva amnijska vrečka. Pogosto so pridružene še anomalije v prsnem košu, atrezija ozkega črevesa, anomalije danke in ekstrofija sečnega mehurja. Zdravljenje je podobno kot pri gastroshizi (slika 8).



Slika 7. Pri gastroshizi prebavila ne ležijo v posebni vreči. Desno je shematsko prikazan način zdravljenja s pomočjo plastične vrečke in končni učinek izid zdravljenja



Slika 8. Za omfalokelo je značilno, da prebavila pokriva amnijska vrečka

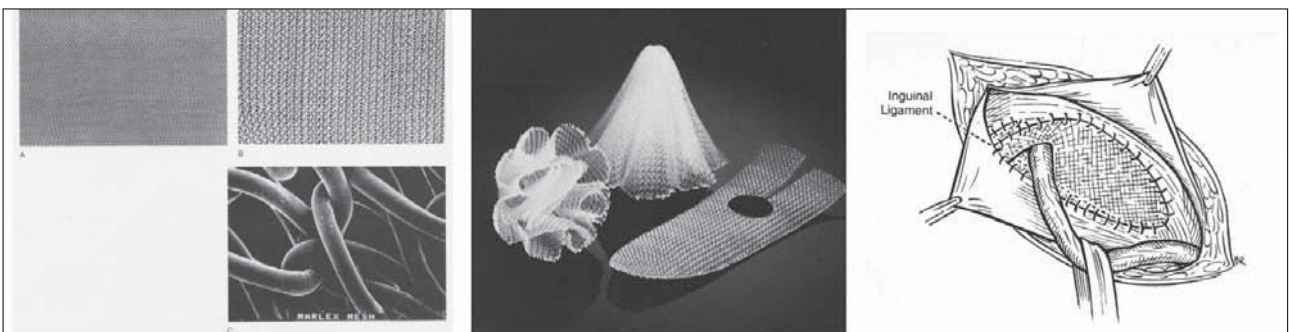
KLINIČNA SLIKA IN DIAGNOSTIKA

Že z inspekcijo lahko pogosto opazimo izboklino na mestu kile. Preiskavo najbolje opravimo, ko bolnik stoji in z zadržanim dihom zviša tlak v trebušni votlini. S palpacijo ocenimo obseg in vsebino kilne vreče ter velikost kilnega vratu. Posebej težka je ocena ingvinalne kile. Pri tem položimo kazalec skozi zunanji dimeljski obroč. Pri indirektni ingvinalni kili tipamo kilno vrečo v dimeljskem kanalu, pri direktni pa se kila boči nad dimeljsko vezjo. Femoralna kila se boči skozi femoralni kanal pod dimeljsko vezjo. Če kile ne moremo reponirati, moramo pomisliti na to, da gre za vkleščanje ali celo strangulacijo. V tem primeru gre za nujno stanje in je potrebna čim prejšnja operacija.

Diferencialnodiagnostično pridejo v poštev hidrokela, funikulokela, rotundokela, retenca testisa, mezenhim-



Slika 9. Prikaz kilnega pasu iz leta 1649



Slika 10. Levo je prikazan mikroskopski videz neresorbilne mrežice, v sredini makroskopski videz takšnih mrežic in desno vstitev mrežice v ingvinalni predel

ski tumor, limfadenitis ali absces. Za postavitve diagnoze je včasih kliničnemu pregledu potrebna pomoč ultrazvočne preiskave bodisi trebušne stene ali ingvinalnega predela. Druge slikovne diagnostične preiskave so potrebne le izjemoma. Rentgenogram trebuha je umesten pri bolniku z ileusom, ki je posledica vkleščene kile.

Izjemno težka je postavitve diagnoze pri notranjih kilah. V teh primerih pa pridejo v poštev različne slikovne diagnostične metode, poleg omenjenih dveh še računalniška tomografija trebuha, magnetnoresonančno in kontrastno slikanje prebavne cevi – jejunoileografija.

ZDRAVLJENJE

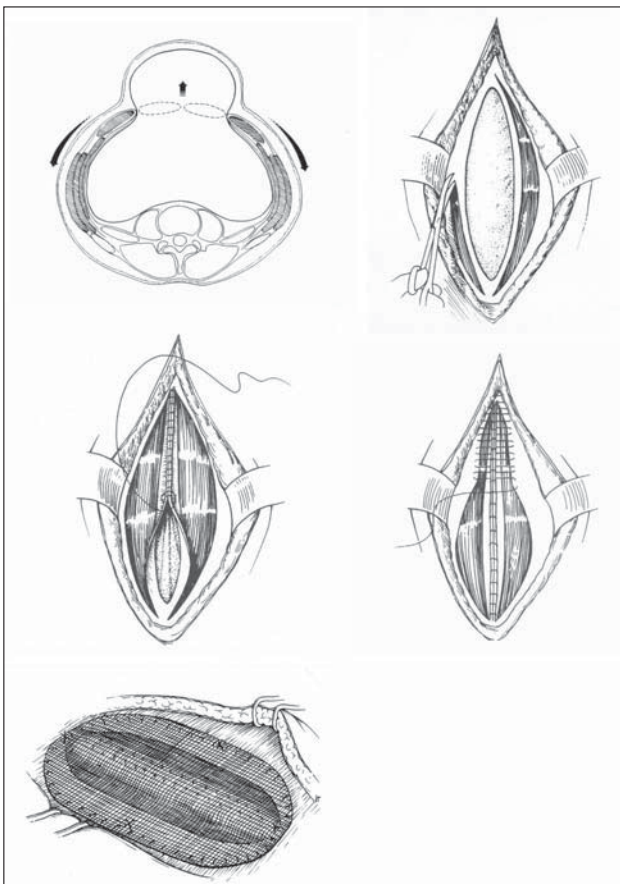
Repozicija je dejanje, pri katerem potisnemo vsebino kilne vreče v trebušno votlino. Pred tem mora bolnik dobiti analgetik. Med palcem in kazalcem potisnemo vijugo črevesa v smeri kilnega vratu. Namen repozicije je odložitev operacijskega posega. Bolnika lahko v tem primeru dobro pripravimo na operacijo in ga nato elektivno operiramo. Če repozicija ne uspe, je potrebna čim prejšnja operacija. Posebej nevarna je repozicija črevesa in kilne vreče »en bloc«, pri kateri vijuga črevesa še naprej ostane vkleščena v kilni vreči, klinično pa ni več tipna (slika 6d.).

Kilni pas je pripomoček, ki ga predpišemo v skrajnem primeru, ko splošno stanje bolnika ne dovoljuje operacije oziroma je pričakovana korist operacije manjša od nevarnosti (slika 9). Bolnika moramo opozoriti na pravilno nošenje kilnega pasu, ki sicer lahko povzroči ishemijo črevesne vijuge.

Operacijski poseg ostaja že vrsto let najboljši in edini način zdravljenja.

Pri otrocih z dimeljskimi kilami je dimeljski kanal kratek in zadošča že izprepariranje in odstranitev kilne vreče. Dimeljske kile odraslih so zaradi pogosto oslabele zadnje stene ingvinalnega kanala večji izziv. Steno lahko okrepimo s šivanjem mišic *obliquus internus* in *transversus* na dimeljsko vez. V zadnjem obdobju pogosteje naredimo nenapetostno hernioplastiko z uporabo različnih mrežic, ki se večinoma ne resorbirajo (slika 10).

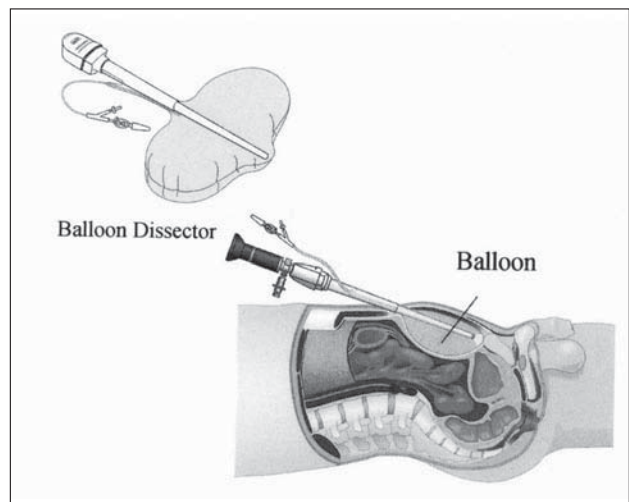
Pri operacijah ostalih kil trebušne stene prav tako lahko robove kilnega vratu zašijemo direktno in so po operaciji podvrženi relativno velikemu vleku. To si lahko privoščimo pri kilnem vratu manjšega premera. Če gre za večji oziroma širši kilni vrat, moramo odprtino v trebušni steni zapreti z vštijem neresorbilne mrežice (slika 11).



Slika 11. Zgornje štiri slike shematsko prikazujejo hernioplastiko pooperacijske ali ventralne kile brez uporabe mrežice, spodnja slika pa hernioplastiko z uporabo mrežice

Notranje kile operiramo praviloma zaradi ileusa, večinoma je potrebna laparotomija in razrešitev ovire.

V zadnjih letih se pojavljajo tudi laparoskopske operacijske tehnike tako ingvinalnih kot tudi pooperacijskih kil. Vsem je skupna nenapetostna kirurška tehnika. Ingvinalne kile lahko laparoskopsko operiramo preperitonealno ali transperitonealno. Mrežico v obeh primerih iz notranje strani trebuha položimo prek oslabiljene stene ingvinalnega kanala (slika 12).



Slika 12. Pri laparoskopski preperitonealni hernioplastiki ne odpiramo trebušne votline. Za preparacijo v preperitonealnem prostoru uporabljamo poseben balon

NUJNA STANJA

Kila je lahko tudi nujno stanje, ki zahteva čim prejšnje oziroma takojšnje ukrepanje. To velja v primeru vklešččenja in/ali strangulacije. Huda bolečina in trda, nereponibilna vsebina kilne vreče sta značilni za vklešččenje oziroma strangulacijo. Zraven so pogosto še znaki ileusa. Bolnika je nujno čim prej operirati. Pred operacijo je koristna ustrezna elektrolitska oziroma kardiocirkulatorna priprava, ki pa praviloma ne traja dlje kot nekaj ur. Odlašanje operacije lahko pomeni dopustitev gangrene vkleščene črevesne vijuge.

POOPERACIJSKI ZAPLETI

Ishemični orhitis in atrofija testisa se pojavi 2–3 dni po operaciji. Testis in spermatično povesmo otečeta in sta palpatorno zelo boleča. Ob tem se lahko zviša telesna temperatura, laboratorijski izvidi pa

pokažejo zvišane vrednosti vnetnih parametrov. V nekaj tednih ali mesecih lahko pride do popolne ozdravitve ali pa do skrajšave povessa in retrakcije testisa. Testis se začne manjšati, proces atrofije se konča v enem letu. Izjemno redko pride do gangrena testisa; v tem primeru je potrebno narediti semikastracijo. Vzrok za ishemični orhitis in atrofijo testisa je najverjetneje poškodba pampiniformnega pleteža in kolateralne prekrvitve pri obsežni, grobi preparaciji kilne vreče.

Edino možno preprečevanje zapleta je nežno prepariranje in skrbna rekonstrukcija ingvinalnega kanala.

Krvavitve, hematomi in podplutbe so posledica nezadostne hemostaze med operacijo. Poleg slabe kirurške tehnike temu prispevajo včasih tudi iatrogene motnje v hemostazi, povzročene z različnimi zdravili. Motnje v hemostazi so lahko tudi posledica drugih pridruženih bolezni. Redko je treba revidirati hemostazo ali izprazniti hematoma, na končni uspeh operacije praviloma nimajo večjega vpliva.

Motnje oživčenja nastanejo zaradi poškodbe ali utesnitve živca. Senzorične motnje v ingvinalnem predelu povzročajo poškodba ilioingvinalnega in iliohipogastričnega živca ter femoralne veje genitofemoralnega živca. Ob poškodbi genitalne veje istega živca se testis povesi, kremasterjev refleks ugasne. Poškodbe femoralnega živca so izjemno redke.

Bolečina je normalna v času rekonvalescence. Vzroki za zelo hudo bolečino ali ponovitev bolečine kratek čas po operaciji so ponovitve kile, napetost mišic trebušne stene, utesnitev živca, amputacijski nevrinom, periostitis pubičnega tuberkla in tendinitis adduktorjev stegna. Večinoma zadošča, če bolniku odsvetujemo prehitro in pretirano rehabilitacijo,

redkeje je treba boleče mesto infiltrirati z lokalnim kortikosteroidom in lokalnim anestetikom. V najbolj trdovratnih primerih je potrebna revizija.

Motnje v spolnosti praviloma niso posledica operacije kile, saj zanje ni anatomske in fiziološke podlage. Že obstoječe motnje se lahko do neke mere povečajo zaradi bolečine v dimljah.

Ponovitev kile je najpogostejši zaplet po operaciji kile. Poleg slabosti vezivnega tkiva so glavni vzroki za ponovitev kile napačna kirurška tehnika, slab izbor operacijske metode in gnojenje v operacijski rani.

ZAKLJUČKI

Zaradi pogostosti so kile pomembne tako za zdravnika družinske medicine kot tudi za kirurga. Prvi prepозна bolnika, ga ustrezno napoti, po končanem zdravljenju v bolnišnici pa poskrbi za dokončno rehabilitacijo in vrnitev na delovno mesto. Vloga kirurga je tako jasna, da o njej nima smisla izgubljati besed. Za končni uspeh je pomembno dobro sodelovanje obeh. Diagnostika kil praviloma ni težka, v dvomljivih primerih pa si lahko pomagamo z ultrazvočno preiskavo. V operacijskem zdravljenju kil v zadnjih letih s pridom uporabljamo nenapetostne tehnike z različnimi mrežicami. Rezultati zdravljenja so bistveno boljši. Kljub temu se pooperacijskim zapletom ne da povsem izogniti, zato je pomembno, da jih hitro spoznamo in učinkovito ukrepamo.

Literatura

1. Bendavid R, Abrahamson J, Arregui ME, Flament JB, editors. Abdominal wall hernias. Principles and management. Springer: New York, 2001: 792 pp.

Kolorektalni rak v Sloveniji; primarna in sekundarna preventiva, presejanje

Borut Štabuc¹, Lojze M. Šmid, Samo Plut

Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana

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

Izvleček

Rak debelega črevesa in danke je eden najpogostejših rakov v razvitem svetu in drugi najpogostejši rak pri nas. Nezdravi način življenja – malo gibanja in visokoenergijska prehrana – je nevarnostni dejavnik, na katerega lahko vplivamo v sklopu primarne preventive. Nastanek bolezni lahko preprečimo s prepoznavo in odstranitvijo adenomatoznih polipov s sluznice črevesa. Stadij raka ob postavitvi diagnoze je najpomembnejši napovedni dejavnik, ki vpliva na preživetje, in namen presejanja je zgodnje odkrivanje raka in pomembno zmanjšanje umrljivosti.

UVOD

Rak debelega črevesa in danke je v Sloveniji druga najpogostejša maligna bolezen. V letu 2005 je za njo zbolelo 684 moških in 533 žensk ter umrlo 644 bolnikov (1). V Sloveniji incidenca kolorektalnega raka narašča že 50 let, medtem ko v nekaterih drugih razvitih državah že zaznavajo upad zbolelosti in umrljivosti za kolorektalnim karcinomom (2). Upad je mogoče pripisati širjenju zavedanja o bolezni in pomenu zdravega načina življenja (primarna preventiva), delovanju presejalnih programov (ki vodijo v odkrivanje in odstranjevanje prekancerovnih adenomov in neinvazivnih karcinomov) in boljšemu

zdravljenju. Kolorektalni rak je v Sloveniji, kljub vse širšim možnostim preprečevanja in zdravljenja, še vedno pogosta bolezen z veliko smrtnostjo. Uspeh zdravljenja je najbolj odvisen od napredovalosti bolezni ob odkritju. Le 14 % bolnikov ima ob postavitvi diagnoze bolezen omejeno le na črevesno steno (T1-3, N0, M0). Petletno preživetje teh bolnikov je 90-odstotno. Kadar je bolezen razširjena v področje bezgavke, je petletno preživetje 68-odstotno, ob oddaljenih metastazah pa le 10-odstotno (2). Relativno petletno preživetje bolnikov z rakom debelega črevesa v Sloveniji je leta 2005 znašalo 57 % pri moških in 55 % pri ženskah. Glede na podatke raziskave EURO CARE je preživetje še vedno pod evropskim povprečjem (3). V zadnjih letih se sicer postopno izboljšuje, zlasti zaradi večjega deleža zdravljenih bolnikov, izboljšanja operacijskih tehnik, pooperacijske nege in sodobnejšega onkološkega zdravljenja. Stadij bolezni ob diagnozi, ki je najpomembnejši napovedni dejavnik, se v zadnjih letih ni pomembno spremenil.

NEVARNOSTNI DEJAVNIKI IN PRIMARNA PREVENTIVA

Najpomembnejši nevarnostni dejavniki za nastanek kolorektalnega raka so starost, moški spol, prehrana in telesna neaktivnost, kronična vnetna

¹ Prof. dr. Borut Štabuc, dr. med.,
Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika
Univerzitetni klinični center Ljubljana
Japljeva 2, 1525 Ljubljana

črevesna bolezen, nekatere dedne bolezni in družinska obremenjenost, bodisi s kolorektalnim rakom bodisi z neoplastičnimi polipi. Incidenca kolorektalnega raka strmo naraste po 50. letu. V Sloveniji je bilo tako v letu 2005 kar 60 % obolelih starejših od 65 let (1). Manjša zboleznost žensk je posledica manj zdravega načina življenja moških, njihovih prehranskih navad, kajenja in uživanja alkohola. Vpliv prehrane na nastanek kolorektalnega raka sicer še ni dokončno opredeljen, velja pa, da so stalno uživanje prekalorične hrane, debelost in presnovni sindrom povezani z večjo ogroženostjo s tem rakom. Pogosti mastni obroki so vzrok za stalno izločanje kancerogenih žolčnih kislin v prebavila (bolj ogroženi so tudi ljudje po holecistektomiji), medtem ko sadje, zelenjava in mlečni izdelki zaradi vlaknin, mineralov in vitaminov večajo motiliteto črevesa in zmanjšajo čas stika sluznice s škodljivimi snovmi ter delujejo zaščitno (4). Zaščitno deluje tudi redna telesna dejavnost (5). Kronična vnetna črevesna bolezen vodi v pogostejše obnavljanje celic črevesnega epitela. Več celičnih delitev pomeni večjo nevarnost za nastanek karcinoma pri bolnikih s pogostejšimi poslabšanji bolezni in aktivnejšim vnetjem sluznice (6). Kar 40–50 % ljudi, starejših od 50 let, ima v debelem črevesu polipe, ki so najpogosteje neoplastični. Iz adenomov prek več stopenj displazije v procesu kancerogeneze (ki običajno traja več kot deset let) vznikne večina kolorektalnih rakov (7).

Nastanek tretjine primerov kolorektalnega raka je neposredno povezan z dejavniki okolja (načinom življenja), nastanek 15 % pa le z dednimi dejavniki; preostali primeri raka debelega črevesa in danke so posledica interakcije obeh vrst etioloških dejavnikov (8). Ob odsotnosti enega samega jasno opredeljenega etiološkega dejavnika zato velja, da sta zdrav način prehranjevanja in slog življenja ključna za preprečevanje nastanka kolorektalnega raka. Vzdrževanje idealne telesne teže, telesna dejavnost, majhna vsebnost maščob živalskega izvora in mnogo sadja in zelenjave v prehrani pa so ukrepi, katerih pomen je tudi sicer mnogo širši od primarne preventive kolorektalnega raka.

KEMOPREVENTIVA

Številne raziskave, ki so bile zadnjih dvajset let usmerjene v iskanje zdravila, ki bi preprečevalo ali zaviralo nastanek kolorektalnega raka, niso dale neposredno uporabnih rezultatov (9). Dolgotrajno jemanje nesteroidnih protivnetnih zdravil, zaviralcev COX-2 (10) ali Aspirina (11), je sicer povezano z manjšo verjetnostjo kolorektalnega raka, vendar pa so za opredelitev učinkovitosti in neželenih učinkov potrebne nadaljnje raziskave (12). Tudi hrana, bogata s folati in kalcijem, soja, zeleni čaj in uživanje rib manjšajo grožnjo kolorektalnega raka. Morebitne prihodnje vloge kemopreventive sicer ni mogoče izključiti, zanesljivo pa velja, da populacijsko presejanje in zgodnje odkrivanje kolorektalnega raka nimata ustrezne zamenjave.

PRESEJANJE

Cilj presejanja in zgodnjega odkrivanja kolorektalnega raka je preprečevanje nastanka raka iz adenomov in prepoznavanje ter zdravljenje raka v zgodnjem stadiju bolezni.

Testiranje blata na prikrito krvavitev

Štiri randomizirane klinične raziskave so potrdile pomen testiranja blata na prikrito krvavitev pri preprečevanju nastanka in zmanjševanju umrljivosti zaradi kolorektalnega karcinoma (za 17 do 33 %, (13–16)). Testi za ugotavljanje prikrite krvavitve na blatu (hemotesti, FOBT) temeljijo na dveh različnih tehnoloških načelih, kemičnem in imunokemičnem (tabela). Osrednja sestavina kemičnih testnih lističev je gvajak, ki je namenjen prepoznavi peroksidazne aktivnosti hema. Nespecifično lahko reagira s katerokoli peroksidazo v blatu (zaužito s hrano, tako rastlinsko kot tudi z rdečim mesom) ali z nekaterimi kemikalijami (vitamin C, nesteroidna protivnetna zdravila). Relativna stabilnost hema omogoča, da s tem testom zaznamo tudi krvavitve iz drugih delov prebavil, denimo iz želodca (17). Test, ki temelji na gvajaku, je sicer učinkovit (z 90–98-odstotno specifičnostjo in 35–80-odstotno občutljivostjo), a ima dve veliki

pomanjkljivosti – neselektivnost za krvavitve iz črevesa in omejitve v prehrani in pri jemanju zdravil ob uporabi (18). Imunokemični test temelji na protitelesih proti človeškemu globinu in zato nanj vrsta prehrane nima vpliva. Glede na to, da se globin (za razliko od hema) na poti skozi prebavila razgradi, je imunokemični test neobčutljiv na krvavitve iz zgornjih prebavil in zazna le krvavitve iz debelega črevesa (17). Njegova specifičnost je 95-odstotna, občutljivost pa 70–90-odstotna. Morebitno dodatno testiranje blata v prihodnosti utegnejo prinesiti testi na tumorsko DNA, ki se v blatu znajde zaradi obilnega luščenja tumorjev v lumen črevesa. Vendar pa je rak molekularno heterogena bolezen in tehnologija prepoznavne tumorske DNA trenutno ne omogoča razvoja diagnostičnega testa, ki bi bil uporaben za presejanje (19)

Raziskave v ZDA (Minnesota, 18 let sledenja) in Evropi so potrdile upad umrljivosti zaradi kolorektalnega karcinoma za 33 % pri vsakoletnem FOBT oz. za 21 % pri testiranju vsako drugo leto (13–16). V nedavni pilotski raziskavi presejanja s FOBT v Angliji in na Škotskem so FOBT izvedli pri 478.250 posameznikih. Test je bil pozitiven pri 1,9 % testiranih, kolorektalni rak je bil odkrit pri 1,62 na 1000 vključenih posameznikov. Pozitivna napovedna vrednost FOBT za raka je bila 10,9-odstotna, za adenom pa 35-odstotna. S presejanjem so odkrili 552 kolorektalnih rakov in kar 48 % jih je bilo najdenih v stadiju I. Le 1 % bolnikov je imel ob odkritju bolezni že oddaljene metastaze (20). Stroškovna učinkovitost presejanja za kolorektalni karcinom je primerljiva s tisto pri presejanju za raka dojke (21). FOBT velja za primerno presejalno metodo, njene pomankljivosti so le upad sodelovanja bolnikov pri ponavljanju FOTB

(22), njegova ne povsem idealna občutljivost za kolorektalni rak ter slaba občutljivost za nemalignizirane adenome. Ponekod je v kombinaciji s FOTB kot presejalna metoda uporabljana še fleksibilna sigmoidoskopija, a njen doprinos ni povsem pojasnjen (23). Če je izvid FOTB pozitiven, je potrebna dodatna diagnostika, ki mora vključevati koloskopijo.

Strukturne preiskave

Testi blata na okultno krvavitve ali tumorsko DNA so namenjeni prepoznavi zgodnjega kolorektalnega raka, mnogo redkeje so v pomoč pri prepoznavi posameznikov s premalignimi adenomatoznimi polipi. Za prepoznavo teh so nujne strukturne preiskave (koloskopija, irigografija, računalniškotomografska (CT) kolografija), ki pa z raziskavami opredeljenega mesta v presejanju nimajo.

Koloskopija je najbolj natančna preiskovalna metoda, namenjena pregledu celotnega debelega črevesa. Je zelo občutljiva za polipe in malignome kolona (24). Preiskovalcu omogoča neposreden prikaz sluznice črevesa, odvzem biopsij za histološko preiskavo in terapevtske intervencije (polipektomijo). Pred preiskavo je potrebna temeljita priprava bolnika, preiskavo samo pa lahko opravljajo le ustrezno usposobljeni preiskovalci. Za ustrezen pregled črevesne sluznice mora biti čas izvlečenja instrumenta daljši od 6 minut (25). Resni zapleti so redki – perforacija črevesa pri 0,06–0,2 % bolnikov, smrtnih zapletov je med 0 in 0,06 % (26). Irigografija ima v primerjavi s koloskopijo slabšo občutljivost, zlasti za polipe, manjše od enega milimetra, ne omogoča biopsij ali odstranitve sprememb, hkrati pa preiskovanca

Tabela. Primerjava kemičnega in imunokemičnega testa za ugotavljanje prikrite krvavitve v blatu (FOBT).

Vrsta FOBT	Kemični (gvajak)	Imunokemični
Omejitve v prehrani	rdeče meso, nekatera hrana rastlinskega izvora	jih ni
Učinek zdravil	vitamin C, nesteroidna protivnetna zdravila	jih ni
Mesto ugotovljene krvavitve	zgornja in spodnja prebavila	debelo črevo
Specifičnost za neoplazijo	90–98 %	95 %
Občutljivost za raka	35–80 % pri enkratni in nad 90 % pri večkratni uporabi	70–90 %

izpostavi rentgenskemu sevanju. CT kolografija, imenovana tudi virtualna koloskopija, je pomembna, nedavno razvita preiskovalna metoda, ki se poskuša uveljaviti tudi kot morebitna nova presejalna metoda (27). Preiskava pri presejanju in zgodnjem odkrivanju kolorektalnega raka nima mnogo prednosti: je draga, ne dopušča intervencij (zato ob pozitivnem izvidu zahteva koloskopijo), obremenjuje preiskovanca z rentgenskim sevanjem, pred preiskavo pa je potrebna temeljita priprava bolnika (28).

SPREMLJANJE OGROŽENIH SKUPIN

Familiarna adenomatozna polipoza (FAP) je avtosomsko dominantna bolezen, ki nastane zaradi mutacije gena APC. Rak nastane pri vseh bolnikih z mutacijo 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 le 20 do 100 adenomatoznih polipov, ki so običajno v ascendentnem delu debelega črevesa. Pri družinah s FAP se priporočajo genetsko testiranje in redne koloskopske kontrole. Pri otrocih staršev s FAP naredimo prvo koloskopijo pri 12–15 letih, od tedaj dalje pa enkrat letno. Pri adenomih z displazijo III. stopnje je potrebno kirurško zdravljenje. Po 30. letu starosti se pri tistih z multiplimi adenomi naredi totalna kolektomija z ileorektalno anastomozo ali ileostomo (29).

Sindrom nepolipoznega družinskega raka (HNPCC) je avtosomsko dominantno dedna dovzetnost za raka z veliko penetranco. Bolezen potrdimo klinično po amsterdamskih merilih ali z ugotavljanjem genskih mutacij genov MMR in MSI. Amsterdamska merila za določitev HNPCC so: vsaj trije sorodniki imajo kolorektalni rak, 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 izključen. Pri potomcih staršev s HNPCC naredimo prvo koloskopijo pri 25. letu starosti, oziroma pri 5 let mlajši starosti, kot je bila starost najmlajšega člana ob zboljenju v družini. Ponavljamo jo na 2 leti do 3. Če odkrijemo adenomatozne polipe, je potrebno koloskopski kontrolni pregled opraviti vsako leto (30).

Odstraniti moramo vse **adenomatozne polipe**. Po popolni odstranitvi hiperplastičnih polipov naredimo ponovno koloskopijo čez 10 let. Pri ljudeh z enim ali dvema adenomatoznima polipoma, ki sta manjša od 1 cm in imata nizko stopnjo displazije, naredimo ponovno koloskopijo čez 5 let. Pri ljudeh z več kot 3 adenomatoznimi polipi, od katerih je eden večji od 1 cm ali pri ljudeh, ki imajo manj kot 10 adenomatoznih polipov, velikih do 1 cm, naredimo ponovno koloskopijo po 3 letih. Pri ljudeh z več kot 10 adenomatoznimi polipi ali viloznim tipom adenoma ali z visoko stopnjo displazije naredimo ponovno koloskopijo v dveh do treh letih. Pri širokobaznih polipih, ki so bili odstranjeni po delih ali pri nepopolno odstranjenih polipih, naredimo ponovno koloskopijo čez 2 do 6 mesecev. Če ob ponovni koloskopiji ne odkrijemo novih polipov, naredimo naslednjo koloskopijo vsakih 5 let oziroma po presoji endoskopista prej (31).

Sorodniki bolnikov z rakom debelega črevesa in danke ali ljudi s polipi. Če je imel eden od staršev kolorektalnega raka, se verjetnost za kolorektalnega raka pri sorodnikih v prvem kolenu zveča za 2–3-krat. Če sta imela oba starša kolorektalnega raka, se verjetnost za kolorektalnega raka pri sorodnikih v prvem kolenu zveča za 3–4-krat. Če je imel eden od staršev kolorektalnega raka pred 50. letom starosti, se verjetnost za kolorektalnega raka pri sorodnikih v prvem kolenu zveča za 3–4-krat. Pri sorodnikih bolnikov s kolorektalnim rakom v drugem ali tretjem kolenu se verjetnost za kolorektalnega raka zveča za 1,5-krat. Če je imel eden od staršev adenomatozne polipe, se verjetnost za kolorektalnega raka pri sorodnikih v prvem kolenu zveča za 2-krat.

Sorodnikom bolnikov s kolorektalnim rakom ali z adenomatoznimi polipi v prvem kolenu ali sorodnikom bolnikov s kolorektalnim rakom v drugem kolenu, kjer je bila bolezen odkrita po 60. letu starosti, naredimo prvo koloskopijo v starosti 40 let. Sorodnikom bolnikov s kolorektalnim rakom ali z adenomatoznimi polipi, kjer sta zbolela več kot 2 bolnika v prvem kolenu, ali sorodnikom bolnikov

z rakom DČD ali adenomatoznimi polipi, kjer je zbolel en bolnik v prvem kolenu in so bili mlajši od 60 let, naredimo prvo koloskopijo v starosti 40 let oziroma 10 let prej, kot je bila starost bolnika ob diagnozi. Če pri prvi koloskopiji nismo odkrili polipov, delamo naslednje koloskopije vsakih 5 let (32).

Bolniki, ki so bili zdravljeni zaradi raka debelega črevesa in danke. Bolnike, kjer pred radikalno operacijo ni bila narejena totalna koloskopija, napotimo na prvo kontrolno koloskopijo najkasneje 6 mesecev po operaciji. Bolnike, kjer je bila pred operacijo narejena totalna koloskopija, napotimo na prvo kontrolno koloskopijo čez eno leto, nato čez tri leta. Če je koloskopski izvid normalen, delamo naslednje koloskopije vsakih 5 let (32).

Bolniki s kronično vnetno črevesno boleznijo. Pri bolnikih z ulceroznim kolitisom ali Crohnovo boleznijo naredimo prvo koloskopijo po 8–10 letih bolezni, ki je prizadela ves kolon ali po 15 letih pri bolnikih, kjer je bolezen omejena le na levi kolon. Koloskopijo ponavljamo v obdobju enega do dveh let. Po 20 letih bolezni je koloskopija potrebna vsako leto. Pogostost koloskopskih pregledov in indikacije za operacijo določa stopnja displazije črevesne sluznice. Koloskopijo napravimo v obdobju mirovanja bolezni (32).

ZAKLJUČEK

Leta 2003 je EU izdala priporočila za presejanje raka materničnega vratu, dojke in raka debelega črevesa in danke. V Sloveniji smo tako leta 2004 sprejeli nacionalne smernice za presejanje kolorektalnega raka, v program presejanja so vključeni vsi posamezniki med 50. In 70. letom starosti, ki bodo opravili FOBT (imunokemični test) vsaki dve leti, v primeru pozitivnega testa bodo usmerjeni na koloskopijo.

Preživetje bolnikov s kolorektalnim rakom je odvisno od stadija bolezni ob diagnozi in presejanje za kolorektalnega raka v Sloveniji lahko pomembno zmanjša umrljivost za to boleznijo.

Literatura

1. Primic Žakelj M. Incidenca raka v Sloveniji 2004. Ljubljana: Onkološki inštitut, Register raka za Slovenijo; 2007.
2. Ries LAG MD, Krapcho M (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975–2004, National Cancer Institute. Bethesda, MD. http://seercancer.gov/csr/1975_2004/.
3. Berrino F. The EURO CARE Study: strengths, limitations and perspectives of population-based, comparative survival studies. *Ann Oncol.* 2003; 14 Suppl 5: v9–13.
4. Cho E, Smith-Warner SA, Spiegelman D, Beeson WL, van den Brandt PA, Colditz GA, et al. Dairy foods, calcium, and colorectal cancer: a pooled analysis of 10 cohort studies. *J Natl Cancer Inst* 2004; 7; 96 (13): 1015–22.
5. Chao A, Connell CJ, Jacobs EJ, McCullough ML, Patel AV, Calle EE, et al. Amount, type, and timing of recreational physical activity in relation to colon and rectal cancer in older adults: the Cancer Prevention Study II Nutrition Cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2004; 13 (12): 2187–95.
6. Munkholm P. Review article: the incidence and prevalence of colorectal cancer in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003 Sep; 18 Suppl 2: 1–5.
7. O'Brien M J, Winawer SJ, Zauber AG, Bushey MT, Sternberg SS, Gottlieb LS, et al. Flat adenomas in the National Polyp Study: is there increased risk for high-grade dysplasia initially or during surveillance? *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2004; 2 (10): 905–11.
8. Gertig DM, Hunter DJ. Genes and environment in the etiology of colorectal cancer. *Semin Cancer Biol* 1998; 8 (4): 285–98.
9. Corpet DE, Pierre F. Point: From animal models to prevention of colon cancer. Systematic review of chemoprevention in min mice and choice of the model system. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003 May; 12 (5): 391–400.
10. Koutsos MI, Shiff SJ, Rigas B. Can nonsteroidal anti-inflammatory drugs be recommended to prevent colon cancer in high risk elderly patients? *Drugs Aging* 1995; 6 (6): 421–5.
11. Imperiale TF. Aspirin and the prevention of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2003; 348 (10): 879–80.
12. Jankowski JA, Hawk ET. A methodologic analysis of chemoprevention and cancer prevention strategies for gastrointestinal cancer. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* 2006; 3 (2): 101–11.
13. 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 (19): 1365–71.
14. Jorgensen OD, Kronborg O, Fenger C. A randomised study of screening for colorectal cancer using faecal occult blood testing: results after 13 years and seven biennial screening rounds. *Gut* 2002; 50 (1): 29–32.
15. 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 (9040): 1472–7.

16. Faivre J, Dancourt V, Lejeune C, Tazi MA, Lamour J, Gerard D, et al. Reduction in colorectal cancer mortality by fecal occult blood screening in a French controlled study. *Gastroenterology* 2004; 126 (7): 1674–80.
17. Young GP, Cole S. New stool screening tests for colorectal cancer. *Digestion* 2007; 76 (1): 26–33.
18. Sinatra MA, St John DJ, Young GP. Interference of plant peroxidases with guaiac-based fecal occult blood tests is avoidable. *Clin Chem* 1999; 45 (1): 123–6.
19. Osborn NK, Ahlquist DA. Stool screening for colorectal cancer: molecular approaches. *Gastroenterology* 2005; 128 (1): 192–206.
20. Results of the first round of a demonstration pilot of screening for colorectal cancer in the United Kingdom. *BMJ* 2004; 329 (7458): 133.
21. Salkeld G, Young G, Irwig L, Haas M, Glasziou P. Cost-effectiveness analysis of screening by faecal occult blood testing for colorectal cancer in Australia. *Aust N Z J Public Health* 1996; 20 (2): 138–43.
22. Cole SR, Young GP, Esterman A, Cadd B, Morcom J. A randomised trial of the impact of new faecal haemoglobin test technologies on population participation in screening for colorectal cancer. *J Med Screen.* 2003; 10 (3): 117–22.
23. Winawer SJ, Flehinger BJ, Schottenfeld D, Miller DG. Screening for colorectal cancer with fecal occult blood testing and sigmoidoscopy. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85 (16): 1311–8.
24. Burnand B, Bochud M, Froehlich F, Dubois RW, Vader JP, Convers JJ. Appropriateness of colonoscopy: screening for colorectal cancer in asymptomatic individuals. *Endoscopy* 1999; 31 (8): 673–83.
25. Barclay RL, Vicari JJ, Doughty AS, Johanson JF, Greenlaw RL. Colonoscopic withdrawal times and adenoma detection during screening colonoscopy. *N Engl J Med* 2006; 355 (24): 2533–41.
26. Gatto NM, Frucht H, Sundararajan V, Jacobson JS, Grann VR, Neugut AI. Risk of perforation after colonoscopy and sigmoidoscopy: a population-based study. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95 (3): 230–6.
27. Morrin MM, LaMont JT. Screening virtual colonoscopy – ready for prime time? *N Engl J Med* 2003; 349 (23): 2261–4.
28. Van Gelder RE, Nio CY, Florie J, Bartelsman JF, Snel P, De Jager SW, et al. Computed tomographic colonography compared with colonoscopy in patients at increased risk for colorectal cancer. *Gastroenterology* 2004; 127 (1): 41–8.
29. Winawer S, Fletcher R, Rex D, Bond J, Burt R, Ferrucci J, et al. Colorectal cancer screening and surveillance: clinical guidelines and rationale – Update based on new evidence. *Gastroenterology* 2003; 124 (2): 544–60.
30. Deenadayalu VP, Rex DK. Colorectal cancer screening: a guide to the guidelines. *Rev Gastroenterol Disord* 2007; 7 (4): 204–13.
31. Winawer SJ, Zauber AG, Fletcher RH, Stillman JS, O'Brien MJ, Levin B, et al. Guidelines for colonoscopy surveillance after polypectomy: a consensus update by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer and the American Cancer Society. *Gastroenterology* 2006; 130 (6): 1872–85.
32. Guidelines for colorectal cancer screening and surveillance. *Gastrointest Endosc* 2000; 51 (6): 777–82.

Priprava bolnika na koloskopijo – naročanje, krvne preiskave, čiščenje, pojasnilna dolžnost

Milan Stefanovič¹

Diagnostični center Bled, Bled

Ključne besede: čiščenje, krvne preiskave, koloskopija, naročanje, pojasnilna dolžnost

Izvleček

Da bi omogočili bolnikom kar najboljšo možno oskrbo, je danes veliko našega dela in pozornosti usmerjenega na področje kakovosti endoskopije. Kakovost gastrointestinalne endoskopije je pri koloskopiji precej odvisna od ustrezne priprave bolnika. Kakovost priprave vpliva predvsem na možnost, da preiskavo opravimo v celoti, na samo trajanje preiskave ter na morebitno odpoved preiskave in prenaročitev. Na kakovost obravnave pomembno vplivajo še ustrezno naročanje, priprava bolnika, anamneza in klinični pregled, izbira ustrezne sedacije, ocena tveganja za krvavitev ipd. Pri pripravi moramo biti še posebej pozorni in skrbni takrat, ko izvajamo koloskopijo v presejalne namene.

UVOD

Čas priprave pred preiskavo zajema obdobje od prvega stika zdravstvenega osebja z bolnikom do pričetka koloskopije. Glavni namen priprave na gastrointestinalno endoskopijo je ustvariti pogoje, ki bodo omogočili, da bomo opravili preiskavo natančno, v celoti in jo bo bolnik čim lažje prenesel. K optimalni preiskavi pomembno pripomore prepričljiv pristop z ustrezno razlago preiskovalca (endoskopista) in pomožnega osebja ter pomirjen in ustrezno poučen bolnik. Na ta način bomo zmanjšali število nepotrebnih napotitev, obolevnost in smrtnost, pritožbe in nenazadnje tudi zmanjšali stroške.

RAZPRAVLJANJE

Vzroki za napotitev na koloskopijo so različni. Kot pravilo naj velja, da simptomatski bolniki, pri katerih na osnovi anamnestičnih podatkov, kliničnega pregleda in izvidov opravljenih preiskav domnevamo, da bi lahko šlo za karcinom debelega črevesja (k.d.č.), nujno potrebujejo koloskopijo.

Najpogostejši razlogi napotitve na preiskavo so: anemija zaradi pomanjkanja železa, krvavitev iz spodnjih prebavil, kronične driske in bolečine v spodnjem delu trebuha, s spremenjenim ritmom iztrebljanja, kjer prevladuje zaprtost. Poleg značilnih in nekoliko manj značilnih simptomov ima pomembno vlogo pri napotitvi tudi bolnikova starost (1, 2).

Pomemben delež koloskopij napravimo pri asimptomatskih preiskovancih z zvečanim tveganjem za nastanek k.d.č. oziroma družinsko obremenitvijo, kot so FAP, HNPCK in pri družinski obremenitvi s k.d.č. in AP. V to skupino spadajo tudi bolniki z dolgoletno KVČB (3). Ne glede na vse naštetje vzroke za napotitev pa je največji delež koloskopij napravljen za presejanje k.d.č. pri asimptomatskih preiskovancih s povprečno ogroženostjo s k.d.č.. V to skupino spada velika večina (približno 70 %) novo odkritih k.d.č (4). Koloskopija je v tem primeru zgolj ena od metod, vsekakor pa ima s svojo veliko občutljivostjo in značilnostjo prednost pred drugimi presejalnimi metodami.

¹ Milan Stefanovič, dr. med
Diagnostični center Bled
Pod skalo 4, 4260 Bled

NAROČANJE NA KOLOSKOPIJO

V okviru slovenskega programa za presejanje in zgodnje odkrivanje predrakavih sprememb ter raka na debelem črevesu in danki »SVIT« se naročanje pacientov s pozitivnim hemotestom izvaja centralno. Pred načrtovano koloskopijo bolnika usmerimo k osebnemu zdravniku, ki ga o pozitivnem testu obvestimo. Če se preiskovanec v nekaj dneh pri osebnem zdravniku ne oglasi, priporočamo, da ga le-ta spodbudi k nadaljevanju diagnostike in terapije. Preiskovanec oziroma njegov zdravnik se za kraj in datum izvedbe koloskopije dogovorita s Centrom Svit. Če bolnik za ambulantno koloskopijo ni zdravstveno sposoben, je mogoče preiskavo opraviti tudi tako, da je sprejet v bolnišnico, kjer opravi čiščenje in lahko po preiskavi tudi ostane na opazovanju. Indikacijo za bolnišnično čiščenje črevesa in izvedbo koloskopije opredeli bolnikov osebni zdravnik, ki se o tem po potrebi posvetuje s specialistom pooblaščenega centra. Akreditirani presejalni koloskopski centri so razporejeni mrežno in dostopni po vsej Sloveniji. Z informacijskim sistemom programa Svit so, ob uporabi varnostnih protokolov zaščite osebnih podatkov, povezani akreditirani histopatološki laboratoriji, s katerimi po opravljenih histopatoloških preiskavah poteka izmenjava odvzetih tkiv in izvidov (5).

POJASNILNA DOLŽNOST IN BOLNIKOVA SVOBODNA IN ZAVESTNA PRIVOLITEV

Vsakega bolnika je potrebno že pred napotitvijo na koloskopijo seznaniti s potekom preiskave in možnimi zapletmi. Le dovolj dobro seznanjeni bolnik bo vedel, kakšna sta namen in načrt preiskave in tudi, kaj se bo dogajalo pred preiskavo, med njo in po njej. Seznanjen bo z možnimi pozitivnimi in tudi negativnimi učinki posega, saj vsi endoskopski posegi nimajo enakega tveganja zapletov. Preiskovancu je pomembno pojasniti, da ni mogoče v celoti zagotoviti, da v določenem daljšem časovnem obdobju po opravljeni koloskopiji ne bo zbolel za rakom na debelem črevesu in mu predstaviti prednosti oz. pomanjkljivosti posamezne presejalne metode za raka na debelem črevesu in danki. Bolnik naj bi šele po natančni razlagi s svojim podpisom potrdil seznanitev in polnovedno privolitev k endoskopskemu posegu (6–9).

Bolj kot zadostiti pravnim zahtevam je bolnikova zavestna polnovedna privolitev pomembna predvsem zato, da s pogovorom o zdravstvenem stanju, možnostih ustreznega zdravljenja in posledičnem tveganju ustvarimo priložnost za optimalen odnos med bolnikom in zdravnikom. Treba je ustvariti pogoje, da se bo bolnik imel možnost odločiti o načinu zdravljenja in bo končna odločitev skupna. Seznanjeni bolnik bo bolj verjetno razumel in ustrezno vrednotil možnost zapleta pri posegu. Prostovoljna privolitev mora biti podana v pisni obliki, podpisana v navzočnosti bolnika in zdravnika (10).

IZKLJUČITVENA MERILA ZA KOLOSKOPIJO, ANAMNEZA IN OCENA KOMORBIDNOSTI

Pred vsako koloskopijo sta potrebni anamneza in klinični pregled. Pred endoskopijo je treba oceniti tveganje za izvedbo posega in v primeru sedacije tudi tveganje le-te. Veliko bolnikov je zdravstveno obremenjenih s še kako boleznijo, kar še večja endoskopsko tveganje in je pred posegom treba v celoti opredeliti.

Po klasifikaciji *American Society of Anesthesiologists* (ASA) naj bi bilo zaradi ocene preoperativne morbi-

Tabela 1. Razvrstitev preiskovancev, napotenih na koloskopijo (po klasifikaciji *American Society of Anesthesiologists*)

1. Bolnik nima nobene organske, fiziološke, biokemične ali psihične motnje (zdrav, brez spremljajoče bolezni).
2. Blaga do srednje huda sistemska bolezen, ki je povzročena z motnjo, ki naj bi jo zdravili kirurško ali internistično (blago ali srednje hudo stanje, ki ga je mogoče dobro nadzorovati z zdravljenjem – npr. sladkorna bolezen, stabilno kardiovaskularno obolenje, stabilna pljučna bolezen).
3. Resna sistemska motnja zaradi bolezni ne glede na možni vzrok, četudi ni mogoče z zanesljivostjo ugotoviti stopnje prizadetosti (bolezen, ki resno omejuje bolnikovo normalno aktivnost in lahko zahteva hospitalizacijo ali oskrbo v domu – npr. resne kapi, slabo nadzorovano srčno popuščanje ali ledvična odpoved).
4. Resna sistemska motnja, ki že ogroža življenje in zdravljenje ni vedno uspešno – npr. koma, akutni miokardni infarkt, respiratorna odpoved, ki zahteva umetno predihavanje, ledvična odpoved, ki zahteva urgentno dializo, septično stanje s hemodinamsko nestabilnostjo.

ditete in mortalitete ustrezno dokumentiranje zajeto v vsakem koloskopskem izvidu! Kategorija, v katero je bolnik uvrščen, posledično privede do uvedbe varnostnih ukrepov, ki jih je treba izvesti pred koloskopijo. Pri bolnikih iz skupine ASA 3 naj bi endoskopist poseg opravljal v hospitalnih pogojih (tabela 1) (5, 11, 12).

TESTI HEMOSTAZE PRED NAČRTOVANO KOLOSKOPIJO

Na osnovi lastnih in tujih kliničnih izkušenj ter priporočil iz literature pri klinično zdravih preiskovancih, predvidenih za presejalno ali diagnostično koloskopijo, pred njo ni treba opraviti laboratorijskih testov hemostaze, ki vključujejo PČ, PTČ, čas krvavitve in število trombocitov, niti v kombinaciji niti posamezno. Še vedno pa bomo teste hemostaze napravili pri bolnikih na antikoagulantnem zdravljenju, ki smo ga zaradi predvidenega posega ukinili ali začasno spremenili, pri bolnikih z znano koagulopatijo in pri tistih, kjer na osnovi anamneze in kliničnega pregleda domnevamo, da bi lahko imeli koagulopatijo; koagulacijske motnje pri jetrni okvari, pomanjkanje raznih faktorjev strjevanja, motenj v fibrinolizi in podobno (11, 13).

UKREPI PRI BOLNIKI NA ANTIKOAGULANTNEM ZDRAVLJENJU, PRI KATERIH NAČRTUJEMO KOLOSKOPIJO

Zaradi pogostega predpisovanja antikoagulantnega zdravljenja (kardiologi, hematologi) je treba pred endoskopskim posegom in po njem določiti najboljšo klinično prakso oz. ukrepe za varno zdravljenje z anti-trombotičnimi zdravili. Način ravnanja v tem primeru ocenjujemo individualno in je odvisen od stopnje tveganja za nastanek tromboembolije. Pri odločitvi glede prekinitve ali zamenjave tovrstne terapije pred endoskopijo je vodilo ocena tveganja za nastanek neželenega ishemičnega dogodka ali tromboemboličnega zapleta. Ocena mora zajeti tveganje za možnost zapleta zaradi same bolezni na prebavilih (pomembno krvavitev), konkretno na debelem črevesu in danki, med endoskopskim posegom ali po njem, tveganje za tromboembolijo po ukinitvi zdravljenja in vrsto antikoagulacijskega/antiagregacijskega zdravljenja.

Pri bolniku, ki je le na začasnem antikoagulantnem zdravljenju, naj bi z načrtovanim elektivnim posegom počakali, oziroma bi le-tega preložili na čas, ko bo brez te terapije.

Tveganje za tromboembolijo pomembno zmanjša terapija z varfarinom (60–80 %). Absolutno tveganje je majhno, tudi ko terapijo za 4–7 dni prekinemo (1–2/1000 bolnikov), kar velja za stanja z majhnim tveganjem tromboembolije. Pri bolnikih z atrijsko fibrilacijo, pri katerih je antikoagulantno zdravljenje v terapevtskem območju (INR 1,3), je 30-dnevno tveganje prav tako majhno (1,1-odstotno), je pa po drugi strani to tveganje pomembno večje pri starejših od 80 let (3-odstotno) in pri tistih, ki so že preboleli kap, imajo hiperlipidemijo, se zdravijo zaradi hipertenzije ali je v anamnezi prisotna družinska obremenitev s srčnožilnimi boleznimi. Večina bolnikov na antikoagulantni terapiji z velikim tveganjem pa so tisti, ki imajo okvaro srčne zaklopke. Tveganje za tromboembolični zaplet v povezavi z umetno srčno zaklopko se razlikuje glede na mesto (mitralna > aortna), tip (Star-Edwards > Bjork-Shiley > St. Jude) in znaša po prekinitvi terapije z antikoagulantni povprečno 4/1000 bolnikovih let.

Po preboleli akutni globoki venski trombozi je tveganje za tromboembolijo največje v prvem mesecu (40-odstotna možnost ponovitve). To tveganje se s časovnim odmikom manjša in je po 3 mesecih manjše od 10 %. Novejše študije so pokazale, da ukinitve antikoagulantne zaščite za manj kot 5 dni, brez premostitvene terapije z nizko molekularnim heparinom ali heparinom, ni v povezavi s pomembno večjo stopnjo tromboembolije. Leta 2008 objavljeni študijski podatki so pokazali, da je pri bolnikih s srednje velikim tveganjem za tromboembolični zaplet, ki niso imeli premostitvene terapije s heparinom, le pri 0,5 % prišlo do tromboemboličnega zapleta (17). Kompleksno pa je tveganje za tromboembolijo pri bolnikih s pomanjkanjem proteina C in S, Leidenovo mutacijo faktorja V, zato jih je pred načrtovano koloskopijo najbolje obravnavati skupaj z lečečim hematologom.

Na osnovi pričakovanega števila odkritih polipov sklepamo, da je pri bolnikih na antikoagulacijskem zdravljenju presejalna koloskopija poseg z velikim

tveganjem za krvavitev, saj odkrite polipe, če je poseg tehnično mogoč, vedno takoj tudi odstranimo.

Pri posegih z velikim tveganjem tromboembolije naj bi 3–5 dni pred posegom terapijo z varfarinom prekinili in zdravljenje znova začeli po opravljenem posegu (zvečer). Terapevtska raven (INR < 2) je ponovno dosežena po približno 3 dneh. Da je vrednost INR normalna (< 1,2) ali blizu normale (1,3–1,4), moramo laboratorijsko potrditi dan pred načrtovanim posegom. Zaradi pridruženega tveganja za krvavitev po posegu naj bi bolniki, ki imajo dan pred posegom INR večji od 1,5, z namenom normaliziranja INR za endoskopski poseg, prejeli majhen odmerek vit K (1,0–2,0 mg).

Bolniki z velikim tveganjem za tromboembolijo, pri katerih načrtujemo poseg z velikim tveganjem, naj

bi čas brez varfarina premostili s heparinom ali nizkomolekularnim heparinom. Incidenca pomembnih krvavitev je pod pogojem, da pred endoskopijo in po njej pacientu damo polni premostitveni odmerek, majhna (< 2 %).

Pri bolnikih, ki jemljejo NSAR, zdravljenja pred pre-sejalno koloskopijo ne prekinjamo.

Pri bolnikih, ki jemljejo preparate acetilsalicilne kisline (Aspirin, Baludon, Andol), je treba zdravljenje prekiniti 7–10 dni pred načrtovanim posegom, razen ko obstaja absolutna indikacija za tovrstno zdravljenje (žilne opornice, nekateri bolniki s kronično atrijsko fibrilacijo). Zdravljenje bolniki ponovno začnejo po koloskopiji. Če motenj koagulacije ni, je po mnenju ASGE varno opraviti endoskopijo ob

Tabela 2. Priporočila ASGE (Ameriškega združenja za gastrointestinalno endoskopijo) za antikoagulantno zdravljenje pred endoskopijo, med njo in po njej

Endoskopski posegi z majhnim tveganjem	Endoskopski posegi z velikim tveganjem pri majhnem tveganju za trombembolijo	Endoskopski posegi z velikim tveganjem pri bolnikih z velikim tveganjem za trombembolijo
<ul style="list-style-type: none"> - nadaljujemo z antikoagulantno zdravljenje - poseg preložimo, če je INR supratherapevtski 	<ul style="list-style-type: none"> - varfarin prekinemo za 3–5 dni pred posegom - Ni priporočil glede optimalnega INR pred posegom. Priporočila iz literature govorijo o razponu 1,3–1,7 	<ul style="list-style-type: none"> - varfarin prekinemo 3–5 dni pred posegom - ko INR pade pod terapevtsko raven, premostimo terapijo z IV heparinom IV heparin naj bi prekinili 4–6 ur po končanem posegu varfarin lahko ponovno pričnemo na dan posega in se ga daje skupaj z heparinom dokler se ne doseže terapevtski INR - Za premostitveno terapijo lahko uporabimo tudi nizkomolekularni heparin Zadnji odmerek nizko-molekularnega heparina naj bi aplicirali 8 ur pred posegom, in ga lahko ponovimo 6 ur po posegu Nizkomolekularni heparin naj bi dajali naslednjih 3–5 dni po ponovnem pričetku z varfarinom ali naslednja 2 dni, dokler ne dosežemo terapevtski INR - antiagregacijska zdravila naj bi prekinili 10 dni pred posegom

istočasnem jemanju standardnih profilaktičnih odmerkov acetilsalicilne kisline, kar se zaenkrat razlikuje od priporočil drugih endoskopskih združenj, tudi Slovenskega.

Pri tistih, ki jemljejo kombinacijo tiklopidina (Tagren), acetilsalicilne kisline (Aspirin) in/ali klopidogrel-bifosfata (Plavix), je nevarnost krvavitve večja. Presejalno koloskopijo praviloma odložimo na čas, ko bolnik te kombinacije zdravil ne jemlje več. Če to ni mogoče, se izjemoma odločimo za prekinitve kombiniranega zdravljenja 7–10 dni pred posegom, in pri bolniku začasno uvedemo tromboprolifakso z acetilsalicilno kislino, dan po posegu pa ponovno uvedemo prejšnje zdravljenje. Odločitve v takem primeru glede na zdravstveno stanje bolnika sprejemata kardiolog in gastroenterolog (11, 13–17).

ANTIBIOTIČNA PROFILAKSA

Presejalna koloskopija je poseg z majhnim tveganjem za bakteriemijo (4 %). Antibiotična profilaksa praviloma ni potrebna, razen če je zaradi posebnosti bolnikovega zdravstvenega stanja izrecno priporočena (npr. stanje po prebolelem endokarditisu, stanje po sistemskem pljučnem obvodu in stanje po vstavitvi žilne opornice, ko je od tega minilo manj kot eno leto). Običajno se za antibiotično profilakso pred načrtovanim posegom pri odraslih uporablja amoksicilin 1 g i.m. plus gentamicin 120 mg i.m., ki mu sledi amoksicilin 500 mg per os 6 ur po posegu. Ob alergiji na penicilin pa dajemo vankomicin 1 g v počasni infuziji, ki mu sledi gentamicin i.v. četrte ure pred posegom (18–21).

Priprava sladkornih bolnikov na koloskopijo

V postopku priprave in čiščenja črevesa sta za bolnike s sladkorno boleznijo potrebna poseben režim in skrben nadzor koncentracije glukoze v krvi. Predvsem je pomembno preprečiti nastanek hipoglikemije, hkrati pa so med samo pripravo prehodno sprejemljive višje vrednosti glikemije. Ker je bolnik na posebnem dietnem režimu, je dan poprej in zjutraj pred preiskavo možnost hipoglikemije večja.

Svetujemo, da bolniki, ki se zdravijo s peroralnimi antidiabetiki, v času čiščenja črevesa z uživanjem sladkih tekočin poskrbijo za običajni vnos ogljikovih hidratov. Na dan preiskave naj izpustijo jutranji odmerek peroralnega antidiabetika in zdravljenje nadaljujejo, ko ponovno preidejo na normalno hranjenje. Tistim, ki se zdravijo z gliklazidom, glibenklamidom, tolbutamidom, repaglinidom ali glimepiridom, priporočamo, da izpustijo tudi večerni odmerek zdravila.

Ob znakih hipoglikemije ali koncentracije krvnega sladkorja, ki je manjša od 4,0 mmol/l, naj bolnik spije bistro sladko pijačo, npr. 2–3 žličke sladkorja, raztopljenega v 2 dcl vode (21,22).

ČIŠČENJE IN USTREZNA PREGLEDNOST

Osnovni pogoj za kakovostno koloskopijo je ustrezna priprava debelega črevesa. Preglednost mora biti dobra in je pomemben dejavnik pri odločitvi glede napotitve na kontrolno koloskopijo. Za lavažo so na voljo številni pripravki. Izoosmotski pripravki, izdelani na osnovi PEG (Polietilenglikol), kot sta »Endofalk« in predvsem novejši »Movi-Prep«, sestavljen iz mešanice PEG+askorbinska kislina+elektroliti, naj bi bili danes standard za pripravo. Uporabljeni način priprave mora biti dokumentiran z oceno dober ali slab; kot merilo za oceno velja velikost polipa, ki ga je še mogoče videti, < 5 mm – dobro in > 5 mm – nezadostno. Če je delež neustrezne priprave 10-odstoten in več, je treba v skladu s merili kakovosti način priprave prilagoditi (npr. prilagoditi navodila za bolnike ali spremeniti in/ali zamenjati pripravek za lavažo).

Ustreznost priprave in posledično kakovost koloskopije sta odvisni od sredstva, s katerim bomo bolnika pripravili, od njegovega sodelovanja in od tega, ali bomo koloskopijo opravljali ambulantno ali hospitalno.

Časovna določitev priprave ima pomembno vlogo pri kakovosti. Pri PEG naj bi se priprava odvijala v dveh delih, odvisno od tega, ali bo poseg izveden v

dopoldanskem ali v popoldanskem času. Ugotovili so, da so preiskave, opravljene v popoldanskem času, zaradi slabše priprave in s tem slabše preglednosti slabše od tistih, ki so opravljene v dopoldanskem času. Če preiskovanec zaužije PEG zjutraj ali dopoldan na dan preiskave, je priprava boljša. Če pa bo poseg opravljen v dopoldanskem času, je bolje zaužiti deljeni odmerek pripravka za čiščenje, torej

zvečer in zjutraj pred posegom. Preprostejši pristop je začeti pripravo 5 ur pred posegom in zaključiti 3 ure pred njim, vendar ima tudi slabo stran: preiskovanec mora vstati sredi noči. Pomembno je, da bolnik pred načrtovanim posegom uživa samo tekočo hrano. V sicer redkih primerih, ko načrtujemo poseg v sedaciji, moramo upoštevati tudi, da naj bi bil želodec prazen!

Tabela 3. Sladkorni bolniki na inzulinu prilagajajo odmerke glede na vrsto, kombinacijo in čas injiciranja insulina.

Sladkorni bolniki na inzulinu	Na dan pričetka priprave	Na dan koloskopije
Samo jutranji »kratki«* in »dolgi«**	- »kratki«: opusti - »dolgi«: aplicira 1/2 običajnega odmerka	- »kratki«: opusti jutranji odmerek, pred prvim obrokom aplicira običajni jutranji odmerek - »dolgi« : opusti jutranji, pred prvim obrokom si aplicira 2/3 običajnega odmerka
Jutranji in večerni »kratki« in »dolgi«	- »kratki«: opusti - »dolgi«: aplicira 1/2 običajnih odmerkov	- »kratki«: opusti jutranji odmerek, pred prvim obrokom aplicira običajni jutranji odmerek - »dolgi«: zjutraj si aplicira 1/2 običajnega jutranjega in od večerje naprej običajne odmerke
»Kratki« pred vsemi tremi glavnimi obroki + jutranji in večerni ali samo večerni »dolgi«	- »kratki«: opusti - »dolgi«: aplicira 1/2 običajnih odmerkov	- »kratki«: opusti jutranji odmerek, pred prvim obrokom aplicira običajni odmerek, kot pred kosilom - »dolgi«: zjutraj si aplicira 1/2 običajnega jutranjega. Odmerka ni treba zmanjševati kadar je že prilagojen. Od večerje dalje običajni odmerki vseh insulinov
»Dvofazni«*** pred zajtrkom	- Aplicira 1/2 običajnega odmerka	- Opusti jutranji odmerek. Pred prvim obrokom po koloskopiji aplicira 2/3 običajnega odmerka, od naslednjega jutra pa običajne odmerke
»Dvofazni« pred zajtrkom + večerjo	- Aplicira 1/2 jutranjega zjutraj in 1/2 večernega odmerka zvečer med 18 in 20 uro	- Opusti jutranji odmerek. 1/2 običajnega jutranjega odmerka pred prvim obrokom po koloskopiji, od večerje dalje običajne odmerke
»Dolgi« inzulin pred spanjem + peroralno zdravljenje	- Aplicira 1/2 običajnega odmerka dolgega insulina	- Aplicira zvečer običajni odmerek dolgega
Inzulinska črpalka	- Bazalnih odmerkov ni treba zmanjšati, če so odmerjeni tako, da ne povzročajo hipoglikemije. Aplicira korekcijske odmerke.	- Bazalnih odmerkov ni treba zmanjšati, če so odmerjeni tako, da ne povzročajo hipoglikemije. Aplicira korekcijske odmerke.

* kratki: kratkodelujoči ali ultrakratkodelujoči inzulin

** dolgi: srednjedolgodelujoči ali dolgodelujoči inzulin

*** dvofazni: dvofazni inzulin ali mešanica insulinov

Pri slabši preglednosti (zaradi slabše izčiščenosti) večina endoskopistov namesto ponovitve posega zaenkrat svetuje odloženi kontrolni pregled v času, ki je krajši od časa do siceršnjega kontrolnega pregleda. V teh primerih je treba preiskovanca naročiti na drug termin in pripravo ponoviti. Eden od možnih pristopov je tudi ocena potencialnega tveganja in določitev časa ponovitve na osnovi dejavnikov tveganja, starosti preiskovanca, komorbidnosti in stopnje preglednosti. Če je preiskovanec upošteval navodila za pripravo, lahko ob ponovni pripravi svetujemo podvojitev odmerka (izjema so »Fleet Phospho-soda« in drugi hiperosmolarni pripravki). Če je mogoče, lahko nadaljujemo s pripravo v ambulanti, ko preiskavo opravljamo v dopoldanskem času. V izjemnih primerih pa lahko bolnika napotimo na računalniškotomografsko kolografijo in se nato na osnovi izvida odločimo o koloskopiji.

Oralnih preparatov natrijevega fosfata, poznanih pod imenom »Fleet Phospho-soda« in »Fleet ACCU-Prep«, ter drugih hiperosmolarnih pripravkov, naj za pripravo na koloskopijo ne bi uporabljali, saj večajo tveganje za nastanek ledvične odpovedi; le-to je 2,35-krat večje kot pri pripravi s PEG in podobnimi izosmolarnimi preparati. Tveganje je večje predvsem pri starejših bolnikih, pri dehidriranih in tistih, ki jemljejo zdravila, ki vplivajo na ledvično funkcijo (diuretiki, inhibitorji ACE in verjetno tudi NSAR). Vsekakor pa je treba v času priprave s preparati natrijevega fosfata spiti dodatno vsaj 2,5 litra vode (23–26).

SEDACIJA MED KOLOSKOPIJO

Premedikacija v smislu sedacije med koloskopijo naj bi se izvajala selekcionirano oz. individualno, obenem pa naj bi se, ob upoštevanju ustreznih varnostnih ukrepov, omogočila vsakomur, ki bi jo zahteval.

Če poseg opravlja izkušen endoskopist, večina preiskovancev med koloskopijo sedacije ne potrebuje. Drugače je pri bolnikih, ki jih je iz kakršnih koli razlogov strah pred preiskavo; z ustrežno sedacijo jim lahko strah, občutek nelagodja in bolečine zmanjšamo. Z njo dosežemo tudi amnezijo za preiskavo. Prednost sedacije je tudi, da bo endoskopist pri takšnem bolniku lažje

opravil poseg. Vsekakor na ta način preprečimo, da bolnik zaradi strahu in neugodnih izkušenj sploh ne bi prišel na nujno endoskopsko kontrolno preiskavo. Treba je poudariti, da mora biti pristop k sedaciji selektiven, odvisno od posameznega bolnika, nujno pa bi jo morali omogočiti vsem, ki jo zahtevajo. Sedacijo lahko bolnik seveda tudi zavrne.

Namen sedacije, vrsta sedacije in odmerki zdravil morajo biti dokumentirani, prav tako mora biti dokumentiran tudi podatek, kdo je sedacijo opravil (zdravnik, anesteziolog, medicinska sestra).

Od dostopnih zdravil, ki jih uporabljamo za sedacijo v gastrointestinalni endoskopiji, je menda najprimernejši propofol. V primerjavi z ostalimi primerljivimi zdravili, predvsem pa z benzodiazepini (samimi ali v kombinaciji z opioidnimi analgetiki), ima naslednje prednosti: a) deluje hitro; b) se preprosto titrira; c) čas okrevanja je kratek; d) zapletov med posegom ni več kot pri ostalih; e) bistveno manj zapletov je po posegu, t.j. v času okrevanja. Cena zdravil je podobna, oprema za spremljanje vitalnih funkcij pa je med posegom in njem enaka.

V Sloveniji zaenkrat lahko sedacijo s propofolom delajo le anesteziologi.* Zaradi kadrovske stiske in stroškov, ki jih zavarovalnica večinoma ne priznava, naj bi tudi sedacijo s propofolom v prihodnje opravljalo in hkrati vitalne funkcije nadziralo ustrezno usposobljeno zdravstveno osebje (med. tehnik: srednji, višji, diplomirani). Zdravnik gastroenterolog endoskopist, ki je o uporabi sedacije in postopkih oživljanja ustrezno izobražen, bo postopek sedacije nadziral in bo zanj odgovoren (27–30).

ZAKLJUČKI

Ustrezna priprava bolnika na koloskopijo bo zagotovila in hkrati izboljšala kakovost endoskopske preiskave. Ker se danes veliko koloskopij opravlja v okviru

*V dogovoru s Katedro za anesteziologijo, SZD in SZGH je v teku postopek za sprejem pravilnika o pridobitvi posebnega znanja s tega področja.

presejalnih programov zgodnjega odkrivanja predrakavih in rakavih bolezni debelega črevesa (ko gre za elektivne posege), moramo biti pozorni na vsa potencialna tveganja, ki naj bi jih zmanjšali na najmanjšo možno mero. Le tako bomo namreč zagotovili, da bo koloskopija varna, zanesljiva in jo bodo bolniki zadovoljivo prenašali.

Literatura

1. Stefanovič M. Endoskopsko zdravljenje polipov in zgodnjega raka debelega črevesa. In: Tonin M, Repše S, editors. XLII. kirurški dnevi. Zbornik predavanj, Ljubljana 2007; 99–109.
2. Vader J, Burnand B, Froelich F, Dubois R, Bochud M, Convers J, editors. The European Panel on Appropriateness of Gastrointestinal Endoscopy (EPAGE). *Endoscopy* 1999; 31(8): 571–696.
3. Pokrajac T, Gorenšek M, Stefanovič M, et al. Dedne adenomatozne polipoze. *Endoscopic Rev* 2001; 6: 147–57.
4. Winawer J, Schottenfeld D, Flehinger J. Colorectal cancer screening. *J Natl Cancer Inst* 1991; 83: 243–53.
5. Štern B, Tepoš B, Stefanovič M, et al. Program SVIT: slovenski program presejanja in zgodnjega odkrivanja predrakavih sprememb in raka na debelem črevesu in danki: priročnik za družinske/osebne zdravnike. Ljubljana: Zdravstveni dom, Enota preventivne CINDI, 2008.
6. Rex D, Bond J, Feld A. Medical-legal risks of incident cancer after clearing colonoscopy. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 952–7.
7. Bell G. Preparation, premedication and surveillance. *Endoscopy* 2004; 36: 23–31.
8. ASGE. Informed consent for GI endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2007; 66: 213–8.
9. Rankin G & Sivak M. Indications, contraindications, and complications of colonoscopy. In: Sivak M, editor. *Gastroenterologic Endoscopy 2000, Vol 2*. W. B. Saunders: Philadelphia, 2000: 1222–52.
10. Stefanovič M. Kakovost na področju gastrointestinalne endoskopije – Nadzor in ukrepi za izboljšanje kakovosti (zapleti, učna krivulja, mediko legalna vprašanja). Strokovni sestanek SZD, Združenje internistov. Zbornik predavanj, Ljubljana 2008; V tisku.
11. Stefanovič M. Vloga in zagotavljanje kakovosti koloskopije v državnem programu presejanja in zgodnjega odkrivanja raka na debelem črevesu in danki. *Gastroenterolog* 2007; 11: 22–31.
12. Lieberman D, Nadel M, Smith R, et al. Standardized colonoscopy reporting and data system: report of the quality assurance task group of the national colorectal cancer roundtable. *Gastrointest Endosc* 2007; 65: 757–66.
13. ASGE. Position statement on laboratory testing before ambulatory elective endoscopic procedures. *Gastrointest Endosc* 1999; 50: 906–9.
14. ASGE. Guideline on the management of anticoagulation and antiplatelet therapy for endoscopic procedures. *Gastrointest Endosc* 2002; 55: 775–9.
15. Abraham N. Anticoagulation and antiplatelet management. *Endoscopic practice 2008: at the interface of evidence and expert opinion*. Course syllabus, San Diego 2008; 131–6.
16. Kearon C, Hirsh J. Management of anticoagulation before and after elective surgery. *N Engl J Med* 1997; 336: 1506–11.
17. Garcia A, Regan S, Henault E, et al. Risk of thromboembolism with short-term interruption of warfarin therapy. *Ach Intern Med* 2008; 168: 63–9.
18. Barthet M, Napoleon B, Gay G, et al. Antibiotic prophylaxis for digestive endoscopy. *Endoscopy* 2004; 36: 1123–5.
19. Roduit J, Jornod P, Dorta N, Blum A, Dorta G. Antibiotic prophylaxis of infective endocarditis during digestive endoscopy: over- and underuse in Switzerland despite professed adherence to guidelines. *Endoscopy* 2002; 34: 322–4.
20. ESGE. Antibiotic prophylaxis for gastrointestinal endoscopy. Guidelines 12.1.1998.
21. ASGE guideline. Preparation of patients for GI endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2003; 57: 446–50.
22. Zaletel Vrhovec J, Medvešček M. Priprava bolnikov s sladkorno boleznijo. In: Štern B, ed. Program SVIT: slovenski program presejanja in zgodnjega odkrivanja predrakavih sprememb in raka na debelem črevesu in danki: priročnik za družinske/osebne zdravnike. Ljubljana: Zdravstveni dom, Enota preventivne CINDI, 2008.
23. A consensus document on bowel preparation before colonoscopy: Prepared by a Task Force From The American Society of Colon and Rectal Surgeons (ASCRS), the American Society for Gastrointestinal Endoscopy (ASGE), and the Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons (SAGES). *Gastrointest Endosc* 2006; 63: 894–908.
24. ASGE guideline: colorectal cancer screening and surveillance. *Gastrointest Endosc* 2006; 63: 546–57.
25. Huppertz-Hauss G, Brethauer M, Sauar J, et al. Polyethylene Glycol versus Sodium Phosphate in Bowel Cleansing for Colonoscopy: a Randomized Trial. *Endoscopy* 2005; 37: 537–541.
26. Chiu H, Lin J, Wang H, Lee Y, Wu M. The impact of colon preparation timing on colonoscopic detection of colorectal neoplasms – a prospective endoscopist – blinded randomized trial. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 2719–25.
27. BSG guidelines: Endoscopy section Committee of the British Society of Gastroenterology: Safety and Sedation During Endoscopic Procedures. In: Endoscopy Directors' Workshop. World Organisation of Digestive Endoscopy. UEGW 2006, Berlin.
28. ASGE guidelines: guidelines for conscious sedation and monitoring during gastrointestinal endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2003; 58: 317–22.
29. Aisenberg J, Cohen L, Piorkowski J. Propofol Use Under the Direction of Trained Gastroenterologists: An Analysis of the Medico legal Implications. CME. *Am J Gastroenterol* 2007; 101: 707–713.
30. Rex D, Sipe B, Kniser K, Rahmani E. Safety of propofol administered by registered nurses with gastroenterologist supervision in 2,000 endoscopic cases. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 1159–63.

Invalidnost in bolniški stalež pri boleznih prebavil

Borut Kocijančič¹

Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana

Ključne besede: bolezni prebavil, bolniški stalež, dodatek za pomoč in postrežbo, invalidnost, telesna okvara

UVOD

Začasno delazmožnost aktivnih zavarovancev ugotavlja lečeči zdravnik za prvih nekaj tednov, kasneje pa zdravniška komisija Zavoda za socialno zavarovanje posameznih področij in v pritožnem postopku Republiška zdravniška komisija. Mnenje zdravstvenih komisij je podano po preučitvi medicinske dokumentacije zavarovanca, lahko tudi osebnega pregleda.

Začasna ali trajna invalidnost, s spremembo ali časovno omejitvijo delovnega mesta in časa, oceno telesne okvare in priznanje pravice do dodatka za pomoč in postrežbo več stopenj, pa je predmet obravnave na področnih invalidskih ali na Republiški invalidski komisiji v pritožnem ali revizijskem postopku Zavoda za pokojninsko in invalidsko zavarovanje (ZPIZ). Lečeči zdravnik poda pisni predlog za obravnavo na invalidski komisiji ter priloži potrebno medicinsko dokumentacijo, ki jo komisija pregleda, zavarovanca po potrebi pregleda in poda mnenje.

Če se zavarovanec in/ali delodajalec z odločitvijo Republiške invalidske komisije ne strinjata, se postopek nadaljuje na Delovnem in socialnem sodišču, ki običajno v razpravi zasliši kompetentnega zdravnika izvedenca za področje zavarovančeve bolezni, ki je sodeloval v invalidskem postopku, ali pa zahteva še mnenje

Komisije za izvedenska mnenja pri Medicinski fakulteti v Ljubljani ali ponovno obravnavo na Republiški invalidski komisiji. Odločba sodišča je za Zavod za pokojninsko in invalidsko zavarovanje zavezujoča.

Odobritve bolniškega staleža praviloma potekajo tekoče, invalidski postopki pa so v povprečju zaključeni po dveh do šestih mesecih od vložitve.

BOLNIŠKI STALEŽ IN BOLEZNI PREBAVIL

Bolezni prebavil so ob prehladnih in srčnih obolevnih najpogostejši vzrok obravnave bolnikov v ambulantni družinskega zdravnika. Največkrat gre za dispeptične težave, ki jih ima v letu dni, v krajšem ali daljšem trajanju, skoraj 75 % vseh prebivalcev. Manj kot 10 % teh bolnikov obišče svojega zdravnika, ostali se zdravijo sami (samozdravljenje). Resnejše dispeptične težave pomenijo zahtevnejše zdravljenje, kot je zdravljenje ulkusov z zapleti ali brez, refluksne bolezni, zdravljenje žolčnih kamnov vnetjem žolčnika ali brez, neredko tudi raka v zgornjih prebavilih. Predmet obravnave so pogosto bolniki s kronično vnetno črevesno boleznijo, kar ob zapletih zahteva dolgotrajno zdravljenje in dolgotrajne bolniške staleže. Pri patologiji debelega črevesa pa strmo narašča rak črevesja z že več kot 1000 na novo odkritih

¹ Prim. asist. dr. Borut Kocijančič, dr.med.

Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika
Univerzitetni klinični center Ljubljana
Japljeva 2, 1525 Ljubljana

bolnikov na leto in približno 7-odstotno letno rastjo. Neredko so predmet obravnave tudi bolniki s kronično zaprtostjo, driskami in znaki vnetja ob divertikulitisu. Jetrne bolezni so v našem prostoru pogoste, predvsem na račun bolnikov z alkoholno jetrno boleznijo, običajno že formirano jetrno cirozo. Po naših podatkih okrog 20 % odrasle populacije škodno uživa alkohol in bolniki pogosto jetrno dekompenzirajo še v obdobju aktivnega zavarovanja.

Bolniški stalež se prizna za polni delovni čas in za krajši delovni čas do 4 ure v fazi rehabilitacije pri daljši bolniški odsotnosti ali v želji psihične razbremenitve ter pri bolnikih s psihičnimi težavami.

Zaradi boljših zdravil, modernejših operacijskih tehnik in hitrejših prepoznave bolezni se staleži pri bolnikih prebavil krajšajo in so tudi manj pogosti. Še vedno pa obstajajo skupine ljudi, ki dobesedno siliijo v bolniški stalež za vsako malenkost ali ki hočejo biti v bolniškem staležu zaradi grozečega odpusta v službi in želje po socialni varnosti.

INVALIDSKI POSTOPKI, UGOTOVITEV INVALIDNOSTI IN TELESNE OKVARE

Invalidski postopek praviloma predlaga lečeči zdravnik zavarovanca, upokojenca ali brezposelne osebe po lastni presoji, na željo bolnika ali glede na mnenje specialista, ki bolnika zdravi. Za priznanje invalidnosti izpolni predlog za uvedbo postopka za uveljavljanje pravic iz invalidskega zavarovanja, v katerem je podana anamneza in opis telesnega stanja, diagnoze ter mnenje lečečega zdravnika glede delazmožnosti. Predlogu priloži potrebno medicinsko dokumentacijo specialistov in natančen opis delovnega mesta zavarovanca.

Invalidnost še vedno ne temelji na zavarovančevi bolezni, temveč predvsem na zavarovančevem delu, kar delno diskriminira bolnike, ki opravljajo lažje fizično in psihično manj zahtevno delo od tistih, ki opravljajo zahtevnejše delo. Če lečeči zdravnik želi mnenje o telesni okvari, poda enak predlog, za obravnavo o pravici do pomoči in postrežbe v različnih oblikah pa izpolni

poseben obrazec, ki opredeljuje zavarovančevo zmožnost hranjenja, oblačenja, slačenja, obuvanja in sezuivanja, gibanja, opravljanja fizioloških potreb, vida, psihične prizadetosti ipd. Predlog se poda, ko se ugotovi, da obstaja verjetnost izboljšanja stanja, in ne v času rehabilitacije po določenih operacijah ali boleznih.

Invalidsko oceno za posameznega zavarovanca podajo področne invalidske komisije I. stopnje, ki so v Ljubljani, Trbovljah, Kranju, na Jesenicah, Novi Gorici, Kopru, Novem mestu, Celju, Ravnah na Koroškem, Velenju, Mariboru in Murski Soboti. Če se zavarovanec in/ali delodajalec ne strinjata z mnenjem invalidske komisije in če strokovna služba ZPIZ predlaga revizijo, se zavarovanec predstavi Republiški invalidski komisiji I. stopnje v Ljubljani, ki zadevo obravnava. Sami postopki ponovne obravnave so dolgi, pri revizijah relativno hitri v nekaj tednih, pri pritožbah pa lahko šele po 2–6 mesecih. Dejansko pomeni, da so invalidski postopki z možnostjo pritožbe zavarovanca ali redkeje delodajalca na Delovnem in socialnem sodišču dolgotrajni in trajajo leto ali dve, lahko tudi več. Sodišče pogosto zahteva dodatno mnenje Republiške invalidske komisije, ki povabi pričo/zdravnika izvedenca, strokovnjaka za bolezni obravnavanega bolnika, ki je bil že izvedenec v invalidskem postopku. Sodišče lahko dodatno zahteva mnenje Komisije za izvedenska mnenja pri Medicinski fakulteti v Ljubljani. Posredovano končno mnenje sodišča je za ZPIZ obvezujoče.

Pri večini kategorij invalidnosti je več možnosti, in sicer:

- **Invalidnost tretje kategorije** s polnim delovnim časom na lažjem delovnem mestu ali za delo s skrajšanim delovnim časom, vendar ne krajše od 4 ur na svojem ali drugem lažjem delovnem mestu.
- **Invalidnost druge kategorije**, ki po novem zakonu pomeni dejansko upokožitev za tiste, ki za svoje delo niso več zmožni in so starejši od 50 let ter jim s tem prekvalifikacija ne pripada.
- **Invalidnost prve kategorije**, pri kateri so zavarovanci nezmožni za svoje ali drugo delo začasno ali trajno.

Za ugotavljanje invalidnosti do 45. leta starosti je obvezno določiti, ali gre za trajno invalidnost ali je potrebno preveriti zdravstveno stanje čez eno, največ do 5 let. Komisija lahko ugotovi, da invalidnosti ni, da manjkajo posamezni izvidi in obravnavo odloži, ali v primeru, da zdravljenje še poteka, kar tudi lahko spremeni invalidnost in obravnavo odloži.

Invalidnost tistim, ki imajo premalo delovne dobe, ne prinaša invalidske pokojnine, prav tako telesna okvara pod 40 % zavarovancu ne prinaša denarnega dodatka.

Telesne okvare se ocenjujejo po Samoupravnem sporazumu o telesnih okvarah iz leta 1983, ki je bil dopolnjen leta 1989, kar pomeni, da je star, slabo uporaben, a žal veljaven dokument. Izvedenci invalidske komisije (IK) že nekaj let poskušamo doseči spremembo pravilnika o telesnih okvarah, ki pa je predmet dela več ministrstev in kljub dogovarjanju z ministrstvom za zdravje še ni v pripravi. Dejansko so napredek medicine, nova zdrava, nove specifične tehnike, nova zdravljenja pomembno spremenili trajanje in izid marsikaterih bolezni, zato je nujen nov, sodoben pravilnik, ki bi upošteval tudi nova zdravstvena stanja, kot na primer rakave bolezni, kjer kljub razširjenosti bolezni ob določenih terapijah bolniki lahko živijo še več let, česar sporazum iz leta 1983 ne predvideva.

Pravica do pomoči in postrežbe je dosegljiva tistim aktivnim ali upokojenim zavarovancem, ki niso zmožni opravljati vseh ali večine življenjskih opravil s posebnim poudarkom na pritično stanje. Zato so ti dodatki različni glede na prizadetost bolnika.

Nikakor pa določitev telesne okvare in priznanje pravice do pomoči in postrežbe ni socialni dodatek za tiste zavarovance in upokojene z nizkim dohodkom, temveč je priznanje dejansko vezano na njihovo zdravstveno in psihično stanje. Predlagano nerealno in slabše zdravstveno stanje kot je dejansko, je delovni prekršek lečečega zdravnika in zavajanje komisije, kar se neredko ugotavlja pri osebnih pregledih obravnavanega. Neredko se tudi ugotavlja agravanje bolnikov, na kar pogosto opozarjajo lečeči zdravniki, v želji pridobitve pravic iz invalidskega

zavarovanja. Veliko je tudi bolnikov v obravnavi, ki so izgubili službo in delovno vizo ob jugoslovanski vojni in si skušajo urediti hude socialne razmere zaradi nezaposlenosti ob ugotovitvi takih bolezni, ki ne zadoščajo merilom za upokojitvev.

NAPAKE V INVALIDSKIH POSTOPKIH IN PRI PRIZNANJU TELESNE OKVARE

Lečeči zdravnik ali specialist lahko poda svoje mnenje glede invalidnosti ali telesne okvare, kar pa za invalidsko komisijo ni zavezujoče. Delo invalidskih komisij ima svoja pravila, ki socialnih stisk nezaposlenih, nevarnost izgube delovnega mesta ali želje zavarovanca po upokojitvi ne sme in ne more biti upoštevati. Invalidnost je lahko le posledica bolezni ali poškodb na delu ali zunaj njega, socialni problemi niso predmet obravnav na invalidskih komisijah. Tudi po medicinski doktrini logičnih telesnih okvar glede na veljavni Samoupravni sporazum o telesnih okvarah ni mogoče priznati, če v sporazumu niso navedene. Sugestije bolnika, lečečega zdravnika ali specialista glede kategorije invalidnosti, stopnje telesne okvare ali priznanja pomoči do dodatka za pomoč in postrežbo povzročajo le zamudne, dolgotrajne postopke in obravnave na republiški invalidski komisiji. Ti postopki so nepotrebni, dragi in zamudni ter takim pritiskom invalidske komisije ne smejo popustiti. Stalna posvetovanja in šolanja izvedencev invalidskih komisij, profesionalnih ali pogodbenih, pomagajo pri usklajevanju dela in do enotnosti na področnih komisijah in s tem izenačujejo možnosti vseh bolnikov.

BOLEZNI PREBAVIL, INVALIDNOST IN TELESNA OKVARA

Večina bolezni prebavil zahteva le kratkotrajne stalleže, redkeje dolgotrajne ali začasne oziroma trajne omejitve ter s tem priznavanje pravic iz invalidskega zavarovanja.

Akutne bolezni ali ocenjeno poslabšanje kroničnih bolezni prebavil so domena zdravstvenih komisij pri ZZS, pri boleznih, ki so dolgotrajne ali stalne, pa

je potrebna invalidska ocena. Želja, da bolnikov stalež ne bi bil daljši od leta dni in da se potem poda invalidska ocena, še ni realizirana.

Invalidsko ocenjujemo bolnike, ki so bili obravnavani zaradi rakavih procesov na prebavilih. Po končani operacijski terapiji, radioterapiji in kemoterapiji in dobi rehabilitacije se ugotavlja preostala delazmožnost. Pri tistih, kjer bolezen napreduje, se običajno ugotovi invalidnost I. kategorije, pri tistih, kjer bolezen ni več, pa invalidnost III. kategorije s skrajšanim, običajno polovičnim delovnim časom na zavarovančevem ali drugem delovnem mestu. Skrajšano delo se prizna tudi bolnikom z dolgoletnim zdravljenjem kronične vnetne črevesne bolezni s pogostimi zapleti, bolnikom s hudim kroničnim pankreatitisom, jetrno boleznijo. Pri vseh teh bolnikih se običajno najprej priznajo pravice do dela na lažjem delovnem mestu in šele potem pravice do skrajšanega dela na zavarovančevem ali drugem lažjem delovnem mestu. Pri teh bolnikih je treba določiti, za koliko časa so omejitve priznane, z možnostjo podaljšanja na ponovni obravnavi ali določitev trajnih omejitev. I. kategorija se ob nekaterih boleznih z rakom prizna tudi redkim bolnikom z napredovalimi zapleti zaradi Crohnove bolezni in bolezni v terminalni fazi jetrne ciroze.

Pri telesnih okvarah se prizna trajna omejitev in priznane telesne okvare ni mogoče z novimi postopki odvzeti, razen če se ugotovi, da je bila prijava lažna. Telesna okvara se prizna šele takrat, ko je jasno, da se zavarovančevo zdravje ne bo spremenilo. Zato se ne prizna telesna okvara za *anus praeter naturalis*, če gre le za začasno izpeljavo.

Telesnih okvar je po veljavnem pravilniku malo. Za ljudi s trajno podhranjenostjo se prizna 80-odstotna telesna okvara, če je njihova teža 20 % pod normalno, do 80-odstotna, če je hudo okvarjeno delovanje jeter, in 80-odstotna telesna okvara bolnikom s totalno gastrektomijo. Predvsem pri boleznih prebavil se kaže zastarelost veljavnega pravilnika, saj ni mogoče ugotoviti telesne okvare pri bolnikih z razširjenim rakom prebavil, ob tem da imajo še normalno telesno težo.

ZAKLJUČEK

Ugotavljanje staleža in invalidnosti, telesne okvare in priznanje dodatka za pomoč in postrežbo so zahtevno in odgovorno delo. Da je delo strokovno dobro opravljeno, pravično in sprejemljivo za bolnika in delodajalca, je potrebno dobro strokovno sodelovanje med zdravnikom družinske medicine, specialisti posameznih strok, delodajalci in izvedenci zdravniških in invalidskih komisij. Upoštevati je treba vsa merila strokovnega zdravljenja, rehabilitacije, stalno strokovno izpopolnjevanje ter strokovni dialog med posameznimi izvajalci. Le stalno izpopolnjevanje in trud lahko dosežeta spremembe v že zastaranih pravilnikih, ki jih moramo izpopolniti glede na razvoj in možnosti medicinske stroke. Nikakor pa stalež, priznanje invalidnosti, telesne okvare in dodatek za pomoč in postrežbo ne morejo biti namenjeni reševanju socialnih stisk zavarovancev, kar bi izničilo strokovnost izvedencev.