

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

Gastroenterolog

Letnik 15, številka 1, april 2011 / *Volume 15, Number 1, April 2011*



SLOVENSKO ZDRUŽENJE
ZA GASTROENTEROLOGIJO
IN HEPATOLOGIJO



Pred vami je nova številka (in prva izmed dveh v letošnjem letu) revije *Gastroenterolog*. Uredniški odbor je izmed številnih prispelih prispevkov za objavo znova izbral tiste, ki najboljše predstavljajo nekatere izmed aktualnih tem v gastroenterologiji in hepatologiji.

V pričujoči številki objavljamo »pismo uredniku« s pregledom najpogostejših parenhimskih jetrnih okvar pri nosečnicah, med strokovne prispevke pa smo uvrstili izčrpen pregled uporabnosti kontrastne ultrasonografije v diagnostiki trebušnih bolezni, ki jo v zadnjih letih s pridom uporabljamo predvsem pri (diferencialni) diagnostiki tumorskih sprememb v jetrih. Naslednji članek povzema možnosti znotrajžilnega zdravljenja jetrnih zasevkov in primarnih tumorjev v jetrih. Natančno opredeljuje indikacije in kontraindikacije za tovrstne posege, ustrezno pripravo bolnikov na posege, morebitne njihove zaplete in predpisano sledenje stanju po zdravljenju. V zanimivem avtorskem prispevku o epidemioloških značilnostih bolnikov s Crohnovo boleznijo avtorji izčrpno povzemajo dosedanje ugotovitve o morebitnih etioloških dejavnikih pri Crohnovi bolezni, vključno z okužbami tankega črevesa, in predstavljajo lastne izsledke o bolnikih

v Sloveniji. Uvajanje najnovejših pristopov zdravljenja v kirurgiji je v Sloveniji pravilo, kar potrjuje natančni prispevek s področja proktokirurgije, ki pojasnjuje uvajanje intraanalne mukozektomije po Dellormu v enem izmed slovenskih centrov proktokirurgije. Prednost novega postopka je predvsem krajša hospitalna obravnava oziroma možnost izvedbe posega v dnevni bolnišnici. Tudi tokrat nekaj strani v *Gastroenterologu* namenjamo prikazom kliničnih primerov – izjemno zanimivemu prikazu primera agenezije žolčnika, ki podaja tudi priporočila glede nadaljnje obravnave po odkritju anomalije, in poučnemu prikazu primera zastrupitve z elementalnim železom, ki podaja tudi natančno analizo toksičnosti zaužitega železa.

Vsem avtorjem, recenzentom, sodelavcem in sponzorjem, ki so omogočili izid tudi tokratne številke *Gastroenterologa*, se iskreno zahvaljujemo. Verjamemo, da so objavljeni prispevki strokovno izčrpno in zanimivo branje, predvsem pa bodo lahko v pomoč pri vsakdanjem delu ter spodbuda za nadaljnje znanstvenoraziskovalno delo na področju gastroenterologije in hepatologije.

Uredniški odbor

Gastroenterolog
ISSN 1408-2756

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

Naslov uredništva / Editorial office
Klinični center Ljubljana
Klinični oddelek za gastroenterologijo
Japljeva 2, 1525 Ljubljana

Glavni urednik / Editor-in-Chief
Borut Štabuc

Uredniki / Editors
Verica Ferlan-Marolt, Eldar Gadžijev, Saša Markovič,
Alojz Pleskovič, Milan Stefanovič, Bojan Tepes

Uredniški odbor / Editorial Board
David Drobne, Franc Jelenc, Dimitrij Kuhelj,
Živa Mrevlje, Rok Orel, Samo Plut, Peter Popovič,
Stojan Potrč, Pavel Skok, Valentin Sojar,
Lojze M. Šmid

Uredniški svet / Editorial Council
Anton Cerar, Borut Kocijančič, Pavel Košorok,
Miran Koželj, Mirko Omejc, Tatjana Puc Kous,
Miran Rems, Marjeta Sedmak, Marjan Skalicky,
Bor Urbančič, Mihael Zajec, Dragan Stanisavljevič

Lektor / Reader
Tone Žakelj

Priprava za tisk in tisk / Desk-top publishing and printing
Studio N, Tina Noč, s. p.

Izdajatelj / Publisher
Slovensko združenje za gastroenterologijo in
hepatologijo
Zavod GastroOnko

Gastroenterolog izhaja dvakrat letno.
Letna naročnina za člane Slovenskega združenja za
gastroenterologijo in hepatologijo je vključena v
članarino.
Naklada 500 izvodov.

The journal appears regularly twice yearly.
Yearly subscription for members of the Slovene Society
for gastroenterology and hepatology is included in the
membership fee.
Printed in 500 copies.

Kazalo / Contents

Uvodnik / Editorial

Davorin Dajčman

Intrahepatična holestaza in sindrom HELLP v nosečnosti

Intrahepatic cholestasis and HELLP syndrome in pregnancy 4

Dubravka Vidmar

Kontrastna sredstva za ultrasonografsko diagnostiko trebuha

Contrast enhanced ultrasonographic diagnostics of the abdomen 7

Nina Boc, Marko Boc, Peter Popovič

Vloga endovaskularnega zdravljenja jetrnih zasevkov

The role of endovascular treatment of liver metastases 16

Tadeja Pintar, Tanja Carli, Franc Jelenc, Tadej Malovrh, Mirko Omejc

Epidemiološke posebnosti slovenskih bolnikov, operiranih zaradi Crohnove bolezni

Epidemiological characteristics of Slovenian patients, surgically treated for Crohn's disease 24

Pavle Košorok

Kirurško zdravljenje zaprtja – notranjega prolapsa – z mukozektomijo po Delormu

Surgical treatment of constipation – internal rectal prolapse – by Delorme's mucosectomy 35

Igor Černi, Brane Breznikar, Nevenka Praznik, Matej Štante

Laparoskopska diagnoza agenezije žolčnika in cističnega voda

Laparoscopic diagnosis of the gallbladder and cystic duct agenesis 38

Dejan Majc, Miran Gerič, Maja Šeruga, Stana Šutulovič

Je čezmerno zaužitje železovih pripravkov lahko škodljivo?

Can excessive ingestion of iron supplements be harmful? 43

Navodila avtorjem 48

Instructions to the authors 51

Intrahepatična holestaza in sindrom HELLP v nosečnosti

Intrahepatic cholestasis and HELLP syndrome in pregnancy

Davorin Dajčman¹

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

Gastroenterolog 2011; 1: 4–6

Med nosečnostjo nastanejo v ženskem telesu pomembne fiziološke in presnovne spremembe, zaradi katerih se lahko pokažejo razna klinična bolezenska stanja, ki so bila poprej skrita oziroma klinično nema. Rezultati jetrnih testov, na primer, postanejo patološki v 3 % nosečnosti.

Po porodu se lahko stanje normalizira in jetrna bolezen, npr. akutna zamaščenost jeter, izzveni, če pa postane kronična (npr.: prvi zagon primarne biliarne ciroze), jo je mogoče zaslediti še po porodu.

Med najresnejše zaplete nosečnosti s prizadetostjo jetrne funkcije sodi sindrom HELLP (*hemolysis; elevated liver enzymes; low platelet count*), ki vključuje hemolizo eritrocitov, visoke vrednosti jetrnih encimov v serumu in trombocitopenijo in lahko poteka z eklampsijo ali brez nje (1–3).

Intrahepatična holestaza (IHH) se lahko pojavi v drugem in tretjem tromesečju nosečnosti, neodvisno od starosti nosečnice in števila nosečnosti. Pogostejša je pri ženskah, ki so poprej uporabljale hormonsko kontracepcijo ali pa imajo v lastni ali družinski anamnezi okvaro žolčnih vodov. Pri tistih, ki so med nosečnostjo prebolele IHH, je ob

naslednji zanositvi verjetnost ponovitve bistveno večja kot pri tistih, ki IHH poprej niso imele. Incidenca in prevalenca v Sloveniji nista poznani, v Združenih državah Amerike pa sta 2 primera IHH na 10.000 nosečnosti. Najpogostejša je IHH v nosečnosti pri Čilenkah, kar pri 14–24 % vseh nosečnic, ki normalno donosijo. Na evropskih tleh imamo najzanesljivejše podatke iz Skandinavije, kjer ugotovijo IHH pri približno 2 % nosečnic z normalnim porodom zdravega otroka. Vzroki niso znani, verjetno pa gre za genetske okvare, hormonsko neravnovesje, motnjo v sintezi jetrnih encimov ali za zlorabo opiatov (1–5). Ker je v nekaterih predelih IHH pogostejša, so ugotovili, da je povezana z genom MDR3, ki je odgovoren za sintezo fosfolipidnih prenašalnih beljakovin v celičnih membranah hepatocita in s tem za normalno izločanje žolča. IHH največkrat nastane v tretjem trimesečju nosečnosti, ko je serumska koncentracija estrogena največja, sulfonirani progesteronski presnovki pa zasedejo transportne molekule v hepatocitu. Pri nosečnicah z IHH se običajno pojavi srbečica, rezultati jetrnih testov postanejo patološki. Srbečica prizadene sprva dlani in podplate, kasneje vrat, roke, veke in v nekaterih primerih se pojavi celo v ustni votlini. Srbečica in

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

zvišana koncentracija holestatskih jetrnih encimov v serumu, ki ju spremljata hiperbilirubinemija in steatoreja, sta glavna diagnostična pokazatelja IHH. Koncentracije aminotransferaz navadno niso tako visoke kot pri virusnih hepatitisih, koncentracija alkalne fosfataze naraste vsaj za štirikrat, medtem ko je koncentracija gama-glutamil transpeptidaze (γ -GT) le neznatno višja. Jetrna biopsija običajno ni potrebna, sicer pa je značilna holestaza z minimalno hepatocelularno nekrozo (4, 5). V diferencialni diagnostiki je treba upoštevati avtoimunski hepatitis, virusni hepatitis, primarno biliarno cirozo in žolčne kamne, še posebej kamne v žolčnih izvodilih, in holangitis. Zdravljenje je usmerjeno v zmanjšanje težav nosečnice in v zaščito ploda, ki ga ogrožajo zapleti zaradi zvišane koncentracije žolčnih soli v krvi (verjetnost prežgodnjega poroda je trikrat večja). Za blaženje srbečice običajno priporočajo zaviralce receptorjev H1, benzodiazepine in ursodeoksiholno kislino pa za pospešitev izločanja žolčnih soli. Dolgoročne resne posledice za porodnice še niso opisane, gotovo pa imajo večjo verjetnost žolčnih kamnov v kasnejšem poporodnem obdobju (1, 4–6).

Zelo resen zaplet nosečnosti je sočasen pojav hemolize eritrocitov, zvišane koncentracije jetrnih encimov in trombocitopenije (sindrom HELLP); gre za ogrožajočo obliko preeklampsije. Pojavi se lahko v vsakem obdobju nosečnosti, vendar je pogostejši po polovici drugega trimesečja nosečnosti in vse do poroda (1, 2, 7). Še pred desetletjem je bila smrtnost prizadetih nosečnic skoraj 25-odstotna. Vzroki in mehanizem nastanka sindroma HELLP še niso pojasnjeni. Najverjetneje gre za intravaskularno motnjo v koagulaciji – zvečano nagnjenje k čezmernemu strjevanju krvi (hiperkoagulabilno stanje) –, ki povzroči številne intravaskularne tromboze, zvišan je tonus ožilja, nastanejo lahko celo vazospazmi. Nekateri stanje povezujejo z encimskim defektom specifične dehidrogenaze za presnovo maščobnih kislin pri plodu (*long-chain 3-hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase* – *LCHAD*) (8). Sindrom je pogostejši pri belkah, po 25. letu starosti in pri ženskah, ki so že

večkrat rodile. Simptomi in znaki bolezni so neznatni: bolečina v žlički, slabost, bruhanje, glavobol, motnje vida, zlatenica (v do 5 % primerov), pljučni edem (do 6 %), ascites (do 8 %), diseminirana intravaskularna koagulacija (do 20 %) in akutna ledvična odpoved (do 3 %). Diagnozo ponavadi postavimo na podlagi klinične slike in značilnih laboratorijskih sprememb, ki vključujejo zvišano serumsko koncentracijo aspartatne aminotransferaze (AST), laktatne dehidrogenaze (LDH), hiperbilirubinemijo, hudo trombocitopenijo, hemolitično anemijo z znižano koncentracijo haptoglobulina in s proteinurijo. V diferencialni diagnostiki je treba upoštevati možnost hude oblike akutne zamaščenosti jeter v nosečnosti, gastritis, eklampsijo, vnetje slepiča (apendicitis), žolčne kamne z vnetjem žolčnika (holecistitis), idiopatsko trombotično trombocitopenično purpuro in hemolitični uremični sindrom (1–3, 7). Zdravljenje nosečnic s sindromom HELLP nadzorujejo porodničarji ob pomoči izkušenega gastroenterologa/hepatologa. Predčasna sprožitev poroda ali prekinitiv nosečnosti je nujna le redko, predvsem če sta smrtno ogrožena mati ali/in plod. Glavni ukrepi so nadomeščanje tekočin in elektrolitov, nadzorovanje krvnega obtoka in obvladovanje hipertenzije; pogosto dajejo kortikosteroide, čeprav ni dokazano, da bi imeli ugoden učinek (2, 3, 7, 9). Izid sindroma je večinoma ugoden in praktično neodvisen od jetrne okvare. Najpogostejši zapleti so odstop posteljice, pljučna embolija, akutna ledvična odpoved ali krvavitve v notranje organe in rodila. Ukrepi proti pljučnemu edemu in akutni ledvični odpovedi so hemodializa in infuzije imunoglobulinov. Prizadetost nosečnice zaradi pljučnega edema se po hemodializi pogosto hitro zmanjša, medtem ko zdravljenje diseminirane koagulacije z imunoglobulini lahko spremljajo nefritis ali membranski glomerulonefritis (10). Ogroženost ploda je bistveno večja, saj plod umre v 10–60 %. Pogostejši so predčasni porodi, motnje v telesnem ali duševnem razvoju, motnje koagulacije z diseminirano intravaskularno koagulacijo in trombocitopenija (3, 7). Če se huda oblika sindroma HELLP razvije po 34. tednu nosečnosti, običajno priporočajo sprožitev poroda (11).

Literatura

1. Mackillop L, Williamson C. Liver disease in pregnancy. *Postgrad Med J* 2010; 86: 160–4.
2. Hay JE. Liver disease in pregnancy. *Hepatology* 2008; 47: 1067–76.
3. Cappell MS. Hepatic disorders severely affected by pregnancy: Medical and obstetric management. *Med Clin North Am* 2008; 92: 739–60.
4. Pathak B, Sheibani L, Lee RH. Cholestasis of pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2010; 37: 269–82.
5. Perin E, Cacciaquerra G, Driul L, Marchesoni D. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Diagnostic and obstetric management. *Minerva Ginecol* 2010; 62: 97–193.
6. Turunen K, Sumenen M, Haukilahti RL, Kirkinen P, Mattila K. Good pregnancy outcome despite intrahepatic cholestasis. *Scand J Prim Health Care* 2010; 28: 102–7.
7. Curtin WM, Weinstein L. A review of HELLP syndrome. *J Perinatol* 1999; 19: 138–43.
8. Gutierrez Junquera C, Balmaseda E, Gil E, Martinez A, Sorli M, Cuartero B, et al. Acute fatty liver of pregnancy and neonatal long-chain 3-hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase (LCHAD) deficiency. *Eur J Pediatr* 2009; 168: 103–6.
9. Woudstra DM, Chandra S, Hofmeyr GJ, Dowswell T. Corticosteroids for HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets) syndrome in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 9: CD008148.
10. Cho FN, Chen SN, Kan YY, Lee TC, Wang JS. Successful management of a pregnant woman with HELLP syndrome, pulmonary edema, postpartum hemorrhage and acute renal failure, using early hemodialysis, intravenous immunoglobulin and noninvasive monitoring: A case report. *J Reprod Med* 2007; 52: 661–3.
11. Brton JR, Sibai BM. Diagnosis and management of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets syndrome. *Clin Perinatol* 2004; 31: 807–33.

Kontrastna sredstva za ultrasonografsko diagnostiko trebuha

Contrast-enhancing agents for the abdominal ultrasonographic diagnostics

Dubravka Vidmar¹

Klinični inštitut za radiologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana

Gastroenterolog 2011; 1: 7–15

Ključne besede: dinamika perfuzije, karakterizacija incidentalomov, mikromehurčki, ultrazvočna kontrastna sredstva

Keywords: incidentaloma imaging, microbubbles, perfusion imaging, ultrasonographic contrast agents

Izvleček

Ultrazvočna kontrastna sredstva so odprla nove možnosti ultrazvočne diagnostike, katere diagnostična točnost se je v primerjavi z nativno preiskavo bistveno zvečala in na primerljivih področjih dosegla točnost računalniške tomografije (CT) in magnetnoresonančnega slikanja (MRI). Fizikalno gre za mikromehurčke, katerih nelinearni signal močno zveča kontrastnost slike. Danes uporabljamo tehniko z nizkim mehničnim indeksom, katere prototip je SonoVue™, ki omogoča gledanje žive slike in s tem oceno dinamike perfuzije organov. Kontrastno sredstvo je varno, ne zapušča žilja (*blood-pool*), uporaba pa ni odvisna od ledvične funkcije, ker se izloča skozi pljuča. Najpomembnejše diagnostično področje so jetra, predvsem karakterizacija incidentalomov. V naši ustanovi ga uporabljamo od maja 2007; kontrastna preiskava je postala sestavni del naše dnevne rutine. Istočasno jo poskušamo uvrstiti v diagnostične protokole, pri čemer se držimo navodil EFSUMB. Preiskava je zadržala že znane prednosti ultrasonografije: nima ionizirajočega sevanja ter je pomembno cenejša od kontrastno ojačenih CT in MRI.

Abstract

Contrast-enhanced ultrasonography carries considerably greater diagnostic value when compared to conventional ultrasonography. Microbubbles, injected into the bloodstream, greatly enhance image contrast. Recent contrast media with low mechanical index (e.g. SonoVue™) can be used for live-blood flow imaging thus facilitating dynamic organ perfusion assessment. Contrast media are safe, do not leave blood pool and are excreted through the lungs; their use is thus not limited by renal function. Main diagnostic field of contrast enhanced ultrasound are liver incidentalomas. It was introduced in our institution in 2007 and is currently routinely used in accordance with EFSUMB protocols. This imaging modality retained all advantages of conventional ultrasonography: the absence of ionizing radiation and low cost when compared to contrast enhanced MR or CT imaging.

¹Mag. Dubravka Vidmar, dr. med.

Klinični inštitut za radiologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana
Zaloška cesta 7, 1525 Ljubljana

UVOD

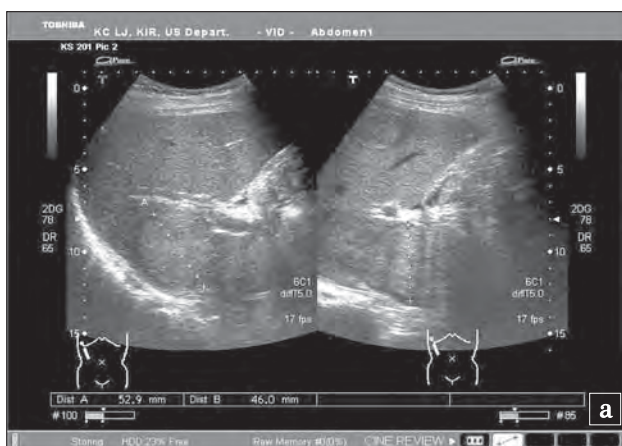
V 90. letih prejšnjega stoletja se je zdelo, da sta tako nativna ultrasonografija (US) *B-mode* kot barvna dopplerska ultrasonografija na nekaterih diagnostičnih področjih dosegli svoj skrajni domet in sta na razpolago le mnogo dražji digitalni metodi prečnega preseka – računalniška tomografija (CT) in magnetnoresonančna tomografija (MRI), ki uporabljata kontrastna sredstva (KS). Mesto US se je pomikalo v smer ambulantnih pregledov, namenjenih sledenju, medtem ko je bila npr. karakterizacija jetrnih incidentalomov, odkritih pri takih pregledih, možna le s CT ali MRI s KS. Konec 90. pa je prišlo do preobrata, s tem ko je v laboratorijih uspelo sintetizirati zelo drobne mehurčke plina, ki jim membrana omo-

goča obstojnost. Mehurčki vstopajo v žilni bazen in v kombinacijami z novimi programskimi opremami omogočajo povsem nove razsežnosti pregleda, kar bistveno večja diagnostično točnost in omogoča študij hemodinamike.

Idejo o ultrasonografskih kontrastnih sredstvih (US KS, angl. *CE US*) zasledimo v 60. letih prejšnjega stoletja, in sicer v kardiologiji. Joyner je po bolusu fiziološke raztopine, vbrizganem po katetru, opazoval v t.i. *M-modu* zvečano kontrastnost slike, kar je pravilno pripisal zelo drobnim zračnim mehurčkom v vbrizgani tekočini, ki pa so bili vendarle preveliki, da bi premostili pljučni krvni obtok, tako da je bila diagnostična uporabnost omejena le na oceno desno-levega spoja (1). Nato je bilo treba čakati do 90. let, da so mikromehurčki dobili stabilizacijsko membrano; s premerom, manjšim od eritrocita (2–7 μm), so lahko brez strahu pred embolizacijo prehajali skozi pljučni obtok in tako postali diagnostično uporabni za celo telo.

FIZIKALNO OZADJE

Vzrokov, zakaj mikromehurčki ojačijo kontrastnost slike, je več. Prvi izhaja iz temeljnega vzroka nastajanja ultrazvočne slike, t.j. razlike v t.i. akustični impendanci (Z), ki je med plinom in solidnim tkivom/tekočino še posebno velika. Tako bi mehurčki zvečali kontrastnost, četudi bi (teoretično) mirovali. Vendar pa mehurčki v snopu ultrazvočnega valovanja ne mirujejo, temveč oscilirajo. Od energije ultrazvočnega vala je odvisno, kako bodo oscilirali. Pri nizkih energijah oscilirajo linearno (se enakomerno krčijo in raztezajo), frekvenca osciliranja pa je za mehurček velikosti 3 μm pribl. enaka emitirani frekvenci, primerni za pregled trebuha (3 MHz). Ta fenomen »srečnega naključja« (angl. *lucky coincidence*), ko obe frekvenci prideta v resonanco, je vzrok močnemu signalu. Ko energija ultrazvočnega vala narašča, začnejo mehurčki oscilirati nelinearno, se torej bolj raztezajo kot krčijo. Pri tem oddajajo poleg že omenjene temeljne frekvence še cel niz t.i. harmoničnih frekvenc, med katerimi najmočnejši signal daje dvakratna frekvenca insoniranja (angl. *second harmonic*).



Slika 1 a, b. Moški, 72 let. Stanje po delni hepatektomiji zaradi HCC v cirotičnih jetrih. Nativno vidne tri nove lezije, ki se s KS ojačajo značilno za HCC. Dodatno vidni dve novi drobni leziji. a. Nativna slika, tri lezije. b. KS, pozna faza, dodatno vidni še dve drobni leziji

Pri zelo veliki energiji ultrazvočnega vala pa se mehurček končno razpoči, pri čemer nastane še kratkotrajen, a zelo močan signal (2). Programska oprema ultrasonografskega aparata loči nelinearne signale mehurčkov od linearnih signalov tkiva in tako se kontrastnost slike močno zveča.

V preteklem desetletju sta se razvili dve temeljno različni tehniki uporabe US KS. Prva je bila tehnika pregleda z visokim mehničnim indeksom (MI), ki ga je predstavljal **Levovist™** (Schering, Berlin, 1996). Bistvo te tehnike je, da je bilo treba mehurčke insonirati z visokim MI, ker niso bili obstojni in pri nizkem MI niso dali dovolj močnega signala. Visok MI pa je povzročil hiter razpok mehurčkov, kar je onemogočalo gledanje žive slike. Zato je bilo treba razviti posebne tehnike gledanja (nizek *frame-rate*, da se omogoči dotok svežih mehurčkov, ter t.i. tehnika *sweep*). Ker ni zmožni dati žive slike, je Levovist™ izgubil veljavo in v Sloveniji ni več registriran.

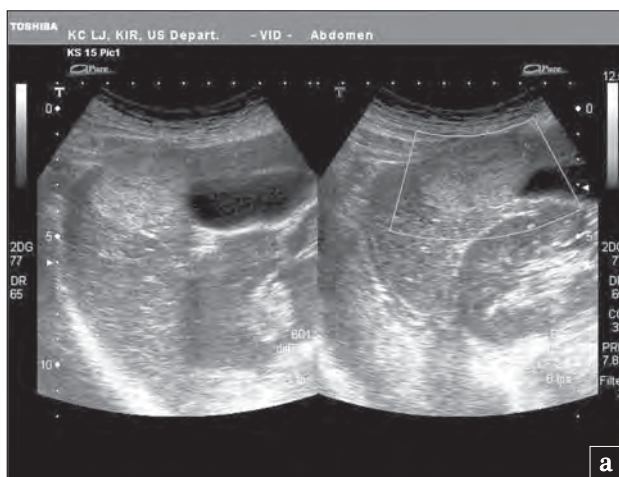
Tehniko pregleda z nizkim MI ($< 0,2$) posebejja US KS druge generacije **SonoVue™** (Bracco, Milano, Italija, 2001). Mehurček žveplovega heksafluorida (SF6) obdaja membrana iz fosfolipida, je obstojen in daje močan harmonični odgovor že pri nizkem MI. Dejstvo, da za močan signal ni potrebno mehurčkov razbijati, omogoča gledanje žive slike (*real-time*), s čimer se je SonoVue™ uveljavil prav na vseh področjih uporabe US KS, medtem ko tehnike z visokim MI ne priporočajo več (3).

FIZIOLOGIJA

SonoVue™ se po injiciranju zadržuje izključno v žilah in ne prestopa v intersticij (angl. *blood-pool agent*). Večino kontrastnega sredstva (plina) izdihajo preiskovanci skozi pljuča, kar traja povprečno 15 minut, minimalni del (membrana in njen stabilizacijski agens) pa se presnovita v jetrih. Tako je presnova popolnoma neodvisna od ledvične funkcije, kar je bistvena razlika od rentgenskih KS.

Način dajanja SonoVue™ je intravenski bolus z iglo premera najmanj 20 G, da preprečimo mehanično

poškodbo mehurčkov, temu pa sledi 5–10 ml fiziološke raztopine (3). Priporočeni odmerek, ki je odvisen tako od ultrazvočne aparature kot od okoliščin preiskave, je od 1,2 do 4,8 ml (4).



Slika 2 a, b, c. Ženska, 49 let, zdrava, incidentalom. Hemangiom.

a. nativna slika. b.. KS, venska faza c. KS, pozna faza

VARNOST

Veliko pozornosti se posveča varnostnim dejavnikom US KS, saj se je doslej povsem neinvazivna ultrazvočna preiskava vsebinsko spremenila. V splošnem za SonoVue™ velja, da je zelo varen, saj ni nefro- ali kardiotoksičen, na njegovo uporabo ne vpliva ledvična funkcija, preobčutljivost nanj pa je manjša kot na rentgenska ali magnetnoresonančna kontrastna sredstva.

Obsežna raziskava, ki je zajela 23.188 preiskav v 28 italijanskih centrih, je pokazala, da je bilo le 29 neželenih odzivov na i.v. vbrizgani SonoVue™, med katerimi pa so le štirje zahtevali medicinsko ukrepanje. Incidenca resnih reakcij je bila 0,0086, kar je manj ali podobno kot za rentgenska in magnetnoresonančna kontrastna sredstva (5).

Kot kontraindikacije za preiskavo navajajo akutni koronarni sindrom in/ali druga nestabilna kardiološka stanja (ARDS, D-L spoj, hude motnje ritma, nestabilno arterijsko hipertenzijo) ter poznano preobčutljivost na SF6. Iz poskusov *in vitro* so znani tudi nekateri biološki efekti, za klinično uporabo pa je vsekakor pomembno vedeti, da SonoVue™ ne smemo uporabiti 24 ur pred načrtovanim zunajtelesnim drobljenjem kamnov (ESWL) zaradi možnosti krvavitve.

SonoVue™ ni registriran za nosečnice in doječe matere in trenutno tudi ne za otroke (< 18 let), vendar postopek registracije zanje že poteka. Pri vsakdanji klinični uporabi pa se SonoVue™ že široko uporablja tudi v tej starostni skupini, predvsem v diagnostiki poškodb parenhimskih organov (6). Tovrstne izkušnje imamo tudi v naši ustanovi.

Stališče Evropske federacije društev za rabo ultrazvoka v medicini in biologiji (EFSUMB), potrjeno tudi na zadnjem mednarodnem srečanju na temo US KS septembra 2009 v Bologni, je, naj pacient pred preiskavo podpiše privolitev, če je mlajši od 18 let, pa naj ga podpišejo starši ali skrbniki. Tako delamo tudi v naši ustanovi.

KLINIČNA UPORABA

Začetne indikacije uporabe US s KS so veljale dopplerskim preiskavam, da bi ojačili signale v drobnih žilah. Ob napredovanju dopplerske programske opreme sodobnih aparatov se tega danes poslužujemo le izjemoma. Danes je indikacija za KS predvsem US ocena ojačenja žilja v organih, tako za difuzne spremembe kot za omejene lezije. Preiskavo so zato poimenovali *kontrastno ojačena perfuzijska angiosonografija*.

Največje indikacijsko področje KS US preiskav so **jetra**, vendar pa je uporaba že močno uveljavljena tudi v diagnostiki vranice, pankreasa, ledvic in prebavne cevi, širi pa se v resnici na prav vsa diagnostična področja – medoperacijsko US, prostato, dojko, ščitnico, skrotum, mehke dele sklepov, možgane (transkranično).

V jetrih si po pomembnosti sledijo naslednja področja:

- karakterizacija okroglih lezij
- odkrivanje nativno nevidnih metastaz
- nadzor in sledenje učinka RFA
- poškodba
- absces
- preiskave hemodinamike
- ocena učinka zdravil, ki delujejo na angiogenezo tumorjev.

Pri **karakterizaciji okroglih lezij** v jetrih izkoriščamo dejstvo, da lahko v živi sliki opazujemo vse tri faze: arterijsko, vensko (portalno) in pozno (sinusoidno).

Tabela 1. Faze pretoka

	Začetek	Konec
Arterijska	10–20 s	25–35 s
Venska (portalna)	30– 45 s	120 s
Pozna (sinusoidna)	> 120 s	M izginejo, 4–6 min

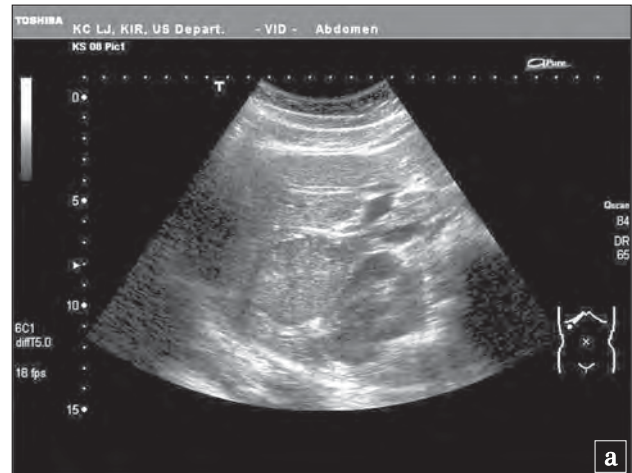
Razlikovanje *maligno / benigno* temelji na opazovanju venske, predvsem pa pozne faze: tedaj so maligne lezije hipoehogene, kar izhaja iz njihove izključno arterijske oskrbe brez portalnih ven, medtem ko so benigne lezije (z izjemo cist, abscesov, tromboziranega centralnega dela hemangioma ter centralne brazgotine pri fokalni nodularni hiperplaziji (FNH)) izoehogene ali celo zmerno hiperehogene (7).

Opazovanje *arterijske faze* pa nam omogoča:

- razlikovanje posameznih benignih lezij med seboj glede na vzorec ojačenja:
 - a) hemangiom se v zgodnji arterijski fazi značilno robno nodularno ojači, nato pa ojačenje napreduje centripetalno;
 - b) FNH v zgodnji arterijski fazi pokaže značilen kolesast razpored arterij (angl. spike wheel), kar lahko opazujemo le nekaj sekund, nato sledi intenzivno ojačenje celotne lezije;
 - c) adenom se v celoti intenzivno ojači, brez zgoraj opisanih značilnih vzorcev;
 - d) fokalna steatoza in/ali fokalni izpad steatoze ter regeneracijski noduli pri jetrni cirozi se v arterijski fazi izenačijo z okolnim parenhimom (»izginejo« brez posebnega načina ojačenja).
- odločanje v diagnostiki hepatocelularnega karcinoma (HCC): ojačenje HCC v pozni fazi je namreč močno odvisno od stopnje diferenciranosti, medtem ko se > 90 % vseh HCC v arterijski fazi intenzivno ojači (so hiperehogeni). V primeru dobro diferenciranih HCC, pri katerih iz pozne faze ne moremo zanesljivo sklepati na njihovo malignost (so izo- ali le blago hipoehogeni), se torej opremo na izkazano hiperehogenost v arterijski fazi (8, 9).

Uspešnost US s KS pri karakterizaciji okroglih lezij v jetrih so preverjale številne raziskave, vendar je bila najbolj odmevna tista, ki jo je delalo nemško Zdru-

ženje za rabo ultrazvoka v medicini in biologiji (DEGUM) in so jo izvedli na podlagi dveletnega preverjanja rezultatov iz 14 centrov; zajela je 1349 preiskovancev. Diagnostična točnost je bila za vse



Slika 3 a, b, c. Ženska, 42 let, zdrava, incidentalom. FNH a. nativna slika b. barvni dopler c. KS, pozna faza, vidna je centralna brazgotina

Tabela 2. Uspešnost KSUS v karakterizaciji okroglih lezij (4)

KSUS	Občutljivost	Specifičnost	PPV	NPV	Točnost
Vse lezije	95,8 %	83,1 %	95,4%	95,9 %	90,3 %
> 2 cm	96,5 %	86 %	96,5 %	96, 4 %	92,2 %
< 2 cm	93,3 %	75,9 %	91, 5 %	94,7 %	84,5 %

lezije 90,3-odstotna, za > 2 cm celo 92,2-odstotna, za < 2 cm pa 84,5-odstotna (4). Nekoliko kasneje se je pridružila francoska multicentrična raziskava, ki je zbrala podatke iz 15 centrov pri 874 preiskovancih in dala le za odtenek slabše rezultate (10). *Iz obeh raziskav sledi, da je KS US za karakterizacijo okroglih lezij v jetrih povsem enakovredna KS CT/MRI. Glede na veliko število jetrnih incidentalomov lahko prihrani veliko denarja, saj je v vseh evropskih drža-*

vah cenejša od ostalih dveh metod. Bistveno se tudi zmanjša obremenjenost populacije z ionizirajočim sevanjem. V primeru benigne lezije lahko diagnostiko zaključimo, ob sumu na malignost lezije pa je potrebno diagnostiko razširiti z biopsijo ter ugotavljanjem razširjenosti bolezni zaradi načrtovanja zdravljenja (4, 10).

*Odkrivanje nativno nevidnih metastaz v jetrih temelji na ugotovitvi, da je s kontrastno preiskavo možno videti tudi nativno nevidne metastaze, velike 5–10 mm, pri nativno vidnih metastazah pa odkriti še dodatne. Metastaze so v venski ter predvsem v pozni fazi (> 2 minuti) hipoehogene, v arterijski fazi pa se razlikujejo glede na stopnjo prekrvljenosti: hipervaskularizirane metastaze (nevroendokrini tumorji, melanom, ovariij, dojka...) se intenzivno ojačijo (hiperehogene), hipovaskularizirane metastaze (kolon, pljuča) pa se le kratkotrajno robno ojačijo, nato sledi hitro izplavljanje kontrasta (angl. *wash-out*), tako da je lezija že v arterijski fazi in vse do konca opazovanja hipoehogena. Številne raziskave so pokazale, da se delež odkritih metastaz pri KS US bistveno zveča glede na nativno preiskavo (od ~ 60 % na > 90 %), kar metodo izenači s KS CT/MRI oz. ju v posameznih primerih lahko celo preseže (11–13). Predvsem se izboljša odkritje metastaz, manjših od centimetra, ležečih pod kapsulo jeter ali v bližini ligamenta teres ter po kemoterapiji. Prav tako se izboljša občutljivost za odkrivanje metastaz z medoperacijsko US (14).*



Slika 4 a, b. Moški, 69 let. UZ kontrola po segmentektomiji zaradi HCC. Recidiv.
a.nativna slika b. KS, pozna faza

Stališče, ali je potrebno onkološke bolnike rutinsko slediti s KS US, še ni povsem izoblikovano.

Tako pri karakterizaciji okroglih lezij kot pri odkrivanju metastaz v jetrih pa ostajajo enake **omejitve**, ki veljajo tudi pri nativnem US pregledu: slaba preglednost bolnika, pomembna atenuacija ultrazvočnega vala zaradi maščobne infiltracije ter globoko ležeče lezije so ovire tudi za KS US.

SonoVue™ se je izkazal primeren tudi za zgodnje **ocenjevanje učinka zdravil**, ki delujejo na angiogenezo tumorja. Ocena temelji na kvantitativni analizi krivulje intenzitete kontrastnega ojačenja lezije, ki jo omogoča posebna programska oprema. Tako skozi vpogled v mikrovaskularizacijo lezije dobimo informacijo o odzivu na zdravljenje, še preden morfološke spremembe postanejo vidne (15).

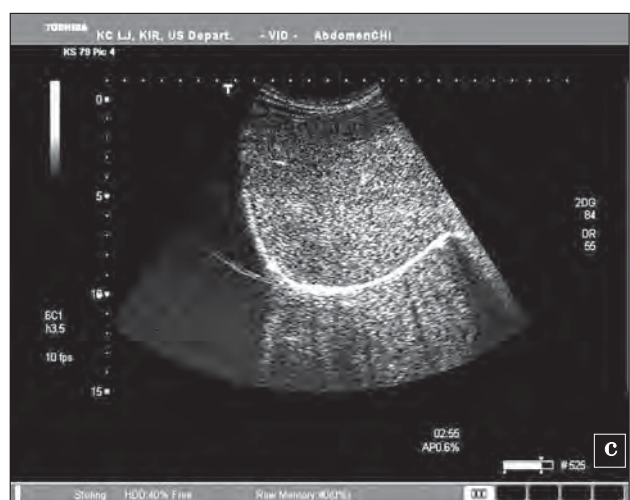
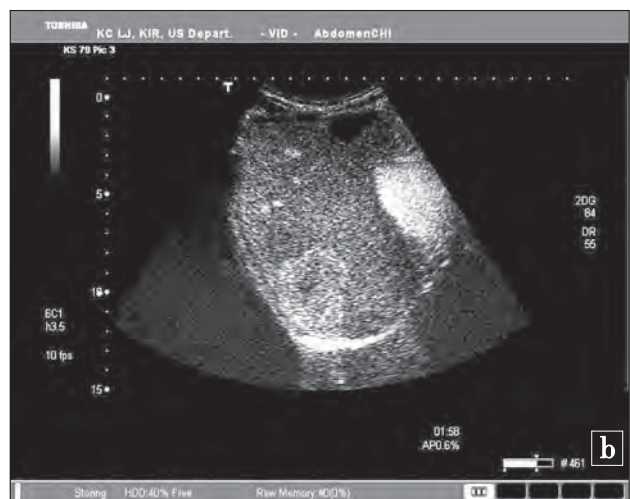
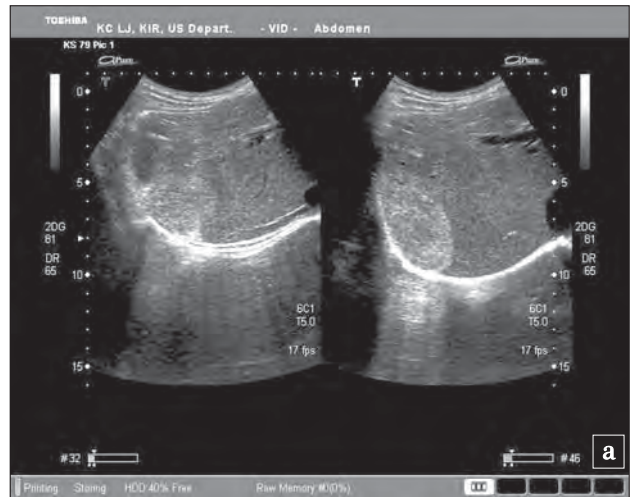
Vloga KS US preiskave **trebušne slinavke** je v izboljššanem prikazu omejenosti lezije in čedalje bolj tudi v njeni karakterizaciji, ne pa v izboljššanem odkrivanju (3). Preiskava se priporoča za:

- natančnejše zamejevanje lezije od okolice, zlasti ocene odnosa do žilja;
- karakterizacijo tumorjev: duktalni adenokarcinomi se s KS ne ojačijo (so hipohogeni), nevroendokrini tumorji pa se zaradi svoje hipervaskulariziranosti intenzivno ojačijo (hiperehogeni);
- razlikovanje med psevdocisto in cističnim tumorjem, ki ima navadno ožiljene septume in stenske vozličke;
- ločevanje solidnih (ožiljenih) od tekočinskih-nekrotičnih (neožiljenih) področij parenhima.

Množijo se tudi poročila o uporabi KS US v diagnostiki **prebavne cevi**: predvsem gre za oceno prekrvljenosti črevesne stene (vnetje – ishemija?), s čimer poskušajo spremljati aktivnost kroničnih črevesnih bolezni (predvsem Crohnove bolezni) (16). Prav tako se s kontrastnim sredstvom zelo dobro prikažejo morebitni abscesi v okolici črevesne stene ter fistule.

V diagnostiki **vranice** je največ poročil o uporabi KS US za oceno obsega poškodbe. Zelo dobro se prikažejo tudi neožiljena področja (infarkti, hematomi).

V tem letu pa smo zasledili tudi prvo poročilo o karakterizaciji okroglih lezij v vranici (17).



Slika 5 a, b, c. Ženska, 57, let; zdrava, incidentalom. Hemangiom
a. nativna slika b. KS, venska faza. C. KS, pozna faza

NAŠE IZKUŠNJE

V službi za ultrasonografsko diagnostiko Kliničnega inštituta za radiologijo UKC smo pričeli uporabljati SonoVue™ maja 2007, takoj ko smo pridobili aparat z ustrežno programsko opremo. Poprej smo imeli nekaj izkušenj s kontrastnim sredstvom prve generacije Levovistom, ki pa zaradi nezmožnosti gledanja žive slike niso bile vzpodbudne. Doslej smo pregledali 240 pacientov. Vsi so pred preiskavo obvezno podpisali privolitev, potem ko smo jim natančno pojasnili pomen in potek preiskave. Doslej smo US s KS dvakrat opravili pri mladoletni osebi; v teh primerih je obrazec pisne privolitve podpisal eden od staršev. Z eno samo izjemo doslej pri preiskovancih nismo opazili nikakršnih stranskih pojavov. Le v enem primeru smo bili priča hudi reakciji na KS, ki je bila po oceni anestezi- sta značilno alergijska reakcija. Po i.v. danih kortikosteroidu, antihistaminiku ter analgetiku so v približno pol ure vsi simptomi izzveneli.

Med različnimi indikacijami za pregled je bila najpogostejša karakterizacija okroglih lezij v jetrih. Preiskavo smo uporabili tudi za oceno sprememb v vranici (karakterizacija okroglih lezij, poškodba) ter ledvici (ločevanje psevdotumorja od pravega tumorja ter atipične ciste od cističnega tumorja).

Pri karakterizaciji okroglih lezij v jetrih postopamo po priporočilih EFSUMB: ob prepričljivo benignem ojačenju lezije pri zdravem diagnostiko zaključimo in svetujemo le ultrasonografsko (nekontrastno) kontrolo. Ko je vzorec jasno malignen, se o nadaljnji diagnostiki dogovarjamo na konziliju za jetrne tumorje; v okrilju našega oddelka navadno opravimo tudi biopsijo. Enako delamo tudi v nejasnih primerih, ko US s KS ne da zaključka.

Vključitev kontrastne US preiskave v diagnostiko pomeni tudi pomemben prihranek denarja, če z njo nadomestimo drugi dve diagnostični metodi prečnega preseka: cena US s KS je v naši ustanovi 189 EUR, cena CT s KS je 334 EUR, cena MRI s KS pa kar 527 ali 717 EUR (odvisno od aparature, na kateri naredimo preiskavo).

ZAKLJUČEK

US s KS je torej v preteklem desetletju postala široko uveljavljena preiskava, ki je v razvitih medicinskih centrih po celem svetu sestavni del dnevne rutine. Zlasti za jetra pa velja priporočilo EFSUMB, da nativni nekontrastni US pregled ne zadostuje več. Ob dodanem minimalnem tveganju zaradi vbizgavanja KS je preiskava ohranila prednosti ultrazvočne tehnologije – neizpostavljanje ionizirajočemu sevanju ter pomembno nižjo ceno v primerjavi s KS CT/MRI.

Literatura

1. Gramiak R, Shah PM. Echocardiography of the aortic root. *Invest Radiol* 1968; 3: 356–66.
2. Burns P. Contrast ultrasound technology. In: Solbiati L, editor. *Contrast-enhanced ultrasound of liver disease*. Milan: Springer, 2003: 1–18.
3. EFSUMB study group et al. Guidelines and good clinical practice recommendations for contrast-enhanced ultrasound (CEUS) – update 2008. *Ultraschall in Med* 2008; 29: 28–44.
4. Strobel D, Seitz K, Blank W, Schuler A, Dietrich C, von Herbay A, et al. Contrast-enhanced ultrasound for characterization of focal liver lesions – diagnostic accuracy in clinical practice. *Ultraschall in Med* 2008; 29: 499–505.
5. Piscaglia F, Bolondi L. Italian society for ultrasound in medicine and biology (SIUMB) study group on ultrasound contrast agents. The safety of SonoVue in abdominal applications: retrospective analysis of 23188 investigations. *Ultrasound in Med Biol* 2006; 32: 1369–75.
6. Thorelius L. Emergency real-time contrast-enhanced ultrasound for detection of solid organ injuries. *Eur Radiol* 2007; 17 (Suppl 6): 107–11.
7. Bolondi L, Correas JM, Lencioni R, Weskott HP, Piscaglia F. New perspectives for the use of contrast-enhanced liver ultrasound in clinical practice. *Digest Liver Dis* 2007; 39: 187–95.
8. Strobel D, Kleinecke C, Hänslér J, Frieser M, Händl T. Contrast-enhanced sonography for characterisation of hepatocellular carcinoma – correlation with histological differentiation. *Ultraschall in Med* 2005; 26 (4): 270–6.
9. Nicolau C, Catala V, Vilana R, Gilabert R, Bianchi L. Evaluation of hepatocellular carcinoma using SonoVue, a second generation ultrasound contrast agent: Correlation with cellular differentiation. *Eur Radiol* 2004; 14: 1092–9.
10. Tranquart F, Le Gouge A, Correas JM, Ladam Marcus V, Manzoni P, et al. Role of contrast-enhanced ultrasound in the blinded assessment of focal liver lesions in comparison with MDCT and CEMRI: Results from a multicentre clinical trial. *EJC Suppl* 2008; 6 (11): 9–15.

11. Albrecht T, Hohmann J, Oldenburg A, Skrok J, Wolf KJ. Detection and characterisation of liver metastases. *Eur Radiol* 2004; 14 (Suppl 8): P25–33.
12. Dietrich CF, Kratzer W, Strobe D, Danse E, Fessl R, Bunk A, et al. Assessment of metastatic liver disease in patients with primary extrahepatic tumors by contrast-enhanced sonography versus CT and MRI. *World Gastroenterol* 2006; 12 (11): 1699–705.
13. Knopke R, Kersting S, Bergert H, Bloomenthal JG, Saeger HD. Contrast-enhanced ultrasonography to detect liver metastases. *Int J Colorectal Dis* 2007; 22: 201–7.
14. Leen E, Ceccotti P, Moug SJ, Glen P, MacQuarrie J, Angerson WJ, et al. Potential value of contrast-enhanced intraoperative ultrasonography during partial hepatectomy for metastases: An essential investigation before resection? *Ann Surg* 2006; 243: 236–40.
15. Lassau N, Brule A, Chami L, Benatsou B, Peronneau P. Evaluation of early response to antiangiogenic treatment with dynamic enhanced ultrasound. *J Radiologie* 2008; 89: 549–55.
16. Pauls S, Gabelmann A, Schmidt AR, Mittrach A, Haenle MM. Evaluating bowel wall vascularity in Crohn's disease: A comparison of dynamic MRI and wideband harmonic imaging contrast-enhanced low MI ultrasound. *Eur Radiol*. 2006; 16: 2410–7.
17. Von Herbay A, Barreiros AP, Ignee A, Westendorff J, Gregor M. Contrast-enhanced ultrasonography with SonoVue. Differentiation between benign and malignant lesions of the spleen. *J Ultrasound Med* 2009; 28: 421–34.

Vloga endovaskularnega zdravljenja jetrnih zasevkov

The role of endovascular treatment of liver metastases

Nina Boc¹, Marko Boc², Peter Popovič^{1*1}

¹Klinični inštitut za radiologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana

²Sektor za internistično onkologijo, Onkološki inštitut Ljubljana, Ljubljana

Gastroenterolog 2011; 1: 16–23

Ključne besede: jetrni zasevki, kemoembolizacija

Key words: chemoembolization, liver metastases

Izvleček.

Zdravljenje jetrnih zasevkov je zahtevno pri bolnikih, ki jih zaradi napredovelega stadija bolezni ni mogoče radikalno operirati. Pri njih pridejo v poštev sistemska kemoterapija in transarterijska kemoembolizacija z vsemi svojimi izpeljankami. Kemoembolizacija je intraarterijska aplikacija mešanice citostatikov in drobnih emboličnih delcev skozi kateter, selektivno v arterijsko ožilje tumorja. Kemoembolizacija povzroči v tumorju regresivni proces, ker toksično okvari maligne celice in moti njihovo oskrbo s krvjo. Rast tumorja se zavre, preživetje bolnikov se izboljša. Lokalni učinek zdravljenja s kemoembolizacijo je mogoče dopolniti in izboljšati z embolizacijo in radiofrekvenčno termično ablacijo za zvečanje ishemičnega in neposredno nekrotičnega učinka.

V prispevku je prikazan pomen zdravljenja s kemoembolizacijo tudi v kombinaciji s sistemsko kemoterapijo bolnikov z jetrnimi zasevki kolorektalnega karcinoma, nevroendokrinih tumorjev in malignega melanoma. Opisane so indikacije in omejitve zdravljenja, izvedba posega, zapleti in rezultati ter načini spremljanja po zdravljenju.

Abstract.

Chemoembolization is a well-established technique combining intraarterial chemotherapy with delivery of embolic agents in order to achieve an antitumour effect due to a high local concentration and prolonged dwell time of the drug, along with selective ischaemia. Many primary and secondary tumours, e.g. metastases of the colorectal carcinoma, ocular melanoma and of the neuroendocrine tumours, cause symptoms and death by local growth and tissue destruction of the liver. Chemoembolization can achieve significant results in terms of tumour shrinkage in many of these patients, and there are studies suggesting also a survival advantage.

The role of transarterial chemoembolization (TACE) in the management of liver metastases is presented, indications for and contraindications against TACE are given. The procedure, complications, therapeutic results, and the postprocedure follow-up are described.

^{1*}Asist. mag. Peter Popovič, dr. med

Inštitut za radiologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana
Zaloška 7, 1525 Ljubljana
e-naslov: peter.popovic@kclj.si

UVOD

Transarterijska kemoembolizacija (TACE) je metoda lokalnega intraarterijskega zdravljenja, večinoma pri jetrnoceličnem raku (*hepatocellular carcinoma, HCC*). Uporabna je tudi pri bolnikih z jetrnimi zasevki. TACE združuje transarterijsko aplikacijo mešanice citostatikov in embolizacijskih delcev (TAE) z namenom neposrednega lokalno toksičnega delovanja citostatikov na maligne celice in hkratnega zapiranja prehranjevalne poti (ishemični učinek) lezijam. Visoka lokalna koncentracija citostatikov deluje toksično na maligne celice brez pomembnejšega škodljivega sistemskega vpliva na bolnika. Uporabna je večinoma pri bolnikih brez možnosti radikalnega kirurškega zdravljenja in pri tistih s slabim odzivom na sistemsko kemoterapijo; seveda pa morajo ustrezati merilom za takšno lokalno zdravljenje. Po doslej objavljenih podatkih in naših izkušnjah gre za dokaj učinkovit in tudi varen poseg. Mogoče ga je večkrat ponoviti, vse dokler ne postanejo preveliki škodljivi vplivi na jetra.

Trenutno poteka več raziskav zdravljenja bolnikov z jetrnimi zasevki kolorektalnega karcinoma z irinotekanom DEBIRI (*Drug-Eluting Bead, IRInotecan*), to je citostatikom, ki se v tumorju izplavlja iz drobnih kroglastih delcev (»korald«) bodisi v neoadjuvantnem zdravljenju pred morebitno kirurško resekcijo bodisi v prvi ali nadaljnjih linijah zdravljenja v kombinaciji s sistemsko kemoterapijo in tarčnimi zdravili. Dosedanji rezultati (po merilih RECIST, EASL in modificiranih RECIST) so spodbudni; poročajo o 3-, 6- in 12-mesečnem trajanju odziva pri 50–80, 55–70 in 60–75 % bolnikov (1, 2).

Zgodnja diagnoza omogoči kirurško odstranitev zasevkov in daje možnost ozdravitve. Pri bolnikih z neoperabilnimi zasevki pa je pomemben interdisciplinarni pristop k zdravljenju. Uporabljamo vse dostopne metode in njihove kombinacije, od kirurškega zdravljenja in RFA, sistemske kemoterapije, tarčnih zdravil, TACE in TAE, s čimer bolnikom podaljšujemo čas do napredovanja bolezni in jim zagotavljamo boljše preživetje.

TERAPEVTSKE INDIKACIJE

Metastatski kolorektalni karcinom

Pri bolnikih z neresektabilnimi jetrnimi zasevki metastatskega kolorektalnega karcinoma (*metastatic colorectal carcinoma – mCRC*) je sistemsko kemoterapija zlati standard zdravljenja. Novejši citostatiki (5-fluoropirimidini, oksalipalatin, irinotekan) v kombinaciji s tarčnimi zdravili (cetuksimab-monoklonsko protitelo, inh. EGFR, panitumumab-monoklonsko protitelo, inh. EGFR, bevacizumab-monoklonsko protitelo, inh. VEGF) so se v različnih kombinacijah v raziskavah izkazali za učinkovite tako glede izboljšanja preživetja brez bolezni (DFS), časa do napredovanja (TTP) in celokupnega preživetja (OS). Še največ izkušenj imamo z uporabo cetuksimaba v kombinaciji s sistemsko kemoterapijo (slika 1). Randomizirana raziskava faze 2 (CELIM) je dokazala statistično značilen vpliv na resektabilnost jetrnih zasevkov pri KRAS-nemutiranih bolnikih, ki so bili zdravljeni z cetuksimabom v kombinaciji s KT (irinotekanom ali oksaliplatinom). V raziskavi so dosegli objektivni odziv na zdravljenje pri 79 % bolnikov in 60 % resektabilnost primarno neresektabilnih zasevkov (od tega kar 34 % resekcij R0 in dodatnih 11 % R1/RFA) (7). Tudi raziskave faze 3, ki so ugotovljale učinkovitost cetuksimaba bodisi v kombinaciji z oksaliplatinom (OPUS) ali irinotekanom (CRYSTAL), so pokazale objektivne odzive na zdravljenje v okoli 60 %. Delež resekcij R0 pri raziskavi CRYSTAL je bil 9,8-odstoten, kar je odsevalo tudi v preživetju bolnikov z jetrnimi zasevki mCRC (8, 9). Vemo tudi, da je preživetje bolnikov s primarno reseciranimi zasevki mCRC primerljivo s preživetjem tistih, pri katerih resekcijo dosežemo s sistemsko terapijo.

Dr. Vogl in sodelavci so leta 2009 objavili rezultate prospektivne raziskave lokalnega zdravljenja s TACE z mitomicinom C, mitomicinom C, kombiniranim z gemcitabinom, in mitomicinom C v kombinaciji z irinotekanom pri 463 bolnikih z mCRC po že izčrpani standardni sistemski terapiji.

Večina bolnikov (67 %) je imela več kot 5 jetrnih zasevkov. Z omenjeno terapijo so dosegli delni odziv pri 68 bolnikih (14,7 %) in stabilno bolezen pri 223 bolnikih (48,2 %); proces je napredoval pri 172 bolnikih (37,1 %). Enoletno preživetje po posegu je bilo 62-odstotno, dveletno pa 28-odstotno. Srednje preživetje od začetka zdravljenja s TACE je bilo 14 mesecev. Med različnimi kombinacijami citostatikov ni bilo signifikantnih razlik v preživetju (10).

Dr. Martin in sodelavci so v letu 2009 objavili podatke multicentrične prospektivne raziskave s TACE z DEBIRI pri bolnikih z jetrnimi zasevki mCRC po napredovanju boleznimi ob prvi in/ali drugi liniji terapije s standardno kemoterapijo v kombinaciji s tarčnimi zdravili (FOLFOX + bevacizumab, FOLFOX + cetuksimab, FOLFIRI + cetuksimab). Šest mesecev po končani lokalni terapiji so dosegli popolni odziv pri 3 od 55 bolnikov (5 %), delni odziv pri 17 bolnikih (30 %), bolezen pa so stabilizirali pri 25 bolnikih (45 %). Pri 11 bolnikih (20 %) so dosegli resektabilnost zasevkov. Stranske učinke je imelo 28 % bolnikov, srednja stopnja 2 (1–3), nihče od bolnikov ni umrl v 30 dneh po posegu (11).

Trenutno poteka več raziskav endovaskularnega zdravljenja TACE z DEBIRI v kombinaciji s sistemsko kemoterapijo in tarčnimi zdravili pri bolnikih s pretežno jetrnimi zasevki mCRC. Največ si obetamo od raziskave faze 2/3, kjer primerjajo zdravljenje s kombinacijo FOLFOX + bevacizumab z DEBIRI ali brez njega. V raziskavi faze 2 je imelo 10 bolnikov 3- in 6-mesečni objektivni odziv (2 popolnega, 8 delnega), pri 5 bolnikih (50 %) so dosegli resektabilnost zasevkov. Patološki odziv odstranjenih zasevkov je bil > 90 % (12).

Metastatski neuroendokrini tumorji

Za bolnike z metastatskimi neuroendokrinimi tumorji (mNET) je standardno zdravljenje kombinacija operacije z dajanjem somatostatinskih analogov in sistemsko kemoterapijo (odvisno od razširjenosti in stadija boleznimi). Kirurgija resektabilnih lokaliziranih tumorjev prinaša 80–100-odstotno možnost 5-letnega preživetja (3). Pri lokalno napredovali in metastatski boleznimi so možnosti kirurškega zdravljenja omejene predvsem na zmanjševanje bremena boleznimi, v nekaterih primerih, predvsem pri jetrnih zasevkih pa resekcija R0 lahko pomeni tudi



Slika 1. Primer 62-letnega moškega s primarno metastatskim karcinomom rektuma po zdravljenju prvega reda s sistemsko kemoterapijo XELIRI + bevacizumab (začetek maj 2008), nato v drugem redu XELOX + cetuksimab, po operaciji primarnega tumorja rektuma in resekciji R2 jetrnih zasevkov, po kombiniranem zdravljenju tretjega reda FOLFIRI + cetuksimab in nato po lokalnem zdravljenju s TACE z DEBIRI ob vzdrževalnih aplikacijah cetuksimaba a) MR jeter po i.v. aplikaciji hepatospecifičnega kontrastnega sredstva pokaže hipervaskularni zasevek v VI. segmentu jeter; b) selektivna angiografija med kemoembolizacijo potrdi hipervaskularni zasevek v VI. segmentu jeter; c) kontrolni CT po 2 ciklikih kemoembolizacije (mešanica irinotekan in DC Bead) pokaže, da je zasevek manjši in se ne obarva po i.v. aplikaciji kontrastnega sredstva (popolni odziv)

potencialno ozdravitev. Zmanjšano breme bolezni lahko dosežemo tudi z endovaskularno embolizacijo (TAE) oziroma kemoembolizacijo (TACE) zasevkov v jetrih. Sistemska kemoterapija ima v teh primerih omejen doseg z odzivi v območju 40–50 % (3). Zdravljenje z analogi somatostatina pripomorejo k umiritvi simptomov in izboljšanju življenja, v manjšem deležu pa tudi zmanjšajo breme bolezni. Glede na izsledke najnovejših raziskav (PROMIDE) imajo somatostatinski analogi antiproliferacijski učinek, ki se kaže s signifikantnim podaljšanjem srednjega časa do napredovanja (14,3 meseca v primerjavi s 6 meseci brez zdravljenja, HR: 0,33, $p = 0.000037$) in s stabilizacijo bolezni, ki je po 6 mesecih še vedno 64-odstotna. Učinek zdravljenja se je v omenjeni raziskavi pokazal tudi pri bolnikih, ki nimajo biološko aktivnih tumorjev (13). Nova možnost, ki se je v raziskavah izkazala za učinkovito, je zdravljenje s tarčnim zdravilom sunitinibom (večtarčni tirozin-kinazni inhibitor), ki prav tako izboljša življenje, zmanjša tumorsko breme in tudi podaljša čas do napredovanja bolezni (14).

Raziskave z lokalnim endovaskularnim zdravljenjem jetrnih zasevkov NET so pokazale, da lokalno zdravljenje s kemoembolizacijo (TACE) in tudi samo embolizacijo (TAE) zasevkov lahko privede do izboljšanja življenja predvsem na račun zmanjšanja simptomov, ki jih imajo bolniki zaradi zasevkov nevroendokrinih tumorjev. Radiološki odzivi so v raznih raziskavah doseženi v 25–95 %, klinični (simptomatski) pa v 53–100 %. Petletno preživetje so dosegli v 14–75 % (15). Raziskava, v kateri so primerjali TAE s TACE (cisplatin, doksorubicin in mitomicin C) pri jetrnih zasevkih NET, je pokazala, da imata oba posega podoben toksični profil, čas do napredovanja pri TACE je bil po enem, dveh in treh letih 49 %, 49 % in 35 %, pri TAE pa 0 %, 0 % in 0 % ($p = 0,16$). Čas simptomatskega odziva se je pri TACE podvojil (15 mesecev v primerjavi s 7,5 meseca; $p = 0,14$). Enotri- in petletno preživetje pri TACE je bilo 68-, 67- in 50-odstotno, pri TAE pa 68-, 46- in 33-odstotno (16). Objektivni odziv na zdravljenje s TACE se giblje med 70 in 90 % (17). TACE se je izkazala za

bolj učinkovito kot TAE, tako da je ob enakem toksičnem profilu izredno dobra dodatna metoda lokalnega zdravljenja jetrnih zasevkov NET.

Metastatski maligni melanom

Očesni maligni melanom sodi med solidne tumorje, ki značilno in v veliki večini primerov zasevajo v jetra. Do 50 % bolnikov z očesnim malignim melanomom ima ob postavitvi diagnoze tudi jetrne zasevke, kar 90 om (mMM) pa ima zasevke – poleg v drugih organih – tudi v jetrih. Žal tudi metastatski maligni melanom spada v tisto skupino malignomov, kjer so učinki sistemskega zdravljenja zaenkrat slabi. Z doslej uporabljenimi načini zdravljenja še vedno dosegamo srednje preživetje, manjše od 12 mesecev. Najslabše preživetje imajo prav bolniki z jetrnimi zasevki in seveda bolniki z zasevki v osrednjem živčevju. Z lokalnim endovaskularnim zdravljenjem, predvsem kadar gre za manjše breme bolezni v jetrih, TACE daje novo možnost za zdravljenje in izboljšanje življenja teh bolnikov. Huppert je s sodelavci preskušal TACE pri 14 bolnikih z jetrnimi zasevki očesnega melanoma: pri 8 (57 %) so dosegli delni odziv, pri 4 (29 %) stabilizacijo bolezni, pri 2 (14 %) pa je bolezen napredovala. Srednji čas do napredovanja je bil 8,5 meseca (5–35), 6-mesečno, 12-mesečno, 18-mesečno in 24-mesečno preživetje pa je bilo 86-, 50-, 28- in 14-odstotno (18). V raziskavi faze II na 10 bolnikih z zasevki očesnega MM v jetrih so s TACE z DEBIRI dosegli pri 30 % bolnikov (pri treh) zelo dober delni odziv po merilih RECIST, to je zmanjšanje tumorja za 90 %, pri 30 % (3) so se zasevki zmanjšali za 80 % in pri 40 % (4) za 60–70 %. Srednji čas sledenja je bil 6,5 meseca (4–9), v času analize je še vedno živelo 8 bolnikov. Kar 80 % (8) bolnikov je po vprašalniku ESAS menilo, da se jim je življenje izboljšalo (19).

PRIPRAVA PRED POSEGOM

Premedikacija pred posegom vključuje i.v. hidracijo, antiemetike, steroide, antibiotično profilakso, oktretoid (le pri bolnikih z nevroendokrinim karcinomom) in opioidne analgetike.

Pred vsakim posegom naredimo diagnostično angiografijo, s katero preverimo *truncus coeliacus* in AMS, da ocenimo prehodnost portalne vene in si prikažemo morebitne anatomske variante obtoka v jetra (aberantno desno jetrno arterijo je mogoče najti v 26 %, levo v 27 %) in morebitni hepatofugalni pretok. Natančno določimo gastro-duodenalno, cistično in duodenalne veje jetrne arterije in identificiramo morebitne parazitske arterije (lumbalne, interkostalne, frenične).

POSEG

Kemoembolizacija je poseg intervencijske radiologije. Gre za lokalno perkutano intraarterijsko aplikacijo kemoterapevtika v kombinaciji z nosilcem. V primeru TACE z DEBIRI gre za uporabo stisljivih polivinilno-alkoholno-hidrogelnih mikrosfer (DC Bead™) različnih velikosti (100–300, 300–500, 500–700 in 700–900 µm), ki so sposobne vezati in izplavljati različne citostatike (irinotekan ali doksorubicin).

Pred vsakim prvim posegom je treba z računalniškotomografsko preiskavo jeter oceniti lego, velikost in število lezij ter izključiti obsežno zunajjetrno bolezen. Pridobiti je treba sveže izvide osnovne laboratorijske preiskave krvi (hemogram, DKS, biokemija), vključno s protrombinskim časom. Pred posegom vsakemu bolniku razložimo namen in potek posega, možne zaplete in stranske učinke. Poseg opravimo v lokalni anesteziji na mizi rentgenskega aparata, opremljenega za digitalno subtraksijsko angiografijo (DSA). DSA omogoči prikaz žil brez motenj zaradi prekrivanja z okolnimi strukturami, in to s približno polovico manjšo količino kontrastnega sredstva (KS) kot pri klasični angiografiji. Računalnik to zmore, ker odšteje (subtrahira) sliko brez KS od slike s KS.

Poseg začnemo s perkutano uvedbo katetra v arterijski sistem, in sicer po Seldingerjevi metodi, s punkcijo skupne stegenske arterije z iglo premera 18-gauge. Če punkcija stegenske arterije ni možna, poskusimo uvesti kateter v podpazdušne ali nad-

lahtne arterije. Skozi iglo uvedemo vodilno žico, debelo 0,035 palca, in po njej žilno uvajalo. Skozi žilno uvajalo z vodilno žico uvedemo kateter, debel 5-F. Obliko katetra izberemo glede na položaj izstopišča arterije iz aorte.

Angiografijo jeter napravimo s katetrizacijo trunkusa celiakusa (TC), v katerega vbrizgamo kontrastno sredstvo in prikažemo njegov arterijski in venski sistem. Ker vemo, da se jetra lahko prehranjujejo tudi iz drugih arterij, najpogosteje iz zgornje mezenterične arterije (AMS), katetriziramo tudi njo in si prikažemo njen potek. Iz AMS pogosto izhaja arterija za desni jetrni reženj, ob zožitvah ali zapori TC ali ene od večjih jetrnih arterij pa tudi kolaterale. V venski fazi angiografije AMS si vedno dobro prikažemo portalno veno ali njene kolaterale, če je vena zaprta. Za prikaz TC in AMS največkrat uporabimo kateter tipa *Cobra* ali *SideWinder*.

Kateter lahko uvedemo bodisi selektivno v arterijo hepatiko proprijo, semiselektivno v levo ali desno jetrno arterijo oziroma superselektivno v arterijo, ki dominantno prehranjuje tumor. Semiselektivno in superselektivno kemoembolizacijo omogoča uporaba mikrokatetske tehnike. Manjši (2,5–3-Fr) kateter, kot je *Tracker-18*, uvedemo skozi 5-Fr velik vodilni kateter. S sodobnimi rentgenskimi aparati v intervencijski radiologiji lahko z uporabo *XperCT* natančno definiramo tarčno področje kemoembolizacije. Neposredno pred kemoembolizacijo apliciramo 2–4 ml 1-odstotnega lidokaina (brez adrenalina) in nato – po 3–5 min – počasi apliciramo 1 ml mešanice DEBIRI z neionskim kontrastnim sredstvom. Paziti moramo, da ne pride do refluxa mešanice v gastroduodenalno arterijo. Če ga ni mogoče preprečiti, gastroduodenalno arterijo emboliziramo s spiralami, da preprečimo embolizacijo dvanajstnika in trebušne slinavke.

Merila za izvedbo posega in omejitve

Tabela 1. Vključitvena merila za poseg

Bolezen stadija IV z neresektabilnimi jetrnimi zasevki mCRC: <ul style="list-style-type: none">- bolezen v jetrih pomeni več kot 80 % celotnega bremena bolezn, dokazano s trifaznim CT ali PET-CT- zasevki zajemajo ≤ 60 % celotnega jetrnega parenhima
Bolniki po vsaj enem redu sistemske kemoterapije (z irinotekanom ali brez)
ECOG PS ≤ 2
Pričakovana življenjska doba > 3 mesece
Ustrezna krvna slika
Ohranjena jetrna funkcija: <ul style="list-style-type: none">- serumske transaminaze (AST, ALT) $\leq 3x$ ULN- celokupni bilirubin $\leq 1,5x$ ULN
Ustrezna ledvična funkcija: <ul style="list-style-type: none">- kreatinin $\leq 1,5x$ ULN

Tabela 2. Kontraindikacije za TACE z DEBIRI

Zunajjetrni zasevki (v osrednjem živčevju ali skeletu)
Kontraindikacije za irinotekan – kronična vnetna črevesna bolezen in/ali obstrukcija črevesja
Znana preobčutljivost na irinotekan
Kontraindikacije za vse jetrne embolizacijske postopke: <ul style="list-style-type: none">- portosistemski šant ali hepatofugalni pretok- obsežna ateroskleroza- okluzija portalne vene (tromb ali tumor) – relativna kontraindikacija

Število posegov

Pri bolezni, omejeni na en jetrni reženj, načrtujemo dva posega v presledku 4 tednov; pri vsakem uporabimo 1 vialo DC Bead in največ 100 mg irinotekana.

Pri bolezni v obeh jetrnih režnjih načrtujemo 4 posege v 2-tedenskih presledkih; pri vsakem uporabimo 1 vialo DC Bead in največ 100 mg irinotekana.

Sledenje stanja

Prvo kontrolno slikanje po zdravljenju naredimo 3 mesece po prvem posegu s 3-faznim CT ali PET-CT. Pri interpretaciji odziva uporabljamo modificirana merila RECIST (21). Kadar je objektivni odziv manjši od 80 %, določimo ostanek bolezn in se multidisciplinarno odločimo za ponovni poseg s sistemsko kemoterapijo ali brez nje ali le za sistem-

sko oziroma le za simptomatsko zdravljenje. Kadar je objektivni odziv večji od 80 %, sledimo stanje s CT na 3–4 mesece prvo leto, naslednje leto pa na 6 mesecev. Ob napredovanju bolezni se spet multidisciplinarno odločimo za ponovni poseg s sistemsko kemoterapijo ali brez nje, le za sistemsko oziroma le za simptomatsko zdravljenje.

Uspešnost posega

Tehnični uspeh TACE z DEBIRI je definiran kot uspešna postavitev katetra in aplikacija kemoembolizacijskega sredstva. Po objavah in po lastnih izkušnjah to dosežemo v 100 %.

Klinični uspeh TACE je definiran kot tumorska nekroza (tumorski odziv), zmanjšanje simptomov (simptomatski odziv) in s tem izboljšanje življenja ter morebitno podaljšanje časa do napredovanja bolezni oziroma zvečanje celokupnega preživetja.

Stranski učinki

Po objavljenih podatkih se stranski učinki po posegu pojavijo pri približno 10–20 % bolnikov in so ob ustrezni premedikaciji predvsem prve in druge stopnje. Dr. Martin s sodelavci v preglednem članku opisuje postembolizacijski sindrom (bolečina, slabost, bruhanje) v 60 %, hepatopatijo v 60 %, vnetje v 28 %, gastritis v 25 %, anemijo v 22 %, hipertenzijo v 20 %, dehidracijo v 17 % in holecistitis v 2 %. Ostali redki stranski učinki so absces, krvavitev in depresija; 30-dnevna smrtnost po posegu je po objavljenih podatkih 1–7-odstotna (20).

ZAKLJUČEK

Jetrni zasevki kolorektalnega karcinoma, nevroendokrinih tumorjev in očesnega melanoma dobro reagirajo na endovaskularno zdravljenje s TACE ali njeno kombinacijo s sistemsko kemoterapijo in drugimi lokalnimi načini zdravljenja. Bolnikom, ki ne morejo biti radikalno operirani, s TACE podaljšamo čas do napredovanja bolezni, predvsem pa zmanjšamo breme bolezni in njene neprijetne simptome

ter jim izboljšamo preživetje. Bolniki v terminalnem stadiju bolezni z malo ohranjenega jetrnega parenhima niso primerni za to vrst lokalnega zdravljenja.

Literatura

1. Martin RC, Robbins K, Tomalty D, O'Hara R, Bosnjakovic P, Padr R, et al. Transarterial chemoembolisation (TACE) using irinotecan-loaded beads for the treatment of unresectable metastases to the liver in patients with colorectal cancer: An interim report. *World J Surg Oncol* 2009; 7 (80): 12 pp.
2. Aliberti C. Transarterial chemoembolization (TACE) of liver metastases (LM) from colorectal carcinoma (CRC) adopting drug eluting beads preloaded with irinotecan (DEBIRI): Results of a phase II study on 82 patients. *J Clin Oncol* 2009; 27 (Suppl): 15s.
3. Pavlidis N, Hansen H, Stahel R. ESMO clinical practice guidelines: Development, implementation and dissemination. *Ann Oncol* 2010; 21 (Suppl 5): v7–8.
4. Nicolini A, Martinetti L, Crespi S, Maggioni M, Sangiovanni A. Transarterial chemoembolization with epirubicin-eluting beads versus transarterial embolization before liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *J Vasc Interv Radiol* 2010; 21: 327–32.
5. Dhanasekaran R, Kooby DA, Staley CA, Kauh JS, Khanna V, Kim HS. Comparison of conventional transarterial chemoembolization (TACE) and chemoembolization with doxorubicin drug eluting beads (DEB) for unresectable hepatocellular carcinoma (HCC). *J Surg Oncol* 2010; 101: 476–80.
6. Malagari K, Pomoni M, Kelekis A, Pomoni A, Dourakis S, Spyridopoulos T, et al. Prospective randomized comparison of chemoembolization with Doxorubicin-eluting beads and bland embolization with beadblock for hepatocellular carcinoma. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2010; 33 (3): 541–51.
7. Folprecht G et al. Tumour response and secondary resectability of colorectal liver metastases following neoadjuvant chemotherapy with cetuximab: the CELIM randomised phase 2 trial. *Lancet Oncology* 2010; 1: 38–47.
8. Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A, Hartmann JT, Aparicio J, de Braud F, et al. Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 663–71.
9. Van Cutsem E, Kohne CH, Hitre E, Zaluski J, Chang Chien CR, Makhson A, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009; 360: 1408–17.
10. Vogl TJ, Gruber T, Balzer JO, Eichler K, Hammerstingl R, Zangos S. Repeated transarterial chemoembolization in the treatment of liver metastases of colorectal cancer: Prospective study. *Radiology* 2009; 250 (1): 281–9.

11. Martin RCG, Robbins K, Metzger T, O'Hara R, Bosnjakovic P, Tomalty D. Hepatic intra-arterial injection of irinotecan eluting beads in unresectable colorectal liver metastatic refractory to standard systemic chemotherapy: Results of multi-institutional study. *Asco Gastrointestinal Cancers Symposium 2009*; Abstract No. 185. Dosegljivo na http://www.asco.org/ascov2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=63&abstractID=10799.
12. Drug-eluting bead, Irinotecan (DEBIRI) therapy of liver metastasis from colon cancer with concomitant systemic Oxaliplatin, Fluorouracil and Leucovorin chemotherapy, and anti-angiogenic therapy. Dosegljivo na http://www.biocompatibles.com/media/press-releases/release_1090.
13. Rinke A, Muller HH, Schade-Brittinger C, Klose KJ, Barth P, Wied M, et al. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: A report from the PROMID study group. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4656–63.
14. Raymond E et al. Updated results of the phase III trial of sunitinib (SU) versus placebo (PBO) for treatment of advanced pancreatic neuroendocrine tumors (NET). *ASCO GI 2010*; Abstract 127. Dosegljivo na http://www.asco.org/ascov2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=72&abstractID=1797.
15. Nazario J, Gupta S. Transarterial liver-directed therapies of neuroendocrine hepatic metastases. *Semin Oncol* 2010; 37 (2): 118–26.
16. Ruutianinen AT, Soulen MC, Tuite CM, Clark TW, Mondschein JI, Stavropoulos SW, et al. Chemoembolization and bland embolization of neuroendocrine tumor metastases to the liver. *J Vasc Interv Radiol* 2007; 18 (7): 847–55.
17. Stuart K. Chemoembolization in the management of liver tumors. *Oncologist* 2003; 8 (5): 425–37.
18. Huppert PE, Fierlbeck G, Pereira P, Schanz S, Duda SH, Wietholtz H, et al. Transarterial chemo-embolization of liver metastases in patients with uveal melanoma. *Eur J Radiol* 2010; 74 (3): e38–44.
19. Fiorentini G, Aliberti C, Del Conte A, Tilli M, Rossi S, Ballardini P, et al. Intra-arterial hepatic chemoembolization (TACE) of liver metastases from ocular melanoma with slow-release irinotecan-eluting beads. Early results of a phase II clinical study. *In vivo* 2009; 23: 131–8.
20. Martin RCG, Howard J, Tomalty D, Robbins K, Padr R, Bosnjakovic PM, et al. Toxicity of irinotecan-eluting beads in the treatment of hepatic malignancies: Results of a multi-institutional registry. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2010; 33: 960–6.

Epidemiološke posebnosti slovenskih bolnikov, operiranih zaradi Crohnove bolezni

Epidemiological characteristics of Slovenian patients, surgically treated for Crohn's disease

Tadeja Pintar¹, Tanja Carli², Franc Jelenc¹, Tadej Malovrh³, Mirko Omejc¹

¹Klinični oddelek za abdominalno kirurgijo, Kirurška klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana

²Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Ljubljana

³Veterinarska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Ljubljana

Gastroenterolog 2011; 1: 24–34

Ključne besede: Crohnova bolezen, epidemiološke posebnosti, operirani

Key words: Crohn disease, epidemiological characteristics, operated patients

Izvleček

Crohnova bolezen (CB) je kronična vnetna črevesna bolezen, katere incidenca v zadnjem desetletju narašča, in to predvsem v urbanih okoljih. Najpogosteje ljudje zbolijo mladi, med 15. in 25. letom starosti. V razviti obliki je bolezen sistemska in izredno huda. Njena etiologija ni dokončno pojasnjena; razlagajo jo tri teorije. Odkritje dejavnikov, ki večajo grožnjo nastanka in razvoja CB, bi dolgoročno omogočilo ciljno zdravljenje, s čimer bi se izboljšalo življenje bolnikov in pocenilo sedanje zdravljenje. Namen epidemiološke raziskave je bil ugotoviti, kateri okoljski nevarnostni dejavniki so največ prispevali k razvoju CB v skupini 42 bolnikov, povprečno starih 40,3 leta, operiranih v Sloveniji v obdobju 2008–2010. V primerjalni skupini je bilo 272 naključno izbranih zdravih

Abstract.

Crohn disease (CD) is an inflammatory bowel disease with increasing incidence, particularly in the urban areas. Patients, mostly young people, aged between 15 and 25 years, are very difficult to treat in the active stage of the disease. The aetiology of CD has not been explained, as yet. Characterization of the CD risk factors would improve treatment options, quality of patients' life, and decrease treatment costs. The aim of the study was to identify the environmental risk factors associated with CB in the population of patients, surgically treated in the period 2008–2010. Forty-two patients with CD (mean age 40.3) and 272 randomly selected healthy volunteers (mean age 35.6) were questioned regarding sociodemographic data, dietary habits, personal attitudes,

²Asist. dr. Tadeja Pintar, dr. med.

Klinični oddelek za abdominalno kirurgijo
Kirurška klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana
Zaloška 7, 1525 Ljubljana
tadeja.pintar@kelj.si

prostovoljcev obeh spolov, povprečno starih 35,6 leta, iz istih slovenskih pokrajin kot bolniki s CB. Vsi so odgovarjali na vprašanja o sociodemografskih podatkih, prehranskih in osebnih navadah, razvadah in razpoloženjskem tipu, delu z živalmi, hobijih, podatkih za družinsko in osebno anamnezo. Zagotovljeni sta bili anonimnost in varovanje podatkov. Analiza podatkov je bila opravljena s t-testom, Mann-Whitneyevim testom in testom hi-kvadrat.

Med bolniki s CB je bilo več starih med 30 in 40 let, žensk približno enako kot moških. Več kot polovica jih ima otroke, manj kot polovica jih živi v hiši, večina ne živi ob reki, velika večina ne uživa surovega mleka, ni ljubiteljica mlečnih izdelkov, uživa manj presne hrane rastlinskega izvora, manj rib, manj regrata in več čokolade kot ljudje v primerjalni skupini. Glavnina bolnikov se nerada zadržuje na mestih z večjim številom ljudi, se redkeje udeležuje piknikov, se ukvarja z manj raznolikimi in adrenalinskimi športnimi aktivnostmi ter manj z vrtičkarstvom kot ljudje iz primerjalne skupine. Med bolniki je več kadilcev kot med zdravimi v kontrolni skupini. Večina bolnikov pri svojem delu oz. v poklicu nima opravka z živalmi, od hišnih ljubljencev pa najpogosteje skrbi za psa ali mačko. Bolniki jemljejo statistično pomembno več zdravil raznih skupin kot ljudje iz primerjalne skupine. Pri svojih bolnikov se najpogosteje pojavljajo maligna obolenja in sladkorna bolezen. Največ bolnikov je iz osrednjeslovenskega, najmanj pa iz primorskega, podravskega, savinjskega in prekmurskega območja.

Z raziskavo smo potrdili, da ljudje s CB uporabljajo več zdravil raznih skupin kot ljudje v primerjalni skupini in da se CB pogosteje pojavlja v nekaterih slovenskih pokrajinah. Analiza odgovorov je pokazala da: 1) uživanje surovega mleka in mlečnih izdelkov ni povezano z večjim zbolevanjem za CB, 2) da je patogeni organizem, ki povzroča paratuberkulozo pri živalih, lahko povezan s CB pri ljudeh in 3) da so pri svojih ljudi s CB pogostejše bolezni prebavil in avtoimunske pomanjkljivosti. Analiza vprašalnika ni dala odgovora na vprašanje, ali uživanje presne hrane in pri kmetu kupljenih živil veča incidenco CB.

habits, mood type, work with animals, hobbies, family history, and drug taking. Statistical analysis was performed by t-test, Mann-Whitney test, and chi-square test. Data were analyzed using the PASW 18 software (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA). More than half of patients with CD have children, less than half of them live in a house. The majority of both groups do not live by a river. Most patients with CD do not consume raw milk, do not like dairy products, they consume less raw food of herbal origin, fish, dandelion, and more chocolate than the control group. The patients with CD avoid crowds and attend picnics less often, indulge less in sporting activities and gardening in comparison to the control group. Cigarette smoking is more prevalent in the patient group. Most examinees of both groups are not exposed to animals at their work. Malignant disease and diabetes occur more frequently among relatives of CD patients. The results show that 1) consumption of raw milk and dairy products is not related to a higher incidence of CD, 2) there is a probable link between CD in people and the pathogen causing paratuberculosis in animals, and 3) that the gastrointestinal and autoimmune deficiency diseases are more frequent among the patients' relatives. The results did not answer the question whether consumption of raw food or food, purchased from a farmer, could be related to the increased risk and incidence of CD.

UVOD

Crohnova bolezen (CB), imenovana tudi Crohn-Leśniowskijeva bolezen ali morbus Leśniowski-Crohn, granulomatozni kolitis ali regionalni enteritis (1) je nespecifično kronično transmuralno vnetje prebavil ljudi. Prizadene predvsem distalne predele tankega in debelega črevesa, lahko pa se pojavi v katerem koli delu prebavne poti od ust do zadnjika in v perianalni regiji. Je neozdravljiva bolezen, ki močno zmanjša kakovost življenja.

Bolezen se kaže z različnimi simptomi in znaki, ki se pojavljajo v značilnih zagonih z vmesnimi krajšimi ali daljšimi remisijami. Najpogostejše so bolečine v trebuhu, driske (lahko krvave), bruhanje in izguba telesne mase. Po lokaciji razlikujemo več oblik bolezni, in sicer *ileokolično*, ki prizadene končni del tankega in začetni del debelega črevesa (terminalni ileum in cekum, 50 %), *ileitis terminalis*, pri katerem je prizadet povsem končni del tankega črevesa (30 %), in *Crohnov kolitis*, ki prizadene debelo črevo (20 %). Zelo redek je vznik bolezni v požiralniku in želodcu.

Etiologija bolezni ni točno znana, zelo verjetno pa gre za več dejavnikov, kot so vplivi okolja, dednost, življenjske navade, disfunkcija imunskega sistema in okužbe.

Vlogo dednih dejavnikov pri razvoju CB potrjujejo razlike med družinami in etničnimi skupinami ter raziskave dvojčkov. Pozitivna družinska anamneza je pomemben nevarnostni dejavnik CB, saj so neposredni sorodniki bolnika s CB celo 13-krat bolj ogroženi kot ljudje brez bližnjega sorodnika s CB. Danski raziskovalci so ugotovili, da je konkordanca CB med enojajčnimi dvojčki večja kot med dvojajčnimi. Tudi nekatere redke genetske motnje, npr. Turnerjev sindrom, ankilozni spondilitis, psoriza in multipla skleroza, so pogosteje pridružene CB.

Z genetskimi raziskavami so dokazali več kot 30 genetskih lokusov, vključenih v patogenozo CB, in več lokusov s polimorfizmi, ki določajo občutli-

vost za CB. Prvi gen za CB, ki so ga dokazali v skoraj vseh raziskavah, je bil NOD2/CARD15 na kromosomu 16, ki kodira znotrajcelični protein NOD2. Ta je izražen v monocitih, Panetovih celicah ter črevesnih epiteljskih celicah in je vključen v prepoznavanje bakterij in prenos signala za stimulacijo apoptoze. Mutacije gena NOD2/CARD 15 so povezane s CB in z njeno fenotipsko lokacijo in aktivnostjo ter delujejo posredno ali neposredno na pojav bolezni. Anomalije gena XBP1 so verjetno tisti dejavnik, ki pomembno vpliva na celične dejavnike, ki sodelujejo v sintezi in prenosu proteinov.

Teorija avtoimunosti predvideva, da ni specifičnega patogena, poudarja pa neregulirani, čezmerni imunski odziv, ki omogoča sicer neškodljivim bakterijam sprožitev uničujočega bolezenskega procesa. Domnevajo, da je iztirjeni imunski odziv povezan s čezmerno aktivacijo citokinskega odziva Th1 ter s posledično aktivacijo in delovanjem Th17, ki po izločanju IL-17 sprožijo nabor imunskih celic do perifernih tkiv in izločanje provnetnih mediatorjev (TNF-alfa, IL-6, IL-1beta) (2, 3). Večino akutnih sprememb v sluznici morda povzročata IL-1beta ter TNF-alfa, ki sta v periferni krvi bolnikov in v zboleli črevesni sluznici v bistveno višjih koncentracijah kot pri zdravih. TNF-alfa okvari tesnost stikov med črevesnimi epiteljskimi celicami in zveča črevesno prepustnost, kar luminalnim antigenom omogoči prestop v črevesno tkivo skozi okvarjeno epiteljsko pregrado in sprožitev vnetja. Raziskave (4) so pokazale, da je razmerje med provnetnim IL-1 in endogenim zaviralcem IL-1, antagonistom receptorjev IL-1 (IL-1RA), pri bolnikih pomembno manjše kot pri zdravih ter da črevesne celice v lamini propriji bolnikov izločijo manj mRNA in citokina IL-4 kot pri zdravih. Teorija imunske pomanjkljivosti poudarja napake v prirojeni imunosti. Čeprav ta teorija ne pozna specifičnega patogena, vzorec imunskega odziva nakazuje, da gre za znotrajcelični organizem, ki okuži makrofage in dendritične celice. Pri bolnikih so dokazali moteno izločanje citokinov iz makrofagov, zaradi česar je oviran vnetni odziv telesa na mikrobnne antigene, posebej v debelem črevesu, kjer je obremenitev z mikrobi zelo velika.

DEJAVNIKI OKOLJA IN SPECIFIČNI NEVARNOSTNI DEJAVNIKI ZA RAZVOJ CROHNOVE BOLEZNI

Prehranske navade. Raziskave (5) so pokazale, da je uživanje coca-cole, žvečilnega gumija in čokolade pozitivno povezano z nastankom CB, uživanje sadja pa negativno. Uživanje sladkorja, sladil, slaščic, maščob in olj pomeni dvakrat večje tveganje CB. Z nastankom CB je povezano tudi večje uživanje mononasičenih in nasičenih maščob, hkrati pa je nastanek CB v negativni povezavi z uživanjem ogljikovih hidratov. Posledica uživanja omega-3 maščobnih kislin, ki delujejo kot alternativni eikozanoidni predhodnik, je menda zmanjšanje vsebnosti arahidonske kisline v celičnih membranah, s čimer se zmanjša nastajanje vnetnih mediatorjev, medtem ko uživanje omega-6 maščobnih kislin spodbuja sintezo vnetnih prostaglandinov. Kakšna je povezava uživanja vlakninske hrane (sadja in zelenjave) in nastanka CB, je sicer še vedno predmet raziskav, vendar domnevajo, da je ogroženost s CB večja pri uživanju hrane z malo vlakni.

Kajenje. CB se dokazano trikrat pogosteje pojavlja pri kadilcih kot pri nekadilcih. Kajenje slabša tudi njen potek, večja ogroženost s fistulami in strikturami ter pospeši potrebo za kirurško odstranitev prizadetega dela črevesa (6). Protrombotični učinki oksidiranih produktov tobačnega dima večajo mikrovaskularne okvare in ishemijo.

Peroralni kontraceptivi. Metaanaliza (7) je pokazala pozitivno povezavo med CB in peroralnimi kontraceptivi, pri čemer se tveganje za razvoj bolezni večja z daljšim jemanjem. Izsledki raziskave je tudi, da estrogen vpliva na sekrecijo TNF, ekspresijo CB16 makrofagov in s svojim trombogenim potencialom večja verjetnost črevesnih infarktov.

Dojenje. Dokazali so, da dojenje ščiti pred razvojem CB, ker pomaga pridobivati oralno toleranco na mikrofloro in antigene v hrani. Po izsledkih novjših raziskav pa je dojenje pomemben nevar-

nostni dejavnik za razvoj CB v visoko urbaniziranih področjih, kjer so v mleku zdravila, industrijske kemikalije in okoljski onesnaževalci.

Antibiotiki in NSAID. Med uporabo antibiotikov in CB ter med uporabo nesteroidnih antirevmatikov (NSAID) in CB so dokazali pozitivno povezavo. NSAID povezujejo z delovanjem na sluznico želodca, tankega in debelega črevesa, s posledično zvečano črevesno prepustnostjo in olajšanim prehodom bakterijskih antigenov skozi sluznične pregrade v črevesno steno in skozi njeno.

Mikroorganizmi. V etiologiji CB kot možne povzročitelje navajajo različne mikroorganizme, in sicer: *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* (v nadaljevanju MAP), *E. coli*, *Lysteria monocytogenes*, *Yersinia enterocolitica*, *Enterococcus faecalis*, *Bacteroides fragilis*, *Peptostreptococcus* spp., *Eubacterium* spp in številne druge.

Spremenjena črevesna flora. Generalizirana ali lokalna disimbioza pri bolnikih s CB je domnevno posledica majhnega števila koristnih (npr. *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*) in velikega števila škodljivih bakterij (npr. *Bacteroides*, *E. coli*) ter včasih tudi zmanjšane biodiverzitete. Taka disimbioza lahko zaradi porušenega razmerja med koristnimi in škodljivimi bakterijami in s stalnim spodbujanjem imunskega sistema sproži vnetje. V zgodnjih in kroničnih lezijah pacientov s CB zavzema *E. coli* glavnino vseh bakterij (med 50 in 100 % vseh aerobnih in anaerobnih bakterij). Končne dele tankega črevesa bolnikov s CB poseljujejo sevi *E. coli*, t.i. AIEC (*adherent-invasive E. coli*), sposobni tako adhezije kot invazije skozi črevesne epitelijske celice. AIEC lahko preživijo v makrofagih, ne da bi jih uničili, se v njih razmnožujejo in povzročijo sproščanje velikih količin TNF-alfa. Glede na njihov patogeni potencial jim nekateri raziskovalci pripisujejo osrednjo vlogo v patogenenzi CB. Pri bolnikih s CB je znatno zvišana tako fekalna koncentracija sojev *Eubacteria*, *Peptostreptococcus*, *Coprococcus* in *Bacteroides* kot tudi titer protiteles proti tem bakterijam.

Nekatere raziskave poročajo tudi o možni povezavi med hladilniki in CB. Določene bakterije (*Lysteria monocytogenes*, *Yersinia enterocolitica*) so namreč sposobne počasne rasti pri nizkih temperaturah (t.i. *cold chain hypothesis*). Predpostavljajo, da se z izpostavljenostjo ljudi tovrstnim bakterijam zveča tudi ogroženost s CB. Med možne povzročitelje CB Stan-daert-Vitse s sodelavci uvršča tudi provnetnega oportunističnega patogena *Candida albicans* zaradi sprožitve protitelesno posredovanega imunskega odziva s strani manoznih antigenov (manini). Nekatere raziskave so prikazale povezavo med CB, MAP in genetskimi označevalci, ki predisponirajo okužbo z MAP. Bakterija sproži tvorbo maninov, ki MAP in druge bakterije varujejo pred fagocitozo, kar ima za posledico nastanek sekundarnih infektov.

KLINIČNI ZNAKI, DIAGNOSTIKA, ZDRAVLJENJE

Prizadetost tankega črevesa se običajno kaže z znaki malabsorpcije, vključno z driskami, bolečinami v trebuhu, upočasnjeno rastjo, izgubo telesne teže in anoreksijo. Znaki prizadetosti debelega črevesa se klinično ne razlikujejo od znakov pri ulceroznem kolitisu, zato je za pravilno diagnozo in zdravljenje ključna natančna diagnostika.

Narava driske pri CB je odvisna od dela obolelega tankega ali debelega črevesa; pri terminalnem ileitisu so driske zelo volumske (vodne), pri kolitisu pa majhnega volumna, zelo pogoste (tudi do 30-krat dnevno) in se neredko pojavljajo tudi ponoči. Možna je tudi nezmožnost zadrževanja blata (fekalna inkontinenca).

Manifestna krvavitev je bolj značilna za ulcerozni kolitis, pri CB ni tako pogosta. Krvave driske so pogosto intermitentne, lahko okultne, lahko pa je blatu primešana tudi svetla kri. Kadar je obolelo debelo črevo, so krvavitve lahko tudi izdatnejše.

Porušeno ravnovesje bakterijske flore v tankem črevesju je neredko vzrok vetrovom in napihovanju (flatulenca), bolečinam v trebuhu in smrdečemu

blatu. Kadar se prepustnost črevesne stene zveča, bakterije vdrejo v sistemski obtok, razvijeta se sepsa in sistemski vnetni odziv.

Prizadetost perianalne regije se kaže s perirektalno bolečino, bolečimi defekacijami in živo rdečo krvjo ob defekaciji. Perianalno so vidni dermatitis, fistule, fisure in perianalni abscesi. Pogoste so tudi drobne perianalne razjede (ragade) in poudarjene kožne gube. Pri fistulah in perianalnih abscesih se v napreduje obliki perianalne bolezni pojavi inkonitnenca za blato. V ustni votlini je lahko aftozni stomatitis z razjedami. Prizadetost požiralnika in želodca se kaže z oteženim požiranjem (disfagija), bolečinami v zgornjem delu trebuha, slabostjo in bruhanjem. Pogosto so simptomi povezani s črevesno zaporo (stenoza, striktura). Če se svetlina črevesa zapre ali je zelo ozka, se pojavijo slabost, bruhanje, sistemski znaki črevesne zapore ter bolečine, omejene na mesto črevesne zapore.

Bolnike s CB bolj ogroža rak debelega črevesa in danke, značilno večja pa je tudi verjetnost, da zbolijo za rakom tankega črevesa in nekaterimi drugimi malignimi boleznimi, npr. Hodgkinovim in ne-Hodgkinovim limfom ter ploščatoceličnim karcinomom zadnjika.

Poleg prebavne cevi CB lahko prizadene tudi druge organe, tako je mogoče pri bolnikih s CB dokaj pogosto najti tudi uveitis in episkleritis, vse do posledične izgube vida. Bolezen je povezana tudi z vrsto revmatskih bolezni (negativne spondilartropatije); na koži se najpogosteje kaže z rdečimi izpuščaji v lehah (*eritema nodosum*) in pustulami (*pyoderma gangrenosum*). Bolnike bolj ogrožajo globoka venska tromboza in pljučni embolizmi. Kadar bolezen traja dlje, se pojavijo betičasti prsti ter osteoporoza in osteopenija s posledično večjo nevarnostjo patoloških zlomov. Približno 15 % bolnikov ima znake zapletov v osrednjem in perifernem živčevju, in sicer epilepsijo, možgansko kap, miopatije, periferne nevropatije, glavobole in depresijo.

Epidemiologija in geografska razširjenost crohnove bolezni

Zbolevnost za CB se razlikuje od države do države. V svetu je prevalenca ocenjena na 0,1–16 na 100.000 prebivalcev, v Evropi pa na 5,6 na 100.000 prebivalcev. Velika je v državah Severne in Zahodne Evrope ter Severne Amerike, manjša pa v državah Afrike, Južne Amerike in Azije.

CB se pogosteje pojavlja pri beli kot pri črni ali rumeni rasi, med belci pa pogosteje pri Aškenazih. Za Slovenijo epidemioloških podatkov ni. Ferkolj in sodelavci so na podlagi poizvedbene ankete po zdravstvenih domovih ugotovili, da je bilo leta 1998 pri nas s CB bolnih 50 otrok in 1100 odraslih. Ocenjena pogostnost bolezni je bila 50 na 100.000 prebivalcev.

CB kaže bimodalno porazdelitev in obolevnost glede na starost: najpogosteje zbolevalo mladi med 15. in 24. letom starosti, ki izhajajo iz družin z visoko stopnjo higiene. Drugi, manjši vrh zbolevanja je med 50. in 70. letom. V vmesnem obdobju se bolezen najpogosteje diagnosticira kot bolezen razdražljivega (iritabilnega) črevesa (IBS). V 4 % je bolezen diagnosticirana pred 5. letom starosti. Med spoloma ni večjih razlik.

Zaradi kroničnega poteka zahteva CB dolgotrajno zdravljenje z zdravili in multidisciplinarni pristop. Kirurške odstranitve prizadetega dela črevesa so potrebne, ko ni zadostnega odziva na zdravila. V Sloveniji tak poseg letno potrebuje več kot 30 bolnikov. Švedski raziskovalci so ocenili, da so leta 1994 stroški zdravljenja za vse bolnike s CB znašali več kot 40 milijonov EUR. V ZDA so leta 2002 ocenili, da so medicinski stroški zaradi CB znašali med 1 in 1,2 milijarde ameriških dolarjev, leta 2008 pa že 3,6 milijarde dolarjev.

Diagnostika

Endoskopski pregled omogoča neposredni prikaz sluznice celotnega debelega in distalnega dela tan-

kega črevesa in tako tudi aktivnosti bolezni ter njene razširjenosti. Med endoskopijo s pomočjo bioptičnih kleščic odvzamejo koščke tkiva za histopatološko preiskavo. Jejunoileografija in irigografija prikažeta razširjenost in naravo bolezni v tankem in debelem črevesu. Računalniška tomografija (CT) in magnetnoresonančno slikanje (MRI) sta dobri metodi za prikaz razširjenosti bolezni in njenih zapletov, abscesov in fistul.

Zdravljenje

Za bolezen ni specifičnega farmakološkega ali kirurškega zdravljenja. Primarni cilj farmakološkega zdravljenja CB je omejitev akutnih vnetnih sprememb in kasneje vzdrževanje remisije. Za zdravljenje akutne oblike se uporabljajo antibiotiki, aminosalicilati in kortikosteroidi. Po umiritvi bolezni bolniki prejemajo vzdrževalno zdravljenje: aminosalicilate (5-aminosalicilna kislina), steroide (prednisolon) in imunomodulatorje (azatioprin, merkaptopurin, metotreksat, infliksimab, adalimumab, certolizumab, natalizumab).

Kirurško zdravljenje CB je potrebno, če se zapre črevo, ob drugih hujših zapletih (obstrukcije, fistule, abscesov) in kadar se bolezen ne odzove na zdravljenje z zdravili. Po kirurški odstranitvi prizadetega dela črevesa se lahko bolezen znova pojavi na katerem koli delu prebavne cevi. Bolniki z neobvladljivo obliko bolezni na že močno skrajšanem črevesu ali s funkcijsko nezadostnim črevesom so kandidati za presaditev tankega črevesa.

Bolniki s CB so pogosto kalorično in beljakovinsko podhranjeni zaradi nezadostnega uživanja hrane, motenega vsrkavanja hranilnih snovi (malabsorbcija), večjega izgubljanja hranilnih snovi iz prebavne cevi in večjih kaloričnih potreb. Konvencionalno zdravljenje je zato smiselno dopolniti s posebno dieto, ki naj bi omejevala nastop sekundarnih zapletov (osteoporoza, osteopenija), zapletov povezanih z malabsorbcijo zaradi pogostih prebavnih težav ali zapletov zaradi kronične rabe kortikosteroidov.

Elementarne diete, ki ne vsebujejo beljakovin, temveč esencialne aminokisljine in so obogatene z aminokisljinami, ki vsebujejo dušik, zmanjšajo aktivnost bolezni. Kadar bolniki ne morejo zagotoviti vseh prehranskih potreb z običajnim dnevnim vnosom hrane, se za vzdrževanje ustreznega prehranskega statusa uporabljajo pripravki enteralne prehrane, ki zmanjšajo nastajanje vnetnih mediatorjev. V luči zadnjih spoznanj o imunomodulacijskih lastnostih posameznih komponent v hrani se v diete vključujejo tudi posebni prehranski dodatki, in sicer vlaknine – prebiotiki –, vendar dokazov, da imajo vlogo v patogenezi CB, ni. Spremenjeno črevesno floro pri bolnikih CB je možno deloma popraviti z dodatkom probiotikov – acidorezistentnih mikroorganizmov –, ki po zaužitju v primerni količini kolonizirajo debelo črevo, kjer kompetitivno zavirajo patogene črevesne bakterije, delujejo protivnetno, pomagajo pri prebavi in absorpciji hrane. Zlasti *Saccharomyces boulardii* (250 do 500 mg trikrat dnevno) zmanjša pogostost driske pri bolnikih s CB. Poročajo tudi o dokazano ugodnem vplivu ribjih olj in rastlinskih izvlečkov. Posebno vlogo pripisujejo tudi glutaminu, ki je hranilo za enterocite in imunske celice, ni pa hranilo za debelo črevo. Vsebnost N-acetil glukozamina in glutamina (400 mg 4-krat dnevno) v elementarni dieti bolnika s CB zmanjša simptome bolezni in izboljša splošno bolnikov stanje.

EPIDEMIOLOŠKE POSEBNOSTI BOLNIKOV, OPERIRANIH ZARADI CROHNOVE BOLEZNI

V raziskavo smo zajeli dve skupini opazovancev. Prvo ciljno skupino (skupina primerov) je sestavljalo 42 bolnikov z diagnosticirano CB, ki so jih na Kliničnem oddelku za abdominalno kirurgijo operirali v letih 2008, 2009 in v prvi polovici leta 2010. Stari so bili od 21 do 71 let (srednja starost 40,3 leta), 19 moških in 23 žensk. Doma so bili v naslednjih slovenskih pokrajinah: Štajerska, Prekmurje, Gorenjska, Dolenjska, Primorska, Savinjska, Podravska in Osrednjeslovenska. V kontrolni skupini je bilo 272 naključno izbranih zdravih prostovoljcev, starih 21–71 let (srednja starost 35,6

let), 80 moških in 192 žensk. Prostovoljci kontrolne skupine so bili brez opazovane bolezni in niso bili vključeni v postopke zdravljenja. Zajeli smo jih iz istih slovenskih pokrajin kot bolnike s CB.

Za raziskavo smo uporabili primerjavo bolnikov s kontrolnimi osebami, kar je eden starejših načinov za preučevanje etiologije bolezni; zbiranje podatkov je relativno poceni, hitro in preprosto ter omogoča preučevanje povezanosti opazovanega pojava z več nevarnostnimi dejavniki hkrati.

Odločitev za izbiro vprašalnika kot orodja raziskave je temeljila na pričakovanju, da bomo iz dovolj prepričljivih odgovorov lahko sklepali na dejavnike, ki se vpletajo v etiologijo CB in se statistično značilno razlikujejo od dejavnikov pri ljudeh, ki CB nimajo. Vprašalnik je bil razdeljen v 7 tematskih sklopov, in sicer 1) vprašanja o sociodemografskih podatkih 2) o prehranskih navadah 3) o osebnih navadah, razvadah in razpoložljivem tipu 4) o delu z živalmi 5) o hobijih 6) o družinski anamnezi in 7) o jemanju zdravil.

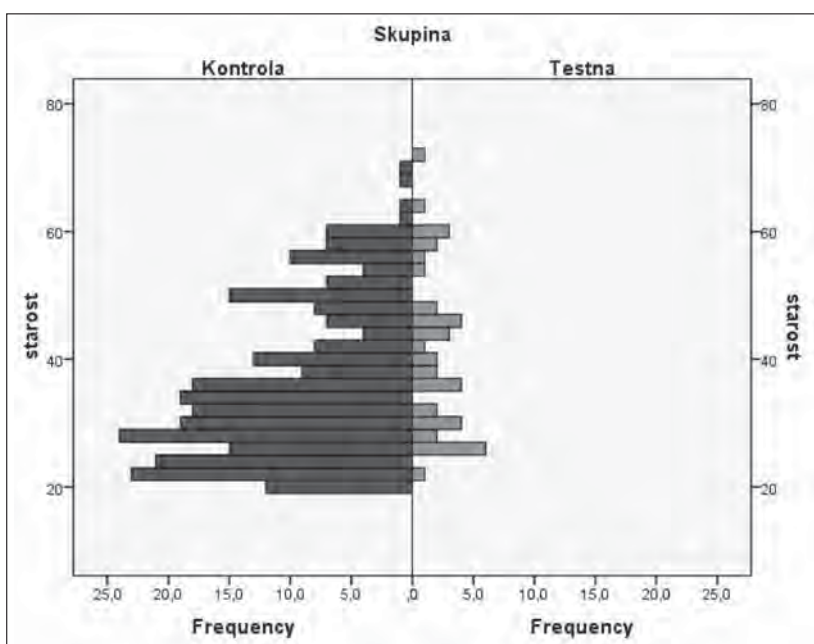
Tematske sklope smo izbrali na osnovi nevarnostnih dejavnikov za CB, ki so najpogosteje navedeni v literaturi.

Osnovne sociodemografske podatke opazovancev smo predstavili grafično, z aritmetično sredino in standardno deviacijo za številske spremenljivke in z deleži za opisne spremenljivke. Pogostost posameznih odgovorov na vprašanja, zastavljena v vprašalniku, smo predstavili kot frekvence in jih prikazali v tabelah ali grafikonih. Za primerjavo številskih spremenljivk (starost) med skupinama smo uporabili t-test. Razliko median pri ordinalnih spremenljivkah (delo z živalmi, druge bolezni ter presna hrana in pri kmetu kupljena živila živalskega izvora) smo med skupino bolnikov s CB in kontrolno skupino preverjali z Mann-Whitneyevim testom. Povezanost drugih proučevanih nevarnostnih dejavnikov CB smo analizirali s testom hi-kvadrat. Kot analizo *post hoc* pri opisnih spremenljivkah z več kot dvema kategorijama smo izvedli parne primerjave s Keppelovo modifikacijo

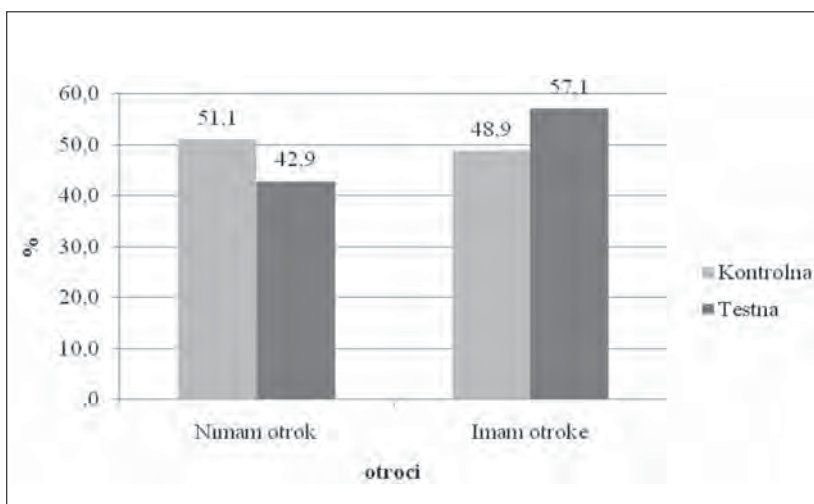
Bonferronijeve korekcije stopnje tveganja. Meja statistične pomembnosti je bila pri $p < 0,05$. Podatke smo obdelali s statističnim programom PASW 18 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, ZDA).

Povprečna starost (standardni odklon) bolnikov s CB je 40,3 (12,7) leta, povprečna starost opazovancev kontrolne skupine pa 35,6 (11,9) leta.

Vsi opazovanci, vključeni v raziskavo, so stari od 20 do 71 let. Frekvenčna porazdelitev opazovancev glede na starost je prikazana na sliki 1.



Slika 1. Frekvenčna porazdelitev, primerjava starostne strukture opazovancev obeh skupin, neuteženi podatki



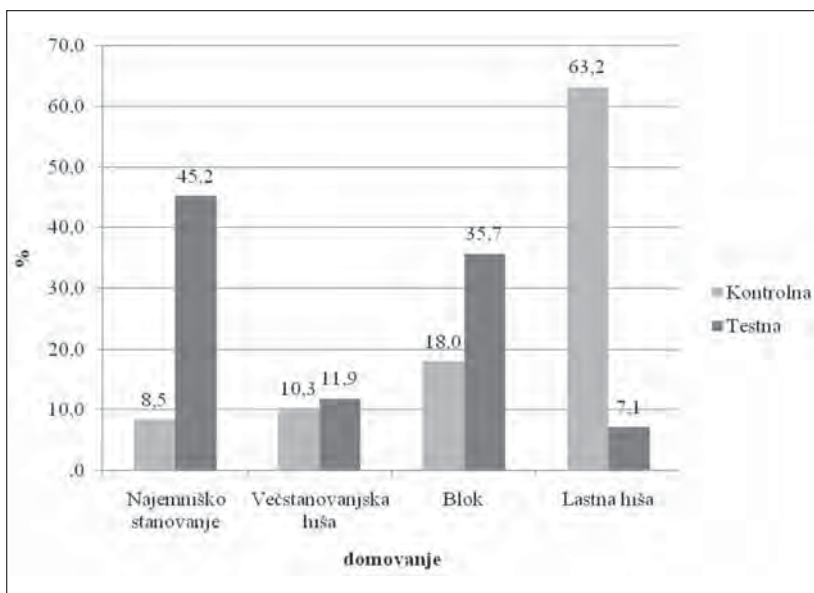
Slika 2. Delež opazovancev z otroki, ločeno za obe skupini

Med 42 bolniki s CB je 18 opazovancev brez otrok, 24 pa jih ima otroke (slika 2). Razlika med deležema ni statistično značilna ($\chi^2_{(1)} = 0,86$, $p = 0,355$). Delež staršev v kontrolni skupini je izbran bolj enakomerno (139/272 opazovancev nima otrok, 133/272 opazovancev ima otroke).

Večina bolnikov s CB živi v najemniškem stanovanju (45,2 %) in bloku (35,7 %), medtem ko velika večina opazovancev iz kontrolne skupine živi v lastni hiši (63,2 %) (slika 3).

Analiza odgovorov opazovancev na vprašanja o prehranskih navadah je pokazala, da je uživanje surovega mleka in mlečnih izdelkov negativno povezano z zbolevanjem za CB ($\chi^2_{(2)} = 139,45$, $p < 0,001$). Med bolniki s CB je večji delež takih, ki ne uživajo mlečnih izdelkov in hkrati niso ljubitelji surovih mlečnih izdelkov, kot med opazovanci kontrolne skupine (71,3 % oz. 18,5 %, $p < 0,001$) (slika 4). Deleža tistih opazovancev, ki ali ne uživajo mlečnih izdelkov ali pa niso ljubitelji surovih mlečnih izdelkov, sta med skupinama primerljiva (28,7 % in 24,2 % za skupino bolnikov s CB in za kontrolno skupino, $p = 0,370$). Nasprotno pa je dalo pritrdilni odgovor na obe vprašanji glede uživanja mlečnih izdelkov več opazovancev iz kontrolne skupine kot bolnikov s CB (57,3 % oz. 0 %, $p < 0,001$).

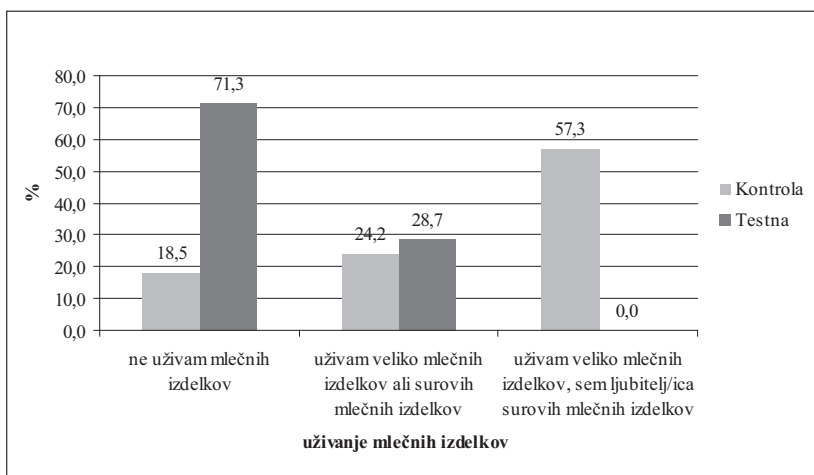
Pri analizi podatkov se je izkazalo, da med opazovanima skupinama ni pomembnih statističnih razlik glede uživanja mešane hrane (živil živalskega in rastlinskega izvora), vnaprej pripravljene (predpripravljene, termično obdelane hrane) in tudi ne hrane s sintetičnimi dodatki, sintetičnimi vitamini in sintetičnimi minerali.



Slika 3. Delež opazovancev glede na tip domovanja, ločeno za obe skupini

Nekoliko večji poudarek biološko pripravljene hrani (pridelani na naravni način) pri kontrolni skupini, kot je med bolniki s CB, pripisujemo dejstvu, da opazovanci kontrolne skupine po naših podatkih količinsko zaužijejo več hrane rastlinskega izvora in dajo zato njeni pridelavi večji poudarek.

Statistično značilne razlike so se pokazale v uživanju rib, saj več bolnikov s CB kot zdravih ni ljubiteljev rib. Ker v vprašalniku ni bila dana možnost izbire uživanja rib z omega-3 oz. omega-6 maščobnimi kislinami, pri kontrolni skupini tako ne moremo vedeti, ali so opazovanci ljubitelji rib z omega-3 (skuša, sardine,



Slika 4. Delež opazovancev glede na uživanje mlečnih izdelkov, ločeno za obe skupini

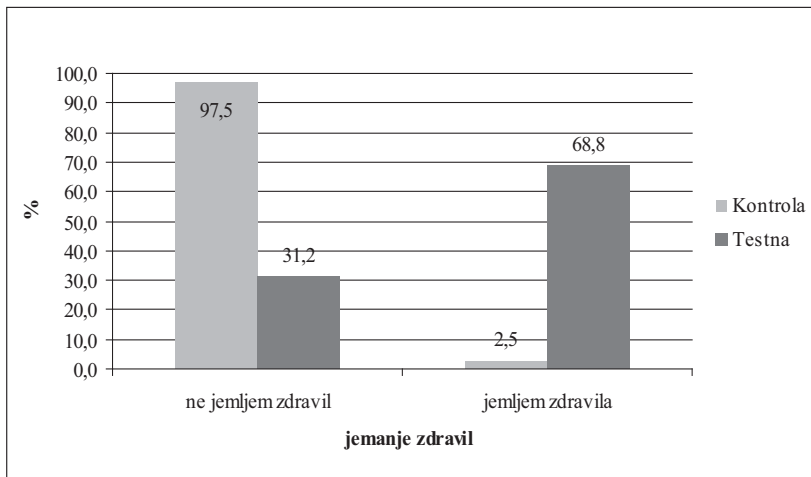
jezerska postrv, krap, jegulja, tuna in losos) oz. omega-6 maščobnimi kislinami (polenovka). V prvem primeru bi to za kontrolno skupino pomenilo zaščitni, v drugem pa provnetni vpliv.

Približno 1/3 bolnikov s Crohnovo boleznijo kadi. Delež kadilcev med zdravimi je manjši. Ker je kajenje dokazano škodljivo pri CB, nas je rezultat neprijetno presenetil. Prosto voljci obeh skupin pa ne uživajo mamil in drugih prepovedanih substanc. Večina jih uživa alkohol, kar pa ne preseneča, saj je Slovenija vinorodna pokrajina in je uživanje alkohola pri nas del kulture.

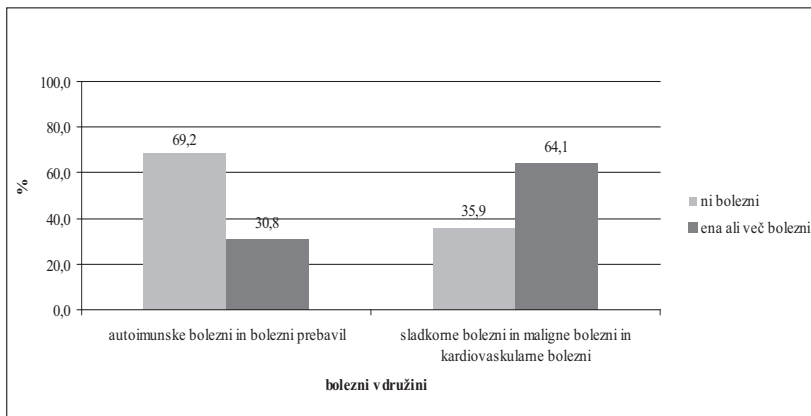
Večina bolnikov s CB je telesno dejavnih. Med njihovimi športi prevladujeta hoja in kolesarjenje. V kontrolni skupini je razpon športnih aktivnosti večji: tek, kolesarjenje, pohodništvo in plavanje, več se jih ukvarja tudi s športi, povezanimi z ekstremnimi stresnimi situacijami. Slednje ne preseneča, saj bi bolj adrenalinski športi lahko večali vnetno dogajanje v črevesju bolnikov s CB in posledično slabšali njihovo stanje, poleg tega pa bolnike od ekstremnih športov pogosto odvrne bolezen sama.

Podatki kažejo, da je jemanje zdravil pri opazovancih statistično značilno povezano s CB ($c^2_{(1)} = 150,12$, $p < 0,001$). Na vprašanje, ali jemljejo zdravila, je pritrdilno odgovorilo kar 68,8 % bolnikov in le 2,5 % opazovancev iz kontrolne skupine (slika 5).

Odgovori na vprašanja v zvezi z družinsko anamnezo so pokazali, da se pri svojih bolnikov s CB manj pojavljajo boleznine prebavil in avtoimunske bolezni (13/42) kot pa sladkorna bolezen, maligne bolezni in kardiovaskularne bolezni (27/42) ($c^2_{(1)} = 9,35$, $p = 0,002$) (slika 6).

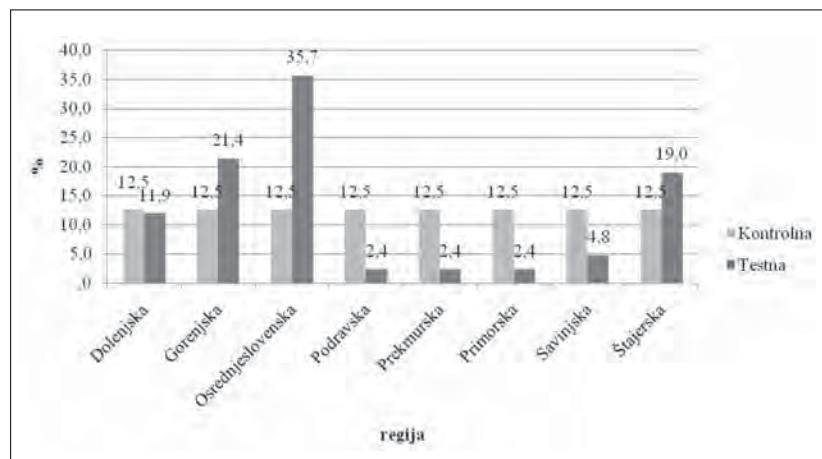


Slika 5. Delež opazovancev glede na jemanje zdravil, ločeno za obe skupini



Slika 6. Delež bolnikov s CB glede bolezni v družini

Pri bolnikih s CB nas je zanimalo, v kateri slovenski regiji je njihov kraj bivanja in ali se število bolnikov med posameznimi regijami bistveno razlikuje. V kontrolno skupino smo enakomerno izbrali 12,5 % (34/272) opazovancev v vsaki regiji, medtem ko delež zbolelih za CB variira (slika 7). Primerjava dejanskih frekvenc s pričakovanimi je pokazala, da je porazdelitev bolnikov s CB med slovenskimi regijami neenakomerna ($\chi^2_{(7)} = 34,57, p < 0,001$). Največ bolnikov s CB je iz Osrednjeslovenske regije (15/42), sledita Gorenjska (9/42) in Štajerska (5/42), najmanj pa jih je iz Podravske, Prekmurske in Primorske regije (1/42).



Slika 7. Delež opazovancev po regiji, ločeno za obe skupini

Analiza življenjskih navad je pokazala, da se večina opazovancev pri svojem delu oz. poklicu ne srečuje z živalmi, od hišnih ljubljencev pa pri obeh ciljnih skupinah prevladuje skrb za psa ali mačko.

Opazovanci obeh ciljnih skupin, ki imajo doma domače živali (govedo, drobnica, perutnina), živalski gnoj v večini primerov shranjujejo v gnojni jami in ga uporabljajo za gnojenje kmetijskih površin. Med bolniki s CB je bil tak primer en sam, med opazovanci kontrolne skupine pa 28. Večina slednjih prihaja z Dolenjskega in iz Podravske pokrajine, nobeden pa iz Osrednjeslovenske. Glavnina opazovancev kontrolne skupine ne prideluje in ne uživa lastnih mlečnih hranil v domačem gospodinjstvu, več kot polovica jih kot vir pitne vode uporablja vodo iz javnega vodovoda in skoraj vsi kupujejo domače meso.

Glede regionalne pogostosti bolezni smo pri analizi podatkov prikazali, da največ bolnikov s CB prihaja iz Osrednjeslovenske pokrajine, sledijo Štajerska, Gorenjska in Dolenjska. Najmanj bolnikov s CB je s Primorskega, iz Podravske, Savinjske in Prekmurske

pokrajine. Da je več CB v Osrednjeslovenski pokrajini (35,7 %), pripisujemo večji urbanizaciji. posledično boljšimi sanitarnimi in higienskimi ukrepi. Menimo, da bi bilo dobljene rezultate statistične analize zelo dobro primerjati s prevalenco paratuberkuloze v posameznih opazovanih območjih, v kolikor je prijavljanje bolezni natančno in sistematično.

V zahodnem svetu se uveljavlja tendenca zagotavljanja, kolikor je le mogoče, čistega okolja. Upošteva se higienško hipotezo, ki predpostavlja, da je večje pojavljanje imunskih motenj posledica nezadostne oz. nikakršne izpostavljenosti črevesnim patogenom v otroštvu, sklepamo, da lahko življenje v urbanih okoljih slovenskih pokrajin z manjšo verjetnostjo izpostavljenosti najpomembnejšim antigenom pomeni večjo ogroženost z motnjo v odzivnosti imunskega sistema in nezmožnostjo razvoja in vzdrževanja specifične imunske tolerance, s čimer je povezana večja verjetnost CB.

Opazovance smo povprašali o njihovih prehranskih navadah, da bi lahko dobili odgovor na vprašanje, ali je uživanje presne hrane in kupovanje živil živalskega izvora pri kmetu povezano s pojavom CB. Bolniki s CB so v povprečju manj pogosto pritrdilno odgovorili, da uživajo presno hrano ali da kupujejo živila živalskega izvora pri kmetu kot opazovanci iz kontrolne skupine: mediana pritrdilnih odgovorov je bila pri bolnikih s CB 2, pri kontrolni skupini pa 3. Pri bolnikih s CB je bil tudi manjši razpon pritrdilnih odgovorov (0–3) kot pri opazovancih iz kontrolne skupine (0–7). Delež opazovancev, ki kupuje živila pri kmetu, pa je v obeh skupinah približno enak (40,5 % pri skupini bolnikov s CB in 39,3 % pri kontrolni skupini; $p > 0,05$).

Bolniki s CB uživajo manj regrata in manj nabirajo gozdne sadeže kot opazovanci kontrolne skupine. Ti rezultati potrjujejo sklepe o prehranskih navadah bolnikov s CB, ki zaužijejo manj presne hrane kot opazovanci kontrolne skupine.

Zaključek

V etiologijo CB so vpleteni tako faktorji okolja kot genetski faktorji in disfunkcija imunskega sistema. Za povezavo med dejavniki okolja in genetskimi faktorji bi bilo treba raziskati imunski odziv na najpogostejše antigene, ki bi lahko povzročali CB, predvsem MAP (*Mycobacterium avium* subspp. paratuberculosis). V veliko pomoč pri pojasnjevanju gibanja bolezni v slovenskem okolju bi bil tudi prikaz genetske predispozicije – pogostost polimorfizmov na genih CARD 15, SLC22A4 in SLC22A5 pri ljudeh s CB v Sloveniji.

Literatura

1. Irvine EJ. Quality of life in inflammatory bowel disease and other chronic disease. *Scand J Gastroenterol* 1996; 221 (31 Suppl): 990–5.
2. Cornish JA, Tan E, Simillis C, Clark SK, Teare J, Tekkis PP. The risk of oral contraceptives in the etiology of inflammatory bowel disease: A meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 2394–2400.
3. Pronczuk J, Akre J, Moy G, Vallenat C. Global perspectives in breast milk contamination: Infectious and toxic hazards. *Environ Health Persp* 2002; 110: 349–51.
4. Felder JB, Korelitz BI, Rajapakse R, Schwarz S, Horatagis AP, Gleim G. Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on inflammatory bowel disease: A case-control study. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 1949–54.
5. Seksik P, Sokol H, Lepage P, Vasquez N, Manichanh C, Mangin I, et al. Review article: The role of bacteria in onset and perpetuation of inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24 (Suppl 3): 11–8.
6. Sartor RB. Current concepts of the etiology and pathogenesis of ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gastroenterol Clin North Am* 1995; 24 (3): 475–505.
7. Farmer RG, Whelan G, Fazio VW. Long-term follow-up of patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 1985; 88: 1818–25.

Kirurško zdravljenje zaprtja – notranjega prolapsa – z mukozektomijo po Delormu

Surgical treatment of constipation – internal rectal prolapse – by Delorme's mucosectomy

Košorok Pavle¹

Medicinski center IATROS Ljubljana, Ljubljana

Gastroenterolog 2011; 1: 35–37

Ključne besede: dnevna bolnišnica, mukozektomija, notranji prolaps, zaprtje

Key words: constipation, day hospital, internal rectal prolapse, mucosectomy

Povzetek

Notranji prolaps rektuma je resen problem pri bolnikih z zaprtjem. Ena izmed metod kirurškega zdravljenja notranjega prolapsa je intraanalna mukozektomija po Delormu.

Zdravili smo 30 bolnic z različnimi stopnjami izpadlega črevesa; operirali smo jih v epiduralni anesteziji. Po posegu smo jih opazovali 5–9 ur v dnevni bolnišnici, nato pa odpustili domov. Njihovo stanje smo spremljali od enega do štiriindvajset mesecev s pomočjo vprašalnika, ki je zajemal podatke o bolečini, iztrebljanju, bolečini po iztrebljanju, krvavenju na blato, uriniranju in nekaterih drugih možnih zapletih. V glavnem je bolečina prenehala v dveh tednih po operaciji. Štiri bolnice so bile po operaciji inkontinentne. V 14 primerih smo opazili poopercijsko stenozo, le v dveh primerih je bilo potrebno dodatno kirurško zdravljenje. Le v enem primeru je prišlo do resnega zapleta – anaerobne okužbe.

Operacija po Delormu je varna in učinkovita za zdravljenje notranjega rektalnega zdrsa. Varno jo lahko napravimo v dnevni bolnišnici.

Abstract

Internal rectal prolapse is a serious problem in patients with constipation. One of the surgical methods is Delorme's intraanal mucosectomy. Thirty female patients with rectal prolapse (of all degrees) were treated; the procedure was done in epidural anaesthesia. After the operation, they were observed for 5–9 hours and discharged. We followed them up for 1–24 months after surgery. We used a questionnaire that included data on post-operative pain, bowel movements and associated pain, rectal bleeding, urination and other possible complications. Pain subsided in two weeks after the surgery. Four patients developed faecal incontinence. In 14 cases post-operative stenosis was found, additional surgical treatment was needed in only 2 of the cases. We noted one serious complication – anaerobic infection. Delorme's procedure is a safe and effective surgical method for the treatment of internal rectal prolapse. It can be safely used in a day hospital setting.

¹ Doc. dr. Pavle Košorok, dr. med.
Medicinski center IATROS Ljubljana
Parmova 51 B, 1000 Ljubljana

IZHODIŠČA

Notranji prolaps je resen problem pri bolnikih z zaprtjem. Glavni simptom je izpad danke, ki na zunaj še ni viden, ker ga še zadržuje analni sfinkter. Za zdravljenje so na razpolago različne metode. Pri nas smo uporabili metodo po Delormu (intraanalna mukozektomija). Notranji prolaps smo diagnosticirali klinično in z defekografijo. Pri zdravljenju smo upoštevali standarde ASA in pravila dnevne kirurške bolnišnice. V hospitalnih ustanovah so seveda možne tudi druge metode, predvsem laparaskopski posegi s fiksacijo danke, lahko pa tudi laparaskopska resekcija rektosigme. Od posegov, ki jih je možno napraviti skozi zadnjik, je v zadnjem času najbolj znana alternativa Delormovi operaciji, Longova operacija z mehanskim spenjalnikom – STARR (*stapled transanal rectal resection*). Pri bolnikih s popolnim prolapsom je možna tudi operacija po Altemeierju.

PACIENTI IN METODE

V naši dnevni bolnišnici smo zdravili 30 bolnic v starosti od 40–88 let (povprečje 68,6 let) z različnimi stopnjami izpadlega črevesa. Pri štirih bolnicah je šlo za popolni prolaps, pri ostalih pa za notranji izpad, ki ga je zadrževal analni sfinkter. Glavna težava, ki so jo bolnice navajale, je bil občutek nepopolnega izpraznjevanja oz. zaprtje z občutkom, da niso mogle do konca izprazniti črevesa.

Operacija je bila vedno napravljena v epiduralni anesteziji in ginekološkem položaju. Vstavljen je bil anoskop, ki je bil s posameznimi šivi fiksiran na kožo ob anusu. Sluznico smo ločili od mišične plasti, tako da smo submukozno prepojili s fiziološko raztopino z razredčino adrenalina. Sluznično plast smo luščili postopoma z elektrokoagulacijo in skrbno pazili na hemostazo. Mukozektomija je segla od 2 cm od anokutane črte do globine 10–12 cm.

Mišična plast je bila plicirana s šivi *Vicryl*, tako da je bil istočasno napravljen tudi šiv sluznice *konec s koncem*. V posameznih primerih je bilo luščenje

sluznice oteženo zaradi poprejšnjih posegov na anorektumu (ligature sluznice), ki so pustile brazgotinaste zarastline in je bilo zaradi tega težko slediti submukozni plasti. Včasih je bila orientacija težavna tudi zaradi neenakomernega prolapsa, posebej pri bolnicah z veliko rektokelo. Stanje bolnic po posegu smo spremljali od enega do štiriindvajset mesecev.

Bolnice so ostale v pooperacijski negi na opazovanju 5–9 ur. Skrbno smo spremljali zdravljenje na domu (vprašalnik, ki zajema podatke o bolečini, iztrebljanju, bolečini po iztrebljanju, krvavenju na blato, težavah pri uriniranju in nekaterih drugih možnih zapletih). Bolečina je bila pogosto nepomembna, vedno pa je zadostoval Nalgesin v kombinaciji s paracetamolom. Po prvem tednu je bolečina postala znosna, razen pri nekaterih bolnicah, kjer je bila še izražena po defekaciji. V glavnem je bolečina prenehala v dveh tednih po operaciji. Štiri bolnice, pri katerih je šlo za popolni prolaps in raztegnjen, ohlapen anus, so bile po operaciji inkontinentne. Stanje se je počasi izboljševalo, pri eni od bolnic (starost 88 let) pa smo dodatno naredili podkožno Tierschevo zanko. Seštevek točk po Wexnerjevi lestvici je bil pri inkontinentnih bolnicah do 18, vendar je kasneje v šestih tednih padel. Pri dveh bolnicah smo opazili sprejemljive vrednosti (pod 10) še po treh mesecih. Ena od bolnic z resnejšo inkontinenco je imela v anamnezi hujšo porodno raztrganino. Endoanalna ultrasonografija je pokazala defekt zunanjega analnega sfinktra. Ker so bile težave še znosne, se za anoplastiko nismo odločili.

V 14 primerih smo opazili večjo ali manjšo stenozo, kar opisujejo tudi drugi avtorji. Zadostovalo je zdravljenje z dilatatorji, le v dveh primerih smo naredili incizijo oz. dilatacijo v anesteziji.

Od naših bolnic je imela le ena resen zaplet: pri bolnici, ki se je zdravila za sarkoidozo in so internisti menili, da poseg lahko opravimo, se je razvila anaerobna okužba. Kasneje se je izkazalo, da zbolela za plazmocitomom.

ZAKLJUČKI

Operacija po Delormu – intraanalna mukozektomija – je varna in učinkovita kirurška metoda za zdravljenje zunanjega ali notranjega rektalnega zdrsa. Metodo lahko varno uporabimo v dnevni bolnišnici tudi pri bolnikih, ki imajo dobro obvladane druge bolezni, in tudi pri relativno visoki starosti. Posebna pozornost je potrebna pri tistih, ki so že imeli kakršne koli posege na sluznici anorektuma (elastične ligature, sklerozacije); pri njih je treba pričakovati prirastline in fibrozne areale, ki otežujejo luščenje v submukozni plasti. Pozornost je potrebna tudi pri bolnicah, ki imajo veliko rektokelo, saj gre v teh primerih za neenakomeren prolaps, ki lahko operaterja zavede.

Menimo, da je za dnevno bolnišnico primerna samo ta metoda, ker ne zahteva odpiranja trebušne votline; pri vseh drugih posegih (STARR, Altemeier) pa jo je treba vedno odpreti; tako operirani bolniki seveda potrebujejo pooperacijski nadzor v hospitalni ustanovi.

Priporočena literatura

1. Broden B, Snellman B. Procidentia of the rectum studied with cineradiography: A contribution to the discussion of causative mechanism. *Dis Colon Rectum* 1968; 11: 330–47.
2. Spencer RJ. Manometric studies in rectal prolapse. *Dis Colon Rectum* 1984; 27: 523–5.
3. Healy JC, Halligan S, Raznek RH, Watson S, Bartram CI, Phillips R, et al. Dynamic MR imaging compared with evacuation proctography when evaluating anorectal configuration and pelvic floor movement. *Am J Roetgenol* 1997; 169: 775–9.
4. Sielezneff I, Malouf A, Cesari J, Brunet C, Sarles JC, Sastre B. Selection criteria for rectal prolapse repair by Delorme's transrectal excision. *Dis Colon Rectum* 1999; 42: 367–73.
5. Leberman H, Hughes C, Dippolito A. Evaluation and outcome of the Delorme procedure in the treatment of rectal outlet obstruction. *Dis Colon Rectum* 2000; 43: 188–92.

Laparoskopska diagnoza agenezije žolčnika in cističnega voda

Laparoscopic diagnosis of the gallbladder and cystic duct agenesis

Igor Černi¹, Brane Breznikar¹, Nevenka Praznik², Matej Štante¹

¹Oddelek za splošno in abdominalno kirurgijo, Splošna in učna bolnišnica Celje, Celje

²Oddelek za žilno kirurgijo, Splošna in učna bolnišnica Celje, Oblakova ulica 5, Celje

Gastroenterolog 2011; 1: 38–42

Ključne besede: agenezija žolčnika, laparoskopska eksploracija, magnetnoresonančna holangiopankreatografija, medoperacijski holangiogram, računalniška tomografija

Key words: agenesis of the gallbladder, computerized tomography, intraoperative cholangiogram, laparoscopic exploration, magnetic resonance cholangiopancreatography

Izvleček

Izhodišča. Prirojeno manjkanje žolčnika je zelo redka nepravilnost (0,01–0,05 %).

Opis primera. Pri prvem našem primeru pred leti smo diagnozo potrdili z laparotomijo, tokrat pa med laparoskopsko operacijo, ko smo med operacijo napravili tudi holangiografijo. Diagnozo smo po operaciji potrdili še z računalniško tomografijo (CT) in magnetnoresonančno holangiopankreatikografijo (MRCP). Po prvih preiskavah (tudi ultrasonografiji (US)) trebušne votline smo domnevali, da gre za kronično vnetje žolčnika, zato smo se odločili, da ga laparoskopsko odstranimo (LCH). Med operacijo smo videli, da manjkata žolčnik in cistični vod. Holangiografija je pokazala normalen glavni skupni ekstrahepatični žolčni vod in oba hepaticna voda ter normalen odtok kontrastnega sredstva v dvanajstnik.

Zaključki. Na agenezijo žolčnika moramo pomisliti vedno, kadar standardne diagnostične preiskave

Abstract

Background. Congenital absence of the gallbladder is a very rare abnormality, the incidence being reported between 0.01 and 0.05%. The first case in our hospital was confirmed by open explorative laparotomy, while in the case presented this time, the diagnosis was confirmed by laparoscopic exploration. We made intraoperative cholangiography, and – after surgery – the diagnosis was confirmed by computerized tomography (CT) and magnetic resonance cholangiopancreatography (MRCP). Results of standard investigations and ultrasonography (US), carried out prior the operation, were suspicious of chronic cholecystitis which was the reason to decide for laparoscopic cholecystectomy. The procedure revealed the gallbladder and cystic duct agenesis. Intraoperative cholangiography indicated a normal extrahepatic bile duct, normal both hepatic ducts, and normal outflow of the contrast into the duodenum.

Conclusions. Agenesis of the gallbladder should be highly suspected whenever the routine diagnostic

¹Asist. mag. Igor Černi, dr. med.

Oddelek za splošno in abdominalno kirurgijo,
Splošna in učna bolnišnica Celje, Oblakova ulica 5, Celje
igor.cerni@siol.net

(npr. US trebušne votline) ne prikažejo dobro vidnega žolčnika, med laparoskopsko operacijo pa ga ne najdemo. V takšnem primeru ni smiselno razširiti poseg (laparotomijo), ampak je treba agenezijo potrditi ali ovreči z drugimi preiskavami, kot so CT, MRCP, endoskopska ali laparoskopna US.

techniques (for example ultrasonography of the abdomen) are not able to clearly visualize the gallbladder during the laparoscopic operation. In such a case, it is not rational to continue the operation with open laparotomy, but the agenesis should be confirmed or rejected by other imaging methods, such as CT, MRCP, endoscopic or laparoscopic US.

UVOD

Prirojeno manjkanje žolčnika je zelo redka nepravilnost. Prvi jo je opisal Lemary leta 1701 (1, 2). Po obdukcijah je incidenca enaka pri obeh spolih (0,01–0,05 %), po kliničnih opisih pa je dva- do trikrat pogostejša pri ženskah (3). Pri ljudeh, ki poprej niso bili operirani na žolčnih izvodilih, agenezijo običajno potrdimo med kirurško eksploracijo trebušne votline. Klinično je lahko asimptomatska ali pa se kaže s simptomi, značilnimi za bolezen žolčnih izvodil oziroma za druge spremljajoče prirojene nepravilnosti (4).

Pri naši bolnici so rezultati prvih preiskav (rutinska ultrasonografija (US) trebušne votline) in simptomi kazali na kronično vnetje žolčnika. Zato je bila indicirana laparoskopna odstranitev žolčnika (LCH). Ker ga pri operaciji nismo našli, smo napravili medoperacijsko holangiografijo, po operaciji pa še računalniško tomografijo (CT) in magnetnoresonančno holangiopankreatikografijo (MRCP). Po dosedanjih podatkih je to prvi primer laparoskopno ugotovljene agenezije žolčnika v naši ustanovi.

Predstavitev primera

Maja letos je bila v naši ustanovi pregledana 66-letna bolnica zaradi bolečin pod desnim rebrnim lokom (DRL) ter febrilnega stanja (do 38 °C). Bolečina je bila zbadajoča, širila se je navzad ter stopnjevala pri globokem vdihu. Podobne težave je imela že večkrat, in to brez prepoznavnega prehranskega prekrška. V splošnem statusu smo ugotovili, da je bila orientirana, neprizadeta, čezmerno prehranjena, slabo

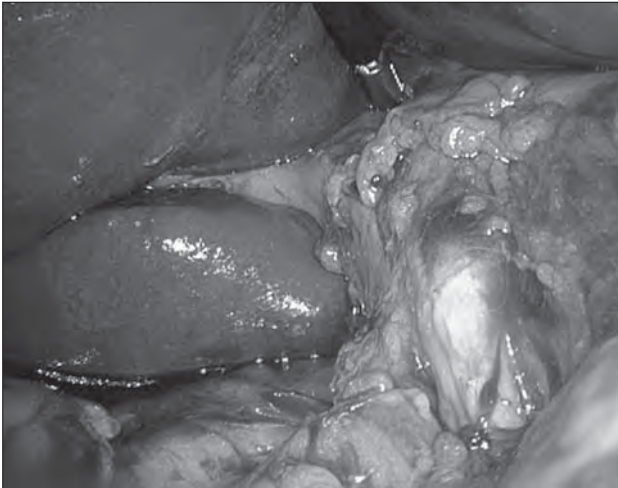
hidrirana, subfebrilna, koža in vidne sluznice so bile primerno prekrvljene, acianotične, anikterične. Pri palpaciji trebuha je bila izražena bolečina pod DRL, brez mišičnega odpora in tipnih resistenc. Ledveni poklep ni bil boleč na nobeni strani. Rektalni pregled je bil brez posebnosti: napetost sfinktra primerna, v danki je bilo nekaj mehkega rjavega blata, rezultat hematesta negativen. Somatski status je tudi sicer bil v mejah normale, prav tako laboratorijske preiskave, v biokemičnih izvidih ni bilo večjih odstopanj. Ultrasonografija (US) trebušne votline je pokazala močno skrčen žolčnik, komaj nakazane stene postprandialno, žolčna izvodila niso bila razširjena, ostali parenhimski organi pa so bili v mejah normale. Glede na klinično sliko, ponavljajoče se težave in na izvid US smo se odločili za laparoskopno holecistektomijo (LCH).

Pri laparoskopiji nismo našli žolčnika in cističnega voda na običajnem mestu (slika 1).



Slika 1. Manjkata žolčnik in cistični vod
Figure 1. Agenesis of the gallbladder and cystic duct

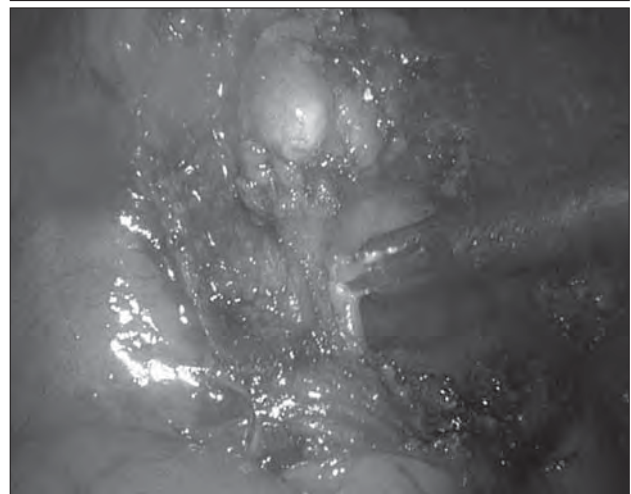
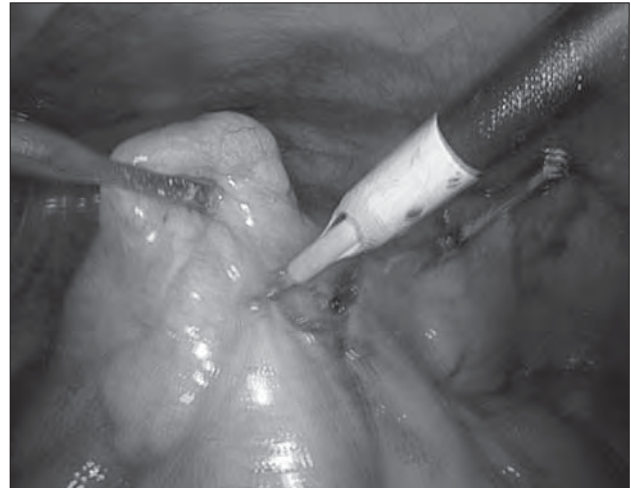
V nadaljevanju smo izpreparirali skupni ekstrahepatični žolčni vod (EHŽ), ki je bil primerno širok (slika 2). Iskali smo morebitno neobičajno lokacijo žolčnika, vendar brez uspeha.



Slika 2. Preparacija ekstrahepatičnega žolčnega voda (EHŽ)
Figure 2. Preparation of extra hepatic bile duct

Odločili smo se za perkutano igelno punkcijo ekstrahepatičnega žolčnega voda (slika 3) in medoperacijsko holangiografijo (slika 4); pokazala je normalne žolčne vode in odtok kontrastnega sredstva v dvanajstnik, nismo pa prikazala žolčnika in njegovega cističnega voda.

S tem smo končali poseg in postavili delovno diagnozo *agenzija žolčnika*. Bolnica je bila po treh dneh brez težav in smo jo odpustili iz bolnišnice. Delovno diagnozo *agenzija žolčnika* smo nato potrdili z MRCP (slika 5) ter s CT trebušne votline

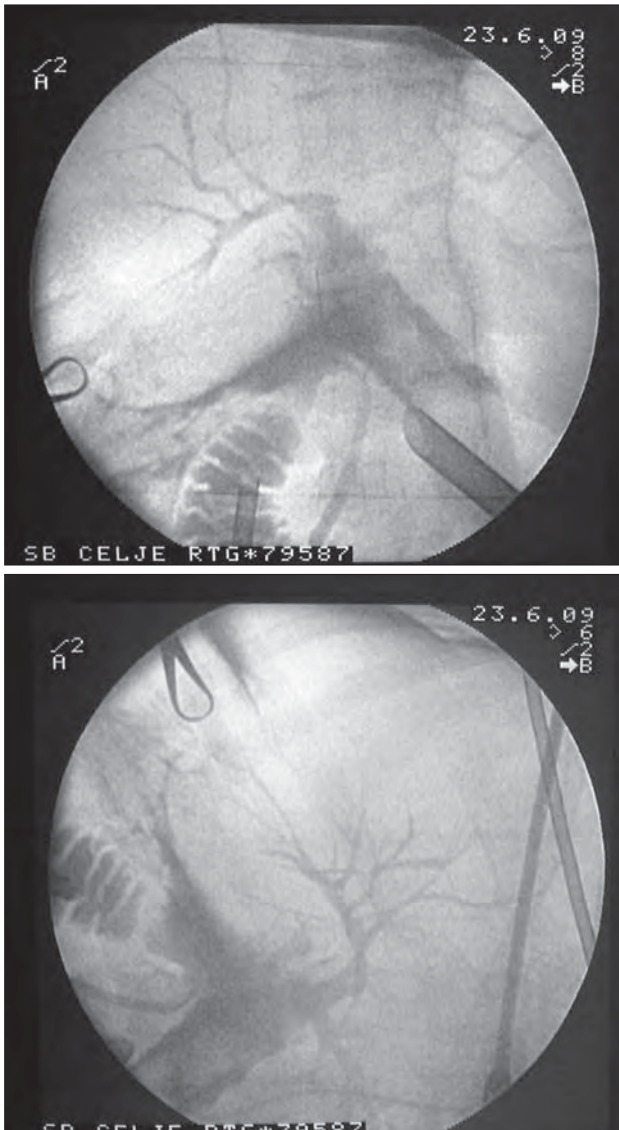


Slika 3. Ekstrahepatični vod (EHŽ) in igelna punkcija
Figure 3. Extra hepatic bile duct and needle puncture

(slika 6). Kot smo ugotovili že med operacijo, so bili tudi tokrat vsi trebušni organi normalni

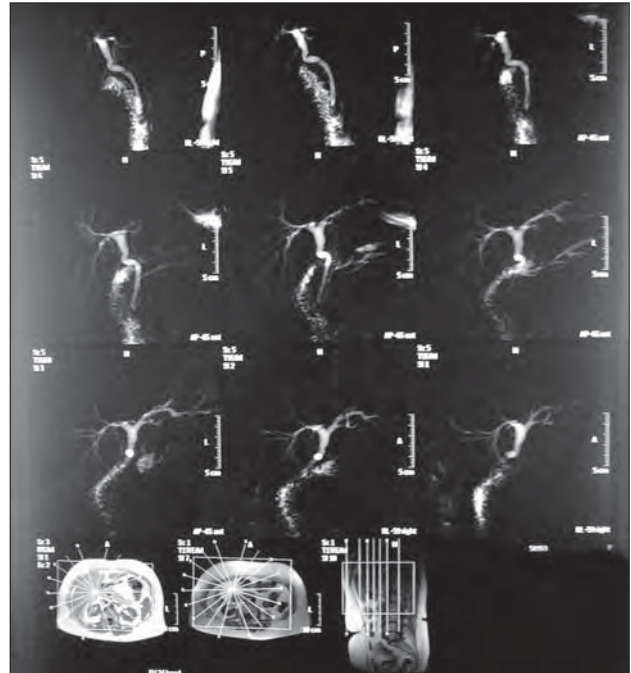
RAZPRAVLJANJE

Razvoj jeter in žolčnika se začne okrog 3. embrionalnega tedna. Primitivna jetra se razvijejo iz endodermisa v distalnem delu sprednjega črevesa in jih označuje hepaticni divertikel (5). Z rastjo divertikla se povezava s črevesjem vedno bolj oži in s tem se razvije glavni skupni žolčni vod – *ductus choledocus* (DH). V področju zožitve raste ventralno majhna invaginacija, ki postopno tvori vrečko, kasneje pa se iz tega razvija žolčnik in cistični vod (6). Napake pri invaginaciji se kažejo kot nerazvitost žolčnika in cističnega voda, brez pridružene atrezije DH. Agenzijo žolčnika, ki je odkrita pri odraslih, redko spremljajo druge nepravilnosti (7, 8).

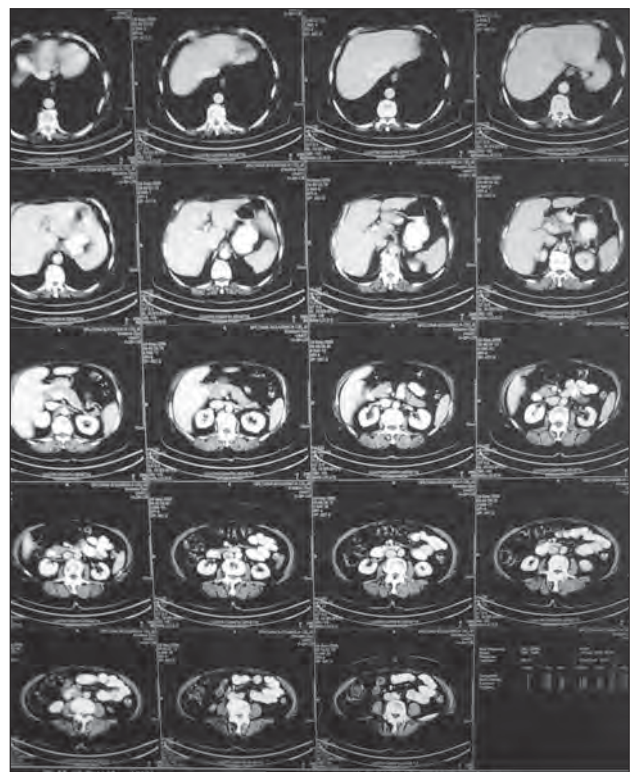


Slika 4: Medoperativna holangiografija
Figure 4. Intraoperative cholangiogram

Po objavljenih poročilih ima 23 % bolnikov, ki so brez žolčnika, simptome bolezni žolčnih izvodil in njih ima 25–50 % kamne v DH. Nekateri menijo, da gre za patofiziološko podobnost agenezije žolčnika in razširjenosti DH, ki se lahko pojavi po holecistektomiji. Bennion in sodelavci so opisali tri vrste agenezije žolčnika (9). Agenezija žolčnika je lahko pridružena več drugim nepravilnostim zarodka, kar navadno ni zdržljivo z življenjem in novorojenčki umrejo ob rojstvu. Agenezijo potrjujejo z obdukcijo. Okrog 35 % agenezij je asimptomatskih, odkrite so naključno med kako operacijo. Simptomatskih je 50 % agenezij. Simptomi se običajno pojavijo v četrtem in petem desetletju kot izolirana anomalija.



Slika 5: Pooperativni MRCP
Figure 5. Postoperative MRCP



Slika 6. CT trebušne votline
Figure 6. CT abdominal cavity

Kadar žolčnik manjka, ga nadomesti DH. Pri tem se razširi in prevzame vlogo shrambe žolča (10), kar pa lahko povzroči diskinetične težave, saj se poveča osnovni tlak v Oddijevem sfinktru; sledi holestaza ali

okužba žolčnih vodov, kar pa lahko izzove nastanek kliničnih simptomov in/ali kamnov v DH (11, 12).

Diagnozo največkrat postavijo med operacijo. Tako je bilo tudi v našem primeru. Občutljivost radioloških metod za odkrivanje žolčnika je manj kot 100-odstotna (13). Pogosto se zato pomisli na agenezijo žolčnika šele med operacijo, ko ga ni mogoče najti na običajnem mestu. Na podlagi meril, ki jih je postavil Frey, je treba v takem primeru narediti eksploracijo trebušne votline ter izključiti možne neobičajne lokacije žolčnika. Frey priporoča tudi medoperacijsko holangiografijo, eksploracijo skupnega ekstrahepatičnega voda pa samo, če medoperacijski holangiogram pokaže kamne v skupnem žolčnem vodu ali če je ta razširjen za več kot 20 mm (14). Novejša literatura priporoča ob sumu na agenezijo potrditev ali izključitev diagnoze z laparoskopsko ultrasonografijo, če je le na voljo (15, 16). Po operaciji je treba izključiti vse možne nepravilne lokacije žolčnika in potrditi agenezijo s CT, ERCP, MRCP, laparotomije pa ne delamo (17, 18).

Mi nismo imeli na voljo medoperacijske endoskopske ultrasonografije, zato smo se odločili za medoperacijsko holangiografijo. Glede na sodobna priporočila smo po operaciji izključili možno nepravilno lego žolčnika še s CT in MRCP ter se tako izognili laparotomiji.

Poročajo, da je večina bolnikov po posegu asimptomatska. Domnevajo, da razrešitev zarastlin v zgornjem desnem kvadrantu trebušne votline ali ob portalni veni prispeva k zmanjšanju kliničnih simptomov.

ZAKLJUČEK

Agenezija žolčnika je zelo redka nepravilnost, predoperacijska diagnoza je zelo zahtevna. Kadar na agenezijo žolčnika pomislimo pred operacijo, moramo potrditi oziroma izključiti možne nepravilne lokacije žolčnika z MRCP in endoskopsko US. Če pomislimo na agenezijo žolčnika med laparoskopijo, lahko to potrdimo z laparoskopsko US (če je na voljo), oziroma – po Freyevem priporočilu – z medopera-

cisjko holangiografijo. Nepravilne lokacije žolčnika izključimo s CT, ERCP in MRCP, kar prepreči obremenjevanje pacienta z eksploracijsko laparotomijo.

Literatura

1. Toufeeq Khan TF, Baqai FU. Agnesis of the gall bladder with duplication cysts of the hepatic flexure. A case report and literature review. *Singapore Med J* 1991; 34: 181–2.
2. Praseedom RK, Mohammed R. Two cases of gall bladder agnesis and review of the literature. *Hepato-Gastroenterology* 1998; 45: 954–5.
3. Singh B, Satyapal KS, Moodley J, Haffejee AA. Congenital absence of the gall bladder. *Surg Radiol Anat* 1999; 21: 221–4.
4. Peleponission N, Gillet M, Cavin R, Halkic N. Agnesis of the gallbladder: A dangerously misdiagnosed malformation. *World J Gastroenterol* 2005; 11 (39): 6228–31.
5. Wilson JE, Dietrick JE. Agnesis of gallbladder. Case report and familial investigation. *Surgery* 1986; 99: 106–9.
6. Nadeau LA, Cloutier WA, Konecki JT, Morin G, Taylor RW. Hereditary gall bladder agnesis: Twelve cases in the same family. *J Maine Med Ass* 1972; 63 (1): 1–4.
7. Sugrue M, Gani J, Sarre R, Watts J. Ectopia and agnesis of the gallbladder: A report of two sets of twins and review of literature. *Aust NZJ Surg* 1991; 61 (11): 816–8.
8. Blechschmidt CM. Agnesis of the gall bladder – borderline-case of normality? *Anat Anz Jena* 1982; 151 (3): 281–5.
9. Bennion RS, Thompson JE Jr, Tompkins RK. Agnesis of the gallbladder without extrahepatic biliary atresia. *Arch Surg* 1988; 123 (10): 1257–60.
10. Jackson RJ, McClellan D. Agnesis of the gallbladder. A cause of false-positive ultrasonography. *Am Surg* 1989; 55 (1): 36–40.
11. Lansberg L, Kleiner O, Khoda J. Agnesis of gallbladder. *J Hepatology* 1994; 20: 679–80.
12. Richards RJ, Taubin H, Wasson D. Agnesis of the gallbladder in symptomatic adults. A case and review of the literature. *J Clin Gastroenterol* 1993; 16 (3): 231–3.
13. Serour F, Klin B, Strauss S, Vinograd I. False-positive ultrasonography in agnesis of the gallbladder: a pitfall in the laparoscopic cholecystectomy approach. *Surg Laparosc Endosc* 1999; 3 (2): 144–6.
14. Frey C, BizerL, Ernst C. Agnesis of the gallbladder. *Am J Surg* 1967; 114 (6): 917–26.
15. Amarol JF, Ferland R. Agnesis of the gallbladder: Laparoscopic diagnosis. *Surg Laparosc Endosc* 1993; 3 (4): 337–41.
16. Waisberg S, Engler Pinto P, Gusson PR, Rossini Fasano P, Godoy AC. Agnesis of gallbladder and cystic duct. Case report. *Sao Paulo Med J* 2002; 120 (6): 192–4.
17. Fisichella PM, Di Stefano D, Di Carlo I, La Greca G, Russello D, Lafferri F. Isolated agnesis of the gallbladder: Report of a case. *Surg Today* 2002; 32 (1): 78–80.
18. Grandhi TM, El Rabaa SM. Agnesis of the gall bladder and cystic duct: Laparoscopic diagnosis. *Internet J Gastroenterol* 2005; 4 (1).

Je čezmerno zaužitje železovih pripravkov lahko škodljivo?

Can excessive ingestion of iron supplements be harmful?

Dejan Majc¹, Miran Gerič¹, Maja Šeruga¹, Stana Šutulovič¹

¹Splošna bolnišnica Murska Sobota, Murska Sobota

Gastroenterolog 2011; 1: 43–47

Ključne besede: akutna zastrupitev z železom, poškodba sluznice, zdravljenje, nosečnost

Key words: acute iron poisoning, mucosal damage, treatment, pregnancy

Izvleček

Akutna zastrupitev z železom je redka, vendar lahko smrtno nevarna. Najpogostejša je pri mladih ženskah. Železo deluje toksično na številne celične procese. Simptomi so odvisni od zaužitega odmerka. Najprej se pojavijo lokalni, nato še sistemski znaki zastrupitve. Zastrupljenemu je treba izprati želodec, mu dati vezalce železa in podporno terapijo. V prispevku opisujemo primer, ko je nosečnica zaužila večjo količino železovega (II) sulfata.

Abstract

Acute iron poisoning is a rare and potentially lethal condition, occurring mostly in young women. Iron is toxic and involved in a number of cellular processes. Symptoms and toxicities depend on the dose of ingested iron. Early clinical manifestations are local, systemic symptoms follow. Management of patients with iron intoxication consist of supportive care, iron binding agents and gastric lavage. A case of a young pregnant woman who ingested high dose of ferrous sulphate is presented.

¹Dejan Majc, dr. med. specialist interne medicine
Splošna bolnišnica Murska Sobota
Rakičan, Ulica dr. Vrbnjaka 6,
SI-9000 Murska Sobota, Slovenija

UVOD

Akutna zastrupitev z železom je sicer redka, vendar je lahko smrtna, posebno pri otrocih. Namernih zaužitij je več kot nenamernih. Z 80 % prevladujejo zastrupitve z železom pri ženskah; srednja starost zastrupljenih je 19,8 leta. Preparati železa so najpogostejše železove soli. Količina elementarnega železa v njih je različna (1). Minimalni toksični in smrtni odmerki nista točno določena. Opisani so simptomi in toksičnost glede na odmerek: pri manj kot 20 mg zaužitega železa na kilogram telesne mase (kg TM) navadno simptomov in težav še ni; odmerek med 20 in 60 mg/kg TM že lahko povzroči simptome pomembne toksičnosti; zaužitje več kot 60 mg/kg TM lahko pomeni hudo, celo smrtno zastrupitev (1–4).

Toksičnost železa

Železo deluje toksično na številne celične procese. Primarni mehanizem je tvorba prostih radikalov in peroksidacija lipidov (5). Povzroča nekrozo sluzničnih celic, večja prepustnost kapilar, spremeni lipidno membrano mitohondrijev, zavira encimske procese v Krebsovem ciklusu, ovira oksidativno fosforilacijo, povzroča vazodilatacijo in inhibira serumske proteaze (npr. antitrombin) (1, 3, 6, 7). Telo je pred železom zaščiteno s snovmi, ki nase vežejo železove ione Fe^{3+} : v plazmi je glavni vezalec transferin, v celicah pa feritin. Ob preplavljenju z železom se zaščitni mehanizmi hitro zasitijo (8). Nevezano železo deluje toksično na kapilare. Na okvarjenih mestih nastajajo agregacija trombocitov in nekrotične spremembe (9). Lokalni toksični učinek je poškodovanje gastrointestinalne sluznice, ki se kaže z bolečino v trebuhu, bruhanjem, drisko in krvavitvijo iz prebavil, sistemski učinki pa so okvare kardiovaskularnega sistema in jeter (5).

Normalno se absorbira 10–35 % železa, pri ljudeh s premalo železa pa vse do 95 % (5, 8). Po zaužitju terapevtskega odmerka je koncentracija železa v serumu najvišja čez dve uri do tri, po čezmernem odmerku pa čez štiri do šest ur (5). Absorbirano železo hitro privzamejo celice raznih tkiv, v katerih visoke koncentracije železa motijo delovanje mito-

hondrijev (7, 10). Jetra lahko absorbirajo velike količine železa, tako da je razpolovni čas privzetega železa 6 ur tako pri terapevtskem kot pri čezmernem zaužitju (5). Človeški organizem nima fizioloških mehanizmov, ki bi omogočali izločanje železa.

Klinični znaki zastrupitve

Klinični znaki zastrupitve z železom se pojavijo v 5 prekrivajočih se fazah (1, 3, 4, 11).

- Gastrointestinalna faza se začne 30 minut do 6 ur po zaužitju. Je posledica neposredne poškodbe gastrointestinalne sluznice, ki se kaže z bolečinami v trebuhu, bruhanjem, drisko, hematemezo, meleno, šokom (zaradi zvečane permeabilnosti kapilar) in s presnovno acidozo. Bruhanje je najobčutljivejši pokazatelj resnosti zaužitja. Smrt v tej fazi je posledica hipovolemičnega šoka (12).
- Latentna, stabilna faza 6–24 ur po zaužitju; gastrointestinalni simptomi izvenijo, ko se prosto železo prerazporedi v retikuloendotelijski sistem.
- Šok in presnovna acidoza 6–72 ur po zaužitju. Razvije se lahko kardiovaskularna toksičnost, ki se kaže kot šok, bledica, tahikardija, hipotenzija. Kardiogeni šok je posledica zavirajočega učinka železa na srčno mišico. Železo lahko inhibira protrombin (inhibitor proteaz), zaradi česar nastane koagulopatija (13, 14). Presnovna acidoza nastane kot posledica hidracije absorbiranega železa (Fe^{3+}) in sprostitve treh vodikovih ionov ($\text{Fe}^{3+} + 3\text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{Fe}(\text{OH})_3 + 3\text{H}^+$) (5). Nastane lahko mnogoorganska odpoved z gastrointestinalno krvavitvijo, perforacijo črevesa, ARDS, koagulopatijo, zlatenico, ledvično in nevrološko okvaro ter komo. Smrt v tej fazi je posledica motenega celičnega delovanja zaradi okvarjenih mitohondrijev (12). Dva dni po zaužitju se pokaže hepatotoksičnost s hepatično nekrozo, ki je drugi najpogostejši vzrok smrti zastrupitve z železom.
- Obstrukcija črevesja 2–8 tednov po zaužitju je posledica brazgotinjenja. Tipična lokacija je izhod iz želodca (prepilorično), saj se tam tablete zberejo in huje poškodujejo tkivo (5, 15).

Laboratorijske preiskave in diagnostične metode

Z njimi se potrdi zaužitje železa in spremljajo klinični učinki (presnovna acidoza, koagulopatija, okvara jeter, anemija). Gre za določitev ravni železa v serumu, elektrolitov, sečnine, kreatinina, glukoze, bilirubina, aktivnosti aminotransferaze, za plinsko analiza krvi, hemogram z diferencialno krvno sliko, protrombin in aPTČ. Železo v serumu je treba določiti v prvih 6 urah. Koncentracija železa sovпада z njegovo toksičnostjo: pri koncentraciji, manjši od 63 $\mu\text{mol/l}$, je minimalna, med 63 in 90 $\mu\text{mol/l}$ je zmerna (redki so hujši zapleti), pri 90 $\mu\text{mol/l}$ in več se pojavijo znaki hude sistemske toksičnosti, pri koncentraciji, višji od 179 $\mu\text{mol/l}$, pa je pogosto smrtna (1, 3, 4, 16, 17). Celotna serumska vezalna kapaciteta železa (TIBC) pojasni, koliko železa je v serumu vezanega na transferin, in vrednost ni uporabna pri zdravljenju čezmernega zaužitja železa. Tablete železa so radioopačne in tako vidne na pregledni rentgenski sliki trebuha, s čimer se potrdi zastrupitev s preparati železa (18). Pregledno sliko abdomna je treba napraviti pri ljudeh, ki so zaužili več kot 40 mg elementarnega železa na kg TM in imajo klinične znake zastrupitve.

Zdravljenje

Ljudi, ki so zaužili toksične količine železa, je treba intenzivno zdraviti: vsem je treba sprati želodec, hujše zastrupljenim pa je treba dati še deferoksamin; potrebno jim je nadomestiti izgubljeno vodo, saj je v prvi fazi najpogostejši vzrok smrti hipovolemični šok. Za hudo toksičnost železa gre pri zaužitju več kot 60 mg/kg TM, ko je koncentracija prostega železa v serumu višja od 179 $\mu\text{mol/l}$ in ko zastrupljeni bruha, ima drisko, spremenjen mentalni status, tahikardijo, hipoperfuzijo, tahipnejo in/ali hipotenzijo.

Izpiranje želodca je smiselno, če je na rentgenogramu trebuha vidnih veliko tablet (19). Cilj je odstraniti železo iz prebavil, preden se absorbira. Veliko pripravkov železa za odrasle je prevelikih, da bi jih mogli izprati iz želodca, ali pa se zlepijo v

skupke, zato je tudi manjše tablete pogosto težko z izpiranjem odstraniti iz želodca. Opisani so celo primeri, ko so jih iz želodca odstranili kirurško.

Deferoksamin, antidot pri hudih zastrupitvah z železom, naj zastrupljeni dobi intravenozno. Z železom (Fe^{3+}) se veže v vodotopno spojino, ki se izloči iz telesa skozi ledvice. Indikacije za deferoksamin so (20):

- hudo izraženi znaki (hipovolemija, šok, koma, neprestano bruhanje, driska);
- presnovna acidoza z anionsko vrzeljo;
- najvišja koncentracija železa v serumu večja od 90 $\mu\text{mol/l}$;
- veliko število tablet, vidnih na rentgenogramu trebuha.

Pogosti znaki zaužitja netoksičnih odmerkov preparatov železa so bolečine v trebuhu, bruhanje in tekoče blato.

PRIKAZ PRIMERA

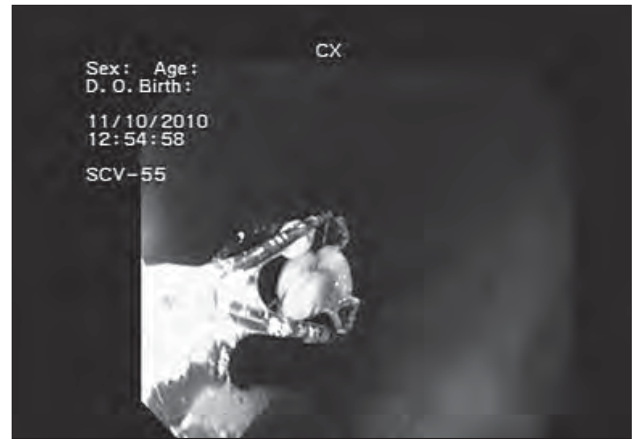
Enaindvajsetletna nosečnica (v 6. mesecu nosečnosti) je bila sprejeta na oddelek za intenzivno terapijo zaradi zaužitja 25 100-miligramskih tablet Retaferja in ene tablete Bonifena. Šlo je za poskus samomora po sporu s fantom. Po zaužitju je spila kapučino. Naj prej so se pojavile bolečine v žlički, 1 uro po zaužitju tablet pa je začela bruhati. Šla je k splošnemu zdravniku, od koder so jo v spremstvu zdravnika dve uri po zaužitju tablet prepeljali na internistično urgenco.

Pacientka v anamnezi ni imela hujših zdravstvenih težav. Za čas nosečnosti ji je ginekolog predpisal Retafer 100 mg 2-krat eno tableto dnevno. V kliničnem statusu razen bolečin v žlički ni bilo odstopanj od normale.

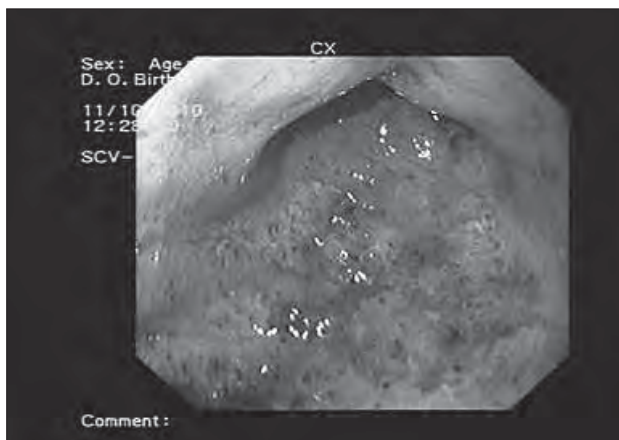
Za pomoč smo prosili dežurnega toksikologa, ki je pojasnil, da je Retafer toksično koroziven za sluznico želodca in da je nujna hospitalizacija, ker zastrupljenki lahko pride krvni tlak, dobi hematemezo in hemoragično drisko. Ker je izpiranje želodca v

nosečnosti kontraindicirano, je svetoval posvet z gastroenterologom o morebitni gastroskopiji.

Gastroskopijo smo opravili takoj po sprejemu na oddelek, 2 uri in 30 minut po zaužitju tablet. Želodec, zlasti fundus in antrum, je bil poln tablet, ki so bile medsebojno zlepljene. Ker nam jih ni uspelo zdrobiti z velikimi kleščicami, smo eno po eno odstranjevali s kleščicami, skupke (do 5 tablet naenkrat) pa z zanko. Na vsej želodčni sluznici je bilo videti veliko krvavečih nekrozantnih sprememb.



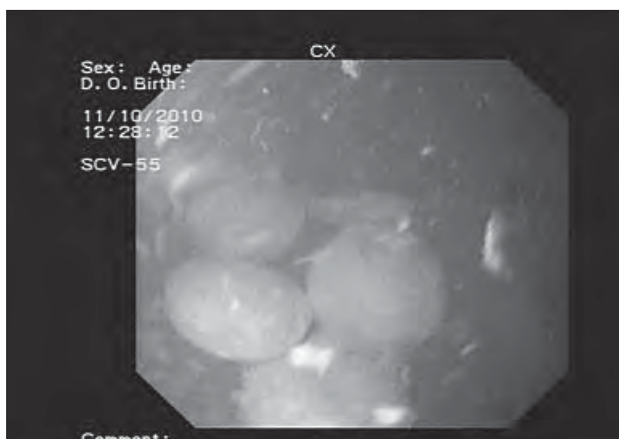
Slika 3. Odstranjevanje tablet



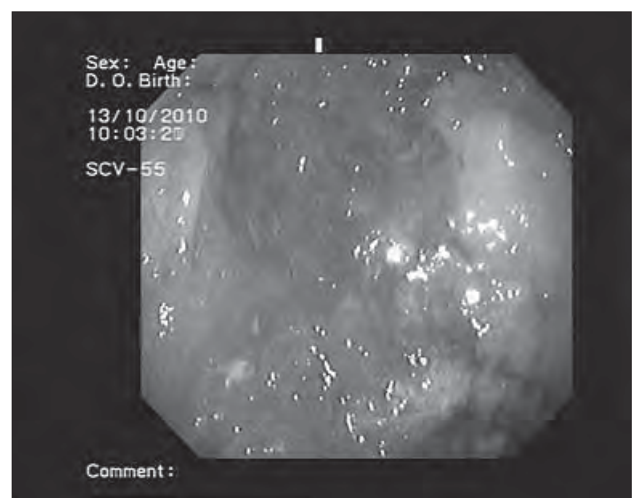
Slika 1. Prikaz sluznice želodca skoraj 3 ure po zaužitju železovega (II) sulfata



Slika 4. Prikaz sluznice želodca tri dni po zaužitju železovega (II) sulfata



Slika 2. Prikaz tablet železovega (II) sulfata v želodcu



Slika 5. Prikaz sluznice želodca tri dni po zaužitju železovega (II) sulfata

Ko smo odstranili vse tablete, smo želodec sprali, nato pa pacientko sprejeli na opazovanje v Enoto intenzivne internistične terapije. Intravenozno je dobila zaviralca protonske črpalke, hranili smo jo parenteralno. Po treh dneh smo napravili kon-

trojno gastroskopijo; stanje želodčne sluznice je bilo bistveno boljše.

Pacientko smo nehali hraniti parenteralno in ker je bila brez znakov zastrupitve, smo jo premestili smo na Odsek za gastroenterologijo. Dobivala je peroralnega zaviralca protonske črpalke. Po 5 dneh je zapustila bolnišnico brez hujših posledic zastrupitve z železom.

RAZPRAVLJANJE

Pacientka, ki je vzela 2500 mg železovega preparata, je tehtala 58 kilogramov, kar pomeni, da je zaužila 43,1 mg železa/kg telesne teže. Koncentracija prostega železa v serumu (4 ure po zaužitju) je bila 63 $\mu\text{mol/l}$, TIBC 65,3 $\mu\text{mol/l}$, feritina 20 $\mu\text{g/l}$. Vrednosti železa so sodile v skupino 63–90 $\mu\text{mol/l}$, ko je toksičnost zmerna (redko so zapleti hujši) (1, 3, 4, 16, 17).

Pri pacientki je bila v ospredju gastrointestinalna simptomatika z bruhanjem in bolečinami v epigastriju, sistemskih toksičnih učinkov pa ni bilo zaznati. Izpiranje želodca in rentgensko slikanje trebuha sta bila zaradi nosečnosti kontraindicirana. Železo smo ji v celoti odstranili iz želodca endoskopsko tri ure po zaužitju. Takšno odstranjevanje tablet železa iz želodca po naši vednosti še ni bilo opisano. Višja koncentracija železa v serumu je dokaz, da se je pred gastroskopijo nekaj železa že absorbiralo. Z odstranitvijo večjega dela zaužitih tablet iz želodca smo preprečili sistemske zaplete in tudi morebitno ogroženost plodu.

Nevarnost pripravkov železa za plod?

Po klasifikaciji FDA (*Food and Drug Administration*) spada železov(II) sulfat v skupino A, kar pomeni, da raziskave pri nosečnicah niso dokazale, da bi snov škodovala plodu. Preveliki odmerki zaužitega železa so v nosečnosti sicer pogosti, vendar je plod zaščiten pred neposrednimi učinki železa in se v njem ne more pomembneje nabirati. Plod je ogrožen le posredno, zaradi materine hipotenzije, odpovedi pljuč in jeter.

ZAKLJUČEK

Pomembno je vedeti, da je zaužitje večjega odmerka železa nevarno in da so posledice lahko tudi smrtne, če se ne ukrepa ustrezno in dovolj hitro.

Literatura

1. Mills KC, Curry SC. Acute iron poisoning. *Emerg Med Clin North Am* 1994; 12: 397–413.
2. Morris CC. Pediatric iron poisonings in the United States. *South Med J* 2000; 93: 352–8.
3. Morse SB, Hardwick WE Jr, King WD. Fatal iron intoxication in an infant. *South Med J* 1997; 90: 1043–7.
4. Velez L, Delaney K. Heavy metals. In: Marx J, Hockberger R, Walls R, editors. *Rosen's emergency medicine: Concepts and clinical practice*. 5th ed. St Louis: Mosby, 2006: 2418–27.
5. Tenenbein M. Toxicokinetics and toxicodynamics of iron poisoning. *Toxicol Lett* 1998; 102–103: 653–6.
6. Walker SE, Paton TW, Cowan DH, Manuel MA, Dranitsaris G. Bioavailability of iron in oral ferrous sulfate preparations in healthy volunteers. *CMAJ* 1989; 141: 543–7.
7. Robotham JL, Lietman PS. Acute iron poisoning. A review. *Am J Dis Child* 1980; 134: 875–9.
8. Harju E. Clinical pharmacokinetics of iron preparations. *Clin Pharmacokinet* 1989; 17: 69–89.
9. Kocijančič A, Mrevlje F, Štajer D. *Interna medicina*. 3rd ed. Ljubljana: *Literra picta*, 2005: 1505–6.
10. Riordan M, Rylance G, Berry K. Poisoning in children 3: Common medicines. *Arch Dis Child* 2002; 87: 400–2.
11. Klein-Schwartz W, Oderda GM, Gorman RL, Favin F, Rose SR. Assessment of management guidelines. Acute iron ingestion. *Clin Pediatr (Phila)* 1990; 29: 316–21.
12. Reynolds LG. Diagnosis and management of acute iron poisoning. *Baillieres Clin Haematol* 1989; 2: 423–33.
13. Israels SJ. Early coagulopathy in severe iron poisoning. *J Pediatr* 1988; 113: 695–7.
14. Rosenmund A, Haeberli A, Straub PW. Blood coagulation and acute iron toxicity. Reversible iron-induced inactivation of serine proteases in vitro. *J Lab Clin Med* 1984; 103: 524–33.
15. Tenenbein M, Littman C, Stimpson RE. Gastrointestinal pathology in adult iron overdose. *J Toxicol Clin Toxicol* 1990; 28: 311–20.
16. Chyka PA, Butler AY. Assessment of acute iron poisoning by laboratory and clinical observations. *Am J Emerg Med* 1993; 11: 99–103.
17. Chyka PA, Butler AY, Holley JE. Serum iron concentrations and symptoms of acute iron poisoning in children. *Pharmacotherapy* 1996; 16: 1053–8.
18. Lai MW, Klein-Schwartz W, Rodgers GC, Abrams JY, Haber DA, Bronstein AC, et al. 2005 annual report of the American association of poison control centers' national poisoning and exposure database. *Clin Toxicol (Phila)* 2006; 44: 803–932.
19. Tenenbein M. Iron. In: Ford MD, Delaney KA, Ling LJ, Erickson T, editors. *Clinical toxicology*. Philadelphia: WB Saunders, 2001: 305–9.
20. Anderson BD, Turchen SG, Manoguerra AS, Clark RF. Retrospective analysis of ingestions of iron containing products in the United States: Are there differences between chewable vitamins and adult preparations? *J Emerg Med* 2000; 19: 255–8.

Navodila avtorjem

Splošna načela

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

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

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

Spremni dopis

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

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

Tipkopis

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

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

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

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

Druga stran

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Literatura

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

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

Primeri:

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

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

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

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

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

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

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

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

Instructions to the authors

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

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

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

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

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

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

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

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

- **Article from a Journal:**

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

- **Article from a Supplement:**

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

- **Chapter from a Book:**

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

- **Internet Source:**

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

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

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

Address for correspondence:

Prof. Borut Štabuc, MD, PhD, *Editor*

Department of Gastroenterology

University Medical Centre Ljubljana

SI-1525 Ljubljana, Slovenia

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