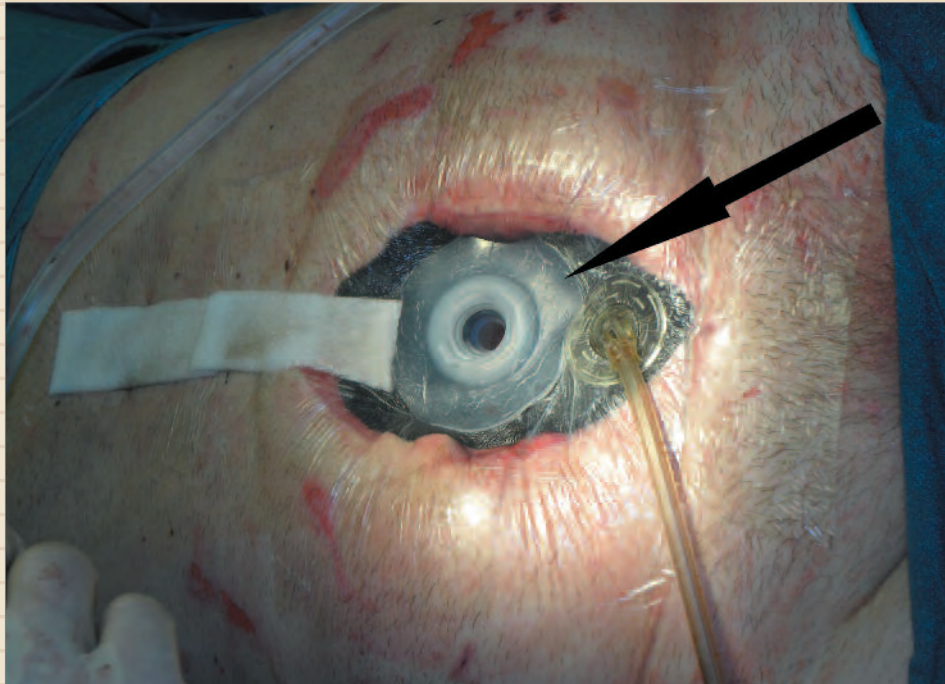


Revija Slovenskega združenja za gastroenterologijo in hepatologijo
Journal of Slovenian Association of Gastroenterology and Hepatology

Gastroenterolog

Letnik 22, številka 2, julij 2018 / *Volume 22, Number 2, July 2018*



Gastroenterolog je revija z zunanjo recenzijo, ki izhaja dvakrat letno od 1997. leta. V reviji objavljamo raziskovalne članke, pregledne strokovne članke in zanimive klinične primere s področja medicine, še posebej gastroenterologije, abdominalne kirurgije, koloproktologije, pediatrije, radiologije, patologije in družinske medicine. Zaradi vse večjega števila prejetih člankov smo se odločili, da bomo v bodoče izdajali tri redne številke. V tokratni številki objavljamo osem od 12 prejetih člankov.

Indikacije za presaditev jeter pri otrocih se pomembno razlikujejo od tistih pri odraslih. Najpogostejša indikacija za presaditev jeter pri otrocih je skoraj v polovici primerov atrezija žolčnih vodov. Na Pediatrični kliniki v Ljubljani je bil Center za vodenje otrok pred in po presaditvi jeter ustanovljen leta 1995. Prvi pacienti so bili za presaditev napoteni v Nemčijo, kasneje v Italijo. Danes se presaditev jeter pri otrocih težjih od 30 kg naredi v UKC Ljubljana. Avtor je predstavil nekaj zanimivih jetrnih bolezni, ki lahko vodijo v potrebo po presaditvi jeter in navedel podatke o pediatrični kohorti bolnikov s presajenimi jetri.

V preglednem članku so povzeta priporočila Odbora za *Helicobacter pylori* okužbo v okviru Severnoameriškega in Evropskega pediatričnega združenja za gastroenterologijo, hepatologijo in prehrano. Velja poudariti, da je prisotnost bakterije povezana tudi z nekaterimi pozitivnimi učinki na zdravje otrok. Domneva se namreč, da pri otrocih verjetno znižuje pojav vseh vrst alergij in astme ter pojav debelosti pri najstnikih. *Helicobacter pylori* infekcija pri otrocih v večini primerov povzroči asimptomatski kronični gastritis. Kronične bolečine v trebuhu, če ob endoskopiji zgor-

njih prebavil ne odkrijemo erozij ali ulkusov, pri otrocih niso povezane z okužbo. Glede na to diagnostika *Helicobacter pylori* okužbe z neinvazivnimi testi v otroštvu ni priporočljiva. Zdravljenje je usmerjeno glede na antibiotično rezistenco seva bakterije.

Zdravljenje s popolno enteralno prehrano se po smernicah zdravljenja pri otrocih uporablja kot primarno zdravljenje aktivne Crohnove bolezni. Številne raziskave so pokazale da je popolna enteralna prehrana bolj učinkovita kot zdravljenje z glukokortikoidi. Obenem ima tovrstno zdravljenje manj neželenih učinkov in izboljša prehranski status, rast in kostno gostoto bolnikov.

Okužba kirurške rane je najpogostejši zaplet po večji abdominalni operaciji. Pomemben ukrep za preprečevanje okužbe kirurške rane je, poleg ostalega, tudi antibiotična kirurška profilaksa. Le-ta mora biti predpisana skladno s priporočili, ki so predstavljena v preglednem članku.

Enteroatmosferske fistule (EAF) tankega črevesa predstavljajo življenje ogrožujoč zaplet za bolnika zdravljenega z laparostomo. Manipulacija črevesa, razreševanje zarastlin in resekcija med kirurškim zdravljenjem in menjavanje oblog za začasno zaporo trebušne stene predstavljajo dejavnike tveganja za nastanek odprtine na črevesu, ki komunicira z zračenjem. Za razliko od enterokutanih fistul EAF nima fistulnega trakta in ni pokrita z okolnim, dobro prekrvljenim tkivom, kar zmanjšuje verjetnost spontanega zaprtja. Zdravljenje z negativnim tlakom omogoča obvladovanje iztekanja agresivne črevesne vsebine in spodbuja celjenje rane ob EAF.

Uporaba sistema negativnega tlaka lahko pripomore k zmanjšanju pooperativnih zapletov pri zdravljenju bolnikov s popkovno kilo in cirozo jeter. V prispevku je opisana pilotna raziskava kirurškega zdravljenja bolnikov s cirozo in popkovno kilo v kombinaciji z uporabo sistema za negativni tlak.

V retrospektivni analizi je prikazanih 21 laparoskop-
skih resekcij hepatocelularnega karcinoma v UKC
Ljubljana. Avtorji poudarjajo, da je laparoskop-
ska resekcija v rokah izkušenega kirurga varna in učin-
kovita metoda, ki ima malo pooperativnih zapletov
in krajšo hospitalizacijo.

Uredništvo se zahvaljuje vsem avtorjem, recenzen-
tom, lektorju, sodelavcem in vsem, ki ste s svojim
delom in objavo oglasov omogočili izid te številke
Gastroenterologa.

Prof. dr. Borut Štabuc, urednik

Gastroenterolog

ISSN 1408–2756

Gastroenterolog je revija z zunanjo recenzijo, ki objavlja raziskovalne članke, pregledne strokovne članke in zanimive klinične primere s področja gastroenterologije, abdominalne kirurgije, koloproktologije, pediatrije, radiologije, patologije in družinske medicine.

Gastroenterolog is peer-reviewed medical journal that publishes research articles, professional articles and interesting clinical cases in the field of gastroenterology, abdominal surgery, coloproctology, pediatrics, radiology, pathology and family medicine.

Naslov uredništva / Editorial office

Klinični center Ljubljana
Klinični oddelek za gastroenterologijo
Japljeva ulica 2, 1525 Ljubljana

Glavni urednik / Editor-in-Chief

Borut Štabuc

Tehnični urednik / Technical Editor

Aleksandar Gavrić

Uredniški odbor / Editorial Board

Bojan Tepeš, Milan Stefanović, Stojan Potrč,
Aleš Tomažič, Pavel Skok, Samo Plut, Rok Orel,
Peter Popović, Nina Zidar, Blaž Trotovšek,
Arpad Ivanecz, Lojze Šmid, David Drobne

Recenzenti / Reviewers

Borut Štabuc, Blaž Trotovšek, Milan Stefanović,
Peter Popović, Bojan Krebs, Aleš Tomažič,
Bojan Tepeš, Arpad Ivanecz

Priprava za tisk in tisk / Desktop publishing and printing

Studio N, Tina Noč, s. p.

Lektor / Reader

Studio N, Tina Noč, s. p.

Slika na naslovnici / Front page picture

*B. Trotovšek: enteroatmosferska fistula in
zdravljenje z negativnim tlakom*

Izdajatelj / Publisher

Slovensko združenje za gastroenterologijo in
hepatologijo

Gastroenterolog izhaja trikrat letno.
Letna naročnina za člane Slovenskega združenja
za gastroenterologijo in hepatologijo
je vključena v članarino.
Naklada 400 izvodov.

Gastroenterolog is published three times yearly.
Yearly subscription for members of the Slovenian
Association of Gastroenterology and Hepatology
is included in the membership fee.

Printed in 400 copies.

Kazalo / Contents

Uvodnik / Editorial	1
Jernej Breclj Bolezni jeter in indikacije za transplantacijo pri otrocih <i>Liver diseases and indications for transplantation in children</i>	5
Matjaž Homan Okužba s <i>Helicobacter pylori</i> pri otrocih (posodobljena mednarodna priporočila) <i>Helicobacter pylori in Children (International Guidelines Update)</i>	11
Darja Urlep, Evgen Benedik Popolna in delna enteralna prehrana – zdravljenje Crohnove bolezni <i>Exclusive and partial enteral nutrition in the treatment of Crohn's disease</i>	17
Sergeja Gregorčič, Bojana Beović Antibiotična kirurška profilaksa v abdominalni kirurgiji <i>Antibiotic surgical prophylaxis in abdominal surgery</i>	24
Blaž Trotovsšek, Mihajlo Đokić, Klemen Černelč, Miha Petrič Enteroatmosferska fistula – prikaz primera <i>Enteroatmospheric fistula – A Case report</i>	29
Miha Petrič, David Badovinac, Mihajlo Đokić, Blaž Trotovsšek Zdravljenje ukleščenih popkovnih kil pri bolnikih s cirozo – Rezultati zdravljenja z NPWT pregled literature <i>Complicated umbilical hernia in patients with end stage liver disease – Surgical management with NPWT and review of literature</i>	37
Mihajlo Đokić, Monika Alič Globokar, Miha Petrič, Dragan Stanisavljević, Blaž Trotovsšek Laparoskopska resekcija hepatocelularnega karcinoma v Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana <i>Laparoscopic resection of hepatocellular carcinoma in University Medical Center Ljubljana</i>	42
Bojan Krebs, Arpad Ivanecz, Davorin Dajčman Ishemične razjede na anastomozi po sprednji resekciji zaradi raka danke – prikaz primera <i>Ischemic ulcers on anastomosis after anterior resection for rectal cancer – a case report</i>	47
Navodila avtorjem	51
Instructions for authors	52

Bolezni jeter in indikacije za transplantacijo pri otrocih

Liver diseases and indications for transplantation in children

Jernej Breclj*

Klinični oddelek za gastroenterologijo, hepatologijo in nutricionistiko, Pediatrična klinika, UKC Ljubljana
Gastroenterolog 2018; 2: 5–10

Ključne besede: odpoved jeter, presnovne bolezni jeter, otroci, presaditev jeter

Key words: liver failure, metabolic liver diseases, children, liver transplantation

IZVLEČEK

Indikacije za presaditev jeter pri otrocih se pomembno razlikujejo od tistih pri odraslih in so tudi bolj raznolike. Najpogostejša indikacija pri približno polovici bolnikov je atrezija žolčnih vodov. Ostale bolezni, ki lahko vodijo v jetrno odpoved so: ostale holestatske bolezni, presnovne bolezni s prizadetostjo jeter, kronični infekcijski ali avtoimunski hepatitis, nekateri jetrni tumorji in druge. Pri otrocih z nekaterimi presnovnimi boleznimi jeter je okvarjena beljakovina izražena pretežno v jetrih, zato služi presaditev jeter pri njih kot kirurško gensko zdravljenje, čeprav so okvarjena jetra morfološko normalna. Avtor predstavi nekaj zanimivih jetrnih bolezni, ki lahko vodijo v potrebo po presaditvi jeter in navede nekaj podatkov o pediatrični kohorti bolnikov s presajenimi jetri.

ABSTRACT

Indications for liver transplantation in children are different and more diverse than in adults. The commonest indication in approximately half of patients is biliary atresia. Other diseases which may lead to liver failure are: other cholestatic diseases, metabolic diseases with hepatic impairment, chronic infectious or autoimmune hepatitis, some tumors and other. In children with some metabolic diseases with defective protein confined mostly to liver, liver transplantation serves as surgical gene therapy despite morphologically normal liver. Author presents some interesting liver diseases which might lead to liver transplantation and also provides some information on our liver transplantation pediatric cohort.

*asist. dr. Jernej Breclj, dr. med.

KO za gastroenterologijo, hepatologijo in nutricionistiko, Pediatrična klinika, UKC Ljubljana, Bohoričeva cesta 20, 1000 Ljubljana
E-pošta: jernej.breclj@kclj.si

UVOD

Prvo presaditev jeter je opravil ameriški kirurg Thomas E. Starzl l. 1963 pri 3-letnem otroku. Presaditev jeter je postala klinično uporabna metoda zdravljenja končne jetrne odpovedi z razvojem imunosupresije od azatioprina, preko ciklosporina v poznih sedemdesetih letih prejšnjega stoletja do trenutno najbolj uporabljane takrolimusa. Istočasno se je razvijala kirurška tehnika presaditve dela jeter (angl. *split liver transplantation*, v večini primerov presaditev levega jetrnega lobusa otroku in desnega odraslemu) (1).

Prvo presaditev levega jetrnega lobusa otroku so opravili l. 1984 v Franciji, prvo presaditev enih jeter dvema prejemnikoma (angl. *split liver transplantation*) pa l. 1988 v Nemčiji (1).

Pomembna prelomnica pri razvoju transplantacijske medicine jeter pri otrocih je bila prva uspešna presaditev dela jeter živega odraslega dajalca otroku l. 1990 v Avstraliji (1).

Bolezni, ki privedejo do potrebe po presaditvi jeter pri otrocih, se pomembno razlikujejo od tistih pri odraslih. Na koncu je predstavljena tudi naša skupina bolnikov.

DEFINICIJE

Jetрна odpoved pomeni predvsem izgubo sintetskega in presnovnega delovanja jeter in je lahko posledica kroničnih bolezni jeter, akutne nekroze jeter ali pa akutne okvare kronično bolnih jeter (angl. *acute on chronic liver failure*) (2).

Definicija akutne jetrne odpovedi pri odraslih, ki je opredeljena kot pojav hepatične encefalopatije in koagulopatije v 8 tednih po začetku simptomov brez predhodne kronične jetrne bolezni, pri otrocih ni uporabna, saj je jetrna odpoved lahko prvi znak prej asimptomatske kronične bolezni jeter (npr. Wilsonove bolezni ali avtoimunskega hepatitisa) ali pa se pojavi v zgodnjem dojenčkovem obdobju, ko je lahko npr. posledica prirojene motnje presnove (2).

EPIDEMIOLOGIJA

Presaditve jeter pri otrocih niso pogosto potrebne. Okvirna potreba je 1 presaditev jeter pri otrocih na milijon vseh prebivalcev (2), kar za Slovenijo pomeni pribl. 2 presaditvi jeter na leto pri otrocih. V osmih državah Eurotransplanta, v katerih živi 135,8 milijonov prebivalcev, je letno opravljenih pribl. 100 presaditev jeter pri otrocih, starih do 15 let (3).

INDIKACIJE ZA PRESADITEV JETER PRI OTROCIH

Jetрна odpoved pri otrocih je posledica različnih akutnih in kroničnih bolezni, pridobljenih in prirojenih bolezni. Vzroki zanjo so številnejši kot pri odraslih in so odvisni tudi od starosti otroka. Najpogostejši vzrok za presaditev jeter pri otrocih je atrezija žolčnih vodov, ostale indikacije so akutna jetrna odpoved, nekatere presnovne bolezni, hepatitis in nekateri tumorji jeter (2).

V **novorojenčkovem obdobju** sta najpomembnejši skupini bolezni, ki privedeta do jetrne odpovedi **infekcijske** (mdr. okužbe s herpesvirusi, ehovirusi, adenovirusi in virusom hepatitisa B) in **presnovne bolezni** (mdr. galaktozemija, tirozinemija, mitohondrijske bolezni) (2). Za neonatalno hemokromatozo, ki se je prej smatrala za presnovno bolezen, so ugotovili, da gre za senzibilizacijo materinega imunskega sistema proti otrokovim jetrnim antigenom (zato raje uporabljamo novo ime: gestacijska aloimunska jetrna bolezen), nalaganje železa v jetrih in drugih organih pa je sekundarno (4).

V **dojenčkovem obdobju** je najpomembnejša atrezija žolčnih vodov, ki je tudi najpogostejša indikacija za presaditev jeter v otroškem obdobju in privede nezdravljena do smrti v najkasneje 2 letih (5). Neko-liko bolj podrobno je opisana spodaj.

Pri **starejših otrocih** so vzroki akutne jetrne odpovedi lahko **infekcijski**, **presnovni** (druge bolezni kot v neonatalnem obdobju, mdr. dedna fruktozna intoleranca, Wilsonova bolezen), **toksični** (zdravila

kot npr. valproat, paracetamol in toksini kot npr. pri zastrupitvi z zeleno mušnico) in **avtoimunski** (poleg avtoimunskih hepatitisov npr. tudi samo v otroškem obdobju opisan gigantocelični hepatitis s Coombs pozitivno hemolitično anemijo). Potek je lahko akuten ali pa kroničen. Tudi kronične jetrne bolezni, ki se začnejo v zgodnjem obdobju, lahko privedejo do dekompenzirane jetrne ciroze in potrebe po presaditvi jeter že v otroškem obdobju (2).

Večina otrok potrebuje presaditev jeter zaradi dekompenzirane jetrne bolezni, ki vodi v jetrno odpoved in se kaže z okvaro sintetske funkcije jeter (koagulopatija, hipoalbuminemija) in z različnimi zapleti kot so ascites, periferni edemi, krvavitev iz prebavil, hepatična encefalopatija in podhranjenost (2).

Pri manjšini otrok je indikacija za presaditev jeter okvara encima, ki vodi v odpoved jeter in odpoved drugih organov (npr. primarna hiperoksalurija tipa I, tirozinemija tipa I). Presaditev jeter je v tem primeru učinkovito zdravljenje le, ker je okvarjen encim/protein prisoten pretežno v jetrih. Druga skupina presnovnih bolezni so tiste, pri katerih je okvarjen protein (encim ali receptor) v morfološko povsem normalnih jetrih, kot npr. pri družinski hiperholesterolemiji (2). Taka jetra so lahko pri nekaterih boleznih primerna za presaditev starejšemu prejemniku (običajno nad 60 let), ki nujno rabi jetra in primernejša niso na voljo (ti. verižna presaditev, angl. *domino transplantation*), saj ga tekom njegovega življenja določena presnovna bolezen ne ogroža več (npr. jetra bolnika z boleznijo javorjevega sirupa (angl. *maple sirup urine disease*) (6).

Presaditev jeter zaradi presnovnih bolezni je treba opraviti preden pride do nepovratne okvare drugih organov, ki bi zahtevala dodatne presaditve. Tako pravočasna presaditev jeter pri primarni hiperoksaluriji prepreči presaditev ledvic, pravočasna presaditev jeter pri bolniku z družinsko hiperholesterolemijo pa presaditev srca (6).

Pri presnovnih boleznih, pri katerih je v morfološko normalnih jetrih okvarjen le določen protein,

Tabela 1. Bolezni otrok, ki jih (lahko) zdravimo s presaditvijo jeter (prirejeno po (2))

Holestatske bolezni
Ekstrahepatična atrezija žolčnih vodov
Idiopatski neonatalni hepatitis
Alagillov sindrom
Sklerozantni holangitis
Cistična fibroza
Hepatopatija zaradi dolgotrajne parenteralne prehrane
Presnovne bolezni z boleznijo jeter
Pomanjkanje alfa-I-antitripsina
Wilsonova bolezen
Tirozinemija tipa I
Glikogenoza tipa I
Pomanjkanje lizosomske kisle lipaze (LAL-d)
Progresivna družinska intrahepatična holestaza tipa 2 in 3
Pomanjkanje argininosukcinatne liaze
Presnovne bolezni brez bolezni jeter (morfološko normalna jetra)
Sindrom Crigler-Najjar tipa I
Nekatere motnje cikla sečne kisline
Primarna hiperoksalurija tipa I
Nekatere organske acidemije
Družinska hiperholesterolemija
Bolezen javorjevega sirupa
Nekatere motnje sinteze koagulacijskih faktorjev (hemofilija, pomanjkanje proteina C in S)
Kronični hepatitis
Avtoimunski hepatitis
Nealkoholni steatohepatitis
Hepatitis B in C
Tumorji jeter
Hepatoblastom
Hepatoocelularni karcinom
Neresektabilni veliki benigni tumorji
Drugo
Sindrom Budd-Chiari
Policistična bolezen jeter
Carolijeva bolezen
Hude poškodbe jeter in žolčevodov

je seveda končni cilj gensko zdravljenje s katerim bi zamenjali gen, ki kodira okvarjen protein in preprečili zaplete, ki nastanejo zaradi presaditve celega organa (npr. kirurški zapleti, zapleti zaradi zdravljenja z imunosupresivi) (7).

V nadaljevanju opisujem nekaj primerov bolezni pri otrocih, ki jih (lahko) zdravimo s presaditvijo jeter.

Ekstrahepatična atrezija žolčnih vodov

Čeprav je ekstrahepatična atrezija žolčnih vodov redka in se pojavlja v Evropi pri 1 na 16.000 živorojenih otrok, je najpogostejša indikacija za presaditev jeter pri otrocih (v 50 %). Pokaže se s stopnjevanjem zlatenice po rojstvu. Značilno je odvajanje belkaste (aholičnega) blata (5). Pri vztrajajoči zlatenici 14 dni po rojstvu je potrebno določiti koncentracijo konjugiranega in nekonjugiranega bilirubina. Če je konjugiranega več kot 17 $\mu\text{mol/L}$ ali več kot 20 % konjugiranega, je treba pri takem dojenčku z razširjeno diagnostiko opredeliti vzrok konjugirane hiperbilirubinemije (8). Pri atreziji žolčnih vodov mora biti ta dovolj hitra, saj se s pravočasno uspešno operacijo po Kasaiu (portoenterostomija; uspeh je boljši (70 % uspešnost), če je opravljena v prvih 2 mesecih) prepreči nepovratna okvara jeter in s tem prepreči ali odloži potreba po presaditvi jeter (8, 9).

Družinska hiperholesterolemija

Primer kirurškega genskega zdravljenja je presaditev jeter pri bolniku z morfološko normalnimi jetri z mutacijo gena za receptor za lipoproteine z nizko gostoto (receptorji za LDL), kot je pri družinski hiperholesterolemiji. Gre za redko bolezen (1 na milijon ljudi), za katero so značilne tudi do 6-krat večje koncentracije celokupnega holesterola in LDL holesterola in, ki vodi kljub dieti, medikamentoznem zdravljenju in plazmaferezami v hitro napredujočo aterosklerozo z zapleti v že otroškem obdobju (10).

Pri našem bolniku je bila potrebna presaditev jeter, ko je bil star 16 let. Opravljena je bila v okviru tran-

splantacijskega programa UKC Ljubljana (10). Sedaj je že mlad odrasel, ki si je ustvaril družino in je voden v hepatološki ambulanti v okviru KO za gastroenterologijo.

Tirozinemija tipa I

Zelo redka presnovna bolezen (1 na 100.000 prebivalcev) se pokaže z jetrno odpovedjo v prvih mesecih življenja, do katere privede slabše delovanje zadnjega encima v presnovi tirozina (fumaril-acetoacetatna hidrolaza), ki se nahaja v jetrih in v proksimalnih tubulih v ledvicah. Jetrno in ledvično okvaro povzročijo strupeni vmesni presnovki, ki se nabirajo zaradi slabšega delovanja navedenega encima. Če bolezen pravočasno diagnosticiramo, uvedemo pri bolniku dieto z omejitvijo aminokislin fenilalanina in tirozina in zdravljenje z zdravilom nitizinin. Odvisno od odziva bolnika, lahko s tem preprečimo odpoved jeter in potrebo po presaditvi jeter ter razvoj hepatocelularnega karcinoma, ki je pogost zaplet nezdravljene bolezni (11).

V Sloveniji zdravimo trenutno 2 bolnika s tirozinemijo tipa I. Pri prvem je prišlo do odpovedi jeter v prvih mesecih življenja in je imel presaditev jeter opravljeno v transplantacijskem centru v bolnišnici v Bergamu. Pri drugem smo dieto in zdravljenje nedavno uvedli in upamo na dober odziv in ugodnejši izid.

Zgodnje (pedsimptomatsko) odkrivanje te in drugih presnovnih bolezni, ki jih lahko zdravimo ali obvladujemo na različne načine, bo omogočilo neonatalno presejanje za pribl. 30 različnih bolezni, ki je v zadnji fazi vpeljevanja v Sloveniji (12).

KONTRAINDIKACIJE ZA PRESADITEV JETER PRI OTROCIH

Z razvojem kirurških tehnik in obvladovanjem kroničnih okužb je manj kontraindikacij za presaditev jeter pri otrocih. Absolutne kontraindikacije so: neobvladana sistemska okužba povzročena z bakterijami, glivami ali virusi, dekompenzirana srčno-žilna bolezen, maligne bolezni izven jeter, presnovne bolezni s

prizadetostjo več organskih sistemov, nekateri psihosocialni vzroki (2).

SLOVESNKI PODATKI

Zgodovina

Konec osemdesetih let prejšnjega stoletja se je presaditev jeter pri otrocih s terminalno boleznijo jeter, ki so pred tem umirali, začela upoštevati kot metoda zdravljenja tudi pri naših bolnikih. Program je začela prim. Gordana Logar-Car. Prvi pacienti so bili napoteni v transplantacijska centra Hannover in Hamburg v Nemčiji. L. 1995 je bil na Pediatrični kliniki v Ljubljani ustanovljen Center za vodenje otrok pred in po presaditvi jeter, ki ga je več kot 20 let vodila prim. Marjeta Sedmak. Vzpostavila je sodelovanje z bolnišnico v Milanu in kasneje v Bergamu, s katero še danes odlično sodelujemo in kamor napotujemo otroke za presaditev jeter do teže 30 kg. Otroci, težji od 30 kg, so predstavljeni transplantacijskemu konziliju v okviru UKC v Ljubljani, kjer imajo opravljeno presaditev jeter in so tudi vodeni (13).

Pregled naših bolnikov

V okviru Pediatrične klinike smo skupno obravnavali in obravnavamo 46 bolnikov, ki so potrebovali, potrebujejo ali pričakujemo, da bodo kmalu potrebovali, presaditev jeter. Devetnajst (41 %) jih je imelo ekstrahepatično atrezijo žolčnih vodov, ostali pa različne druge bolezni jeter. V transplantacijskem centru v Bergamu je imelo presaditev 22 bolnikov, eden v Ljubljani, v različnih drugih bolnišnicah (večinoma pred začetkom sodelovanja z Bergamom) pa 24. Deset jih je zaradi različnih vzrokov po presaditvi umrlo. Trenutno obravnavamo 25 bolnikov. Odraslim hepatologom smo predali 7 bolnikov. Trenutno je na čakalni listi za presaditev jeter v Ljubljani ena bolnica, ena bolnica pa bo potrebovala retransplantacijo jeter v Bergamu.

ZAKLJUČKI

Področje presaditev jeter pri otrocih je vznemirljivo in polno izzivov za paciente, njihove družine in celoten zdravstveni tim. Vzroki, ki privedejo do jetrne odpovedi pri otrocih se bistveno razlikujejo od tistih pri odraslih. Zaradi velike funkcijske rezerve in sposobnosti obnavljanja jeter je presaditev jeter pri otrocih redko potrebna. Zato predstavlja to področje pomembne organizacijske izzive v manjših zdravstvenih sistemih. Poleg izboljšav kirurških tehnik in zdravljenja po presaditvi, smo priča tudi napredku ostalih načinov zdravljenja različnih redkih bolezni jeter, ki že in bodo še bolj pomembno vplivala na to področje v prihodnje.

Literatura

1. Song AT, Avelino-Silva VI, Pecora RA, Pugliese V, D'Albuquerque LA, Abdala E. Liver transplantation: fifty years of experience. *World J Gastroenterol* 2014; 20(18): 5363–74.
2. Eghtesad B, Kelly D, Fung J. Liver transplantation in children. In: Wyllie R, Hyams JS, Kay M, eds. *Pediatric gastrointestinal and liver disease*. 4th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2011: 853–65.
3. Foundation EI. Annual report 2016. In: Branger P, Samuel U, eds. *Leiden: Eurotransplant Foundation*; 2017.
4. Feldman AG, Whittington PF. Neonatal hemochromatosis. *J Clin Exp Hepatol* 2013; 3(4): 313–20.
5. Mieli-Vergani G, Hadžić N. Biliary atresia and neonatal disorders of bile ducts. In: Wyllie R, Hyams JS, Kay M, eds. *Pediatric gastrointestinal and liver disease*. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2011: 728–40.
6. Kitchens WH. Domino liver transplantation: indications, techniques, and outcomes. *Transplant Rev* 2011; 25(4): 167–77.
7. Bryson TE, Anglin CM, Bridges PH, Cottle RN. Nuclease-mediated gene therapies for inherited metabolic diseases of the liver. *Yale J Biol Med* 2017; 90(4): 553–66.
8. Fawaz R, Baumann U, Ekong U, Fischler B, Hadzic N, Mack CL, et al. Guideline for the evaluation of cholestatic jaundice in infants: joint recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017; 64(1): 154–68.
9. Hartley J, Harnden A, Kelly D. Biliary atresia. *BMJ* 2010; 340: c2383.
10. Bratanič N, Vesel S, Uršič-Bratina N, Žerjav-Tanšek M, Sedmak M, Kržišnik C, et al. Familiarna hiperholesterolemija. In: Kržišnik C, Battelino T, eds. *Izbrana poglavja iz pediatrije 17: pediatrična pulmologija, novosti v klinični medicini, nasilje v družini, pediatrična nefrologija*. Ljubljana; 2005: 105–15.
11. A-Kader HH, Ghishan FK. Abnormalities of hepatic protein metabolism. In: Wyllie R, Hyams JS, Kay M, eds. *Pediatric gastrointestinal and liver disease*. 4th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2011: 786–94.
12. Smon A, Repic Lampret B, Groselj U, Zerjav Tansek M, Kovac J, Perko D, et al. Next generation sequencing as a follow-up test in an expanded newborn screening programme. *Clin Biochem* 2018; 52: 48–55.
13. Sedmak M, Logar Car G. Presaditev jeter pri otroku. *ISIS* 2001; 10(4): 56–60.

Okužba s *Helicobacter pylori* pri otrocih (posodobljena mednarodna priporočila)

Helicobacter pylori in Children (International Guidelines Update)

Matjaž Homan*

Klinični oddelek za gastroenterologijo, hepatologijo in nutricionistiko, Pediatrična klinika, UKC Ljubljana
Gastroenterolog 2018; 2: 11–16

Ključne besede: *Helicobacter pylori*, občutljivost na antibiotike, otroci, eradikacija

Key words: *Helicobacter pylori*, antibiotic susceptibility, children, eradication

IZVLEČEK

V članku so povzeta priporočila, ki smo jih oblikovali lansko leto v Odboru za *Helicobacter pylori* okužbo v okviru Severnoameriškega in Evropskega pediatričnega združenja za gastroenterologijo, hepatologijo in prehrano (NASPGHAN, ESPGHAN) na podlagi sistematičnega pregleda objavljenih raziskav s tega področja. *Helicobacter pylori* infekcija pri otrocih v večini primerov povzroči asimptomatski kronični gastritis. Kronične bolečine v trebuhu, če ob endoskopiji zgornjih prebavil ne odkrijemo erozij ali ulkusov, pri otrocih niso povezane z bakterijsko okužbo. Glede na to diagnostika *Helicobacter pylori* okužbe z neinvazivnimi testi v otroštvu ni priporočljiva. Zdravljenje naj bo usmerjeno glede na antibiotično rezistenco seva bakterije, ki smo ga izolirali iz biopta želodčne sluznice ob endoskopiji zgornjih prebavil.

ABSTRACT

In the article are presented recommendations and guidelines of the joint North American and European Society of Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition (NASPGHAN, ESPGHAN) published last year, based on the systemic review of published studies from that field. In majority of cases in children *Helicobacter pylori* cause asymptomatic chronic gastritis. Systematic reviews and metanalysis showed that recurrent abdominal pains in children are not associated with bacterial infection. Therefore “test and treat” strategy is not recommended in pediatric population. Eradication therapy should be prescribed according to antimicrobial sensitivity of the bacterial strain obtained during endoscopy.

*doc. dr. Matjaž Homan, dr. med.

KO za gastroenterologijo, hepatologijo in nutricionistiko, Pediatrična klinika, UKC Ljubljana, Bohoričeva cesta 20, 1000 Ljubljana
E-pošta: matjaz.homan@kclj.si

UVOD

Okužba s *Helicobacter pylori* (HP) je še vedno najpogostejša bakterijska okužba pri ljudeh, čeprav prevalenca okužbe predvsem v razvitem svetu vztrajno upada (2). Delež okuženih otrok pa je še nižji in je v razvitem svetu okrog 10 %. Bakterija ni samo škodljiva, saj pri otrocih verjetno znižuje pojav vseh vrst alergij in astme ter pojav debelosti pri najstnikih. V primeru kronične okužbe pri otroku povzroči bolezen le v petini primerov okuženih otrok (3). Ob pogosti vsesplošni uporabi antibiotične terapije in zdravljenju HP okužbe pri otrocih brez predhodne analize občutljivosti seva bakterije se uspeh eradikacijskega zdravljenja vztrajno znižuje. Nastajajo rezistentni sevi bakterije, ki niso občutljivi na večino antibiotikov, ki jih uporabljamo za zdravljenje HP okužbe v otroškem obdobju (4). Poleg tega znanstvenikom ni uspelo dokazati povezave med okužbo s HP bakterijo in kroničnimi bolečinami pri otrocih, ki nimajo erozij ali ulkusov v področju sluznice zgornjih prebavil (5). Tako se obravnava okužbe s HP pri otrocih pomembno razlikuje glede na odrasle bolnike. Pri otrocih diagnostika in zdravljenje nista vedno potrebni. V nadaljevanju prispevka razpravljam o pomembnejših zaključkih priporočil, ki smo jih izdali lansko leto in veljajo predvsem za okužene otroke v razvitem svetu.

Pri otrocih uporaba neinvazivnih testov pri postavitvi diagnoze ni smiselna

Pri odraslih bolnikih se z neinvazivnim testom iz blata, bodisi z dihalnim testom, lahko diagnosticira okužbo s HP. Če je test pozitiven se predpiše eradikacijsko zdravljenje. Pri otrocih tak način odkrivanja in zdravljenja okužbe s HP ni smiselno, kajti kljub številnim raziskavam niso uspeli dokazati, da je kronična bolečina v trebuhu, če ne najdemo erozij ali ulkusov sluznice zgornjih prebavil z endoskopsko preiskavo, povezana s HP okužbo (3). Ulkusno bolezen pri otrocih pa le redko najdemo. Tako bi otroci, ki imajo zelo pogosto funkcionalne bolečine v trebuhu, prejeli dolgotrajno večtirno eradikacijsko zdravljenje, pri tem se pa težave ne bi zmanjšale. Še več, glede

na podatke o slabi uspešnosti eradikacijskega zdravljenja pri otrocih, bi po nepotrebem eradikacijske sheme ponavljali, pri tem bi funkcionalne bolečine vztrajale, odstotek rezistentnih sevov bakterije v populaciji bi naraščal.

Pri otrocih okuženih z bakterijo *Helicobacter pylori* eradikacija ni vedno smiselna

Če z endoskopijo zgornjih prebavil dokažemo okužbo pri otroku, ki nima ulkusne bolezni ali erozij, ne svetujemo vedno eradikacijskega zdravljenja, kajti najverjetneje po uspešni eradikaciji gastrointestinalni simptomi pri otroku ne bodo izveneli. Možnost, da se bo pri otroku v naslednjih desetih letih razvila zaradi nezdravljene okužbe resnejša bolezen kot sta ulkus dvanajstnika ali MALT limfom, je izredno majhna. Ob tem imajo okuženi otroci manj možnosti, da bodo zboleli za alergičnimi obolenji in astmo (6). Ob zdravljenju okužbe imajo pogosto stranske učinke kot so glavobol, driska, slabost, kovinski okus v ustih, in zato terapije ne prejmejo v celoti. Pri tem eradikacija pogosto ni uspešna. Če naključno odkrijemo HP bakterijo se v priporočilih svetuje, da otroku/staršem natančno razložimo razloge za oziroma proti eradikacijskemu zdravljenju in se nato skupaj odločimo ali bomo okužbo zdravili ali pa jo bomo samo spremljali. Če eradikacijo predpišemo in je uspešna, se moramo zavedati, da obstaja možnost ponovne okužbe. Glede na raziskavo iz Nemčije je možnost ponovne okužbe pri otroku 2,3 % letno (7).

Indikacij za aktivno iskanje *Helicobacter pylori* okužbe pri otrocih je malo:

1. Ulkusna bolezen

Če otrok bruha, se zbuja ponoči zaradi bolečin v trebuhu, ne pridobiva na telesni teži, odvaja črno blato, skratke ima alarmne simptome ali znake, moramo opraviti endoskopijo zgornjih prebavil. V primeru, da z endoskopijo zgornjih prebavil odkrijemo ulkus, erozije želodca ali dvanajstnika moramo nujno odvzeti potrebno število bioptov sluznice za diagnostiko

in kultivacijo HP. Mesec dni po eradikacijskem zdravljenju je z neinvazivnimi testi potrebno preveriti uspešnost zdravljenja. Če eradikacija ni bila uspešna se bo ulkus sluznice želodca ali dvanajstnika najverjetneje ponovil (8).

2. Kronična imunska trombocitopenična purpura

Okužbo s HP pri otroku aktivno iščemo tudi, če ima kronično imunsko trombocitopenično purpuro (cITP). Glede na objavljene raziskave se število trombocitov pri otroku poveča po uspešni eradikaciji (9–11). Uspešnost zdravljenja je najverjetneje odvisna od prisotnosti virulenčnega gena *cagA* v genomu seva HP. Molekularna zgradba beljakovine *cagA* je namreč zelo podobna trombocitnemu peptidu z molekularno maso 55 kDa. Po uspešni eradikaciji protitelesa proti beljakovini *cagA* niso več zaznavna, istočasno izginejo tudi antitrombocitna protitelesa. Število trombocitov se ob tem poviša. V Sloveniji je 61,2 % otrok okuženih s sevi HP, ki nosijo v svojem zapisu gen *cagA* (12, 13).

3. Slabokrvnost zaradi pomanjkanja železa

Slabokrvnost zaradi pomanjkanja železa (A) je v otroštvu zelo pogosta zaradi visokih potreb po železu v obdobju odraščanja. Večinoma A izzveni po ustreznem zdravljenju z železovimi preparati. A, ki se ne odziva na zdravljenje z železovimi preparati, je lahko posledica izgub krvi zaradi ulkusne bolezni, ki jo povzroči HP pri otroku (14). Bakterija železo vnešeno s hrano tudi porablja. V primeru, da gre pri otroku za A, ki se ne odziva na terapijo z železom, je zato smiselno opraviti endoskopsko diagnostiko HP okužbe in jo v primeru pozitivnega izvida tudi zdraviti. V večini primerov po uspešnem zdravljenju bakterijske okužbe A izzveni.

Zaenkrat še ni dovolj dokazov, da je kronična okužba s HP lahko etiološko povezana z nizko rastjo. Nizka rast in bakterijska okužba sta povezani z nižjim ekonomskim standardom, zato je najverjetneje okužba pogostejša pri otrocih, ki so nizke rasti (15).

Endoskopija zgornjih prebavil - dokaz okužbe pri otrocih

Z razliko od odraslih bolnikov je potrebno za zanesljiv dokaz HP okužbe pri otrocih opraviti endoskopijo zgornjih prebavil z odvzemom vzorcev sluznice želodca. Za dokaz okužbe mora biti pozitivna bakterijska kultura ali histo-patološki izvid s še enim testom, ki ga opravimo iz biopta želodčne sluznice: hitri ureazni test, molekularni test (dokaz bakterij s polimerazno verižno reakcijo). V primeru aktivne krvavitve iz prebavil je najbolj zanesljiv molekularni test (16). 100 % zanesljiva je le kultivacija bakterije. Prevalenca okužbe pri otrocih je vse nižja, zaradi tega so ostali testi postali manj zanesljivi in ne zadošča več samo pozitiven histo-patološki izvid. Poleg tega je hitri ureazni test manj zanesljiv pri otrocih mlajših od petih let najverjetneje zaradi manjšega števila bakterij na sluznici želodca. Uporaba seroloških testov z določanjem koncentracije IgA ali IgG bodisi v serumu, krvi, slini ali urinu pa se ne priporoča več niti v epidemiološke namene.

Mesec dni ali več po zaključku eradikacijskega zdravljenja je potrebno preveriti uspešnost terapije. Uspešnost zdravljenja lahko preverimo z neinvazivnimi testi kot sta urea dihalni test (¹³C-UBT) ali monoklonski test za določanje antigena HP iz blata. Ostali neinvazivni testi so premalo zanesljivi. Zavedati se moramo tudi, da je pri otrocih mlajših od šestih let zaradi manjšega volumna pljuč in drugačne stopnje proizvodnje ogljikovega dioksida dihalni test lahko lažno pozitiven (17). Poleg tega majhni otroci težje sodelujejo pri dihalnem testu.

Zdravljenje HP okužbe

Glede na priporočila vedno opravimo endoskopijo zgornjih prebavil za odkrivanje okužbe z bakterijo HP. Tako lahko ciljano zdravimo okužbo in predpišemo terapijo glede na antibiogram seva bakterije. Da zagotovimo optimalen rezultat mikrobiološke analize je potrebno opraviti prenos vzorcev želodčne sluznice do laboratorija v ustreznem transportnem gojišču. Za izboljšanje občutljivosti metode z odkriva-

njem mešanih okužb (z več kot enim sevom naenkrat) je priporočljivo, da odvezamo vsaj dva vzorca, enega iz sluznice antruma in drugega iz sluznice korpusa želodca. Pri tem lahko oba vzorca za mikrobiološko analizo oddamo v isti laboratorijski posodi, v kateri se nahaja ustrezni medij.

Kljub temu da zdravimo ciljano - glede na antibiogram seva, je uspeh eradikacijskega zdravljenja še vedno manjši od zaželenih 90 % (18). V nedavno opravljeni raziskavi iz Slovenije, je bila eradikacija uspešna v 85,9 % (19). Najpomembnejši razlog za slabši uspeh eradikacije je slab interes za zdravljenje z zdravili (komplianca). Glede na raziskavo je potrebno prejeti vsaj 90 % predpisanih zdravil, da je lahko eradikacija HP uspešna (20). Razlog za slabši interes za zdravljenje je večje število različnih zdravil, 14-dnevno zdravljenje in pogost pojav stranskih učinkov. Pred pričetkom terapije je otroku/staršem potrebno natančno razložiti shemo zdravljenja, kakšne stranske učinke lahko pričakujejo in predvsem kako zelo pomembno za uspeh zdravljenja je, da prejme otrok vsa predpisana zdravila. V ta namen smo v delovni skupini za HP v okviru pediatričnega evropskega združenja pripravili kratek in preprost tekst o sami bakteriji in pomenu compliance otroka pri uspehu zdravljenju, s čimer bomo poskusili izboljšati uspeh eradikacijskega zdravljenja pri otrocih.

Zdravljenje HP okužbe pri otroku traja 14 dni. Odmerki zdravil so navedeni glede na otrokovo telesno težo (Tabela 1). Priporočila za prvo zdravljenje glede na občutljivost seva bakterije so sledeča:

1. Zaviralec protonske črpalke (ZPČ), amoksicilin (AM), klaritromicin (KL) (sev ni rezistenten)
2. ZPČ, AM, metronidazol (ME) (sev je rezistenten na KL)
3. ZPČ, AM, KL (sev je rezistenten na ME)
4. ZPČ, AM (visoki odmerki (Tabela 2)), ME (sev je rezistenten na KL in ME)
5. ZPČ, AM (visoki odmerki (Tabela 2)), ME (antibiograma seva nimamo)

Uspeh terapije je v največji meri odvisen od občutljivosti seva na antibiotike. V Sloveniji je rezistenca

na KL pri otrocih višja kot 20 %, medtem ko je pri odrasli populaciji nekoliko nižja. Rezistenca na ME pa je višja od 20 % tako pri otrocih kot pri odraslih bolnikih (19, 21, 22). Če podatka o občutljivosti seva na antibiotike nimamo potem v terapijo prvega izbora ne vključimo KL zaradi visoke rezistence pri otrocih v Sloveniji.

Desetdnevna sekvenčna terapija se pri otrocih ni izkazala za dovolj uspešno, če je bil sev rezistenten na KL. Lahko jo uporabimo pri otrocih kot alternativo predlaganemu prvemu zdravljenju z ZPČ, AM in KL, kjer bakterijski sev ni rezistenten niti na ME in še posebno ne na KL.

Tabela 1. Priporočeni odmerki zdravil glede na telesno težo otroka

Zdravilo	Telesna teža otroka	Zjutraj	Zvečer
ZPČ	15 to 24 kg	20 mg	20 mg
	25 to 34 kg	30 mg	30 mg
	> 35 kg	40 mg	40 mg
AM	15 to 24 kg	500 mg	500 mg
	25 to 34 kg	750 mg	750 mg
	> 35 kg	1000 mg	1000 mg
KL	15 to 24 kg	250 mg	250 mg
	25 to 34 kg	500 mg	250 mg
	> 35 kg	500 mg	500 mg
ME	15 to 24 kg	250 mg	250 mg
	25 to 34 kg	500 mg	250 mg
	> 35 kg	500 mg	500 mg

Tabela 2. Visoki odmerki AM (posebna shema)

Zdravilo	Telesna teža otroka	Zjutraj	Zvečer
AM	15 to 24 kg	750 mg	750 mg
	25 to 34 kg	1000 mg	1000 mg
	> 35 kg	1500 mg	1500 mg

Eradikacijska shema, ki vključuje bizmutov preparat (ZPČ, dva antibiotika), se lahko uporablja tudi pri otrocih in je indicirana kot alternativna terapija v primeru dvojno rezistentnih sevov ali v primeru, da seva nismo kultivirali.

Vloga probiotikov kot dodatne terapije, s katero izboljšamo odstotek uspešnega zdravljenja in zmanjšamo pogostost stranskih učinkov eradikacije, še ni jasna. Zaenkrat je bilo objavljenih še premalo raziskav s specifičnimi sevi, kamor je bilo vključenih zadosti okuženih otrok, da bi lahko uvrstili probiotike v terapijsko shemo za zdravljenje okužbe. Verjetno pa probiotični sevi odstotka eradikacije ne povečajo, zmanjšajo pa pogostost stranskih učinkov predvsem odvajanje tekočega blata.

Uspešnost zdravljenja je potrebno vedno preveriti z dihalnim testom ali monoklonskim testom za dokaz HP antigena iz blata. Če je bilo zdravljenje neuspešno eradikacijski protokol zamenjamo. Možnosti zdravljenja imamo manj kot pri odraslih bolnikih in to je še dodaten razlog zakaj je potrebno pravilno izbrati že prvo zdravljenje. Določenih antibiotikov kot so npr. tetraciklini namreč pri otrocih ni priporočljivo uporabljati.

Čas drugega zdravljenja traja prav tako 14 dni. Priporočila za drugo zdravljenje glede na občutljivost seva bakterije in glede na prvo eradikacijsko shemo so sledeča:

1. ZPČ, AM, ME (sev ni bil rezistenten; prva terapija z ZPČ, AM, KL)
2. ZPČ, AM, KL (sev ni bil rezistenten; prva terapija z ZPČ, AM, ME)
3. ZPČ, AM (visoki odmerki (Tabela 2)), ME ali ponovi endoskopijo (antibiogram seva in zdravi glede na izvid) (sev ni bil rezistenten; prva terapija je bila sekvenčna terapija)
4. ZPČ, AM (visoki odmerki (Tabela 2)), ME (sev je bil rezistenten na KL; prva terapija z ZPČ, AM, ME)
5. ZPČ, AM (visoki odmerki (Tabela 2)), ME ali ponovi endoskopijo (antibiogram seva in zdravi glede na izvid) (sev je bil rezistenten na ME; prva terapija z ZPČ, AM, KL)

6. ZPČ, AM (visoki odmerki (Tabela 2)), ME ali ponovi endoskopijo (antibiogram seva in zdravi glede na izvid) (antibiograma seva nismo imeli; prva terapija PPI, dva antibiotika)

Vsekakor mora biti druga terapevtska shema ob neuspešni prvi eradikaciji predpisana glede na občutljivost seva in prvi način zdravljenja. Raziskave pri odraslih kažejo na to, da je smiselno povisati odmerke ZPČ in ME (23). Pri otrocih smo že v osnovni shemi predvideli višji odmerke ZPČ, če jih primerjamo s priporočili iz leta 2011 (24). V raziskavi iz leta 2011 pa so zaključili, da je pri otrocih v primeru sevov z rezistenco proti ME in KLA smiselno uporabiti visoke odmerke ZPČ in AM, kar smo tudi upoštevali v predlaganih načinih zdravljenja (25).

ZAKLJUČEK

Otroci res niso pomanjšani odrasli tako se najnovejša priporočila za diagnostiko in zdravljenje okužb s HP pri otrocih precej razlikujejo od priporočil, ki veljajo za odrasle bolnike. Pri otrocih diagnosticiramo okužbo vedno s pomočjo invazivnih testov, zato opravimo endoskopijo zgornjih prebavil. Tako lahko izberemo antibiotika za 14-dnevno zdravljenje glede na občutljivost seva s katerim je otrok okužen. Po novih priporočilih predpišemo visoke odmerke ZPČ. Najpogostejši razlog za neuspešno eradikacijo je nizka complianca, zato moramo otroku in staršem pred začetkom zdravljenja podrobno razložiti kako pomembno je, da se otrok drži predpisanega zdravljenja in zaužije vsa predpisana zdravila. KL uporabimo le pri tistih bolnikih, ki niso okuženi s sevom, ki je rezistenten za KL. Mesec dni po zaključku terapije z dihalnim testom ali z monoklonskim testom za dokaz HP antigena iz blata preverimo uspeh zdravljenja. Terapijo po neuspešnem prvem zdravljenju je težko izbrati, saj je pri otrocih izbor antibiotikov omejen.

V prihodnosti bomo pri otrocih verjetno v terapevtske sheme bolj vključevali bizmutove preparate, zdravili bomo namesto z dvema, s tremi antibiotiki istočasno in dodajali specifične probiotike, ki bodo ne samo učinkovito preprečevali stranske učinke zdravljenja z antibiotiki temveč tudi delovali baktericidno.

Literatura

1. Jones NL, Koletzko S, Goodman K, Bontems P, Cadranel S, Casswall T, et al. Joint ESPGHAN/NASPGHAN Guidelines for the Management of *Helicobacter pylori* in Children and Adolescents (Update 2016). *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017 Jun;64(6):991–1003.
2. Homan M, Hojsak I, Kolacek S. *Helicobacter pylori* in pediatrics. *Helicobacter*. 2012;17 Suppl 1:43-8.
3. Sierra MS, Hastings EV, Goodman KJ. What do we know about benefits of *H. pylori* treatment in childhood? *Gut Microbes*. 2013;4(6):549-67.
4. Graham DY, Fischbach L. *Helicobacter pylori* treatment in the era of increasing antibiotic resistance. *Gut*. 2010;59(8):1143-53.
5. Spee LA, Madderom MB, Pijpers M, van Leeuwen Y, Berger MY. Association between *Helicobacter pylori* and gastrointestinal symptoms in children. *Pediatrics*. 2010;125(3):e651-69.
6. Holster IL, Vila AM, Caudri D, den Hoed CM, Perez-Perez GI, Blaser MJ, et al. The impact of *Helicobacter pylori* on atopic disorders in childhood. *Helicobacter*. 2012;17(3):232-7.
7. Feydt-Schmidt A, Kindermann A, Konstantopoulos N, Demmelmair H, Ballauff A, Findeisen A, et al. Reinfection rate in children after successful *Helicobacter pylori* eradication. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2002;14(10):1119-23.
8. Bontems P, Kalach N, Vanderpas J, Iwanczak B, Casswall T, Koletzko S, et al. *Helicobacter pylori* Infection in European children with gastro-duodenal ulcers and erosions. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32(12):1324-9.
9. Brito HS, Braga JA, Loggetto SR, Machado RS, Granato CF, Kawakami E. *Helicobacter pylori* infection & immune thrombocytopenic purpura in children and adolescents: A randomized controlled trial. *Platelets*. 2015;26(4):336-41.
10. Russo G, Miraglia V, Branciforte F, Matarese SM, Zecca M, Bisogno G, et al. Effect of eradication of *Helicobacter pylori* in children with chronic immune thrombocytopenia: a prospective, controlled, multicenter study. *Pediatr Blood Cancer*. 2011;56(2):273-8.
11. Ferrara M, Capozzi L, Russo R. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on platelet count in children with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Hematology*. 2009;14(5):282-5.
12. Homan M, Luzar B, Kocjan BJ, Orel R, Mocilnik T, Shrestha M, et al. Prevalence and clinical relevance of *cagA*, *vacA*, and *iceA* genotypes of *Helicobacter pylori* isolated from Slovenian children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2009;49(3):289-96.
13. Homan M, Sterbenc A, Kocjan BJ, Luzar B, Zidar N, Orel R, et al. Prevalence of the *Helicobacter pylori* *babA2* gene and correlation with the degree of gastritis in infected Slovenian children. *Antonie Van Leeuwenhoek*. 2014;106(4):637-45.
14. Thankachan P, Muthayya S, Sierksma A, Eilander A, Thomas T, Duchateau GS, et al. *Helicobacter pylori* infection does not influence the efficacy of iron and vitamin B(12) fortification in marginally nourished Indian children. *Eur J Clin Nutr*. 2010;64(10):1101-7.
15. Goodman KJ, Correa P, Mera R, Yopez MC, Ceron C, Campo C, et al. Effect of *Helicobacter pylori* infection on growth velocity of school-age Andean children. *Epidemiology*. 2011;22(1):118-26.
16. Rimbara E, Sasatsu M, Graham DY. PCR detection of *Helicobacter pylori* in clinical samples. *Methods Mol Biol*. 2013;943:279-87.
17. Leal YA, Flores LL, Fuentes-Panana EM, Cedillo-Rivera R, Torres J. ¹³C-urea breath test for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in children: a systematic review and meta-analysis. *Helicobacter*. 2011;16(4):327-37.
18. Graham DY, Lee YC, Wu MS. Rational *Helicobacter pylori* therapy: evidence-based medicine rather than medicine-based evidence. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12(2):177-86 e3; Discussion e12-3.
19. Butenko T, Jeverica S, Orel R, Homan M. Antibacterial resistance and the success of tailored triple therapy in *Helicobacter pylori* strains isolated from Slovenian children. *Helicobacter*. 2017.
20. Schwarzer A, Bontems P, Urruzuno P, Kalach N, Iwanczak B, Roma-Giannikou E, et al. Sequential Therapy for *Helicobacter pylori* Infection in Treatment-naive Children. *Helicobacter*. 2016;21(2):106-13.
21. Tepeš B, Vujanović M, Šeruga M, Stefanovič M, Forte A, Jeverica S. Randomized clinical trial comparing 10-day sequential, 7-day concomitant and 7-day standard triple therapies for *Helicobacter pylori* eradication. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2016 Jun;28(6):676-83.
22. Jeverica S, Tepes B, Ihan A, Skvarc M. Primarna odpornost bakterije *Helicobacter pylori*. *Zdrav Vestn* 2010; 79: 25–30.
23. Molina-Infante J, Lucendo AJ, Angueira T, Rodriguez-Tellez M, Perez-Aisa A, Balboa A, Barrio J, et al. Optimised empiric triple and concomitant therapy for *Helicobacter pylori* eradication in clinical practice: the OPTRICON study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015 Mar;41(6):581-9.
24. Koletzko S, Jones NL, Goodman KJ, Gold B, Rowland M, Cadranel S, et al. Evidence-based guidelines from ESPGHAN and NASPGHAN for *Helicobacter pylori* infection in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011 Aug;53(2):230-43.
25. Schwarzer A, Bontems P, Urruzuno P, Kalach N, Iwanczak B, Roma-Giannikou E, et al. Sequential Therapy for *Helicobacter pylori* Infection in Treatment-naive Children. *Helicobacter*. 2016 Apr;21(2):106-13.

Popolna in delna enteralna prehrana – zdravljenje Crohnove bolezni

Exclusive and partial enteral nutrition in the treatment of Crohn's disease

Darja Urlep*, Evgen Benedik

Klinični oddelek za gastroenterologijo, hepatologijo in nutricionistiko, Pediatrična klinika, UKC Ljubljana
Gastroenterolog 2018; 2: 17–23

Ključne besede: Crohnova bolezen, Enteralna prehrana, Delna enteralna prehrana, Otroci, Odrasli

Key words: Crohn's disease, Enteral nutrition, Partial enteral nutrition, Children, Adults

IZVLEČEK

Zdravljenje s popolno enteralno prehrano (PEP) se po smernicah zdravljenja uporablja kot primarno zdravljenje aktivne Crohnove bolezni (CB) v pediatrični populaciji. Številne raziskave so pokazale primerljivo učinkovitost zdravljenja s PEP in zdravljenja s kortikosteroidi (KS) v indukciji remisije aktivne CB. Zdravljenje s PEP ima prednost pred KS zdravljenjem zaradi številnih stranskih učinkov KS ter številnih ugodnih učinkov PEP na izboljšanje prehranskega statusa, rasti in kostne gostote bolnikov s CB.

Mehanizmi delovanja PEP so številni. Dokazani so neposredni protivnetni učinki na črevesno sluznico, na spremembo črevesne mikrobiote ter metabolnih produktov, posebno vlogo pa ima tudi izključitev potencialno škodljivih sestavin običajne, predvsem procesirane prehrane. Zaradi ugodnega varnostnega profila zdravljenja z enteralno prehrano, se v zadnjem času pojavljajo raziskave, ki kažejo na uspešnost vzdrževalnega zdravljenja CB z delno enteralno prehrano (DEP) tako pri odraslih kot tudi pediatričnih

bolnikov s CB. Nedavne raziskave kažejo na učinkovitejše vzdrževanje remisije CB s kombiniranim zdravljenjem z DEP in zdravljenjem z biološkimi zdravili.

UVOD

Kronično vnetno črevesno bolezen, v katero uvrščamo Crohnovo bolezen (CB), ulcerozni kolitis (UK) in neklasificirani kolitis (NK), diagnosticiramo približno v 25 % že v obdobju otroštva in adolescence. Raziskave kažejo, da je fenotip vseh treh oblik bolezni težji, v kolikor se bolezen pojavi v obdobju otroštva. Bolezen se v tem obdobju pogosto odraža s podhranjenostjo, zaostankom v rasti in zakasnelo puberteto (1–4).

Številne raziskave, vključno z metaanalizami, so dokazale, da je zdravljenje akutnih zagonov CB s popolno enteralno prehrano (PEP) enako učinkovito kot zdravljenje s kortikosteroidi (KS) v pediatrični populaciji (5–8). V smernicah zdravljenja CB v pediatriji ima zato zdravljenje s PEP prednost pred zdravljenjem s KS (5). Zdravljenje s KS ima številne stranske učinke,

*mag. Darja Urlep, dr. med.

KO za gastroenterologijo, hepatologijo in nutricionistiko, Pediatrična klinika, UKC Ljubljana, Bohoričeva ulica 20, 1000 Ljubljana
E-pošta: darja.urlep@kelj.si

med katerimi je pomembna zavora rasti in spolnega razvoja. Zdravljenje s PEP ima, nasprotno, številne ugodne učinke, med katerimi je zelo pomemben pozitiven učinek na prehranjenost pediatričnih bolnikov s CB, kar posledično vpliva na izboljšanje kostne gostote, na pospešeno rast in spolni razvoj (5, 9–10).

Zakaj je zdravljenje s PEP manj učinkovito pri odraslih bolnikih s CB?

Tudi pri odraslih bolnikih s CB so številne raziskave potrdile primerljivo uspešnost zdravljenja s PEP v primerjavi s KS (11–15), vendar so izsledki kasnejših meta-analiz pokazali, da so KS učinkovitejši pri zdravljenju aktivne CB (16–19). Vzroki za te razlike so številni. Eden od pomembnih vzrokov je v tem, da imajo odrasli bolniki s CB pogosteje dolgotrajno kronično bolezen s številnimi zapleti, kjer zdravljenje s PEP ni tako uspešno kot so KS in biološka zdravila. Iz dosedanjih raziskav o učinkovitosti PEP pri odraslih bolnikih s CB je razvidno, da je problem pri odraslih bolnikih predvsem v vztrajanju pri zdravljenju s PEP. Odrasli bolniki v primerjavi z otroki in mladostniki težje upoštevajo stroga pravila zdravljenja s PEP in mnogi ne zmorejo uživati le enteralnih napitkov brez običajne hrane skozi daljše obdobje. Zato so tudi zaključki meta-analiz o uspešnosti PEP pri odraslih bolnikih, kjer so upoštevali predvsem rezultate »intention-to-treat« analiz, v prid zdravljenju s KS. V kolikor bi v analizah upoštevali rezultate le pri tistih bolnikih s CB, ki so se strogo držali pravil PEP (rezultate »per protocol« analiz), bi bili lahko zaključki raziskav povsem drugačni (20). Pomemben dejavnik za učinkovito zdravljenje s PEP je motivacija bolnika s strani celotnega strokovnega tima, ki je vključen v zdravljenje bolnika. Pediatrični centri za zdravljenje CB v Evropi in drugod po svetu praviloma zagotavljajo razširjen tim strokovnjakov za zdravljenje CB, v katerem imajo zelo pomembno vlogo klinični dietetiki. Poleg medicinskega osebja pa motivirajo otroke za tovrstno zdravljenje njihovi straši, ki zagotavljajo, da zdravljenje s PEP poteka po predvidenem načrtu. Mladostniki pa so pogosto že sami motivirani za zdravljenje s PEP, saj se s tem izognejo stranskim

učinkom KS, med katerimi jih najbolj skrbijo učinki KS na spremembo njihovega zunanjšega videza kot so »facies lunata«, pojav poraščenosti in aken ter oslabitev mišične mase in pojav trebušnega maščevja.

Potek zdravljenja s popolno enteralno prehrano

Zdravljenje s PEP zahteva, da bolnik z aktivno CB najmanj 6–8 tednov uživa le tekoče pripravke enteralne prehrane in v tem obdobju ne uživa nobene dodatne hrane, pije lahko le vodo. Klinični dietetik izračuna potreben dnevni energijski vnos in volumen enteralnega pripravka na podlagi telesne teže, višine, indeksa telesne mase, aktivnosti bolezni in telesne dejavnosti posameznega bolnika. Zdravljenje traja najmanj 6 tednov, lahko pa tudi več kot 8 tednov. Po zaključenem zdravljenju bolniki postopno v treh do štirih tednih preidejo na zdravo, varovalno prehrano.

Do sedaj so raziskave potrdile, da je zdravljenje s polimeričnimi enteralnimi pripravki enako učinkovito kot zdravljenje z elementarnimi ali semi-elementarnimi formulami (21–23, 16). Polimerični pripravki enteralne prehrane imajo prednost v tem, da so boljšega okusa, hkrati pa so tudi cenejši (5).

Vpliv zdravljenja z enteralno prehrano na sluznično remisijo

Do sedaj je že nekaj raziskav pokazalo, da lahko zdravljenje s PEP privede do sluznične remisije. V randomizirani kontrolirani prospektivni raziskavi Borrelija s sod. je imelo 74 odstotkov pediatričnih bolnikov s CB (14 od 19) sluznično remisijo ob zaključku zdravljenja s PEP in le 33 odstotkov (6 od 18) ob zaključku zdravljenja s KS ($p < 0,05$) (24). Tudi v retrospektivni raziskavi Berni Cananija s sod. je statistično značilno večje število pediatričnih bolnikov doseglo izboljšanje sluzničnega vnetja ob koncu zdravljenja s PEP v primerjavi s KS (65 odstotkov v primerjavi s 40 odstotki; $p < 0,05$) (25).

V nedavni raziskavi Groverja s sod. so za ugotavljanje sluznične remisije pri 26 otrocih z aktivno CB, ki

so bili 8 tednov zdravljeni s PEP, uporabili SES-CD indeks (iz angl. »Simple Endoscopic Score for Crohn's disease«) za endoskopsko oceno aktivnosti bolezni. Ob koncu zdravljenja je več kot polovico otrok (58 %) imelo SES-CD indeks < 3, kar 42 % otrok pa je doseglo popolno sluznično remisijo (SES-CD = 0) (26). Pri odraslih bolnikih z aktivno CB so dokazali popolno sluznično remisijo po 4-tedenskem zdravljenju s PEP pri 44 % bolnikov v področju terminalnega ileuma in pri 39 % v področju debelega črevesa (27).

Mehanizem delovanja popolne enteralne prehrane

1. Neposreden protivnetni učinek

Že v letu 1981 je Logan s sod. ugotavljal, da zdravljenje s PEP pomembno zmanjša število aktiviranih limfocitov v sluznici bolnikov z vnetjem tankega črevesa (28). Fell s sod. je dokazal, da 8-tedensko zdravljenje s PEP privede do zmanjšanja vnetnih citokinov interleukina -1 beta in interferona-gama v sluznici ileuma in zmanjšanja citokina interleukina -8 v sluznici kolona (29). Tudi kasnejše raziskave potrjujejo protivnetni učinek zdravljenja s PEP (30–33). Nedavne raziskave so pokazale, da enteralna prehrana modulira izražanje genov za vnetne citokine preko znotrajcelične poti, kjer ima pomembno vlogo transkripcijski nuklearni faktor kappa B (NK-kB) (30). V zadnjem času poskušajo raziskovalci ugotoviti, katere sestavine enteralne prehrane imajo pomemben imunosupresivni učinek. Alhagamhmad s sod. je preučeval imunosupresivno delovanje glutamina, arginina, vitamina D3 in alfa-linolenske kisline (ALA). Dokazal je, da arginin, glutamin in D3, toda ne ALA, v koncentracijah, ki so v enteralnih formulah, statistično značilno zmanjšajo nastanek vnetnega citokina interleukina -8 (31). Avstralski raziskovalci so ugotovili, da ima polimerična formula neposreden protivnetni učinek na enterocite kolona, predvsem z zmanjšanjem vnetnega odgovora preko IL-8 po vnetni stimulaciji (32). Nedavno je ista raziskovalna skupina dokazala, da dodatek polimerične formule poveča izražanje intestinalne alkalne fosfataze, ki ima vlogo pri enterocitni diferenciaciji (33).

2. Zmanjšanje antigenske obremenitve

Sprva so za zdravljenje s PEP uporabljali le elementarne formule, ki ne vsebujejo proteinov, temveč le aminokislino. Veljajo je namreč prepričanje, da učinek zdravljenja s PEP temelji na zmanjšani antigenski obremenitvi črevesne sluznice. Kasneje pa so raziskave pokazale, da imajo enak učinek polimerične formule, ki vsebujejo celotne proteine, zato je bila ta hipoteza o delovanju PEP ovržena (16, 21–23).

3. Vpliv na črevesno mikrobioto in spremembe mikrobnih metabolitov

Že v letu 2005 je Lionetti s sod. raziskoval klinično remisijo in spremembo črevesne mikrobiote pri 9 otrocih z aktivno CB po zdravljenju s PEP. Pri 8 bolnikih je prišlo do remisije bolezni in pri vseh teh tudi do signifikantne spremembe črevesne mikrobiote, medtem ko so imeli zdravi kontrolni preiskovanci ves čas stabilno mikrobioto (34). Tudi Leach s sod. je potrdil, da se po zdravljenju s PEP spremeni črevesna mikrobiota pri bolnikih s CB in da ostaja spremenjena še 4 mesece po zaključku zdravljenja (35). Izkazalo se je, da PEP pozitivno vpliva na razrast koristnih bakterijskih vrst in poveča nastanek butirata (36). V zadnjih raziskavah pa so našli nekoliko drugačne učinke PEP na črevesno mikrobioto. Ugotovili so namreč, da se disbioza, ki je značilna za bolnike s CB, po zdravljenju s PEP še poveča (37, 38, 39). Zaradi teh nasprotujočih si rezultatov potekajo številne raziskave o vplivu enteralne prehrane na črevesno mikrobioto, ki bodo imele pomen tudi v dodatni razjasnitvi patogeneze bolezni.

V zadnjem času raziskujejo tudi vpliv zdravljenja s PEP na spremembo črevesnih mikrobnih metabolitov, med drugim tudi na spremembo metabolitov, ki nastanejo pri konjugaciji žolčnih kislin (40). Dokazali so tudi, da se po zdravljenju s PEP zmanjša koncentracija potencialno toksičnih metabolitov kot so 1-propanol, 1-butanol ter metil in etil-estri kratkoveržnih maščobnih kislin (41).

4. Izključitev škodljivih sestavin prehrane

V zadnjih letih je vse bolj v ospredju raziskovalno vprašanje: Kakšen je pomen prehrane v etiopatogenezi KVČB? Znanstveniki poskušajo ugotoviti, katere sestavine hrane imajo vnetne in katere sestavine protivnetne lastnosti. Na podlagi znanstvenih izsledkov epidemioloških raziskav, raziskav na celičnih in živalskih modelih, so izraelski strokovnjaki razvili posebno protivnetno dieto (42). Protivnetna dieta izključuje potencialno škodljive sestavine hrane, ki imajo provnetne lastnosti in neugodno delujejo na črevesno mikrobioto, na črevesno pregrado in na ostale dejavnike črevesnega imunskega sistema (43). Dieta izključuje živalske maščobe, mleko, mlečne izdelke, gluten in predvsem vso procesirano hrano z aditivi (predvsem emulgatorji in maltodekstrinom) (42, 44). Izraelska hipoteza o mehanizmu delovanja PEP temelji na izključitvi omenjenih škodljivih sestavin hrane, ki okvarjajo črevesno pregrado, vzpodbujajo adherenco škodljivih črevesnih bakterij na epitelij (predvsem adherenco invazivne adherentne *E. coli*), njihovo penetracijo in replikacijo znotraj celic imunskega sistema črevesne sluznice kot so epitelne celice, makrofagi in dendritične celice. Vse to vodi v stalno aktivacijo imunskega sistema in v kronično vnetje črevesne sluznice (42–44).

DELNA ENTERALNA PREHRANA

Klub temu, da je zdravljenje s PEP po smernicah zdravljenja CB v pediatriji na prvem mestu, v nekaterih centrih za zdravljenje CB še vedno uporabljajo KS, saj ne znajo ali ne zmorejo bolnikov pripraviti in motivirati za zdravljenje s PEP. Nekateri bolniki težko prenašajo ponavljajoč okus enteralnih napitkov, predvsem pa imajo občutek, da se jim s tem, ko ne smejo uživati običajne hrane, bistveno zmanjša kakovost življenja. Da bi bolnikom olajšali omenjene težave, so že pred leti poskušali ugotoviti ali bi bila uspešnost zdravljenja enaka, če bi bolniki poleg enteralnih napitkov zaužili tudi nekaj običajne hrane.

1. Delna enteralna prehrana v zdravljenju aktivne Crohnove bolezni

Že pred več kot 10 leti je Johnson s sod. objavil prvo prospektivno kontrolirano randomizirano raziskavo o učinkovitosti zdravljenja CB z delno enteralno prehrano (DEP). Petdeset otrok z aktivno CB je razdelil v dve skupini. V skupini otrok, ki so bili zdravljeni z DEP, so 50 % energijskih potreb pokrili z enteralno formulo, preostalih 50 % pa z običajno prehrano. Kontrolna skupina bolnikov z aktivno CB je bila zdravljena s PEP. Odstotek klinične remisije je bil po 6-tedenskem zdravljenju statistično značilno višji v skupini s PEP (42 %) v primerjavi s skupino z DEP (15 %) ($p=0,035$) (45). Na podlagi te raziskave je dolgo časa prevladovalo mnenje, da DEP ni upravičena za zdravljenje aktivne CB.

V zadnjih letih pa so novejša raziskava ponovno vzbudile zanimanje za DEP. Retrospektivna ameriška raziskava je pokazala, da je bila učinkovitost zdravljenja z DEP primerljiva s PEP. Po njihovem protokolu so lahko bolniki z aktivno CB poleg enteralnih napitkov, s katerimi so pokrili 80–90 % energijskih potreb, preostalih 10–20 % pokrili z običajno hrano. Rezultati so pokazali, da je imelo 87 odstotkov otrok klinični odgovor in 65 odstotkov klinično remisijo po končanem obdobju zdravljenja, ki je v povprečju trajalo 2 meseca (od 1–4 mesece) (46). Avtorji so podali zaključek, da je njihov protokol zdravljenja z DEP uspešen, predvsem pa poveča kakovost življenja bolnikov, saj lahko poleg enteralnih napitkov zaužijejo še nekaj običajne hrane (46).

Izraelski raziskovalci so objavili retrospektivno raziskavo pri 34 otrocih in 13 mladih odraslih, ki so bili šest tednov zdravljeni z DEP. Bolniki so z enteralnimi napitki pokrili 50 % dnevni energijski potreb, preostalih 50 % pa s protivnetno dieto. Ob zaključku zdravljenja je imelo 70,2 odstotka bolnikov klinično remisijo in 78,7 odstotkov bolnikov klinični odgovor na zdravljenje, kar je povsem primerljivo z rezultati zdravljenja s PEP (42).

V nedavni ameriški prospektivni pediatrični raziskavi so primerjali učinkovitost zdravljenja aktivne CB z DEP (16 bolnikov), s PEP (22 bolnikov) in z zaviralci TNF-alfa. Po 8-tedenskem zdravljenju je imelo klinični odgovor 64 % bolnikov, zdravljenih z DEP, 88 % bolnikov, zdravljenih s PEP in 84 % bolnikov, zdravljenih z zaviralci TNF. Med skupinami bolnikov ni bilo statistično značilne razlike glede učinkovitosti zdravljenja aktivne CB ($p=0,08$) (47).

2. Delna enteralna prehrana kot vzdrževalno zdravljenje CB

Zdravljenja s PEP ni možno izvajati skozi daljše časovno obdobje. Zaradi odličnega varnostnega profila zdravljenja z enteralno prehrano, predvsem v primerjavi z imunosupresivi in drugimi zdravili, ki se uporabljajo za vzdrževanje remisije CB, so se pojavile raziskave o učinkovitosti vzdrževalnega zdravljenja z DEP. Številne raziskave pri odraslih bolnikih s CB so pokazale, da je zdravljenje z DEP učinkovitejše v vzdrževanju remisije CB v primerjavi z običajno prehrano (48–51). Največ raziskav prihaja iz Japonske. Njihove smernice zdravljenja CB se razlikujejo od drugih smernic po tem, da Japonci tudi pri odraslih bolnikih z aktivno CB uporabljajo PEP kot primarno zdravljenje za indukcijo remisije in DEP za vzdrževanje remisije (52). Zanimivi so izsledki nedavnih raziskav, ki so pokazale, da je za vzdrževanje remisije CB učinkovitejša kombinacija DEP z zaviralci TNF-alfa v primerjavi z monoterapijo z zaviralci TNF-alfa (53–55), kar si lahko razložimo z dodatnim protivnetnim delovanjem enteralne prehrane.

Tudi v pediatrični populaciji so nekatere raziskave že potrdile uspešnejše vzdrževalno zdravljenje z DEP v primerjavi z običajno prehrano (56, 57).

ZAKLJUČEK

V zadnjih letih narašča zanimanje za zdravljenje Crohnove bolezni s popolno in z delno enteralno prehrano, saj ima tovrstno zdravljenje zelo ugoden varnostni profil. Da je zdravljenje s popolno enteralno prehrano že uveljavljeno primarno zdravljenje aktivne CB v pediatrični populaciji, je že nekaj časa znano. Pri odraslih bolnikih s CB so potrebne dodatne prospektivne, randomizirane, kontrolirane raziskave, ki bodo temeljile na »per protocol« analizah. Do sedaj se je izkazalo, da je motiviranost odraslih bolnikov za zdravljenje z enteralno prehrano bistveno slabša kot pri otrocih in mladostnikih. Motiviranost bolnikov za zdravljenje z enteralno prehrano bi lahko povečali z uvedbo multidisciplinarnih timov tudi v centrih za zdravljenje odraslih bolnikov s CB.

Nadaljnje raziskave bodo dobrodošle tudi na področju zdravljenja z delno enteralno prehrano, saj se z uvedbo običajne ali dietne prehrane v protokole zdravljenja bistveno poveča kakovost življenja bolnikov. Zelo pomembne bodo tudi nadaljnje prospektivne, randomizirane, kontrolirane raziskave, ki bodo preučevale pomen vzdrževalnega zdravljenja z DEP v primerjavi z običajno prehrano, predvsem pa v različnih kombinacijah z do sedaj uveljavljenimi metodami vzdrževalnega zdravljenja, ki imajo, za razliko od zdravljenja z enteralno prehrano, številne kratkoročne in dolgoročne stranske učinke.

Literatura

1. Vernier-Massouille G, Balde M, Salleron J, Turck D, Dupas JL, Mouterde O, et al. Natural History of Pediatric Crohn's Disease: A Population-Based Cohort Study. *Gastroenterology* 2008;135:1106–13.
2. Van Limbergen J, Russell RK, Drummond HE, Aldhous MC, Round NK, Nimmo ER, et al. Definition of Phenotypic Characteristics of Childhood-Onset Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology* 2008;135:1114–22.
3. Pigneur B, Seksik P, Viola S, Viala J, Beaugerie L, Girardet J-P, et al. Natural history of Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2010;16:953–61.
4. Griffiths AM. Growth Retardation in Early-Onset Inflammatory Bowel Disease: Should We Monitor and Treat These Patients Differently? *Dig Dis* 2009; 27:404–11.
5. Ruemmele F, Veres G, Kolho KL. Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease. *Journal Crohn's Colitis* 2014; 8:1179–1207.
6. 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.
7. Dziechciarz P, Horvath A, Shamir R, Szajewska H. Meta-analysis: enteral nutrition in active Crohn's disease in children. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26(6):795–806.
8. Swaminath A, Feathers A, Ananthkrishnan AN, Falzon L, Li Ferry S. Systematic review with meta-analysis: enteral nutrition therapy for the induction of remission in paediatric Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2017; 46:645-656.
9. Shamir R, Phillip M, Levine A. Growth retardation in pediatric Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2007; 13:620–8.
10. Sanderson IR. Growth problems in children with IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014; 11:601–10.
11. O'Morain C. Elemental diets and Crohn's disease. *Acta Gastroenterol Belg* 1987;50:574-8.
12. Engelman JL, Black L, Murphy GM, Sladen GE. Comparison of a semi elemental diet (Peptamen) with prednisolone in the primary-treatment of active ileal Crohn's disease. *Gastroenterology* 1993; 104: A697-A697
13. Mantzaris GJ, Archavlis E, Amperiadis P, Kourtessas D, Triantafyllou G. A randomized prospective trial in active Crohn's disease comparing a polymeric diet, prednisolone, and a polymeric diet plus prednisolone. *Gastroenterology* 1996; 110: A955-A955.
14. Zoli G, Carč M, Parazza M, Spanč C, Biagi PL, Bernardi M, Gasbarrini G. A randomized controlled study comparing elemental diet and steroid treatment in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11:735-740.
15. Gassull MA, Fernández-Bañares F, Cabré E, Papo M, Gíaffer MH, Sánchez-Lombráña JL, et al. Fat composition may be a clue to explain the primary therapeutic effect of enteral nutrition in Crohn's disease: results of a double blind randomised multicentre European trial. *Gut* 2002; 51:164-168.
16. Griffiths A, Ohlsson A, Sherman PM, Sutherland LR. Meta-analysis of enteral nutrition as a primary treatment of active Crohn's disease. *Gastroenterology* 1995; 108:1056–1067.
17. Messori A, Trallori G, D'Albasio G, Milla, Vannozi G, Pacini F. Defined-formula diets versus steroids in the treatment of active Crohn's disease: a meta-analysis. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31:267-272.
18. Zachos M, Tondeur M, Griffiths AM. Enteral nutritional therapy for inducing remission of Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; CD000542.
19. Zachos M, Tondeur M, Griffiths AM. Enteral nutritional therapy for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 1:CD000542.
20. Durchschein F, Petritsch W, Hammer HF. Diet therapy for inflammatory bowel diseases: The established and the new. *World J Gastroenterol* 2016; 21:22(7):2179-94.
21. Beattie RM, Bentsen BS, MacDonald TT. Childhood Crohn's disease and the efficacy of enteral diets. *Nutrition* 1998; 14:345–50.
22. Rigaud D, Cosnes J, Le Quintrec Y, René E, Gendre JP, Mignon M. Controlled trial comparing two types of enteral nutrition in treatment of active Crohn's disease: elemental versus polymeric diet. *Gut* 1991; 32:1492–7.
23. Ludvigsson JF, Krantz M, Bodin L, Stenhammar L, Lindquist B. Elemental versus polymeric enteral nutrition in paediatric Crohn's disease: a multicentre randomized controlled trial. *Acta Paediatr* 2004; 93:327–35.
24. Borrelli O, Cordischi L, Cirulli M, Paganelli M, Labalestra V, Uccini S, et al. Polymeric Diet Alone Versus Corticosteroids in the Treatment of Active Pediatric Crohn's Disease: A Randomized Controlled Open-Label Trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4:744–53.
25. Berni Canani R, Terrin G, Borrelli O, Romano MT, Manguso F, Coruzzo A, et al. Short- and long-term therapeutic efficacy of nutritional therapy and corticosteroids in paediatric Crohn's disease. *Dig Liver Dis* 2006; 38:381–7.
26. Grover Z, Muir R, Lewindon P. Exclusive enteral nutrition induces early clinical, mucosal and transmural remission in paediatric Crohn's disease. *J Gastroenterol* 2014; 49:638–45.
27. Yamamoto T, Nakahigashi M, Umegae S, Kitagawa T, Matsumoto K. Impact of elemental diet on mucosal inflammation in patients with active Crohn's disease: cytokine production and endoscopic and histological findings. *Inflamm Bowel Dis* 2005; 11:580–8.
28. Logan RF, Gillon J, Ferrington C, Ferguson A. Reduction of gastrointestinal protein loss by elemental diet in Crohn's disease of the small bowel. *Gut* 1981; 22:383–7.
29. Fell JM, Paintin M, Arnaud-Battandier F, Beattie RM, Hollis A, Kitching P, et al. Mucosal healing and a fall in mucosal pro-inflammatory cytokine mRNA induced by a specific oral polymeric diet in paediatric Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14:281–9.
30. Nahidi L, Corley SM, Wilkins MR, Wei J, Alhagamhmad M, Day AS, et al. The major pathway by which polymeric formula reduces inflammation in intestinal epithelial cells: a microarray-based analysis. *Genes Nutr* 2015; 10:29.
31. Alhagamhmad MH, Day AS, Lemberg DA, Leach ST. Exploring and Enhancing the Anti-Inflammatory Properties of Polymeric Formula. *J Parenter Enter Nutr* 2017; 41:436–45.

32. de Jong NSH, Leach ST, Day AS. Polymeric Formula Has Direct Anti-Inflammatory Effects on Enterocytes in an in Vitro Model of Intestinal Inflammation. *Dig Dis Sci* 2007; 52:2029–36.
33. Budd GR, Aitchison A, Day AS, Keenan JI. The effect of polymeric formula on enterocyte differentiation. *Innate Immun* 2017; 23:240–8.
34. Lionetti P, Callegari ML, Ferrari S, Cavicchi MC, Pozzi E, de Martino M, et al. Enteral Nutrition and Microflora in Pediatric Crohn's Disease. *J Parenter Enter Nutr* 2005; 29:S173–8.
35. Leach ST, Mitchell HM, Eng WR, Zhang L, Day AS. Sustained modulation of intestinal bacteria by exclusive enteral nutrition used to treat children with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28:724–33.
36. Day AS, Lopez RN. Exclusive enteral nutrition in children with Crohn's disease. *World J Gastroenterol* 2015; 21:6809–16.
37. Gerasimidis K, Bertz M, Hanske L, Junick J, Biskou O, Aguilera M, et al. Decline in Presumptively Protective Gut Bacterial Species and Metabolites Are Paradoxically Associated with Disease Improvement in Pediatric Crohn's Disease During Enteral Nutrition. *Inflamm Bowel Dis* 2014; 20:861–71.
38. Quince C, Ijaz UZ, Loman N, Eren AM, Saulnier D, Russell J, et al. Extensive Modulation of the Fecal Metagenome in Children With Crohn's Disease During Exclusive Enteral Nutrition. *Am J Gastroenterol* 2015; 110:1718–29.
39. Kaakoush NO, Day AS, Leach ST, Lemberg DA, Nielsen S, Mitchell HM. Effect of Exclusive Enteral Nutrition on the Microbiota of Children With Newly Diagnosed Crohn's Disease. *Clin Transl Gastroenterol* 2015; 6:e71.
40. Duboc H., Rajca S., Rainteau D. Connecting dysbiosis, bile-acid dysmetabolism and gut inflammation in inflammatory bowel diseases. *Gut* 2013; 62(4):531–539.
41. Walton C, Montoya MP, Fowler D. Enteral feeding reduces metabolic activity of the intestinal microbiome in Crohn's disease: An observational study. *European Journal of Clinical Nutrition* 2016; 70(9):1052–1056.
42. Sigall-Boneh R, Pfeffer-Gik T, Segal I, Zangen T, Boaz M, Levine A. Partial enteral nutrition with a Crohn's disease exclusion diet is effective for induction of remission in children and young adults with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2014; 20:1353–1360.
43. Pfeffer Gik T, Levine A. Dietary clues to pathogenesis of Crohn's disease. *Dig Dis* 2014; 32:389–394.
44. Sarbagili-Shabat C, Sigall-Boneh R, Levine A. Nutritional therapy in inflammatory bowel disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2015; 31:303–8.
45. Johnson T, Macdonald S, Hill S, Thomas A, Murphy MS. Treatment of active Crohn's disease in children using partial enteral nutrition with liquid formula: a randomised controlled trial. *Gut* 2006; 55:356–361.
46. Gupta K, Noble A, Kachelries KE, Albenberg L, Kelsen JR, Grossman AB, et al. A Novel Enteral Nutrition Protocol for the Treatment of Pediatric Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19:1374–1378.
47. Lee D, Baldassano RN, Otley AR, Albenberg L, Griffiths AM, Compheer C, et al. Comparative Effectiveness of Nutritional and Biological Therapy in North American Children with Active Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2015; 21:1786–93.
48. 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. *J Gastroenterol* 1993; 28:379–84.
49. Verma S, Kirkwood B, Brown S, Gjaffer MH. Oral nutritional supplementation is effective in the maintenance of remission in Crohn's disease. *Dig Liver Dis* 2000; 32:769–74.
50. Takagi S, Utsunomiya K, Kuriyama S, Yokoyama H, Takahashi S, Iwabuchi M, et al. Effectiveness of an 'half elemental diet' as maintenance therapy for Crohn's disease: A randomized-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24:1333–40.
51. Yamamoto T, Nakahigashi M, Saniabadi AR, Iwata T, Maruyama Y, Umegae S, et al. Matsumoto K. Impacts of long-term enteral nutrition on clinical and endoscopic disease activities and mucosal cytokines during remission in patients with Crohn's disease: a prospective study. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13:1493–501.
52. Matsuoka K, Kobayashi T, Ueno F, Matsui T, Hirai F, Nagamu I, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol* 2018; 53(3): 305–353.
53. Hirai F, Ishihara H, Yada S, Esaki M, Ohwan T, Nozaki R, et al. Effectiveness of concomitant enteral nutrition therapy and infliximab for maintenance treatment of Crohn's disease in adults. *Dig Dis Sci* 2013; 58(5):1329–34.
54. Kamata N, Oshitani N, Watanabe K, Watanabe K, Hosomi S, Noguchi A, et al. Efficacy of concomitant elemental diet therapy in scheduled infliximab therapy in patients with Crohn's disease to prevent loss of response. *Dig Dis Sci* 2015; 60(5):1382–8.
55. Nguyen DL, Palmer LB, Nguyen ET, McClave SA, Martindale RG, Bechtold ML. Specialized enteral nutrition therapy in Crohn's disease patients on maintenance infliximab therapy: a meta-analysis. *Therap Adv Gastroenterol* 2015; 8:168–75.
56. Wilschanski M, Sherman P, Pencharz P, et al. Supplementary enteral nutrition maintains remission in paediatric Crohn's disease. *Gut* 1996; 38:543–8.
57. Duncan H, Buchanan E, Cardigan T, Garrick V, Curtis L, McGrogan P, et al. A retrospective study showing maintenance treatment options for paediatric CD in the first year following diagnosis after induction of remission with EEN: supplemental enteral nutrition is better than nothing! *BMC Gastroenterol* 2014; 2014:50.

Antibiotična kirurška profilaksa v abdominalni kirurgiji

Antibiotic surgical prophylaxis in abdominal surgery

Sergeja Gregorčič*¹, Bojana Beović^{1, 2}

¹Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, UKC Ljubljana

²Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

Gastroenterolog 2018; 2: 24–28

Ključne besede: antibiotik, profilaksa, abdominalna kirurgija

Key words: antibiotic, prophylaxis, abdominal surgery

IZVLEČEK

Okužba kirurške rane je najpogostejši zaplet po večji abdominalni operaciji. Pomemben ukrep za preprečevanje okužbe kirurške rane je, poleg ostalega, tudi antibiotična kirurška profilaksa. Le-ta mora biti predpisana skladno s priporočili, da dosežemo zmanjšanje pojavnosti okužb kirurških ran s čim manj neželenimi učinki za pacienta in skupnost.

ABSTRACT

Surgical site infection is most common complication following major abdominal surgery. One of important interventions in surgical site infection prevention is perioperative antibiotic prophylaxis. Antibiotics for prophylaxis should be prescribed according to recommendations to lower the prevalence of surgical site infection without doing any harm to the patient and community.

*mag. Sergeja Gregorčič, dr. med.

Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, UKC Ljubljana, Bohoričeva cesta 13, 1000 Ljubljana

E-pošta: sergeja.gregorcic@kclj.si

UVOD

Pod okriljem Evropskega centra za preprečevanje in obvladovanje bolezni (*angl.* European Centre for Disease Prevention and Control, okr. ECDC) je bila v evropskem prostoru v obdobju 2011–2012 izvedena presečna raziskava o pojavnosti bolnišničnih okužb v ustanovah z akutno oskrbo. Prevalenca bolnikov z najmanj eno bolnišnično okužbo na dan raziskave in tistih, ki so bili še vedno zdravljeni zaradi bolnišnične okužbe na dan raziskave, je bila 6 %. Okužbe kirurških ran (OKR) so bile po pogostosti med novo pridobljenimi okužbami tekom bolnišnične obravnave na drugem mestu (19,6 %), sočasno pa so predstavljale kar tretjino bolnišničnih okužb prisotnih že ob sprejemu in tako najpogostejši razlog za ponovni sprejem v bolnišnico (1). OKR so najpogostejše v abdominalni kirurgiji (2, 3). Na razvoj OKR vplivajo številni dejavniki s strani bolnika, posega in povzročiteljev. Med uspešne ukrepe preprečevanja OKR sodi tudi antibiotična kirurška profilaksa (AKP). Ustrezna AKP ne glede na vrsto kirurške rane in vrsto posega pomembno zmanjša tveganje za OKR (4). V omenjeni presečni raziskavi ECDC-ja je AKP predstavlja 16,3 % delež antibiotičnih predpisov v akutni bolnišnični oskrbi, v več kot polovici primerov v trajanju več kot en dan, kar ni skladno s priporočili (1). Tudi slovenska raziskava o skladnosti predpisa AKP s priporočili, opravljena v obdobju 2011–2012 v Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana, je ugotovila skladnost predpisa AKP z vsemi določili le pri 26 % posegov, najpogostejša odstopanja so bila v predolgem trajanju AKP (5). Ustrezno predpisovanje AKP vključuje izbiro ustreznega antibiotika ob pravem času, v pravem odmerku in trajanju, pri pravem bolniku, ob pravem posegu (6–8).

OKUŽBE KIRURŠKE RANE

Okužbe kirurške rane so okužbe na mestu kirurškega posega, če so le-te nastale v 30 dneh po posegu oziroma v 90 dneh po posegu pri vstavitvi vsadka. Delimo jih na povrhnje, globoke ter okužbe organov. Pri povrhnjih okužbah gre za vnetje kože in podkožja,

pri globokih okužbah sega vnetje do fascije in mišic, pri okužbah organov pa je prizadet kateri koli organ ali tkivo v področju kirurškega posega pod plastjo mišic (9). Breme OKR je veliko. Ob pojavu OKR je za 60 % bolj verjetno zdravljenje na oddelku za intenzivno zdravljenje, 5 x večja možnost ponovnega sprejema v bolnišnico in 2 x večje tveganje za smrt (8).

KIRURŠKA ANTIBIOTIČNA PROFILAKSA

Profilaktična uporaba antibiotikov zavira rast bakterij, ki so prišle v stik s sterilnim tkivom in njihovo adherenco na protetične materiale. Namen AKP je zmanjšati možnost nastanka OKR.

Ob katerih posegih

Za AKP se odločimo v primeru tveganih posegov, kjer je verjetnost okužbe kirurške rane velika, ali v primeru posegov, kjer je sicer verjetnost okužbe majhna, posledice za bolnika pa bi bile zelo hude. V primeru umazanih in/ali okuženih ran antibiotik predpišemo za zdravljenje in ne profilakso. Dolžina zdravljenja je v teh primerih odvisna od vrste okužbe in uspešnosti kirurške odstranitve vnetja (10). V slovenskih priporočilih je pri operaciji dimeljske kile z uporabo mrežice AKP še priporočena, čeprav je nedavno izšla metaanaliza raziskav, ki so primerjale AKP pri operacijah dimeljske kile z mrežico s placebom. Ugotovili so, da AKP tudi pri posegih z mrežico ni potrebna, svetujejo pa pozornost v centrih, kjer je okužb veliko (11).

Kateremu bolniku

Pri odločitvi o AKP moramo upoštevati tudi stanje bolnika: za antibiotično kirurško profilakso se pogosteje odločimo pri bolnikih, ki imajo več nevarnostnih dejavnikov za razvoj okužbe. V slovenskih priporočilih za AKP v abdominalni kirurgiji so dejavniki tveganja s strani bolnika, ki vplivajo na predpis AKP, posebej opredeljeni le za laparaskopsko holecistektomijo (6). Povzemajo ameriška priporočila, kjer je AKP upravičena pri sladkornih bolnikih, starostjo nad 70 let,

ASA \geq 3, vnetju žolčnika, nosečnosti in imunski oslabeledosti. Dodatni dejavniki, ki pretehtajo v prid predpisu AKP so nujna operacija, razpok žolčnika med posegom, vstavitve vsadka in konverzija v odprto operacijo (12).

Izbira antibiotika

Idealni antibiotik za AKP ima ustrezen spekter delovanja glede na pričakovane povzročitelje, dovolj dolg razpolovni čas, dobro prehaja v tkiva, kjer dosega

Tabela 1. Priporočila za izbiro in odmerjanje AKP v abdominalni kirurgiji
Figure 1. Recommendations for antibiotic prophylaxis in abdominal surgery (6)

POSEG	Antibiotik/parenteralni odmerek
Kirurgija želodca in dvanajstnika	
Priporočena profilaksa	cefazolin 2 g
Druga možnost	klindamicin 600 mg + gentamicin 120–240 mg
Kirurgija žolčnika in žolčevodov	
Priporočena profilaksa	cefazolin 2 g
Druga možnost	klindamicin 600 mg + gentamicin 120–240 mg
	metronidazol 500 mg + gentamicin 120–300 mg
Laparoskopska holecistektomija	ob dejavniki tveganja, glej besedilo
Kirurgija jeter in trebušne slinavke	
Priporočena profilaksa	cefazolin 2 g + metronidazol 500 mg
Druga možnost	klindamicin 600 mg + gentamicin 120–300 mg
Kirurgija debelega črevesa in danke	
Priporočena profilaksa	gentamicin 120 do 300 mg + metronidazol 500 mg
Druga možnost	cefazolin 2 g + metronidazol 500 mg
Laparoskopska bariatrična operacija, gastroduodenalno	
Priporočena profilaksa	cefazolin 2 g
Druga možnost	metronidazol 500 mg + gentamicin 1,5 mg /kg TT
Laparoskopska bariatrična operacija, gastroduodenalno in ilealno	
Priporočena profilaksa	cefazolin 2 g + metronidazol 500 mg
Druga možnost	metronidazol 500 mg + 1,5 mg /kg TT
Dimeljska kila, poseg z mrežico! glej tekst!De	
Priporočena profilaksa	cefazolin 2 g
Druga možnost	klindamicin 600 mg
Pooperacijska kila	
Priporočena profilaksa	cefazolin 2 g
Druga možnost	klindamicin 600 mg

dovolj velike koncentracije, nima neželenih učinkov in ne vpliva na razvoj protimikrobne odpornosti. Upoštevati moramo tudi podatke o lokalni občutljivosti in ceni zdravila. Pri čistih posegih mora biti antibiotik učinkovit proti stafilokokom, ki so del kožne flore, zato pri teh posegih najpogosteje izberemo cefazolin. V primeru alergije na penicilin predpišemo klindamicin ali vankomicin, v primeru znane kolonizacije z na meticilin odpornim *Staphylococcus aureus* (MRSA) predpišemo vankomicin. Za vankomicin se lahko odločimo tudi v primeru revizij, saj takrat pričakujemo odporno bolnišnično floro. Pri čistih onesnaženih posegih na prebavni cevi do distalnega ileuma prav tako zadošča prva generacija cefalosporinov, distalneje vzdolž prebavne cevi pa antibiotik, ki deluje proti po Gramu negativnim bacilom in anaerobom. Glede na občutljivost po Gramu negativnih bacilov, predvsem *Escherichia coli* in med anaerobi *Bacteroides spp.*, je v Sloveniji smiselna kombinacija gentamicina in metronidazola (13). V tabeli 1 je predstavljena izbira antibiotika z odmerki (6). Profilakso druge možnosti uporabimo predvsem ob znani alergiji ali že predoperativno znani ali predvideni odpornosti potencialnih povzročiteljev OKR na zdravilo prve izbire (14).

Odmerek antibiotika

Odmerki antibiotikov za AKP so enaki odmerkom, ki jih uporabljamo pri zdravljenju in so za bolnike z normalno ledvično funkcijo predstavljeni v tabeli 2. Pri pacientih s prekomerno telesno težo nekateri svetujejo zvečanje odmerkov. Prilagoditve odmerkov so predstavljene v tabeli 2 (12, 15). Antibiotično

kirurško profilakso v abdominalni kirurgijo navadno dajemo intravensko; pred elektivnimi posegi v kolo-rektalnem predelu je možna tudi peroralna profilaksa, vendar je naše smernice še ne priporočajo (6). Glede na rezultate več raziskav, opravljenih v zadnjem času, je pri kirurgiji debelega črevesa in danke najbolj učinkovita kombinacija peroralne in intravenske AKP, zato bi bilo tudi v Sloveniji smotrno razmisliti o njeni uvedbi (16).

Začetek AKP

Optimalno okno za aplikacijo antibiotika naj bi bilo znotraj 60 minut pred prvim rezom, kar podpira tudi večina izsledkov raziskav (16, 17). V kolikor za AKP predpišemo vankomicin ali kinolon je potrebno predvideti daljši čas infuzije.

Trajanje AKP

Vedno več imamo dokazov za vsa kirurška področja, da zadošča en odmerek oziroma vzdrževanje koncentracije antibiotika v času posega (19). Več raziskav je potrdilo, da podaljševanje AKP pri nezapletenem vnetju slepiča ni upravičeno, saj ne prispeva k dodatnemu zmanjšanju incidence OKR (19, 20). Do podobnih zaključkov so prišli tudi na področju kirurgije črevesa in danke (22). Odmerek antibiotika ponovimo, če traja poseg dlje od dveh razpolovnih dob antibiotika (tabela 3) ali je med posegom prišlo do izgube več kot 1,5 litra krvi (12). Podaljšanje antibiotične profilakse poveča možnost za razvoj odpornih bakterijskih sevov in pojav neželenih učinkov (12).

Tabela 2. Odmerki AKP pri bolnikih s prekomerno telesno težo

Figure 2. Antibiotic doses for surgical prophylaxis in overweight patients (12, 15)

ANTIBIOTIK	Običajni odmerek	Odmerek pri ITM ≥ 30 kg/m ² do ≤ 50 kg/m ²	Odmerki pri ITM > 50 kg/m ²
cefazolin	2 g	2 g	3 g
metronidazol	500 mg	1 g	1 g
gentamicin	1,5 mg / kg TM	Če je bolnikova telesna masa > 30 % nad idealno, izračunamo telesno maso: telesna masa za odmerjanje = idealna telesna masa + 0,4x (dejanska telesna masa – idealna telesna masa)	

Tabela 3. Razpolovni časi antibiotikov za AKP v abdominalni kirurgiji in čas ponavljanja odmerka med operacijo

Figure 3. Antibiotic's half-life time and suggested time to redosing for prophylaxis in abdominal surgery (12)

ANTIBIOTIK	Razpolovni čas (h)	Odmerek ponovimo, če traja operacija (h)
Cefazolin	1,2 do 2,5	> 3
klindamicin	2 do 5	> 4
metronidazol	6 do 14	> 12
vankomicin	4 do 6	> 8
Gentamicin	2 do 3	ne ponavljamo, ker je z AKP prejel dnevni odmerek

ZAKLJUČEK

Antibiotična kirurška profilaksa, z drugimi ukrepi varne kirurške prakse, pripomore k zmanjšani pojavnosti okužb kirurških ran, ki predstavljajo breme tako za pacienta kot zdravstvo. Za kirurško profilakso je potrebno antibiotike uporabljati ciljano, ob pravem času in pravem režimu odmerjanja. Za večjo doslednost pri kliničnem delu naj nam bodo zato v pomoč klinične smernice.

Literatura

- European Centre for Disease Prevention and Control. Point prevalence survey of healthcare - associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals. Stockholm: ECDC; 2013.
- Aga E, Keinan-Boker L, Eithan A, Mais T, Rabinovich A, Nassar F. Surgical site infections after abdominal surgery: incidence and risk factors. A prospective cohort study. *Infect Dis.* 2015; 47(11): 761–7.
- Fan Y, Wei Z, Wang W, Tan L, Jiang H, Tian L, et al. The incidence and distribution of surgical site infection in Mainland China: a meta-analysis of 84 prospective observational studies. *Sci Rep [Internet].* 2015;4(1). Available from: <http://www.nature.com/articles/srep06783>
- Bowater RJ, Stirling SA, Lilford RJ. Is antibiotic prophylaxis in surgery a generally effective intervention? Testing a generic hypothesis over a set of meta-analyses. *Ann Surg.* 2009; 249(4): 551–6.
- Zidar Zupan A, Beović B, Gomišček B. Skladnost antibiotične kirurške profilakse s priporočili v UKC Ljubljana. *Zdrav Vestn.* 2018; 87(3–4): 105–13.
- Pintar T, Trotošek B, Beović B. Smernice za profilaktično uporabo antibiotikov v abdominalni kirurgiji za odrasle. *Zdrav Vestn* 2014; 83: 651–60.
- European Centre for Disease Prevention and Control. Systematic review and evidence - based guidance on perioperative antibiotic prophylaxis. Stockholm: ECDC; 2013.
- Dale WB, Peter MH, for the Surgical Infection Prevention Guidelines Writers Workgroup. Antimicrobial prophylaxis for surgery: an advisory statement from the National surgical infection prevention project. *Clin Infect Dis.* 2004; 38(12): 1706–15.
- European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of surgical site infections and prevention indicators in European hospitals - HAI-Net SSI protocol, version 2.2. Stockholm: ECDC; 2017.
- Mazuski JE, Tessier JM, May AK, Sawyer RG, Nadler EP, Rosengart MR, et al. The surgical infection society revised guidelines on the management of intra-abdominal infection. *Surg Infect.* 2017; 18(1): 1–76.
- Erdas E, Medas F, Pisano G, Nicolosi A, Calò PG. Antibiotic prophylaxis for open mesh repair of groin hernia: systematic review and meta-analysis. *Hernia.* 2016; 20(6): 765–76.
- Bratzler DW, Dellinger EP, Olsen KM, Perl TM, Auwaerter PG, Bolon MK, et al. Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. *Am J Health-Syst Pharm.* 2013; 70(3): 195–283.
- Štrumbelj I, Pirš M, Berce I, Fišer J, Golle A, Harlander T, et al. Pregled občutljivosti bakterij za antibiotike - Slovenija 2015. Ljubljana: Slovenska komisija za ugotavljanje občutljivosti za protimikrobna zdravila (SKUOPZ); 2016. 1. izdaja. Dosegljivo na: <http://www.imi.si/strokovna-zdruzenja/skuopz>.
- Čizman M, Beović B. Kako predpisujemo protimikrobna zdravila v bolnišnicah. Ljubljana: Sekcija za protimikrobno zdravljenje Slovenskega zdravniškega društva; 2013.
- Chopra T, Zhao JJ, Alangaden G, Wood MH, Kaye KS. Preventing surgical site infections after bariatric surgery: value of perioperative antibiotic regimens. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2010; 10(3): 317–28.
- Koullouros M, Khan N, Aly EH. The role of oral antibiotics prophylaxis in prevention of surgical site infection in colorectal surgery. *Int J Colorectal Dis.* 2017; 32(1): 1–18.
- Steinberg JP, Braun BI, Hellinger WC, Kusek L, Bozikis MR, Bush AJ, et al. Timing of antimicrobial prophylaxis and the risk of surgical site infections: results from the Trial to Reduce Antimicrobial Prophylaxis Errors. *Ann Surg.* 2009; 250(1): 10–6.
- Hawn MT, Richman JS, Vick CC, Deierhoi RJ, Graham LA, Henderson WG, et al. Timing of surgical antibiotic prophylaxis and the risk of surgical site infection. *JAMA Surg.* 2013; 148(7): 649–57.
- Barie PS. Modern surgical antibiotic prophylaxis and therapy—less is more. *Surg Infect.* 2000; 1(1): 23–9.
- Mui LM, Ng CSH, Wong SKH, Lam Y-H, Fung TMK, Fok KL, et al. Optimum duration of prophylactic antibiotics in acute non-perforated appendicitis. *ANZ J Surg.* 2005; 75(6): 425–8.
- Kasatpibal N, Nørgaard M, Sørensen HT, Schønheyder HC, Jamulitrat S, Chongsuvivatwong V. Risk of surgical site infection and efficacy of antibiotic prophylaxis: a cohort study of appendectomy patients in Thailand. *BMC Infect Dis.* 2006; 6: 111.
- Dornfeld M, Lovely JK, Huebner M, Larson DW. Surgical site infection in colorectal surgery: a study in antibiotic duration. *Dis Colon Rectum.* 2017; 60(9): 971–8.

Enteroatmosferska fistula – prikaz primera

Enteroatmospheric fistula – A Case report

Blaž Trotošek*¹, Mihajlo Đokić¹, Klemen Černelč², Miha Petrič¹

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

²Klinični oddelek za urologijo, SPS Kirurška klinika, UKC Ljubljana

Gastroenterolog 2018; 2: 29–36

Ključne besede: enteroatmosferska fistula, laparostoma, zdravljenje z negativnim tlakom, parenteralna prehrana

Key words: Enteroatmospheric fistula, open abdomen, laparostoma, negative pressure wound therapy, total parenteral nutrition

IZVLEČEK

Izhodišča: Enteroatmosferske fistule (EAF) tankega črevesa predstavljajo življenje ogrožujoč zaplet za bolnika zdravljenega z laparostomo in velik izziv za kirurga.

Manipulacija črevesa, razreševanje zarastlin in resekcija med kirurškim zdravljenjem in menjavanje oblog začasno zaporo trebušne stene predstavljajo dejavnike tveganja za nastanek odprtine na črevesu, ki komunicira z ozračjem. Za razliko od enterokutanih fistul EAF nima fistulnega trakta in ni pokrita z okolnim, dobro prekrvljenim tkivom, kar zmanjšuje verjetnost spontanega zaprtja. Kirurška oskrba je nujna a večinoma ob zdravljenju z laparostomo neizvedljiva. Zdravljenje z negativnim tlakom omogoča obvladovanje iztekanja agresivne črevesne vsebine in spodbuja celjenje rane ob EAF.

Metode: Kirurška oskrba laparostome s pomočjo zdravljenja rane z negativnim tlakom, kontrola iztoka črevesne vsebine, dolgotrajna popolna parenteralna prehrana in kasna rekonstrukcija prebavne cevi in trebušne stene so opisane.

ABSTRACT

Background: A small-bowel enteroatmospheric fistula (EAF) is a life-threatening complication for patients with open abdomen (OA) and their surgeons.

Manipulation of the bowel during treatment, adhesiolysis, temporary abdominal closure dressings are the risk factors for developing these openings between the gastrointestinal tract and the atmosphere. Unlike enterocutaneous fistulae, EAFs have neither overlying soft tissue nor a real fistula tract, which reduces the likelihood of their spontaneous closure. Surgical closure is necessary but very difficult in the OA environment. Negative pressure wound therapy (NPWT) is successful as an adjunct therapy to heal the wound around EAFs and to prevent spillage of intestinal contents in OA therefore preventing continuous source of sepsis.

Methods: OA treatment with negative pressure wound therapy (NPWT), intestinal effluent control, long-term parenteral nutrition and late reconstruction are described.

Results: This case report present succesful control and isolation of the EAF with diversion of intestinal effluent while applying NPWT to the surrounding

*doc. dr. Blaž Trotošek, dr. med.

Klinični oddelek za abdominalno kirurgijo, UKC Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

E-pošta: blaz.trotosek@gmail.com

Rezultati: Članek prikazuje primer uspešnega obvladovanja EAF in zdravljenja z rekonstrukcijo prebavne cevi ter kompleksno popravo trebušne stene po dolgotrajni popolni parenteralni prehrani pri bolniku po prebolelem akutnem miokardnem infarktu z alergijo na jod.

Zaključek: EAF so življenje ogrožajoč zaplet pri bolnikih z laparostomo. Vloga kirurga, ki se odloči za zdravljenje z laparostomo, je preprečevanje njihovega nastanka s primerno kirurško tehniko in uporabo tehnik in materialov za začasno zaporo trebušne stene, ki povzročajo najmanj zapletov. Kontrola iztoka vsebine črevesa, preprečevanje in zdravljenje sepse, parenteralna prehrana in kasna rekonstrukcija prebavne cevi so elementi zdravljenja, ki omogočajo preživetje teh bolnikov in dobro kvaliteto življenja po zaključenem zdravljenju.

UVOD

Navkljub napredku v zdravljenju in tehniki je oskrba gastrointestinalnih fistul še vedno velik strokovni izziv in predstavlja življenje ogrožajoče stanje, saj je smrtnost teh bolnikov še vedno med 5–20 % (1, 2). Fistula je definirana kot neobičajna povezava med dvema epiteliziranimi površinama in jih opisujejo številne klasifikacije. Vzrok nastanka ni v celoti razkrit kljub poznavanju številnih dejavnikov tveganja npr., sladkorna bolezen, kajenje, podhranjenost, debelost, uporaba kortikosteroidov in anemija, ki zvišujejo pogostost nastanka fistul. Anatomska klasifikacija poimenuje fistule glede na prizadete organe, pri čemer je prvo imenovani organ tisti v katerem je tlak višji. Kadar pri zdravljenju bolnikov z laparostomo (OA) nastane fistula ali več njih se smrtnost še poveča in naraste do 66 % (3). Tlak v gastrointestinalnem traktu je višji, zato govorimo o enteroatmosferski stuli (EAF), ki je povezava med gastrointestinalnim traktom in ozračjem, ki nima fistulnega kanala, ni pokrita s kožo ali mehкими dobro prekrvljenimi tkivi trebušne stene (1, 4). Zaradi zapletenosti zdravljenja in visoke umrljivosti, laparostomo z EAF uvrščamo v najvišjo stopnjo IV

wound bed and definitive treatment with intestinal reconstruction and complex wall reconstruction after long-term total parenteral nutrition in patient after acute myocardial infarction and with Iodine allergy.

Conclusion: EAF are catastrophic, life-threatening complication of OA. Careful surgical technique and use of techniques and materials for NPWT in OA setting can prevent most of them. Effluent control, prevention and treatment of sepsis, long-term parenteral nutrition and late reconstruction are cornerstone of successful treatment in these critically ill patients.

po Björckovi klasifikaciji (5). Prisotnost EAF je najhujši in najnevarnejši zaplet zdravljenja z laparostomo (1, 5). Laparostoma je dejavnik tveganja za nastanek fistul med vijugami pokritimi z granulacijskim tkivom tako zaradi osnovnega vzroka, abdominalne sepse, kot tudi zaradi drugih vzrokov, kot so edem črevesne stene in menjav oblog laparostome (6).

Druga pomembna razdelitev fistul je glede na količino iztoka črevesne vsebine v enem dnevu. Fistule z velikim iztokom dnevno izločajo več od 500 ml/24 ur, srednjim med 200–500 ml/24 ur in z majhnim manj kot 200 ml/24 ur (7). Verjetnost spontane zapore fistule je obratno sorazmerno povezana s količino izločene črevesne vsebine, večji je iztok manjša je verjetnost zapore.

Prisotnost tujka v rani, epiteliziran fistulni kanal, distalna obstrukcija odtoka, sepsa, kortikosteroidi, stanja po obsevanju, kronične vnetne črevesne bolezni in rakasta obolenja so dejavniki, ki zmanjšujejo verjetnost spontane zapore fistul (8). Dobro splošno in prehransko stanje, enostaven neepiteliziran trakt daljši od 2 cm, defekt v steni manjši od 1 cm brez izvihanja mukoze sicer zdravega črevesa, brez zapore distalno

in iztok manjši od 200 ml/24 ur so dejavniki pri katerih lahko pričakujemo spontano zaprtje v do 30 % (9).

Fistule se običajno pojavijo v pooperativnem obdobju po posegih zaradi rakastih obolenj, ileusa ali zapletov kroničnih vnetnih črevesnih bolezni. Drugi pomembni vzroki so razreševanje zarastlin, neprepoznana poškodba seroze črevesa med ponovnimi posegi, popuščanje anastomoz in menjave oblog za oskrbo laparostome ali začasno zaporo trebušne stene. Najpomembnejši dejavnik za visoko smrtnost bolnikov z EAF je septično dogajanje, kot posledica odgovora na neprestano kontaminacijo rane s črevesnimi izločki. Ker je iztekanje črevesne vsebine neprekinjeno in običajne tehnike nege rane in stom neuspešne, je nadzor nad črevesnim iztokom težaven. Neodvisno od vzroka nastanka, EAF predstavlja za bolnika velik fizični in psihični stres. Pri bolnikih z EAF opazamo moteno in upočasnjeno celjenje, z agresivnim izločkom so prizadeta okolna zdrava tkiva, bolečino, dolgotrajno mirovanje, prizadeto samopodobo, socialno izolacijo, smrad in pogosto zatekanje izločkov ter občutek brezizhodnosti ob dolgotrajni hospitalizaciji.

Zdravljenje je zahtevno, drago in dolgotrajno ter obremenjujoče za bolnika, svojce in medicinsko osebje. Nujen je multidisciplinaren pristop, ki zahteva zdravljenje sepse in preprečevanje odpovedi organov, prehransko podporo in lokalno obvladovanje iztoka iz črevesja in nego rane. Pri obravnavi tovrstnih bolnikov morajo redno sodelovati specialisti številnih strok: kirurgi, specialisti intenzivne medicine in anesteziologi, radiologi, infektologi, nutricionisti, psihologi in psihiatri, stomaterapevti in občasno tudi drugi. Bolnike je zato nujno obravnavati v specializiranih ustanovah, kar predstavlja hudo finančno breme za posamezno institucijo.

NAČELA ZDRAVLJENJA ENTEROATMOSFERSKIH FISTUL

Preprečevanje nastanka EAF je najboljši način da se izognemo zahtevnemu zdravljenju in visoki umrljivosti. Ob pojavu EAF zdravljenje vključuje nadzor sepse,

preprečevanje iztekanja črevesne vsebine v rano in zaščita črevesa v okolici fistule ter okolnih zdravih tkiv in parenteralno prehrano z nadomeščanjem elektrolitov in tekočin (10). Skoraj vse EAF potrebujejo dokončno kirurško oskrbo, saj je spontano zaprtje redkost. Rekonstrukcija prebavne cevi in trebušne stene mora biti odložena od 6–12 mesecev zaradi umiritve vnetja v trebušni votlini, izboljšanja prehranskega statusa in izboljšanja splošnega stanja bolnika.

ZDRAVLJENJE EAF

EAF je vzrok za peritonitis. Eksteriorizacija fistule ali proksimalna stoma sta najboljši rešitvi, a sta zaradi edema, skrčenega, zadebeljenega mezenterija in čvrstih zarastlin črevesa pogosto neizvedljivi. Najpogosteje in vedno v situaciji »frozen abdomen« (iz *angl.*, FA) je edina možnost preprečevanje izlivanja črevesne vsebine v trebušno votlino. To omogoči hitro granulacijo površine okoli fistule in s tem naravno zaščiti spodaj ležeče črevo. Drenaža EAF z aspiracijskimi cevkami pogosto poveča fistulo zaradi erozije okolnega črevesa. Prešitje fistule, kritje fistule z acelularnim dermalnim matriksom in fibrinskim lepilom so le izjemoma uspešne (11).

Mesto EAF in oba konca črevesa je potrebno opredeliti z jejunoileografijo, fistulografijo in računalniško tomografijo (12).

Obstajajo različne tehnike izolacije EAF od okolnega črevesa ali granulacijskega tkiva in uporabe terapije z negativnim tlakom (iz *angl.* *Negative pressure wound therapy*, NPWT) v okolici EAF za pospeševanje celjenja in preprečevanje kontaminacije. NPWT ščiti kožo v okolici kar olajša adherenco drugih materialov in ima velik pomen pri nadaljnjih kirurških posegih. Hkrati ob ustrezni aplikaciji silikonskih podlog preprečuje nastanek dodatnih EAF v okolici (13).

NPWT je metoda izbora začasne zapore trebušne stene pri laparostomi. Poleg številnih ugodnih vplivov NPWT zmanjšuje potrebo po manipulaciji rane in črevesa v dnu rane in ščiti kožo. NPWT v kontinuirani obliki s podtlakom do 125 mm Hg je varna tehnika in

ni povezana z zvišanim tveganjem nastanka EAF (14). Končni cilj prve faze zdravljenja EAF je vzpostavitev stanja in oskrbe značilnega za nego običajne stome. Sledi faza rehabilitacije in izboljšanja prehranskega statusa bolnika. Dokončna oskrba z resekcijo fistule in rekonstrukcijo trebušne stene sledi, ko je bolnik sposoben za velike kirurške posege, pridobi na telesni teži in so zarastline le še rahle.

PRIKAZ PRIMERA

Predstavljamo primer 64 letnega bolnika, ki je bil premeščen v našo ustanovo iz druge regionalne bolnišnice zaradi zapletov po operaciji ileusa. Primer prikazuje tehniko oskrbe EAF z velikim iztokom in zdravljenje, pri bolniku po številnih predhodnih kirurških posegih, po prebolelem akutnem miokardnem infarktu manj kot 6 mesecev pred posegom na dvotirni antiagregacijski terapiji in z alergijo na jod.

Bolnik je bil pregledovan 13. 6. 2017 zaradi krčevitih bolečin in napetega trebuha. V preteklosti je bil že večkrat operiran, odstranili so mu žolčnik in slepič ter napravili hernioplastiko pooperativne kile. Pri kliničnem pregledu so ugotavljali trebuh nad nivojem prsnega koša, nekoliko občutljiv v epigastriju, brez peritonealnega draženja s slišno peristaltiko. Na rentgenski sliki abdomna so bili vidni posamezni nivoji tekočine. Bolnik je bil z navodili odpuščen v domačo oskrbo in naslednji dan ponovno pregledan saj bolečine niso popustile, pri pregledu je bil trebuh difuzno boleč in napet. Ultrazvok in CT trebuha, sta pokazala ileus tankega črevesja brez perforacije. Bolnik je bil naslednji dan operiran, narejena je bila mediana laparotomija. Strangulacija, kot posledica tanke fibrozne adhezije je povzročala dilatacijo ozko črevesnih vijug. Po prekinitvi adhezije so vijuge uplahnile in bile dobro prekrvljene ter trebušna stena zaprta. Pri bolniku je 9. pooperativni dan (POD) prišlo do dehiscence laparotomijske rane, ki so jo istega dne ponovno prešili. Na 14. POD so ugotavljali iztekanje črevesne vsebine iz rane. Pri posegu so ugotovili med seboj čvrsto ploščato zrasle črevesne vijuge - FA - z enteralno fistulo na površini. Fistuli so osvežili robove in jo prešili, črevo prekrili z neadhe-

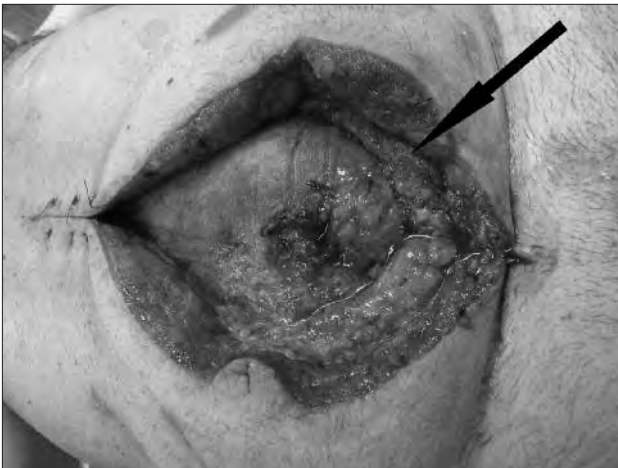
rentno folijo in laparostomo oskrbeli brez NPWT in bolnika intubiranega namestili v enoto intenzivne terapije (EIT). Že naslednji dan se je ponovno pojavila črevesna sekrecija in na CT je bila vidna enterokutana fistula. Med posegom na 14. POD so predhodni postopek ponovili. Bolnik je bil 19. POD ponovno operiran, prisotna je bila EAF ob FA in izraziti lateralizaciji mišic trebušne stene. EAF so omejili z otroško dudo in namestili preko vrečko za stomo. Zaradi obilnega zatekanja črevesne vsebine je bil 20. POD ponovno napravljen poseg in prvič uporabljena tehnika podtlaka (NPWT) brez uspešne izolacije EAF (Slika 1).



Slika 1. Neuspešna izolacija enteroatmosferske fistule (EAF) s terapijo z negativnim tlakom
Figure 1. Unsuccessful isolation of enteroatmospheric fistula with negative pressure wound therapy system

Bolnika so sediranega, intubiranega in mehansko ventiliranega 21. POD premestili v UKC LJ, Klični oddelek za abdominalno kirurgijo. Ob premestitvi je bil cirkulatorno stabilen, brez vazoaktivne podpore z naraščajočimi parametri vnetja (CRP= 111 mg/L) ob antibiotičnem zdravljenju s Tazocinom in Vankomicinom.

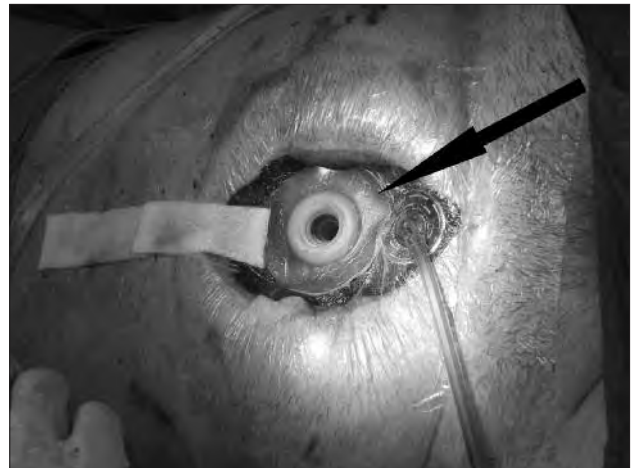
Bolnik je bil takoj operiran. Pri operaciji smo ugotovili FA s hudo lateralizacijo trebušne stene, prikazali EAF v spodnjem delu popolne in močno s črevesno vsebino kontaminirane laparostome (Slika 2), oskrbeli proksimalni, aktivni del EAF s silikonskim tulcem Fistula Funnel® (Fistula Solution Incorporation, San Antonio, ZDA), zrakotesnost dosegli s stomalno pasto,



Slika 2. Enteroatmosferska fistula v s črevesno vsebino kontaminirani laparostmi in obsežna lateralizacija trebušne stene (puščica)

Figure 2. Enteroathmospheric fistula in severely contaminated laparostomy with severe lateralisation of the abdominal wall (arrow)

ter namestili V.A.C GRANUFOAM™ (Acelity™, San Antonio, ZDA) in stalnim podtlakom 125 mm Hg. Ranljivo površino črevesa, ki je bila delno že pokrita z granulacijskim tkivom smo pred namestitvijo pene zaščitili z Mepitel® (Mölnycke, Norcross, ZDA). Kožo smo zašili s posameznimi šivi in površinsko oskrbeli z V.A.C WHITEFOAM™ (Acelity™, San Antonio, ZDA) in jo povezali s peno okoli stome (Slika 3). Na silikonski tulec je bila nameščena stomalna vrečka z izpustom. Po posegu je bil bolnik premeščen v EIT. 22. POD je bil zaradi puščanja folije ponovno operiran. Tokrat smo EAF oskrbeli z Wound Crown™ silikonskim tulcem (Fistula Solution Incorporation, San Antonio, ZDA), z namenom formiranja stome in ne celjenja fistule. Oblogo smo menjali vsak tretji do četrti dan in postopno približevali kožni pokrov fistuli (Slika 4). Pordela koža zaradi zatekanja črevesne vsebine v okolici rane na 33. POD je bila posledica nenamerne prestavitve iz kontinuirane na intermitentno obliko vleka. Po končani menjavi je bil bolnik buden in je spontano dihal. Na oddelek je bil premeščen 35. POD kjer smo nadaljevali z usmerjenim antibiotičnim zdravljenjem in popolno parenteralno prehrano. Intervalno na 2 dni smo pri bolniku menjavali V.A.C™ obloge na oddelku. Splošno stanje bolnika se je postopno izboljševalo, 48. POD smo EAF lahko oskrbeli s pripomočki za nego stome in



Slika 3. Aktivni del enteroatmosferske fistule oskrbljen s silikonskim tulcem - Fistula Funnel® v peni (puščica). Koža oskrbljena z V.A.C WHITEFOAM™ in povezana s sistemom za oskrbo fistule

Figure 3. Active part of enteroathmospheric fistula intubated with silicone tube - Fistula Funnel® (arrow). Skin protected with V.A.C WHITEFOAM™ and connected with fistula treatment system



Slika 4. Fistula oskrbljena s sistemom za negativni tlak (NPWT) in stomalno vrečko na izpust

Figure 4. Fistula isolated with negative pressure wound therapy (NPWT) system and stomal bag

prenehali z NPWT (Slika 5). EAF je bila ves čas visoko produktivna navkljub aplikaciji analogov Oktreetida in upočasnjevanju peristaltike. Bolnik ni prenašal oralnega vnosa hrane, s parenteralno prehrano smo ustrezno bolnikovim potrebam prilagajali vnos kalorij in beljakovin. Opravili smo jejunoileografijo z barijem, zaradi alergije na jod, ki je pokazala visoko fistulo proksimalnega dela jejunuma s hitrim prehodom kontrastnega sredstva. Fistulografija

distalnega dela je pokazala popolno zožitev končnega dela tankega črevesa, zato smo s poskusi polnega enteralnega hranjenja in prelivanja črevesne vsebine v distalni del EAF prenehali in ohranili le dolgotrajno parenteralno prehrano s Smofkabiven central 1477 ml (Fresenius Kabi AB, Uppsala, Švedska) preko centralnega venskega katetra in Vital 400 ml enteralno (Abbott Laboratories B.V., Zwolle, Nizozemska).



Slika 5. Fistula ob zaključku prve faze zdravljenja
Figure 5. Fistula at the end of the first phase of treatment

Bolnika smo 104. POD premestili v regionalno bolnišnico, kjer so nadaljevali s prehrano. Potek okrevanja je minil brez zapletov in bolnik je pridobil na telesni teži.

6. 3. 2018 smo bolnika ponovno sprejeli zaradi predvidene rekonstrukcije prebavne cevi in trebušne stene. V laboratorijskih izvidih so izstopale le 3x povišane vrednosti serumskih transaminaz, verjetno zaradi dolgotrajne parenteralne prehrane. V obdobju med posegi je pridobil 9,5 kg telesne teže. Po daljši predoperativni pripravi smo bolnika 295 dni po prvem posegu operirali. Narejena je bila obsežna adhezioliza, resekcija 15 cm tankega črevesja s fistulo in kožnim pokrovom, anastomoza črevesa 180 cm pod duodenojejunalnim prehodom, in hernioplastika s posteriorno separacijo komponent z mrežico med obema rekonstruiranima plastema fascije (Ultra pro 30 x30 cm, Ethicon, ZDA). Vakuumska drena smo namestili v predel mrežice in podkožje in kožo speli s sponkami. Za oblogo rane smo uporabili V.A.C

WHITEFOAM™ s kontinuiranim podtlakom 125 mm Hg in ga menjali na 5 dni. Zaradi mejno zvišanega intraabdominalnega tlaka je prišlo do prehodnega poslabšanja ledvičnega delovanja, z zmerno (2x) zvišanimi nivoji kreatinina in sečnine, ki so bili ponovno v mejah običajnega 5. POD. Pooperativni potek je bil brez zapletov, 10. POD smo odstranili kožni V.A.C in drene. Hranjenje smo postopno uvajali od 4. POD, ko je bolnik spontano odvajal. Bolnika smo 14. POD odpustili domov z zaceljeno rano (Slika 6). Užival je lahko dieto in prehranske dodatke in blato spontano, redno odvajal.



Slika 6. Bolnik pred odpustom domov
Figure 6. Patient before discharge

RAZPRAVA

Zdravljenje enteroatmosferskih fistul še vedno predstavlja izziv za vse skupine zdravstvenih delavcev. Zdravljenje z laparostomo je pogosto dolgotrajno, drago in eno najzahtevnejših v kirurgiji tako za zdravstveno osebje kot tudi za bolnika in svojce. Pojav EAF v laparostomi predstavlja najhujši zaplet zdravljenja z laparostomo, z visoko smrtnostjo (do 66 %) in številnimi zapleti (3). Najpogostejši vzrok za umrljivost je neobvladana okužba kot posledica iztekanja črevesne vsebine iz EAF v trebušno votlino.

Uporaba novih tehnik oskrbe rane npr. NPWT omogoča boljšo oskrbo laparostome in zapletov ob njej. Obvladovanje sepse, oskrba rane, prehrana bolnika, določitev položaja EAF in načrt dokončne oskrbe EAF in rekonstrukcije trebušne stene so glavni elementi uspešnega zdravljenja. Pri EAF je verjetnost spontane zapore izjemno majhna zaradi okužbe, katabolizma in odpovedi organskih sistemov (7). V takih primerih je nadzor nad iztokom črevesne vsebine in oskrba rana z običajnimi sredstvi neučinkovita in neuspešna, kar vodi v sepso in povečuje umrljivost. Resekcija EAF ali izpeljava stome nad fistulo je večinoma nemogoča in predstavlja le poskus iz obupa z minimalno verjetnostjo uspeha.

Uporaba različnih tehnik NPWT omogoča uspešno zdravljenje bolnikov z EAF, vendar je časovno in ekonomsko zahtevna. NPWT pri zdravljenju laparostome in njenih zapletov je v uporabi kratek čas, zato uveljavljeni algoritmi ne obstajajo. Uporaba NPWT je kljub priporočilom še vedno odvisna od znanja kirurga in situacije pri bolniku (16). Uporabo NPWT pri zdravljenju EAF lahko razdelimo na nekaj pristopov.

Primarna zapora je najbolj zaželen način. Šivi EAF in uporaba fibrinskih lepil je skoraj vedno neuspešna in pogosto dodatno poškoduje črevo (2). Kadar je ustje EAF majhno, brez izvihanja mukoze in odtok črevesne vsebine v distalno črevo nemožen ga prekrijemo s polivinil alkoholno peno (npr. V.A.C WHITEFOAM™) in uporabimo NPWT. V opisanih primerih je zdravljenje lahko uspešno (14). Možno je tudi kritje EAF z dobro prekrvljenim mišičnim režnjem m. rectus abdominis, ki ga z uporabo NPWT učvrstimo nad EAF (17).

Kadar primarna zapora ni mogoča je cilj zdravljenja omogočiti iztok črevesne vsebine iz EAF izven rane, izboljšati bolnikovo stanje, EAF spremeniti v enterokutano fistulo, ki jo oskrbimo kot stomo. Tehnika plavajoče stome, se od začetka uporabe tehnik NPWT opušča. Vsem tehnikam z uporabo NPWT je skupno: črevo ob stomi se zaščiti s plastičnimi neadherentnimi podlogami, EAF omejimo s tulci, ki jih oblikujemo s pomočjo pene in stomalne paste, iz otroških dud ali

so komercialno pred pripravljene, okoli tulcev pa namestimo peno, ki jo prelepimo in podvržemo podtlaku. Črevesno vsebino zajemo v običajno stomalno vrečko. Najpomembnejše je dobro tesnenje, saj mora biti podtlak stalen, da preprečimo puščanje črevesne vsebine v področje pene.

Vse tehnike so lahko uspešne kadar je ustje EAF vidno in lahko dostopno in razdalja do kože trebušne stene kratka. Sodobni komercialno dostopni silikonski tulci omogočajo nadzor tudi kadar je razdalja večja in EAF težje dostopna. Kadar je vsebina zelo tekoča, npr. žolč ali pankreatični sok je edina možnost neposredna namestitev pene na mesto iztekanja. Uporaba različnih katetrov v globokih fistulah vedno poveča ustje fistule in nadzor nad iztekanjem ni učinkovit (18). Neposredna uporaba NPWT in različnih pen izboljša značilnosti rane in lahko pripravi bolnika za dokončno resekcijo in oskrbo (19). Čeprav ima ta pristop številne pomanjkljivosti, je njegova uporaba pogosto uspešna (2, 3).

ZAKLJUČKI

EAF predstavljajo katastrofalen zaplet, z visoko obolevnostjo in umrljivostjo, zdravljenja z laparostomo. Zdravljenje je zahtevno, dolgotrajno in drago. Primarna zapora EAF je redko uspešna. NPWT v različnih oblikah in izvedbah predstavlja sodoben in pogosto uspešen način zdravljenja kritično bolnih. Cilj je preprečevanje in zdravljenje sepse, izboljšanje prehranskega statusa in načrtovanje dokončne oskrbe 3–6 mesecev po zaključenem začetnem zdravljenju.

Kljub številnim objavam primerov uspešnega zdravljenja, so dokazi pomanjkljivi in so za razvoj algoritmov, ki bodo uspešno zmanjšali obolevnost in umrljivost bolnikov z EAF, potrebne dodatne raziskave. Do takrat bo zdravljenje prilagojeno posameznemu bolniku in odvisno od znanja in iznajdljivosti kirurga ter od usposobljenosti multidisciplinarnе skupine strokovnjakov za zdravljenje abdominalne katastrofe.

Literatura

1. Schechter WP, Ivatury RR, Rotondo MF, Hirshberg A. Open abdomen after trauma and abdominal sepsis: a strategy for management. *J Am Coll Surg* 2006; 203: 390–6.
2. Draus JM, Huss S a, Harty NJ, Cheadle WG, Larson GM. Enterocutaneous fistula: are treatments improving? *Surgery* 2006; 140: 570–8.
3. Rao M, Burke D, Finan PJ, Sagar PM. The use of vacuum-assisted closure of abdominal wounds: a word of caution. *Colorectal Dis.* 2007; 9: 266–8.
4. Hwang RF, Schwartz RW. Enterocutaneous fistulas: current diagnosis and management. *Curr Surg* 2000; 57: 443–5.
5. Coccolini F, Montori G, Ceresoli M, Catena F, Moore EE, Ivatury R, et al. The role of open abdomen in non-trauma patient: WSES Consensus Paper. *World Journal of Emergency Surgery* 2017; 12: 39–56.
6. Connolly PT, Teubner A, Lees NO, Anderson ID, Scott NA, Carlson GL. Outcome of reconstructive surgery for intestinal fistula in the open abdomen. *Ann Surg* 2008; 247: 440–4.
7. Joyce MR, Dietz DW. Management of complex gastrointestinal fistula. *Curr Probl Surg* 2009; 46: 384–430.
8. Vargo D, Richardson JD, Campbell A, Chang M, Fabian T, Franz M, et al. Management of the open abdomen: from initial operation to definitive closure. *Am Surg* 2009; 75: S1–22.
9. Makhdoom ZA, Komar MJ, Still CD. Nutrition and enterocutaneous fistulas. *J Clin Gastroenterol* 2000; 31: 195–204.
10. Majercik S, Kinikini M, White T. Enteroatmospheric fistula: from soup to nuts. *Nutr Clin Pract* 2012; 27: 507–12.
11. Girard S, Sideman M, Spain DA. A novel approach to the problem of intestinal fistulization arising in patients managed with open peritoneal cavities. *Am J Surg* 2002; 184: 166–7.
12. Polk TM, Schwab CW. Metabolic and nutritional support of the enterocutaneous fistula patient: a three-phase approach. *World J Surg* 2012; 36: 524–33.
13. Davis KG, Johnson EK. Controversies in the care of the enterocutaneous fistula. *Surg Clin North Am* 2013; 93: 231–50.
14. D'Hondt M, Devriendt D, Van Rooy F, Vansteenkiste F, D'Hoore A, Penninckx F, Miserez M. Treatment of small-bowel fistulae in the open abdomen with topical negative-pressure therapy. *Am J Surg* 2011; 202: 20–4.
15. Trevelyan SL, Carlson GL. Is TNP in the open abdomen safe and effective? *J Wound Care* 2009; 18: 24–5.
16. Al-Khoury G, Kaufman D, Hirshberg A. Improved control of exposed fistula in the open abdomen. *J Am Coll Surg* 2008; 206: 397–8.
17. De Weerd L, Kjoeve J, Aghajani E, Elvenes O. The sandwich design - A new method to close a high-output enterocutaneous fistula and an associated abdominal wall defect. *Ann Plast Surg* 2007; 58: 580–3.
18. Schechter WP, Hirshberg A, Chang DS, Harris H, Napolitano LM, Wexner S, et al. Enteric Fistulas: Principles of Management. *J Am Coll Surg* 2009; 209: 484–91.
19. Dionigi G, Dionigi R, Rovera F, Padalino P, Minoja G, Cuffari C, et al. Treatment of high output entero-cutaneous fistulae associated with large abdominal wall defects: single center experience. *Int J Surg* 2008; 6: 51–6.

Zdravljenje ukleščениh popkovnih kil pri bolnikih s cirozo – Rezultati zdravljenja z NPWT pregled literature

Complicated umbilical hernia in patients with end stage liver disease – Surgical management with NPWT and review of literature

Miha Petrič*, David Badovinac, Mihajlo Đokić, Blaž Trotovšek

Klinični oddelek za abdominalno kirurgijo, SPS Kirurška klinika, UKC Ljubljana

Gastroenterolog 2018; 2: 37–41

Ključne besede: klinično pomembna portalna hipertenzija, elastografija jeter, elastografija vranice, endoskopija zgornjih prebavil

Key words: Clinically significant portal hypertension, elastography of the liver, elastography of the spleen, upper GI endoscopy

IZVLEČEK

Obravnava bolnika s cirozo in pridruženo popkovno kilo je še vedno nedorečena. Spremljanje in kirurško zdravljenje ob zapletu (ukleščenje, gangrena, nekroza kožnega pokrova) je povezano s slabim preživetjem in številnimi pooperativnimi zapleti. Agresiven multidisciplinaren pristop k zdravljenju popkovnih kil, pred razvojem zapletov, se je v zadnjih letih izkazal za varnega in učinkovitega. Uporaba sistema negativnega tlaka lahko pripomore k zmanjšanju pooperativnih zapletov pri zdravljenju bolnikov s popkovno kilo in cirozo. V prispevku opisujemo pilotno študijo kirurškega zdravljenja bolnikov s cirozo in popkovno kilo v kombinaciji z uporabo sistema za negativni tlak.

ABSTRACT

Treatment of a patient with end stage liver disease with umbilical hernia is still controversial. Watchful waiting and surgical intervention in case of complicated umbilical hernia presentation (incarceration, necrosis of skin, gangrene) is associated with high mortality and morbidity. Aggressive multidisciplinary approach to an umbilical hernia treatment in a patient with end stage liver disease is safe and associated with lower morbidity and mortality. Use of negative pressure therapy could have beneficial effect on lowering post-operative complications in management of umbilical hernia in patients with end stage liver disease. We present pilot study of surgical management of an umbilical hernia in patients with end stage liver disease in combination with negative pressure therapy.

*asist. Miha Petrič, dr. med

Klinični oddelek za abdominalno kirurgijo, SPS Kirurška klinika, UKC Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1525 Ljubljana

E-pošta: miha.petric@kclj.si

UVOD

Preživetje bolnikov z jetrno cirozo se zaradi boljše obravnave in vodenja bolezni z uporabo diuretikov in neselektivnih beta zaviralcev, vsako leto podaljšuje. Posledično se povečuje tudi število bolnikov, ki so kandidati za kirurško zdravljenje simptomatskih kil. Medtem, ko je v splošni populaciji prisotnost kil trebušne stene nizka, je pri bolnikih z jetrno cirozo incidenca precej višja (20 %)¹. Pri bolnikih, ki imajo ob jetrni cirozi prisoten na diuretike neodziven ascites, je incidenca kil trebušne stene skoraj 40 %¹. Bolniki z jetrno cirozo imajo povišano tveganje za razvoj zapletov po operaciji. Odločitev o načinu obravnave bolnika z jetrno cirozo in simptomatsko kilo trebušne stene je še vedno kontroverzna. V preteklosti so bolnike z jetrno cirozo in simptomatsko kilo trebušne stene v večini primerov spremljali. Kirurško zdravljenje je bilo indicirano v primeru vitalne indikacije² (ukleščenje, gangrena črevesja, gangrena ali perforacija kožnega pokrova, enterokutana fistula) ali ob presaditvi jeter², ³. Sodobni pristop pri bolnikih z jetrno cirozo in simptomatsko

kilo trebušne stene temelji na multidisciplinarni pripravi bolnika in elektivni operaciji³.

PRIKAZ PRIMEROV

V študijo smo vključili 4 bolnike z zapleti popkovnih kil (vkleščenje, nekroza kožnega pokrova). Podatki o bolnikih so navedeni v tabeli 1.

Vse štiri bolnike je pred operativnim posegom pregledal anesteziolog in podal ASA oceno (vsi bolniki so imeli oceno 3). Po predoperativni pripravi smo bolnike operirali v splošni anesteziji. Pri bolnikih 1, 3 in 4 smo napravili ekscizijo kožnega pokrova ter zašili trebušno steno po plasteh. Zaradi nekroze kožnega pokrova pri hernioplastiki nismo uporabili mrežice. Pri bolniku 2 smo tanko črevesne vijuge sprostili in potisnili v trebušno votlino ter napravili hernioplastiko z mrežico (PVP mrežica, položena intraperitonealno) ter rano zašili po plasteh. Pri vseh bolnikih smo zaradi prisotnosti ascitesa vstavili razbremenilni abdominalni dren.

Tabela 1. M – moški, Ž – ženski; CTP (Child-Turcotte-Pugh); MELD (Model for End Stage Liver Disease)

št	Spol	Starost v letih	etiologija	CTP	MELD	dg
1	Ž	59	Alkoholna jetrna ciroza	B	18	Vkleščena kila z nekrozo kožnega pokrova
2	M	58	Alkoholna jetrna ciroza	C	9	Vkleščena recidivna kila
3	M	57	Alkoholna jetrna ciroza	C	17	Vkleščena popokovna kila z nekrozo kožnega pokrova
4	M	71	Alkoholna jetrna ciroza	C	21	Nekroza kožnega pokrova z iztekanjem ascitesa

Tabela 2. povzetek poteka pri bolnikih po operaciji; ALO (akutna ledvična odpoved).

št	Zapleti med hospitalizacijo	Ležalna doba (dni)	Pozni zapleti
1	Brez zapletov	4	Na kontroli čez 2 meseca brez posebnosti, recidiv kile čez 6 mesecev.
2	Brez zapletov	8	Brez posebnosti
3	Brez zapletov	6	Dva tedna po operaciji ob kašljanju nastane hematoma, konzervativna terapija.
4	ALO	12	Brez posebnosti.



Slika 1. bolnik št. 4, slika pred operacijo in takoj po operaciji

Pri vseh bolnikih smo na kožo aplicirali sistem za terapijo z negativnim tlakom (VAC[®], Acelity) z uporabo bele pene ter nastavili kontinuiran podtlak 125 mmHg. Bolnica je imela kožni VAC nameščen 3 dni, drugi bolnik 6 dni (2 x 3 dni), tretji bolnik 5 dni ter četrti bolnik 10 dni (2 x 5 dni). Pri vseh bolnikih smo razbremenilni abdominalni dren odstranili 3 dan po operaciji.

Pri treh bolnikih je hospitalizacija po operativnem posegu minila brez zapletov. Pri enem bolniku se je po operaciji razvila akutna ledvična odpoved. Podatki o poteku hospitalizacije so prikazani v tabeli 2.

Ob odpustu so pri vseh štirih bolnikih rane celile brez znakov vnetja ali iztekanja ascitesa. Ob rednih kontrolah je pri bolnici prišlo do ponovitve kile 6 mesecev po operaciji. Pri enem bolniku je prišlo do nastanka podkožnega hematoma dva tedna po operaciji, ki smo ga zdravili konzervativno.

RAZPRAVA

Kile trebušne stene so v splošni populaciji relativno redke. Incidenca popkovne kile v splošni populaciji je okoli 2 %, medtem ko je pri bolnikih z jetrno cirozo prisotna pri okoli 20 % bolnikov^{1,4}. Ob prisotnosti na diuretike neodzivnega ascitesa je incidenca popkovnih kil višja in dosega 40 %¹. Študije niso pokazale

povezanosti med prisotnostjo ascitesa in povišano pojavnostjo dimeljskih kil¹.

Vzroki za nastanek kil pri bolnikih z jetrno cirozo so številni. Najpomembnejši so okvara jeter z nastankom ascitesa in posledično povišanim intra-abdominalnim tlakom, podhranjenost, povečano razgradnjo in zmanjšano izgradnjo proteinov skeletne mišičnine ter rekanalizacija umbilikalne vene. Slednji, rekanalizacija umbilikalne vene, naj bi bil glavni vzrok za močno povišano incidenco popkovnih kil pri bolnikih z jetrno cirozo, v primerjavi s splošno populacijo⁵.

V preteklosti se je zaradi visokega tveganja za zaplete po operativnem posegu in smrtnost, uveljavil princip spremljanja bolnikov z jetrno cirozo in kilo trebušne stene. Oceno tveganja za nastanek po-operativnih zapletov pri bolniku z jetrno cirozo lahko določimo z različnimi točkovniki. Vsi bolniki z jetrno cirozo imajo po ASA (American Society of Anesthesiology) točkovniku 3 točke ali več⁶. ASA točkovnik je relativno nenatančen pri napovedovanju po-operativnih zapletov zaradi številnih dejavnikov, ki poleg jetrne okvare, vplivajo na po-operativne zaplete⁶. Child-Turcotte-Pugh (CTP) točkovnik dobro korelira z incidenco po-operativnih zapletov pri bolnikih z jetrno cirozo, kadar ne gre za posege na jetrih in presaditev jeter⁶. Smrtnost je pri bolnikih s Child A jetrno okvaro 7.1 %, 23 % pri Child B in 84 % pri

Child C jetrni okvari⁶. Glavni pomanjkljivosti CTP točkovnika sta subjektivni oceni hepatične encefalopatije ter ocena prisotnosti ascitesa. Točkovnik MELD (Model for End Stage Liver Disease) se je na začetku uporabljal, kot napovedni dejavnik preživetja bolnikov po vstavitvi transjugularnega intrahepatalnega portosistemskega obkoda (TIPS). Kasneje pa se je izkazal in prešel v uporabo, kot objektivna ocena preživetja bolnikov na listi za presaditev jeter, s katero lahko določamo mesto in nujnost presaditve pri prejemniku na čakalni listi za presaditev jeter. MELD točkovnik se uporablja tudi pri ocenjevanju tveganja za nastanek zapletov po operativnem posegu z izjemo presaditve jeter⁷. Retrospektivna analiza 140 bolnikov je pokazala 1 % povečanje smrtnosti za vsako dodatno točko MELD-a med 5 in 20 točkami⁷. Točkovnik APACHE II točkovnik se lahko uporabi kot napovedni točkovnik preživetja pri bolnikih z jetrno cirozo v enoti intenzivne terapije⁸. V primerjavi s CTP točkovnikom se je izkazal za bolj specifičnega pri ločevanju bolnikov z jetrno cirozo, ki bodo umrli zaradi zapletov in tistih, ki bodo preživeli⁸.

V primerjavi z ostalimi bolniki s kilami, pri katerih se premer kilnega vratu povečuje počasi, se pri bolnikih z jetrno cirozo povečuje bistveno hitreje¹. Glavni razlogi so stalno povišan intra-abdominalni tlak zaradi prisotnosti ascitesa, podhranjenost ter izguba skeletne mišičnine. Posledično se pri bolnikih z jetrno cirozo hitreje razvijejo zapleti, kot so ukleščenje črevesnih vijug, nekroza kožnega pokrova, evisceracija, razvoj enterokutanih fistul ter sekundarnega peritonitisa. Hkrati večje kile ovirajo vsakodnevno aktivnost bolnika, zmanjšujejo bolnikovo samopodobo ter bolnika dodatno stigmatizirajo. V preteklosti se je uveljavil princip spremljanja in ukrepanja v primeru zapletov (ukleščenje črevesnih vijug, nekroza pokrova, gangrena črevesja, fistula). Smrtnost pri bolnikih s končno jetrno odpovedjo in zapleti ob konzervativnem zdravljenju je visoka (60–80 %), medtem ko je nujno kirurško zdravljenje povezano z 6 do 20 % smrtnostjo⁹. Zaradi visoke smrtnosti, je v zadnjem desetletju, ob boljšem zdravljenju in spremljanju bolnikov z jetrno cirozo, prevladuje mnenje, da je ob multidisciplinarni pripravi bolnikov z jetrno cirozo,

primernejša in varnejša načrtovana kirurška oskrba. K tem premikom v zdravljenju so doprinesle tudi spremembe v kirurških tehnikah in materialih za zdravljenje kil in nego rane. Eker¹⁰ s sodelavci je pokazal, da je ob multidisciplinarni pripravi bolnikov z jetrno cirozo, elektivna kirurška oskrba varna. V primerjavi s sledenjem ali nujnim posegom je povezana je z nižjo morbiditeto (6,6 %) in mortaliteto (7 %) ¹¹.

Pri kirurški oskrbi popkovnih in ventralnih kil v splošni populaciji v večini primerov uporabljamo t. i. nenapetostno hernioplastiko z uporabo sintetičnih mrežic. V preteklosti so se zaradi bojzani pred okužbo mrežice ali nastankom zarastlin intraabdominalnih organov v večini primerov izogibali uporabi mrežic¹⁰. Uporaba mrežice je pri bolnikih s cirozo povezana z manj ponovitvami kil v primerjavi z zaporo kilnega defekta s tkivi (14.2 % proti 2.7 %) ⁹. Pri uporabi mrežice je povečano tveganje za razvoj okužb, seromov, prirastlin črevesja, ileusa in nastanek fistul¹². Mrežica se lahko postavi intraperitonealno, preperitonealno, med mišice in spodnjo fascijo ali nad fascijo. Pri postavitvi mrežice nad fascijo je prisotnih več ponovitev in seromov. Optimalna postavitve mrežice je med mišice in fascijo ali preperitonealno. Vendar je pri bolnikih z jetrno cirozo preparacija tvegana zaradi prisotnosti porto sistemskih kolateral in posledično tveganja za krvavitev. Postavitve mrežice intraperitonealno je manj invazivna metoda, vendar ima povišano tveganje za nastanek zarastlin, ileusa ali fistul¹². Zadnje študije kažejo, da je uporaba mrežice pri elektivni oskrbi popkovnih ali ventralnih kil pri bolnikih z jetrno cirozo varna in učinkovita (morbiditeta 8,5 %, mortaliteta 0 %, recidiv 1,4 %) ^{12, 13}. V primeru kirurškega zdravljenja zapletov (nekroza kožnega pokrova, gangrena črevesja ob ukleščenju, enterokutana fistula, sekundarni peritonitis ob fistulaciji), je uporaba mrežic kontraindicirana^{12, 13}.

Eden od ključnih problemov pri bolnikih z jetrno cirozo in kilo sprednje trebušne stene je prisotnost ascitesa. Ob nekontroliranem ascitesu pride do zatekanja tekočine med plasti rane in mrežice kar vodi v večjo pojavnost okužb. Ascites lahko zmanjšamo s pomočjo diuretikov ter prehranskim režimom pred

načrtovano operacijo. V kolikor to ni mogoče, lahko napravimo predoperativno ali intraoperativno drenažo ascitesa^{12, 14}.

Recidiv po hernioplastiki je pri bolnikih z jetrno cirozo odvisen predvsem od prisotnosti ascitesa. McKay¹⁴ s sodelavci je dokazal, da je pri bolnikih z jetrno cirozo in ascitesom incidenca ponovitve bistveno višja, kot pri tistih, ki ascitesa nimajo (45 % proti 4 %). Kot preprečitev nastanka hematoma, seroma ter okužbe po-operativne rane lahko uporabimo tudi terapijo z negativnim tlakom. Blackham s sodelavci¹⁵ je v svoji študiji pokazal, da je uporaba NPT povezana z manj okužbami po-operativnih ran in seromov v primerjavi standardno prevezo, pri visoko rizičnih bolnikih. V primerjavi s standardno prevezo je bilo manj površinskih okužb kirurške rane (6.0 % vs 27.4 %, $P = .001$)¹⁵. V skupini naših bolnikov smo uporabili kožno peno v kombinaciji z negativnim tlakom ter drenažo ascitesa z namenom zmanjšanja iztekanja ascitesa skozi rano in s tem zmanjšanjem tveganja za nastanek po-operativnih seromov ali okužb. Pri vseh štirih bolnikih so rane ob odpustu celile brez znakov vnetja. Po odstranitvi razbremenilnega drena iz trebušne votline nismo zaznali iztekanja ascitesa na rano.

ZAKLJUČEK

Naše izkušnje z uporabo NPWT pri bolnikih z cirozo jeter kažejo na učinkovitost in varnost metode. Bolnik z jetrno cirozo in simptomatsko kilo trebušne stene je kandidat za elektivno oskrbo kile. Tak bolnik sodi v terciarni center oziroma transplantacijski center, kjer potrebuje multidisciplinarno obravnavo. Za umestitev metode je potrebna študija na večjem številu bolnikov.

Literatura

1. Belghiti J, Durand F. Abdominal wall hernias in the setting of cirrhosis. *Semin Liver Dis.* 1997;17:219–26
2. Leonetti JP, Aranha GV, Wilkinson WA, Stanley M, Greenlee HB. Umbilical herniorrhaphy in cirrhotic patients. *Arch Surg.* 1984;119:442–5.
3. Carbonell AM, Wolfe LG, DeMaria EJ. Poor outcomes in cirrhosis associated hernia repair: a nationwide cohort study of 32,033 patients. *Hernia* 2005; 9: 353-357
4. Chatzizacharias NA, Bradley JA, Harper S, Butler A, Jah A, Huguet E, Praseedom RK, Allison M, Gibbs P. Successful surgical management of ruptured umbilical hernias in cirrhotic patients. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 3109-3113
5. Shlomovitz E, Quan D, Etemad-Rezai R, McAlister VC. Association of recanalization of the left umbilical vein with umbilical hernia in patients with liver disease. *Liver Transpl.* 2005;11:1298–9.
6. Franzetta M, Raimondo D, Giammanco M, Di Trapani B, Passariello P, Sammartano A, Di Gesù G. Prognostic factors of cirrhotic patients in extra-hepatic surgery. *Minerva Chir* 2003; 58: 541-544
7. Northup PG, Wanamaker RC, Lee VD, Adams RB, Berg CL. Model for End-Stage Liver Disease (MELD) predicts nontransplant surgical mortality in patients with cirrhosis. *Ann Surg* 2005; 242: 244-251
8. Ho YP, Chen YC, Yang C, Lien JM, Chu YY, Fang JT, Chiu CT, Chen PC, Tsai MH. Outcome prediction for critically ill cirrhotic patients: a comparison of APACHE II and Child-Pugh scoring systems. *J Intensive Care Med* 2004; 19: 105-110
9. Coelho JC, Claus CM, Campos AC, Costa MA, Blum C. Umbilical hernia in patients with liver cirrhosis: A surgical challenge. *World J Gastrointest Surg.* 2016 Jul 27;8(7): 476-82
10. Eker HH, van Ramshorst GH, de Goede B, Tilanus HW, Metselaar HJ, de Man RA, Lange JF, Kazemier G. A prospective study on elective umbilical hernia repair in patients with liver cirrhosis and ascites. *Surgery* 2011; 150: 542-546
11. Park JK, Lee SH, Yoon WJ, Lee JK, Park SC, Park BJ, Jung YJ, Kim BG, Yoon JH, Kim CY, Ha J, Park KJ, Kim YJ. Evaluation of hernia repair operation in Child-Turcotte-Pugh class C cirrhosis and refractory ascites. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 377-382
12. Holihan JL, Nguyen DH, Nguyen MT, Mo J, Kao LS, Liang MK. Mesh Location in Open Ventral Hernia Repair: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *World J Surg* 2016; 40: 89-99
13. Hassan AM, Salama AF, Hamdy H, Elsebae MM, Abdelaziz AM, Elzayat WA. Outcome of sublay mesh repair in non-complicated umbilical hernia with liver cirrhosis and ascites. *Int J Surg.* 2014;12(2):181-5.
14. McKay A, Dixon E, Bathe O, Sutherland F. Umbilical hernia repair in the presence of cirrhosis and ascites: results of a survey and review of the literature. *Hernia* 2009; 13: 461-468
15. Blackham AU, Farrah JP, McCoy TP, Schmidt BS, Shen P. Prevention of surgical site infections in high-risk patients with laparotomy incisions using negative-pressure therapy. *Am J Surg.* 2013 Jun;205(6):647-54.

Laparoskopska resekcija hepatocelularnega karcinoma v Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana

Laparoscopic resection of hepatocellular carcinoma in University Medical Center Ljubljana

Mihajlo Đokić^{*1}, Monika Alič Globokar², Miha Petrič¹, Dragan Stanisavljević¹, Blaž Trotovšek¹

¹KO za abdominalno kirurgijo, oddelek za Hepatobiliarno kirurgijo, SPS Kirurška klinika, UKC Ljubljana

²Medicinska fakulteta v Ljubljani, Univerza v Ljubljani

Gastroenterolog 2018; 2: 42–46

Ključne besede: hepatocelični karcinom, jetrna bolezen, operativno zdravljenje, laparoskopska resekcija

Key words: hepatocellular carcinoma, liver disease, operative treatment, laparoscopic resection

IZVLEČEK

Hepatocelularni karcinom je najpogostejši primarni karcinom jeter. Na podlagi različnega stanja jetrnega parenhima in sistemske funkcije jeter so se razvile številne možnosti zdravljenja. Pri operativnih možnostih zdravljenja se poleg klasične operativne terapije v svetu in tudi pri nas čedalje bolj uveljavlja laparoskopska resekcija (LR) hepatocelularnih karcinomov (HCC). V UKC Ljubljana je bilo v letih 2012–2017 opravljenih 21 laparoskopskih resekcij hepatocelularnega karcinoma, pri katerih se je izkazalo, da gre pri primernih bolnikih v rokah izkušenega kirurga za varno in učinkovito metodo z majhnim številom pooperativnih zapletov, kratko hospitalizacijo in dobro prognozo.

ABSTRACT

Hepatocellular carcinoma is the most common primary carcinoma of the liver. Because of different conditions of liver function many different diagnostic and therapeutic approaches were established. Laparoscopic resection of hepatocellular carcinoma is more and more recognised. In between years 2012 and 2017 there were 21 laparoscopic resections of hepatocellular carcinoma in UKC Ljubljana. According to our analysis laparoscopic resection - when performed by an experienced surgeon on a suitable patient safe and effective - is safe procedure with a low incidence of postoperative complications, a short time of hospitalisation and a good prognosis.

*asist. dr. Mihajlo Đokić, dr. med.

Klinični oddelek za abdominalno kirurgijo, SPS Kirurška klinika, UKC Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

E-pošta: mihajlo.djokic@kclj.si

UVOD

HCC je peti najpogostejši rak (5,6 % vseh karcinomov) in je tretji najpogostejši vzrok z rakom povezane umrljivosti, letno zaradi njega umre 800.000–1.000.000 bolnikov (1, 2). Novoodkritih rakov jeter je bilo leta 2014 v Sloveniji 213 (10,3/100.000 prebivalcev), od tega 144 moških in 69 žensk (3, 4).

ETIOLOGIJA

HCC v več kot 80 % nastane v cirotično spremenjenih jetrih. Najpomembnejši dejavniki tveganja za nastanek ciroze so kronični hepatitis (B ali C), prekomerno uživanje alkohola, hemokromatoza, NASH (iz angl. non-alcoholic fatty liver disease), izpostavljenost aflatoksinu in venska obstrukcija (5). Pogosteje se pojavlja pri moških, razmerje med pojavnostjo pri moških in ženskah je 3:1. Vrh incidence v Aziji in Afriki je v 3. in 4. desetletju, v zahodnem svetu pa v 5. in 6. desetletju. V Sloveniji je najpogostejši vzrok prekomerno uživanje alkohola, medtem ko je v Aziji najpogostejši vzrok okužba z virusom hepatitisa (5, 6).

KLINIČNA SLIKA IN DIAGNOSTIKA

HCC je mnogokrat asimptomatski in se odkrije naključno ob ultrazvočnih pregledih. Simptomi so pogosto nespecifični: bolečina ali nelagodje pod desnimi rebri, zmanjšanje apetita, hujšanje, slabost, ascites, pojav zlatenice. Pri telesnem pregledu najdemo povečana, palpatorno občutljiva jetra. Lahko se kaže z laboratorijskimi paraneoplastičnimi entitetami: hiperholesterolemija, hiperkalciemija, hipoglikemija. Tumorski marker, značilen za HCC, je α FT (alfa fetoprotein). Pri znani laboratorijski ali histološko potrjeni cirozi jeter je za potrditev diagnoze HCC dovolj opraviti CT in MR preiskavo trebuha. Pri teh preiskavah iščemo specifičen vzorec v jetrih, za katerega je značilna hipervaskularnost z arterijsko ojačitvijo in hitrim izplavljanjem kontrasta med vensko fazo. Kadar ni prepričljivih radioloških znakov za HCC oziroma jetra niso cirotično spremenjena je potrebna za potrditev diagnoze histološka opredelitev (5, 6).

KLASIFIKACIJSKI SISTEMI

Običajno se za določitev stadija tumorja uporablja sistem TNM (tumor, bezgavke, metastaze), na čemer temelji zdravljenje. Ker pa je za odločitev glede načina zdravljenja HCC manj pomembna starost bolnika ali histološki stadij tumorja, sta pa pomembnejša ocena funkcije jeter in splošno zdravstveno stanje bolnika, so se po svetu uveljavile različne za HCC specializirane klasifikacije - npr. CLIP, CUPI, Okuda (7).

Tako v zahodnem svetu kot tudi v Sloveniji se za stajiranje in posledično odločanje o zdravljenju HCC najpogosteje uporablja BCLC klasifikacija (iz angl. Barcelona Clinic Liver Cancer staging) ob upoštevanju Child-Pugh lestvice.

Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) klasifikacija

BCLC klasifikacija temelji na številu in velikosti raka-vih sprememb v jetrih, oceni bolnikovega splošnega zdravstvenega stanja ter funkcije jeter, pri čemer se uporablja Child-Pugh klasifikacija (8).

Pri bolnikih v začetnih stadijih bolezni (BCLC 0 in BCLC A) se odločamo za terapevtske možnosti, ki omogočajo popolno odstranitev tumorja, kot so kirurška resekcija, presaditev jeter ali lokalni ablativni posegi (radiofrekvenčna ablacija - RFA, transarterijska embolizacija - TACE, transarterijska radioembolizacija - TARE, perkutana ablacija, krioablacija) (9). Lokalne ablativne tehnike (TACE, RFA) lahko uporabimo tudi pri obravnavi večjih tumorskih formacij ali pri multinodularnem karcinomu, saj omogočajo paliativno obravnavo, uporabne pa so tudi kot premostitvena ("bridging") terapija pred transplantacijo jeter. Zaradi omejenega obsega delovanja so primerne le za zdravljenje manjših posameznih tumorskih lezij (premer < 5 cm) brez satelitnih lezij (10). Najučinkovitejša metoda za zdravljenje HCC je presaditev jeter. 5-letno preživetje je 70–90 %. Pri bolnikih s stadijem BCLC C je indicirana sistemska terapija. V stadiju BCLC D (end stage) je indicirano simptomatsko zdravljenje (7). Celokupno 5-letno preživetje

bolnikov s HCC je > 50 % v večini stadijev, pri zgodnje odkriti boleznih celo > 70 % (1).

LAPAROSKOPSKO ZDRAVLJENJE

Prvo laparoskopsko hepatektomijo je izvedel Gagner leta 1992, od takrat naprej pa se je zanimanje za to vrsto posegov povečevalo. V začetnih fazah je bilo uporabljeno predvsem za biopsije sprememb v jetrih in zdravljenje benignih formacij, uporaba pa se je sčasoma razširila tudi na zdravljenje malignih jetrnih formacij, HCC in jetrnih metastaz, med katerimi so sicer najpogostejše metastaze kolorektalnega karcinoma (1). V zadnjem času se je laparoskopna resekcija uveljavila kot standardni poseg za operativno zdravljenje HCC pri bolnikih z eno subkapsularno tumorsko formacijo, manjšo od 5 cm, locirano v levem jetrnem režnju ali sprednjih jetrnih segmentih desnega režnja (11). Laparoskopna leva lateralna segmentektomija je tako zlati standard zdravljenja HCC. Pri posegu ima anatomski segmentektomija zaradi velike verjetnosti žilne invazije tumorja prednost pred tumorrektomijo (2, 12).

Zaradi razvoja novih in izboljšanih operativnih inštrumentov kot so: uporaba ultrazvočnih skalpelov in disektorjev, žilnih staplerjev in intraoperativnega ultrazvoka, se je povečala varnost in kakovost laparoskopskih posegov. K temu je pripomoglo tudi izboljšanje kirurških tehnik in večja izkušnost kirurgov (11).

Za laparoskopno resekcijo HCC se odločamo pri bolnikih s HCC v stadijih 0 in A. Zaradi strogih izključitvenih kriterijev se za LR odločimo le pri pribl. 27 % bolnikov s HCC (12). Predvsem je pomembna lokacija tumorja: LR je indicirana pri tumorjih, ki so locirani v anterolateralnih segmentih (2, 4b, 5 in 6). Lokalizacija tumorja v posterosuperiornih segmentih (7 in 8) je manj ugodna za katerokoli jetrno resekcijo, tako laparoskopno kot tudi klasično.

Prednosti laparoskopske resekcije v primerjavi s klasično hepatektomijo so: krajši čas operativnega posega, krajši čas hospitalizacije, manjša izguba krvi,

manjša potreba po transfuziji in analgeziji, hitrejši čas prehoda na peroralno hranjenje in terapijo, nižja smrtnost in umrljivost, ob morebitni ponovni operaciji pa prisotnih manj pooperativnih zarastlin trebušne votline. Metaanaliza, ki je bila izvedena na 244 bolnikih s klasično hepatektomijo ter 165 bolnikih z laparoskopskim posegom zaradi HCC, ni pokazala pomembnih razlik v ponovitvi bolezni in končnem preživetju bolnikov (1, 13). Pri bolnikih z jetrno cirozo je bila zaznana nižja incidenca pojava postoperativne jetne odpovedi in nastanka ascitesa (2, 14).

Zmanjšana izguba krvi in manjša potreba po transfuziji krvi sta bili prepoznani kot posledici hemostatskega učinka pnevmoperitoneja ter povečevalnega učinka laparoskopske kamere, ki omogočata boljše hemostazo (12).

Pri ponovnih (redo) laparoskopskih operacijah se je izkazalo, da je, ne glede na prvotni operativni pristop, prišlo do zmanjšane izgube krvi, manjše potrebe po transfuziji, nižje smrtnosti in nižje incidence ascitesa kot v primerjavi z odprto redo operacijo.

Kontraindikacije, pri katerih se za operacijo ne odločamo: velika tumorska masa, neugodna lokacija (v posterosuperiornih segmentih), obsežna vaskularna invazija, ruptura ali vnetna transformacija tumorja, dekompenzirana jetrna ciroza, neurejena portalna hipertenzija, varice požiralnika (> stopnja 1) in trombocitopenija (< 80 000/L) (1, 2).

Zapleti oz. težave, ki se lahko pojavijo pri LR:

- Tehnična zahtevnost resekcije jetrnega parenhima
- Vzpostavljanje ustrezne hemostaze
- Nevarnost zračne embolije

Slabosti LR se kažejo predvsem v njeni omejenosti na velike zdravstvene centre, saj je za varno in uspešno izvedbo posega potrebno dobro poznavanje jetrne in laparoskopske kirurgije. Šele z ustreznim dodatnim izobraževanjem abdominalnih kirurgov se namreč lahko zagotovi kvalitetna izvedba kirurškega posega (12).

Laparoskopske resekcije HCC v Sloveniji:

V KOZAK UKC Ljubljana je bilo med 01. 01. 2012 in 31. 12. 2017 opravljenih 21 laparoskopskih resekcij HCC, operiranih je bilo 15 bolnikov in 6 bolnic. Starostni razpon je bil med 41 in 85 let; povprečna starost bolnikov je bila 59 let, povprečna starost bolnic pa 72,8 let. Vsi bolniki so imeli tumor v stadiju T1 ali T2.

Pri 5 bolnikih (23,8 % operacij) je prišlo do konverzije laparoskopske operacije v klasično. Razlogi za to so bili difuzna krvavitev in nezmožnost zagotovitve ustrezne hemostaze, slaba preglednost, obširne adhezije ter prisotnost satelitnega zasevka karcinoma, ki ni bil viden na predhodni diagnostični preiskavi. Bolniki po konverziji v klasično operacijo so bili v povprečju hospitalizirani 13 dni, s časovnim razponom med 7 in 18 dnevi. Pri bolnikih, pri katerih je bila napravljena laparoskopska operacija, je bil čas hospitalizacije krajši, v povprečju so bili hospitalizirani 7,3 dni, s časovnim razponom med 4 in 21 dnevi. Večina izmed teh bolnikov (12; 75 %) je bilo hospitaliziranih med 4 in 6 dnevi.

Pri operiranih bolnikih je bila v 9 primerih (56 %) opravljena segmentektomija enega jetrnega segmenta, pri 5 (31 %) bolnikih sta bila odstranjena dva jetrna segmenta, pri 1 bolniku pa je bila narejena segmentektomija ter bisubsegmentektomija. Pri enem bolniku je bila napravljena ekscizija tumorja v segmentu. Le pri 1 bolniku je prišlo do pooperativnih zapletov, potreboval je dializo.

Vsi obravnavani bolniki (100 %) so bili v času pisanja tega prispevka še živi. Večina se jih vodi v gastroonkološki ambulanti pri lečečem gastroonkologu. Pri 3 pacientih (18,75 %) je prišlo do progressa bolezni, pri enem (6 %) pacientu pa do recidiva. Pri ostalih bolnikih na zadnji zabeleženi kontroli ni bilo znakov za recidiv ali progres. Pri bolnikih s progresom je do progressa prišlo po 1 do 4 letih. Zdravljeni so bili simptomatsko, z metodo TACE ali s sorafenibom. Pri enem izmed teh bolnikov s progresom je bila potrebna ponovna operacija; napravljena je bila ekscizija bezgavk v hepatoduodenalnem liga-

mentu. Pri bolniku z recidivom je bila eno leto po LR narejena transplantacija jeter.

Bolniki so bili po operaciji obravnavani v ambulantah abdominalne kirurgije oziroma v gastroonkološki ambulanti še več let po operativnem posegu. Čas pooperativnega spremljanja je pri bolnikih brez recidiva ali progressa variiral med 1 in 5 leti, mediani čas spremljanja je bil 2 leti.

ZAKLJUČEK

Laparoskopske resekcije HCC se v svetu vse bolj uveljavljajo kot zlati standard zdravljenja zgodnjih stadijev te bolezni. Analiza obravnavanih bolnikov na KOZAK UKC Ljubljana je pokazala, da je RL varna metoda z visokim preživetjem v rokah izkušenega kirurga pri primernem pacientu. Dobri rezultati RL so se pokazali tudi v smislu krajše hospitalizacije bolnikov v primerjavi s klasičnim načinom, uspešnega zdravljenja z malo postoperativnimi zapleti, brez velikega števila ponovnih operacij in progresov bolezni. Bolnikom je bilo zagotovljeno tudi večletno sledenje v ambulantah abdominalne kirurgije in v gastroonkološki ambulanti.

Literatura

1. Ma KW, Cheung TT. Surgical resection of localised hepatocellular carcinoma: patient selection and special consideration. *Jour of Hep Car* 2017; 4 1-9.
2. Guro H, Cho J Y, Han H, Yoon YS, Choi YR, Periyasamy M. Current status of laparoscopic resection for hepatocellular carcinoma. *Clin Mol Hepatol* 2016; 22:212-8.
3. Internetni vir: Register raka Republike Slovenije, dostopno 13.04.2018 https://www.onko-i.si/za_javnost_in_bolnike/vrste_raka/tumorji_jeter_in_zolcnega_sistema/
4. Internetni vir: statistični podatki dostopni 25.04.2018 na <http://www.slora.si/>
5. Gadžijev EM, Sojar V. Rak jeter. *Zdrav Vestn* 2003; 72: Supl. I: 49-52.
6. Herold G. Hepatozellulares Karzinom. V: Herold G. *Innere Medizin. Koln.* 2016: 566-7.
7. Pons F, Varela M, Llovet JM: Staging systems in hepatocellular carcinoma. *HPB (Oxford)*, 2005, 7(1): 35–41.
8. BCLC staging system and the Child-Pugh system. Dostopno 14.04.2018 na <http://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/liver-cancer/stages/bcl-staging-system-child-pugh-system>
9. Sacco R, Conte C, Tumino E, Parisi G, Marceglia, Metrangolo S et al. Transarterial radioembolization for hepatocellular cancer: a review. *J Hepatocell Carcinoma.* 2016; 3 25-29.
10. Kunzli BM, Abitabile P, Maurer CA. Radiofrequency ablation of liver tumors: Actual limitations and potential solutions in the future. *World J Hepatol.* 2011; 3(1): 8-14.
11. Memeo R, de` Angelis N, de Blasi V, Cherkaoui Z, Brunetti O, Longo V et al. Innovative surgical approaches for hepatocellular carcinoma. *World J Hepatol, May 8 2016; 8(13):* 591-596.
12. Gaillard M, Tranchart H, Dagher I. Laparoscopic liver resection for hepatocellular carcinoma: Current role and limitations. *World J Gastroenterol* 2014; 20:(17) 4892-9.
13. Li D, Kang J, Golas BJ, Yeung VW, Madoff DC. Minimally invasive local therapies for liver cancer. *Cancer Biol Med* 2014; 11:217-236.
14. Kawaguchi Y, Honda G, Endo I, Cherqui D, Kokudo N. Current technical issues for surgery of primary liver cancer. *Liver Cancer* 2017; 6:51-8.

Ishemične razjede na anastomozi po sprednji resekciji zaradi raka danke – prikaz primera

Ischemic ulcers on anastomosis after anterior resection for rectal cancer – a case report

Bojan Krebs*¹, Arpad Ivanec¹, Davorin Dajčman²

¹Oddelek za abdominalno in splošno kirurgijo, UKC Maribor

²Oddelek za gastroenterologijo, UKC Maribor

Gastroenterolog 2018; 2: 47–50

Ključne besede: rak danke, kirurgija, zapleti, dehiscenca anastomoze

Key words: Rectal Cancer, Surgery, Complications, Anastomotic Leakage

IZVLEČEK

Rak danke je ena najpogostejših oblik raka. V Evropski uniji predstavlja približno eno tretjino vsega kolorektalnega raka. V našem primeru predstavljamo 72 letnega bolnika, ki je bil operiran zaradi raka danke in napravljena je bila laparoskopjska resekcija rektosigme z anastomozo. Drugi dan po operaciji smo v laboratorijskih izvidih opazili nekoliko višjo vrednost C-reaktivnega proteina. Tretji dan je ta vrednost porasla na 250 mg/L. Za izključitev puščanja na anastomozi smo napravili računalniško tomografijo trebuha, ki je bila brez posebnosti. Četrty dan smo se odločili za koloskopijo, kjer je bilo v okolici anastomoze vidnih več globokih razjed. Pri bolniku smo uvedli antibiotično terapijo. V naslednjih dneh je vrednost C-reaktivnega proteina pričela padati in bolnik večjih težav ni imel. Pred odpustom smo pri bolniku ponovili koloskopijo, ki je pokazala celjenje razjed. En mesec po odpustu je bolnik bil pregledan v naši ambulanti. Appetit je imel dober, prebavo je

ABSTRACT

In the European Union, rectal cancer accounts for approximately one third of all colorectal cancers. In our case, we report a case of 72 years old patient who was operated on because of rectal cancer and a laparoscopic rectosigmoid resection with stapled anastomosis was made. On the second day after surgery, a slightly higher C-reactive protein was observed. On third day, this value increased to 250 mg/L. In order to exclude the anastomotic leakage, we performed a computer tomography of the abdomen, which showed no evidence of leakage. On the fourth day, we decided to perform a colonoscopy, where several deep ulcerations were seen surrounding the anastomosis. The patient received antibiotic therapy. In following days, the value of C-reactive protein began to decrease. Before the dismissal, we repeated the colonoscopy, which showed good healing of the ulcers. One month after dismissal, patient was examined in our outpatient clinic. He had no problems. Poor circulation of the colonic ends may

*doc. dr. Bojan Krebs, dr. med.

Oddelek za abdominalno in splošno kirurgijo, Kirurška klinika, UKC Maribor, Ljubljanska 5, 2000 Maribor

E-pošta: bojan.krebs@guest.arnes.si

imel urejeno. Slabša prekrvavitev koncev črevesa je lahko predstopnja puščanja na anastomozi z vsemi posledicami, ki jih tak zaplet prinese. S skrbnim opazovanjem bolnika in pooperativno vizualizacijo področja anastomoze z endoskopijo je možno nevarnost pravočasno prepoznati in pravilno ukrepati ter puščanje dokončno potrditi ali izključiti.

UVOD

Rak danke je ena najbolj razširjenih oblik raka. V Evropski uniji je pogostnost raka danke približno ena tretjina vsega kolorektalnega raka in znaša okoli 15–25 na 100 000 prebivalcev na leto (1). Po podatkih Slovenskega registra za rak je bil leta 2011 rak debelega črevesa in danke po pogostnosti na tretjem mestu tako pri moških (za rakoma prostate in kože razen melanoma), kot tudi pri ženskah (za rakoma dojke in kože razen melanoma). Rak danke in rektosigmoidnega prehoda je razvrščen posebej in njegova pogostnost in preživetje po zdravljenju se prikazuje ločeno. Tako lahko ugotovimo, da je preživetje raka danke slabše kot preživetje raka debelega črevesa vendar se tudi to sčasoma podaljšuje. V obdobju 2002–2006 je bilo relativno petletno preživetje bolnikov z rakom danke 53,3 odstotno, med leti 2007–2011 pa 59,8 odstotno (2).

Temelj sodobnega zdravljenja raka danke predstavlja multidisciplinarni pristop pri katerem sodelujejo specialisti različnih strok, predvsem internisti, radiologi, onkologi in kirurgi (3). Navkljub vedno naprednejšemu onkološkemu zdravljenju je osnova pri zdravljenju raka dane še vedno kirurška – odstranitev prizadetega dela črevesa, skupaj s pripadajočimi žilami in bezgavkami.

Zlati standard je operacija imenovana totalna mezorektalna ekscizija, ki jo je prvi opisal Heald leta 1979 (4). Pri tem načinu skupaj z danko odstranimo tudi vse pripadajoče maščevje in bezgavke ki se nahajajo ob njej in na ta način odstranimo celoten mezorektum. Ovojnica ki mezorektum ovija, mezorektalna fascija, mora ostati nepoškodovana.

be a cause for anastomotic leakage with all the consequences that such a complication may bring. By careful observation of the patient and the postoperative endoscopic visualization of the anastomosis, it's possible to identify the problem act accordingly.

V večini primerov je operacija kontinuitetna in bolniku po resekciji napravimo anastomozo, kadar pa to ni možno, je potrebno napraviti abdominoperinealno ekscizijo z izpeljavo stalne stome. V primeru, da je anastomoza zelo nizko in je bolnik pred operacijo prejemal predoperativno terapijo, večina avtorjev po resekciji z anastomozo priporoča napraviti še protektivno stomo. Le to lahko zapremo po operaciji, najpogosteje po končanem dopolnilnem zdravljenju (5). Nekateri avtorji odsvetujejo serijsko izpeljavo protektivne stome, saj naj ta ne bi vplivala na samo dehiscenco anastomoze, zahteva pa tudi ponovno operacijo zapiranja stome, ki ima prav tako svojo obolevnost in umrljivost (6, 7).

Dehiscenca anastomoze je pravzaprav eden hujših zapletov po operaciji raka danke. Po podatkih iz literature je odstotek dehiscenc anastomoze med 2 in 19 %. Pojavnost dehiscence je odvisna od višine anastomoze, vrste operacije in izkušenosti kirurga. Pooperativna umrljivost zaradi dehiscence anastomoze je med 25 in 50 %. Bolniki imajo po končanem zdravljenju pogosto več funkcijskih motenj, dolgoročna napoved je slabša, večji pa je tudi odstotek lokalnih ponovitev bolezni – recidivov (8, 9, 10, 11).

Če pride do dehiscence anastomoze ob izpeljani protektivni stomi, je začetno zdravljenje konzervativno ter interventno, če je potrebno drenirati kolekcijo ob anastomozi. Le v skrajnem primeru je terapija operativna. Če pa bolnik protektivne stome nima, je v večini primerov potrebna ponovna operacija, kjer se priporoča izpeljava stome in drenaža področja ob anastomozi (12, 13).

Prikaz primera

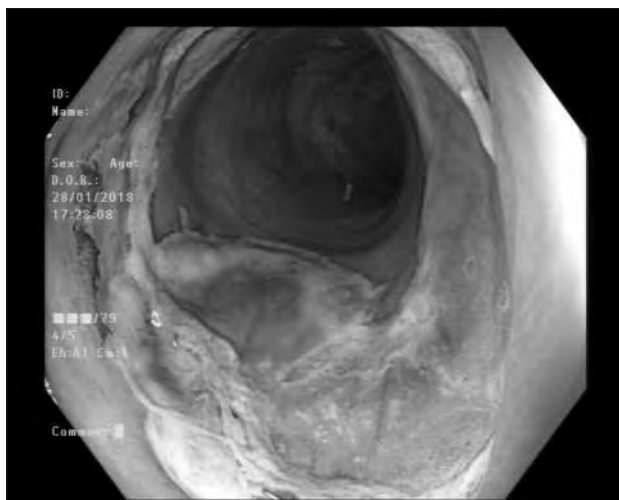
72 letni bolnik je bil predstavljen na gastroenterološkem onkološkem konziliju s koloskopsko in histološko dokazanim stenozantnim rakom danke na 15 centimetrih. Opravil je tudi računalniško tomografijo prsnih in trebušnih organov ter preiskavo tumorskih označevalcev. Vse preiskave so izključevale razširjeno bolezen. Bolnik je bil razporejen za operacijo in sicer laparoskopsko resekcijo rektosigme.

Pred operacijo je prejel en domerek cefuroksima in metronidazola. Operacija je potekala brez težav. Po resekciji in izvleku črevesa skozi mini laparatomijo ter odstranitvi tumorja, smo v proksimalni konec vložili glavico spenjalnika, ki smo jo pritrdili s tobačnim šivom. Barva črevesa je bila primerna, iz roba je črevo krvavelo. Črevo smo ponovno pogreznili v trebušno votlino. Med pripravo na anastomozo se nam je zadelo, da bi bila lahko bilo zadnjih nekaj centimetrov črevesa nekoliko bolj lividne barve, vendar se je stanje po formiranju anastomoze, ki je bila sicer popolnoma brez napetosti, popravilo.

Po operaciji je bolnik dva dni ležal v sobi za intenzivno nego, kjer smo redno spremljali vitalne funkcije in laboratorijske izvide. Drugi dan po operaciji je C-reaktivni protein narasel na 172. Bolnik je bil premeščen na oddelek. Tretji pooperativni dan je bolnik dobil temperaturo 38 °C. Počutil se je dobro, tožil je zaradi bolečin v spodnjem delu trebuha nad mehurjem. V laboratorijskih izvidih je CRP narasel na 250 mg/L. Zaradi suma na dehiscenco anastomoze smo napravili CT abdomna, ki ni pokazal posebnosti. Opravili smo tudi preiskave urina in rentgensko slikanje pljuč, izvidi so bili v mejah normalnega.

Četrty pooperativni dan je bil CRP še vedno visok. Subjektivno je bil bolnik brez večjih težav imel je le blage bolečine nad sramnico. Posumili smo na ishemijo proksimalnega dela debelega črevesa pred anastomozo, glede na prehodno modrikasto barvo proksimalnega dela črevesa med operacijo, zato smo opravili delno koloskopijo. Le ta je pokazala globoke razjede na sami anastomozi, tako v proksimalnem

delu nad linijo sponk, kot distalno, kjer so bile razjede izrazitejše (Slika 1).

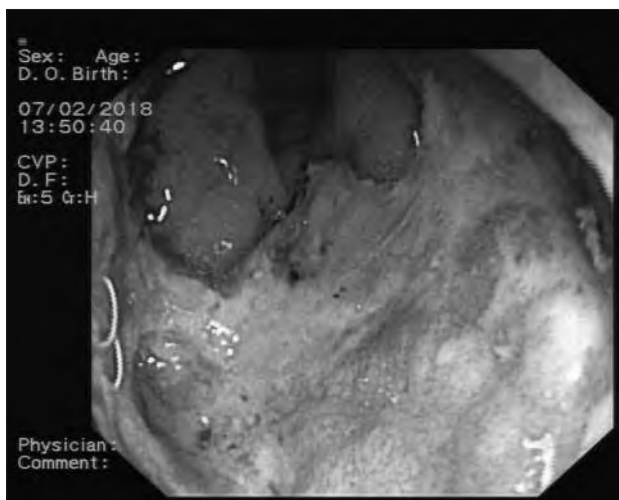


Slika 1. Endoskopski pogled na predel anastomoze 4 dan po operaciji

Figure 1. Anastomosis on the fourth postoperative day

Po posvetu z infektologom smo uvedli antibiotik Piperacillin/tazobactam.

V naslednjih dneh smo bolnika postopoma obremenili s hrano. Še vedno je imel občasne bolečine v trebuhu vendar se je stanje izboljševalo. Enajsti pooperativni dan smo ponovili laboratorijske izvide, kjer je CRP padel na 50 mg/L. Trinajsti pooperativni dan smo opravili še kontrolno koloskopijo, kjer je bilo vidno izboljšanje stanja (Slika 2).



Slika 2. Endoskopski pogled na predel anastomoze 13 dan po operaciji

Figure 2. Anastomosis on the 13th postoperative day

Gastroenterolog je zapisal, da gre za celjenje ulceriranega področja na anastomozi z obrobim granulacijskim tkivom.

Bolnik težav ni imel in je bil odpuščen domov.

En mesec po odpustu je bolnik prišel na kontrolo v ambulantno. Navajal je še bolečine v desnem zgornjem delu trebuha, kjer pa je imel težave že pred posegom. Apetiti je imel dober, blato je odvajal brez težav. Opravili smo še laboratorijske preiskave vključno s tumorskimi označevalci ter ultrazvok trebuha. Vse je bilo v mejah normale.

RAZPRAVA

Dehiscenca anastomoze po kolorektalni operaciji je hud zaplet. Eden možnih vzrokov puščanja na anastomozi je tudi slabša prekrvavitev delov črevesa, ki jih med operacijo spojimo. Najpogostejši način za ocenitev zadostne prekrvavljenosti roba črevesa je ocena kirurga, temelječa na opazovanju barve črevesa, krvavitve iz roba, pulzacij in temperature (14). Tudi če do dehiscence anastomoze pride, je zgodnja postavitve diagnoze težavna. Najpogosteje se odločamo na podlagi klinične slike, laboratorijskih izvidov in slikovnih preiskav (15).

Pri našem bolniku smo posumili, da bi lahko šlo za dehiscenco anastomoze na podlagi visokih vrednosti CRP tretji in četrti dan po operaciji ob odsotnosti drugih žarišč vnetja. Slikovne preiskave in klinična slika sicer niso bili značilni za puščanje na anastomozi. Koloskopija je dehiscenco dokončno izključila, pokazala pa je globoke ulkuse na anastomozi, tako v oralnem, še bolj pa v aboralnem kraku anastomoze. V literaturi nismo našli opisa podobnih sprememb, res pa je, da je zgodnja koloskopija po takšni operaciji bolj izjema kot pravilo saj bi lahko preiskava sama povzročila morebitno puščanje anastomoze. Menimo, da je zaradi slabše prekrvavitve na anastomozi prišlo do ishemije sluznice in posledičnih ulkusov, ki so sprožili vnetni odgovor, sama linije anastomoze pa ni bila ogrožena in do puščanja ni prišlo. Po antibiotični in konzervativni terapiji se je stanje pozdravilo.

ZAKLJUČEK

Slabša prekrvavitev koncev črevesa je lahko predstopnja puščanja na anastomozi z vsemi posledicami, ki jih tak zaplet prinese. S skrbnim opazovanjem bolnika in pooperativno vizualizacijo področja anastomoze z endoskopijo je možno nevarnost pravočasno prepoznati in ukrepati ter puščanje dokončno potrditi ali izključiti.

Literatura

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, et al., GLOBOCAN 2012 v1.1, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer 2014.
2. Rak v Sloveniji 2012. Onkološki Institut Ljubljana, Epidemiol Regist Raka, Regist Raka Republike Slov 2015.
3. Berho MI, Narang R2, Van Koughnett JA2, Wexner SD2. Modern multidisciplinary perioperative management of rectal cancer. *JAMA Surg.* 2015; 150: 260-6.
4. Heald RJ. A new approach to rectal cancer. *Br J Hosp Med.* 1979; 3: 277-81.
5. Wu SW, Ma CC, Yang Y. Role of protective stoma in low anterior resection for rectal cancer: a meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2014; 20: 18031-7.
6. Chow A, Tilney HS, Paraskeva P, Jeyarajah S, Zacharakis E, Purkayastha S. The morbidity surrounding reversal of defunctioning ileostomies: a systematic review of 48 studies including 6,107 cases. *Int J Colorectal Dis.* 2009; 24: 711-23.
7. Kaidar-Person O, Person B, Wexner SD. Complications of construction and closure of temporary loop ileostomy. *J Am Coll Surg.* 2005; 201: 759-73.
8. Omejc M, Petrič M. Dehiscenca anastomoze pri laparoskopsko asistirani odstranitvi sigme in rektuma. *Endoskopska revija* 2010; 32: 15-19.
9. Dehni N, Schlegel RD, Cunningham C, Guiguet M, Turet E, Parc R. Influence of a defunctioning stoma on leakage rates after low colorectal anastomosis and colon J pouch-anal anastomosis. *Br J Surg* 1998; 85: 1114-7.
10. Karanjia ND, Corder AP, Bearn P, Heald RJ. Leakage from stapled low anastomosis after total mesorectal excision of the rectum. *Br J Surg* 1994; 81: 224-6 .
11. McArdle CS, Hole D. Impact of variability among surgeons on postoperative morbidity and mortality and ultimate survival. *BMJ* 1991; 302: 1501-5.
12. Blumetti J, Chaudhry V, Cintron JR, Park JJ, Marecik S, Harrison JL, Prasad LM, Abcarian H. Management of anastomotic leak: lessons learned from a large colon and rectal surgery training program. *World J Surg.* 2014; 38: 985-91.
13. Hedrick TL, Sawyer RG, Foley EF, Friel CM. Anastomotic leak and the loop ileostomy: friend or foe? *Dis Colon Rectum.* 2006; 49: 1167-76.
14. Boni L, David G, Dionigi G, Rausei S, Cassinotti E, Fingerhut A. Indocyanine green enhanced fluorescence to assess bowel perfusion during laparoscopic colorectal resection. *Surg Endosc.* 2016; 30: 2736.
15. Daams F, Luyer M, Lange JF. Colorectal anastomotic leakage: Aspects of prevention, detection and treatment. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 2293-97.

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 ustrezna 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 objavljen 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@kelj.si. Besedilo na disketi napišite z urejevalnikom Word for Windows. Članek naj bo natisnjen na belem pisarniškem papirju ISO A4 (210 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 jedrnatno 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 član-

kov naj bodo nestrukturirani in naj ne presega 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. Prispelo 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 upošteevamo samo popravke tiskovnih napak. Krtačne odtise morate vrniti v treh dneh, sicer menimo, da se s popravki strinjate.

Instructions for 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. Medicine 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