

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

Gastroenterolog

Letnik 13, številka 1, maj 2009 / *Volume 13, Number 1, May 2009*



SLOVENSKO ZDRUŽENJE
ZA GASTROENTEROLOGIJO
IN HEPATOLOGIJO



V letu 2008 se je na Bledu odvil 2. kongres Slovenskega združenja za gastroenterologijo in hepatologijo z mednarodno udeležbo. V času kongresa smo izdali dva suplementa revije Gastroenterolog, nekaj predavateljev pa smo zaprosili, da svoje prispevke s kongresa *in extenso* predstavijo v redni številki revije.

V letošnji pomladanski številki Gastroenterologa tako z veseljem objavljamo tri izvirne raziskovalne prispevke.

M. Lučovnik in M. Omejc poročata o pomenu resekcijskih robov pri kirurškem zdravljenju raka danke. Retrospektivna raziskava, ki je zaobjela obdobje 5 let in 117 bolnikov, je pokazala, da je bil radialni resekcijski rob prognostično pomembnejši od distalnega, hkrati pa je bil stadij tumorja ob operaciji neodvisen napovedni dejavnik.

V podobno obširni raziskavi J. Makuc in Z. Kikec analizirata obravnavo bolnikov z akutnim pankreatitisom v SB Slovenj Gradec. Potek bolezni in izid zdravljenja v raziskavi sta primerljiva z objavljenimi v literaturi. Poudarjata, da ima alkohol pomembno vlogo pri nastanku bolezni in da ostaja razmeroma precejšen delež primerov etiološko še vedno nepojasnen.

O nepojasnjem akutnem pankreatitisu pišejo v svojem prispevku M. Vujasinović, N. Smrekar in M. Miklič. V analizi opozarjajo na vlogo zdravil pri nastanku pankreatitisa, na pomen družinske anamneze in možnost objektivnega odkrivanja škodljivega pitja alkohola z določanjem CDT.

Dragocen prispevek h kvalitetnejši obravnavi bolnikov z akutnim pankreatitisom v UKC Ljubljana sta gotovo dala M. Koželj in M. Mervic z izdelavo klinične poti. V prispevku jedrnato povzemata pomembne vidike diagnostike, spremljanja stanja in zdravljenja teh bolnikov.

V prispevku o atreziji požiralnika M. Vintar in sodelavci poročajo o bolniku, ki je bil operiran

pred 14 leti. Ob poročilu o primeru podajajo pregled zdravljenja in možnih dolgoročnih zapletov.

M. Stefanovič v svojem preglednem prispevku o cističnih spremembah trebušne slinavke predstavlja pristope v njihovi diagnostiki in zdravljenju ter možnosti maligne alteracije nekaterih tovrstnih lezij.

M. Goetz v kratkem preglednem prispevku predstavlja novosti pri uporabi mikroskopije *in vivo*, pridružene endoskopski preiskavi.

V preglednem prispevku o vlogi nekislega gastroezofagealnega refluksa pri gastrogastroezofagealni refluksni bolezni R. Orel opozarja na vlogo intraluminalne impedančne metode. Ta omogoča zaznavo tako kislega kot tudi nekislega refluksa in je dragocena zlasti pri bolnikih, pri katerih simptomi vztrajajo kljub zdravljenju z zaviralci protonske črpalke.

D. Dajčman v svojem prispevku o učinkih popolne parenteralne prehrane in citotoksičnih zdravil na delovanje jeter opredeljuje mehanizme škodljivega delovanja in podaja priporočila, kako se izogniti hepatotoksičnim učinkom.

V svojem drugem preglednem prispevku R. Orel piše o vlogi črevesne mikroflore pri nastanku kroničnih vnetnih črevesnih bolezni. Ob tem predstavlja vlogo probiotikov in prebiotikov pri poskusih spreminjanja sestave črevesne mikroflore in njihovo morebitno klinično uporabnost.

Tokratno pismo uredniku, ki ga je napisala Ž. Mrevlje, je namenjeno opisu pomembne vloge prehrane v obravnavi bolnikov s Crohnovo boleznijo, ki so pogosto prehransko ogroženi.

Uredništvo se zahvaljuje vsem avtorjem za poslano prispevke, recenzentom za dragoceno pomoč, bralcem in oglaševalcem pa za podporo pri obstoju slovenske gastroenterološke revije.

Prof. dr. Borut Štabuc, 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,
Darko Siuka, 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 500 izvodov.

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

Printed in 500 copies.

Kazalo / Contents

Miha Lučovnik, Mirko Omejc Pomen resekcijskih robov pri kirurškem zdravljenju raka danke <i>Role of resection margins in surgical treatment of rectal cancer</i>	5
Jana Makuc, Zdenko Kikec Akutni pankreatitis – analiza obravnave bolnikov v Splošni bolnišnici Slovenj Gradec <i>Acute pancreatitis – patient treatment analysis in Slovenj Gradec General Hospital</i>	11
Miroslav Vujasinović, Nataša Smrekar, Marko Miklič Nepojasnjeni akutni pankreatitis <i>Unexplained acute pancreatitis</i>	20
Matjaž Koželj, Manfred Mervic Akutni pankreatitis – klinična pot <i>Acute pancreatitis – clinical path</i>	24
Mateja Vintar-Spreitzer, Vasilija Maček, Miha Sok, Rok Orel Atrezija požiralnika in traheozofagealna fistula <i>Esophageal atresia and tracheoesophageal fistula</i>	31
Milan Stefanovič Cistične spremembe trebušne slinavke <i>Cystic lesions of the pancreas</i>	38
Martin Goetz Konfokalna endomikroskopija: mikroskopija ob endoskopiji <i>Confocal endomicroscopy: Microscopy in endoscopy</i>	48
Rok Orel Vloga nekislega gastroezofagealnega refluksa pri gastroezofagealni refluksni bolezni in njegova diagnoza z intraluminalno impedančno metodo <i>The role of non-acid gastroesophageal reflux in the gastroesophageal reflux disease and the role of intraluminal impedance method in its diagnosis</i>	53
Davorin Dajčman Učinki popolne parenteralne prehrane in citotoksičnih zdravil na jetrno funkcijo <i>Effects of total parenteral nutrition and cytotoxic drugs on liver function</i>	64
Rok Orel Vloga črevesne mikroflore pri nastanku kroničnih vnetnih črevesnih bolezni in možnosti njenega spreminjanja <i>The role of intestinal microflora in the pathogenesis of inflammatory bowel disease and therapeutic potentials of its modification</i>	72
Živa Mrevlje Prehranska obravnava bolnikov s Crohnovo boleznijo <i>Dietal treatment of Crohn disease patients</i>	84



Pomen resekcijskih robov pri kirurškem zdravljenju raka danke

Role of resection margins in surgical treatment of rectal cancer

Miha Lučovnik¹, Mirko Omejc

Klinični oddelek za abdominalno kirurgijo, Kirurška klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana
Prispelo 19. 4. 2008, sprejeto 25. 9. 2008; *Gastroenterolog* 2009; 1: 5–10

Ključne besede: rak danke, resekcijski robovi

Key words: rectal cancer, resection margins

Izvleček

Izhodišča. Resekcijski robovi so pomemben napovedni dejavnik za preživetje bolnikov po operaciji raka danke. V zadnjih desetletjih se je meja za onkološko sprejemljivi distalni rob zmanjševala in je še vedno predmet razprav. Danes je mogoče ohraniti fekalno kontinenco tudi pri zelo nizko ležečih tumorjih. Istočasno so novejša spoznanja pokazala, da je radialni rob zelo pomemben napovedni dejavnik, saj je prizadetost le-tega povezana z velikim tveganjem za lokalno ponovitev in oddaljene zasevke.

Gradivo in metode. Analizirali smo podatke o bolnikih, ki so bili od januarja 1994 do decembra 1999 operirani na Kliničnem oddelku za abdominalno kirurgijo Kliničnega centra v Ljubljani zaradi adenokarcinoma danke. Izključili smo bolnike z oddaljenimi zasevki, multiplimi tumorji, urgentno operiranega bolnika, bolnika po lokalni eksciziji tumorja, bolnike po predoperacijski radiokemoterapiji in bolnike, pri katerih tumor makroskopsko ali mikroskopsko ni bil odstranjen v zdravo. Podatke o preživetju smo dobili iz Registra raka Republike Slovenije. Po Kaplan-Meierjevi metodi smo ocenili preživetje glede na velikost distalnega roba, radialnega roba in stadij tumorja ter jih primerjali s testom *log rank*. Pomen in statistično značilnost

treh napovednih dejavnikov – distalnega roba, radialnega roba in stadija po Dukesovi klasifikaciji – smo nato ocenili še s pomočjo Coxovega regresijskega modela analize preživetja (za statistično značilno smo izbrali vrednost $p < 0,05$).

Rezultati. Analizirali smo 117 primerov z znano mikroskopsko izmerjeno debelino radialnega in distalnega roba. Razlika v preživetju bolnikov z distalnim robom, velikim ≤ 1 cm oziroma > 1 cm, ni bila statistično pomembna ($p = 0,91$). Bolniki z radialnim robom, velikim > 2 mm, pa so imeli statistično značilno boljše preživetje od tistih z robom, velikim med 2 mm ($p = 0,0095$). Neodvisna napovedna dejavnika sta bila radialni rob in stadij tumorja ($p = 0,029$ za stadij, $p = 0,021$ za radialni rob), distalni rob pa ne ($p = 0,842$). V podskupini 105 bolnikov, pri katerih je bila opravljena sprednja resekcija oziroma nizka sprednja resekcija, je bil neodvisni prognostični dejavnik le stadij ($p = 0,043$), radialni in distalni rob pa ne ($p = 0,119$ in $p = 0,896$).

Zaključki. Rezultati raziskave kažejo, da je radialni rob pomembnejši napovedni dejavnik od distalnega. Distalni rob, manjši od 1 cm, ne poslabša prognoze, če je tumor odstranjen v zdravo. Nizka sprednja resekcija je zato onkološko sprejemljiva tudi pri zelo

¹ mag. Miha Lučovnik, dr. med.

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

nizko ležečih tumorjih. Pogoj pa je, da se izognemo nepopolni eksciziji mezorektuma v obliki stožca pod tumorjem, tako imenovanemu »coningu«, ki lahko zveča nevarnost za prizadetost radialnega roba.

UVOD

Rak debelega črevesa in danke je v zadnjih desetletjih postal eden najpomembnejših zdravstvenih problemov v industrializiranih državah, saj je njegova incidenca v nenehnem porastu. Tudi v Sloveniji se veča pri obeh spolih že od sredine petdesetih let prejšnjega stoletja, strmeje pa v zadnjih 20 letih (1). Leta 2003 sta bila debelo črevo in danka prvič najpogostejše mesto nastanka raka (koža izvzeta) v Sloveniji. Približno tretjina teh rakov se pojavi v rektumu (znotraj 15 cm od anokutane črte) (2, 3).

V času naglega večanja incidence raka danke se umrljivost v nekaterih evropskih državah že manjša, predvsem zaradi zgodnejšega odkrivanja bolezni in kakovostnejšega zdravljenja (4). V Sloveniji je bilo preživetje bolnikov, ki so zboleli v letih 1990–1994, slabše od evropskega povprečja (5). Analize podatkov o preživetju naših bolnikov, zbolelih v kasnejšem obdobju, pa kažejo, da se tudi pri nas preživetje izboljšuje (6). K temu prispevajo izboljšanje operacijske tehnike, uvajanje državnih smernic za presejanje in obravnavo bolnikov, več sistemskega zdravljenja in uvajanje neoadjuvantnega obsevanja ter kemoterapije (7, 8).

Odločilno zdravljenje raka danke ostaja kirurško, saj edino omogoča ozdravitev. Standardne resekcije pri raku danke so: sprednja resekcija in nizka sprednja resekcija rektuma, s katerima ohranimo analni sfinkter in s tem kontinenco za blato, ter abdominoperinealna ekscizija (APE), razširjena APE s hkratno odstranitvijo uterusa, zadnje stene vagine in/ali zadnje stene mehurja, izjemoma tudi evisceracija male medenice (9, 10). Eden od glavnih ciljev sodobne kirurgije raka danke je zagotoviti zadosten distalni in radialni (imenovan tudi lateralni ali cirkumferenčni)

varnostni rob okoli tumorja. Nepopolna odstranitev tumorja je namreč glavni vzrok za lokalno ponovitev, ki se večinoma konča z bolnikovo smrtjo (11–14). Prizadetost resekcijskih robov je torej pomemben prognostični dejavnik pri raku danke, na katerega lahko kirurg vpliva (11).

Distalni rob

Do osemdesetih let prejšnjega stoletja je veljalo, da je treba zagotoviti vsaj 5 cm zdravega tkiva pod tumorjem. Upoštevanje t.i. »pravila 5 centimetrov« naj bi preprečilo mikroskopsko intramuralno širjenje tumorja distalno od njegove makroskopske spodnje meje (5, 6). V osemdesetih letih so to pravilo spremenili v »pravilo 2 centimetrov«. Izkazalo se je namreč, da se distalno intramuralno širijo predvsem slabo diferencirani napredovali karcinomi, pri katerih tudi neprizadet distalni rob ne izboljša prognoze (7, 8). Razvoj neoadjuvantne kemo- in radioterapije ter kirurške tehnike je omogočil, da se je meja za onkološko varen distalni rob v zadnjih desetletjih še zmanjšala in je še vedno predmet razprav. Nekateri raziskave so pokazale, da po predoperacijski radiokemoterapiji (15) in celo brez neoadjuvantnega zdravljenja, predvsem v zgodnjih stadijih bolezni distalni rob, manjši od enega centimetra ne poslabša prognoze bolnikov, če je tumor odstranjen v celoti (16, 17).

Radialni rob

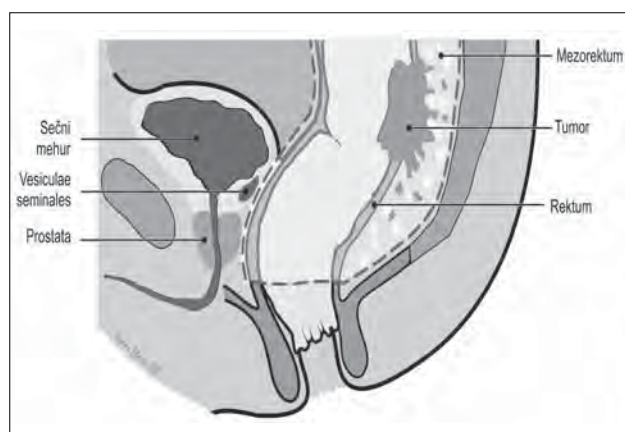
Pred več kot 20 leti je angleški patolog P. Quirke prvi opozoril, da je prizadetost radialnega roba glavni vzrok za lokalne ponovitve raka danke (18). V zadnjih letih postaja vse bolj jasno, da je ta rob res najpomembnejši kirurški rob pri izrezu danke (12, 14, 19).

Pri ugotavljanju razdalje med tumorjem in radialnim robom ne upoštevamo le neprekinjenega širjenja tumorja, ampak tudi nepovezane tumorske otočke v maščevju, žilah in bezgavkah mezorektuma. Koliko zdravega tkiva okoli tumorja naj bi zagotavljalo boljše preživetje, še ni povsem jasno. Po Quirkovih merilih velja, da je radialni rob prizadet, če je minimalna razdalja med tumorjem

in robom 1 mm ali manj (18). Po novejših podatkih je pri radialnem robu 2 mm tveganje že zvečano (19). Najverjetneje je, da je grožnja lokalne ponovitve tem manjša, čim večja je razdalja med tumorjem in radialnim robom (14).

Izrez mezorektuma

Nova spoznanja o anatomiji in fiziologiji danke ter poteh širjenja karcinoma danke so pripeljala do razvoja kirurške tehnike, ki omogoča zadosten varnostni rob radialno. To je popolni izrez mezorektuma do mišic medeničnega dna (TME iz angl. *total mesorectal excision*) pri karcinomih spodnje in srednje tretjine danke in delni izrez mezorektuma (PME iz angl. *partial mesorectal excision*) pri karcinomih zgornje tretjine (slika 1).

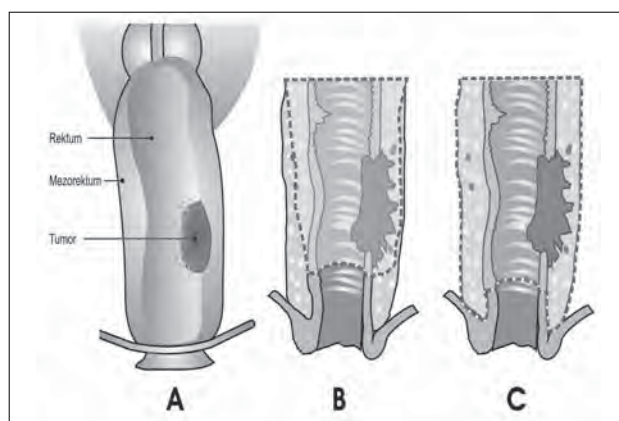


Slika 1. Popolna ekscizija mezorektuma
Figure 1. Plane of dissection in total mesorectal excision

Mezorektum je kirurška in ne anatomsko danost, saj fascij, ki ga omejujejo, na fiksiranih truplih ne moremo prikazati, kot to lahko naredimo med operacijo. V maščevju mezorektuma ležijo žile, limfne žile in bezgavke, v katere lahko rak najprej zaseva, torej strukture, ki jih želimo pri radikalni operaciji odstraniti, zunaj mezorektuma pa organi in živci, pomembni za urinsko kontinenco in spolno funkcijo – spodnji in zgornji hipogastrični pletež ter hipogastrični živci, semenjak (*vesiculae seminales*) in obsečnica. Razen če je zelo napredoval, rak danke pri širjenju »upoštevava« embriološko opredeljene strukture in meje proti drugim organom. TME naredimo z operiranjem v

sloju veziva, ki ga v literaturi velikokrat imenujejo *holy plane*. Ta loči strukture v mezorektumu od struktur zunaj njega. Tako je izguba krvi minimalna, hkrati pa ohranimo pomembne strukture v neposredni bližini. S popolnim, ostrim izrezom mezorektuma dosežemo radikalnost operacije, obenem pa ohranimo delovanje urogenitalnega trakta (20).

S TME zmanjšamo delež lokalnih recidivov na 8–12 %, pri nepopolni eksciziji mezorektuma pa jih je mnogo več (15–45 %) (21). Uspešnost TME gre verjetno pripisati večjemu radialnemu robu (slika 2).



Slika 2. A – danke s tumorjem; B – nepopolna ekscizija mezorektuma, C – popolna ekscizija mezorektuma
Figure 2. A – The rectum with a tumour and the mesorectum enveloped in a fascial covering; B – Blunt dissection damages mesorectal integrity leaving behind a substantial amount of high risk mesorectal tissue; C – Total mesorectal excision with the mesorectum completely excised down to the pelvic floor

NAMEN RAZISKAVE

Raziskati smo želeli vpliv velikosti distalnega in radialnega resekcijskega roba na preživetje bolnikov z rakom danke, pri katerih je bil tumor makroskopsko in mikroskopsko odstranjen v zdravo.

GRADIVO IN METODE

Analizirali smo podatke o 263 bolnikih, ki so bili od januarja 1994 do decembra 1999 operirani na Kliničnem oddelku za abdominalno kirurgijo

Kliničnega centra v Ljubljani zaradi adenokarcinoma danke. Izključili smo bolnike z oddaljenimi zasevki, multiplimi tumorji, urgentno operiranega bolnika, bolnika po lokalni eksciziji tumorja, bolnike po predoperacijski radiokemoterapiji in bolnike, pri katerih tumor makroskopsko ali mikroskopsko ni bil odstranjen v zdravo. V patohistoloških izvidih sta bila mikroskopska oddaljenost tumorja od radialnega in distalnega roba opisana v 117 primerih.

Preparati so bili pripeti brez raztegovanja na desko in fiksirani.

Podatke o preživetju smo dobili iz Registra raka Republike Slovenije.

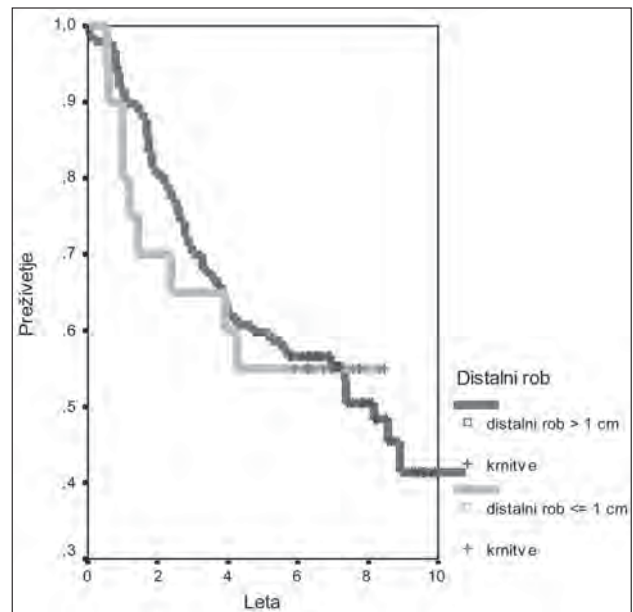
Po Kaplan-Meierjevi metodi smo ocenili preživetje glede na distalni rob, radialni rob in stadij tumorja ter jih primerjali s testom *log rank*. Pomen in statistično značilnost treh napovednih dejavnikov – distalnega roba, lateralnega roba in stadija po Dukesovi klasifikaciji – smo nato ocenili še s pomočjo Coxovega regresijskega modela analize preživetja (za statistično značilno smo izbrali vrednost $p \leq 0,05$).

REZULTATI

V raziskavi smo analizirali podatke 117 bolnikov, 68 moških in 49 žensk, povprečno starih 64 let (razpon 29–86 let). Pri vseh je bil tumor makroskopsko in mikroskopsko odstranjen v celoti (resekcija R0) in pri vseh je bila narejena TME. V 105 (89,7 %) primerih je bil ohranjen analni sfinkter, v 12 (10,2 %) primerih pa je bila narejena APE. Karcinom je bil pri 48 bolnikih v zgornji, pri 43 v srednji in pri 26 v spodnji tretjini danke.

Primerjali smo preživetje bolnikov z distalnim robom, velikim ≤ 1 cm (20 bolnikov), > 1 cm (97 bolnikov) ter radialnim robom, velikim ≤ 2 mm (14 bolnikov) in > 2 mm (103 bolniki).

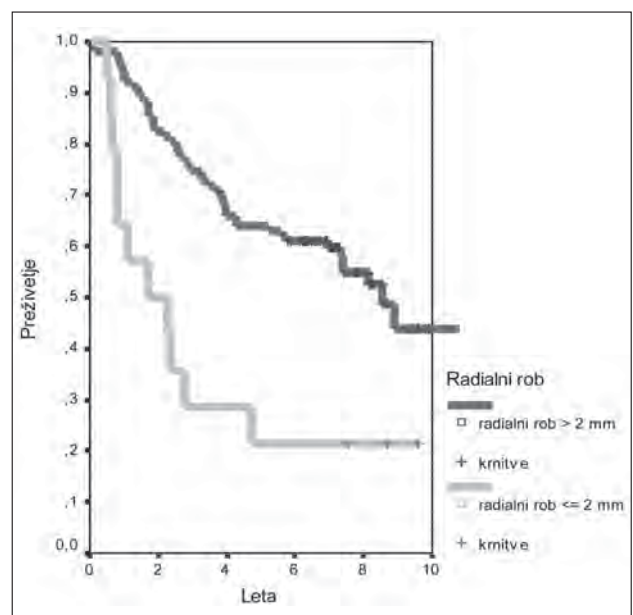
Preživetje bolnikov, pri katerih je bil distalni rob > 1 cm, ni bilo statistično značilno boljše od



Slika 3. Ocenjeno preživetje glede na oddaljenost tumorja od distalnega roba (log rank, $p = 0,8992$)

Figure 3. Comparison of cancer-specific survival for distal resection margin ≤ 1 cm and > 1 cm groups (log rank, $p = 0.8992$)

preživetja bolnikov, pri katerih je bil distalni rob ≤ 1 cm ($p = 0,8992$) (slika 3). Radialni rob, velik > 2 mm, pa je bil statistično značilno ($p = 0,0007$) povezan z boljšim preživetjem (slika 4). Kot je bilo



Slika 4. Ocenjeno preživetje glede na oddaljenost tumorja od radialnega roba (log rank, $p = 0,0007$)

Figure 4. Comparison of cancer-specific survival for radial resection margin ≤ 2 mm and > 2 mm groups (log rank, $p = 0.0007$)

pričakovati, je na preživetje statistično značilno vplival tudi stadij bolezni ($p = 0,0093$). Coxov regresijski model analize preživetja je pokazal, da sta – ob sočasni vključitvi radialnega in distalnega roba ter stadija tumorja v analizo – velikost lateralnega roba in stadij neodvisna napovedna dejavnika ($p = 0,029$ za stadij tumorja, $p = 0,021$ za velikost lateralnega roba), velikost distalnega roba pa ni ($p = 0,842$).

Analiza samo 105 bolnikov, pri katerih je bila opravljena sprednja resekcija oziroma nizka sprednja resekcija, pokaže nekoliko drugačno sliko. Tudi pri njih se preživetje statistično ne razlikuje ($p = 0,9113$) med skupinama z distalnim robom, velikim > 1 cm (85 bolnikov) oz. ≤ 1 cm (20 bolnikov), in prav tako je preživetje statistično boljše ($p = 0,0095$) pri radialnem robu, velikem > 2 mm (96 bolnikov), kot pri ≤ 2 mm (9 bolnikov). V Coxovem regresijskem modelu analize preživetja pa je neodvisni prognostični dejavnik le še stadij ($p = 0,043$), medtem ko radialni in distalni rob nista ($p = 0,119$ in $p = 0,896$).

RAZPRAVLJANJE

Iz rezultatov predstavljene raziskave je razvidno, da je lahko tudi distalni rob, manjši od 1 cm, onkološko sprejemljiv, če je le tumor odstranjen v celoti. Strogo upoštevanje »pravila 2 centimetrov« lahko torej pomeni nepotrebno žrtvovanje sfinktrov pri nizko ležečih tumorjih. To se sklada z zaključki drugih avtorjev, vendar so bili bolniki, vključeni njihove raziskave, večinoma zdravljeni z neoadjuvantno radiokemoterapijo (22, 23) ali pa so analizirali le bolnike v začetnem stadiju bolezni, ko še niso bile prizadete področne bezgavke (17). Bolniki, vključeni v našo analizo, pa niso bili deležni onkološkega zdravljenja ne pred operacijo ne po njej. Izključili smo le bolnike z oddaljenimi zasevki, ne pa tudi bolnikov z zasevki v področnih bezgavkah.

Iz naših rezultatov je razvidno tudi, da je razdalja med tumorjem in radialnim robom pomembnejši

napovedni dejavnik od razdalje med tumorjem in distalnim robom. Podatkov o lokalnih ponovitvah bolezni pri bolnikih, vključenih v našo raziskavo, nimamo, pokazali pa smo, da so tumorske celice, oddaljene od radialnega roba manj kot 2 mm, povezane s slabšim preživetjem bolnikov.

V naši raziskavi je bila napovedna vrednost debeline radialnega roba neodvisna od stadija bolezni, kadar smo analizirali podatke vseh bolnikov, ne glede na tip operacije. Ko smo iz analize izključili bolnike po APE, pa radialni rob ni bil več neodvisen napovedni dejavnik. Morda zato, ker se je z izključitvijo bolnikov po APE zmanjšala skupina z manjšim radialnim robom. V skupini 109 bolnikov, zdravljenih s sprednjo oz. nizko sprednjo resekcijo, jih je imelo namreč radialni rob velik 2 mm ali manj le 9, v skupini po APE pa je bilo takih kar 5 od 12.

Možen razlog je lahko tudi ožanje mezorektuma globoko v medenici. Spodnji del danke namreč obdaja zelo malo tkiva mezorektuma. Radialni rob pri nizki sprednji resekciji je zato bližje tumorju kot pri abdominoperinealni resekciji. Bolj ko je tumor lokalno napredoval, pomembnejša je ta razlika. Tako postane napovedna vrednost radialnega roba odvisna od stadija bolezni.

Rezultate pa lahko morda razloži tudi tako imenovani *coning* – nepopolna ekscizija mezorektuma v obliki stožca pod tumorjem pri nizki sprednji resekciji (24) – ki jo kirurg opravi namesto popolne, da bi s tem zmanjšal grožnjo dehiscence anastomoze. Verjetnost dehiscence je namreč po popolni eksciziji mezorektuma (do mišic medeničnega dna) večja, najverjetneje zaradi devaskularizacije preostanka danke (25–28). Rezultati naše in številnih drugih raziskav kažejo, da širok radialni rob izboljša prognozo bolnikov, zato je treba tudi pri nizko ležečih tumorjih upoštevati princip TME in po potrebi zmanjšati nevarnost za dehiscenco anastomoze z začasno ileostomo.

ZAKLJUČKI

Na podlagi rezultatov raziskave lahko sklepamo, da je pri večini bolnikov z rakom danke distalni rob, manjši od 1 cm, onkološko sprejemljiv, če je le tumor odstranjen v celoti.

Tudi naša raziskava je pokazala, da je radialni resekcijski rob pomembnejši prognostični dejavnik od distalnega roba. Zagotoviti čim več zdravega tkiva med radialnim robom in tumorjem je najpomembnejše vodilo sodobnega kirurškega zdravljenja raka danke.

Literatura

1. Incidenca raka v Sloveniji 2004. Ljubljana: Onkološki inštitut, Register raka za Slovenijo, 2007.
2. Mahteme H, Pahlman L. Good colorectal cancer surgery. *Tech Coloproctol* 2005; 9: 1–7.
3. Tjandra JJ, Kilkenny JW, Buie DW, Hyman N, Simmang C, Anthony T, et al. Practice parameters for the management of rectal cancer (revised). *Dis Colon Rectum* 2005; 48: 411–23.
4. Fernandez E, la Vecchia C, Gonzales JR, Lucchini F, Negri E, Levi F. Converging patterns of colorectal cancer mortality in Europe. *Eur J Cancer* 2005; 41: 430–7.
5. Anonymous. Survival of cancer patients in Europe: the EURO CARE-3 study. *Ann Oncol* 2003; 14 (Suppl 5): v1–155.
6. Pompe Kirn V, Zakotnik B, Zadnik V. Preživetje bolnikov z rakom v Sloveniji – Cancer patients survival in Slovenia 1983–1997. Ljubljana: Onkološki inštitut, 2003.
7. Gadžijev EM, Markovič S, Orel J, Pegan V, Repše S, Štabuc B, et al. Priporočila za celostno obravnavo bolnikov z rakom prebavil. Ljubljana: Ministrstvo za zdravje RS; 1997.
8. Markovič S, Repše S, Heijnen S. Obvladovanje kolorektalnega karcinoma. Nacionalna klinična smernica. Projekt razvoja upravljanja zdravstvenega varstva. Ljubljana: Ministrstvo za zdravje, 2002.
9. Church JM, Gibbs P, Chao MW, Tjandra JJ. Optimizing the outcome for patients with rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2004; 46: 386–402.
10. Fleshman JW. The effect of the surgeon and the pathologist on patient survival after resection of colon and rectal cancer. *Ann Surg* 2002; 235: 464–5.
11. Birbeck KF, Macklin CP, Tiffin NJ, Parsons W, Dixon MF, Mapstone NP, et al. Rates of circumferential resection margin involvement vary between surgeons and predict outcomes in rectal cancer surgery. *Ann Surg* 2002; 4: 449–57.
12. Adam IJ, Mohamdee MO, Martin IG, Scott N, Finan PJ, Johnston D, et al. Role of circumferential margin involvement in the local recurrence of rectal cancer. *Lancet* 1994; 344: 707–11.
13. Marr R, Birbeck K, Garvican J, Macklin CP, Tiffin NJ, Parsons WJ, et al. The modern abdominoperineal excision. The next challenge after total mesorectal excision. *Ann Surg* 2005; 242: 74–82.
14. Wibe A, Rendedal PR, Svensson E, Norstein J, Eide TJ, Myrvold HE, et al. Prognostic significance of the circumferential resection margin following total mesorectal excision for rectal cancer. *Br J Surg* 2002; 89: 327–34.
15. Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell* 1990; 61: 759–67.
16. Karanjia ND, Schache DJ, North WR, Heald RJ. »Close shave« in anterior resection. *Br J Surg* 1990; 77: 510–2.
17. Andreola S, Leo E, Belli F, et al. Adenocarcinoma of the lower third of the rectum surgically treated with a <10-mm distal clearance: Preliminary results in 35 N0 patients. *Ann Surg Oncol* 2001; 8: 611–5.
18. Quirke P, Durdey P, Dixon MF, Williams NS. Local recurrence of rectal carcinoma due to inadequate surgical resection. Histopathological study of lateral tumor spread and surgical excision. *Lancet* 1986; 2: 996–9.
19. Nagtegaal I, Marijnen CAM, Kranenburg EK, van de Velde CJH, van Krieken HJM. Circumferential margin involvement is still an important predictor of local recurrence in rectal carcinoma. Not one millimeter but two millimeters is the limit. *Am J Pathol* 2002; 26: 350–7.
20. Heald RJ, Ryall RD. Recurrence and survival after total mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet* 1986; 28: 1479–82.
21. MacFarlane JK, Ryall RD, Heald RJ. Mesorectum excision for rectal cancer. *Lancet* 1993; 341:457–60.
22. Moore HG, Riedel E, Minsky BD, Saltz L, Paty P, Wong D, et al. Adequacy of 1-cm distal margin after restorative rectal cancer resection with sharp mesorectal excision and preoperative combined modality therapy. *Ann Surg Oncol* 2003; 10: 80–5.
23. Kuvshinoff B, Maghfoor I, Miedema B, Bryer M, Westgate S, Wilkes J, et al. Distal margin requirements after preoperative chemoradiotherapy for distal rectal carcinomas: Are ≤ 1 cm distal margins sufficient? *Ann Surg Oncol* 2001; 8: 163–9.
24. Hall NR, Finan PJ, al-Jaberi T, Tsang CS, Brown SR, Dixon MF, et al. Circumferential margin involvement after mesorectal excision of rectal cancer with curative intent. Predictor of survival but not local recurrence? *Dis Colon Rectum* 1998; 41: 979–83.
25. Heald RJ, Leicester RJ. The low stapled anastomosis. *Br J Surg* 1981; 68: 333–7.
26. Karanjia ND, Corder AP, Holdsworth PJ, Heald RJ. Risk of peritonitis and fatal septicaemia and the need to defunction the low anastomosis. *Br J Surg* 1991; 78: 196–8.
27. Karanjia ND, Corder AP, Bearn P, Heald RJ. Leakage from stapled low anastomosis after total mesorectal excision for carcinoma of the rectum. *Br J Surg* 1994; 81: 1224–6.
28. Ridgway PF, Darzi AW. The role of total mesorectal excision in the management of rectal cancer. *Cancer Control* 2003; 10: 205–11.

Akutni pankreatitis – analiza obravnave bolnikov v Splošni bolnišnici Slovenj Gradec

Acute pancreatitis – patient treatment analysis in the Slovenj Gradec General Hospital

Jana Makuc¹, Zdenko Kikec

Splošna bolnišnica Slovenj Gradec, Slovenj Gradec

Prispelo 10. 2. 2009, sprejeto 14. 3. 2009; *Gastroenterolog* 2009; 1: 11–19

Ključne besede: akutni pankreatitis, etiologija, Ransonovo točkovanje, zdravljenje

Key words: acute pancreatitis, aetiology, treatment, Ranson score

Izvleček

Izhodišča. Akutno vnetje trebušne slinavke – akutni pankreatitis (AP) – je etiološko raznolika bolezen, ki lahko poteka v blagi ali hudi obliki. Slednja se razvije pri 15 % bolnikov in je povezana z večjo smrtnostjo. Čim prej je zato treba prepoznati, ali gre za biliarni pankreatitis ali kako drugo etiologijo, in predvideti potek bolezni. Naš namen je bil oceniti ustreznost obravnave bolnikov z AP v Splošni bolnišnici (SB) Slovenj Gradec in ugotoviti morebitne posebnosti naših bolnikov.

Metode. V retrospektivni raziskavi smo pregledali zdravstveno dokumentacijo vseh bolnikov, zdravljenih zaradi AP na raznih oddelkih SB Slovenj Gradec v letih 2006 in 2007.

Rezultati. Upoštevaje diagnostična merila za AP smo v raziskavo vključili 111 popisov bolezni. Bolniki so bili v povprečju stari 54,2 leta; prevladovali so moški (76,6 %). Ugotovljeni vzrok AP je bil največkrat uživanje alkohola, vendar je bila etiologija v celoti slabo opredeljena (37,8 % nepojasnjenih). Kljub rednemu nadzoru je bila

Abstract

Background. Aetiologically, acute pancreatitis (AP) is a diverse disease that can also take course in a mild or severe form. The latter develops in 15% of patients and is associated with higher mortality. Biliary pancreatitis should be recognized early in order to assure proper treatment, and disease severity should be established. Our purpose was to assess treatment of AP patients in Slovenj Gradec General Hospital (GH) and to establish possible particularities of our patients.

Methods. For a retrospective study we have examined medical documentation of all patients treated for AP in various departments of the Slovenj Gradec GH in 2006 and 2007.

Results. Considering diagnostic standards for AP, 111 medical files were included in the study. The average patients' age was 54.2 years; they were predominately male (76.6%). The established cause of AP was mainly excessive alcohol consumption, although the aetiology of AP was poorly defined (unexplained in 37.8% of cases). Despite regular supervision, disease severity by Ranson score could

¹ Asist. mag. Jana Makuc, dr. med., univ. dipl. biol.
Splošna bolnišnica Slovenj Gradec
Gospodarska cesta 1, 2380 Slovenj Gradec

retrogradno slabo določljiva tudi napoved poteka bolezni z Ransonovimi merili (49,5 %). Pristop k zdravljenju se je med oddelki razlikoval; vendar je bila pogostost zapletov primerljiva z objavljenimi podatki z drugih ustanov, celokupna smrtnost (1,8 %) pa celo manjša.

Zaključki. Kljub temu da je pristop do AP po oddelkih različen, v SB Slovenj Gradec zdravimo v skladu s sprejetimi smernicami, pri čemer upoštevamo tudi novejša priporočila. Uspešnost zdravljenja potrjuje majhna smrtnost. Možno je, da je v regiji večji delež AP alkoholne geneze.

UVOD

Akutno vnetje trebušne slinavke oz. pankreatitis (AP) je bolezen z raznoliko etiologijo. Njena pogostost je po državah različna, saj je njena incidenca ocenjena na 5–80/100.000 prebivalcev. Največja je v ZDA in na Finskem (1). V zahodnem svetu incidenca narašča, kar je najverjetneje posledica porasta dveh glavnih sprožilnih dejavnikov – žolčnih kamnov in uživanja alkohola – sočasno s porastom debelosti in večjo genetsko dovzetnostjo (2). V Sloveniji je incidenca ocenjena na 40/100.000 prebivalcev (3). Diagnozo AP postavimo, ko sta izpolnjena dva od treh pogojev: za pankreatitis značilna bolečina v trebuhu, trikratni porast ravni encimov amilaze in/ali lipaze, značilne računalniškotomografske (CT) spremembe trebušne slinavke (4). Bolezen lahko poteka v dveh oblikah, blagi (85 %) ali hudi (15 %; v razponu 4–47 %). S hudo potekajočo obliko AP je povezana večja smrtnost (17 %; celokupna smrtnost je 5-odstotna), zato se poskuša potek bolezni predvideti s pomočjo raznih ocenjevalnih meril (najpogosteje Ransonovih meril in točkovnega sistema Apache II) (4). V konkretnem primeru je za dober izid zdravljenja najprej treba prepoznati, ali gre za biliarni pankreatitis ali kako drugo etiologijo. Slovenske smernice zdravljenja AP so bile objavljene pred 9 leti (5) in se nekoliko razlikujejo od sodobnejših ameriških (1) in angleških (6).

also be only poorly determined retrospectively (49.5%). Treatment approach was found to have varied between departments, but complication frequency was comparable to the published data of other institutions, with a low total mortality (1.8%).

Conclusions. In our institution, AP is treated according to the accepted guidelines, though the approach to treatment varies among departments. Modern recommendations are also considered. The low mortality confirms success of the treatment. It is possible the proportion of alcohol-induced AP cases is higher in our cases.

Namen prispevka je prikazati oceno ustreznosti obravnave bolnikov z AP v Splošni bolnišnici (SB) Slovenj Gradec. V raziskavi smo želeli tudi ugotoviti, ali je v naših primerih bolezni kakšna posebnost.

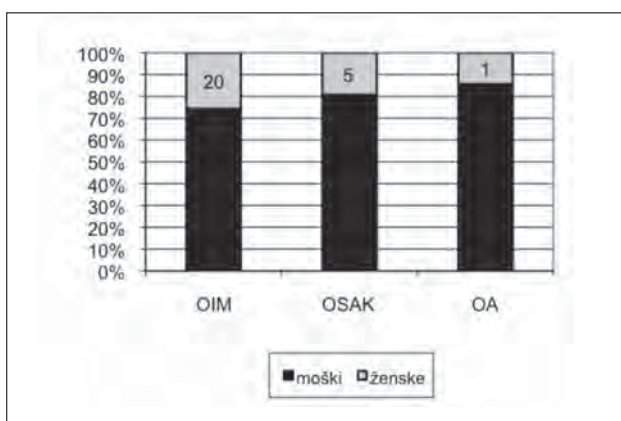
METODE

V retrospektivni kohortni neprimerjalni raziskavi smo pregledali zdravstveno dokumentacijo vseh bolnikov, ki so bili v SB Slovenj Gradec zdravljeni zaradi AP v letih 2006 in 2007. Ob upoštevanju diagnostičnih meril za AP smo v raziskavo vključili 111 popisov bolezni. Analizirali smo demografsko strukturo bolnikov (starost, spol), etiologijo in potek bolezni (trajanje simptomov pred prihodom v našo ustanovo, pogostost prvega pojava AP, recidiva oz. reakutizacije kroničnega pankreatitisa; ocena poteka AP z Ransonovimi merili) ter kvaliteto in izid zdravljenja (analiza prehrane: trajanje karence in delež parenteralno hranjenih bolnikov, intenzivnost hidracije, opravljene preiskave, zdravljenje z antibiotiki, zapleti zdravljenja, ležalna doba, smrtnost). Napravili smo primerjavo podatkov po oddelkih – Oddelek za interno medicino (OIM), Oddelek za splošno in abdominalno kirurgijo (OSAK), Oddelek za anesteziologijo in intenzivno medicino operativnih strok (OA). Glede na majhno število bolnikov in veliko število obravnavanih spremenljivk se za iskanje statistično pomembnih razlik med oddelki nismo odločili.

REZULTATI

Bolniki

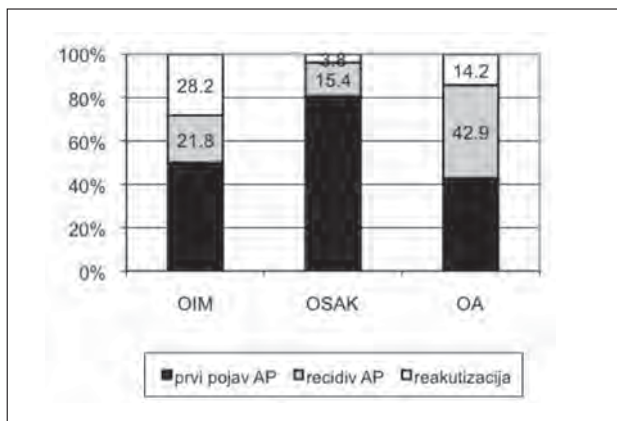
Med 111 bolniki, v povprečju starimi 54,2 leta (razpon 18–83 let), so na vseh oddelkih prevladovali moški (skupno 76,6 %; slika 1). Največ, 78 (70,3 %), smo jih zdravili na OIM, kjer so bili bolniki tudi najstarejši (povprečna starost 55,3 leta; razpon 18–82 let). Povprečna starost bolnikov na OSAK je bila 52 let (razpon 21–83), na OA 49,3 leta (razpon 18–81).



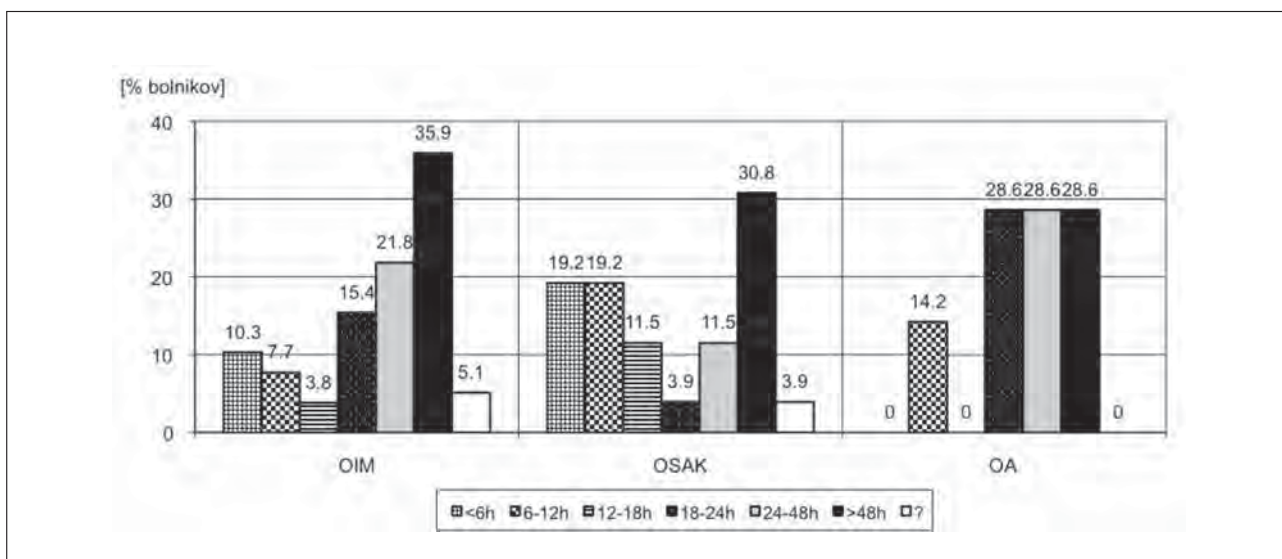
Slika 1. Število bolnikov po oddelkih in njihova struktura po spolu (v stolpcih s navedene absolutne vrednosti). OIM – Oddelek za interno medicino, OSAK – Oddelek za splošno in abdominalno kirurgijo, OA – Oddelek za anesteziologijo in intenzivno medicino operativnih strok

Etiologija in potek bolezni

Pri vseh bolnikih je bila diagnoza postavljena v 24 urah po sprejemu. Na OIM so bili pogosteje zdravljeni bolniki z dlje časa trajajočimi simptomi – v polovici primerov je šlo za recidiv AP oz. reaktivacijo kroničnega pankreatitisa. Na OSAK so prevladovali bolniki s krajšim trajanjem simptomov, AP jim je bil ugotovljen prvič. Na OA so bili bolniki premeščeni tako z OIM kot z OSAK, trajanje njihovih simptomov pred hospitalizacijo je bilo daljše (sliki 2 in 3).



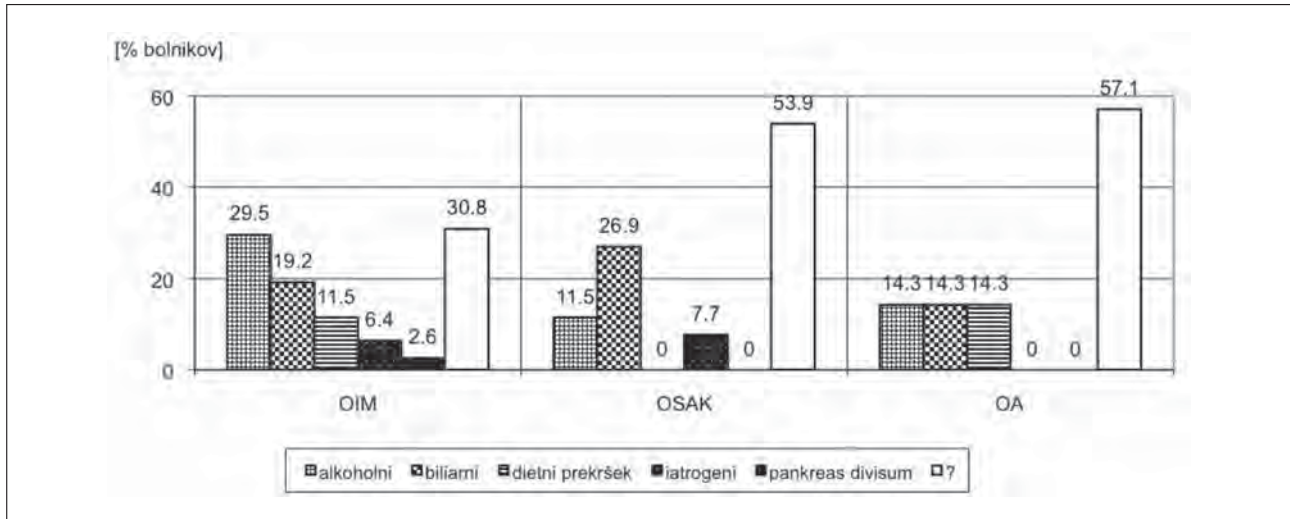
Slika 3. Pogostost prvega pojava akutnega pankreatitisa, recidiva in reaktivacije kroničnega pankreatitisa. OIM – Oddelek za interno medicino, OSAK – Oddelek za splošno in abdominalno kirurgijo, OA – Oddelek za anesteziologijo in intenzivno medicino operativnih strok



Slika 2. Trajanje simptomov pred sprejemom v ustanovo. OIM – Oddelek za interno medicino, OSAK – Oddelek za splošno in abdominalno kirurgijo, OA – Oddelek za anesteziologijo in intenzivno medicino operativnih strok

Etiološko je bila bolezen slabo opredeljena. Skupno je ostalo nepojasnjenih 37,8 % primerov; več na OSAK in OA, kjer je delež neopredeljenih AP dosegel 53,9 % (OSAK) oz. 57,1 % (OA). Na OIM (in v ustanovi celokupno) je bil najpogostejši opredeljeni vzrok uživanje alkohola, na OSAK pa boleznii biliarnega trakta (slika 4).

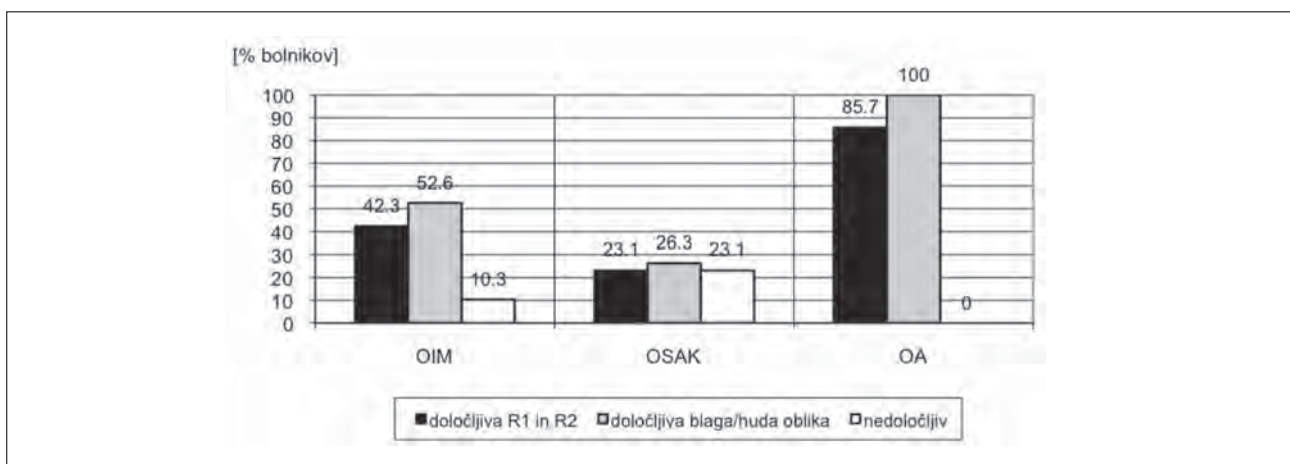
večinoma ni bila zapisana, zato smo Ransonova merila ob sprejemu (R1) in po 48 urah zdravljenja (R2) določali naknadno. V nekaterih primerih R1 in R2 ni bilo mogoče določiti številsko, potek AP smo lahko opredelili le kot blag ali hud. Določljivost Ransonovih meril po oddelkih prikazuje slika 5.



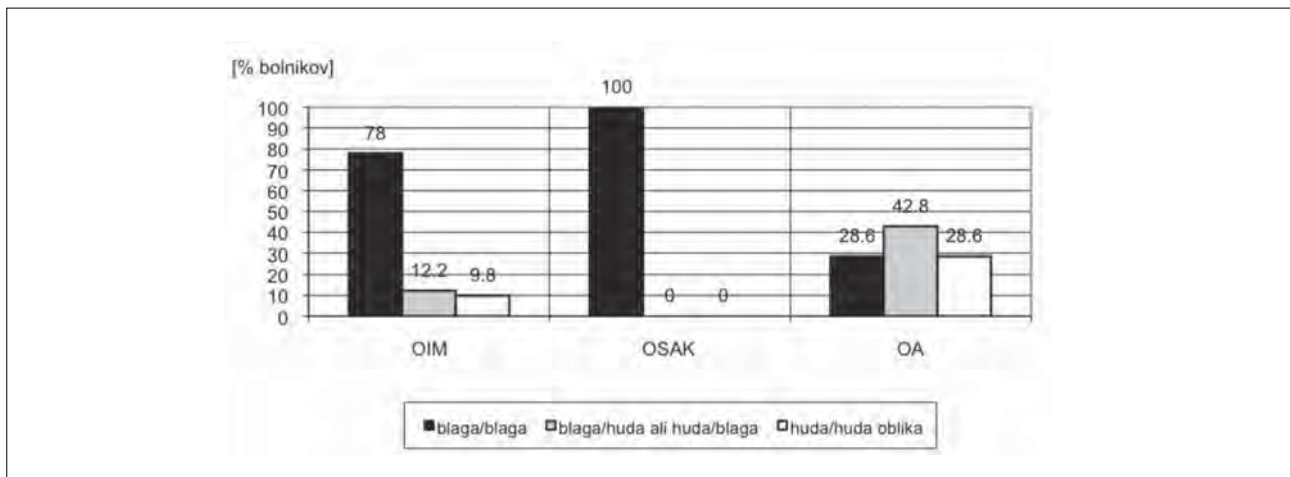
Slika 4. Etiološka opredelitev akutnega pankreatitisa. OIM – Oddelek za interno medicino, OSAK – Oddelek za splošno in abdominalno kirurgijo, OA – Oddelek za anesteziologijo in intenzivno medicino operativnih strok

Ocena poteka AP je bila v zdravstveni dokumentaciji opredeljena pri vseh bolnikih na OA, tako z Ransonovimi merili kot s točkovnim sistemom Apache II. Na OIM in OSAK ocena

Bolniki, pri katerih smo Ransonova merila lahko določili, so imeli večinoma blago potekajočo obliko AP. Le na OA je bilo razmerje med blago in hudo potekajočo obliko enako (slika 6).



Slika 5. Določljivost Ransonovih meril po oddelkih (R1 = Ransonova merila ob sprejemu, R2 = Ransonova merila po 48 urah zdravljenja) OIM – Oddelek za interno medicino, OSAK – Oddelek za splošno in abdominalno kirurgijo, OA – Oddelek za anesteziologijo in intenzivno medicino operativnih strok

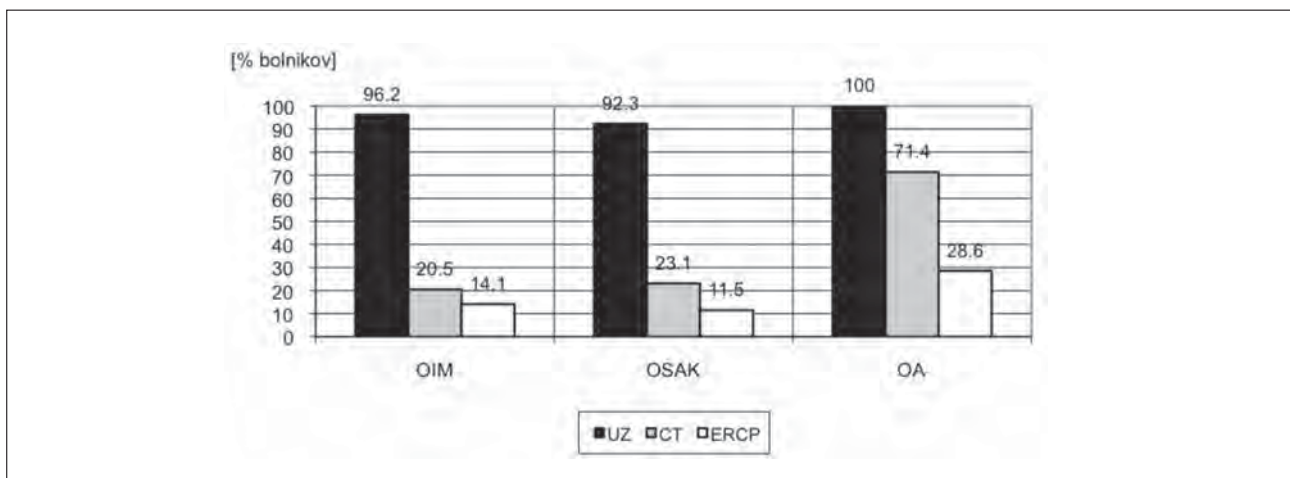


Slika 6. Ocena poteka akutnega pankreatitisa po oddelkih. OIM – Oddelek za interno medicino, OSAK – Oddelek za splošno in abdominalno kirurgijo, OA – Oddelek za anesteziologijo in intenzivno medicino operativnih strok

Zdravljenje

Preiskave, ki so bile opravljene na posameznih oddelkih, prikazuje slika 7.

na OA (10,9 dni); delež parenteralno hranjenih je bil 85,7-odstoten (6/7). Intenzivnost parenteralne hidracije, ki smo jo določili kot razmerje med količino infundirane tekočine in povprečno ležalno



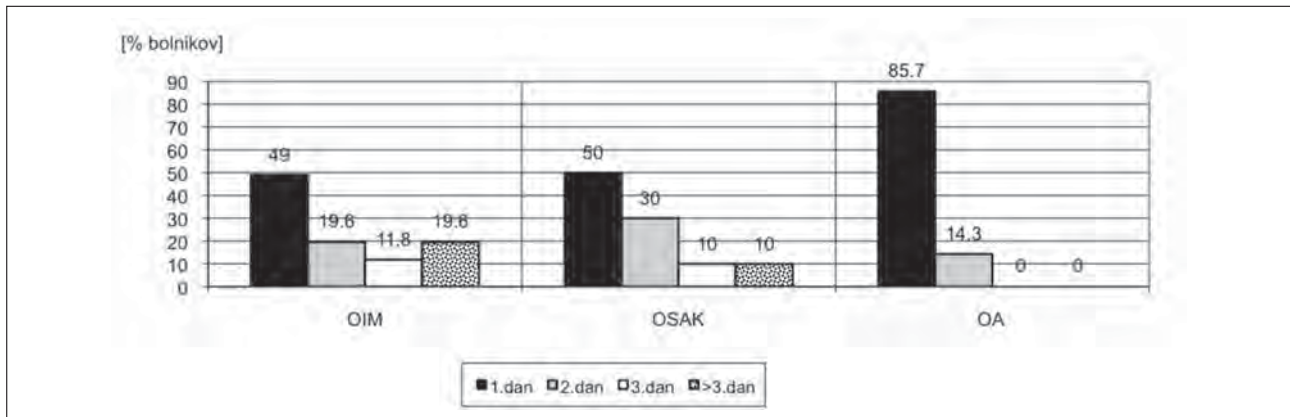
Slika 7. Med hospitalizacijo opravljene preiskave. OIM – Oddelek za interno medicino, OSAK – Oddelek za splošno in abdominalno kirurgijo, OA – Oddelek za anesteziologijo in intenzivno medicino operativnih strok; UZ – ultrasonografija, CT – računalniška tomografija, ERCP – endoskopska retrogradna holangiopankreatografija

Med oddelki so bile opazne razlike v poteku zdravljenja. Analiza prehrane bolnikov je pokazala sovpadanje povprečnega trajanja karence in deleža parenteralno hranjenih bolnikov. Najkrajši čas (1,6 dni) so bili brez hrane *per os* bolniki na OIM, kjer je bil najnižji tudi delež parenteralno hranjenih (1/78 oz. 1,3 %). Na OSAK je karencja trajala 2,2 dni; parenteralno hranjenih je bilo 11,5 % (3/26) bolnikov. Najdlje je karencja trajala

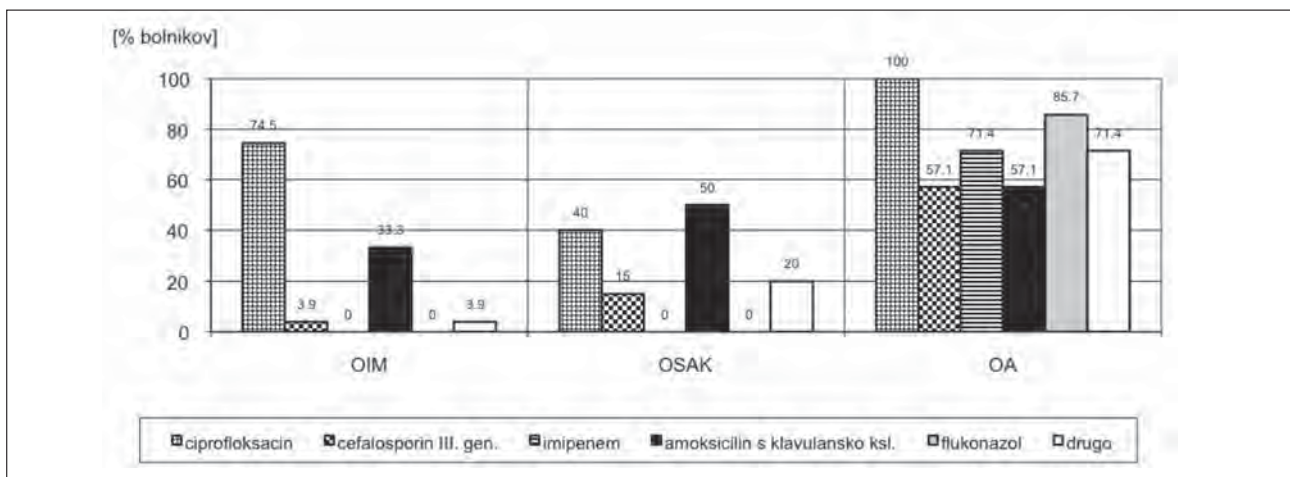
dobo, je bila najnižja na OSAK. Bolniki so na tem oddelku ležali 9,8 dni in v tem času prejeli 9,1 l tekočine (0,93 l/dan). Na OIM so bolniki v 10,4 dneh prejeli 14 l tekočine (1,34 l/dan). Povprečna ležalna doba na OA je trajala 65 dni; bolniki so prejeli 183,3 l tekočine (2,82 l/dan). Antibiotično terapijo smo na OIM predpisali 65 % (51/78) bolnikom, na OSAK 76,9 % (20/26) bolnikom in na OA 100 % (7/7) bolnikom; najpogosteje prvi dan

zdravljenja (slika 8). Prevladoval je ciprofloksacin v kombinaciji z metronidazolom, čeprav so bila predpisana tudi druga protimikrobna zdravila (slika 9).

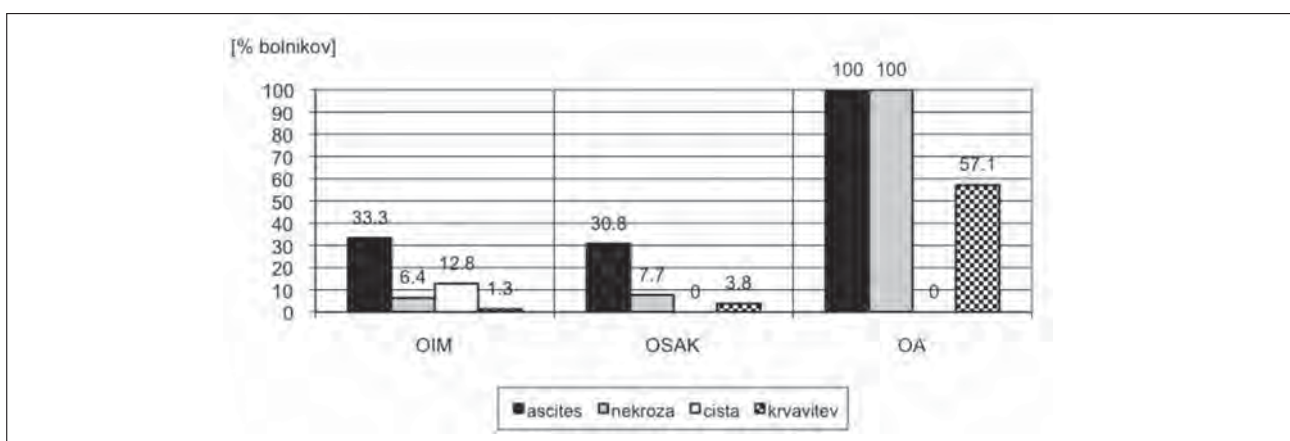
Kirurško smo zdravili 3,8 % (3/78) bolnikov na OIM, 5,1 % (4/26) bolnikov na OSAK in vse bolnike na OA (7/7). Med zapleti zdravljenja smo



Slika 8. Čas predpisa antibiotika. OIM – Oddelek za interno medicino, OSAK – Oddelek za splošno in abdominalno kirurgijo, OA – Oddelek za anesteziologijo in intenzivno medicino operativnih strok



Slika 9. Predpisana protimikrobna zdravila. OIM – Oddelek za interno medicino, OSAK – Oddelek za splošno in abdominalno kirurgijo, OA – Oddelek za anesteziologijo in intenzivno medicino operativnih strok



Slika 10. Pogostost zapletov zdravljenja akutnega pankreatitisa. OIM – Oddelek za interno medicino, OSAK – Oddelek za splošno in abdominalno kirurgijo, OA – Oddelek za anesteziologijo in intenzivno medicino operativnih strok

iskali ascites, nekrozo, ciste oz. psevdociste in krvavitve (slika 10).

Izid zdravljenja je bil dober: smrtnost v obravnavanem obdobju je bila 1,8-odstotna (2/111). Oba umrla bolnika sta se zdravila na OA zaradi recidiva hudo potekajočega AP neznane etiologije.

RAZPRAVLJANJE

AP najpogosteje prizadene bolnike moškega spola v starosti 40–60 let, čemur ustrezajo tudi demografski podatki pri nas obravnavanih bolnikov. Diagnozo AP smo pri vseh postavili v 24 urah po sprejemu, kar pomeni, da je bilo izpolnjeno eno od meril kvalitetnega zdravljenja (6). V literaturi opisana etiologija bolezní je raznolika, čeprav so zanjo največkrat odgovorni žolčni kamni (50 %) in uživanje alkohola (20–25 %). Med redkejšé vzroke spadajo iatrogeni – AP po posegih (endoskopski retrogradni holangiopankreatografiji – ERCP, operacijah...) – in AP poškodbah v trebuhu, presnovni vzroki (hiperlipidemija, hiperkalcemija), okužbe, zdravila, tumorji in prirojene anomalije (*pancreas divisum*), dedni pankreatitis, idiopatski pankreatitis, sistemske bolezní veziva z vaskulitisom (6, 7). Vzrok AP je treba opredeliti zaradi nadaljnjega zdravljenja; ki se lahko ob žolčnih kamnih bistveno razlikuje (ERCP, vstavitve stentov, holecistektomija). Glede na veliko pogostost žolčnih kamnov je zaželeno, da se vzrok AP opredeli pri najmanj 80 % bolnikov oz. je lahko le 20 % AP idiopatskih (6). Glede na opisano je bil vzrok AP pri naših bolnikih slabo opredeljen, zlasti na oddelkih OSAK in OA. Med opredeljenimi vzroki je bilo najpogostejše uživanje alkohola, ki so mu sledili žolčni kamni. Ob upoštevanju velikega deleža neopredeljenih vzrokov in splošnih podatkih o etiologiji AP je možno, da nekaj bolnikov z biliarnim AP ni bilo prepoznanih, čeprav so imeli vsi opravljene ustrezne preiskave (ultrasonografijo /UZ/ ali računalniško tomografijo /CT/ trebuha; ob sumu na mikrolitiazó tudi endoskopsko UZ). Po drugi

strani je možno tudi, da se v naši ustanovi zdravi večji delež bolnikov z AP alkoholne geneze. Vanjo namreč gravitirajo bolniki iz Koroške in Savinjske regije, v katerih je znana večja raba alkohola. Po podatkih Inštituta za varovanje zdravja iz leta 2005 sta med 12 slovenskimi regijami po umrljivosti zaradi alkohola uvrščeni na visoko 3. in 4. mesto (8). V tem pogledu bi bilo v krvi bolnikov z neopredeljenim vzrokom bolezní smiselno določiti transferin z zmanjšanim deležem ogljikovih hidratov (CTD), ki pokaže uživanje alkohola v zadnjih dveh do treh tednih (9). Dodatne podatke bi pridobili tudi z rutinskim določanjem serumskih maščob in na OSAK z anamnestičnimi podatki o jemanju zdravil, kar sta bili opazni pomanjkljivosti.

Za kvalitetno zdravljenje je poleg tega, da je treba opredeliti vzrok, treba tudi predvideti potek bolezní, saj je s hudo potekajočo obliko AP povezana večja smrtnost. Ocena poteka AP je bila v zdravstveni dokumentaciji opredeljena pri vseh bolnikih na OA, medtem ko na OIM in OSAK večinoma ni bila zapisana in smo jo določali naknadno. Zaradi lažje določitve smo se odločili za Ransonova merila. Njihova določljivost je bila v osnovi slaba; čeprav se je na OIM v letu 2007, ko smo na oddelku uvedli interni opomnik zdravljenja AP, izboljšala. Poudariti je treba, da smo bolnike kljub retrospektivno ugotovljeni slabi določljivosti Ransonovih meril redno ocenjevali (klinična ocena, laboratorijski in slikovni (UZ, CT) kontrolni pregledi). Za izračun R1 je največkrat manjkala eden izmed laboratorijskih parametrov (R1 je variiral med 2 in 3), medtem ko za določitev R2 kri ni bila odvzeta po 48 urah zdravljenja. Pri bolnikih z določljivimi merili je prevladovala blago potekajoča oblika AP; v hudi obliki je bolezen potekala v 10,9 %, kar je primerljivo s podatki iz literature (4–47%) (4).

Analiza poteka zdravljenja je pokazala, da so med oddelki razlike v pristopu k zdravljenju: na OIM trend intenzivnejše hidracije, kratkotrajne karence, izjemoma parenteralno hranjenje, manj zdravljenja

z antibiotiki, ki so bili tudi predpisani kasneje; na OSAK manj intenzivna hidracija, daljša karencia, več parenteralno hranjenih bolnikov, več preventivnega zdravljenja z antibiotiki. Na OA so se intenzivno zdravili težji bolniki, premeščeni z OIM in OSAK. Pri njih je bila hidracija najintenzivnejša, trajanje karence najdaljše, v velikem deležu so bili hranjeni parenteralno, vsi so prejeli antibiotike. Zdravljenje s protimikrobnimi zdravili (tako antibiotiki kot antimikotiki) kljub številnim raziskavam ni dorečeno. Najnovejše ameriške smernice odsvetujejo rutinsko in profilaktično predpisovanje antibiotikov, razen ob sistemskem vnetnem odzivu organizma, ko izvidov kužnin (vključno s CT-vodeno aspiracijo nekroze) še nimamo. Če so rezultati le-te kasneje negativni, se antibiotik odsvetuje. Če so iz kužnin izolirani po Gramu negativni mikroorganizmi, svetujejo bodisi karbipenem, bodisi fluorokinolon z metronidazolom ali cefalosporin tretje generacije z metronidazolom. Ob okužbi z grampozitivnimi mikroorganizmi kot antibiotik izbire svetujejo vankomicin. Trajanje zdravljenja ni dorečeno (4). Slovenske smernice opravičujejo preventivno dajanje antibiotikov pri bolnikih s hudo potekajočim AP, pri katerih CT pokaže 30 ali več odstotkov nekroze trebušne slinavke. Priporočajo ciprofloksacin ali cefalosporin tretje generacije v kombinaciji z metronidazolom (5), kar sta tudi v naši ustanovi najpogosteje predpisani kombinaciji. Smernice poleg naštetih antibiotikov omenjajo ob dokazani okužbi tudi imipenem (10), ki smo ga pri nas kot antibiotik širokega spektra predpisali redko (pri bolnikih s hudo sepso na OA, po antibiogramu). Med ostalimi antibiotiki je bila pri bolnikih s sumom na holecistitis ali sočasno okužbo sečil pogosta tudi kombinacija amoksicilina s klavulansko kislino in gentamicina. Na OA je s kompleksnejšim zdravljenjem in dolgo ležalno dobo sovpadal večji delež parenteralno hranjenih bolnikov, kar je glede na novejša spoznanja o enteralnem in parenteralnem hranjenju bolnikov z AP ustrezno (11). Poudariti je treba tudi, da je bilo več bolnikov iz OIM začasno premeščenih v Enoto intenzivne interne medicine OIM. Zdravljenja

v njej nismo obravnavali ločeno, saj se razen intenzivnejšega nadzora obravnava bolnikov ni bistveno razlikovala od tiste na oddelku.

V celoti gledano ocenjujemo zdravljenje AP v naši ustanovi kot uspešno, saj je pogostost zapletov primerljiva z objavljenimi podatki (3), celokupna smrtnost (1,8 %) pa celo manjša (4, 6). Možnost nadaljnjega izboljšanja obravnave je v boljši etiološki opredelitvi bolezni in natančnejšem ocenjevanju njenega poteka (oz. zapisovanju letega). Prvi korak k temu je interni opomnik za vodenje AP, ki smo ga na OIM uvedli leta 2007.

ZAKLJUČEK

Analiza obravnave bolnikov kaže, da v naši ustanovi bolnike z AP zdravimo v skladu s sprejetimi smernicami, kljub temu da je pristop do AP na oddelkih različen, in da upoštevamo tudi novejša priporočila. Uspešnost zdravljenja potrjuje tudi nizka smrtnost. Možno je, da je pri naših pacientih večji delež AP alkoholne geneze.

ZAHVALA

Avtorja se zahvaljujeva predstojnikom oddelkov, na katerih so se bolniki zdravili: prim. Davorinu Benku, dr. med (OIM), prim. dr. Mihaelu Zajcu, dr. med., dr. stom. (OSAK), in Darji Kasnik, dr. med. (OA); ker so nama omogočili pregled zdravstvene dokumentacije.

Literatura

1. Banks PA. Epidemiology, natural history, and predictors of disease outcome in acute and chronic pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 2002; 56 (6 Suppl): 226–30.
2. Spanier BW, Dijkgraaf MG, Bruno MJ. Epidemiology, aetiology and outcome of acute and chronic pancreatitis: An update. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2008; 22 (1): 45–63.
3. Skok P, Čeranić D, Genslitskaya E. Akutni pankreatitis – Rezultati prospektivne raziskave. *Zdrav Vestn* 2008; 9: 573–8.
4. Banks PA, Freeman ML, the Practise Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Practice guidelines in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 2379–400.

5. Koželj M. Priporočila za obravnavo bolnikov z akutnim pankreatitisom. *Gastroenterolog* 2000; 4, 2: 7–9.
6. UK Working Party on Acute Pancreatitis. UK guidelines for management of acute pancreatitis. *Gut* 2005; 54: 1–9.
7. Ribnikar M. Pankreatitis – klasifikacija in etiologija. *Gastroenterolog* 2000; 4, 2: 10–1.
8. Šešok J, Sedlak S, Simončič D. Umrljivost zaradi alkohola najpogosteje pripisljivih vzrokov. In: Poraba alkohola in kazalci škodljive rabe alkohola v Sloveniji v letu 2005. Ljubljana: Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije, 2006: 15–20.
9. Kravos M, Malešič I. Transferin z zmanjšanim deležem ogljikovih hidratov (CDT) kot označevalec sindroma odvisnosti od alkohola. *Zdravn Vestn* 2008; 77: 189–98.
10. Kocijančič B. Zdravljenje akutnega pankreatitisa z zdravili. *Gastroenterolog* 2000; 4 (2): 14–5.
11. Ioannidis O, Lavrentieva A, Botsios D. Nutrition support in acute pancreatitis. *J Pancreas* 2008; 9 (4): 375–90.

Nepojasnjeni akutni pankreatitis

Unexplained acute pancreatitis

Miroslav Vujasinović¹, Nataša Smrekar, Marko Miklič

Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana
Prispelo 17. 2. 2008, sprejeto 25. 4. 2008; *Gastroenterolog* 2009; 1: 20–23

Ključne besede: idiopatski pankreatitis, nepojasnjeni akutni pankreatitis, zdravila

Key words: drugs, idiopathic pancreatitis, unexplained acute pancreatitis

Izvleček

Pri 8–44 % bolnikov z akutnim pankreatitisom (AP) ni mogoče opredeliti vzroka bolezni kljub natančni anamnezi, osnovnim biokemijskim in slikovnim preiskavam. V teh primerih gre za *nepojasnjeni pankreatitis*. Iskanje vzroka nepojasnjenega pankreatitisa je pomembno, saj se le-ta pogosto ponavlja. Pregledali smo dokumentacijo vseh 251 bolnikov (56,5 let, razpon 15–94 let) z akutnim pankreatitisom, ki so se od septembra 2004 do maja 2006 zdravili na Kliničnem oddelku za gastroenterologijo v Ljubljani. Pri 40 (15,9 %) bolnikih bolezni ni bila etiološko pojasnjena. Od slednjih jih je 27 (67,5 %) jemalo zdravila, ki bi lahko povzročila AP. Le boljše razumevanje etiopatogeneze in natančnejši diagnostični postopki lahko pomagajo zmanjšati število nepojasnjenih primerov AP.

Abstract

Unexplained pancreatitis is the term used in 8–44% of cases of acute pancreatitis (AP) where no obvious aetiology is identifiable by history, laboratory tests and ultrasonography. Looking for aetiology of the unexplained AP is important due to its recurrence. We retrospectively analysed medical records of all patients with acute pancreatitis treated at Clinical department of gastroenterology in Ljubljana between September 2004 and May 2006: a total of 251 patients were treated (mean age 56.5, range 15–94 years). The aetiology of AP was not explained in 40 (15.9%) of them. Twenty seven patients (67.5%) from the group of unexplained AP were treated with drugs that have been implicated as possible aetiologic agents of AP. Better understanding of aetiopathology and more accurate diagnostic procedures can help in reducing the number of unexplained cases of AP.

² Miroslav Vujasinović, dr. med.
Bolnišnica Topolšica
Topolšica 59, 3326 Topolšica

UVOD

Akutni pankreatitis (AP) klinično označuje bolečine v trebuhu, ki jih spremlja dvig ravni lipaze in amilaze v krvi. Najpogostejši vzrok AP so žolčni kamni in uživanje alkohola. Manj pogosti vzroki so hiperlipidemija, hiperkalcemija, uporaba zdravil, okužbe in dedni dejavniki (1). Incidenca akutnega pankreatitisa je po državah različna: v Angliji znaša 5,4/100.000, v Združenih državah Amerike pa 79,8/100.000 na leto (2). Pri 8–44 % bolnikov ni možno ugotoviti vzroka AP kljub natančni anamnezi (izključiti je treba tudi medikamentne vzroke AP – tabela 1) in kliničnemu pregledu ter opravljenim osnovnim biokemijskim in slikovnim preiskavam, kot so kompletna krvna slika, lipidogram, hepatogram, testi hemostaze in ultrazvočna preiskava trebuha (5, 8–11). V teh primerih gre za idiopatski pankreatitis, čeprav nekateri avtorji zagovarjajo uporabo naziva »nepojasneni akutni pankreatitis« in naziv »idiopatski« uporabljajo, le ko z dodatnimi razširjenimi diagnostičnimi postopki ni mogoče odkriti vzroka bolezni (8). Delež etiološko nepojasnjene AP v Sloveniji doslej ni bil znan.

BOLNIKI IN METODE

V raziskavi smo želeli ugotoviti skupno število vseh bolnikov z AP, ki smo jih zdravili na Kliničnem oddelku za gastroenterologijo (KOG) v Ljubljani od septembra 2004 do maja 2006, in od teh število bolnikov z nepojasnjeno AP. Retrospektivno smo

analizirali naslednje podatke: spol in starost bolnikov, etiologijo bolezni, sočasno uživanje zdravil, za katere je dokazano, da lahko sprožijo AP, trajanje hospitalizacije in zaplete bolezni.

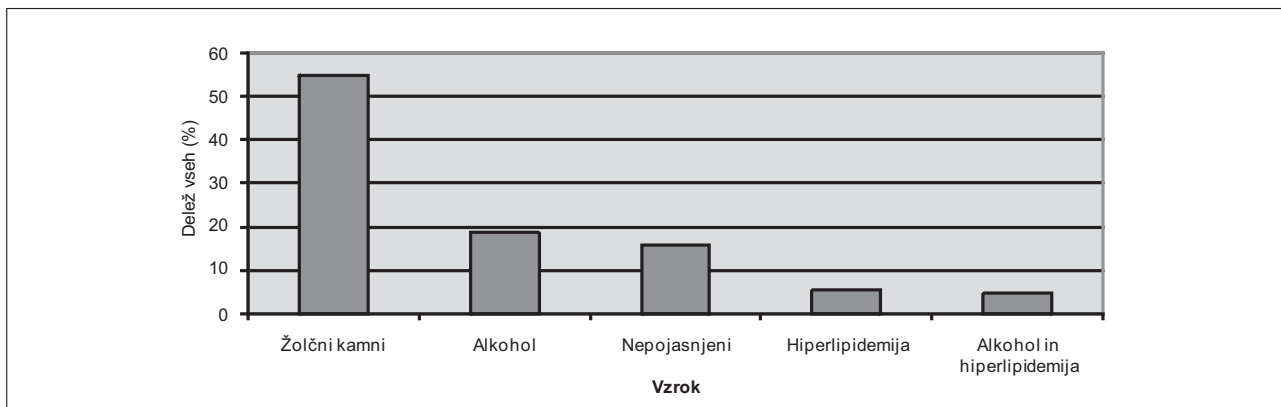
REZULTATI

V opazovanem obdobju smo zdravili 251 bolnikov z AP: 143 (57,0 %) moških in 108 (43,0 %) žensk, srednje starosti 56,5 let (moški 55,5 let, 58 let ženske; razpon 15–94 let). Pri 55 % bolnikov so bili vzrok bolezni žolčni kamni; na drugem mestu je bilo čezmerno uživanje alkohola in nato hipertrigliceridemija (slika 1). Pri 40 (15,9 %) bolnikih bolezni nismo uspeli etiološko pojasniti. Nekateri bolniki (4,8 %) so imeli izpolnjena merila za kombinirani alkoholni in hiperlipemični pankreatitis. Povprečno je hospitalizacija vseh bolnikov trajala 11,3 dni. Pet bolnikov (2 %) je potrebovalo kirurško oskrbo zaradi hudega nekrozantnega pankreatitisa. Dva (0,8 %) bolnika sta zaradi zapletov umrla.

V podskupini bolnikov z nepojasnjeno AP je bilo 24 (60 %) moških in 16 (40 %) žensk. Njihova srednja starost je bila 51,9 let (razpon 18–83 let). Sočasno jemanje zdravil, za katere je ugotovljeno, da lahko povzročajo AP (5, 8), smo zaznali pri 27 (67,5 %) bolnikih iz skupine nepojasnenih AP. Povprečno trajanje hospitalizacije pri teh bolnikih je bila 10,9 dni. Le pri 2 je bila družinska anamneza glede bolezni trebušne slinavke pozitivna (oče in brat).

Tabela 1. Zdravila, povezana z akutnim pankreatitisom (3–7)
Table 1. Drugs associated with acute pancreatitis (3–7)

Protimikrobna zdravila: metronidazol, sulfonamidi, tetraciklini
Diuretiki: furosemid, tiazidi
Zdravila za vnetne črevesne bolezni: sulfasalazin, 5-aminosalicilna kislina
Protivnetna zdravila: salicilati, kortikosteroidi
Imunosupresivna zdravila: L-asparaginaza, azatioprin
Antiepileptična zdravila: valproična kislina
Zdravila za aids: didanozin, pentamidin
Ostala zdravila: kalcij, estrogen, tamoksifen



Slika 1. Etiologija akutnega pankreatitisa
 Figure 1: Etiology of acute pancreatitis

Enajst bolnikov je bilo kadilcev, vsi pa so zanikali, da bi redno uživali alkohol. Vsem smo opravili običajni ultrazvočni (UZ) pregled trebuha, 5 tudi endoskopskega (EUZ), 13 bolnikom računalniško tomografijo (CT) trebuha in le dvema bolnikoma endoskopsko retrogradno holangiopankreatografijo (ERCP). Sedem (17,5 %) bolnikov smo večkrat hospitalizirali zaradi ponavljajočih se zagonov bolezn. Pri 11 bolnikih je nastal nekrozantni pankreatitis. Nihče iz skupine z nepojasnenim AP ni potreboval kirurškega zdravljenja; prav tako med njimi ni bilo smrtnih izidov bolezn.

RAZPRAVLJANJE

Vzroki AP so številni, vendar natančni mehanizmi njegovega nastanka še niso zadovoljivo pojasnjeni. Žolčni kamni so še vedno najpogostejši (30–60 %) vzrok bolezn. Uživanje alkohola je drugi najpogostejši vzrok, čeprav je incidenca AP pri ljudeh, ki uživajo prevelike količine alkohola, presenetljivo majhna (5/100.000). Kaže, da so pri nastanku bolezn pomembni tudi drugi predisponirajoči dejavniki. Hipertrigliceridemija je vzrok za 1,3–3,8 % AP; vrednosti serumskih trigliceridov so ob tem ponavadi > 11,3 mmol/l (2).

Veliko je opisov primerov, kjer je bila dokazana vzročna povezava med zdravili in nastankom AP (11–15). Da bi potrdili medikamentni vzrok AP, se mora bolezen razviti med uživanjem zdravila in izključeni morajo biti ostali pogostejši vzroki

zanjo. Pankreatitis mora po prenehanju jemanja zdravila izzveneti. Ob ponovni uvedbi zdravila se bolezen pogosto ponovi (16).

Zdravila morda povzročijo AP z idiosinkratično reakcijo (aminosalicilati, sulfonamidi) ali pa delujejo neposredno toksično (diuretiki, sulfonamidi). Tudi čas od začetka uživanja zdravila do razvoja AP je različen (od nekaj tednov do nekaj mesecev) (8).

Kadar ob natančni osebni, socialni in družinski anamnezi, izvidih osnovnih laboratorijskih preiskav in slikovnih preiskav trebuha (UZ ali CT) ne ugotovimo vzroka AP, govorimo o nepojasnenem AP. Trenutno še ni jasnih smernic glede intenzivnosti iskanja vzrokov bolezn pri bolnikih s prvim zagonom AP. Ob ponovitvi nepojasnjene AP se pri bolnikih, ki so mlajši od 40 let, priporoča določanje α -1-antitripsina, kloridov v znoju (da bi izključili cistično fibrozo), genetsko testiranje (gen CFTR), določanje protijedrnih protiteles (ANA) in imunoglobulina IgG4, testiranje urina na droge in mikroskopska analiza aspirata iz duodenuma (iskanje mikrokristalov oziroma mikroholecistolitiaz). Pri starejših od 40 let se priporoča tudi določitev tumorskega markerja CA19-9 (17, 18). Prva preiskava, s katero iščemo vzrok AP, naj bi bil EUZ, ki je zelo občutljiva za mikroholecistolitiaz, mulj v žolčniku, zgodnje tumorje trebušne slinavke in kronični pankreatitis. Tandon in sodelavci so v študiji, ki je zajela 31 bolnikov s poprej nepojasnenim pankreatitisom, z EUZ ugotovili

etiologijo AP pri dveh tretjinah bolnikov (19). EUZ ima prednost pred ERCP, ker je manj invazivna preiskava, povzroča manj zapletov in je brez sevanja. Če EUZ vzroka AP ne pokaže, svetujejo MRCP ali ERCP, s katerima se da pojasniti etiologija AP v 30–60 % primerov (19).

ZAKLJUČEK

Namen naše analize je bil ugotoviti število bolnikov z nepojasnenim AP. Delež nepojasnjenih AP na KOGE se ujema z izkušnjami iz tujine. Pri 27 bolnikih smo ugotovili sočasno uživanje zdravil, ki bi lahko povzročila AP, vendar jasne vzročne povezave nismo dokazali. Večina primerov nepojasnenega AP je klinično potekala blago in se ob prvem zagonu boleznimi nismo poglobljali v etiološko pojasnjevanje boleznimi, kar je skladno z izkušnjami in priporočili iz tujine. Bolniki iz skupine nepojasnjenih AP so bili nekoliko dlje hospitalizirani, vendar nihče iz te skupine ni potreboval kirurškega zdravljenja, prav tako ni bilo smrtnih izidov boleznimi. Žal pri vseh bolnikih nismo imeli podatkov o družinski anamnezi in kajenju, ki sta pomembna nevarnostna dejavnika AP. Prav tako ni bilo podatkov o morebitni poškodbi trebuha pred nastankom boleznimi. Za vse bolnike iz skupine nepojasnjenih AP je bilo značilno, da so zatrjevali, da alkohola niso uživali čezmerno. Glede na razširjenost te razvade v Sloveniji menimo, da bi v diagnostičnem postopku bilo smiselno meriti serumske vrednosti transferina z zmanjšano vsebnostjo ogljikovih hidratov (*carbohydrate-deficient transferrin* – CDT), s katerim bi verjetno pri nekaterih bolnikih dokazali čezmerno pitje alkohola. Naša analiza ima pomanjkljivosti: predvsem je retrospektivne narave, klinični podatki so pomanjkljivi, število bolnikov z nepojasnenim AP pa razmeroma majhno. Z razširjenimi diagnostičnimi postopki želimo ugotoviti vzrok boleznimi in s tem preprečiti ponovitev. Za boljše razumevanje boleznimi so potrebne nadaljnje prospektivne študije. Diagnozo idiopatskega AP lahko postavimo šele takrat, ko po drugem zagonu boleznimi in opravljenem razširjenem diagnostičnem postopku ne ugotovimo vzroka boleznimi.

Literatura

1. Markovič S. Akutni pankreatitis. In: Kocijančič A, Mrevlje F, Štajer D, editors. Interna medicina. Littera picta: Ljubljana, 2005.
2. Greenberger NJ, Toskes PP. Acute and chronic pancreatitis. In: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Jameson JL, editors. Harrison's principles of internal medicine. 16th ed. McGraw-Hill, 2005: 1895–902.
3. Runzi M, Layer P. Drug-associated pancreatitis: Facts and fiction. *Pancreas* 1996; 13: 100–9.
4. Wilmink T, Frick TW. Drug-induced pancreatitis. *Drug Saf* 1996; 14: 406–23.
5. McArthur KE. Review article: Drug-induced pancreatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1996; 10: 23.
6. Glueck CJ, Lang J, Hamer T, Tracy T. Severe hypertriglyceridemia and pancreatitis when estrogen replacement therapy is given to hypertriglyceridemic women. *J Lab Clin Med* 1994; 123 (1): 59–64.
7. Hozumi Y, Kawano M, Saito T, Miyata M. Effect of tamoxifen on serum lipid metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83 (5): 1633–5.
8. Santhi SV, Suresh TC. Etiology of acute pancreatitis. In: Rose BD, editor. UpToDate. UpToDate.; Waltham, MA, 2007. www.uptodate.com dostop 22. 11. 2007.
9. Yadav D, Lowenfels AB. Trends in the epidemiology of the first attack of acute pancreatitis: A systematic review. *Pancreas* 2006; 33: 323–30.
10. Frey CF, Zhou H, Harvey DJ, White RH. The incidence and case-fatality rates of acute biliary, alcoholic, and idiopathic pancreatitis in California, 1994–2001. *Pancreas* 2006; 33: 336–44.
11. Chen YY, Chen CY, Leung KK. Acute pancreatitis and amiodarone: A case report. *World J Gastroenterol* 2007; 13 (6): 975–7.
12. Tsigrelis C, Pitchumoni CS. Pravastatin: A potential cause for acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2006; 12 (43): 7055–7.
13. Youssef SS, Iskandar SB, Scruggs J, Roy TM. Acute pancreatitis associated with omeprazole. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2005; 43 (12): 558–61.
14. Memis D, Akalin E, Yucel T. Indomethacin-induced pancreatitis: A case report. *JOP* 2005; 6 (4): 344–7.
15. Kanbay M, Sekuk H, Yilmaz U, Gur G, Boyacioglu S. Acute pancreatitis associated with combined lisinopril and atorvastatin therapy. *Dig Dis* 2005; 23 (1): 92–4.
16. Mallory A, Kern FJr. Drug-induced pancreatitis: A critical review. *Gastroenterology* 1980; 78: 813–20.
17. Levy MJ, Geenen MD. Idiopathic acute recurrent pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2540–55.
18. Baillie J. What should be done with idiopathic recurrent pancreatitis that remains »idiopathic« after standard investigation? *JOP* 2001; 2 (6): 401–5.
19. Tandon MT, Topazian M. Endoscopic ultrasound in idiopathic acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 705–9.

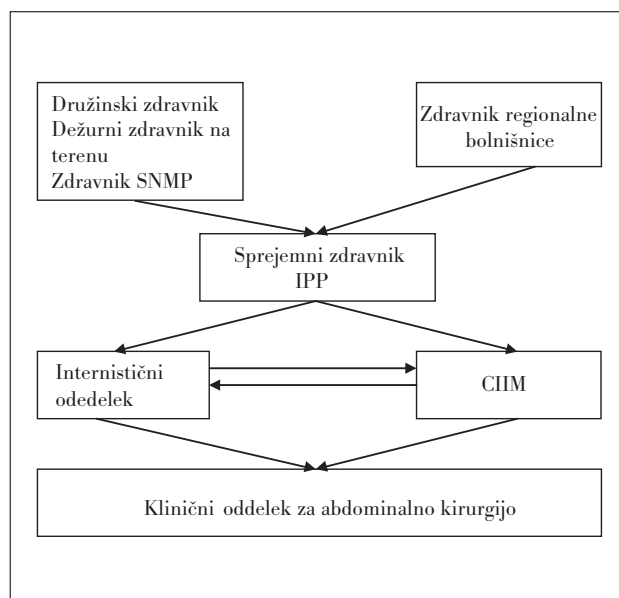
Akutni pankreatitis – klinična pot

Matjaž Koželj¹, Manfred Mervic

Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana
Prispelo 9. 1. 2009, sprejeto 17. 1. 2009; Gastroenterolog 2009; 1: 24–30

UVOD

Bolniki s sumom na akutni pankreatitis so v ljubljanski Univerzitetni klinični center (UKC) sprejeti iz ambulante internistične prve pomoči (IPP) ali po poprejšnjem dogovoru iz drugih bolnišnic. Sprejemni zdravnik v ambulanti IPP potrdi bolezen in jo poskuša z dodatno anamnezo in preiskavami že etiološko opredeliti. Bolniki z akutnim pankreatitisom so sprejeti na internistični oddelek, najpogosteje na Klinični oddelek za gastroenterologijo (KOGE), le redko neposredno v Center za intenzivno interno medicino (CIIM). Popolna resnost bolezni se pokaže v prvih dneh bolnišničnega zdravljenja. Pri delu bolnikov se razvije huda oblika akutnega pankreatitisa z odpovedovanjem enega ali več organskih sistemov in so po poprejšnjem dogovoru z dežurnim zdravnikom premeščeni v CIIM. Bolnike z nekrozantnim pankreatitisom, pri katerih dokažemo okuženo nekrozo, premestimo na Klinični oddelek za abdominalno kirurgijo v UKC.



Legenda:

CIIM – Center za intenzivno interno medicino

IPP – Internistična prva pomoč

SNMP – Splošna nujna medicinska pomoč

Okvir 1

Pri diagnozi akutni pankreatitis morata biti dokazani dve od naslednjih treh značilnosti (1, 2):

- značilna bolečina
- več kot trikrat zvišana raven amilaze in/ali lipaze v serumu
- značilne spremembe pankreasa pri magnetnoresonančni preiskavi

¹ Matjaž Koželj, dr. med.

Klinični oddelek za gastroenterologijo

Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, 1525 Ljubljana

DRUŽINSKI ZDRAVNIK

Družinski zdravnik posumi na akutni pankreatitis pri bolniku z značilno bolečino, ki jo spremlja slabost, lahko tudi bruhanje, in tipno občutljivim zgornjim delom trebuha. Običajno nima možnosti potrditi bolezni z laboratorijskimi preiskavami in bolnika pošlje v ambulantno IPP.

ZDRAVNIK V AMBULANTI INTERNISTIČNE PRVE POMOČI

Zdravnik v ambulanti IPP potrdi sum na akutni pankreatitis in ga s preiskavami potrdi, oceni resnost, poskuša odkriti etiologijo in začne bolnika zdraviti.

Okvir 2

Pomembni anamnestični podatki za ugotavljanje etiologije (1):
• žolčni kamni, holecistektomija
• akutni ali kronični pankreatitis v preteklosti
• uživanje alkohola
• zdravila, uvedena pred kratkim
• hiperlipidemija
• poškodba trebuha
• izguba telesne teže
• družinsko pojavljanje pankreatitisa

Bolnika pošlje v laboratorij na odvzem krvi za določitev kompletne krvne slike, hematokrita, amilaze in lipaze, elektrolitov, sečnine, kreatinina, Ca, krvnega sladkorja, ALT, AST, gama-GT, alkalne fosfataze, celotnega in direktnega bilirubina, CRP, LDH, plinske analize arterijske krvi (ob saturaciji, manjši od 95 %) in ob sumu na akutni biliarni pankreatitis še protrombinski čas in INR. Bolnika pošlje še na pregledno rentgensko slikanje pljuč, srca in trebuha ter pri sumu na biliarno etiologijo še na ultrasonografijo trebuha.

Od začetka težav in prvega pregleda pri zdravniku do obravnave bolnika v IPP običajno mine nekaj ur

in razvoj klinične slike lahko usmeri diagnostiko tudi v smer drugih bolezni z podobnimi simptomi in znaki.

Okvir 3

Diferencialna diagnoza akutne bolečine v trebuhu je široka in obsega (1):
• mezenterična ishemija
• predrtje ulkusa želodca ali dvanajstnika
• žolčni kamni
• disekantna anevrizma aorte
• ileus
• akutni miokardni infarkt spodnje stene

Zdravnik v ambulanti IPP začne ali dopolni začeto zdravljenje z infuzijo glukosalinične raztopine, lajšanjem bolečine z analgetiki in kisikom (ob nasičenosti s kisikom, manjši od 95 %, ali pri uporabi opiatnih analgetikov).

Okvir 4

Bolnik z akutnim pankreatitisom izgublja veliko tekočine (izguba v tretji prostor, bruhanje, potenje). Zelo pomembno je takoj začeti nadomeščati tekočino z infuzijo glukosalinične raztopine. Preprečevanje ishemije pankreasa in črevesja je izredno pomembno za nadaljnji potek bolezni (2).

Bolnik z akutnim pankreatitisom potrebuje bolnišnično zdravljenje, ki se lahko začne že v 24-urnem hospitalu IPP, vendar ne več kot en dan. Bolnik je nato sprejet na interni oddelek.

Bolnik z akutnim biliarnim pankreatitisom je kandidat za operacijski endoskopski poseg (endoskopska retrogradna holangiopankreatografija s papilotomijo in odstranitvijo kamna v skupnem žolčevodu). Če za sprejem ni prostora na internističnem oddelku, se sprejemni zdravnik IPP posvetuje s popoldanskim ali dežurnim zdravnikom KOGE za nadaljnjo obravnavo.

BOLNIŠNIČNA OBRAVNAVA

Sprejemni zdravnik internističnega oddelka na osnovi klinične slike, laboratorijskih izvidov in nevarnostnih dejavnikov za hudo obliko akutnega pankreatitisa sprejme bolnika v enoto za intenzivni nego in terapijo ali na oddelek.

Okvir 5

Nevarnostni dejavniki za hudo obliko akutnega pankreatitisa ob sprejemu v bolnišnico:

- starost nad 55 let
- indeks telesne mase nad 30 (telesna teža/telesna višina²)
- odpoved posameznih organskih sistemov (gl. okvir 6)
- plevralni izliv ali/in infiltrati v pljučih

Okvir 6

Odpoved organskih sistemov:

- sistolični tlak, nižji od 90 mmHg
- $P_{aO_2} > 8$ kPa
- S-kreatinin > 180 mmol/l po rehidraciji
- gastrointestinalna krvavitev > 500 ml na dan

V prvih dneh bolnišnične obravnave bolnika z akutnim pankreatitisom poskušamo dokončno opredeliti etiologijo ter resnost bolezni in nadaljujemo ter dopolnjujemo že začeto zdravljenje.

Etiologija

Na osnovi anamneze, klinične slike, laboratorijskih izvidov in slikovne diagnostike poskušamo odkriti vzrok prvega napada akutnega pankreatitisa. Pri petini bolnikov z opravljenimi preiskavami ne odkrijemo etiologije in govorimo o neopredeljenem pankreatitisu. Pri ponovnem napadu razširimo diagnostični postopek in iščemo tudi manj pogoste vzroke. Del preiskav, ki jih naredimo ob ponovnem napadu, lahko opravimo že ob prvem napadu, če ima bolnik anamnezo in/ali klinično sliko za manj pogoste vzroke akutnega pankreatitisa. O idiopatskem akutnem

Okvir 7

Ob prvem napadu poskušamo potrditi naslednje vzroke akutnega pankreatitisa:

- alkohol
- žolčni kamni
- hiperlipidemija
- hiperkalcemija
- zdravila
- ERCP in posegi na papili
- poškodba
- stanje po operaciji (srčni, trebušni)
- rak trebušne slinavke (pri starejših bolnikih)

Okvir 8

Preiskave ob prvem napadu akutnega pankreatitisa, ki so pomembne za odkrivanje etiologije:

- določitev amilaze, lipaze, vrednosti jetrnih testov
- raven kalcija
- lipidogram
- UZ/CT trebuha
- EUZ?

Okvir 9

Ob ponovnem napadu idiopatskega pankreatitisa skušamo potrditi naslednje vzroke:

- biliarni kamni, kristali, sludge
- kongenitalne anomalije
- (pankreas divisum, anularni pankreas, holedohokela)
- kronični pankreatitis
- neoplazma (pankreas, periampularne regije)
- disfunkcija Oddijevega sfinktra
- avtoimunski pankreatitis
- hereditarni pankreatitis

Okvir 10

Preiskave ob ponovnem napadu idiopatskega pankreatitisa:

- ponovna UZ trebuha,
- EUZ, ERCP, MRCP
- CT trebuha

pankreatitisu govorimo takrat, ko tudi z dodatnimi preiskavami ne odkrijemo vzroka bolezni.

OCENJEVANJE RESNOSTI BOLEZNI

Nevarnost resnega poteka bolezni je večja pri bolnikih, ki imajo izpolnjena več kot tri Ransonova merila, več kot 8 točk po lestvici Apache II, odpoved posameznih organskih sistemov (okvir 6) ali več kot 6 točk po Balthazar-Ransonovi lestvici (3).

Pri oceni resnosti poteka nam je v pomoč še vrednost hematokrita (2), CRP, nevarnostni dejavniki, odkriti ob sprejemu, in vztrajanje odpovedi posameznih organskih sistemov, daljše od 48 ur.

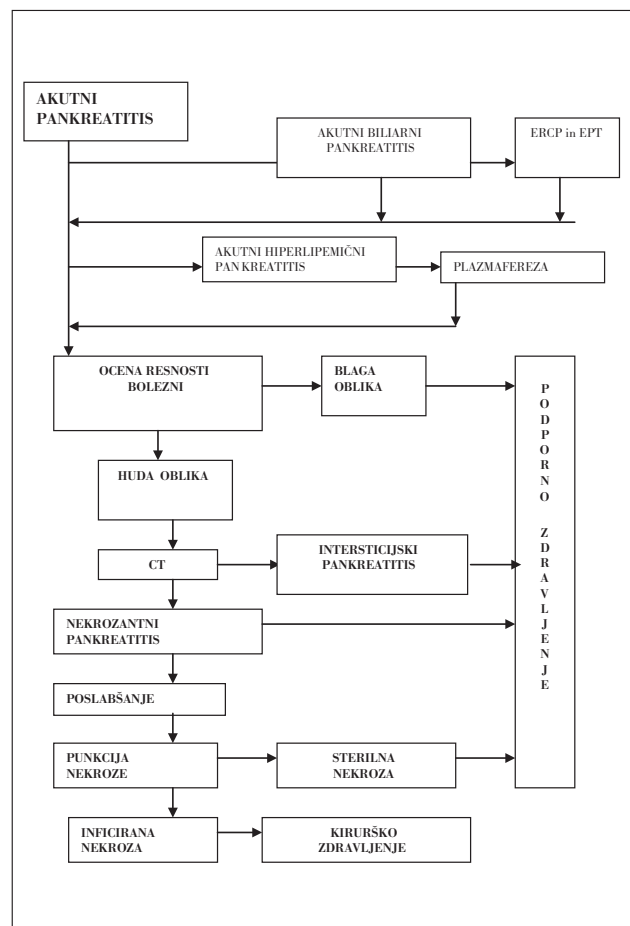
Okvir 11

Dejavniki, ki napovedujejo hud potek pankreatitisa (4):	
Ob sprejemu:	<ul style="list-style-type: none"> • klinični vtis prizadetosti • hematokrit > 44 • nevarnostni dejavniki za hudo obliko AP (okvir 5) • seštevek Apache II > 8
24 ur po sprejemu:	<ul style="list-style-type: none"> • klinični vtis prizadetosti • hematokrit > 44 • seštevek Apache II > 8 • vztrajanje odpovedi organskih sistemov • CRP > 150
48 ur po sprejemu:	<ul style="list-style-type: none"> • klinični vtis prizadetosti • > 3 Ransonova merila • vztrajanje odpovedi organskih sistemov > 48 ur • CRP > 150 • multipla organska odpoved

Bolnike s hudo obliko akutnega pankreatitisa pošljemo po tretjem dnevu bolezni na ojačani CT trebuha, ki odkrije in oceni nekrozo pankreasa ter morebitne spremljajoče vnetne spremembe. Rentgenolog oceni resnost akutnega pankreatitisa po Baltazar-Ransonovi lestvici (5).

Bolnika nato skrbno opazujemo, merimo vitalne funkcije in ocenjujemo vnetje in delovanje posameznih organov s slikovnimi in laboratorijskimi preiskavami.

Na okužbo nekroze posumimo pri bolnikih, ki se jim klinično stanje ne izboljša po 2–3 tednih ali se brez pravega razloga že izboljšano stanje nenadoma poslabša. Okužbo potrdimo s CT/(UZ)-vodeno punkcijo nekroze (1). Pri negativnem izvidu ponavljamo punkcijo vsakih 5–7 dni, če težave še nakazujejo, da je okužba možna. Bolnika s potrjeno okužbo nekroze premestimo na abdominalni kirurški oddelek UKC (6).



Slika 1. Algoritem obravnave bolnikov z akutnim vnetjem trebušne slinavke.

Legenda:

- CT – računalniška tomografija,
- EPT – endoskopska papilotomija,
- ERCP – endoskopska retrogradna holangiopankreatografija

SPREMLJANJE STANJA IN ZDRAVLJENJE

Bolnike z nevarnostnimi dejavniki in klinično sliko hude oblike AP (okvira 5 in 6) sprejmemo v enoto intenzivne nege in terapije ali – izjemoma – na bolnišnični oddelek, kamor sprejmemo vse druge bolnike z blago obliko AP.

Bolnikom s hudo obliko pankreatitisa merimo vitalne funkcije vsakih 4–6 ur (na oddelku 12 ur) v prvih 24 do 48 urah.

Takoj po potrditvi AP (lahko že ob sumu) začnemo nadomeščati tekočino z infuzijo glukosalinične raztopine, kar pomembno vpliva na potek bolezni (2, 3). Zadostnost nadomeščanja ocenjujemo po vitalnih znakih, diurezi in padcu vrednosti hematokrita.

Zdravljenje s kisikom začnemo takoj po postavitvi diagnoze in ga nadaljujemo vsaj 24–48 ur predvsem pri bolnikih, ki imajo saturacijo < 95 % ali potrebujejo narkotične analgetike (7, 8). Plinsko analizo krvi naredimo pri bolnikih, ki imajo saturacijo \leq 95 % ali če imajo druge znake, ki opozarjajo na možnost hipoksemije (dispneja...). Zdravljenje s kisikom prekinemo takrat, ko pri bolniku ni več nevarnosti za hipoksemijo (1).

Bolniki z akutnim pankreatitisom skoraj vedno potrebujejo analgetike. Izogibamo se morfija, ker viša tlak v Oddijevem sfinktru.

Bolnik ne uživa hrane, dokler občuti slabost, bruha, ima bolečine v trebuhu in potrebuje še analgetike ter nima slišne peristaltike. Z dieto, ki vsebuje predvsem ogljikove hidrate, začne takrat, ko težave minejo in postane lačen (1).

Bolnikom, ki imajo hudo obliko AP, dodajamo ob vsakem obroku še zdravila s pankreatičnimi encimi (1).

Pri bolnikih, ki ne morejo uživati hrane več kot 3–4 dni, je treba razmišljati o uvedbi enteralnega prehranjevanja po nazojunalni sondi.

Nazogastrično sondo uporabimo pri bolnikih, ki vztrajno bruhamo in/ali imajo paralitični ileus.

Antibiotično zaščito pred okužbo nekroze uvedemo takoj, ko le-to potrdimo in traja 2–4 tedne (8, 9). Za zaščito pred okužbo uporabljamo kombinacijo ciprofloksacina in metronidazola, cefalosporine tretje generacije ali imipinem (10–12).

Potrjeno okužbo nekroze s CT/UZ-vodeno punkcijo zdravimo s tretjo generacijo cefalosporina in z metronidazolom pri gramnegativni klici in z vankomicinom pri grampozitivni klici do prejema antibiograma (1).

Kljub skrbnemu nadzoru stanja in zadostnemu zdravljenju se pri delu bolnikov vnetje ne umiri in bolniki potrebujejo vazoaktivno podporo ob hipotenziji, intubacijo in umetno ventilacijo ob dihalni stiski ali dializo ob ledvični insuficienci.

Biliarni akutni pankreatitis

Na biliarno etiologijo posumimo takrat, ko so zvišane vrednosti jetrnih encimov (predvsem ALT \geq trikrat od normale), UZ trebuha odkrije kamne v žolčniku in/ali razširjen skupni žolčevod. V njem lahko zanesljivo dokažemo kamne z endoskopsko ultrasonografijo (EUZ) (13–17). Preiskavo naredimo ob sprejemu pri tistih bolnikih, pri katerih biliarna etiologija ni zanesljiva.

Bolnikom s hudo potekajočim biliarnim pankreatitisom z zagozdenim kamnom v skupnem žolčevodu in/ali pridruženim akutnim holangitisom naredimo ERCP in papilotomijo čim prej oziroma najkasneje v 72 urah (18, 19).

Pri blago potekajočem biliarnem pankreatisu se zdravniki KOGE na strokovnih sestankih odločamo o EUZ, invazivni endoskopski diagnostiki in zdravljenju.

Bolnikom z akutnim biliarnim pankreatitisom, ki imajo kamne v žolčniku, predlagamo holecistek-

tomijo oziroma jih obravnavamo na internistično-kirurških sestankih.

Hiperlipemični akutni pankreatitis

Akutni pankreatitis zaradi hipertrigliceridemije lahko nastane, če je raven trigliceridov v serumu višja od 11 mmol na liter (20–23). Bolniki imajo lahko mlečen serum zaradi zvišanih vrednosti VLDL. Podporno zdravljenje bolnikov s hiperlipemičnim pankreatitisom je enako kot pri bolnikih s pankreatitisom drugačne etiologije. Za specifično zdravljenje s plazmaferezo se lahko odločimo pri bolnikih s hudo obliko akutnega pankreatitisa. Plazmaferezo nadaljujemo, dokler koncentracija trigliceridov v serumu ne pade pod 11 mmol na liter (20, 21, 23).

Pred odpustom bolnike pregleda internist v lipidni ambulanti kliničnega oddelka za žilne bolezni.

Literatura

1. Banks PA, Freeman ML. Practice guidelines in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 2006; 101: 2379–400.
2. Brown A, Orav J, Banks PA. Hemoconcentration is an early marker for organ failure and necrotizing pancreatitis. *Pancreas* 2000; 20: 367–72.
3. Banks PA. Practice guidelines in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 377–86.
4. Uhl W, Warshaw A, Imrie C, Bassi C, McKay CJ, Lankisch PG, et al. IAP guidelines for the surgical management of acute pancreatitis. *Pancreatology* 2002; 2 (6): 565–73.
5. Baltazar EJ. Acute pancreatitis: Assessment of severity with clinical and CT evaluation. *Radiology* 2002; 223: 603–13.
6. Koželj M. Smernice za obravnavo bolnikov z akutnim vnetjem trebušne slinavke. In: Pleskovič A, editor. Zbornik simpozija Kirurgija trebušne slinavke. Ljubljana. Ljubljana: Kirurška klinika, Klinični oddelek za abdominalno kirurgijo, 2002; 20–4.
7. Buter A, Imrie CW, Carter CR, et al. Dynamic nature of early organ dysfunction determines outcome in acute pancreatitis. *Br J Surg* 2002; 98: 289–302.
8. Johnson CD, Abu-Hilal M. Persistent organ failure during the first week as a marker of fatal outcome in acute pancreatitis. *Gut* 2004; 53: 1340–4.
9. Baron TH, Morgan DE. Acute necrotizing pancreatitis. *N Engl J Med* 1999; 18: 1411–7.
10. Pederzoli P, Bassi C, Vesentini S, Campedelli A. A randomized multicenter clinical trial of antibiotic prophylaxis of septic complications in acute necrotizing pancreatitis with imipenem. *Surg Gynecol Obstet* 1993; 176: 480–3.
11. Isenmann R, Runzi M, Kron M, Kahl S, Kraus D, Jung N, et al. Prophylactic antibiotic treatment in patients with predicted severe acute pancreatitis: a placebo-controlled, double-blind trial. *Gastroenterology* 2004; 126: 997–1004.
12. Sainio V, Kempainen E, Puolakkainen P et al. Early antibiotic treatment in acute necrotising pancreatitis. *Lancet* 1995; 346 (8976): 663–7.
13. Sugiyama M, Atomi Y. Acute biliary pancreatitis: The role of endoscopic ultrasonography and endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Surgery* 1998; 124: 14–21.
14. Prat F, Amouyal G. Prospective controlled study of endoscopic ultrasonography and endoscopic retrograde cholangiography in patients with suspected common-bile duct lithiasis. *Lancet* 1996; 347: 75–9.
15. Chak A, Hawes RH, Cooper GS. Prospective assessment of the utility of EUS in the evaluation of gallstone pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 1999; 49: 599–604.
16. Canto MI, Chak A, Stellato T. Endoscopic ultrasonography versus cholangiography for the diagnosis of choledocholithiasis. *Gastrointest Endosc* 1998; 47: 439–48.
17. Burtin P, Palazzo L, Canard JM. Diagnostic strategies for extrahepatic cholestasis of indefinite origin: Endoscopic ultrasonography or retrograde cholangiography? Results of prospective study. *Endoscopy* 1997; 29: 349–55.
18. Fan ST, Lai ECS, Mok FPT, Lo CM, Zheng SS, Wong J. Early treatment of acute biliary pancreatitis by endoscopic papillotomy. *N Engl J Med* 1993; 203: 228–32.
19. Neoptolemos JP, Carr-Locke D, London NMJ. Controlled trial of urgent ERCP and endoscopic sphincterotomy versus conservative treatment for acute pancreatitis due to gallstones. *Lancet* 1988; ii: 989–93.
20. Yeh JH, Chen JH, Chiu HC. Plasmapheresis for hyperlipidemic pancreatitis. *J Clin Apher* 2003; 18 (4): 181–5.
21. Kyriakidis AV, Karydakis P, Neofytou N, Pyrgioti M, Vasilakakis D, Digenis P, et al. Plasmapheresis in the management of acute severe hyperlipidemic pancreatitis: Report of 5 cases. *Pancreatology* 2005; 5 (2–3): 201–4.
22. Lechleitner M, Ladner E, Seyr M, Hoppichler F, Foger B, Hackl JM. Hypertriglyceridemia and acute pancreatitis. *Acta Med Austriaca* 1994; 21 (5): 125–8.
22. Ford P, Breheny F, Jenkins I. Plasmapheresis in the management of pancreatitis related to hypertriglyceridaemia. *Anaesth Intensive Care* 1998; 26 (5): 598.

PRILOGE

Ransonovi kazalci

Ransonova merila ob sprejemu:
starost nad 55 let
levkociti nad $16 \times 10^9/l$
krvni sladkor nad 10 mmol/l
AST več kot 2,0 $\mu\text{kat/l}$
LDH več kot 5,83 $\mu\text{kat/l}$
Ransonova merila po 48 urah:
padeč hematokrita za več kot 10 %
serumski Ca < 2 mmol/l
presežek baze > 4 mmol/l
primanjkljaj > 6 litrov tekočine
$p_{O_2} < 8 \text{ kPa}$

Računalniškotomografska ocena resnosti (CT-točke):

- A. normalna slika pankreasa0 točka
- B. fokalno ali difuzno zvečanje pankreasa ...1 točka
- C. spremembe v pankreasu s spremembo v peripankreatičnem tkivu2 točki
- D. tekočinska kolekcija na enem mestu 3 točke
- E. dve ali več kolekcij ob pankreasu in/ali plin v okolici pankreasa 4 točke

Ocena nekroze (točke nekroze):

- nekroze ni 0 točk
- < 33 % 2 točki
- 33–50 % 4 točke
- > 50 % 6 točk

Ocena po Balthazar-Ransonovi lestvici = CT-točke + točke nekroze

Lestvica Apache II

A. Točke	4	3	2	1	0	1	2	3	4
Centralna temperatura (° C)	> 41	39/40,9		38,5/38,9	36/38,4	34/33,9	32/31,9	30/31,9	< 30
Povprečni KT	> 160	130/159	110/129		70/109		50/69		< 50
Srčna frekvenca	> 180	140/179	110/139		70/109		55/69	40/54	< 40
Frekvenca dihanja	> 50	35/49		25/34	12/24	11/10	6/9		< 6
Oksigenacija $Fi_{O_2} > 0,5$ (A-a)	> 500								
		350–499	200–349		< 200				
$Fi_{O_2} < 0,5 : Pa_{O_2}$					> 70	61-70		55-60	< 55
Arterijski pH	> 7,7	7,6/7,69		7,5/7,59	7,33/7,49		7,25/7,32	7,15/7,24	< 7,15
HCO_3^- (če ni pH)	> 52	41/51,9		32/40,9	22/31,9		18/21,9	15/17,9	< 15
Na	> 180	161/179	156/160	151/155	130/150		120/129	110/119	< 110
K (mmol)	> 7,0	6/6,9		5,5/5,9	3,5/5,4	3/3,4	2,5/2,9		< 2,5
Kreatinin (2x če je ALI)	> 318	180/317	136/179		54/135				< 54
Hematokrit	> 60		50/59,9	46/49,9	30/45,9		20/29,9		< 20
Levkociti	> 40		20/39,9	15/19,9	3/14,9		1/2,9		< 1
Točke po Glasgowski lestvici					seštevek = 15 – točke po Glasgowski lestvici				

B. Starost (leta)	Točke
> 44	0
45–54	2
55–64	3
65–74	5
> 75	6

C. Zdravstveno stanje (5 točk oz. 2 točki pri stanjih po operacijah)
Srčno popuščanje NYHA razred IV
Jetrna ciroza Child C
Napredovala kronična obstruktivna pljučna bolezen
Dializirani bolnik
Imunoinfucienca

Seštevek Apache II = točke A + točke B + točke C

Atrezija požiralnika in traheozofagealna fistula

Esophageal atresia and tracheoesophageal fistula

Mateja Vintar Spreitzer¹, Vasilija Maček², Miha Sok³, Rok Orel⁴

¹ *Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana*

² *Služba za pulmologijo, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana*

³ *Klinični oddelek za torakalno kirurgijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana*

⁴ *Klinični oddelek za gastroenterologijo, hepatologijo in nutricionistiko, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana*

Prispelo 2. 8. 2009, sprejeto 15. 10. 2009; Gastroenterolog 2009; 1: 31–37

Ključne besede: atrezija požiralnika, traheozofagealna fistula, kolonoplastika, prikaz primera

Key words: esophageal atresia, tracheoesophageal fistula, colonoplasty, case report

Izvleček

Prirojena atrezija požiralnika s traheozofagealno fistulo ali brez nje se pojavlja pri približno enem na 3500 rojstev. Prikazujemo primer prirojene atrezije požiralnika z distalno traheozofagealno fistulo pri dečku, ki je zdaj star 14 let. Zaradi prevelike razdalje med obema koncema požiralnika je bil manjkajoči del nadomeščen z delom širokega črevesa. Prikazani so potek zdravljenja, težave zaradi pridruženih anomalij dihal in dolgoročni zapleti zaradi operacijskega zdravljenja s strani prebavil in dihal.

Abstract

Congenital esophageal atresia with or without tracheoesophageal fistula occurs approximately in 1 of 3500 births. A case of a now fourteen year old boy, born with congenital esophageal atresia and distal tracheoesophageal fistula, is presented. Because of the long gap esophageal atresia, esophagus was replaced by a colon interposition. The course of the disease, treatment procedures, respiratory tract anomalies and long term gastrointestinal and respiratory complications are presented.

UVOD

Atrezija požiralnika (AP) je prirojena anomalija, pri kateri manjka srednji del požiralnika, tako da proksimalni in distalni del nista v stiku. Pojavlja se v približno 1 primeru na 3500 rojstev (1) oz. v 0,4–3,6 primerov na 10.000 živorojenih otrok (2). Razmerje med moškim in ženskim spolom je 1,26 na strani moškega spola (2). Anomalija nastane do 34. dneva gestacijske starosti, etiologija pa je še precej neznan. Anomalijo povezujejo z izpostavljenostjo nekaterim kemikalijam, virusom, zunanjim fizikalnim vplivom, drogam in alkoholu, pomanjkanju vitaminov, žilni insuficienci, poznani pa so tudi nekateri genetski dejavniki (2).

AP se lahko pojavlja sama ali pa je povezana z anomalijami enega ali več drugih organov, ki se intrauterino razvijajo v istem času kot požiralnik in sapnik. Pri 50–70 % otrok z AP je mogoče najti še anomalijo kakega drugega organa. AP se lahko pojavi v sklopu sindroma VACTERL, kjer so ji pridružene anomalije vretenc in sečil, atrezija anusa, srčne napake in anomalije okončin, predvsem podlahtnice (2, 3).

V več kot 75 % primerov AP spremlja traheozofagealna fistula (TEF), ki je nenormalna povezava med požiralnikom in sapnikom. Najpogosteje fistula povezuje distalni del požiralnika in sapnik tik nad karino. Proksimalni del požiralnika se slepo konča v višini drugega do četrtega prsnega vretenca in ima hipertrofirano mišično steno, distalni del požiralnika pa je atretičen z majhnim premerom in tanko mišično steno (2).

Anatomska klasifikacija tipa anomalije, ki je najpogosteje citirana, je klasifikacija po Grossu (4):

- Tip A – AP brez fistule (10 %)
- Tip B – AP s proksimalno TEF (< 1 %)
- Tip C – AP z distalno TEF (85 %)
- Tip D – AP s proksimalno in distalno TEF (< 1 %)
- Tip E – TEF brez AP ali t.i. H-tip fistula (4 %)
- Tip F – prirojena stenoza požiralnika (< 1 %)

Potek diagnostike in zdravljenja AP s TEF ter možnih zapletov operacijskega zdravljenja prikazujemo s kliničnim primerom.

KLINIČNI PRIMER

V dečkovi družinski anamnezi ni posebnosti. Sedaj štirinajstletni fant je bil rojen po četrti nosečnosti 28-letne matere. Mati je v šestem mesecu nosečnosti prebolela neopredeljeno virozo. Med nosečnostjo sta bila ugotovljena oligohidramnion in asimetrični zastoj rasti. V 36. tednu gestacije je bil po spontanem razpoku mehurja porod induciran, ker ni bilo popadkov. Kljub medenični vstavi je porod potekal brez posebnosti. Dečkove obrojstne mere so bile: teža 2280 g, dolžina 48 cm, obseg glave 32,5 cm, ocena po Apgarjevi 9/9. Po rojstvu je imel usta polna slin, slišati je bilo posamezne poke nad pljuči, ki so po aspiraciji izginili, bil je hipotoničen. Sondiranje požiralnika ni uspelo, po peroralni aplikaciji 10-odstotne glukoze se je tekočina cedila iz ust. Napravljen je bil rentgenogram prsnega koša ob uvajanju nazogastrične sonde v požiralnik: vidno je bilo uvihanje sonde navzgor na mestu, kjer se je atretični požiralnik slepo končal S tem je bila diagnoza potrjena. Drugih anomalij niso odkrili.

Dečka so drugi dan po rojstvu premestili na Klinični oddelek za otroško kirurgijo in intenzivno terapijo, kjer so ga še istega dne operirali.

TEF med distalnim delom požiralnika in trahejo je bila prekinjena in traheja zašita. Zaradi prevelike razdalje med obema koncema požiralnika, ki je znašala 4 cm, primarna anastomoza med obema koncema požiralnika (ezofagoezofagoanastomoza) ni bila mogoča. Zato je bila napravljena cervikalna ezofagostoma in hranilna gastrostoma. Že drugi dan po operaciji je bilo uvedeno hranjenje po gastrostomi, istočasno pa je deček ob vsakem obroku za pridobitev okusa prejemal nekaj mililitrov mleka skozi usta, ki je nato iztekalo skozi cervikostomo.

Po operaciji je nastala atelektaza desnega spodnjega pljučnega režnja, ki pa se je nato sam razpel. Poleg tega je imel deček prehodno krče; po antikonvulzivni terapiji so za vedno izginili. Verjetno zaradi septičnega stanja je nastala tudi prehodna ledvična odpoved, ki je po antibiotičnem zdravljenju in podporni terapiji izzvenela. Zaradi hiperbilirubinemije je 7 dni potreboval intermitentno fototerapijo.

V prvem letu življenja je deček preboleval številne okužbe dihal, nad pljuči so bili ves čas difuzno slišni grobi poki. Po hranjenju in ob kašlju je imel večkrat epizode pomodrevanja.

Kardiolog je ugotovil mezokardijo oz. blago dekstopozicijo srca, anteverzijo oz. blago dekstroverzijo srčne konice in normalen odnos srčnih votlin. Izključil je srčni vzrok pomodrevanja. Postavljen je bil sum na kronično aspiracijo slin. Rentgenski kontrastni prikaz požiranja in želodca skozi gastrostomo nista pokazala morebitnih dotlej nezaznanih TEF. Znakov aspiracije ni bilo, praznjenje želodca je bilo ustrezno.

Deček se je psihomotorično normalno razvijal, le sedeti je začel kasneje, verjetno zaradi gastrostome. Shodil je s trinajstimi meseci, govoril je ob letu.

V starosti dveh let so ga znova operirali, da bi mu napravili rekonstrukcijo požiralnika. Poseg je bil večkrat preložen zaradi številnih okužb dihal. Napravljena je bila retrosternalna koloplastika. Transverzalni kolon in leva stran črevesja sta bila izoperistaltično potegnjena za želodcem pod prsnico v sprednjem mediastinumu na vrat. Anastomoza kolona z želodcem je bila napravljena na zadnji steni, v predelu želodčnega korpusa. Po operaciji ni bilo večjih zapletov, deček je tudi manj kašljal in hropel, ni se mu zaletavalo.

Tudi kasneje nikoli ni imel disfagičnih težavah, starši niso opazili, da bi imel težave pri hranjenju. Prav tako ni imel epizod bruhanja ali driske. Njegova telesna teža je bila le pri treh letih

starosti na 5. percentili za starost, nato vseskozi pod njo. Po telesni višini je bil vseskozi na 3. percentili. Zaradi distrofije in nizke rasti je bil voden pri endokrinologu, dietetik pa je v prehrano uvedel hiperkalorične dodatke.

Kronična pljučna bolezen

Deček je ves čas po malem produktivno kašljal in hropel, ob okužbah dihal pa je bil na meji dihalne nezadostnosti. V starosti treh let je bil zaradi suma na sočasno kronično pljučno bolezen in suma na kronično aspiracijo slin in hrane prvič hospitaliziran na Pulmološkem oddelku Pediatrične klinike. Napravljenih je bilo več preiskav: dvakrat bronhoskopija, ventilacijsko perfuzijski scintigram in bronhografija desnega pljučnega krila. S preiskavami je bila odkrita stenoza intermediarnega bronha in bronha za desni zgornji pljučni reženj, traheobronhomalacija levo in hipoplazija desnih pljuč.

Med 3. in 8. letom starosti so mu petkrat poskusili napraviti bronhoskopsko balonsko dilatacijo stenoze obeh zoženih bronhov za desni zgornji in srednji pljučni reženj, ki pa ni uspela. Trikrat se je po posegu razvila atelektaza desno, ki se je kasneje razpela. Po dveh poskusih balonske dilatacije je bil deček prehodno v hudi dihalni stiski.

V starosti 5 let je posnetek srčnodihalnih vzorcev (CMCRF) pokazal občasne padce nasičenosti hemoglobina s kisikom po 15 sekund do 86 %. Spirometrično izmerjeni volumni so bili nizki: vitalna kapaciteta (VC) 40 %, forsirani ekspiratorni volumen v prvi sekundi (FEV₁) 37 %, Tiffenaujev indeks (TI) 86 %.

V starosti 9 let so bile že izražene bronhiektazije desno, opazna je že bila mejna kronična respiracijska insuficienca v mirovanju. Nasičenost hemoglobina s kisikom v mirovanju je bila 92–94-odstotna, med ergospirometrijo pa je pri najmanjši obremenitvi padla na 87–89 %. Pri zadnji stopnji obremenitve je nasičenost hemoglobina s kisikom padla na manj kot 80 %.

V starosti 10 let je prebolel desnostransko pljučnico, v starosti 11 let pa obojestransko pljučnico. Obakrat je nekaj dni potreboval dodatek kisika v vdihanem zraku, stanje pa se je po antibiotični terapiji in intenzivni fizioterapiji prsnega koša relativno hitro izboljšalo.

V starosti 13 let mu je med ergospirometrijo že pri najmanjši obremenitvi (nekaj počepov) nasičenost hemoglobina s kisikom padla na 87–89 %, spirometrične vrednosti pa so bile še manjše: VC 26–33 %, FEV₁ 21–27 %, TI 61–75 %.

Računalniška tomografija prsnega koša je pokazala kolon (neopožiralnik), poln tekoče vsebine, bronhiektazije desno, zožene večje bronhe desno in njihove lumne, impaktirane z mukusom, ter hipoplazijo desnih pljuč. Srce je bilo pomaknjeno v desno. Prvič je bila dokazana tudi prizadetost pljuč na levi strani: stene bronhov so bile zadebeljene, vidna je bila mozaična perfuzija zaradi prizadetosti dihalnih poti.

Dolgoročni zapleti zaradi kirurškega zdravljenja

V starosti 13 let je bila na gastroenterološkem oddelku Pediatrične klinike napravljena gastroskopija, ki je pokazala zvijugan neopožiralnik (kolon) in velike divertikle, v katerih je zastajala hrana (slika 1). Hrana je bila v divertiklah še 16 ur po zadnjem obroku. Na mestu anastomoze (neokardiji) je bilo vidno vnetje in ulkus.

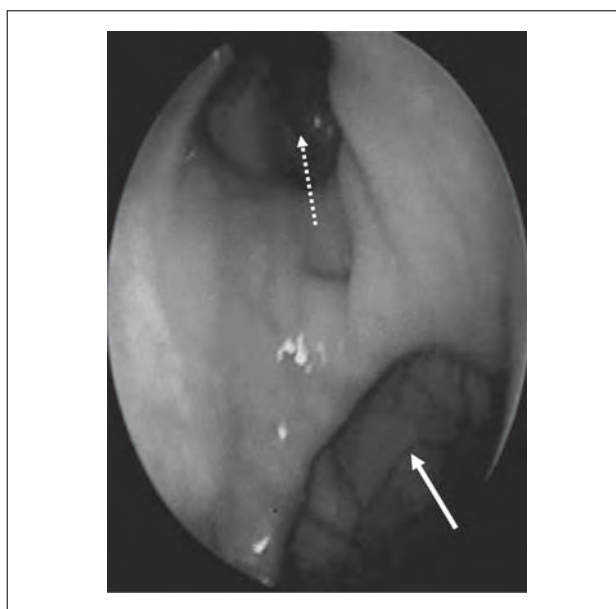
Po mnenju gastroenterologa so pri dečku številne možnosti aspiracije, krvavitve iz vnete in ulcerirane sluznice pa bi lahko bile vzrok za ugotovljeno anemijo. Uvedena je bila terapija z inhibitorjem protonske črpalke, po kateri se je stanje popravilo.

Rentgensko slikanje požiralnika s tekočim kontrastnim sredstvom je pokazalo širok neopožiralnik (kolon), ki je bil sicer prehod. Kontrast je zastajal v havstrumih, ko je pacient stal, leže pa se je požiralnik bolje praznil. Prehod v

želodec je bil normalno širok, tudi prehod iz želodca v dvanajstnik ni zaviral prehajanja vsebine. Med preiskavo ni bilo aspiracije.

Scintigrafija zgornjih prebavil je prav tako pokazala zmerno zastajanje hrane v spodnjem delu požiralnika in njegovo upočasnjeno praznjenje. Znakov aspiracije vsebine požiralnika ni bilo opaziti. Praznjenje želodca je bilo upočasnjeno.

Napravljeni sta bili tudi 24-urna pH-metrija in impedanca za natančnejšo opredelitev pogostosti refluksnih epizod. Med pH-metrijo je bil pH manjši od 4 17,1 % časa, DeMeestrov indeks je bil 44,38. Impedanca je pokazala 6 refluksnih epizod, od tega 3 do najvišjega kanala v vratu. Gastroenterolog je menil, da je navzoč pomemben kisli refluks v neopožiralnik, tekočinski refluks pa je bilo zaradi turbulentnih pretokov v neravnem neopožiralniku in zastajanju tekočine v divertiklah težko opredeliti z intraluminalno impedančno metodo.



Slika 1. Endoskopski prikaz zvijuganega neopožiralnika po kolonoplastiki pri predstavljenem bolniku. Vidna je havstracija (polna puščica) in pravi lumen levo zgoraj (črtkana puščica)

Figure 1. Endoscopic appearance of redundant neoesophagus after colonoplasty of the presented patient. The haustration is seen in the right lower corner (full arrow) and the true lumen in the left upper corner (interrupted arrow)

Trenutno stanje

Deček je telesno slabo zmogljiv, pogosto mokro kašlja, hrope in občasno težko diha. Ima slab apetit, nima pa težav s požiranjem, ne bruha in normalno iztreblja. Je anemičen, distrofičen in nizke rasti. Za zdravljenje prejema le inhibitor protonske črpalke; nima dispeptičnih težav.

Deček in njegovi starši za zdaj zavračajo predlog, da bi z operacijo poskusili popraviti neopožiralnik.

RAZPRAVLJANJE

Otroci z AP se pogosto rodijo prezgodaj in z majhno telesno težo. Vzrok za to je polihidramnion, ki je v 95 % primerov prisoten že v nosečnosti, ker plod ne more požirati in absorbirati amnijske tekočine. Če je AP spremlja še TEF, se polihidramnion pojavlja pri približno tretjini primerov (5). Po rojstvu ima otrok obilo slin v ustih in se ne more hraniti, kar navadno takoj zbudi sum na AP. Novorojenček slino in hrano ponavadi aspirira, zato ob poskusu hranjenja kašlja, postane cianotičen in se duši. Pogosto so kmalu po rojstvu nad pljuči slišni grobi poki. Zatekanje kisle vsebine želodca skozi fistulo v pljuča lahko povzroči pnevmonitis in atelektaze, prehod zraka skozi fistulo v želodec pa distenzijo želodca in črevesja z nevarnostjo perforacije (5). Poskus sondiranja požiralnika, ki pod rentgenskim nadzorom pokaže uvihanje sonde navzgor, je diagnostičen. Če ima poleg tega otrok še TEF, je na rentgenogramu pogosto viden tudi zrak v distendiranem želodcu in črevesju (2).

Pri otrocih s prirojeno AP in pridruženo TEF ali brez nje gre za kirurško nujno stanje. Po rojstvu je treba prekiniti morebitno povezavo med dihali in prebavili ter kirurško vzpostaviti komunikacijo med obema koncema požiralnika. Prvo poročilo o uspešni popravi AP s TEF sega v pozna trideseta leta prejšnjega stoletja (6). V zadnjih desetletjih se je prognoza otrok, rojenih s to anomalijo, z napredkom kirurških tehnik bistveno izboljšala. Glede na rezultate mnogih študij je otrokov lasten

požiralnik dolgoročno najboljša izbira za rekonstrukcijo. Preživetje v primeru primarne anastomoze med obema koncema požiralnika je blizu 100-odstotno (7). Motiliteta požiralnika in želodca je po nekaterih zapisih motena že ob rojstvu, torej pred operacijo, dodatno pa se lahko poslabša še po operacijskem zdravljenju (6). Po primarni rekonstrukciji se pogosto pojavi gastroezofagealni refluks, posledično pa aspiracije, ezofagitis, strikture in disfagija (8).

Ko je razdalja med obema koncema požiralnika večja od 2 centimetrov ali od višine dveh vretenc (9) – kot je bila v primeru predstavljenega dečka – je treba manjkajoči del požiralnika nadomestiti. Lahko se uporabi želodec, ki se potegne navzgor nad prepono in spoji s proksimalnim delom požiralnika (transpozicija želodca), ali pa se za premostitev mobilizira del kolona na žilnem peclju. Slednje so opravili v našem primeru. Opisane so tudi rekonstrukcije z delom jejunuma, vendar so redke, ker jih spremlja veliko zapletov, ki so posledica slabše prekrvitve tega dela črevesja. Tovrstni poseg je praviloma – in tudi v našem primeru – odložen za več mesecev (10).

Ena najpogosteje uporabljenih tehnik za nadomestitev požiralnika v otroštvu je koloplastika, ki ima zaradi manjšega števila pooperacijskih zapletov prednost pred transpozicijo želodca (11).

Možni zgodnji kirurški zapleti po koloplastiki so lahko nekroza presadka, puščanje na mestu anastomoze ali striktura na njej, ponovno se lahko pojavi fistula (2, 9). V naše primeru tovrstnih zapletov ni bilo.

Slabosti kolona v vlogi nadomestka požiralnika so, da ima tanko steno, šibko peristaltiko, sluznica pa je občutljiva na kislino. Lahko se razvijejo polipi ali vilozni adenomi (2). Najpogostejši dolgoročni zaplet koloplastike je dilatacija in zvijuganje kolona, kar otežuje prehod hrane in povzroča slabšo prehranljivost, počasno pridobivanje telesne teže, s tem pa je povezana tudi slabokrvnost. Večja

je možnost aspiracij in posledično okužb dihal. Prav dilatacija in zvijuganje kolona je najpogostejši vzrok za ponovni kirurški poseg pri teh bolnikih (11, 12).

Dolgoročni zapleti po koloplastiki so poleg omenjenih tudi gastroezofagealni refluks, ki se pojavlja v 22–70 % (13, 14), nad anastomozo kolona z želodcem pa lahko – tako tudi v našem primeru – nastanejo ulceracije (2, 11). Opisana je tudi razlika med subjektivnim občutkom refluksa in dokumentiranim gastroezofagealnim refluksom (15); tudi naš bolnik zaradi refluksa nima subjektivnih težav.

Drugi zapleti so lahko še stenoza anastomoz, strikture in deformacija kolona (11).

S kliničnim primerom smo želeli prikazati tudi pridružene anomalije dihal, kot so traheobronhomalacija, stenoza traheje in bronhov in anomalije bronhov, ki so bile pri našem bolniku z bronhografijo odkrite že kmalu po rekonstrukcijski operaciji. Tovrstne anomalije pri bolnikih z AP in TEF so bile že opisane (16). Moteno mukociliarno čiščenje ob sočasni večji možnosti aspiracije veča ogroženost s ponavljajočimi se okužbami dihal in postopnim razvojem dihalne nezadostnosti.

Da je bil ob okužbah dihal naš bolnik že v prvih letih življenja večkrat na meji dihalne nezadostnosti, lahko pomeni, da je bil večji del desnih pljuč že od rojstva nefunkcionalen; ob okužbah so se pljuča na levi strani še dodatno okvarila, tako da je nastala kronična dihalna nezadostnost. Desne strani pljuč kljub številnim bronhoskopskim posegom ni bilo mogoče rekrutirati za dihanje, saj se je stenoza ponavljala, večkrat pa so kot posledica poskusa bronhoskopske dilatacije nastale tudi atelektaze. Dečkova pljučna rezerva je zaradi okvare tako desnih kot levih pljuč sedaj zmanjšana na minimum, saj že majhen fizični napor, kot je nekaj počepov, sproži močan padec nasičenosti hemoglobina s kisikom. Kronična dihalna nezadostnost prispeva k slabšemu uspevanju otroka. Vzrok za kronične

aspiracije je zelo verjetno širok in aperistaltičen kolon retrosternalno, vendar jih kljub številnim preiskavam doslej nismo objektivizirali.

ZAKLJUČEK

AP s TEF ali brez nje je prirojena anomalija, ki jo lahko zdravimo na več učinkovitih načinov. Kirurška intervencija kmalu po rojstvu večini bolnikov omogoči kvalitetno življenje, zapleti kirurškega zdravljenja ter pridružene anomalije drugih organskih sistemov pa jim lahko povzročajo dolgoročne težave.

Literatura

1. Shaw-Smith C. Oesophageal atresia, tracheo-oesophageal fistula, and the VACTERL association: Review of genetics and epidemiology. *J Med Genet* 2006; 43 (7): 545–54.
2. Kronemer KA, Snyder A. Esophageal atresia/tracheoesophageal fistula. Last updated April 9, 2008. <http://www.emedicine.com/radio/topic704.htm>
3. Genevieve D, de Pontual L, Amiel J, Sarnacki S, Lyonnet S. An overview of isolated and syndromic oesophageal atresia. *Clin Genet* 2007; 71 (5): 392–9.
4. Gross E. Atresia of the esophagus. In: Gross E. The surgery of infancy and childhood. Philadelphia, PA: Saunders, 1953: 90–1.
5. Blair G, Konkon DE. Esophageal Atresia With or without tracheoesophageal fistula. Last updated April 30, 2008. <http://www.emedicine.com/ped/topic2950.htm>
6. Romeo G, Zuccarello B, Proietto F, Romeo C. Disorders of esophageal motor activity in atresia of the esophagus. *J Pediatr Surg* 1987; 22 (2): 120–4.
7. Bagolan P, Iacobelli BD, De Angelis P, di Abriola GF, Laviani R, Trucchi A, et al. Long gap esophageal atresia and esophageal replacement: Moving toward a separation? *J Pediatr Surg* 2004; 39 (7): 1084–90.
8. Orenstein S, Peters J, Khan S, Youssef N, Hussain SZ. Congenital anomalies: Esophageal atresia and tracheoesophageal fistula. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jensen HB, Stanton BF. *Nelson textbook of pediatrics*. 18th ed. Philadelphia, PA: Saunders, 2007: 1543–4.
9. Tannuri U, Maksoud-Filho JG, Tannuri AC, Andrade W, Maksoud JG. Which is better for esophageal substitution in children, esophagocoloplasty or gastric transposition? A 27-year experience of a single center. *J Pediatr Surg* 2007; 42 (3): 500–4.
10. Spitz L, Ruangtrakool R. Esophageal substitution. *Semin Pediatr Surg* 1998; 7 (2): 130–3.
11. Ahmad SA, Sylvester KG, Hebra A, Davidoff AM, McClane S, Stafford PW, et al. Esophageal replacement using the colon: Is it a good choice? *J Pediatr Surg* 1996; 31 (8): 1026–30.

12. Shokrollahi K, Barham P, Blazeby JM, Alderson D. Surgical revision of dysfunctional colonic interposition after esophagoplasty. *Ann Thorac Surg* 2002; 74 (5): 1708–11.
13. Somppi E, Tammela O, Ruuska T, Rahnasto J, Laitinen J, Turjanmaa V, et al. Outcome of patients operated on for esophageal atresia: 30 years' experience. *J Pediatr Surg* 1998; 33 (9): 1341–6.
14. Tovar JA, Diez Pardo JA, Murcia J, Prieto G, Molina M, Polanco I. Ambulatory 24-hour manometric and pH-metric evidence of permanent impairment of clearance capacity in patients with esophageal atresia. *J Pediatr Surg* 1995; 30 (8): 1224–31.
15. Jolley SG, Johnson DC, Roberts CC, Herbst JJ, Matlak ME, McCombs A, et al. Patterns of gastroesophageal reflux in children following repair of esophageal atresia and distal tracheoesophageal fistula. *J Pediatr Surg* 1980; 15 (6): 857–62.
16. Usui N, Kamata S, Ishikawa S, Sawai T, Okuyama H, Imura K, et al. Anomalies of the tracheobronchial tree in patients with esophageal atresia. *J Pediatr Surg* 1996; 31 (2): 258–62.

Cistične spremembe trebušne slinavke

Cystic lesions of the pancreas

Milan Stefanovič¹

Diagnostični center Bled, Bled

Prispelo 19. 4. 2008, sprejeto 10. 12. 2008; *Gastroenterolog* 2009; 1: 38–47

Ključne besede: cistična neoplazma, endoskopija, ERCP, psevdocista, ultrasonografija, zdravljenje

Key words: endoscopy, ERCP, neoplastic pancreatic cyst, pancreatic pseudocyst, ultrasonography

Izvleček

Izmed cističnih sprememb trebušne slinavke so psevdociste najpogostejše in tudi najpogosteje povzročajo simptome. Prave ciste so najpogosteje intraduktalne papilarne mucinozne in mucinozno cistične neoplazme, ki so večinoma asimptomatske. Psevdociste običajno odstranimo endoskopsko, redkeje kirurško ali s perkutano drenažo. Stanje bolnika z asimptomatsko benigno cisto lahko samo spremljamo, bolnika s pankreatično cisto, ki je lahko malignom, zdravimo kirurško. Če pričakujemo, da se lahko benigna cista spremeni v maligno, bolnikovo stanje spremljamo ali pa ga operiramo, seveda po oceni razmerja tveganja in koristi, ki ju prinaša kirurški poseg.

Abstract

Pseudocysts are the most prevalent pancreatic cysts and are also most likely symptomatic. Most prevalent and predominantly asymptomatic true pancreatic cysts are intraductal papillary mucinous neoplasms and mucinous cystic neoplasms. Symptomatic cystic lesions are usually treated. In case of inflammatory pseudocysts, the endoscopic therapy should be considered before surgical or percutaneous drainage. Asymptomatic pancreatic cyst that is strongly suspected to be benign, without malignant potential, may be managed expectantly. The cyst that is suspected to be malignant must be managed surgically. The patient with a benign pancreatic cyst, which is strongly suspected to have malignant potential, may be managed expectantly or surgically, based on the balance between the risk of malignancy and the benefit of pancreatic resection.

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

UVOD

Cistične spremembe trebušne slinavke so relativno pogosta naključna najdba ob slikovnih preiskavah z moderno tehniko. Ponavadi jih odkrijemo pri diagnostični obdelavi bolnikov z bolečino v trebuhu, s pankreatitisom, z zlatenico, pogosto pa tudi pri povsem asimptomatskih ljudeh. Samo na osnovi slikovnega prikaza je težko razlikovati psevdociste in preproste ciste od cističnih benignih in malignih neoplazem.

Prevalenca

Prevalenca cističnih sprememb trebušne slinavke narašča s starostjo. Na Japonskem je po obdukcijah podatkih 24,3-odstotna. V ZDA jo ocenjujejo na skoraj 20 %, in sicer na osnovi magnetnoresonančnih preiskav (MRI) pri bolnikih s sumljivo novotvorbo (1). Večina cističnih sprememb v trebušni slinavki so psevdociste in so posledica vnetnega dogajanja pri akutnem ali kroničnem pankreatitisu ali pa po poškodbi trebušne slinavke (75 %) (2). Manj kot 10 % cističnih sprememb so cistične neoplazme, ki so navadno serozni cistadenomi (32–39 %), mucinozne cistične neoplazme (10–45 %) in intraduktalne papilarne mucinozne neoplazme (IPMN) (21–33 %) (1, 2).

Patogeneza

Psevdociste trebušne slinavke nastanejo ob akutnem pankreatitisu, ko začno pankreatični sokovi iztekati iz vnetnega področja ali prekinjenega pankreatičnega voda v prostor v neposredni bližini trebušne slinavke. Prekinitev voda je posledica nekroze. Najpogostejše mesto nabiranja pankreatičnih sokov je pečica (mali omentum), ki ga spredaj omejuje želodec, spodaj transversalni mezokolon, s strani vranica, z leve strani vrančni zavoj debelega črevesa in z desne strani dvanajstnik. Kot odziv na vnetno dogajanje nastane cistična stena, ki sestoji iz granulacijskega tkiva in krvnih žil in se čez čas organizira z vezivnim tkivom in fibrozo. Psevdocista je napolnjena s pankreatičnimi encimi in nekrotičnimi

ostanki. Nekoliko drugačen je nastanek psevdociste pri kroničnem pankreatitisu, ko se zapre veja pankreatičnega voda, kar najprej povzroči prestenotično razširitev voda in nato nastanek retencijske ciste brez epitelijskega, ki bi jo omejeval navzven (3).

Nastanek cističnih neoplazem je manj jasn. Serozni cistadenom je zelo verjetno povezan z mutacijo gena Von Hippel Lindau (VHL), kar se kaže s hamartomsko proliferacijo centroacinarnih celic. Mutacije K-ras najdemo samo pri mucinoznih cističnih spremembah, ne pa pri seroznih mikrocističnih adenomih. Mucinozne cistične neoplazme pogosto vsebujejo mutacije onkogene K-ras in supresorskega gena p53, obenem pa pogostost teh mutacij narašča s stopnjo displazije neoplazme. Mutacije gena p16 so ugotovili z naraščanjem displazije pri IPMN, mutacije p53 pa so našli le pri invazivnih karcinomih trebušne slinavke (1, 4).

Patologija

Večina (90 %) psevdocist je solitarnih. Multiple psevdociste pogosteje nastanejo pri akutnem alkoholnem pankreatitisu. Premer psevdocist znaša 2–30 cm, prostornina pa 30–6000 ml. Ena tretjina jih je v področju glave, dve tretjini pa v področju trupa in repa trebušne slinavke. Debela stena iz granulacijskega tkiva loči psevdocisto od okolice. Vsebina iz cist je lahko vodena in bistra ali ksantokromna, rjava, zaradi krvi in nekrotičnih ostankov. Raven amilaze, lipaze in tripsina je ponavadi zelo zvišana in le izjemoma je vrednost amilaze nižja, kot je v serumu, predvsem takrat ko je psevdocista že starejša (3).

Serozni cistadenomi so benigni, solitarni cistični tumorji, ki nastanejo iz centroacinarnih celic. Tekočina v seroznih cistadenomih ni viskozna, je pa lahko krvavkasta zaradi močne prekrvljenosti stene.

Mikrocistični serozni cistadenomi so sestavljeni iz številnih majhnih cist, ki so na prerezu videti kot satje. Najbolj značilna najdba je centralna brazgotina s fibrozo ali kalcinacijo.

Makrocistični cistadenomi so sestavljeni iz manjšega števila cist, katerih premer je zelo različen – lahko zelo majhen ali zelo velik. Mogoče jih je zamenjati z mucinoznimi spremembami, ki pa so sestavljene iz solitarne cistične votline različne velikosti. Mucinozne cistične neoplazme so obdane s cilindričnim epitelijem, ki proizvaja sluz. Glede na displazijo tega epitelija so te ciste lahko benigne, premaligne ali maligne. Poleg značilne stene je značilnost mucinoznih cističnih neoplazem še posebna ovarialna stroma, ki vsebuje receptorje za estrogen in progesteron. Vsebina teh cist je večinoma viskozna in na pogled bistra.

IPMN so podobne mucinoznim cističnim spremembam, le da so povezane s pankreatičnim vodom. Kot serozni cistadenomi tudi IPMN izločajo mucin, vendar so te ciste obdane s papilarnim epitelijem, s katerim je obdan tudi pankreatični vod. Papilarna neoplazma povzroči razširitev pankreatičnega voda. Nastali mucin se izloči skozi Vaterjevo papilo v dvanajstnik. Stopnja ugotovljene displazije epitelija je lahko blaga, srednja in huda, lahko pa gre že za zgodnji karcinom. Solidni malignomi, ki nastanejo iz IPMN, so v primerjavi z drugimi malignomi pankreasa, ki izrastejo iz pankreatičnega voda, na videz bolj papilarni.

Cistične endokrine neoplazme nastanejo iz neuroendokrinega tkiva. Ne gre za značilne ciste, zato ker nastanejo s centralno kolikvacijo (utekočinjenjem) nekrotičnega tkiva. Vsebujejo celice z neuroendokrinimi lastnostmi, zelo redko metastazirajo in je zato prognoza teh sprememb zelo dobra (1, 2, 4, tabela 1).

Klinična slika

Veliko bolnikov s pankreatičnimi cističnimi spremembami nima kliničnih znakov in simptomov. Spremembe odkrijemo zgolj slučajno, najpogosteje pri transabdominalni ultrasonografiji (UZ). Če je sprememba simptomatska, se kaže s ponavljajočimi se vnetji trebušne slinavke, kronično bolečino v trebuhu in zlatenico. Simptomi se ponavadi

potencirajo z zaužitjem hrane; ne redko je zraven sitofobija in posledično hujšanje. Po klinični sliki ne moremo razlikovati psevdociste in prave cistične spremembe trebušne slinavke in s tem tudi ne določiti maligni potencial spremembe.

Slikovna diagnostika

Transabdominalni UZ lahko prispeva k opredelitvi spremembe trebušne slinavke, s tem da razlikuje solidno od cistične spremembe, je pa zaradi zraka v prebavilih kompleksna ocena in natančnejša opredelitev prizadete trebušne slinavke težavna in nezanesljiva.

Računalniškotomografska (CT) preiskava je zelo natančna pri odkrivanju vseh vrst cističnih sprememb trebušne slinavke. S CT lahko opredelimo naravo ugotovljene spremembe, saj natančno pokaže kalcinacije, pregrade (septume), nodularnost cistične stene in spremembe, ki nakazujejo vnetje. CT s kontrastnim sredstvom je tudi diagnostična preiskava izbire pri cističnih spremembah trebušne slinavke. Če s to preiskavo ni videti sprememb, je malo verjetno, da gre za kakršno koli klinično pomembno novotvorbo. Ko s CT potrdimo spremembo, kot so klasični mikrocitni serozni cistadenom, maligna cistična sprememba ali pankreatitis s spremljajočo tekočinsko spremembo, ni potrebe po dodatni diagnostiki in CT zadošča.

Endoskopska ultrasonografija (EUZ) je odlična diagnostična metoda za oceno cističnih sprememb trebušne slinavke. Velika prednost EUZ je, da je z njo mogoče ugotoviti majhne cistične spremembe in da omogoča istočasno punktiranje, ki je zelo varno in zanesljivo; odvzeti punktati se da v citološko in biokemično analizo.

Endoskopska retrogradna holangiopankreatografija (ERCP) omogoča makroskopsko oceno papile, pankreatografija in pankreatoskopija pa lahko pomembno prispevata k oceni cističnih neoplazem trebušne slinavke. Če drugih znakov za kronični pankreatitis ni, lahko na osnovi pankreatografije

Tabela 1. Značilnosti cističnih sprememb trebušne slinavke (1, 4, 5)
 Table 1. Characteristics of cystic lesions of the pancreas (1, 4, 5)

	Pseudociste	IPMN	Mucinozni cistadenom	Serozni cistadenomi	Cistične endokrine novotvorbe	Solidna psevdopapilarna neoplazma	Adenokarcinom pankreatičnega voda s cistično degeneracijo
Demografski podatki (spol/ starost)	M > Ž 4.-6. desetletje	M = Ž 6.-7. desetletje	M < < Ž 5.-7. desetletje	M < Ž 7. desetletje	M = Ž 5.-6. desetletje	M < Ž 2.-3. desetletje	M ≥ Ž 6.-7. desetletje
Klinične značilnosti	v anamnezi pankreatitis	v anamnezi pankreatitis, trebušne bolečine	ponavadi je slučajna najdba, vendar pa lahko povzročajo trebušno bolečino in tipno rezistenco, če je dovolj velik	ponavadi so slučajna najdba, vendar pa lahko povzročajo trebušno bolečino in – če so dovolj velike – tipno rezistenco	lahko povzročajo simptomatiko solidne pankreatične endokrine neoplazme	ponavadi so slučajna najdba; redko povzročajo dispeptične težave	tiha zlatenica, trebušna ali hrbtina bolečina ali redko pankreatitis
Morfologija/EUZ videz	hipoehogena, debela stena; redko so septirane; regionalne bezgavke so lahko zvečane ali vnete	razširjen glavni pankreatični vod ali stranske veje; lahko je videti kot septirana cista; lahko vsebuje solidno vsebino	makrocističen, večših septiran; obrobne kalcinacije, solidne komponente in regionalno zvečane bezgavke, če gre za maligno spremembo	mikrocistične z videzom sajta; redko imajo makrocistične komponente; centralne kalcinacije	unilokularna cista; zajema pretežni del novotvorbe	solidna in cistična sestava	večinoma solidna tvorba s cističnimi spremembami
Značilnosti tekoče vsebine	motna, rjava	bistra, viskozna ali vlecljiva	bistra, viskozna ali vlecljiva	tekoča, bistra do krvavkasta	bistra	krvava + nekrotični ostanki	krvava ± usedlina (debris)
Tumorski markerji in biokemični izvid cistične vsebine	amilaza ↑↑ lipaza ↑↑↑	amilaza ↑↑↑ lipaza ↑↑↑ CEA ↑↑↑ CA 72-4 ↑↑↑ CA 19-9 ↑↑ CA 125 ↓ CA 15-3 ↓	Amilaza ↓ Lipaza ↓ CEA ↑↑↑ CA 72-4 ↑↑↑ CA 19-9 ↑↑ CA 125 ↑↑ CA 15-3 ↑↑↑	amilaza ↓ lipaza ↓ CEA ↓ CA 72-4 ↓ CA 19-9 ↑↑ CA 125 ↓ CA 15-3 ↓	amilaza ↓ lipaza ↓ CEA nz CA 72-4 nz CA 19-9 nz CA 125 nz CA 15-3 nz	amilaza ↓ lipaza ↓ CEA ↓ CA 72-4 nz CA 19-9 nz CA 125 nz CA 15-3 nz	amilaza nz Lipaza nz CEA nz CA 72-4 nz CA 19-9 nz CA 125 nz CA 15-3 nz
Citološki izvid	nevtrofili, makrofagi, histiociti; negativno barvanje na mucin	mucinozne cilindrične celice z različno stopnjo atipije; pozitivno barvanje na mucin	mucinozne cilindrične celice z različno stopnjo atipije; pozitivno barvanje na mucin	kuboidni epitelij, ki se obarva pozitivno na glikogen	endokrine tumorske celice; pozitivno barvanje na kromogranin in sinaptofizin	monomorfne celice z oblikovane okroglimi jedri in eozinofilno ali penasto citoplazmo; pozitivno barvanje na vimetin in α-1-antitripsin	če je v vzorcu vidna različna stopnja atipije, gre za maligni adenokarcinom
Maligni potencial	ne	da	da	skoraj nobene (le redka poročila)	da	da	navzoča že maligna rašča

Legenda: IPMN – intraduktalna papilarna mucinozna neoplazma; CEA – karcinoembrionalni antigen; CA – karcinomski antigen; M– moški; Ž– ženske; ↓ – majhna vrednost; ↑ – različna vrednost, od majhne do velike; ↑↑↑ – velika vrednost; nz – neznana vrednost

sklepamo, da gre za maligno stenozo. Prav tako je mogoče pri ERCP vzeti vzorce z biopsijo, s krtačnim brisom in aspiracijo pankreatičnih sokov, ponavadi po dodatni stimulaciji s sekretinom. To nam omogoča histološko, citološko ali biokemično analizo (1, 4, 5).

Transabdominalna UZ, pozitronska emisijska tomografija (PET), MRI in angiografija prispevajo le malo k dodatni opredelitvi cističnih sprememb trebušne slinavke in se na splošno v te namene ne uporabljajo.

Ocena cističnih sprememb

Pseudocista trebušne slinavke

V prid diagnozi pseudociste trebušne slinavke govori anamneza akutnega in kroničnega pankreatitisa, najpogosteje v povezavi s čezmernim pitjem alkoholnih pijač. Pogosteje zbolevalo moški med 40. in 60. letom starosti. CT-značilnosti, ki niso v prid diagnoze pseudocista, so nepravilno oblikovane pregrade s kalcinacijami in žariščno zadebeljeno steno ali prikaz tumorja. Značilnosti EUZ, ki so v prid diagnoze pseudocista, pa so, nasprotno, da zgoraj naštetih znakov ni, so pa odboji znotraj ciste, ki so posledica ostankov nekrotičnega tkiva in krvavitve. Cistična stena je debela in hiperehogena, zraven so za akutni in kronični pankreatitis značilne spremembe pri UZ. ERP ponavadi pokaže povezavo s pankreatičnim vodom, kar je pri mucinozni cistični spremembi in seroznem cistadenomu redko. Vsebina pseudociste je tekoča in ni mucinozna, vsebuje ostanke nekrotičnega tkiva in ker stena ni iz epitelija, ne vsebuje celic – lahko je krvavkasta. Raven pankreatičnih encimov v cistični tekočini je značilno visoka, vrednost tumorskih markerjev pa je majhna (1, 4, 5) (tabela 1).

Intraduktalne papilarne mucinozne neoplazme

Moški zbolevalo enako pogosto kot ženske, navadno v 6. in 7. desetletju starosti. V eni tretjini primerov so bolniki asimptomatski (diagnozo postavimo zgolj

slučajno), lahko pa se IPMN kažejo z bolečino in pojavom akutnega pankreatitisa. *Papilla Vateri* ponavadi zija oz. je široko odprta in lahko izloča sluz. Na EUZ je viden v celoti razširjen glavni pankreatični vod in žariščno tudi stranske veje. Polnitvene defekte povzročajo mucin ali tumorski vozlički, ki so v steni pankreatičnega voda. Značilnosti, ki so v prid malignosti, so žariščne hipoehogene spremembe v steni ali velika unilokularna cistična sestava. Na invazivno raščo kaže prekinjen glavni pankreatični vod z razširitvijo tumorja v trebušno slinavko, glavni žolčevod, dvanajstnik in velike žile. Tekočina je bistra in viskozna, z visoko vsebnostjo pankreatičnih encimov in tumorskih markerjev. Citološka najdba so mucinozne cilindrične celice z različno stopnjo atipije, histološko pa so možne vse spremembe – od hiperplazije, adenoma do karcinoma (1, 2, 4) (tabela 1).

Mucinozne cistične neoplazme

Skoraj vedno se pojavijo pri ženskah, starih 50–70 let. Lahko ne povzročajo simptomov in jih ugotovimo zgolj slučajno. Najpogostejši simptom, ki sproži diagnostiko, je trebušna bolečina, redkeje se pojavita motena toleranca za sladkor in akutni pankreatitis. Izguba telesne teže in zlatenica sta v prid maligne rašče. Za mucinozne cistične neoplazme je značilna zgradba – gre za številne s tekočino napolnjene votline (> 1–2 cm), ki jih loči tanka pregrada. Stena, ki jih obdaja, je običajno tanka in lahko na obrobju vsebuje ekscentrične kalcifikacije, ki jih, čeprav so za te spremembe prav tako značilne, najdemo le pri 15 % bolnikov. Značilnosti EUZ, ki so v prid malignosti spremembe, so: večja velikost, nepravilnost in zadebeljenost cistične stene, znotrajcistična solidna sprememba ali solidna sprememba v neposredni soseščini in povečane regionalne bezgavke. Tekočina je bistra in viskozna, vrednosti pankreatičnih encimov so majhne, vrednosti tumorskih markerjev pa velike. Citološka najdba so mucinozne cilindrične celice z različno stopnjo atipije. Barvanje na mucin je pozitivno. Pomembno merilo za diagnozo je najdba ovarialne strome (1, 4, 5) (tabela 1).

Serozni cistadenom

Najpogosteje jih ugotovimo pri ženskah v 7. desetletju starosti. Ko so simptomatske, je najpogostejši simptom bolečina v trebuhu. Velike spremembe lahko povzročijo tudi zlatenico, pankreatitis ali pasajne motnje prebave. Na EUZ so serozni cistadenomi vidni kot žariščne, dobro omejene spremembe, ki vsebujejo številne (> 5) majhne (< 1–2 cm), s tekočino napolnjene ciste. Le-te med seboj ločijo hiperdenzne fibrozne pregrade, kar daje spremembam značilen videz čebeljega satja. Pri večjih spremembah lahko centralno vidimo fibroze ali kalcinacije. Značilne kalcinacije v obliki rozete, ki naj bi bila za serozni cistadenom tipična, vidimo v manj kot 15 % primerov. Redko so cistadenomi makrocistični ali solidni. ERP le v malo primerih pokaže spremembe v poteku pankreatičnega voda zaradi pritiska od zunaj in redko povezavo cist s pankreatičnim vodom. Cistična tekočina je navadno malo viskozna, ravni pankreatičnih encimov in tumorskih markerjev so nizke. Citološko ugotovimo kuboidne epiteljske celice, ki se na glikogen obarvajo pozitivno (1, 4, 5) (tabela 1).

Cistične endokrine neoplazme

Cistične endokrine neoplazme so enako pogoste pri ženskah kot pri moških v 5. do 6. desetletju življenja. Če so simptomatske, so simptomi enaki kot pri solidnih endokrinih neoplazmah trebušne slinavke. Na EUZ je vidna unilokularna cista, ki zajema velik del novotvorbe. Cistična tekočina je bistra, malo viskozna, vrednosti pankreatičnih encimov in tumorskih markerjev so majhne. Citološko ugotovimo monomorfne endokrine tumorske celice, ki se pozitivno obarvajo na kromagranin in sinaptofizin (1, 4, 5) (tabela 1).

Solidne psevdopapilarne neoplazme

Pogosteje nastanejo pri ženskah v 2. in 3. desetletju starosti. Najpogosteje jih odkrijemo slučajno, simptomatske povzročajo dispeptične težave. EUZ pokaže mešano, solidno in cistično sestavo. Cistična

tekočina je krvava, zraven so ostanki nekrotičnega tkiva. Vrednosti pankreatičnih encimov in tumorskih markerjev so majhne. Citološko ugotovimo monomorfne celice z okroglimi jedri in eozinofilno ali penasto citoplazmo, ki se pozitivno obarvajo na vimetin in α -1-antitripsin (1, 4, 5) (tabela 1).

Adenokarcinom pankreatičnega voda s cistično degeneracijo

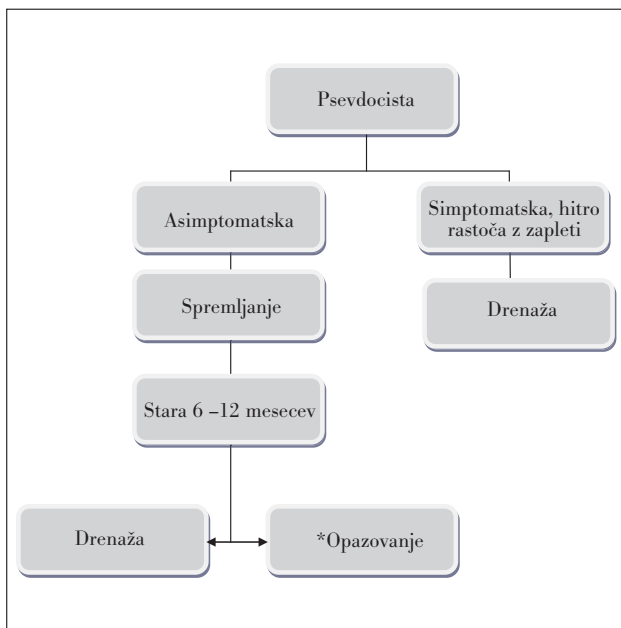
Pogosteje zbolevalo moški v 6. in 7. desetletju življenja. Če se sprememba kaže z znaki in simptomi, gre za tiho zlatenico, bolečino v trebuhu s sevanjem v hrbet in le redko za akutni pankreatitis. EUZ v večini primerov pokaže solidno tvorbo s cističnimi spremembami. Cistična tekočina je krvava z nekrotičnimi ostanki ali brez njih. Vrednosti pankreatičnih encimov in tumorskih markerjev so neznačilne. Citološko najdemo mucinozne cilindrične celice z različno stopnjo atipije, histološko pa so možne vse spremembe, od hiperplazije, adenoma do karcinoma (1, 4, 5) (tabela 1).

Zdravljenje

Uspeh zdravljenja bolnikov z ugotovljeno cistično spremembo trebušne slinavke je odvisen od zgodnje diagnostike, kjer sta nujni ločitev od psevdociste in ustrezna določitev vrste cistične neoplazme. Pri odločitvi glede nadaljnega ukrepanja nam pomagajo anamneza, klinična slika, slikovna diagnostika, laboratorijski izvidi in izvid patologa.

Endoskopska terapija cističnih neoplazem zaenkrat še ni sprejeta kot možna ali še ni izvedljiva, za zdravljenje vnetih psevdocističnih sprememb pa je to terapija izbire. Prednost ERCP pred perkutano in kirurško drenažo je nedvomna.

Endoskopski pristop k drenaži psevdociste je transpapilarni, transmuralni ali kombinirani. Pri psevdocisti, ki komunicira s pankreatičnim vodom, se po poprejšnji endoskopski sfinkterotomiji (EST) v vod vstavi začasna endoproteza, kar ponavadi tudi zadošča. Idealne razmere dosežemo, ko z

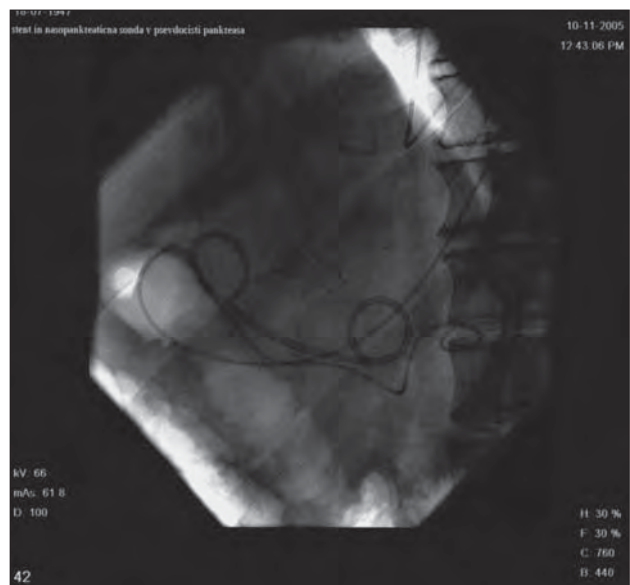


Algoritem 1. Ukrepanje pri psevdocisti trebušne slinavke
Algorithm 1. Pseudocyst of the pancreas

*velike ciste (≥ 6 cm) lahko varno spremljamo, verjetno pa bo prej ali slej potrebna drenaža.

endoprotezo premostimo mesto, kjer je vod prekinjen, in z njim sežemo proksimalno od mesta zatekanja pankreatičnih sokov. Transgastrično ali transduodenalno drenažo opravimo tako, da vstavimo eno ali več endoprotez skozi steno, kjer je razdalja med svetlino prebavil in psevdocisto najmanjša oziroma je stena psevdociste najtanjša (6, 7). Pred posegom se priporoča EUZ, da bi se izognili možni krvavitvi, ko bi s punkcijo zadeli večjo krvno žilo. Da se lahko bolje orientiramo pri kasnejši punkciji, mesto med EUZ označimo z biopsijo s kleščicami. Pri bolnikih s kroničnim pankreatitisom je potrebno še dodatna endoskopska terapija sprememb, kot so zožitve pankreatičnega voda, ali odstranitev pankreatolitov. Ne glede na spremembe mi opravimo tudi EST pankreatičnega sfinktra. Čeprav cistične spremembe izginejo, naj bi se transmuralna cistična drenaža izvajala vsaj šest tednov, šele nato odstranimo endoprotezo(e), pri prekinitvi pankreatičnega voda pa naj bi jo pustili za nedoločen čas. Na ta način se zmanjša število ponovitev psevdociste (8). Bolnikom, pri katerih je

psevdocista domnevno okužena, ali pri tistih, pri katerih je transmuralni punkt gnojen ali pa izvlečemo nekrotične ostanke, že v samem začetku vstavimo še nazocistično sondo, ki omogoča spiranje in s tem preprečitev zgodnje zamašitve stenta (9) (slika 1).



Slika 1. Transgastrična in nazocistična drenaža inficirane psevdociste trebušne slinavke
Figure 1. Transgastric and nasocystic drainage of an infected pancreatic pseudocyst

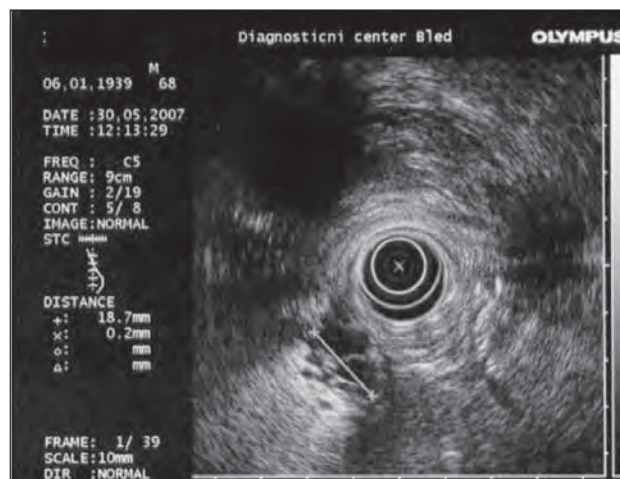
Več avtorjev je opisalo uporabo EUZ-endoskopa z linearno sondo in širšim delovnim kanalom za transmuralno drenažo psevdociste. Z uporabo te tehnike se punkcija ciste opravi pod neposrednim nadzorom UZ tudi takrat, ko ni vidnega izbočenja stene želodca ali dvanajstnika, in pri bolnikih s portalno hipertenzijo. S tem se izognemo morebitnim zapletom in zvečamo število bolnikov, pri katerih lahko opravimo endoskopsko drenažo simptomatske psevdociste (7–10). Poročajo tudi o uspešni endoskopski transmuralni drenaži organizirane nekroze, ki je vsekakor za endoskopista tehnično zelo zahtevna (11–13).

Kirurška terapija je indicirana pri večini bolnikov s simptomi, pri katerih ugotovimo cistično neoplazmo in kjer je tveganje za kirurški zaplet majhno. Trenutna smrtnost bolnikov, ki so operirani

na trebušni slinavki, je manjša od 2 %. To seveda velja za specializirane centre z dovolj velikim številom operacij na trebušni slinavki (1).

Pri bolnikih brez simptomov, pri katerih slučajno ugotovimo cistično spremembo trebušne slinavke – in takih je več kot tretjina, ukrepanje ni standardizirano in tudi ni v popolnosti definirano. Vsekakor je pomembna opredelitev najdbe. Pri odločitvi glede ukrepanja pa je treba upoštevati bolnikovo starost, stopnjo kirurškega tveganja, lokacijo in velikost spremembe (1, 4). *Če gre, na primer, za mlajšo žensko, ki ima eno samo unilokularno cistično spremembo v repu trebušne slinavke, naj bi se opravila kirurška segmentna resekcija brez poprejšnje dodatne diagnostike (gl. algoritem ukrepanja pri cistični spremembi trebušne slinavke).

CT s kontrastnim sredstvom in EUZ sta za določitev morfoloških značilnosti cističnih sprememb trebušne slinavke koristni, vendar nista zadostni za razlikovanje benigne spremembe od neoplastične in za določitev malignega potenciala. Tu pomaga EUZ s tankoigelno aspiracijo (TIA), ki omogoči analizo cistične vsebine, kar je vodilo za nadaljnje ukrepanje. Večina endoskopistov se pred posegom odloči še za antibiotično profilakso. TIA opravljamo z iglo, veliko 19 ali 22 gauge, z mandrenom. Z blokiranjem komand za usmerjanje najprej stabiliziramo konico inštrumenta, nato pa z elevatorjem usmerjamo iglo pod nadzorom EUZ v realnem času. Ko iglo potisnemo v cistično spremembo (če jih je več, navadno izberemo največjo), odstranimo mandren in z brizgo ustvarimo vakuum. Iglo premikamo naprej-nazaj in aspiriramo tekočino s celicami. Zatem iglo izvlečemo in nekaj materiala iztisnemo na stekelca za hitro fiksacijo in citološki pregled. Preostali material shranimo za centrifugiranje in fiksacijo. Če je pri posegu tudi citopatolog, se močno izboljša učinkovitost in natančnost TIA. Preden pri TIA cističnih sprememb cisto izpraznimo v celoti, vedno poskusimo dobiti tudi solidni del neoplazme (sliki 2a in 2b).



Slika 2a. Mucinozni cistadenom, endoskopska ultrasonografija z radialno sondo

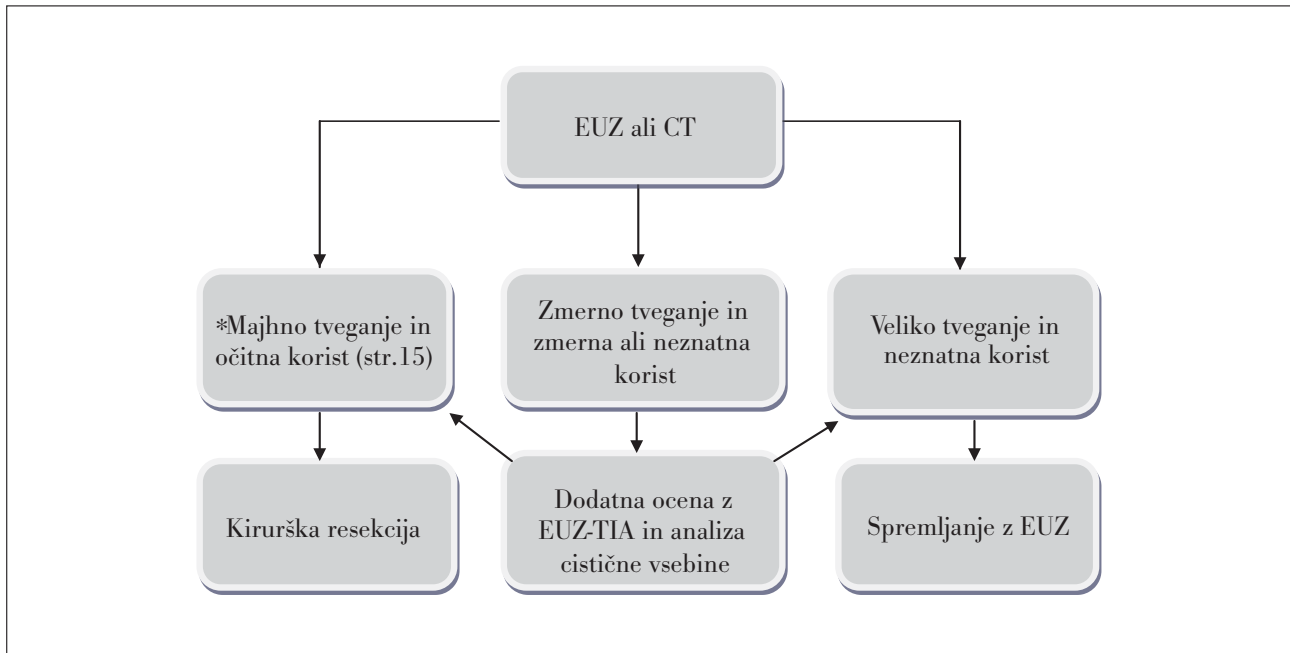
Figure 2a. Mucinous cystadenoma, endoscopic ultrasonography with a radial probe



Slika 2b. Mucinozni cistadenom – tankoigelna aspiracija, vodena z endoskopsko ultrasonografijo z linearno sondo

Figure 2b. Mucinous cystadenoma – linear probe endoscopic ultrasonography-guided fine needle biopsy

Ko so cistične spremembe majhne ali ko je vsebina ciste pregosta in je mogoče dobiti le majhno količino tekočine za biokemično analizo in določitev tumorskih markerjev, jo je najprimerneje nameniti za določitev ravni CEA, za mukozne ciste najbolj občutljivega tumorskega markerja. Šele morebitni ostanek tekočine naj se razdeli in polovica pošlje na citološko analizo, polovica pa na analizo DNA (minimalno 0,4 ml) (4, 14).



Algoritem 2. Ukrepanje pri ugotovljeni asimptomatski cistični spremembi trebušne slinavke (1, 15)
 Algorithm 2. Asymptomatic cystic lesion of the pancreas (1, 15)
 (*Glej primer na strani 15.)

ZAKLJUČEK

Endoskopska terapija psevdociste trebušne slinavke je učinkovita in ima prednost pred perkutano in/ali kirurško drenažo. Uspeh endoskopske drenaže je 82–89-odstoten, z zapleti v 5–16 % in ponovitvijo psevdociste v 4–18 %. Izkušenj z endoskopsko drenažo organiziranih pankreatičnih nekroz zaenkrat še ni dovolj. Nekaj je poročil o 25-odstotnem uspehu. Kot pankreatična endoterapija nasploh naj bi se tudi ti posegi prvenstveno opravljali v centrih z veliko izkušenj z ERCP. Samo po sebi se razume, da morajo biti v takih centrih na voljo tudi kirurgija, intervencijska radiologija in anesteziologija. Uspešno obravnavanje bolnika s psevdocisto trebušne slinavke zahteva integralni pristop zavzetega endoskopskega tima, ki je sposoben uporabiti katero koli trenutno dostopno ali pa še razvijajočo se metodo endoskopskega zdravljenja, seveda ob primerni kritičnosti.

Cistične spremembe rastejo povečini počasi in verjetno jih le malo postane malignih. Maligna

transformacija je najpogostejša pri IPMN, če je prizadet glavni pankreatični vod. Najslabšo prognozo imajo transmuralni adenokarcinomi, ki zrastejo iz mucinoznih sprememb. Petletno preživetje po kirurškem posegu je v takih primerih le 30-odstotno.

Literatura

1. Brugge W, Lauwers G, Sahani D, Fernandez-de Castillo, Warsaw A. Cystic neoplasms of the pancreas. *N Engl J Med* 2004; 351: 1218–26.
2. Kusch M, Klöppel G. Pancreatic cystic lesions and neoplasms. In: Johnson C, Imrie C, editors. *Pancreatic disease*. London: Springer, 2004: 133–43.
3. Pitchumoni C, Agarwal N. Pancreatic pseudocysts: When and how should drainage be performed? *Gastroenterol Clin North Am* 1999; 28 (3): 615–39.
4. Khalid A, Brugge W. ACG practice guidelines for the diagnosis and management of neoplastic pancreatic cysts. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 2339–49.
5. ASGE guideline: The role of endoscopy in the diagnosis and the management of cystic lesions and inflammatory fluid collections of the pancreas. *Gastrointest Endosc* 2005; 61: 363–70.
6. Soehendra N, Binmöller K, Seifert H, Schreiber H. *Therapeutic endoscopy. Color atlas of operative techniques for the gastrointestinal tract*. New York: Thieme, 1998.

7. Cahen D, Rauws E, Fockens P, Weverling G, Huibregtse K, Bruno M. Endoscopic drainage of pancreatic pseudocysts: Long-term outcome and procedural factors associated with safe and successful treatment. *Endoscopy* 2005; 37: 977–83.
8. Arvanitakis M, Delhaye M, Bali MA, Matos C, De Maertelaer V, Le Moine O, et al. Pancreatic-fluid collections: a randomized controlled trial regarding stent removal after endoscopic transmural drainage. *Gastrointest Endosc* 2007; 65: 609–19.
9. Hookey L, Debroux S, Delhaye M, Arvanitakis M, Le Moine O, Deviere J. Endoscopic drainage of pancreatic-fluid collections in 116 patients: a comparison of etiologies, drainage techniques, and outcomes. *Gastrointest Endosc* 2006; 63: 635–43.
10. Fockens P. EUS and pancreatic cyst drainage: An update. *Digest Endosc* 2004; 16 (Suppl): S201–5.
11. Charnley R, Lochan R, Gray H, O'Sullivan CB, Scott J, Oppong KE. Endoscopic necrosectomy as primary therapy in the management of infected pancreatic necrosis. *Endoscopy* 2006; 38: 925–8.
12. Keck T, Fischer A, Tittelbach-Helmrich D, Schäfer O, Adam U, Hopt U. Akute Pankreatitis: Minimalinvasiver und interventioneller Ansatz bei infizierten Pankreasnekrosen. *Endo Heute* 2006; 19: 153–7.
13. Stefanovič M. Gastrointestinalna endoskopija danes in jutri. In: Krizman I, editor. *Interna medicina 2007: Novosti in aktualnosti. Zbornik predavanj Strokovni sestanek Združenja internistov SZD*. Ljubljana, 28–29 sep 2007. Ljubljana: Slovensko zdravniško društvo, Združenje internistov, 2007; 93–8.
14. Lindberg B, Enochsson L, Trbukait B, Arnelo U, Bergquist A. Diagnostic and prognostic implications of DNA ploidy and S-phase evaluation in the assessment of malignancy in biliary strictures. *Endoscopy* 2006; 38: 561–5.
15. Das A, Wells C, Nguyen C. Incidental cystic neoplasms of pancreas: What is the optimal interval of imaging surveillance? *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 1657–62.

Konfokalna endomikroskopija: mikroskopija ob endoskopiji

Confocal endomicroscopy: Microscopy in endoscopy

Martin Goetz¹

Johannes Gutenberg-University Mainz, Mainz, Germany

Prispelo 26. 4. 2008, sprejeto 11. 9. 2008; Gastroenterolog 2009; 1: 48–52

Ključne besede: in vivo, funkcijsko slikanje, konfokalna mikroskopija

Keywords: confocal microscopy, functional imaging, in vivo

Izvleček

Konfokalna endomikroskopija je nedavno razvita preiskovalna metoda, ki omogoča podpovršinsko histološko diagnostiko živega tkiva, tako na celični kot tudi podcelični ravni. Prinaša možnost neposrednega histopatološkega pregleda tkiva med endoskopsko preiskavo prebavil in prepoznavo neoplastičnih ali vnetnih sprememb sluznice. Raziskave so potrdile, da je konfokalna endomikroskopija uporabna pri presejalni koloskopiji, ulceroznem kolitisu, diagnostiki Barrettovega požiralnika in raka želodca. Raba pri živalskih modelih bolezni omogoča funkcijsko slikanje raka, perfuzijskih vzorcev pri malignih in vnetnih boleznih in omogoča visokoločljivostni morfološki prikaz živega tkiva. Številne raziskave so usmerjene v razvoj in uporabo molekularnih označevalcev, uporabnih pri imunohistokemičnem označevanju tkiva *in vivo*. Konfokalna endomikroskopija se uspešno razvija v uporabno metodo, namenjeno hitri in natančni prepoznavi vnetnih in neoplastičnih bolezni na mikroskopski ravni že med endoskopsko preiskavo.

Abstract

Confocal endomicroscopy is a novel technology, which allows subsurface histological diagnosis at a cellular and subcellular level *in vivo*. It thereby provides instantaneous histopathology during ongoing upper and lower endoscopy. This allows immediate diagnosis of neoplastic and inflammatory lesions of the intestinal mucosa. Studies have demonstrated the power of confocal endomicroscopy in screening and surveillance colonoscopy, ulcerative colitis, Barrett's esophagus, and gastric cancer. In animal models of human diseases, the same technology has provided molecular imaging of cancer, functional imaging of altered perfusion in malignant and inflammatory disease and high resolution *in vivo* morphological diagnosis. Fields of ongoing research are the development of molecular markers for *in vivo* immunohistochemistry and the application of confocal microscopy to intraabdominal organs in humans. Confocal endomicroscopy is evolving as a novel technique for rapid intravital diagnosis of gastrointestinal inflammatory neoplastic diseases at the microscopic level and bears the potential for molecular imaging in humans in the future.

¹ Dr. Martin Goetz, MD

First Med. Clinic, Johannes Gutenberg-University Mainz
Langenbeckstrasse 1, 55131 Mainz, Germany

INTRODUCTION

In confocal laser endomicroscopy, a low-power laser is used to focus onto a single point within the tissue. Light, emanating from this point, is focussed through a pinhole to a detector while the laser raster scans the transverse imaging plane. Light from outside this focally illuminated point or plane is geometrically rejected and does therefore not blur the resultant image. This allows the detection of surface and even subsurface microscopic details.

For confocal endomicroscopy, a miniaturized scanning head has been integrated into the distal end of a modified CCD-videoendoscope (Fig. 1, Pentax EC-3870CIFK, Pentax, Tokyo, Japan). A solid state laser delivers a wavelength of 488 nm for fluorophore excitation. Light emission from the tissue is detected at 505 to 555 nm. The resultant image corresponds to a transverse optical section through the tissue. The optical slice thickness of this section is 7 μm , and the lateral and axial resolution 0.7 μm . The field of view is 475 x 475 μm . Imaging plane depth with blue laser illumination can be manually varied from mucosal surface down to 250 μm . Actuation of the imaging plane depth along the range of the z-axis is controlled using two remote control buttons on the handpiece of the endoscope. Laser power output at the tissue surface can be adjusted during ongoing endoscopy from 0 to 1000 μW to achieve appropriate tissue contrast. Serial image frames are collected on a screen separate from the simultaneously displayed videoendoscopic image at a scan rate of 0.8 frames/s at 1,024 x 1,024 pixels or 1.6 frames/s at 1,024 x 512 pixels, approximating a 1000-fold magnification on a 19-inch screen. Confocal images can be captured with the help of a foot pedal and are digitally stored as gray-scale images. The confocal endomicroscope (Fig. 1) can be handled similar to a conventional endoscope. When the confocal imaging window is brought in close contact with the mucosa, a microscopic image is displayed on a separate screen simultaneous with

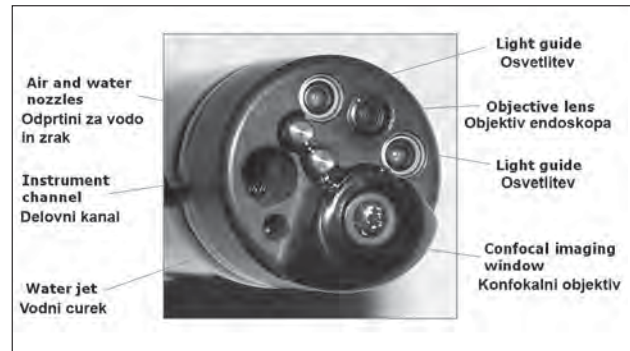


Figure 1. In the confocal endomicroscope, a miniaturized scanning head has been integrated into the distal tip of an otherwise conventional colonoscope. The confocal imaging window is slightly protruding from the tip and can be targeted onto a lesion under videoendoscopic control. Imaging depth is controlled using two additional buttons on the handpiece (FOV 475 x 475 μm)

the videoendoscopic image after the injection of 5 ml fluorescein 10% as a fluorescent agent. Some indications for confocal endomicroscopy are highlighted in the following from a wide variety of clinical entities that have been studied since the launch and CE certification of confocal endomicroscopy in 2004.

USE OF CONFOCAL ENDOMICROSCOPY IN UPPER GASTROINTESTINAL ENDOSCOPY

In the esophagus, confocal endomicroscopy was prospectively evaluated for the diagnosis of specialized intestinal metaplasia and Barrett's associated intraepithelial neoplasia (IN) in 63 patients with long-lasting reflux symptoms, previously diagnosed Barrett's esophagus or scheduled endoscopic therapy for Barrett's associated neoplasias (1). Barrett's epithelium was diagnosed *in vivo* by the presence of villiform or glandular epithelium, the microscopic diagnosis of intrapapillary capillary loops and by the presence of goblet cells, which are pathognomonic for Barrett's epithelium and easily recognized by their dark staining mucin inclusion. With conventional histology from targeted specimens serving as the gold standard, prediction of specialized intestinal epithelium was possible with an accuracy of 96.8%

by confocal endomicroscopy. In Barrett's associated IN, the monolayer of high prismatic cells was visibly disturbed, and in a subset of lesions, the basal membrane was interrupted by black cells that were not contained within the epithelial layer, indicating early stages of infiltration. Accuracy of prediction of IN was 92.9% at 28 imaging sites *in vivo*. Tumor vessels were irregular and tortuous and showed an enhanced leakage of fluorescein into the tissue. Inter- and intraobserver agreement was 0.84 and 0.89, respectively. Recent studies have successfully applied this technique for the *in vivo* diagnosis of esophageal squamous cell cancer (2), gastric pathologies (3), *H. pylori*-infection (4) and celiac disease (5).

USE OF CONFOCAL ENDOMICROSCOPY IN LOWER GASTROINTESTINAL ENDOSCOPY

The first studies on confocal endomicroscopy have been performed in colonoscopy (6, 7). High accuracy of 99.2% for the distinction of normal mucosa from regenerative (hyperplastic or inflammatory) changes from neoplastic lesions has been established based on a simple to use confocal classification. This experience has been rapidly broadened to a multitude of centres and indications. Here, both acriflavine and fluorescein have been evaluated for their ability to visualise the colonic and ileal mucosa (6, 7). Since fluorescein allows easy, safe, and rapid microscopic visualisation across the whole range of the imaging depth and gives a good overall impression of the mucosal microarchitecture, it has been found more adequate for routine use in colonoscopy than acriflavine.

In a prospective randomized trial (8), 153 patients with longstanding ulcerative colitis in clinical remission scheduled for surveillance colonoscopy were randomized at a 1 : 1 ratio to either conventional video white light colonoscopy or panchromoendoscopy with methylene blue (0.1%) in combination with confocal imaging. In this setting,

chromoendoscopy was used to unmask lesions, and confocal endomicroscopy for immediate microscopic classification using the confocal pattern classification. Endomicroscopic prediction of the dignity of lesions was accurate in 97.8% (8). The time to perform a single complete colonoscopic evaluation was 31 minutes for video endoscopy, and increased to 42 minutes by adding confocal endomicroscopy and chromoendoscopy. Endomicroscopy-guided colonoscopy resulted in an average of 21.2 biopsies per patient, while 42.2 biopsies were necessary in conventional colonoscopy. If only circumscript lesions had been biopsied, the number of biopsies could have been further reduced to 3.9 per patient without reducing the number of IN detected. Potentially as important, the negative predictive value for mucosa with a normal appearance on endomicroscopy not to contain IN was 99.1%. In this study, *in vivo* microscopically targeted biopsies increased the diagnostic yield of surveillance colonoscopy in ulcerative colitis patients. At the same time, this method allows the pathologist to focus on targeted biopsies from suspicious lesions only. This study has been recently confirmed in a follow-up study from Great Britain (9). Here, confocal endomicroscopy and chromoendoscopy have been compared to chromoendoscopy alone. Even in this setting, targeting biopsies *in vivo* by the use of confocal endomicroscopy has increased the yield of IN by a factor of 2.5.

In a similar approach (10), confocal endomicroscopy was used to differentiate sporadic adenomas in ulcerative colitis from dysplasia-associated lesions or masses (DALM). While sporadic adenomas can be treated by complete endoscopic resection, the presence of DALM with high grade dysplasia constitutes an indication for procto-colectomy. Confocal endomicroscopy was able to identify areas with dysplastic tissue around a lesion in DALM, whereas adenomas were surrounded by normal colonic mucosa. This finding potentially translates into immediate clinical consequences of resection *versus* biopsy and surgery, enabling on-table patient management.

SUMMARY AND PERSPECTIVE

Confocal endomicroscopy is a fascinating new technology that for the first time enables *in vivo* histopathology during ongoing endoscopy. This novel technique relies on fluorescent intravital staining that reveals morphology at a microscopic level. Confocal endomicroscopy requires training, just as any other new endoscopic technique, yet the first studies show encouragingly that endoscopists are able to evaluate virtual optical biopsies by means of simple and easy to apply classification systems, thereby targeting biopsies to the most relevant parts of a lesion and at the same time saving unnecessary random biopsies. Confocal endomicroscopy has been successfully evaluated in randomized trials for a multitude of indications in both upper and lower GI tract.

Current research aims at both broadening the applicability of *in vivo* confocal endomicroscopy.

Our group has recently added molecular and functional imaging to high resolution *in vivo* imaging using a further miniaturized rigid design of the confocal system used for flexible endoscopy (11). Even human colorectal tumours could be specifically labelled and visualized by their molecular properties in a murine model, providing the first evidence that molecular imaging by confocal microscopy can be achieved *in vivo* using a system compatible with application in humans (12).

Taking together the multitude of randomized trials from many different centres around the world and the large and ever enlarging number of indications, confocal endomicroscopy will result in a truly comprehensive morphological and molecular imaging. *In vivo* confocal endomicroscopy therefore not only greatly facilitates the diagnosis of gastrointestinal pathologies already today, but also bears the potential to allow for a unique dynamic look into cellular life, disease and death *in vivo*.

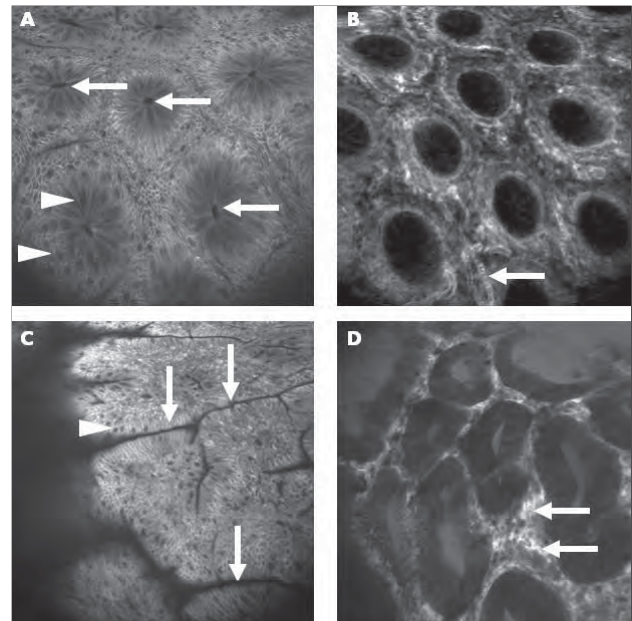


Figure 2. Colonic mucosa: Figure 2A shows normal colonic mucosa with an en-face view onto the crypt openings (arrows). Those are regular, and the crypts hexagonal. Dark inclusions at the luminal side indicate mucin in goblet cells (arrowheads). In deeper sections (Figure 2B), the meshwork of capillaries is visualized. Each crypt is fed and drained by a surrounding vessel, perfused by fluorescent plasma after intravenous injection of fluorescein sodium. Black dots within the vessel lumina correspond to single red blood cells (arrows) and allow a rough estimation of the size of the vessel. In neoplastic tissue (adenoma, Figure 2C), the regular architecture is progressively lost. The surface appears villous, and crypts are elongated (arrows) or fuse laterally, corresponding to type III and IV pit pattern, resp. Goblet cells (arrowheads) are rare. In deeper optical sections (Figure 2D), enhanced leakage of fluorescein is seen (arrows), indicating enhanced vessel permeability (FOV 475 x 475 μ m).

References

1. Kiesslich R, Gossner L, Goetz M, Dahlmann A, Vieth M, Stolte M, et al. In vivo histology of Barrett's esophagus and associated neoplasia by confocal laser endomicroscopy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 979–87.
2. Pech O, Rabenstein T, Manner H, Petrone MC, Pohl J, Vieth M, et al. Confocal laser endomicroscopy for in vivo diagnosis of early squamous cell carcinoma in the esophagus. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6 (1): 89–94.
3. Guo YT, Li YQ, Yu T, Zhang TG, Zhang JN, Liu H, et al. Diagnosis of gastric intestinal metaplasia with confocal laser endomicroscopy in vivo: A prospective study. *Endoscopy*. 2008; 40 (7): 547–53.

4. Kiesslich R, Goetz M, Burg J, Stolte M, Siegel E, Maeurer MJ, et al. Diagnosing *Helicobacter pylori* in vivo by confocal laser endoscopy. *Gastroenterology* 2005; 128 (7): 2119–23.
5. Trovato C, Sonzogni A, Ravizza D, Fiori G, Rossi M, Tamayo D, et al. Celiac disease: In vivo diagnosis by confocal endomicroscopy. *Gastrointest Endosc* 2007; 65 (7): 1096–9.
6. Kiesslich R, Burg J, Vieth M, Gnaendiger J, Enders M, Delaney P, et al. Confocal laser endoscopy for diagnosing intraepithelial neoplasias and colorectal cancer in vivo. *Gastroenterology* 2004; 127: 706–13.
7. Polglase AL, McLaren WJ, Skinner SA, Kiesslich R, Neurath MF, Delaney PM. A fluorescence confocal endomicroscope for in vivo microscopy of the upper- and the lower-GI tract. *Gastrointest Endosc* 2005; 62: 686–95.
8. Kiesslich R, Goetz M, Lammersdorf K, Schneider C, Burg J, Stolte M, et al. Chromoscopy-guided endomicroscopy increases the diagnostic yield of intraepithelial neoplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2007; 132: 874–82.
9. Hurlstone DP, Kiesslich R, Thomson M, Atkinson R, Cross SS. Confocal chromoscopic endomicroscopy is superior to chromoscopy alone for the detection and characterisation of intraepithelial neoplasia in chronic ulcerative colitis. *Gut* 2008; 57 (2): 196–204.
10. Hurlstone DP, Thomson M, Brown S, Tiffin N, Cross SS, Hunter MD. Confocal endomicroscopy in ulcerative colitis: Differentiating dysplasia-associated lesion mass and adenoma-like mass. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5 (10): 1235–41.
11. Goetz M, Fottner C, Schirrmacher E, Delaney P, Gregor S, Schneider C, et al. In-vivo confocal real-time mini-microscopy in animal models of human inflammatory and neoplastic diseases. *Endoscopy* 2007; 39: 350–6.
12. Goetz M, Ziebart A, Vieth M, Delaney P, Galle PR, Neurath MF, et al. In vivo molecular imaging of colorectal cancer by confocal endomicroscopy. *Gastroenterology* 2008; 134: A48.

Vloga nekislega gastroezofagealnega refluksa pri gastroezofagealni reflukсни bolezni in njegova diagnostika z intraluminalno impedančno metodo

The role of non-acid gastroesophageal reflux in the gastroesophageal reflux disease and the role of intraluminal impedance method in its diagnostics

Rok Orel¹

Klinični oddelek za gastroenterologijo, hepatologijo in nutricionistiko, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana

Prispelo 12. 2. 2008, sprejeto 26. 2. 2008; Gastroenterolog 2008; 12 (2): 53–63

Ključne besede: gastroezofagealna reflukсна bolezen, nekisli gastroezofagealni refluks, večkanalno merjenje intraluminalne impedance

Key words: gastroesophageal reflux disease, multichannel intraluminal impedance, non-acid gastroesophageal reflux

Izvleček

Kisli gastroezofagealni refluks (GER) je definiran kot padeč pH požiralnika pod 4. Raziskave so potrdile, da je lahko tudi nekisli GER, ki ima pH nad 4, pomemben dejavnik pri nastanku gastroezofagealne reflukсне bolezni (GERB). Ne le želodčna kislina, ampak tudi pepsin, encimi trebušne slinavke in žolčne kisline lahko v različnih območjih pH poškodujejo sluznice prebavil, a celo kemično nevtralne snovi, npr. hrana in slina, ki zatekata v žrelo in dihala, lahko povzročata simptome in bolezenske spremembe.

S pH-metrijo ne moremo ugotoviti nekislega refluksa. Metode, kot so scintigrafija, aspiracija

Abstract

Acid gastroesophageal reflux (GER) is defined as decrease of esophageal pH under 4. It has been confirmed by clinical studies that non-acid reflux, with pH over 4, can also be an important factor in the development of gastroesophageal reflux disease (GERD). In different pH ranges, not only gastric acid but also pepsin, pancreatic enzymes and bile acids can damage gastrointestinal mucosa, and even chemically neutral substances, such as food and saliva, which reflux into pharynx or respiratory tract, may cause symptoms and pathological changes.

Non-acid reflux can not be detected by pH-metry. Methods like scintigraphy, aspiration of the

¹ Doc. dr. Rok Orel, dr. med.

Klinični oddelek za gastroenterologijo, hepatologijo in nutricionistiko
Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana
Vrazov trg 1, 1000 Ljubljana

požiralnikove vsebine in bilimetrija imajo številne omejitve. Zato se je v zadnjih letih uveljavila metoda večkanalne intraluminalne impedance (MII). MII temelji na različnih prevodnostih snovi, kot so tekočina, zrak in tkivo, za električni tok. Ponavadi merimo hkrati pH požiralnika in impedanco. S takšno preiskavo dobimo podatke o številu in trajanju tako kislih kot nekislih refluksnih dogodkov, sestavi refluktata (pH, tekočina/plin), višini refluksa v požiralnik in povezanosti simptomov z refluksnimi dogodki.

Raziskave na zdravih preiskovancih so pokazale, da je približno polovica refluksnih dogodkov nekislih, pri dojenčkih pa je njihov delež lahko bistveno večji zaradi puferskega učinka hrane. Kmalu po obroku je več nekislih refluksov, potem pa postopoma raste delež kislih.

Tako kisli kot nekisli refluksni dogodki lahko povzročajo simptome GERB, tako tipične kot netipične. Nekisli GER je pomemben zlasti pri zunajpožiralniški GERB. Ker z MII zaznavamo tudi nekisle refluksne dogodke je preiskava zelo pomembna pri bolnikih s simptomi, ki vztrajajo navkljub zdravljenju z inhibitorji protonske črpalke (PPI).

Raziskave kažejo, da se ob zdravljenju s PPI verjetno ne zmanjša skupno število refluksnih dogodkov, pač pa se pomembno zmanjša število kislih in na ta račun poraste število nekislih dogodkov. Kot možnosti zdravljenja nekislega GER znanstveniki preizkušajo različna zdravila, ki spreminjajo motiliteto prebavil. Dokazano je, da se s protirefluksno operacijo zmanjša obseg kislega in nekislega refluksa.

gastroesophageal contents, and bilimetry have numerous limitations. Therefore a method of multichannel intraluminal impedance (MII) has been established in the recent years. MII is based on different conductivity of substances like liquids, air, and tissue for electric current. Usually, esophageal pH-metry and impedance are measured simultaneously. With such investigation we get data about a number and duration of acid and non-acid reflux episodes, a composition of the refluxate (pH, liquid/gas), the height of reflux into esophagus, and relationship between symptoms and reflux episodes.

Studies in healthy volunteers have shown that around half of of reflux episodes are non-acid; in infants, the percentage of non-acid reflux episodes is even higher due to buffer effect of food. Soon after meal, there is more non-acid refluxes, but later the ratio of acid refluxes gradually increases.

Both, acid and non-acid, reflux episodes may cause symptoms of GERD, typical as well as non-typical. Non-acid reflux is especially important for extresophageal GERD. Since MII can also detect non-acid reflux epsodes, the investigation is very important in patients with symptoms persisting after treatment with a proton-pump inhibitor (PPI).

The results of studies show that treatment with PPIs significantly decreases the number of acid reflux episodes while it probably doesn't influence the number of all reflux episodes; which results in increase of the number of non-acid reflux episodes. As therapeutic approach for treating of non-acid GER, the medicines influencing gastrointestinal motility are currently being evaluated by scientists. Antireflux surgery has been proved to decrease the rate of acid and non-acid reflux.

UVOD

Gastroezofagealna refluksna bolezen (GERB) je skupek simptomov in poškodba tkiv, ki nastanejo zaradi zatekanja želodčne vsebine v požiralnik, žrelo, usta in dihala. Dolgo je že znana vloga želodčne kisline pri nastanku GERB. Raziskave pa so pokazale, da želodčna kislina še zdaleč ni edina snov, ki lahko povzroča poškodbo tkiv, s katerimi pride refluktat v stik. Pomembno vlogo imajo tudi encim pepsin iz želodčnega soka ter žolčne kisline in encimi trebušne slinavke iz dvanajstnikovega soka. S poskusi na živalih so ugotovili, da pri kislem pH požiralnika lahko sluznico poškodujejo s sinergističnim delovanjem solna kislina, pepsin in konjugirane žolčne kisline (1–4), pri nevtralnem pH pa nekonjugirane žolčne kisline in tripsin (1, 2, 5, 6). Celo refluks kemično nevtralnih snovi, npr. zaužite hrane, lahko, če zateka v dihala, povzroči bolezenske spremembe.

Najbolj uveljavljena metoda za ugotavljanje in merjenje količine gastroezofagealnega refluksa (GER) je pH-metrija požiralnika, s katero merimo spremembe pH v požiralniku. Dogovorjeno je, da se kot kisli refluks šteje, če pH v požiralniku pade pod 4. S pH-metrijo lahko torej izmerimo le navzočnost želodčne kisline v požiralniku. Izpostavljenost le-tej pa relativno slabo korelira z resnostjo gastroezofagealne refluksne bolezni. V patologiji GERB je pomemben tudi nekisli refluks, ki pa ga s pH-metrijo ne zaznamo.

Nekisli GER lahko ugotavljamo z več preiskovalnimi metodami: scintigrafijo, aspiracijami vsebine požiralnika, ugotavljanjem navzočnosti bilirubina v požiralniku (bilimetrijo) in z večkanalnim merjenjem intraluminalne impedance (angl. *multichannel intraluminal impedance* – MII). Vsaka od teh metod pa ima svoje omejitve, ki jim manjšajo praktično uporabnost.

Scintigrafske metode sicer lahko dobro prikažejo refluksne dogodke, a zaradi kratkega časa meritve z njimi ne moremo razlikovati fiziološkega GER

od bolezenskega. Poleg tega so tovrstne preiskave relativno drage, bolnik pa je izpostavljen ionizirajočemu sevanju, čeprav je le-to majhno (7). S tehniko aspiracije požiralnikove vsebine in njene biokemične analize lahko ugotovimo, katere snovi vsebuje refluktat (npr. pepsin, žolčne kisline, encime trebušne slinavke). Vendar tudi ta metoda daje vpogled le v trenutno dogajanje, ne pa v daljše obdobje, ki je s kliničnega stališča pomembnejše (8).

Za razliko od omenjenih metod, ugotavljanje refluksa žolča v požiralnik, t.i. bilimetrija, omogoča dolgotrajno merjenje v pogojih, podobnih običajnemu bolnikovem življenju. Metoda temelji na optični lastnosti bilirubina, ene ključnih sestavin žolča, da absorbira svetlobo določenih valovnih dolžin (9, 10). S pomočjo bilimetrije so znanstveniki prišli do vrste pomembnih spoznanj o nekislem refluksu. Ugotovili so, da refluks dvanajstnikovega soka skozi želodec v požiralnik, duodenogastroezofagealni refluks (DGER), v nasprotju s prejšnjim prepričanjem le redko povzroči dvig pH požiralnika nad 7 in da je zato uporaba naziva alkalni refluks kot sinonima za DGER napačna (11). DGER se lahko pojavlja v vseh območjih pH požiralnika, kislem, nevtralnem in alkalnem, a je zaradi verjetnega sinergizma med konjugiranimi žolčnimi kisljinami in pepsinom, ki lahko sluznico najbolj poškodujejo v kislem območju pH, najbolj škodljiv hkratni refluks kislega želodčnega soka in dvanajstnikovega soka (12). Na to kaže vrsta kliničnih raziskav pri bolnikih z GERB, tako odraslih kot otrocih. Bolniki z Barrettovim požiralnikom in hudimi oblikami refluksnega ezofagitisa imajo večinoma kombinacijo bolezenskih količin kislega GER in DGER, medtem ko imajo bolniki z izoliranim DGER načeloma blažjo obliko GERB (13–15). Več raziskav je pokazalo, da lahko tudi izolirani bolezenski DGER brez bolezenskega kislega GER pri nekaterih povzroči pojav refluksnega ezofagitisa (15–18). Glede na nekatere izsledke ima DGER pomembno vlogo tudi pri nastanku raka požiralnika in grla (19–22).

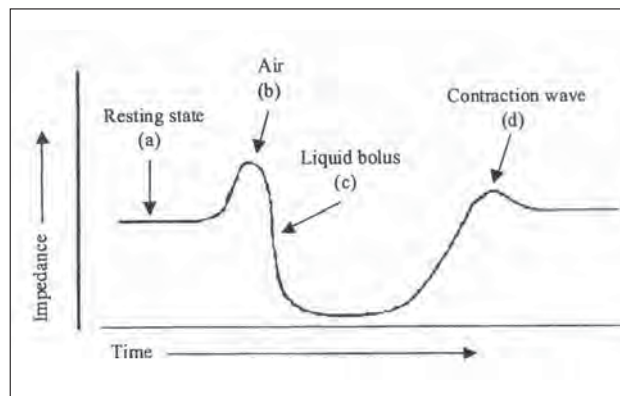
Navkljub številnim spoznanjem, ki jih je prinesla uporaba bilimetrije, pa ima tudi ta metoda nekaj pomembnih slabosti. Bolniki morajo med merjenjem uživati posebno dieto, ki le slabo posnema običajno hrano, saj lahko sicer drobci hrane zamašijo merilno mesto na merilni sondi in lahko lažno zvečajo ali zmanjšajo izmerjeni refluks (23). Z bilimetrijo lahko dokazujemo žolč oz. dvanajstnikov sok v požiralniku, raziskave pa so pokazale, da refluktat v > 90 % ne vsebuje teh snovi, zato je s to metodo ne moremo meriti obsega celotnega nekislega refluksa (24).

Zato se je v zadnjih letih kot ključna metoda za raziskovalno in klinično merjenje nekislega GER uveljavila večkanalna intraluminalna impedanca (MII).

VEČKANALNA INTRALUMINALNA IMPEDANCA

Metoda MII, ki jo je leta 1990 prvi opisal Silny, temelji na različnih prevodnostih snovi za električni tok (25). Impedanca, ki pomeni upornost pri izmeničnem toku, je po Ohmovem zakonu produkt električne napetosti in toka med dvema elektrodama. Električni tok med parom elektrod pri dani napetosti (uporabljajo se izredno nizke napetosti, ki ne vplivajo na fiziološke procese) je odvisen od upornosti (impedance) snovi, ki se nahaja med elektrodama. Tekočina ima majhno upornost, zrak veliko, če pa je votli organ prazen in ležijo njegove stene med elektrodama, je velikost impedance nekje vmes. Impedančno sondo, ki med meritvijo leži v votlem organu, npr. v požiralniku, sestavlja vrsta zaporedno nanizanih, a med seboj ločenih elektrod. Če se mimo para impedančnih elektrod v požiralniku pomakne košček hrane, pijače, sline ali želodčnega soka, zasledimo padec impedance. Če pogoltnemo zrak ali pa ga izbuhne, impedance naglo naraste. Tipičen signal pri prehodu bolusa mimo para impedančnih elektrod prikazuje slika 1.

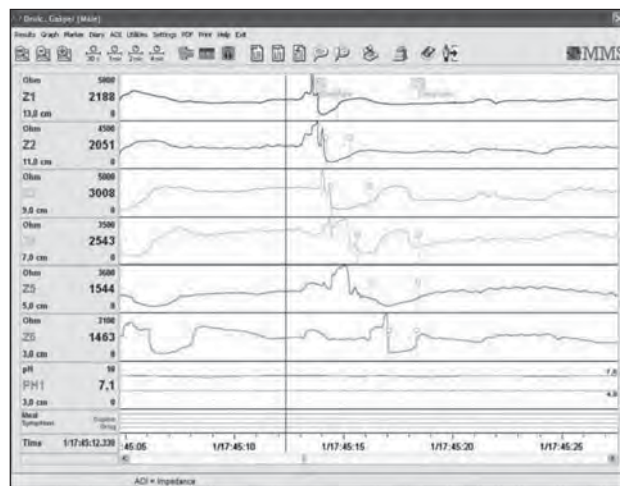
Ker so elektrode na impedančnem katetru nanizane zaporedno, lahko snemamo več kanalov (elektrodnih parov) hkrati. Iz zaporedja porasta ali padca



Slika 1. Tipični signal intraluminalne impedance (na enem kanalu) ob prehodu bolusa

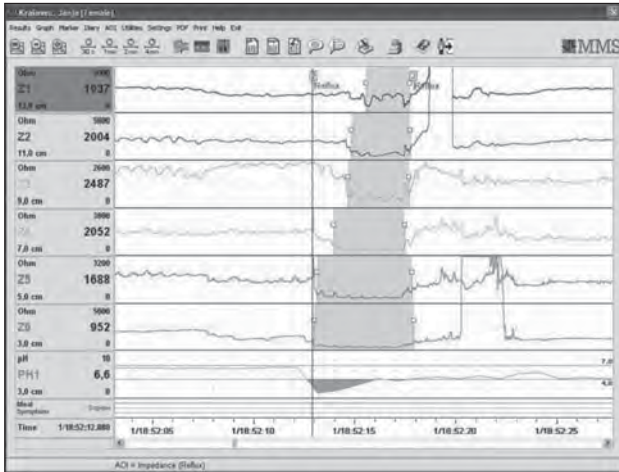
Figure 1. Typical signal of intraluminal impedance monitoring (one channel) at the passage of the liquid bolus

impedance na različnih kanalih lahko ugotovimo smer premikanja bolusa, od ust proti želodcu (požirek, slika 2) ali v nasprotni smeri, v primeru GER (slika 3). Glede na to, da so elektrode običajno nanizane na sondi od želodca do žrela, lahko ugotovimo tudi, kako visoko v požiralnik se je »dvignila« želodčna vsebina (26, 27).



Slika 2. Posnetek požirka s kombinirano tehniko pH-metrije in MII. Spremljamo lahko prehod vsebine od žrela ali proksimalnega dela požiralnika (kanal 1) proti distalnemu požiralniku (kanal 6). Tipični impedančni signal požirka ima obliko \wedge

Figure 2. Recording of swallowing with combined pH and multichannel intraluminal impedance technique. Passage of the bolus from the pharynx and the proximal esophagus (channel 1) to the distal esophagus (channel 6) is presented. Typical impedance signal has \wedge shape



Slika 3. Kisli refleksni dogodek. Vidimo sočasen padec pH na kanalu, ki zapisuje pH-vrednosti (\rightarrow 1) in prehod vsebine (refluktata) od distalnega požiralnika (kanal 6) proti proksimalnemu požiralniku (kanal 1) (\rightarrow 2). Refluksnemu dogodku sledi očistek požiralnika (\rightarrow 3). Tipični impedančni signal refleksnega dogodka ima obliko \wedge

Figure 3. Acid reflux event. Simultaneous pH drop on pH-channel (\rightarrow 1) and passage of bolus (refluxate) from the distal (channel 6) to the proximal esophagus (channel 1) (\rightarrow 2) can be observed. The reflux event is followed by the esophageal clearance (\rightarrow 3). The typical impedance recording of the reflux event is \wedge shaped

Z MII lahko torej ugotovljamo smer in hitrost pomikanja bolusa po požiralniku, njegovo približno sestavo (tekočina/ plin), višino refluksa, ne moremo pa razlikovati vrste tekočin (hrana, želodčni sok, dvanajstnikov sok). Zato se MII večinoma uporablja sočasno s pH-metrijo požiralnika. Na podlagi hkratnih meritev MII in pH-metrije lahko refleksne dogodke po t.i. Portski klasifikaciji delimo na kisle ($\text{pH} < 4$), blago kisle ($\text{pH} 4\text{--}7$) in blago alkalne ($\text{pH} > 7$) (28). Kadar govorimo o nekislem GER, ponavadi mislimo na tako blago kisle kot blago alkalne refleksne epizode, torej vse epizode GER, pri katerih pH požiralnika ne pade pod 4. Poleg tega glede na fizikalno sestavo razlikujemo tekočinske refleksne, mešane tekočinsko-plinske refleksne in plinske refleksne, vendar slednjih načeloma ne prištevamo med refleksne epizode (28).

Več raziskav s hkratnim merjenjem MII in pH-metrije pri zdravih odraslih osebah nam je dalo

podatke o fiziološkem GER in pomagalo pri oblikovanju normalnih vrednosti, ki jih lahko uporabljamo pri vrednotenju rezultatov meritev pri bolnikih z GERB (29, 30). Zdravi odrasli imajo dnevno okrog 30 refleksnih dogodkov, izmerjenih z MII, od tega je več kot pol kislih; večina GER se pojavlja v pokončnem položaju, medtem ko je v ležečem položaju GER redek. Približno v polovici primerov gre za čisti refluks tekočine, v drugi polovici pa tekočine v kombinaciji s plinom. Pri tretjini refleksnih dogodkov refluksat doseže zgornji del požiralnika.

Čeprav raziskav pri zdravih otrocih z etičnih razlogov ni, pa lahko iz raziskav pri dojenčkih in otrocih z refleksno simptomatiko vseeno sklepamo na nekatere posebnosti pri teh starostnih skupinah. Po podatkih nekaterih raziskav pri novorojencih in majhnih dojenčkih delež nekislih GER močno presega delež kislih (31–33). Razlog za to pri tej starostni skupini je verjetno pogosto hranjenje in posledično puferski učinek hrane. Že pri nekaj let starih otrocih pa se delež kislih refleksov zveča na približno 50 % (34). Ugotovili so, da je največ refleksnih dogodkov v obdobju kmalu po obrokih, ko je želodec poln (35–37). Kmalu po obrokih prevladuje nekisli GER, a s časom od zadnjega obroka vse bolj prevladujejo kisli refleksni dogodki.

VLOGA NEKISLEGA REFLUKSA PRI GASTROEZOFAGEALNI REFLUKSNI BOLEZNI

Meritve hkratne MII in pH-metrije pri bolnikih z GERB so pokazale, da se lastnosti GER pri bolnikih razlikujejo od tistih pri zdravih. Sifrim in sodelavci so primerjali rezultate meritev pri 28 zdravih z rezultati meritev pri 30 bolnikih z erozivnim refleksnim ezofagitisom in ugotovili, da se število vseh refleksnih dogodkov v 24 urah ni bistveno razlikovala, pač pa je bil pri bolnikih bistveno večji delež kislih refleksnih epizod (45 % proti 33 %, $p < 0,05$) in dolžina kislih refleksnih dogodkov (44,6 s proti 23,9 s, $p < 0,05$) (38). Conhillo in sodelavci so izvedli kombinirane 24-urne meritve

pH-metrije in MII pri 13 bolnikih z erozivnim ezofagitisom (EE), 13 bolnikih z neerozivno GERB (NERB) in 10 zdravih ljudeh (39). Drugače kot pri prej omenjeni raziskavi so v tej pri bolnikih z EE in NERB našli pomembno večje število refluksnih dogodkov kot pri zdravih (69 ± 9 proti 74 ± 7 proti 24 ± 2 , $p < 0,001$). Razlika v številu refluksnih dogodkov pri bolnikih z EE in NERB ni bila značilna ($p = 0,72$), prav tako ne razmerja med kislimi in nekislimi dogodki ter med številom tekočinskih in mešanih (tekočinsko-plinskih) refluksov. Razlike pa so se pojavile, ko so analizirali GER v ležečem položaju, v katerem so imeli bolniki z EE signifikantno več kislih dogodkov od bolnikov z NERB (9 ± 2 proti 4 ± 1 , $p = 0,048$). Na podlagi teh raziskav lahko sklepamo, da ima za nastanek refluksnega ezofagitisa kisli refluks verjetno pomembnejšo vlogo kot nekisli.

Povsem drugačen pa je pomen nekislega refluksa pri netipičnih oblikah GERB, predvsem pri manifestacijah zunaj požiralnika. Za ugotavljanje povezave med GER in njegovim pomenom za pojav simptomov uporabljamo različne kazalce: indeks simptomov (*symptome index* – SI), ki predstavlja delež simptomov, ki časovno sovpadajo z refluksnimi dogodki, indeks občutljivosti na simptome (*symptome sensitivity index* – SSI), ki predstavlja delež refluksnih dogodkov, ki jih spremljajo simptomi, ter matematični izračun verjetnosti povezave refluksa s simptomi (*symptom association probability* – SAP) (40).

Bajbouj in sodelavci so proučevali učinkovitost različnih diagnostičnih metod za ugotavljanje vloge GER pri 41 bolnikih z mogočo atipično GERB, pri 23 z občutki tujka (globusa) v grlu in 18 s kronično hripavostjo in kašljem (41). Z vsemi metodami skupaj jim je uspelo dokazati GERB pri 63,4 % bolnikov. Rezultati endoskopije so bili bolezenski pri 22,8 %, distalne pH-metrije pri 29,3 %, proksimalne pH-metrije pri 17,1 %, MII pri 48,8 % in kombinirane pH-metrije/III pri 61 % bolnikov. Zato so avtorji zaključili, da MII pomembno zveča diagnostične možnosti pri bolnikih z morebitnimi zunajpožiralniškimi manifestacijami GERB.

Mousa in sodelavci so proučevali povezavo med GER in na videz življenje ogrožajočimi dogodki oziroma napadi apneje pri 25 dojenčkih, starih 1–19 mesecev (42). Ugotovili so, da je bilo le 15,2 % vseh napadov apneje časovno povezanih z GER, od tega v 7 % s kislimi in v 8,2 % z nekislimi refluksnimi dogodki, ki so jih lahko zaznali le z MII. Še prepričljivejše rezultate je dala raziskava Wenzla in sodelavcev, ki so proučevali povezavo med GER in apnejo pri 22 dojenčkih, starih 69 ± 38 dni (33). Časovno vezanih na refluksne dogodke je bilo 29,7 % napadov apneje; od tega je apnejo povzročilo le 22,4 % kislih dogodkov. Našli so tudi pomembno korelacijo med trajanjem GER in apnejo, saj je bila slednja bistveno bolj povezana z refluksnimi dogodki, daljšimi od 30 s. Ugotovili so, da je kar v 71 % refluks segal do žrela (1. impedančnega kanala). Zato so zaključili, da je sama 24-urna pH-metrija nezadostna za ugotavljanje povezave med GER in apnejo pri dojenčkih in da dodatno merjenje MII bistveno zveča občutljivost preiskav.

Condinova in sodelavci so raziskovali vlogo kislega in nekislega GER pri 34 dojenčkih starih dva tedna do leto dni s tipičnimi in netipičnimi simptomi GERB (35). Simptomi, kot so razdražljivost, boleč jok ter zvijanje, so bili v 25 % časovno vezani na kisle in v 25 % na nekisle refluksne dogodke. Kašelj je bil pogosteje povezan s kislim refluksom kot z nekislim (21 % proti 12 %). Po drugi strani pa je polivanje bolj pogosto sovpadalo z nekislimi kot kislimi refluksi (54 % proti 4 %). Mattioli in sodelavci pa so opozorili na omejene možnosti uporabe kazalcev povezanosti med simptomi in GER pri otrocih, saj so simptomi v tej starostni skupini manj pogosti kot pri odraslih in jih je zaradi nezmožnosti objektivnega poročanja težje zaznati (34). Proučevali so 50 otrok s tipičnimi in netipičnimi simptomi GERB, starimi $3,8 \pm 4,2$ let. Pozitivno korelacijo med simptomi in refluksom so našli le pri 37 % od skupno 30 otrok, ki so v času raziskave sploh imeli kakršne koli simptome, vendar je bila ta korelacija signifikantna le pri 6 bolnikih.

Podobne težave z zaznavanjem refluksnih simptomov kot pri majhnih otrocih se pojavljajo pri bolnikih s hudo nevrološko prizadetostjo. Del Buono in sodelavci so z 12-urno kombinacijo pH-metrije in merjenjem impedance merili GER pri 16 otrocih z nevrološkimi okvarami (43). Ugotovili so, da je kar v 71 % refluksnih dogodkov refluks segal do vrha požiralnika. Nekislih je bila dobra polovica vseh refluksov. Ko so primerjali rezultate skupine nevroloških bolnikov, ki so bili hranjeni po nazogastrični sondi, s tistimi pri skupini, ki je uživala hrano *per os*, so ugotovili, da je imela prva skupina tako večje število refluksov kot večji delež refluksov, ki so segali do vrha požiralnika.

Condinova in sodelavci so proučevali tudi vlogo kislega in nekislega GER pri otrocih, starih 5 mesecev do 6 let, s simptomi bronhialne astme (44). Čeprav večji delež (73 %) simptomov ni bil časovno povezan z refluksnimi dogodki, je bil indeks simptomov (SI), ki je v prid povezavi simptomov z GER, izmerjen s kombinirano tehniko pH-metrije in MII, pozitiven pri 37 % bolnikov, medtem ko s samo pH-metrijo ne bi zaznali povezave pri nobenem izmed 19 otrok.

NEKISLI REFLUKS IN ZDRAVLJENJE GASTROEZOFAGEALNE REFLUKSNE BOLEZNI

Čeprav so se zdravila, ki zmanjšujejo izločanje želodčne kisline, predvsem inhibitorji protonske črpalke (PPI), izkazala kot izredno učinkovita pri zdravljenju refluksnega ezofagitisa, pa pri delu bolnikov simptomi GERB vztrajajo navkljub zdravljenju. Pri njih je lahko vzrok za simptome nezadostno zdravljeni kisli GER ali nekisli GER.

V multicentrični raziskavi so naredili 24-urno kombinirano pH-metrijo/MII pri 168 odraslih bolnikih, ki so tožili nad simptomi GERB navkljub jemanju terapevtskih odmerkov PPI (45). Med 86 % bolnikov, ki so imeli simptome tudi med preiskavo, je bil indeks simptomov (SI) pozitiven pri 48 %. Od teh jih je imelo 11 % SI

pozitiven za kisli, kar 37 % pa za nekisli GER. Za tipične simptome GERB je imelo pozitiven SI za kisli refluks 11 %, za nekislega pa 31 %, za netipične simptome GERB pa 3 % in 19 %. Iz teh rezultatov sledi sklep, da je pri bolnikih, ki imajo simptome GERB navkljub zdravljenju s PPI, najpogostejši vzrok zanje nekisli refluks.

Do podobnih rezultatov so prišli tudi Becker in sodelavci, ki so odkrili pozitivne rezultate kombinirane meritve pH-metrije/MII pri 39 % od 143 odraslih bolnikov, ki so imeli simptome GERB na terapiji s PPI, od teh je imelo glede na normalne vrednosti 4 % pozitivne rezultate pH-metrije, 25 % pozitivne rezultate MII in 10 % pozitivne rezultate pri obeh meritvah (46). Nato so pri vseh bolnikih podvojili dnevni odmerek PPI. Pri tistih s pozitivnimi izvidi za bolezenski GER so dosegli olajšanje težav kar pri 91 %, medtem ko pri tistih z negativnimi izvidi le v 43 %. Štirje bolniki so se odločili za operacijsko zdravljenje s fundoplikacijo; pri vseh so se simptomi po operaciji povsem umirili.

Tutuian in sodelavci so retrospektivno pregledali meritve pH-metrije in MII 50 bolnikov, ki so dobivali antisekretorno zdravljenje s PPI zaradi kroničnega kašlja, ki so ga pripisovali GERB (47). Vsi razen enega so imeli normalne rezultate pH-metrije, a kar pri 26 % so ugotovili pozitiven SI za nekisli refluks. Šest od 13 bolnikov s pozitivnim SI se je odločilo za operacijo; 5 od njih po operaciji ni več imelo težav, za šestega pa ni podatka.

Znanstvenike zelo zanima, s kakšnimi ukrepi in zdravili bi lahko zmanjšali količino nekislega refluksa. Corvagija in sodelavci so proučevali vpliv položaja telesa na količino kislega in nekislega refluksa pri nedonošenčkih (37). Ugotovili so da je kislega in nekislega refluksa manj pri ležanju na trebuhu in na levem boku, kot pa pri ležanju na hrbtu in na desnem boku.

Wenzl in sodelavci so izmenično hranili dojenčke z normalno in zgoščeno mlečno formulo in merili število kislih in nekislih refluksnih epizod, višino

refluksa in količino simptomov v postprandialnem obdobju (48). Pri hranjenju z zgoščeno formulo je bilo manj simptomov regurgitacije, zmanjšalo se je celokupno število refluksnih epizod, a količina kislega refluksa je ostala enaka. Ugotovili so, da se je zmanjšala tudi povprečna višina, do katere seže refluks v požiralniku. Zato so menili, da je hranjenje dojenčkov z mlečno formulo, zgoščeno z rožičevo moko, lahko učinkovit ukrep za zmanjševanje GER pri dojenčkih. Vendar pa raziskava, ki je primerjala število kislih in nekislih refluksnih epizod pri nedošenčkih po hranjenju z materinim mlekom in materinim mlekom zgoščenim s škrobom, ni dokazala pomembnih razlik (49).

Zentilin in sodelavci so s tehniko kombinirane pH-metrije/MII preskušali učinkovitost natrijevega alginata pri zdravljenju GERB (50). Alginat deluje kot mehanska protirefluksna pregrada. Pri 10 bolnikih z GERB so naredili 1-urno meritev po zaužitju refluksogenega obroka v legi na desnem boku in na hrbtu, najprej brez aplikacije alginata, nato pa po njej. Ugotovili so, da se je ob zdravljenju pomembno zmanjšalo število kislih refluksnih epizod in delež časa s $\text{pH} < 4$ ($p < 0,05$), ne pa tudi celokupno število refluksnih dogodkov. Na račun zmanjšanja števila kislih se je zvečalo število nekislih refluksov. Poleg tega se je ob zdravljenju signifikantno znižala povprečna višina refluksa v požiralnik ($p < 0,05$). Blago razliko v višini refluksov so zaznali v podobni raziskavi z alginatom pri 20 dojenčkih tudi Del Buono in sodelavci, vendar niso zasledili zmanjšanja niti kislega niti nekislega GER (51).

Tambankar in sodelavci so na 6 zdravih prostovoljcih preskušali učinke omeprazola na količino in vrsto GER (52). Ugotovili so, da se povprečno število refluksnih dogodkov (18 proti 16), povprečno trajanje refluksnih dogodkov (4,7 proti 3,6 min) in celoten čas, ko je refluktat v požiralniku (27,2 proti 42,4 min) pred in med zdravljenjem z omeprazolom niso pomembno razlikovali. Seveda se je pomembno zmanjšal delež kislih refluksnih dogodkov (s 63 % na 2 %), kar se je odražalo v porastu deleža nekislih refluksnih

dogodkov (s 37 % na 98 %). Do podobnih rezultatov so prišli tudi Jeske in sodelavci, ki so preskušali učinke esomeprazola na 21 zdravih odraslih prostovoljcih (53). Med zdravljenjem z esomeprazolom in s placebom ni bilo signifikantne razlike v številu refluksnih dogodkov in njihovem trajanju, pač pa so odkrili ne le znižanje pH, ampak tudi količine želodčne vsebine. Vela in sodelavci so posneli 2-urno kombinirano pH-metrijo/MII pri 12 bolnikih z GERB brez terapije in na terapijo z omeprazolom 2-krat 20 mg dnevno (54). Bolniki so med preiskavo ležali na desnem boku. Pred zdravljenjem so zaznali 217 refluksnih dogodkov, od katerih je bilo kislih 45 %, nekislih pa 55 %. Na terapiji je bilo refluksnih dogodkov v istem času celo nekoliko več, 261, a kislih je bilo le 3 %, nekislih pa 97 %. V isti raziskavi so spremljali tudi učinek zdravljenja na simptome. Ugotovili so, da je zgaga pogosto povezana s kislim GER, v 84 % pred terapijo in v 67 % na terapiji. Po drugi strani pa je pogostost zgage ob nekislih refluksnih dogodkih ob zdravljenju z omeprazolom dramatično padla, z 71 % na 10 %. Zanimivo je, da je med zdravljenjem porasla pogostost občutka regurgitacije, z 20 % na 67 % ob kislih refluksnih dogodkih in s 26 % na 88 % ob nekislih refluksnih dogodkih. Upošteva se simptome ob kislih in ob nekislih GER je SI, ki bi bil samo ob merjenju pH-metrije negativen, postal značilno bolezenski.

Na podlagi teh rezultatov lahko sklepamo, da se pri zdravljenju s PPI količina refluksa ne zmanjša, zviša se le pH regurgitirane želodčne vsebine in s tem vrsta simptomov, ki spremljajo refluksne dogodke.

Glede na neučinkovitost PPI pri zdravljenju nekislega refluksa so znanstveniki preskušali tudi zdravila, ki vplivajo na motiliteto prebavil. Vela in sodelavci so pri 9 zdravih prostovoljcih in 9 z GERB študirali učinek baklofena, ki je agonist receptorjev GABA B in inhibira prehodne sprostitve spodnjega požiralnikovega sfinktra (55). Primerjali so učinek baklofena in placeba z dvehurnim merjenjem pH-metrije in MII 2 uri po refluksogenem obroku v položaju na desnem boku. Ob zdravljenju z

baklofenom se je tako pri zdravih preiskovancih kot pri bolnikih zmanjšalo število kislih refluksnih dogodkov (pri zdravih s 7 na 1 in pri bolnikih s 15 na 6), nekislih refluksnih dogodkov (pri zdravih z 2 na 0 in pri bolnikih s 4 na 2) in vseh refluksnih dogodkov skupaj (pri zdravih z 10 na 2 in pri bolnikih s 23 na 8). Pri bolnikih se je zmanjšalo tudi število simptomov, tako tistih, povezanih s kislim GER (z 9 na 1), kot tudi tistih, povezanih z nekislim GER (z 1 na 0).

Tutuian in sodelavci pa so raziskovali učinek tagaserola, agonista receptorjev 5-HT₄, ki je promotilitetno zdravilo (56). Pri 20 zdravih odraslih so opravili dvojno slepo navzkrižno preiskavo, kjer so primerjali učinek tagaserola in placebo na motiliteto požiralnika in GER z meritvami manometrije požiralnika, pH-metrije in MII. Ugotovili so, da ob zdravljenju ni bilo pomembnih sprememb v motiliteti požiralnika in tudi število kislih in nekislih refluksnih dogodkov se ni zmanjšalo.

Drugače kot v omenjeni študiji pa so Choung in sodelavci, ki so primerjali učinek DDP733, novega parcialnega agonista receptorjev 5-HT₃, s placebo pri 35 zdravih ljudeh, ugotovili, da se je ob zdravljenju zmanjšalo celokupno število refluksnih dogodkov z $10 \pm 2,2$ na $6 \pm 1,2$, zvečale so se kontrakcije distalnega požiralnika, medtem ko je ostal tonus spodnjega požiralnikovega sfinktra nespremenjen (57).

Pri ljudeh z GERB, ki imajo simptome navkljub medikamentnem zdravljenju, je mogoče še kirurško zdravljenje. Vemo, da delu bolnikov simptomi GERB ostanejo kljub operaciji. Mainie in sodelavci so raziskovali, ali lahko s kombinirano pH-metrijo/MI in ugotavljanjem dejanske povezave simptomov z refluksnimi dogodki predvidijo, pri katerih bolnikih bo protirefluksna operacija uspešno odpravila simptome GERB (58). Primerjali so rezultate meritev 19 bolnikov, ki so jih kasneje operirali. Pri 18 bolnikih je bil SI pozitiven, se pravi, da so bili njihovi simptomi povezani z refluksnimi dogodki, kislimi in/ali nekislimi, pri

enem pa je bil SI negativen. Po operaciji je bilo 17 od 18 bolnikov s pozitivnim SI asimptomatskih, pri enem pa so bili simptomi blažji. Pri bolniku z negativnim SI se stanje po operaciji ni izboljšalo. Tudi del Genio in sodelavci so v podobni raziskavi ugotovili, da sta bila pozitiven izvid MII in pozitiven indeks SI, vezan na kisli ali nekisli refluks, parametra, ki napovedujeta uspešnost zdravljenja (odpravo simptomov) GERB s protirefluksno operacijo (59). Takšni rezultati nakazujejo, da je pomembno pred odločitvijo za operacijo objektivno dokazati povezanost simptomov z GER.

Del Genio in sodelavci pa so primerjali meritve kombinirane pH-metrije/MI pri istih bolnikih pred fundoplikacijo in po njej (60). Ugotovili so, da so se po operaciji pomembno zmanjšali simptomi GER, delež časa s $\text{pH} < 4$ (s $5,9 \pm 2,9$ % na $0,4 \pm 0,3$ %), povprečno število vseh refluksnih epizod (s $65,2 \pm 45,4$ na 10 ± 10), povprečno število kislih refluksnih epizod (s $33,4 \pm 21,4$ na $1,6 \pm 3,6$) in povprečno število nekislih refluksnih epizod (s $31,8 \pm 34,1$ na $8,3 \pm 9,3$). S to raziskavo so dokazali, da lahko s fundoplikacijo uspešno zdravimo kisli in nekisli refluks.

Literatura

1. Kivilaakso E, Fromm D, Silen W. Effect of bile salts and related compounds on isolated esophageal mucosa. *Surgery* 1980; 87 (3): 280–5.
2. Harmon JW, Johnson LF, Maydonovitch CL. Effects of acid and bile salts on the rabbit esophageal mucosa. *Dig Dis Sci* 1981; 26 (1): 65–71.
3. Lillemoe KD, Johnson LF, Harmon JW. Role of the components of the gastroduodenal contents in experimental acid esophagitis. *Surgery* 1982; 92 (2): 276–83.
4. Salo JA, Lehto VP, Kivilaakso E. Morphological alterations in experimental esophagitis. Light microscopic and scanning and transmission electron microscopic study. *Dig Dis Sci* 1983; 28 (5): 440–8.
5. Lillemoe KD, Johnson LF, Harmon JW. Alkaline esophagitis: A comparison of the ability of components of gastroduodenal contents to injure the rabbit esophagus. *Gastroenterology* 1983; 85: 621–8.
6. Salo JA, Kivilaakso. Contribution of trypsin and cholate to the pathogenesis of experimental alkaline reflux esophagitis *Scand J Gastroenterol* 1984; 19: 875–81.
7. Velanescio N, Pope CE, Gannan RM. Measurement of esophageal reflux by scintigraphy. *Dig Dis Sci* 1984; 29: 977–82.

8. Stein HJ, Feussner H, KAuer W, DeMeester T. Alkaline gastroesophageal reflux: Assessment by ambulatory esophageal aspiration and pH monitoring. *Am J Surg* 1994; 167: 163–8.
9. Bechi P, Pucciani F, Baldini S, Cosi F, Falciani R, Mazzanti R, et al. Long-term ambulatory enterogastric reflux monitoring. *Dig Dis Sci* 1993; 38: 1297–306.
10. Kauer WKH, Burdiles P, Ireland AP, Clark GW, Peters JH, Bremner CG, et al. Does duodenal juice reflux into the esophagus of patients with complicated GERD? Evaluation of a fiberoptic sensor for bilirubin. *Am J Surg* 1995; 169: 98–104.
11. Gotley DC, Appleton GVN, Cooper MJ. Bile acids and trypsin are unimportant in alkaline esophageal reflux. *J Clin Gastroenterol* 1992; 14: 2–7.
12. Orel R, Vidmar G. Do acid and bile reflux into the esophagus simultaneously? Temporal relationship between duodenogastro-esophageal reflux and esophageal pH. *Pediatr Int* 2007; 49: 226–31.
13. Vaezi MF, Richter JE. Role of acid and duodenogastroesophageal reflux in gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 1996; 111: 1192–9.
14. Champion G, Richter JE, Vaezi MF, Singh S, Alexander R. Duodenogastroesophageal reflux: Relationship to pH and importance in Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 1994; 107: 747–54.
15. Orel R, Marković S. Bile in the esophagus: A factor in the pathogenesis of reflux esophagitis in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 36: 266–73.
16. Nehra D, Howell P, Williams CP, Pye JK, Beynon J. Toxic bile acids in gastro-oesophageal reflux disease: influence of gastric acidity. *Gut* 1999; 44: 598–602.
17. Wilmer A, Tack J, Frans E, Dits H, Vanderschueren S, Gevers A, et al. Duodenogastroesophageal reflux and esophageal mucosal injury in mechanically ventilated patients. *Gastroenterology* 1999; 118: 1293–9.
18. Yumiba T, Kawahara H, Nishikawa K, Inoue Y, Ito T, Matsuda H. Impact of esophageal bile exposure on the genesis of reflux esophagitis in the absence of gastric acid after total gastrectomy. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 1647–52.
19. Richter JE. Duodenogastric reflux-induced (alkaline) esophagitis. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2004; 7 (1): 53–8.
20. Dixon MF, Mapstone NP, Neville PM, Moayyedi P, Axon AT. Bile reflux and intestinal metaplasia at the cardia. *Gut* 2002; 51 (3): 351–5.
21. Galli J, Cammarota G, Calo L, Agostino S, D'Ugo D, Cianci R, et al. The role of acid and alkaline reflux in laryngeal squamous cell carcinoma. *Laryngoscope* 2002; 112 (10): 1861–5.
22. Galli J, Calo L, Agostino S, Cadoni G, Sergi B, Cianci R, et al. Bile reflux as possible risk factor in laryngopharyngeal inflammatory and neoplastic lesions. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2003; 23 (5): 377–82.
23. Stein HJ, Kauer WKH, Feussner H, Siewert R. Bile acids as components of the duodenogastric refluxate: detection, relationship to bilirubin, mechanism of injury, and clinical relevance. *Hepatogastroenterology* 1999; 46: 66–73.
24. Sifrim D, Holloway RH, Silny J, Dent J. Non-acid gastroesophageal reflux. *Gastroenterology* 2001; 120: A436.
25. Silny J. Intraluminal multiple electric impedance procedure for measurement of gastrointestinal motility. *J Gastroent Motil* 1991; 3: 151–62.
26. Wenzl TG, Moroder C, Trachterna M, Thomson M, Silny J, Heimann G, et al. Esophageal pH monitoring and impedance measurement: A comparison of two tests for gastroesophageal reflux. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 34: 519–23.
27. Wenzl TG, Silny J, Schenke S, Peschgens T, Heimann G, Skopnik H. Gastroesophageal reflux and respiratory phenomena in infants: Status of the intraluminal impedance technique. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999; 28: 423–8.
28. Sifrim D, Castell D, Dent J, Kahrilas PJ. Gastroesophageal reflux monitoring: Review and consensus report on detection and definitions of acid, non-acid, and gas reflux. *Gut* 2004; 53: 1024–31.
29. Zerbib P, des Varannes BS, Roman S, Poudroux P, Artigue F, Chaput U, et al. Normal values and day-to-day variability of 24-h ambulatory oesophageal impedance-pH monitoring in a Belgian-French cohort of healthy subjects. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: 1011–21.
30. Shay SS, Tutuian R, Sifrim D, Vela M, Wise J, Balaji N, et al. Twenty-four hour ambulatory simultaneous impedance and pH monitoring: a multicenter report of normal values from 60 healthy volunteers. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 1037–43.
31. Lopez Alonso M, Moya MJ, Cabo JA, Ribas J, Macias MC, Silny J, et al. Acid and non-acid gastro-oesophageal reflux in newborns. Preliminary results using intraluminal impedance. *Cir Pediatr* 2005; 18: 121–6.
32. Wenzl TG. Evaluation of gastroesophageal reflux events in children using multichannel intraluminal electrical impedance. *Am J Med* 2003; 115: 161S–5S.
33. Wenzl TG, Schenke S, Peschgens T, Silny J, Heimann G, Skopnik H. Association of apnea and nonacid gastroesophageal reflux in infants: investigations with the intraluminal impedance technique. *Pediatr Pulmonol* 2001; 31: 144–9.
34. Mattioli G, Pini-Prato A, Gentilino V, Caponcelli E, Avanzini S, Parodi S, et al. Esophageal impedance/pH monitoring in pediatric patients: preliminary experience with 50 cases. *Dig Dis Sci* 2006; 51: 2341–7.
35. Condino AA, Sondheimer J, Pan Z, Gralla J, Perry D, O'Connor JA. Evaluation of infantile acid and nonacid gastroesophageal reflux using combined pH monitoring and impedance measurement. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 42: 16–21.
36. Cresi F, De Sanctis L, Savino F, Bretto R, Testa A, Silvestro L. Relationship between gastro-oesophageal reflux and gastric activity in newborns assessed by combined intraluminal impedance, pH-metry and epigastric impedance. *Neurogastroenterol Motil* 2006; 18: 361–8.
37. Corvaglia L, Rotatori R, Ferlini M, Aceti A, Ancora G, Faldella G. The effect of body positioning on gastroesophageal reflux in premature infants: evaluation by combined impedance and pH monitoring. *J Pediatr* 2007; 151: 591–6.

38. Sifrim D, Holloway R, Silny J, Xin Z, Tack J, Lerut A, et al. Acid, nonacid, and gas reflux in patients with gastroesophageal reflux disease during ambulatory 24-hour pH-impedance recordings. *Gastroenterology* 2001; 120: 1588–98.
39. Conhillo JM, Schwartz MP, Selimah M, Samson M, Sifrim D, Smouth AJ. Acid and non-acid reflux patterns with erosive esophagitis and non-erosive reflux disease (NERD): a study using intraluminal impedance monitoring. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 1506–12.
40. Nurko S, Rosen R. Use of multi-channel intraluminal impedance (MII) in the evaluation of children with respiratory symptoms: A new phenomenon? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 41: 166–8.
41. Bajbouj M, Becker V, Neuber M, Schmid RM, Meining A. Combined pH-metry/impedance monitoring increases the diagnostic yield in patients with atypical gastroesophageal reflux symptoms. *Digestion* 2007; 76: 223–8.
42. Mousa H, Woodley FW, Metheney M, Hayes J. Testing the association between gastroesophageal reflux and apnea in infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 41: 169–77.
43. Del Buono R, Wenzl TG, Rawat D, Thomson M. Acid and nonacid gastroesophageal reflux in neurologically impaired children: investigation with the multiple intraluminal impedance. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 43: 331–5.
44. Condino AA, Sondheimer J, Pan Z, Gralla J, Perry D, O'Connor JA. Evaluation of gastroesophageal reflux in pediatric patients with asthma using impedance-pH monitoring. *J Pediatr* 2006; 149: 216–9.
45. Mainie I, Tutuian R, Shay S, Vela M, Zhang X, Sifrim D, et al. Acid and non-acid reflux in patients with persistent symptoms despite acid suppressive therapy: A multicenter study using combined ambulatory impedance-pH monitoring. *Gut* 2006; 55: 1398–402.
46. Becker V, Bajbouj M, Waller K, Schmid RM, Meining A. Clinical trial: Persistent gastro-oesophageal reflux symptoms despite standard therapy with proton pump inhibitors – a follow-up study of intraluminal-impedance guided therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26: 1355–60.
47. Tutuian R, Mainie I, Agrawal A, Adams D, Castell DO. Nonacid reflux in patients with chronic cough on acid-suppressive therapy. *Chest* 2006; 130: 386–91.
48. Wenzl TG, Schneider S, Scheele F, Silny J, Heimann G, Skopnik H. Effects of thickened feeding on gastroesophageal reflux in infants: a placebo-controlled crossover study using intraluminal impedance. *Pediatrics* 2003; 111: e355–9.
49. Corvagija L, Ferlini M, Rotatori R, Paoletti V, Alessandrini R, Cocchi G, et al. Starch thickening of human milk is ineffective in reducing the gastroesophageal reflux in preterm infants: A crossover study using intraluminal impedance. *J Pediatr* 2006; 148: 265–8.
50. Zentilin P, Dulbecco P, Savarino E, Parodi A, Iiritano E, Bilardi, C et al. An evaluation of the antireflux properties of sodium alginate by means of combined multichannel intraluminal impedance and pH-metry. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 29–34.
51. Del Buono R, Wenzl TG, Ball G, Keady S, Thomson M. Effect of Gaviscon Infant on gastro-oesophageal reflux in infants assessed by combined intraluminal impedance/pH. *Arch Dis Child* 2005; 90: 460–3.
52. Tambankar AT, Peters JH, Portale G, Hsieh C-C, Hagen JA, Bremner CG, et al. Omeprazole does not reduce gastroesophageal reflux: New insights using multichannel intraluminal impedance technology. *J Gastrointest Surg* 2004; 8: 888–96.
53. Jeske HC, Borovicka J, von Goedecke A, Tiefenthaler W, Hohlrieder M, Heidegger T, et al. Preoperative administration of esomeprazole has no influence on frequency of refluxes. *J Clin Anesth* 2008; 20: 191–5.
54. Vela MF, Camacho-Lobato L, Srinivasan R, Tutuian R, Katz PO, Castell DO. Simultaneous intraesophageal impedance and pH measurement of acid and nonacid gastroesophageal reflux: Effect of omeprazole. *Gastroenterology* 2001; 120: 1599–606.
55. Vela MF, Tutuian R, Katz PO, Castell DO. Baclofen decreases acid and non-acid post-prandial gastro-oesophageal reflux measured by combined multichannel intraluminal impedance and pH. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 243–51.
56. Tutuian R, Mainie I, Allan R, Hargreaves K, Agrawal A, Freeman J, et al. Effects of a 5-HT(4) receptor agonist on oesophageal function and gastro-oesophageal reflux: Studies using combined impedance-manometry and combined impedance-pH. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24: 155–62.
57. Choung RS, Ferguson DD, Murray JA, Kammer PP, Dierkhising RA, Zinsmeister AR, et al. A novel partial 5HT3 agonist DDP733 after a standard refluxogenic meal reduces reflux events: A randomized, double-blind, placebo-controlled pharmacodynamic study. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27: 404–11.
58. Mainie I, Tutuian R, Agrawal A, Adams D, Castell DO. Combined multichannel intraluminal impedance-pH monitoring to select patients with persistent gastro-oesophageal reflux for laparoscopic Nissen fundoplication. *Br J Surg* 2006; 93: 1483–7.
59. del Genio G, Tolone S, del Genio F, Aggarwal R, d'Alessandro A, Allaria A, et al. Prospective assessment of patient selection for antireflux surgery by combined multichannel intraluminal impedance pH monitoring. *J Gastrointest Surg* 2008; 12: 1491–6.
60. del Genio G, Tolone S, del Genio F, Rossetti G, Bruscianno L, Pizza F, et al. Total fundoplication controls acid and nonacid reflux: Evaluation by pre- and postoperative 24-h pH-multichannel intraluminal impedance. *Surg Endosc* 2008; 22: 2518–23.

Učinki popolne parenteralne prehrane in citotoksičnih zdravil na jetrno funkcijo

Effects of total parenteral nutrition and cytotoxic drugs on liver function

Davorin Dajčman¹

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

Prispelo 17. 4. 2008, sprejeto 15. 11. 2008; *Gastroenterolog* 2009; 1: 64–71

Ključne besede: citotoksična zdravila, jetrna funkcija, popolna enteralna prehrana

Key words: cytotoxic drugs, liver function, total parenteral nutrition

Izvleček

Pri bolnikih, ki potrebujejo dolgotrajno popolno parenteralno prehrano, je neredko okvarjeno delovanje jeter. Takšna okvara jeter kritično bolnega je sicer pogosta, a malo raziskana. Popolna parenteralna prehrana povzroči steatozo jeter in oksidativni stres, ta pa privede do apoptoze jetrnih celic. Okvara se navadno pokaže s holestazo ali akutnim hepatitisom, mogoče pa so tudi druge oblike akutne ali kronične jetrne bolezni. Za hepatocelično poškodbo je značilen predvsem dvig ravni serumskih transaminaz, ki se sprostijo iz nekrotičnih ali apoptotičnih hepatocitov. Pri holestazi pa je po drugi strani pomemben dvig ravni serumske alkalne fosfataze, ki je navadno posledica poškodbe celic žolčevodov bodisi neposredno (zaradi zdravila ali njegovega presnovka) bodisi posredno, zaradi imunskega odziva organizma. Patogeneza jetrne okvare, ki je posledica popolne parenteralne prehrane ali jemanja hepatotoksičnega zdravila, je navadno povezana tudi z dislokacijo bakterij in vplivom učinkovine ali njegovega presnovka na biokemične procese v celicah ali na imunski sistem. Nepredvidljive in redke idiosinkratične reakcije se

Abstract

Impaired liver function is frequently found in patients who need prolonged total parenteral nutrition. Liver dysfunction associated with artificial nutrition in critically ill patients is a complication that seems to be frequent, but it has not been assessed as yet in a large cohort of critically ill patients. Total parenteral nutrition induces steatosis and oxidative stress, which result in apoptosis mediated by the mitochondrial pathways. There are two patterns of liver dysfunction, a cholestatic pattern and a liver inflammation pattern. The predominant clinical presentation is acute hepatitis and/or cholestasis, although almost any clinical pathological pattern of acute or chronic liver disease can occur. The hepatocellular pattern is characterised by a predominant rise in the level of transaminases and results from the demise of hepatocytes by means of either apoptosis or necrosis. The cholestatic pattern is characterised by a predominant rise of the serum alkaline phosphatase level and usually results from injury to the bile ductular cells, either directly by the drug or its metabolite, or indirectly by an adaptive immune response. The pathogenesis of total parenteral

¹ Asist. Davorin Dajčman, dr. med.
Oddelek za gastroenterologijo in endoskopijo
Univerzitetni klinični center Maribor
Ljubljanska 5, 2000 Maribor

navadno pojavijo v povezavi s pogostimi, milimi in asimptomatičnimi epizodami jetrne okvare. Čeprav so nepredvidljive, pa jih je mogoče odkriti zgodaj s spremljanjem koncentracije serumskih transaminaz. K prepoznavi nevarnostnih dejavnikov in razumevanju idiosinkratičnih reakcij bo gotovo mnogo doprinesel hiter razvoj toksikogenomike in proteomike.

nutrition-induced and drug-induced liver disease usually involves the participation of bacterial dislocation and the parent drug or metabolites that either directly affect the cell biochemistry or elicit an immune response. Unpredictable, low-frequency, idiosyncratic reactions often occur in the background of a higher rate of mild asymptomatic liver injury and, although difficult to predict, they may be detected by monitoring serum alanine aminotransferase levels. Recent and future advances in toxicogenomics and proteomics should improve the identification of risk factors and the understanding of idiosyncratic hepatotoxicity.

INTRODUCTION

Liver is the major site of metabolism of many drugs. Hepatic elimination of drugs is influenced by hepatic clearance and hepatic extraction that are in turn dependant on hepatic blood flow, protein binding, and intrinsic hepatic clearance (1– 4). The high dose cytotoxic chemotherapy, often accompanied by total body irradiation, results in severe catabolism, disruption of the gastrointestinal mucosa, marked immunosuppression followed also by liver failure. A variety of studies show that the supplementation of the amino acid glutamine, by the enteral or parenteral route, either in the free or dipeptide form, appears safe and efficacious in patients undergoing organ transplantation. Clinical trials of glutamine supplementation in patients undergoing organ transplantation and receiving more contemporary treatment, which often includes the administration of novel combinations of cytoreductive agents and hematopoietic growth factors, are warranted (2, 4, 5). Nutrition care embodies prevention of disease, treatment, cure, or supportive palliation. Optimal nutritional status is an important goal in the management of all the patients. Although nutrition therapy recommendations may vary throughout the continuum of care, maintenance of adequate intake is important (2, 3, 5– 8). The preferred method of nutrition support is via the oral route, with the use of dietary

modifications to reduce the symptoms associated with cancer treatments. Enteral nutrition is indicated when the gastrointestinal (GI) tract is functional, but oral intake is insufficient to meet nutritional requirements. Common situations in which enteral nutrition may be needed include malignancies of the head and neck regions, esophagus, and stomach. When the GI tract is dysfunctional, total parenteral nutrition (TPN) may be indicated; TPN is defined as the process of supplying daily caloric requirements and other nutrient (proteins, fats, carbohydrates, vitamins, electrolytes, trace elements and water) solely via parenteral route. The aim of TPN is to maintain the equilibrium between nutritional requirement and metabolic needs by supplying nutrients parenterally when a patient cannot take in food orally in sufficient amounts for a prolonged period of time (1, 7). Optimal caloric and nutrient intake is very important to (2, 3):

- prevent or reverse nutrient deficiencies,
- preserve lean body mass,
- help patients better tolerate treatment,
- minimize nutrition-related side effects and complications,
- maintain strength and energy,
- protect immune function, decreasing the risk of infection,
- aid recovery and healing,
- maximize quality of life.

TOTAL PARENTERAL NUTRITION AND LIVER FUNCTION

Abnormal values of liver tests are a well-recognized complication in the parenterally fed population. Numerous aetiologies for abnormal results of liver tests have been suggested (1–7). If parenteral nutrition is determined to be beneficial, the two venous access sites are central and peripheral. Parenteral nutrition is indicated to prevent the adverse effects of malnutrition in patients who are unable to obtain adequate nutrients by oral or enteral routes (4, 6–9). Other indications are short gut syndrome, high-output fistula, prolonged ileus, or bowel obstruction. However, the decision to initiate TPN needs to be made on an individual patient basis, as different patients will have differing abilities to tolerate starvation (3, 5). The most common complication of TPN use is bacterial infection, usually due to the increased infection risk from having an indwelling central venous catheter. In patients with frequent bacterial infections, fungal infections can also occur (9, 10). Liver failure, often related to fatty liver, may sometimes occur. This condition arises from the difficulty in processing food, taken in directly into the bloodstream. Two related complications of TPN are venous thrombosis and, rarely, priapism. Fat infusion during TPN is assumed to contribute to both (4–10). Other complications of TPN are related to the difficulties the body has processing TPN. One complication is non-anion gap metabolic acidosis (3, 5, 8). Total parenteral nutrition increases the risk of acute cholecystitis due to complete unuse of gastrointestinal tract, which may result in bile stasis in the gallbladder. The risk of acute cholecystitis is increased accordingly. Many patients on TPN with acute cholecystitis also have abnormal results of the liver function tests (4, 9, 10). There are two patterns of liver dysfunction, the cholestatic pattern and the liver inflammation (parenchymal) pattern. In the cholestatic pattern, alkaline phosphatase (AP) is elevated and indicates poor

bile flow out of the liver. The pattern of liver inflammation indicates damage to the liver cells and can lead to fatty infiltration, scarring and inflammation, and cirrhosis and is usually associated with further elevation of the liver transaminases (aspartate transaminase and alanine transaminase) (1–12).

The cause of liver dysfunction in patients on TPN is multifactorial. In adults, pre-existing liver disease, sepsis (severe infection), drugs, pre-existing malnutrition, extent of bowel resection and damage to the bowel, excess non-protein calories, little or no oral intake and duration on TPN are all risk factors (3, 4, 6–9). The cause(s) of the elevated liver tests values in patient with long-term TPN is/are unknown, but cellular damage, such as steatosis, and an "overshoot" of enzymes when starved patients are re-fed, are plausible. In addition to liver dysfunction, patients on TPN have increased risk of biliary sludge and gallstones (2–7). Reducing cholestasis, ursodeoxycholic acid has been helpful in some patients on the long-term TPN. Limiting the number of calories until it is known that the patient could handle the load and encouraging oral intake even while on TPN have also been suggested to reduce the incidence of TPN-induced liver disease (12, 13). Cyclic TPN can minimize the adverse effects of the long-term total parenteral nutrition, such as hepatic complication. The adequate timing to shift to use cyclic TPN for patients with impaired liver function may prevent further hepatic dysfunction. Early use of cyclic TPN may prevent deterioration of liver function for the patients with jaundice and need prolonged total parenteral nutrition. However, the liver function abnormalities that developed during short term-TPN were reversible and not serious. Elevated liver function tests promptly returned to the baseline after TPN was discontinued, and progressive liver disease was not observed in these patients (3–9). The prevalence of complicated home parenteral nutrition-related

liver disease increased with a longer duration of parenteral nutrition. This condition is one of the main causes of death in patients with permanent intestinal failure. Parenteral intake of long-chain triglycerides lipid emulsion consisting of less than 1 g/kg per day is recommended in these patients. TPN, sepsis, and excessive calculated energy requirements appear to be risk factors for developing liver dysfunction (7, 10, 11). Septic critically ill patients should not be fed with excessive caloric amounts, particularly when TPN is employed. Administering artificial nutrition in the first 24 hours after admission seems to have a protective effect. Inflammatory bowel disease (IBD), TPN, and immunosuppressive treatment with cyclosporin A are well known factors in hepatobiliary disorders. Their association, however, has been little studied, but the hepatobiliary dysfunction in patients treated with both TPN and cyclosporins A was no more severe than associated with TPN alone (12). Because it is unclear whether or not the lipid or carbohydrate component of the total parenteral nutrition solutions determines the development of cholestasis during the total parenteral nutrition, a prospective randomized clinical trial of a predominantly carbohydrate solution (group I) versus one with isocaloric substitution of 30% non-protein calories with lipid (group II) was performed. There was no statistically significant difference between the groups for an increase in AST or alkaline phosphatase (AP) levels during total parenteral nutrition (13–14). Significant hepatic copper overload in TPN patients occurs through chronic cholestasis in TPN-associated liver disease and is independent from the total duration of TPN. Iatrogenic copper overload through trace elements in TPN solutions does not seem to be a significant factor for the liver dysfunction in TPN (15). Controversy persists as to the optimal means of providing adjuvant nutritional support. In comparing enteral nutrition (EN) and TPN in terms of adequacy of nutritional intake, septic and non-septic morbidity, and mortality, there is no evidence to

support the difference between the two modalities in terms of septic morbidity. Patients in whom there is reasonable doubt as to the adequacy of gastrointestinal function should be fed by the parenteral route (16). Cholestasis associated with the long-term TPN occurs commonly in the critically ill patient and very low birth weight infants. Indeed, the majority of patients TPN-associated cholestasis respond very well to TPN withdrawal and full enteral feeding, yet some of them do not respond and have the potential for development of intractable cholestasis. It has been demonstrated that ursodeoxycholic acid (UDCA) has beneficial effects in treating TPN-associated cholestasis in various age groups (17, 18). In spite of many technical advances in liver surgery, optimal nutritional support after hepatectomy has not been established as yet, but in the actual clinical care after hepatectomy for hepatocellular carcinoma without biliary tract reconstruction, in which oral feeding is started early, TPN is considered unnecessary (19). Intestinal morphologic and functional changes occur in humans for whom TPN is the sole nutritional source, although the findings in humans are substantially less significant than observed in the animal models. The loss of mucosal structure may be sufficient to cause increased intestinal permeability, the clinical significance of which remains to be defined. Enteral nutrition is important in restoring and, probably, preventing morphologic intestinal changes associated with TPN, and a peptide and free amino acid-based formula supplemented with glutamine and arginine may have some additional role (20).

CYTOTOXIC DRUGS AND LIVER FUNCTION

The idiosyncratic nature and poor prognosis of the drug-induced liver injury (DILI) make this type of reaction the major safety issue during therapy with cytotoxic drugs. The key to predicting and preventing DILI is understanding

the underlying mechanisms (21–24). DILI is initiated either by direct hepatotoxic effects of the drug or its reactive metabolite. Parenchymal cell injury induces activation of innate and/or adaptive immune cells, which, in turn, produce proinflammatory and tissue hepatotoxic mediators, and/or mount immune reactions against drug-associated antigens (22, 24, 26–30). Understanding the molecular and cellular elements associated with these pathways can help identify risk factors and may ultimately facilitate the development of strategies to predict and prevent DILI (22–29). DILI may account for 10–50% of adult patients with elevated enzymes, especially in patients over 50 years of age. It accounts for nearly 25% of fulminant hepatic failure cases (23–26). Liver injury can be cytotoxic, cholestatic, or mixed. Although the exact mechanism of DILI remains largely unknown, it appears to involve 2 pathways – direct hepatotoxicity and adverse immune reactions. In most instances, DILI is initiated by the bioactivation of drugs to chemically reactive metabolites, which have the ability to interact with cellular macromolecules, such as proteins, lipids, and nucleic acids, leading to protein dysfunction, lipid peroxidation, DNA damage, and oxidative stress (23–32). Additionally, these reactive metabolites may induce disruption of ionic gradients and intracellular calcium stores, resulting in mitochondrial dysfunction and loss of energy production. This impairment of cellular function can culminate in cell death and possible liver failure (23). A variety of systemic manifestations can accompany drug-induced hepatotoxicity. DILI can mimic autoimmune hepatitis or it can evolve into cirrhosis. It can also mimic veno-occlusive disorders. The plethora of herbal and traditional agents currently ingested by many people should always be considered in any patient with abnormal hepatic biochemistry. DILI encompasses a spectrum of clinical disease, ranging from mild biochemical abnormalities to acute liver failure (24, 26–30). The majority of adverse liver reactions are idiosyncratic, occurring in most instances 5–90 days after the causative

medication was last taken (29). Multiple mechanisms of DILI have been implicated, including TNF-alpha-activated apoptosis, inhibition of mitochondrial function and neoantigen formation. Risk factors for DILI include age, sex and genetic polymorphisms of drug-metabolising enzymes such as cytochrome P450 (23–26, 30). The diagnosis of DILI is clinical, based on history, probability of the suspect medication as a cause of the liver injury and exclusion of other hepatic disease. DILI can be hepatocellular (predominant rise in alanine transaminase), cholestatic (predominant rise in alkaline phosphatase), or mixed liver injury (24, 26, 28). Cytotoxic injury is characterized by necrosis, steatosis, or both. Cholestatic injury is characterized by arrested bile flow and may be associated with portal inflammation, or may occur in a setting in which there is no evidence of inflammation (22–28, 30, 31). Chronic hepatic injury includes chronic active hepatitis, steatosis, phospholipidosis, veno-occlusive disease, several forms of cirrhosis, *peliosis hepatis*, and hepatic neoplasms. A bilirubin level, more than twice higher than the normal, in patients with hepatocellular liver injury implies severe DILI, with a mortality of approximately 10% and with an incidence rate of 0.7–1.3 per 100,000. Although acute liver failure is rare, 13–17% of all acute liver failure cases are attributed to idiosyncratic drug reactions (23, 30, 31). Response to drug withdrawal may be delayed up to 1 year with cholestatic liver injury with occasional subsequent progressive cholestasis known as the vanishing bile duct syndrome (22–30). The most important hepatic disorders associated with cytotoxic drugs are: intrahepatic portal hypertension without cirrhosis, amyloidosis, drug hepato-toxicity, and viral interferences, if there is a history of hepatitis B or C. Reliably establishing whether the liver disease was caused by a drug requires the exclusion of other plausible causes and the search for a clinical drug signature (23, 25, 26–30). The drug signature consists of the pattern of liver test

abnormality, the duration of latency to symptomatic presentation, the presence or absence of immune-mediated hypersensitivity, and the response to drug withdrawal (24–27). Determination of causality also includes an evaluation of individual susceptibility to DILI injury. This susceptibility is governed by both genetic and environmental factors. Components of the drug signature in conjunction with certain risk factors have been incorporated into formal scoring systems that are predictive of the likelihood of the drug-induced liver injury. The most validated scoring system is the Roussel-Uclaf causality assessment method, which nonetheless retains certain imperfections. Mitigating the potential for drug-induced liver injury is achieved by the identification of toxicity signals during clinical trials and the monitoring of liver tests in clinical practice. There are three signals of liver toxicity in clinical practice (21–23, 26, 31):

- a statistically significant doubling (or more) in the incidence of serum alanine aminotransferase (ALT) elevation > 3-times the upper limit of normal;
- any incidence of serum ALT elevation > 8–10-times the upper limit of normal;
- any incidence of serum ALT elevation > 3-times the upper limit of normal accompanied by a serum bilirubin elevation > 2-times the upper limit of normal.

Monitoring liver tests results in clinical practice has shown unconvincing efficacy, but where a benefit-risk analysis would favour continued therapy, monthly monitoring may have some benefit compared with no monitoring at all (24–27, 30, 31). To incriminate any given drug in an episode of liver dysfunction is a step-by-step process that requires a high degree of suspicion, compatible chronology, awareness of the drug's hepatotoxic potential, the exclusion of alternative causes of liver damage, and the ability to detect the presence of subtle data that favour the toxic aetiology. Clinical and laboratory data may also be assessed with algorithms or clinical scales, which may add consistency to the clinical

judgment by translating the suspicion into a quantitative score (24, 26, 28–31). In gastroenterology for example, serious toxic reactions are recognized when cytotoxic drugs azathioprin or methotrexate are added in treatment of chronic inflammatory, autoimmune or abdominal cancer disease, but can be avoided if the drug is used correctly. The most important side-effects are haematopoietic and hepatotoxic. It is well established that the long-term use of these drugs can induce liver damage which, in a number of patients, may lead to DILI. Recent studies have, however, documented that, for example, the methotrexate-induced liver cirrhosis is not aggressive. Interaction can occur with a number of drugs; serious problems in particular may arise with concomitant use of sulphonamides and salicylates. During last years, irinotecan has become registered as a major cytotoxic drug in several tumour types. Since the drug is predominantly metabolized in the liver, administration to patients with a liver dysfunction remains a major problem. Hyperbilirubinemia has been shown to require its dose reduction (21–23, 27).

CONCLUSION

Liver dysfunction associated with TPN is probably of multifactor etiology. Available data justify the following recommendations:

- patients should be given balanced and complete solutions tailored to their specific needs and should not be overfed;
- serum liver enzymes should be measured at least once a week;
- oral or enteral intake, even if minimal, should be instituted as soon as possible;
- glutamine may prove useful, although this measure is experimental (1–20).

Over the next years, the combination of accurate case ascertainment of DILI via clinical networks and the application of genomics and proteomics will hopefully lead to accurate prediction of risk of DILI, so that pharmacotherapy can be optimized

with avoidance of adverse hepatic events (21–24). Although hepatotoxicity is a frequent concern with all medications, chemotherapeutic agents are more often implicated in causing liver damage than most other drug classes (24–26). In many instances, these reactions are considered dose-related because cytotoxic therapy directed at rapidly growing cancer cells may readily impact hepatocytes even though they are dividing more slowly (27). Because the stakes (remission of cancer) are high, so are the risks that the oncologist and the patient are willing to assume. The dose of many chemotherapeutic agents is limited by the toxic effects on the lungs, bone marrow, kidneys, and gastrointestinal system, including the liver. Awareness of the toxic potential of each chemotherapeutic agent is necessary before initiation of new cytotoxic drug in oncology, reumatology, and in treatment of chronic inflammatory or autoimmune disease in gastroenterology (21–23, 27, 32).

References

1. Leaseburge LA, Winn NJ, Schloerb PR. Liver test alterations with total parenteral nutrition and nutritional status. *J Parenter Enteral Nutr* 1992; 16: 348–52.
2. Bengoa JM, Hanauer SB, Sitrin MD, Baker AL, Rosenberg IH. Pattern and prognosis of liver function test abnormalities during parenteral nutrition in inflammatory bowel disease. *Hepatology*. 1985; 5: 79–84.
3. Okuno M, Nagayama M, Takai T, Rai A, Nakao S, Kamino K, et al. Postoperative total parenteral nutrition in patients with liver disorders. *J Surg Res* 1985; 39: 93–102.
4. Abad-Lacruz A, González-Huix F, Esteve M, Fernández-Bañares F, Cabré E, Boix J, et al. Liver function tests abnormalities in patients with inflammatory bowel disease receiving artificial nutrition: A prospective randomized study of total enteral nutrition vs total parenteral nutrition. *J Parenter Enteral Nutr* 1990; 14: 618–21.
5. Tayek JA, Bistrrian B, Sheard NF, Zeisel SH, Blackburn GL. Abnormal liver function in malnourished patients receiving total parenteral nutrition: a prospective randomized study. *J Am Coll Nutr* 1990; 9: 76–83.
6. Buchmiller CE, Kleiman-Wexler RL, Ephgrave KS, Booth B, Hensley CE 2nd. Liver dysfunction and energy source: Results of a randomized clinical trial. *J Parenter Enteral Nutr* 1993; 17: 301–6.
7. Clarke PJ, Ball MJ, Kettlewell MG. Liver function tests in patients receiving parenteral nutrition. *J Parenter Enteral Nutr* 1991; 15: 54–9.
8. Lindor KD, Fleming CR, Abrams A, Hirschhorn MA. Liver function values in adults receiving total parenteral nutrition. *JAMA* 1979; 241: 2398–400.
9. Grau T, Bonet A, Rubio M, Mateo D, Farré M, Acosta JA, et al; Working Group on Nutrition and Metabolism of the Spanish Society of Critical Care. Liver dysfunction associated with artificial nutrition in critically ill patients. *Crit Care* 2007; 11: R10.
10. Hwang TL, Lue MC, Chen LL. Early use of cyclic TPN prevents further deterioration of liver functions for the TPN patients with impaired liver function. *Hepatology* 2000; 47: 1347–50.
11. Salvino R, Chanta R, Seidner DL, Mascha E, Xu Y, Steiger E. Liver failure is uncommon in adults receiving long-term parenteral nutrition. *J Parenter Enteral Nutr* 2006; 30: 202–8.
12. Chicharro M, Guarner L, Vilaseca J, Planas M, Malagelada J. Does cyclosporin A worsen liver function in patients with inflammatory bowel disease and total parenteral nutrition? *Rev Esp Enferm Dig* 2000; 92: 68–77.
13. Suchner U, Senftleben U, Eckart T, Scholz MR, Beck K, Murr R, et al. Enteral versus parenteral nutrition: effects on gastrointestinal function and metabolism. *Nutrition* 1996; 12: 13–22.
14. Craig RM, Coy D, Green R, Meersman R, Rubin H, Janssen I. Hepatotoxicity related to total parenteral nutrition: comparison of low-lipid and lipid-supplemented solutions. *J Crit Care* 1994; 9: 111–3.
15. Blaszyk H, Wild PJ, Oliveira A, Kelly DG, Burgart LJ. Hepatic copper in patients receiving long-term total parenteral nutrition. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39 (4): 318–20.
16. Woodcock NP, Zeigler D, Palmer MD, Buckley P, Mitchell CJ, MacFie J. Enteral versus parenteral nutrition: A pragmatic study. *Nutrition* 2001; 17: 1–12.
17. Beau P, Labat-Labourdette J, Ingrand P, Beauchant M. Is ursodeoxycholic acid an effective therapy for total parenteral nutrition-related liver disease? *J Hepatol* 1994; 20 (2): 240–4.
18. Al-Hathlol K, Al-Madani A, Al-Saif S, Abulaimoun B, Al-Tawil K, El-Demerdash A. Ursodeoxycholic acid therapy for intractable total parenteral nutrition-associated cholestasis in surgical very low birth weight infants. *Singapore Med J* 2006; 47: 147–51.
19. Hotta T, Kobayashi Y, Taniguchi K, Johata K, Sahara M, Naka T, et al. Evaluation of postoperative nutritional state after hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2003; 50: 1511–6.
20. Buchman AL, Moukarzel AA, Bhuta S, Belle M, Ament ME, Eckhert CD, et al. Parenteral nutrition is associated with intestinal morphologic and functional changes in humans. *J Parenter Enteral Nutr* 1995; 19: 453–60.
21. Norris W, Paredes AH, Lewis JH. Drug-induced liver injury in 2007. *Curr Opin Gastroenterol* 2008; 24: 287–97.
22. Lewis JH, Ahmed M, Shobassy A, Palese C. Drug-induced liver disease. *Curr Opin Gastroenterol*. 2006; 22: 223–33.

23. Hussaini SH, Farrington EA. Idiosyncratic drug-induced liver injury: An overview. *Expert Opin Drug Saf* 2007; 6: 673–84.
24. Lee WM. Review article: Drug-induced hepatotoxicity. *Aliment Pharmacol Ther* 1993; 7: 477–85.
25. Abboud G, Kaplowitz N. Drug-induced liver injury. *Drug Saf* 2007; 30: 277–94.
26. Kaplowitz N. Idiosyncratic drug hepatotoxicity. *Nat Rev Drug Discov* 2005; 4: 489–99.
27. Vuppalanchi R, Liangpunsakul S, Chalasani N. Etiology of new-onset jaundice: How often is it caused by idiosyncratic drug-induced liver injury in the United States? *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 558–62.
28. Lewis JH. Drug-induced liver disease. *Med Clin North Am* 2000; 84: 1275–311.
29. Lasser KE, Allen PD, Woolhandler SJ, Himmelstein DU, Wolfe SM, Bor DH. Timing of new black box warnings and withdrawals for prescription medications. *JAMA* 2002; 287: 2215–20.
30. Zimmerman HJ. Drug-induced liver disease. *Clin Liver Dis* 2000; 4: 73–96.
31. Lee WM. Drug-induced hepatotoxicity. *N Engl J Med* 2003; 349: 474–85.
32. Ostapowicz G, Fontana RJ, Schiodt FV, Larson A, Davern TJ, Han SHB, et al. Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States. *Ann Intern Med* 2002; 137: 947–54.

Vloga črevesne mikroflore pri nastanku kroničnih vnetnih črevesnih boleznih in možnosti njenega spreminjanja

The role of intestinal microflora in the pathogenesis of inflammatory bowel disease and therapeutic potentials of its modification

Rok Orel¹

Klinični oddelek za gastroenterologijo, hepatologijo in nutricionistiko, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana

Prispelo 14. 5. 2008, sprejeto 2. 6. 2008; Gastroenterolog 2009; 1: 72–83

Ključne besede: Crohnova bolezen, kronične vnetne črevesne bolezni, mikroflora, prebiotiki, probiotiki, ulcerozni kolitis

Key words: Crohn's disease, inflammatory bowel disease, microflora, prebiotics, probiotics, probiotics, ulcerative colitis

Izvleček

Kronične vnetne črevesne bolezni (KVČB) se verjetno razvijejo zaradi nenormalnega črevesnega imunskega odziva na črevesne bakterije pri posameznikih z dednim nagnjenjem. Različna pogostost KVČB v razvitih in nerazvitih delih sveta, porast pogostosti, ki smo mu priča v zadnjega pol stoletja, ter večja odvisnost pojavnosti boleznih od kraja bivanja kot od etničnega izvora kažejo, da imajo na njihov nastanek velik vpliv okoljski dejavniki. Najverjetneje se je pogostost KVČB zvečala zaradi sprememb v načinu prehranjevanja in sprememb v izpostavljenosti ubikvitarnim mikroorganizmom iz bivanjskega okolja, kar skuša pojasniti t.i. higienska hipoteza.

Večina genov, za katere vemo, da so njihove mutacije nevarnostni dejavnik za razvoj KVČB, kodira beljakovine, ki sodelujejo pri razpoznavi mikrobnih

Abstract

Inflammatory bowel diseases (IBD) are probably a consequence of the abnormal intestinal immune system reaction to the gut microflora in genetically susceptible individuals. The difference in the prevalences of IBD between developed and developing countries, the increase of its incidence in the last half of the century, and better correlation of its prevalence with the country of living than with the ethnical background point to the importance of the environmental factors. Changes in nutrition as well as in our microbiological environment are regarded responsible for the increase of IBD prevalence. The so called »hygiene hypothesis« tries to explain these mechanisms.

Majority of the gene mutations regarded to be involved in the IBD pathogenesis code proteins responsible for microbial antigen detection and

¹Doc. dr. Rok Orel, dr. med.

Klinični oddelek za gastroenterologijo, hepatologijo in nutricionistiko
Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana
Vrazov trg 1, 1000 Ljubljana

sestavlin in odzivu nanje. Med te beljakovine, t.i. receptorje za prepoznavo vzorca, sodi tudi beljakovina NOD2/CARD15 ter vrsta receptorjev *toll-like*. Normalno delovanje teh poti je ključno za obrambo črevesne sluznice pred patogenimi mikroorganizmi, a hkrati za imunsko toleranco do komenzalnih črevesnih bakterij.

Črevesna mikroflora je ključni dejavnik za normalen razvoj in nadzor delovanja črevesnega imunskega sistema. Porušena razmerja v sestavi črevesne mikroflore (disbioza) so lahko vzrok za nenormalno delovanje imunskega sistema, posledica tega pa so verjetno alergijske in avtoimunske bolezni, tudi KVČB. Zato skušajo znanstveniki z različnimi ukrepi vplivati na sestavo črevesne mikroflore. Vrsta predkliničnih raziskav, poskusov na živalskih modelih, pa tudi kliničnih študij, kaže na potencialno uporabnost koristnih bakterij, probiotikov, in hranil, ki spodbujajo njihovo rast in razmnoževanje v črevesu, prebiotikov, pri zdravljenju KVČB. Rezultati raziskav kažejo, da so nekateri probiotiki učinkoviti pri zdravljenju t.i. *pouchitisa* in vzdrževalnem zdravljenju ulceroznega kolitisa v remisiji, medtem ko je njihova učinkovitost pri zdravljenju Crohnove bolezni zaenkrat pod vprašajem.

Uvod

Točni vzroki za nastanek kroničnih vnetnih črevesnih bolezni (KVČB) niso znani. Proučevanje epidemioloških značilnosti, povezav z okoljskimi dejavniki ter izsledki genetskih in imunoloških raziskav so privedli do boljšega razumevanja mehanizmov nastanka KVČB. Prevladuje mnenje, da se KVČB razvijejo zaradi nenormalnega črevesnega imunskega odziva na črevesne bakterije in druge antigene iz črevesne svetline pri posameznikih z dednim nagnjenjem (1).

Na ključni pomen črevesne mikroflore pri nastanku KVČB kažejo številne znanstvene ugotovitve.

response to them. These proteins are called pattern recognition receptors, and both NOD2/CARD15 and toll-like receptors belong to this family. Their normal activity is crucial for the defence of the gut mucosa against microbial pathogens, as well as for the immune tolerance to the normal intestinal microflora.

Moreover, intestinal microflora has a major role in both the development and regulation of the gut immune system. Changes in the composition of gut microflora (dysbiosis) can lead to abnormal immune system function with numerous allergic and autoimmune diseases, including IBD.

Therefore, many scientific efforts are aimed at modulation of the intestinal microflora. Numerous basic and animal studies revealed potential benefits of probiotic and prebiotic use in IBD. However, only beneficial effect of probiotic use in pouchitis and ulcerative colitis maintenance therapy has been proven by clinical studies, while the efficiency of their use in Crohn's disease is questionable.

Kronične vnetne črevesne bolezni so v nekaterih delih sveta bistveno pogostejše kot v drugih. Incidence in prevalence KVČB so največje v Severni Ameriki (Kanada, ZDA) in severozahodni Evropi (Skandinavija, Velika Britanija), manjše v centralni in južni Evropi, v Južnoafriški republiki in v Avstraliji, zelo malo pa je KVČB v Aziji, večini Afrike in v Južni Ameriki (2–4). KVČB so torej najpogostejše v gospodarsko najbolj razvitih delih sveta, v deželah v razvoju pa so redke. Kakšen vpliv ima na takšno geografsko razporeditev dednost in kakšen dejavniki okolja, najbolje pokažejo primerjave med pripadniki iste etnične skupine, ki živijo na različnih delih sveta. Dolgo je veljalo, da s KVČB zbolijo predvsem belci, pri drugih rasah pa je bolezen redka. Tako je bila incidenca KVČB pri t.i. Afroameričanih še v 60.

in 70. letih 20. stoletja izrazito manjša kot pri belcih, v osemdesetih pa je slednjo dosegla ali celo preseгла (5). Še bolj zanimivo je, da je incidenca ulceroznega kolitisa (UK) pri ljudeh južnoazijskega porekla, ki živijo v Veliki Britaniji, velika, celo dvakrat večja kot pri Britancih, čeprav izhajajo iz dežel z izrazito majhno incidenco (6). Incidenca vseh oblik KVČB že od 50. let 20. stoletja narašča (7).

Za hitro večanje pogostosti bolezni seveda ne morejo biti odgovorni genetski dejavniki, kar spet kaže na to, da moramo iskati osrednje vzroke v spreminjajočem se življenjskem okolju. Ne smemo zanemariti pomena spremenjenega načina prehrane pri nastanku bolezni, saj so raziskave pokazale, da so uživanje večjih količin rafiniranega sladkorja (8–10), maščob, zlasti holesterola (11), »recikliranje« olja za cvrtje (12), uporaba živil, bogatih z ω -6 večkratno nenasičenimi maščobnimi kislinami in revnih z ω -3 večkratno nenasičenimi maščobnimi kislinami (13), ter pogosta prehrana v lokalih s hitro prehrano (14) dejavniki, povezani z večjim tveganjem KVČB.

Poleg prehranskih pa so se z razvojem družbe zelo spremenile tudi higienske razmere. Higienska hipoteza, ki jo je leta 1989 predlagal Strachan (15), skuša razložiti zvečanje pogostosti številnih bolezni, povezanih z nenormalnim imunskim odzivom, kot so avtoimunske in alergijske bolezni, z izboljšanjem sanitarnih razmer, s čisto pitno vodo, večjo rabo kemijskih čistil, razkužil in zdravil. Izpostavljenost ubikvitarnim mikroorganizmom in parazitom iz naravnega okolja v otroštvu naj bi bilo ključnega pomena za normalni razvoj in regulacijo imunskega sistema, kar naj bi preprečilo kasnejše zdravju škodljive imunske odzive (16).

Spremembe v sestavu bakterijske mikroflore lahko porušijo normalen razvoj črevesnega imunskega sistema. V zdravem črevesu vlada simbioza med gostiteljskim organizmom in komenzalnimi bakterijami. Stiki med komenzalnimi bakterijami in črevesnim imunskim sistemom zmanjšajo

ekspresijo proinflatornih genov in s tem spodbujajo razvoj imunske tolerance. Bolnikih s KVČB pa verjetno izgubijo toleranco do črevesnih bakterij, zaradi česar v njihovi črevesni steni nastane vnetni odziv, ki ga nadaljnja navzočnost črevesnih bakterije stalno spodbuja (17).

Znanstveniki so poskušali pojasniti nastanek KVČB s specifičnimi okužbami. Okužbe z *Mycobacterium paratuberculosis*, *Mycobacterium kansasii*, paramiksovirusi, bakterijama *Listeria monocytogenes*, *Chlamidia trachomatis*, RNA-reovirusi in *Pseudomonas multophila* so povezovali z nastankom Crohnove bolezni (CB), okužbo z *Escherichia coli*, diplostreptokloki, *Fusobacterium necrophorum*, *Shigella*, *Helicobacter hepaticus* in RNA-virusi pa z nastankom (UK) (18). Vendar raziskave niso potrdile vzročnih povezav med posameznimi patogenimi mikroorganizmi in KVČB. Verjetneje pri spodbujanju nenormalnega imunskega odziva sodeluje normalna mikroflora.

Najprepričljivejši dokazi za to izhajajo iz raziskav na živalih. Pri poskusnih živalih z nekaterimi genetsko pogojenimi motnjami v imunskem odzivu se spontano razvije črevesno vnetje, ki je podobno KVČB pri človeku. Če te živali gojijo v sterilnem okolju brez mikroorganizmov, se črevesno vnetje ne pojavi, kar je v prid teorijam, da je za razvoj KVČB potrebna kolonizacija črevesa z mikroorganizmi (19–21).

Tudi nekatere ugotovitve pri bolnikih s KVČB so v prid misli, da ima odločilno vlogo črevesna mikroflora. Pri KVČB sta najpogosteje vneta terminalni ileum in kolon, torej dela črevesa, kjer je gostota bakterij največja (22). Operacijski preusmeritvi črevesne vsebine mimo obolelega dela črevesa pri bolnikih s CB je sledilo umirjanje vnetja, ponovna vzpostavitev anastomoze pa vnovično vzplamtenje bolezni (23). Pri bolnikih z UK, ki so jim zaradi bolezni naredili kolektomijo in rezervoar za blato iz ileuma (t.i. *pouch*), se pogosto zaradi bakterijske kolonizacije rezervoarja pojavi vnetje (t.i. *pouchitis*) (24). Pri

nekaterih bolnikih s CB in pri bolnikih z vnetjem umetnega rezervoarja je učinkovito zdravljenje z antibiotiki (25).

Patogeneza KVČB je verjetno povezana tudi s spremembami v sestavi črevesne mikroflore. V črevesni sluznici ljudi s KVČB so našli več adherentnih bakterij kot pri zdravih; pri kar 83 % bolnikov so bakterije prodirale tudi v globino sluznice, medtem ko pri zdravih niso (26). Odkrili so tudi, da je pri ljudeh s KVČB v črevesu več bakterij iz rodov *Bacteroides*, *Enterococci* in adherentnih/invazivnih *Escherichia coli*, manj pa bakterij iz rodov *Bifidobacterium* in *Lactobacillus* (27).

Povezava med genetsko pogojenim nagnjenjem h kroničnim vnetnim črevesnim boleznim in črevesnimi bakterijami

Večina genov, ki jih povezujejo z večjo ogroženostjo s KVČB, je odgovornih za sintezo beljakovin, ki so pomembne za ohranjanje črevesne sluznične pregrade ali pa sodelujejo v uravnavanju črevesnega imunskega odziva.

Identifikacija prvega gena, povezanega z večjo verjetnostjo KVČB (angl. *IBD susceptibility gene*), pomeni ključni preboj v razumevanju patogeneze te bolezni. Gen za CARD15 (*caspase recruitment domain-containing protein 15*), imenovan tudi NOD2, ki leži na 16. kromosomu, je sploh prvi gen, ki ga je znanstvenikom s pomočjo raziskave povezav in pozicijskega kloniranja uspelo povezati s kakšno izmed kompleksnih poligeno dedovanih bolezni (28). CARD15 je citoplazemska beljakovinska molekula, udeležena pri prepoznavanju specifičnih sestavin celične stene mikroorganizmov. Sestavljena je iz več področij s specifičnimi nalogami: dvojice področij za vpoklic kaspaze (CARD1 in CARD2), področja vezave nukleotidov (NBD) in področja, bogatega z levcinom (LRR). LRR ima funkcijo receptorja za prepoznavo vzorca (angl. *pattern recognition receptor*, PRR) za mikrobne sestavine.

NBD je udeležen pri samooligomerizaciji. Področji CARD pa sta udeleženi v apoptotičnih poteh in pri aktivaciji nuklearnega faktorja- κ B (NF- κ B) (29). Pri belcih kavkazijske skupine so znani trije enonukleotidni polimorfizmi tega gena (R702W, G908R in 1007fsinsC), ki so neodvisni nevarnostni dejavniki CB (30, 31). Poleg teh treh alelov, ki so najpomembnejši, so odkrili še vrsto izredno redkih (t.i. "zasebnih") polimorfizmov, ki so le v posameznih družinah s CB (32). Ljudje, ki imajo le en alel od omenjenih polimorfizmov, so s CB dva- do štirikrat bolj ogroženi, homozigoti ali kombinirani heterozigoti, ljudje torej z dvema "bolezenskima" aleloma, pa kar dvajset- do štiridesetkrat bolj (28).

Beljakovina CARD15 pripada skupini tako imenovanih receptorjev za prepoznavo vzorca (*pattern-recognition receptors*, PRR), ki so odgovorni za prepoznavo različnih delov mikroorganizmov, indukcijo antimikrobnih genov in uravnavanje odzivanja imunskega sistema nanje (33). Medtem, ko je CARD15 intracelularni PRR, ki ga aktivirajo peptidglikani grampozitivnih in gramnegativnih bakterij, ki vsebujejo muramil dipeptid (34, 35), pa se večina drugih PRR, angl. imenovanih *toll-like receptors* (TLR), nahaja na površini celic in prepoznavajo druge mikrobne sestavine, npr. lipoproteine (TLR1, 2 in 6), dvojnovijačno RNA (TLR3), lipopolisaharide (TLR4), enojnovijačno RNA (TLR7, 8) in CpG DNA (TLR9) (36). Tudi mutacije genov za nekatere od TLR in za CARD4/NOD1, ki je prav tako kot CARD15/NOD2 intracelularni citoplazemski PRR, povezujejo z večjo ogroženostjo s KVČB (37–40).

Vezava specifičnih sestavin mikroorganizmov na receptorje za prepoznavo vzorca aktivira znotraj-celične signalne poti, na koncu največkrat tudi t.i. nuklearnega faktorja- κ B (NF- κ B) (34, 41). Normalno delujoči PRR in signalne poti ter njihova natančna regulacija so ključnega pomena za ohranjanje tolerance na črevesne komenzalne bakterije. Čezmeren imunski in posledično vnetni odziv brez navzočnosti resničnih patogenov, ima lahko za organizem pogubne posledice. Menijo,

da interakcije med normalno bakterijsko floro in PRR pomembno pripomorejo k vzdrževanju tolerance na prehranske antigene, se pravi, k preprečevanju alergijskih reakcij. Bakterijska stimulacija PRR je pomembna tudi za normalno celično zorenje in diferenciacijo (42). Ob normalnem stanju v črevesu so stalne interakcije ligandov iz črevesne mikroflore in PRR "bazično stanje" z omejenimi "fiziološkimi" vnetnimi odzivi in sprotno regeneracijo. Kadar pa v črevo vdrejo patogene bakterije, se po PRR sproži imunski odziv, ki jih kar najhitreje uniči. Ugotovili so, da so signalne poti, ki vodijo od stimuliranih receptorjev TLR in NOD, udeležene tudi pri produkciji antimikrobnih peptidov, defenzinov, ki sodelujejo pri intracelularnem uničenju patogenih mikroorganizmov (43, 44).

Genetske mutacije PRR in snovi, ki sodelujejo v procesu prenosa signalov, lahko povzročijo zmanjšanje ali zvečanje receptorske funkcije. Mutacije gena NOD2, ki jih povezujejo z večjo verjetnostjo CB, se nahajajo v področju LRR, ki je vezavno mesto za muramil dipeptid (MDP), zato bi bilo prej kot ojačenje pričakovati izpad funkcije receptorja. Raziskave *in vitro* so dokazale, da se pri mutacijah NOD2, povezanih s CB, dejansko ne aktivira NF- κ B po stimulaciji z MDP (35, 37). Predlagali so hipotezo, da je zmanjšana zmožnost za uničenje črevesnih bakterij, ki vdirajo v sluznico, posledica nezmožnosti sprožiti obrambne odzive (45).

Ena glavnih nalog PRR naj bi bila razlikovanje patogenih od komenzalnih črevesnih mikroorganizmov. Če se izgubi imunska toleranca za komenzalne bakterije, se proti njim lahko vzpostavi imunski odziv, ki zveča produkcijo vnetnih citokinov in kemokinov (16). Aktivirajo se razne vnetnice. V sluznici bolnikov s CB prevladujejo limfociti CD4+ s fenotipom T-celice pomagalke tipa 1 (Th1) s tvorbo interferona- γ in interleukina-2, medtem ko v sluznici bolnikov z UK prevladujejo T-celice pomagalke tipa 2 (Th2) s tvorbo faktorja transformacije β (TGF- β) in

interleukina-5 (46). Citokini Th1 aktivirajo makrofage, da začnejo proizvajati celo kopico vnetnih citokinov, kot so interleukin-12, interleukin-18, faktor inhibicije migracije makrofagov, faktor tumorske nekroze- α (TNF- α), interleukin-1 in interleukin-6 (7).

Če povzamemo, pri KVČB se sproži črevesno vnetje zaradi izgube imunske tolerance na črevesne mikroorganizme, kar je posledica dednega nagnjenja posameznika in porušenega ravnotežja med črevesnimi mikroorganizmi (disbioze).

Zdravljenje kronične vnetne črevesne bolezni s spreminjanjem mikroflore

Naraščajoče poznavanje mehanizmov vpletenosti črevesne mikroflore v nastanek in vzdrževanje črevesnega vnetja pri KVČB je podlaga za raziskave, kako bi lahko s spreminjanjem sestave črevesne mikroflore zdravili bolezn.

Prehransko zdravljenje KVČB ima dolgoletno tradicijo. Čeprav je bil prvotni namen takšnega zdravljenja le popraviti prehransko stanje bolnikov, ki so bili zaradi dolgotrajne CB pogosto slabše prehranjeni, pa so znanstveniki ugotovili, da se je hkrati z izboljševanjem prehranskega stanja manjšala tudi aktivnost črevesnega vnetja (47). Več metaanaliz raziskav z različnimi oblikami t.i. formul za enteralno prehrano je pokazalo, da je zdravljenje akutnih zagonov CB samo z enteralno prehrano učinkovito, pri otrocih in mladostnikih celo enako kot zdravljenje s kortikosteroidi (48–52). Pomemben argument v prid prehranskemu zdravljenju so dale raziskave, ki so pokazale, da zdravljenje s kortikosteroidi sicer umiri simptome bolezni, a ne ozdravi vnetja v črevesni sluznici (53), medtem, ko zdravljenje z enteralno prehrano zmanjša količino vnetnih citokinov in povzroči umiritev črevesnega vnetja (54, 55). Čeprav je za ugoden učinek enteralne prehrane na zmanjšanje črevesnega vnetja pri CB verjetno odgovornih več mehanizmov, npr. nadomeščanje mikrohranil (56), vsebnost velike

koncentracije transformirajočega rastnega faktorja β (angl. *transforming growth factor*- β , TGF- β), za katerega je dokazano, da zavira zavira Th1-dominantne vnetne procese, kakršna je Crohnova bolezen (57), pa se zdi, da je ključen njen učinek na sestavo črevesne mikroflore (58).

Probiotiki so živi mikroorganizmi, uživanje katerih v zadostni količini koristi zdravju (17). Znanstveniki so prepoznali številne možne mehanizme, s katerimi probiotiki morda vplivajo na KVČB. Med možnimi mehanizmi omenjajo zaviranje rasti patogenih mikroorganizmov, njihove vezave na epitelijske črevesne celice in vdiranja v črevesno steno, izdelovanje antimikrobnih snovi, krepitev črevesne pregrade in uravnavanje črevesnega imunskega odziva (59, 60). Številne bazične raziskave in raziskave na živalskih modelih ter klinične študije na bolnikih s KVČB so dokazale, da so probiotiki učinkoviti proti KVČB.

Pomembna spoznanja o možni učinkovitosti probiotikov pri zdravljenju KVČB izhajajo iz poskusov na živalskih modelih. Na voljo je več kot 20 različnih živalskih modelov KVČB (61). Za celo vrsto probiotičnih sevov, *L. plantarum* 299V (62), *L. salivarius* subspecies *salivarius* 433118 in UCC118 (63, 64), *B. infantis* 35624 (63) ter VSL#3 (mešanica 8 probiotičnih bakterij) (65) so dokazali, da učinkovito zmanjšajo črevesno vnetje pri modelu, pri miši z izbitim receptorjem 1 za interleukin-10 (angl. *interleukin-10 knock-out mice*). Pri transgenskih podganah HLA-B27 je *Lactobacillus* GG (LGG) učinkovito preprečil ponovni zagon kolitisa po antibiotičnem zdravljenju, medtem ko je bil *L. plantarum* neučinkovit (66). Pri modelu eksperimentalnega kolitisa, povzročena s trinitrobenzen žvepleno kislino, je dajanje *L. salivarius*, podvrsta *salivarius* CECT5713, (67) ali *L. plantarum* NCIMB8826 (68) sledil pomemben upad aktivnosti vnetja. Enak učinek je imela uporaba *L. reuteri* v kombinaciji z vlakninami iz ovsa pri podganjem modelu kolitisa, izzvanega z očetno kislino in metotreksatom (69, 70). Zanimivo je, da

je bila kombinacija probiotikov VSL#3 in LGG učinkovita pri zdravljenju kolitisa, ki ga je pri poskusnih podganah povzročil jodacetamid, ne pa tistega, ki so ga povzročili z dinitrobenzen žvepleno kislino (71). Rezultati teh raziskav potrjujejo, da je učinkovitost specifičnih sevov probiotikov odvisna tudi od vrste vnetja.

Učinkovite pa niso le žive bakterije, ampak v nekaterih okoliščinah tudi njihovi ekstrakti. Ekstrakt antigenov *E. coli* in tudi bakterijska DNA iz VSL#3 sta se izkazala za učinkovita pri zdravljenju kolitisa, izzvanega z dekstransulfatom in pri miši *IL-10 knock-out* (72–74).

Znanstveniki vedno bolj raziskujejo tudi praktično uporabnost probiotikov pri zdravljenju ljudi z različnimi oblikami KVČB.

Manjše število kliničnih raziskav se je ukvarjalo z zdravljenjem akutnih zagonov ulceroznega kolitisa. Rembacken in sodelavci (75) so primerjali učinkovitost probiotika *E. coli* Nissle 1917 v kombinaciji s kortikosteroidi z učinkovitostjo mesalazina v kombinaciji s kortikosteroidi in ugotovili, da sta bili obe vrsti zdravljenja enako uspešni, zgodnjih recidivov aktivne bolezni pa je bilo več v skupini z mesalazinom kot pri tisti s probiotikom (73 : 67 %, $p < 0,05$).

Tudi Kato in sodelavci (76), ki so primerjali učinkovitost kombinacije probiotikov (*Bifidobacterium breve*, *B. bifidum*, *Lactobacillus acidophilus*) z mesalazinom in placebo z mesalazinom, niso ugotovili razlik v pogostosti doseganja klinične remisije bolezni. Vendar se je aktivnost bolezni po 12-tedenskem zdravljenju, merjena z indeksom aktivnosti kolitisa (CAI), bistveno bolj zmanjšala pri bolnikih, ki so jemali probiotike (3,7 : 5,8, $p < 0,05$).

Tursi in sodelavci (77) so zdravljenju s 5-aminosalicilati (5-ASA) dodali probiotični koktail VSL#3 in njun učinek primerjali učinku kombinacije 5-ASA in placebo; opazili so, da je bil

povprečni čas do dosega remisije krajši v prvi skupini (4 : 7 dni, $p < 0,01$), deleža bolnikov, ki so remisijo dosegli, pa se nista razlikovala.

Tudi Furrie in sodelavci (78) niso mogli potrditi, da je kombinacija probiotika *Bifidobacterium longum* s fruktooligosaharidi (simbiotični pripravek) kaj učinkovitejša od placeba ali učinkovitejša od obeh v kombinaciji s standardnimi zdravili pri doseganju remisije UK ali pri zmanjšanju aktivnosti bolezni. Nekoliko bolj so se znižale le ravni vnetnih citokinov v črevesnem tkivu.

Na podlagi teh raziskav so v nedavno objavljeni Cochranovi metaanalizi (79) povzeli, da uporaba probiotikov skupaj z različnimi oblikami konvencionalnega zdravljenja akutnih zagonov UK ne prispeva k zvečanju deleža bolnikov, ki dosežejo remisijo, vendar pa verjetno nekoliko zmanjša bolezensko aktivnost.

Dokazi o učinkovitosti probiotikov za zdravljenje akutnih zagonov UK so torej šibki; rezultati vrste raziskav pa kažejo, da so precej bolj učinkoviti pri vzdrževalnem zdravljenju. Rembacker in sodelavci (80) so po doseženi remisiji UK s standardnim zdravljenjem randomizirali bolnike v dve skupini; prva je dobivala probiotik *E. coli* Nissle 1917, druga mesalazin. Ugotovili so, da je v času enoletnega sledenja ponovni zagon doživelo 73 % bolnikov na mesalazinu in 67 % na probiotikih. Zato so zaključili, da je vzdrževalno zdravljenje s probiotikom *E. coli* Nissle 1917 enako učinkovito od zdravljenja z mesalazinom.

Do enakih zaključkov so prišli tudi Kruis in sodelavci (81), ki so v podobno zasnovani raziskavi: v enem letu je doživelo recidiv UK 33,9 % njihovih bolnikov na mesalazinu in 36,4 % tistih, ki so jemali probiotik *Escherichia coli* Nissle 1917.

Ishikawa in sodelavci (82) so primerjali učinkovitost vzdrževalnega zdravljenja z mlekom, fermentiranim z bifidobakterijami, s placebom. Ugotovili so, da je v enem letu UK znova vzplamtel pri 90 % bolnikov

iz kontrolne skupine, a le pri 27 % bolnikov, ki so jemali probiotik.

Zocco in sodelavci (83) so razdelili bolnike po doseženi remisiji UK v tri skupine. Prva je dobivala probiotik *Lactobacillus rhamnosus* GG, druga 5-ASA, tretja pa kombinacijo obojega. Po pol leta in po enem letu sledenja ni bilo opaziti pomembnih razlik v pogostosti reaktivacije bolezni med tremi skupinami.

V odprti raziskavi so Venturi in sodelavci (84) spremljali bolnike z UK v remisiji, ki so dobivali probiotični koktail VSL#3. V enem letu je bolezen znova vzplamtela le 25 % bolnikov.

Raziskave, ki so proučevale učinkovitost probiotikov pri vzdrževalnem zdravljenju CB, so dale nasprotujoče si rezultate. Malchow (85) je ugotovil, da je med 3-mesečnim vzdrževalnim zdravljenjem z *E. coli* Nissle 1917 nastal recidiv pri 33 % bolnikov in pri 63 % bolnikov na placebu.

Campieri in sodelavci (86) so ugotovili, da je vzdrževalno zdravljenje bolnikov s CB po kirurškem zdravljenju s hkratnim dajanjem 5-ASA in VSL#3 učinkovitejše kot samo s 5-ASA. V času študije je recidiv nastal pri 10 % bolnikov na kombinirani terapiji in pri 40 % tistih, ki so jemali le 5-ASA.

Francoska skupina za raziskavo KVČB (GETAID) (87) je tudi ugotovila, da je bilo vzdrževalno zdravljenje s probiotikom *Lactobacillus johnsonii*, sev LA1, učinkovitejše od placeba. V prvi skupini je bilo recidivov CB 64 %, v drugi pa 49 %.

Tudi probiotična gliva *Saccharomyces boulardi* je bila ob sočasnem jemanju 5-ASA učinkovitejša pri vzdrževanju remisije CB kot sami 5-ASA (88).

V dveh raziskavah vzdrževalnega zdravljenja CB, v katerih so kot probiotik uporabljali *Lactobacillus rhamnosus* GG (89, 90), pa se takšno zdravljenje ni izkazalo za učinkovito.

Zanimivo je, da tudi Cochranova metaanaliza uporabe uporabe probiotikov za vzdrževalno zdravljenje CB ni potrdila njihove učinkovitosti (91).

Probiotično zdravljenje se je izkazalo kot zelo učinkovito pri zdravljenju *pouchitisa*, vnetja rezervoarja za blato, ki ga naredijo po kolektomiji. Gionchetti in sodelavci (92) so primerjali učinkovitost vzdrževalnega zdravljenja po dosegu remisije z antibiotiki z VSL#3 ali s placebom. Medtem ko se je v enem letu rezervoar ponovno vnel pri vseh bolnikih na placebo, se je le 15 % tistih, ki so dobivali probiotično terapijo.

Podobne rezultate so dobili tudi Mimura in sodelavci (93): recidiv je nastal pri 94 % kontrolnih bolnikov in le pri 15 % bolnikov na VSL#3.

Gionchetti in sodelavci (94) so profilaktično zdravljenje z VSL#3 raziskovalno uvedli takoj po kolektomiji in izdelavi rezervoarja. *Pouchitis* je v enem letu nastal pri 10 % bolnikov na probiotikih in pri 40 % bolnikov na placebo.

Nasprotno pa se je v raziskavi Kruisma in sodelavcev (95) vzdrževalno zdravljenje vnetja rezervoarja z *Lactobacillus rhamnosus* GG izkazalo kot neučinkovito.

Naj povzamem: probiotiki so se izkazali kot učinkoviti pri zdravljenju vnetja rezervoarja (*pouchitisa*) in pri vzdrževalnem zdravljenju UK v remisiji, medtem ko je njihova učinkovitost pri zdravljenju CB zaenkrat pod vprašajem.

Poleg z vnašanjem koristnih mikroorganizmov (probiotikov) v telo je mogoče ugodne učinke na črevesno mikrofloro doseči tudi z uživanjem snovi, ki spodbujajo razrast in delovanje koristnih bakterijskih vrst v črevesu – prebiotikov. Večinoma se kot prebiotiki uporabljajo prehranske vlaknine in oligosaharidi.

Dajanje prebiotika inulina je zmanjšalo črevesno vnetje, ki so ga pri podganah izzvali z natrijevim

sulfatom (96). Podobne učinke so imeli frukto-oligosaharidi, ki so jih raziskovali na podganjem modelu kolitisa, izzvanega s trinitrobenzen žveplovo kislino (97).

Kliničnih raziskav učinkovitosti prebiotikov pri zdravljenju KVČB je malo. Hallert in sodelavci (98) so opisali, da uživanje trpotca (*Psyllium* ali *Ispaghula* ali *Plantago ovata*) blaži simptome UK.

Španska raziskovalna skupina za Crohnovo bolezen in ulcerozni kolitis (GETECCU) (99) pa je ugotovila, da je bilo uživanje trpotca pri vzdrževanju remisije UK enako učinkovito kot uživanje sulfasalazina.

Pripravek iz ječmenovih kalčkov (angl. *germinated barley foodstuff*, GBF) je bogat z vlakninami in glutaminom. Dokazali so, da spodbuja črevesne bakterije k izdelovanju kratkoverižnih maščobnih kislin (SCFA) (100), ki so hrana enterocitom (59). Japonski znanstveniki so v več kliničnih raziskavah pokazali, da so ječmenovi kalčki učinkovito hranilo tako pri zdravljenju aktivnih zagonov kot pri vzdrževalnem zdravljenju UK (101, 102). Pri takšnem zdravljenju se je bolnikom izboljšalo klinično in tudi endoskopsko stanje. Zato je Japonsko ministrstvo za zdravje registriralo ječmenove kalčke kot dietno hrano, namenjeno zdravljenju UK.

Zaključek

Trenutno je klinična uporabnost probiotikov in prebiotikov pri zdravljenju KVČB še v povojih. Rezultati številnih raziskav jasno kažejo, kako pomembno vlogo igra črevesna mikroflora, normalna ali »spremenjena«, na delovanje črevesnega imunskega sistema. Zato znanstveniki intenzivno iščejo nove možnosti, kako s spreminjanjem mikroflore zdraviti črevesno vnetje. Prednost takšnega zdravljenja je, da skuša vplivati na vzroke za pojav bolezni in ne na njihovo posledico, kot to dela večina zdravil, ki pretežno delujejo na imunski oz. vnetni odziv. Velika prednost zdravljenja

s probiotiki in prebiotiki pred protivnetnimi in imunomodulacijskimi zdravili je tudi njihova varnost, resni stranski učinki takšnega zdravljenja so izjemno redki. Zato lahko pričakujemo, da bo poleg novih tarčnih zdravil ravno uporaba prebiotikov, probiotikov in drugih načinov vplivanja na črevesno mikrofloro eden temeljev zdravljenja KVČB.

Literatura

- Sartor RB. Microbial influences in inflammatory bowel disease: Role in pathogenesis and clinical implications. In: Santor RB, Sandborn WJ, editors. *Kirsner's inflammatory bowel disease*. 6th ed. Edinburg: Elsevier, 2003: 138–62.
- Logan RFA. Inflammatory bowel disease incidence: Up, down or unchanged? *Gut* 1998; 42: 309–11.
- Shivananda S, Lennard-Jones J, Logan R, Fear N, Price A, Carpenter L, et al, for the EC-IBD Study Group. Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: Is there any difference between north and south? Results of the European Collaborative Study on Inflammatory Bowel Disease (ECIBD). *Gut* 1996; 39: 690–7.
- Griffiths AM, Hugot J-P. Crohn's disease. In: Walker WA, Goulet O, Kleinman RE, Sherman PM, Shneider BL, Sanderson IR, editors. *Pediatric gastrointestinal disease*. 4th ed. Ontario: BC Decker, 2004.
- Calkins BM, Lilienfeld AM, Garland CF, Merdeloff AL. Trends in incidence rates in ulcerative colitis and Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 1984; 29: 913–20.
- Carr I, Mayberry JF. The effect of migration on ulcerative colitis: A three-year prospective study among Europeans and first- and second-generation South Asians in Leicester (1991–1994). *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 2918–22.
- Podolsky DK. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 2002; 347: 417–29.
- Jarnerot G, Jarnmark I, Nilsson K. Consumption of refined sugar by patients with Crohn's disease, ulcerative colitis, or irritable bowel syndrome. *Scand J Gastroenterol* 1983; 18: 999–1002.
- Katchinski B, Logan RF, Edmond M, Langman MJ. Smoking and sugar intake are separate but interactive risk factors in Crohn's disease. *Gut* 1988; 29: 1202–6.
- Mayberry JF, Rhodes J, Allan R, Newcombe RG, Regan GM, Chamberlain GM, et al. Diet in Crohn's disease: Two studies of current and previous habits in newly diagnosed patients. *Dig Dis Sci* 1981; 26: 444–8.
- Reif S, Klein I, Lubin F, Farbstein M, Hallak A, Gilat T. Pre-illness dietary factors in inflammatory bowel disease. *Gut* 1997; 40: 754–60.
- Chuah SY, Jayanthi V, Lee CN, McDonald B, Probert CS, Mayberry JF. Dietary fats and inflammatory bowel disease in Asians. *Ital J Gastroenterol* 1992; 24: 386–8.
- Shoda R, Matsueda K, Yamato S, Umeda N. Epidemiologic analysis of Crohn's disease in Japan: Increased dietary intake of n-6 polyunsaturated fatty acids and animal protein relates to the increased incidence of Crohn's disease in Japan. *Am J Clin Nutr* 1996; 63: 741–5.
- Persson PG, Ahlbom A, Hellers G. Diet and inflammatory bowel disease: A case-control study. *Epidemiology* 1992; 3: 47–52.
- Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *Brit Med J* 1989; 299: 1259–60.
- Geier MS, Butler RN, Howarth GS. Inflammatory bowel disease: Current insights into pathogenesis and new therapeutic options: Probiotics, prebiotics and synbiotics. *International J Food Microbiol* 2007; 115: 1–11.
- Shanahan F. Probiotics in inflammatory bowel disease-therapeutic rationale and role. *Advanced Drug Delivery Rev* 2004; 56: 809–18.
- Sartor RB. Microbial factors in the pathogenesis of Crohn's disease, ulcerative colitis, and experimental intestinal inflammation. In: Kirschner JB, editor. *Inflammatory bowel disease*. Philadelphia: Saunders, 2000: 153–78.
- Contractor NV, Bassiri H, Reya T, Park AY, Baumgart DC, Wasik MA, et al. Lymphoid hyperplasia, autoimmunity, and compromised intestinal intraepithelial lymphocyte development in colitis-free gnotobiotic IL-2-deficient mice. *J Immunol* 1998 1; 160: 385–94.
- Dianda L, Hanby AM, Wright NA, Sebesteny A, Hayday AC, Owen MJ. T cell receptor-alpha beta-deficient mice fail to develop colitis in the absence of a microbial environment. *Am J Pathol* 1997; 150: 91–7.
- Sellon RK, Tonkonogy S, Shultz M, Dieleman LA, Grenther W, Balish E, et al. Resident enteric bacteria are necessary for development of spontaneous colitis and immune system activation in interleukin-10-deficient mice. *Infect Immunol* 1998; 66: 5224–31.
- Sartor RB. The influence of normal microbial flora on the development of chronic mucosal inflammation. *Res Immunol* 1997; 148: 567–76.
- Rootgeerts P, Geboes K, Peeters M, Hiele M, Penninckx F, Aerts R, et al. Effect of faecal stream diversion on recurrence of Crohn's disease in a neoterminal ileum. *Lancet* 1991; 338: 771–4.
- Sandborn WJ, Landers CJ, Tremaine WJ, Targan SR. Antineutrophil cytoplasmic antibody correlates with chronic pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 740–7.
- Guslandi M. Antibiotics for inflammatory bowel disease: Do they work? *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 17: 145–7.
- Kleesen B, Kroesen AJ, Buhr HJ, Blaut M. Mucosal and invading bacteria in patients with inflammatory bowel disease compared with controls. *Scand J Gastroenterol* 2002; 37: 1034–41.
- Neut C, Bulois P, Desreumaux P, Membreé JM, Lederman E, Gambiez L, et al. Changes in the bacterial flora of the neoterminal ileum after ileocolonic resection for Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 939–46.

28. Hugot JP, Chamaillard M, Zouali H, Lesage S, Cézard JP, Belaiche J, et al. Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* 2001; 411: 599–603.
29. Orgura Y, Inohara N, Benito A, Chen FF, Yamaoka S, Nunez G, et al. Nod2, a Nod1/Apaf-1 family member that is restricted to monocytes and activates NF- κ B. *J Biol Chem* 2001; 276: 4812–8.
30. Ahmad T, Armuzzi A, Bunce M, Mulcahy-Hawes K, Marshall SE, Orchard TR, et al. The molecular classification of the clinical manifestations of Crohn's disease. *Gastroenterology* 2002; 122 (4): 854–66.
31. Abreau MT, Taylor KD, Lin YC, Hang T, Gaiennie J, Landers CJ, et al. Mutations in NOD2 are associated with fibrostenosing disease in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2002; 123 (3): 679–88.
32. Lesage S, Zouali H, Cezard JP, The EPWG-IBD Group, Colombel JF, The EPIMAD Group, et al. CARD15/NOD2 mutational analysis and genotype-phenotype correlation in 612 patients with inflammatory bowel disease. *Am J Hum Genet* 2002; 70: 845–57.
33. Cario E. Bacterial interactions with cells of the intestinal mucosa: Toll-like receptors and NOD2. *Gut* 2005; 54: 1182–93.
34. Girardin SE, Boneca IG, Viala J, Chamaillard M, Labigne A, Thomas G, et al. Nod2 is a general sensor of peptidoglycan through muramyl dipeptide (MDP) detection. *J Biol Chem* 2003; 278: 8369–72.
35. Inohara N, Ogura Y, Fontalba A, Gutierrez O, Pons F, Crespo J, et al. Host recognition of bacterial muramyl dipeptide mediated through NOD2: implication for Crohn's disease. *J Biol Chem* 2003; 278: 5509–12.
36. O'Neill LA. How toll-like receptors signal: What we know and what we not know. *Cur Opin Immunol* 2006; 18: 3–9.
37. Girardin SE, Boneca IG, Carneiro LA, Antignac A, Jéhanno M, Viala J, et al. Nod1 detects a unique muropeptide from gram-negative bacterial peptidoglycan. *Science* 2003; 300: 1584–7.
38. Török HP, Glas J, Tonenchi L, Mussack T, Folwaczny C. Polymorphism of the lipopolysaccharide-signaling complex in inflammatory bowel disease: Association of a mutation in the toll-like receptor 4 gene with ulcerative colitis. *Clin Immunol* 2004; 112: 85–91.
39. McGovern DPB, Hysi P, Ahmad T, van Heel DA, Moffatt MF, et al. Association between a complex insertion/deletion polymorphism in NOD1 (CARD4) and susceptibility to inflammatory bowel disease. *Hum Mol Genet* 2005; 14: 1245–50.
40. Rosenstiel P, Sina C, End C, Renner M, Lyer S, Till A, et al. Regulation of DMBT1 via NOD2 and TLR4 in intestinal epithelial cells modulates bacterial recognition and invasion. *J Immunol*. 2007; 178: 8203–11.
41. Chamaillard M, Girardin SE, Viala J, Philpott DJ. Nods, Nalps and Naip: Intracellular regulators of bacterial-induced inflammation. *Cell Microbiol* 2003; 5: 581–92.
42. Hooper LV, Wang MH, Thelin A, Hansson L, Falk PG, Gordon JI. Molecular analysis of commensal host-microbial relationship in the intestine. *Science* 2001; 291: 881–4.
43. Birchler T, Seibl R, Buchner K, Loeliger S, Seger R, Hossle JP, et al. Human Toll-like receptor 2 mediates induction of the antimicrobial peptide human beta-defensin 2 in response to bacterial lipoprotein. *Eur J Immunol* 2001; 31: 3131–7.
44. Wehkamp J, Harder J, Weichenthal M, Schwab M, Schäffeler E, Schlee M, et al. NOD2 (CARD15) mutations in Crohn's disease are associated with diminished mucosal alpha-defensin expression. *Gut* 2004; 53: 1658–64.
45. Neurath MF, Fuss I, Schürmann G, Arnold K, Müller-Lobeck H, Strober W, et al. Cytokine gene transcription by NF-kappa B family members in patients with inflammatory bowel disease. *Ann N Y Acad Sci* 1998; 859: 149–59.
46. Fuss IJ, Neurath M, Boirivant M, Klein JS, de la Motte C, Strong SA, et al. Disparate CD4+ lamina propria (LP) lymphokine secretion profiles in inflammatory bowel disease: Crohn's disease LP cells manifest increased secretion of INF-gamma, whereas ulcerative colitis LP cells manifest increased secretion of IL-5. *J Immunol* 1996; 157: 1261–70.
47. Vointk AJ, Echave V, Feller JH, Brown RA, Gurd FN. Experience with elemental diet in the treatment of inflammatory bowel disease. Is this primary therapy? *Arch Surg* 1973; 107: 329–33.
48. Griffiths AM, Ohlsson A, Sherman PM, Sutherland LR. Meta-analysis of enteral nutrition as a primary treatment of active Crohn's disease. *Gastroenterology* 1995; 108: 1056–67.
49. Fernandez-Banares F, Cabre E, Esteve-Comas M, Gassull MA. How effective is enteral nutrition in inducing clinical remission in active Crohn's disease? A meta-analysis of the randomized clinical trials. *JPEN* 1995; 19: 356–64.
50. Messori A, Trallori G, D'Albasio G, Milla M, Vanzo G, Pacini F. Defined-formula diets versus steroids in the treatment of active Crohn's disease: A meta-analysis. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31: 267–72.
51. Zachos M, Tondeur M, Griffiths AM. Enteral nutritional therapy for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007; DOI: 10.1002/14651858.
52. Heuschkel RB, Menache CC, Megerian JT, Baird AE. Enteral nutrition and corticosteroids in the treatment of acute Crohn's disease in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 31: 8–15.
53. Modigliani R, Mary JY, Simon JF, Cortot A, Soule JC, Gendre JP, et al. Clinical, biological, and endoscopic picture of attacks of Crohn's disease: Evolution on prednisolone. *Gastroenterology* 1990; 98: 811–8.
54. Breese EJ, Michie CA, Nichols SW, Williams CB, Domizio P, Walker-Smith JA, et al. The effect of treatment on lymphokine-secreting cells in the intestinal mucosa of children with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9: 547–52.

55. Fell JM, Hollis A, Paintin M, Arnaud-Battandier F, MacDonald TT, Walker-Smith JA. Normalisation of mucosal cytokine mRNA in association with clinical improvement in children with Crohn's disease treated with polymeric diet. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998; 26: 544.
56. Gassul MA. The role of nutrition in the treatment of inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20 Suppl 4: 75–83.
57. Fell JME. Control of systemic and local inflammation with transforming growth factor β containing formulas. *JPEN* 2005; 29: S126–8.
58. Lionetti P, Callegari ML, Ferrari S, Cavicchi MC, Pozzi E, de Martino M, Morelli L. Enteral nutrition and microflora in pediatric Crohn's disease. *JPEN* 2005; 29: S173–5.
59. Sartor RB. Therapeutic manipulation of the enteric microflora in inflammatory bowel disease: Antibiotics, probiotics and prebiotics. *Gastroenterology* 2004; 126: 1620–33.
60. Mitsuyama K, Tonoyaga A, Sata M. Intestinal microflora as a therapeutic target in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2002; 37 (Suppl XIV): 73–7.
61. Evaschuk JB, Dieleman LA. Probiotics and prebiotics in chronic inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 5941–50.
62. Schultz M, Veltkamp C, Dieleman LA, Grenther WB, Wyrick PB, Tonkonogy SL, et al. *Lactobacillus plantarum* 299V in the treatment and prevention of spontaneous colitis in interleukin-10-deficient mice. *Inflamm Bowel Dis* 2002; 8: 71–80.
63. McCarthy J, O'Mahony L, O'Callaghan L, Sheil B, Vaughan EE, Fitzsimons N, et al. Double blind, placebo controlled trial of two probiotic strains in interleukin 10 knockout mice and mechanistic link with cytokine balance. *Gut* 2003; 52: 975–80.
64. O'Mahony L, Feeney M, O'Halloran S, Murphy L, Kiely B, Fitzgibbon J, et al. Probiotic impact on microbial flora inflammation and tumour development in IL-10 knockout mice. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 1219–25.
65. Madsen K, Cornish A, Soper P, McKaigney C, Jijon H, Yachimec C, et al. Probiotic bacteria enhance murine and human intestinal epithelial barrier function. *Gastroenterology* 2001; 121: 580–91.
66. Dielman LA, Goerres MS, Arends A, Sprengers D, Torrice C, Hoentjen F, et al. *Lactobacillus GG* prevents recurrence of colitis in HLA-B27 transgenic rats after antibiotic treatment. *Gut* 2003; 52: 370–6.
67. Peran L, Camuesco D, Comalda M, Nieto A, Concha A, Diaz-Ropero MP, et al. Preventive effect of a probiotic, *Lactobacillus salivarius* ssp. *salivarius*, in the TNBS model of rat colitis. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 5185–92.
68. Pavan S, Desreumaux P, Mercenier A. Use of mouse models to evaluate the persistence, safety, and immune modulation capacities of lactic acid bacteria. *Clin Diagn Lab Immunol* 2003; 10: 696–701.
69. Fabia R, Ar'Rajab A, Johansson ML, Willén R, Andersson R, Molin G, et al. The effect of exogenous administration of *Lactobacillus reuteri* R2LC and oat fiber on acetic acid-induced colitis in the rat. *Scand J Gastroenterol* 1993; 28: 155–62.
70. Mao Y, Nobaek S, Kasravi B, et al. The effect of lactobacillus strains and oat fiber on methotrexate-induced enterocolitis in rats. *Gastroenterology* 1996; 111: 334–44.
71. Shibolet O, Karmeli F, Eliakim R, Swennen E, Brigidi P, Gionchetti P, et al. Variable response to probiotics in two models of experimental colitis in rats. *Inflamm Bowel Dis* 2002; 8: 399–406.
72. Konrad A, Mahler M, Flogerzi B, Lange J, Varga L, Seibold F, et al. Amelioration of murine colitis by feeding a solution of lysed *Escherichia coli*. *Scand J Gastroenterol* 2003; 38: 172–9.
73. Rachmilewitz D, Katakura K, Karmeli F, Hayashi T, Reinus C, Rudensky B, et al. Toll-like receptor 9 signalling mediates the antiinflammatory effects of probiotics in murine experimental colitis. *Gastroenterology* 2004; 126: 520–8.
74. Jijon H, Becker J, Diaz H, Hugo D, Helen Y, David T, et al. DNA from probiotic bacteria modulates murine and human epithelial and immune function. *Gastroenterology* 2004; 126: 1358–73.
75. Rembacken BJ, Snelling AM, Hawkey PM, Chalmers DN, Axon AT. Non-pathogenic *Escherichia coli* versus mesalazine for the treatment of ulcerative colitis: A randomized trial. *Lancet* 1999; 354: 635–9.
76. Kato K, Mizuno S, Umesaki Y, Ishii Y, Sugitani M, Imaoka A, et al. Randomized placebo-controlled trial assessing the effect of bifidobacteria-fermented milk on active ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 1133–41.
77. Tursi A, Brandimarte G, Giorgetti GM, Forti G, Modeo ME, Gigliobianco A. Low dose balsalazide plus a high potency probiotic preparation is more effective than balsalazide alone or mesalazine in the treatment of acute mild-to-moderate ulcerative colitis. *Med Sci Monit* 2004; 10: 126–31.
78. Furrie E, MacFerlane S, Kennedy A, Cummings JH, Walsh SV, O'neil DA, et al. Synbiotic therapy (*Bifidobacterium longum*/Synergy 1) initiates resolution of inflammation in patients with active ulcerative colitis: a randomised controlled trial. *Gut* 2005; 54: 242–9.
79. Mallon P, McKay D, Kirk S, Gardiner K. Probiotics for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007; DOI: 10.1002/14651858.
80. Rembacker BJ, Snelling AM, Hawkey PM, Dixon ATR. A double blind trial on non pathogenic *E. coli* vs mesalazine for the treatment of ulcerative colitis. *Gut* 1997; 41: 3911.
81. Kruis W, Frič P, Pokrotnieks J, Lukáš M, Fixa B, Kaščák M, et al. Maintaining remission of ulcerative colitis with the probiotic *Escherichia coli* Nissle 1917 is as effective as with standard mesalazine. *Gut* 2004; 53: 1617–23.

82. Ishikawa H, Akedo I, Umesaki Y, Tanaka R, Imaoka A, Otani T. Randomized controlled trial on the effect of bifidobacteria-fermented milk on ulcerative colitis. *J Am Coll Nutr* 2003; 22: 56–63.
83. Zocco MA, dal Verme LZ, Cremonini F, Piscaglia AC, Nista EC, Candelli M, et al. Efficacy of *Lactobacillus GG* in maintaining remission of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 1567–4.
84. Venturi A, Gionchetti P, Rizzello F, Johansson R, Zucconi E, Brigidi P, et al. Impact on the composition of the faecal flora by a new probiotic preparation: Preliminary data on maintenance treatment of patients with ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 1103–8.
85. Malchow HA. Crohn's disease and *Escherichia coli*. A new approach in therapy to maintain remission of colonic Crohn's disease? *J Clin Gastroenterol* 1997; 25: 653–8.
86. Campieri M, Rizzello F, Venturi A, Poggioli G, Ugolini F, Helwig U, et al. Combination of antibiotic and probiotic treatment is efficacious in prophylaxis of post-operative recurrence of Crohn's disease: A randomized controlled study vs mesalazine. *Gastroenterology* 2000; 118: A781.
87. Marteau P, Lemann M, Seksik P, Laharie D, Colombel JF, Bouhnik Y, et al. Ineffectiveness of *Lactobacillus johnsonii* LA1 for prophylaxis of postoperative recurrence in Crohn's disease: A randomised, double-blind, placebo-controlled GETAID trial. *Gut* 2006; 55: 842–7.
88. Guslandi M, Mezzi G, Sorghi M, Testoni PA. *Saccharomyces boulardii* in maintenance treatment of Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 2000; 45: 1462–4.
89. Prantera C, Scribano ML, Falasco G, Andreoli A, Luzi C. Ineffectiveness of probiotics in preventing recurrence after curative resection for Crohn's disease: A randomised controlled trial with *Lactobacillus GG*. *Gut* 2002; 51: 405–9.
90. Schultz M, Timmer A, Herfath H, Balfour-Sartor R, Vanderhoof JA, Rath HC. *Lactobacillus GG* in inducing and maintaining remission of Crohn's disease. *BMC Gastroenterol* 2004; 4: 5.
91. Rolfe VE, Fortun PJ, Hawkey CJ, Bath-Hextall F. Probiotics for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Systematic Reviews* 2006; DOI: 10.1002/14651858.
92. Gionchetti P, Rizzello F, Venturi A, Brigidi P, Matteuzzi D, Bazzocchi G, et al. Oral bacteriotherapy as maintenance treatment in patients with chronic pouchitis: A double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2000; 119: 305–9.
93. Mimura T, Rizzello F, Helwig U, Poggioli G, Schreiber S, Talbot IC, et al. Once daily high dose probiotic therapy (VSL#3) for maintaining remission in recurrent or refractory pouchitis. *Gut* 2004; 53: 108–14.
94. Gionchetti P, Rizzello F, Helwig U, Venturi A, Lammers KM, Brigidi P, et al. Prophylaxis of pouchitis onset with probiotic therapy: A double-blind placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2003; 124: 1202–9.
95. Kuisma J, Mentula S, Jarvinen H, Kahri A, Saxelin M, Farkkila M. Effect of *Lactobacillus rhamnosus GG* on ileal pouch inflammation and microbial flora. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 509–15.
96. Videla S, Vilaseca J, Antolin M, García-Lafuente A, Guarner F, Crespo E, et al. Dietary inulin improves distal colitis induced by dextran sodium sulfate in the rat. *Am J Gastroenterol*. 2001; 96: 1486–93.
97. Cherbut C, Michel C, Lecanu G. The prebiotic characteristics of fructooligosaccharides are necessary for reduction of TNBS-induced colitis in rats. *J Nutr* 2003; 133: 21–7.
98. Hallert C, Kadma M, Petersson BG. Ispaghula husk may relieve gastrointestinal symptoms in ulcerative colitis in remission. *Scand J Gastroenterol* 1991; 26: 747–50.
99. Fernandez-Banares F, Hinojosa J, Sanchez-Lombrana JL, Navarro E, Martinez-Salmeron JF, Garcia-Puges A, et al. Randomized clinical trial of *Plantago ovata* seeds (dietary fiber) as compared with mesalamine in maintaining remission in ulcerative colitis. Spanish Group for the Study of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis (GETECCU). *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 427–33.
100. Kanauchi O, Fujiyama Y, Mitsuyama K, Araki Y, Ishii T, Nakamura T, et al. Increased growth of *Bifidobacterium* and *Eubacterium* by germinated barley foodstuff, accompanied by enhanced butyrate production in healthy volunteers. *Int J Mol Med* 1999; 3: 175–9.
101. Kanauchi O, Mitsuyama K, Homma T, Takahama K, Fujiyama Y, Andoh A, et al. Treatment of ulcerative colitis patients by long-term administration of germinated barley foodstuff: Multi-center open trial. *Int J Mol Med* 2003; 12: 701–4.
102. Hanai H, Nakamuchi O, Mitsuyama K, Andoh A, Takeuchi K, Takayuki I, et al. Germinated barley foodstuff prolongs remission in patients with ulcerative colitis. *Int J Mol Med* 2004; 13: 643–7.

Spoštovani,
da je treba boleznimi prebavil čim prej odkriti in bolnike usmerjeno zdraviti, je v Sloveniji – tako kot v drugih državah zahodnega sveta – splošno sprejeto načelo. Uspehi usmerjenega zdravljenja kroničnih vnetnih črevesnih boleznimi so odlični in v Sloveniji je v skladu s sprejetimi smernicami bolnikom s kronično vnetno črevesno boleznijo na voljo tudi zdravljenje s tarčnimi zdravili. Zanimivo pa je, da je ob tem specifična prehranska obravnava takih bolnikov v ozadju oziroma je večina bolnikov sploh ni deležna. Po podatkih iz literature je prehransko ogroženih do 75 % bolnikov z aktivno Crohnovo boleznijo (1–8), ni pa epidemioloških podatkov o prevalenci prehranske ogroženosti bolnikov z ulceroznim kolitisom, pri katerih so sicer znana pomanjkanja specifičnih hranil (mikrohranil).

Pri bolnikih s kronično vnetno črevesno boleznijo in drugimi kroničnimi notranjimi vnetnimi boleznimi je veliko raznih oblik podhranjenosti, zato ni prav, da so med hospitalizacijo in ambulantnim vodenjem tako redko oskrbljeni tudi z ustreznimi energetskimi substrati in mikrohranili. Vendar tako ni le v Sloveniji, tudi drugod v Evropi je prehranska obravnava v ozadju. Med vzroki za tako stanje so pomanjkljiv izobraževalni (tako do- kot podiplomski) program na področju medicine, zdravstvene nege in dietetike, preobremenjenost zdravstvenega osebja, predvsem pa neprimeren odnos strokovne javnosti do prehrane bolnika, češ da je prehrana med hospitalizacijo »hotelska storitev« in tako skrb zanjo ni zdravnikova dolžnost. Najbolj kriv za tako stanje pa je zdravstveni sistem, ki doslej ni znal uvrstiti skrbi za prehranjevanje bolnika med zadolžitve strokovnega zdravstvenega osebja z zdravnikom na čelu, temveč je skrb zanj v celoti prepuščal dietetikom, ki se vsaj donedavna niso imeli možnosti izpopolnjevati v »klinični« dietetiki. Tako niso bili pravi sogovorniki v celostni prehranski obravnavi bolnika, saj niso razumeli posamezniku prikrojenega pristopa, kot se pogosto uporablja v sodobni medicini.

Stanje se zadnjih nekaj let boljša: strokovna javnost se je pod vplivom »glasnih« posameznikov zdramila, organiziranih je bilo več odmevnih simpozijev o klinični prehrani, pod okriljem Evropskega združenja za klinično prehrano (ESPEN) so se pri nas začeli izobraževalni tečaji. Nekateri visokošolski zavodi so oblikovali in nekaj let uspešno vodijo programe strokovnega izobraževanja s področja klinične prehrane. Njihovi diplomanti imajo znanje, ki bi jih lahko uvrstilo v t.i. »prehranske time«, vendar za slednje v slovenskem zdravstvenem sistemu v bolnišnicah še vedno ni prostora.

Tudi med zdravniki se je zavest o pomenu bolnikovega prehranskega stanja vse bolj utrjuje. Vedno več zdravnikov je zaskrbljenih, če vidijo pred seboj podhranjenega bolnika, in čutijo, da bi morali tudi sami kaj storiti. Večina pa žal prepozna podhranjenega bolnika šele takrat, ko je za večino prehranskih ukrepov prepozna oziroma ti nimajo vpliva na bolnikovo preživetje in kvaliteto življenja. In večina tudi ni povsem večja potrebnih prehranskih ukrepov, predvsem pa jim sistem ne nudi potrebnega zaledja v sodelavcih, ki bi pomagali pri prehranski obravnavi bolnika. Žal rešiti zapletov glede organizacije prehranskih timov ni v moji moči, morda pa lahko kolegom zdravnikom, ki so kdaj v zagati glede prehranske obravnave bolnika s KVČB, pomagam z objavo dela strokovnih priporočil Slovenskega združenja za klinično prehrano za področje KVČB.

Zato vas vljudno prosim za objavo dela priporočil prehranske obravnave ljudi s Crohnovo boleznijo. Celotna priporočila s komentarji so na voljo na vpogled pri Slovenskem združenju za klinično prehrano in bodo v kratkem objavljena v zbirki Priporočil za prehransko obravnavo bolnikov in starostnikov, ki bo izšla v založbi Ministrstva za zdravje RS.

Asist. Živa Mrevlje, dr. med.

Prehranska obravnava bolnikov s Crohnovo boleznijo

Živa Mrevlje

Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana
Prispelo 11. 12. 2008, sprejeto 20. 12. 2008; Gastroenterolog 2009; 1: 85–94

UVOD

Bolniki v akutni fazi Crohnove bolezni so pogost slabo prehranjeni; posledice so izguba telesne teže, pomanjkanjem beljakovin in specifično pomanjkanje vitaminov, mineralov in elementov v sledovih. Anoreksija, večja izguba snovi skozi črevo in sistemsko

vnetje so najpogostejši vzrok slabe prehranjenosti. Neustrezna prehranjenost in zdravljenje s steroidi lahko pri otrocih in adolescentih povzročita neuspevanje in zastoj v rasti. Pomen in obseg neustrezne prehranjenosti se spreminjata glede na mesto in obseg prizadetosti črevesa kot tudi glede na aktivnost bolezni.

PRIPOROČILA

Predmet	Priporočilo	Stopnja priporočila	Tekst
Prehranska obravnava	glej Prehranska obravnava		
	Poleg hospitalne prehranske obravnave je pomembno tudi prehransko spremljanje ambulantnih bolnikov. Bolniku redno meri telesno sestavo in ocenjuj njegov prehranski status.		
Obdobje aktivne bolezni	Ob diagnozi bolezni določi laboratorijske vrednosti Hb, folata, vitamina B12, feritina, kalcija, fosforja, magnezija, glede na stopnjo vnetja in obseg prizadetosti prebavne cevi pa še: vitamine A, D, E, protrombinski čas, cink, fosfor, magnezij in kalcij v urinu.		
Obdobje remisije	Bolniku rutinsko (enkrat na leto do dve) meri telesno težo. Z rutinsko laboratorijsko preiskavo mu ugotavlja morebitno pomanjkanje železa in anemijo.		
Indikacije	<ul style="list-style-type: none">• preprečevanje in zdravljenje podhranjenosti,• izboljšanje rasti in razvoja pri otrocih in adolescentih,• izboljšanje kakovosti življenja,• zdravljenje akutne bolezenske faze,• perioperacijsko hranjenje,• vzdrževanje remisije v kronični bolezenski fazi		3
Aktivna bolezen	Pri odraslih je enteralna prehrana edina terapija v akutni bolezenski fazi, le če zdravljenje s kortikosteroidi ni možno.	A	3.4
	Kombinirana terapija (enteralna prehrana in zdravila) je nujna pri podhranjenih in bolnikih z vnetno stenozo črevesa.	C	3.4
	Pri otrocih je enteralna prehrana terapija prve izbire.	C	3.6

¹ Asist. Živa Mrevlje, dr. med.

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

Aktivna bolezen	Pri odraslih je enteralna prehrana edina terapija v akutni bolezenski fazi, le če zdravljenje s kortikosteroidi ni možno.	A	3.4
	Kombinirana terapija (enteralna prehrana in zdravila) je nujna pri podhranjenih in bolnikih z vnetno stenozo črevesa.	C	3.4
	Pri otrocih je enteralna prehrana terapija prve izbire.	C	3.6
Vzdrževanje remisije	Če vnetje črevesa vztraja (npr. pri bolnikih, odvisnih od zdravljenja s steroidi), so umestni peroralni prehranski dodatki.	B	3.6
	Pri dolgotrajni remisiji (> 1 leto) in če prehranskih deficitov ni, korist enteralne prehrane (peroralni prehranski dodatki ali hranjenje po sondi) ali prehranskih dodatkov (vitaminov in elementov v sledovih) ni dokazana.	B	3.6
Perioperacijsko	Malnutricija je povezana s slabšim celjenjem ran in zvečano dovzetnostjo za okužbe po operaciji.	C	3.5
	Bolniku s Crohnovo boleznijo, ki je pred operacijo izgubil telesno težo ali ima premalo serumskega albumina, priskrbi perioperacijsko prehrano.	C	3.5
Način in pot vnosa hranil	Če je le mogoče, naj se uporabljajo prebavila.	A	
	Osnovna normalna prehrana in, če je treba, dodaj hranjenje po sondi in/ali oralne prehranske dodatke, da preprečiš posledice podhranjenosti.	A	3.1 /3.2
	Z nadomeščanjem odpravi specifična pomanjkanja (elementi v sledovih, vitamini).	C	3.1 /3.2
	Če bolnika hraniš po sondi, ga hrani kontinuirano in ne v bolusih. Tako bo zapletov manj.	B	4.2
Pot	S peroralnimi prehranskimi dodatki k osnovni prehrani lahko dnevni vnos zvečaš za 600 kcal.	A	4.1
	Uporabi hranjenje po sondi, če je potreben večji vnos.	C	4.1
	Varno je hranjenje po nazogastrični sondi, perkutani endoskopski gastrostomi ali perkutani endoskopski jejunostomi.	B	4.2
	Ob indikaciji za prehransko podporo ali če bolnik ne zmore zaužiti vsaj 60 % dnevnih potreb po enteralni poti, razmisli o kombinaciji s parenteralno prehrano.	C	4A.1
	Izključno parenteralno hranjenje je pri Crohnovi bolezni omejeno le tiste bolnike, ki ne prenašajo enteralnega hranjenja (ileus, črevesne fistule z visokim iznosom).	A	4A.2
Tip formule			
Aktivna bolezen	Pri hranjenju po sondi ni pomembne razlike v učinku aminokislinskih, peptidnih ali proteinskih formul.	A	4.4
	Aminokislinske ali peptidne formule niso splošno priporočene.		4.4
	Modificirane enteralne formule (z modificiranimi maščobami, dodatkom ω 3-maščobnih kislin, glutamina ali TGF- β 2) niso priporočene, prednost njihove uporabe ni bila dokazana.	A	4.5
Podhranjenost	Enteralno hranjenje lahko izboljša kakovost življenja podhranjenih ljudi s Crohnovo boleznijo.	C	3.3

KOMENTARJI

1. Vpliv Crohnove bolezni na prehranski status in presnovo energije in substratov

1.1 Akutna faza

Slaba prehranjenost z izgubo telesne teže, pomanjkanjem beljakovin in specifičnim pomanjkanjem vitaminov, mineralov in elementov v sledih je pogosta v akutni fazi CB.

Anoreksija, večja izguba skozi črevo in sistemsko vnetje so najpogostejši vzrok slabe prehranjenosti.

Neustrezna prehranjenost in zdravljenje s steroidi lahko pri otrocih in adolescentih povzročita neuspevanje in zastoj v rasti. Pomen in obseg neustrezne prehranjenosti se spreminjata glede na mesto in obseg prizadetosti črevesa kot tudi glede na aktivnost bolezni.

Aktivna CB povzroča enake nespecifične spremembe v presnovisubstratov kot pri stradanju in/ali vnetju. Ker so te spremembe pri CB odraz vnetne aktivnosti, so z ustreznim zdravljenjem reverzibilne.

Pomanjkanje določenih hranil ali nezmožnost ohranjanja idelane telesne teže sta pri bolnikih s CB pogosta (pri do 75 % hospitaliziranih odraslih bolnikov z aktivno CB) (1–8). K slabi prehranjenosti bolnikov s CB prispeva več dejavnikov – zmanjšan vnos hranil, malabsorpcija in črevesno izgubljanje beljakovin.

Zmanjšan vnos hranil

Ljudje s CB pogosto manj jedo. Vzrokov je pri večini več: sprememba okusa (morda zaradi hkratnega pomanjkanja cinka ali zaradi zdravil – npr. metronidazola), anoreksija (lahko zaradi TNF- α), bolečine v trebuhu in driske v povezavi s hranjenjem in hiter občutek sitosti (morda zaradi upočasnjene praznjenja želodca). Bolnikom s CB pogosto tudi sami svetujemo, naj ne kake hrane ne uživajo, npr. take, ki

lahko zveča njihove bolezenske simptome (vlaknine pri strikturah in mleko pri laktozni intoleranci) (5, 6).

Maldigestija, malabsorpcija

Maldigestija se pri bolnikih s CB pojavi zaradi prizadetosti črevesne sluznice in razvoja enteroenteričnih fistul, pri čemer zaužita hrana ne pride v stik z encimi in prebavnimi sokovi, ki so potrebni za ustrezno prebavo. Malabsorpcijo ogljikovih hidratov ima 16–40 % ljudi s CB, kar so dokazali z nenormalnimi rezultati D-ksiloznih testov. Najverjetneje je malabsorpcija posledica vnetja tankega črevesa in poškodbe enterocitov, deloma pa preraščanja bakterij. Laktozna intoleranca je pri bolnikih s CB pogostejša (pri kar 40 %) kot pri zdravi populaciji.

Malabsorpcijo maščob ima 30–40 % bolnikov CB. Med možnimi vzroki zanjo so zmanjšanje absorpcijske površine zaradi resekcije ali vnetja, razrast bakterij, pomanjkanje učinka žolčnih kislin zaradi bolezni ali resekcije terminalnega ileuma ali uporabe zdravil, ki vežejo žolčne kisline (8, 9).

Izgubljanje skozi črevo

Negativno dušikovo bilanco, ki je posledica zmanjšane vnosa, zvečanega izgubljanja skozi črevo in s steroidi povzročenega katabolizma, ima več kot 50 % bolnikov z aktivno CB. Raven celotnega telesnega kalija je lahko znižana (9). Pri bolnikih s CB lahko – odvisno pač od njihove diareje – pričakujemo hipokalemijo, hipomagnezemijo, hipokalcemijo in hipofosfatemijo (10–14).

Pomanjkanje v maščobi topnih vitaminov korelira s stopnjo steatoreje. Pri aktivni CB se lahko znižajo plazemske vrednosti retinola, vendar je tako pomanjkanje večinoma brez kliničnega ekvivalenta in spontano izgine po zdravljenju z zdravili; nadomeščanje ni potrebno. Pri več kot polovici bolnikov je koncentracija 25(OH)-vitamina D znižana, vendar se osteopenija in osteomalacija v vseh letih bolezni razvijeta le pri 45 % (15). Pomanjkanje vitamina K povezujejo z zmanjšano gostoto kostne mase (16). Raven vitamina

E korelira s koncentracijo holesterola in lipidov v krvi. Znano je pomanjkanje oziroma nižja serumska koncentracija vitamina B12 pri bolnikih s CB, stopnja pomanjkanja pa je odvisna od obsega prizadetosti ali resekcije terminalnega ileuma (1, 7, 17, 18). Merjenje serumskih vrednosti vitamina C, nikotinske kisline in biotina niso primerne za oceno ustreznosti preskrbe s temi vitamini.

Poraba energije v mirovanju se lahko v odvisnosti od stopnje aktivnosti boleznj spreminja, vendar ostaja celotna poraba energije pri ljudeh s CB enaka kot pri zdravih (19, 20). Lahko je nekoliko večja, če jo preračunavamo na pusto telesno maso (21). Vnos 25–30 kcal/kg telesne teže navadno ustreza potrebam bolnika s CB.

Spremembe v presnovi substratov z zmanjšano oksidacijo ogljikovih hidratov in zvečano oksidacijo lipidov so take, kot so spremembe pri stradanju, in niso specifične za CB (9, 22). Ustrezna prehranska podpora uravnovesi presnovo substratov.

1.2 Remisija

Večina bolnikov ima v fazi remisije normalen prehranski status. Podhranjenost v fazi remisije je največkrat posledica malabsorpcije po resekcijah, morda celo razvoja sindroma kratkega črevesa, razrasta bakterij ali jemanja zdravil (npr. malabsorpcija vitamina B12 po zdravljenju s sulfasalazinom). Specifična pomanjkanja potrebujejo posebno pozornost (npr. kalcija, vitamina D in vitamina B12).

V fazi remisije je pomanjkanje makronutrientov redko. Pomanjkanje vitaminov in elementov v sledovih so doslej zaznali le v nekaj primerih (23). Kako je s prehranjenostjo ljudi s CB, ni enotnih ugotovitev: v nekaterih raziskavah so našli normalen indeks telesne mase (BMI), v drugih precej nižjega kot pri zdravih. Pri bolnikih s CB je manjša telesna masa predvsem posledica izgube telesne maščobe, medtem ko je pusta telesna masa pri teh bolnikih ohranjena (12, 24). Tudi v remisiji še vztrajajo spre-

membe presnove substratov. Zaradi večje peroksidacije lipidov je nebeljakovinski respiratorni koeficient pomembno manjši od tistega pri zdravih (25, 26). Vnos energije in hranil je zadovoljiv in primerljiv z vnosom pri zdravih (12, 27).

Pri nezdravljenih bolnikih lahko napredovanje boleznj spremlja tudi večanje osteopenije, ki jo povzročajo prehranski deficiti (beljakovine, vitamin D in kalcij) in vnetni citokini. Pri zdravljenih pa je v fazi remisije osteopenija pogosto posledica zdravljenja s steroidi (28–33). Ljudi s CB so bolj dovzetni za zlome kosti, zato je pri vseh bolnikih na steroidih potrebno nadomeščanje s kalcijem in vitaminom D (34–38). Uporabiti je treba standardne odmerke kot pri osteoporozi: holekalciferol 800–1000 IE dnevno in 1 g ioniziranega kalcija dnevno. Če je zraven še malabsorpcija, so lahko dnevni odmerki primerno višji.

2. Vpliv prehranskega statusa na izid boleznj

Podhranjenost slabša klinični potek boleznj, večja pooperacijske zaplete in umrljivost (III).

Umiranje je pri CB povezano s hipovolemijo, proteinsko energijsko podhranjenostjo in motnjami homeostaze vode in elektrolitov (39). Predoperacijska podhranjenost večja verjetnost pooperacijskih zapletov in daljša hospitalizacijo (40, 41).

3. Cilji enteralne prehrane pri Crohnovi boleznj

3.1 Zdravljenje in preprečevanje podhranjenosti

Preprečevanje podhranjenosti je pri ljudeh s CB vsaj tako pomembno kot pri drugih bolnikih s kroničnimi vnetnimi boleznimi. Verjetnost podhranjenosti je pri ljudeh s CB večja, saj je poleg vnetnega dogajanja v njen nastanek vpletena še neposredna prizadetost prebavne cevi. Podhranjenost preprečujemo s pravilnim in rednim nadzorovanjem stanja prehranjenosti (glej stanje

prehranjenosti). Ugotavljanje stanja prehranjenosti je pomemben prvi korak k zdravljenju podhranjenosti in osnova nadzora uspešnosti takega zdravljenja.

Elementi v sledovih, vitamini

Ljudem s CB pogosto (v 25–40 % primerov) primanjkuje železa (2, 21). Železo izgubljajo s kronično, okultno ali evidentno krvavitvijo iz prebavil ali zaradi prizadetosti proksimalnega dela črevesa in posledične malabsorpcije železa. Železo začnemo peroralno nadomeščati pri vsakem človeku s CB, pri katerem je vrednost hemoglobina pod 100 g/l. Če peroralna nadomeščanje ni uspešno, ga začnemo dajati z intravenozno infuzijo (200–400 mg železa v 2–4 infuzijah).

Pri 40 % odraslih ljudi s CB je zaznati tudi pomanjkanje folata (15); zmanjšano je vnašanje s hrano, poleg tega pa je lahko pomanjkanje posledica zdravljenja s sulfasalazinom, ki zmanjša absorpcijo folata, in z metotreksatom, ki je antagonist folata.

Zaradi vnetne prizadetosti terminalnega ileuma ali po resekciji je zmanjšana absorpcija vitamina B12, zato je ob dokazanem pomanjkanju potrebno nadomeščanje.

Kostna gostota, kalcij, vitamin D

Vnetna črevesna bolezen zmerno zmanjša kostno gostoto (A). Celotna prevalenca osteoporoze med ljudmi s CB ($T < -2,5$), ocenjena z DXA, je 15-odstotna, vendar je močno odvisna od starosti (večja je pri starejših) (A). Ob diagnozi CB je prevalenca zmanjšane kostne gostote majhna (B) in se longitudinalno spreminja, tako kot pričakujemo pri ostali populaciji (B). Incidenca zlomov je po podatkih populacijskih študij 1/100 bolnikovih let, vendar nanjo močno vpliva starost (večja je pri starejših od 60 let) (A). Celotno relativno tveganje zlomov je za 40 % večje kot pri splošni populaciji in se s starostjo veča (A). Pomanjkanje vitamina D in kalcija ter zmanjšanje kostne gostote so pogostejši pri ljudeh s hudo aktivno CB ali s podaljšano aktivno fazo bolezni. Dodatni nevarnostni dejavnik je zdravljenje s steroidi. Potrebno je redno spremljanje kostne gostote in koncentracije serumskega vitamina D in kalcija (D).

Vitamin D in kalcij nadomeščamo pri hudo ogroženih z osteoporozo in pri bolnikih z dokazano osteoporozo.

Mlajši moški in ženske pred menopavzo potrebujejo 1000 mg elementarnega kalcija dnevno, starejši od 50 let obeh spolov pa 1500 mg dnevno. Pri zdravih je ustrezen dnevni odmerek 400–800 IE vitamina D.

3.2 Izboljšanje rasti

Tako podhranjenosti kot tudi zaostanka v rasti ne moremo zdraviti le s prehranskim svetovanjem. Dodatno hranjenje po sondi in/ali peroralno s prehranskimi dodatki izboljša stanje prehranjenosti in odstrani posledice podhranjenosti, kot je zaostanek v rasti, in je zato indicirano (A). Specifično pomanjkanje elementov v sledovih in vitaminov lahko popravimo z dodajanjem (C).

V več raziskavah so pokazali, da izboljšanja prehranskega statusa ni mogoče doseči le s prehranskim svetovanjem (42, 43) (Ib). Dodatki k prehrani v obliki napitkov ali hranjenje po sondi izboljšajo stanje prehranjenosti tako otrok kot odraslih (42–44) (Ib). Pri bolnikih, zastalih v rasti (višina/teža pod 3. percentilo ali prirast manj kot 4 cm letno v zadnjih dveh letih), in neprimerno kostno starostjo lahko z dodatkom 1000 kcal dnevno za 4–6 tednov v obliki enteralne hrane in/ali nočnega hranjenja po sondi poleg običajne hrane spodbudimo rast (Ib). Ponavljanje takih terapevtskih režimov je koristno. Če želimo pospešiti rast, moramo okrepiti prehransko terapijo, še preden se epifizne rastne plošče zaprejo. Bolniki, ki jih hranimo enteralno, hitreje napredujejo v rasti in hitreje večajo pusto telesno maso kot tisti, ki prejemajo steroide (45) (III). Normalizacijo telesne teže samo s farmakoterapijo (brez hranjenja po sondi) je mogoče pričakovati le pri 50 % bolnikov. Po 40 mesecih so pri 28 % bolnikov na prehranskem svetovanju in konvencionalnemu zdravljenju (5-ASA in steroidi) še vedno našli zaostanek v rasti (46) (III). Enteralno hranjenje otrok s CB zveča pusto telesno maso in prostornino telesnih kompartmentov (45).

3.3 Izboljšanje kakovosti življenja

Enteralna prehrana lahko izboljša življenje ljudi, ki imajo Crohnovo boleznijo in so podhranjeni.

Izboljšanje prehranskega statusa pogosto pomeni tudi izboljšanje bolnikovega počutja, čeprav v sistematičnih raziskavah niso dokazali, da enteralno hranjenje izboljša kakovost življenja. Dokazali pa so, da zdravljenje s kortikosteroidi zmanjša, imunosupresijsko zdravljenje pa zveča kakovost življenja (47, 48) (Ib).

3.4 Primarno zdravljenje Crohnove bolezni

Enteralno hranjenje je učinkovito za zdravljenje Crohnove bolezni v akutni fazi. Pri odraslih je zdravljenje s kortikosteroidi učinkovitejše (Ia), zato je enteralno hranjenje pri odraslih kot edino zdravljenje indicirano, le ko zdravljenje s kortikosteroidi ni mogoče (npr. zaradi neprenašanja ali bolnikovega nasprotovanja) (A). Kombinirano zdravljenje (enteralno hranjenje in konvencionalna farmakoterapija) je indicirano pri podhranjenih in pri tistih z vnetno stenozo črevesa (C).

Enteralna prehrana in konvencionalno zdravljenje

Številne raziskave so pokazale, da je enteralno hranjenje učinkovito za zdravljenje CB v akutni fazi. Remisijo je mogoče doseči pri 60 % vseh bolnikov (49–59) (Ia). Nedavna sistematska analiza (52) (Ia) štirih študij, v katere so vključili skupno 130 bolnikov z aktivno CB, zdravljenih z enteralno hrano, in 123 bolnikov, zdravljenih s kortikosteroidi, je potrdila, da je zdravljenje s kortikosteroidi v indukciji remisije učinkovitejše kot enteralna hrana. Odziv na enteralno hranjenje je 53–80-odstoten po 3–6 tednih zdravljenja. Mesto prizadetosti prebavne cevi nima prognostične vrednosti pri napovedi odzivnosti na zdravljenje z enteralnim hranjenjem. Da je odzivnost pri Crohnovem kolitisu manjša, niso dokazali (50, 57, 58).

Učinki in mehanizmi delovanja enteralne prehrane

Enteralno hranjenje kot primarna oblika terapije blaži vnetne procese, inducira remisijo, zdravi podhranjenost in njene posledice ter prepreči nastanek stranskih učinkov konvencionalne imunomodulacijske in imunosupresijske terapije (5-ASA, steroidi, azatioprin, 6-merkaptopurin).

Mehanizmi delovanja enteralnega hranjenja na vnetno dogajanje niso jasni. Hipoteze črevesnega počitka, izboljšanja prehranskega statusa in zmanjšanja obremenitve črevesa z antigeni niso bile potrjene. Sklepajo, da se ob enteralnem hranjenju zmanjša črevesna permeabilnost.

Sodelovalnost

Sodelovalnost (komplianca) bolnikov je pri jemanju oralnih prehranskih dodatkov (OPD) slaba, še posebno pri peptidnih formulah (57). Več kot 20 % bolnikov, randomiziranih v skupine, ki so prejemale peptidne ali proteinske OPD, je nehalo jemati dodatek zaradi neprenašanja ali slabega okusa (50). Pogostost izstopov iz raziskave je bila pri uporabi NGS bistveno manjša kot pri peroralnem vnosu (8 : 34 %) (59).

Enteralna prehrana proti popolni parenteralni prehrani

Popolna parenteralna prehrana ni boljša od enteralne prehrane pri zdravljenju CB v aktivni fazi in je zato namenjena le bolnikom, kjer je enteralna prehrana kontraindicirana ali pa je ne prenašajo (Ib) (60–63).

Perioperacijska prehrana

Pooperacijskih zapletov je več pri ljudeh s CB, ki so pred operacijo shujšali ali so imeli znižano raven serumskega albumina (IIa). Zato jim priporočamo perioperacijsko hranjenje (C).

Pri ljudeh s CB, hudo ogroženih z malnutricijo (kar je opredeljeno kot izguba telesne teže, > 10 %, v zadnjih 3–6 mesecih, BMI < 18,5 in/ali plazemska koncentracija albumina < 30 g/l), so bili zapleti po operacijah pogostejši (40). Malnutricija je povezana s slabšim celjenjem ran in zvečano občutljivostjo za razvoj okužb po operacijah (51).

Čeprav specifičnih podatkov o učinkih perioperacijskega hranjenja pri CB ni veliko, je precej podatkov o njegovem dobrem učinku pri vseh abdominalnih posegih in pri kritično bolnih. Ljudi s CB bi morali prehransko zdraviti v skladu s priporočili za ostale bolnike pred trebušnimi operacijami.

Podaljševanje remisije

Trajanje remisije in pogostost relapsa po remisiji, ki jo induciramo z enteralno prehrano, sta podobna kot po indukciji s kortikosteroidi tako pri otrocih kot pri odraslih (Ib). Ko črevesno vnetje vztraja (npr. pri bolnikih, odvisnih od steroidov), so dokazano koristni peroralni prehranski nadomestki (B). Pri dolgotrajni klinični remisiji (> 1 leto) in če ni prehranskih deficitov, prednost enteralnega hranjenja ali peroralnih prehranskih dodatkov ni dokazana (B).

Po uspešnem zdravljenju CB z enteralno prehrano je v letu po indukciji remisije relapsov 25–42 %, 17–67 % pa po steroidih (Ib) (51, 56). Klinično podaljšanje remisije so uspeli doseči s pozitivizacijo dušikove bilance s pomočjo enteralne prehrane (III) (64). Če so z nadomeščanjem z enteralno prehrano nadaljevali po koncu aktivne faze, so podaljšali obdobje brez relapsa (IIa) (65–68). Pri fistulizirajoči bolezni in strikturah je relaps nastal prej, če so dolgotrajno enteralno prehranjevanje ukiniteli. Pri otrocih in mladostnikih lahko peroralni prehranski dodatki izboljšajo rast in podaljšajo obdobje remisije (III) (66). V nekaterih primerih lahko enteralno prehranjevanje podaljša obdobje remisije tudi pri odraslih (Ib) (44).

4. Praktična implementacija enteralnega prehranjevanja

4.1 Bolniki, ki so primerni za oralne prehranske dodatke, in tisti, primerni za hranjenje po sondi.

Z OPD lahko ob običajni hrani povečamo vnos do 600kcal dnevno (A). Ko so potrebe po dodatnem vnosu večje, moramo uporabiti hranjenje po sondi (C).

4.2 Ali so kakšne posebnosti načina vnosa enteralnih pripravkov pri ljudeh s Crohnovo boleznijo?

Enteralne pripravke je mogoče varno vnašati po nazogastrični sondi (NGS) ali perkutani endoskopski gastrostomi (PEG) (B). Kontinuiran vnos enteralnega pripravka je boljši, ker ima manj zapletov kot vnos v bolusih (B).

Kontinuiran vnos ima manj zapletov kot hranjenje v bolusih (68). Če NGS ni sprejemljiva ali če pričakujemo, da bo hranjenje daljše od 1 meseca, lahko vstavimo PEG. Tudi pri CB je to varna metoda, saj pogostost zapletov ali nastanka persistentnih enterokutanih ali gastrokutanih fistul ni večja kot pri ostalih (III), (Iia), (80). Poseben začetni režim ni potreben, potrebno pa je misliti na možnost refeeding sindroma pri podhranjenih bolnikih. Hkratno oralno hranjenje je možno (IIb) (69).

4.3 Kontraindikacije za enteralne pripravke pri Crohnovi bolezni.

Pri CB razen splošnih kontraindikacij, ki veljajo tudi drugje, ni specifičnih kontraindikacij za enteralne pripravke.

Enteralne pripravke je treba vnašati posebej previdno pri subileusu in hudi stenozi. Dokazana stenoza sama po sebi ni kontraindikacija za enteralne pripravke.

4.4 Ali imajo pripravki iz prostih aminokislin ali peptidni pripravki za enteralno prehranjevanje pri zdravljenju aktivne CB prednost pred običajnimi proteinskimi?

Med učinkom prostih aminokislinskih, peptidnih ali proteinskih pripravkov za enteralno prehranjevanje ni pomembnih razlik. Prehranska podpora z običajno hrano je zdravljenje prve izbire. Pripravkov s prostimi aminokislinami ali peptidi zato navadno ne priporočamo (A).

4.5 Ali so specifične formule pri zdravljenju Crohnove bolezni učinkovitejše kot običajne?

Doslej niso dokazali jasne prednosti uporabe za bolezni specifičnih formul (modificirane maščobe, omega3-maščobne kisline, glutamin, dodatek TGFβ2) pri Crohnovi bolezni (IIb), zato teh formul ne priporočamo (A).

4A. Praktična implementacija parenteralne prehrane

Prednost ima hranjenje po prebavilih. Če ni kontraindikacij, vedno začnemo z enteralno prehrano in preidemo na popolno ali delno parenteralno prehrano, šele če enteralno hranjenje ni izvedljivo.

1. O kombinaciji s parenteralno prehrano je treba razmisliti pri bolnikih, ki imajo indikacijo za prehransko podporo, ne zmorejo pa zaužiti vsaj 60 % dnevnih potreb po enteralni poti.

2. Izključno parenteralno hranjenje je pri Crohnovi bolezni omejeno na bolnike, ki ne prenašajo enteralnega hranjenja (ileus, črevesne fistule z visokim iznosom).

Kontraindikacije za prehransko podporo veljajo tudi za parenteralno hranjenje. Te so: šokirani bolnik (vazoaktivna podpora je relativna kontraindikacija), acidoza s pH < 7,2 (serumski laktat > 3–4 mmol/l,

pCO₂ > 80 mmHg), med hipoksemijo pO₂ < 50 mmHg, hude elektrolitske motnje, morebitni etični pomisleki pri bolnikih v terminalni fazi bolezni.

Potrebe pri bolnikih s Crohnovo boleznijo

Energijske potrebe:

- ambulantni bolniki: 30–35 kCal/kg TT dnevno
- hospitalizirani bolniki: 20–25 kCal/kg TT dnevno
- maščobe naj bo za 40 % (30–50 %) energijskih potreb

Posebnost: izključno srednjeveržne maščobe, od dologoveržnih pretežno linoleat.

Beljakovinske potrebe: 1–1,5 g/kg TT dnevno

Literatura

1. Zurita VF, Rawls DE, Dyck WP. Nutritional support in inflammatory bowel disease. *Dig Dis* 1995; 503: 92–107.
2. Fleming CR. Nutrition considerations in patients with Crohn's disease. *Semin Colon Rectal Surg* 1994; 5: 167–73.
3. Weinsier RL, Heimburger DC. Distinguishing malnutrition from disease: The search goes on. *Am J Clin Nutr* 1997; 66: 1063–4.
4. Jeejeebhoy KN, Detsky AS, Baker JP. Assessment of nutritional status. *J Parenter Enteral Nutr* 1990; 14(Suppl): 193–6.
5. Charney P. Nutrition assessment in the 1990s: Where are we now? *Nutr Clin Prat* 1995; 10: 131–9.
6. Silk DBA, Payne-James J. Inflammatory bowel disease: Nutritional implications and treatment. *Proc Nutr Soc* 1989; 48: 355–61.
7. Geerling BJ, Stockbruegger RW, Brummer RJM. Nutrition in inflammatory bowel disease. An update. *Scand J Gastroenterol* 1999; 230 (Suppl): 95–105.
8. Gassull MA, Cabre E. Nutrition in inflammatory bowel disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2001; 4: 561–9.
9. Royall D, Greenberg GR, Allard JP, Baker JP, Jeejeebhoy KN. Total enteral nutrition support improves body composition of patients with active Crohn's disease. *J Parenter Enteral Nutr* 1995; 19: 95–9.
10. Valentin N, Neilsen OV, Olesen KH. Muscle cell electrolytes in ulcerative colitis and Crohn's disease. *Digestion* 1975; 13: 284–90.
11. Sjogren A, Floren CH, Nilsson A. Evaluation of magnesium status in Crohn's disease as assessed by intracellular analysis and intravenous magnesium infusion. *Scand J Gastroenterol* 1988; 23: 555–61.

12. Geerling BJ, Badart-Smook A, Stockbrugger RW, Brummer RJ. Comprehensive nutritional status in patients with longstanding Crohn disease currently in remission. *Am J Clin Nutr* 1998; 67: 919–26.
13. Rath HC, Caesar I, Roth M, Scholmerich J. Nutritional deficiencies and complications in chronic inflammatory bowel diseases. *Med Klin* 1998; 93: 6–10.
14. Maier-Dobersberger T, Lochs H. Enteral supplementation of phosphate does not prevent hypophosphatemia during refeeding of cachectic patients. *J Parenter Enteral Nutr* 1994; 18: 182–4.
15. Vogelsang H, Schofl R, Tillinger W, Ferenci P, Gangl A. 25-hydroxyvitamin D absorption in patients with Crohn's disease and with pancreatic insufficiency. *Wien Klin Wochenschr* 1997; 109: 678–82.
16. Schoon EJ, Muller MC, Vermeer C, Schurgers LJ, Brummer RJ, Stockbrugger RW. Low serum and bone vitamin K status in patients with longstanding Crohn's disease: Another pathogenetic factor of osteoporosis in Crohn's disease? *Gut* 2001; 48: 473–7.
17. Behrend C, Jeppesen PB, Mortensen PB. Vitamin B12 absorption after ileorectal anastomosis for Crohn's disease: Effect of ileal resection and time span after surgery. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995; 7: 397–400.
18. Fernandez-Banares F, Abad-Lacruz A, Xiol X, Gine JJ, Dolz C, Cabre E, et al. Vitamin status in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1989; 84: 744–8.
19. Al Jaouni R, Hebuterne X, Pouget I, Rampal P. Energy metabolism and substrate oxidation in patients with Crohn's disease. *Nutrition* 2000; 16: 173–8.
20. Stokes MA, Hill GL. Total energy expenditure in patients with Crohn's disease: Measurement by the combined body scan technique. *J Parenter Enteral Nutr* 1993; 17: 3–7.
21. Capristo E, Addolorato G, Mingrone G, Greco AV, Gasbarrini G. Effect of disease localization on the anthropometric and metabolic features of Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 2411–9.
22. Schneeweiss B, Lochs H, Zauner C, Fischer M, Wyatt J, Maier-Dobersberger T, et al. Energy and substrate metabolism in patients with active Crohn's disease. *J Nutr* 1999; 129: 844–8.
23. Geerling BJ, Badart-Smook A, Stockbrugger RW, Brummer RJ. Comprehensive nutritional status in recently diagnosed patients with inflammatory bowel disease compared with population controls. *Eur J Clin Nutr* 2000; 54: 514–21.
24. Capristo E, Mingrone G, Addolorato G, Greco AV, Gasbarrini G. Metabolic features of inflammatory bowel disease in a remission phase of the disease activity. *J Intern Med* 1998; 243: 339–47.
25. Capristo E, De Gaetano A, Mingrone G, Addolorato G, Greco AV, Castagneto M, et al. Multivariate identification of metabolic features in inflammatory bowel disease. *Metabolism* 1999; 48: 952–6.
26. Muller MJ, Schmidt LU, Korber J, von zur MA, Canzler H, Schmidt FW. Reduced metabolic efficiency in patients with Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 1993; 38: 2001–9. 39
27. Lanfranchi GA, Brignola C, Campieri M, Bazzocchi G, Pasquali R, Bassein L, et al. Assessment of nutritional status in Crohn's disease in remission or low activity. *Hepatogastroenterology* 1984; 31: 129–32.
28. Capristo E, De Gaetano A, Mingrone G, Addolorato G, Greco AV, Castagneto M, et al. Multivariate identification of metabolic features in inflammatory bowel disease. *Metabolism* 1999; 48: 952–6.
29. Semeao EJ, Jawad AF, Stouffer NO, Zemel BS, Piccoli DA, Stallings VA. Risk factors for low bone mineral density in children and young adults with Crohn's disease. *J Pediatr* 1999; 135: 593–600. 40
30. Issenman RM. Bone mineral metabolism in pediatric inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 1999; 5: 192–9. 41
31. Harries AD, Brown R, Heatley RV, Williams LA, Woodhead S, Rhodes J. Vitamin D status in Crohn's disease: Association with nutrition and disease activity. *Gut* 1985; 26: 1197–203.
32. Haugeberg G, Vetvik K, Stallemo A, Bitter H, Mikkelsen B, Stokkeland M. Bone density reduction in patients with Crohn disease and associations with demographic and disease variables: Cross-sectional data from a populationbased study. *Scand J Gastroenterol* 2001; 36: 759–65.
33. Bernstein CN, Seeger LL, Sayre JW, Anton PA, Artinian L, Shanahan F. Decreased bone density in inflammatory bowel disease is related to corticosteroid use and not disease diagnosis. *J Bone Miner Res* 1995; 10: 250–6.
34. Stockbrugger RW, Schoon EJ, Bollani S, Mills PR, Israeli E, Landgraf L, et al. Discordance between the degree of osteopenia and the prevalence of spontaneous vertebral fractures in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 1519–27.
35. Klaus J, Armbrecht G, Steinkamp M, Brückel J, Rieber A, Adler G, et al. High prevalence of osteoporotic vertebral fractures in patients with Crohn's disease. *Gut* 2002; 51: 654–8.
36. Habtezion A, Silverberg MS, Parkes R, Mikolainis S, Steinhart AH. Risk factors for low bone density in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2002; 8: 87–92.
37. Bernstein CN, Blanchard JF, Leslie W, Wajda A, Yu BN. The incidence of fracture among patients with inflammatory bowel disease. A population-based cohort study. *Ann Intern Med* 2000; 133: 795–9.
38. Vogelsang H, Klamert M, Resch H, Ferenci P. Dietary vitamin D intake in patients with Crohn's disease. *Wien Klin Wochenschr* 1995; 107: 578–81.
39. Cucino C, Sonnenberg A. Cause of death in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2001; 7: 250–5.
40. Lindor KD, Fleming CR, Ilstrup DM. Preoperative nutritional status and other factors that influence surgical outcome in patients with Crohn's disease. *Mayo Clin Proc* 1985; 60: 393–6.
41. Higgins CS, Keighley MR, Allan RN. Impact of preoperative weight loss and body composition changes on postoperative outcome in surgery for inflammatory bowel disease. *Gut* 1984; 25: 732–6.

42. Dyer NH, Dawson AM. Malnutrition and malabsorption in Crohn's disease with reference to the effect of surgery. *Br J Surg* 1973; 60: 134.
43. Aiges H, Markowitz J, Rosa J, Daum F. Home nocturnal supplemental nasogastric feedings in growth-retarded adolescents with Crohn's disease. *Gastroenterology* 1989; 97: 905–10.
44. Harries AD, Jones LA, Danis V, Jones LA, Fifield R, Newcombe, RG, et al. Controlled trial of supplemented oral nutrition in Crohn's disease. *Lancet* 1983; 1: 887–90.
45. Azcue M, Rashid M, Griffiths A, Pencharz PB. Energy expenditure and body composition in children with Crohn's disease: Effect of enteral nutrition and treatment with prednisolone. *Gut* 1997; 41: 203–8.
46. Motil KJ, Grand RJ, Davis-Kraft L, Ferlic LL, Smith EO. Growth failure in children with inflammatory bowel disease: A prospective study. *Gastroenterology* 1993; 105: 681–91.
47. Blondel-Kucharski F, Chircop C, Marquis P, Cortot A, Baron F, Gendre JP, et al. Health-related quality of life in Crohn's disease: A prospective longitudinal study in 231 patients. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2915–20.
48. Malone M. Quality of life of patients receiving home parenteral or enteral nutrition support. *Pharmacoeconomics* 1994; 5: 101–8.
49. Messori A, Trallori G, D'Albasio G, Milla M, Vannozzi G, Pacini F. Defined-formula diets versus steroids in the treatment of active Crohn's disease: A meta-analysis. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31: 267–72.
50. Griffiths AM, Ohlsson A, Sherman PM, Sutherland LR. Metaanalysis of enteral nutrition as a primary treatment of active Crohn's disease. *Gastroenterology* 1995; 108: 1056–67.
51. Stokes, MA. Crohn's disease and nutrition. *Br J Surg* 1992; 79: 391.
52. Zachos M, Tondeur M, Griffiths AM. Enteral nutritional therapy for inducing remission of Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; CD000542.
53. O'Morain C, Segal AW, Levi AJ. Elemental diet as primary treatment of acute Crohn's disease: A controlled trial. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984; 288: 1859–62.
54. Gorard DA, Hunt JB, Payne-James JJ, Palmer KR, Rees RC, Clark ML, et al. Initial response and subsequent course of Crohn's disease treated with elemental diet or prednisolone. *Gut* 1993; 34: 1198–202.
55. Lindor KD, Fleming CR, Burnes JU, Nelson JK, Ilstrup DM. A randomized prospective trial comparing a defined formula diet, corticosteroids, and a defined formula diet plus corticosteroids in active Crohn's disease. *Mayo Clin Proc* 1992; 67: 328–33.
56. González-Huix F, de León R, Fernández-Bañares F, Esteve M, Cabré E, Acero D, et al. Polymeric enteral diets as primary treatment of active Crohn's disease: A prospective steroid controlled trial. *Gut* 1993; 34: 778–82.
57. Malchow H, Steinhardt HJ, Lorenz-Meyer H, Strohm WD, Rasmussen S, Sommer H, et al. Feasibility and effectiveness of a defined-formula diet regimen in treating active Crohn's disease. European Cooperative Crohn's Disease Study III. *Scand J Gastroenterol* 1990; 25: 235–44.
58. Lochs H, Steinhardt HJ, Klaus-Wentz B, Zeitz M, Vogelsang H, Sommer H, et al. Comparison of enteral nutrition and drug treatment in active Crohn's disease. Results of the European Cooperative Crohn's Disease Study. IV. *Gastroenterology* 1991; 101: 881–8.
59. Seidman EG. Semielemental diet versus prednisone in treatment of active Crohn's disease in children and adolescents. *Gastroenterology* 1993; 104: A778.
60. Greenberg GR, Fleming CR, Jeejeebhoy KN, Rosenberg IH, Sales D, Tremaine WJ. Controlled trial of bowel rest and nutritional support in the management of Crohn's disease. *Gut* 1988; 29: 1309–15.
61. Lochs H, Egger-Schodl M, Potzi R, Kappel C, Schuh R. Enteral feeding – an alternative to parenteral feeding in the treatment of Crohn disease? *Leber Magen Darm* 1984; 14: 64–7.
62. Lochs H, Meryn S, Marosi L, Ferenci P, Hörtnagl H. Has total bowel rest a beneficial effect in the treatment of Crohn's disease? *Clin Nutr* 1983; 2: 61–4.
63. Wright RA, Adler EC. Peripheral parenteral nutrition is no better than enteral nutrition in acute exacerbation of Crohn's disease: A prospective trial. *J Clin Gastroenterol* 1990; 12: 396–9.
64. Royall D, Jeejeebhoy KN, Baker JP, Allard JP, Habal FM, Cunnane SC, et al. Comparison of amino acid v peptide based enteral diets in active Crohn's disease: Clinical and nutritional outcome. *Gut* 1994; 35: 783–7.
65. Verma S, Kirkwood B, Brown S, Giaffer MH. Oral nutritional supplementation is effective in the maintenance of remission in Crohn's disease. *Dig Liver Dis* 2000; 32: 769–74.
66. Wilschanski M, Sherman P, Pencharz P, Davis L, Corey M, Griffiths A. Supplementary enteral nutrition maintains remission in paediatric Crohn's disease. *Gut* 1996; 38: 543–8.
67. Hirakawa H, Fukuda Y, Tanida N, Hosomi M, Shimoyama T. Home elemental enteral hyperalimentation (HEEH) for the maintenance of remission in patients with Crohn's disease. *Gastroenterol Jpn* 1993; 28: 379–84.
68. Jones BJM, Payne S, Silk DBA. Indications for pump-assisted enteral feeding. *Lancet* 1980; 1 (8177): 1057–8.
69. Rees RC, Keohane PP, Grimble GK, Frost PG, Attrill H, Silk DB. Elemental diet administered nasogastrically without starter regimens to patients with inflammatory bowel disease. *J Parenter Enteral Nutr* 1986; 10: 258–62.

Navodila avtorjem

Splošna načela

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

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

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

Spremni dopis

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

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

Tipkopis

Prispevke pošljite na naslov uredništva: Gastroenterolog, Japljeva 2, 1525 Ljubljana. Pošljite 3 kopije članka in originalne slike ter članek na disketi ali po elektronski pošti na naslov borut.stabuc@kclj.si Besedilo na disketi napišite z urejevalnikom Word for Windows. Članek naj bo natisnjen na belem pisarniškem papirju ISO A4 (212 x 297 mm). Besedilo napišite z dvojnimi razmikom, strani označite z zaporednimi številkami v zgornjem ali spodnjem desnem kotu. Robovi naj bodo široki najmanj 25 mm.

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

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

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

Druga stran

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Literatura

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

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

Primeri:

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

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

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

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

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

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

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

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

Instructions to the authors

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

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

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

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

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

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

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

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

- **Article from a Journal:**

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

- **Article from a Supplement:**

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

- **Chapter from a Book:**

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

- **Internet Source:**

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

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

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

Address for correspondence:

Prof. Borut Štabuc, MD, PhD, *Editor*

Department of Gastroenterology

University Medical Centre Ljubljana

SI-1525 Ljubljana, Slovenia

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