



*medicinski razgledi*

Med Razgl | Letnik 49 | Stevilka 4

## Strani

Od 347–575

- |     |   |
|-----|---|
| 347 | ▶ Anatomija prebavne cevi – Vita Čebašek  |
| 371 | ▶ Fiziologija prebavne cevi, 1. del – Andraž Stožer, Jurij Dolenšek, Marjan Rupnik    |
| 391 | ▶ Fiziologija prebavne cevi, 2. del – Andraž Stožer, Jurij Dolenšek, Marjan Rupnik    |
| 425 | ▶ Histopatološke značilnosti Barrettovega požiralnika – Viktor Jovič, Anton Cerar     |
| 433 | ▶ <i>Helicobacter pylori</i> in z njim povezane bolezni – Jera Jeruc                  |
| 445 | ▶ Patologija kronične vnetne črevesne bolezni – Zvezdana Dolenc Stražar, Anton Cerar  |
| 461 | ▶ Obravnava bolečine v trebuhu pri zdravniku družinske medicine – Nena Kopčavar Guček |
| 471 | ▶ Celiakija – Jernej Brecelj, Marjeta Sedmak  |
| 479 | ▶ Sindrom razdražljivega črevesa – Rok Orel   |
| 487 | ▶ Infekcijska driska – Tatjana Lejko - Zupanc   |
| 503 | ▶ Peptična razjeda in okužba s <i>Helicobacter pylori</i> – Pavel Skok                |
| 511 | ▶ Kronična vnetna črevesna bolezen – Nataša Smrekar                                   |
| 517 | ▶ Rak požiralnika – Janez Eržen   |
| 525 | ▶ Žlezni rak želodca s kirurškega vidika – Stojan Potrč, Bojan Krebs, Tomaž Jagrič    |
| 543 | ▶ Rak debelega črevesa in danke – Bojan Krebs, Stojan Potrč                           |
| 557 | ▶ Novice  |
| 568 | ▶ Poročila  |
| 571 | ▶ Seznam diplomantov  |

Sirani

Od 347–575

- |     |   |
|-----|---|
| 347 | ▶ Anatomija prebavne cevi – Vita Čebašek  |
| 371 | ▶ Fiziologija prebavne cevi, 1. del – Andraž Stožer, Jurij Dolenšek, Marjan Rupnik    |
| 391 | ▶ Fiziologija prebavne cevi, 2. del – Andraž Stožer, Jurij Dolenšek, Marjan Rupnik    |
| 425 | ▶ Histopatološke značilnosti Barettovega požiralnika – Viktor Jović, Anton Cerar      |
| 433 | ▶ <i>Helicobacter pylori</i> in z njim povezane bolezni – Jera Jeruc                  |
| 445 | ▶ Patologija kronične vnetne črevesne bolezni – Zvezdana Dolenc Stražar, Anton Cerar  |
| 461 | ▶ Obravnava bolečine v trebuhu pri zdravniku družinske medicine – Nena Kopčavar Guček |
| 471 | ▶ Celiakija – Jernej Breclj, Marjeta Sedmak   |
| 479 | ▶ Sindrom razdražljivega črevesa – Rok Orel   |
| 487 | ▶ Infekcijska driska – Tatjana Lejko - Zupanc   |
| 503 | ▶ Peptična razjeda in okužba s <i>Helicobacter pylori</i> – Pavel Skok                |
| 511 | ▶ Kronična vnetna črevesna bolezen – Nataša Smrekar                                   |
| 517 | ▶ Rak požiralnika – Janez Eržen   |
| 525 | ▶ Žlezni rak želodca s kirurškega vidika – Stojan Potrč, Bojan Krebs, Tomaž Jagrič    |
| 543 | ▶ Rak debelega črevesa in danke – Bojan Krebs, Stojan Potrč                           |
| 557 | ▶ Novice  |
| 568 | ▶ Poročila  |
| 571 | ▶ Seznam diplomantov  |



Vita Čebašek<sup>1</sup>

# Anatomija prebavne cevi

## *Anatomy of the Alimentary Canal*

---

### IZVLEČEK

**KLJUČNE BESEDE:** prebavna cev, anatomija, peritonej, topografija

Prebavno cev gradi niz votlih organov, katerega skupna naloga je sprejem in prebava hrane. Zaradi številnih posebnosti v zgradbi je izpuščen prvi del prebavne cevi, ustna votlina (*ca-vum oris*) in žrelo (*pharynx*). Članek opisuje le anatomijo drugega dela prebavne cevi, od začetka požiralnika do konca debelega črevesa. Podrobno je opisana morfologija, topografija in peritonej požiralnika (*esophagus*), želodca (*ventriculus, gaster*), tankega črevesa (*duodenum, jejunum in ileum*) in debelega črevesa (*cecum, colon in rectum*). Pri vsakem organu so našte-ti živci, žile in najpomembnejše skupine bezgavk. Besedilo so dodane klinične notice, ki pope-strijo branje anatomskih opisov.

---

### ABSTRACT

**KEY WORDS:** alimentary canal, anatomy, peritoneum, topography

The alimentary canal is a series of hollow organs whose common task is to accept and digest food. The first parts of the digestive tube, the oral cavity and the pharynx, are omitted from the discussion because of the numerous peculiarities in their structure. The article describes only the anatomy of the second part of the alimentary canal, from the beginning of the esophagus to the end of the large intestine (*anus*). The morphology, topography and peritoneum of the gullet (*esophagus*), stomach (*ventriculus, gaster*), small intestine (*duodenum, jejunum and ileum*) and large intestine (*cecum, colon and rectum*) are described in detail. Nerves, ves-sels and most important lymph node groups are listed for each organ. Some short clinical notes are added to the text to make it more interesting.

---

<sup>1</sup> Doc. dr. Vita Čebašek, dr. med., Inštitut za anatomijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Koryt-kova 2, 1000 Ljubljana; vita.cebasek@mf.uni-lj.si

## ANATOMIJA PREBAVNE CEVI

Prebavno cev sestavljajo v zaporedje razvrščeni votli organi, katerih skupna naloga je sprejem in prebava hrane do vodotopnih snovi, ki lahko prehajajo skozi steno cevi v kri. Organi prebavne cevi so v glavi, vratu, prsni in trebušni votlini ter medenici. Pri odraslem človeku je prebavna cev dolga 6–9 metrov in sega od ust do zadnjika. Kemično razgradnjo hrane omogočajo prebavni sokovi žlez slinavk in žolč. Večje žleze so v bližini prebavne cevi in se z izvodili odpirajo v ustno votlino (izvodila žlez slinavk) ali v dvanajstnik (izvodili jeter in trebušne slinavke), številne manjše žleze so v sami steni prebavne cevi. Stena prebavne cevi je grajena iz treh glavnih plasti: notranje, sluznice (*tunica mucosa*), srednje, mišične (*tunica muscularis*) in zunanje, vezivne plasti (*tunica adventitia*). V področju trebušne votline adventicijo nadomesti seroza (*tunica serosa*) oziroma potrebušnica (*peritoneum*), ki jo tvori tanka plast veziva, pokrita z mezotelijem.

Prebavna cev je na različnih predelih različno široka, odvisno od vloge, ki jo del prebavne cevi pri prebavi hrane ima. Organi prebavne cevi so ustna votlina (*cavum oris*), žrelo (*pharynx*), požiralnik (*esophagus*), želodec (*gaster, ventriculus*), tanko črevo (*intestinum tenue*) in debelo črevo (*intestinum crassum*). V prispevku so organi prebavne cevi opisani v takem zaporedju, kot so razvrščeni v telesu. Zaradi številnih posebnosti sta izpuščena ustna votlina in žrelo.

### POŽIRALNIK (ESOPHAGUS)

Požiralnik je gibka mišična cev, ki povezuje žrelo z želodcem. Prične se v vratu, v višini C6 (6. vratno/cervikalno vretence), kot nadaljevanje grlnega dela žrela. Med sapnikom (*trachea*) in hrbtenico (*columna vertebralis*) se spušča navzdol v prsno votlino (*thorax*). V višini T10 (10. prsno/torakalno vretence) predre prepono (*diaphragma*) in se nekaj centimetrov nižje, v višini T11, konča v kardialnem ustju želodca (*cardia*). Požiralnik je najožji del prebavne cevi, dolg je 25–30 cm in širok približno 1,5 cm. Pri požiranju večjega zalogaja hrane se lahko razširi do 3,5 cm (1).

Steno požiralnika tvorijo tri plasti. Sluznico pokriva večskladni ploščati epitelij, pod-

sluznica (*tela submucosa*) je iz rahlega veziva in ima veliko majhnih žlez (*glandulae esophageae*). vzdolžno potekajoče gube dajejo na prečnem prerezu svetlini požiralnika zvezdasto obliko. Mišična plast je iz prečnoprogastih in gladkih mišic. Prečnoprogaste mišice so v zgornji tretjini požiralnika in se tja nadaljujejo iz žrela. Na meji z žrelom, tik pod spodnjo konstriktorno mišico žrela (*musculus constrictor pharyngis inferior*), so vzdolžna mišična vlakna požiralnika tanka in razmaknjena, zato je ta del stene požiralnika tanjši (Laimerjev trikotnik) in se lahko izboči (Zenknerjev divertikel). V srednji tretjini požiralnika se prečnoprogasto mišičje prepleta z vitrami gladkih mišic. V spodnji tretjini požiralnika so le gladke mišice, ki se tako kot vzdolž ostale prebavne cevi razporejajo v zunanjo vzdolžno (*stratum longitudinale*) in notranjo krožno (*stratum circulare*) plast mišic. Adventicija je zunanja plast veziva, ki požiralnik veže na okolico. V prsnem delu požiralnika se v vezivu adventicije oblikujeta še dve mišici (*musculus bronchoesophageus* in *musculus pleuroesophageus*), ki požiralnik vežeta na sapnik in poprsnico (*pleura*). Pri prehodu skozi prepono se iz spodnje fascije prepone oblikujejo vezivna vlakna (*ligamentum phrenicoesophageum*), ki pritrjajo požiralnik v obod požiralnikove odprtine (*hiatus esophageus*) in omogočajo neodvisno gibanje požiralnika med dihanjem in požiranjem (2, 3). Če so ta vezivna vlakna zrahljana, se lahko trebušni del požiralnika ali del želodca izboči (*hiatus hernia*) navzgor v prsno votlino (4). Trebušni del požiralnika pokriva seroza, ki jo imenujemo potrebušnica ali peritonej (*peritoneum*).

Požiralnik poteka v sredinski ravnini (mediana ravnina) navpično navzdol in ima po dva rahla zavoja v sagitalni in frontalni ravnini. Zavoja v sagitalni ravnini sta v antero-posteriorni smeri in se prilegata vratni (cervikalni) in prsni (torakalni) krivini hrbtenice. Zavoja v frontalni ravnini sta oba usmerjena v levo stran od sredinske ravnine. Zgornji zavoje se prične že v spodnjem delu vratu, ko požiralnik iz začetne sredinske ravnine zavije v levo in se nato postopno, do višine T5, vrne nazaj v sredinsko lego. Spodnji zavoje v frontalni ravnini se prične v višini T7, ko požiralnik iz sredinske ravnine ponovno zavije v levo in hkrati tudi naprej, tako da prepono presto-

pa višje in pred aorto. Požiralnik ima tri ožine (*constrictio*).

Prva, faringozofagealna ožina (*constrictio pharyngoesophagealis*), je takoj na začetku požiralnika, na prehodu žrela v požiralnik (15 cm od sekalcev). To je najožji del požiralnika in ga imenujemo tudi zgornji ezofagealni sfinkter. Druga, aortobronhialna ožina (*constrictio bronchoaortica*), je na mestu, kjer se požiralnik prislanja na aortni lok (*arcus aortae*) (23 cm od sekalcev) in levo glavno sapnico (*bronchus principalis sinister*) (28 cm od sekalcev). Tretja, diafragmalna ožina (*constrictio diaphragmatica*), je na prehodu požiralnika skozi trebušno prepono (40 cm od sekalcev) (5). Oddaljenost požiralnikovih ožin od sekalcev je pomembno poznati pri uvajanju endoskopskih diagnostičnih instrumentov skozi požiralnik.

Požiralnik poteka skozi tri telesne regije, zato ga delimo v tri dele: vratni (*pars cervicalis* ali *pars colli*), prsni (*pars thoracica*) in trebušni del (*pars abdominalis*) (slika 1).

### Vratni del požiralnika

Vratni del požiralnika (*pars cervicalis*) leži v vratu med sapnikom in hrbtenico približno v sredinski ravnini. Sprednja stena se prislanja na sapnik, zadnja na prevvertebralno polo globoke vratne fascije (*lamina praevertebralis fasciae cervicalis*), ki ovija mišice ob hrbtenici. V spodnjem delu vratu, v višini zgornjega frontalnega zavoja v levo, leži požiralnik bližje levi karotidni ovojnici (*vagina carotica*) in levemu režnju ščitnice (*lobus sinister glandulae thyroideae*). V tem predelu zavije pred požiralnik leva spodnja ščitnična arterija (*arteria thyroidea inferior*) in levi nazaj navzgor potekajoči grlni živec (*nervus laryngeus recurrens sinister*), ki se najprej vzpenja ob levi strani požiralnika, nato pa zavije v desno pred požiralnik. V spodnjem delu vratu se levo ob požiralniku, le na kratki razdalji, vzpenja tudi prsni mezigovod (*ductus thoracicus*) (5).

### Prsni del požiralnika

Prsni del požiralnika (*pars thoracica*) se v prsni votlini spušča navzdol skozi zadnji del medpljučja (*mediastinum posterior*) na desni strani descendentne aorte (*aorta descendens*)

(slika 2). V zgornjem delu leži med sapnikom in hrbtenico nekoliko levo od sredinske ravnine. Z desne strani se prislanja na zadnji, končni del aortnega loka. Med descendentno aorto in hrbtenico se nato spušča navzdol in se rahlo upognjen vrača nazaj proti sredinski ravnini. Pri tem z zadnje strani križa začetni del leve glavne sapnice (*bronchus principalis sinister*). Nad prepono, približno v višini T7, požiralnik iz sredinske ravnine ponovno zavije v levo in hkrati naprej ter prestopa skozi desni krak trebušne prepone (*crus dexter diaphragmae*), ki v zgornjem delu sega nekoliko čez sredinsko ravnino na levo stran. Odprtina za požiralnik (*hiatus esophageus*) je torej v višini T10 in nekoliko levo od sredinske ravnine ter dve vretenci višje od odprtine za aorto (*hiatus aorticus*), ki je v sredinski ravnini v višini T12 (3).

V mediastinumu so ob požiralniku od zgoraj navzdol naslednje strukture. Na levi strani so končni del aortnega loka, leva podključnična arterija (*arteria subclavia sinistra*), leva mediastinalna pleura in levi rekurentni laringealni živec, ki se v žlebu med sapnikom in požiralnikom vzpenja nazaj v vrat (3). Pred požiralnikom, na isti višini, je sapnik, nekoliko nižje in levo sta descendentna torakalna aorta in leva mediastinalna pleura. Na desni strani požiralnika je neparna vena (*vena azygos*), katere končni del v loku zavije nad desno glavno sapnico (*bronchus principalis dexter*) in se z zadnje strani vlija v zgornjo votlo veno (*vena cava superior*). Ob razcepišču sapnika (*bifurcatio tracheae*) se požiralnik z zadnje strani delno prislanja tudi na začetni del desne glavne sapnice (*bronchus principalis dexter*). Pod razcepiščem sapnika oziroma pod nivojem pljučnih korenov (*radix pulmonis*) se tesno ob požiralniku spuščata levi in desni *nervus vagus*, desni predvsem zadaj in levi spredaj. Pred požiralnikom je na tej višini osrčnik (*pericardium*), ki v tem predelu odeva levi predvor (*atrium sinisterum*). Osrčnik se z vezivnimi vlakni pritrdja na požiralnik, ki kot klinasta zagozda leži med osrčnikom in descendentno aorto. Ker požiralnik poteka tik ob srcu, ga lahko izkoristimo za ultrazvočno preiskavo srca s transezofagealno sondo. Zadaj, za požiralnikom, so hrbtenica in desne zadnje medrebrne arterije (*arteriae intercostales posteriores dextrae*). V višini T5 je za požiral-

nikom tudi del prsnega mezgovoda, ki v tej višini zavije z desne na levo stran in se nato ob levi strani požiralnika vzpenja navzgor proti levemu venskemu kotu (*angulus venosus*), kjer se vlija v venski sistem. *Angulus venosus* je mesto, kjer se podključnična vena (*vena subclavia*) in notranja jugularna vena (*vena jugularis interna*) združita v veno za nadlaket in glavo (*vena brachiocephalica*). V višinah T8 in T9 sta za požiralnikom končna dela polovične neparne vene (*vena hemiazygos*) in dodatne polovične neparne vene (*vena hemiazygos accessoria*), ki tu z leve strani zavijeta v desno in se vlivata v veno azigos. Tik nad prepono je za požiralnikom tudi končni del descendente torakalne aorte.

### Trebušni del požiralnika

Trebušni del požiralnika (*pars abdominalis*) je kratek in ima obliko prisekanega stožca, katerega široka baza prehaja v želodec. Požiralnik prestopa prepono v višini T10, nekoliko levo od sredinske ravnine, in nato še dodatno zavije v levo in naprej ter se približno 2 cm nižje konča v kardialnem ustju želodca. Sprednja stena požiralnika se prislanja na zadnjo površino levega lobusa jeter (*lobus sinister hepatis*). Leva stena požiralnika se konča v kardialni zarezi (*incisura cardiaca*), ki ločuje kardijo (*cardia*) in želodčni svod (*fundus*), desna stena požiralnika pa se gladko, brez zarez in gub, nadaljuje v malo krivino želodca (*curvatura ventriculi minor*). V trebušni votlini požiralnik prekriva peritonej. Zadaj je to del gastrofreničnega ligamenta (*ligamentum gastrophrenicum*), po katerem k požiralniku potekajo veje levih gastričnih žil (*arteria in vena gastrica sinistra*). Za požiralnikom sta še levi krak prepone (*crus sinister diafragmae*) in leva spodnja preponska arterija (*arteria phrenica inferior sinistra*). Tesno ob steni trebušnega dela požiralnika se prepletata vagusna živca (*nervus vagus dexter in sinister*) v pleteža (*plexus esophageus anterior in posterior*). Levi vagus običajno poteka v treh glavnih snopih po sprednji steni, desni pa v enem samem debelem snopu po zadnji steni požiralnika (5).

### Žile in živci požiralnika

Požiralnik je dolg, zato ga prehranjuje več arterij. V vratnem predelu ga prehranjuje

spodnja ščitnična arterija (*arteria thyroidea inferior*), v prsnem veje torakalne aorte (*rami bronchiales* in *rami esophageales*), v trebušnem predelu ga prehranjujeta leva spodnja preponska (frenična) arterija (*arteria phrenica inferior sinistra*) in leva želodčna (gastrična) arterija (*arteria gastrica sinistra*).

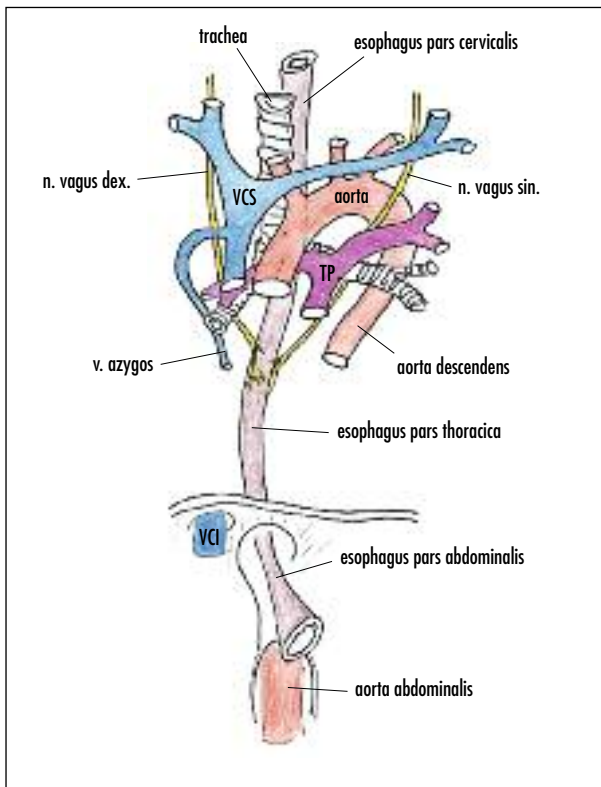
Kri iz požiralnika teče v dva venska sistema. Iz zgornjega dela požiralnika teče kri v sistemski (kavalni) venski sistem (*vena cava superior*), iz spodnjega dela pa v portalni venski sistem (*vena portae*) ali kavalni venski sistem. Kri iz vratnega dela požiralnika zbira spodnji ščitnični veni (*vena thyroidea inferior dextra* in *sinistra*), ki se vsaka na svoji strani vlivata v brahiocefalični veni (*vena brachiocephalica dextra* in *sinistra*). Iz venskega pleteža pod ščitnico (*glandula thyroidea*) se lahko oblikuje le ena kratka spodnja ščitnična vena (*vena thyroidea inferior*), ki se vlija v levo brahiocefalično veno (5). Večji del krvi iz prsnega dela požiralnika zbira vena azygos, ki se vlija v zgornjo veno kavo. Manjši del krvi iz tega predela teče v veno hemiazygos in interkostalne vene (*venae intercostales*) ali celo v bronhialne vene (*venae bronchiales*). Kri iz trebušnega dela požiralnika teče v levo gastrično veno (*vena gastrica sinistra*), ki se neposredno ali posredno preko zgornje mezenterične vene (*vena mesenterica superior*) vlija v portalno veno (5). Iz adventicijskega prepleta ven ob požiralniku (*plexus venosus*), kamor se steka kri iz submukoznih ven, teče kri v sistemski (kavalni) ali v portalni venski sistem, zato so te vene del porto-kavalnih (porto-sistemskih) anastomoz (6). Kri, ki jo zbira portalna vena, se v sistemsko vensko cirkulacijo, v spodnjo veno kavo, vrača skozi jetra. Ob vezivnem zaraščanju jetrnega tkiva (ciroza jeter) se lahko tlak krvi v portalni veni poveča (portalna hipertenzija). Povečan tlak krvi v portalni veni lahko retrogradno poveča tlak krvi v venah ob požiralniku in jih razširi (ezofagealne varice). Raztegnjene vene se lažje raztrgajo in lahko povzročijo masivne, življenje ogrožajoče krvavitve (3).

Požiralnik ima obsežen submukozni limfni sistem. Iz vratnega dela požiralnika teče limfa v globoke vratne bezgavke (*nodii lymphatici cervicales profundi*) neposredno ali posredno preko paratrahealnih bezgavk (*nodii lymphatici paratracheales*). Iz prsnega dela požiralnika

teče limfa v zgornje in spodnje traheobronhialne (*nodi lymphatici tracheobronchiales superiores / inferiores*) in posterioarne mediastinalne bezgavke (*nodi lymphatici mediastinales posteriores*). Iz trebušnega dela požiralnika teče limfa v bezgavke ob želodcu (*nodi lymphatici gastrici sinistri*), v bezgavke pod prepono (*nodi lymphatici phrenici inferiores*) ali v skupino bezgavk ob celiakalnem trunkusu (*nodi lymphatici preaortici*) (4, 6).

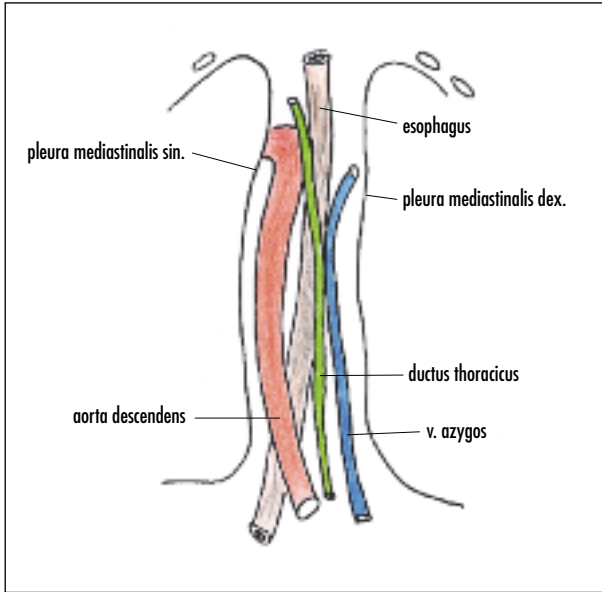
Vratni in zgornji prsni predel požiralnika oživčuje veja vagusnega živca (*nervus vagus*), *nervus laryngeus recurrens* (z motoričnim, senzoričnim in parasimpatičnim nitjem) in simpatično nitje, ki požiralnik doseže vzdolž spodnje ščitnične arterije. Spodnji prsni predel požiralnika (od nivoja pljučnih radiksov navzdol) in trebušni del požiralnika oživčuje le avtonomni živčni preplet, ki se oblikuje tesno ob steni požiralnika in ga sestavljata parasimpatično in simpatično nitje (5).

Prečnoprogasto in gladko mišičje požiralnika oživčuje deseti možganski živec – vagus. Motorično nitje za prečnoprogaste mišice v zgornji tretjini požiralnika izvira iz ambigusnega jedra (*nucleus ambiguus*) v možganskem deblu (*truncus cerebri*) in poteka do požiralnika preko rekurentnega laringealnega živca. Parasimpatično in simpatično nitje do gladkih mišic in žlez poteka po dveh zaporednih nevronih, ki se preko sinapse stikata v vegetativnem gangliju, zato pri vegetativnem živčevju vedno opisujemo preganglijsko in postganglijsko nitje. Preganglijsko parasimpatično nitje za gladke mišice in žleze izvira iz dorzalnega jedra vagusnega živca (*nucleus dorsalis nervi vagi*) v možganskem deblu in do požiralnika poteka z vejami vagusnega živca. Postganglijsko parasimpatično nitje je kratko, saj so parasimpatični gangliji v sami steni požiralnika. Vagus vodi še senzorično ( aferentno) nitje, s telesi nevronov v spodnjem gangliju



Slika 1. Požiralnik in topografija žil ob sapniku; pogled od spredaj. dex. – dexter, n. – nervus, sin. – sinister, v. – vena, VCS – vena cava superior, VCI – vena cava inferior, TP – truncus pulmonalis.





Slika 2. Potek požiralnika v mediastinumu; pogled od zadaj. dex. – dexter, sin. – sinister, v. – vena.

vagusnega živca (ob prehodu skozi možgansko bazo), in centralnimi nevriti, ki se končujejo v solitarnem jedru (*nucleus solitarius*) možganskega debla. Vazomotorično preganglijsko simpatično nitje za požiralnik izvira iz zgornjih štirih do šestih prsnih (torakalnih) segmentov hrbtenjače (*medulla spinalis*) (T1–T6) in se končuje v paravertebralnih ganglijih (*truncus sympathicus*) ob hrbtenici ali šele v prevertebralnih ganglijih, ki so v živčnih pletežih od vejah aorte (gangliji v *plexus coeliacus*) pred hrbtenico. Postganglijsko simpatično nitje za vratni in zgornji prsni del požiralnika izvira iz srednjega vratnega/cervikalnega ganglija simpatičnega trunkusa in do požiralnika poteka vzdolž spodnje ščitnične arterije. Postganglijsko simpatično nitje za srednji in spodnji prsni del požiralnika izvira iz prsnih/torakalnih paravertebralnih ganglijev simpatičnega trunkusa. Iz 6.–9. torakalnega ganglija simpatičnega trunkusa se oblikuje veliki splahnhični živec (*n. splanchnicus major*), ki vodi neprekinjeno (preganglijsko) nitje vse do prevertebralnih ganglijev, kjer se preklopi na postganglijsko simpatično nitje, ki v periarterijskih prepletih doseže trebušni del požiralnika (7). Visceralno (afarentno) bolečinsko nitje iz požiralnika potu-

je s simpatičnim nitjem in vstopa v prve štiri torakalne segmente hrbtenjače. V iste segmente hrbtenjače vstopa tudi aferentno nitje iz srca, zato pri bolečinah v področju teh segmentov (retrosternalna bolečina) včasih težko ločimo, ali bolečina izvira iz požiralnika ali iz srca (5).

## ŽELODEC (GASTER, VENTRICULUS)

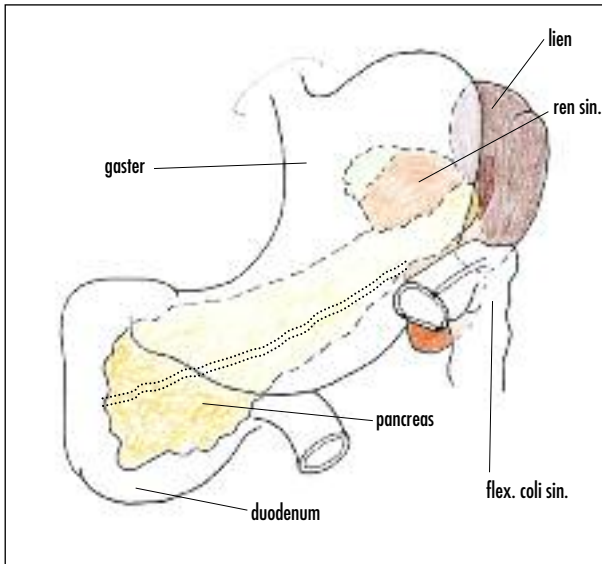
Želodec je vrečaste oblike in je najširši del prebavne cevi. Začetni del želodca (*cardia*), ki se nadaljuje iz požiralnika, leži levo od hrbtenice v višini T10 ali T11. Končni pilorični del želodca (*pars pylorica*), ki se nadaljuje v dvanajstnik, je nekoliko nižje in leži desno od sredinske ravnine, v višini L1 (1. ledvenega/lumbalnega vretenca) (1). Želodec je intraperitonealni organ in leži v zgornjem delu trebušne votline, običajno pod levim svodom prepone, kjer je delno skrit za levi rebrni lok. Srednja dolžina polnega želodca meri 25–30 cm, najširši del je širok 12–14 cm. Prazen želodec je ploščate polmesečaste oblike in leži približno v frontalni ravnini. Na njem opisujemo sprednjo in zadnjo steno (*paries anterior* in *posterior*), krajšo malo krivino

(*curvatura minor*), ki je konkavna in gleda v desno stran, ter daljšo, konveksno veliko krivino (*curvatura major*), ki se boči v levo stran. Želodec delimo na štiri dele: kardijo (*cardia*), želodčni svod (*fundus*), telo (*corpus*) in pilorični del (*pars pylorica*) (3).

Kardija je zgornji ožji del želodca, kjer z desne strani vstopa požiralnik (*ostium cardiacum*). *Incisura cardialis* kardijo loči od želodčnega svoda (*fundus*), ki se boči v levo in navzgor in je lahko razširjen zaradi plinov, tekočine, hrane ali zaradi kombinacije vseh treh (3). Na mestu kardialne incizure se v notranjosti želodca oblikuje guba (*plica cardialis*). Velika krivina, ki je na levi strani želodca, sega od zgornjega roba želodčnega svoda (*fornix gastricus*) do končnega vodoravno potekajočega piloričnega dela želodca. Mala krivina je na desni strani želodca in sega od kardije do pilorusa želodca. Med obema krivinama je telo (*corpus gastricum*), ki je osrednji in najobsežnejši del želodca. Mejo med telesom in piloričnim delom želodca na konkavni mali krivini označuje žleb, *incisura angularis*, na veliki krivini pa zadebeljeni del želodčne stene, *valva praepylorica*. Pilorični del želodca je v začetnem delu razširjen v predvdor (*antrum pyloricum*), nato se zoži v kanal (*canalis pyloricus*) in se konča z vratarjem (*pylorus*), kjer se preko piloričnega ustja (*ostium pyloricum*) nadaljuje v dvanajstnik (1).

Želodčno steno gradijo tri glavne plasti: sluznica, mišična plast in serozna plast. Tako kot v ostalih delih prebavne cevi sta med tremi glavnimi plastmi še podsluznica (*tela submucosa*), ki sluznico veže na podlago in ji omogoča gibanje, in podseroza (*tela subserosa*), ki je v želodcu dobro razvita le ob veliki in mali krivini želodca. Meja med želodčno sluznico, ki jo pokriva enoskladni visoko-prizmatski epitelij, in blede požiralnikovo sluznico je ostra in jo med gastrokopiranjem dobro vidimo. Pri praznem želodcu je sluznica želodca nagubana (*plicae gastricae*), pri polnem želodcu, ko se želodčna stena raztegne, se gube delno zravnavajo. Sluznične gube potekajo v različnih smereh, le vzdolž male krivine želodca so štiri gube (po dve na sprednji in zadnji steni želodca), ki so vzporedne in oblikujejo želodčno cesto (1). Poleg izrazitih gub, ki so dobro vidne že s prostim

očesom, so v sluznici še mikroskopsko majhne, nekoliko dvignjene lehe (*areae gastricae*), med katerimi so vdolbinice, želodčne jamicice (*foveole gastricae*). V želodčne jamice se odpirajo izvodila želodčnih žlez, ki ležijo globlje v vezivni lamini propriji (*glandulae gastricae* in *glandulae pyloricae*). Med žlezami so tudi kepice limfatičnega tkiva (*folliculi lymphatici gastrici*). Mišična plast želodčne stene je iz gladkih mišic, ki se razporejajo v treh plasteh. Zunanja vzdolžna plast gladkih mišic (*stratum longitudinale*) prihaja iz požiralnika in se nadaljuje v dvanajstnik. Največ vzdolžnih mišičnih viter je ob mali krivini, nekoliko manj ob veliki krivini, najmanj pa na sprednji in zadnji steni želodca (1). Ob mali krivini vzdolžne vitre segajo le do angularne incizure, kjer se pričenjajo nove, ki se nadaljujejo v dvanajstnik (*duodenum*). Angularna incizura je na meji med dvema funkcionalno različnima deloma želodca, med širšim zgornjim delom (prebavna vreča), katerega glavna naloga je prebava hrane, in ožjim spodnjim delom (pilorični kanal), ki skrbi za praznjenje želodca. Notranja krožna plast gladkih mišic (*stratum circulare*) je dobro razvita in enakomerno razporejena vzdolž celotnega želodca. Najdebelejša je ob vratarju, kjer krožne mišice oblikujejo mišico zažemalko (*musculus sphincter pyloricus*) (1). Plast poševno potekajočih gladkih mišic (*fibrae obliquae*) je najgloblja. Mišične vitre te plasti izvirajo iz krožno potekajočih mišic in se od kardialne zareze in fundusa želodca spuščajo poševno navzdol. Razporejene so po celotni sprednji in zadnji steni želodca, le ob mali krivini, kjer je želodčna cesta, jih ni. Zunanja plast želodčne stene je seroza (peritonej). To je tanka, vlažna in gladka membrana iz rahlega veziva, pokrita z enoskladnim ploščatim epitelijem (mezotelijem), ki s sprednje in zadnje strani ovija želodec, nato pa kot dvojni list peritoneja (duplikatura) prehaja na sosednje organe. Duplikatura peritoneja, ki poteka z male krivine želodca na jetra, je *ligamentum hepatogastricum*, oziroma širši in tanjši desni del malega omentuma (*omentum minus*). Duplikatura peritoneja, ki poteka z velike krivine želodca na prečni kolon (*colon transversum*), je *ligamentum gastrocolicum* oziroma zgornji del velikega omentuma (*omentum majus*). *Ligamentum gastrosplenicum* ali liga-



Slika 3. Lega organov za želodcem. Dvojna pikčasta črta označuje prirastišče transversnega mezokolona (*mesocolon transversum*). dex. – dexter, flex. – flexura, sin. – sinister.

*mentum gastrolienale* je duplikatura peritoneja, ki iz velike krivine želodca poteka proti vranici. Želodec je zaradi intraperitonealne lege in relativno dolgih ligamentov (duplikatur peritoneja) zelo pomičen organ, manj pomičen je le njegov začetni del, ki je z gastrofreničnim ligamentom (*ligamentum gastrophrenicum*) pričvrščen na prepono (4). Lega želodca je odvisna od njegove napoljenosti, položaja telesa in nekaterih drugih individualnih posebnosti, zato lahko leži v različnih delih epigastrične, umbilikalne ali leve hipohondrične regije. Del sprednje želodčne stene ob mali krivini običajno prekrivajo jetra (*lobus hepatis sinister*), zato ta del stene imenujemo *facies hepatica*. Zgornji del sprednje želodčne stene, ki sega pod prepono, je *facies diaphragmatica*, levi spodnji del sprednje stene, ki se prilega sprednji trebušni steni, je *facies libera*. Del stene želodca ob veliki krivini, ki meji na prečno debelo črevo, se imenuje *facies colomesocolica*. Zadnjo želodčno steno, ki se preko omentalne burze prislanja na levo ledvico (*ren sinister*), levo nadledvično žlezo (*glandula suprarenalis sinistra*), trebušno slinavko (*pancreas*) in vranico, delimo na *facies renalis*, *facies suprarenalis*, *facies pancreatica* in *facies lienalis* (slika 3) (1).

## Žile in živci želodca

Arterije, ki prehranjujejo želodec, so običajno neposredne ali posredne veje celiakalnega trunkusa (*truncus celiacus*). Arterije oblikujejo dva žilna loka, ki sta v peritonealnih duplikaturah ob veliki in mali krivini želodca. Leva in desna želodčna arterija (*arteria gastrica sinistra* in *dextra*) oblikujeta žilni lok v hepatogastričnem ligamentu, ki je del malega omentuma ob mali krivini želodca. Leva želodčna arterija izvira iz celiakalnega trunkusa in v gastropankreatični gubi peritoneja (*plica gastropancreatica*) najprej poteka v levo in navzgor, ko doseže kardijo želodca, se preusmeri in ob mali krivini želodca zavije navzdol. Desna želodčna arterija je običajno veja jetrne arterije (*arteria hepatica propria*) in do hepatogastričnega ligamenta ob mali krivini želodca prispe skozi hepatoduodenalni ligament (*ligamentum hepatoduodenale*) (4). Desna želodčna arterija lahko izvira tudi iz skupne jetrne (*arteria hepatica communis*), leve jetrne (*arteria hepatica sinistra*), gastroduodenalne (*arteria gastroduodenalis*) ali supraduodenalne arterije (*arteria supraduodenalis*) (5). Žilni lok ob veliki krivini želodca, ki poteka v gastrokoličnem ligamentu, oblikujeta leva in desna gastrointestinalna

arterija (*arteria gastromentalis sinistra* in *dextra*, prej imenovani *arteria gastroepiploica sinistra* in *dextra*). Leva gastromentalna arterija je veja vranične arterije (*arteria lienalis/splenic*) in doseže steno želodca skozi gastrosplenični ligament (*ligamentum gastrosplenicum*, imenovan tudi *ligamentum gastrolienale*). Vranična arterija poteka vijugavo nad zgornjim robom trebušne slinavke, torej za želodcem, in v vranico vstopa skozi splenorenalni ligament (*ligamentum splenorenale*, imenovan tudi *ligamentum lienorenale*) (5). Razjeda (ulkus), ki predre (*perforatio*) zadnjo steno želodca, lahko poškoduje vranično arterijo in povzroči obsežno krvavitev. Perforiran gastrični ulkus lahko poškoduje tudi trebušno slinavko in povzroči bolečino, ki izžareva v hrbet. Desna gastromentalna arterija je veja gastroduodenalne arterije. Do velike krivine želodca, kjer odda desno gastromentalno arterijo, poteka za začetnim delom dvanajstnika. Želodčni svod dodatno prehranjuje kratke gastrične arterije (*arteriae gastricae breves*), ki so veje vranične arterije.

Vene potekajo vzporedno z arterijami in imajo enaka imena. Vso kri iz želodca zbira portalna vena. Leva in desna gastrična vena (*vena gastrica sinistra* in *dextra*) se vanjo vlivata neposredno, vse ostale vene želodca pa posredno preko vranične (*vena lienalis/splenic*) ali zgornje mezenterične vene (*vena mesenterica superior*). Kratke gastrične vene (*vene gastricae breves*), ki zbirajo kri iz svoda in zgornjega dela želodca ob veliki krivini, se običajno vlivajo v vranično veno. V vranično veno se vlija tudi leva gastromentalna vena (*vena gastromentalis sinistra*), ki zbira kri iz sprednje in zadnje stene želodca ob veliki krivini ter iz velikega omentuma. Desna gastromentalna vena (*vena gastromentalis dextra*), ki zbira kri iz velikega omentuma in končnega dela želodca, zavije za pilorus, kjer se pred vratom trebušne slinavke izliva v zgornjo mezenterično veno. Tik pred izlivom se ji lahko pridruži še pankreatikoduodenalna vena (*vena pancreaticoduodenalis*) (3). Leva gastrična vena zbira kri iz svoda in iz zgornjega dela telesa želodca ob kardiji, vanjo se vlivajo tudi vene iz spodnjega dela požiralnika. Ob zgornjem robu začetnega dela dvanajstnika se leva gastrična vena retroperitonealno izliva v portalno veno. Retroperitonealno

se v portalno veno vlija tudi kratka desna gastrična vena, ki poteka v spodnjem medialnem delu male krivine želodca (4).

Želodec ima bogat preplet limfnih žil, ki se povezuje z mezgovnicami sosednjih organov. Ob gastroezofagealnem stiku se prepleta s požiralnikovimi, ob duodenopiloričnem stiku pa z dvanajstnikovimi mezgovnicami. Limfne žile spremljajo arterije in odvajajo limfo v tri glavne smeri (4). Iz kardije, male krivine ter sprednje in zadnje želodčne stene teče limfa skozi gastrične bezgavke (*nodi lymphatici gastrici*), ki so ob arterijskem loku na mali krivini želodca. Limfa iz svoda in iz zgornjega dela telesa želodca teče v pankreatikolienalne bezgavke (*nodi lymphatici pancreaticolienales*) in leve gastromentalne bezgavke (*nodi lymphatici gastromentalis sinistri*), limfa iz spodnjega predela velike krivine želodca pa v desne gastromentalne bezgavke (*nodi lymphatici gastromentales dextri*) (6). Iz piloričnega dela želodca teče limfa v desne gastromentalne, gastroduodenalne (*nodi lymphatici gastroduodenales*) in pilorične bezgavke (*nodi lymphatici pylorici*), ki ležijo za pilorusom (4). Metastaze v piloričnih bezgavkah lahko povzročijo zraščanje bezgavk s trebušno slinavko, kar lahko zelo oteži njihovo kirurško odstranitev. Limfa iz vseh zgoraj naštetih skupin bezgavk teče v bezgavke ob celiakalnem trunkusu (*nodi lymphatici celiac*), iz pilorične skupine bezgavk pa tudi v zgornje mezenterične bezgavke (*nodi lymphatici mesenterici superiores*). Celiakalna skupina bezgavk se povezuje s hepaticno skupino bezgavk (*nodi lymphatici hepatici*). Limfa lahko teče tudi skozi prepono v sprednje mediastinalne bezgavke (*nodi lymphatici mediastinales anteriores*).

Želodec oživčuje simpatično in parasimpatično nitje iz celiakalnega živčnega prepleta (*plexus celiacus*). Preganglijsko simpatično nitje izvira od petega do devetega torakalnega segmenta hrbtenjače (T5–T9) in preko velikega splanhničnega živca doseže prevvertebralne ganglije, ki so v živčnem prepletu ob celiakalnem trunkusu. Z velikim splanhničnim živcem potuje tudi visceralno aferentno nitje. Postganglijsko simpatično nitje poteka do želodca z arterijami. Svod in zgornji del želodca dodatno oživčuje še nitje iz hepaticnega živčnega prepleta (*plexus hepaticus*).

Vzdraženje simpatičnega nitja povzroči vazokonstrikcijo, zmanjša motiliteto in zapre pilorus (kontrakcija piloričnega sfinktra). Parasimpatično nitje izboljša prekrvljenost želodca, povečuje motiliteto želodca, izločanje želodčnih žlez in klorovodikove kisline ter odpira pilorus (relaksacija piloričnega sfinktra). Preganglijsko parasimpatično nitje izvira iz dorzalnega vagusnega jedra v možganskem deblu. Levi in desni vagus, ki oblikujeta živčni pletež ob spodnjem delu požiralnika, se nadaljujeta še na steno želodca. Veje levega vagusa oživčujejo predvsem sprednjo, veje desnega vagusa pa predvsem zadnjo steno želodca (5).

## TANKO ČREVO (INTESTINUM TENUE)

Tanko črevo povezuje želodec in debelo črevo in je najdaljši del prebavne cevi. Običajno je dolgo 6–7 metrov, kar je približno dve tretjini vse dolžine prebavne cevi. Glavna naloga tankega črevesa je prebava hrane in absorpcija hranilnih snovi. Hrana se v tankem črevesu popolnoma prebavi, razgradi se do vodotopnih snovi, ki prehajajo v kri. Kemično prebavo v črevesu omogočata žolč in sok trebušne slinavke, ki se izlivata v dvanajstnik. Črevesni sok izločajo tudi manjše žleze, ki so v sami steni tankega črevesa. Beljakovine se v tankem črevesu razgradijo do aminokislin, ogljikovi hidrati do monosaharidov, maščobe pa do glicerola in maščobnih kislin. Večina resorbiranih snovi po portalni veni najprej potuje v jetra in šele zatem v sistemski venski obtok, le maščobne snovi se lahko preko prsnega mezgovoda (*ductus thoracicus*) prenesejo neposredno v vensko kri (*angulus venosus*). Peristaltično gibanje črevesa omogoča mehansko prebavo hrane. Propulzivne kontrakcije črevesa mešajo hrano s prebavnimi sokovi in jo hkrati potiskajo po prebavni cevi naprej. Parasimpatično živčevje peristaltiko pospešuje in povečuje izločanje žlez, simpatično živčevje peristaltiko zavira, na izločanje žlez pa ne vpliva.

Tanko črevo sega od pilorusa želodca do ileocekalnega ustja (*ostium ileocecalis* ali *ostium ileale*), mesta, kjer se ileum odpira v debelo črevo. Delimo ga v tri dele: dvanajstnik ali *duodenum*, tešče črevo ali *jejunum* in vito črevo ali *ileum*.

## Dvanajstnik (*duodenum*)

Dvanajstnik je začetni odsek tankega črevesa in je hkrati njegov najkrajši in najširši del. Dolg je približno 20–25 cm (12 palcev, od tod izvira njegovo ime) in sega od pilorusa do duodenojejunalnega zavoja (*flexura duodenojejunalis*). Večji del dvanajstnika leži retroperitonealno. Peritonej ga prekriva le s sprednje strani, tako da je dobro pritrjen na zadnjo trebušno steno in ima v primerjavi z ostalimi deli tankega črevesa zelo stalno in predvidljivo lego. Intraperitonealno ležita le njegov začetni del ob želodcu in končni del ob jejunumu. Ob duodenojejunalni fleksuri, kjer imobilni (retroperitonealni) duodenum prehaja v mobilni (intraperitonealni) jejunum, se oblikujeta dve peritonealni gubi (*plica duodenalis superior* in *inferior*) in štiri variabilna peritonealna žepna (*recessus duodenalis superior* in *inferior* ter *recessus retroduodenalis* in *paraduodenalis*) (4). Ukleščenje (inkarceracija) vijug tankega črevesa v peritonealna žepna ob duodenojejunalni fleksuri, imenujemo notranja ali Treitzova hernija, ki lahko povzroči življenjsko nevarno nekrozo črevesa.

Dvanajstnik je tisti del tankega črevesa, kamor se odpirata skupni žolčni vod (*ductus choledochus* ali *ductus biliaris*) in pankreatični vod (*ductus pancreaticus*, *Wirsungi*). Oba voda se v končnem delu združita v *ductus hepatopancreaticus*, ki se močno približa steni dvanajstnika in jo boči navznoter. Tako na posteromedialni steni descendentnega dvanajstnika nastane vzdolžna guba (*plica longitudinalis duodeni*), vrh katere je velika duodenalna papila (*papilla duodeni major*), kjer se običajno odpira skupno ustje obeh vodov (*ampulla hepatopancreatica* ali *ampulla Vateri*), ki je obdana s krožno mišico (*musculus sphincter ampullae*, *Oddii*). Večkrat je, približno 2 cm višje, še mala duodenalna papila (*papilla duodeni minor*), kjer se odpira ustje dodatnega pankreatičnega voda (*ductus pancreaticus accessorius*, *Santorini*) (1, 3).

Steno dvanajstnika gradijo tri glavne plasti: sluznica, mišična plast in seroza. Sluznica, ki jo pokriva enoskladni visokoprizmatški epitelij, se od ostale sluznice tankega črevesa kar precej razlikuje, saj je močno krožno nagubana. Kerkringove krožne gube (*plicaeulares*) so grajene iz sluznice in podsluznice (*submucosa*), visoke so do 1 cm in za prib-

ližno tretjino povečujejo resorpcijsko površino dvanajstnika. Ni jih le v začetnem razširjenem delu dvanajstnika (*ampulla*), kjer je sluznica gladka in brez gub. Na krožnih gubah so še tanke črevesne resice (*villi intestinales*), ki so dolge do 1,2 mm in jih je približno 40/mm<sup>2</sup>. Sluznici dvanajstnika dajejo žameten videz in povečujejo njeno površino za 5–6-krat (9). Posebnost dvanajstnika so submukozne Brunnerjeve žleze, ki so predvsem v začetnem delu dvanajstnika. Ob vznožju intestinalnih resic se odpirajo ustja kratkih cevastih žlez (Lieberkühnovne kripte) (4). Srednjo plast stene dvanajstnika gradijo gladke mišice, ki se razporejajo v notranje krožno in zunanje vzdolžno mišičje. Zunanjo serozno plast tvori peritonej, ki dvanajstnik prekriva le s sprednje strani.

Večina dvanajstnika leži v sredinskem delu trebušne votline v umbilikalni regiji (*regio umbilicalis*), le začetni zgornji del dvanajstnika je deloma v epigastrični regiji (*regio epigastrica*). Pretežni del dvanajstnika je desno od hrbtenice in v obliki podkve obkroža glavo trebušne slinavke. Prične se z razširjenim delom, ampulo, ki je desno od sredinske črte v višini L1, in se konča v duodenojeunalni fleksuri, ki je v višini L2, približno 2–3 cm levo od sredinske črte. Delimo ga v štiri dele: zgornji del (*pars superior*), navzdolnji del (*pars descendens*), vodoravni del (*pars horizontalis*) in navzgornji del (*pars ascendens*) (slika 4).

### Zgornji del dvanajstnika

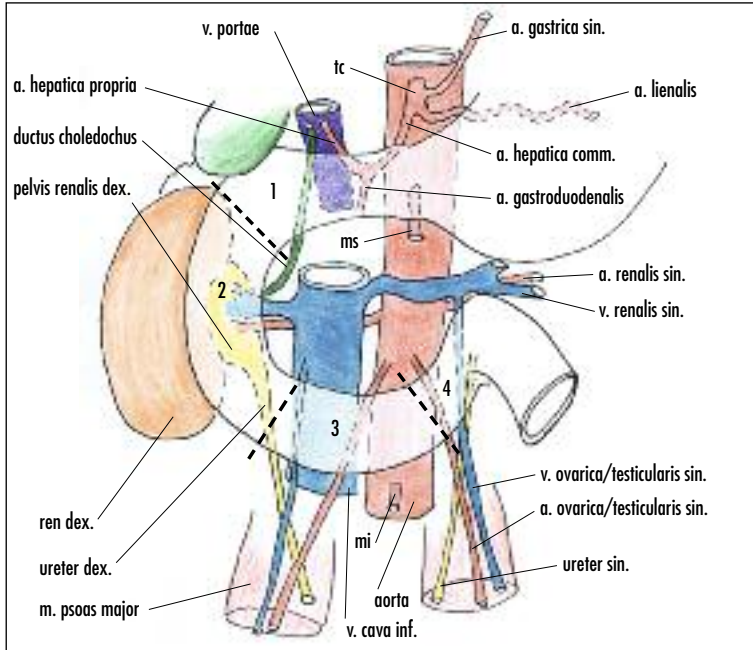
Prvi, zgornji del dvanajstnika (*pars superior*) leži desno od hrbtenice in je dolg približno 5 cm. Prvih 2,5 cm leži intraperitonealno, drugih 2,5 cm pa že retroperitonealno, tako kot večina dvanajstnika. Pars superior se prične v piloričnem žlebu (*sulcus pyloricus*) na meji med dvanajstnikom in želodcem. V transpilorični črti poteka vodoravno v desno do žolčnika, kjer v zgornjem duodenalnem zavoju (*flexura duodeni superior*) zavije navzdol in preide v naslednji descententni del dvanajstnika, v *pars descendens*. Takoj v začetnem delu zgornjega dela je funkcionalna razširitev, imenovana ampula ali tudi *bulbus duodeni*. Stena dvanajstnika je v tem delu nežna in se pri vpihovanju (insulaciji), med endoskopsko preiskavo, zlahka raztegne. Na

rentgenskih slikah je ta del dvanajstnika pogosto videti kot trikotna senca, ki leži desno, tik ob prvem ali drugem ledvenem vretencu. Med kontrastno radiološko preiskavo dvanajstnikovo ampulo razločno vidimo kot homogen trikoten zavo, ki ga kliniki imenujejo tudi duodenalna kapa (4). Pred zgornjim delom dvanajstnika ležita kvadratni reženj jeter (*lobus quadratus*) in žolčnik (*vesica fellea* ali *vesica biliaris*), za njim pa gastroduodenalna (*arteria gastroduodenalis*) in hepatična arterija (*arteria hepatica propria*), skupni žolčevod (*ductus choledochus* ali *ductus biliaris*), portalna vena (*vena portae*) in spodnja vena kava (*vena cava inferior*). Pod spodnjim robom zgornjega dela dvanajstnika leži glava trebušne slinavke (*caput pancreatis*).

Duodenalni ulkus se v 95 % pojavi na zadnji steni zgornjega dela dvanajstnika. Če ulkus predre steno dvanajstnika in duodenalna vsebina uhaja v abdominalno votlino, lahko povzroči peritonitis. Če ulkus razje gastroduodenalno arterijo, ki poteka zadaj, za zgornjim delom dvanajstnika, lahko povzroči obsežno krvavitev (3).

### Navzdolnji del dvanajstnika

Drugi, navzdolnji del dvanajstnika (*pars descendens*) je dolg približno 8–10 cm in leži retroperitonealno. V ta del dvanajstnika se na posteromedialni steni, približno 8–10 cm od pilorusa, izlivata žolčni in pankreatični vod. Pars descendens se prične v zgornji duodenalni fleksuri, ki je ob žolčniku, v višini prvega ledvenega vretenca (L1). V blagi krivini poteka ob desnem robu glave trebušne slinavke navzdol, kjer v spodnji duodenalni fleksuri (*flexura duodeni inferior*), v višini spodnjega roba telesa tretjega ledvenega vretenca (L3), preide v vodoravno potekajoči del, *pars horizontalis* (5). Začetni del descententnega dela dvanajstnika spredaj prekrivajo žolčnik, desni reženj jeter (*lobus hepatis dexter*) in prečni kolon (*colon transversum*), desno in nad descententnim delom dvanajstnika leži desni zavo kolona (*flexura coli hepatis* ali *flexura coli dextra*). Nekoliko nižje, približno na sredini descententnega dela, se na sprednjo steno dvanajstnika prirašča desni del transverznega mezokolona (*mesocolon transversum*). Pod prirastiščem mezokolona se na dvanajstnik prislanjajo žile, ki prehranjujejo ascendentni



Slika 4. Topografija žil za dvanajstnikom; pogled od spredaj. Črtkaste črte označujejo meje med deli dvanajstnika. 1 – pars superior, 2 – pars descendens, 3 – pars horizontalis, 4 – pars ascendens, a. – arteria, dex. – dexter, m. – musculus, v – vena, sin. – sinister, inf. – inferior, comm. – communis, tc – truncus celiacus, ms – arteria mesenterica superior mi – arteria mesenterica inferior.

kolon (*colon ascendens*), zato je med kirurškimi posegi na debelem črevesu (kolonu) ta del dvanajstnika zelo izpostavljen poškodbam (5). Na levi strani descendentnega dela dvanajstnika sta skupni žolčevod (*ductus choledochus*), glava trebušne slinavke in spodnja vena kava. Zadaj za osrednjim delom descendentnega dela so z desne proti levi: hilum desne ledvice z žiljem (*ren dexter*, *arteria in vena renalis dextra*), desni sečevod (*ureter dexter*) in desna mišica psoas major. Skupni žolčni vod in glavni vod trebušne slinavke običajno oblikujeta hepatopankreatično ampulo (*ampulla hepatopancreatica, Vateri*), ki se z ozkim ustjem odpira na vrhu velike duodenalne papile. Descendentni del dvanajstnika leži retroperitonealno, peritonej ga s sprednje strani prekriva v celoti, razen na sredini, kjer je prekinjen, ker se tam nanj prirašča transverzni mezokolon (5).

V descendentnem delu dvanajstnika se najpogosteje pojavljajo kongenitalni divertikli (divertikel je izbočenje sluznice skozi majhen defekt mišične plasti). Običajno se pojavi

le en divertikel (solitaren) na medialni steni, to je v bližini velike duodenalne papile. Ste na dvanajstnika je v predelu divertikla tanjša, zato je pri operacijah v predelu papile (npr. pri sfinkterotomiji) treba biti še posebej previden, da ne bi prišlo do predrtnja stene in do izliva vsebine v peritonealno votlino. V descendentnem delu dvanajstnika so peptični ulkusi redki, če se pojavijo, so predvsem na sprednji steni (5).

### Vodoravni del dvanajstnika

Tretji, vodoravni del dvanajstnika (*pars horizontalis*) je dolg približno 10 cm in v celoti leži retroperitonealno. Je najdaljši in najožji del dvanajstnika. Prične se ob spodnji duodenalni fleksuri in pod spodnjim robom glave trebušne slinavke poteka vodoravno v levo proti sredinski ravnini in rahlo navzgor. Spodnjo veno kavo in hrbtenico križa v višini tretjega lumbalnega vretenca (L3) (5). Ko dvanajstnik doseže abdominalno aorto, ki leži na levi strani hrbtenice, preide v četrti, ascendentni del. Pred horizontalnim delom dva-

najstnika ležijo transverzni mezokolon, prirastišče mezenterija tankega črevesa (*radix mesenterii*) in zgornje mezenterične žile (*arteria* in *vena mesenterica superior*). Za njim so z desne proti levi: desni sečevod, desna mišica psoas major, desni genitofemoralni živec (*nervus genitofemoralis*), desne gonadne žile (*arteria* in *vena ovarica* pri ženskah oziroma *arteria* in *vena testicularis* pri moških), spodnja vena kava, hrbtenica in abdominalna aorta (*aorta abdominalis*). Spredaj se s spodnje strani nanj prislanjajo vijuge jejunuma, ki ležijo v desnem in levem infrakoličnem prostoru (*cavum infracolicum*), to je v prostoru, ki je pod transverznim mezokolonom, na levi in desni strani mezenterija tankega črevesa. Horizontalni del dvanajstnika se lahko vklešči med začetni del mezenteričnih žil in abdominalno aorto, kar lahko privede do občasne (intermitentne) zapore tega dela črevesa (4).

### Navzgornji del dvanajstnika

Četrti, navzgornji del dvanajstnika (*pars ascendens*) je dolg le 2,5 cm. Prične se na levi strani hrbtenice pred aorto, ko horizontalni del dvanajstnika spremeni smer in zavije navzgor. Konča se v višini zgornjega roba drugega lumbalnega vretenca (L2), kjer dvanajstnik v duodenojejunalnem zavoju ostro zavije naprej in navzdol ter iz retroperitonealne lege preide v intraperitonealni jejunum. Trak mišično-vezivnega tkiva (*musculus suspensorius duodeni* ali Treitzov ligament) pritrdi duodenojejunalni zavoj na prepono in celiakalni trunkus. Običajno ga sestavljata dva dela. Frenikoceliakalni del izvira iz mišic prepone in se vpleta v vezivno tkivo okrog celiakalnega trunkusa. Celiakoduodenalni del izvira iz vezivnega tkiva ob celiakalnem trunkusu in prehaja najprej na duodenum in nato še naprej na jejunum. V ta del ligamenta se iz sosednjih velikih arterij vključujejo tudi vitre gladkih mišic. Krčenje suspensorne duodenalne mišice v duodenojejunalnem zavoju nekoliko dvigne jejunum in s tem poveča kot, tako da črevesna vsebina lažje potuje skozi ta del črevesa (3). Aorta, levi simpatični trunkus (*truncus sympathicus sinister*), leva mišica psoas major, leve renalne (*arteria* in *vena renalis sinistra*) in leve gonadne žile so za dvanajstnikom, leva ledvica

(*ren sinister*) in levi sečevod pa levo za njim. Glavno deblo spodnje mezenterične vene (*vena mesenterica inferior*) leži v peritonealni duplikaturi, ki je tik za duodenojejunalno fleksuro, zato je ta zavoj pomembno orientacijsko mesto, ki je radiologom in kirurgom pogosto v pomoč pri iskanju oziroma določanju lege spodnje mezenterične vene. Na zgornji del ascendentnega dvanajstnika se spredaj prirašča zgornji del radiksa mezenterija tankega črevesa. Levi lateralni del transverznega mezokolona in transverzni kolon ležita med dvanajstnikom in želodcem. Nad ascendentnim delom dvanajstnika leži telo trebušne slinavke (*corpus pancreatis*) (5).

### Žile in živci dvanajstnika

Dvanajstnik prehranjuje arterije celiakalnega trunkusa in zgornje mezenterične arterije, približna meja med obema povirjema pa je velika duodenalna papila. Zgornji del dvanajstnika nad veliko papilo prehranjujeta sprednja in zadnja zgornja pankreatikoduodenalna arterija (*arteria pancreaticoduodenalis superior anterior* in *posterior*), ki sta obe veji gastroduodenalne arterije (posredne veje celiakalnega trunkusa). Sprednja in zadnja spodnja pankreatikoduodenalna arterija (*arteria pancreaticoduodenalis inferior anterior* in *posterior*), ki prehranjujeta dvanajstnik pod veliko duodenalno papilo, sta veji zgornje mezenterične arterije. Zgornji (proksimalni) del dvanajstnika prehranjujejo tudi veje sosednjih arterij: desne gastrične, supraduodenalne, desne gastroentalne, hepaticne in gastroduodenalne arterije (4, 5). Vse pankreatikoduodenalne arterije okrog dvanajstnika in glave trebušne slinavke oblikujejo žilne zanke, ki tvorijo anastomoze med arterijskima sistemoma celiakalnega trunkusa in zgornje mezenterične arterije.

Lego gastroduodenalne arterije za zgornjim delom dvanajstnika je klinično pomembno poznati, saj razjeda zadnje stene dvanajstnika (peptični ulkusi so v tem predelu pogosti) lahko poškoduje gastroduodenalno arterijo in povzroči obsežno krvavitev (5).

Vene običajno potekajo vzporedno z arterijami in imajo enaka imena. Preko vranične in zgornje mezenterične vene se vsa kri odvaja v portalno veno.



Limfa se preko regionalnih piloričnih bezgavk vliva v hepatične bezgavke, od tam pa v celiakalne bezgavke in naprej v intestinalni trunkus (*truncus intestinalis*), ki se izliva v ovalno razširjen začetni del prsnega mezogovoda, imenovan *cisterna chyli* (1, 6).

Skupne hepatične in hepatoduodenalne bezgavke, ki ležijo ob zgornjem delu dvanajstnika, so pri endoskopski ali ultrazvočni preiskavi lahko v pomoč pri določevanju stopnje razširjenosti tumorskih tvorb na želodcu, trebušni slinavki ali žolčnih izvodilih.

Dvanajstnik oživčuje parasimpatično in simpatično nitje. Preganglijsko parasimpatično nitje izvira iz dorzalnega jedra vagusnega živca v možganskem deblu in z vagusnim živcem doseže dvanajstnik preko celiakalnega pleteža. Preganglijsko simpatično nitje, ki izvira iz petega do dvanajstega torakalnega segmenta (T5–T12) hrbtenjače, se oblikuje v veliki in mali splanhnični živci (*nervus splanchnicus major in minor*), ki segata do prevertebralnih ganglijev v živčnih pletežih ob aorti (*plexus celiacus in plexus mesentericus superior*). Postganglijsko nitje doseže dvanajstnik s periarterijskimi prepleti ob vejah celiakalnega trunkusa in zgornje mezenterične arterije (5).

### **Tešte in vito črevo (jejunum in ileum)**

Jejunum in ileum sta intraperitonealna dela tankega črevesa, ki imata skupni mezenterij in ju s skupnim imenom imenujemo *intestinum mesenteriale*. Jejunum se prične v duodenojejunalni fleksuri, kjer tanko črevo iz ekstraperitonealne prehaja v intraperitonealno lego. Ob tem delu črevesa so peritonealne gube in žepna (*recessus duodenalis superior/inferior in recessus retroduodenalis/paraduodenalis*), kamor se lahko uklešči tanko črevo (Treitzova hernija) (4, 5). Ileum se konča v ileocekalni zaklopki (*valva ileocecalis*), ki se oblikuje na stiku končnega dela tankega črevesa (*ileum*) in začetnega dela debelega črevesa (*cecum*). Tudi ob tem delu črevesa nastajajo peritonealne gube in žepna (*recessus ileocecalis superior/inferior in recessus retrocecalis*), saj tu intraperitonealni ileum prehaja v tisti del cekuma, ki je na meji s sekundarno retroperitonealno ležečim ascendentnim kolonom. Vijuge jejunuma in

ileuma (*ansae intestinales*), ki jih je 11–13, zavzemajo ves srednji in spodnji del trebušne votline ter medenico. Dve petini dolžine intraperitonealnega tankega črevesa pripadajo jejunumu in tri petine ileumu. Ostre meje med jejunumom in ileumom ni, morfologija se le postopno spreminja, vendar med obema deloma obstajajo značilne razlike. Jejunum je dobro prekrvljen in je temno rdeč, ileum je svetlo rožnate barve in je slabše prekrvljen. Stena jejunuma je skoraj dvakrat debelejša od stene ileuma. Krožne gube (*plicae circulares*) so v sluznici jejunuma goste in visoke, v ileumu postajajo vse redkejšje in nižje. V jejunumu je malo limfatičnih kepcev (*folliculi lymphatici solitarii*), v ileumu jih je več in se združujejo v lehe (*folliculi lymphatici aggregati*, Peyerjeve zaplate) (1, 4). V približno 2–3% je 50–100 cm od ileocekalnega ustja Meckelov divertikel, ki je ostanek embrionalnega rumenjakevega (vitelinskega) voda (3). Običajno je 5 cm dolg in ima približno tako široko svetlino kot ileum. Meckelov divertikel lahko prosto visi ali pa se z vezivom prirašča na sprednjo trebušno steno. Vnetje Meckelovega divertikla lahko zamenjamo z vnetjem slepiča, saj se lahko bolečina v obeh primerih izrazi v okolici popka (v periumbilikalni regiji) (3, 4).

Steno jejunuma in ileuma gradi več plasti. Sluznica (*tunica mucosa*) ima krožne gube, intestinalne resice, žleze in limfatično tkivo, ki ga je največ v distalnih predelih tankega črevesa. Lehe limfatičnega tkiva (agregatni folikli) se bočijo nad sluznico in ležijo nasproti prirastišču mezenterija. Limfatično tkivo je najizrazitejše v otroštvu, s starostjo ga je vedno manj. Črevesne resice (*villi intestinales*) so v jejunumu številčnejše in daljše kot v ileumu, kjer so redkejšje in krajše. Podsluznica (*tela submucosa*) je tesno povezana s sluznico, v njej so žile in živčni pletež (*plexus submucosus*, notranji ali Meissnerjev pleksus) ter limfatično tkivo. Mišična plast (*tunica muscularis*) ima debelejšo krožno in tanjšo vzdolžno plast gladkih mišic, med njima pa je mienterični ali zunanji živčni pletež (*plexus myentericus*, zunanji ali Auerbachov pleksus) (1). Zunanja plast (*tunica serosa*) ali peritonej, prehaja v podvojen list (duplikaturo), ki jo imenujemo oporek ali mezenterij tankega črevesa (*mesenterium*), po katerem žile in

živci dosežejo črevo. Na zadnjo trebušno steno se prirašča v poševni črti, ki poteka z leve strani zgoraj proti desni strani spodaj ali, natančneje, od duodenojejunalne fleksure, ki je v višini L2 levo od hrbtenice, do ileocekalnega ustja v desni iliakalni fosi. Mezenterij visi z zadnje trebušne stene v obliki pahljače, saj je dolžina prirastišča na zadnji trebušni steni mnogo krajša (15–17 cm) od prirastišča na tankem črevesu (nekaj metrov) (4).

## Žile in živci jejunuma in ileuma

Jejunum in ileum prehranjujejo veje zgornje mezenterične arterije, ki do črevesnih vijug potekajo v duplikaturi peritoneja, imenovani *mesenterium*. Jejunalne arterije (*arteriae jejunales*) se vejijo iz zgornjega levega (konveksnega) dela zgornje mezenterične arterije. Običajno je 4–5 jejunalnih arterij, ki se v mezenteriju razporejajo v dve do tri vrste arkad (anastomotičnih lokov). Iz zadnje vrste arkad se proti črevesni steni odcepijo ravne, vzporedne arterije, ki med seboj ne anastomozirajo in šele po vstopu v črevesno steno tvorijo submukozne preplete kapilar. Ilealne arterije (*arteriae ileales*) se iz zgornje mezenterične arterije vejijo z njene leve in sprednje strani, so številnejše (približno 12), tanjše in daljše od jejunalnih arterij ter tvorijo 5–6 vrst arkad (4, 5).

Vene potekajo vzporedno z arterijami in imajo enaka imena. Preko jejunalnih in ilealnih ven (*vene jejunales* in *vene ileales*) kri teče v zgornjo mezenterično veno in preko nje v portalno veno.

Limfa se preko številnih regionalnih bezgavk v mezenteriju vlija v zgornje mezenterične bezgavke (*nodi lymphatici mesenterici superiores*). Limfne žile potekajo vzporedno z arterijami in odvajajo limfo skozi mezenterične bezgavke, ki se v mezenteriju razporejajo v tri skupine. Prva skupina je ob steni tankega črevesa, druga v sredini in tretja v korenju oziroma ob prirastišču mezenterija na zadnjo trebušno steno (1). Limfa iz končnega dela ileuma teče v ileocekalne bezgavke (*nodi lymphatici ileocecales*). Preko levega intestinalnega trunkusa, ki se oblikuje iz eferentnih limfnih žil, teče limfa v levi lumbalni trunkus (*truncus lumbalis sinister*) ali v hilusno cisterno (*cysterna chyli*) (8).

Jejunum in ileum sta podobno kot dvanajstnik oživčena s parasimpatičnim in simpatičnim nitjem. Preganglijsko parasimpatično nitje izvira iz dorzalnega jedra vagusnega živca v možganskem deblu in z vagusnim živcem doseže dvanajstnik preko celiakalnega in zgornjega mezenteričnega pleteža. Postganglijsko parasimpatično nitje se prične v steni črevesa in je kratko. Preganglijsko simpatično nitje izvira iz srednjih torakalnih segmentov hrbtenjače (T5–T12) in do prevertebralnih ganglijev v celiakalnem pletežu (*plexus celiacus*) in zgornjem mezenteričnem pletežu (*plexus mesentericus superior*) potuje z velikim in malim splahnhičnim živcem. Postganglijsko nitje doseže dvanajstnik s periarterijskimi prepleti.

## DEBELO ČREVO (INTESTINUM CRASSUM)

Debelo črevo je nadaljevanje tankega črevesa in je zadnji del prebavne cevi. Dolgo je 1,5–1,8 m in ga običajno delimo v tri dele. Začetni del je slepo črevo (*caecum*), ki se slepo prične tam, kjer se stikata tanko in debelo črevo. Cekum se nadaljuje v kolon (*colon*), ki je najdaljši odsek debelega črevesa in ga delimo na navzgorjni (*colon ascendens*), prečni (*colon transversum*), navzdoljni (*colon descendens*) in esasti kolon (*colon sigmoideum*). Končni del debelega črevesa je danka (*rectum*), tam se črevo zoži v analni kanal (*canalis analis*) in se konča z zadnjikom (*anus*).

Razgradnja hrane se konča že v tankem črevesu, tako da je glavna naloga debelega črevesa le absorpcija vode in elektrolitov ter priprava iztrebkov, ki skozi danko zapustijo telo. Sluznica debelega črevesa se zato razlikuje od sluznice tankega črevesa. Je manj nagubana in je brez resic, limfatičnih kepice je malo (1). Cevaste žleze ne izločajo prebavnih sokov, ampak le sluz, ki maže iztrebke in jim lajša prehod skozi črevo. V mišični plasti črevesne stene so krožno in vzdolžno potekajoče gladke mišice. Krožno potekajoče mišičje je globlje in je enakomerno razporejeno vzdolž celotne dolžine debelega črevesa, le v analnem kanalu je pas krožnih mišic debelejši in oblikuje notranjo mišico zapiralko zadnjika (*musculus sphincter ani internus*). V povrhnji plasti je vzdolžno potekajoče mišičje, ki ni

enakomerno razporejeno po obodu črevesa, temveč je zbrano le v tri ozke trakove (*teniae coli*). Med mezokolično, omentalno in prosto tenijo (*tenia mesocolica*, *tenia omentalis* in *tenia libera*) je črevesna stena, izbočena v črevesne mošnjice (*haustra coli*), ki so v nepravilnih presledkih stisnjene s prečnimi zažemki krožnih mišic. Zažemke z notranje strani vidimo kot sluznične gube (*plicae semilunaris*), z zunanje pa kot prečne žlebove (*sulci transversi*). Zunanja serozna plast stene debelega črevesa je peritonej, ki v področju ob tenijah odeva tudi majhne blazinice maščobnega tkiva, omentalne priveske (*appendices omentales* ali *appendices epiploicae*). Tenije, haustra in omentalni priveski dajejo debelemu črevesu značilen izgled. V začetku fetalnega razvoja prebavil peritonej ovija skoraj celotno debelo črevo. Kasneje se zaradi sukanja, prislanjanja in zraščanja peritonealnih listov ascendentni in descendentni kolon nahajata sekundarno ekstraperitonealno. Cekum, transverzni in sigmoidni kolon obdržijo intraperitonealno lego tudi po končanem razvoju (1).

### **Slepo črevo in slepič (*cecum* in *appendix vermiformis*)**

Slepo črevo ali cekum je začetni del debelega črevesa, ki se slepo prične v desni iliakalni fosi (*fossa iliaca dextra*). Je vrečaste oblike in leži na desni črevnični mišici (*musculus iliacus dexter*), medialno ob njem so vijuge tankega črevesa. V dolžino in širino meri 6–8 cm, lahko tudi znatno več. Na prehodu cekuma v ascendentni kolon je *ostium ileale*, kjer z medialne strani v debelo črevo pravokotno vstopa tanko črevo tako, da se oblikuje sluznična guba (*frenulum ostii ilealis*), ki jo sestavljata *labrum superius* ali *labrum ileocolicum* in *labrum inferius* ali *labrum ileocecale*. Ob *ostium ileale* intarperitonealno črevo (ileum in cekum) prehaja v sekundarno ekstraperitonealno črevo (ascendentni kolon), zato se tu oblikujejo peritonealne gube in žepna, ki smo jih našli že v poglavju o tankem črevesu. Cekum običajno leži intraperitonealno (1). Mezenterij ima kratek ali ga pa sploh ni in se črevesna stena neposredno prirašča na fascijo iliakalne mišice.

Na mediodorzalni steni cekuma je 7–10 cm dolg črvast privesek, imenovan slepič (*appendix vermiformis*). Običajno leži od 2 do 3 cm

pod ileocekalno zaklopko, ima ozko svetlino in je spiralasto zvit ali raven. Na ustju slepiča se lahko oblikuje zaklopka (*valva appendicis vermiformis*). Slepič ima svoj mezoapendiks, na katerem visi v bližnja peritonealna žepna ali pa navzdol v malo medenico. Lega slepiča je zelo različna, največkrat leži za cekumom (retrocekalno) in moli navzgor proti desnemu zavoju kolona pod jetri (*flexura coli hepatis*). Slepič se na trebušno steno projicira v prvo tretjino poševne črte, ki povezuje desni zgornji črevnični trn (*spina iliaca anterior superior*) in popek (*umbilicus*), v t. i. spinoumbilikalno ali McBurneyjevo točko (3). Ob vznožju slepiča se trije vzdolžni trakovi mišičja (tenije) združijo in se nadaljujejo v steno slepiča. Ker je združitev tenij na medialni steni cekuma, so haustra na nasprotni (lateralni) steni cekuma širša. Ta anatomska značilnost je kirurgom lahko v pomoč pri iskanju slepiča. V sluznici slepiča so številne limfatične kepice, ki ob okužbi nabreknejo in lahko povzročijo zaporo ozke svetline slepiča. Vnet in otečen slepič lahko zaradi draženja parietalnega peritoneja povzroči količno bolečino v okolici popka (periumbilikalna bolečina), ki kasneje izžareva v desno iliakalno foso. Akutna okužba, ki povzroči trombozo apendikularne arterije, lahko vodi v gangreno slepiča. Če se slepič zaradi gangrene predre, lahko povzroči peritonitis (4).

### **Žile in živci slepega črevesa in slepiča**

Cekum in apendiks prehranjuje ileokolična arterija (*arteria ileocolica*), končna veja zgornje mezenterične arterije, ki izstopi iz mezenterija in za stenskim (parietalnim) peritonejem poteka proti cekumu. Njeni veji sta: apendikularna arterija (*arteria appendicularis*), ki vstopi v mezoapendiks in prehranjuje predvsem slepič, ter sprednja in zadnja cekalna arterija (*arteria cecalis anterior* in *posterior*), ki prehranjujeta cekum. Tudi ilealne arterije, ki sicer prehranjujejo končni del ileuma, lahko anastomozirajo s cekalnimi arterijami in prehranjujejo cekum.

Vene so istoimenske in se preko zgornje mezenterične vene vlivajo v portalno veno.

Limfa preko regionalnih bezgavk ob cekumu in apendiksu teče najprej v ileokolične bezgavke (*noduli lymphatici ileocolici*), ki so vzdolž istoimenske arterije. Eferentne limf-

ne žile vodijo limfo naprej v zgornje mezenterične bezgavke.

Cekum in apendiks oživčuje parasimpatično in simpatično nitje. Preganglijsko parasimpatično nitje izvira iz dorzalnega jedra vagusnega živca v možganskem deblu in prihaja v trebušno votlino z vagusnim živcem. Postganglijsko nitje je kratko, saj so gangliji v črevesni steni. Preganglijsko simpatično nitje izvira iz spodnjih torakalnih segmentov hrbtenjače (T10–T12) in poteka s splahnličnimi živci do ganglijev celiakalnega in zgornjega mezenteričnega pleteža. Postganglijsko nitje poteka do cekuma z arterijami. Visceralno aferentno nitje potuje iz cekuma in apendiksa do hrbtenice s simpatičnim nitjem, v hrbtenjačo pa vstopa v višini T10–T12 s somatskim (aferentnim) nitjem, ki oživčuje kožo hipogastrija in periumbilikalno regijo. Bolečino, ki izvira iz slepega črevesa ali slepiča, zato lahko čutimo v periumbilikalni regiji kot preneseno bolečino (5).

## Kolon

Kolon je osrednji in najdaljši del debelega črevesa. Sega od cekuma do rektuma in ima štiri dele: navzgornji ali ascendentni kolon (*colon ascendens*), prečni ali transverzni kolon (*colon transversum*), navzdolnji ali descendentni kolon (*colon descendens*) in esasti ali sigmoidni kolon (*colon sigmoideum*).

Za kolon je značilno, da ima vzdolžno plast mišičja razporejeno v trakove, tenije koli. Na transverznom kolonu sta omentalna in prosta tenija na sprednji steni črevesa, mezokolična tenija je zadaj. V ascendentnem in descendentnem kolonu je na sprednji črevesni steni le prosta tenija, mezokolična in omentalna tenija pa sta zadaj. Tenije proti končnemu delu sigmoidnega kolona postajajo vse širše in se na prehodu kolona v rektum razporedijo čez celoten obod črevesa.

Kolon v trebušni votlini poteka tako, da uokvirja tanko črevo. Najprej se vzpenja na desni strani, nato zavije nad in pred tanko črevo, se na levi strani spušča navzdol in se konča levo spodaj, pod tankim črevesom.

### Ascendentni kolon

Ascendentni kolon je nadaljevanje cekuma in sega od spodnjega pola desne ledvice do

desnega režnja jeter. Pod jetri v zavoju (*flexura coli dextra/hepatica*) ostro zavije v vodoravni smeri in levo stran. Spredej ga pokrivajo vijuge ileuma in veliki omentum, ki kolon ločuje od stranskega dela sprednje trebušne stene. Ascendentni kolon je ožji od cekuma in je sekundarno ekstraperitonealen organ, le v približno 25 % ima kratek mezenterij in leži intraperitonealno (3). Peritonej ga prekriva s sprednje strani in ga objema še ob straneh, tako da oblikuje dva parakolična žlebova (8). Zadnja stena ascendentnega kolona je z rahlim vezivom pritrjena na fascije desnih mišic *iliopsoas*, *quadratus lumborum*, *transversus abdominis* in na desno perirenalno fascijo (*fascia perirenalis*) (5). Ascendentni kolon običajno poteka čez desni lateralni femoralni kutani živec (*nervus cutaneus femoris lateralis*) in desno četrto lumbalno arterijo (*arteria lumbalis dextra*), včasih še čez desni ilioingvinalni (*nervus ilioinguinalis dexter*) in iliohipogastrični živec (*nervus iliohypogastricus dexter*).

### Transverzni kolon

Transverzni kolon se prične v desnem (hepatičnem) zavoju kolona in poteka skoraj vodoravno v levo oziroma nekoliko navzgor proti vranici, kjer se v levem zavoju (*flexura coli sinistra/lienalis/splenica*) pod vranico konča. Končni del transverznega kolona s sprednje strani prekriva rep trebušne slinavke (*cauda pancreatis*). Transverzni kolon je intraperitonealni organ in je z duplikaturo peritoneja (*mesocolon transversum*) pripet na zadnjo trebušno steno, tako da kolon lahko leži visoko, v višini popka, ali pa nizko in sega celo v malo medenico (*pelvis minor*) in je najbolj premičen del debelega črevesa. Prirastišče transverznega mezokolona se prične ob spodnjem polu desne ledvice, zatem preči descendentni del dvanajstnika in ob spodnjem robu trebušne slinavke poteka do leve ledvice, tako da zavije nad duodenojejunalno fleksuro.

### Descendentni kolon

Descendentni kolon se prične v levem zavoju kolona in poteka navzdol proti levi črevni kotanji (*fossa iliaca sinistra*). V levem zavoju je descendentni kolon pripet s frenikokoličnim ligamentom (*ligamentum phrenicocolicum*), sicer

je sekundarno ekstraperitonealen organ (5). Peritonej ga s sprednje strani objema tako, da sega ob straneh še nazaj, zato medialno in lateralno nastaneta dva parakolična žlebova (8). Zadnja stena kolona se z rahlim vezivom pritrdja na fascije mišic *iliopsoas*, *quadratus lumborum*, *transversus abdominis* in na perirenalno fascijo. Descendentni kolon običajno prekriva levi lateralni femoralni kutani živec in levo četrto lumbalno arterijo, včasih še leve subkostalne žile (*arteria in vena subcostalis*) in levi ilioingvinalni in iliohipogastrični živec. Za njim je tudi levi femoralni (*nervus femoralis sinister*) in levi genitofemoralni živec (*nervus genitofemoralis sinister*) ter leve gonadne in zunanje iliakalne žile (*arteria in vena iliaca externa sinistra*). Pred njim ležijo vijuge jejunuma.

### Sigmoidni kolon

Sigmoidni kolon je zavrt v obliki črke S in leži intraperitonealno. Iz leve iliakalne fose zavije proti sredinski (mediani) ravnini, kjer zavije navzdol in sega do S3 (3. križnično/sakralno vretence). Ima svoj mezokolon (*mesocolon sigmoideum*), s katerim je priraščten na zadnjo trebušno steno. Prirastišče ali koren (*radix*) sigmoidnega mezokolona ima obliko narobe obrnjene črke V. Zgornji krak črke V nad iliakalnimi žilami poteka iz lateralne v medialno smer do sakroiliakalnega sklepa, kjer spodnji krak črke V pred križnico (*os sacrum*) zavije navzdol. Vrh črke V poteka čez razcepisce leve skupne iliakalne arterije (*arteria iliaca communis sinistra*) in čez levi sečevod (*ureter sinister*). Za sigmoidnim kolonom so še leve gonadne žile, levi genitofemoralni in levi obturatorni živec (*nervus obturatorius sinister*) (5).

### Žile in živci kolona

Ascendentni in prvi dve tretjini transverznega kolona prehranjujejo ileokolična arterija (*arteria ileocolica*) ter desna in srednja količna arterija (*arteria colica dextra in arteria colica media*), ki so veje zgornje mezenterične arterije (*arteria mesenterica superior*). Levo tretjino transverznega kolona, descendentni in sigmoidni kolon prehranjujejo leva količna arterija (*arteria colica sinistra*) in sigmoidne arterije (*arteriae sigmoideae*), ki so veje spodnje mezenterične arterije (*arteria mesenterica inferior*).

Desna količna arterija anastomozira z ileokolično in srednjo količno arterijo, srednja količna arterija pa z levo količno arterijo, tako da sta sistema zgornje in spodnje mezenterične arterije povezana. Levi zavoj kolona je najslabše prekrvljen, zato je ishemij in nekroz v tem delu kolona največ (4).

Vene so istoimenske in se preko zgornje ali spodnje mezenterične vene (*vena mesenterica superior/inferior*) vlivajo v portalno veno (*vena portae hepatis*).

Limfa odteka preko parakoličnih bezgavk, ki so tik ob steni črevesa do količnih bezgavk, ki ležijo ob večjih arterijah. Iz ascendentnega in večjega dela transverznega kolona odteka limfa preko desnih in srednjih količnih bezgavk (*nodi lymphatici colici dextri in medii*) v zgornje mezenterične bezgavke (*nodi lymphatici mesenterici superiores*). Iz leve tretjine transverznega kolona, descendentnega in sigmoidnega kolona vodijo limfne žile do spodnjih mezenteričnih bezgavk (*nodi lymphatici mesenterici inferiores*) in od tu naprej v celiakalne bezgavke (*nodi celiacii*).

Simpatično preganglijsko nitje za proksimalni del kolona izvira iz spodnjih torakalnih segmentov hrbtenjače (T10–T12), za distalni del kolona pa iz zgornjih lumbalnih segmentov hrbtenjače (L1–L3). Nitje do prevertebralnih ganglijev, ki so v živčnih pletežih okrog abdominalne aorte in ob izvoru njenih vej, poteka po torakalnih in lumbalnih splanhničnih živcih (*nervus splanchnicus major in minor ter nervi splanchnici lumbales*). Postganglijsko nitje poteka z arterijami, za ascendentni in transverzni kolon z vejami zgornje, za descendentni in sigmoidni kolon pa z vejami spodnje mezenterične arterije. Parasimpatično preganglijsko nitje za ascendentni in transverzni kolon izhaja iz dorzalnega jedra vagusnega živca v možganskem deblu, za descendentni in sigmoidni kolon pa iz sakralnih segmentov hrbtenjače (S2–S4). Nitje iz možganskega debla, ki poteka z vagusnim živcem (*nervus vagus*), oživčuje proksimalni del debelega črevesa do levega zavoja kolona, parasimpatično nitje iz hrbtenjače pa preko pelvinih splanhničnih živcev (*nervi splanchnici pelvini*) oživčuje distalni del debelega črevesa, od levega zavoja kolona navzdol. Visceralno aferentno nitje iz proksimalnega kolona (ascendentni in transverzni kolon) se

pridruži simpatičnemu nitju in vstopa v spodnje torakalne segmente hrbtenjače (T10–T12) skupaj s somatskim aferentnim nitjem, ki oživčuje kožo hipogastrične regije (mesto prenesene bolečine). Visceralno aferentno nitje iz distalnega kolona (descendentni in sigmoidni kolon) vstopa z leve strani v lumbalne segmente hrbtenjače (L1–L3), skupaj s somatskim aferentnim nitjem, ki oživčuje kožo levega spodnjega kvadranta sprednje trebušne stene, zato se lahko bolečina, ki izvira iz distalnega kolona, projicira v to regijo.

## DANKA (RECTUM)

Danka ali rektum je končni del prebavne cevi. Prične se v višini S2 ali S3 (2. ali 3. križnično/sakralno vretence), kjer sigmoidni kolon izgubi tenije in omentalne blazinice ter je vzdolžno mišičje že razporejeno po celotnem obodu črevesa. Rektum po sprednji površini križnice in trtice poteka v sredinski (medični) črti naravnost navzdol (*rectus* pomeni raven, od tod izvira njegovo ime) in se končuje v zadnjiku (*anus*). V zgornjem delu, nad medenično prepono, je rektum razširjen v rektalno ampulo (*ampulla recti*), na prehodu skozi medenično prepono se zoži v analni kanal (*canalis analis*), ki se globoko v zadnjikovi reži (*crena ani*) konča z zadnjikom (*anus*) (1). Rektum je približno 15 cm dolg in zelo različno širok, odvisno od spola ter njegove polnitve.

Rektum ima v sagitalni ravnini dva stalna zavoja. Zgornji zavoj, ki se tesno prilega sprednji površini križnice (*os sacrum*) in trtice (*os coccygis*), imenujemo križnični zavoj (*flexura sacralis*) in je s konkaviteto obrnjen naprej. Spodnji zavoj, kjer rektum pod trtico zavije nazaj, imenujemo anorektalni ali perinealni zavoj (*flexura anorectalis* ali *flexura perinealis*) in je s konkaviteto obrnjena nazaj. Spodnji zavoj nastane zaradi puborektalne mišice (*musculus puborectalis*), ki kot zanka objema rektum in ga vleče naprej (3). Poleg stalnih zavojev v sagitalni ravnini ima rektum še dva do tri manjše nestalne zavoje v frontalni ravnini. Običajno so to tri polkrožne gube (*plicae transversae recti*), ki štrlijo v rektalno svetlino. Največja, Kohlrauschova guba, je na desni strani, približno od 5 do 8 cm nad anusom (8). Dve manjši gubi, ki sta nekoliko nad in pod njo, sta na levi strani. V tem predelu

nad prepono ima rektum obliko cilindra, ki se na spodnjem delu razširi v ampulo (*ampulla recti*).

## Analni kanal

Analni kanal je približno 4 cm dolg končni odsek debelega črevesa, ki se prične ob anorektalni zvezi (*junctio anorectalis*), na začetku anorektalnega zavoja. Pas krožnih gladkih mišic, ki so v steni analnega kanala oblikuje notranjo mišico zapiralko zadnjika (*musculus sphincter ani internus*). Prečnoprogaste mišice medenične prepone, ki analni kanal tesno objemajo z zunanje strani, pa oblikujejo zunanjo mišico zapiralko zadnjika (*musculus sphincter ani externus*), ki jo sestavljajo trije deli: podkožni (*pars subcutanea*), povrhnji (*pars superficialis*) in globoki del (*pars profunda*) (3). Najgloblje leži globoki del mišice, ki se prepleta s puborektalna mišica in je funkcionalno najpomembnejši del zunanje mišice zapiralko zadnjika. Puborektalna mišica je 3–4 cm širok pas prečnoprogastih mišičnih snopov medenične prepone, ki izhajajo s sramnice (*os pubis*) in v obliki zanke objemajo črevo (so del mišice vzdigovalke zadnjika (*musculus levator ani*)). Pod globokim delom (kavdalno), torej bolj povrh in bolj lateralno, približno v višini notranjega analnega sfinktra, leži povrhnji del mišice, sestavljen iz mišičnih snopov, ki z anokokcigealnim ligamentom (*ligamentum anococcygeum*) potekajo s presredka (*centrum tendineum perinei*) nazaj na trtico. Še nižje (še bolj kavdalno), pod notranjim analnim sfinktrom, torej že tik pod kožo, je subkutani del mišice. Ta del mišice v navpični smeri prebadajo snopiči gladkih mišic (*musculus corrugator cutis*), ki se nadaljujejo iz vzdolžne mišične plasti črevesne stene in se krožno vraščajo v kožo okrog anusa in jo žarkasto (radiarno) gubajo (4).

V analnem kanalu, od zoženja rektalne ampule v ozek analni kanal, od anorektalnega stika (zveze) (*junctio anorectalis*) navzdol, opisujemo tri pasove (slika 5). Zgornji pas je cona analnih kolumen (*zona columnaris*), srednji pas je vmesna ali tranzicijska cona (*zona intermedia* ali *zona transitionalis analis*), spodnji pas pa kožna cona (*zona cutanea*) (4). V zgornjem pasu je 6–12, v kolobar razporejenih, vzdolžnih gub (*columnae anales* včasih imenovane *columnae rectales*), ki so približno

1 cm dolge in nastanejo zaradi bočenja vzdolžnih mišičnih viter in žilnih pletežev v svetlino črevesa. Med kolumnami so plitve vdolbine (*sinus anales*), ki so na spodnjem koncu zastrte s prečnimi sluzničnimi gubami ali žepki (*valvulae anales*). Anorektalni stik (*junctio anorectalis*) je torej nad zgornjim robom analnih kolumn, tam kjer se tipična črevesna sluznica (enoskladni visokoprizmatški epitelij s čašicami) stika z nepravilno sluznico analnega kanala (večskladni neporoženevajoč ploščati epitelij) (4). Nazobčana črta ali pektinatna linija (*linea pectinata* ali *linea dentata*) je na spodnjem robu analnih kolumn. Oblikujejo jo prečne gube (*valvulae anales*), ki povezujejo spodnje konce vzdolžnih gub (analnih kolumn) in hkrati razmejujejo zgornji in srednji pas. V višini nazobčane črte je bila v embrionalnem razvoju membrana, ki je ločevala endodermalni in ektodermalni del primitivne prebavne cevi (9). Srednji tranzicijski pas (*zona transitionalis analis*) je histološki izraz, ki opisuje pas sluznice analnega kanala med analnimi kolumnami in anokutano črto (*linea anocutanea*). V tem delu je svetlejši pas, imenovan *pecten analis*, ki je bolj blede barve, ker je v tem delu večskladni neporoženevajoči ploščati epitelij pritrjen na tkivo pod njim. Spodnja meja tega srednjega, tranzicijskega pasu je anokutana črta. V spodnjem pasu večskladni neporoženevajoči ploščati epitelij preide v poroženevajoči ploščati epitelij kože (kutana cona). Koža v predelu zadnjika (anusa) je močnejše pigmentirana in vsebuje velike žleze znojnice ter nekaj lojnic.

Rektum poteka v sredinski črti, po sprednji površini križnice navzdol in pri tem prekriva strukture, ki prav tako ležijo pred križnico: sredinsko sakralno arterijo (*arteria sacralis mediana*), veje zgornje rektalne arterije in vene (veje arterije in vene *rectalis superior*), sakralne bezgavke (*nodi lymphatici sacrales*) in simpatični trunks. Topografija praznega in polnega rektuma se razlikuje. Vijuge ileuma in sigmoidnega kolona lahko ležijo ob rektumu ali tudi pred njim. Poln rektum je širok in lahko prekriva levi in desni spodnji hipogastrični živčni pletež (*plexus hypogastricus inferior dexter* in *sinister*), pri ženskah lahko sega celo do desnega jajcevoda (*tuba uterina dextra*) in desnega jajčnika (*ovarium dexter*) (5).

Mišica medenične prepone (*musculus levator ani*) kot lijak obdaja rektum ter ga ločuje od ishioanalne fose (*fossa ischioanal*), prostora pod medenično prepono, ki je izpolnjen z maščobo. V višini medenične prepone potekajo srednje rektalne arterije in vene (*arteria* in *vena rectalis media*). Rektovaginalni septum (*septum rectovaginale*) pri ženskah ločuje spodnji del rektuma in zadnjo steno nožnice (vagina), pri moških pa rektovezikalni septum (*septum rectovesicalis*) ločuje rektum od sečnega mehurja (*vesica urinaria*), obsečnice (prostata), dveh semenjakov (*vesiculae seminales*) ter levega in desnega semenovoda (*ductus deferens dexter* in *sinister*). Peritonej prekriva zgornji del rektuma s sprednje strani in ga objema še ob straneh, tako da ob njem nastaneta dve peritonealni žepni/jami, pararektalni fosi. Srednji del rektuma prekriva peritonej le s sprednje strani, spodnji del rektuma pa leži subperitonealno. Pri moških se peritonej z rektuma zaviha na sečni mehur (*vesica urinaria*) in oblikuje rektovezikalno vdolbino (*excavatio rectovesicalis*). Pri ženskah se peritonej z rektuma zaviha na maternico in oblikuje rektouterino vdolbino (*excavatio rectouterina*), imenovano tudi Douglasov prostor, ki je najnižja točka peritonealne votline pri ženski (1).

## Žile in živci danke

Zgornji del rektuma do pektinatne linije prehranjujejo neparna zgornja rektalna arterija (*arteria rectalis superior*), ki je končna veja spodnje mezenterične arterije, in parni srednji rektalni arteriji (*arteria rectalis media dextra* in *sinistra*), ki sta lahko neposredni ali posredni veji notranjih iliakalnih arterij (*arteria iliaca interna dextra* in *sinistra*). Srednji rektalni arteriji dosežeta rektum v višini medeničnega dna. Pri ženskah sta lahko veji uterinih arterij (*arteria uterina dextra* in *sinistra*), pri moških pa veji spodnjih vezikalnih arterij (*arteria vesicalis inferior dextra* in *sinistra*). Spodnji del rektuma od pektinatne linije navzdol prehranujeta spodnji rektalni arteriji (*arteria rectalis inferior dextra* in *sinistra*), ki sta veji notranjih pudendalnih arterij (*arteria pudenda interna dextra* in *sinistra*).

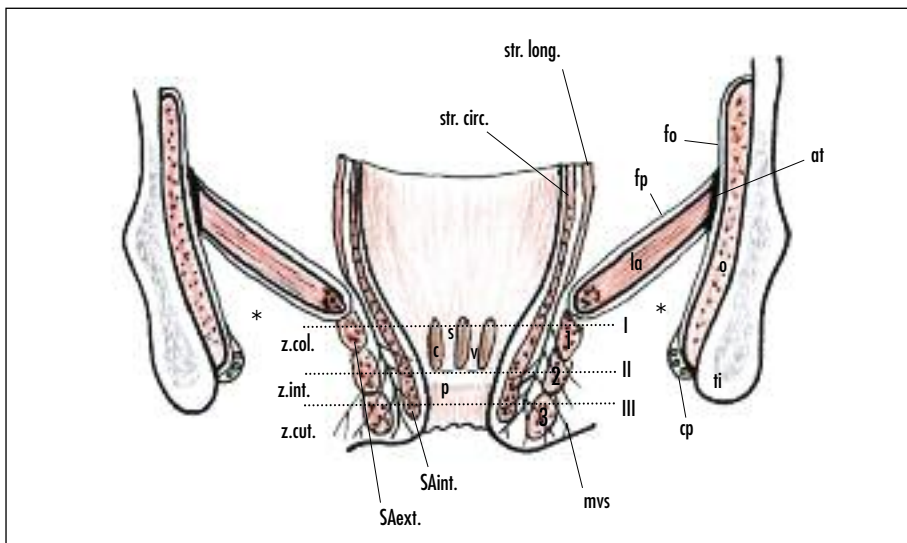
V steni rektuma (notranji del) in zunaj ob njem (zunani del) se oblikuje rektalni venski pletež (*plexus venosus rectalis*), ki se pri

moških spredaj prepleta z venskim pletežem sečnega mehurja in prostate (*plexus venosus vesicalis* in *prostaticus*), pri ženskah pa z venami maternice in nožnice (*plexus venosus uterinus* in *vaginalis*). Iz notranjega venskega prepleta se večina krvi vlija v zgornjo rektalno veno (*vena rectalis superior*), ki se preko spodnje mezenterične vene (*vena mesenterica inferior*) vlija v portalni venski sistem. Kri iz parnih srednjih in spodnjih rektalnih ven (*vena rectalis media dextra* in *sinistra* ter *vena rectalis inferior dextra* in *sinistra*) se neposredno ali posredno (preko notranje vene spolovila (*vena pudenda interna*)) vlija v levo in desno notranjo iliakalno veno (*vena iliaca interna dextra* in *sinistra*), ki sta del kavalnega venskega sistema. Rektalni venski pletež ima anastomoze, ki povezujejo portalni in kavalni venski sistem, zato jih imenujemo portokavalne ali portosistemske anastomoze.

Limfne žile iz večjega dela rektuma vodijo preko regionalnih rektalnih bezgavk v spodnje mezenterične bezgavke in notranje iliakalne bezgavke. Limfa iz zadnje stene in zgornjega

dela analnega kanala odteka v bezgavke ob križnici (*nodi lymphatici sacrales*). Iz spodnjega dela analnega kanala limfa odteka v površne dimeljske bezgavke (*nodi lymphatici inguinales superficiales*).

Simpatično in parasimpatično nitje izvira iz spodnjega hipogastričnega pleteža (*plexus hypogastricus inferior*). Simpatično preganglijsko nitje za rektum izvira iz zgornjih lumbalnih segmentov hrbtenjače (L1–L2) in po lumbalnih splahnhičnih živcih (*nervi splahnici lumbales*) najprej doseže zgornji neparni plexus hypogastricus superior (*plexus praesacralis*), nato pa po hipogastričnih živcih še spodnji hipogastrični pletež (*plexus pelvinus*). Parasimpatično preganglijsko nitje za zgornji del rektuma izhaja iz križničnih/sakralnih segmentov hrbtenjače (S2–S4). Po pelvinih splahnhičnih živcih (*nervi splahnici pelvini*) nitje doseže spodnji hipogastrični pletež in neprekinjeno nadaljuje pot do rektuma ter se šele v rektalni steni preklopi na postganglijsko nitje. Krčenje notranjega analnega sfinktra, ki je gladka mišica, nadzira vegetativno



Slika 5. Frontalni prerez skozi analni kanal. Pikčaste črte označujejo: I – junctio anorectalis, II – linea dentata (ali linea pectinata), III – linea anocutanea, med njimi so trije pasovi: z. col. – zona columnaris, z. int. – zona intermedia (ali zona transitionalis analis) in z. cut. – zona cutanea. St. circ. – stratum circulare – krožna mišična plast črevesne stene in njen zadebeljeni pas SAint – mišica sphincter ani internus. St. long. – stratum longitudinale – vzdolžna mišična plast črevesne stene, iz katere izhajajo mišičnoveživna septa (mvS). SAext – mišica sphincter ani externus (1 – pars profunda, 2 – pars superficialis in 3 – pars subcutanea). Ti – tuber ischiadicum, o – m. obturatorius internus, fo – fascia obturatoria, fp – fascia perinei, at – arcus tendineus, la – m. levator ani, c – columna analis, s – sinus analis, v – valvula analis, p – pecten, \* – fossa ischioanalis, cp – canalis pudendalis.



živčevje iz sakralnih segmentov hrbtenjače (S2–S4), krčenje zunanega analnega sfinktra, ki je prečnoprogasta mišica, pa somatsko živčevje iz sakralnih segmentov hrbtenjače (S2–S4). Mišice medenične prepone oživčujejo spodnji rektalni ali analni živci, ki so običajno veje pudendalnega živca (*nervus pudendus*), lahko pa izhajajo neposredno iz sakralnega pleteža. Visceralno aferentno nitje iz zgornjega dela rektuma (do pektinatne linije) poteka najprej do spodnjega hipogastričnega pleteža, od tam pa, pridruženo vegetativnemu nitju, nadaljuje pot do hrbtenjače. Analni kanal pod pektinatno linijo oživčuje somatsko aferentno nitje; občutek za bolečino, dotik in temperaturo se v centralno živčevje prenaša preko vej pudendalnega živca, zato bolečino iz anusa običajno čutimo kot ostro bolečino s točno določeno lokacijo v predelu perineja ali pa v samem anusu.

### Skupni pregled žil in živcev debelega črevesa

Debelo črevo prehranjuje veje abdominalne aorte (*aorta abdominalis*). Proksimalni del debelega črevesa do levega zavoja kolona prehranjuje zgornja mezenterična arterija, distalni del kolona od levega zavoja kolona navzdol in proksimalni del rektuma pa spodnja mezenterična arterija. Levi zavoj kolona, ki je približna meja med srednjim in zadnjim črevesom primitivne prebavne cevi, deli tudi drenažno področje zgornje in spodnje mezenterične vene, ki se obe vlivata v portalni venski sistem (9). Tudi pri limfni drenaži je delitev podobna. Iz proksimalnega dela debelega črevesa do levega zavoja kolona vodijo limfne žile v celiakalne bezgavke preko zgornjih, iz distalnega dela kolona (od

levega zavoja kolona navzdol), pa preko spodnjih mezenteričnih bezgavk. Podobna meja, kot je v kolonu levi količni zavoj, je v rektumu pektinatna linija. Ta meja je najbolj izrazita pri oživčenju, saj zgornji del rektuma do pektinatne linije oživčuje le vegetativno živčevje, končni del rektuma oziroma analni kanal od pektinatne linije navzdol pa oživčuje somatski pudendalni živec. Večji del debelega črevesa dobiva eferentno nitje le z vegetativnim živčevjem (simpatično in parasimpatično nitje). Simpatično preganglijsko nitje izvira iz spodnjih torakalnih in zgornjih lumbalnih segmentov hrbtenjače in se kot splahnlično nitje končuje v prevertebralnih ganglijih, ki so razporejeni v živčnih pletežih ob izvoru glavnih vej abdominalne aorte. Postganglijsko nitje poteka z arterijami, ki prehranjujejo debelo črevo. Parasimpatično preganglijsko nitje, ki izvira iz možganskega debla preko vagusnega živca, oživčuje proksimalni del debelega črevesa (do levega zavoja kolona), nitje, ki izvira iz sakralnih segmentov hrbtenjače pa oživčuje debelo črevo od levega zavoja kolona navzdol. Preganglijsko parasimpatično nitje je dolgo in se na postganglijsko priključi šele v ganglijih, ki so v črevesni steni razporejeni v subseroznem, mienteričnem in submukoznem živčnem pletežu.

Debelo črevo oživčuje poleg vegetativnega (visceralnega) eferentnega še visceralno aferentno nitje, ki se praviloma pridružuje simpatičnemu nitju. Celična telesa aferentnih visceralnih živcev so v spinalnih ganglijih in vstopajo v hrbtenjačo skupaj z dorzalnimi koreninami spinalnih živcev. Visceralno aferentno nitje vodi iz interoceptorjev, ki so v črevesni steni. To nitje uravnava predvsem peristaltiko ter izločanje prebavnih sokov, prevaja pa lahko tudi občutke bolečine.

### LITERATURA

1. Kobe V, Dekleva A, Kordaš J, et al. Anatomija skripta za študente medicine IV. del: Splanchnologia, integumentum commune. Ljubljana: Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta; 1978.
2. Keros P, Pečina M. Temelji anatomije človeka. Zagreb: Medicinska naklada Zagreb; 1977.
3. Moore KL, Dalley AF, Agur AMR. Clinically oriented Anatomy. 6th ed. Philadelphia, Baltimore, New York, London, Buenos Aires, Hong Kong, Sydney, Tokyo: Wolters Kluwer, Lippincott Williams and Wilkins; 2010.
4. Fritsch H, Kuehnel W. Color atlas of human anatomy, Vol. 2: Internal Organs. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag; 2008.

5. Standring S. Gray's anatomy. The anatomical basis of clinical practice. Edinburgh, London, New York, Oxford, Philadelphia, St Louis, Sydney, Toronto: Elsevier Churchill Livingstone; 2005.
6. Kobe V, Dekleva A, Kordaš I, et al. Anatomija skripta za študente medicine III. del: Angiologia. Ljubljana: Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta; 1978.
7. Širca A. Anatomija skripta za študente medicine 2. del: Živčevje. Ljubljana: Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta; 1997.
8. Kahle W, Leonhardt H, Platzer W. Color atlas and textbook of human anatomy. Vol. 2. Internal Organs. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag; 1993.
9. Drews U. Color atlas of embryology. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag, 1995.

Prispelo 22. 2. 2010

# Emozul®

esomeprazol

gastrorezistentne kapsule, 20 mg in 40 mg



## Moč v pravem trenutku

**Indikacije in odmerjanje Odrasli in mladostniki, stari 12 let in več Zdravljenje gastroezofagealne refluksne bolezni (GERB) Zdravljenje erozivnega refluksnega ezofagitisa** 40 mg enkrat na dan 4 do 8 tednov. **Dolgotrajno zdravljenje bolnikov s pozdravljenim ezofagitisom za preprečevanje ponovitve bolezni** 20 mg enkrat na dan. **Simptomatsko zdravljenje GERB-a** Pri bolnikih brez ezofagitisa 20 mg enkrat na dan 4 tedne. **Odrasli V kombinaciji z ustreznimi antibiotiki za odpravo okužbe z bakterijo Helicobacter pylori** Celjenje duodenalnega ulkusa v povezavi z okužbo z bakterijo *H. pylori*, preprečevanje ponovitve peptičnega ulkusa pri bolnikih z ulkusom v povezavi z bakterijo *H. pylori* 20 mg zdravila Emozul, 1 g amoksilicina in 500 mg klaritromicina, vse dvakrat na dan 7 dni. **Bolniki, ki potrebujejo dolgotrajno zdravljenje z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (NSAR) Zdravljenje želodčnih in duodenalnih ulkusov, ki so posledica zdravljenja z NSAR** Običajni odmerek je 20 mg enkrat na dan 4 do 8 tednov. **Preprečevanje želodčnih in duodenalnih ulkusov, ki so posledica zdravljenja z NSAR pri bolnikih s tveganjem** 20 mg enkrat na dan. **Zdravljenje Zollinger-Elisonovega sindroma** Priporočeni začetni odmerek zdravila Emozul je 40 mg dvakrat na dan, odmerek je treba prilagoditi posamezniku in zdravljenje nadaljevati, dokler obstajajo klinične indikacije. Bolniki naj kapsule pogoltno cele z malo vode. Če imajo težave s požiranjem, lahko vsebino kapsule raztopijo v pol kozarca negazirane vode. Bolnikom z ledvično in z blago do zmerno jetno okvaro odmerka ni treba prilagajati. Bolnike s hudo ledvično okvaro je treba previdno zdraviti, pri bolnikih s hudo jetno okvaro pa se ne sme preseči največjega odmerka, tj. 20 mg. Starostnikom odmerka ni treba prilagajati. Ni podatkov o uporabi zdravila pri otrocih, mlajših od 12 let, zato se ga pri njih ne sme uporabljati. **Kontraindikacije** Preobčutljivost za esomeprazol, substituirane benzimidazole ali katerokoli pomožno snov. Zdravila se ne sme jemati sočasno z atazanavirjem. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi** Pri opozorilnih simptomih in pri sumu ali potrjeni diagnozi želodčnega ulkusa je treba pred zdravljenjem izključiti možnost malignega obolenja. Pri bolnikih na dolgotrajnem zdravljenju so potrebne redne kontrole. Bolnikom, ki zdravilo jemljejo po potrebi, je treba naročiti, naj se obrnejo na svojega zdravnika, če se značilnosti

simptomov spremenijo. Pri predpisovanju esomeprazola za jemanje po potrebi je treba zaradi nihanja plazemskih koncentracij esomeprazola upoštevati posledice njegovega morebitnega medsebojnega delovanja z drugimi zdravili. Pri predpisovanju esomeprazola za odpravo okužbe s *H. pylori* je treba upoštevati morebitno medsebojno delovanje vseh komponent kombinirane trojne terapije z drugimi zdravili. Zdravilo vsebuje saharozo, zato ga bolniki z dedno intoleranco na fruktozo, malabsorpcijo glukoze/galaktoze ali s pomanjkanjem saharoze izomaltaze ne smejo jemati. **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij** Zmanjšana kislost želodčne vsebine med zdravljenjem z esomeprazolom lahko poveča ali zmanjša absorpcijo drugih zdravil, če stopnja kislosti želodčne vsebine vpliva na njihov mehanizem absorpcije. Med zdravljenjem z esomeprazolom se lahko zmanjša absorpcija ketokonazola in itraconazola. Esomeprazol zavira encim CYP2C19, zato so pri kombiniranju zdravil, ki jih omenjeni encim presnavlja, npr. diazepam, citalopram, imipramina, klomipramina, fenitoina ipd., plazemske koncentracije teh zdravil lahko povečane in bo treba njihov odmerek zmanjšati. Esomeprazol nima klinično pomembnih učinkov na farmakokinetiko amoksilicina, kinidina ali varfarina. **Nosečnost in dojenje** Klinične izkušnje pri nosečnicah so omejene, zato mora biti predpisovanje zdravila nosečnicam previdno. Ni znano, ali se esomeprazol izloča v materino mleko. Raziskav pri doječih materah ni bilo, zato se jim v času dojenja zdravila ne sme predpisati. **Neželeni učinki** Pogosto se lahko pojavijo glavobol, diareja, bruhanje, trebušne bolečine, slabost, zaprtje, napenjanje. Drugi neželeni učinki so redki in zelo redki. Če se pojavijo hudi neželeni učinki, je treba zdravljenje prekiniti. **Oprema** 14 in 28 gastrorezistentnih kapsul po 20 mg in 40 mg esomeprazola. **Način izdajanja** Samo na zdravniški recept. **Datum priprave besedila** Marec 2010. **Imetnik dovoljenja za promet** Hygia, družba za proizvodnjo in promet zdravil na debelo, Novo mesto, d. o. o., Foersterjeva ulica 10, 8000 Novo mesto, Slovenija.

Samo za strokovno javnost. Pred predpisovanjem preberite celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila.

Imetnik dovoljenja za promet



Izdeluje



Andraž Stožer<sup>1</sup>, Jurij Dolensšek<sup>2</sup>, Marjan Rupnik<sup>3</sup>

# Fiziologija prebavne cevi, 1. del

## *Gastrointestinal Physiology, Part 1*

---

### IZVLEČEK

**KLJUČNE BESEDE:** fiziologija prebavne cevi, prebava, absorpcija, sekrecija, hranila, elektroliti, vitamini, minerali, voda

Smer potovanja hrane, ki jo zaužijemo, je od ust proti zadnjiku. Na tej poti se vsebina prebavne cevi spremeni zaradi odzemanja in dodajanja posameznih sestavin, nazadnje nastane blato. Sestavek o fiziologiji prebave smo razdelili v dva dela. V pričujočem prvem delu najprej obravnavamo gibljivost prebavne cevi. Ta po eni strani omogoča pretežno enosmeren transport vzdolž prebavne cevi, po drugi strani pa omogoča natančno uravnavano zadrževanje vsebine v votlinah prebavne cevi. V naslednjih dveh poglavjih obravnavamo fiziologijo organov, ki spreminjajo vsebino prebavne cevi – želodca, žlez slinavk in trebušne slinavke. S svojimi izločki namreč ključno vplivajo na mehansko in kemično strukturo hrane in v veliki meri omogočijo procese asimilacije hranil in absorpcije vitaminov, mineralov, elektrolitov in vode, ki jih pokriva drugi del »Fiziologije prebavne cevi«. Bralcu na njegovi poti skozi besedilo pomagamo tako, da lahko pridobljeno znanje neposredno preveri na nekaterih praktičnih primerih. Ti omogočajo povezovanje znanja iz obeh delov in njegovo uporabo v klinični praksi.

---

### ABSTRACT

**KEY WORDS:** gastrointestinal physiology, digestion, absorption, secretion, nutrients, electrolytes, vitamins, minerals, water

The food that we ingest travels from the mouth to the anus. Along this route, the composition of the luminal content changes significantly, since some of the constituents are removed while others are added and eventually food is transformed into feces. This article begins with a detailed outline of gastrointestinal motility. The latter supports the mostly unidirectional longitudinal movement of the luminal content while also allowing – in a controlled manner – for the content to be retained in the cavities of the gastrointestinal tract. In the following two chapters, the physiology of the stomach, salivary glands and pancreas is covered. These organs crucially alter the mechanical and chemical composition of the bolus to enable the assimilation of nutrients, as well as the absorption of vitamins, minerals, electrolytes and water that are discussed in the following article, i.e. the Gastrointestinal physiology, part 2. The clinical boxes are provided to help the reader along his passage through the text, strengthen the contextual connection between the two parts and exemplify the use of basic knowledge in clinical practice.

---

<sup>1</sup> Asist. Andraž Stožer, dr. med., Inštitut za fiziologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru, Slomškov trg 15, 2000 Maribor; stožera@gmail.com

<sup>2</sup> Asist. dr. Jurij Dolensšek, univ. dipl. biol., Inštitut za fiziologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru, Slomškov trg 15, 2000 Maribor

<sup>3</sup> Red. prof. dr. Marjan Rupnik, univ. dipl. biol., Inštitut za fiziologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru, Slomškov trg 15, 2000 Maribor

## UVOD

Prebavna cev (gastrointestinalni trakt) se razteza med usti in zadnjikom in je predeljena na razdelke, ki tvorijo votle organe (požiralnik, želodec, tanko in debelo črevo). V votline se stekajo izločki žlez in organov, ki pomembno sodelujejo pri prebavi in absorpciji hrane, vode, elektrolitov in mineralov – najpomembnejših funkcijah prebavne cevi. Prebava (digestija) je proces, pri katerem se večje molekule v hrani (polisaharidi, trigliceroli, beljakovine) razgradijo do manjših molekul. Te se prenesejo preko sten prebavnega trakta in vstopajo v krvni obtok s procesom absorpcije. Skupen izraz za oba procesa prebave in absorpcije je asimilacija. Prebava je nujen proces, saj se večji gradniki hrane v nasprotju s svojimi razgradnimi produkti le slabo absorbirajo.

Vsak izmed votlih organov v prebavni cevi ima svojo nalogo, med sabo so predeljeni z mišicami zapiralkami (lat. *sfincter*). V ustih se hrana mehansko razbija na manjše delce in se prepoji s slino, tu je začetek prebave ogljikovih hidratov in lipidov zaradi izločanja prebavnih encimov iz ustnih slinavk. Požiralnik služi kot prevodni element za prehod v ustih pripravljenega skupka prežvečene hrane – bolusa v želodec. Tu se z izločanjem proteaz in vodikovih ionov začne prebava proteinov, pomemben dejavnik je tudi želodčna gibljivost (motiliteta), ki hrano mehansko prebavlja z gnetenjem. V tankem črevesu se prebava nadaljuje, tu je začetek absorpcije večine hranil, v tankem črevesju se absorbira največji del vode in elektrolitov. Eksokrini del trebušne slinavke izloča v začetni del tankega črevesa prebavne encime in bikarbonat, ki nevtralizira vodikove ione, izločene v želodcu. Jetra izločajo žolč z žolčnimi kislinami, holesterolom in fosfolipidi, ki pomembno sodelujejo pri absorpciji lipidov. V debelem črevesu se nadaljuje absorpcija elektrolitov in vode, v danki se blato shrani pred iztrebljanjem.

## GASTROINTESTINALNA MOTILITETA

Gibljivost prebavnega trakta (gastrointestinalna motiliteta) po eni strani omogoča meša-

nje in potiskanje vsebine prebavnega trakta naprej, po drugi strani pa omogoča njeno zadrževanje v želodcu in črevesju. Ritmično krčenje sten prebavnega trakta, ki potiska vsebino naprej, je povezano s spremembami membranske napetosti na gladkih mišicah. Mirovni membranski potencial teh celic nima stalne vrednosti, temveč se ritmično spreminja v območju vrednosti od  $-70$  do  $-40$  mV. Takšno valovanje napetosti imenujemo počasni valovi ali tudi električni bazalni ritem prebavnega trakta. Frekvenca počasnih valov je okoli 3 na minuto v želodcu in 12 na minuto v dvanajstniku. Počasne valove generirajo intersticijske Cajalove celice, ki so med seboj in s sosednjimi gladkimi mišičnimi celicami povezane s presledkovnimi stiki (1). Ti omogočajo prenos počasnih valov na gladke mišične celice. Bazalna električna aktivnost običajno ni zadostne velikosti, da bi sprožila krčenje gladke mišičnine. Za to je potrebna pridružena stimulatorna aktivnost enteričnega živčnega sistema (EŽS), ki dodatno depolarizira membrano. Ob hkratni aktivnosti bazalnega ritma in EŽS lahko doseže membranska napetost vzdražni prag za tvorbo akcijskih potencialov (AP). Akcijski potenciali gladkih mišic trajajo dalj časa (od 10 do 20 ms) kot pri skeletni mišičnini, fazo depolarizacije AP povzroči odprtje napetostno odvisnih ionskih kanalov, ki prepuščajo  $\text{Na}^+$  in  $\text{Ca}^{2+}$ .  $\text{Ca}^{2+}$ , ki vdre v celico med AP, ima pomembno vlogo. Počasni valovi, ki jih ne spremljajo AP, sprožijo šibko krčenje gladkih mišičnih celic. Močnejše krčenje povzročijo AP, ki se sprožijo v času vrhov počasnih valov. Ker se gladke mišice krčijo razmeroma počasi (desetkrat počasneje kot skeletna mišičnina), se posamezna krčenja, ki jih sprožijo AP, seštevajo v močnejše krčenje.

Natančnega mehanizma, ki bi pojasnil ritmično spreminjanje depolarizacije in repolarizacije v ritmovniških celicah, ne poznamo. Po eni izmed hipotez depolarizacija poteka zaradi  $\text{Ca}^{2+}$  napetostno odvisnih kanalov, ki so aktivni pri mirujoči membranski napetosti in membrano vedno bolj depolarizirajo. Repolarizacija je verjetno posledica aktivnosti od  $\text{Ca}^{2+}$  odvisnih kalijevih kanalov. Ti se odprejo zaradi vdora kalcijevih ionov v depolarizacijski fazi ritma, povečana prevodnost za  $\text{K}^+$  pa membrano prehodno repolarizira.

Repolarizacija obenem zapre kalcijeve napestno odvisne kanale. Znotrajcelična koncentracija  $Ca^{2+}$  se zniža zaradi črpanja  $Ca^{2+}$  v znotrajcelične kompartmente s  $Ca^{2+}$  ATPazami, kar zapira  $K^+$ -kanale (2). Tako naj bi ciklično odpiranje in zapiranje obeh tipov kanalov povzročalo ritmično spreminjanje napetosti.

Mišični sfinktri predeljujejo mišično cev prebavnega trakta. Povečanje tonusa krožnih sfinktrskih mišic povzroči zaprtje cevi in prepreči prehod vsebine po prebavnem traktu. Sprostitev sfinktra odpre ustrezen odsek prebavne cevi, zaradi česar vsebina lahko prehaja cev. Delovanje sfinktrov je izjemnega pomena, saj omogočajo zadrževanje hrane v prebavnem traktu, ki je nujna tako za razgradnjo kot privzem hranil, vitaminov in vode, določa enosmeren prehod vsebine skozi prebavno cev, njihovo delovanje pa tudi omogoči kontinenco. Napake v delovanju sfinktrov povzročajo npr. gastroezofagealno reflukšno bolezen, ahalazijo, inkontinenco.

Zgornji požiralnikov sfinkter (angl. *upper esophageal sphincter*, UES), prvi sfinkter v prebavni cevi, je prečnoprogasta krikofaringealna mišica. Ta mišica razvije najvišji tlak izmed vseh sfinktrov. Delovanje UES je usklajeno s požiranjem in z dihanjem, uravnava ga center za požiranje v podaljšani hrbtenjači. Delovanje UES prepreči neželen prehod hrane v dihalne poti. Med dihanjem je prehod v sapnik odprt in hkrati UES skrčen. Med požiranjem se dihalni cikl začasno prekine. Premik jezika potisne del hrane v ustih proti zadnji strani ustne votline, kar sproži refleks požiranja. Premik mehkega neba navzgor zapre prehod v nosno votlino. Mišice zadnjega dela žrela potisnejo bolus v žrelni kanal, distalni del žrela se sprostí, poklopec pa zapre vhod v sapnik. Sprostitev UES omogoči, da bolus preide v požiralnik, kjer sproži peristaltični val. Požiranje traja < 1 sekundo, kar je razmeroma hitro v primerjavi s počasnejšimi dogodki distalno po prebavni cevi.

Po vstopu bolusa v požiralnik deluje ta kot prevodnik za bolus med žrelom in želodcem. Požiralnik je normalno ohlapna cevasta struktura, ki je na obeh straneh zaprta s sfinktroma. Zgornjo tretjino požiralnika sestavlja prečnoprogasta mišičnina, spodnjo tretjino gladka mišičnina, srednjo tretjino pa oba tipa mišičnine. Bolus po požiralniku aktivno

potiska peristaltični val, ki se refleksno sproži zaradi raztega stene požiralnika, a je tudi pod vplivom centra za požiranje. Prečnoprogasta mišičnina je oživčena neposredno z motoričnimi nevroni vagusnega živca, medtem ko na gladke mišice vagus vpliva preko nevronov EŽS. Prečnoprogasta mišičnina požiralnika se skrči približno 1–2 sekundi po požiranju, srednja tretjina požiralnika 3–5 sekund in zadnja tretjina 5–8 sekund po požiranju. Peristaltični val potisne bolus naprej ne glede na položaj telesa. Gravitacija v pokončnem položaju telesa pospeši premik po požiralniku, predvsem tekočin, ki lahko dosežejo spodnji sfinkter pred peristaltičnim valom, v položajih telesa, pri katerih poteka požiralnik tako, da je njegov anatomsko spodnji del višje od zgornjega dela, gravitacija nasprotuje učinkom peristaltičnega vala. Primarnemu peristaltičnemu valu lahko sledi sekundarni val, ki je omejen na gladko mišičnino požiralnika. Sekundarni val najverjetneje pomaga pri odstranjevanju bolusa in tudi refleksne želodčne vsebine iz požiralnika. Pri ahalaziji požiralnika je relaksacija sfinktra nezadostna, da bi prepuščal hrano v želodec.

Spodnji požiralnikov sfinkter (angl. *lower esophageal sphincter*, LES) leži na meji med požiralnikom in želodcem. V normalnih pogojih je tonično skrčen. Bazalni tonus LES prepreči prehod želodčne vsebine v požiralnik in ga pred njo varuje, saj epitel požiralnika ni prilagojen za obrambo pred nizkim pH in encimi želodčnega soka. LES se odpre ob vstopu bolusa v požiralnik, odpiranje sproži vagovalni refleks, na koncu katerega se iz nevronov EŽS sproščata dušikov oksid (NO) in vazoaktivni intestinalni polipeptid (VIP). Takšno koordinirano odpiranje omogoči razmeroma neovirano propulzijo hrane v želodec.

Proksimalni del želodca (fundus in telo) deluje predvsem kot shramba, saj so krčenja tega dela želodca šibka. Distalni del (antrum) želodčno vsebino ali kašo procesira – gnete in drobi na manjše delce z močnimi mišičnimi krčenji. Vstop hrane v proksimalni del želodca sproži sprostitev mišic želodčne stene. Ta povzroči, da tudi po polnitvi želodca do 1,5 l tlak znotraj želodca ne naraste. V želodcu se po obroku shrani razmeroma velik volumen zaužite hrane brez refluksa

v požiralnik ali prezgodnjega toka v dvanajstnik. Relaksacijo stene želodca sestavlja odziv na požiranje (receptivna relaksacija) kakor tudi refleksni odziv stene želodca, ki ga posredujejo mehanoreceptorji v želodčni steni (akomodacijska relaksacija). Ti se aktivirajo, ko se stena raztegne zaradi vstopa hrane v želodec (vagovagalni refleks). Na tonus želodčne stene lahko vplivajo tudi signali iz bolj oddaljenih delov prebavnega trakta. Tako razteg stene dvanajstnika in prisotnost maščob ter proteinov v njegovi svetlini značilno zmanjšata tonus stene želodca. Na ta način se prepreči prehod hrane iz želodca, če je presežena absorptivna sposobnost dvanajstnika. Po drugi strani se razteg stene želodca sporoča v distalne dele prebavnega trakta. Znan refleks je gastrokolični refleks, kjer razteg stene želodca lahko sproži peristaltično gibanje debelega črevesa in željo po iztrebljanju po zaužitem obroku.

Pilorični sfinkter nadzoruje prehod želodčne kaše iz piloričnega antruma v dvanajstnik. Pilorični sfinkter neovirano prehajajo voda in izotonične raztopine soli, večji trdni delci (> 1–2 mm) pa ne prehajajo prosto. Po obroku se valovi krčenj začnejo v ritmovniških celicah na veliki krivini želodca in se širijo v smeri proti pilorusu. Ko se mišični val premika proti vratarju (pilorusu), potiska želodčno vsebino proti piloričnemu sfinktru (propulzija). Delce, ki so manjši kot 1–2 mm, pritisk propulzije potisne skozi odprto piloričnega sfinktra. Večji delci, ki ne gredo skozi odprtino, se zaradi s propulzijo nastalega povišane pritiska začno pomikati v nasprotno smer (retropulzija). V piloričnem antrumu se delci ponovno zmešajo s preostankom želodčne vsebine.

Ob krčenju mišic stene se želodčna vsebina hkrati neprestano gnete. Na krčenje želodčne stene vplivajo številni hormoni. Acetilholin in hormon gastrin spodbudita krčenje želodca tako, da povečata in podaljšata valove depolarizacij, obraten učinek ima noradrenalin. Čas, ko se želodčna kaša zadržuje v želodcu, je odvisen od fizičnega stanja delcev (bolj trdni se zadržijo dalj časa) kakor tudi od hranilnih lastnosti. Tudi na praznjenje želodca vplivajo različni dejavniki. Najpočasneje se iz želodca praznijo maščobe. Hormon holecistokinin (angl. *cholecystokinin*, CCK), ki se

sprosti iz dvanajstnika in jejunuma ob prisotnosti maščob v dvanajstniku, močno upočasnjuje želodčno gibljivost in stimulira pilorični sfinkter, s čimer upočasnjuje praznjenje želodca. K daljšemu času zadrževanja maščob v želodcu verjetno pripomore tudi manjša specifična gostota maščob, zaradi česar te plavajo na površini. Nizek pH v svetlini dvanajstnika, ki se pojavi pri prehitrem fluktu iz želodca v dvanajstnik, močno upočasnjuje želodčno aktivnost. Nizek pH aktivira sproščanje hormona sekretina iz stene dvanajstnika, kar preprečuje krčenje stene v predelu antruma in spodbudi pilorični sfinkter.

V času med obroki hrane se pojavi popolnoma drugačen, stereotipni vzorec mišične aktivnosti, t. i. migracijski motorični kompleks (3). Sestavljajo ga tri faze. Večino časa (40–60%) želodec miruje (faza 1). Na približno vsakih 100 minut se pojavi povečana aktivnost, vendar krčenje mišic ne povzroča premika želodčne vsebine (20–30% cikla, faza 2). Sledi 5–10 minut trajajoče obdobje, v katerem val mišičnega krčenja potuje v smeri od želodčnega fundusa do pilorusa in naprej v dvanajstnik (faza 3). Med fazo 3 je pilorični sfinkter popolnoma sproščen in omogoči praznjenje ostankov neprebavljene hrane ter drugih trdih in velikih delcev (npr. kovanec, gumb). Tako se po prebavni cevi premaknejo delci zaužitega obroka, ki jih želodec ne more zmeti. Fazi 3 ponovno sledi faza 1, aktivnost migracijskega motoričnega kompleksa se nato ponavlja do ponovnega zaužitja hrane.

Kakor želodčna gibljivost je tudi gibljivost tankega črevesa največja po obroku. Najpogostejši vzorec gibljivosti tankega črevesa je segmentacija, ki predeljuje dele tankega črevesa in ne povzroča propulzije. Sosednja področja krčenj krožnih mišic se izmenjujejo in tako segmentacija učinkovito meša vsebino s prebavnimi sokovi tankega črevesa in hkrati podaljša kontaktni čas prebavljenih snovi z absorptivnim epitelijem. Najvišja frekvenca segmentacije je okoli 12 na minuto v dvanajstniku in nekoliko upade v končnem delu ileuma (okoli 8 na minuto). Redkeje se pojavljajo refleksni peristaltični valovi. Ti obsegajo le posamezne krajše dele tankega črevesa in potiskajo vsebino proti debelemu črevesu. Čas trajanja takšnega postprandial-

nega vzorca gibljivosti, ki mu sledi migracijski motorični kompleks, je odvisen od energijske vsebnosti zaužite hrane. Zaužiti obrok mešane hrane s 450 kcal npr. lahko prekine migracijski motorični kompleks za več kot tri ure. Če hrana vsebuje več dolgoveriznih maščobnih kislin, se lahko ta čas še podaljša. Med obdobji hranjenja skozi tanko črevo potuje migracijski motorični kompleks. Hormon, ki povzroča fazo 3 migracijskega motoričnega kompleksa, je motilin, vendar še ni znano, kaj sproži njegovo izločanje.

Prehod med tankim in debelim črevesom omejuje ileocekalni sfinkter. Odpiranje sfinktra se sproži zaradi raztega stene tankega črevesa, zapiranje skinktra pa zaradi raztega stene debelega črevesa. Takšen mehanizem omogoča le enosmeren prehod vsebine, v smeri iz tankega v debelo črevo, kar tudi pomaga vzdrževati relativno sterilnost tankega črevesa.

*Poškodba tega mehanizma lahko sproži prekomeren razrast bakterij v tankem črevesu, ki so normalno prisotne zgolj v debelem črevesu (4). Bakterije porabljajo kobalamin, zato ga je manj na voljo za absorpcijo in pojavi se lahko malabsorpcija tega vitamina in posledično megaloblastna anemija. Pojavi se lahko tudi steatoreja zaradi zmanjšanja zaloga za prebavo in absorpcijo lipidov pomembnih žolčnih kislin. Do tega pride, ker bakterije v tankem črevesu žolčne kisline dekonjugirajo, s tem pa se zmanjša učinkovitost njihove aktivne reabsorpcije. Z razrastjo bakterij povezana driska je vsaj delno posledica steatoreje.*

Gibljivost debelega črevesa ni odvisna od zaužite hrane. Predstavljata jo dve obliki mišične aktivnosti. Prva je segmentacija črevesa v značilne jajčaste oblike – havstre. Segmentacija ne povzroča propulzije, povzroča pa mešanje ostankov hrane v debelem črevesu, kar podaljšuje kontaktni čas s črevesnim epitelijem in tako predvsem povečuje absorpcijo vode.

*Nekateri antidiaroiiki (zdravila, ki zdravijo drisko) delujejo tako, da zmanjšajo gibljivost tankega in debelega črevesa in s tem podaljšajo kontaktni čas, zaradi česar se poveča absorpcija vode.*

Enkrat do trikrat dnevno se v debelem črevesu vzpostavi druga oblika mišične aktivnosti, masovna peristaltika. Masovna peristal-

tika se začne v slepem črevesu in še širi po celotni dolžini debelega črevesa do danke. Ta aktivnost lahko potisne vsebino debelega črevesa tudi do 20 cm daleč. Običajno je povezana z jutranjim vstajanjem in hranjenjem. Debelo črevo ne sodeluje v migracijskem motoričnem kompleksu.

Peristaltika potiska vsebino svetline debelega črevesa v danko, ki je normalno prazna in jo distalno zapirata notranji in zunanji analni sfinkter. Notranji sfinkter sestavljajo gladke mišice. Zunanji sfinkter sestavlja prečnoprogasta mišičnina, ki je pod zavestnim in nezavestnim nadzorom. Razteg zgornjega dela rektuma zaradi premika vsebine iz debelega črevesa z masovno peristaltiko povzroči refleksni odziv analnih sfinktrov. Pritisk notranjega analnega sfinktra se zmanjša zaradi delovanja hormonov VIP in NO, obenem pa se pritisk zunanjega analnega sfinktra refleksno poveča, začitimo željo po iztrebljanju. Aktivnost zunanjega sfinktra, katerega tonus lahko tudi zavestno povečamo, ohrani kontinenco, saj prehod iz prebavne cevi ostane zaprt. Notranji analni sfinkter se čez čas prilagodi na novi volumen danke in ponovno pridobi svoj tonus. V primeru odvajanja blata tonus zunanjega sfinktra hote zmanjšamo in tako omogočimo prehod vsebine. K iztrebljanju pripomorejo refleksne krčivke krožnih mišic descendentnega in sigmoidnega kolona ter danke. Krčenje mišic trebušne votline, potisk prepone navzdol ob koncu vdih in prisiljen izdih proti zaprtemu poklopcu (Valsalvov manever) ter nagib telesa naprej povečajo pritisk znotraj trebušne votline in pomagajo pri iztisu, predvsem izrazito trdega blata. Normalna pogostnost praznjenja črevesa je od trikrat na dan do trikrat tedensko.

## ŽELODEC

Želodec je prebavni organ z motorično, sekretijsko in hormonsko funkcijo. Sluznico želodca delimo po površini na štiri glavna področja: kardijo (lat. *cardia*), svod (lat. *fundus*), telo (lat. *corpus*) in antrum s pilorusom (lat. *pylorus*, vratar). Po debelini ločimo na sluznici površinski del s površinskimi žleznimi celicami, ki izločajo mukus in bikarbonat, od tubularnih želodčnih lastnih žlez (lat. *glandulae gastricae propriae*), ki imajo bazo, vrat, ožino



(lat. *istmus*) in se odpirajo v svetlino želodca skozi želodčne jamice (lat. *foveolae gastricae*) na površini sluznice. V žlezah najdemo več tipov celic. Mukoidne celice (mukozne vratne celice) v področju istmusa in vratu so po strukturi in funkciji podobne površinskim. Nediferencirane (regenerativne) celice med mukoidnimi v predelu vratu se lahko diferencirajo v mukoidne, pepsinogene in acidogene (parietalne) celice. Acidogene (imenovane tudi oksintične) celice v vratu in na bazi žlez izločajo HCl in intrinzični faktor. Pepsinogene (imenovane tudi glavne, zimogene) celice, ki so pretežno na bazi žlez, tvorijo ter izločajo pepsinogen in želodčno lipazo. Enteroendokrinih celic je več tipov, za nadaljnjo diskusijo so pomembne celice D, ki izločajo somatostatin, celice G, ki izločajo gastrin, in celice ECL (angl. *enterochromaffin-like cells*), ki izločajo histamin. Enteroendokrine celice v želodcu so razporejene med ostalimi žleznimi celicami. Med enteroendokrine celice, pomembne za razumevanje fiziologije želodca, sodijo tudi celice v steni dvanajstnika, ki izločajo sekretin (celice S) in CCK (celice I). V žlezah kardije in antruma prevladujejo mukoidne celice, v prvih najdemo še posamezne enteroendokrine in acidogene celice, v slednjih pa predvsem celice G in D. V žlezah svoda in telesa želodca so zastopani vsi tipi celic, od enteroendokrinih so v tem delu pomembne celice ECL.

Več o gibljivosti želodca najde bralec v poglavju o gibljivosti, v nadaljevanju obravnavamo sekrezijsko funkcijo želodca in – v povezavi z njo – hormonsko.

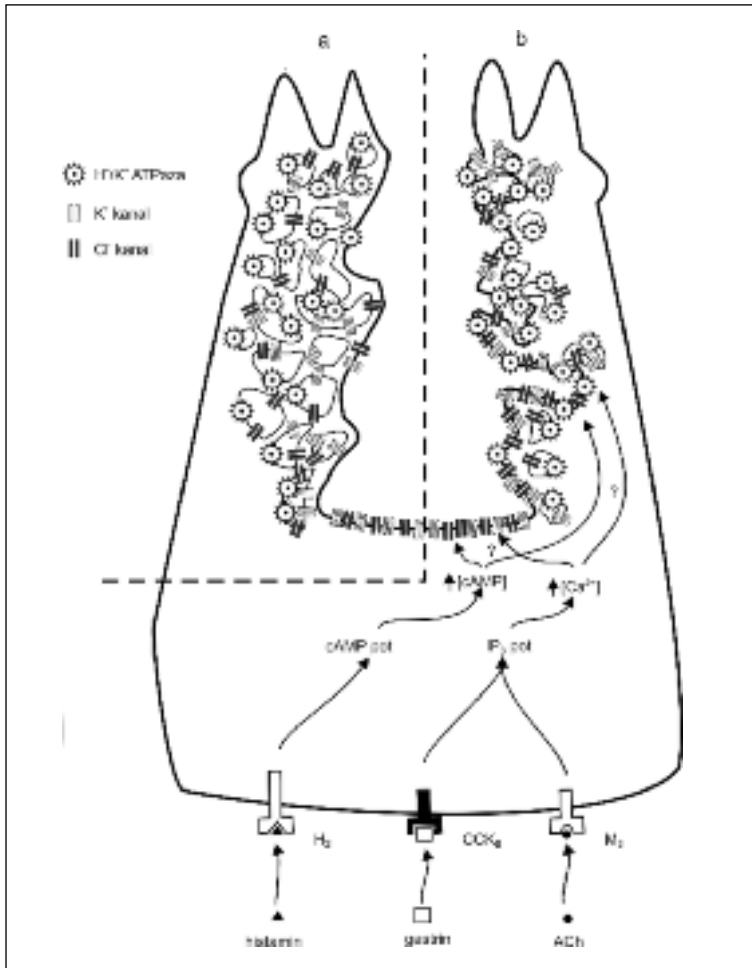
Želodec na dan izloči okrog 2–3 l vodne raztopine, imenovane želodčni sok. Njegove ključne sestavine – HCl, elektrolite, pepsinogene, intrinzični faktor, mucine in bikarbonat – prispevajo površinske žlezne celice in tubularne žleze. Absorptivna sposobnost želodca je majhna in omejena na močno lipofilne snovi, kot je etanol, ki se lahko absorbira že v želodcu.

## Izločanje kisline

Vodikove in kloridne ione izločajo acidogene celice tubularnih želodčnih žlez svoda in telesa želodca. Bazalna hitrost izločanja znaša okrog 1–5 mmol HCl/h (ali približno  $(2-8) \times 10^{17}$  vodikovih in kloridnih ionov na

sekundo) in se po stimulaciji zviša na do 6–40 mmol HCl/h (ali približno  $(10-70) \times 10^{17}$  vodikovih in kloridnih ionov na sekundo). Pri posamezniku se bazalna hitrost preko dneva spreminja in je najnižja zgodaj zjutraj in najvišja zvečer in ponoči; velike razlike v bazalni in spodbujeni hitrosti med posamezniki lahko delno razložimo z razlikami v številu acidogenih celic. Razlike v hitrosti izločanja spremljajo izjemne strukturne in funkcionalne spremembe acidogenih celic. Od proti svetlini želodca obrnjenega pola acidogene celice se njena plazmalemata z mikrovilusi kompleksno invaginira proti notranjosti celice v votel razvejan sistem sekrezijskih kanalov (kanalikularni sistem), ki komunicira s svetlino želodca preko skupnega celičnega izvodilca (slika 1). V nestimuliranem stanju vsebuje citoplazma acidogenih celic številne tubule in vezikle, imenovane s skupnim imenom tubulovezikularni sistem. V membranah tubulovezikularnega sistema so prisotne prenašalne beljakovine, potrebne za izločanje ionov. Po stimulaciji se membrane tubulovezikularnega sistema zlijejo z membrano kanalikularnega sistema in močno povečajo površino, sposobno transporta  $H^+$  v svetlino želodca.

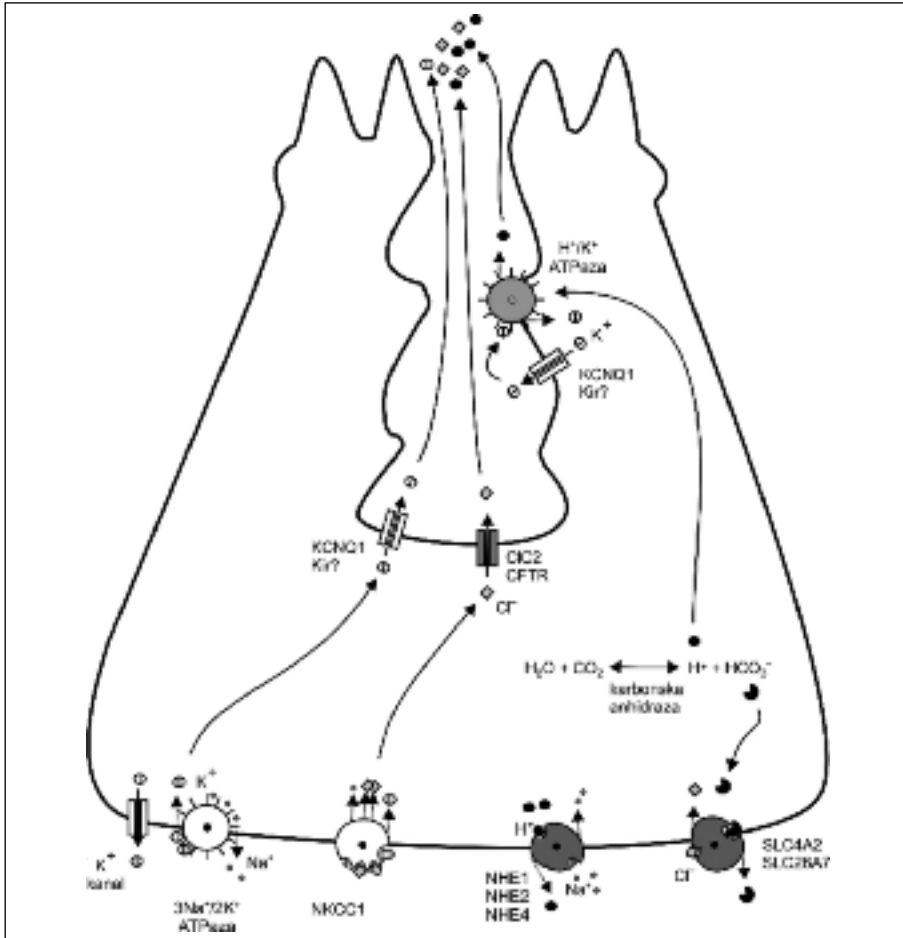
Preko apikalne plazmaleme acidogene celice obstaja največji koncentracijski gradient za  $H^+$  v telesu. pH v kanalikulih acidogenih celic dosega vrednosti okrog in tudi pod 1 (koncentracija  $H^+$ , višja od  $10^{-1}$  M), v citoplazmi acidogene celice pa nad 7 (koncentracija  $H^+$ , nižja kot  $10^{-7}$  M). To pomeni, da je razmerje med koncentracijama  $H^+$  v svetlini kanalikulov in v citoplazmi večje od  $10^6$ . Acidogena celica vzdržuje ta gradient, hkrati pa proti temu gradientu v svetlino dnevno izloči povprečno 150–300 mmol  $H^+$  neto (5–7). Opisani proces omogoča poseben nabor kanalov in črpalka  $H^+/K^+$  (imenovana tudi protonska črpalka) iz družine ATPaza tipa P v apikalni plazmalemata in kanalikularnem sistemu acidogenih celic (slika 2). Slednja ob uporabi ene molekule ATP izvrže iz celice en  $H^+$  in privzame en  $K^+$ . Za nemoteno delovanje te črpalke sta poleg energije v obliki ATP nujna stalen citoplazemski vir  $H^+$  in luminalni vir  $K^+$ . Kljub visoki koncentraciji  $K^+$  luminalno ( $>12$  mM) v primerjavi z zunajcelično tekočino bi bila ob dnevni količini izločenih  $H^+$  samo količina v svetlini prisotnih kalijevih kationov



Slika 1. a:  $H^+/K^+$  ATPaze, kanali  $Cl^-$  in  $K^+$  v plazmalem kanalikularnega sistema in v membranah tubulovezikularnega sistema acidogene celice. b: Stanje po stimulaciji s histaminom (ki sproži znotrajcelično signalno pot preko cAMP), z gastrinom ali z acetilholinom (ki sproži znotrajcelično signalno pot preko  $IP_3$ ). Membrane tubulovezikularnega sistema se zlivajo s kanalikularnim sistemom, morda se spremenijo tudi prevodnosti kanalov in aktivnosti ATPaz v obeh membranskih sistemih. ACh – acetilholin, ATPaza – adenozintrifosfataza, cAMP – ciklični adenozinmonofosfat,  $CCK_B$  – holecistokinin tipa B,  $IP_3$  – inozitoltrifosfat.

premajhna za normalno delovanje ATPaze. Dodatno težavo bi predstavljalo dejstvo, da bi se zaradi difuzijskih lastnosti preko plasti sluzi na površini celic vzpostavil precejšen koncentracijski gradient  $K^+$  in bi učinkovita koncentracija ob ATPazi bila precej nižja od intraluminalne. *In vivo* acidogena celica sama zagotovi dnevno količino za delovanje črpalke  $H^+/K^+$  potrebnih  $K^+$ . Apikalna plazmalem acidogene celice je namreč prevodna za  $K^+$  in privzeti kalijevi kationi se vračajo v svetlino,

nato pa s črpalko nazaj v celico, torej ves čas krožijo med znotrajceličnim in luminalnim prostorom, vračanju iz celice v svetlino pa pravimo tudi recirkulacija. Največji del apikalne prevodnosti za  $K^+$  zagotavljajo kalijevi kanali tipa KCNQ1/KCNE2, del pa verjetno kalijevi kanali iz družine Kir (angl.  $K^+$  inwardly rectifying). Vrednost membranskega potenciala apikalne plazmaleme je manj negativna od vrednosti Nernstovega ravnotežnega potenciala za kalijeve ione, ker je apikalna plazmalem



Slika 2. Izločanje  $H^+$ ,  $K^+$  in  $Cl^-$  iz acidogene celice.  $H^+/K^+$  ATPaza v apikalni plazmalmi ob uporabi ATP v svetlino izloča  $H^+$  in iz njega privzema  $K^+$ . Slednji recirkulira preko apikalnih kanalov  $K^+$  nazaj v svetlino in tako »hrani« ATPazo. Del  $K^+$  ne recirkulira, ampak se izloča v svetlino skupaj s  $H^+$ , ta del  $K^+$  se absorbira v distalnih delih prebavne cevi (ni prikazano na sliki) in ponovno privzema preko bazolateralne plazmaleme acidogene celice z  $Na^+/K^+$  ATPazo.  $Cl^-$  vstopa v acidogeno celico preko bazolateralne plazmaleme s pomočjo kotransporterja NKCC1. Preko apikalne plazmaleme vstopa v svetlino s pomočjo  $Cl^-$ -kanalčkov CIC2 in CFTR. Glavni vir protonov je v metabolizmu nastali  $CO_2$ , katerega reakcijo z vodo pospešuje karbonska anhidraza.  $HCO_3^-$  izstopa preko antiporta s  $Cl^-$ , ki je dodatni vir citosolnega  $Cl^-$ . Antiport  $Na^+/H^+$  bazolateralno je najverjetneje ključen za vzdrževanje volumna, osmolarnosti in pH acidogene celice. ATPaza – adenozintrifosfataza, CFTR – cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, KCNQ1 – tip kalijevega kanala, Kir – družina kalijevih kanalov, NHE1 –  $Na^+/H^+$ -izmenjevalec tipa 1, NHE2 –  $Na^+/H^+$ -izmenjevalec tipa 2, NHE4 –  $Na^+/H^+$ -izmenjevalec tipa 4, NKCC1 –  $Na^+/2Cl^-/K^+$ -kotraster, SLC4A2, SLC4A7 – tipa  $Cl^-/HCO_3^-$  izmenjevalcev.

prevodna tudi za kloridne anione, katerih ravnotežni potencial preko apikalne plazmaleme je sicer tudi negativen, a manj negativen od ravnotežnega potenciala za  $K^+$ . Razlika med dejanskim membranskim potencialom in Nernstovim potencialom za  $K^+$  predstavlja pogonski potencial za tok kalijevih katio-

nov iz celice v svetlino. Razlika med dejanskim membranskim potencialom in Nernstovim potencialom za kloridne anione pa predstavlja pogonski potencial za tok  $Cl^-$  iz celice v svetlino. Kloridni anioni tečejo v svetlino preko kanalov tipa CIC2, CFTR (angl. *cystic fibrosis transmembrane conductance*

*regulator*), morda pa tudi preko še katerega do sedaj neidentificiranega  $\text{Cl}^-$ -kanala. Apikalna ATPaza ni elektrogena in neposredno ne prispeva k vrednosti membranskega potenciala (za razliko od bazolateralne  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPaze), posredno pa ključno prispeva k membranskemu potencialu apikalne plazmaleme, saj vzdržuje koncentracijski gradient za  $\text{K}^+$ . Tok kalijevih ionov preko apikalne plazmaleme acidogene celice v svetlino je enak vsoti kalijevega toka  $\text{H}^+/\text{K}^+$  ATPaze (nazaj v acidogeno celico) in toka, ki nastane zaradi prehajanja s kalijevimi kationi bogate vsebine želodca v dvanajstnik (neto izloček  $\text{K}^+$  v želodcu). Del toka kalijevih kationov, ki ne služi »hranjenju« črpalke, ampak potuje v dvanajstnik in predstavlja neto izloček  $\text{K}^+$  v želodcu, se tudi vrača nazaj v citoplazmo acidogene celice, toda po daljši poti, in sicer preko bazolateralne plazmaleme po absorpciji kalijevih kationov v tankem črevesu. Ker ne obstaja apikalni recirkulacijski sistem za klorid, je pot vračanja preko bazolateralne plazmaleme edina, ki skrbi za stalen tok klorida preko acidogene celice v svetlino želodca.

Stalen vir  $\text{H}^+$  je v metabolizmu nastali ogljikov dioksid, ki z vodo v reakciji, ki jo katalizira citoplazemska karbonska anhidraza, reagira do  $\text{H}^+$  in  $\text{HCO}_3^-$ . Nastali bikarbonatni anioni zapustijo citoplazmo preko bazolateralne membrane v zunajcelični prostor preko izmenjevalcev  $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$  tipa SLC4A2 in SLC26A7. Slednji hkrati zagotavljajo stalen tok kloridnih anionov v citoplazmo, enak toku kloridnih anionov preko apikalne plazmaleme v svetlino. Tako hitrost delovanja  $\text{H}^+/\text{K}^+$  ATPaze določa maksimalen tok  $\text{H}^+$  v svetlino in bikarbonata iz celice, s tem pa klorida v celico in iz nje v svetlino. Predvideva se, da je hitrost omejujoči dejavnik celega procesa apikalna prevodnost za kalijeve katione. V bazolateralni plazmalemi acidogene celice so prisotni še  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPaza,  $\text{Na}^+/2\text{Cl}^-/\text{K}^+$ -kotrporter (angl. *Na-K-Cl cotransporter*, NKCC1) in  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ -izmenjevalci (angl. *Na-H exchanger*, NHE) tipa 1, 2 in predvsem 4, katerih vloga je najverjetneje uravnavanje volumna celice in znotrajceličnega pH. Kateri kanali skrbijo za bazolateralno prevodnost za  $\text{K}^+$ , zaenkrat še ni jasno.

Mnogi učbeniki navajajo pojav alkalne plime, zvišanja pH plazme zaradi neto dodaja-

nja  $\text{HCO}_3^-$  v plazmo po stimulaciji acidogenih celic. Kvantitativnih podatkov o obsegu tega pojava pa v literaturi ni mogoče najti. Vzrok gre morda iskati v dejstvu, da opisane mu nasproten proces poteka v trebušni slinavki med produkcijo alkalnega soka. Zaradi mešanja venske krvi iz želodca in trebušne slinavke v portalni veni pride do nevtralizacije obeh nasprotujočih si vplivov na pH plazme.

Pred zlitjem tubulovezikularnega sistema s kanalikularnim so rezervne  $\text{H}^+/\text{K}^+$  ATPaze v membrani tubulov in veziklov neaktivne zaradi praktično popolne odsotnosti  $\text{K}^+$  v svetlini veziklov. Po stimulaciji acidogene celice se poveča število črpalk na nivoju posamezne celice predvsem na apikalnem polu in v delu kanalikularnega sistema, ki je bližje površini celice, na nivoju cele tubularne žleze pa se najbolj poveča število ATPaz v tistih acidogenih celicah, ki so bližje svetlini želodca (slika 1). Prevodnost za kalijeve in kloridne ione se najverjetneje uravnava preko spreminjanja prevodnosti že obstoječih kanalov, ki se nahajajo bolj bazalno, tako na nivoju celice kot na nivoju žleze. *In vitro* prevodnost za  $\text{K}^+$  zvišajo koncentracijo znotrajceličnega cAMP, PIP<sub>2</sub> in vplivajo na padec zunajceličnega pH, prevodnost za  $\text{Cl}^-$  pa povzroča povišanje koncentracije znotrajceličnega cAMP in padec zunajceličnega pH. Predvideva se, da se bazalno v kanalikularnem sistemu vsake celice in bolj bazalno v žlezi tvori s KCl bogat izloček, ki se proti bolj apikalnemu delu posamezne celice in žleze kot celote zaradi delovanja  $\text{H}^+/\text{K}^+$  ATPaz pretvori v izloček, bogat s HCl. Ta ločitev na nivoju celičnega kanalikularnega sistema in na nivoju žleze naj bi imela varovalno vlogo pri zaščiti epitelija.

### Stimulacija in regulacija izločanja želodčne kisline

Trije glavni sekretagogi, ki vzpodbujajo izločanje želodčne kisline, so acetilholin, gastrin in histamin (slika 1, slika 3). Vsi trije delujejo neposredno na acidogene celice, gastrin in acetilholin delujeta tudi posredno, tako da vzpodbujata izločanje histamina iz celic ECL. Receptorji za vse tri tipe sekretagogov, ki se nahajajo v plazmalemi acidogene celice, sodijo v družino receptorjev, sklopljenih z beljakovinami G.

Acetilholin (ACh), živčni prenašalec, ki se izloča iz holinergičnih končičev vagusa, aktivira  $IP_3$ -signalno pot. Vežava ACh na muskarinske receptorje tipa  $M_3$ , sklopljene z beljakovino G tipa  $G_{\alpha_q}$ , aktivira fosfolipazo C (PLC). Ta razcepi fosfatidilinozitol 4,5-bisfosfat ( $PIP_2$ ) v inozitol 1,4,5-trifosfat ( $IP_3$ ) in diacilglicerol (DAG).  $IP_3$  sprosti  $Ca^{2+}$  iz znotrajceličnih zalog, ta pa deluje preko od kalmomodulina odvisne proteinske kinaze. DAG aktivira proteinsko kinazo C. Preko receptorja  $M_3$  pride tudi do aktivacije kanala za kalcijeve ione v plazmalemi.

Gastrin se izloča iz celic G v antrumu in duodenumu, s krvnim obtokom (endokrino) doseže acidogene celice, se veže na receptor za gastrin in holecistokinin tipa B ( $CCK_B$ ), sklopljen z beljakovino  $G_{\alpha_q}$ , in aktivira  $IP_3$ -signalno pot. Glavni obliki gastrina sta G-17 ali »mali gastrin« in G-34 ali »veliki gastrin«, ki nastaneta z različno posttranslacijsko modifikacijo izhodiščne, 101 aminokislino dolge beljakovine. Mali gastrin je biološko bolj aktiven, ima pa krajši razpolovni čas od velikega. Celice G v antrumu so glavni vir malega gastrina, celice G dvanajstnika pa velikega gastrina. Celice G antruma so posebne, ker se odzivajo na apikalne in bazolateralne dražljaje, medtem ko se celice G dvanajstnika odzivajo le na apikalne dražljaje. S strani svetline izločanje gastrina spodbujajo aminokislina in peptidi, z bazolateralne strani pa gastrin sproščujoči peptid (angl. *gastrin releasing peptide*, GRP), ki se sprošča iz končičev vagusa. Gastrin vzpodbuja izločanje kisline iz acidogenih celic, izločanje histamina iz celic ECL in vzpodbuja rast celic sluznice telesa želodca pa tudi tankega in debelega črevesa.

Histamin se sprošča parakrino iz celic ECL sluznice tubularnih žlez in z difuzijo po zunajceličnem prostoru doseže acidogene celice. Veže se na receptor tipa  $H_2$ , ki je sklopljen z beljakovino  $G_{\alpha_s}$ , preko nje vzpodbuja cAMP-signalno pot. Aktivacija adenilil ciklaze (AC) vodi v povišanje koncentracije cikličnega adenozin monofosfata (cAMP) znotrajcelično in aktivacijo proteinske kinaze A (PKA). Aktivacija proteinskih kinaz z vsemi tremi sekretagogi vodi skoraj zagotovo v fosforilacijo še ne docela poznanih tarčnih beljakovin, ki sodelujejo pri vgrajevanju črpalk

v apikalno plazmalemo in kanalikularni sistem oz. posredujejo zlivanje tubulovezikularnega sistema s kanalikularnim.

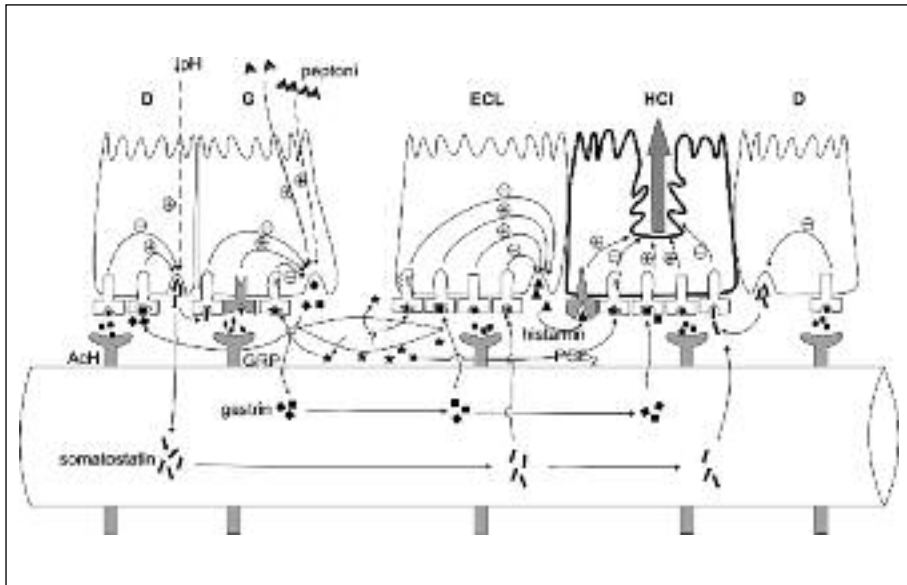
Izločanje kisline iz acidogenih celic zavirajo predvsem somatostatin pa tudi prostaglandin  $E_2$  ( $PGE_2$ ), holecistokinin (CCK), sekretin, želodčni inhibitorni peptid (angl. *gastric inhibitory peptide*, GIP) in epidermalni rastni faktor.

Somatostatin tvorijo in izločajo enteroendokrine celice D v žlezah antruma in telesa želodca (poleg teh tudi celice delta Langerhansovih otočkov in nevroni v hipotalamusu). Glavna oblika somatostatina v prebavnem traktu je SS-28. Izločanje želodčne kisline zavira po neposredni in posredni poti. Neposredno deluje tako, da se na bazolateralni plazmalemi acidogene celice veže na receptor za somatostatin (SST), sklopljen z beljakovino  $G_{\alpha_i}$ , ki inhibira cAMP-signalno pot in tako nasprotuje učinkom histamina. Vir somatostatina so pri tem celice D v žlezah telesa želodca (parakrino) ali celice D žlez antruma (endokrino). Prve se odzivajo na živčne in hormonske dražljaje in ne zaznavajo pH v svetlini, slednje povečajo izločanje somatostatina, ko pade pH v svetlini. Posredno deluje somatostatin po dveh parakrinih poteh. Somatostatin iz celic D v tubularnih žlezah telesa želodca inhibira izločanje histamina iz bližnjih celic ECL, somatostatin iz celic D v tubularnih žlezah antruma pa zavira izločanje gastrina iz bližnjih celic G. V slednjem primeru velja tudi obratno: gastrin iz celic G v antrumu vzpodbuja izločanje somatostatina iz bližnjih celic D. Fiziološko najpomembnejši zaviralec izločanja somatostatina je najverjetneje ACh.

$PGE_2$  se veže na receptor  $EP_3$  na bazolateralni plazmalemi acidogene celice in preko njega vzpodbuja beljakovino  $G_{\alpha_i}$  ter tako zavre cAMP-signalno pot in s tem nasprotuje učinkom histamina.  $PGE_2$  deluje tudi posredno, tako da zavira izločanje gastrina iz celic G in histamina iz celic ECL.

Kisla, hiperosmolarna, predvsem pa z maščobami bogata vsebina v dvanajstniku zavira izločanje želodčne kisline. Ta učinek najverjetneje posredujejo številni hormoni iz tega dela prebavne cevi (enterogastroni).

Sekretin izločajo celice S dvanajstnika po vstopu maščob in kisle vsebine iz želod-



Slika 3. Uravnavanje izločanja HCl iz acidogene celice. Izločanje vzpodbujajo gastrin iz celic G, histamin iz celic ECL in ACh iz živčnih končičev vagusa. ACh in gastrin tudi vzpodbujata izločanje histamina iz celic ECL. Izločanje HCl iz acidogene celice zavirata somatostatina iz celic D in  $PGE_2$ , katerega glavni vir so najverjetneje gladke mišične celice v steni žil. Izločanje somatostatina iz celic D zavira ACh. Somatostatina in  $PGE_2$  zavirata tudi izločanje histamina iz celic ECL. Izločanje gastrina iz celic G vzpodbujajo peptoni iz svetline in GRP iz živčnih končičev vagusa, zavirata pa  $PGE_2$  in somatostatina.  $PGE_2$  inhibira izločanje HCl tudi posredno, tako da vzpodbuja izločanje somatostatina. Izločen HCl znižuje pH v svetlini in tako po negativni povratni zvezi preko celic D, ki zaznavajo to znižanje in ob tem povečajo stopnjo izločanja somatostatina, zavre lastno izločanje. ACh – acetilholin, ECL – enterokromafinim podobne celice, GRP – gastrin sproščujoči peptid,  $PGE_2$  – prostaglandin  $E_2$ .

ca. Sekretin zavira izločanje gastrina iz antruma, vzpodbuja izločanje somatostatina in neposredno zavira izločanje  $H^+$  iz acidogenih celic.

Prisotnost maščobnih kislin v dvanajstniku in proksimalnem jejunumu vzpodbudi izločanje GIP in CCK. GIP ima neposreden zaviralen učinek na acidogeno celico, prav tako zavira izločanje gastrina iz antruma. GIP vzpodbuja izločanje inzulina iz celic beta ob prisotnosti glukoze in maščobnih kislin v duodenumu, zaradi česar se imenuje tudi od glukoze odvisni inzulintropni polipeptid (angl. *glucose-dependent insulinotropic polypeptide*).

CCK, ki ga izločajo celice I dvanajstnika, neposredno zavira delovanje acidogenih celic.

Pri zaviranju izločanja želodčne kisline ob nizkem pH v dvanajstniku morda sodeluje tudi živčna refleksna pot.

## Faze izločanja kisline po obroku

### Cefalična faza

Približno 30 % povečanja količine izločene želodčne kisline po obroku sproži t. i. cefalična faza izločanja, še preden hrana doseže želodec. Pogled na hrano, vonj in okus hrane, misel na hrano in požiranje hrane posredno aktivirajo dorzalno motorično jedro vagusa v podaljšani hrbtnjači in s tem preganglionarna parasimpatična vlakna eferentnih živcev, ki znotraj obeh vagusov potekajo do želodca. Aktivacija postganglionarnih vlaken ima štiri glavne učinke: ACh neposredno vzpodbuja izločanje iz acidogenih celic, vzpodbuja izločanje histamina iz celic ECL in inhibira izločanje somatostatina iz celic D v telesu in antrumu želodca. GRP, sproščen iz končičev postganglionarnih vlaken, spodbudi izločanje gastrina iz celic G v antrumu.

## Želodčna faza

Okrog 60 % povečanja količine izločene želodčne kisline po obroku sproži prisotnost hrane v želodcu. Po eni strani zaradi prisotnosti hrane pride do raztegnitve želodčne sluznice in aktivacije vagovagalnega refleksa in kratkih refleksov, posredovanih na nivoju EŽS. Raztegnitev stene antruma in telesa želodca aktivira receptorje za nateg v steni želodca, informacija se prenese po visceralnih aferentnih vlaknih, pridruženih vagusu, do dorzalnega motoričnega jedra, kjer se začne eferentni krak refleksnega odziva, s štirimi glavnimi učinki, omenjenimi v prejšnjem podpoglavju. Na podoben način se poveča ob raztegnitvi stene izločanje ACh iz nevronov, ki pripadajo EŽS. Izločanje gastrina iz celic G vzpodbudijo delno razgrajeni proteini in aminokisline (peptoni), sestavine kave, vina in piva. Ogljikovi hidrati in maščobe nimajo tega učinka. Ker igra nizek pH pomembno vlogo pri pretvorbi pepsinogena v pepsin in pri ohranjanju njegovega katalitičnega učinka, sta izločanje kisline in aktivacija pepsinogena povezana s pozitivno povratno zvezo: nizek pH pomeni večjo aktivnost pepsina, več peptonov in vzpodbuditev izločanja kisline preko gastrina ter s tem dodatno znižanje pH itd. Tretja komponenta želodčne faze je zaviralna: nizek pH vzpodbuja antralne celice D, da izločajo somatostatin. Pri zniževanju pH v antrumu želodca stimulirajoči učinek peptonov na acidogene celice preko celic G postaja vedno manj učinkovit. Celice D v antrumu namreč v vedno večji meri izločajo somatostatin, ki deluje zaviralno na celice G in na acidogene celice.

## Intestinalna faza

Preostalih 10 % povečanja količine izločene želodčne kisline po obroku sproži prisotnost hrane v začetnem delu tankega črevesa, kjer peptoni vzpodbujajo izločanje gastrina iz celic G dvanajstnika. Peptoni najverjetneje tudi spodbudijo še nedoločen tip celic k izločanju humoralnega, kemično še nedoločenega signala, imenovanega enterooksintin. Aminokisline, absorbirane v proksimalnem delu tankega črevesa, spodbudijo izločanje želodčne kisline, prav tako po še nepojasnjenem mehanizmu.

## Stimulacija in regulacija izločanja pepsinogena

Pepsinogene celice baze tubularnih žlez, predvsem telesa želodca in v manjši meri mukoidne vratne celice žlez v antrumu, telesu in kardiji, izločajo številne izooblike pepsinogenov, proteolitičnih proencimov, iz katerih po odcepitvi aktivacijskega peptida na amino koncu nastanejo endopeptidaze pepsini. Hitrost izločanja pepsinogenov znaša bazalno približno eno petino največje vzpodbujene hitrosti. Iz celice se izločijo s procesom sestavljene eksocitoze (angl. *compound exocytosis*), pri kateri pride do zlivanja membrane sekretornih mešičkov s plazmalemo in z membranami drugih sekretornih mešičkov. Izločanje pepsinogenov vzpodbujata dve skupini agonistov, prvi delujejo preko aktivacije cAMP-signalne poti, drugi preko aktivacije IP<sub>3</sub>-poti. Prva se začne na receptorjih za sekretin, β<sub>2</sub>-adrenergičnih receptorjih in receptorjih EP<sub>2</sub> za PGE<sub>2</sub>, druga pa na muskarinskih receptorjih M<sub>3</sub> in receptorjih tipa CCK<sub>A</sub>, na katere se veže gastrin, in z večjo afiniteto od gastrina CCK.

Najpomembnejši fiziološki agonist izločanja pepsinogena je ACh. Deluje namreč neposredno na pepsinogene celice, hkrati pa posredno preko vzpodbujanja izločanja kisline iz acidogenih celic in znižanja pH v svetlini sproži lokalni holinergični refleks na nivoju EŽS, ki dodatno vzpodbuja pepsinogene celice. Kisla vsebina v dvanajstniku pa povzroči tudi izločanje sekretina (iz celic S), ki deluje vzpodbujevalno na pepsinogene celice.

## IZLOČANJE SLINAVK IN TREBUŠNE SLINAVKE

### Izločanje sline

Dnevno izločimo okoli liter sline. Večino je izločijo velike žleze slinavke: obušesni, podčeljustni in podjezični; manjši del sline izločijo številne manjše žleze v ustni votlini. Slina preprečuje dehidracijo ust in vlaži hrano v ustih. Raztapljanje v slini omogoča, da hrano okušamo, slina ima tudi protimikrobno vlogo.

Izločanje sline poteka v dveh fazah. Acinarne celice slinavk v prvi fazi izločajo primarni izloček, ki se v drugi fazi ob prehodu skozi

izvodilo do ust spremeni. Obušesni žlezi vsebujeta večinoma serozne acinarne celice, ki izločajo voden izloček, bogat s proteini.  $\alpha$ -amylaza iz sline sodeluje pri prebavi ogljikovih hidratov. Slina vsebuje tudi manjšo količino lipaz, nukleaz, lizocimov in IgA. Podčeljustni in podjezični slinavki so mešane žleze, ki vsebujejo tako serozne kot mukozne acinarne celice. Slina, ki jo izločajo, vsebuje veliko glikoproteina mucina.

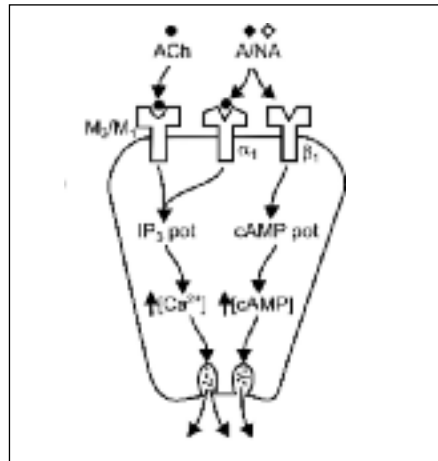
### Acinarne celice žlez slinavk

Acinarne celice zapirajo končne dele izvodil žlez in tvorijo acinus. Izločajo primarni sekret, ki je po ionski sestavi podoben krvni plazmi in vsebuje spremenljive deleže encimov in mucinov.

Mehanizem izločanja elektrolitov temelji na skoziceličnem prehodu  $\text{Cl}^-$  in je enak mehanizmu v kriptnih celicah črevesa in acinarnih celicah trebušne slinavke (slika 6) (8). Bazolateralna  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPaza s svojo aktivnostjo ustvarja gradient za  $\text{Na}^+$ . Energijsko ugoden tok  $\text{Na}^+$  v celico poganja elektroneutralen kotransport  $\text{Na}^+/\text{K}^+/2\text{Cl}^-$  (prenašalna beljakovina je najverjetneje NKCC1) in s tem bazolateralno črpanje  $\text{Cl}^-$  (in  $\text{K}^+$ ) v celico.  $\text{Cl}^-$  izhaja apikalno v acinuse skozi  $\text{Cl}^-$ -kanale tipa CFTR. Negativni potencial v acinusu, ki ga povzroča apikalni prehod  $\text{Cl}^-$ , povzroča obcelični prehod  $\text{Na}^+$  v svetlino acinusa. Zaradi osmoze prehod NaCl povzroča prehod vode.

Na membrani acinarnih celic so prepoznali številne receptorje (holinergične tipov  $\text{M}_1$  in  $\text{M}_3$ , adrenergične tipov  $\alpha_1$  in  $\beta_1$ , receptorje za snov P). Stimulacija izločanja elektrolitov poteka z aktivacijo  $\text{IP}_3$ -transdukcijske poti, ki sprošča  $\text{Ca}^{2+}$  iz znotrajceličnih rezerv. Tako  $\text{M}_3$ - in  $\text{M}_1$ -holinergična stimulacija kot  $\alpha_1$ -adrenergična stimulacija sprožijo povišanje znotrajcelične koncentracije  $\text{Ca}^{2+}$ , kar najverjetneje povzroči povečano prevodnost CFTR  $\text{Cl}^-$ -kanalov in bazolateralnih  $\text{K}^+$ -kanalov. Prva spodbuja prehod  $\text{Cl}^-$  v svetlino, druga je potrebna za recirkuliranje  $\text{K}^+$ -toka za normalno delovanje NKCC1. Voda prehaja obali skozicelično preko akvaporinov (najverjetneje AQP5) (9).

Proteini v slini se izločajo iz acinarnih celic s procesom uravnavane eksocitoze. Živčni signali sprožijo zlivanje veziklov, ki vsebu-



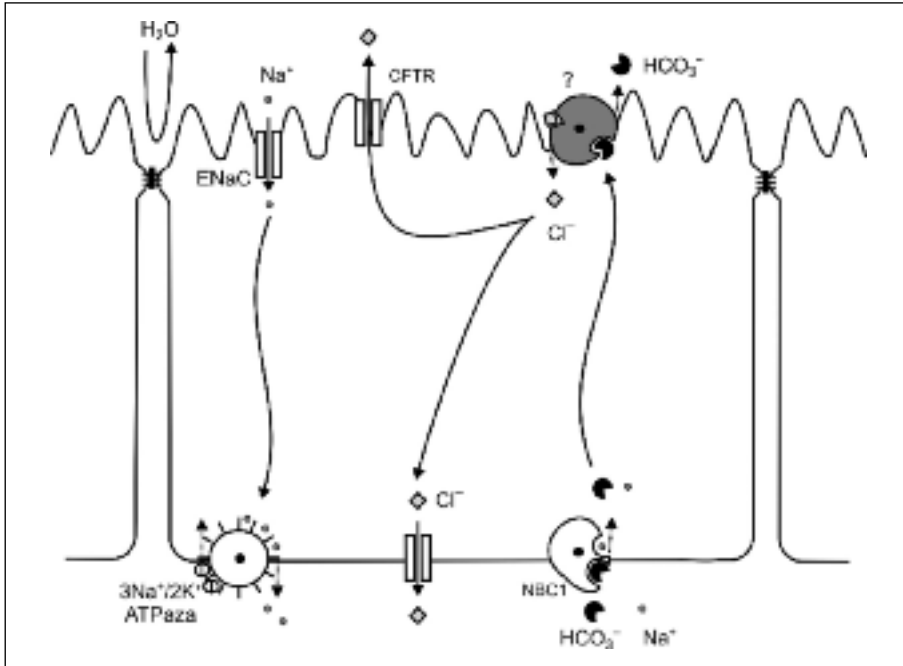
Slika 4. Izločanje proteinov iz acinarnih celic žlez slinavk. Holinergična in  $\alpha_1$ -adrenergična aktivacija  $\text{IP}_3$ -signalne poti in  $\beta_1$ -adrenergična aktivacija cAMP-signalne poti vzpodbujajo zlivanje veziklov z apikalno membrano acinarnih celic. ACh – acetilholin, cAMP – ciklični adenozin monofosfat,  $\text{IP}_3$  – inozitol trifosfat.

jejo proteine, z apikalno membrano in prehod vsebine veziklov v acinuse. Tako simpatična kot parasimpatična stimulacija sprožita sproščanje proteinov, tip stimulacije vpliva na vrsto iz seroznih acinarnih celic izločenih encimov.  $\beta_1$ -adrenergična aktivacija cAMP-signalne poti bolj vzpodbuja eksocitozo kot izločanje elektrolitov, slina vsebuje več amilaz (slika 4). Holinergična in  $\alpha_1$ -adrenergična aktivacija  $\text{IP}_3$ -signalne poti bolj vzpodbujata izločanje elektrolitov kot izločanje encimov.

### Celice izvodil žlez slinavk

Celice izvodil žlez slinavk spreminjajo ionsko sestavo primarnega izločka. Poteka absorpcija NaCl, v manjši meri izločanje  $\text{K}^+$  in  $\text{HCO}_3^-$ . Mehanizme transporta poznamo slabše kot pri celicah izvodil trebušne slinavke. Za prenos ionov potrebna energija prihaja iz delovanja bazolateralne  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPaze, ki ustvarja koncentracijski gradient za  $\text{Na}^+$  in  $\text{K}^+$  preko membrane (slika 5). Apikalno vstopa  $\text{Na}^+$  v celico v smeri elektrokemičnega gradienta skozi ENaC-kanale, bazolateralno ga prenaša v medceličnino  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPaza. Absorpcija  $\text{Cl}^-$  apikalno poteka najverjetneje s  $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ -antiportom, natančnega mehanizma ne poznamo.  $\text{Cl}^-$  izstopa skozi bazo-





Slika 5. Absorpcija NaCl in izločanje  $\text{HCO}_3^-$  na celicah duktusov žlez slinavk. Apikalno  $\text{Na}^+$ -tok skozi ENaC poganja njegov koncentracijski gradient, ki ga vzdržuje  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPaza. Apikalna absorpcija  $\text{Cl}^-$  in izločanje  $\text{HCO}_3^-$  se najverjetneje zgodita s  $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ -antiportom.  $\text{Cl}^-$  izstopa skozi bazolateralne  $\text{Cl}^-$ -kanale, delno recirkulira preko apikalnih CFTR  $\text{Cl}^-$ -kanalov. Vstop  $\text{HCO}_3^-$  v celico omogoča delovanje bazolateralnega elektrogenega NBC-1, ki ga poganja energijsko ugoden prehod  $\text{Na}^+$  v celico. CFTR – cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, NBC-1 –  $\text{Na}^+/\text{HCO}_3^-$  kotransporter tipa 1.

384

lateralne  $\text{Cl}^-$ -kanale, delno recirkulira preko apikalnih CFTR  $\text{Cl}^-$ -kanalov.  $\text{HCO}_3^-$  vstopa bazolateralno v celico z delovanjem elektrogenega kotransporterja  $\text{Na}^+/\text{HCO}_3^-$  (NBC-1), ki ga poganja energijsko ugoden prehod  $\text{Na}^+$  v celico. Apikalno prehaja v svetlino najverjetneje s prej omenjenim antiportom  $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ . Bazolateralni prehod  $\text{K}^+$  pojasni delovanje  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPaze, apikalni iztok  $\text{K}^+$  ni dobro znan, saj ni znanega  $\text{K}^+$ -kanala na apikalni membrani. Prehod morda omogoča antiporter  $\text{K}^+/\text{H}^+$ . Kljub obojstrmernemu prehodu elektrolitov je neto tok ionov v smeri iz izvodila v medceličnico.

Epitelij v izvodilih je slabo prevoden za vodo. Majhna prepustnost za vodo prepreči njen prehod skupaj s prehodom elektrolitov. Tako absorpcija elektrolitov v izvodilu povzroča spreminjane osmolarosti sline, iz skoraj izoosmolarnega primarnega sekreta postane slina hipoosmolar. Acinarne celice izloči-

jo skoraj ves tekoči del sline, v izvodilu se volumen sekreta ne spremeni značilno.

### Urnvananje izločanja žlez slinavk

V nestimuliranih pogojih je hitrost izločanja sline  $\approx 0,5$  ml/min. Urnvananje izločanja žlez slinavk je, v nasprotju z ostalimi žlezami prebavnega trakta, živčni refleks (9). Pomembno vlogo v tem procesu ima parasimpatična veja avtonomnega živčnega sistema. Tako blokada parasimpatične veje popolnoma prekinje izločanje večine žlez slinavk.

Za kratek čas, bodisi po stimulaciji z okusom in zvečenjem hrane bodisi po pogledu na hrano, se proizvodnja sline poveča okoli desetkrat. Okušalni in taktilni receptorji jezika vzdražijo salivarna jedra v podaljšani hrbtenjači, iz katerih potekajo parasimpatična visceralna eferentna vlakna do parenhima žlez; lahko jih vzdražijo tudi centralni signali, ki jih vzbudijo pogled na hrano, njen vonj

in tudi samo misel na hrano! Večinoma so žleze slinavke oživčene tudi s simpatično vejo avtonomnega živčnega sistema. Med obema vejama avtonomnega živčnega sistema pri regulaciji izločanja sline ni antagonizma – tudi simpatična stimulacija vzpodbuja izločanje sline, le da je ta manj voluminozna, bolj viskozna in bogata z beljakovinami. Na slednje vpliva tudi različna inervacija obušenih in podčeljustnih slinavk. Razmeroma večje simpatično oživčenje podčeljustne v primerjavi z obušeno žlezo favorizira izločanje sline z večjim deležem mucina. Simpatikus vpliva na izločanje sline morda tudi posredno preko uravnavanja pretoka krvi skozi žleze slinavke.

*Suha usta (kserostomija) so neželen učinek zdravljenja z nekaterimi zdravili, ki delujejo antiholinergično (npr. nekatera zdravila za zdravljenje psihiatričnih motenj) in vodijo v zmanjšano izločanje sline; na drugi strani se zastrupitev z zaviralci acetilholinesteraze (npr. antiholinesterazni insekticidi ter bojni strupi sarin, tabun in soman) kaže s prekomernim slinjenjem.*

## Eksokrino izločanje trebušne slinavke

Trebušna slinavka je tako endokrina kot eksokrini žleza. Endokrini izločki pomembno uravnavajo presnovo. Eksokrini izloček sestavljata vodni in encimski del. Vodni del je bogat s  $\text{HCO}_3^-$  in nevtralizira vsebino dvanajstnika ter olajšuje nastanek micelijev. Encimski del vsebuje prebavne encime za razgradnjo vseh glavnih hranil (proteaze, amilaze, lipaze, nukleaze). Izločanje je tako pod živčnim kot humoralnim nadzorom (stimulatorni živčni prenašalec je acetilholin, stimulatorna hormona sta CCK, sekretin).

### Acinarne celice trebušne slinavke

Njihova glavna vloga je tvorba in izločanje encimov prebavnega soka trebušne slinavke. Acinarne celice vsebujejo veliko veziklov, z neaktivnimi (zimogenimi) in aktivnimi oblikami encimov. Proteaze se izločajo v neaktivni obliki, v aktivno obliko jih spreminjajo enteropeptidaze v svetlini dvanajstnika, ki jih izločajo celice stene dvanajstnika. V aktivni obliki se izločajo encimi  $\alpha$ -amilaza, pankreatične lipaze in nukleaze.

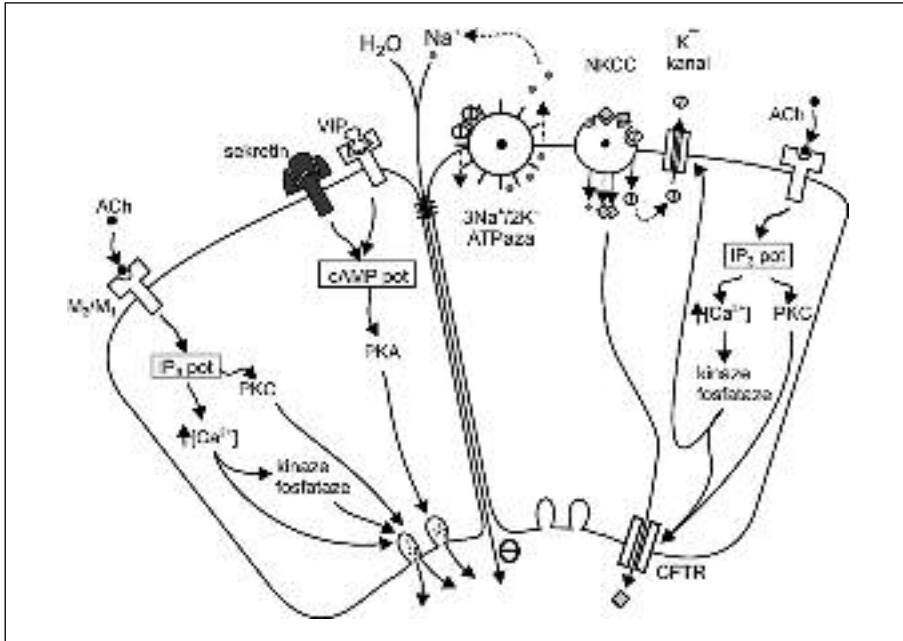
Acinarne celice izločajo proteinske encime s procesom uravnavane eksocitoze zimogenih granul. Bazalno izločanje je približno desetina stopnje izločanja, ki ga aktivirajo humoralni in živčni agonisti. Odkritih je bilo večje število receptorjev na membrani acinarnih celic ( $M_3$  in  $M_1$ ,  $\text{CCK}_A$  in  $\text{CCK}_B$ , receptorji za GRP, VIP, somatostatin, sekretin, insulin), ki naj bi sodelovali pri uravnavani eksocitozi encimov. Pomembno fiziološko vlogo pri stimulaciji izločanja ima ACh, njegova vezava na receptorje  $M_3$  in  $M_1$  na membrani acinarnih celic sproži aktivacijo  $\text{IP}_3$ -transdukcijske poti in zlivanje veziklov (slika 6).  $\text{IP}_3$  povzroči sproščanje  $\text{Ca}^{2+}$  iz znotrajceličnih rezerv. Dvig znotrajcelične koncentracije  $\text{Ca}^{2+}$  sproži zlivanje veziklov, ki vsebujejo encime, z apikalno membrano. Zvišanje  $[\text{Ca}^{2+}]_i$  aktivira kalmodulin, ki aktivira proteinske kinaze in fosfataze, ki uravnavajo eksocitozo zimogenih granul.

Poleg ACh je najpomembnejši fiziološki sekretagog sproščanja soka trebušne slinavke po obroku hormon CCK. Deloval naj bi humoralno z neposredno vezavo na receptorje na acinarnih celicah. Novejša spoznanja kažejo, da CCK pri človeku najverjetneje deluje parakrino in aktivira presinaptične aferentne nevrone enteropankreatičnega refleksa, morda pa deluje tudi bolj centralno z aktivacijo aferentnih vagalnih vlaken v možganskem deblu (10). Pomembna sekretagoga sta še sekretin in VIP. Sekretagoga sekretin in VIP aktivirata cAMP-signalno pot, ki aktivira zlivanje granul najverjetneje z aktivacijo PKA. Sekretagogi, ki vzpodbujajo cAMP-transdukcijsko pot, potencirajo učinek sekretagogov, ki delujejo preko  $\text{IP}_3$ -transdukcijske poti, in obratno.

Poleg proteinov acinarne celice izločajo raztopino, ki je po ionski sestavi podobna plazmi. Njen volumen je približno 25 % končnega izločenega volumna. Ta raztopina hidrira proteinsko gost material primarnega sekreta. Mehanizem je enak mehanizmu izločanja elektrolitov in vode v acinarnih celicah sline (slika 6). Sekretagog za izločanje raztopine je ACh.

### Celice izvodil trebušne slinavke

Glavna vloga celic izvodil trebušne slinavke je izločanje tekočine, ki je bogata s  $\text{HCO}_3^-$  (11). Celice izvodil trebušne slinavke izločijo  $\approx 75\%$



Slika 6. Izločanje proteinov in elektrolitov acinarnih celic trebušne slinavke. LEVO: Vezava ACh na receptorje  $M_3$  in  $M_1$  sproži aktivacijo  $IP_3$ -transdukcijske poti in eksocitozo veziklov z encimi. Vezava sekretina in VIP sproži zlivanje veziklov preko aktivacije cAMP poti. DESNO: Energijsko ugoden kotransport  $Na^+$  v celico skozi NKCC1 črpa  $Cl^-$  v celico.  $Cl^-$  izhaja apikalno v acinuse skozi CFTR  $Cl^-$ -kanale. Negativni potencial v acinusu povzroča obcelični prehod  $Na^+$  v svetlino acinusa. ACh preko aktivacije  $IP_3$ -poti poveča prevodnost CFTR  $Cl^-$ -kanalov in poveča recirkulacijo  $K^+$  in tako sproži prehod elektrolitov. ACh – acetilholin, CFTR – cystic fibrosis transmembrane conductance regulator,  $IP_3$  – inozitol trifosfat, NKCC1 –  $Na^+/2Cl^-/K^+$ -kotransporter, PKA – protein-kinaza A, PKC – protein-kinaza C, VIP – vazoaktivni interstinalni peptid.

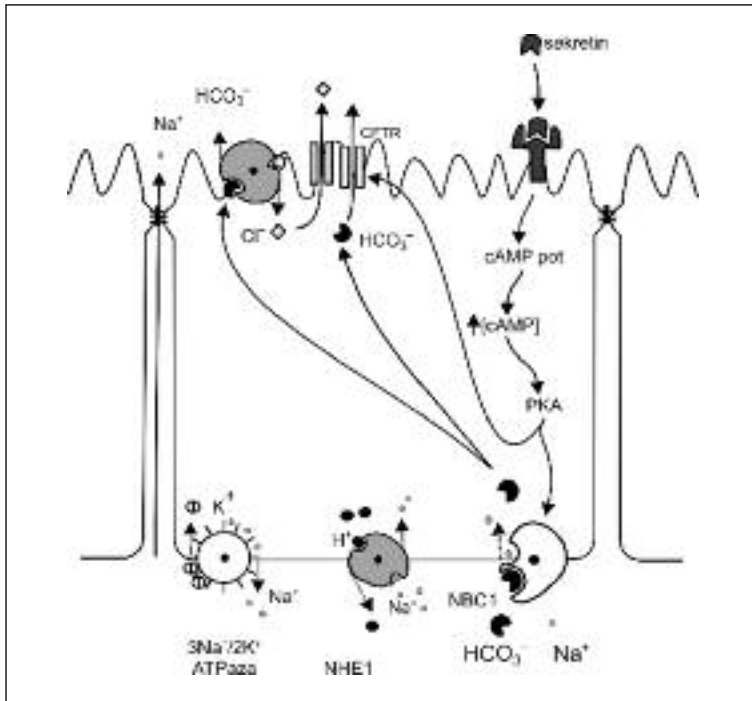
386

secerniranega volumna trebušne slinavke. Del  $HCO_3^-$  se privzame z elektrogeim  $Na^+/HCO_3^-$  kotransportom (NBC-1) na bazolateralni membrani (slika 7). Zaradi delovanja  $Na^+/K^+$  ATPaze je premik  $Na^+$  energijsko ugoden, kar sklopi privzem  $HCO_3^-$  v celico.  $HCO_3^-$  delno nastaja v celici med katalitično aktivnostjo citosolne karbonske anhidraze. Normalen intracelularni pH vzdržuje aktivnost bazolateralnega  $Na^+/H^+$ -antiporterja (NHE-1) in  $H^+$  ATPaze. Prehod  $HCO_3^-$  preko apikalne membrane ni pojasnjen, saj ne znamo pojasniti mehanizma koncentriranja  $HCO_3^-$  v izvodilu (140 mM). Prehod vključuje  $Cl^-/HCO_3^-$ -antiporter in CFTR  $Cl^-$ -kanale. Zelo verjetno je anionski antiporter iz družine SLC26 anionskih transporterjev, kamor spadata tudi DRA (angl. *downregulated in adenoma*) in PAT1 (angl. *putative anion transporter type 1*). Prenos potrebuje zadostno količino  $Cl^-$  v svetlini, ki se reciklira preko CFTR  $Cl^-$ -apikalnih kana-

lov. Zelo verjetno  $HCO_3^-$  delno izhaja apikalno tudi skozi CFTR  $Cl^-$ -kanale. Negativni luminalni potencial v izvodilu, prisoten zaradi izločanja  $Cl^-$  skozi CFTR  $Cl^-$ -anionske kanale, povzroča obcelično izločanje  $Na^+$ . Izločanje elektrolitov povzroči prehod vode v svetlino zaradi osmoze.

Na membranah celic izvodil trebušne slinavke so odkrili številne receptorje (receptorje za stimulatorne mediatorje sekretin, ACh, GRP ter za inhibitorno snov P). Najpomembnejši sekretagog za  $HCO_3^-$  je sekretin, ki v celicah izvodil aktivira cAMP-signalno pot, ki preko protein-kinaza (PKA) aktivira CFTR  $Cl^-$ -kanale na apikalni membrani in NBC-1 na bazolateralni membrani in tako vzpodbuja izločanje  $HCO_3^-$ . Izločanje  $HCO_3^-$  vzpodbuja tudi parasimpatični avtonomni živčni sistem.

Cistična fibroza je najpogostejša avtosomno recesivno dedna bolezen. Pri njej ne pride do izražanja CFTR  $Cl^-$ -kanalov na apikalni mem-



Slika 7. Celice duktusa trebušne slinavke secernirajo tekočino, ki je bogata s  $\text{HCO}_3^-$ . Del  $\text{HCO}_3^-$  se privzame preko NBC-1 na bazolateralni membrani, prenos poganja energijsko ugoden premik  $\text{Na}^+$ . Del  $\text{HCO}_3^-$  nastaja v celici med aktivnostjo citosolne karbonske anhidraze (CA). Aktivnost bazolateralnega NHE-1 vzdržuje normalen znotrajcelični pH. Prehod  $\text{HCO}_3^-$  preko apikalne membrane vključuje antiporter  $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$  in CFTR  $\text{Cl}^-$  kanale,  $\text{Cl}^-$  recikulira preko apikalnih CFTR  $\text{Cl}^-$  kanalov.  $\text{HCO}_3^-$  delno izhaja apikalno tudi skozi CFTR  $\text{Cl}^-$  kanale. Negativni luminalni potencial in izvodilu povzroča obcelično izločanje  $\text{Na}^+$ . Sekretin v celicah izvodil aktivira cAMP signalno pot, ki preko PKA aktivira CFTR  $\text{Cl}^-$  kanale na apikalni membrani in NBC-1 na bazolateralni membrani in tako vzpodbuja izločanje  $\text{HCO}_3^-$ . cAMP – ciklični adenozin monofosfat, CFTR – cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, NBC-1 –  $\text{Na}^+/\text{HCO}_3^-$  kotransporter tipa 1, NHE-1 –  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  izmenjevalec tipa 1, PKA – protein-kinaza A.

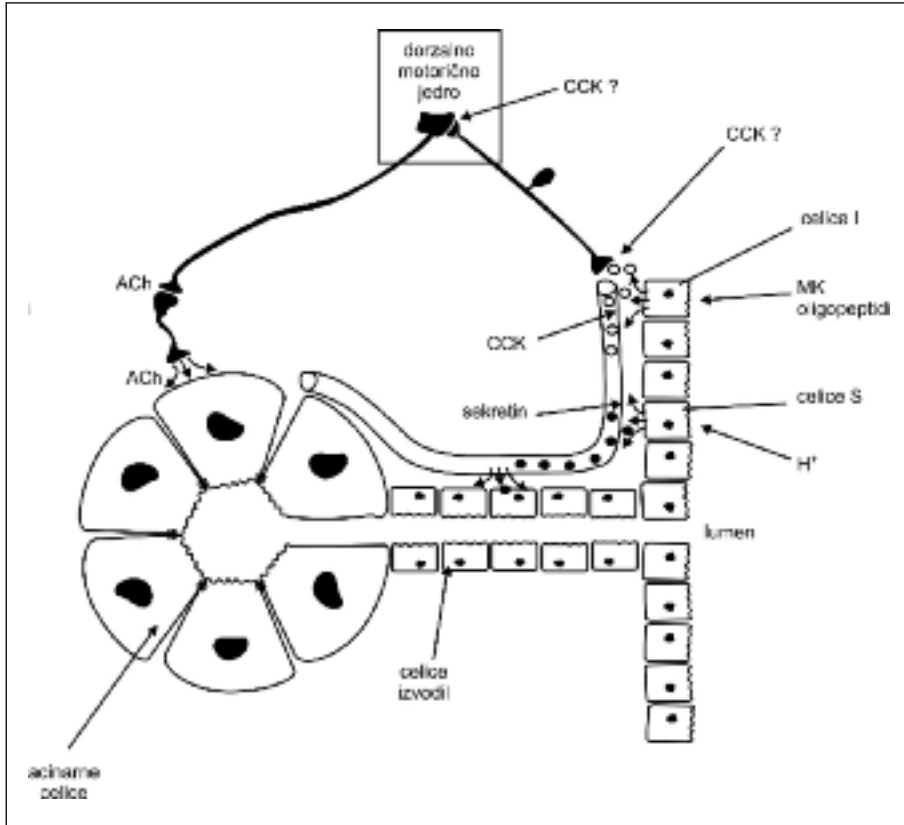
brani celic izvodil žlez ali do ekspresije funkcionalno manjvrednih ali nefunkcionalnih oblik proteina. Glavni zaplet cistične fibroze je napredujoča prizadetost pljuč. V trebušni slinavki pomanjkanje kanalov CFTR  $\text{Cl}^-$  izločanje  $\text{HCO}_3^-$  in vode v celicah izvodil. S proteini bogat sekret slinavke zapira izvodila, pride do uničenja parenhima, pomanjkanje prebavnih encimov sproži pojav maščob v blatu (steatoreja) in podhranjenost.

### S prehranjevanjem uravnava izločanje trebušne slinavke

Trebušna slinavka proizvaja okoli 1,5 l izotoničnega izločka dnevno. V interdigestivni fazi slinavka sprošča razmeroma malo prebavnih encimov. Izločanje dosega približno 5–20 %

maksimalnega izločanja, ki jo sproži hranjenje. V interdigestivni fazi se izločanje slinavke spreminja ciklično: največje je v času migracijskega motoričnega kompleksa in najmanjše v času mirovanja črevesa.

Po hranjenju se lahko poveča izločanje trebušne slinavke 5- do 20-krat. Tudi pri izločanju trebušne slinavke lahko opredelimo tri faze – cefalično, gastično in intestinalno. V cefalični fazi misel in pogled na hrano, okus in vonj hrane sprožijo izločanje encimov ( $\approx 25\%$  maksimalnega izločanja, ki jo sproži hranjenje), izločanje tekočin in elektrolitov je majhna. Cefalična faza je kratkotrajna in hitro pojenja, ko ni več dražljaja. Vagalna stimulacija je glavni signal za izločanje encimov iz acinarnih celic v cefalični fazi.



Slika 8. Regulacija izločanja trebušne slinavke. Izločanje hormona sekretina iz celic S stene dvanajstnika sproži nizek pH v dvanajstniku. Sekretin vzpodbuja celice izvodila, da secernirajo  $\text{HCO}_3^-$  in tekočine. Oligopeptidi in maščobne kisline v dvanajstniku vzpodbujajo izločanje CCK iz celic I dvanajstnika. CCK najverjetneje parakrino sproži sproščanje acetilholina iz postganglijskih nevronov refleksnega vagovagalnega loka in izločanje prebavnih encimov iz acinarnih celic. ACh – acetilholin, CCK – holecistokinin, MK – maščobne kisline.

V gastrični fazi razteg stene želodca sproži vagovagalni gastropankreatični refleks, ki sproži sproščanje encimov iz acinarnih celic (stimulacija celic izvodil je majhna). Vloga gastrične faze pri sproščanju je majhna ( $\approx 10\text{--}20\%$  maksimalnega izločanja, ki ga sproži hranjenje).

V intestinalni fazi se izloča večina prebavnega soka trebušne slinavke, signal za izločanje je vsebina dvanajstnika (pH in razgradni produkti prebave). Nizek pH v dvanajstniku ( $<4,5$ ), posledica prehoda želodčne kisline v dvanajstnik, v manjši meri tudi žolčne kisline in lipidi, sprožijo izločanje hormona sekretina iz celic S stene dvanajstnika. Sekretin vzpodbuja celice izvodila, da izločajo  $\text{HCO}_3^-$  in tekočine (slika 8). Lipidi (v manjši meri tudi

razgradni produkti proteinov) v dvanajstniku vzpodbujajo izločanje CCK iz celic I dvanajstnika. Novejše raziskave kažejo, da CCK najverjetneje parakrino aktivira vagovagalni enteropankreatični refleks, ki ima pomembno vlogo pri uravnavanju izločanja acinarnih celic. Aktivacija refleksa sproži sproščanje acetilholina iz postganglijskih nevronov refleksnega loka in izločanje prebavnih encimov iz acinarnih celic. Izločanje CCK regulirajo dejavniki, ki sproščajo CCK (angl. *CCK releasing factors*). Te peptide sproščajo celice v steni dvanajstnika. V interdigestivnem obdobju jih razgradijo prebavni encimi, sproščeni v sklopu bazalnega izločanja. Po obroku za vezavna mesta na proteazah z njimi tekmujejo s hrano zaužite beljakovine, tako posta-

ne delež nerazgrajenih dejavnikov večji. Povišana luminalna koncentracija dejavnikov, ki sproščajo CCK, spodbuja izločanje CCK.

Sestava hrane določa izločanje trebušne slinavke. Ogljikovi hidrati v dvanajstniku ga

skoraj ne aktivirajo, medtem ko so najmočnejši sekretagogi lipidi. Proteinski intermedijati razgradnje imajo vmesno učinkovitost.

## LITERATURA

1. Lee JC, Thunberg L, Berezin I, et al. Generation of slow waves in membrane potential is an intrinsic property of interstitial cells of Cajal. *Am J Physiol.* 1999; 277: 409–23.
2. Kito Y, Fukuta H, Suzuki H. Components of pacemaker potentials recorded from the guinea pig stomach antrum. *Pflugers Arch.* 2002; 445 (2): 202–17.
3. Thompson DG, Malagelada JR. Guts and their motions (gastrointestinal motility in health and disease). *J Clin Gastroenterol.* 1981; 3 Suppl 1: 81–7.
4. Rana SV, Bhardwaj SB. Small intestinal bacterial overgrowth. *Scand J Gastroenterol.* 2008; 43 (9): 1030–7.
5. Hersey SJ, Sachs G. Gastric acid secretion. *Physiol Rev.* 1995; 75 (1): 155–89.
6. Shin JM, Munson K, Vagin O, et al. The gastric HK-ATPase: structure, function, and inhibition. *Pflugers Arch.* 2009; 457 (3): 609–22.
7. Helander HF, Keeling DJ. Cell biology of gastric acid secretion. *Baillieres Clin Gastroenterol.* 1993; 7 (1): 1–21.
8. Nakamoto T, Srivastava A, Romanenko VG, et al. Functional and molecular characterization of the fluid secretion mechanism in human parotid acinar cells. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2007; 292 (6): 2380–90.
9. Proctor GB, Carpenter GH. Regulation of salivary gland function by autonomic nerves. *Auton Neurosci.* 2007; 133 (1): 3–18.
10. Singer MV, Niebergall - Roth E. Secretion from acinar cells of the exocrine pancreas: role of enteropancreatic reflexes and cholecystokinin. *Cell Biol Int.* 2009; 33 (1): 1–9.
11. Steward MC, Ishiguro H, Case RM. Mechanisms of bicarbonate secretion in the pancreatic duct. *Annu Rev Physiol.* 2005; 67: 377–409.

Prispelo 24. 5. 2010



Andraž Stožer<sup>1</sup>, Jurij Dolensšek<sup>2</sup>, Marjan Rupnik<sup>3</sup>

## Fiziologija prebavne cevi, 2. del

*Gastrointestinal Physiology, Part 2*

---

### IZVLEČEK

---

**KLJUČNE BESEDE:** fiziologija prebavne cevi, prebava, absorpcija, sekrecija, hranila, elektroliti, vitamini, minerali, voda

Asimilacija hranil, vitaminov in mineralov ter absorpcija vode in elektrolitov igrata pomembno vlogo pri ohranjanju življenja. Pomembnosti omenjenih nalog prebavne cevi pa se tako bolnik kot tudi zdravnik žal pogosto zavesta šele ob bolezni. Mehanska in encimska razgradnja hrane do njenih osnovnih gradnikov (prebava) se začne v ustni votlini in nadaljuje vzdolž prebavne cevi do tankega črevesa. Nasprotno se absorpcija razgrajenih hranil v znatni meri prične šele kasneje vzdolž prebavne cevi, v tankem črevesu. Tam se asimilacija hranil v največji meri tudi dokonča. V debelem črevesu, v katerega se zliva vsebina iz tankega črevesa, se privzame preostanek potrebne vode in elektrolitov. Omenjena razgradnja do osnovnih gradnikov je skupna vsem hranilom in je nujna za zagotovitev topnosti nekaterih gradnikov v vodnem okolju svetline prebavil, znotrajceličnega prostora in plazme, predvsem pa za transport vseh gradnikov preko epitelija prebavne cevi. Mehanizmi razgradnje in transepiteljskega transporta se zaradi velikih razlik v kemijski strukturi posameznih hranil med seboj razlikujejo.

---

### ABSTRACT

---

**KEY WORDS:** Gastrointestinal physiology, digestion, absorption, secretion, nutrients, electrolytes, vitamins, minerals, water

Nutrient, vitamin and mineral assimilation, along with water and electrolyte absorption, plays an important role in sustaining life. Unfortunately, all too often, a disease points out the importance of these processes to the patient and his doctor. Mechanical and enzymatic degradation of food to its basic constituents (digestion) begins in the oral cavity and is continued along the gastrointestinal tract, all the way down to the small intestine and within it. Here, the majority of nutrients, electrolytes, minerals, vitamins, and water are absorbed. Colon then typically fine-tunes the amount of water and electrolytes to be absorbed/excreted. The abovementioned digestive degradation to smaller molecular particles is common to all major nutrients and necessary to ensure their solubility in the watery milieu of lumen, intracellular space and plasma and, most importantly, to make them cross the intestinal epithelial barrier. Due to differences in chemical composition across different groups of nutrients, the mechanisms of their intraluminal breakdown and transepithelial transport differ.

---

<sup>1</sup> Asist. Andraž Stožer, dr. med., Inštitut za fiziologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru, Slomškov trg 15, 2000 Maribor; stozera@gmail.com

<sup>2</sup> Asist. dr. Jurij Dolensšek, univ. dipl. biol., Inštitut za fiziologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru, Slomškov trg 15, 2000 Maribor

<sup>3</sup> Red. prof. dr. Marjan Rupnik, univ. dipl. biol., Inštitut za fiziologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru, Slomškov trg 15, 2000 Maribor



## UVOD

Pričujoče besedilo je drugi del pregleda fiziologije prebave in nadaljuje poslanstvo, zapisano v prvem delu.

V tem delu se podrobno ukvarjamo z asimilacijo posameznih skupin hranil, z absorpcijo vode, vitaminov, mineralov in elektrolitov in s sekrezijsko funkcijo črevesa.

## PREBAVA IN ABSORPCIJA OGLJIKOVIH HIDRATOV

Ogljikovi hidrati v hrani so monosaharidi (monomeri), oligosaharidi (kratki polimeri iz 2 do 9 monosaharidov) in polisaharidi (dolgi polimeri iz 10 ali več monosaharidov<sup>1</sup>). Človek v zahodnem svetu zaužije dnevno povprečno 300–400 g ogljikovih hidratov, ki v metabolizmu navržejo 5170–6890 kJ (1230–1640 kcal) energije in s tem pokrijejo dobro polovico energijskih potreb. 60 %<sup>2</sup> prispeva rastlinski skladiščni polisaharid škrob, ki je kombinacija amiloze in amilopektina. Živalskega skladiščnega polisaharida glikogena je v hrani v primerjavi z ostalimi ogljikovimi hidrati zelo malo (< 1 %). 30 % ogljikovih hidratov v hrani predstavlja disaharid saharoza, 10 % disaharid laktoza. Nekaj prispevata tudi monosaharida fruktoza in glukoza. S hrano, predvsem sadjem, zelenjavo in žitaricami, zaužijemo veliko neprebavljivih ogljikovih hidratov, predvsem celuloze in pektinov. Prištevamo jih med vlaknine oziroma balastne snovi, ki zaradi večje polnitve želodca prej privedejo do občutka sitosti, v tankem črevesu upočasnjujejo absorpcijo glukoze in holesterola, v debelem črevesu pa povečujejo volumen blata in raztegnitev stene debelega črevesa, kar pospeši peristaltiko le-tega in skrajša čas prehoda in kontaktni čas blata (in v njem prisotnih toksinov in kancerogenov) z epitelijem.

*Zmanjšan vnos vlaknin je povezan z zaprtjem, divertikulozo in karcinomom debelega črevesa.*

Med vlakninami najdemo tudi molekule, ki niso ogljikovi hidrati, predvsem aromatske polimere lignine. Pektine v veliki meri razgradijo encimi intestinalne flore, v manjši meri

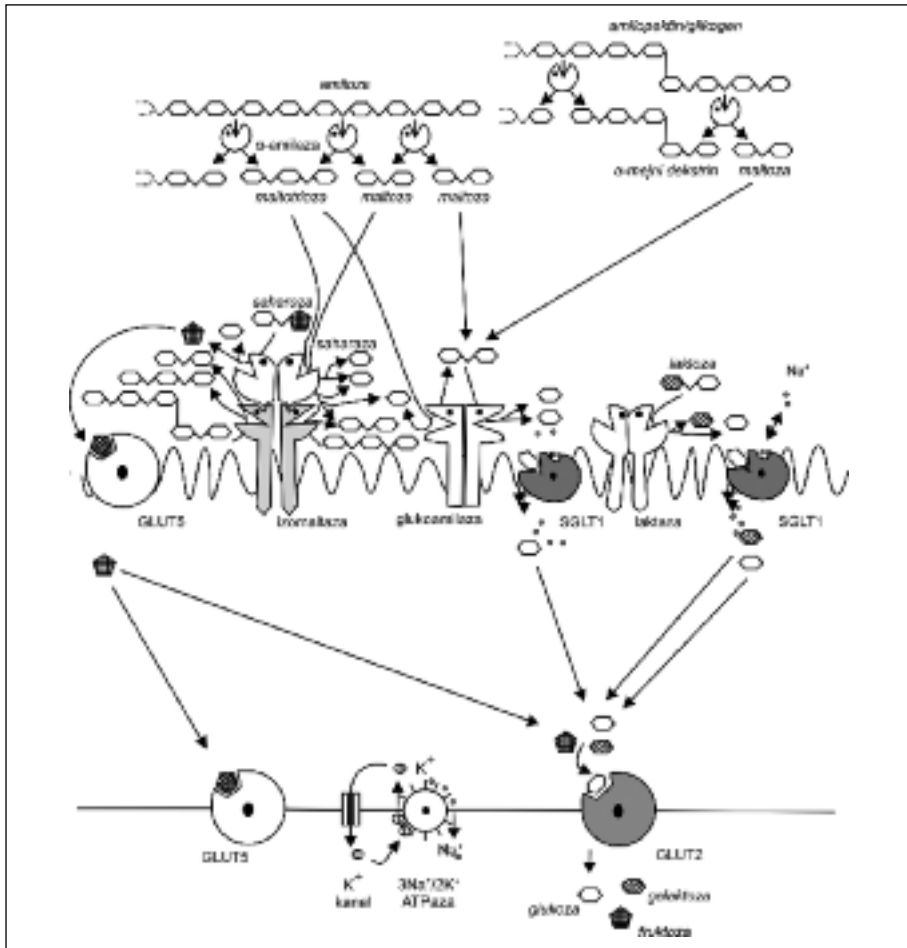
tudi celulozo, ligninov pa ne. V tankem črevesu se absorbirajo monosaharidi, zaenkrat ni dokazov, da bi se lahko kjerkoli vzdolž prebavnega trakta absorbirali di- ali polisaharidi, prav tako ne poteka absorbcija monosaharidov v kolonu. Prebava ogljikovih hidratov poteka v dveh korakih. Prvi je intraluminalna hidroliza polisaharidov z encimi iz slin in soka trebušne slinavke do oligosaharidov, drugi pa t. i. membranska prebava le-teh do monosaharidov z oligosaharidazami ščetkastega obrobka vilusnih enterocitov. Zaradi stalnega luščenja celic prebavnega epitelija je nekaj oligosaharidazne aktivnosti prisotne tudi v svetlini.

Acinarne celice ustnih žlez slinavk in eksokrinega dela trebušne slinavke tvorijo in izločajo  $\alpha$ -amilaze v aktivni obliki z največjo aktivnostjo v območju pH med 6,7 in 6,9.  $\alpha$ -amilaze so endoenzimi, ki hidrolitično cepijo notranje glikozidne vezi  $\alpha$ -1,4, ne pa  $\alpha$ -1,6, končnih  $\alpha$ -1,4 in tistih vezi  $\alpha$ -1,4, ki so ob razvejitvah polisaharidne molekule. Tako sta produkta hidrolize amiloze maltoza in maltotrioza, produkta hidrolize amilopektina pa maltotrioza in  $\alpha$ -mejni dekstrini (slika 1). Ti se ne morejo absorbirati. Ker  $\alpha$ -amilaza ne cepi končnih glikozidnih vezi  $\alpha$ -1,4, glukoza ni produkt intraluminalne prebave škroba. Pri zdravih odraslih začetna prebava škroba v ustih največkrat nima fiziološko pomembne vloge,  $\alpha$ -amilazo iz slin inaktivira nizek pH v želodcu, pred to inaktivacijo pa jo delno ščiti tvorba kompleksov z oligosaharidi. Ob dolgotrajnem žvečenju hrane v ustih, in če je himus voluminozen in se nalaga v fundusu želodca (kar v veliki meri prepreči njeno inaktivacijo), pa lahko amilaza iz slin razgradi tudi do polovico zaužitega škroba. Amilaza trebušne slinavke dokonča prebavo škroba v svetlini tankega črevesa.

V plazmalemi ščetkastega obrobka človeških vilusnih enterocitov se nahajajo štiri vrste membranskih oligosaharidaz, katerih katalitične domene so obrnjene proti svetlini črevesa: laktaza, glukoamilaza (maltaza) in saharaza-izomaltaza, slednji dve nastopata v molekularno povezani obliki. Laktaza cepi

<sup>1</sup> Različni viri različno postavljajo mejo med oligo- in polisaharidi (10, 20, 200).

<sup>2</sup> Masni in energijski delež sta praktično enaka.



Slika 1. Prebava in absorpcija ogljikovih hidratov.  $\alpha$ -amilaze hidrolitično cepijo notranje  $\alpha$ -1,4-glikozidne vezi. Produkta hidrolize amilopektina pa maltotriosa in  $\alpha$ -mejnih dekstrini. V plazmalemih enterocitov so laktaza, glucoamilaza (maltaza) in saharaza-izomaltaza, slednji dve v molekularno povezani obliki. Laktaza cepi laktozo do glukoze in galaktoze. Preostali trije encimi hidrolizirajo končne  $\alpha$ -1,4-glikozidne vezi v maltozi, maltotriozii in  $\alpha$ -mejnih dekstrinih. Poleg tega maltaza cepi tudi  $\alpha$ -1,4-glikozidne vezi v nerazvejanih oligosaharidih iz največ 9 monomerov, saharaza razgradi saharozo na glukozo in fruktozo, izomaltazna podenota kompleksa saharaza-izomaltaza pa edina cepi  $\alpha$ -1,6-vezi  $\alpha$ -mejnih dekstrinov. Glukoza in galaktoza se preneseta preko apikalne plazmalemne sekundarno aktivno preko SGLT1, fruktoza pa preide apikalno plazmalemno s pospešeno difuzijo skozi GLUT5. Preko bazolateralne membrane se prenašajo vsi trije monomeri s pospešeno difuzijo preko GLUT2, fruktoza tudi preko GLUT5. Nizko koncentracijo  $\text{Na}^+$  znotrajcelično zagotavlja bazolateralna  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPaza. ATPaza – adenzin trifosfataza, GLUT2 – glukozni prenašalec tipa 2, GLUT5 – glukozni prenašalec tipa 5, SGLT1 –  $\text{Na}^+$ /glukozni prenašalec tipa 1.

laktozo do glukoze in galaktoze. Preostali trije encimi cepijo širši spekter substratov. Vsi hidrolizirajo končne  $\alpha$ -1,4-glikozidne vezi v maltozi, maltotriozii in  $\alpha$ -mejnih dekstrinih. Poleg tega ima vsak od njih vsaj še eno dodatno aktivnost. Maltaza cepi tudi  $\alpha$ -1,4-glikozidne vezi v nerazvejanih oligosaharidih iz

največ 9 monomerov, ne more pa cepiti saharoze in laktoze. Saharaza razgradi saharozo na glukozo in fruktozo, izomaltazna podenota kompleksa saharaza-izomaltaza pa edina cepi  $\alpha$ -1,6-vezi  $\alpha$ -mejnih dekstrinov (slika 1). Hitrost cepitve maltaze in saharaze-izomaltaze je veliko večja kot je največja hitrost priv-

zema nastalih produktov, tako da je privzem monomerov hitrost omejujoč korak. Aktivnost laktaze je v primerjavi z ostalimi oligosaharidazami veliko manjša in hitrost omejujoč korak pri prebavi in absorpciji laktoze je njena hidrolitična razgradnja. Aktivnost oligosaharidaz je največja v proksimalnem jejunumu (predel okrog Treitzovega ligamenta), tu je največja tudi stopnja aktivnega transporta glukoze.

Na aktivnost oligosaharidaz vplivajo prehranski in razvojni dejavniki. Pri številnih nebeljskih etničnih skupinah in pri večini živalskih vrst aktivnost laktaze po prenehanju dojenja močno upade. Aktivnost ostalih oligosaharidaz se po koncu dojenja ne zmanjša. Dolgotrajno povečan vnos saharoze vpliva na povečanje aktivnosti saharaze in stradanje močno zmanjša aktivnost saharaze, veliko bolj kot aktivnost laktaze. Aktivnost laktaze je zelo občutljiva na delovanje dejavnikov, ki poškodujejo sluznico (npr. virusni enteritis) in si opomore počasneje od aktivnosti ostalih oligosaharidaz.

*Pri ljudeh z zmanjšano aktivnostjo laktaze se po zaužitju virov laktoze (npr. mleka) lahko pojavijo driska, krči, flatulenca. Pojavnost naštetih simptomov je poleg stopnje aktivnosti laktaze odvisna tudi od hitrosti praznjenja želodca, časa prehoda skozi tanko črevo in predvsem od sposobnosti flore za presnovo laktoze do kratkoverižnih maščobnih kislin, CO<sub>2</sub> in H<sub>2</sub>. Zmanjšanje količine mleka in mlečnih izdelkov v prehrani ali uživanje izdelkov, predhodno tretiranih s komercialnimi pripravki laktaze, sta uspešna preventivna pristopa.*

Trije monosaharidni produkti intralumenalne in membranske prebave ogljikovih hidratov, glukoza, fruktoza in galaktoza, se absorbirajo preko vilusnih enterocitov v dveh korakih. V prvem preidejo apikalno, v drugem bazolateralno plazmalemo enterocita. Glukoza in galaktoza se preneseta preko apikalne plazmaleme sekundarno aktivno z elektroge-nim Na<sup>+</sup>/glukoznim prenašalcem tipa 1 (angl. sodium glucose transporter type 1, SGLT1), ki hkrati prenese v celico eno molekulo monosaharida in dva kationa Na<sup>+</sup> (slika 1).

*Mutacije, ki imajo za posledico spremembo aminokisljin v SGLT1 in s tem zmanjšano sposobnost transporta, vodijo v klinično sliko malabsorpcije glukoze in galaktoze (zadnja se*

*veže na SGLT1 skoraj enako dobro kot glukoza) (1–3). Bolniki po zaužitju ogljikovih hidratov, ki so vir glukoze ali galaktoze, razvijejo drisko. Driska je posledica neuspešne absorpcije natrija in vode, ki je delno vezana na absorpcijo obeh monosaharidov, prav tako pa osmotskega učinka neabsorbiranih monosaharidov. Pri teh bolnikih običajno ni prisotna glukozurija, saj reabsorpcija glukoze v proksimalnih tubulih poteka s SGLT1 in tudi s SGLT2, zadnji reši funkcijo reabsorpcije filtrirane glukoze in galaktoze v ledvicah.*

Za vsak ion Na<sup>+</sup> obstaja preko apikalne plazmaleme razlika v električnem potencialu približno 40 mV in razlika v kemičnem potencialu približno 60 mV. Prenašalec SGLT1 tako lahko prenaša glukozo proti približno dvatisočkratnemu koncentracijskemu gradientu.<sup>3</sup> Njegova hitrost prenašanja je pri 37 °C okrog 1000 molekul glukoze ali galaktoze na sekundo na prenašalec! Energijo za ta transport posredno zagotavlja bazolateralna Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPaza. Po tej poti se z vsakim molom glukoze (180 g) absorbirata 2 mola Na<sup>+</sup>, absorpcija slednjih ustvarja lumensko negativen transepitelijski potencial, ki ključno prispeva k temu, da se hkrati absorbirata tudi 2 mola Cl<sup>-</sup>, po ob- in skozicelični poti. Z glukozo sklopljena absorpcija Na<sup>+</sup> pa povzroča absorpcijo znatnih količin vode. Del vode se absorbira ob-, del skozicelično. Pri slednji morda sodeluje tudi sam SGLT1, ki lahko deluje kot kanal za vodo in kot kotransporter za vodo, Na<sup>+</sup> in glukozo, v stehiometrijskem razmerju 264 : 2 : 1. Samo s kotransportom bi se tako lahko z vsakim molom absorbirane glukoze absorbiralo nekaj manj kot 5 l vode<sup>4</sup> (4).

*Oralna rehidracijska raztopina (npr. 75 mM glukoza, 75 mM NaCl, kalijev citrat do skupne osmolarnosti 245 mOsm) omogoča uspešno rehidracijo bolnikov s sekrecijsko drisko, povzročeno z bakterijskimi eksotoksini ali nefiziološkim izločanjem nekaterih hormonov, ki uravnavajo transepitelijski transport elektrolitov in vode, saj pri teh stanjih z nutrienti sklopljen transport NaCl in vode ni prizadet (5).*

Fruktoza preide apikalno plazmalemo s pospešeno difuzijo skozi glukozni prenašalec tipa 5, (angl. glucose transporter type 5, GLUT5), kljub temu je absorpcija fruktoze zelo učinkovita zaradi svoje zelo nizke koncentracije v plazmi (okrog 0,3 mM) (slika 1).

Preko bazolateralne membrane se prenašajo vsi trije monomeri s pospešeno difuzijo preko glukoznega prenašalca tipa 2 (angl. *glucose transporter type 2*, GLUT2), fruktoza tudi preko GLUT5 (slika 1). Del v enterocit privzete glukoze se lahko po fosforilaciji do glukoza-6-fosfata prenese z glukoza-6-fosfat translokazo v endoplazmatski retikulum (ER), kjer se defosforilira z glukoza-6-fosfatazo (zadnji encim glukoneogeneze, potreben za sprostitve proste glukoze, prisoten v ER celic jeter, ledvic in črevesa). Znotraj veziklov, ki se odcepljajo od ER, se prenese do bazolateralne plazmaleme in z eksocitozo sprosti v zunajceličnico. Povišana koncentracija glukoze v citosolu enterocita po obroku inhibira glikogen fosforilazo in povišana koncentracija glukoza-6-fosfata stimulira glikogen sintazo. To vodi v neto povečanje zaloga glikogena enterocita in zmanjšanje oddajanja privzete glukoze v portalni obtok. Kompartimentalizacija dela v enterocit privzete glukoze znotraj ER znižuje učinkovito koncentracijo glukoze in glukoza-6-fosfata v citosolu in tako morda predstavlja učinkovit mehanizem za uravnavo povečanja deleža v portalni obtok oddane glukoze.

Ogljikove hidrate, ki uidejo prebavi in absorpciji v tankem črevesu, in deloma vlaknine lahko flora debelega črevesa presnovi do kratkoverižnih maščobnih kislin (ocetna, propionska, maslena). Te omogočajo izkoristek dodatnega dela metabolne energije v hrani (srednja kalorična vrednost balastnih snovi je 2 kcal oz. 8,4 kJ/g), so glavni vir energije za delovanje celic epitelija debelega črevesa in z zniževanjem pH ugodno vplivajo na sestavo njegove flore.

*K driski po uživanju antibiotikov ključno prispeva kalorična deprivacija epitelijnih celic debelega črevesa zaradi z antibiotiki povzročene zmanjšane aktivnosti flore in tako zmanjšane tvorbe kratkoverižnih maščobnih kislin v svetlini.*

## PREBAVA IN ABSORPCIJA BELJAKOVIN

Absorpcija in prebava beljakovin potekata po štirih glavnih poteh. Tri od njih omogočajo absorpcijo prostih aminokislin (AK), zadnja pa privzem di-, tri- in tetrapeptidov (slika 2):

1. Intraluminalno lahko proteaze iz želodca in trebušne slinavke cepijo beljakovine do oligopeptidov in dokončno do posameznih prostih AK, ki se nato privzamejo v enterocit.
2. Oligopeptide razgradijo do prostih AK tudi membransko vezane peptidaze.
3. Z intraluminalno in membransko vezano prebavo nastali tetra-, tri- in dipeptidi se lahko privzamejo v enterocit in s citosolnimi peptidazami razgradijo do AK, te pa prečkajo bazolateralno plazmalemo.
4. Zadnja možna pot je podobna prejšnji, le da bazolateralno membrano prečkajo oligopeptidi.

Novorojenci in dojenčki do starosti približno 6 mesecev lahko absorbirajo velik del zaužitih beljakovin nerazgrajenih s transcitozo preko epitelijskih celic, kar omogoča pasivno imunizacijo po privzemu imunoglobulina v materinem kolostrumu in mleku. Pri odraslih se beljakovine absorbirajo največ kot proste AK, manj v obliki di-, tri- in tetrapeptidov, najmanj v intaktni obliki.

$$^3 \Delta\mu_{Na^+} = \Delta\mu_{glc}$$

$$2 \cdot \left[ R \cdot T \cdot \ln \frac{[Na^+]_{EC}}{[Na^+]_{IC}} + z \cdot F \cdot (\varphi_{EC} - \varphi_{IC}) \right] = R \cdot T \cdot \ln \frac{[glc]_{IC}}{[glc]_{EC}}$$

$$2 \cdot \left[ 1,67 \cdot R \cdot T \cdot \ln \frac{[Na^+]_{EC}}{[Na^+]_{IC}} \right] = R \cdot T \cdot \ln \frac{[glc]_{IC}}{[glc]_{EC}} \Rightarrow$$

$$\frac{[glc]_{IC}}{[glc]_{EC}} = \left[ \frac{[Na^+]_{EC}}{[Na^+]_{IC}} \right]^{1,67 \cdot 2} \approx 2000$$

$$^4 \frac{264 \text{ mol}}{55,58 \text{ mol/L}} \approx 4,75 \text{ l}$$

Povprečna obligatna dnevna izguba beljakovin zdravega odraslega človeka z maso 70 kg je približno 24 g (0,34 g/kg). Upošteva se različne potrebe posameznikov in različno biološko razpoložljivost beljakovin v hrani se zdravemu odraslemu z maso 70 kg priporoča dnevni vnos 40–50 g beljakovin. Človek v razvitem svetu na dan s hrano vnese v povprečju 70–100 g beljakovin, kar predstavlja 10–15 % vnesenih kalorij (300–400 kcal/1260–1680 kJ). Encimi, imunoglobulini in hormoni, izločeni v svetlino prebavil s slino, žolčem, želodčnim sokom in sokom trebušne slinavke, beljakovine v odluščenih epitelnih celicah in plazemske beljakovine, ki prečkajo steno črevesa, prispevajo nadaljnjih 50 g na dan. Reciklaža slednjih je pomembna komponenta vzdrževanja ničelne bilance dušika. Absorpcija beljakovin je učinkovita in normalno se z blatom izloči le okrog 10 g beljakovin na dan.

Proteaze želodca in trebušne slinavke se za razliko od encimov za hidrolizo lipidov in ogljikovih hidratov izločijo kot proencimi. Pepsinogene celice želodčne sluznice tvorijo in izločajo proencim pepsinogen, ta se pri  $\text{pH} < 5$  spontano pretvori v pepsin z odcepitevijo N-terminalnega fragmenta, imenovanega aktivacijski peptid. Med  $\text{pH} 5$  in 3 poteka avtoaktivacija počasi, pri  $\text{pH} < 3$  pa zelo hitro. Prav tako pri  $\text{pH} < 3$  nastali pepsin avtokatalizira pretvorbo molekul pepsinogena do pepsina. Nad  $\text{pH} 3,5$  poteče reverzibilna in nad 7,2 ireverzibilna inaktivacija pepsina. Območje največje aktivnosti pepsina se nahaja pri  $\text{pH} 1,8\text{--}3,5$ . Pepsin, ki je endopeptidaza in cepi notranje peptidne vezi, z največjo afiniteto tiste, ki jih tvorijo aromatske in velike nevtralne aminokisliline, delno razgradi 10–15 % zaužitih beljakovin. Pri tem nastanejo majhni peptidi in AK (peptoni), ki vzpodbujajo izločanje gastrina iz celic G želodčnega antruma in CCK iz duodenalnih celic I (glej tudi sliko 3 v članku Fiziologija prebavne cevi, 1. del).

Ta začetna prebava s pepsinom pa ni nujen pogoj za normalno absorpcijo beljakovin, ki je ohranjena po totalni gastrektomiji in pri atrofiji želodčne sluznice pri bolnikih s perniciozno anemijo ( $\text{pH}$  v svetlini želodca  $> 7$ ). Acinarne celice trebušne slinavke sintetizirajo in izločajo 5 različnih proteaz

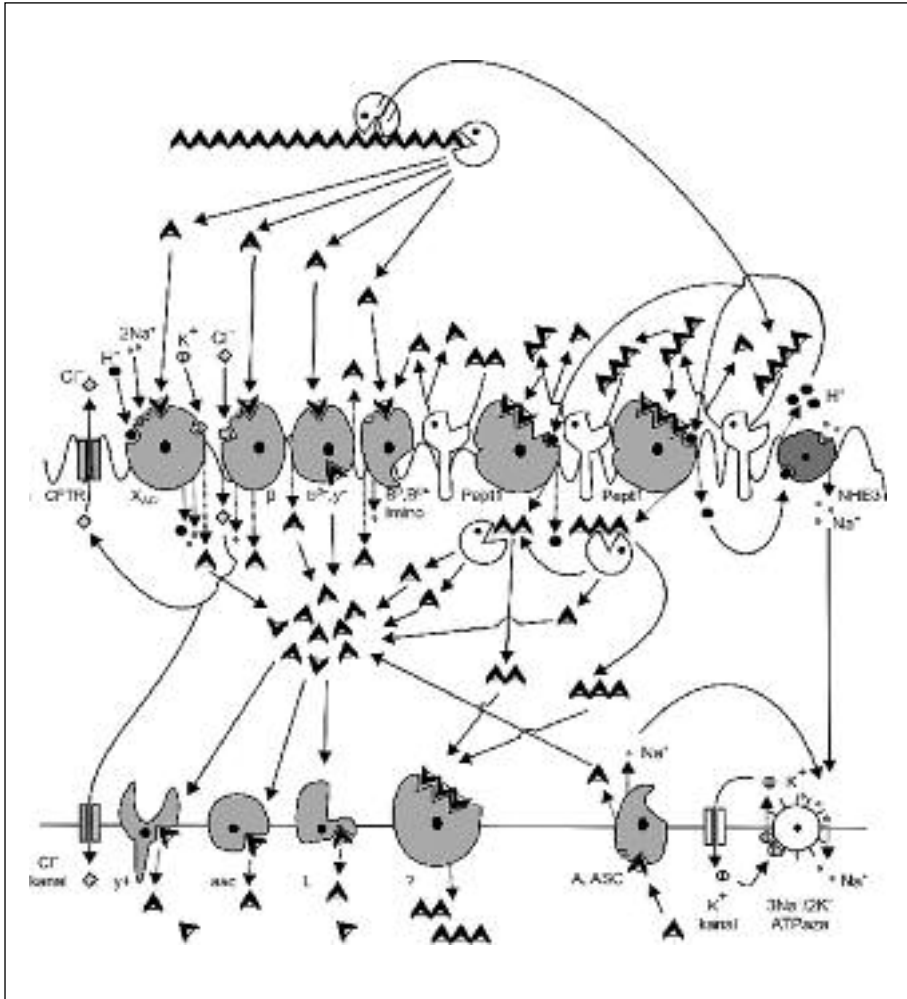
v proencimski obliki. Proencim tripsinogen aktivira na ščetkastem obročku jejunuma membranska enterokinaza (enteropeptidaza) z odcepitevijo heksapeptida do tripsina. Nastali tripsin avtoaktivira tripsinogen, prav tako pa pretvori kimotripsinogen, proelastazo, prokarboksipeptidazo A in B do njihovih aktivnih oblik kimotripsina, elastaze, karboksipeptidaze A in B. Zadnji dve sta eksopeptidazi in odcepljata posamezne AK, začeni na karboksilnem koncu; prvi dve in tripsin so endopeptidaze, ki cepijo peptidne vezi med določenimi AK in dajo oligopeptide z dvema do šestimi AK. Delovanje vseh petih encimov pretvori 70 % v svetlino tankega črevesa dostavljenih proteinov do oligopeptidov in 30 % do prostih AK (slika 2). Izločanje v proencimski obliki preprečuje avtodigestijo tkiva trebušne slinavke.

*Določanje aktivnosti kimotripsina v blatu se uporablja za oceno funkcije eksokrinega dela trebušne slinavke.*

Oligopeptide, nastale po cepitvi v svetlini, nadalje cepijo številne membransko vezane peptidaze in peptidaze v citosolu enterocitov. Vsaka peptidaza namreč prepozna omejeno število substratov, peptidi v hrani pa vsebujejo vsaj 24 različnih AK (poleg standardnih 20 še v procesu posttranslacijske modifikacije nastale  $\gamma$ -karboksilglutaminsko kislino, hidroksilizin, 4-hidroksiprolin in 3-hidroksiprolin). Obstaja zelo veliko število različnih membranskih in citosolnih peptidaz. Peptidaze ščetkastega obročka so po funkciji ekso-, endo- in dipeptidaze, imajo veliko afiniteto do peptidov dolžine 3–8 AK in produkti njihove cepitve so tetra-, tri-, dipeptidi in proste AK (slika 2). Citosolne peptidaze imajo afiniteto predvsem do tetra-, tri- in dipeptidov.

Transportna sistema za privzem AK in oligopeptidov preko apikalne plazmaleme se razlikujeta. Privzem oligopeptidov je aktiven proces, ki ga ne poganja gradient  $\text{Na}^+$ , ampak  $\text{H}^+$ . Poteka s  $\text{H}^+$ /oligopeptidnim kotransporterjem PepT1 (SLC15A1), ki ga najdemo tudi v proksimalnem tubulu ledvic, kjer je udeležen v reabsorpcijo filtriranih oligopeptidov.

*Preko  $\text{H}^+$ /oligopeptidnega kotransporterja PepT1 se najverjetneje privzemajo tudi nekateri oligopeptidom po strukturi podobni antibiotiki (npr. cefalosporini) (6, 7).*



Slika 2. Prebava peptidov in absorpcija peptidov in aminokislin. Tripsin, kimotripsin, elastaza, karboksipeptidaza A in B pretvorijo proteine do oligopeptidov in do prostih AK. Oligopeptide, nastale po cepitvi v svetlini, nadalje cepijo številne membransko vezane peptidaze in peptidaze v citosolu enterocitov. Od produktov cepitve peptidaz ščetkastega obročka so prikazani tri-, dipeptidi in proste AK. Transportna sistema za privzem AK in oligopeptidov preko apikalne plazmaleme se razlikujeta. Privzem oligopeptidov je aktiven proces, ki ga poganja gradient za H<sup>+</sup> in poteka s pomočjo PepT1. V citoplazmo prispeli oligopeptidi se razgradijo do prostih AK in v tej obliki prečkajo bazolateralno plazmalemo. Glavni apikalni prenašalni sistem nevtralnih AK, sistem B<sup>0</sup> elektrogenerno sekundarno aktivno prenaša AK v kotransportu z Na<sup>+</sup>; sistem B<sup>0+</sup> deluje tako kot sistem B<sup>0</sup>, ima pa širšo substratno specifičnost. Sistem B<sup>0+</sup> se od prejšnjih dveh razlikuje po tem, da ni odvisen od Na<sup>+</sup>, ampak je izmenjevalec z znotrajceličnimi nevtralnimi AK. Prikazani so tudi s prenašalci posredovani transportni sistemi za prenos anionskih oz. kislih AK (sistem X<sub>AG</sub><sup>-</sup>, transport AK v citosol z dvema Na<sup>+</sup>, enim H<sup>+</sup> in hkrati izvrženje enega K<sup>+</sup> v svetlino), kationskih oz. bazičnih AK (sistem y<sup>+</sup>, izmenjava arginina, lizina, ornitina ali cistina za nevtralno AK, alanin ali glutamin), AK z aminoskupino v β-položaju (betain, taurin, GABA; sistem beta, kotransport z Na<sup>+</sup> in Cl<sup>-</sup>) in iminokislilin (prolin, hidroksiprolin, kotransport z Na<sup>+</sup>; sistem imino). Prikazanih je vseh 5 različnih prenašalnih sistemov za AK v bazolateralni plazmalemi. Preko treh od njih (sistema y<sup>+</sup> za bazične AK, sistema asc za nevtralne AK in sistema L za nevtralne, hidrofobne in velike AK) iz svetline privzete AK zapustijo enterocit. Preostala dva od Na<sup>+</sup> odvisna sekundarno aktivna prenašalna sistema na bazolateralni plazmalemi (sistema A in ASC) skrbita za privzem AK iz krvi v enterocit. Natančna pot prestopanja oligopeptidov preko bazolateralne plazmaleme še ni znana. AK – aminokislina, ATPaza – adenozin trifosfataza, CFTR – cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, GABA – gama-aminomaslena kislina, NHE3 – Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> izmenjevalec tipa 3, PepT1 – peptidni transporter tipa 1.

Ta transportni sistem je primer terciarno aktivnega transporta, saj je odvisen od gradienta za  $H^+$ , ki ga vzpostavlja sekundarni aktivni transport – izmenjevalec  $Na^+/H^+$ , ki ob prehodu  $Na^+$  vzdolž elektrokemičnega gradienta v citosol izvrše en  $H^+$  v svetlino (slika 2). Izmenjevalec izkorišča gradient za  $Na^+$ , ki ga vzdržuje  $Na^+/K^+$  ATPaza. Večina v citoplazmo prispelih oligopeptidov se razgradi do prostih AK in v tej obliki prečkajo bazolateralno plazmalemo. To pomeni, da se praktično vsi proteini v končni fazi absorbirajo v obliki prostih AK. Prolin vsebujoči dipeptidi, ki so razmeroma odporni na hidrolitično cepitev, so glavna oblika peptidov, ki dosežejo plazmo v nerazgrajeni obliki.

*Zaužitje določene AK v oligopeptidni obliki (npr. glicilglicin) vodi v višji porast plazemske koncentracije te AK kot zaužitje iste AK v prosti obliki v ekvimolarni količini. Ta pojav se imenuje »kinetična prednost« in vzbuja dvome o smiselnosti enteralne aplikacije prostih AK v kristalni obliki bolnikom z moteno funkcijo črevesa ali katabolnimi stanji.*

Prenos AK preko apikalne membrane vključuje vsaj 7 različnih sistemov za prenos prostih AK, večina teh je najverjetneje značilnih za epitelne celice (8, 9) (slika 2). Glavni apikalni prenašalni sistem nevtralnih AK predstavlja t. i. sistem  $B^0$  (SLC6A19), ki elektrogeno sekundarno aktivno prenaša AK z L-stereo konfiguracijo in aminoskupino v  $\alpha$ -položaju v kotransportu z  $Na^+$ . Energijo za proces posredno zagotavlja bazolateralna  $Na^+/K^+$  ATPaza. Sistem  $B^{0+}$  (SLC6A14) je podoben sistemu  $B^0$ , toda s širšo substratno specifičnostjo, sistem  $b^{0+}$  (dimer SLC7A9/SLC3A1) se od sistema  $B^{0+}$  razlikuje po tem, da ni odvisen od  $Na^+$ , ampak je izmenjevalec z znotrajceličnimi nevtralnimi AK. Obstajajo tudi s prenašalci posredovani transportni sistemi za prenos anionskih oz. kislih AK (sistem  $X_{AG}^-$ , transport AK v citosol z dvema  $Na^+$ , enim  $H^+$  in hkrati izvrženje enega  $K^+$  v svetlino), kationskih oz. bazičnih AK (sistem  $y^+$ , izmenjava arginina, lizina, ornitina ali cistina za nevtralno AK, alanin ali glutamin), AK z aminoskupino v  $\beta$ -položaju (betain, taurin, GABA; sistem beta, kotransport z  $Na^+$  in  $Cl^-$ ) in iminokislin (prolin, hidroksiprolin, kotransport z  $Na^+$ ; sistem imino).

V bazolateralni plazmalemi enterocita se nahaja vsaj 5 različnih prenašalnih sistemov za AK (slika 2). Iz svetline privzete AK zapustijo enterocit preko bazolateralne plazmaleme z olajšano difuzijo preko treh od njih (sistema  $y^+$  za bazične AK, sistema L za nevtralne, hidrofobne in velike AK in sistema asc za nevtralne AK). Dva od  $Na^+$  odvisna sekundarno aktivna prenašalna sistema na bazolateralni plazmalemi (sistema A in ASC) skrbita za privzem AK v enterocit iz krvi, torej v nasprotni od prej opisane smeri. Enterocit za sintezo lastnih beljakovin uporablja večinoma absorbirane AK ( $\approx 10\%$  absorbiranih AK zadrži za lasten metabolizem), manj pa jih privzame iz krvi. Enterociti v intestinalnih kriptah, ki ne sodelujejo v absorpciji, ne privzemajo AK preko apikalne plazmaleme in zanje je kri edini vir AK.

*Dve avtosomno recesivno dedni motnji, Hartnupova bolezen in cistinurija, sta posledici motenj v dveh apikalnih sistemih za privzem aminokislin (8, 9). Pri Hartnupovi bolezni je okvarjen sistem  $B^0$  za privzem nevtralnih AK, pri cistinuriji sistem  $b^{0+}$  za privzem kationskih oz. bazičnih AK. Pri nobeni od obeh bolezni težave niso posledica odsotnosti vnosa omenjenih AK, saj se le-te lahko nemoteno privzemajo kot del oligopeptidov, preko bazolateralne plazmaleme pa prenos ni okvarjen. Pri cistinuriji je glavna težava razvoj cistinskih kamnov v ledvicah zaradi nesposobnosti reabsorpcije cistina v ledvičnih tubulih, ki normalno poteka preko sistema  $b^{0+}$ . Pri Hartnupovi bolezni se razvije klinična slika, podobna pelagri (pomanjkanje vitamina  $B_3$ , niacina), zaradi povečanih izgub triptofana preko ledvic. Triptofan je izhodna molekula v endogeni sintezi niacina, ki pokrije del dnevnih potreb po tem vitaminu. Povečanje vnosa niacina s hrano je zato logičen terapevtski pristop.*

## **PREBAVA IN ABSORPCIJA LIPIDOV**

Zaradi hidrofobnosti lipidov sta njihova prebava in absorpcija bolj kompleksna in pogosteje okvarjena procesa kot v primeru ostalih hranil. Ključni koraki v asimilaciji lipidov so naslednji:

1. hidrolitična cepitev v vodnem okolju svetline prebavil z vodotopnimi lipazami, ki jih izločajo celice in žleze slinavke zgornjega dela prebavil,
2. difuzija produktov cepitve z mesta nastanka preko dobro premešanega dela luminalne vsebine,
3. difuzija preko sluzi,
4. difuzija preko nepremešanega vodnega sloja in nazadnje
5. difuzija preko apikalne membrane enterocitov v citoplazmo enterocitov.

V gladkem endoplazemskem retikulumu (ER) enterocitov se lipidi zaestrijo, zapakirajo v hilomikrone in z eksocitozo preko bazolateralne membrane izločijo v limfo. Poznavanje fiziologije asimilacije lipidov omogoča racionalno diagnostiko in zdravljenje motenj tega procesa kot tudi debelosti in njej pridruženih sistemskih bolezni, npr. ateroskleroze, hipertenzije, sladkorne bolezni tipa 2 in raka, povezanih z dislipidemijo, torej kvantitativno prevelikim in kvalitativno neustreznim vnosom (preveliko razmerje nasičene maščobne kisline (MK)/nenasičene MK, preveč holesterola, premalo  $\Omega$ -3 nenasičenih MK).

Človek v zahodnem svetu na dan zaužije okrog 100–150 g lipidov, ki dajo v presnovi 40–60 % s hrano vnese energije. Priporočen delež lipidov pri pokrivanju skupnih energijskih potreb je manj kot 30 %. 90–95 % k temu prispevajo triacilgliceroli (TAG) in okrog 5 % fosfolipidi (FL). Med prvimi je največ takih, v katerih je glicerol zaestren z dolgoverižnimi maščobnimi kislinami (MK), med slednjimi je največ glicerofosfolipidov, predvsem lecitina, manj pa sfingolipidov. Človek s hrano na dan vnese povprečno okrog 400 mg holesterola, od tega več kot 90 % prostega, preostanek v obliki estrov z dolgoverižnimi MK, ki jih najdemo le v hrani, pripravljeni iz jeter in krvi. Okrog 1000 mg holesterola na dan se v svetlino črevesa izloči z žolčem, okrog 300 mg na dan pa prispevajo odluščene epitelne celice. Približno 40–60 % holesterola iz naštetih virov se absorbira, tako da so izgube po teh dveh poteh 300–600 mg dnevno. V črevo se z žolčem dnevno izloči tudi 15–30 g žolčnih kislin (ŽK),<sup>5</sup> od katerih se sko-

raj vse absorbirajo, zgolj okrog 500 mg se jih izloči z blatom. ŽK se sintetizirajo iz holesterola, in to pomeni, da se ničelna bilanca holesterola vzdržuje ob neto dnevni *de novo* sintezi okrog 800–1100 mg holesterola. Med lipidi v hrani so tudi vitamini D, E, K in A in nekateri lipofilni toksini in kancerogeni (nitrozamini, aflatoksini, policiklični ogljikovodiki). Poleg holesterola in ŽK se na dan izloči v prebavno cev z žolčem 10–15 g FL, membranski lipidi odmrlih epitelnih celic prispevajo 2–6 g in lipidi bakterijskega porekla 10 g, slednji večinoma v kolonu.

Encimi, ki hidrolitično cepijo lipide, za svoje delovanje potrebujejo vodo in so po strukturi hidrofilni, zato delujejo na površini med vodnim okoljem in lipidi. Skupna aktivnost lipaz je poleg števila encimov in njihove specifične aktivnosti odvisna predvsem od razmerja med površino in maso oziroma volumnom vnesenih lipidov. To razmerje je večje, če je dana količina maščob razdeljena na več manjših delov. Razbitje maščob v hrani na manjše delčke in kapljice, imenovano emulgacija, se pogosto začne že med pripravo hrane, nadaljuje pa v ustih z žvečenjem ter v želodcu in črevesu s peristaltičnim gibanjem. FL, holesterol in MK, ki so vsi amfifilni, se razporedijo na površino z emulgacijo nastalih maščobnih kapljic (katerih jedro tvorijo TAG) tako, da so njihovi lipofilni deli v stiku s kapljico, hidrofilni pa gledajo proti vodnemu okolju (slika 5). Pri tem poleg naštetih amfifilnih lipidov sodelujejo tudi beljakovine in ogljikovi hidrati. Vse te molekule pripomorejo k emulgaciji in stabilizirajo emulzijske kapljice ter onemogočajo njihovo ponovno zlivanje, saj so hidrofilni ovoji posameznih emulzijskih kapljic tudi negativno nabiti in se med seboj odbijajo.

Hidroliza maščob se pri človeku začne v želodcu pod vplivom jezične (lingvalne) in želodčne lipaze (10–17). Prvo izločajo žleze slinavke okrog valatnih papil jezika, drugo pepsinogene celice želodčnih žlez. Pri nekaterih drugih živalskih vrstah je prisotna žrelna (faringealna) lipaza, skupno ime zanje je preduodenalne lipaze (18, 19). Optimalno območje delovanja teh lipaz je pri pH okrog 4, zaradi česar se imenujejo tudi kisle lipaze.

<sup>5</sup> Za konjugirane žolčne kisline se pogosto uporablja tudi ime žolčne soli ali soli žolčnih kislin.



Odporne so proti delovanju pepsina, ne pa proti proteazam trebušne slinavke, zato v normalnih razmerah delujejo, dokler so v želodcu in tu razcepijo do 30 % TAG. Dolgoveržne MK, ki se pri tem sprostijo, so zaradi nizkega pH večinoma protonirane, slabo topne in ostajajo v lipidnih kapljicah in se praktično ne absorbirajo. Kratko- in srednjeveržne MK, ki se sprostijo iz TAG, so tudi v protonirani obliki dovolj topne, da se jih večina absorbira že v želodcu.

*V normalnih razmerah tudi popolna odsotnost preduodenalnih lipaz ne vodi v malabsorpcijo lipidov zaradi velike funkcionalne rezerve lipaz trebušne slinavke. Po drugi strani pri pomanjkanju lipaz trebušne slinavke (insuficienca eksokrinega dela trebušne slinavke) ali pri njihovi neaktivnosti (npr. zaradi prenizkega pH pri Zollinger-Ellisonovem sindromu) so preduodenalne lipaze ključne za prebavo in absorpcijo triacilglicerolov in lahko močno omilijo malabsorpcijo lipidov pri teh stanjih (toliko bolj, ker se njihovo delovanje zaradi nizkega pH in odsotnosti inaktivirajočih peptidaz nadaljuje tudi v dvanajstniku).*

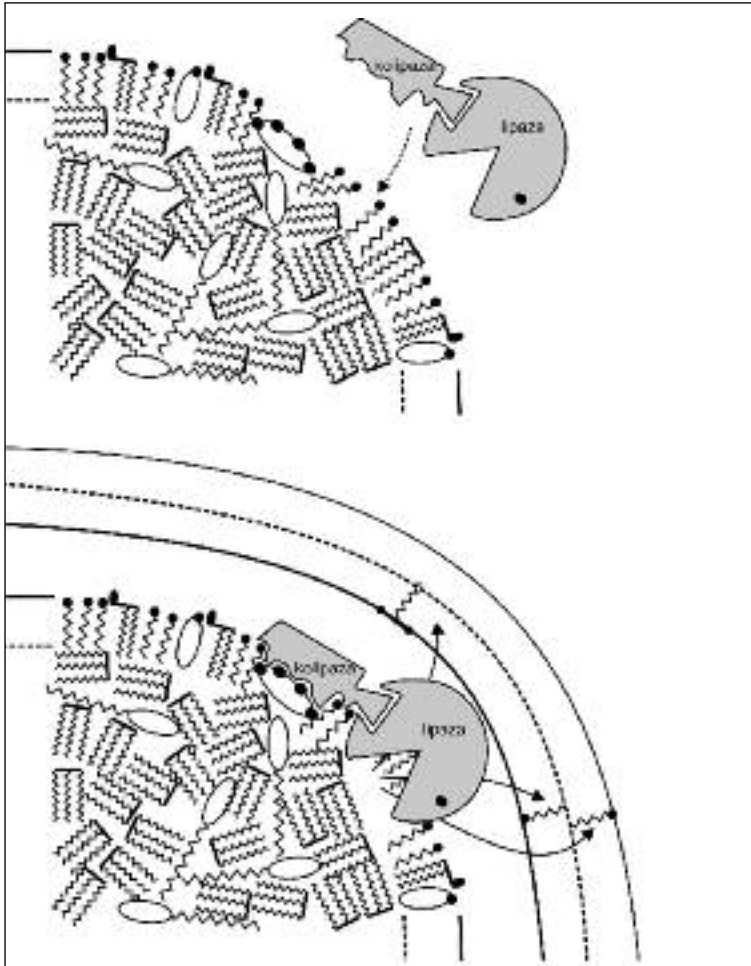
Vse lipaze, ki s sokom trebušne slinavke (TS) prispejo v dvanajstnik, tvorijo in izločajo acinarne celice TS. Glavni lipolitični encim soka TS je lipaza trebušne slinavke. Za njeno popolno aktivnost so potrebni kolipaza, alkalni pH,  $\text{Ca}^{2+}$ , žolčne soli in maščobne kisline. TS izloča kolipazo v obliki prokolipaze brez intrinzične aktivnosti. Tripsin razcepi prokolipazo v kolipazo in N-terminalni pentapeptid enterostatina (ki morda igra vlogo pri uravnavanju občutka sitosti). Lipaza TS, tako kot ostale lipaze, deluje na meji med oljno in vodno fazo na površini emulzijske kapljice (slika 3). Površinsko aktivne snovi, ki stabilizirajo emulzijsko kapljico, ovirajo njen dostop. Njeno delovanje zavirajo tudi micelij žolčnih soli, saj odstranjujejo lipazo s površine kapljic. Kolipaza omogoči pritrđitev lipaze na površino kapljice, tako da se prva pritrđi na površino in služi kot molekularno sidro za lipazo, morda pa se z lipazo najprej poveže in nato skupaj pritrđita na površino. Micelij žolčnih soli omogočajo kolipazi lažje približanje površini kapljice, hkrati sproti odstranjujejo produkte lipolize, ki jih sprosti lipaza, in tako onemogočajo produktno inhibicijo. Sproščene MK imajo namreč dvojen

učinek. Po eni strani olajšujejo emulgacijo in lipolizo (ojačujejo vezavo kompleksa lipaza-kolipaza na površino kapljice), po drugi strani njihovo kopičenje povzročajo produktno inhibicijo lipaze. Lipaza trebušne slinavke hidrolitično cepi predvsem prvo in tretjo estrsko vez molekule TAG, tako da iz nje nastanejo 2-monoacilglicerol (MAG) in dve prosti MK.

Trebušna slinavka izloča tudi hidrolazo karboksilnih estrov (imenovano tudi nespecifična lipaza). Nima izrazite substratne specifičnosti in hidrolitično cepi TAG, diacilglicerol (DAG), MAG, holesterolne estre, fosfolipide (FL), lizofosfolipide (LFL) in estre MK z vitamini. Aktivnost nespecifične lipaze je v primerjavi z lipazo trebušne slinavke majhna.

Prav tako acinarne celice trebušne slinavke tvorijo in izločajo fosfolipazo  $\text{A}_2$  ( $\text{FLA}_2$ ), ki se izloča v proencimski obliki, za delovanje potrebuje alkalen pH in žolčne soli.  $\text{FLA}_2$  hidrolizira drugo estrsko vez v glicerofosfolipidu (od tod njeno poimenovanje), pri čemer nastane prosta MK in LFL.  $\text{FLA}_2$  izločajo tudi Panethove celice tankega črevesa, v debelem črevesu pa je dodaten vir  $\text{FLA}_2$  anaerobna flora. Niti  $\text{FLA}_2$  niti lipaza trebušne slinavke ne cepita v značilni meri prve estrske vezi v fosfolipidih, aktivnost nespecifične lipaze, ki edina cepi prvo estrsko vez, pa je majhna; tako so glavna oblika, v kateri se absorbirajo FL, oblika LFL.

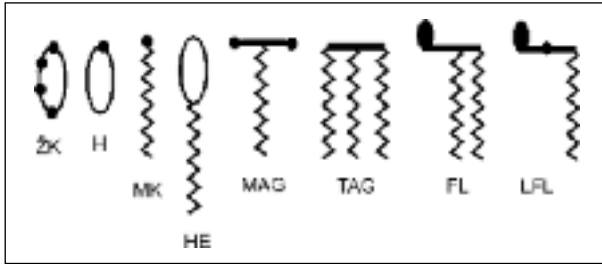
*Pri novorojencih je specifična poraba lipidov na kilogram telesne mase tri- do petkrat večja od porabe pri odraslem. Uspešnost asimilacije lipidov je odvisna od njihove razpoložljivosti v hrani in uspešnosti prebave in absorpcije. Materino mleko vsebuje okrog 4 % lipidov (40 g/l), izločalna funkcija eksokrine trebušne slinavke, najpomembnejšega organa v prebavi lipidov pri odraslem, pa ob rojstvu še ni došla razvita. K prebavi lipidov v materinem mleku ključno prispevajo preduodenalne lipaze in mlečna lipaza, ki jo tvorijo in izločajo acinarne celice mlečne žleze, ki je odporna na nizek pH v želodcu, aktivirajo jo soli žolčnih kislin v dvanajstniku, po strukturi pa je zelo podobna hidrolazi karboksilnih estrov. Cepi TAG, DAG, MAG, FL, LFL in estre holesterola ter vitaminov. Kljub temu je v blatu novorojenca do 25 % vnesenih lipidov (pri odraslem do 5 %) (20–24).*



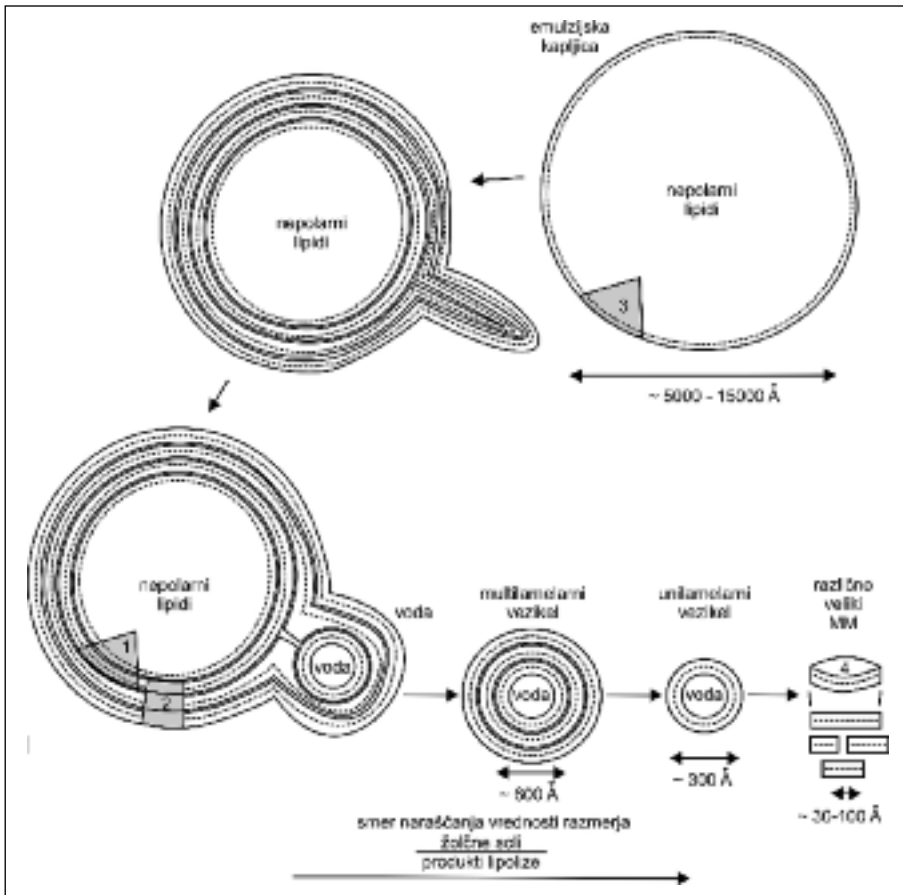
Slika 3. Shematski prikaz hidrolize sestavin emulzijske kapljice in nastanka ovoja okrog emulzijske kapljice. Glavni lipolitični encim je lipaza trebušne slinavke, ki se na površino emulzijske kapljice pritrdi s pomočjo kolipaze. Tako kot ostale lipaze deluje na meji med oljno in vodno fazo na površini emulzijske kapljice in hidrolitično cepi predvsem prvo in tretjo estrsko vez molekule TAG, tako da iz nje nastanejo 2-monoacilglicerol in dve prosti MK. Ti se vgradijo v ovoj, ki nastaja okrog emulzijske kapljice. MK – maščobna kislina, TAG – triacilglicerol.

Bakterijske lipaze niso substratno specifične, najbolje delujejo v nevtralnem ali rahlo kislem okolju, žolčne soli jih ne inhibirajo in za svoje delovanje ne potrebujejo kolipaz. V debelem črevesu bakterijske lipaze preostale TAG, FL in estre holesterola popolnoma hidrolitično razgradijo. Maščobe so zato v blatu prisotne kot mila maščobnih kislin in steroli; intaktnih acilglicerolov (TAG) in FL pa tudi pri hudi malabsorpciji tipično ne najdemo v blatu.

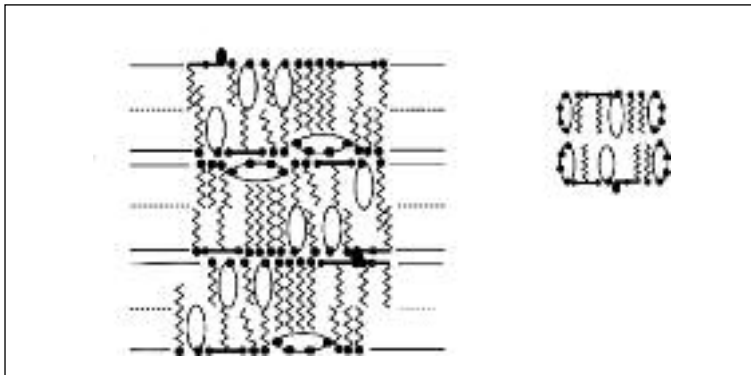
Aktivirane lipaze iz trebušne slinavke, ŽK, fosfatidilholin ter holesterol iz žolča se vežejo na površino emulzijskih kapljic, ki prispejo iz želodca (25–31). Produkti lipolize – MAG, lizolecitin, holesterol in MK – delujejo kot dodatni emulgatorji. Tiste molekule TAG, ki so bolj na površini kapljice in se zato hidrolizirajo kot prve, po hidrolizi zamenjajo molekule iz bolj središčnih delov, produkti razgradnje (MK) ostanejo na površini. Emulzijska kapljica se tako manjša in razmerje



Slika 4. Legenda za posamezne lipide uporabljenih simbolov. FL – fosfolipid, H – holesterol, HE – holesterolni ester, LFL – lizofosfolipid, MAG – monoacilglicerol, MK – maščobna kislina, TAG – triacilglicerol, ŽK – žolčna kislina.



Slika 5. Spreminjanje emulzijske kapljice in nastanek veziklov in MM ter približna primerjava njihovih velikosti (glej tudi slike 6, 6 in 7). Pri hidrolizi nastali MK, MAG, lizolecitin in drugi LFL in holesterol ter holesterol in ŽK iz žolja okrog kapljice oblikujejo multilamelarni ovoj. Ta brsti s kapljice in se z nje odcepi kot multilamelarni vezikel. Miceliji ŽK iz njih sprejemajo sestavne dele in jih na ta način spremenijo najprej v unilamelarne vezikle in končno v mešane micelije (MM). Na mešanici različnih agregatov se hidroliza ves čas nadaljuje. Zgradba površine emulzijske kapljice (odsek 3) in emulzijske kapljice z nastajajočim lamelarnim ovojem (odsek 1) sta natančneje prikazani na sliki 3 zgoraj oziroma spodaj. Zgradba multilamelarnega ovoja okrog emulzijske kapljice (odsek 2) in zgradba MM (odsek 4) pa sta natančneje prikazani na sliki 6 levo oziroma desno. LFL – lizofosfolipid, MM – mešan micelij, MAG – monoacilglicerol, MK – maščobna kislina, ŽK – žolčna kislina.



Slika 6. Natančnejši prikaz zgradbe multilamelarnega ovoja okrog emulzijske kapljice in zgradbe MM. MM – mešan micelij.

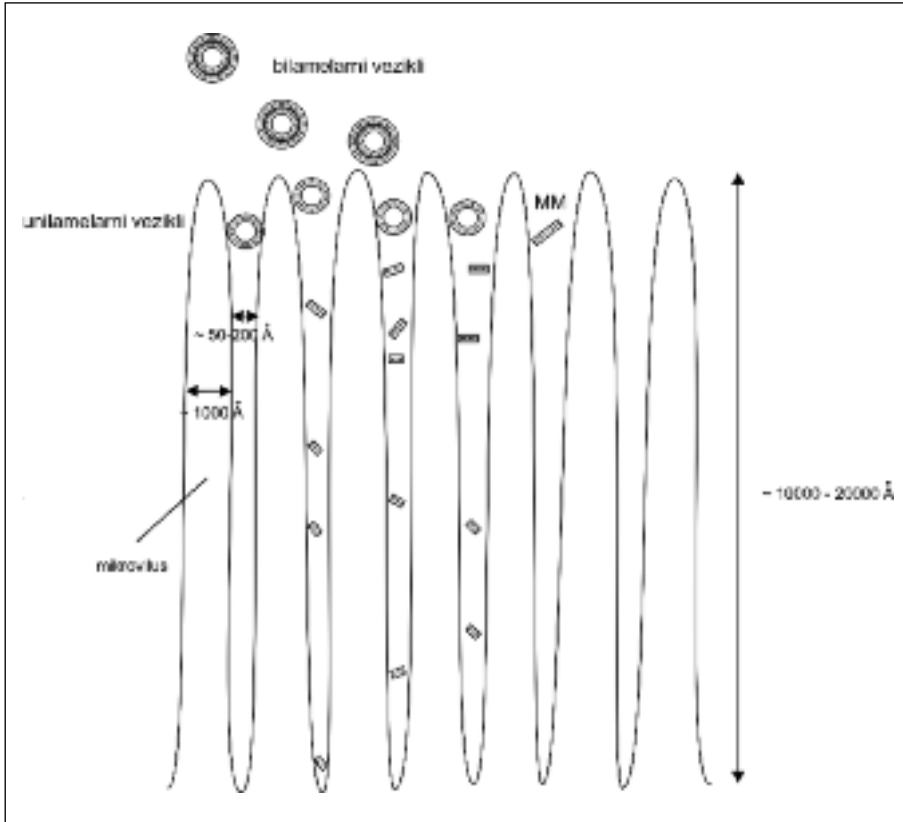
njene površine proti volumnu se večja, hitrost hidrolize pa narašča.

Po hidrolitični sprostitvi prvih prostih MK le-te večjejo kalcijeve ione iz vsebine svetline in blizu površine kapljice se oblikuje faza kalcijevih mil MK, tako dolgo, dokler se na ta način ne pufra večina prostih kalcijevih kationov. Hkrati s tem procesom okrog kapljice raste multilamelarni ovoj iz MAG, lizolecitina in drugih LFL, holesterola, MK in ŽK (slika 5). Ta ovoj brsti s kapljice in se z nje odcepi kot multilamelarni tekočekristalni vezikel. Micelij ŽK iz njih sprejemajo sestavne dele in jih na ta način spremenijo najprej v unilamelarne vezikle in končno v mešane micelije (MM). Na mešanici različnih agregatov ves čas poteka hidroliza. Pri zdravem človeku se večina lipidov absorbira iz faze MM, v bolezenskih razmerah, ki jih spremlja nizka koncentracija ŽK v svetlini (novorojenci, obstruktivna zlatenica), se lipidi lahko absorbirajo neposredno iz multi- in unilamelarnih veziklov, a zaradi njihove večje velikosti v primerjavi z MM manj uspešno (glej nadaljevanje).

V vodnem okolju svetline črevesa se nahajajo emulzijske kapljice, posamezne oblike veziklov, MM in prosti produkti hidrolize v dinamičnem kemičnem ravnovesju, določenem s temperaturo, pH-vrednostjo, hidrofilitnostjo molekul, razmerjem med lipidi v hrani in žolču, z aktivnostjo encimov itd. Vsaka od komponent tega ravnovesnega sistema se pomika s peristaltiko vzdolž črevesa, hkrati difundira v smeri nižje koncentracije. Večina vsebine svetline je dobro premešana in znotraj njega praktično ne obstajajo koncentra-

cijski gradienti. Ti pa se vzpostavijo preko tanke plasti ob epiteliju, sestavljene v smeri od svetline proti epiteliju iz sloja sluzi in iz slabo premešanega vodnega sloja pod njim. Najnižja koncentracija produktov hidrolize v svetlini je tik ob površini enterocitov, saj se tam le-ti ves čas privzemajo v notranjost enterocita in odstranjujejo iz ravnovesja. Plast sluzi zaradi mrežaste mucinske strukture ustvarja gradient glede na velikost delcev, slabo premešan vodni sloj pa je ovira za hidrofobne molekule. Preko plasti sluzi bolje difundirajo majhne molekule, preko slabo premešanega vodnega sloja pa hidrofilne. Kratko- in srednjeveržne MK so dovolj majhne in hidrofilne, da kot proste dobro prehajajo obe difuzijski prepreki. Dolgoveržne MK in ostali produkti hidrolize, MAG, LFL, holesterol, so sicer dovolj majhni, da dobro prehajajo plast sluzi, toda preveč hidrofobni, da bi učinkovito prehajali slabo premešan sloj vode ob apikalni plazmalemi enterocitov. Vgraditev v MM ohrani dovolj majhno velikost agregata, da ta še učinkovito prehaja plast sluzi, hkrati pa je dovolj hidrofilen, da dobro prehaja nepremešano plast vode. Vgraditev v MM efektivno koncentracijo dolgoveržnih MK ob apikalni plazmalemi enterocita, pomembno za njihovo absorpcijo, zviša okrog milijonkrat (slika 7).

Ko se mešani micelij z difundijo približuje apikalni površini enterocita, se zaradi padanja pH okolice (zaradi aktivnosti NHE3, glej poglavje privzem elektrolitov) povečuje stopnja protonacije MK in s tem njihova lipofilnost, to pa olajša pasiven prehod preko



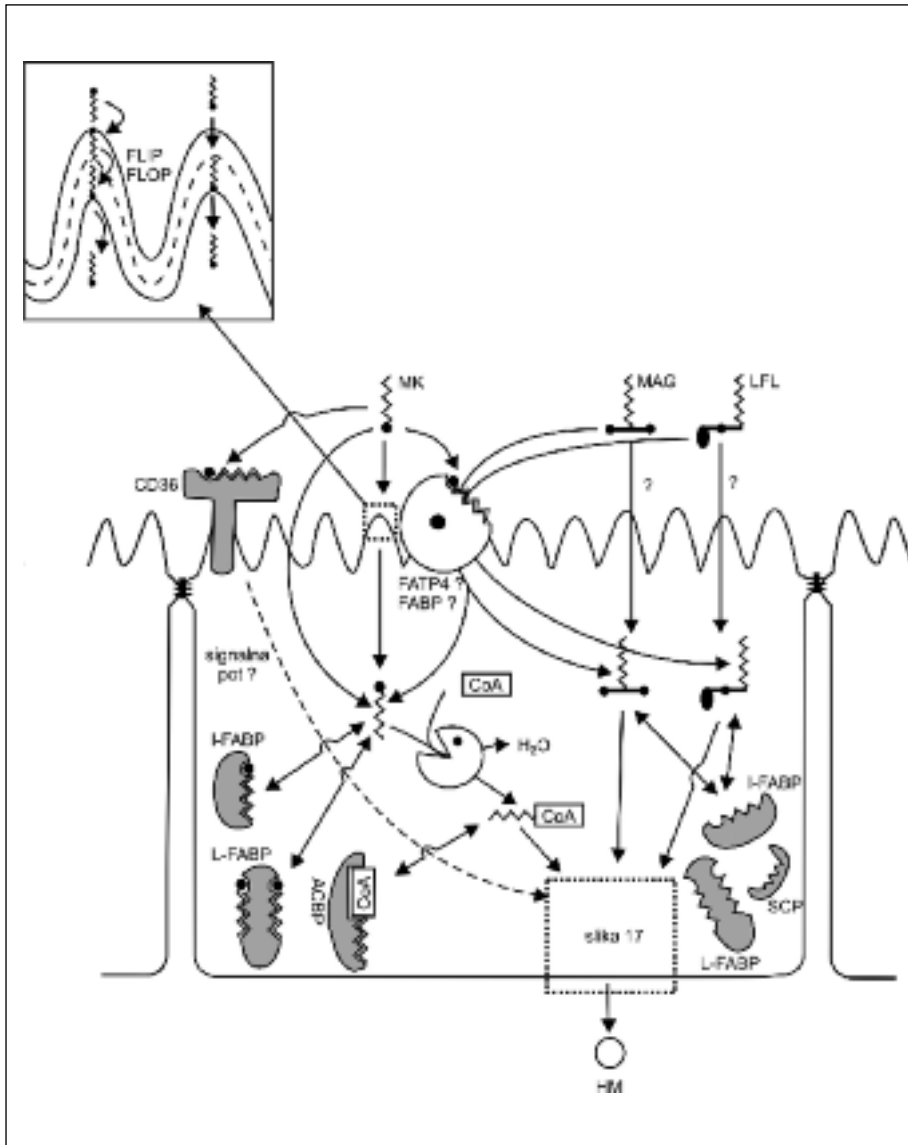
Slika 7. Približna primerjava velikosti bilamelarnih veziklov, unilamelarnih veziklov, MM, dolžine in širine mikrovilusov in razdalij med sosednjimi mikrovilusi. Å – merska enota, MM – mešan micelij.

plazmaleme. Vstopanje v enterocit poteka (slika 8):

1. s trkom s plazmalemo in vgraditvijo v sled-njo ali
2. z neionsko difuzijo nenabite MK ali
3. s transportom, posredovanim z beljakovi-nami.

Pot preko vgraditve v plazmalemo poteče v treh korakih: najprej se MK adsorbira na zunanjo polovico dvosloja, sledita flip-flop preskok na notranjo polovico in desorpcija z notranje polovice v citosol. Za zasuk za  $180^\circ$ , ki se zgodi, mora biti dovolj prostora med molekulami plazmaleme in MK se mora zgubati. To se lažje doseže pri večji stopnji ukrivljenosti površine plazmaleme (na vrhu mikrovilusov) in v primeru nenasičenih MK. Kislo mikrookolje, velika absorptivna površina in velika stopnja ukrivljenosti prispevajo k učin-

kovitosti vstopanja z difuzijo. Pri transportu MK preko apikalne plazmaleme enterocita najverjetneje sodelujejo tudi beljakovina, ki veže maščobne kisline (angl. *fatty acid binding protein*, FABP), prenašalna beljakovina za maščobne kisline tipa 4 (angl. *fatty acid transport protein 4*, FATP 4) in CD36 (32). Njihov *modus operandi* zaenkrat ni znan. Za CD36 se zdi, da bi lahko deloval kot intestinalni receptor za lipide na enterocitu in uravnaval procese, udeležene pri znotrajceličnem procesiranju absorbiranih MK in sintezi hilomikronov. Po vstopu v enterocit se dolgoverižne MK vežejo na citosolni FABP, katerega koncentracija je najvišja v citosolu enterocitnih vilusov v proksimalnem jejunumu, tistem delu tankega črevesa, kjer se absorbira največ MK. FABP odstranjuje proste MK iz raztopine, s tem skrbi, da njihova koncentracija ostaja



Slika 8. Absorpcija MK, MAG in LFL. Vstopanje MK v enterocit poteka preko flip-flop mehanizma, z neionsko difuzijo nenabite MK (kvadrat levo zgoraj) ali s transportom, posredovanim z beljakovinami. Pri transportu MK preko apikalne plazmaleme enterocita najverjetneje sodelujeta FABP in FATP4. CD36 morda deluje kot intestinalni receptor za lipide na enterocitu in uravnava procese, udeležene pri znotrajceličnem procesiranju absorbiranih MK in pri sintezi hilomikronov. Po vstopu v enterocit se dolgoverižne MK vežejo na citosolni FABP. I-FABP veže 1 molekulo MK in L-FABP veže 2 molekuli MK. O vstopanju MAG in LFL preko apikalne plazmaleme in o njuni citosolni usodi je zaenkrat znanega malo. V citosolu se morda vežeta na I-FABP, L-FABP in tudi SCP. Acil-koencim A sintetaza aktivira MK do acil-koencima A, ta oblika se lahko veže na ACRP. Bela škatla označuje procese, pomembne za oblikovanje in izločanje hilomikronov (glej besedilo). ACRP – beljakovina, ki veže acil-koencim A, CD36 – beljakovina, ki sodeluje pri prenosu maščobnih kislin prek apikalne plazmaleme enterocita, FABP – beljakovina, ki veže maščobne kisline, FATP4 – prenašalna beljakovina za maščobne kisline št. 4, I-FABP – izooblika citosolnega FABP, ki veže eno molekulo maščobnih kislin, L-FABP – izooblika citosolnega FABP, ki veže 2 molekuli maščobnih kislin, LFL – lizofosfolipid, MAG – monoacil glicerol, MK – maščobna kislina, SCP – prenašalna beljakovina za sterole.

nizka in tako omogoča učinkovito difuzijo v celico, prav tako pa zmanjša nevarnost toksičnosti prostih MK za celico in skrbi za transport MK do gladkega ER, na katerega membrani se ponovno zaestrijo z glicerolom. Obstajata dve izoobliki citosolnega FABP, I-FABP (veže 1 molekulo MK) in L-FABP (veže 2 molekuli MK). Prva je bila najprej odkrita v enterocitih in kaže največjo afiniteto za vezavo dolgoverižnih MK, druga v jetrih in ima širšo specifičnost ter veže holesterol, MAG, LFL in MK.

Holesterol, MAG in LFL zapustijo mešani micelij in vstopijo v enterocit kot monomeri s preprosto difuzijo ali s pomočjo še nedoločenih prenašalnih beljakovin. O natančnem mehanizmu privzema LFL in MAG ne vemo veliko, morda tudi pri njihovem prehodu sodeluje FABP.

Holesterol se večinoma absorbira v prosti obliki z olajšano difuzijo s pomočjo apikalnega prenašalca z imenom NPC1L1 (angl. *Niemann-Pick C1L1*) (slika 9) (33–37). Natančen mehanizem delovanja NPC1L1 ni poznan, morda se holesterol veže nanj, nato pa se skupaj privzameta z endocitozo.

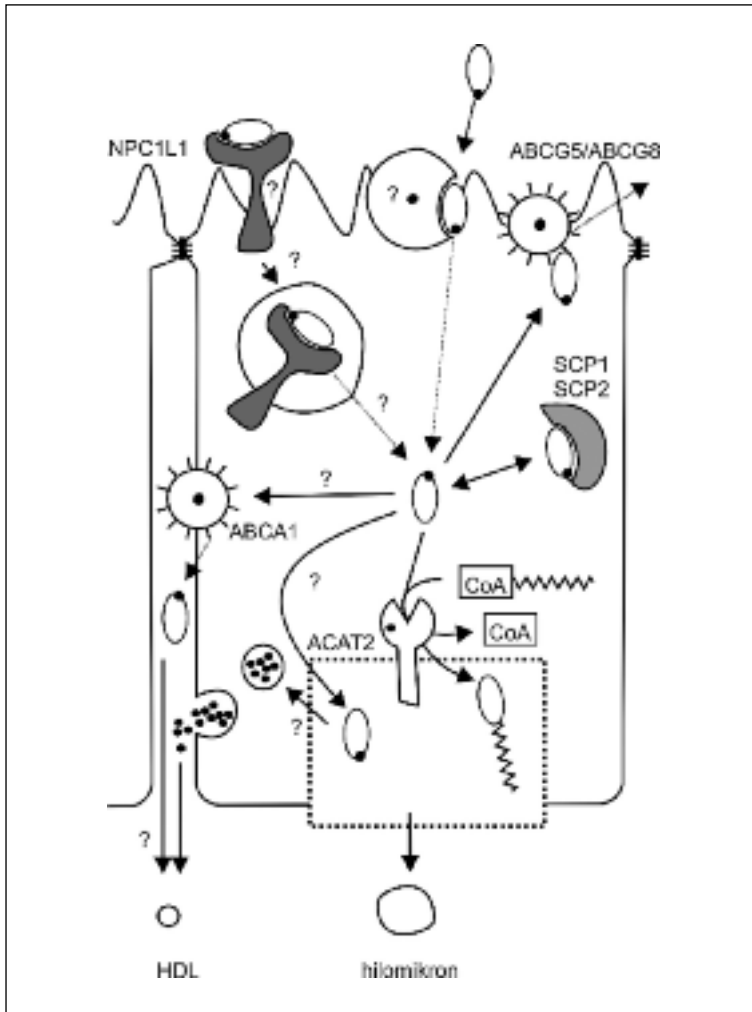
*Ezetimib je specifičen inhibitor privzema holesterola preko NPC1L1. Znano je vezavno mesto za ezetimib na zunajceličnem delu beljakovine NPC1L1, kako ta vezava ovira privzem holesterola, ostaja uganka. Polimorfizmi v NPC1L1 so povezani z razlikami v privzemu holesterola in v plazemski koncentraciji skupnega in LDL-holesterola med zdravimi posamezniki. Prav tako so polimorfizmi NPC1L1 povezani z različnim odzivom na zdravljenje z ezetimibom pri bolnikih s povišanimi koncentracijami holesterola. Ezetimib deluje iz svetline prebavil v obliki, v kakršni se zaužije, hkrati se privzema v portalni obtok, v jetrih glukuronidira in z žolčem vrača v prebavno cev in nato ponovno privzema in izloča z žolčem. V glukuronidirani obliki še uspešneje kot v nativni inhibira privzem holesterola; zaradi enterohaptičnega kroženja ima ezetimib dolg razpolovni čas v plazmi (22 h) in vsaka molekula glukuronidiranega ezetimiba lahko večkrat inhibira delovanje NPC1L1 (38–40).*

Holesterol se po privzemu v enterocit veže na prenašalno beljakovino za sterole (angl. *sterol carrier protein*, SCP), in sicer na dva tipa teh beljakovin, SCP1 in SCP2. Da se

absorbira le okrog 50 % dnevno zaužitega holesterola, je posledica aktivnega črpanja holesterola iz enterocita nazaj v svetlino z od ATP odvisnima transportnima proteinoma (angl. *ATP-binding cassette proteins*, *ABC proteins*). Gre za črpalki ABCG5 in ABCG8. Ta sistem še bolj omejuje absorbcijo rastlinskih sterolov, ki se jih neto absorbira le okrog 2 % (41, 42).

Po privzemu v enterocit se odvrtijo procesi, v mnogih pogledih obratni tistim med prebavo: dolgoverižne MK, MAG, LFL in holesterol se ponovno zaestrijo in skupaj z apolipoproteini sestavijo v hidrofilne hilomikrone.

Postprandialno poteka reesterifikacija absorbiranih MK z absorbiranim MAG na membrani gladkega ER. Končen korak tega procesa katalizira encim acil-koencim A-diacilglicerol aciltransferaza (DGAT) na membrani gladkega ER. Obstajata dve izoobliki tega encima. DGAT1 se nahaja na luminalni strani membrane ER in skrbi za reesterifikacijo TAG, ki se vgradijo v prehilomikrone, DGAT2 na citosolni strani ER sintetizira TAG, ki ostajajo kot citosolni bazen TAG v enterocitu. MK prenese do DGAT1 transportni sistem, najverjetneje podoben tistemu za prenos MK skozi mitohondrije (karnitin acil transferaza), citosolne TAG v cisterne ER prenaša mikrosomalni triacilglicerolni prenašalni protein (angl. *microsomal triacylglycerol transfer protein*, MTP) (43–45). Slednji tudi posreduje začetno lipidacijo apolipoproteina Apo B48. To predstavlja prvi korak v sintezi prehilomikronov v zrnatem ER, ko po združitvi ene molekule ApoB48, nekaj molekul fosfolipidov in nekaj molekul TAG nastane t. i. primordialni lipoproteinski partikel (46, 47). Ta potuje v gladki ER, kjer se združi z lipidno kapljico, nastalo pri reesterifikaciji MK z MAG in holesterolom. Vgraditev apolipoproteina ApoAIV v gladkem ER stabilizira nastajajoči hilomikron, imenovan tudi prehilomikron. Ta zapusti gladki ER znotraj vezikla, imenovanega prenašalni vezikel za prehilomikrone (angl. *prechylomicron transfer vesicle*, PCTV) in potuje do cis cistern Golgijevega aparata. Pri njegovem brstenju z gladkega ER sodelujeta L-FABP in z vezikli povezan membranski protein tipa 7 (angl. *vesicle associated membrane protein 7*, VAMP 7), pri priditvi na cis Golgijev aparat je pomemben



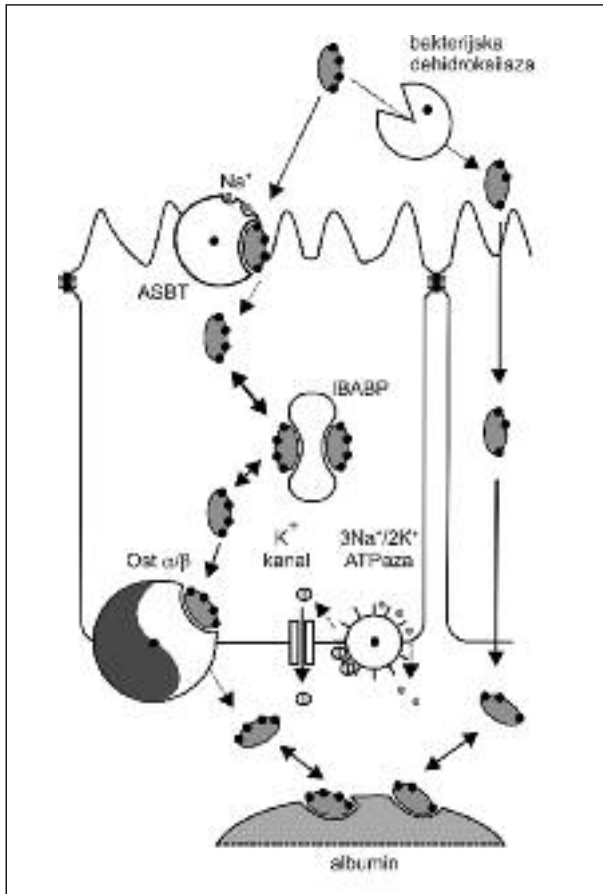
Slika 9. Absorpcija holesterola. Holesterol se absorbira s pomočjo apikalnega prenašalca NPC1L1. Natančen mehanizem delovanja NPC1L1 ni poznan, morda se holesterol veže nanj, nato pa se skupaj privzameta z endocitozo. Po privzemu v enterocit se veže na prenašalni beljakovini za sterole SCP1 in SCP2. S črpalkama ABCG5 in ABCG8 se aktivno črpa iz enterocita nazaj v svetlino. Holesterol se znotrajcelično zaestri na membrani ER s pomočjo encima ACAT2. Del holesterola vstopi v ER v prosti obliki. Zaestren in prost holesterol se vgradi v hilomikrone. Bela škatla označuje procese, pomembne za oblikovanje in izločanje hilomikronov (glej besedilo). Del holesterola se iz enterocita morda transportira s pomočjo ABCA1 ali z eksocitozo in vgradi v HDL. ABCG5 – od ATP odvisni transportni protein tipa 5, ABCG8 – od ATP odvisni transportni protein tipa 8, HDL – lipoproteini visoke gostote, NPC1L1 – Niemann-Pick C1L1, SCP1 – prenašalna beljakovina za sterole tipa 1, SCP2 – prenašalna beljakovina za sterole tipa 2.

protein Sar1b; tu poteče glikozilacija apolipoproteinov in vanje se dodajo manjši apolipoproteini Apo A1, Apo CII in Apo CIII. Hilomikroni tako dozoriijo in potujejo do trans Golgijevega aparata, od tu v veziklih do bazolateralne plazmaleme in z eksocitozo v zunajcelično tekočino. Zaradi svoje velikosti ne

morejo skozi fenestre krvnih kapilar, vstopajo pa skozi večje interendotelne kanale limfnih kapilar, po torakalnem duktusu dosežejo sistemski venski obtok.

V enterocitu poteče tudi ponovno zaestrenje holesterola in LFL (48–55). V nasprotju z reesterifikacijo do TAG in FL, ki je praktično





Slika 10. Absorpcija žolčnih kislin. Bolj hidrofobne dehidroksilirane (in dekonjugirane – ni prikazano na sliki) žolčne kisline, ki nastanejo po bakterijski dehidroksilaciji (in dekonjugaciji – ni prikazano na sliki) v svetlini črevesa, se lahko absorbirajo pasivno (desno). Konjugirane ŽK, ki so bolj hidrofilne, se absorbirajo aktivno. Preko apikalne plazmaleme enterocita se prenesejo sekundarno aktivno v kotransportu z 2 Na<sup>+</sup> s pomočjo ASBT. V citosolu se po dve molekuli ŽK vežeta na vezavno beljakovino IBABP, bazolateralno plazmalemo ŽK prečkajo z olajšano difuzijo preko heterodimerne beljakovine Ost α/β in se nato večinoma vežejo na albumine. ATPaza – adenozin trifosfataza, ASBT – od natrija odvisen prenašalec žolčnih soli, IBABP – ilealna vezavna beljakovina za žolčne kisline, Ost α/β – heterodimerni prenašalec organskih topljencev, ŽK – žolčna kislina.

popolna, 20–30% holesterola ostane v prosti obliki, preostali se ponovno zaestri. Holesterol se znotrajcelično zaestri na membrani ER s pomočjo encima acil-koencim A-holesterol-aciltransferaze tipa 2 (ACAT2). MTP prenese estere holesterola z membrane ER v nastajajoče hilomikrone. Del holesterola se iz enterocita morda transportira s pomočjo ABCA1 in vgradi v lipoproteine visoke gostote (angl. *high-density lipoproteins*, HDL), ki nato potujejo z limfo. Enterociti so sposobni tudi *de novo* sinteze lipidov.

Poleg omenjenih lipidov (TAG, FL, holesterol) so glavna sestavina lipoproteinov apolipoproteini, ki se sintetizirajo v zrnatem ER, nato transportirajo v gladki ER, kjer poteče njihova kombinacija z nastalimi TAG, reesterificiranim holesterolom, lecitinom in drugimi FL. 90% mase hilomikrona predstavljajo TAG, 5% mase predstavljajo FL, ki so pretežno žolčnega porekla in pokrivajo kar 80% njegove površine. Tako funkcija sestavin žolča ne ostaja omejena na svetlino prebavil (emulgacija, aktivacija lipaz, micelarni transport),

ampak FL iz njega ključno prispevajo tudi k normalnemu transportu absorbiranih lipidov po absorpciji. Preostalih 20% površine hilomikrona pokrivajo apolipoproteini, na površini so tudi hidrofilne glave holesterola; v sredici, bogati s TAG, se nahajajo tudi estri holesterola, s skupnim masnim deležem okrog 2%.

ŽK se absorbirajo aktivno v distalnem ileumu, in sicer predvsem konjugirane ŽK, ki so bolj hidrofilne. Preko apikalne plazmaleme enterocita se molekula ŽK prenese sekundarno aktivno v kotransportu z  $2\text{Na}^+$  z apikalnim, od natrija odvisnim prenašalcem žolčnih soli (angl. *apical sodium dependent bile salt transporter*, ASBT) (slika 10). V citosolu se po dve molekuli ŽK vežeta na ilealno vezavno beljakovino za žolčne kisline (angl. *ileal bile acid binding protein*, IBABP), bazolateralno plazmalemo pa ŽK prečkajo z olajšano difuzijo preko heterodimernega prenašalca organskih topljencev (angl. *organic solute transporter*, Ost a/b). Dekonjugacija ŽK in dehidroksilacija primarnih in sekundarne ŽK, ki jih vrši flora debelega črevesa, povečata njihovo lipofilnost in omogočita pasivno absorpcijo ŽK v debelem črevesu. Ostali koraki absorpcije ŽK so slabo poznani. Absorbirane ŽK se večinoma vežejo na albumine in po portalni veni vračajo v jetra, kjer se že pri prvem prehodu praktično popolnoma odstranijo iz obtoka. V hepatocitih se dekonjugirane ŽK rekonjugirajo, dehidroksilirane pa delno rehidroksilirajo, skupaj z ostalimi sestavinami žolča se izločijo v svetlino žolčnih kanalikulov in vrnejo v svetlino dvanajstnika (enterohepatični obtok žolčnih kislin).

Procesa prebave in absorpcije lipidov kažeta veliko mero funkcionalne redundance. Mehanska emulgacija poteka v ustih, želodcu in tankem črevesu, številne lipaze imajo kvalitativno gledano prekrivajočo se specifičnost, kvantitativno se lipaza trebušne slinavke izloča v presežku, saj je že 5% maksimalno izločene količine te lipaze dovolj za normalno lipolizo.

*Ker se lipaza trebušne slinavke izloča v presežku, je steatoreja pozna klinična manifestacija insuficiencie eksokrinega dela trebušne slinavke.*

*Večina lipidov se pri zdravem človeku absorbira na majhnem začetnem deležu skupne*

*površine tankega črevesa. Kljub temu pogosto pride do malabsorpcije lipidov. Smiselna razdelitev, diagnostika in zdravljenje stanj, povezanih s to okvaro, temeljijo na razumevanju orisanih procesov. Glavni vzroki malabsorpcije so motnje luminalne disperzije, encimske prebave, moten prehod preko sluznice ali moten transport do krvnega obtoka po limfi. Znotraj vsake kategorije obstajajo podskupine glede na natančen mehanizem okvare procesov in največkrat gre za bolezenska stanja z motnjami na več ravneh. Najpogostejši vzroki malabsorpcije lipidov so pomanjkanje žolča, insuficienca eksokrinega dela trebušne slinavke in atrofija resic z zmanjšano absorpcijsko površino in motenim transportom po limfnem obtoku zaradi kroničnega vnetja (glutenska enteropatija, tropska sprua).*

*Kratko- in srednjeveržne MK se lahko uspešno absorbirajo že v želodcu, v tankem črevesu pa tudi ob odsotnosti hidrolitičnih produktov in sestavin žolča, ki pripomorejo k nastanku mešanih micelijev. Krakoveržne MK iz hrane (in tiste, ki jih flora sintetizira iz neabsorbiranih ogljikovih hidratov) se lahko absorbirajo tudi v debelem črevesu. Kot proste, ne kot del hilomikronov, se oddajo v plazmo in sistemski obtok dosežejo preko portalne vene, ne preko torakalnega ducta. Tako so oblika MK, ki jo lahko uživajo bolniki z motnjami na različnih stopnjah prebave in absorpcije.*

## PREBAVA IN ABSORPCIJA VITAMINOV IN MINERALOV

### Lipidotopni vitamini

Vitamin A se nahaja v hrani živalskega izvora v glavnem v obliki estrov retinola z MK (predvsem kot retinilpalmitat) in kot provitamin A oziroma različne oblike karotenov v hrani rastlinskega izvora. Lipaza trebušne slinavke hidrolizira estre, prosti retinol se vgradi v površinski sloj MM, karoteni se nespremenjeni transportirajo v sredici MM. Retinol se privzame preko apikalne plazmaleme v normalnih razmerah najverjetneje z olajšano difuzijo s pomočjo še neidentificirane beljakovine, v visokih (terapevtskih) koncentracijah pa morda tudi z difuzijo. Karoteni prečkajo apikalno plazmalemo enterocita najverjetneje z difuzijo. V enterocitu se retinol

ponovno zaestri, karoteni se delno pretvorijo v retinol, delno pa se nespremenjeni skupaj z estri retinola in ostalimi sestavinami zapakirajo v hilomikrone. Absorbira se 75–99 % retinola in 5–90 % karotenov, priporočen dnevni vnos je 1 mg za retinol in 2–4 mg za karotene.

Glavna oblika vitamina E v hrani je  $\alpha$ -tokoferol. Podobno kot pri retinolu so za njegovo dostavo do enterocita pomembni MM, v enterocit se najverjetneje privzame s preprosto difuzijo in nato vgradi v hilomikrone. V povprečju se absorbira okrog 30 % vneselega  $\alpha$ -tokoferola, priporočen dnevni vnos je 12 mg.

Vitamin K je prisoten v hrani predvsem kot vitamin K<sub>1</sub> ali fitomenadion, imenovan tudi filokinon. Njegov priporočen dnevni vnos je 65  $\mu$ g, absorbira se ga 20–70 %, z aktivnim, zaenkrat še nedoločenim transportnim mehanizmom in vgraditvijo v hilomikrone. Bakterijska flora sintetizira vitamin K<sub>2</sub> ali menakinon. Do celic se dostavlja znotraj MM in privzema pasivno, vendar njegova absorpcija verjetno nima večjega fiziološkega pomena zaradi nizke koncentracije ŽK v delih črevesa, kjer ga nastaja največ.

Vitamin D je v hrani živalskega izvora kot vitamin D<sub>3</sub> (kalciol ali holekalciferol) in v hrani rastlinskega izvora kot vitamin D<sub>2</sub> (ergokalciferol). V koži človeka nastaja vitamin D<sub>3</sub> iz 7-dehidrohlosterola pod vplivom UV-svetlobe. Obliki D<sub>2</sub> in D<sub>3</sub> imata enako biološko aktivnost. Absorbirata se s pomočjo MM in s pasivno difuzijo ter vgradi v hilomikrone. Potrebe po vnosu vitamina D s hrano so odvisne od izpostavljenosti svetlobi in navadno se priporoča dnevni vnos 5  $\mu$ g, za starejše od 65 let, nosečnice in doječe matere 10  $\mu$ g in za novorojenčke in dojenčke 20  $\mu$ g. Absorbira se okrog 50 % s hrano vneselega vitamina D.

## Folna kislina

Folna kislina (pteroilmonoglutamat, Pte-Glu1, vitamin B<sub>9</sub>) je pomembna pri tvorbi gradnika deoksitimidilata in s tem pri sintezi DNK in esencialne aminokislina metionina. Tega vitamina sami ne moremo sintetizirati, potreben je zadosten vnos s hrano. Veliko ga je v špinači in jetrih, zaužijemo ga v obliki, v kateri je povezan s sedmimi molekulami glutamata (Pte-Glu7). Absorpcija zahteva skraj-

šanje poliglutamatske verige na en glutamat (Pte-Glu1), kar se zgodi zaradi aktivnosti peptidaze na ščetkastem obrobku črevesnega epitelija jejunuma, ki korakoma odceplja terminalne glutamatske ostanke. Absorpcija Pte-Glu1 poteče z anionskim antiporterjem (angl. *reduced folate carrier*, RFC) ali s H<sup>+</sup>/folatnim elektrogenim simporterjem (angl. *proton-coupled folate transporter*, PCFT) na membrani enterocitov (56). Pte-Glu1 ni biološko aktivna molekula. V enterocitih se reducira do dihidrofolata (pretvorbo katalizira encim folat reduktaza ob prisotnosti vitamina C) in nato do tetrahidrofolata (THF), ki je biološko aktivna oblika (reakcijo katalizira encim dihidrofolat reduktaza). Celica lahko nadalje reducira THF do N<sup>5</sup>-metil THF, ki sodeluje pri sintezi metionina ob prisotnosti koencima kobalamina. Mehanizma poti prenosa folatov preko bazolateralne membrane ne poznamo.

## Vitamin B<sub>12</sub>

Vitamin B<sub>12</sub> (kobalamin) moramo zaužiti s hrano in je pomemben kot koencim pri regeneraciji esencialne aminokislina metionina, ki sodeluje pri celičnih procesih metilacije kot donor metilne skupine. Kobalamin v hrani je vezan na beljakovine. V želodcu pepsin in nizek pH pomagata sprostiti kobalamin iz beljakovin. Sproščeni kobalamin se veže na glikoprotein haptokorin (tudi beljakovina R), ki ga izločamo s slino in želodčnim sokom. Tako vezan doseže dvanajstnik, kjer kompleks razgradijo proteaze iz slinavke. V želodcu acidogene celice izločajo intrinzični faktor (IF), glikoprotein, ki je izrednega pomena za absorpcijo kobalamina. V manj kislem okolju dvanajstnika je favorizirana tvorba kompleksa IF s kobalaminom. Ta kompleks je odporen na encimsko razgradnjo in je nujen za absorpcijo. V ileumu se kompleks veže na receptorske komplekse na enterocitih, ki jih imenujemo cubam (57, 58). Privzem kompleksa najverjetneje poteka z endocitozo. Znotraj enterocita kompleks razpade. Kobalamin se znotraj vezikla veže na transportni protein – transkobalamin tip II, ki je nujen za izhod kobalamina iz enterocitov, IF pa se razgradi. Prehod preko bazolateralne membrane verjetno poteka z eksocitozo. Tak kompleks preide po portalnem obtoku v jetra, kjer se

uskладиšči ali izloči v žolč, v slednjem primeru se lahko ponovno privzame v enterocite.

*Perniciozna anemija, oblika megaloblastne anemije, je pogosto posledica avtoimunskega uničenja acidogenih celic, predvsem v področju fundusa želodca. Zaradi uničenja acidogenih celic je prisotno pomanjkanje IF in malabsorpcija kobalamina. Pomanjkanje kobalamina in posledično nezadostna sinteza metionina povzročita pomanjkanje oblike THF, ki sodeluje v sintezi DNK, in s tem isti učinek kot pomanjkanje folatov, to je megaloblastno anemijo.*

## Železo

Železo, vezano v hemu citokromov, hemoglobina in mioglobina, igra pomembno fiziološko vlogo.

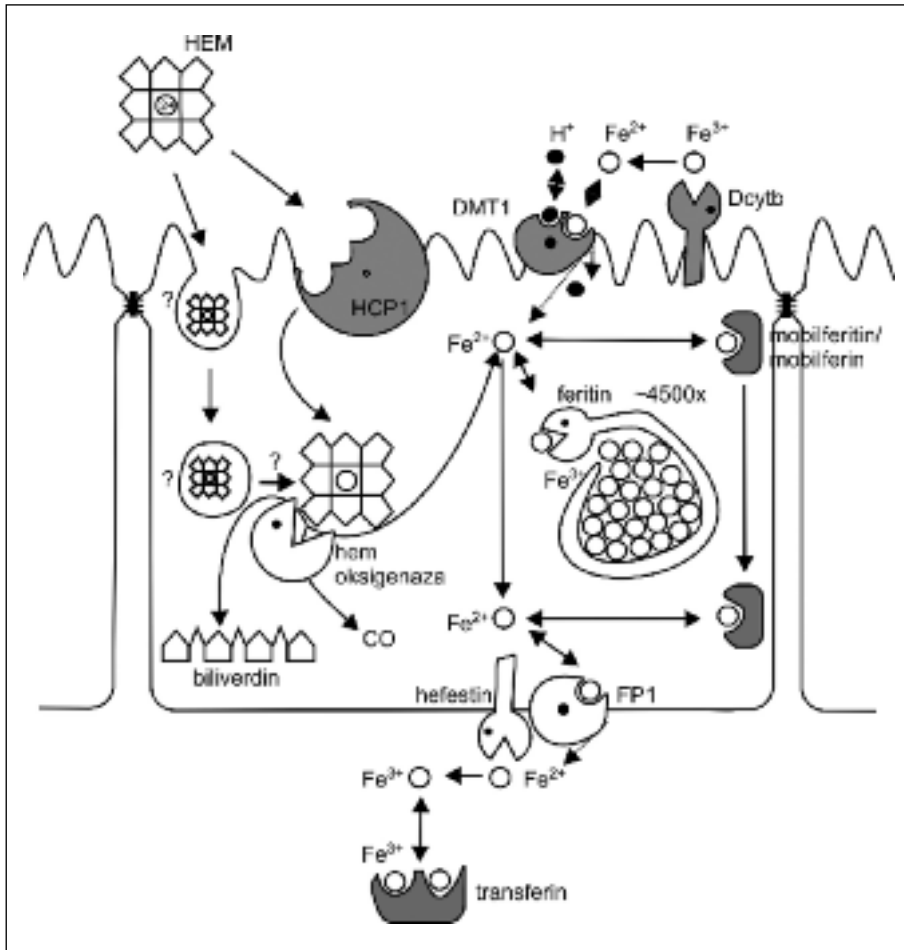
*Pomanjkanje železa je zelo pogosto in zaradi pomanjkljive sinteze hemoglobina povezano s sideropenično anemijo, prisotno pri približno tretjini prebivalcev sveta, predvsem pri ženskah. Na drugi strani prekomerno kopičenje železa vodi v dedno bolezen hemokromatozo, pri kateri ključno etiopatogenetsko vlogo najverjetneje igrajo reaktivne kisikove zvrsti, nastale v t. i. Fentonovih reakcijah, v katerih je železo katalizator, in ki vodijo do oksidativnega stresa celic.*

Homeostaza telesnih zalog železa je ključno odvisna od regulacije absorpcije, saj so izgube navadno majhne (razen pri ženskah v reproduktivnem obdobju, kjer se železo izgublja z menstrualno krvjo ali z vgrajevanjem v plod med nosečnostjo, in v primeru povečanih izgub ob kroničnih krvavitvah zaradi bolezni, npr. pri raku debelega črevesa), predvsem pa niso podvržene fiziološkemu nadzoru. Absorbira se 10–20 % zaužitega železa. Dnevne potrebe v hrani znašajo okrog 10 mg za moške in 15 mg za ženske. Ob ničelni bilanci povprečen odrasli moški dnevno absorbira 0,5–1 mg, odrasla ženska pred menopavzo pa 1–2 mg železa, kolikor znašajo povprečne dnevne izgube. Za absorpcijo železa obstajata dve poglavitni, delno prekrivajoči se poti, ena za proste železove katione  $Fe^{2+}$  in druga za železo, vezano v hemu (slika 11). Manj je znanega o možnosti neposredne absorpcije kationov  $Fe^{3+}$ , o absorpciji železa, vezanega v feritinu in laktoferinu.

Po prvi poti se absorbirajo prosti železovi kationi. Ti so v svetlini prebavil prisotni v feri ( $Fe^{3+}$ ) ali fero ( $Fe^{2+}$ ) obliki predstav-

ljajo 70–95 % železa, zaužitega s hrano, absorbira pa se 5–10 % tega dela zaužitega železa. Železovi ioni zlahka tvorijo netopne soli s hidrosidnimi, fosfatnimi in bikarbonatnimi anioni, prav tako pa z nekaterimi drugimi sestavinami hrane, predvsem s tanini (prisotni npr. v čajih), fitati in vlakninami žitaric. Pri nizkem pH se netopni kompleksi težje tvorijo oziroma se obstoječi kompleksi raztapljajo, s tem pa je več prostih železovih kationov na voljo za absorpcijo. Feri železo tvori močnejše komplekse in je že pri pH nad 3 slabo razpoložljivo za absorpcijo, fero oblika, ki tvori šibkejše komplekse je dobro razpoložljiva do pH okrog 8. Vitamin C reducira feri katione v fero obliko, prav tako pa lahko s kationi tvori topne komplekse, zmanjšuje možnost tvorbe netopnih kompleksov in zato izboljšuje absorpcijo železa. Absorpcija železa je slabša pri ljudeh z višjim pH želodčnega soka. Po eni strani zaradi slabše razpoložljivosti, po drugi strani pa zato, ker se železo prenaša v citoplazmo enterocitov sekundarno aktivno s kotransportom s  $H^+$  (glej nadaljevanje). Ta kotransport je bolj učinkovit pri nizkem pH v svetlini črevesa.

Absorpcija prostih železovih kationov je omejena na dvanajstnik. Kation  $Fe^{2+}$  se prenese v citoplazmo enterocita preko apikalne plazmaleme s pomočjo transporterja za divalentne kovinske ione (angl. *divalent metal transporter 1*, DMT1) s kotransportom s  $H^+$ . Za privzem  $Fe^{3+}$  je najverjetneje nujna redukcija v fero obliko, ki poteče s pomočjo citokromu b sorodne beljakovine ferireduktaze, imenovane tudi duodenalni citokrom b (angl. *duodenal cytochrome b*, Dcytb) na zunajcelični površini apikalne plazmaleme. Fero kation se v citoplazmi veže na beljakovino mobilferin, imenovan tudi mobilferitin, vezan nanj ali prost doseže bazolateralno plazmalemo, preko katere se prenese s prenašalcem feroproteinom FP1 (IREG1). Po izstopu iz enterocita feroksidaza hefestin, homologna plazemskemu ceruloplazminu, oksidira fero v feri obliko, 2 iona  $Fe^{3+}$  pa se povežeta z eno molekulo plazemske prenašalne beljakovine za železo – transferinom – in vezani nanj transportirata po krvi do tarčnih tkiv, predvsem do jeter in celic retikuloendotelnega sistema, privzameta z receptorsko posredovano endocitozo po vezavi transferina na



Slika 11. Črevesna absorpcija železa. Prosto železo se lahko privzame preko apikalne plazmaleme enterocita v obliki  $\text{Fe}^{2+}$  s kotransportom s  $\text{H}^+$  preko kotransporterja DMT1.  $\text{Fe}^{3+}$  v obliki  $\text{Fe}^{2+}$  reducira membransko vezana ferireduktaza Dcytb. V citosolu se  $\text{Fe}^{2+}$  lahko veže na mobilferin/mobilferitin ali oksidira do  $\text{Fe}^{3+}$  in veže na feritin. Preko bazolateralne plazmaleme  $\text{Fe}^{2+}$  prenaša feroportin FP1, nato ga membransko vezan hefeštin oksidira do  $\text{Fe}^{3+}$  in v tej obliki se po dva iona železa vežeta na plazemski transferin. Hem prečka apikalno plazmalemo bodisi s pomočjo prenašalne beljakovine HCP1 bodisi z endocitozo. Znotrajcelično hem oksigenaza cepi hem in sprosti prosti  $\text{Fe}^{3+}$ , ogljikov monoksid in biliverdin. Dcytb – duodenalni citokrom b, DMT1 – transporter za dvovalentne kovinske ione, FP1 – feroportin 1, HCP1 – prenašalna beljakovina za hem.

receptor za transferin in v njih se železo skladišči kot feritin (vezava železa na apoferritin), v manjši meri pa v netopni obliki po lizosomalnem procesiranju feritina kot hemosiderin.

V hemu vezano železo predstavlja 5–30% s hrano zaužitega železa, absorbira pa se do 30% tega dela železa in njegov prispevek k telesni zalogi železa znaša tretjino do polovico. Apikalno plazmalemo prečka bodisi s pomoč-

jo prenašalne beljakovine za hem (angl. *heme carrier protein*, HCP1) bodisi z endocitozo. Znotrajcelično hem oksigenaza cepi hem in sprosti prosti  $\text{Fe}^{3+}$ , ogljikov monoksid in biliverdin. Enterocit reducira biliverdin v bilirubin,  $\text{Fe}^{3+}$  pa v  $\text{Fe}^{2+}$ . Slednji se procesira naprej, kot je opisano v prejšnjem odstavku. V citosolu prisotni  $\text{Fe}^{2+}$  je v ravnotežju s  $\text{Fe}^{3+}$ , vezanim na mobilferin, prav tako pa z železom, vezanim na feritin. Molekula feritina tvori žep

za okrog 4500 ionov  $\text{Fe}^{3+}$ . Del te molekule ima oksidoreduktazno aktivnost in skrbi za kemijsko ravnotežje med prostim  $\text{Fe}^{2+}$  in uskladiščenim  $\text{Fe}^{3+}$ . Feritin tako predstavlja znotrajcelični »pufer za železo«. Ob zmanjšani absorpciji železa iz hrane koncentracija prostega citosolnega  $\text{Fe}^{2+}$  pade, a sproščanje  $\text{Fe}^{3+}$  iz žepa feritina in njegova redukcija do  $\text{Fe}^{2+}$  upočasni to zniževanje. Ob porastu koncentracije prostega  $\text{Fe}^{2+}$  se poveča ekspresija gena za feritin, to pa vodi v normalizacijo koncentracije, saj je prosto  $\text{Fe}^{2+}$  v ravnotežju z več vezavnimi mesti.

Pomanjkanje zalog železa v telesu vodi v povečano stopnjo absorpcije železa, presežek železa v telesu absorpcijo zmanjša. Hepcidin, katerega sinteza v jetrih se poveča ob povečanju zalog železa in ob vnetjih, zmanjša pa ob hipoksemiji in anemiji, deluje tako, da se veže na ferroportin in inducira njegovo internalizacijo in razgradnjo, s tem pa zmanjša izvoz železa iz celic, ki le-tega skladiščijo, tako tudi iz enterocitov. Povišana citoplazemska koncentracija železa pri zmanjšanju izvoza najbrž zmanjša ekspresijo DMT1 in ferroportina in poveča stopnjo ekspresije feritina v teh celicah. Če se železo, privzeto v enterocit, iz njega ne izloči v plazmo, se skupaj z njegovim odluščenjem z vrha črevesnih vilusov po povprečno dveh dneh vrne v svetlino in izloči z blatom.

## Kalcij

Ob ničelni bilanci se s hrano zaužije povprečno 1000 mg kalcija na dan, izločki v svetlino prebavil prispevajo na dan dodatnih luminalnih 300 mg  $\text{Ca}^{2+}$ . Od teh 1300 mg se absorbira na dan okrog 500 mg, kar pomeni, da je dnevna neto absorpcija 200 mg. Prav toliko se ga v stacionarnih razmerah na dan tudi izloči z urinom. Veliko kalcija je predvsem v mleku in mlečnih izdelkih,<sup>6</sup> njegovo biološko razpoložljivost pa zmanjšujejo snovi, s katerimi tvori slabo topne komplekse, fitati, fosfati, oksalati, ki so predvsem v hrani rastlinskega izvora. Nizek pH v želodcu sprosti  $\text{Ca}^{2+}$

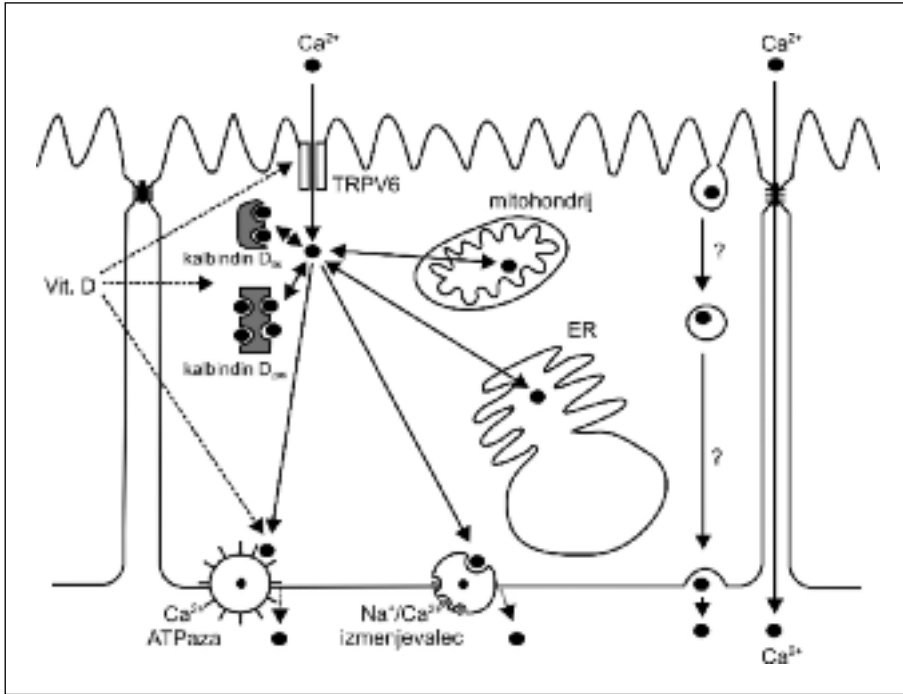
iz teh kompleksov in tako povečuje razpoložljivost kalcija.

Absorbira se po dveh poteh. Prva je aktivna, na učinke vitamina D občutljiva skozi celična pot v dvanajstniku, druga je pasivna ob celična difuzija vzdolž celotne prebavne cevi (slika 12). Po prvi poti se kationi  $\text{Ca}^{2+}$  absorbirajo v treh korakih. V prvem s facilitirano difuzijo preidejo apikalno plazmalemo preko kanalov z začasnimi receptorskim potencialom vaniloidnega tipa, tipa 6 (angl. *transient receptor potential of the vanilloid type, type 6*, TRPV6). V naslednjem koraku se kationi po vstopu v citoplazmo vežejo na beljakovino kalbindin in so hkrati v kemijskem ravnotežju z zalogami kalcija v endoplazemskem retikulumu in v mitohondrijih. Vežava na kalbindin ohranja koncentracijo prostih  $\text{Ca}^{2+}$  v citosolu nizko. V enterocitu sta prisotni dve obliki kalbindina: kalbindin  $\text{D}_{9\text{K}}$ , ki veže dva iona  $\text{Ca}^{2+}$ , in kalbindin  $\text{D}_{28\text{K}}$ , ki veže štiri ione  $\text{Ca}^{2+}$ . Kalcijevi kationi difundirajo proti bazolateralni plazmalemi, kjer je koncentracija kalcijevih ionov najnižja zaradi primarno aktivnega črpanja  $\text{Ca}^{2+}$  v zunajcelični prostor preko  $\text{Ca}^{2+}$  ATPaze in sekundarno aktivnega eksporta preko izmenjevalca  $3\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ . V slednjem zagotovi energijo za termodinamsko neugoden tok kalcijevih ionov posredno  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPaza z vzdrževanjem koncentracijskega gradienta za  $\text{Na}^+$ .

Aktivna oblika vitamina D, kalcitriol ali 1,25-dihidroksiholekalciferol, preko genomskih učinkov poveča ekspresijo apikalnih kanalov, kalbindina in bazolateralne  $\text{Ca}^{2+}$  ATPaze. Parathormon vzpodbuja absorpcijo  $\text{Ca}^{2+}$  posredno s stimulacijo tvorbe vitamina D v ledvicah. Ob majhnem dnevnem vnosu kalcija je ta pot pomembnejša od obcelične zaradi manjše odvisnosti od luminalne koncentracije  $\text{Ca}^{2+}$  in zaradi spodbude z vitaminom D v teh pogojih. Obstaja možnost, da se del  $\text{Ca}^{2+}$ -ionov absorbira tako, da se v celico privzamejo z endocitozo, jo prečkajo s transcitozo znotraj veziklov in zapustijo z eksocitozo na bazolateralni strani.

Druga, obcelična pot, je kvantitativno pomembnejša ob velikem vnosu  $\text{Ca}^{2+}$ , ki pomeni

<sup>6</sup> 1200 mg (30 mmol)  $\text{Ca}^{2+}$  na liter mleka. Trdi, močno dehidrirani siri so najbogatejši vir kalcija, ementalec vsebuje povprečno 900 mg/100 g in parmezan kar 1200 mg/100 g, mehki siri zaradi večje vsebnosti vode vsebujejo nekaj manj kalcija na isto enoto mase, npr. camembert 500–700 mg/100 g.



Slika 12. Črevesna absorpcija  $\text{Ca}^{2+}$ .  $\text{Ca}^{2+}$  se absorbira obcelično skozi tesne stike (desno) in skozicelično (levo). Preko apikalne plazmaleme vstopi v celico z olajšano difuzijo preko kanala TRPV6. Koncentracijski gradient za omenjeno difuzijo omogoča nizka koncentracija  $\text{Ca}^{2+}$  v citosolu, ki jo zagotavljajo aktivno črpanje  $\text{Ca}^{2+}$  preko bazolateralne plazmaleme v intersticij s črpalke  $\text{Ca}^{2+}$  in izmenjivalem  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ , vezava na citosolne beljakovine in privzem  $\text{Ca}^{2+}$  v mitohondrij in ER. Vezava na beljakovine in privzem v organele predstavljata tudi puferski sistem za  $\text{Ca}^{2+}$ . Del  $\text{Ca}^{2+}$  morda prečka enterocit v procesu, podobnem transcitozi. Vitamin D poveča učinkovitost transepiteljskega transporta tako, da poveča apikalno prevodnost za  $\text{Ca}^{2+}$ , sposobnost citosolne vezave  $\text{Ca}^{2+}$  in aktivnost črpanja  $\text{Ca}^{2+}$  iz enterocita. ER – endoplazmatski retikulum, TRPV6 – začasni receptorski potencial vaniloidnega tipa, tipa 6.

414

višjo doseženo koncentracijo  $\text{Ca}^{2+}$  v svetlini, hkrati je ob dani koncentraciji  $\text{Ca}^{2+}$  v svetlini prebavne cevi difuzija boljša ob nižji koncentraciji  $\text{Ca}^{2+}$  v zunajceličnem prostoru. Obstaja možnost, da je tudi ta pot delno odzivna na regulatorne vplive, ki bi lahko vplivali na prevodnost tesnih stikov in s tem prispevek difuzije k skupni absorpciji  $\text{Ca}^{2+}$ . V normalnih razmerah se več  $\text{Ca}^{2+}$  absorbira z obcelično difuzijo zaradi večje skupne površine jejunuma in ileuma v primerjavi z dvanajstnikom in zaradi hitrejšega toka s  $\text{Ca}^{2+}$  bogate luminalne vsebine skozi dvanajstnik v primerjavi z bolj distalnimi deli.

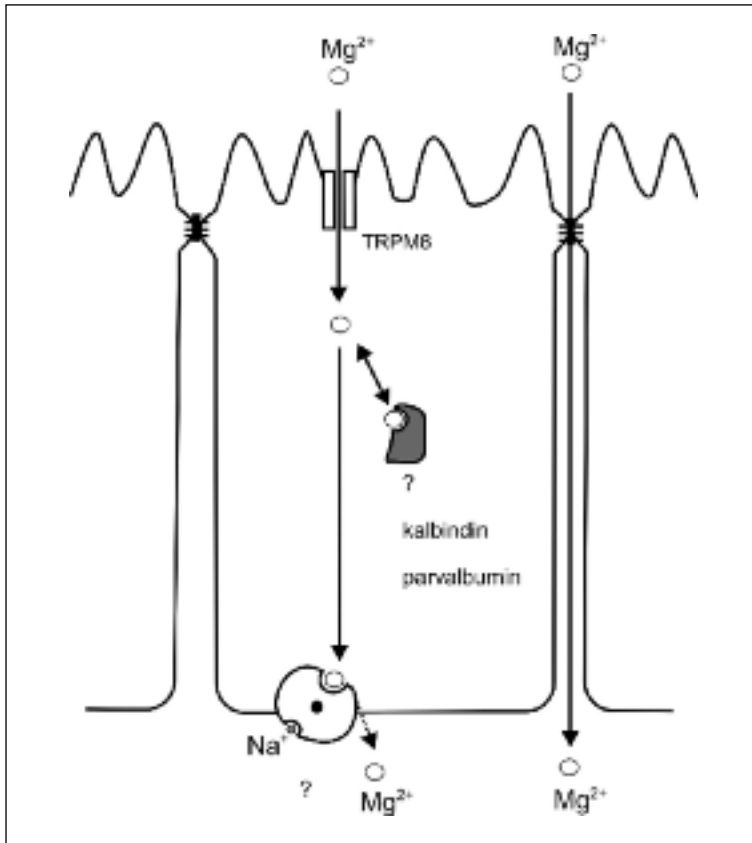
## Magnezij

$\text{Mg}^{2+}$  je pomemben znotrajcelični kation, kofaktor številnih encimov, prav tako števil-

ni encimi, ki porabljajo ATP, prepoznavajo ATP le, če je v kompleksu z  $\text{Mg}^{2+}$ . Pomemben je v nevrottransmisiji, pri mišičnem krčenju in pri izločanju paratiroidnega hormona in odzivnosti tarčnih tkiv nanj.

Priporočen dnevni vnos  $\text{Mg}^{2+}$  je okrog 300 mg, največ ga je v zeleni zelenjavi, žitaricah in v mesu. Od ene do treh četrтин, povprečno pa 40% ali okrog 120 mg dnevno vnesenega  $\text{Mg}^{2+}$  se absorbira, okrog 20 mg pa izloči z izločki v prebavno cev, tako da je neto absorpcija približno 100 mg na dan. Ob ničelni bilanci se ga prav toliko tudi vsak dan izloči z urinom.

Podobno kot kalcij se absorbira po dveh glavnih poteh, aktivno, predvsem v ileumu in pasivno po celotni dolžini prebavil (slika 13). Po prvi poti preko apikalne plazmaleme vstopijo  $\text{Mg}^{2+}$  kationi v citoplazmo



Slika 13. Črevesna absorpcija  $Mg^{2+}$ . Del absorpcije poteka obcelično skozi tesne stike (desno), del skozičelično (levo). Skozičelično se  $Mg^{2+}$  absorbira tako, da apikalno vstopa z olajšano difuzijo preko kanala TRPM6. Gradient za  $Mg^{2+}$  preko apikalne plazmaleme se vzdržuje z aktivnim črpanjem  $Mg^{2+}$  v intersticij preko bazolateralne plazmaleme, morda sekundarno aktivno z izmenjavo z  $Na^+$ . Znotrajcelični pufer za  $Mg^{2+}$  najverjetneje predstavlja njegova vezava na citosolni kalbindin, parvalbumin ali katero drugo beljakovino. TRPM6 – prehodni receptorski potencial melastinskega tipa, tipa 6.

pasivno, vzdolž svojega elektrokemijskega gradienta z olajšano difuzijo preko kanala s prehodnim receptorskim potencialom melastinskega tipa, tipa 6 (angl. *transient receptor potential of melastatin type, type 6*, TRPM6), se v citoplazmi vežejo na ne docela določene vezavne beljakovine (morda parvalbumin in kalbindin) in aktivno črpajo preko bazolateralne membrane po še nepojasneni poti, morda sekundarno aktivno z izmenjavo z natrijevimi kationi.

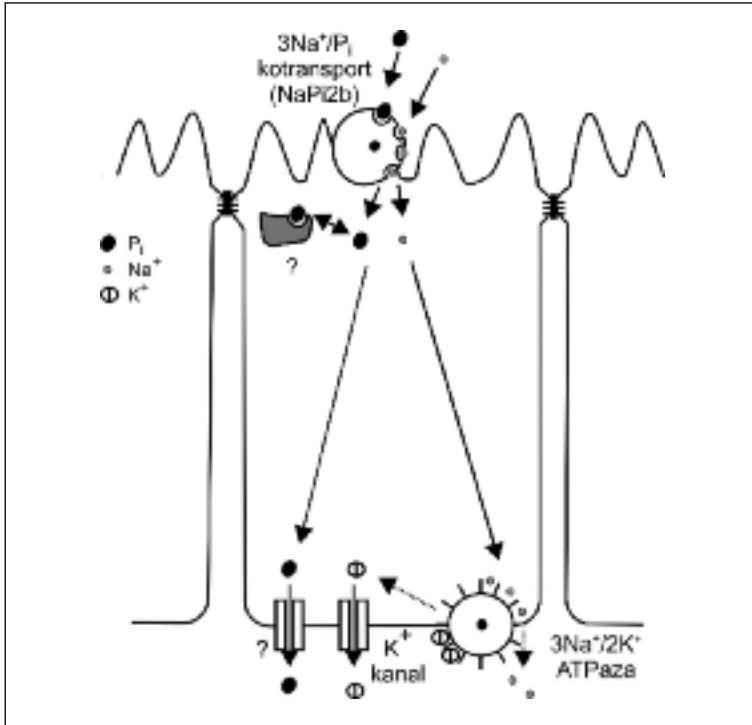
### Fosfati

S hrano človek vnese povprečno 1500 mg fosfatov in v tankem črevesu, največ v jeju-

numu, se absorbirata približno dve tretjini tega ali okrog 1000 mg na dan. Njegova absorpcija v tankem črevesu linearno sledi vnosu v območju vnosa 4–30 mg/kg/dan in hormonska regulacija igra pri absorpciji fosfatov le majhno vlogo. Ob ničelni bilanci fosfatov se dnevno absorbirana količina tudi izloči preko ledvic. Te so glavna tarča nadzornih mehanizmov za homeostazo fosfatov.

Fosfati preidejo apikalno plazmalemo enterocitov sekundarno aktivno s kotransportom z  $Na^+$  preko prenašalne beljakovine NaPi-IIb (slika 14). Usoda fosfatov v citoplazmi in njihov izstop preko bazolateralne plazmaleme sta slabo poznana.





416

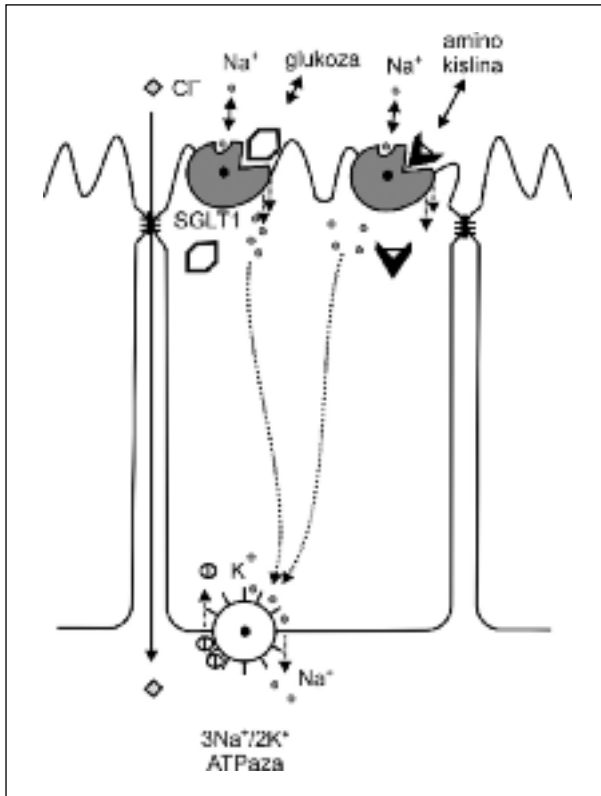
Slika 14. Črevesna absorpcija anorganskega fosfata. Preko apikalne plazmaleme vstopa fosfat s kotransportom z  $\text{Na}^+$ , gradient za  $\text{Na}^+$  vzdržuje bazolateralna  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPaza. Vezava fosfatov na citosolne beljakovine in pot izstopa iz celice v intersticij preko bazolateralne plazmaleme nista natančneje poznani. ATPaza – adenozin trifosfataza,  $\text{NaPi2b}$  – prenašalna beljakovina za natrij in fosfate.

## TRANSPORT ELEKTROLITOV IN VODE

### Absorpcija $\text{Na}^+$ , $\text{Cl}^-$ , $\text{K}^+$ v tankem črevesu

Absorpcija  $\text{Na}^+$  poteka tako v tankem kot v debelem črevesu. Mehanizmi privzema  $\text{Na}^+$  se razlikujejo med različnimi deli črevesa, vsem je skupna aktivnost  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPaze, ki ob porabi energije črpa  $\text{Na}^+$  iz celice (in  $\text{K}^+$  v celico). Tako povzročen koncentracijski gradient za  $\text{Na}^+$  služi kot uskladiščena energija, ki se izkoristi za prenos drugih ionov (sekundarni aktivni transport). V postprandialnem obdobju je glavni mehanizem privzema  $\text{Na}^+$  ionov  $2\text{Na}^+/\text{1glukozni}$  in  $\text{Na}^+/\text{aminokislinski}$  simport (slika 15), ta mehanizem favorizira zadostna količina monosaharidov in aminokislilin v svetlini črevesa po obroku. Prenašalna beljakovina, ki sklaplja prenos

$\text{Na}^+$  s prenosom glukoze, je SGLT1. Ta beljakovina je prisotna na apikalni membranivulnusnih celic jejunuma (v manjši meri tudi dvanajstnika in ileuma) in prenaša  $\text{Na}^+$  v smeri koncentracijskega gradienta, s čimer je sklop-ljen prenos glukoznih molekul v celico proti koncentracijskemu gradientu (glej tudi poglavje prebava in absorpcija ogljikovih hidratov) (59). Prenos je elektrogen, vnos pozitivnih nabojev z vnosom  $\text{Na}^+$  povzroča negativen lumenalen potencial. Dražljaji, kot so alkalnost svetline dvanajstnika in jejunuma, posledica sekrecije  $\text{HCO}_3^-$  z žolčem, sokom trebušne slinavke ali iz dvanajstnika, spodbujajo privzem  $\text{Na}^+$  (slika 16). Ta mehanizem je v nasprotju s prej opisanim elektronevtralen. Prenos omogoča  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  antiporter tipa 3 (angl.  *$\text{Na}^+/\text{H}^+$  exchanger 3*, NHE3), ki je sicer najmočnejše izražen v ileumu in proksimalnem kolonu, čeprav prisoten po celotni dolžini tankega in debelega črevesa (60). Antiport  $\text{Na}^+$  v ce-



Slika 15. Od hranil odvisna absorpcija NaCl v tankem črevesu. Simport  $2\text{Na}^+/1\text{glukoze}$  preko SGLT1 ter  $\text{Na}^+$ /aminokislinski simport favorizira zadostna količina monosaharidov in aminokislilin v svetlini črevesa po obroku. Prenos naboja na  $\text{Na}^+$  povzroča negativen luminalen potencial. ATPaza – adenzin trifosfataza, SGLT1 –  $\text{Na}^+$ /glukozni prenašalec tipa 1.

lico in  $\text{H}^+$  v črevesni svetlino vzpodbuja povečan gradient za  $\text{H}^+$  zaradi zvišanega pH svetline, ki favorizira prenos  $\text{H}^+$  v svetlino in s tem privzem  $\text{Na}^+$  v enterocit.

Absorpcija  $\text{Cl}^-$  je večinoma tesno povezana z absorpcijo  $\text{Na}^+$  (slika 15). Negativni luminalni potencial, ki ga povzroča elektrogena absorpcija  $\text{Na}^+$ , favorizira prenos  $\text{Cl}^-$  skozi medcelične tesne stike (obcelično).

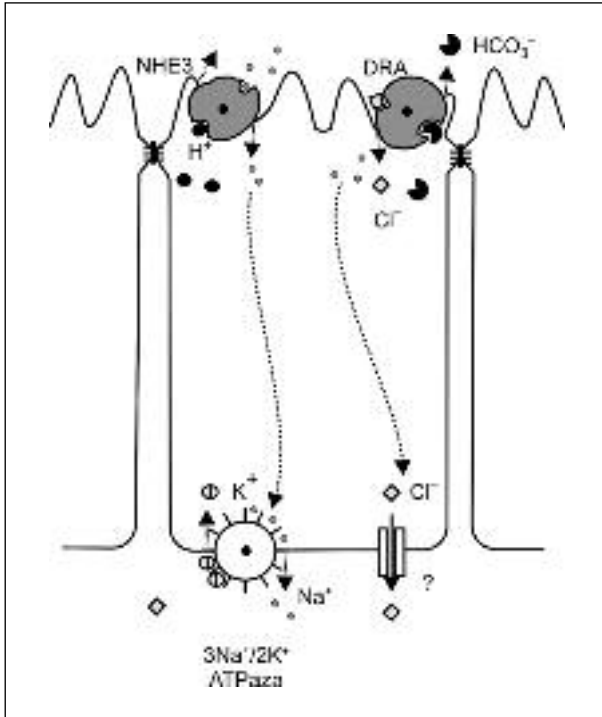
Vloga gastrointestinalnega trakta pri homeostazi  $\text{K}^+$  je v primerjavi z vlogo ledvic razmeroma majhna. V splošnem proksimalni del gastrointestinalnega trakta (jejunum in ileum)  $\text{K}^+$  absorbira, medtem ko distalni del (kolon)  $\text{K}^+$  neto secernira. Najverjetneje je proces absorpcije  $\text{K}^+$  v jejunumu in ileumu pasiven proces in poteka obcelično. V tem delu se voda absorbira in tako povečuje luminalno koncentracijo  $\text{K}^+$ , kar povečuje koncentra-

cijski gradient iz smeri svetline, ki prevlada nad električnim gradientom v smeri svetline zaradi negativnega luminalnega potenciala.

Večje izgube  $\text{K}^+$  in hipokaliemija lahko nastaneta, če je otežen privzem vode (driska). Slednja povzroča dehidracijo, ki aktivira hormonsko os renin-angiotenzin-aldosteron. Sproščanje aldosterona iz skorje nadledvične žleze poveča ekspresijo  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPaze in poveča privzem  $\text{K}^+$  v celice ledvičnih tubulov iz medcelične in njegovo izločanje, kar hipokaliemijo še poslabšuje. Hipokaliemija vzpodbuja tubulno izločanje  $\text{H}^+$  in vodi v nastanek metabolne alkaloze.

### Absorpcija $\text{Na}^+$ , $\text{Cl}^-$ in izločanje $\text{K}^+$ v debelem črevesu

V ileumu in proksimalnem kolonu so na membranah poleg NHE3 prisotni tudi  $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$



Slika 16. Interprandialna absorpcija NaCl. Alkalnost svetline vzpodbuja elektronevtralen privzem  $\text{Na}^+$  skozi antiporter NHE3.  $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$  antiporter DRA povzroča elektronevtralno absorpcijo  $\text{Cl}^-$ .  $\text{Na}^+$  bazolateralno prehaja skozi  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPazo,  $\text{Cl}^-$  pa morda preko ionskega kanala. ATPaza – adenzin trifosfataza, NHE3 –  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  izmenjevalec tipa 3.

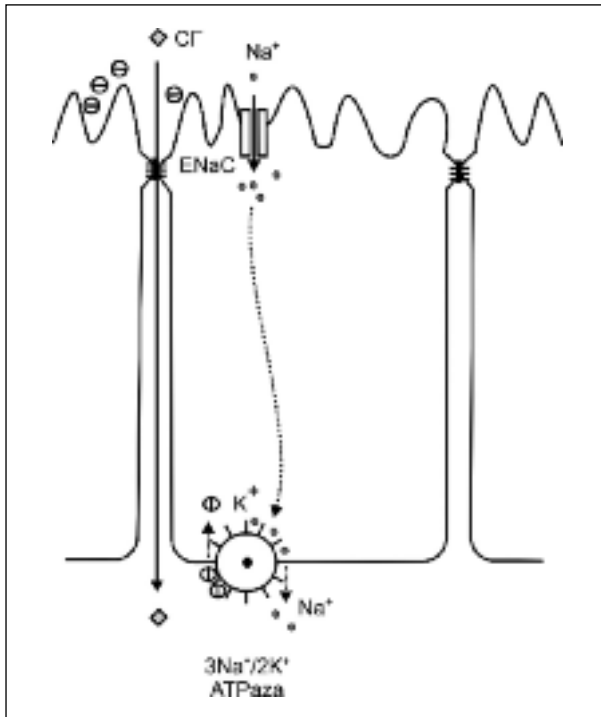
418

antiporterji (SLC26A3, tudi DRA) (slika 16). Posledica aktivnosti obeh transportnih beljakovin je elektronevtralna absorpcija  $\text{Na}^+$  in  $\text{Cl}^-$ . Elektronevtralnost tega procesa omogoča vnos pozitivnega naboja na  $\text{Na}^+$  (oziroma negativnega na  $\text{Cl}^-$ ), ki je sklopljen z iznosom pozitivnega naboja na  $\text{H}^+$  (oziroma negativnega na  $\text{HCO}_3^-$ ). Ta vzporedni mehanizem privzema  $\text{Na}^+$  in  $\text{Cl}^-$  je značilen v interdigestivnem obdobju.  $\text{Cl}^-$  bazolateralno prehaja morda preko ionskega kanala.

V distalnem kolonu je glavna pot za privzem  $\text{Na}^+$  preko epitelnih  $\text{Na}^+$ -kanalov (angl. *epithelial Na channels*, ENaC) (slika 17). Privzem je elektrogen, saj prenos pozitivnega  $\text{Na}^+$ -naboja preko ENaC-beljakovine povzroča negativen luminalni potencial. Mehanizem je pod močnim vplivom mineralokortikoida aldosterona, ki poveča absorpcijo  $\text{Na}^+$  (61, 62). Negativni luminalni potencial je tisti, ki poganja obcelični privzem  $\text{Cl}^-$ .

Aldosteron poveča absorpcijo  $\text{Na}^+$  z vezavo na mineralokortikoidne receptorje (MR), kar sproži povečanje ekspresije ENaC in  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPaze. Mehanizem ni pod vplivom cAMP.

V kolonu je neto tok  $\text{K}^+$  v smeri svetline (izločanje). Čeprav v kolonu poteka tako izločanje kot absorpcija  $\text{K}^+$ , velikost izločanja preseže aktivno absorpcijo, ki se dogaja v distalnem kolonu. Največji prispevek k neto toku ima pasivno izločanje  $\text{K}^+$ , ki jo poganja negativni luminalni potencial v kolonu. Tok  $\text{K}^+$  je večinoma obceličen in je največji v distalnem delu kolona, kjer je luminalni potencial najbolj negativen. Poleg pasivnega izločanja poteka po celotni dolžini debelega črevesa aktivno izločanje  $\text{K}^+$ , inducirano z aldosteronom (slika 18).  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPaza povzroča koncentracijski gradient  $\text{Na}^+$ , ki poganja kotransport  $\text{Na}^+/\text{K}^+/2\text{Cl}^-$  (NKCC-1) na bazolateralni membrani, torej prenos  $\text{K}^+$  v celico.  $\text{K}^+$  izteka iz celic skozi  $\text{K}^+$ -kanale bodisi



Slika 17. Absorpcija NaCl v distalnem kolonu. Elektrogen privzem  $\text{Na}^+$  poteka preko ENaC. Negativen luminalni potencial poganja obsečni privzem  $\text{Cl}^-$ . ENaC – epitelni  $\text{Na}^+$ -kanali.

na bazolateralni bodisi na apikalni membrani.

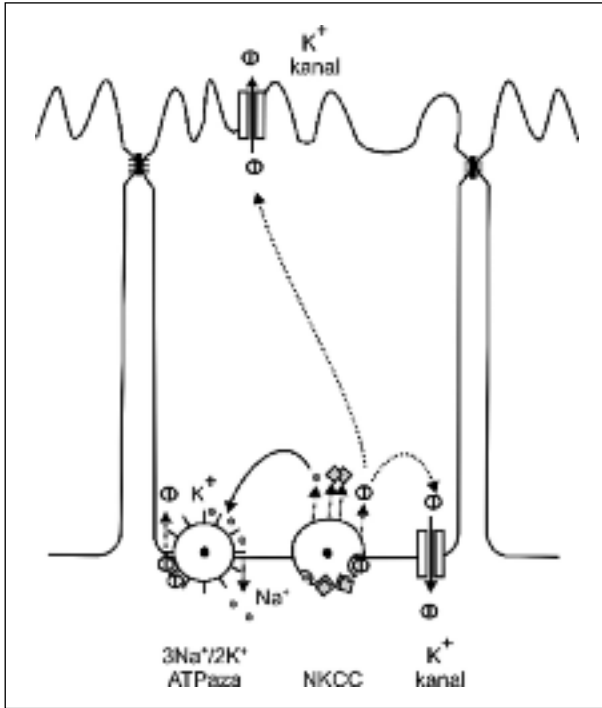
Aldosteron poveča število  $\text{K}^+$ -kanalov na apikalni membrani, tako poveča relativno prevodnost apikalne plazmaleme za  $\text{K}^+$  v primerjavi z bazolateralno in večji iznos  $\text{K}^+$  skozi kanale na apikalni membrani in s tem večje izločanje  $\text{K}^+$ . Aldosteron tudi poveča transkripcijo  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPaze, posledica je aktivacija obeh mehanizmov izločanja  $\text{K}^+$  – aktivnega in pasivnega izločanja.

Le v distalnem delu kolona se  $\text{K}^+$  aktivno absorbira.  $\text{K}^+$  privzem v enterocite poteka z apikalno  $\text{H}^+/\text{K}^+$  ATPazo. Tako lahko distalni del kolona aktivno absorbira ali secernira  $\text{K}^+$ .

### Aktivno izločanje elektrolitov v celicah kript

Tako tanko kot debelo črevo lahko aktivno secernirata  $\text{Cl}^-$ , kar najverjetneje poteka na celicah črevesnih kript in je tesno povezano

s pojavom driske. Mehanizem aktivnega izločanja  $\text{Cl}^-$  (slika 19) je zelo podoben izločanju  $\text{K}^+$  (63). Vključuje  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPazo na bazolateralni membrani, ki vzdržuje koncentracijski gradient za  $\text{Na}^+$ . Ta gradient poganja  $\text{Na}^+$ -tok skozi kotransporter NKCC-1 na bazolateralni membrani in s tem črpanje  $\text{Cl}^-$  (in  $\text{K}^+$ ) v notranjost celice. V manjši meri  $\text{Cl}^-$  prehaja v celico tudi s pomočjo anionskega izmenjevalca 2 (angl. *anion exchanger 2*, AE2) za  $\text{HCO}_3^-/\text{Cl}^-$ . V nestimuliranih razmerah je na apikalni membrani prisotnih malo  $\text{Cl}^-$  CFTR-kanalov ali pa je njihova prevodnost majhna. Aktivnost enterotoksinov poveča s CFTR posredovano prevodnost za  $\text{Cl}^-$  na apikalni membrani, zaradi visoke znotrajcelične koncentracije  $\text{Cl}^-$  izhaja iz celice. Aktivacija adenilil (toksin kolere, termolabilni toksin *E. coli*) ali gvanilil ciklaze (termostabilni toksin *E. coli*) zviša znotrajcelično koncentracijo cikličnih nukleotidov cAMP in cGMP. Ti aktivirajo kinaze, ki nadalje bodisi aktivirajo



Slika 18. Aktivno izločanje  $K^+$  v debelem črevesu.  $Na^+/K^+$  ATPaza povzroča koncentracijski gradient  $Na^+$ , ki poganja prenos  $K^+$ , sklop-ljen s prehodom  $Na^+$  v celico skozi NKCC na bazolateralni membrani.  $K^+$  izteka iz celic skozi  $K^+$ -kanale bodisi na bazolateralni bodisi na apikalni membrani. ATPaza – adenozin trifosfataza, NKCC –  $Na^+/K^+/2Cl^-$  kotransporter.

420

v membrani že vgrajene  $Cl^-$ -kanale, bodisi sprožijo zlivanje veziklov s  $Cl^-$ -kanali z apikalno plazmalemo in vgraditev dodatnih kanalov vanjo. Oboje povzroči povečano prevodnost apikalne membrane za  $Cl^-$  in skozičeličen iznos  $Cl^-$ . Iznos  $Cl^-$  preko apikalne membrane celic povzroči negativen luminalni potencial, ki favorizira obcelično izločanje  $Na^+$ . cAMP poveča aktivnost bazolateralnih  $K^+$ -kanalov na celicah kript, ki recirkulirajo  $K^+$ . Tako enterotoksini izzovejo izločanje elektrolitov ( $Na^+$ ,  $Cl^-$ ), poleg tega pa cAMP tudi zmanjša absorpcijo NaCl z inhibicijo NHE3. Vse to skupaj povzroča zmanjšan privzem vode, pojavi se driska (64).

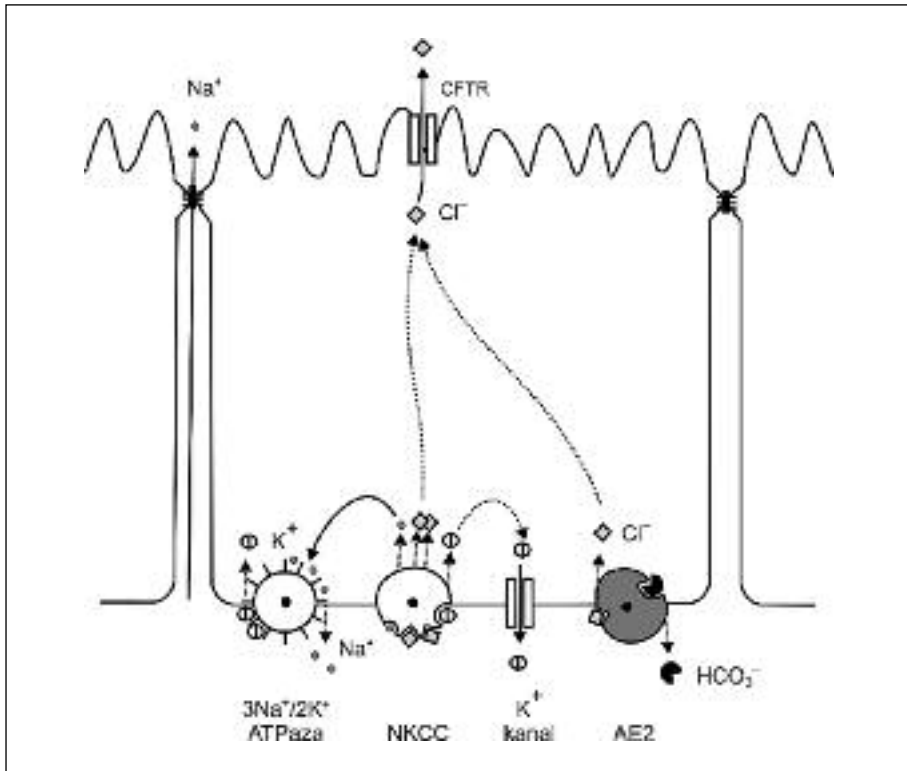
### Izločanje $HCO_3^-$ v duodenumu

Mehanizem izločanja je enak mehanizmu izločanja bikarbonata v celicah izvodil trebušne slinavke (glej tudi sliko 5 v članku Fiziologija prebavne cevi, 1. del) (63). V procesu izločanja  $HCO_3^-$  v dvanajstniku se  $HCO_3^-$  del-

no privzame v enterocite z bazolateralnim kotransporterjem  $Na^+/HCO_3^-$  (angl. *Na bicarbonate cotransporter 1*, NBC1), delno nastaja v celicah pod vplivom citosolne karbonske anhidraze iz  $CO_2$  in  $H_2O$ . Bazolateralni  $Na^+/H^+$ -antiporter (NHE1) skrbi za iznos  $H^+$ , ki nastaja pri tej reakciji, in na ta način zagotavlja nevtralen znotrajcelični pH. Apikalno izhaja  $HCO_3^-$  skozi  $Cl^-/HCO_3^-$  antiporterje (najverjetneje SLC26A6, tudi PAT1) ali  $Cl^-$  CFTR-kanale. Secerniran  $HCO_3^-$  deluje kot obramba pred nizkim pH želodčne vsebine. V ileumu in kolonu poteka izločanja  $HCO_3^-$  z izmenjavo za  $Cl^-$ , opisano v prejšnjem poglavju.

### Absorpcija vode

Transport vode preko epitelijskega sloja je tesno povezan s transportom elektrolitov. Tipično zaužijemo dnevno 2l vode, v tankem črevesu volumen vsebine naraste na 7,5 l/dan zaradi izločanja sline, žolča, želodca, trebu-

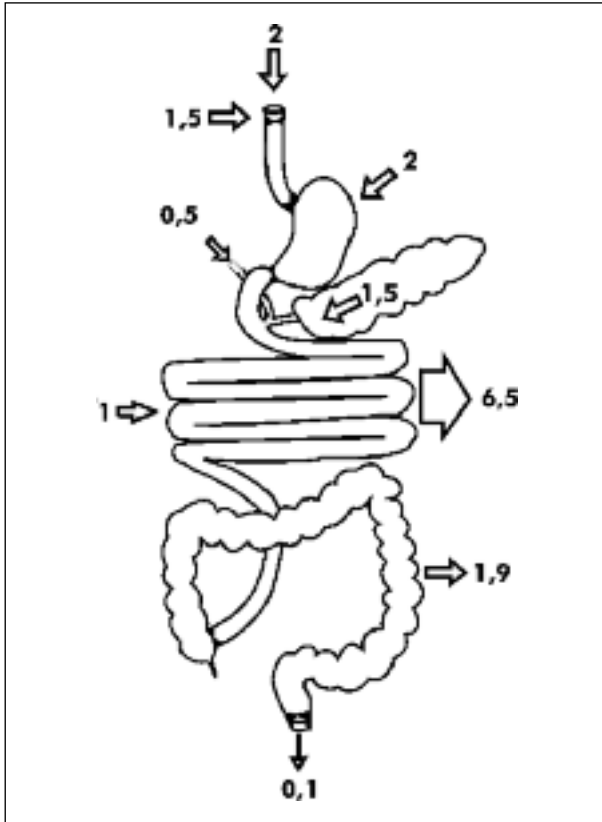


Slika 19. Izločanje NaCl na celicah črevesnih kript je tesno povezano s pojavom driske. Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPaza na bazolateralni membrani vzdržuje koncentracijski gradient za Na<sup>+</sup>, ki poganja kotransport Na<sup>+</sup> in Cl<sup>-</sup> (ter K<sup>+</sup>) skozi NKCC v notranjost celice. Cl<sup>-</sup> prehaja v celico tudi preko HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>/Cl<sup>-</sup> izmenjevalca AE2. K<sup>+</sup> bazolateralno recirkulira skozi K<sup>+</sup>-kanale. Apikalno sekrecija Cl<sup>-</sup> poteka skozi CFTR Cl<sup>-</sup>-kanale. Občelično izločanje Na<sup>+</sup> povzroča negativen luminalni potencial. Z enterotoksini posredovano povečano izločanje NaCl lahko povzroča drisko. AE2 – anionski izmenjevalec 2, ATPaza – adenozin trifosfataza, CFTR – cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, NKCC – Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>/2Cl<sup>-</sup> kotransporter.

šne slinavke in samega tankega črevesa (slika 20). V dvanajstniku je transport vode majhen, večinoma se v dvanajstniku voda secernira zaradi hiperosmolarosti svetline, ki se pojavi kot posledica delovanja prebavnih encimov. Največji del vode se absorbira v jejunumu in ileumu, tipično 6,5 l/dan (največja absorpcijska sposobnost tankega črevesa je bila ocenjena na 15–20 l/dan). Debelo črevo absorbira okoli 1,9 l dnevno (ocenjeno največ 4–5 l/dan), tako iztrebimo blato z vsebnostjo vode okoli 0,1 l/dan.

Premik vode preko epitelija je pasiven proces, ki se zgodi zaradi osmoze. Absorpcija Na<sup>+</sup> in Cl<sup>-</sup> (glej prejšnja poglavja) iz svetline črevesa povzroči premik vode iz svetline zaradi osmolarnega gradienta. Tok vode pote-

ka občelično, preko tesnih stikov med celicami, ali skozicelično preko akvaporinov, ki so prisotni na enterocitih. Prevodnost tesnih stikov se zmanjšuje od dvanajstnika (visoka prevodnost) proti kolonu (nizka prevodnost). Premik vode poteka brez velikih osmotskih gradientov, kar poskuša razložiti t. i. model stoječega gradienta. Ta model predpostavlja, da so majhni osmotski gradienti dovolj, da povzročijo tok vode v epitelijih, ki so dobro prepustni za vodo. Novejše raziskave nakazujejo na to, da SGLT1 prenaša vodne molekule vzporedno s prenašanjem Na<sup>+</sup> in glukoze, kar bi lahko razložilo dobršen del privzema vode v tankem črevesu. Več o tem bralec najde v poglavju o prebavi in absorpciji ogljikovih hidratov.



Slika 20. Promet tekočin po prebavni cevi. Zaradi pitja tekočin (2 l/dan), izločanja sline (1,5 l/dan), žolča (0,5 l/dan), želodca (2 l/dan), trebušne slinavke (1,5 l/dan) in tankega črevesa (1 l/dan) v tankem črevesu volumen vsebine naraste na 7,5 l/dan. Največji del vode (6,5 l/dan) se absorbira v jejunumu in ileumu, debelo črevo absorbira manjši del (1,9 l/dan). Tako normalno iztrebimo blato z vsebnostjo vode okoli 0,1 l/dan.

## LITERATURA

1. Díez-Sampedro A, Wright EM, Hirayama BA. Residue 457 controls sugar binding and transport in the Na<sup>(+)</sup>/glucose cotransporter. *J Biol Chem.* 2001; 276 (52): 49188–94.
2. Wright EM, Hirayama BA, Loo DF. Active sugar transport in health and disease. *J Intern Med.* 2007; 261 (1): 32–43.
3. Wright EM, Martín MG, Turk E. Intestinal absorption in health and disease—sugars. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2003; 17 (6): 943–56.
4. Wright EM, Loo DD. Coupling between Na<sup>+</sup>, sugar, and water transport across the intestine. *Ann N Y Acad Sci.* 2000; 915: 54–66.
5. Rao MC. Oral rehydration therapy: new explanations for an old remedy. *Annu Rev Physiol.* 2004; 66: 385–417.
6. Daniel H, Kottra G. The proton oligopeptide cotransporter family SLC15 in physiology and pharmacology. *Pflügers Arch.* 2004; 447 (5): 610–8.
7. Daniel H. Molecular and integrative physiology of intestinal peptide transport. *Annu Rev Physiol.* 2004; 66: 361–84.
8. Bröer S. Amino acid transport across mammalian intestinal and renal epithelia. *Physiol Rev.* 2008; 88 (1): 249–86.
9. Bröer S. Apical transporters for neutral amino acids: physiology and pathophysiology. *Physiology (Bethesda).* 2008; 23: 95–103.
10. Hamosh M, Scow RO. Lingual lipase and its role in the digestion of dietary lipid. *J Clin Invest.* 1973; 52 (1): 88–95.

11. Hamosh M, Klaeveman HL, Wolf RO, et al. Pharyngeal lipase and digestion of dietary triglyceride in man. *J Clin Invest.* 1975; 55 (5): 908-13.
12. Fink CS, Hamosh P, Hamosh M. Fat digestion in the stomach: stability of lingual lipase in the gastric environment. *Pediatr Res.* 1984; 18 (3): 248-54.
13. Salzman-Mann C, Hamosh M, Sivasubramanian KN, et al. Congenital esophageal atresia: lipase activity is present in the esophageal pouch and stomach. *Dig Dis Sci.* 1982; 27 (2): 124-8.
14. DeNigris SJ, Hamosh M, Kasbekar DK, et al. Secretion of human gastric lipase from dispersed gastric glands. *Biochim Biophys Acta.* 1985; 836 (1): 67-72.
15. Gargouri Y, Moreau H, Verger R. Gastric lipases: biochemical and physiological studies. *Biochim Biophys Acta.* 1989; 1006 (3): 255-71.
16. Canaan S, Roussel A, Verger R, et al. Gastric lipase: crystal structure and activity. *Biochim Biophys Acta.* 1999; 1441 (2-3): 197-204.
17. Gargouri Y, Pieroni G, Rivičre C, et al. Importance of human gastric lipase for intestinal lipolysis: an in vitro study. *Biochim Biophys Acta.* 1986; 879 (3): 419-23.
18. DeNigris SJ, Hamosh M, Kasbekar DK, et al. Lingual and gastric lipases: species differences in the origin of prepancreatic digestive lipases and in the localization of gastric lipase. *Biochim Biophys Acta.* 1988; 959 (1): 38-45.
19. Moreau H, Gargouri Y, Lecat D, et al. Screening of preduodenal lipases in several mammals. *Biochim Biophys Acta.* 1988; 959 (3): 247-52.
20. Zoppi G, Andreotti G, Pajno-Ferrara F, et al. Exocrine pancreas function in premature and full term neonates. *Pediatr Res.* 1972; 6 (12): 880-6.
21. Hamosh M. A review. Fat digestion in the newborn: role of lingual lipase and preduodenal digestion. *Pediatr Res.* 1979; 13 (5 Suppl 1): 615-22.
22. Hamosh M, Scanlon JW, Ganot D, et al. Fat digestion in the newborn. Characterization of lipase in gastric aspirates of premature and term infants. *J Clin Invest.* 1981; 67 (3): 838-46.
23. Koletzko B, Rodríguez-Palmero M, Demmelmair H, et al. Physiological aspects of human milk lipids. *Early Hum Dev.* 2001; 65 Suppl: S3-S18.
24. Hamosh M, Bitman J, Wood L, et al. Lipids in milk and the first steps in their digestion. *Pediatrics.* 1985; 75 (1 Suppl 2): 146-50.
25. Mu H, Høy CE. The digestion of dietary triacylglycerols. *Prog Lipid Res.* 2004; 43 (2): 105-33.
26. Ratnayake WM, Galli C. Fat and fatty acid terminology, methods of analysis and fat digestion and metabolism: a background review paper. *Ann Nutr Metab.* 2009; 55 (1-3): 8-43.
27. Friedman HI, Nylund B. Intestinal fat digestion, absorption, and transport. A review. *Am J Clin Nutr.* 1980; 33 (5): 1108-39.
28. Rigler MW, Honkanen RE, Patton JS. Visualization by freeze fracture, in vitro and in vivo, of the products of fat digestion. *J Lipid Res.* 1986; 27 (8): 836-57.
29. Patton JS, Carey MC. Watching fat digestion. *Science.* 1979; 204 (4389): 145-8.
30. Stagers JE, Hernell O, Stafford RJ, et al. Physical-chemical behavior of dietary and biliary lipids during intestinal digestion and absorption. 1. Phase behavior and aggregation states of model lipid systems patterned after aqueous duodenal contents of healthy adult human beings. *Biochemistry.* 1990; 29 (8): 2028-40.
31. Hernell O, Stagers JE, Carey MC. Physical-chemical behavior of dietary and biliary lipids during intestinal digestion and absorption. 2. Phase analysis and aggregation states of luminal lipids during duodenal fat digestion in healthy adult human beings. *Biochemistry.* 1990; 29 (8): 2041-56.
32. Niot I, Poirier H, Tran TT, et al. Intestinal absorption of long-chain fatty acids: evidence and uncertainties. *Prog Lipid Res.* 2009; 48 (2): 101-15.
33. Davis HR Jr, Altmann SW. Niemann-Pick C1 Like 1 (NPC1L1) an intestinal sterol transporter. *Biochim Biophys Acta.* 2009; 1791 (7): 679-83.
34. von Bergmann K, Sudhop T, Lütjohann D. Cholesterol and plant sterol absorption: recent insights. *Am J Cardiol.* 2005; 96 (1A): 10D-14D.
35. Ros E. Intestinal absorption of triglyceride and cholesterol. Dietary and pharmacological inhibition to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis.* 2000; 151 (2): 357-79.
36. Wang DQ. Regulation of intestinal cholesterol absorption. *Annu Rev Physiol.* 2007; 69: 221-48.
37. Altmann SW, Davis HR Jr, Zhu LJ, et al. Niemann-Pick C1 Like 1 protein is critical for intestinal cholesterol absorption. *Science.* 2004; 303 (5661): 1201-4.
38. Garcia-Calvo M, Lisnock J, Bull HG, et al. The target of ezetimibe is Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1). *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005; 102 (23): 8132-7.
39. Clader JW. The discovery of ezetimibe: a view from outside the receptor. *J Med Chem.* 2004; 47 (1): 1-9.
40. Betteris JL, Yu L. Transporters as drug targets: discovery and development of NPC1L1 inhibitors. *Clin Pharmacol Ther.* 2010; 87 (1): 117-21.



41. Sanclemente T, Marques-Lopes I, Puzo J, et al. Role of naturally-occurring plant sterols on intestinal cholesterol absorption and plasmatic levels. *J Physiol Biochem.* 2009; 65 (1): 87–98.
42. Ostlund RE Jr. Phytosterols, cholesterol absorption and healthy diets. *Lipids.* 2007; 42 (1): 41-5.
43. White DA, Bennett AJ, Billett MA, et al. The assembly of triacylglycerol-rich lipoproteins: an essential role for the microsomal triacylglycerol transfer protein. *Br J Nutr.* 1998; 80 (3): 219–29.
44. Gordon DA, Jamil H. Progress towards understanding the role of microsomal triglyceride transfer protein in apolipoprotein-B lipoprotein assembly. *Biochim Biophys Acta.* 2000; 1486 (1): 72–83.
45. Wetterau JR, Lin MC, Jamil H. Microsomal triglyceride transfer protein. *Biochim Biophys Acta.* 1997; 1345 (2): 136–50.
46. Mansbach CM, Siddiqi SA. The biogenesis of chylomicrons. *Annu Rev Physiol.* 2010; 72: 315–33.
47. Hussain MM. A proposed model for the assembly of chylomicrons. *Atherosclerosis.* 2000; 148 (1): 1–15.
48. Carey MC, Small DM, Bliss CM. Lipid digestion and absorption. *Annu Rev Physiol.* 1983; 45: 651–77.
49. Black DD. Development and physiological regulation of intestinal lipid absorption. I. Development of intestinal lipid absorption: cellular events in chylomicron assembly and secretion. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2007; 293 (3): 519–24.
50. Iqbal J, Hussain MM. Intestinal lipid absorption. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2009; 296 (6): 1183–94.
51. Williams KJ. Molecular processes that handle – and mishandle – dietary lipids. *J Clin Invest.* 2008; 118 (10): 3247–59.
52. Voeltz GK, Rolls MM, Rapoport TA. Structural organization of the endoplasmic reticulum. *EMBO Rep.* 2002; 3 (10): 944–50.
53. Shibata Y, Voeltz GK, Rapoport TA. Rough sheets and smooth tubules. *Cell.* 2006; 126 (3): 435–9.
54. Shen H, Howles P, Tso P. From interaction of lipidic vehicles with intestinal epithelial cell membranes to the formation and secretion of chylomicrons. *Adv Drug Deliv Rev.* 2001; 50 Suppl 1: S103–25.
55. Olofsson SO, Boström P, Andersson L, et al. Lipid droplets as dynamic organelles connecting storage and efflux of lipids. *Biochim Biophys Acta.* 2009; 1791 (6): 448–58.
56. Zhao R, Matherly LH, Goldman ID. Membrane transporters and folate homeostasis: intestinal absorption and transport into systemic compartments and tissues. *Expert Rev Mol Med.* 2009; 11: e4.
57. Kristiansen M, Kozyraki R, Jacobsen C, et al. Molecular dissection of the intrinsic factor-vitamin B12 receptor, cubilin, discloses regions important for membrane association and ligand binding. *J Biol Chem.* 1999; 274 (29): 20540–4.
58. Andersen CB, Madsen M, Storm T, et al. Structural basis for receptor recognition of vitamin-B(12)-intrinsic factor complexes. *Nature.* 2010; 464 (7287): 445–8.
59. Balen D, Ljubojevic M, Breljak D, et al. Revised immunolocalization of the Na<sup>+</sup>-D-glucose cotransporter SGLT1 in rat organs with an improved antibody. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2008; 295 (2): 475–89.
60. Donowitz M, Li X. Regulatory binding partners and complexes of NHE3. *Physiol Rev.* 2007; 87 (3): 825–72.
61. Greig ER, Baker EH, Mathialahan T, et al. Segmental variability of ENaC subunit expression in rat colon during dietary sodium depletion. *Pflugers Arch.* 2002; 444 (4): 476–83.
62. Bergann T, Plöger S, Fromm A, et al. A colonic mineralocorticoid receptor cell model expressing epithelial Na<sup>+</sup> channels. *Biochem Biophys Res Commun.* 2009; 382 (2): 280–5.
63. Heitzmann D, Warth R. Physiology and pathophysiology of potassium channels in gastrointestinal epithelia. *Physiol Rev.* 2008; 88 (3): 1119–82.
64. Viswanathan VK, Hodges K, Hecht G. Enteric infection meets intestinal function: how bacterial pathogens cause diarrhoea. *Nat Rev Microbiol.* 2009; 7 (2): 110–9.

Viktor Jovič<sup>1</sup>, Anton Cerar<sup>2</sup>

# Histopatološke značilnosti Barrettovega požiralnika

## *Histopathological Changes in Barrett's Esophagus*

---

### IZVLEČEK

**KLJUČNE BESEDE:** Barrettov, požiralnik, gastroezofagealni refluks, adenokarcinom

Barrettov požiralnik je metaplastična sprememba večskladnega ploščatega epitelijskega distalnega požiralnika v žlezni epitelij, ki nastane kot posledica kronične gastroezofagealne refluksne bolezni. Predstavlja predrakavo spremembo, saj se pri 0,5–1 % bolnikov z Barrettovim požiralnikom razvije adenokarcinom, ki je glede na hitrost naraščanja pojavnosti v zahodni populaciji vse pogostejši. Razvoj žleznega epitelijskega Barrettovega požiralnika v adenokarcinom je počasen in stopenjski. V začetku ugotavljamo displazijo nizke, nato displazijo visoke stopnje in prehod v adenokarcinom. Namen članka je študentom medicine razložiti lastnosti osnovnih morfoloških sprememb v Barrettovem požiralniku in displastičnih sprememb, s katerimi se vse pogosteje srečamo pri endoskopskih biopsijah, ki so najpomembnejše za sledenje bolnikov.

---

### ABSTRACT

**KEY WORDS:** Barrett's, esophagus, gastroesophageal reflux disease, adenocarcinoma

Barrett's esophagus is precancerous condition in which metaplastic change from squamous to glandular epithelium of distal tubular esophagus is encountered, as a result of chronic gastroesophageal reflux disease. Adenocarcinoma arises in 0,5–1% of patients with Barrett's esophagus, with growing frequency in the western population. The development of adenocarcinoma from Barrett's esophagus is slow and gradual, starting from low-grade through high grade epithelial dysplasia. The aim of this article is to bring close the scope of morphological changes in glandular mucosa in its gradual evolution to adenocarcinoma to medical students, especially in light of growing number of control biopsies during endoscopic follow-up of patients with Barrett's esophagus.

---

<sup>1</sup> Asist. Viktor Jovič, dr. med., Inštitut za patologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Korytkova 2, 1000 Ljubljana; viktor.jovic@mf.uni-lj.si

<sup>2</sup> Prof. dr. Anton Cerar, dr. med., Inštitut za patologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Korytkova 2, 1000 Ljubljana

## UVOD

Glede na naraščajočo stopnjo letne pojavnosti v zadnjem desetletju je adenokarcinom (žlezni karcinom) požiralnika med najpomembnejšimi rakavimi boleznimi, ki po hitrosti naraščanja pojavnosti dosega druge tumorje, predvsem raka debelega črevesa in danke, pljuč, prostate in melanoma (1, 2). Vse večji delež žleznih karcinomov med karcinomi požiralnika (≈ 50%) se lahko pojasni z naraščajočo stopnjo gastroezofagealne refluksne bolezni (GERB) in nastankom Barrettovega požiralnika (BP), ki predstavlja najpomembnejši dejavnik tveganja za stopenjski razvoj žleznega karcinoma iz displazije (3–6). Presejalne endoskopske metode pri bolnikih s simptomatsko refluksno boleznijo izstopajo kot najpomembnejše orodje za diagnostiko in spremljanje BP. Namen tega članka je študentom medicine razložiti osnovne morfološke spremembe pri BP in razvoju epitelne displazije zlasti v luči vse pogostejših kontrolnih biopsij in novejših metod zdravljenja.

## DEFINICIJA, KLASIFIKACIJA IN MAKROSKOPSKE ZNAČILNOSTI BP

BP je metaplastična sprememba sluznice spodnje tretjine požiralnika, ki nastane kot rezultat dolgotrajne kronične gastroezofagealne refluksne bolezni (GERB). Sluznica požiralnika z večskladnim ploščatim epitelijem se spremeni v žlezno sluznico, pokrito z visokoprizmatskim epitelijem. V širšem smislu upoštevamo kot BP vsako različico žlezne metaplazije ne glede na tip epitelija (3, 7–9). Po definiciji *American College of Gastroenterology* je BP endoskopsko razpoznavna sprememba sluznice, pri kateri se histološko dokaže intestinalna (črevesna) metaplazija večskladnega ploščatega epitelija v visokoprizmatski epitelij oziroma prisotnost morfološko jasnih čašastih celic (1, 4). Takšna opredelitev je bolj ponovljiva in histomorfološko upravičena glede na dejstvo, da je predvsem intestinalni fenotip metaplastičnega epitelija povezan z nastankom žleznega karcinoma, vendar ni povsod enako sprejeta. Drugi avtorji (angleški in japonski) tako v starejši kot tudi v novejši literaturi kot BP še vedno upošte-

vajo vsako obliko visokoprizmatskega epitelija in ga odvisno od vrste sluznice klasificirajo v kardialni, fundusni (oksentični) in najpogostejši, intestinalni tip (8, 9). Za morfološko definicijo BP so izjemno pomembna topografska področja požiralnika, v katerih se lahko endoskopsko intenzivnejše oranžno rdeča, žametasta sluznica BP loči od bolj blede rožnate sluznice požiralnika (slika 1). Glede na sorazmerno nejasen prehod cevastega požiralnika v želodec in tudi pogosto spremljajočo hiatalno kilo pri BP je prehod med požiralnikom in želodcem po dogovoru definiran kot zgornja meja želodčnih gub oziroma spodnja meja vzdolžnega žilja požiralnika (9). Drugo pomembno topografsko mesto je prehod ploščatega epitelija v žlezni (ali Z-črta), ki je idealno na nivoju prehoda želodca v požiralnik, vendar lahko tudi do 2 cm nad njim, kar dodatno zapleta definicijo BP. Pri BP je ta prehod nepravilen, nazobčan in z jezički, kar ga loči od normalnega prehoda sluznice, in endoskopsko diagnosticirano za BP.

Danes opredelimo kot BP vsako endoskopsko vidno žlezno sluznico cevastega požiralnika nad prehodom požiralnika v želodec, ki vsebuje čašice, oziroma prisotnost visokoprizmatskega epitelija kakršnega koli tipa 3 cm ali več proksimalno od prehoda. Glede na dolžino delimo BP na dolgosegmentnega (> 3 cm), kratkosegmentnega (1–3 cm) in ultrakratkosegmentnega (< 1 cm) (1). Iz tega histološko izključimo primere intestinalne metaplazije kardije pri kroničnem atrofičnem gastritisu.

BP najdemo pri 0,5–4% endoskopij požiralnika oziroma kar v 7,5–14% pri bolnikih z GERB. Tveganje za nastanek adenokarcinoma iz BP je različno in se giblje med 0,23 in 1,9%, odvisno od raziskave in populacije, absolutno tveganje je približno 0,5–1% na leto (3, 5, 6). Čeprav je pojavnost GERB približno enaka med spoloma sta BP in žlezni karcinom skoraj 10-krat pogostejša pri moških (2). Nevarnost za razvoj adenokarcinoma je odvisna predvsem od prisotnosti intestinalnega fenotipa epitela v žlezni sluznici. Ta ni omejen zgolj na najdbo čašic, temveč tudi imunohistokemično in/ali molekularno dokazano intestinalno diferenciacijo celic, ki lahko izražajo intestinalne označevalce CDX-2, Hep-Par-1 (hepatocitni antigen), vilin, DAS-1 in



Slika 1. Makroskopski preparat distalnega dela požiralnika s prehodom v kardijo želodca. Opažamo ostro razmejeno žametasto žlezno sluznico Barrettovega požiralnika in žarišče adenokarcinoma. Debela puščica – prehod požiralnika v kardijo želodca, tanka puščica – žlezna sluznica Barrettovega požiralnika, x – adenokarcinom.

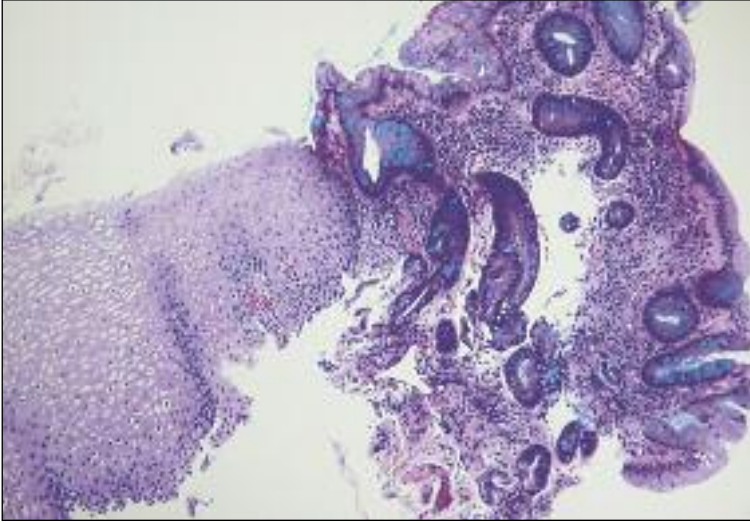
MUC-2 (10–12). Ti dejavniki vplivajo na začetek displastične preobrazbe in napredovanje v žlezni karcinom bolj kot intestinalna metaplazija, vendar še vedno ne sodijo v rutinske preiskave (12).

## HISTOPATOLOŠKE LASTNOSTI BP

Endoskopist mora v izvidu označiti točno mesto odvzema makroskopsko sumljivega področja, saj to zahtevajo kriteriji za diagnozo Barrettovega požiralnika. V primerih kratkega odseka sluznice BP je nujna prisotnost čašic med visokoprizmatскими celicami (psevdoabsorpcijskimi, foveolarnimi in endokrini). Čašice lahko dokažemo s specialnimi barvanji za dokaz kislih sialomucinov (angl. *Kreyberg-Jareg*, *alcian blue*), pri katerih se mucinske vakuole pobarvajo intenzivno modro (slika 2), medtem ko so visokoprizmatске celice BP intenzivno PAS-pozitivne (angl. *Periodic Acid Schiff*), kar je značilno za t. i. kompletno intestinalno metaplazijo (tip I). Če v sluznici opazimo tudi večskladni epitelij, izvodila mucinskih žlez požiralnika ali njihove acinuse, mešane mucinozne in intestina-

lizirane žleze, intestinalizirane kripte pod ploščatoceličnim epitelijem, prisotnost BP še dodatno potrdimo (13, 14). Imunohistološko in fenotipsko večskladni epitelij izraža tako črevesne označevalce kot tudi označevalce ploščatega epitelija (13). Kronična limfocitno-plazmocitna vnetna infiltracija blage do zmerne stopnje in aktivno vnetje (foveolitis) sta pogosto prisotna, prav tako tudi kronične in akutne razjede. Površina žlezne sluznice je običajno nepravilna, pokrita z resicami, v globljih delih pa vsebuje razredčene nepravilne jamice (foveole). Nasprotno so pri intestinalni metaplaziji v sklopu kroničnega atrofičnega vnetja želodčne sluznice žleze enakomerneje razporejene, pogosto s parietalnimi celicami in aktivnim vnetjem, pri katerem lahko najdemo bakterijo *Helicobacter pylori* (14). Sluznica BP kaže značilno podvojitve mišične plasti sluznice (lat. *lamina muscularis mucosae*) z nekoliko tanjšo površinsko plastjo, kar lahko dodatno zaplete določanje stadija morebitnega adenokarcinoma (15).

Poleg čašastih celic, ki jih lahko opazimo morfološko in histokemično tudi dokažemo, so med epitelnimi celicami intestinalne meta-



Slika 2. Barrettov požiralnik z značilno intestinalno metaplazijo v žlezni sluznici ob prehodu ploščatoceličnega v žlezni epitel (Kreyberg-Jareg, 10 $\times$ ).

plazije tudi zrele in nezrele visokoprizmatske absorpcijske in Panethove celice. Tudi v teh celicah se prav tako lahko dokažejo kisli mucini, ki so lahko sialomucini ali žveplasti mucini (sulfomucini). Sialomucine in sulfomucine lahko ločimo s pomočjo kombiniranega histokemičnega barvanja z orceinom in alcian modrim (angl. *alcian blue*), pri katerem se kisli sialomucini obarvajo modro, žveplasti mucini pa temno rjavo (16). Ob prisotnosti sialomucinov in sledov sulfomucinov v celicah BP z manjšim številom Panethovih in čašastih celic govorimo o nekompletni intestinalni metaplaziji tipa II. Ob prisotnosti samo kislih sulfomucinov v epitelnih celicah nekompletne intestinalne metaplazije (t. i. nekompletni intestinalni metaplaziji tipa III) je tveganje za razvoj adenokarcinoma večje (2,7–5%) (3, 16). Kljub temu prisotnost žveplastih mucinov nima vrednosti neodvisnega dejavnika napovedi za nastanek adenokarcinoma, saj jih izražajo celice epitela BP v približno 74–83% (16).

Tudi imunohistokemična preiskava določenih citokeratinov v epitelnih celicah BP je lahko značilna. Izražanje citokeratina 7 (CK7) in citokeratina 20 (CK20) lahko pomaga, vendar ne zanesljivo v ločevanju med BP in intestinalno metaplazijo želodčne sluznice. Celice krovnege epitelija in epitelija povrhnjih žlez v BP so namreč pozitivne na CK20, med-

tem ko so celice v metaplastičnih žlezah negativne na CK20 in pozitivne na CK7 (t. i. »Barrettov imunofenotip«), globoke in povrhnje žleze v želodčni intestinalni metaplaziji pa so pozitivne na CK20 in negativne ali šibko pozitivne na CK7 (18). Kljub morebitni rutinski uporabi so opisane preiskave še vedno zgolj relativnega pomena za bolj specifično imunohistološko diagnostiko (19). V prid bolj specifični opredelitvi tako tipa žleznega epitela kot tudi razvoja BP v sklopu GERB govorijo izražanje informacijske RNA (iRNK) za določene tipe mucinov gastrointestinalnega trakta. Celice ploščatoceličnega epitela izražajo iRNK mucinov MUC1 in MUC4, žlezne celice želodčnega epitela MUC5AC in MUC6, celice črevesnega epitela pa izražajo MUC2. V epitelu BP se odvisno od stadija razvoja lahko dokaže iRNK za vse tipe mucina, posamezne bolj značilne za histološko opredeljen tip epitela (ezofagealni, želodčni ali črevesni). Tako se v celicah črevesne metaplastične sluznice BP in tudi epitelne displazije najpogosteje ugotovi prisotnost iRNK za MUC2, vendar v vsaj 50% primerov le-te vsebujejo tudi iRNK mucinov MUC5AC in MUC6 (20). V začetku sprememb celice ploščatoceličnega epitela izražajo MUC1 in MUC4. Relativna značilnost izražanja iRNK mucinov za določeni tip epitela podpira tudi hipotezo

o stopnjevitem nastanku BP po peptični okvari sluznice požiralnika, in sicer iz nezrelih celic ploščatoceličnega epitela požiralnika skozi želodčno metaplazijo (20).

## DISPLAZIJA ŽLEZNEGA METAPLASTIČNEGA EPITELIJA BP

Displazija epitelijskega v sklopu BP je predrakavo stanje in pomeni spremembe v zgradbi celic oziroma odstopanje od običajnih citoloških in arhitekturnih morfoloških lastnosti metaplastičnega visokoprizmatskega epitelijskega sluznice BP. V skladu z uradno enotno dunajsko klasifikacijo epitelne displazije sluznice gastrointestinalnega trakta je tudi sprememba epitela v BP lahko (21):

1. negativna za displazijo;
2. sumljiva, vendar ne popolnoma značilna za displazijo (angl. *indefinite for dysplasia*);
3. displazija epitela sluznice nizke stopnje, v katero sodita:
  - 3.1. adenom nizke stopnje in
  - 3.2. displazija nizke stopnje;
4. displazija epitela sluznice visoke stopnje, v katero sodijo:
  - 4.1. adenom ali displazija visoke stopnje,
  - 4.2. neinvazivni karcinom (karcinom *in situ*),
  - 4.3. sprememba, sumljiva za invazivni adenokarcinom,
  - 4.4. intramukozni karcinom (karcinom z invazijo v lamino proprijo);
5. adenokarcinom z invazijo v submukozo.

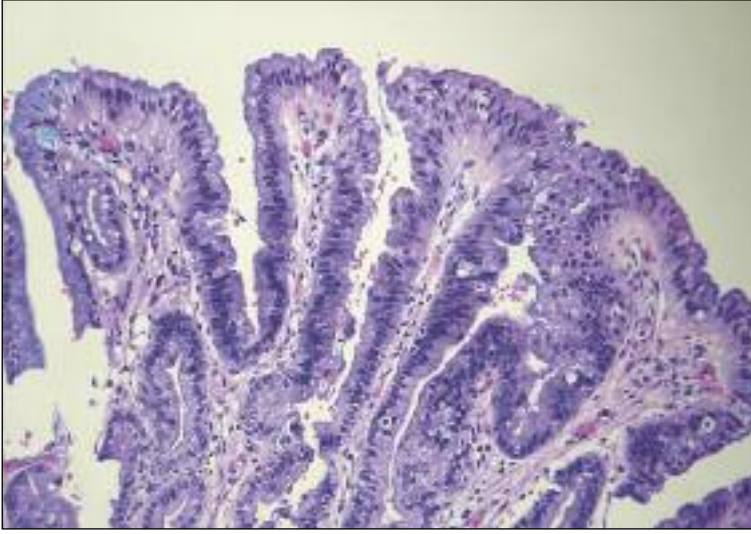
Zaradi vnetja, ki spremlja razjede in čire, pride v sluznici BP do poskusov obnove epitelijskega, ki lahko spominjajo na displazijo, zaradi celičnih atipij, ki se pojavijo ob povečani proliferacijski aktivnosti (3, 22). Pri sumu na displazijo so arhitekturne spremembe blage, ni brstenja žlez, le-te so manj gosto razporejene. Kljub hiperkromatičnosti so jedra jasno neprekinjena in se ne prekrivajo. Opažamo bogato eozinofilno citoplazmo, v lamini propriji je veliko vnetnic, praviloma tudi aktivno vnetje. Med patologi je veliko razlik pri diagnostiki displazije, zlasti v razlikovanju vnetnih in atipičnih sprememb, s sumom na displazijo in displazije nizke stopnje. Strinjanje o epitelni displaziji nizke stopnje in atipičnih

spremembah, sumljivih za displazijo, dobimo le v 60 % primerov med osmimi ožje specializiranimi patologi (22). Prav tako včasih ni mogoče določiti niti stopnje nedvomno prisotnih displastičnih sprememb, medtem ko je manj nestrinjanja pri diagnostiki displazije visoke stopnje in adenokarcinoma (23–25).

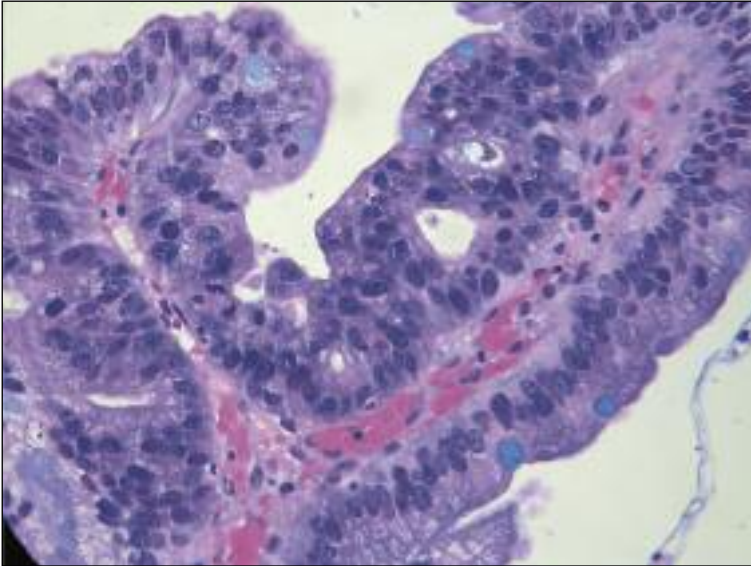
Tveganje za razvoj adenokarcinoma je še večje pri bolnikih z displazijo v epiteliju BP. V okrog 59 % primerov je epitelna displazija visoke stopnje povezana s hkratnim ali naknadnim razvojem adenokarcinoma, ampak le kadar so bile endoskopsko ugotovljene vozličaste ali ploščate zadebelitve oziroma razjede sluznice BP (26). V primerih brez endoskopskih sprememb je bila pogostost adenokarcinoma bistveno nižja (26, 27). Displazija epitelijskega nizke stopnje redkeje napreduje v karcinom, in sicer pri 2–6 % bolnikov z žlezno metaplazijo (28). Pogosto ugotovimo tudi regresijo (izginotje) displazije nizke stopnje (tudi do 75 %) pri bolnikih z antacidno terapijo zaradi refluksne bolezni (27, 28).

Pri displaziji nizke stopnje so kriptne sorazmerno ohranjene, vendar lahko podaljšane in gosto razporejene, z zmanjšano vsebino mucina, manj številnimi čašicami, hiperkromnimi, pomnoženimi in nekoliko povečanimi jedri. Opažamo številnejše mitoze, apoptoze in prisotnost displastičnih sprememb tudi v vrhnjem epiteliju (slika 3).

Pri displaziji visoke stopnje izstopajo arhitekturne spremembe z zelo gosto razporejenimi, razoblikovanimi in nepravilno razvejanimi žlezami, ki so lahko cistično razširjene s še manj številnimi čašicami in čipkastim vzorcem rasti. Jedra se med seboj po obliki zelo razlikujejo, niso več polarizirana, mitoze so številne (slika 4). Značilen je sorazmerno oster prehod iz nedisplastične sluznice v displastično v primerjavi s spremembami, pri katerih se pojavlja samo sum na displazijo. Pri adenokarcinomu je stroma skoraj preraščena s pomnoženimi žlezami. V stromi so manjše skupine in/ali posamezne tumorske celice, solidne skupine malignih celic in nekroza. Poleg nedvomno najpomembnejših histomorfoloških obstajajo tudi molekularne in imunohistokemične značilnosti, ki prispevajo k diagnozi displazije v žlezni sluznici BP, in sicer izguba heterozigotnosti za kromosoma 9p in 17p, aneuploidija DNA ter povečana in



Slika 3. Displazija epitelijske nizke stopnje. Vidna so hiperkromna, povečana podolgovata jedra v žlezah in vrhnjem epitelu, gosto razporejene kripte in zmanjšano število čašic (Kreyberg-Jareg, 20 ×).



Slika 4. Displazija epitelijske visoke stopnje. Čipkast vzorec rasti displastičnih celic s hudim pleomorfizmom in izginotjem stratifikacije jeder ter pičlo stromo (Kreyberg-Jareg, 40 ×).

topografsko spremenjena izraznost proliferacijskega označevalca Ki-67 (22, 29). Ugotovili so tudi veliko pogostejšo izražanje  $\alpha$ -metila-

cil-koencim A-racemaze v celicah displastičnega epitelijskega v primerjavi z nedisplastičnim in epiteliju s sumom na displazijo (30).



## ZDRAVLJENJE BP IN PRIPOROČILA ZA SLEDENJE

Metode zdravljenja bolnikov z žlezno metaplazijo sluznice požiralnika se med seboj razlikujejo, odvisno od centra, v katerem se zdravijo in tipa displazije. Nedvomno je presejalna endoskopska preiskava (ezofagogastroskopija) z biopsijami preobrazene sluznice najpomembnejša pri sledenju bolnikov z BP. Bolnike z refraktno simptomatiko in BP brez displazije najprej intenzivno zdravimo z zaviralci protonске črpalke, antacidi in/ali antagonisti H<sub>2</sub>. Temu sledi kontrolna endoskopija, in če takrat ne ugotovimo displazije, prihaja pacient na presejalne endoskopije požiralnika in želodca vsake 2–3 leta (25, 31). Enako velja za bolnike s spremembami, pri katerih se pojavi sum na displazijo. Če po drugi endoskopiji spremembe ne izginejo ali ugotovimo displazijo nizke stopnje, nadaljujemo kontro-

lo po navodilih za bolnike z displazijo epitelijske nizke stopnje, in sicer z enoletnimi kontrolnimi endoskopijami in biopsijami poleg antacidne terapije. V primerih displazije visoke stopnje so protokoli različni. Bolnike večinoma intenzivno spremljajo s 3-mesečnimi endoskopijami požiralnika in jemanjem biopsij na 1–2 cm iz vsakega od 4 kvadrantov žlezne sluznice (25, 32, 33). Posamezni zdravstveni centri uporabljajo tudi invazivne endoskopske posege, kot so fotodinamična mukozna ablacija, elektrokoagulacijska terapija (z argon plazma koagulacijo) in tudi endoskopska mukozna resekcija (25, 34, 35). Pri ponavljajoči se displaziji epitelijske visoke stopnje je včasih treba operacijsko odstraniti del požiralnika, vendar je treba poseg prilagoditi posameznemu bolniku, zlasti glede na način izvedbe in na sorazmerno višjo stopnjo obolevnosti ter smrtnosti po taki operaciji v manjših centrih (36, 37).

## LITERATURA

1. Odze RD. Update on the diagnosis and treatment of Barrett esophagus and related neoplastic precursor lesions. *Arch Pathol Lab Med.* 2008; 132 (10): 1577–85.
2. Vizcaino AP, Moreno V, Lambert R, et al. Time trends incidence of both major histologic types of esophageal carcinomas in selected countries, 1973–1995. *Int J Cancer.* 2002; 99: 860–8.
3. Day DW, Jass JR, Price AB, et al. *Morson and Dawson's Gastrointestinal Pathology.* 4th ed. Oxford (UK): Blackwell Publishing Ltd.; 2003.
4. Wang KK, Sampliner RE. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Updated guidelines 2008 for the diagnosis, surveillance, and therapy of Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol.* 2008; 103: 788–97.
5. Hirota WK, Loughney TM, Lazas DJ, et al. Specialized intestinal metaplasia, dysplasia and cancer of the esophagus and esophagogastric junction: prevalence and clinical data. *Gastroenterology.* 1999; 116: 277–85.
6. Jankowski JA, Provenzale D, Moayyedi P. Esophageal adenocarcinoma arising from Barrett's metaplasia has regional variations in the west. *Gastroenterology.* 2002; 122: 588–90.
7. Paull A, Trier JS, Dalton MD, et al. The histological spectrum of Barrett's esophagus. *N Engl J Med.* 1976; 295: 476–80.
8. Takubo K. *Pathology of the Esophagus. An Atlas and Textbook.* 2nd ed. New York: Springer; 2007.
9. Philips RW, Frierson HF Jr, Moskaluk CA. Cdx2 as a marker of epithelial intestinal differentiation in the esophagus. *Am J Surg Pathol.* 2003; 27: 1442–7.
10. Chu PG, Ishizawa S, Wu E, et al. Hepatocyte antigen as a marker of hepatocellular carcinoma: an immunohistochemical comparison to carcinoembryonic antigen, CD10 and alpha-fetoprotein. *Am J Surg Pathol.* 2002; 26: 978–88.
11. Freund JN, Domon-Dell C, Keding M, et al. The Cdx-1 and Cdx-2 homeobox genes in the intestine. *Biochem Cell Biol.* 1998; 76: 957–69.
12. Cameron AJ, Souto EO, Smyrk TC. Small adenocarcinomas of the esophagogastric junction: association with intestinal metaplasia and dysplasia. *Am J Gastroenterol.* 2002; 97: 1375–80.
13. Glickman JN, Chen YY, Wang HH, et al. Phenotypic characteristics of a distinctive multilayered epithelium suggests that it is a precursor in the development of Barrett's esophagus. *Am J Surg Pathol.* 2001; 25 (5): 569–78.



14. Srivastava A, Odze RD, Lauwers GY, et al. Morphologic features are useful in distinguishing Barrett's esophagus from carditis with intestinal metaplasia. *Am J Surg Pathol.* 2007; 31: 1733-41.
15. Takubo K, Sasajima K, Yamashita K, et al. Double muscularis mucosae in Barrett's esophagus. *Hum Pathol.* 1991; 22: 1158-61.
16. Peuchmaur M, Potet F, Goldfain D. Mucin histochemistry of the columnar epithelium of the oesophagus (Barrett's oesophagus): a prospective biopsy study. *J Clin Pathol.* 1984; 37 (6): 607-10.
17. Haggitt RC, Reid BJ, Rabinovitch PS, et al. Barrett's esophagus. Correlation between mucin histochemistry, flow cytometry, and histologic diagnosis for predicting increased cancer risk. *Am J Pathol.* 1988; 131 (1): 53-61.
18. Couvelard A, Cauvin JM, Goldfain, et al. Cytokeratin immunoreactivity of intestinal metaplasia at normal oesophago-gastric junction indicates its aetiology. *Gut.* 2001; 49 (6): 761-6.
19. El-Zimaity HM, Graham DY. Cytokeratin subsets for distinguishing Barrett's esophagus from intestinal metaplasia in the cardia using endoscopic biopsy specimens. *Am J Gastroenterol.* 2001; 96: 1378-82.
20. Guillem P, Billeret V, Buisine MP, et al. Mucin gene expression and cell differentiation in human normal, premalignant and malignant esophagus. *Int J Cancer.* 2000; 88 (6): 856-61.
21. Dixon MF. Gastrointestinal epithelial neoplasia: Vienna revisited. *Gut.* 2002; 51 (1): 130-1.
22. Odze RD. Diagnosis and grading of dysplasia in Barrett's oesophagus. *J Clin Pathol.* 2006; 59: 1029-38.
23. Reid BJ, Haggitt RC, Rubin CE, et al. Observer variation in the diagnosis of dysplasia in Barrett's esophagus. *Hum Pathol.* 1988; 19: 166-78.
24. Montgomery E, Goldblum JR, Greenson JK, et al. Dysplasia as a predictive marker for invasive carcinoma in Barrett's esophagus: a follow-up study based on 138 cases from a diagnostic variability study. *Hum Pathol.* 2001; 32: 379-88.
25. Montgomery E, Bronner MP, Goldblum JR, et al. Grading Dysplasia in Barrett's Esophagus [internet]. Baltimore (MD): Johns Hopkins Pathology; c2000-2010. Dosegljivo na: [http://pathology2.jhu.edu/beWeb/study\\_images.cfm](http://pathology2.jhu.edu/beWeb/study_images.cfm)
26. Schnell TG, Sontag SJ, Chejfec G, et al. Long-term nonsurgical management of Barrett's esophagus with high-grade dysplasia. *Gastroenterology.* 2001; 120: 1607-19.
27. Buttar NS, Wang KK, Sebo TJ, et al. Extent of high-grade dysplasia in Barrett's esophagus correlates with risk of adenocarcinoma. *Gastroenterology.* 2001; 120: 1630-9.
28. Conio M, Bianchi S, Lapertosa G, et al. Long-term endoscopic surveillance of patients with Barrett's esophagus: incidence of dysplasia and adenocarcinoma: a prospective study. *Am J Gastroenterol.* 2003; 98: 1931-9.
29. Lomo LC, Blount PL, Sanchez CA, et al. Crypt dysplasia with surface maturation: a clinical, pathologic and molecular study of a Barrett's esophagus cohort. *Am J Surg Pathol.* 2006; 30: 423-35.
30. Dorer R, Odze RD. AMACR immunostaining is useful in detecting dysplastic epithelium in Barrett's esophagus, ulcerative colitis and Crohn's disease. *Am J Surg Pathol.* 2006; 30: 871-7.
31. Urschel JD, Vasan H, Blewett CJ. A meta-analysis of randomized controlled trials that compared neoadjuvant chemotherapy and surgery to surgery alone for resectable esophageal cancer. *Am J Surg.* 2002; 183: 274-9.
32. Spechler SJ. Dysplasia in Barrett's esophagus: limitations of current management strategies. *Am J Gastroenterol.* 2005; 100: 927-35.
33. Sharma P, McQuaid K, Dent J, et al. A critical review of the diagnosis and management of Barrett's esophagus: the AGA Chicago Workshop. *Gastroenterology.* 2004; 127: 310-30.
34. Souza RF, Spechler SJ. Concepts in the prevention of adenocarcinoma of the distal esophagus and proximal stomach. *CA Cancer J Clin.* 2005; 55: 334-51.
35. Johnston MH. Technology insight: ablative techniques for Barrett's esophagus: current and emerging trends. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* 2005; 2: 323-30.
36. Gockel I, Exner C, Junginger T. Morbidity and mortality after esophagectomy for esophageal carcinoma: A risk analysis. *World J Surg Oncol.* 2005; 3: 37.
37. Park DP, Welch CA, Harrison DA, et al. Outcomes following oesophagectomy in patients with oesophageal cancer: a secondary analysis of the ICNARC Case Mix Programme Database. *Crit Care.* 2009; 13 Suppl 2: S1.

Jera Jeruc<sup>1</sup>

# *Helicobacter pylori* in z njim povezane bolezni

## *Helicobacter pylori* and Associated Diseases

---

### IZVLEČEK

**KLJUČNE BESEDE:** *Helicobacter pylori*, gastritis, ulkusna bolezen, karcinom želodca, histološka diagnoza

Pred nekaj več kot dvajsetimi leti sta Barry Marshal in Robin Warren iz želodca človeka izolirala spiralno bakterijo *Helicobacter pylori* in za svoje odkritje leta 2005 prejela Nobelovo nagrado za področje fiziologije in medicine. Danes okužba s *Helicobacter pylori* velja za povzročitelja najpogostejše oblike kroničnega gastritisa, saj je okuženih več kot 50 % svetovnega prebivalstva, okuženost pa je povezana z nižjim socialno-ekonomskim statusom. Okužba običajno, če ni zdravljena, vztraja vse življenje, a je kar pri 80 % asimptomatska. Morfološko je gastritis, ki ga povzroča *Helicobacter pylori*, kronični aktivni gastritis, kar pomeni kombinacijo infiltracije lamine proprije s plazmatkami in limfociti ter infiltracijo vratov žlez z nevtrofilnimi granulociti. Limfociti v lamini propriji lahko tvorijo limfatične folikle, kar daje endoskopsko značilen nodularni videz sluznice. Okoli 10–20 % okuženih razvije ulkusno bolezen želodca ali dvanajstnika. Kronično vnetje želodčne sluznice, povzročeno z bakterijo *Helicobacter pylori*, vodi v nastanek multifokalnega atrofičnega gastritisa in intestinalne metaplazije, histoloških sprememb, ki veljajo za predhodne spremembe intestinalnega tipa adenokarcinoma želodca. Svetovna zdravstvena organizacija zato uvršča bakterijo *Helicobacter pylori* med karcinogene 1. razreda. Prav tako je večina primarnih MALT limfomov želodca povezana z okužbo z bakterijo *Helicobacter pylori*. Diagnozo *Helicobacter pylori* gastritisa lahko postavimo iz vzorcev sluznice, odvzetih ob endoskopski preiskavi (histološki pregled prizadete sluznice, hitri ureazni test, kultivacija bakterij, dokaz bakterij s dokaz bakterij s polimerazno verižno reakcijo (PCR)) ali pa s pomočjo neinvazivnih metod (dihalni ureazni test, serološke preiskave). Za zdravljenje uporabljamo kombinacijo zaviralcev protonske črpalke in več vrst antibiotikov. Zaradi pojava odpornosti bakterije na antibiotike pa se v zadnjem času znanstveniki intenzivno ukvarjajo z razvojem cepiva, ki bi preprečilo okužbo z bakterijo *Helicobacter pylori*.

433

---

### ABSTRACT

**KEY WORDS:** *Helicobacter pylori*, gastritis, ulcer disease, gastric cancer, histology

*Helicobacter pylori*, a spiral shaped pathogenic bacterium, was first isolated by Barry Warren and Robin Marshall about 20 years ago, earning them a Nobel Prize in Physiology or Medicine in 2005. More than 50 % of the world population harbour *Helicobacter pylori* in their upper gastrointestinal tract and *Helicobacter pylori* infection is now accepted as the cause of the most common form of chronic gastritis. The prevalence of infection inversely correlates with socioeconomic status. When not treated, the infection will persist in the stomach of most people for decades, but as much as 80 % of infected individuals will never experience clinical symptoms despite having chronic gastritis. Histology shows active chronic inflammation with infil-

---

<sup>1</sup> Doc. dr. Jera Jeruc, dr. med., Inštitut za patologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Korytkova 2, 1000 Ljubljana; jera.jeruc@mf.uni-lj.si

tration of the lamina propria by lymphocytes and plasma cells, and infiltration of the mucous neck region by neutrophils. Lymphoid follicles can develop, sometimes causing mucosal nodularity on endoscopy. Approximately 10–20% of those colonized by *Helicobacter pylori* ultimately develop gastric and duodenal ulcers. It is also widely accepted that the infection is the triggering factor for multifocal atrophic gastritis and intestinal metaplasia, i.e. the changes that increase the risk for the intestinal type of gastric cancer. *Helicobacter pylori* has been classified as a type I (definite) carcinogen by the WHO. Furthermore, most of the gastric MALT lymphomas are associated with *Helicobacter pylori* infection. The diagnosis of *Helicobacter pylori* infection is based on methods requiring gastric mucosa obtained by endoscopy (histology, rapid urease test, culture, polymerase chain reaction (PCR)) or non-invasive methods (serology, urea breath test). Its therapy consists of a combination of proton-pump inhibitors and various antibiotics. Because of antimicrobial resistance, there are attempts to develop a vaccine that would prevent infection with *Helicobacter pylori*.

## UVOD

Že v začetku 20. stoletja so raziskovalci v želodcih oseb, od katerih so nekatere imele peptični ulkus ali karcinom želodca, opisovali spiralne bakterije. Ker pa so spiralne bakterije našli tudi pri ljudeh brez kakršnihkoli težav, je do začetka 80. let prevladovalo mišljenje, da gre za prekomerno namnožene bakterije (angl. *bacterial overgrowth*) ali kontaminacijo hrane. Pred nekaj več kot dvajsetimi leti pa sta gastroenterolog Barry Marshal in patolog Robin Warren iz želodca človeka izolirala spiralno bakterijo, ki so jo kasneje poimenovali *Helicobacter pylori* (HP) (1). S poskusi na sebi in prostovoljcih sta pokazala, da se bakterije lahko naselijo v želodcu ter povzročijo vnetje želodčne sluznice. Nadaljnje raziskave so pokazale, da je okužba s HP povezana s številnimi boleznimi zgornjih prebavil, kot so kronični gastritis, ulkusna bolezen, limfom želodca tipa MALT ter karcinom želodca (2–4). Za svoje odkritje sta Robin Warren in Barry Marshal leta 2005 prejela Nobelovo nagrado za področje fiziologije in medicine.

### Mikrobiološke značilnosti bakterije *Helicobacter pylori*

HP je gramnegativna mikroaerofilna bakterija, ki meri 2–4 µm v dolžino in 0,5–1 µm v širino. Običajno je upognjena ali spiralno zavita, lahko tudi paličasta, po dolgotrajnem antibiotičnem zdravljenju pa tudi kokoidna. Ima 2–6 unipolarnih bičkov, dolgih 3 µm, ki ji omogočajo hitro gibanje po viskozni teko-

čini, kakršna je sluz na površini želodčne sluznice (5, 6).

Rod *Helicobacter* spada v družino *Helicobacteraceae* iz reda *Campylobacterales*. V ta rod štejemo več kot 20 vrst, ki se delijo na želodčne in enterohepatične. Želodčne vrste roda *Helicobacter* so prilagojene negostoljubnim razmeram na površini želodčne sluznice. Vse izločajo encim ureazo, ki razgrajuje ureo na amoniak in bikarbonatni ion ter tako omogoča preživetje v zelo kislem okolju želodca (7).

Bakterijski genom vsebuje zapis za okoli 1500 genov, odvisno od seva. V primerjavi z drugimi bakterijami je HP genetsko zelo heterogena bakterija, kar je verjetno posledica prilagoditev na razmere v želodcu gostitelja in na njegov imunski odziv (8). Je zelo dobro prilagojena na razmere na površini želodčne sluznice, nima pa nekaterih biosintetskih poti, ki jih najdemo v manj specializiranih bakterijah. Bakterije so ureaza, katalaza in oksidaza pozitivne, kar pogosto uporabljamo pri testih za dokazovanje njihove prisotnosti.

Med želodčne vrste rodu *Helicobacter* štejemo tudi *Helicobacter heilmannii*, ki so jo izolirali predvsem pri psih, mačkah ter nekaterih primatih, v redkih primerih pa jo najdemo tudi pri ljudeh z gastritisom (9). Bakterija je kot HP gramnegativna, ureaza pozitivna, je pa dvakrat daljša in tesneje zavita kot HP, tako da jo je moč tudi svetlobno mikroskopsko ločiti od HP (10). Okužba s *Helicobacter heilmannii* pri ljudeh lahko povzroči gastritis in dispeptične težave, v posameznih primerih pa

celo ulkusno bolezen, čeprav je vnetje običajno manj intenzivno kot pri okužbi s HP (11).

## Epidemiologija

S HP se okužimo večinoma v otroštvu, okužba pa, če ni zdravljena, vztraja vse življenje. V nekaterih državah nerazvitega sveta je s HP okuženih več kot 80 % prebivalcev, tudi mladih, v razvitem svetu pa je pogostost manj kot 40 % in pada (12, 13). Pri otrocih in mladih je nizka, s starostjo pa narašča, kar pa je bolj verjetno odraz večje pojavnosti v preteklosti in ne okužbe v starosti (13). Okuženost je povezana z nižjim socialno-ekonomskim statusom, predvsem z življenjskimi razmerami v otroštvu. Z odstranjevanjem bakterije iz okolja, zdravljenjem okužbe, boljše higieno in bivalnimi razmerami se okuži čedalje manj otrok in tako pogostost v razvitem svetu počasi pada (14–18). V Sloveniji smo v zadnjih petnajstih letih opazili prepolovitev pogostosti okužbe, ki po nekaterih podatkih v povprečju znaša dobrih 25 %, v populaciji starejših od 60 let pa dobrih 50 % (19).

Natančen mehanizem prenosa ni znan. Gostitelji bakterije HP so človek in nekateri drugi primati, le redko so bakterijo izolirali tudi pri hišnih ljubljenčkih. Okužba se lahko prenaša iz človeka na človeka oralno-oralno ter fekalno-oralno, saj bakterija preživi prehod skozi črevo. Prenos je možen tudi preko predmetov, okuženih z izbruhano vsebino ter iatrogeno ob neustrezni sterilizaciji endoskopskih instrumentov (20). Do okužbe običajno pride v zgodnjem otroštvu, verjetno s prenosom od ožjih družinskih članov (17).

## Patogeneza okužbe s HP

HP vedno povzroči histološke spremembe v želodčni sluznici, vendar ima le manjšina okuženih tudi klinične težave. Okoli 10–20 % okuženih razvije ulkusno bolezen, 1–2 % pa rakinom želodca (21, 22). Verjetnost, da bo okužba povzročila klinične težave, je odvisna od različnih lastnosti bakterije in gostitelja ter drugih dejavnikov okolja.

V zgodnjih fazah okužbe pomembno vlogo igrajo proteaze in ureaze. Prve razgrajujejo viskozni mucin na površini želodčne sluznice in s tem olajšajo gibanje proti bolj nevtralnemu pH tik nad epitelnimi celicami

želodčne sluznice. Amoniak, ki nastaja iz uree ob delovanju ureaze, zvišuje pH v neposredni bližini bakterij, ima pa tudi citotoksični efekt na epitelne celice želodčne sluznice. Aktivnost ureaze se med posameznimi sevi HP močno razlikuje (23, 24).

Bakterije HP se gibljejo po viskozni sluzi na površini epitelnih celic in se pritrjujejo na apikalne membrane foveolarnih celic z adhezijskimi proteini – adhezini. BabA je bakterijski membranski protein, ki se veže na karbohidratne skupine na površini epitelnih celic. Le-te so zelo polimorfne in razlike med posamezniki lahko vplivajo na dovzetnost za okužbo (25, 26).

Okoli 50 % sevov HP izloča VacA, vakuolizirajoči citotoksin, ki povzroči nastanek por na membranah epitelnih celic ter tako omogoči izločanje uree in anionov iz epitelnih celic želodčne sluznice, poleg tega pa na celice deluje tudi proapoptotično. VacA prodira tudi globlje v sluznico ter zavira delovanje vnetnic. Nekateri polimorfizmi gena VacA povzročajo hujšo obliko bolezni in so povezani z razvojem ulkusne bolezni in karcinoma želodca (25, 26).

Gen CagA (angl. *cytotoxin-associated gene A*), ki je prisoten v približno 50–70 % sevov HP v razvitem svetu, je označevalec prisotnosti zaporedja dolžine okoli 40 kb parov, imenovanega PAI, ki vsebuje zapis za od 27 do 31 genov. Bolniki, okuženi s CagA-pozitivnimi sevi, imajo intenzivnejši imunski odziv in večje tveganje za razvoj ulkusne bolezni in karcinoma želodca. Gen OipA, ki se nahaja blizu zaporedja PAI, nosi zapis za membranski protein, povezan s povečanim izražanjem provnetnega citokina, interlevkin-8 (IL-8) (25, 26).

Intenzivnost vnetja pri okužbi s HP je odvisna ne samo od lastnosti bakterij, temveč tudi od imunskega odziva okuženega in od dejavnikov okolja, kot je npr. prekomeren vnos soli (25, 26). Na bakterijsko okužbo se gostitelj lahko odzove z različnim imunskim odgovorom. Imunski odgovor Th1 se sproži pri okužbi z znotrajceličnimi patogeni, imunski odgovor Th2, ki se kaže predvsem s tvorbo protiteles, pa je značilen za okužbe z zunajceličnimi patogeni. Infekcija s HP izzove celični in humoralni imunski odziv, vendar pa nasprotno od pričakovanega pride predvsem do imunskega odgovora Th1. Bakterije HP se

s številnimi mehanizmi izogibajo imunskemu sistemu gostitelja, tako da spodbujeni imunski odgovor ne more premagati okužbe, pač pa povzroča intenzivnejše vnetje ter poškodbo sluznice (27). Dokazano je, da okužba s HP lahko sproži tudi avtoimunski odgovor in še dodatno poškoduje sluznico (28). Rezultat okužbe z istim sevom HP je lahko različen tudi zaradi polimorfizmov v nekaterih pro-vnetnih citokinih, kot je npr. IL-1 (29).

## **BOLEZNI, POVEZANE Z OKUŽBO S HP**

### **Kronični aktivni gastritis**

Kolonizacija želodčne sluznice s HP vedno povzroči vnetno infiltracijo želodčne sluznice antruma in korpusa z mononuklearnimi vnetnicami in nevtrofilnimi granulociti. Kronični aktivni gastritis je osnovna sprememba, povezana z okužbo s HP, vsa ostala obolenja pa so posledica kroničnega vnetnega procesa v sluznici želodca.

Tik po okužbi imajo bolniki prehodne nespecifične dispeptične simptome, kot so občutek polnosti v želodcu, slabost in bruhanje, ki lahko perzistirajo, lahko pa so bolniki s kroničnim gastritisom tudi povsem brez težav. Številne klinično-patološke raziskave so pokazale, da ni jasne povezave med bolnikovimi težavami ter stopnjo aktivnosti vnetja (30, 31).

Histološko v začetku vidimo precej intenzivno vnetje proksimalnega in distalnega želodca – pangastritis. V lamini propriji so pomnoženi limfociti in plazmatke (kronično vnetje), aktivno vnetje pa se kaže kot infiltracija z nevtrofilnimi granulociti v povrhnjem delu lamine proprije, predvsem okoli vratov žlez (slika 1).

Glavna funkcija celic, ki se nahajajo v vratovih žlez, je proliferacija in regeneracija sluznice. Aktivno vnetje v tem predelu poškoduje proliferacijsko cono in tako vodi v atrofijo sluznice. V vnetnem infiltratu so lahko prisotni tudi eozinofilni granulociti. Globlje v lamini propriji, ob mukularis mukoze, včasih nastajajo limfoidni agregati ali celo limfatični folikli (folikularni gastritis). Ti so lahko tako izraziti, da je sluznica tudi endoskopsko nodularnega videza. Krovni epitel je

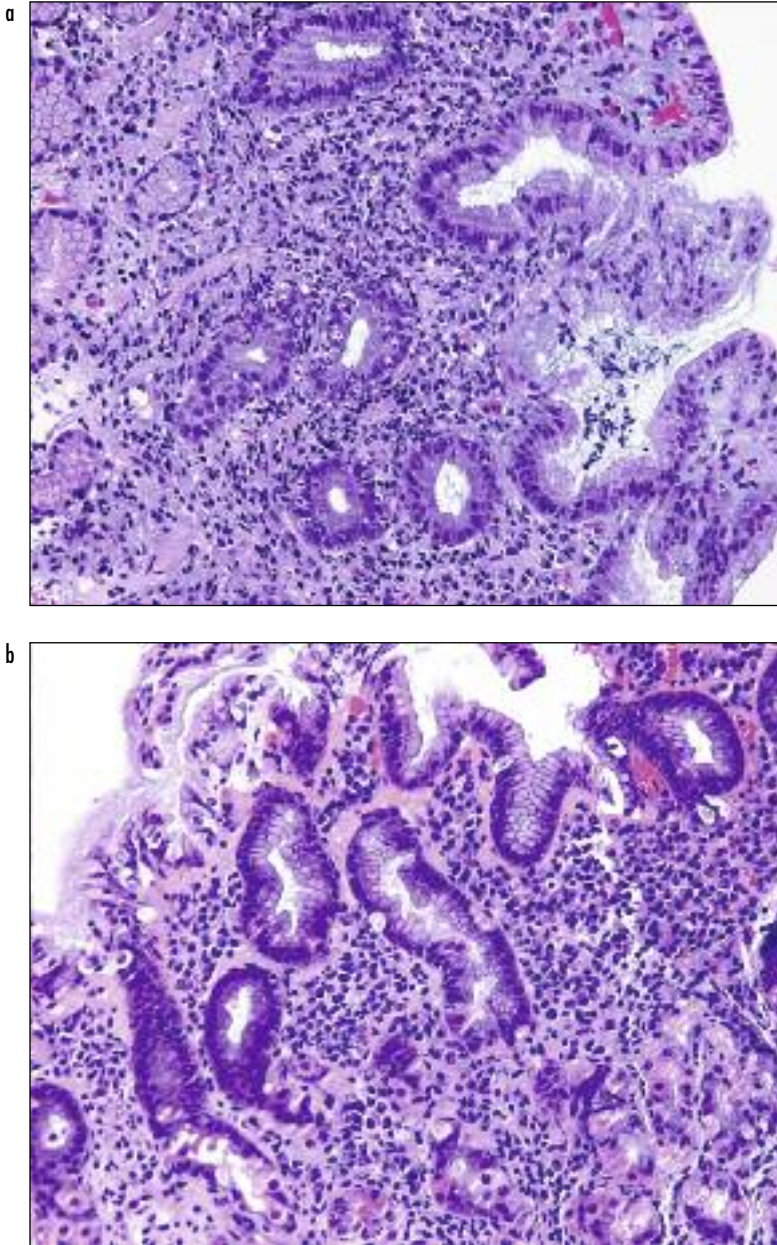
ob intenzivnem vnetju lahko erodiran, lahko pa kaže regenerativne spremembe, predvsem v predelu vratov, ki jih ne smemo zamenjati z displazijo (32).

Pri dolgotrajni kolonizaciji želodčne sluznice je vnetje običajno omejeno predvsem na antrum, medtem ko v korpusu večinoma najdemo le kronično neaktivno vnetje ter le redke bakterije na površini sluznice. Pri ljudeh z manjšim izločanjem kisline (npr. pri atrofičnem gastritisu, jemanju zaviralcev protonske črpalke) pa je vnetje razširjeno tudi na korpus, kar še poveča hipoklorhidrijo (33).

### **Ulkusna bolezen**

Peptični ulkus je defekt stene, običajno premera več kot 0,5 cm, ki sega v submukoza. Peptični želodčni ulkusi večinoma nastanejo na mali krivini, predvsem na prehodu korpusne sluznice v sluznico antralnega tipa. V dvanajstniku so ulkusi najpogostejši v bulbusu, ki je tudi najbolj izpostavljen delovanju kisline. V razvitem svetu so ulkusi dvanajstnika pogostejši od želodčnih.

Ulkusna bolezen je vzročno močno povezana z okužbo s HP, saj se kar 95 % razjed dvanajstnika in 85 % želodčnih pojavi pri okuženih s HP (34). Tveganje za nastanek ulkusne bolezni je pri HP-pozitivnih od 3- do 10-krat večje kot pri HP-negativnih in 10–20% HP-pozitivnih pri dolgotrajnem opazovanju razvije ulkusno bolezen (34). Razjede v povezavi z okužbo s HP nastanejo tam, kjer je vnetje najintenzivnejše: pri tistih z zmanjšano sekrecijo kisline na meji med korpusno in antralno sluznico, pri tistih z normalnim ali zvišanim izločanjem kisline pa prepilorično in v proksimalnih delih dvanajstnika. Izkorenjenje HP pri bolnikih z ulkusno boleznijo znatno zmanjša tveganje za ponovitev bolezni (35). Pojavnost ulkusne bolezni v razvitem svetu vztrajno pada, deloma zaradi zdravljenja okuženih, deloma zaradi padanja pogostosti okužbe s HP v populaciji, kar je verjetno posledica izboljšane higiene in življenjskih razmer ter uporabe antibiotikov (16, 17). To pa pomeni tudi, da se vloga HP v patogenezi ulkusne bolezni v razvitem svetu zmanjšuje, zato bolnikov ne zdravimo empirično, temveč je za izbiro ustreznega zdravljenja nujno opredeliti vzrok ulkusne bolezni.



Slika 1. Gastritis, povzročen z bakterijo *Helicobacter pylori* (HP). a – aktivni gastritis zmerne stopnje: številni nevtrofilni granulociti vdirajo v vratove žlez (barvanje po Kreybergu), b – kronični gastritis zmerne stopnje, tj. lamina propria je infiltrirana s številnimi limfociti in plazmatkami (barvanje po Kreybergu).

Med zaplete ulkusne bolezni sodijo krvavitve, perforacija in stenoza. Pojavnost teh zapletov ne pada, verjetno zato, ker narašča

pojavnost zapletov ulkusne bolezni, ki je posledica jemanja nesteroidnih antirevmatikov (36).



## Karcinom želodca

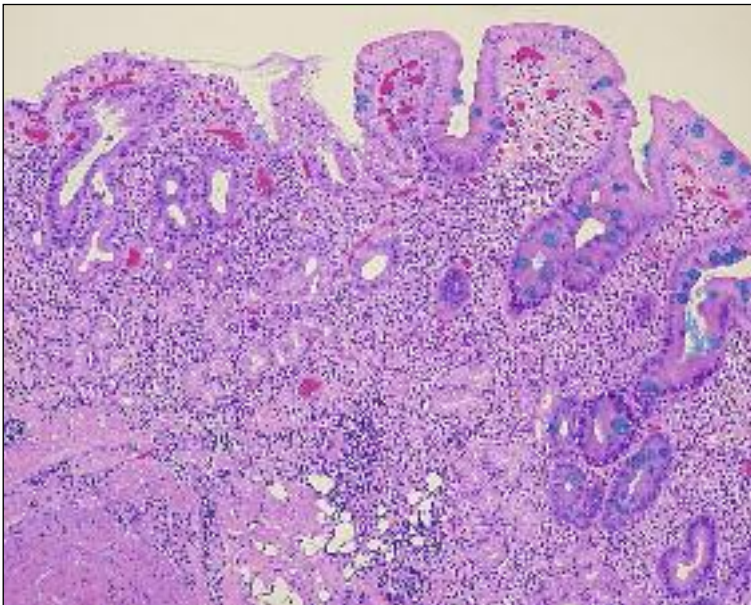
Kronično vnetje, izzvano s HP, lahko povzroči postopno propadanje žlez v sluznici (atrofija), ki jih nadomesti vezivo (fibroza) – nemetaplastična atrofija, ali pa nastane intestinalna metaplazija s posledično metaplastično atrofijo (slika 2, slika 3).

Intestinalna metaplazija predstavlja prilagoditev sluznice, saj bakterije HP tako spremenjene sluznice ne morejo kolonizirati. Atrofični gastritis z intestinalno metaplazijo nastane pri približno polovici ljudi, okuženih s HP, predvsem na mestih z najintenzivnejšim vnetjem (37). Pri ljudeh z zmanjšanim izločanjem kisline atrofija nastopi hitreje. V začetku so tako spremenjena le manjša področja, predvsem na meji med antrumom in korpusom, s časom pa se površina spremenjene sluznice veča, spremembe so multifokalne (multifokalni atrofični gastritis), v epitelu se pojavlja displazija (slika 3). Tako spremenjena sluznica sicer ne povzroča specifičnih simptomov, poveča pa tveganje za razvoj karcinoma želodca od 5- do 90-krat, odvisno od razsežnosti in stopnje atrofije (38). Svetovna zdravstvena organizacija zato uvršča bakterijo HP med karcinogene 1. razreda (39).

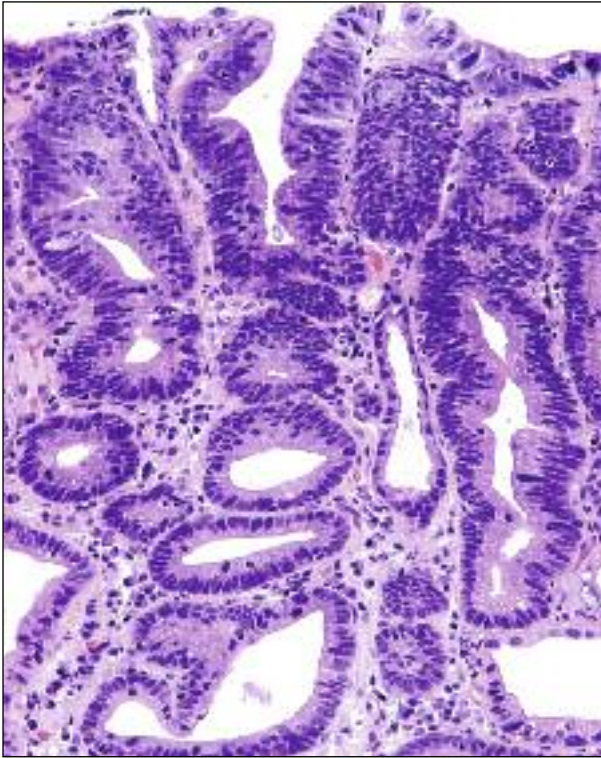
Okužba s HP je povezana predvsem z intestinalnim tipom adenokarcinoma želodca. Tveganje za razvoj kroničnega atrofičnega gastritisa in karcinoma je odvisno tako od bolnika kot tudi od lastnosti bakterij, ki vplivajo na intenzivnost kroničnega vnetnega odziva. Tveganje je večje pri okužbi s CagA-pozitivnimi sevi in pri ljudeh z genetsko nagnjenostjo k izločanju večjih količin IL-1 kot odgovora na okužbo (40, 41). V razvitem svetu je 60–80% vseh karcinomov želodca povezanih z dolgotrajno prisotnostjo HP. Tako kot prisotnost okužbe s HP se je v zadnjih desetletjih znatno znižala tudi pojavnost karcinoma želodca v razvitem svetu. Kljub temu pa karcinom želodca v svetovnem merilu ostaja 4. najpogostejši rak, saj je pojavnost v številnih nerazvitih delih sveta, predvsem v Vzhodni Aziji in Južni Ameriki še vedno zelo visoka (42).

## MALT limfom želodca

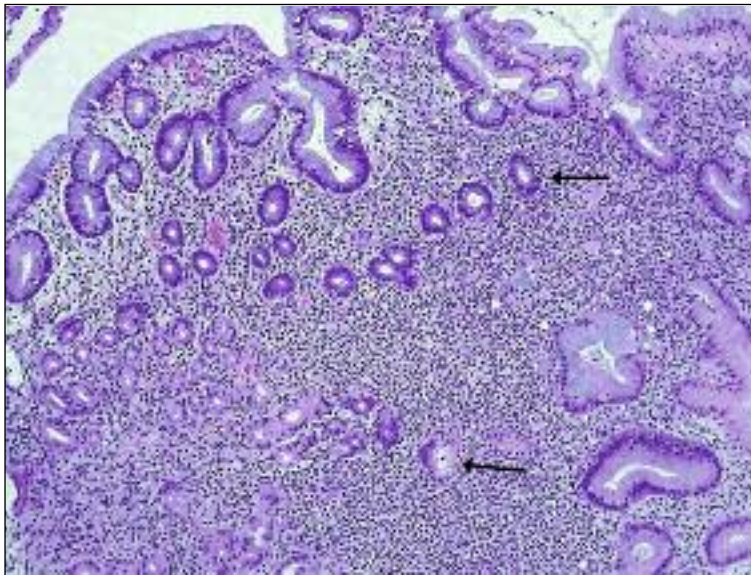
V normalni želodčni sluznici običajno ni vidnega limfatičnega tkiva. Pri okužbi s HP pa se v sluznici skoraj vedno pomnožijo limfatične celice, tako da postanejo vidne v obliki limfatičnih agregatov ali limfatičnih foliklov, kar imenujemo MALT (angl. *mucosa associated lymphatic tissue*). V sicer redkih



Slika 2. Kronični gastritis z atrofijo in intestinalno metaplazijo (barvanje po Kreybergu).



Slika 3. Kronični gastritis z displazijo (barvanje po Kreybergu).



Slika 4. MALT limfom. Gosta infiltracija lamine proprije z drobnimi limfoidnimi celicami in fokalna limfoepitelijska lezija (barvanje po Kreybergu).



primerih v MALT vznikne B-celični limfom (slika 4). Skoraj vsi limfomi tipa MALT vzniknejo pri HP-pozitivnih bolnikih. Tveganje za vznik MALT limfoma pri HP-pozitivnih bolnikih je 6-krat večje (43). Zdravljenje okužbe s HP privede do remisije pri večini bolnikov z MALT limfomom v nizkem stadiju, ko je le-ta omejen na želodec. Glavni napovedni dejavnik odziva na eradikacijo je prisotnost translokacije t(11;18) (q21;q21), katere posledica je zaviranje apoptoze. MALT limfomi s to translokacijo skoraj nikoli ne reagirajo na zdravljenje okužbe s HP (44).

Poleg zgoraj naštetih bolezni in stanj HP povezujejo tudi s številnimi drugimi boleznimi, najbolj raziskana je povezava z idiopatsko trombocitopenično purpuro (ITP) in sideropenično anemijo (45). Študije so pokazale, da se pri bolnikih z ITP po zdravljenju okužbe s HP zviša število trombocitov (46). Poleg tega so ugotovili tudi, da imajo bolniki s CagA-pozitivnim HP večje tveganje za cerebrovaskularni insult in koronarno bolezen (45).

## Diagnoza

Okužbo s HP dokazujemo na več načinov, ki jih delimo na invazivne in neinvazivne. Osnova vseh invazivnih metod je endoskopski pregled (gastroskopija) z biopsiranjem sluznice, v kateri se z različnimi diagnostičnimi metodami določa prisotnost bakterije HP. Histološki pregled biopsijskih vzorcev želodčne sluznice je zelo zanesljiva metoda dokazovanja okužbe, poleg tega pa nam da tudi vpogled v ostale sluznične spremembe, kot npr. intenzivnost kroničnega in aktivnega vnetja ter prisotnost in stopnjo atrofije, intestinalne metaplazije in displazije. Ker je okužba lahko fokalna, so za zanesljivo diagnozo potrebni štirje vzorci; dva iz antruma in dva iz korpusa (47). Bakterije so v rutinskih barvanjih (HE, Kreyberg) težje opazne, zato je za zanesljivo oceno nujno uporabiti dodatna histokemijska barvanja. Bakterije se prikažejo npr. z barvanjem po Giemsi. Kadar pa jih je zelo malo ali pa so prisotne v kokoidni obliki, uporabimo tudi imunohistokemična barvanja (slika 5). Iz biopsijskih vzorcev je mogoče bakterije tudi izolirati in gojiti v kulturi ali pa njihovo prisotnost dokazati z metodo polimerazne verižne reakcije (PCR). Kultivacija HP se uporablja predvsem ob neuspehu zdravlje-

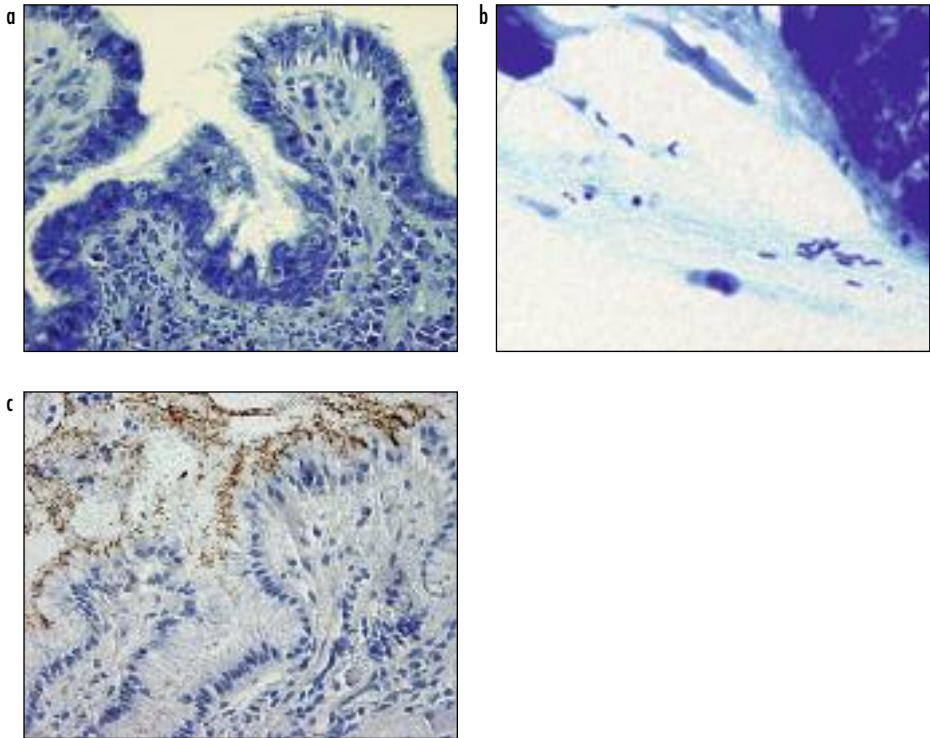
nja za določanje občutljivosti na antibiotike. S hitrim ureaznim testom v biopsijskem odvzemu dokazujemo prisotnost encima ureaze in s tem posredno tudi bakterij HP (48). Hitri ureazni test je manj občutljiv, vendar bolj specifičen od histološke preiskave (49).

Bolniku prijaznejše so neinvazivne diagnostične metode, ki prisotnost HP določajo na posreden način, tj. z ureaznim dihalnim testom in serološkimi preiskavami, ki dokazujejo prisotnost specifičnih protiteles v serumu. Dihalni test je primeren za prvo diagnozo in sledenje uspešnosti zdravljenja. Serološke teste zaradi ugodne cene uporabljajo predvsem v večjih epidemioloških študijah. Ker pa ne omogočajo ločevanja med svežo okužbo in okužbo v preteklosti, niso uporabni za sledenje uspešnosti zdravljenja. Predvsem pri otrocih je uporabna metoda določanje antigenov HP v blatu, ki lahko potrdi uspešnost zdravljenja, če jo uporabimo osem tednov po zdravljenju (49–51).

## Zdravljenje

Indikacije za zdravljenje in načini zdravljenja okužbe s HP so določeni in mednarodnih in domačih smernicah (52). V Sloveniji zdravimo vse okužene bolnike z razjedo želodca in dvanajstnika, bolnike s kroničnim gastritisom z intestinalno metaplazijo in/ali atrofijo ter bolnike z gastroezofagealno refluksno boleznijo pred začetkom kroničnega zdravljenja z zaviralci protonske črpalke in dolgotrajnega zdravljenja z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili in salicilati. Poleg tega zdravimo okužbo pri bolnikih z dispepsijo po zaključeni diagnostični obdelavi pri gastroenterologu, okužbo pri bolnikih z MALT limfomom, ki je omejen na steno želodca ter okužbe pri sorodnikih v prvem kolenu bolnika z rakom želodca (52–54).

Standardna 7-dnevna shema za prvo zdravljenje tako v svetu kot pri nas temelji na kombinaciji treh zdravil – zaviralca protonske črpalke in dveh antibiotikov, klaritromicina ter metronidazola ali amoksilina. Ob neuspehu zdravljenje ponovimo, pri čemer zamenjamo drugi antibiotik (namesto metronidazola uporabimo amoksilin ali obratno). Tisti bolniki, pri katerih tudi po drugem zdravljenju ne pride do izkoreninjenja bakterije, prejemajo tretji krog zdravljenja (npr.



Slika 5. Bakterije *Helicobacter pylori* (HP) so vidne tudi svetlobnomikroskopsko. a,b – barvanje po Giemsi (a – manjša povečava, b – večja povečava), c – imunohistokemična reakcija (anti-*Helicobacter pylori*, Dako, Glostrup, Danska).

14 dni inhibitor protonske črpalke, kloridni bismut subcitrát, metronidazol in oksitetra-ciklin) in nekateri še četrti krog. Stopnja izko-reninjenja je v svetu v zadnjem desetletju padla iz več kot 90 % na manj kot 80 % pred-vsem zaradi razvoja odpornosti bakterij na antibiotike (55). V Sloveniji je uspeh zdrav-ljenja s klasičnima 7-dnevnima shemama zdravljenja okoli 80 % in se v zadnjih desetih letih ni bistveno znižal (56).

Uspeh zdravljenja je potrebno vedno pre-veriti, npr. z ureaznim dihalnim testom, in bol-nikom, ki ostanejo okuženi, omogočiti ponovne

poskuse zdravljenja. Neuspeh pri zdravljenju je pogosto posledica nesodelovanja bolnika, predvsem zaradi stranskih učinkov zdravil in pa odpornosti bakterij. Odpornost je pogostejša pri bolnikih, ki so bili že zdravljeni z anti-biotiki (57).

V zadnjem času pa se znanstveniki in-tenzivno ukvarjajo z razvojem cepiva proti HP. Poleg zdravljenja in cepiva pa je seveda pomembna tudi preventiva, kot je izboljšanje bivalnih razmer in higijene, ki tudi pripomo-re k manjši pojavnosti okužbe s HP.

## LITERATURA

1. Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet*. 1984; 1 (8390): 1311–5.
2. Ernst PB, Gold BD. The disease spectrum of *Helicobacter pylori*: the immunopathogenesis of gastroduodenal ulcer and gastric cancer. *Annu Rev Microbiol*. 2000; 54: 615–40.
3. Hunt RH. The role of *Helicobacter pylori* in pathogenesis: the spectrum of clinical outcomes. *Scand J Gastroenterol*. 1996; 31 Suppl 220: 3–9.

4. Makola D, Peura DA, Crowe SE. *Helicobacter pylori* infection and related gastrointestinal diseases. *J Clin Gastroenterol.* 2007; 41 (6): 548–58.
5. Lambert JR, Lin SK, Aranda-Michel J. *Helicobacter pylori*. *Scand J Gastroenterol.* 1995; 30 Suppl 208: 33–46.
6. O'Toole PW, Lane MC, Porwollik S. *Helicobacter pylori* motility. *Microbes Infect.* 2000; 2 (10): 1207–14.
7. Owen RJ. *Helicobacter*-species classification and identification. *Br Med Bull.* 1998; 54 (1): 17–30.
8. Jiang Q, Hiratsuka K, Taylor DE. Variability of gene order in different *Helicobacter pylori* strains contributes to genome diversity. *Mol Microbiol.* 1996; 20 (4): 833–42.
9. Fox JG. The non-H pylori helicobacters: their expanding role in gastrointestinal and systemic diseases. *Gut.* 2002; 50 (2): 273–83.
10. Singhal AV, Sepulveda AR. *Helicobacter heilmannii* gastritis: a case study with review of literature. *Am J Surg Pathol.* 2005; 29 (11): 1537–9.
11. Stolte M, Kroher G, Meining A, et al. A comparison of *Helicobacter pylori* and *H. heilmannii* gastritis. A matched control study involving 404 patients. *Scand J Gastroenterol.* 1997; 32 (1): 28–33.
12. Perez-Perez GI, Rothenbacher D, Brenner H. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter.* 2004; 9 Suppl 1: 1–6.
13. Pounder RE, Ng D. The prevalence of *Helicobacter pylori* infection in different countries. *Aliment Pharmacol Ther.* 1995; 9 Suppl 2: 33–9.
14. Malaty HM, Graham DY. Importance of childhood socioeconomic status on the current prevalence of *Helicobacter pylori* infection. *Gut.* 1994; 35 (6): 742–5.
15. Fiedorek SC, Malaty HM, Evans DL, et al. Factors influencing the epidemiology of *Helicobacter pylori* infection in children. *Pediatrics.* 1991; 88 (3): 578–82.
16. Roosendaal R, Kuipers EJ, Buitenvoort J, et al. *Helicobacter pylori* and the birth cohort effect: evidence of a continuous decrease of infection rates in childhood. *Am J Gastroenterol.* 1997; 92 (9): 1480–2.
17. Parsonnet J. The incidence of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther.* 1995; 9 Suppl 2: 45–51.
18. Tkachenko MA, Zhannat NZ, Erman LV, et al. Dramatic changes in the prevalence of *Helicobacter pylori* infection during childhood: a 10-year follow-up study in Russia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2007; 45 (4): 428–32.
19. Gubina M, Tepeš B, Vidmar G, et al. Prevalenca protiteles proti bakteriji *Helicobacter pylori* v Sloveniji v letu 2005. *Zdrav Vestn.* 2006; 75: 169–73.
20. Brown LM. *Helicobacter pylori*: epidemiology and routes of transmission. *Epidemiol Rev.* 2000; 22 (2): 283–97.
21. Kuipers EJ. Review article: relationship between *Helicobacter pylori*, atrophic gastritis and gastric cancer. *Aliment Pharmacol Ther.* 1998; 12 Suppl 1: 25–36.
22. Kuipers EJ, Thijs JC, Festen HP. The prevalence of *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 1995; 9 Suppl 2: 59–69.
23. Weeks DL, Eskandari S, Scott DR, et al. A H<sup>+</sup>-gated urea channel: the link between *Helicobacter pylori* urease and gastric colonization. *Science.* 2000; 287 (5452): 482–5.
24. Van Vliet AHM, Kuipers EJ, Waidner B, et al. Nickel-responsive induction of urease expression in *Helicobacter pylori* is mediated at the transcriptional level. *Infect Immun.* 2001; 69 (8): 4891–7.
25. Atherton JC, Blaser MJ. Coadaptation of *Helicobacter pylori* and humans: ancient history, modern implications. *J Clin Invest.* 2009; 119 (9): 2475–87.
26. Wen S, Moss SF. *Helicobacter pylori* virulence factors in gastric carcinogenesis. *Cancer Lett.* 2009; 282 (1): 1–8.
27. Smythies LE, Waites KB, Lindsey JR, et al. *Helicobacter pylori*-induced mucosal inflammation is Th1 mediated and exacerbated in IL-4, but not IFN- $\gamma$ , gene-deficient mice. *J Immunol.* 2000; 165 (2): 1022–9.
28. Negrini R, Savio A, Appelmelk BJ. Autoantibodies to gastric mucosa in *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter.* 1997; (2 Suppl 1): S13–6.
29. Rad R, Dossumbekova A, Neu B, et al. Cytokine gene polymorphisms influence mucosal cytokine expression, gastric inflammation, and host specific colonisation during *Helicobacter pylori* infection. *Gut.* 2004; 53 (8): 1082–9.
30. Glasbrenner B, Weiler S, Ellenrieder V, et al. Relationship between *Helicobacter pylori* infection, histological gastritis, and functional dyspepsia. *Hepatogastroenterology.* 1998; 45 (24): 2238–43.
31. Marzio L, Cappello G, Ballone E. Evaluation of dyspeptic symptoms in patients with and without *Helicobacter pylori* infection and normal upper gastrointestinal endoscopy. *Dig Liver Dis.* 2003; 35 (3): 138–42.
32. Fenoglio-Preiser CM, Noffsinger AE, Stemmermann GN. *Gastrointestinal Pathology: An Atlas and Text.* 3rd ed. Philadelphia (PA): Lippincott Williams & Wilkins; 2008.
33. Kuipers EJ, Uytterlinde AM, Pena AS, et al. Increase of *Helicobacter pylori*-associated corpus gastritis during acid suppressive therapy: implications for long-term safety. *Am J Gastroenterol.* 1995; 90 (9): 1401–6.
34. Nomura A, Stemmermann GN, Chyou PH, et al. *Helicobacter pylori* infection and the risk for duodenal and gastric ulceration. *Ann Intern Med.* 1994; 120 (12): 977–81.
35. Rauws EAJ, Tytgat GN. Cure of duodenal ulcer associated with eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet.* 1990; 335 (8700): 1233–5.

36. Hung LC, Ching JY, Sung JJ, et al. Long-term outcome of *Helicobacter pylori*-negative idiopathic bleeding ulcers: a prospective cohort study. *Gastroenterology*. 2005; 128 (7): 1845–50.
37. Kuipers EJ, Uytterlinde AM, Peña AS, et al. Long-term sequelae of *Helicobacter pylori* gastritis. *Lancet*. 1995; 345 (8964): 1525–8.
38. Sipponen P, Kekki M, Haapakoski J, et al. Gastric cancer risk in chronic atrophic gastritis: statistical calculations of cross-sectional data. *Int J Cancer*. 1985; 35 (2): 173–7.
39. International Agency for Research on Cancer. Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans; 1994 Jun 7–14; Lyon, France. Lyon: IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum; 1994. p. 1–241.
40. Kuipers EJ, Pérez-Pérez GI, Meuwissen SG, et al. *Helicobacter pylori* and atrophic gastritis: importance of the cagA status. *J Natl Cancer Inst*. 1995; 87 (23): 1777–80.
41. El-Omar EM, Carrington M, Chow WH, et al. Interleukin-1 polymorphisms associated with increased risk of gastric cancer. *Nature*. 2000; 404 (6776): 398–402.
42. Parkin DM. Global cancer statistics in the year 2000. *Lancet Oncol*. 2001; 2 (9): 533–43.
43. Parsonnet J, Hansen S, Rodriguez L, et al. *Helicobacter pylori* infection and gastric lymphoma. *N Engl J Med*. 1994; 330 (18): 1267–71.
44. Liu H, Ye H, Ruskone-Fourmestreaux A, et al. T(11;18) is a marker for all stage gastric MALT lymphomas that will not respond to *H. pylori* eradication. *Gastroenterology*. 2002; 122 (5): 1286–94.
45. Pellicano R, Franceschi F, Saracco G, et al. *Helicobacters* and extragastric diseases. *Helicobacter*. 2009; 14 Suppl 1: 58–68.
46. Arnold DM, Bernotas A, Nazi I, et al. Platelet count response to *H. pylori* treatment in patients with immune thrombocytopenic purpura with and without *H. pylori* infection: a systematic review. *Haematologica*. 2009; 94 (6): 850–6.
47. Bayerdörffer E, Oertel H, Lehn N, et al. Topographic association between active gastritis and *Campylobacter pylori* colonisation. *J Clin Pathol*. 1989; 42 (8): 834–9.
48. Sato T, Fujino MA, Kojima Y, et al. Evaluation of immunological rapid urease testing for detection of *Helicobacter pylori*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2000; 19 (6): 438–42.
49. De Korwin JD. Advantages and limitations of diagnostic methods for *H. pylori* infection. *Gastroenterol Clin Biol*. 2003; 27 (3 Suppl 2): 380–90.
50. Zagari RM, Bazzoli F, Pozzato P, et al. Review article: non-invasive methods for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Ital J Gastroenterol Hepatol*. 1999; 31 (5): 408–15.
51. Wu IC, Ke HL, Lo YC, et al. Evaluation of a newly developed office-based stool test for detecting *Helicobacter pylori*: an extensive pilot study. *Hepatogastroenterology*. 2003; 50 (54): 1761–5.
52. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut*. 2007; 56 (6): 772–81.
53. Tepeš B, Križman I. Priporočila za zdravljenje okužbe s *Helicobacterjem pylori* v Sloveniji. *Zdrav Vestn*. 1998; 67: 159–62.
54. Tepeš B. *Helicobacter pylori* v novem milenijumu. *Gastroenterolog*. 2004; 8 Suppl 2: 54–9.
55. Selgrad M, Malfertheiner P. New strategies for *Helicobacter pylori* eradication. *Curr Opin Pharmacol*. 2008; 8 (5): 593–7.
56. Tepeš B, Ojsteršek Z. Uspešnost zdravljenja okužbe z bakterijo *Helicobacter pylori* v Sloveniji v letu 2008. *Zdrav Vestn*. 2010; 79: 19–24.
57. Mégraud F. Basis for the management of drug-resistant *Helicobacter pylori* infection. *Drugs*. 2004; 64 (17): 1893–904.

www.sou-lj.si



V LJUBLJANI

20  
L E T

družina šou



K 6/4



šou hostel.



Študentska založba



Zvezdana Dolenc Stražar<sup>1</sup>, Anton Cerar<sup>2</sup>

# Patologija kronične vnetne črevesne bolezni

## *Pathology of the Inflammatory Bowel Disease*

---

### IZVLEČEK

**KLJUČNE BESEDE:** kronična vnetna črevesna bolezen, ulcerozni kolitis, Crohnova bolezen, indeterminiran sindrom

V preglednem članku je prikazan pogled patologa na kronično vnetno črevesno bolezen (KVČB) in z njo povezano neoplazijo. Etiologija KVČB je kljub intenzivnim raziskavam še vedno nejasna, vključuje pa tako genetsko nagnjenost kot tudi nenormalen, prekomeren odziv imunskega sistema na mikrobo. Incidenca je višja v razvitem svetu in v zadnjem času še narašča. Večina primerov KVČB je ali ulcerozni kolitis ali Crohnova bolezen, preostalih 5–15 % pa indeterminirani sindrom. Diferencialno diagnostično je potrebno histološko izključiti predvsem kolitis, povezan z jemanjem nesteroidnih antirevmatikov, ishemični, infekcijski in radiacijski kolitis, reakcijo presadka na gostitelja ter kolitis, povezan z divertikulitisom. Pacienti z dolgotrajnim potekom bolezni imajo večje tveganje za nastanek neoplazij: po 10 letih bolezni raste nevarnost za nastanek karcinoma za 1–2 % na leto.

---

### ABSTRACT

**KEY WORDS:** inflammatory bowel disease, ulcerative colitis, Crohn's disease, indeterminate colitis

The article shows a histopathological review of inflammatory bowel disease (IBD) and the associated neoplasia. Its etiology is still not well defined and it involves genetic susceptibility, abnormalities in the gut epithelium, gut bacteria, and dysregulation of host's immune response. Its incidence is higher in the developed world and is still growing. Most cases of IBD comprise ulcerative colitis and Crohn's disease, and the remaining 5–15% involve indeterminate colitis. In the differential diagnosis, colitis induced by nonsteroidal antiinflammatory drugs, ischemic colitis, radiation colitis, infectious colitis, graft versus host disease, and colitis associated with diverticular disease need to be excluded. Patients with long-term disease have an increased risk of developing neoplasia and after 10 years with this disease the carcinoma risk increases by 1–2% each year.

---

<sup>1</sup> Strok. svet. Zvezdana Dolenc Stražar, dr. med., Inštitut za patologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Korytkova 2, 1000 Ljubljana; zvezdana.dolenc@mf.uni-lj.si

<sup>2</sup> Prof. dr. Anton Cerar, dr. med., Inštitut za patologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Korytkova 2, 1000 Ljubljana

## UVOD

Etiologija kronične vnetne črevesne bolezni (KVČB) je kljub intenzivnim raziskavam še vedno nejasna. Raziskave so usmerjene predvsem na imunologijo, genetiko in infektologijo. Kot možne povzročitelje navajajo številne mikrobe, kot so *Mycobacterium paratuberculosis*, *Listeria monocytogenes* in virus ošpic. Kot kaže, je verjetno odločilna genetska nagnjenost, ob kateri zaradi trajnega, nenormalnega in prekomernega lokalnega imunskega odziva na mikrobe pride do prekomernega vnetja v steni črevesa.

Pri raziskavah človeškega genoma so bile najdene pomembne povezave, npr. KVČB in genskega lokusa na kromosomu 3, Crohnove bolezni (CB) in genskih lokusov na kromosomih 6, 14 in 16, ulceroznega kolitisa (UK) in genskega lokusa na kromosomu 12. HLA haplotipi, ki so povezani z UK, so A7, A12, DRB\*12 in DRB\*103 (1). Lokus za občutljivost za IBD1 na kromosomu 16 je povezan z zgodnjim nastankom hude oblike CB, vendar ni povezan z nastankom UK. Mutacije v NOD2 (CARD15) se izražajo na monocitih in enterocitih (2, 3). Mutacije povzročijo neustrezen nespecifičen in prekomerno aktiven pridobljeni odgovor, kar povzroči povečano preživetje bakterij in več kroničnih vnetij.

Incidenca KVČB je višja v razvitem svetu; bolezen se pogosteje izrazi pri Evropejcih. V zadnjem času incidenca še raste, nekoliko hitreje za CB. V Severni Ameriki za KVČB zbolijo 10–20/100.000 ljudi. UK je pogostejši: letna povprečna incidenca v zahodni Evropi je 10,4/100.000, incidenca CB pa je le okrog 5,6/100.000 (4). KVČB se pojavlja v vseh življenjskih obdobjih, najpogosteje pri mlajših odraslih, v zgodnjih 40-tih letih. Pogostejša je pri ženskah, pri katerih se tudi pojavi prej. Ferkolj in sod. so na podlagi poizvedbene ankete po zdravstvenih domovih ugotovili, da je bilo leta 1998 pri nas 1150 bolnikov s KVČB, 1100 odraslih in 50 otrok. V Sloveniji je ocenjena prevalenca KVČB 50/100.000 (4, 5).

## Klinična slika

Bolezen značilno poteka v zagonih (relapsih) in umiritvah (remisijah). V fazi kliničnega poslabšanja imajo bolniki bolečine v trebuhu

in mehko, vodeno ali krvavo blato tudi 10-krat dnevno. Med znake kliničnega poslabšanja spadajo še: hujšanje, utrujenost, povišana temperatura, nočno znojenje, kožne spremembe, bolečine v sklepih in kosteh ter otekline sklepov.

## Preiskave

Pri kliničnem sumu na KVČB je potrebno opraviti laboratorijske preiskave, kot npr. določitev protiteles proti specifičnim antigenom. Protitelesa proti citoplazemskim antigenom nevtrofilnih granulocitov (ANCA) so prisotna pri 60–70% bolnikov z UK in 10–40% bolnikov s CB. ANCA pozitivni bolniki s CB imajo običajno levostranski kolitis s klinično, endoskopsko in histološko sliko UK. Protitelesa proti kvasovki *Saccharomyces Cerevisiae* (ASCA) se pojavljajo pri CB, vendar niso specifična in ne zadoščajo za diagnozo. Test na ASCA je pozitiven pri 50–60% bolnikov s CB, specifičnost je 92% in občutljivost 67% (6).

Potrebno je narediti ultrazvočni, rentgenski pregled črevesa, scintigrafijo in kolonoskopijo z odvzemom biopsij za mikroskopski pregled.

Patohistološka ocena sprememb ob upoštevanju ostalih podatkov, predvsem pa endoskopske slike, omogoči postavitev diagnoze. Pri pregledih kontrolnih biopsij je potrebno upoštevati še vpliv zdravljenja na histološko sliko. Spremembe se običajno umirijo (remisija) in ponovno pojavijo (eksacerbacija). Lahko pa niha le jakost aktivnosti sprememb, brez prave umiritve bolezni. Ob umiritvi mikroskopsko lahko najdemo blago razoblikovane kripte, minimalne arhitekturne spremembe ali pa celo teh ne.

Diferencialno diagnostično je histološko potrebno izključiti predvsem kolitis, povezan z jemanjem nesteroidnih antirevmatikov (NSAR), kronični ishemični kolitis, infektivni in radiacijski kolitis, reakcijo presadka na gostitelja ter kolitis, povezan z divertikulitizmom (7, 8).

S trajanjem bolezni se močno poveča nevarnost za nastanek displazije in karcinoma. Po 10 letih bolezni se nevarnost za nastanek karcinoma vsako leto zviša za 1–2%.

UK in CB sta najpogostejši obliki KVČB; okrog 5–15% primerov pa sodi v indetermirani sindrom (IS).



## ULCEROZNI KOLITIS

UK je omejen na široko črevo. Izjemoma prizadene končni del ileuma, kjer lahko najdemo blage vnetne spremembe zaradi zatekanja črevesne vsebine oz. *backwash* ileitis. V 30–50% je omejen na rektosigmo, v 30–50% samo na levi hemikolon, v 15–20% (pogosteje pri otrocih) pa zajame celotno široko črevo. Navadno se začne v danki in od tod napreduje navzgor po širokem črevesu. Lahko je zajet slepič, redko tudi dvanajstnik.

Spremljajo ga lahko artritis, iritis, sklerozantni holangitis, ciroza jeter, nodozni eritem, anemija, hipoproteinemija, amiloidoza idr. Okrog 5% pacientov z UK ima primarni sklerozantni holangitis (PSH), obratno velja v okoli 70% (1).

### Makroskopske spremembe

Značilno za makroskopske spremembe v sklopu UK je difuzna prizadetost sluznice in submukoze večjega segmenta širokega črevesa in danke, brez preskokov. Sluznica je zrnata, zaradi hiperemije rdeča, pokrita s sluzjo, ki je pomešana s krvjo. Vidne so vzdolžne erozije in ulkusi, med njimi vnetni polipi, t. j. regenerati sluznice, ki povzročajo makroskopski videz tlakovane ceste. Kasneje v poteku bole-

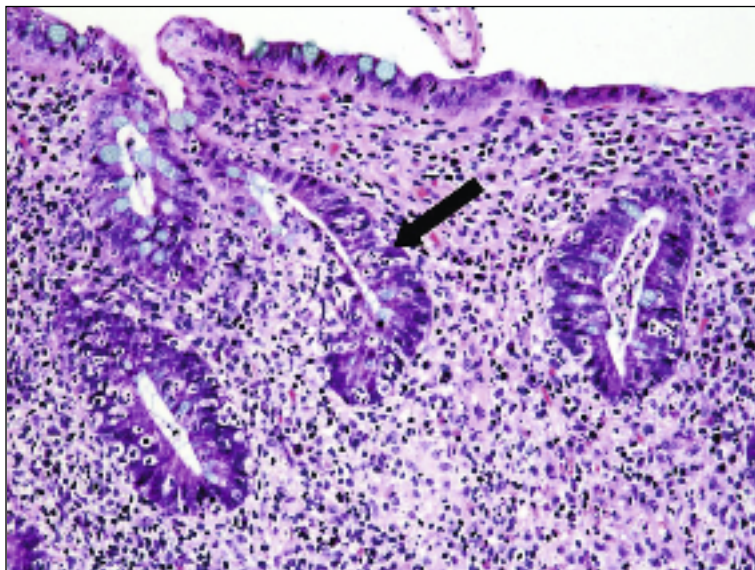
ni je žilje slabše vidno, gube zglajene, površina sluznice granulirana. Črevo se zaradi sprememb sluznice, fibroze in kontrakcije gladkega mišičja skrajša, zgladi in zoži.

### Mikroskopske spremembe

Za pravilno histološko oceno sprememb je nujno poznavanje lokacije odvzemov in endoskopske slike. Biopsije morajo biti odvzete tako iz spremenjenih kot iz endoskopsko normalnih delov črevesa, ki pa so lahko mikroskopsko vnetno spremenjeni.

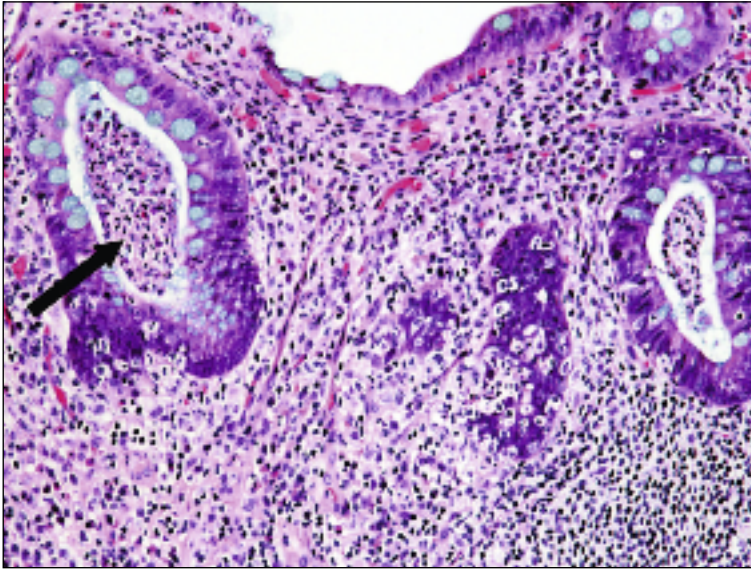
Pri sekciji črevesa po kolektomiji je nujno potrebno odvzeti vzorce iz mejnega področja, kjer makroskopsko ni sprememb, in nato, zaporedno v distalni smeri, odvzemke vseh delov spremenjenega črevesa, polipozne spremembe in večje bezgavke (9). Če najdemo sumljive polipoidne ali ploščate spremembe, jih odvajamo v celoti. V tem primeru odvajamo tudi vse najdene bezgavke.

V aktivni fazi bolezni mikroskopsko najdemo infiltracijo kriptnega epitela z nevtrofilnimi granulociti (kriptitis) (slika 1) in kriptne abscese (slika 2). Ulceracije predstavljajo kroničnost bolezni in zato ne vplivajo na oceno aktivnosti bolezni, kjer je potrebno ocenjevati intenziteto in agresivnost nevtrofilne vnetne infiltracije.



Slika 1. Ulcerozni kolitis: kriptitis.





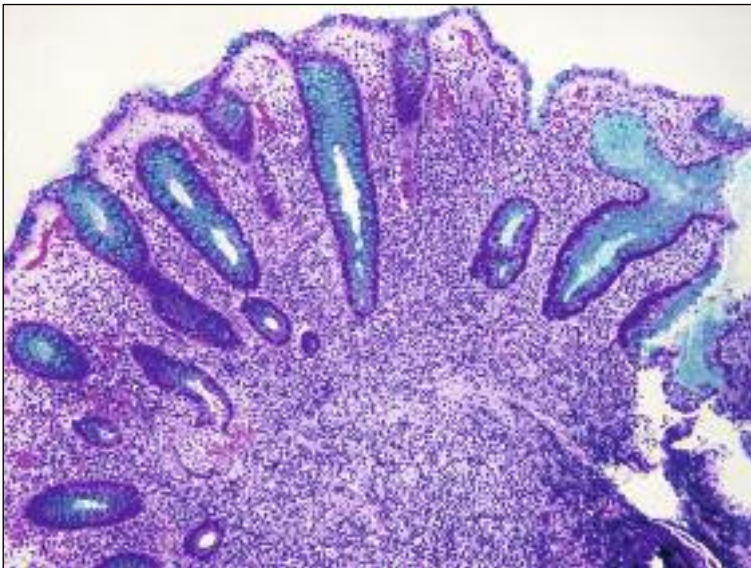
Slika 2. Ulcerozni kolitis: kriptni absces.

Na kroničnost vnetja kaže difuzen, mešan, pretežno limfoplazmocitni infiltrat, zlasti v globoki lamini propriji, pomešan z eozinofilnimi in nevtrofilnimi granulociti, praviloma brez granulomov (slika 3). Gost infiltrat plazmatk odmika baze kript od mišične pla-

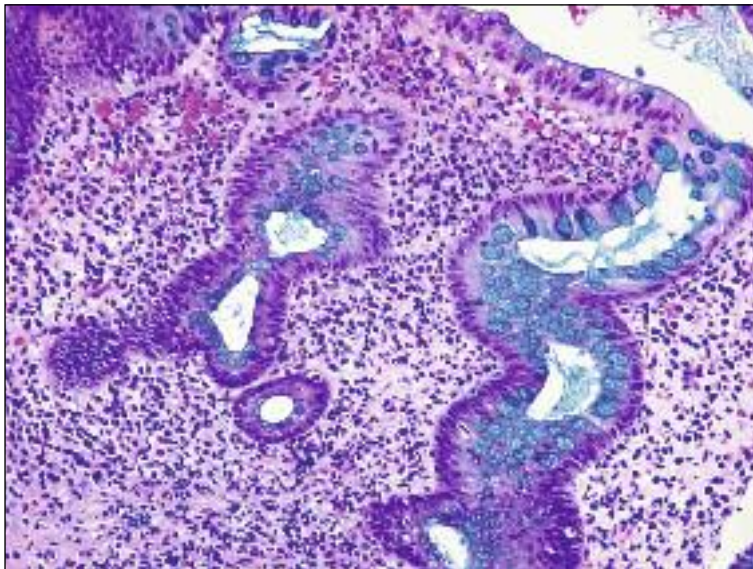
sti sluznice (10). Kripte so razredčene, v spodnji polovici cepljene (slika 4). Sekretija sluzi je manjša in epitel nižji (11).

V levem kolonu lahko nastane metaplazija Panethovih celic, ki so običajno prisotne samo v desnem kolonu in začetnem delu transverzuma.

448



Slika 3. Ulcerozni kolitis: limfoplazmocitna infiltracija lamine proprije, kriptni absces, arhitekturne spremembe.



Slika 4. Ulcerozni kolitis: arhitekturne spremembe – cepljenost in nepravilen potek kript.

Redko so prisotni granulomi, predvsem ob destruiranih kriptah, ob razliti sluzi in tujkovi granulomi ob ostankih hrane (12). Ni fisur ali sinusov, izven ulkusov tudi ni transmuralnih agregatov.

Ozki, filiformni polipi so običajno brez aktivnega vnetja, v dnu imajo lahko skupke ganglijskih celic. Lahko so zelo številni in nastane prava filiformna polipoza.

### Zapleti

Resen zaplet UK, običajno pri pankolitisu, je toksični megakolon. Pri tem se črevo močno razširi na več kot 6 cm premera, stena se stanjša, peristaltika izgine. Lahko nastane nekroza stene in predrtje črevesa, posledično klinična slika akutnega abdomna, ki zahteva takojšnjo operacijo.

S časom se lahko v področju kroničnega vnetja pojavijo področja ploščate ali privzdignjene displazije. To je potrebno ločiti od hudih reaktivnih atipij, ki lahko nastanejo ob intenzivnem obnavljanju sluznice.

### Zdravljenje

Zdravila za KVČB vključujejo mesalazin, kortikosteroide, 5-aminosalicilno kislino (5-ASA); pri refraktarni bolezni pa azatioprin, 6-mer-

kaptopurin, takrolimus, metotreksat, infliksimab, adalimumab (Humira) in probiotike (1).

Kirurška terapija je lahko urgentna, zaradi reševanja zapletov bolezni, kot so toksični megakolon, perforacija in hude krvavitve, ali programirana v primeru nastanka displazije/ karcinoma in slabega odziva na zdravila. Pri totalni kolektomiji je narejena ileoanalna anastomoza z ilealnim rezervoarjem (IPAA) (13, 14). Z odstranitvijo celotnega širokega črevesa in danke je bolnika z UK možno ozdraviti.

### Diferencialna diagnoza

UK je potrebno ločiti predvsem od CB, diferencialno diagnostično je potrebno izključiti še kolitis povezan z jemanjem nesteroidnih antirevmatikov (NSAR), kronični ishemični kolitis, infektivni in radiacijski kolitis ter kolitis povezan z divertikulitisom (1, 15). Pri slednjem je mikroskopska slika lahko povsem enaka UK, le da je segmentno vezana na področje divertikla.

Toksična okvara črevesne sluznice zaradi NSAR povzroča lokalno okvaro črevesne sluznice, z blagimi arhitekturnimi spremembami in z manj izraženo limfoplazmocitno infiltracijo lamine proprije. Mišična plast sluznice lahko izgine, kar je drugače kot pri

KVČB, kjer je običajno zadebeljena, lahko tudi podvojena.

Akutni infekcijski kolitis, ki ga povzročajo bakterije in virusi, je pretežno vnetje z nevtrofilnimi granulociti, ki je bolj izraženo v vrhnjih plasteh sluznice. Prisotni so kriptitis in kriptni abscesi, vendar običajno ni jasnih znakov kroničnosti vnetja, bazalne plazmocitose ali arhitekturnih sprememb. Kadar gre za kronično infektivno vnetje, pa najdemo tudi slednje. Lahko nastane kombinacija UK z infekcijo, na kar moramo posumiti pri bolnikih, ki ne reagirajo na terapijo. Ob neznačilni histološki sliki nam pri odkrivanju sočasne okužbe s citomegalovirusom (CMV) pomaga imunohistokemično barvanje na CMV.

## CROHNOVA BOLEZEN

CB je kronično granulomsko vnetje, ki se lahko pojavi v katerem koli delu prebavne cevi, od ust do zadnjika. Najpogosteje zajame končni del ileuma in široko črevo. Pri 30 % bolnikov je prizadeto le ozko črevo, pri 30 % le široko črevo, predvsem desno, pri 50 % danka ni zajeta, pri 40 % pa je zajeto hkrati ozko in široko črevo. Pri 5–30 % bolnikov je prizadet zgornji del prebavne cevi.

Spremljajo jo lahko artritis, ankilozantni spondilitis, sklerozantni holangitis, ciroza jeter, nodozni eritem kože, iritis, uveitis, konjunktivitis, obstruktivna hidronefroza, granulomska vnetja vagine in maternice, vaskulitis, hiperkoagulabilnost, anemija idr., kar govori za sistemsko bolezen.

V 10 letih po diagnozi pride pri 94 % bolnikov do ponovnega zagona bolezní (angl. *relaps*). Pri 5 % bolnikov nastane preko displazije adenokarcinom. Povečana je tako nevarnost za nastanek analnega ploščatoceličnega karcinoma, kot tudi malignega limfoma.

V državah v razvoju število bolnikov s CB narašča, verjetno v povezavi z boljšo higieno, cepljenji, manjšo izpostavitvijo patogenom in s tem nepravilnim razvojem imunskega odgovora. Kajenje poveča možnost nastanka bolezní in lahko sproži ponovni zagon bolezní (3).

Zbolevalo vse starostne skupine, predvsem mlajši odrasli v 20-ih in 30-ih letih. Večja incidenca je pri Aškenazi Judih in Valižanih. 5–10 % pacientov s KVČB ima sorodnika

s KVČB. Možnost bolezní, če jo že ima bližji sorodnik, je 10–25-krat večja.

Pri nekaterih pacientih so s polimerazno verižno reakcijo (PCR) dokazali okužbo z *Mycobacterium paratuberculosis*, nekateri povezujejo bolezen z *Yersinia*, drugi z virusom ošpic. V serumu pacientov so pogosto dokazali protitelesa proti različnim črevesnim mikroorganizmom (16).

## Klinična slika

Začetni klinični znaki so blagi in odvisni od lokacije prizadetega dela črevesja. Kasneje se pojavijo krčevite bolečine, vodena driska in krvavitve. Nastanejo fistule in perforacije, motnje resorpcije vitaminov in pri otrocih zastoj rasti. Ileocekalna prizadetost se kaže kot vnetje slepiča. Zaradi striktur, predvsem v distalnem ileumu, nastane obstrukcija. Kadar je prizadet kolon, je klinična slika podobna kot pri UK. Nenadno poslabšanje je lahko posledica okužbe, predvsem s CMV, lahko tudi ishemije zaradi vaskulitisa.

Potek bolezní je lahko zelo hiter in agresiven, s perforacijami, fistulami in abscesi, ali pa počasen, umirjen, brez perforacij, s kasnejšimi in redkejšimi ponovitvami bolezní.

## Makroskopske spremembe

Značilna je prizadetost črevesne stene na preskok, torej menjava prizadete stene črevesa in zdravih predelov. Spremembe so intenzivnejše v proksimalnih delih širokega črevesa. Danka običajno ni zajeta. Vnetje je žariščno, zajema celotno debelino stene, se širi v mezenterij in zajema tudi serozo (slika 5). Črevo se zlepi ali priraste na sosednje črevesne vijuge ali sosednje organe.

V sluznici najprej nastanejo aftam podobne razjede, edem in hiperemija, kasneje vzdolžni in zvijugani ulkusi, vmes so nespremenjeni predeli sluznice, kar povzroči »kaldrmi« oz. s kamni tlakovani površini podobno sliko. Vnetni (psevdo)polipi nastanejo običajno v prečnem kolonu. Lahko so veliki (do 5 cm) ali ozki, filiformni.

Najdemo še ozke, globoke ulkuse, t. j. fisuralne ulkuse, iz katerih lahko nastanejo fistule med črevesnimi vijugami ali črevesjem in kožo. Pri 25 % pacientov s CB, pri katerih je pozitivna p-ANCA, je običajno slika levostranskega kolitisa, podobnega UK (1).



Slika 5. Crohnova bolezen: stenoza, transmuralna prizadetost (desno) – v primerjavi z neprizadeto steno debelega črevesa (levo).

Vnetje v steni črevesa povzroči, da se maščevje razširi in s časom obkroži celotno črevo.

V vnetno spremenjeni steni se množi vezivo in pomnoži gladko mišičje, kar zoži svetlino črevesa in oteži endoskopsko spremljanje poteka bolezni.

Kadar najdemo za KVČB sumljive spremembe v zgornjem prebavnem traktu, potrebujemo za diagnozo hkratno distalno prizadetost. Pri 20–50 % pacientov je prizadetost oralna. Na ustnicah, lični sluznici in jeziku najdemo mehurčke, afte ali ulkuse. Požiralnik je zajet v manj kot 1 % bolnikov (1). Najdemo afte, erozije, nespecifični ezofagitis, iregularne strikture in stenoze.

Želodec je zajet predvsem distalno. Najdemo fokalni aktivni gastritis, z žariščno izrazitejšim kroničnim vnetnim infiltratom, ki ga je histološko potrebno ločiti od gastritisa zaradi okužbe s *Helicobacter pylori*. Ob prizadetosti ileuma in kolona je lahko zajet še dvanajstnik. Dvanajstnik je redko edina lokacija bolezni. Izključiti je potrebno peptično okvaro sluznice, eozinofilni gastroenteritis; zaradi intraepitelne limfocitoze in možnosti znižanja resic moramo izključiti tudi celiakijo.

Ob prizadetosti širokega črevesa CB pogosto zajame anorektalno področje, kjer najde-

mo fistule, abscese, sinuse, erozije in ulkuse, kar je lahko tudi prvi znak bolezni.

### Mikroskopske spremembe

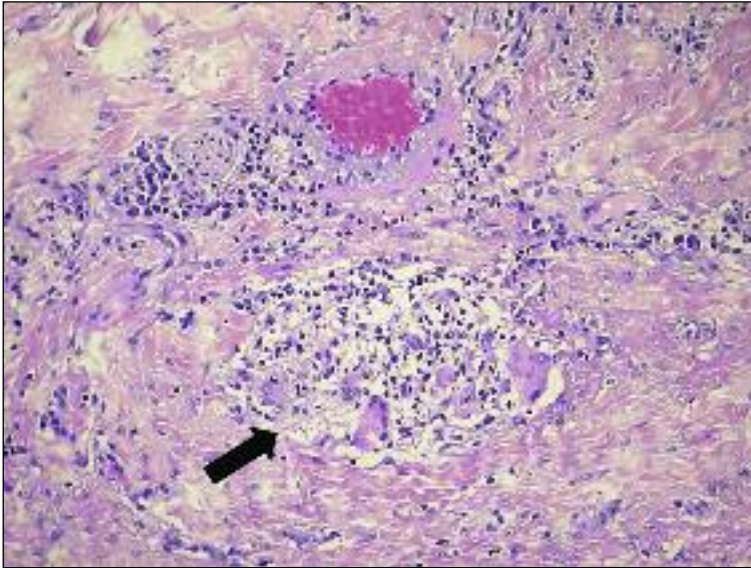
Glavna morfološka značilnost CB so rahli epiteloidnocelični granulomi v lamini proprijii med kriptami, ki niso vezani na mucin, so brez centralne nekroze in vsebujejo večjedrne velikanke, ki niso tujkovega tipa (slika 6). Gostejši epiteloidnocelični granulomi so običajno globlje, predvsem v submukozi in subserozi. Granulome najdemo le v 50–70 % resektatov, še redkeje v biopsijah – pri 25–40 % oz. več, če pregledamo številne stopničaste serije rezin (17, 18).

V lamini proprijii je žariščen mešan vnetni infiltrat, in sicer limfoplazmociten, z nevtrofilnimi in eozinofilnimi granulociti ter mastociti. Vmes so normalni predeli sluznice. Kot pri UK je prisoten kriptitis in manj številni kriptni abscesi; v globoki lamini proprijii je limfoplazmocitoza.

Nad limfatičnimi agregati nastajajo aftozni ulkusi. Prisotni so še transmuralni limfoidni agregati, ki so razporejeni linearno na meji med sluznico in submukozo, kot niz biserov ali rožni venec.

Znak kroničnosti vnetja so arhitekturne spremembe sluznice, ki so blažje kot pri UK. Najdemo cepljenost kript in odmik baze kript



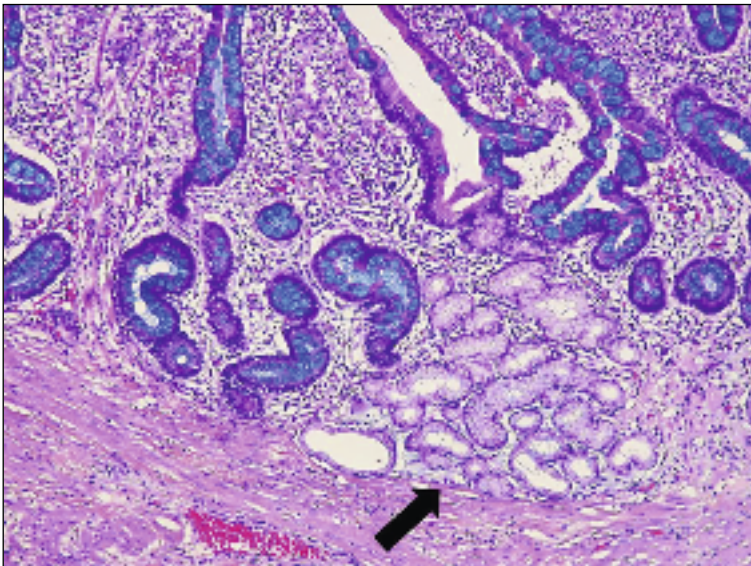


Slika 6. Crohnova bolezen: rahel granulom z večjedrnimi velikankami.

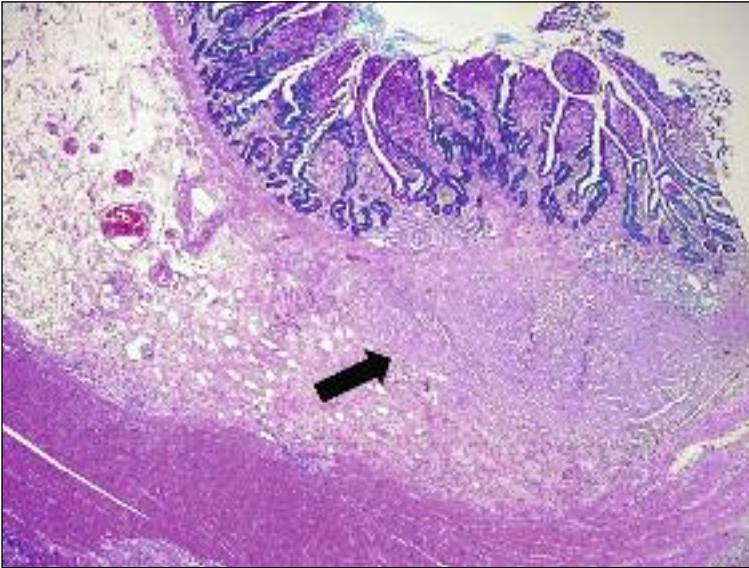
od mišične plasti sluznice. V levem kolonu je lahko metaplazija Panethovih celic. V ileumu in redkeje v desnem kolonu se pojavi psevdogastrična metaplazija (slika 7), predvsem v ileumu pa foveolna metaplazija. Sluznica je v področjih aktivne okvare nižja, z zmanjša-

nim izločanjem mucina, ob umiritvah boleznih v kronično spremenjenih področjih regeneratorno visoka, s poudarjenim izločanjem mucina. Prisotna je fibroza submukoze, podvojitev mišične plasti sluznice, hipertrofija mišičja in živcev (slika 8) (1).

452



Slika 7. Crohnova bolezen: psevdogastrična metaplazija.



Slika 8. Crohnova bolezen: zadebelitev in podvojitev mišične plasti sluznice.

Najdemo tudi vnetne polipe iz granulacijskega tkiva, lahko pokrite z regeneratorno atipičnim epitelom (slika 9).

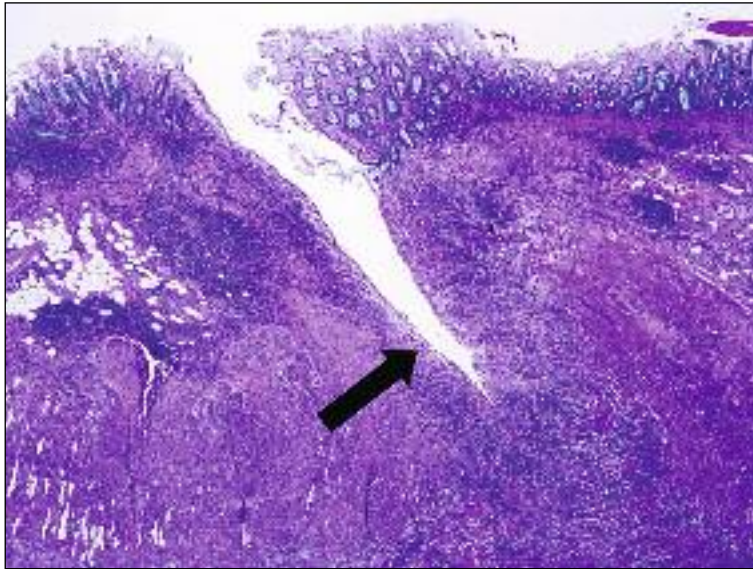
Fisure oziroma globoki ozki ulkusi, segajo v submukoza in mišično plast sluznice (slika 10). Obdaja jih granulacijsko tkivo in gra-

nulomi tujkovega tipa. Kot zaplet se lahko pojavijo fistule, stenoze (zožitve lumna), krvavitve, zrastleline, displazija in adenokarcinom.

Ob in v vnetno spremenjenih delih, predvsem ob fisurah, lahko nastane tromboza.



Slika 9. Vnetni polip.



Slika 10. Crohnova bolezen: fisura.

Spremembe na žilah, granulomski ali fibrinoidni vaskulitis, moramo ločiti od sistemskih vaskulitisov, ki lahko prizadenejo črevo. Limfangiji so običajno razširjeni.

### Diferencialna diagnoza

Poleg UK in IS diferencialno diagnostično prideta v poštev tudi kronični ishemični kolitis in predvsem z NSAR povzročeni medikamentni kolitis (10, 11, 19, 20). Pri slednjem so lahko prisotni aftozni ulkusi, lahko tudi kronične arhitekturne spremembe kript. Pri infekcijskem kolitisu običajno ni znakov kroničnosti in ne globoke limfoplazmocitoze. Pri tuberkulozi najdemo združujoče se granulome s centralno kazeozno nekrozo, pri infekciji z *Yersinia* pa abscese, ki so predvsem v slepiču in ileokolično. Pri Behcetovi bolezni v očesni, genitalni in oralni regiji nastanejo drobne erozije ali povrhnje ulceracije.

### Zdravljenje

CB zdravimo z zdravili, kot so aminosalicilati (sulfasalazin, mesalazin), imunomodulatorji, antibiotiki (metronidazol, ciprofloksacin) ali kortikosteroidi. Zaradi dolgotrajnega jemanja teh zdravil pri pacientih nastanejo stranski učinki: od povečane nevarnosti okužbe

zaradi zmanjšane odpornosti, hemolitične anemije ali nefritisa do limfoproliferativnih bolezni.

Operacije so paliativne. Indikacije so: perforacije, abscesi, fistule, stenoze, krvavitve, displazija in karcinom (21). Več kot 60% pacientov s časom potrebuje več resekcij črevesa, kar povzroči skrajšanje črevesa.

### INDETERMINIRANI SINDROM

V 5–15% KVČB spremembe niso značilne ne za CB, ne za UK. Takrat govorimo o IS. Ne gre za pravo, posebno kategorijo KVČB, ampak sklop primerov z neznačilnimi, histološko prekrivajočimi se spremembami, ki jih ne moremo zanesljivo razporediti v UK ali CB. 80% teh primerov v leti razvije specifično sliko za CB ali UK in jih zato uspemo naknadno opredeliti. Nekateri patologi v to kategorijo vključujejo tudi primere z nepopolnimi podatki. Vendar, kadar gre za primere s premalo kliničnimi, radiološkimi in endoskopskimi podatki ter primere s premalo odvzemi, bi bilo po mnenju drugih patologov spremembe verjetno bolje opredeliti kot neopredeljen aktivni kronični ileo/kolitis z neznano razširjenostjo in ne kot IS (1, 6).

Včasih je v IS sodil še fulminantni kolitis, t. j. hud kolitis s sistemsko toksičnostjo, pove-



zan z raširitvijo črevesa, pri katerem so histološke spremembe značilne za UK, a maskirane z obsežnimi ulceracijami, fisurami, transmuralnimi limfoidnimi agregati in relativno neprizadeto danko, kar so značilnosti CB.

Natančna opredelitev KVČB je pomembna za načrtovanje operativnih posegov. Pri Crohnovi bolezni odsvetujejo ileoanalno anastomozo z ilealnim rezervoarjem (IPAA), ker je povezana z visoko smrtnostjo zaradi vnetja rezervoarja, fistulacije ter dehiscence anastomoze. Te komplikacije nastanejo kar pri 30–40% bolnikov s CB, pri 20% bolnikov z IS in le 8–10% bolnikov z UK (6).

## NEOBİČAJNE OBLIKE KRONIČNE VNETNE ČREVESNE BOLEZNI

Neobičajne oblike KVČB nastanejo iz različnih vzrokov, najpogosteje pa zaradi lokalne ali oralne terapije. Zaradi vpliva terapije lahko celo kronične arhitekturne spremembe popolnoma izginejo; pri UK lahko nastane segmentna prizadetost značilna za CB. Zaradi klizm s 5-ASA ali uporabe steroidov lahko spremembe v danki pri UK popolnoma izginejo. Če podatkov o terapiji ni, lahko patolog pri oceni endoskopskih odvzemkov napačno klasificira UK v CB ali IS.

V robu sprememb v sklopu UK je vnetje običajno fokalno. To daje vtis lezij na preskok, kar lahko ob jemanju vzorcev iz tega, mejnega področja zavede k diagnozi CB.

Pri levostranskem UK se kot lezija na preskok lahko pojavi blago žariščno kronično aktivno vnetje tudi v cekumu, slepiču in ascendentnem kolonu.

Pri otrocih je lahko na začetku UK danka neprizadeta ali so v njej lezije na preskok (22). Včasih je ob UK spremenjen tudi zgornji del prebavne cevi, kar je lahko tudi znak druge, doslej neopredeljene, s KVČB povezane bolezni.

Granulomi so pri CB običajno številčnejši v ozkem kot v širokem črevesu. V širokem črevesu je vnetje lahko podobno UK, neprekinjeno, brez lezij na preskok, minimalno zajema submukozo. Vnetje zajema danko, ne sega pa v zgornji del prebavne cevi. Za postavitev prave diagnoze je v tem primeru potrebno najti granulome in prizadetost celotne debeline stene črevesa.

## ILEITIS ZARADI ZATEKANJA ČREVESNE VSEBINE

Zaradi zatekanja črevesne vsebine pri težkih oblikah ulceroznega pankolitisa nastane blago aktivno vnetje tudi v zadnjih nekaj centimetrih končnega ileuma, brez ali z minimalnimi kroničnimi spremembami (*backwash ileitis*). Histološki kriteriji za postavitev diagnoze niso jasno opredeljeni. Glede na študijo Heuschena je zatekanje povezano tudi s 30% večjo verjetnostjo pojava karcinoma v sklopu KVČB (23). Ne smemo ga zamenjati s terminalnim ileitisom v sklopu CB, ki zajame večje področje končnega ileuma, je kronično in aktivno, s fisurami, granulomi in transmuralnimi limfoidnimi agregati.

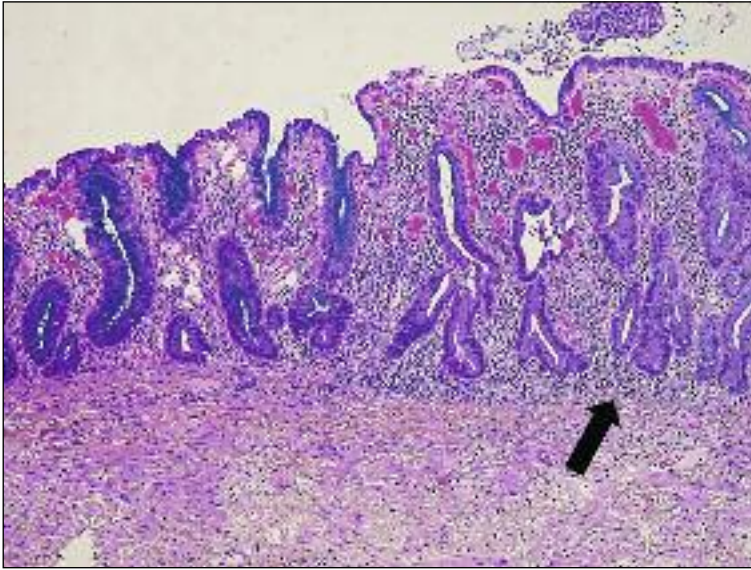
## DISPLAZIJA IN KARCINOM

Nevarnost za razvoj karcinoma v sklopu UK in CB je ob upoštevanju enakega obsega in trajanja bolezni, glede na različne novejša študije, podobna (24, 25). V področju predhodnega kroničnega vnetja pogosto nastane displazija. Karcinom nastane preko zaporedja vnetje – displazija – karcinom (26).

Displazijo (nizke in visoke stopnje) v sklopu KVČB endoskopsko delimo na ploščato in privzdignjeno (angl. *dysplasia associated lesion or mass* – DALM) (slika 11, slika 12). Privzdignjeno displazijo – DALM – nadalje delimo glede na endoskopski videz na: polipoidno (adenomom podobno) in tisto, ki ni podobna adenomom (velika, slabo omejena širokobazna masa). DALM, ki ni podobna adenomom in ploščata displazija pogosto vodita v nastanek karcinoma, zato je priporočena kolektomija. Privzdignjena, adenomom podobna displazija redko vodi v nastanek karcinoma. Običajno jo le odstranijo in to mesto nato kolonoskopsko kontrolirajo (27, 28). Problem je, ker pojem privzdignjenosti ni dobro definiran. Nekateri avtorji govorijo o ploščati displaziji, kadar je endoskopsko ne vidijo, drugi pa tako ločujejo endoskopsko odkrite spremembe (29–34). Poleg displazije, povezane s KVČB, lahko pri teh pacientih najdemo tudi običajne sporadične adenome.

Dejavniki tveganja za nastanek karcinoma pri UK so razširjenost in trajanje bole-





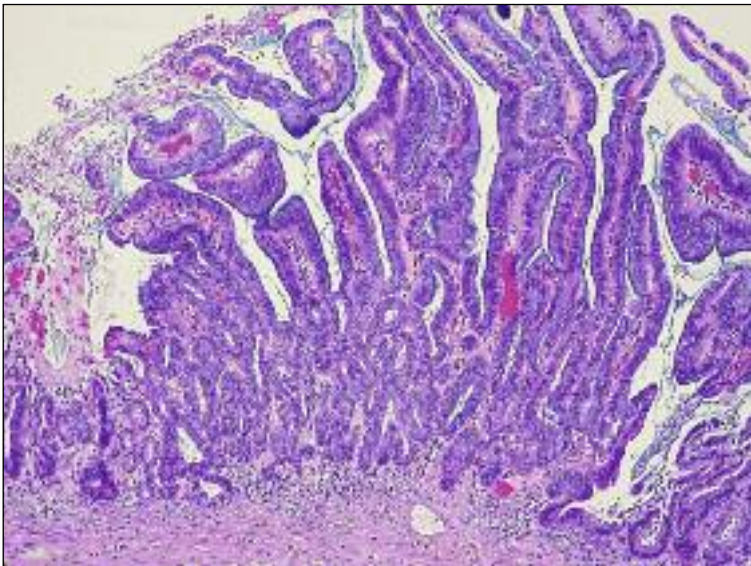
Slika 11. Ploščata displazija.

ni, sočasen sklerozantni holangitis, morda zgodnji nastanek KVČB in dedna nagnjenost h karcinomu.

Pri pacientih s KVČB pa se lahko pojavi tudi karcinom, ki ni povezan s KVČB.

### **Klasifikacije displazije/neoplazije**

Pri ocenjevanju displazije se kljub poskusom poenotenja še vedno uporabljajo različne klasifikacije.



Slika 12. Privzdignjena displazija (angl. dysplasia associated lesion or mass – DALM).

V Ameriki in tudi pri nas večinoma uporabljamo trostopensko klasifikacijo, ki jo je predlagala skupina za študij morfologije displazije v KVČB leta 1983 (angl. *The IBD Dysplasia Morphology Study Group*) (35). Stopnje so:

- 1. stopnja: ni displazije (normalna sluznica ali regenerativna atipija),
- 2. stopnja: negotovo za displazijo (angl. *indefinite*) in
- 3. stopnja: pozitivno za displazijo, ki jo nadalje delimo na blago in hudo.

Ta trostopenska klasifikacija se je v praksi pokazala kot uporabna in primerljiva (34, 35).

Leta 1988 so se na Dunaju sestali evropski, japonski in ameriški patologi, da bi poenotili klasifikacije in zmanjšali oz. odpravili razlike med japonskim in zahodnjaškim pojmovanjem displazije in karcinoma (36). Japonskim patologom za postavitev diagnoze karcinom zadoščajo že hude atipije in arhitekturne spremembe, pri ostalih klasifikacijah pa je nujna še invazija v lamino proprijo (37). Nastala je Dunajska klasifikacija, pri kateri ločimo pet kategorij:

- 1. kategorija: ni neoplazije/displazije,
- 2. kategorija: negotovo za neoplazijo/displazijo,
- 3. kategorija: neinvazivna neoplazija nizke stopnje (adenom/displazija nizke stopnje),
- 4. kategorija: neinvazivna neoplazija visoke stopnje (ki združuje adenom/displazijo visoke stopnje, neinvazivni karcinom oz. karcinom *in situ* in sumljivo za invazivni karcinom, kamor sodijo primeri, ki imajo določene značilnosti invazivnega karcinoma, vendar ne vse) ter
- 5. kategorija: invazivna neoplazija, ki je razdeljena na intramukozni in submukozni (oz. globlji) adenokarcinom.

Kljub določenim prednostim te klasifikacije je patologi v Ameriki in na Japonskem večinoma ne uporabljajo, uporabljajo pa jo nekateri patologi v Evropi in Daljnem vzhodu.

### **Makroskopska in histološka slika DALM**

Polipoidne privzdignjene lezije so makroskopsko podobne oz. enake običajnim, sporadičnim adenomom. So gladke ali resičaste, polipoidne ali širokobazne in neulcerirane.

Ploščate lezije so endoskopsko težko prepoznavna gladka ali žametasta zadebeljena področja.

Mikroskopsko so ploščate in polipoidne privzdignjene displazije enake. So tubulne, vilozne ali tubulovilozne, podobne običajnim, sporadičnim adenomom.

Razlikovanje DALM od adenomov je zelo težko, včasih celo nemogoče. V poteku kroničnega vnetja pri UK običajno nastane DALM več kot 10 let po začetku bolezni, pri mlajši populaciji (stari okrog 48 let). Sporadični adenomi nastanejo povprečno kasneje, pri približno 63 letih. Fokusi displazije pri KVČB so običajno multipli. V področju in okolici displazije je v lamini propriji več mononuklearno celične vnetne infiltracije, kot jo je v adenomih. V okolni, makroskopsko normalni sluznici, je pogosto prisotna ploščata displazija, kar govori za displazijo v sklopu KVČB.

Pri ocenjevanju displazije/karcinoma lahko pride do napačne ocene: zaradi »napačnega«  
vzorčenja, premalo vzorcev, preplitvih in premajhnih odvzemov in tudi variabilnosti ocenjevanja med patologi. V različnih študijah so primerjali rezultate ocen vzorcev in ugotovili dobro ujemanje le med patologi, usmerjenimi v gastrointestinalno patologijo in velike razlike med neusmerjenimi patologi (38).

Histokemične (mucini, sialomucin TN) in imunohistokemične (PCNA, MIB-1, p53) metode ocenjevanja rizičnosti za karcinom doslej niso pokazale nobenih prednosti pred histološkim pregledom. Alfa-metilacil-CoA racemaza se je v novejših študijah pokazala kot dokaj občutljiva za ločevanje regenerativnih sprememb od displazije nizke stopnje (90%), displazije visoke stopnje (80%) in karcinoma (71%) (39, 40). Jedrna ekspresija beta katenina pa obeta lažje ločevanje običajnega adenoma od DALMa (41).

### **Karcinom pri kronični vnetni črevesni bolezni**

Karcinom pri KVČB je v 90% povezan s predhodno displazijo. Po nekaterih avtorjih je pogostejši pri UK kot pri CB (42, 43). Novejše študije kažejo, da je nevarnost za nastanek karcinoma pri CB podobna kot pri UK, vendar nastane karcinom v zvezi s CB pri nekoliko starejših pacientih, pri dolgotrajni CB,

vendar še vedno prej kot sporadični karcinom (24, 25, 44).

Po kolektomiji zaradi ploščate displazije nizke stopnje v resektatu pri manj kot 20 % bolnikov najdejo še karcinom. Pri 54 % bolnikov v 5 letih preide displazija nizke stopnje v displazijo visoke stopnje ali karcinom. Pri 40–90 % bolnikov ploščata displazija visoke stopnje v 2–5 letih preide v karcinom. Pri 40–67 % je v resektatu hkrati s ploščato displazijo visoke stopnje že prisoten sočasen karcinom.

Karcinomi, povezani s KVČB, so pogosto multipli (po nekaterih študijah do 27 %), slabše diferencirani, pojavijo se pri mlajših in so enakomerno razporejeni po črevesu, v nasprotju s sporadičnimi primeri karcinoma. Makroskopsko so podobni sporadičnim – polipoidni, ploščati, ulcerirani, nodularni, lahko tudi stenozirajoči. Pogosto se širijo difuzno in je prepoznavna težka (45–47).

Večinoma nastanejo adenokarcinomi, ki so v 50 % mucinozni. Mukocelularni (pečatnično-celični) so 10-krat pogostejši kot v ostali populaciji (48). Redko so zelo dobro diferencirani, z blago atipičnim enoslojnim epitelom neoplastičnih žlez, brez dezmozoplazije. Redko v povezavi s KVČB nastanejo drugi karcinomi, kot so nevroendokrini karcinom, adenokarcinom, mešan s ploščatoceličnim karcinomom, pravi ploščatocelični

karcinom, ki nastane predvsem v distalnem rektumu in analnem kanalu pri CB, ter nediiferencirani karcinomi (49–51).

Endoskopske kontrole bolnikov s KVČB s številnimi bioptičnimi odvzemki so nujne za spremljanje nastanka karcinoma. Pri pacientih s CB so otežene zaradi nastanka striktur, ki onemogočajo pregled z običajnimi endoskopi. Po določenih študijah je 12 % striktur malignih (47).

## ZAKLJUČEK

Incidenca KVČB je višja v razvitem svetu in v zadnjem času še raste. Prepoznavna KVČB in natančna opredelitev na UK in CB je možna le ob pregledu številnih bioptičnih odvzemov vnetno spremenjene črevesne sluznice. Nujni so tudi podatki o prvotni razširjenosti bolezni, predhodnem zdravljenju, kot tudi sedanji razširjenosti. Zelo pomembna je povezava med endoskopskimi in histološkimi spremembami ter natančna opredelitev lokacije bioptičnih odvzemov. Za opredelitev polipoidnih lezij – ali gre za adenom ali DALM – je nujen podatek o mestu odvzema in ali gre za odzvem v ali izven področij, zajetih s KVČB, tako aktivne kot v remisiji. Natančna opredelitev pomembno vpliva na terapijo, prognozo in kvaliteto življenja pacientov s CB in UK.

## LITERATURA

1. Greenson JK, Polydorides AD, Montgomery EA, et al. Diagnostic Pathology: Gastrointestinal. Salt Lake City, Utah: Amysis; 2010.
2. Oostenbrug LE, Dullemen HM, Meerman GJ, et al. IBD and Genetics: New Developments. Scand J Gastroenterol. 2003; Suppl 239: 63–8.
3. Bonen DK, Cho JH. The Genetics of Inflammatory Bowel Disease. Gastroenterology. 2003; 124: 521–36.
4. Ferkolj I. Epidemiologija kronične vnetne črevesne bolezni (KVČB). Gastroenterology. 1998; 2: 5–6.
5. Očepk A, Skok P. Kronične vnetne črevesne bolezni in rak debelega črevesa in danke. Zdrav Vest. 2006; 75 Suppl 2: 99–103.
6. Odze MD. Diagnostic problems and advances in inflammatory bowel disease. Mod Pathol. 2003; 16 (4): 347–58.
7. Geboes K. Diagnostic patterns and deceptive mimics in inflammatory bowel disease. In: Hauptmann S, Dietel M, Sorbrinho-Sinoes M, eds. Surgical Pathology Update 2001. Berlin: ABW Wissenschaftsverlag; 2001. p. 397–400.
8. Shepherd NA. Pathological mimics of chronic inflammatory bowel disease. J Clin Pathol. 1991; 44: 726–33.
9. Ullmann T, Odze R, Farraye FA. Diagnosis and management of dysplasia in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease in the colon. Inflamm Bowel Dis 2009; 15 (4): 630–8.
10. Seldenhrijck CA, Morson BC, Meuwissen SGM, et al. Histopathological evaluation of colonic mucosal biopsy specimens in chronic inflammatory bowel disease: diagnostic implications. Gut. 1991; 32: 1514–20.
11. Surawicz CM: Mucosal biopsy diagnosis of colitis. Semin Colon Rectal Surg. 1992; 3: 154–9.

12. Surawicz CM, Meisel JH, Ylvisaker T, et al. Rectal biopsy in the diagnosis of Crohn's disease: Value of multiple biopsies and serial sectioning. *Gastroenterology*. 1981; 80: 66-71.
13. Roses RE, Rombeau JL. Recent trend in the surgery management of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterology*. 2008; 14 (2): 408-12.
14. Rudolph WG, Uthoff SM, McAuliffe TL, et al. Indeterminate colitis. The real story. *Dis Colon Rectum*. 2002; 45: 1528-34.
15. Yantis RK, Odze RD. Diagnostic difficulties in inflammatory bowel disease pathology. *Histopathology*. 2006; 48 (2): 116-32.
16. Shepherd NA. Granulomas in the diagnosis of intestinal Crohn's disease: a myth exploded. *Histopathology*. 2002; 41: 166-8.
17. Kuramoto S, Oohara T, Ihara O, et al. Granulomas of the gut in Crohn's disease. A step sectioning study. *Dis Colon Rectum*. 1987; 30: 6-11.
18. Tanaka K, Riddell RH. The pathological diagnosis and differential diagnosis of Crohn's disease. *Hepato-gastroenterol*. 1990; 37: 18-31.
19. Berre NL, Heresbach D, Kerbaol N, et al. Histological discrimination of idiopathic inflammatory bowel disease from other types of colitis. *J Clin Pathol*. 1995; 48: 748-53.
20. Kleer CG, Appelman HD. Surgical pathology of Crohn's disease. *Surg Clin North Am*. 2001, 81 (1): 13-30, vii.
21. Lamps LW, Madhusudhan KT, Havens JN, et al. Pathogenic *Yersinia* DNA is detected in bowel and mesenteric lymph nodes from patients with Crohn's disease. *Am J Surg Pathol*. 2003; 27: 220-7.
22. Glickman J, Bousvaros A, Farraye F. Relative rectal sparing and skip lesions are not uncommon at initial presentation in pediatric patients with chronic ulcerative colitis [izvleček]. *Mod Pathol*. 2002; 15: 127.
23. Heuschen UA, Hinz U, Allemayer EH, et al. Backwash ileitis is strongly associated with colorectal carcinoma in ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2001; 120: 841-7.
24. Itzkowitz SH, Harpaz N. Diagnosis and management of dysplasia in patients with inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2004; 126: 1634-48.
25. Friedman S, Rubin PH, Bodian C, et al. Screening and surveillance colonoscopy in chronic Crohn's colitis. *Gastroenterology*. 2001; 120 (4): 820-6.
26. Ullman TA. Dysplasia and colorectal cancer in Crohn's disease. *J Clin Gastroenterol*. 2003; 36 Suppl 5: S75-8.
27. Rubin PH, Friedman S, Harpaz N, et al. Colonoscopic polypectomy in chronic colitis: conservative management after endoscopic resection of dysplastic polyps. *Gastroenterology*. 1999; 117: 11295-300.
28. Odze RD, Farraye FA, Hecht JL, et al. Long-term follow-up after polypectomy treatment for adenoma-like dysplastic lesions in ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004; 2: 534-41.
29. Odze RD. Adenomas and adenoma-like DALMs in chronic ulcerative colitis: a clinical, pathological, and molecular review. *Am J Gastroenterol*. 1999; 94: 1746-50.
30. Rutter M, Bernstein C, Matsumoto T, et al. Endoscopic appearance of dysplasia in ulcerative colitis and the role of staining. *Endoscopy*. 2004; 36 (12): 1109-14.
31. Lennard-Jones JE, Melville DM, Morson BC, et al. Precancer and cancer in extensive ulcerative colitis: findings among 401 patients over 22 years. *Gut*. 1990; 31: 800-6.
32. Torres C, Antonioli D, Odze RD, et al. Polypoid dysplasia and adenomas in inflammatory bowel disease. *Am J Surg Pathol*. 1998; 22: 275-84.
33. Butt JH, Konishi F, Morson DM, et al. Macroscopic lesions in dysplasia in carcinoma complicating ulcerative colitis. *Dig Dis Sci*. 1983; 28: 18-26.
34. Rosenstock E, Farmer RG, Petras R, et al. Surveillance for colonic carcinoma in ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 1985; 89: 1342-6.
35. Riddell RH, Goldman H, Ransohoff DF, et al. Dysplasia in inflammatory bowel disease: standardized classification with provisional clinical applications. *Hum Pathol*. 1983; 14: 931-68.
36. Schlemper RJ, Riddell RH, Kato Y, et al. The Vienna classification of gastrointestinal epithelial neoplasia. *Gut*. 2000; 47: 251-5.
37. Schlemper RJ, Itabashi M, Kato Y, et al. Differences in diagnostic criteria used by Japanese and Western pathologists to diagnose colorectal carcinoma. *Cancer*. 1998; 82: 60-9.
38. Eaden J, Abrams K, McKay H, et al. Inter-observer variation between general and specialist gastrointestinal pathologists when grading dysplasia in ulcerative colitis. *J Pathol*. 2001; 194: 152-7.
39. Marx A, Wandrey T, Simon P, et al. Combined alpha-methylacyl coenzyme A racemase/p53 analysis to identify dysplasia in inflammatory bowel disease. *Hum Pathol*. 2009; 40 (2): 166-73.
40. Odze RD. Pathology of dysplasia and cancer in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin NA*. 2006; 35 (3): 533-52.
41. Walsh SV, Loda M, Torres CM, et al. P53 and beta catenin expression in chronic ulcerative colitis - associated polypoid dysplasia and sporadic adenomas: an immunohistochemical study. *Am J Surg Pathol*. 1999; 230: 963-9.

42. Webb BW, Petras RE, Bozdech JM, et al. Carcinoma and dysplasia in mucosal ulcerative colitis: a clinicopathologic study of 44 patients. *Am J Clin Pathol.* 1991; 96: 403-7.
43. Taylor BA, Pemberton JH, Carpenter HA, et al. Dysplasia in chronic ulcerative colitis: implications for colonoscopic surveillance. *Dis Colon Rectum.* 1992; 32: 950-6.
44. Korelitz BI. Carcinoma of the intestinal tract in Crohn's disease: results of a survey conducted by the National Foundation for Ileitis and Colitis. *Am J Gastroenterol.* 1983; 78: 44-6.
45. Harpaz N, Talbot IC. Colorectal cancer in idiopathic inflammatory bowel disease. *Semin Diagn Pathol.* 1996; 13: 339-57.
46. Richards ME, Rickert RR, Nance FC. Crohn's disease-associated carcinoma. A poorly recognized complication of inflammatory bowel disease. *Ann Surg.* 1989; 209: 764-73.
47. Yamazaki Y, Ribeiro MB, Sachar DB. Malignant colorectal strictures in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol.* 1991; 86: 882-5.
48. Nakahara H, Ishikawa T, Itabashi M, et al. Diffusely infiltrating primary colorectal carcinoma of linitis plastica and lymphangiosis types. *Cancer.* 1992; 69: 901-6.
49. Sigel JE, Goldblum JR. Neuroendocrine neoplasms arising in inflammatory bowel disease: a report of 14 cases. *Mod Pathol.* 1998; 11 (6): 537-42.
50. Michelassi F, Montag AG, Block GE. Adenosquamous cell carcinoma in ulcerative colitis. Report of a case. *Dis Colon Rectum.* 1988; 31: 323-6.
51. Hock YL, Scott KW, Grace RH. Mixed adenocarcinoma/carcinoid tumour of large bowel in a patient with Crohn's disease. *J Clin Pathol.* 1993; 46: 183-5.

Prispelo 15. 4. 2010

Nena Kopčavar Guček<sup>1</sup>

# Obraznava bolečine v trebuhu pri zdravniku družinske medicine

*Management of Abdominal Pain in Family Practice*

---

## IZVLEČEK

**KLJUČNE BESEDE:** družinska medicina, bolečina v trebuhu, urgentna stanja, prenesena bolečina, akutni abdomen

Bolečina v trebuhu je velik diagnostični izziv in pogost vzrok obravnave v splošni ambulanti. Kot zdravnik prvega stika naj bi zdravnik družinske medicine predvsem prepoznal nevarna, življenje ogrožajoča stanja. Prispevek prinaša diagnostično shemo obravnave abdominalne bolečine v ambulanti družinskega zdravnika. Poseben poudarek je na anamnezi in kliničnem pregledu, ki sta ne glede na dosegljivost drugih diagnostičnih orodij najpomembnejša. Prenesena bolečina pogosto otežuje opredelitev osnovnega vzroka bolezni. Laboratorijske in slikovne preiskave pomagajo pri natančni opredelitvi vzroka. Ženske in starejši štejejo kot ogrožene skupine in jim je treba pri obravnavi bolečine v trebuhu posvetiti še posebno pozornost. Ker je ocena abdominalne bolečine na osnovnem nivoju ključnega pomena za nadaljnjo usodo bolnika, igra zdravnik družinske medicine pri prepoznavanju akutnega abdomna kot življenjsko nevarnega stanja pomembno vlogo.

---

## ABSTRACT

**KEY WORDS:** family medicine, abdominal pain, life threatening conditions, radiating pain, acute abdomen

Abdominal pain is a common presentation in outpatient settings and is challenging to diagnose. As the physician of the first contact, the family physician should be able to recognize life-threatening conditions. This article describes the diagnostic procedures for elucidating abdominal pain in family practice. Since history of the actual disease and clinical examination of the patient are the most important tools, special attention is devoted to them. Radiating pain has been observed as a diagnostic challenge, but laboratory tests and imaging techniques do improve the chances of defining the cause of the disease. Women and the elderly should warrant special attention when evaluating abdominal pain. Since the assessment of abdominal pain is of key importance in the outpatient setting, family physicians play an important role in recognizing this life-threatening condition.

---

<sup>1</sup> Asist. mag. Nena Kopčavar Guček, dr. med., Zdravstveni dom Ljubljana, Enota Vič, Šestova 10, 1000 Ljubljana; Katedra za družinsko medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; nenagucek@gmail.com

## UVOD

Bolečina v trebuhu predstavlja širok spekter boleznin in stanj, od blagih in prehodnih težav, ki minejo brez zdravljenja, do akutnih kirurških boleznin. Opredelitev in ocena bolečine v trebuhu zahteva pristop, pri katerem upoštevamo epidemiološke značilnosti, anamnezo, klinični pregled, laboratorijske teste in slikovne preiskave. Ocenjujejo, da je bolečina v trebuhu vzrok za 1,5 % ambulantnih pregledov in za 5 % obiskov v urgentnih ambulantah (1, 2). V presečni raziskavi obiskov v splošnih ambulantah v Sloveniji je bilo takih obiskov 0,72 % (3). Čeprav večina bolečin v trebuhu ne predstavlja resnega ali življenja ogrožajočega stanja, pa je približno 10 % bolnikov v urgentnih ambulantah in nekoliko manjši delež bolnikov v ambulantah osnovnega zdravstva v življenjski nevarnosti in njihovo stanje zahteva takojšen kirurški poseg. To stanje imenujemo akutni abdomen. Prav zato mora zdravnik v splošni ambulanti, ki je pogosto tudi v vlogi urgentnega zdravnika, bolnika z bolečino v trebuhu pregledati natančno in strokovno, saj je to izjemno pomembno za nadaljnjo usodo bolnika (4, 5).

## ETIOLOGIJA BOLEČINE V TREBUHU

Bolečino v trebuhu povzročajo številne akutne in kronične bolezni v trebuhu in zunaj nje (t. i. prenesena bolečina) (6). Senzorični receptorji, ki zaznavajo bolečino v trebuhu, so v sluznici, mišičnem sloju organov ter v mezenteriju. Bolečino zaznavamo z nociceptorji dveh tipov vlaken, mieliniziranih A-delta in nemieliniziranih C-vlaknen. Prva so somatski živci, ki prenašajo bolečino prek somatskih – spinalnih živcev; ta bolečina je ostra, nenadna in dobro lokalizirana. Vlakna C prenašajo topo, pekočo, slabo lokalizirano bolečino, ki se postopoma stopnjuje in je dolgotrajna.

Po tipu bolečine delimo bolečino v trebuhu na visceralno, parietalno in preneseno. Prenesena bolečina je oddaljena od prizadetega organa, takšna je na primer bolečina v zgornjem delu trebuha pri srčnem infarktu spodnje stene (6). Drugi avtorji delijo bolečino na splošno (difuzno, npr. peritonitis) in omejeno (lokalizirano, npr. gastritis) (7). Možne vzroke bolečine v trebuhu deli Markovičeva na kirurške, internistične in ginekološke (tabela 1) (6).

462

Tabela 1. *Možni vzroki bolečine v trebuhu (prirejeno po Markovič S., Tarpiša S.) (6, 8).*

<b>Kirurški vzroki</b>	
Vnetje	Kronična vnetna črevesna bolezen, akutni apendicitis, akutni divertikulitis, akutni holecistitis, Meckelov divertikel
Obstrukcija	Intestinalna obstrukcija, ureteralna kolika, akutna retenca urina
Ishemija	Mezenterialna ishemija, torzija organa (npr. mod)
Perforacija	Perforacija ulkusa, perforacija divertikla, perforacija slepiča, toksični megakolon s perforacijo, akutni holecistitis s perforacijo, perforacija požiralnika, perforacija mehurja, perforacija stranguliranega črevesa, ruptura anevrizme abdominalne aorte
<b>Internistični vzroki</b>	
Kardiovaskularne bolezni	Miokardna ishemija, miokardni infarkt (spodnje stene), akutni perikarditis, kongestija jeter, vaskulitis
Bolezni v prsnem košu	Pljučnica, plevritis, pljučni infarkt, pnevmotoraks
Bolezni prebavil	Gastritis, gastroenteritis, biliarna kolika, akutni pankreatitis, akutni holangitis, mezenterialni limfadenitis, hepatitis, jetrni absces, primarni peritonitis
Trebušna stena	Hematom rektusov
Bolezni sečil	Okužba sečil, pielonefritis
Nevrološke bolezni	Tabes dorsalis, abdominalna epilepsija, ekvivalent migrene, t. i. angina abdominalis
Krvne bolezni	Anemija sprastih celic, malarija, hereditarina sferocitoza, Henoch-Schoenleinova purpura
Endokrine bolezni	Diabetična ketoacidoza, tireotoksikoza, Addisonova bolezen
Presnovne bolezni	Hiperkalcemija, uremija, porfirija, hiperlipemija, zastropitev s svincem
Okužbe	Herpes zoster
<b>Ginekološki vzroki</b>	
	Zunajmaternična nosečnost, ovarijska cista (torzija, ruptura, krvavitev, infarkt, okužba), vnetje v medenici, leiomiom maternice, salpingitis, endometrijoza

Pri obravnavi bolečine v trebuhu je prav gotovo eno ključnih vprašanj, ali je bolečina v trebuhu znak urgentnega stanja ali ne. Kadar gre za očitno urgentno stanje, se ravnamo po smernicah nujne medicinske pomoči in bolnika ustrezno oskrbimo ter napotimo na bolnišnično obravnavo (5). Kadar pa trenutno stanje neposredno ne ogroža bolnikovega življenja, se na podlagi verjetnosti odločimo za nekaj najverjetnejših možnih diagnoz in imamo obenem v mislih tudi možnost nevarnega poteka. Pri seznamu možnih diagnoz upoštevamo pogostost in verjetnost določenih stanj glede na okolje, kjer delamo (3). Za to so poleg dobrega kliničnega znanja potrebne tudi komunikacijske veščine. Zdravnik družinske medicine ima pri obravnavi takega bolnika prednost, saj dobro pozna dejavnike tveganja in kronične bolezni bolnika ter njegovo delovno, socialno in družinsko okolje – vse, kar lahko tudi vpliva na pojav zdravstvenih težav (3). Obenem ima možnost, da bolnika z bolečinami v trebuhu spremlja v določenem obdobju, pri čemer uporabi čas v diagnostične in zdravlilne namene. Govorimo o odprtem čakanju (3). Bolnika po obravnavi v ambulanti pošlje domov z navodili za samoopazovanje in zdravljenje, lahko pa ga napoti tudi na dodatne preglede. Poleg tega mora bolniku dati navodila o ravnanju v primeru pojava novih ali poslabšanja dotedanjih problemov. Temu rečemo odvrnljivo nevarni potek (3). Časovni potek okrevanja nam pogosto pomaga pri končni diagnozi ali nas opozori, da gre lahko za drugo stanje, kot smo predvidevali v začetku. Pri tem je izjemnega pomena, da bolnika pripravimo na sodelovanje pri zdravljenju.

## DIAGNOSTIČNI POSTOPKI

Temeljita anamneza in natančen pregled bolnika sta v diagnostičnem postopku pri bolečini v trebuhu nenadomestljiva in najbolj pomembna »testa«, ki ju opravimo pri vsakem bolniku (6, 7). En sam presejalni test, ki bi lahko opredelil izvor oziroma vzrok bolečine, žal ne obstaja.

### Anamneza

Bolečino lahko bolnik samo opiše, ne moremo pa je objektivizirati. Bolnikov opis bole-

čine je odvisen od številnih dejavnikov, tj. od prizadetosti bolnika, od njegove skrbi za zdravje, od tega, kako opazuje svoje zdravstveno stanje, od etnično-kulturnega okolja, iz katerega bolnik izhaja, od višine njegovega bolečinskega praga itd.

Pomemben je splošen vtis, ki ga med pogovorom dobimo o bolniku. Bolečina v trebuhu povzroča anksioznost in prizadetost, v skrajnih primerih pa zaradi hipoksije lahko pride do depresije in napada panike; oboje je pogosto pri bolnikih s funkcionalnimi težavami želodca (6, 8). Če je le mogoče, naj bi bolnik med pogovorom ne bil sediran (9). Slednje je pomembno tudi pri odločitvi za napotitev, da napotnemu zdravniku z medicino ne zabrišemo klinične slike.

### Opis bolečine

Pri opisu bolečine bolniku lahko pomagamo z vprašanji o lastnostih bolečine. Lokalizacija bolečine pomeni primarno mesto bolečine, njeno eventualno premikanje, širjenje in sevanje. Premikanje mesta bolečine je značilno za nekatere bolezni, npr. za akutni apendicitis. Bolečina se sprva pojavi periumbilikalno ali v zgornji polovici trebuha, sčasoma pa se preseli v desni spodnji kvadrant in se krepi. Bolečina se širi npr. pri renalnih kolkah, ko se sprva ledveno lokalizirana bolečina razširi v cel zgornji del trebuha. Sevanje bolečine je lahko značilno za posamezne bolezni in se npr. lahko pojavi pri razjedi dvanajstnika, ko bolečina ob prizadetosti sosednjih struktur in organov seva v hrbet.

Difuzna bolečina predstavlja večji diagnostični problem, saj je izvor bolečine težje določiti. V takem primeru je priporočljivo ponavljanje pregleda (7). Poseben problem je lahko prenesena bolečina; gre za bolečino, ki jo bolnik zaznava v trebuhu, izvor bolečine pa je v prsni votlini ali obratno. Značilne vzorce prenesene bolečine prikazuje tabela 2 (4, 6, 8).

Način nastopa bolečine in njen razvoj lahko pomagata pri diagnostični opredelitvi. Nenadna, akutna, huda bolečina je lahko značilna za perforacijo votlega organa (npr. ruptura anevrizme, perforacija dvanajstnika itd.). Trajna, stopnjujoča se bolečina je navadno znak vnetja, nekroze ali obstrukcije votlega



Tabela 2. Značilni vzorci prenesene bolečine.

Lokacija prenesene bolečine	Izvor bolečine
Leva rama	Poškodba vranice, miokardni infarkt, perforiran ulkus, pankreatitis, izvenmaternična nosečnost, leva plevralna bolečina
Desna rama	Izvenmaternična nosečnost, desna plevralna bolečina, subfrenični absces, perforiran ulkus
Desna subskapularna regija	Žolčnik in žolčevodi
Ledveni predel	Spodnji požiralnik, pankreatitis, duodenitis, ulkus, renalna kolika
Dimlje ali genitalna regija	Genitourinarne bolezni, bolezni kolčnega sklepa, ingvinalna kila, apendicitis
Sakrum	Rektalne in genitalne bolezni
Epigastrij	Pankreatitis
Hrbet	Retroperitonealno vnetje

organa (npr. pankreatitis, ileus, strangulacija črevesa).

Jakost bolečine je pomemben diagnostični pokazatelj. Neznosna in difuzna bolečina v trebuhu lahko nakazuje življenjsko nevarno stanje – nastajajoči šok zaradi perforacije votlega organa. Predstavitev jakosti bolečine si lahko prikažemo z vizualno analogno skalo (VAS), s katero lahko bolnik opredeli jakost na lestvici od 0 (brez bolečine) do 10 (neznosna bolečina).

Trajanje bolečine v trebuhu običajno opišemo kot stalno, občasno ali količno (6–8). Količke povzročajo spazmi gladke miškulature, med spazmi bolečina popusti (npr. žolčna kolika ob dietnem prekršku). Sprememba značaja bolečine glede trajanja lahko pomeni poslabšanje ali zaplet osnovne bolezni (npr. ko pride med napadom ledvičnih kolik do obstrukcije uretra).

Dejavniki, ki vplivajo na bolečino, včasih lahko pomagajo pri prepoznavi vzroka. Za bolnike z bolečino v trebuhu je značilno, da iščejo položaj, v katerem bi jih manj bolelo. Bolečino pri peritonitisu značilno poslabšajo kihanje, kašelj, dihanje in gibanje; tak bolnik praviloma leži zelo mirno. Bolnik z apendicitisom leži s pritegnjenimi koleni. Napad žolčnih kamnov je navadno posledica dietnega prekrška. Hrana ali antacidi omilijo bolečino pri peptični razjedi dvanajstnika.

Pridruženi simptomi, ki spremljajo bolečino v trebuhu, so značilni za nekatera stanja. Skupaj z bolečino tako zlatenica nakazuje boleznii jeter in/ali žolčnika, dizurija kaže na boleznii sečil, izostala menstruacija na izvenmaternično nosečnost, driska na akut-

ni gastroenterokolitis, zvišana telesna temperatura, mrzlica ali potenje kažejo na okužbo, akutno zaprtje in odsotnost vetrov pa na zaporo črevesa.

### Drugi pomembni podatki

V anamnezi so poleg bolečine pomembni še nekateri podatki, ki kažejo na boleznii prebavil (7, 10):

- spremembe apetita/inapetenca (pomemben je npr. podatek o občutljivosti na hrano in s tem povezano bolečino ali bolečino po zaužitju hrane),
- nenadno znižanje ali porast telesne teže,
- sprememba vzorca odvajanja, neobičajna barva blata, blato s primesjo krvi, sluzi itd.,
- podobne predhodne težave,
- predhodne operacije v trebuhu,
- možne poškodbe trebuha,
- uživanje protibolečinskih in drugih zdravil (POZOR – antiagregacijska zdravila in antikoagulansi),
- vaginalni izcedek,
- nepojasnjene omotice in slabosti,
- spremenjena barva in/ali količina urina.

Palpu glede na značilnosti obravnave na osnovnem nivoju pred nadaljnjo diagnostično obravnavo poudarja dvoje dejstev, temelječih na dokazih (8):

- Hitro ukrepanje je pomembnejše od postavitve pravilne diagnoze.
- Najprej presodimo, ali je treba bolnika napotiti v bolnišnico, ali je potrebna takojšnja operacija ali pa je morda še dovolj časa, da opravimo nadaljnje preiskave.

## Klinični pregled

Skrbni anamnezi sledi klinični pregled, ki sestoji iz inspekcije, povrhnje palpacije, globoke palpacije, perkusije in avskultacije. Bolnika pregledujemo leže, v čimbolj mirnem okolju. Različni avtorji priporočajo dve osnovni pravi:

- Najprej si ustvarimo vtis o bolnikovem splošnem stanju in o vitalnih znakih (4, 6–8). Pri očitni prizadetosti, grozečem šoku, dehidraciji, elektrolitskem neravnovesju je v ambulantni družinskega zdravnika najpomembnejša podpora osnovnih življenjskih funkcij in čimprejšnji transport v bolnišnico.
- Preden se lotimo pregleda abdomna, je priporočljivo izmeriti krvni tlak, pulz, oceniti hidracijo bolnika in opraviti osnovni nevrološki pregled (8).

Stanje, ki ga mora zdravnik prvega kontakta čim prej prepoznati, je akutni abdomen.

Poleg podatkov iz anamneze je klinični pregled tisti, ki bo odločilen za nadaljnjo obravnavo bolnika. V tabeli 3 so prikazani nekateri pomembni opomniki, ki pri pregledu kažejo na možnost akutnega abdomna (4, 6, 7).

Pri kliničnem pregledu trebuha je nujno upoštevati še nekatera navodila:

- Pregled dimelj lahko pojasni hude bolečine v spodnjem abdomnu (npr. torzija testisov) (6).
- Pri bolečini v zgornjem abdomnu je potreben še pregled pljuč in srca (npr. pljučnica, ishemija srca) (4).
- Rektalni pregled pri bolnikih z zaprtjem, proktoragijo in z bolečino v spodnjem abdomnu ter pelvisu lahko odkrije impaktirano blato, tipno rezistenco, okultno kri v blatu (hematest), občutljivost na desni strani rektuma kaže na možni retrocekalni apendiks (4, 7).
- Pri ženskah z bolečino v spodnjem abdomnu in medenici je indiciran tudi ginekološki pregled zaradi možne ektopične nosečnosti, tuboovarialnega abscesa, torzije ovarija itd. (10).

Tabela 3. Opozorilni znaki za akutni abdomen pri kliničnem pregledu.

Vrsta pregleda	Ugotovitev	Možna patologija
<b>Inspekcija</b>		
Oblika trebuha	Distenzija	Obstrukcija črevesa, ascites
Premikanje trebuha pri dihanju	Nepremičen trebuh	Peritonitis
Ali lahko bolnik napihne/uvleče trebuh	Nepomičen trebuh	Peritonitis
Ali bolnik leži pri miru ali se premika	Mirovanje	Peritonitis
	Premikanje	Kolika
Vidne spremembe na trebuhu	Brazgotine	Prejšnje bolezni, operacije, poškodbe
	Kila	Črevesna zapora
	Vidna peristaltika	Črevesna zapora
		Vidni tumorji, vidni venski pleteži
<b>Povrhnja palpacija</b>		
Občutljivost, napetost, defans	Bolečnost, refleksni mišični krč na dotik	Draženje peritoneja ali peritonitis
<b>Globoka palpacija</b>		
	Patološke resistance	Tipno povečani organi, tumorji
	Povratna občutljivost	Peritonitis
<b>Perkusija</b>		
	Timpanizem	Črevesna zapora, meteorizem
	Izguba jetrne zamolkline	Perforacija črevesa
	Zamolkline	Prosta tekočina, poln mehur
	Zamolkline pri premikanju	Prosta tekočina
<b>Avskultacija</b>		
Prisotnost/živnost peristaltike	Odsotnost zvokov	Paralitični ileus
	Hiperaktivnost	Gastroenteritis, mehanska zapora
	Šum, trenje	Žilna bolezen, perisplenitis, perihapatitis

Nekateri manevri in znaki so poleg bolečine v trebuhu povedni za določene bolezni:

- Carnettov znak govori za izvor bolečine v steni abdomna (npr. hematoma v področju *musculus rectus abdominis*). Znak je pozitiven, če se pri bolniku, ki leži na hrbtu, jakost bolečine poveča, kadar dvigne glavo in ramena od podlage. Negativen znak pomeni, da se pri istem manevru jakost bolečine zmanjša; to naj bi bil dokaz izvora bolečine v trebušni votlini (11–15).
- Murphyjev znak naj bi bil tipičen za bolnike s holecistitisom. Bolniku med izdihom nežno položimo prste pod desni rebrni lok, v medioklavikularni liniji; ko bolnik ponovno vdihne, začuti bolečino na mestu, kjer ima eksaminator prste (4). Znak naj ne bi bil zelo senzitiven, saj naj bi bil pozitiven le pri 65 % vseh odraslih bolnikov s holecistitisom, še posebej pa naj bi bil znak nezanesljiv pri starejših (16).
- Psoasov znak naj bi bil specifičen za apendicitis. Izvedemo ga s pasivno ekstenzijo stegna pri bolniku, ki leži na boku z iztegnjenimi koleno, ali z aktivno fleksijo stegna v kolku (17).

### Laboratorijske preiskave

Pri naročanju laboratorijskih preiskav moramo upoštevati diferencialno diagnozo. Izvidi lahko potrdijo ali ovzržejo določeno bolezensko stanje. Naročamo jih takrat, kadar klinična slika sama ni dovolj jasna (18). Laboratorijske preiskave imajo omejeno napovedno vrednost, zato niso primerne za vsa bolezenska stanja z bolečino v trebuhu. Kadar je klinična slika jasna in dodatne preiskave ne bi vplivale na našo odločitev za ukrepanje, preiskave niso potrebne. Pri urgentnih stanjih je pomembnejša podpora osnovnih življenjskih funkcij in čimprejšnja premestitev bolnika iz splošne ambulante v sekundarno ali terciarno ustanovo, kjer je omogočen stalen nadzor in čimprejšnje ukrepanje, pa tudi izvajanje in ponavljanje zahtevnejših diagnostičnih preiskav. Palmu na osnovi z dokazi podprtih smernic celo meni, da laboratorijske preiskave pri akutnem abdomnu nimajo posebnega pomena (8). Laboratorijske preiskave morajo biti pri bolniku z akutno bolečino v trebuhu hitre, učinkovite in dovolj natančne, da razjasnijo

bolnikovo stanje, ali pa imamo na podlagi naših diferencialnih diagnoz dovolj časa, da si bomo lahko pomagali z njimi v nadaljevanju zdravljenja ali diagnostike.

Drugi avtorji priporočajo hemogram in C-reaktivni protein (CRP) pri diagnostiki akutnega apendicitisa (19). V hemogramu ocenjujemo anemijo in število levkocitov (6). Levkocitoza z relativno nevtrofilijo, včasih celo s pomikom v levo, je značilna za vnetna dogajanja – peritonitis, pankreatitis, apendicitis.

Raziskava, ki je vključila bolnike z akutnim apendicitisom v starosti od 15 do 83 let, je ugotovila, da je zvišanje števila levkocitov nad 10.000 na kubični milimeter 77 % senzitivna in 65 % specifična preiskava (relativno tveganje (RT)+ = 2,1, RT- = 0,37) (20). Dokazano je bilo tudi, da vsak četrti bolnik z apendicitisom nima zvišanega števila levkocitov.

Pri epigastrični bolečini priporočajo določitev amilaze in lipaze, saj zvišana lipaza ob normalni amilazi ni povezana s pankreatitisom (21). Vrednost lipaze se lahko zviša tudi pri akutnem holecistitisu, predrti peptični razjedi, ileusu, infarktu črevesa, predrtju ciste jajčnika in pri raztrganju jajcevoda pri ektoپیčni nosečnosti (7). Pri bolečini v zgornjem desnem kvadrantu je smiselna določitev bilirubina in jetrnih encimov (4).

Pri bolnikih z ledveno bolečino, dizurijo ali s hematurijo je potrebna analiza urina. Nosečnostni test pri ženskah z bolečino v spodnjem trebuhu v rodnem obdobju omogoči diferencialno diagnozo in pomaga pri sprejemanju odločitev glede nadaljnjih, tudi slikovnih preiskav (4, 6).

### Slikovne preiskave

V splošni ambulanti navadno ni na voljo slikovne diagnostike. V nekaterih urgentnih ambulantah je na razpolago le rentgenska diagnostika (RTG), včasih še ultrazvok (UZ). Z nativno rentgensko sliko trebuha (leže in stoje) lahko vidimo zrak pod diafragmo, značilen za perforacijo votlega organa, ali pa razširjene črevesne vijuge in tekočinske nivoje v črevesu, značilne za črevesno zaporo (6). Avtorji poročajo tudi o zanesljivosti/vidnosti nekaterih kamnov na nativni RTG sliki: tako naj bi zaznali 10 % žolčnih kamnov, 90 % ledvičnih kamnov in 5 % apendikolitov pri bol-

Tabela 3. Priporočene slikovne preiskave glede na lokacijo bolečine. UZ – ultrazvok, CT – računalniška tomografija.

Lokacija bolečine	Vrsta slikovne preiskave
Zgornji desni kvadrant	UZ
Zgornji levi kvadrant	CT
Desni spodnji kvadrant	CT z i. v. kontrastnim sredstvom
Levi spodnji kvadrant	CT s peroralnim in i. v. kontrastom
Suprapubično	UZ

nikih z apendicitisom (22). RTG pljuč pokaže zrak pod prepono kot posledico perforacije votlega organa ali pljučnico spodnjega režnja kot izvor bolečine v zgornjem abdomnu.

Z ultrazvočno preiskavo lahko opredelimo morebitne tumorje, kamne v žolčnem sistemu ali v urotraktu; priporočajo jo za razjasnitev bolečine v zgornjem desnem kvadrantu (22).

Najzanesljivejša slikovna metoda za akutni abdomen je računalniška tomografija (CT), ki je v urgentnem dosegu družinskega zdravnika in v našem okolju pravzaprav le redko dosegljiva.

V pogojih dosegljivosti vseh navedenih preiskav Cartwrightova glede na lokacijo bolečine priporoča preiskave, kot so prikazane v tabeli 3 (6).

V domeni ginekologa je transvaginalni ultrazvok, ki ga priporočajo v primeru bolečin v levem spodnjem kvadrantu pri ženskah v rodnem obdobju, pri nosečnicah z bolečino v desnem spodnjem kvadrantu in sumu na ektopično nosečnost, kjer je zanesljivost te slikovne preiskave 95 % ob pozitivnem nosečnostnem testu (23, 24). Nasprotno je ektopična nosečnost ob negativnem nosečnostnem testu in normalnem ultrazvočnem izvidu praktično izključena (24).

Za izključitev miokardnega infarkta kot povzročitelja bolečine v zgornjem abdomnu je potreben EKG (7). Endoskopija zgornjih prebavil pomaga odkriti razjede, krvavitve in druge bolezni, ki povzročijo nenadno hudo bolečino v zgornjem abdomnu. Dopplersko ultrazvočno preiskavo lahko uporabimo pri diagnostiki bolezni žil.

Kadar menimo, da bo slikovna diagnostika pripomogla k razjasnitvi bolnikovih težav in k boljšemu izvidu zdravljenja, ga napotimo na ustrezno preiskavo s časovnim zamikom.

Še zlasti pri takih bolnikih je potrebna bolnikova vključitev v lastno zdravljenje, da z odprtim čakanjem ne zamudimo možnosti za ugoden razplet.

## ZDRAVLJENJE

Večina bolečin v trebuhu spontano mine. Večsah se moramo odločiti za lajšanje simptomov še pred postavitvijo končne diagnoze. Pri nekaterih zadošča enkratni odmerek ali krajše obdobje jemanja analgetikov. Akutni abdomen zahteva akutno zdravljenje (7). Ambulanta družinskega zdravnika je okolje, v katerem je ključno prepoznavanje bolnikovega stanja in resnosti le-tega. Pri zdravljenju je pred napotitvijo v bolnišnico pomembna protibolečinska terapija (ob vestnem zapisu vrste zdravila, doze in ure aplikacije), nadomeščanje tekočin, podpora in nadzor osnovnih življenjskih funkcij. Hiter in varen prevoz je za nadaljnjo usodo bolnika bistven. Zaradi boljše preglednosti posebej naštevamo tiste vzroke akutnega abdomna, ki ne terjajo kirurške intervencije (26):

- bolezni presnove – diabetična ketoacidoza, porfirija, hipertrigliceridemija, hemokromatoza;
- vnetja/okužbe – divertikulitis, hepatitis, perihepatitis, infekcijska mononukleozna, herpes zoster, pielonefritis, epididimitis, sepsa;
- prenesena bolečina – miokardni infarkt, perikarditis, plevritis, pljučni infarkt, srčna insuficienca s hepatičnim zastojem in
- bolezni imunskega sistema – angionevrotski edem, nodozni poliarteriitis, Henoch-Schoenleinova purpura, preobčutljivostne reakcije.

## POSEBNI PRIMERI

Pri nekaterih skupinah bolnikov se bolečina v trebuhu bistveno razlikuje od splošne populacije. Pri obravnavi žensk in starejših je potrebna še posebna pozornost (4).

Bolečina v trebuhu je pri ženskah lahko povezana s pelvičnimi organi. Ovarijske ciste, miomi uterusa, tuboovarijski abscesi in endometriozna so pogosti vzroki bolečine v spodnjem abdomnu. Pri ženskah v rodnem obdobju je pri diferencialno diagnostičnem razmišljanju pomembna še nosečnost, vključno

z ektopično nosečnostjo, in izguba nosečnosti. Možnost nosečnosti vpliva tudi na diagnostično odločanje, predvsem, ko imamo v mislih slikovne preiskave z ionizirajočim sevanjem.

Starejši bolniki z bolečino v trebuhu predstavljajo poseben diagnostični izziv. Pogostnost in resnost bolezní v tej skupini bolnikov je lahko večja kot v splošni populaciji (npr. divertikuloza z zapleti, okužbe sečil s sepsó).

Pri starejših bolnikih je lahko slika bolezní drugačna zaradi motenj spomina, slabšega samoopazovanja ali spremenjenega zaznavanja bolečine (npr. pri diabetesu). Asimptomatsko okužbo sečil, perforacijo črevesa in črevesno ishemijo pri starejših pogosto sprejemo ali prepozno prepoznamo, posledično se povečata obolevnost in umrljivost (4).

## LITERATURA

1. Woodwell DA, Cherry DK. National Ambulatory Medical Care Survey: 2002 Summary. *Adv Data*. 2002 (346): 1–44.
2. Kamin RA, Nowacki Ta, Courtney DS, et al. Pearls and pitfalls in the emergency department evaluation of abdominal pain. *Emerg Med Clin North Am*. 2003; 21 (1): 61–72.
3. Kersnik J. *Osnove družinske medicine*. Maribor: Medicinska fakulteta; 2007.
4. Cartwright S, Knudson M. Evaluation of acute abdominal pain in adults. *Am Fam Phys*. 2008; 77 (7): 971–8.
5. Grmec Š, ed. *Nujna stanja*. 5. izdaja. Ljubljana: Združenje zdravnikov družinske medicine SZD; 2008.
6. Markovič S. Bolečina v trebuhu. In: Kocijančič A, Mrevlje F, Štajer D, eds. *Interna medicina*. Ljubljana: Littera picta; 2005. p. 16–23.
7. Križman I. Akutna bolečina v trebuhu. In: Keber D, Fras Z, eds. *Razpoznavanje notranjih bolezní*. Diagnostični algoritmi. Ljubljana: Medicinski razgledi, Littera picta; 1994. p. 61–8.
8. Palmu A. Akutni abdomen pri odraslih. In: Kunnamo I, ed. *Na dokazih temelječe medicinske smernice*. Ljubljana: Zavod za razvoj družinske medicine; 2006. p. 257–8.
9. Tamayo-Sarmer JH, Dawson NV, Cydulka RK, et al. Variability in emergency physician decisions making about prescribing opioid analgesics. *Ann Emerg Med*. 2004; 43 (4): 483–93.
10. Buckley RG, King KI, Disney JD, et al. History and physical examination to estimate risk of ectopic pregnancy: validation of a clinical prediction model. *Ann Emerg Med*. 1999; 34 (5): 589–94.
11. Suleiman S, Johnston DE. The abdominal wall: an overlooked source of pain. *Am Fam Physician*. 2001; 64 (3): 431–8.
12. Cartwright SL, Knudson MP. Evaluation of acute abdominal pain in adults. *Am Fam Physician*. 2008; 77 (7): 971–8.
13. Gray DW, Dixon JM, Seabrook G, et al. Is abdominal wall tenderness a useful sign in the diagnosis of non-specific abdominal pain. *Ann R Coll Surg Engl*. 1988; 70 (4): 233–4.
14. Thomson H, Francis DM. Abdominal-wall tenderness: A useful sign in the acute abdomen. 1977; 2 (8047): 1053–4.
15. Srinivasan R, Greenbaum DS. Chronic abdominal pain; a frequently overlooked problem. Practical approach to diagnosis and management. *Am J Gastroenterol* 2002; 97 (4): 824–30.
16. Adedeji OA, McAdam WA. Murphy's sign, acute cholecystitis and elderly people. *J R Coll Surg Edinb*. 1996; 41 (2): 88–9.
17. Wagner JM. Does this patient have appendicitis? *JAMA*. 1996; 276 (19): 1589–94.
18. Kersnik J. Kaj moramo vedeti, preden naročimo diagnostično preiskavo, in kako nam izvid pomaga pri diagnostiki. In: Ivetič V, Kersnik J, eds. *Diagnostične preiskave za vsakdanjo uporabo*. Ljubljana: Zavod za razvoj družinske medicine; 2007. p. 14–8.
19. Halla S, Asberg A. The accuracy of C-reactive protein in diagnosing acute appendicitis. *Scand J Lab Invest*. 1997; 57: 373–80.
20. Gerhardt RT, Nelson BK, Keenan S, et al. Deviation of a clinical guideline for the assessment of nonspecific abdominal pain in the Guideline for Abdominal Pain in the ER setting (GAPEDS) phase I study. *Am J Emerg Med*. 2005; 23 (6): 709–17.
21. Frank B, Gottlieb K. Amylase normal, lipase elevated; is it pancreatitis? A case series and review of the literature. *Am J Gastroenterol*. 1999; 94 (3): 463–9.
22. Jones RH. Clinicoeconomic review: gastrointestinal disease in primary care. *Aliment Pharmacol Ther*. 1996; 10: 233–9.
23. Bree RL, Foley WD, Gay SB, et al. For the Expert Panel on Gastroenterological Imaging. Radiology ACR Appropriateness Criteria right upper quadrant pain [internet]. [citirano 2007 Aug 24]. Dosegljivo na: [http://www.acr.org/SecondaryMenuCategories/quality\\_safety/app\\_criteria.asp](http://www.acr.org/SecondaryMenuCategories/quality_safety/app_criteria.asp)

24. Levine MS, Bree RL, Foley WD, et al. For the Expert Panel on Gastroenterological Imaging. Radiology ACR Appropriateness Criteria left lower quadrant pain [internet]. [citirano 2007 Aug 24]. Dosegljivo na: [http://www.acr.org/SecondaryMenuCategories/quality\\_safety/app\\_criteria.asp](http://www.acr.org/SecondaryMenuCategories/quality_safety/app_criteria.asp)
25. Stabile I, Campbell S, Grudzinskas JG. Can ultrasound reliably diagnose ectopic pregnancy? Br J Obstet Gynaecol. 1988; 95 (12): 1247–52.
26. Tarpila S. Bolečine v trebuhu in napenjanje-razdražljivo črevo. In: Kunnamo I, ed. Na dokazih temelječe medicinske smernice. Ljubljana: Zavod za razvoj družinske medicine; 2006. p. 255–7.

Prispelo 22. 2. 2010



Jernej Breclj<sup>1</sup>, Marjeta Sedmak<sup>2</sup>

# Celiakija

## *Celiac Disease*

---

### IZVLEČEK

---

**KLJUČNE BESEDE:** celiakija, gluten, diagnostika, zdravljenje, prikaz primera

Celiakija je sistemska bolezen, pri kateri povzroči uživanje glutena pri osebah z dednim nagnjenjem avtoimunsko vnetje. Je bolj pogosta, kot so domnevali včasih, in se lahko pojavi v kateri koli starosti. Poleg tipične klinične slike, za katero je značilna malabsorpcija pri dojenčkih in malčkih, se kaže lahko s številnimi neznačilnimi simptomi in znaki. Diagnosticiramo jo z občutljivimi in specifičnimi krvnimi testi in z značilnimi histološkimi spremembami sluznice dvanajstnika. Zdravljenje je še vedno stroga dieta brez glutena, vendar preizkušajo tudi druge načine zdravljenja. V preglednem članku predstavlja celiakijo pri otrocih, v skladu z novejšimi smernicami. Za ilustracijo prikazuje tudi krajši klinični primer.

---

### ABSTRACT

---

**KEY WORDS:** celiac disease, gluten, diagnosis, treatment, case presentation.

Celiac disease is a systemic disease with autoimmune inflammatory response triggered by gluten in genetically susceptible individuals. It is more prevalent than previously thought and may appear at any age. Apart from typical presentation with malabsorption in infants and toddlers it might present with many atypical symptoms and signs. It is diagnosed by sensitive and specific blood tests and typical histological changes of duodenal mucosa. The treatment is still strict gluten free diet but novel therapies are being tested. In this article celiac disease is being reviewed according to new guidelines for children. We also included a short case presentation for illustration.

---

<sup>1</sup> Asist. Jernej Breclj, dr. med., Klinični oddelek za gastroenterologijo, hepatologijo in nutricionistiko, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Bohoričeva 20, 1525 Ljubljana; jernej.breclj@kclj.si

<sup>2</sup> Prim. Marjeta Sedmak, dr. med., svetnica, Klinični oddelek za gastroenterologijo, hepatologijo in nutricionistiko, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Bohoričeva 20, 1525 Ljubljana



## UVOD

Celiakija je sistemska bolezen, pri kateri uživanje beljakovinskih sestavin nekaterih žitaric (gluten) pri osebah z genetskim nagnjenjem povzroči spremembe tankega črevesa zaradi avtoimunskega vnetja, prizadene pa tudi številne druge organe. Pojavlja se v vseh starostnih obdobjih. Njena prepoznavna je zaradi raznovrstne klinične slike včasih težka. Edinstveno pri celiakiji je, da je dejavnik iz okolja znan (gluten), sproži imunski odziv, zdravljenje pa je dieta brez glutena (1, 2).

## Gluten

Gluten imenujemo po definiciji beljakovinske sestavine pšenice in sorodne beljakovine rži, ječmena in ovsa. V pšenici je sestavljen gluten iz gluteninov in gliadinov. Gliadini so prolamini – nevodotopne beljakovine, ki dajejo testu elastičnost. Topni so v alkoholu in vsebujejo veliko aminokislin glutamina in prolina. Prolamine v rži imenujemo sekalini in v ječmenu hordeini. Avenini v ovsu naj, glede na novejša spoznanja, ne bi povzročali celiakije (1, 3, 4). V nadaljevanju prispevka se izraz gluten zaradi poenostavitve nanaša na beljakovinske sestavine pšenice in sorodne beljakovine rži, ječmena in ovsa.

Po dogovoru smatramo za brezglutenska živila tista, ki vsebujejo manj kot 20 delcev glutena na milijon drugih delcev (< 20 ppm). Vsebnost glutena v živilih je možno laboratorijsko preveriti z imunoencimsko metodo (3, 5).

## NASTANEK BOLEZNI

Za nastanek celiakije je pomembno dedno nagnjenje, izpostavljenost glutenu in imunski odziv proti lastnim celicam. Prenehanje tolerance na gluten je vezano na tkivno transglutaminazo, ki je prisotna v številnih organih in pospešuje deaminacijo gliadinov. Nastajajo epitopi, ki se vežejo na molekule DQ2. Te prepoznavajo črevesni limfociti T, ki aktivirajo limfocite B, ti pa tvorijo protitelesa proti tkivni transglutaminazi (2, 6).

Dedno nagnjenje predstavljata prisotnost DQ2 in DQ8 (95 % bolnikov) glavnega histokompatibilnostnega kompleksa (MHC II), kar lahko laboratorijsko določimo. K razvoju celi-

kije je nagnjenih kar 30 % ljudi kavkaške rase. Prisotnost HLA DQ2 in/ali DQ8 predstavlja tveganje za razvoj bolezni, ne pomeni pa, da se bo celiakija v resnici tudi razvila. Kandidatni geni, povezani s celiakijo, se nahajajo na 2., 5., 6., 11. in 19. kromosomu (1–3, 6).

## EPIDEMIOLOGIJA

Zaradi zelo različne klinične slike je pogostost celiakije težko ugotoviti. Na področjih, kjer aktivno iščejo bolnike, se pogostost bolezni skokovito poveča. Ocenjujejo, da se pojavlja med kavkaško raso kar pri 0,5 do 1 % ljudi. Podatki za Evropo kažejo na pojavljanje celiakije pri od 1 na 85 na Madžarskem do 1 na 500 bolnikov v Nemčiji (1–3). V Sloveniji imamo podatke o prevalenci za severovzhodni del, kjer je celiakija diagnosticirana pri 1 na 550 oseb (7).

V nekaterih kohortnih raziskavah poročajo o večji prevalenci pojavljanja bolezni. Tako so v prevalenčni raziskavi celiakije pri 12-letnikih na Švedskem ugotovili celiakijo kar pri 3 % preiskovancev, od katerih je bila pri 2/3 bolezen odkrita šele med raziskavo (8).

Celiakija se lahko pojavi v katerem koli starostnem obdobju. O povečani incidenci pri odraslih poročajo s Finske (9).

Čeprav izpolnjuje celiakija več kriterijev za uvedbo presejalnih testov pri celotni populaciji (visoka prevalenca, potencialni zapleti, učinkovito zdravljenje), pa se zaradi nekaterih odprtih vprašanj še nikjer ne izvaja. Smiselno pa je usmerjeno presejanje pri osebah z večjim tveganjem za razvoj bolezni. Te so naštetje v tabeli 1. Pri otrocih iz teh skupin opravimo presejalne teste od 3. leta starosti naprej, potem ko so vsaj 1 leto uživali gluten. Če imajo znake, ki kažejo na možnost celiakije, pa že prej (1, 10–12).

Tabela 1. Bolezni in skupine ljudi, pri katerih je celiakija pogostejša in so primerne za selektivno presejanje (1, 2).

Bolezen/skupina ljudi
Sladkorna bolezen tipa I
Avtoimunski tiroiditis
Downov sindrom
Turnerjev sindrom
Williamsov sindrom
Hipogamaglobulinemija razreda IgA
Sorodniki 1. reda bolnikov s celiakijo

## KLINIČNA SLIKA IN ZAPLETI CELIAKIJE

Celiakija je sistemska avtoimunska bolezen in lahko prizadene vse organe. Značilni znaki, po katerih prepoznamo celiakijo pri dojenčku in malčku (t. i. klasična oblika celiakije), so napihnen trebuh, suhi udi, obilni vetrovi, driska, smrdeče blato, nepridobivanje telesne teže ali hujšanje in slabo razpoloženje. Zakaj se ti sedaj redkeje pojavljajo, ni znano. Nekatere možne razlage so podaljšano dojenje, drugi dejavniki okolja ali pa hitrejšo prepoznavanje bolezni. Večina bolnikov ima neznačilne znake bolezni ali pa je brez njih. Namesto izraza neznačilna celiakija jo raje delimo na celiakijo z zunajčrevesnimi znaki in na bolezen, ki se pogosteje pojavljajo v zvezi s celiakijo (2, 13).

Zunajčrevesni znaki celiakije se praviloma pojavijo po drugem letu starosti, lahko tudi pri odraslih. V ustih so to afte ali hipoplazija sklenine stalnih zob. Bolniki so lahko bolj utrujeni in tožijo za glavobolom. Pojavlja se osteopenija in osteoporoza. Motnja vsrkavanja vitamina D lahko privede do rahitisa ali po zaključeni rasti do osteomalacije. Celiakijo v 6–12 % dokažemo pri bolnikih z nepojasnjeno sideropenično anemijo, lahko pa povzročata slabokrvnost tudi pomanjkanje vitamina B12 ali folne kisline. V otroštvu je celiakija v 10 % vzrok za nizko rast; lahko se kaže tudi z zapoznelo puberteto. Ostali zunajčrevesni znaki celiakije so: nevrološki (ataksija, razvojni zaostanek, epilepsija s perifernimi posteriornimi kalcinacijami), kožni (alopecija, dermatitis herpetiformis Dühring, ki se kaže s srbečim vezikuloznim izpuščajem nad ekstenzornimi deli udov in sklepi), jetrni (zvečanje aminotransferaz), sklepní (artralgije) in reproduktivni (neplodnost). Nekateri neznačilni znaki so lahko posledica pomanjkanja vitaminov (npr. krvavitve zaradi hipovitaminoze vitamina K) ali mineralov (npr. dermatitis zaradi pomanjkanja cinka) (1–3, 11, 14–16).

V strokovni literaturi so pogoste trditve, da celiakija poveča verjetnost za nastanek malignomov (1). V angleški raziskavi so to potrdili, saj so opažali večje število predvsem limfomov in malignomov prebavil pri nezdravljeni celiakiji (17). Nasprotno pa je

bilo v finski raziskavi tveganje za pojav malignomov v skupini asimptomatskih bolnikov, odkritih z naknadno opravljenimi krvnimi testi za celiakijo iz shranjenih serumov, enako kot v splošni populaciji (18).

## DIAGNOSTIKA

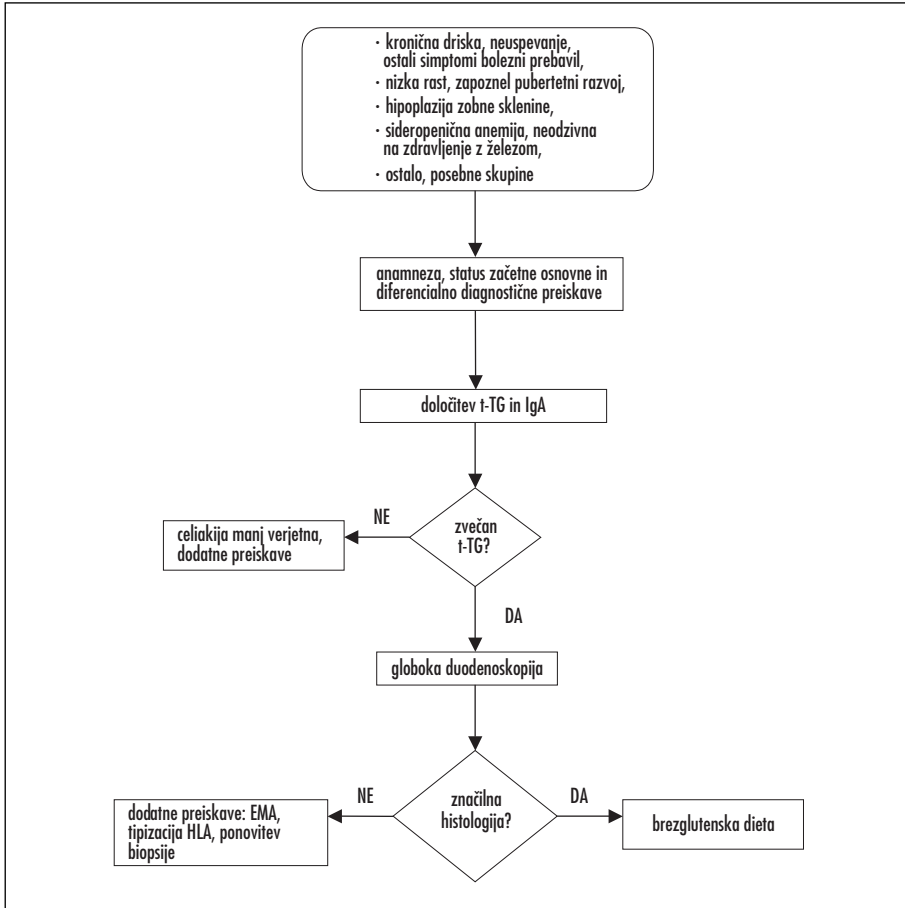
Pri sumu na celiakijo opravimo krvne teste. Najenostavnejši so hitri testi (angl. *quick test*) za določanje protiteles proti tkivni transglutaminazi (t-TG), pri katerih dobimo rezultate v nekaj minutah in so primerni za presejanje v ambulantah družinskih zdravnikov. Testi so dosegljivi tudi v prosti prodaji (1).

Pri usmerjenih preiskavah določamo protitelesa proti endomiziju (EMA) z imunofluorescenčno metodo ali protitelesa proti tkivni transglutaminazi z metodo ELISA. Oba testa temeljita na protitelesih razreda A (IgA), zato določamo obenem še raven le-teh. Kadar so IgA znižani, sta lahko testa za določanje protiteles razreda IgA proti EMA in t-TG lažno negativna. Takrat nam je v pomoč določanje protiteles razreda IgG proti tkivni transglutaminazi. Antigladinskih protiteles zaradi nizke specifičnosti ne uporabljamo več za diagnostiko celiakije (slika 1) (1–3).

Normalni presejalni testi za celiakijo ne izključijo možnosti razvoja celiakije kasneje v otroški in v odrasli dobi (9).

Za potrditev celiakije je še vedno potrebna globoka duodenoskopija z odvzgom biptov za histološki pregled. Ta je nadomestila pogosto zamudno jemanje vzorcev dvanajstnika s posebno kapsulo, ki pa jo še uporabljajo v nekaterih centrih. Pri globoki duodenoskopiji pregledamo zgornja prebavila in iz dvanajstnika odvmemo biopete za histološki pregled. Za celiakijo je značilna atrofija črevesnih resic s hiperplazijo kript in limfocitno infiltracijo. Možne so vmesne oblike. Histološke spremembe so opisane z modificiranim točkovanjem po Marshu. Značilne za celiakijo so spremembe stopnje III (tabela 2) (1–3).

Dokler so bili v uporabi slabše specifični krvni testi (antigliadinska protitelesa), je bilo za potrditev diagnoze potrebno dokazati izboljšanje histoloških sprememb na brezglutenski dieti in kasneje ponovitev histoloških sprememb po provokaciji z glutenom. Od uvedbe



Slika 1. Obravnava bolnika s sumom na celiakijo (prirejeno po (2)).

visoko senzitivnih in specifičnih krvnih testov pa je celiakija potrjena, če so prisotna pozitivna EMA ali so zvečana t-TG in ima bolnik značilno histološko sliko (2).

Pri globoki duodenoskopiji lahko odvezamo tudi biopt dvanajstnika za določanje disaha-

ridaz, encimov, ki cepijo mlečni sladkor (laktaza), navadni sladkor (saharaza) in škrob (maltaza). Navadno so pri celiakiji znižane vrednosti vseh disaharidaz, posebno pa aktivnost laktaze, kar se lahko kaže kot driska in napenjanje po zaužitju živil z mlečnim sladkorjem (20).

Tabela 2. Stopnja histoloških sprememb pri celiakiji – modificirano točkovanje po Marshu (3, 19).

Stopnja	Opis
Marsh I	infiltrativni stadij – zvečano število intraepitelijskih limfocitov
Marsh II	hiperplastični stadij – kot Marsh I s poglobljenimi kriptami
Marsh IIIa	delna atrofija črevesnih resic – krajše resice, zmerna limfocitna infiltracija, poglobljene in hiperplastične kripte
Marsh IIIb	subtotalna atrofija črevesnih resic – atrofične resice, poglobljene kripte, limfocitna infiltracija
Marsh IIIc	popolna atrofija črevesnih resic – popolna izguba resic, poglobljene, hiperplastične in vnetno infiltrirane kripte

Tabela 3. Sestavine živil, pri katerih moramo pomisliti na gluten ali druge škodljive prolamine (24).

Vsebujejo gluten	Lahko vsebujejo gluten
pšenica, pira, kamut, rž, ječmen, (oves)	modificiran škrob
zdrob, durum, tritikale, graham	hidrolizirani rastlinski proteini (HVP)
moka, namenska moka, pšenični škrob	řjavi riřev sirup – mořna encimska fermentacija ječmena
sladni ali pšenični ekstrakti	meřanica zařimb – dodani hidrolizirani pšenični proteini ali pšenična moka
kruh, testo, cmoki, svaljki	
farina, bulgur, kuskus	

Kadar celiakija ni nedvomno potrjena ali so kljub zdravljenju prisotni še simptomi in znaki, moramo opraviti še druge diferencialno diagnostične preiskave. Podobno kot celiakija se lahko kažejo: alergija na kravje mleko ali druga živila, črevesne okužbe ali infestacije (npr. z *Giardio lamblia*), eozinofilni gastroenteritis, Crohnova bolezen, nekatere imunske pomanjkljivosti in druge (2, 3).

## ZDRAVLJENJE

Še vedno je edino dokazano uspešno zdravljenje celiakije stroga prehrana brez glutena, ki se je mora bolnik držati vse življenje (tabela 3) (1–3).

Bolnik s celiakijo mora iz prehrane izključiti vsa živila, ki vsebujejo škodljive prolamine (pšenica, rž in ječmen), ki jih poenostavljeno imenujemo gluten (1). Živila je potrebno tudi pripravljati na pravi način – površine za brezglutenska živila morajo biti ločene od tistih, na katerih pripravljamo živila z glutenom (npr. deska za rezanje kruha). Čeprav oves ne povzroča celiakije, njegovo uživanje odsvetujemo v začetni prehrani ob postavitvi diagnoze, saj zaradi predelave pogosto vsebuje sledove drugih žitaric (4). Po dogovoru ga uvajamo šele kasneje, ko se normalizirajo krvni testi za celiakijo (2).

Kadar bolnik slabše prenaša mlečni sladkor (intoleranca za laktozo zaradi znižane laktaze), priporočimo za krajši čas (nekaj tednov do nekaj mesecev), dokler se sluznica tankega črevesa ne popravi, prehrano brez mleka, lahko pa uživa fermentirane mlečne izdelke (jogurt, kefir, kisló mleko) in mleko brez laktoze (2, 17).

Dokazana pomanjkanja vitaminov in mineralov zdravimo usmerjeno (npr. pomanj-

kanje železa z železovimi pripravki). Vsaj prve pol leta po ugotovitvi celiakije priporočamo uživanje multivitaminskega pripravka z minerali (21).

Kljub uvedbi brezglutenske diete in izključitvi ostalih bolezni lahko pri nekaterih bolnikih vztrajajo znaki slabšega vsrkavanja, predvsem maščob. Vzrok je lahko prehodna eksokrinska insuficienca trebušne slinavke, ki je različno izražena in je posledica manjšega hormonskega vzpodbujanja izločanja zaradi okvarjenega delovanja sluznice tankega črevesa. Prehodno pomanjkanje encimov trebušne slinavke zdravimo z nadomestki pankreatičnih encimov. Redkejša je refraktorna oblika celiakije, ki se ne izboljša kljub brezglutenski dieti (12, 22).

Celiakije ne moremo preboleti, kot so včasih mislili, saj se v najstniškem ali odraslem obdobju simptomi in znaki spremenijo in so lahko prehodno manj izraziti, kar posebej poudarjamo najstnikom (2, 3). Kljub temu so opisani sicer redki primeri nedvomno dokazane celiakije, pri kateri je prišlo do normalizacije črevesne sluznice (razvoj imunske tolerance – ozdravitev?), kljub kasnejšemu uživanju glutena (23).

Bolnike s celiakijo kontrolno pregledamo in opravimo krvne preiskave pol leta po postavitvi diagnoze in uvedbi brezglutenske diete. Nato pa enkrat letno zaradi ocene pridobivanja telesne teže, rasti, ugotavljanja morebitnih zdravstvenih zapletov in zdravstveno-vzgojnega pogovora. Če imajo težave ali če pozitivni presejalni testi vztrajajo, jih naročamo pogosteje. Presejalne teste za celiakijo opravimo po klinični presoji, pri bolnikih, ki se diete strogo držijo, praviloma na 2 leti (2). Za odrasle, ki nimajo zdravstvenih težav, je

dovolj, če imajo pregled in kontrolne krvne preiskave na nekaj let (19).

Dovoljeno je uživanje vseh živil, ki ne vsebujejo glutena, pod pogojem, da so primerno pripravljena: mleko, mlečni izdelki, meso, sadje, zelenjava, prava kava in čaj, vino, čokolada, bonboni, živila iz brezglutenske moke.

## PREPREČEVANJE CELIAKIJE

Za zmanjšanje incidence celiakije je pomemben pravi čas uvajanja glutena, vendar enotnih priporočil še ni. Evropsko združenje za gastroenterologijo, hepatologijo in nutricionistiko (ESPGHAN) ne priporoča uvajanja glutena pred 4. in po 7. mesecu (25). V pripravi je evropski multicentrični projekt za ugotavljanje najustrežnejšega časa uvajanja glutena sorojencem bolnikov s celiakijo (26). Do novih spoznanj priporočamo pri nas uvajanje glutena med 6. in 7. mesecem starosti, med uvajanjem pa naj bo dojenček, če je le mogoče, še dojen (27).

## PRIKAZ BOLNICE

2,5-letno deklico smo najprej obravnavali zaradi drisk, ki so vztrajale več kot 1 mesec po preboleli verjetno virusni črevesni okužbi. Sprva smo priporočili začasno omejitev mlečnega sladkorja v prehrani zaradi možnosti postinfekcijske laktozne intolerance, ki smo jo dokazali z nezadostnim porastom krvnega sladkorja po obremenitvi z laktozo (laktozni tolerančni test).

Zaradi možnega sekundarnega pomanjkanja laktaze smo določili prisotnost protitelov proti endomiziju in tkivni transglutaminazi (EMA in t-TG), ki so bila zvečana. Z globoko duodenoskopijo, ki smo jo opravili pri bolnici, sedirani z midazolamom in ketaminom, nismo ugotovili vidnih sprememb. Histološki pregled pa je potrdil spremembe sluznice dvanajstnika, značilne za celiakijo: atrofijo črevesnih resic s poglobljenimi kriptami in limfocitno infiltracijo (modificirano točkovanje po Marshu – IIIc). Driske so minile po uvedbi brezglutenske diete. Po 2 mesecih diete je začela ponovno piti običajno mleko, saj je laktozna intoleranca zaradi zdravljenja celiakije izzvenela.

Po pol leta bomo ponovili krvne presejalne teste za celiakijo, ki se po uvedbi brezglutenske diete praviloma normalizirajo. Do zaključene rasti bo imela letne kontrole z občasnimi kontrolnimi krvnimi preiskavami. Ob vsakem pregledu bomo poudarili pomen stroge brezglutenske diete, ki se je bo treba držati vse življenje, če se ne bo klinično uveljavil kak nov način zdravljenja. Po 18. letu pa bo imela vsakih nekaj let preglede pri internistu gastroenterologu.

## OSTALI VIDIKI

Posebno v mladostniškem obdobju je za bolnika in starše spoznanje, da ima otrok kronično bolezen, lahko huda psihična obremenitev. Neutemeljenega strahu pred celiakijo se je najlažje znebiti z dobrim poznavanjem bolezni in zdravljenja. Kadar so duševne stiske prevelike, vključimo v obravnavo psihologa.

Pomembno vlogo pri spoznavanju in sprejemanju bolezni ter izboljšanju položaja bolnikov igrajo združenja bolnikov. Ta se trudijo za izboljšanje položaja bolnikov z določeno boleznijo.

Ugodnosti, ki jih imajo bolniki s celiakijo v Sloveniji, so: dodatek za nego otroka in posebna davčna olajšava za enega od staršev v višini oprostitve plačila 50 % povprečne dohodninske odmere. Ti veljajo do otrokovega 18. leta oz. do 26. leta za tiste, ki se šolajo (24). Odrasli bolniki s celiakijo zaenkrat nimajo nobenih olajšav.

V Sloveniji je že več kot 20 let aktivno Slovensko društvo za celiakijo, ki deluje na področju osveščanja in izobraževanja o celiakiji, pomoči bolnikom in skrbi za izboljšanje zdravja in statusa bolnikov s celiakijo (28).

## PRIČAKOVANJA ZA PRIHODNOST

V prihodnosti pričakujemo pri celiakiji največ na področju novih načinov zdravljenja. V igri so različni koncepti (6):

- gensko spremenjene moke brez glutenskih epitopov, ki povzročijo imunski odziv,
- hkratno uživanje živil z glutenom in proteaz, ki razgradijo glutenske epitope še preden ti povzročijo imunski odziv,

- zmanjšanje prepustnosti molekul skozi črevesne tesne stike z zonulinskimi inhibitorji,
- inhibitorji transglutaminaze in drugi.

ne, morajo biti z njo seznanjeni vsi zdravniki. Pri celiakiji se prepletajo različne veje medicine, zato še vedno predstavlja tako raziskovalni kot klinični izziv za aktivne in prihajajoče zdravnike ter druge znanstvenike.

## ZAKLJUČKI

Celiakija je pogosta bolezen v vseh starostnih obdobjih. Ker se kaže na zelo različne nači-

## LITERATURA

1. Fasano A, Araya M, Bhatnagar S, et al. Federation of International Societies of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition consensus report on celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008; 47: 214-9.
2. Hill ID, Dirks MH, Liptak GS, et al. Guideline for the diagnosis and treatment of celiac disease in children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005; 40 (1): 1-19.
3. Mäki M, Lohi O. Celiac disease. In: Walker WA, Goulet O, Kleinman R, eds. *Pediatric gastrointestinal disease.* Hamilton: BC Decker; 2004. p. 932-43.
4. Koskinen O, Villanen M, Korponay-Szabo I, et al. Oats do not induce systemic or mucosal autoantibody response in children with coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2009; 48 (5): 559-65.
5. Anon. Codex standard for foods for special dietary use for persons intolerant to gluten. *Codex Alimentarius Current Official Standards* [internet]. 2008 [citirano 2009 Dec 15]. Dosegljivo na: [http://www.codexalimentarius.net/web/more\\_info.jsp?id\\_sta=291/](http://www.codexalimentarius.net/web/more_info.jsp?id_sta=291/).
6. Schuppan D, Junker Y, Barisani D. Celiac disease: from pathogenesis to novel therapies. *Gastroenterology.* 2009; 137 (6): 1912-33.
7. Mičetić-Turk D. Epidemiologija celiakije v severovzhodni Sloveniji in drugih delih Evrope. *Slov Pediatr.* 1994; 1: 30-3.
8. Myléus A, Ivarsson A, Webb C, et al. Celiac disease revealed in 3% of Swedish 12-year-olds born during an epidemic. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2009; 49 (2): 170-6.
9. Vilppula A, Kaukinen K, Luostarinen L, et al. Increasing prevalence and high incidence of celiac disease in elderly people: a population-based study. *BMC Gastroenterol.* 2009; 9: 49.
10. Viljamaa M, Collin P, Huhtala H, et al. Is celiac disease screening in risk groups justified? A fourteen-year follow-up with special focus on compliance and quality of life. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005; 22 (4): 3172-4.
11. Logar-Car G, Sedmak M, Orel R, et al. Določanje protiteles IgA proti tkivni transglutaminazi poveča ugotavljanje pogostnosti celiakije pri ožjih družinskih članih bolnikov s celiakijo. *Zdrav Vestn.* 2001; 70 (4): 213-7.
12. Rami B, Sumnik Z, Schober E, et al. Screening detected celiac disease in children with type 1 diabetes mellitus: effect on the clinical course (a case control study). *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005; 41 (3): 317-21.
13. Sedmak M. Celiakija pri otrocih. *Gastroenterolog.* 2004; 8 Suppl 2: 110-5.
14. Duggan JM, Duggan AE. Systematic review: The liver in coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005; 21 (5): 515-8.
15. Jeruc J, Sedmak M. Povečana aktivnost aminotransferaz pri otroku s celiakijo. *Slov Pediatr.* 1998; 5 (4): 79-82.
16. Freeman HJ. Neurological disorders in adult celiac disease. *Can J Gastroenterol.* 2008; 22 (11): 909-11.
17. West J, Logan RF, Smith CJ, et al. Malignancy and mortality in people with coeliac disease: population based cohort study. *BMJ.* 2004; 329 (7468): 716-9.
18. Lohi S, Mäki M, Montonen J, et al. Malignancies in cases with screening-identified evidence of coeliac disease: a long-term population-based cohort study. *Gut.* 2009; 58 (5): 643-7.
19. Rostom A, Murray JA, Kagnoff MF. American Gastroenterological Association (AGA) Institute technical review on the diagnosis and management of celiac disease. *Gastroenterology.* 2006; 131 (6): 1981-2002.
20. Logar-Car G, Zupančič M, Sedmak M, et al. Določanje disaharidaz v sluznici dvanajstnika - diferencialnodiagnosticska preiskava ob diagnozi celiakije pri otroku. *Slov Pediatr.* 1999; 6 (1-2): 7-12.
21. Breclj J, Sedmak M. Dodajanje vitaminov in mineralov otrokom s kroničnimi boleznimi prebavil. *Slov Pediatr.* 2006; 13 Suppl 1: 455-4.
22. Keller J, Aghdassi AA, Lerch MM, et al. Tests of pancreatic exocrine function - clinical significance in pancreatic and non-pancreatic disorders. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2009; 23 (3): 4253-9.
23. Morenas RA, Tighe MP, Moore I, et al. Latent coeliac disease in childhood? *Gut.* 2008; 57 (5): 715-6.

24. Brecelj J, Kamhi-Kiauta T, Homan M, et al. Celiakija: navodila za otroke in starše. Ljubljana: Pediatrična klinika; 2008.
25. Agostoni C, Decsi T, Fewtrell M, et al. Complementary feeding: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008; 46 (1): 991–10.
26. Dosegljivo na: <http://www.preventceliacdisease.com/>
27. Sedmak M, Homan M, Brecelj J, et al. Infant feeding recommendations in Slovenia: nutrition working group. In: Brecelj J, Orel R, eds. *The 1<sup>st</sup> South-Eastern European Pediatric Gastroenterology (SEEPEG) Meeting; 2009 Sep 25–26; Ljubljana, Slovenia.* Ljubljana: Med Razgl; 2009. p. 13–32.
28. Dosegljivo na: <http://drustvo-celiakija.si/>

Prispelo 4. 1. 2010

Rok Orel<sup>1</sup>

# Sindrom razdražljivega črevesa

## *Irritable Bowel Syndrome*

---

### IZVLEČEK

**KLJUČNE BESEDE:** sindrom razdražljivega črevesa, funkcionalne motnje prebavil

Sindrom razdražljivega črevesa (SRČ) je funkcionalna motnja prebavil, za katero so značilne trebušne bolečine ali nelagodje, ki so mu pridružene spremembe v pogostnosti odvajanja in/ali trdoti blata. Prisotni so lahko še drugi simptomi: nezadržna potreba po takojšnjem odvajanju, občutek nepopolne izpraznitve danke, napenjanje ob odvajanju, primesi sluzi na blatu, napihnjenost trebuha in močni vetrovi. Sindrom razdražljivega črevesa je posledica motenj različnih funkcij: motilitete in senzibilitete prebavil (t. i. visceralna preobčutljivost), delovanja osi možgani–črevo, sluzničnega vnetja nizke stopnje, porušenega razmerja v bakterijski mikrofliori, kemičnega draženja, psihogenih dejavnikov in morda vsaj v nekaterih primerih tudi genetske podlage. Pri bolnikih, katerih simptomi ustrezajo kliničnim kriterijem za sindrom razdražljivega črevesa in nimajo alarmnih simptomov, diagnozo postavimo na podlagi klinične slike. Če so navzoči alarmni simptomi, kot so krvavitev iz danke, povišana telesna temperatura, povišana sedimentacija eritrocitov, izguba telesne teže in zastoj rasti pri otrocih ter pozitivna družinska anamneza na organske bolezni prebavil, kot so karcinom ali kronične vnetne črevesne bolezni, pa je potrebna natančnejša diagnostika. Pri zdravljenju SRČ ima najpomembnejšo vlogo pogovor in osveščanje bolnika o nevšečni, toda nenevarni naravi motnje. Ključno je zaupanje in dobro sodelovanje med zdravnikom in bolnikom. Pri nekaterih bolnikih je lahko učinkovito izogibanje živilom, ki pogosto povzročijo pojav simptomov, večina bolnikov pa ne potrebuje diete. Specifični probiotiki, katerih učinkovitost je potrjena s kvalitetskimi kliničnimi raziskavami, so lahko koristno in varno dopolnilo k zdravljenju. Pri bolnikih, pri katerih na simptome pomembno vplivajo psihični dejavniki, je lahko učinkovita psihoterapija. Zdravljenje z zdravili je omejeno le na bolnike z najtežjimi oblikami SRČ.

---

### ABSTRACT

**KEY WORDS:** irritable bowel syndrome, functional bowel disorder

Irritable bowel syndrome (IBS) is a functional bowel disorder characterized by abdominal pain or discomfort with altered frequency of defecation and stool consistency. Some people with IBS also experience urgency for bowel movements, feeling of incomplete stool evacuation, straining and cramping during defecation, presence of mucus in stool, abdominal distention and flatulence. IBS is believed to be the consequence of several factors: altered bowel motility and sensitivity (visceral hypersensitivity), altered brain-gut axis function, low-grade mucosal inflammation, disturbed balance of intestinal microbiota, chemical irritation, action of psychogenic factors and (at least in some cases) genetic predisposition. When there are no alarm signs, the diagnosis of IBS can be made on the basis of clinical presentation alone. When alarm signs, such as rectal bleeding, fever, high erythrocyte sedimentation rate, weight loss, failure to thrive (children) or positive family history for organic bowel disease (chron-

---

<sup>1</sup> Doc. dr. Rok Orel, dr. med., Klinični oddelek za gastroenterologijo, hepatologijo in nutricionistiko, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Bohoričeva 20, 1525 Ljubljana; pkgas001@kclj.si



ic inflammatory bowel disease, cancer) are present, accurate diagnostics is necessary. When treating patients with IBS, education and a trustful patient-doctor relationship are necessary, with emphasis on IBS being a benign disorder that only rarely leads to serious consequences. Some patients benefit from excluding nutrients that are known to cause discomfort from their diet. However, most patients do not need a specific diet. Special probiotics having effects validated by high-quality clinical trials may be useful in treating patients with IBS. When mental factors play an important part, psychotherapy may also have a role. The use of medications, however, is reserved only for resistant forms of IBS.

## UVOD

Sindrom razdražljivega črevesa (SRČ) (angl. *irritable bowel syndrome* – IBS) je funkcionalna motnja prebavil, za katero so značilne trebušne bolečine ali nelagodje, ki so mu pridružene spremembe v pogostosti odvajanja in/ali trdoti blata (1). Natančni kriteriji za postavitve diagnoze so prikazani v tabeli 1. Navzoči so lahko še drugi simptomi, npr. nezadržna potreba po takojšnjem odvajanju, občutek nepopolne izpraznitve danke, napenjanje ob odvajanju, primesi sluzi na blatu, napihnjenost trebuha in močni vetrovi. Glede na prevladujočo obliko (trdnost) blata lahko SRČ razdelimo v tri tipe: s prevladujočo drisko (IBS-D (angl. *diarrhea*)), s prevladujočim zaprtjem (IBS-C (angl. *constipation*)), z izmenjujočima se drisko in zaprtjem (IBS-M (angl. *mixed*)) (tabela 1). Pri delitvi v tipe upoštevamo trdoto blata in ne pogostosti odvajanj, saj je znano, da lahko ljudje s trdim blatom in zaprtjem čutijo pogost poziv k odvajanju in obratno, bolniki z drisko se včasih ob odvajanju lahko napenjajo.

Za ugotavljanje trdote blata priporočajo uporabo bristolске lestvice s 7 stopnjami. 1. stopnja je najtrše blato v obliki »bobkov«, 2. trdo blato v obliki »klobase«, v kateri pa je že vidna trda grudasta struktura, 6. stopnja je kašasto do tekoče blato, ki se še drži sku-

paj, a ima nacefrane robove, 7. pa je povsem tekoče blato.

Epidemiološke raziskave kažejo, da ima SRČ od 14 do 24% žensk in od 5 do 19% moških (2). Razlika v pogostnosti med spoloma je morda posledica hormonsko pogojenih razlik v občutenju bolečine, različne količine serotonina v možganih ali le večje pozornosti žensk za zdravstvene težave in s tem povezano večje skrbi za zdravje (2–4). Pri mladih ljudeh je pogostejši tip s prevladujočo drisko, pri starejših pa z zaprtjem. SRČ predstavlja tudi veliko finančno obremenitev za zdravstvo, saj so v ZDA ugotovili, da je SRČ vzrok za 12% obiskov pri splošnih ali družinskih zdravnikih in za 28% obiskov pri specialistih gastroenterologih (5). SRČ pomembno vpliva na počutje posameznika in s tem na oceno z zdravjem povezane kakovosti življenja (6). Je pogost vzrok za izostanke z dela in iz šole.

## PATOFIZIOLOGIJA

SRČ je posledica motenj različnih funkcij prebavil, ki se med seboj prepletajo. Pri nekaterih bolnikih s SRČ so odkrili nenormalno motorično aktivnost ozkega in širokega črevesa. Pri bolnikih z zaprtjem je podaljšan čas prehoda črevesne vsebine v ozkem in zlasti v širokem črevesu. Pri bolnikih z drisko je ta čas lahko skrajšan. Med trebušnimi boleči-

Tabela 1. *Oblike sindroma razdražljivega črevesa (SRČ).*

SRČ z zaprtjem (IBS-C): trdo blato ali »bobki« v = 25% odvajanj in kašasto ali tekoče blato v <25% odvajanj

SRČ z drisko (IBS-D): kašasto ali tekoče blato v = 25% odvajanj in trdo blato v <25% odvajanj

Mešana oblika SRČ (IBS-M): trdo blato ali »bobki« v = 25% odvajanj in hkrati kašasto ali tekoče blato v = 25% odvajanj

Neuvrščena oblika: premajhna pogostost nenormalne trdote blata za uvrstitev v ostale oblike

nami so znanstveniki zaznali bodisi skupke kontrakcij jejunuma ali »orjaške« peristaltične kontrakcije ileuma (7). Mnogo bolnikov ima prekomeren odziv na t. i. gastrokolični refleks; zaužitju hrane sledi močno krčenje distalnega kolona, kar se kaže kot poziv na odvajanje med obrokom hrane ali takoj po njem (8). Psihični pritiski povečajo krčljivost širokega črevesa tudi pri zdravih osebah, vendar je ta fenomen pri bolnikih s SRČ bolj izrazit (9). Nobena od omenjenih sprememb v motoriki črevesja ni patognomonična za SRČ.

Pri bolnikih s SRČ pogosto zasledimo t. i. visceralno preobčutljivost na različne fizikalne in kemijske dražljaje (10). Receptorji v črevesni steni so preko aferentnih nevronov povezani z interneuroni in eferentnimi neuroni avtonomnega črevesnega živčnega sistema. Draženje različnih receptorjev ima za posledico refleksne aktivnosti črevesa. Črevesni živčni sistem je preko simpatičnega in parasimpatičnega sistema povezan tudi z osrednjim živčevjem.

Mehanoreceptorji so občutljivi na krčitve in sprostitve črevesne stene in na raztezanje črevesa. Ločimo počasne receptorje, ki se aktivirajo ob normalnih dražljajih, in hitre receptorje, ki jih spodbudijo le močni dražljaji, npr. močne črevesne kontrakcije. Polimodalni receptorji, ki jih lahko vzpodbudijo mehanski, kemični in osmotski dražljaji, so pomembni za zaznavanje bolečine. Njihove povezave z osrednjim živčnim sistemom potekajo po istih poteh kot somatski bolečinski neuroni. Draženje črevesnih receptorjev preko črevesnega živčnega sistema sproži viscerovisceralne reflekse, ki nadzirajo pretok črevesne vsebine (tipičen primer je peristaltika). Preko teh refleksov poteka tudi nadzor delovanja črevesa na oddaljenih mestih. Tak primer je že omenjeni gastrokolični refleks. Aktivacija aferentnih nevronov v črevesu lahko poleg motoričnega odziva sproži tudi sekretorni odziv v črevesu. Vpliva lahko tudi na sekrecijo hormonov in živčnih prenašalcev, npr. sproščanje adrenalina v nadledvičnici ali opiatnih peptidov v osrednjem živčevju.

Informacije iz prebavil se v osrednjem živčevju združujejo z informacijami iz drugih delov telesa in iz okolja. Osrednjo vlogo pri tem ima hipotalamus. Vendar pa nekateri od dražljajev iz črevesja vplivajo tudi na zavest-

ne zaznave v možganski skorji, npr. raztezanje želodca in danke povzroči občutek sitosti oz. potrebe po odvajanju. Znanstveniki ocenjujejo, da je visceralna preobčutljivost navzoča pri okrog 60% bolnikov s SRČ (11). Pri takšnih osebah nastopijo refleksni odzivi pri nižji stopnji raztezanja črevesa. Običajno raztezanje črevesa lahko povzroči občutek bolečine. Visceralna preobčutljivost je bolj značilna za bolnike, pri katerih prevladuje driska, medtem ko je pri nekaterih bolnikih z zaprtjem visceralna občutljivost celo manjša kot pri zdravih ljudeh (12).

Informacije iz črevesa potujejo v možgane in vplivajo na dogajanje v njih. Tudi dogajanja v centralnem živčevju vplivajo na črevesje. Govorimo o t. i. osi možgani-črevo (13, 14). Bolečinski dražljaji iz črevesa grede preko talamusa v prefrontalno možgansko skorjo, zlasti v sprednji cingularni predel (15). Cingularni predel je pomemben za čustveno dožemanje bolečine. Prefrontalna skorja je center za spomin na bolečino, njeno razumevanje in smiselen odziv nanjo. Cingularni predel možganov je del limbičnega sistema, ki je pomemben pri nastanku čustev. Morda je tu iskati vzrok, zakaj se bolniki s SRČ počutijo bolj bolni, kot bi pričakovali glede na dejansko pomembnost njihove bolezni. Čustva, kot npr. anksioznost ali depresivnost, pomembno vplivajo na zaznavanje dražljajev iz črevesa. Psihični stres sproži izločanje kortikotropin sproščujočega dejavnika (angl. *corticotropin releasing factor* – CRF) (16). CRF poveča občutljivost črevesnih nevronov na dražljaje in povečuje motorično aktivnost črevesa. Zdravi možgani lahko zmanjšajo občutek bolečine. Pri tem igrajo ključno vlogo opioidni peptidi enkefalini. Pri nekaterih bolnikih s SRČ je verjetno motena inhibicija bolečinskih dražljajev v osrednjem živčnem sistemu.

Bolniki s SRČ imajo v črevesni sluznici pogosto povečano število celic, ki sodelujejo pri vnetju. Raziskave so pokazale, da se simptomi SRČ pogosto pojavijo po preboleli črevesni infekciji ter da SRČ pri bolnikih z alergijskim vnetjem prebavil ali s kroničnimi vnetnimi črevesnimi boleznimi najdemo bistveno pogosteje kot pri sicer zdravih ljudeh (17, 18). Znano je, da neugodna sestava črevesne mikroflore, t. i. disbioza, lahko spodbuja sluznično vnetje nizke aktivnosti (19). Pri bolnikih s SRČ

so našli zmanjšano število koliformnih bakterij, bifidobakterij in laktobacilov, več pa je bilo anaerobov, predvsem *E. coli* in bakteroidov (20, 21). Nekatere raziskave so dokazale tudi pogostejši razrast bakterij v ozkem črevesu. Poskusi na živalskih modelih in raziskave pri bolnikih so pokazale, da vnetno dogajanje preko povezav med črevesnim imunskim in črevesnim živčnim sistemom lahko vpliva na črevesno motiliteto in povečuje visceralno občutljivost. Pri nastanku in vzdrževanju črevesnega vnetja nizke aktivnosti so morda pomembni tudi dedni dejavniki, npr. gensko pogojena stopnja sinteze različnih vnetnih in protivnetnih citokinov (22, 23). Zato je SRC pogostejši med člani iste družine.

Na simptome SRC lahko vplivajo tudi kemični dejavniki. Različne sestavine hrane, predvsem neprebavljeni disaharidi, npr. mlečni sladkor pri pomanjkanju črevesne laktaze, ter endogene snovi, kot so neresorbirane žolčne kisline in kratkoverižne maščobne kisline, spodbujajo črevesni živčni sistem in posledično večajo gibljivost črevesa. Čeprav so včasih menili, da pri laktozni intoleranci ali uživanju laktuloznih odvajal driska nastane zaradi ozmotskega učinka, danes vemo, da črevesne bakterije presnovijo praktično vse neprebavljene disaharide v kratkoverižne maščobne kisline. Povečana tvorba maščobnih kislin zniža pH črevesne vsebine, to pa spodbudi črevesni živčni sistem. Posledica tega je povečana krčljivost črevesa. Tak učinek je nevšečen pri bolnikih z drisko, pri bolnikih, pri katerih prevladuje zaprtje, pa je seveda zaželen in je lahko del zdravljenja.

Črevesne bakterije so pomembne tudi pri nastajanju in razgradnji črevesnih plinov (24). Pri osebah s funkcionalnimi motnjami, pri katerih prevladujejo napihnjenost in vetrovi, so našli povečano koncentracijo bakterijskih rodov, ki proizvajajo črevesne pline, kot sta *Clostridium* in *Enterobacteriaceae*. Kolonizacija črevesa z laktobacili pa zmanjšuje število bakterij, ki proizvajajo plin.

## **DIAGNOSTIKA IN ZDRAVLJENJE**

Delovna skupina za SRC je v rimskem procesu za oblikovanje klasifikacije, diagnostike in zdravljenja funkcionalnih motenj prebavil

prišla do dogovora, da pri bolnikih, katerih simptomi ustrezajo kliničnim kriterijem za SRC in nimajo alarmnih simptomov, diagnozo postavimo na podlagi klinične slike (1). Pri bolnikih z alarmnimi simptomi, kot so krvavitev iz danke, povišana telesna temperatura, povišana sedimentacija eritrocitov, izguba telesne teže in zastoj rasti pri otrocih ter pozitivna družinska anamneza na organske bolezni prebavil, kot so karcinom ali kronične vnetne črevesne bolezni, pa je potrebno narediti natančnejšo, predvsem endoskopsko diagnostiko, da se izključi organske bolezni.

Strokovnjaki poudarjajo, da je pri zdravljenju SRC ključnega pomena, da se med bolnikom in zdravnikom vzpostavi zaupanje (25). Bolnik mora biti seznanjen o funkcionalnih vzrokih za pojav simptomov. Potrebno je pregnati strah, da se za simptome skriva nevarna bolezen. Na bolniku razumljiv način moramo pojasniti znane mehanizme nastanka bolezni in možnosti njenega zdravljenja, pa tudi vpliv psihogenih dejavnikov na potek bolezni. Skupaj z bolnikom je treba zastaviti realističen cilj zdravljenja, npr. pomembno zmanjšanje najbolj motečih simptomov (26).

Pri večini bolnikov s SRC prehrana nima pomembne vloge. Ponavadi lahko bolniki uživajo običajno zdravo hrano, obstajajo pa nekatere izjeme. Pri bolnikih s prehransko alergijo ali intoleranco na disaharide je učinkovito izogibanje živilom, ki jim škodijo (18). Bolnikom s SRC, pri katerem prevladuje zaprtje, pogosto svetujejo uživanje večje količine vlaknin v prehrani ali kot zdravilo (npr. laktulozo). Vendar rezultati metaanaliz kažejo na majhno učinkovitost takšnega zdravljenja (27, 28). Uživanje vlaknin sicer zmanjša čas prehoda črevesne vsebine in nekoliko ublaži simptome zaprtja, ne vpliva pa na jakost in pogostnost trebušnih bolečin, ki so za večino bolnikov najbolj moteč simptom. Pri nekaterih bolnikih lahko uživanje velike količine vlaknin privede do poslabšanja simptomov. Prekomerna bakterijska fermentacija in posledična proizvodnja plinov povzročita napihnjenost, poslabšanje bolečin in moteče vetrove.

Več kliničnih raziskav je pokazalo, da lahko uživanje nekaterih probiotikov zmanjša simptome SRC (19). Probiotiki vplivajo na

sestavo črevesne bakterijske flore in spremeni njo njen metabolizem. Zmanjša se rast potencialno škodljivih vrst bakterij. Probiotiki lahko vplivajo na delovanje črevesnega imunskega sistema in zmanjšujejo proizvodnjo vnetnih citokinov, kar je lahko pomembno pri bolnikih, kjer je stalno navzoče vnetje nizke aktivnosti. Preko presnovnih produktov, zlasti kratkoveržnih maščobnih kislin, lahko probiotične bakterije vplivajo na gibljivost črevesa. Sprememba sestave bakterijske mikroflore lahko vpliva na zmanjšanje proizvodnje črevesnih plinov, občutka napihnjenosti in nihanja obsega trebuha. Zelo pomembno je dejstvo, da pri zdravljenju s probiotiki ni pomembnih neželenih učinkov in je njihova uporaba izredno varna. Pri bolnikih, ki imajo izrazita poslabšanja simptomov ob psihičnih obremenitvah ali imajo psihiatrične motnje, je učinkovito psihoterapevtsko zdravljenje.

Pri bolnikih s hudimi simptomi, ki pomembno vplivajo na kvaliteto življenja, pa se odločimo tudi za zdravljenje z zdravili. Antagonisti serotoninskih receptorjev 5-HT<sub>3</sub> podaljšajo čas prehoda črevesne vsebine skozi ozko in široko črevo ter zmanjšujejo črevesno sekrecijo. Zato se poveča trdota blata in zmanjša frekvenca odvajanj. Preko delovanja na receptorje v osrednjem živčevju zmanjšujejo občutljivost za visceralno bolečino (29, 30). Najbolj raziskan je učinek alosetrona, ki je bil v ZDA registriran za bolnice s SRČ s prevladujočo drisko, a je zaradi relativno velikega števila primerov hudega zaprtja in ishemičnega kolitisa sedaj na voljo le za predpisovanje v omejenih programih (31). Podobni zdravili sta še cilansetron in ramosetron, ki pa nista registrirana za uporabo pri bolnikih s SRČ (26). Antagonisti serotoninskih receptorjev 5-HT<sub>4</sub> zmanjšajo izločanje živčnih prenašalcev, ki povečujejo peristaltiko. Zato zmanjšajo simptome SRČ z drisko (32). Tako zdravilo je piboserod, ki pa je še v fazi kliničnega preizkušanja (33). Agonisti serotoninskih receptorjev 5-HT<sub>4</sub> večajo sproščanje ekscitatornih živčnih prenašalcev v črevesu, predvsem acetilholina. Zato se poveča mišični tonus in peristaltična aktivnost črevesnega mišičja ter sekrecija elektrolitov (29). Metaanaliza učinkov tegaseroda je pokazala, da je pri bolnikih s SRČ s prevladujočim zaprtjem prišlo do pomembnega zvečanja pogostnosti odvajanj in zmanj-

šanja trdote blata, trebušnih bolečin in splošnega počutja (34). Zaradi porasta pogostosti miokardnega infarkta, nestabilne angine pectoris in možganske kapi pri bolnikih, ki so uporabljali tegaserod, je zdravilo trenutno na voljo le v sklopu raziskovalnih programov. Zdravili s kombinacijo agonističnega učinka na receptorje 5-HT<sub>4</sub> in antagonističnega učinka na receptorje 5-HT<sub>3</sub> sta renzapridel in mosaprid. Povzročata skrajšanje časa prehoda črevesne vsebine, povečanje pogostnosti iztrebljanj in zmanjšanje trebušne bolečine (35, 36). Pri njuni uporabi razen občasne driske niso zabeležili pomembnejših neželenih učinkov.

Klonidin je agonist  $\alpha$ 2-adrenergičnih receptorjev. Zdravilo, ki se sicer uporablja za zdravljenje arterijske hipertenzije, je še v fazi preizkušanja pri zdravljenju SRČ s pogostimi driskami, saj podaljšuje čas prehoda črevesne vsebine (37). Pomembnejši neželeni učinki so zaspanost, vrtoglavica, občutek suhih ust in zlasti hipotenzija. Somatostatin in njegov analog oktreotid aktivirata somatostatinske receptorje tipa 2 in zmanjšata visceralno občutljivost ter podaljšata čas prehoda črevesne vsebine (38). Glavna ovira za njuno uporabo v praksi je intravensko dajanje. Opioidna zdravila, kot sta alvimopam in asimadolin, delujejo na opioidne receptorje, ki se nahajajo v črevesnem živčevju, spinalnih bolečinskih poteh in v osrednjem živčevju (39). V kliničnih raziskavah niso dokazali pomembnega zmanjšanja trebušnih bolečin pri bolnikih s SRČ. Antidiaroič loperamid, ki je sintetični opioid, zmanjša črevesno gibljivost in povečuje resorpcijo vode in elektrolitov. Ne vpliva pa na pogostnost trebušnih bolečin pri bolnikih s SRČ (40). Kortikotropin-sproščujoči hormon (CRH) ima pomembno vlogo pri regulaciji črevesne motorike in senzibilitete. V velikih količinah se sprošča pri stresu. Možnosti uporabe antagonistov receptorjev CRH pri zdravljenju SRČ še intenzivno raziskujejo (26). Aktivatorji kloridnih kanalov, kot je lubiproston, povečujejo črevesno sekrecijo in gibljivost ter tako zmanjšujejo simptome pri bolnikih s SRČ s prevladujočim zaprtjem (41). Antidepresivi se že dolgo uporabljajo za zdravljenje hudih oblik SRČ, čeprav natančen mehanizem njihovega delovanja ni znan. Pomembni so zlasti pri bolnikih s psihičnimi

motnjami, ki potencirajo simptome SRČ, morda pa tudi neposredno vplivajo na črevesno motiliteto preko modifikacije aktivnosti drugih živčnih prenašalcev. Metaanaliza učinkovitosti je pokazala zmeren učinek pri bolnikih s SRČ (42). Njihovo uporabnost omejuje relativno veliko število neželenih učinkov.

Med spazmolitike štejemo antiholinergike/antagoniste muskarinskih receptorjev in

neposredne relaksante gladkih mišic. Metaanaliza je dokazala omejeno učinkovitost le enega izmed njih, octylonium bromida (43). Poleg tega so pri uporabi spazmolitikov relativno pogosti neželeni učinki. V fazi raziskav je uporaba specifičnih benzodiazepinskih zdravil, npr. deksstofizopana, ki morda zmanjšujejo simptome SRČ (44).

## LITERATURA

1. Longstreth GF, Thompson WG, Shey WD, et al. Functional bowel disorders. *Gastroenterology*. 2006; 130: 1480–91.
2. Camillieri M, Heading RC, Thompson WG. Consensus report: clinical perspectives, mechanisms, diagnosis and management of irritable bowel syndrome. *Alliment Pharmacol Ther*. 2002; 16: 1407–30.
3. Unruh AM. Gender variations in clinical pain experience. *Pain*. 1996; 65: 123–67.
4. Nishizava S, Benkelfat C, Young SN, et al. Differences between males and females in rates of serotonin synthesis in human brain. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1997; 94: 5308–13.
5. Everhart JE, Renault PF. Irritable bowel syndrome in office-based practice in the United States. *Gastroenterology*. 1991; 100: 988–1005.
6. El-Serag HB, Olden K, Bjorkman D. Health-related quality of life among persons with irritable bowel syndrome: a systematic review. *Alliment Pharmacol Ther*. 2002; 16: 1171–85.
7. Clemens CH, Samsom M, Roelofs JM, et al. Association between pain episodes and high amplitude pressure waves in patients with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol*. 2003; 98: 1838–43.
8. Simren M, Abrahamsson H, Bjornsson ES. An exaggerated sensory component of the gastrocolic response in patients with irritable bowel syndrome. *Gut*. 2001; 48: 20–7.
9. Murray CD, Flynn J, Ratcliffe L, et al. Effect of acute physical and psychological stress on gut autonomic innervation in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2004; 127: 1695–703.
10. Delvaux M. Role of visceral sensitivity in the pathophysiology of irritable bowel syndrome. *Gut*. 2002; 51 Suppl 1: 67–71.
11. Kellow JE, Azpiroz F, Delvaux M, et al. Applied principles of neurogastroenterology: physiology/motility sensation. *Gastroenterology*. 2006; 130: 1412–20.
12. Bradette M, Delvaux M, Staumont G, et al. Evaluation of colonic sensory thresholds in IBS patients using a barostat: definition of optimal conditions and comparison with healthy subjects. *Dig Dis Sci*. 1994; 39: 449–57.
13. Schmulson MJ. Brain-gut interaction in irritable bowel syndrome: New findings of a multicomponent disease model. *IMAJ*. 2001; 3: 104–10.
14. Mertz H. Role of the brain and sensory pathways in gastrointestinal sensory disorders in humans. *Gut*. 2002; 51 Suppl 1: 29–33.
15. Silverman DH, Munakata J, Ennes H, et al. Regional cerebral activity in normal and pathological perception of visceral pain. *Gastroenterology*. 1997; 112: 64–72.
16. Fukudo S, Nomura T, Hongo M. Impact of corticotropin-releasing factor on gastrointestinal motility and adrenocorticotrophic hormone in normal controls and patients with irritable bowel syndrome. *Gut*. 1998; 42: 845–9.
17. Barbara G, De Giorgio R, Stanghellini V, et al. A role for inflammation in irritable bowel syndrome? *Gut*. 2002; 51 Suppl 1: i41–i41-4.
18. Zar S, Kumar D, Benson MJ. Review article: food hypersensitivity and irritable bowel syndrome. *Alliment Pharmacol Ther*. 2001; 15: 439–49.
19. McFarland LV, Dublin S. Meta-analysis of probiotics for the treatment of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol*. 2008; 14: 2650–61.
20. Bradley HK, Wyatt GM, Bayliss CE, et al. Instability in the faecal flora of a patient suffering from food-related irritable bowel syndrome. *J Med Microbiol*. 1987; 23: 29–32.
21. Swidinski A, Klikin M, Ortner M, et al. Alteration of bacterial concentration in colonic biopsies from patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 1999; 116: A1.
22. Chan J, Gonsalkorale WM, Perrey C, et al. IL-2 and TGF- $\beta$  genotypes in irritable bowel syndrome. Evidence to support an inflammatory component? *Gastroenterology*. 2000; 118: A1191.

23. Morris-Yates A, Talley NY, Boyce PM, et al. Evidence of contribution to functional bowel disorder. *Am J Gastroenterol.* 1998; 93: 1311–7.
24. Azpiroz F. Intestinal gas dynamics: mechanism and clinical relevance. *Gut.* 2005; 54: 893–5.
25. Halpert A, Dalton CB, Palsson O, et al. What patients know about irritable bowel syndrome (IBS) and what they would like to know. National Survey of Patient Educational Needs in IBS and validation of the Patient Educational Need Questionnaire (PEQ). *Am J Gastroenterol.* 2007; 102: 1872–82.
26. Hammerle CW, Surawicz CM. Updates on treatment of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol.* 2008; 14: 2639–49.
27. Bijkerk CJ, Muris JWM, Knottnerus JA, et al. Systematic review: the role of different types of fibre in the treatment of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004; 19: 245–51.
28. Ford AC, Talley NJ, Spiegel BMR, et al. Effect of fibre, antispasmodics, and peppermint oil in the treatment of irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2008; 337: 1–11.
29. Gershon MD. 5-HT (serotonin) physiology and related drugs. *Curr Opin Gastroenterol.* 2000; 16: 113–20.
30. Camilleri M, Atanasova E, Carlson PJ, et al. Serotonin-transporter polymorphism pharmacogenetics in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 2002; 123: 425–32.
31. Berman SM, Chang L, Suyenobu B, et al. Condition-specific deactivation of brain regions by 5-HT<sub>3</sub> receptor Alosetron. *Gastroenterology.* 2002; 123: 969–77.
32. Hedge SS, Eglen RM. Peripheral 5-HT<sub>4</sub> receptors. *FASEB.* 1996; 10: 1398–407.
33. Bharucha AE, Camilleri M, Haydock S, et al. Effect of serotonin 5-HT (4) receptor antagonist SB-207266-A on gastrointestinal motor and sensory function in humans. *Gut.* 2000; 47: 667–74.
34. Evans BW, Clark WK, Moore DJ, et al. Tegaserod for the treatment of irritable bowel syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004; CD003960.
35. Camilleri M, McKinzie S, Fox J, et al. Effect of renzaprideon transit in constipation-predominant irritable bowel syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2004; 2: 895–904.
36. Liu Z, Sakakibara R, Odaka T, et al. Mosapride citrate, a novel 5-HT<sub>4</sub> agonist and partial 5-HT<sub>3</sub> antagonist, ameliorates constipation in parkinsonian patients. *Mov Disord.* 2005; 20: 680–6.
37. Camilleri M, Kim DY, McKinzie S, et al. A randomized, controlled exploratory study of clonidine in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2003; 1: 111–21.
38. Schwetz I, Naliboff B, Munakata J, et al. Anty-hyperalgesic effect of octreotide in patients with irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004; 19: 123–31.
39. Szarka LA, Camilleri M, Burton D. Efficacy of on-demand asimadoline, a peripheral kappa-opioid agonist, in females with irritable bowel syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007; 5: 1268–75.
40. Efskind PS, Bernklev T, Vatn MH. A double-blind placebo-controlled trial with loperamide in irritable bowel syndrome. *Scand J Gastroenterol.* 1996; 31: 463–8.
41. Camilleri M, Bharucha AE, Ueno R, et al. Effect of selective chloride channel activator, lubiprostone, on gastrointestinal transit, gastric sensory, and motor functions in healthy volunteers. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2006; 290: G942–G942–7.
42. Rahimi R, Nikfar S, Rezaie A, et al. Efficacy of tricyclic antidepressants in irritable bowel syndrome: A meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2009; 15: 1548–53.
43. Lesbros-Pantoflickova D, Michetti P, Fried M, et al. Meta-analysis: The treatment of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004; 20: 1253–69.
44. Leventer S, Raudibaugh K, Fissora C. The safety and efficacy of dextof-isopam in patients with diarrhea predominant or alternating irritable bowel syndrome *Gastroenterology.* 2005; 128 Suppl 2: A94.

Prispelo: 1. 10. 2010



Tatjana Lejko - Zupanc<sup>1</sup>

# Infekcijska driska

*Infectious Diarrhea*

---

## IZVLEČEK

---

**KLJUČNE BESEDE:** driska, stopenjska obravnava, dehidracija, diagnostika, zdravljenje

Driska je eno najpogostejših obolenj, zaradi katerega ljudje iščejo zdravniško pomoč. Najpogosteje, kar v 90 %, je posledica okužbe s patogenimi črevesnimi bakterijami, virusi in paraziti. Najpogostejši in najbolj nevaren zaplet driske je dehidracija, ki pa jo lahko obvladamo z dokaj enostavnimi ukrepi. Driska je pri otroku še vedno pogost razlog za obisk zdravnika in sprejem v bolnišnico. Pri otrocih z znaki šoka in/ali hudo stopnjo dehidracije je potrebno parenteralno nadomeščanje tekočine. Oralna rehidracija z nizko osmolarno oralno rehidracijsko tekočino je primerna za zdravljenje blage do zmerne dehidracije in je enako učinkovita kot parenteralno zdravljenje. Zgodnje hranjenje prepreči izgubo telesne teže in ne povzroča poslabšanja driske ali bruhanja. Antibiotično zdravljenje akutne infekcijske driske je potrebno le v določenih okoliščinah, ki so opisane v članku. Odločitev o antibiotičnem zdravljenju je odvisna od posebnosti posameznega primera in je različna glede na starost in epidemiološke okoliščine. Članek prikazuje najpogostejše povzročitelje infekcijskih drisk, način obravnave odraslega bolnika in otroka z drisko tako na primarnem nivoju kot v bolnišnici ter indikacije za antibiotično zdravljenje.

487

---

## ABSTRACT

---

**KEY WORDS:** diarrhea, stepwise management, dehydration, diagnosis, therapy

Diarrhea is one of the most common diseases for which patients seek medical help. Most (more than 90%) cases of acute diarrhea are caused by enteropathogenic bacteria, viruses or parasites. Dehydration is the most frequent and most dangerous complication of diarrhea, but it can be managed with relatively simple procedures. Diarrhea in children is still a common reason for consulting a doctor and for hospital admission. Intravenous fluids are recommended for children with shock and/or severe dehydration. Oral rehydration with a low osmolarity oral rehydration solution is the treatment of choice in mild to moderate dehydration and is equally as effective as intravenous therapy. Early refeeding improves weight gain without increasing diarrhea or vomiting. Antibiotic treatment is of secondary importance and should follow the special needs of individual patients. It may differ by age group and epidemiological situation as described in the article. The article presents a proposal for the stepwise management of adult patients and children with diarrhea in primary and hospital practice, along with indications for antibiotic therapy during hospitalization.

---

<sup>1</sup> Doc. dr. Tatjana Lejko - Zupanc, dr. med., Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva 2, 1525 Ljubljana; lejkot@yahoo.com



## UVOD

Driska je zelo pogosto obolenje, zaradi katerega ljudje iščejo zdravniško pomoč. Infekcijske driske v svetu predstavljajo drugi najpogostejši vzrok obolevnosti in so hkrati vodilni vzrok umrljivosti pri otrocih. Letna pojavnost driske je okoli tri epizode na otroka do petega leta starosti. Število smrtnih primerov zaradi driske pa je močno upadlo. Od leta 1980, ko je bila driska v 33 % vzrok smrti majhnih otrok, se je v zadnjih letih delež zmanjšal na 12 %, kar je povezano tudi s padcem umrljivosti majhnih otrok nasploh (1). Pomembno vlogo pri tem imajo brez dvoma nadomeščanje tekočine z oralno rehidracijsko tekočino (ORT), dojenje in zgodnje hranjenje, ki prepreči izgubo telesne teže, racionalno antibiotično zdravljenje, preprečevanje škodljivih učinkov zdravil proti driski in ne nazadnje tudi boljše higienske razmere in poučevanje staršev.

Tudi v razvitem svetu predstavljajo črevesne okužbe velik zdravstveni problem. Tako npr. evidentirajo letno v ZDA 1,5 milijonov obiskov otrok pri zdravniku, 200.000 sprejemov v bolnišnico in najmanj 300 smrtnih primerov otrok zaradi driske. Tretjina bolnišnično zdravljenih otrok, ki so mlajši od petih let starosti, so otroci z rotavirusno okužbo (2). V Sloveniji predstavljajo okužbe prebavil najpogostejšo nalezljivo bolezen, zaradi katere ljudje iščejo zdravniško pomoč. Od desetih najpogostejše prijavljenih nalezljivih boleznih predstavljajo črevesne bolezni 33 % prijav (3).

Večina akutnih drisk pri sicer zdravih ljudeh mine sama po sebi v nekaj dneh, vendar pa lahko tudi kratkotrajna driska povzroči hudo dehidracijo, elektrolitne motnje in motnje v acidobaznem ravnatežu ter znake sistemske prizadetosti. Posebej ogroženi so otroci, starejši ljudje in ljudje z motnjami v imunskem odgovoru (4).

## DEFINICIJA DRISKE

Driska je posledica sprememb v delovanju črevesa. V klinični praksi govorimo o njej, kadar je spremenjena gostota blata (mehko, tekoče), povečana pogostost iztrebljanj (več kot trikrat v enem dnevu) ter povečan volumen blata (5).

Akutno črevesno okužbo pri otroku opredeljujemo kot akutno drisko z bruhanjem in/ali vročino, ki traja do 7 dni. Pomeni pogostejše odvajanje (več kot trikrat dnevno) tekočega blata ali pa odvajanje blata s primesjo sluzi, krvi ali gnoja ne glede na pogostost odvajanja. Pri dojenih otrocih, ki normalno odvajajo večkrat dnevno neoblikovano blato, je pri driski odvajanje pogostejše kot navadno, iztrebek je spremenjen ali ima primesi (6).

Driske lahko razvrščamo po različnih merilih. Glede na čas trajanja jih razdelimo na akutne, perzistentne in kronične. Driska je akutna, če traja manj kot 14 dni, perzistentna, kadar traja dlje kot 14 dni, in kronična, če traja dlje kot en mesec. Glede na mehanizem nastanka razvrstimo driske v štiri skupine, in sicer osmorno, sekretorno, eksudativno in motilitetno drisko. Infekcijske driske so najpogostejše sekretorne (npr. kolera) ali eksudativne (npr. šigeloz). Driske lahko razvrščamo tudi po drugih merilih: glede na prizadeti predel črevesa (tanko črevo, debelo črevo), glede na volumen izločenega blata, glede na makroskopske značilnosti blata in glede na populacijo, ki zbolí (sicer zdravi, osebe z motnjami v imunskem odgovoru, popotniki, bolnišnično pridobljene itd.) (7).

## POVZROČITELJI DRISKE

Najpogostejši vzrok akutne driske so okužbe z virusi in bakterijami, redkeje s paraziti (tabela 1).

### Bakterijski povzročitelji driske

Med najpogostejše bakterijske povzročitelje driske sodijo salmonele, kampilobakter, *Escherichia coli* (med najpomembnejšimi vzroki driske na potovanju), šigele in še vrsta drugih. Večinoma je driska vodena. To največkrat vidimo pri okužbah, ki jih povzročajo salmonele in kampilobaktri. Vodeno drisko povzroča tudi *Vibrio cholerae*, ki pa je pri nas zelo redek in ga ugotovimo le pri popotnikih. Če je blato tekoče in vodeno, je razlikovanje med posameznimi patogeni praktično nemogoče. V primeru krvave driske moramo pomisliti na možnost bakterijskega kolitisa, ki ga ponavadi povzročajo šigele, *E. coli*, ki izloča šiga toksin, salmonele in kampilobaktri. *E. coli*, ki izločajo šiga toksin, v 40 % ne pripadajo

serotipu *E. coli* O157:H7. Pomemben zaplet okužb, ki jih povzročajo šiga toksin pozitivne *E. coli*, je hemolitično uremični sindrom. To je najpogostejši vzrok akutne ledvične odpovedi pri otrocih, ki ima pomembno smrtnost (9).

### **Driska zaradi jemanja antibiotikov**

Driska je najpogostejši neželeni učinek zdravljenja z antibiotiki. Pogostnost pojavljanja driske, povezane z antibiotiki (DPA), je odvisna od vrste antibiotika in jo opažamo pri 5–25 % oseb, ki prejemajo omenjena zdravila. Vzrok bolezenskih težav je z antibiotiki povzročena sprememba v sestavi telesu lastne črevesne bakterijske flore, ki v najslabšem primeru privede do razraščanja bakterije *Clostridium difficile*, ta pa z izločanjem toksinov povzroči okvaro črevesne sluznice in psevdomembranozni enterokolitis. Ogrožajoči dejavniki za pojav DPA so starost bolnika, pridružene bolezni, nedaven kirurški poseg in zdravljenje z zdravili, ki vplivajo na peristaltiko. Potek bolezni je navadno akutni, večinoma poteka v blažji, redko pa v fulminantni obliki, ki lahko privede celo do smrti bolnika.

*C. difficile* pogosteje le naseli prebavila in ne povzroča nikakršnih bolezenskih težav. Med zdravimi odraslimi brez prebavnih težav ga v blatu dokažemo pri približno treh odstotkih oseb. Kolonizacija s *C. difficile* je pogostejša pri novorojencih in jo ugotovljamo pri 15–70 % otrok. Vir okužbe za človeka so lahko tudi živali. Okužba s *C. difficile* je najpogosteje v zvezi z zdravstvom in do nje pride v bolnišnici. Spore omenjene bakterije so odporne na večino razkužil, razkuževanje z alkoholnimi razkužili jih ne uniči, sposobne so preživeti dalj časa na površinah in predmetih. Vir okužbe je lahko bolnik ali brezsimptomni izločevalec, prenašalec pa navadno zdravstveni delavec. Leta 2003 so v Kanadi odkrili nov sev *C. difficile* NAP01/027, ki je povzročil epidemijo črevesnih okužb s težkim potekom pri osebah, ki niso imele ogrožajočih dejavnikov za DPA. Bakterije omenjenega seva izločajo večje količine toksina in so odpornejše proti antibiotikom.

Največkrat povzročitelja DPA ne uspemo dokazati, ker gre le za spremembo sestave endogene flore. Med dokazanimi povzročitelji pa je na prvem mestu *C. difficile*; dokaže-

mo ga pri 20–30 % bolnikih z drisko, 50–75 % s kolitisom in pri več kot 90 % bolnikov s psevdomembranoznim kolitisom, pridruženem jemanju antibiotikov. Od preostalih možnih povzročiteljev, katerih vlogo pri DPA so preučevali, velja omeniti bakterije *Clostridium perfringens*, *Staphylococcus aureus* in *Klebsiella oxytoca*.

Najtežje oblike okužb s *C. difficile* se kažejo kot psevdomembranozni kolitis. Najhujša zapleta te oblike sta toksični megakolon in predrtje črevesja. Oba zapleta imata visoko smrtnost.

Okužbo s *C. difficile* potrdimo s preiskavami blata. V blatu z encimsko imunsko preiskavo določamo prisotnost toksinov *C. difficile*. Preiskava je visoko specifična (99 %), občutljivost je med 70 in 90 %. Bakterijo lahko osamimo v kulturi, vendar je postopek zamuden in ne ločuje med toksigenimi in netoksigenimi sevi (10).

### **Virusni povzročitelji driske**

Virusi spadajo med pogoste povzročitelje akutnih diarealnih obolenj, vendar je njihov pomen postal jasen šele v zadnjih letih. Najpogostejši virusni povzročitelji drisk so rotavirusi, enterični adenovirusi, humani kalicivirusi, astrovirusi in še nekateri drugi.

#### **Rotavirusi**

Rotavirusi so RNA-virusi iz družine Reovirid. Pod elektronskim mikroskopom imajo značilno obliko kolesa. Delimo jih na več skupin, podskupin in serotipov glede na antigenske značilnosti. Bolezen pri človeku povzročajo skupine A, B in C. Rotavirusi so kužni v pH-območju 3–9. V okolju lahko ostanejo v iztrebkih kužni tudi več mesecev. Prenos okužbe je fekalno-oralen. Rotavirusi povzročajo hude driske pri dojenčkih in majhnih otrocih. Tudi pri odraslih lahko povzročijo drisko, čeprav so okužbe v glavnem blage. Sodijo med najpomembnejše bolnišnične povzročitelje črevesnih okužb. Viruse v blatu dokazujemo z elektronsko mikroskopijo, z dokazom antigena (ELISA) in molekularnimi tehnikami. Na tržišču sta dve novejši rotavirusni cepivi tretje generacije, ki sta varni in nista povezani s povečano pojavnostjo intususceprije črevesja. Obe preprečujeta več kot 70 % rotavirusnih

drisk in 90 % težkih rotavirusnih drisk pri otrocih (11).

### **Humani kalicivirusi (norovirusi in sapovirusi)**

Humani kalicivirusi se delijo v dva rodova – *Norovirus* in *Sapovirus*. *Norwalk* virusi, ki sodijo med humane kaliciviruse, so sploh prvi virusi, ki so jih nedvomno povezali z akutnimi črevesnimi okužbami. Prenos vseh kalicivirusov je bodisi fekalno-oralen, bodisi neposreden bodisi s kontaminirano hrano in vodo. Zelo pogost simptom je bruhanje, viruse pa najdemo v izbruhanini. Ker pri bruhanju nastanejo aerosoli, je kužnost okužb s kalicivirusi zelo velika. Humani kalicivirusi so pogosti povzročitelji epidemij v bolnišnicah, šolah, vrtcih, na ladjah in v domovih za ostarele. V blatu jih dokazujemo z metodo reverzne transkriptaze z reakcijo verižne polimeraze (RT-PCR) in z dokazom antigena z metodo ELISA (12).

### **Drugi virusni povzročitelji**

Z molekularnimi metodami so v posameznih epidemijah črevesnih okužb odkrili še številne viruse, ki jih povezujemo z akutno drisko. Med njimi so astrovirusi, torovirusi, pikobirnavirusi, virus aichi in črevesni adenovirusi. Vsi so pogosti povzročitelji epidemij v različnih epidemioloških situacijah. Bolezen je praviloma blaga in zdravljenje v bolnišnici v glavnem ni potrebno. Klinično virusnih enteritisov ne moremo ločiti od enteritisov, ki jih povzročajo drugi povzročitelji.

Problem predstavljajo imunsko oslABLJeni bolniki, zlasti bolniki po presaditvi krvotvornih matičnih celic in bolniki z nizkim številom CD4-celic in okužbo z virusom HIV, kjer lahko adenovirusi in citomegalovirusi povzročijo težke driske (13).

### **Praživali kot povzročitelji drisk**

#### **Amebiza**

*Entamoeba histolytica* je drugi glavni parazitarani vzrok smrti v nerazvitih deželah in pomemben dejavnik tveganja za zdravje popotnikov v te dežele. *E. dispar* je ime nove vrste ameb, s katerimi označujemo t. i. nepatogene ali neinvazivne seve *E. histolyticae*. Ostale nepatoge-

ne amebe, ki kolonizirajo človeška prebavila, so *E. mishkovskii*, *E. coli*, *E. hartmanni* in *Endolimax nana*. *Dientamoeba fragilis* in *E. polecki* lahko povzročata diarealna obolenja pri človeku, *E. gingivalis* pa je povezana z boleznimi obzobnih tkiv. Z *E. histolytica* je okuženih 20–30 % ljudi v tropih in do 5 % ljudi v zmernem podnebnem pasu. Več kot 50 milijonov primerov invazivne bolezni letno po svetu povzroči preko 100.000 smrti. Ciste, ki ostanejo v primerno vlažnem okolju žive več tednov ali mesecev, omogočajo razširjenost zajedalca po svetu. Okužba se prenaša s pitno vodo ali z onesnaženo zelenjavo oz. neposredno fekalno-oralno. V Sloveniji je letno prijavljenih le nekaj primerov. Amebiza je pomemben vzrok driske tudi pri bolnikih s HIV-okužbo. Klinične oblike amebiaze so asimptomatska okužba, črevesna bolezen (neinvazivna okužba, akutna dizenterija, fulminantni enterokolitis s perforacijo, kronični nedizenterični kolitis, amebom, perianalna ulceracija) in izvenčrevesna bolezen (jetrni absces, jetrni absces s peritonitisom, empiemom, perikarditisom), pljučni absces, možganski absces, genitourinarna bolezen (14).

Diagnozo postavimo z dokazom zajedalca v svežem blatu ali s serološkimi preiskavami (indirektna hemaglutinacija, ELISA).

#### **Giardiazia**

*Giardia lamblia*, bičkasta črevesna pražival, pogosto povzroča endemično in epidemično drisko povsod po svetu. Je pogost povzročitelj vodnih epidemij, epidemij pri otrocih in vrtcih in pri popotnikih in pomemben vzrok kronične driske tako v razvitem kot v nerazvitem svetu. *G. lamblia* je pogosta po vsem svetu. V Sloveniji je vsako leto prijavljenih več sto primerov giardiazije. Največja epidemija giardiazije v Sloveniji je bila leta 1992, ko je zaradi onesnaženega zajetja pitne vode zbolelo 560 oseb (15). Okužba z *G. lamblia* se prenaša fekalno-oralno ali pa neposredno. Tak način prenosa je pogost v vrtcih in domovih za ostarele. Klinično bolezen lahko poteka kot akutna driska (do 50 %) ali kot kronični sindrom diareje, malabsorbcije in hujšanja. Tudi do 15 % okuženih nima težav.

Metronidazol je glavno zdravilo za zdravljenje giardiazije. Učinkovit je v 80–95 %. Učinkovito zdravilo je tudi albendazol (16).

## Kriptosporidiji

Enoceličnega parazita *Cryptosporidium parvum* so kot črevesnega humanega patogena prvič prepoznali leta 1976 pri dveh imunsko oslabljenih bolnikih s perzistentno drisko. Največja epidemija je bil opisana leta 1994 v Milwaukeeju, ko je zbolelo 400.000 oseb (17). Do leta 2008 je prepoznanih 20 vrst kriptosporidijev. Pri človeku povzročata bolezen predvsem *C. parvum* (ki okuži tudi številne druge sesalce) in *C. hominis*, ki je sedaj priznani humani genotip. Poleg tega lahko povzročijo bolezen še nekatere druge vrste kriptosporidijev. Kriptosporidij je endemični povzročitelj driske predvsem pri otrocih v nerazvitem svetu. Pri ljudeh z normalnim imunskim sistemom poteka kriptosporidijska driska akutno. Stolica so vodene, lahko tudi sluzaste. Bolezen traja 5–10 dni in je po klinični sliki ne moremo ločiti od ostalih infekcijskih drisk. Pri imunsko oslabljenih osebah (predvsem bolniki, ki imajo AIDS) poteka okužba v obliki kronične driske, ki bolnika močno oslabi, in lahko traja več mesecev. Diagnozo postavimo s posebnimi barvanji svežega blata, z imunodiagnostiko in metodo določevanja nukleinskih kislin (reakcija verižne polimeraze – PCR).

Zdravljenje imunokompetentnega bolnika je simptomatsko, saj bolezen praviloma mine sama od sebe, podobno velja tudi za bolnike s HIV-okužbo, ki imajo število CD4-celic večje kot 200/mm<sup>3</sup>. Zdravljenje z govejimi imunoglobulini proti *C. parvum* je sicer zmanjšalo izločanje parazita, ni pa prispevalo k skrajšanju driske. Po nekaterih podatkih naj bi kombinacija azitromicina in paromomicina zmanjšala število oocist in prispevala k izboljšanju simptomov pri bolnikih z AIDS-om in kronično drisko. Do popolne eradikacije parazita pa ni prišlo (18).

### Okužbe, ki jih povzročata *Blastocystis hominis*

Prenos tega zajedalca poteka ponavadi fekalno-oralno z onesnaženo hrano in vodo. Ciste lahko pri normalnih temperaturah v vodi preživijo tudi do 19 dni. Pomemben rezervoar okužbe so prašiči. Zajedalec v zmernem podnebju pasu občasno povzročata večje epidemije. *B. hominis* povzročata drisko, bolečine

v trebuhu, vročino in bruhanje. Kljub temu so mnenja o njegovi patogenosti za človeka še deljena. Najprimernejše zdravilo za zdravljenje te okužbe je metronidazol.

## Mikrosporidiji

Ti zajedalci so oportunistični patogeni, ki povzročajo okužbe predvsem pri imunsko oslabljenih bolnikih, zlasti pri bolnikih s polno razvito klinično sliko AIDS-a. Mikrosporidiji so obvezni znotrajcelični enocelični zajedalci, ki tvorijo spore, ki povzročajo črevesne okužbe, okužbe osrednjega živčevja, jeter, ledvic in drugih tkiv. Od 144 rodov, ki imajo več kot 1000 vrst, je le malo patogenih za človeka. Med njimi sta najpomembnejša *Enterocytozoon bieneusi* in *Encephalitozoon intestinalis*. Oba lahko povzročata kronične driske pri bolnikih z AIDS-om. V blatu jih dokazujemo s posebnimi barvanji ali pa z metodo PCR (19).

## Ciklospora

*Cyclospora cayetanensis* je enocelični zajedalec, ki lahko povzročata epidemije zastrupitev s hrano. Večina primerov se pojavlja v subtropskem in tropskem pasu. *C. cayetanensis* je povzročila več epidemij v Severni Ameriki, pogosta je tudi v Peruju, na Haitiju in v Nepalju. Bolezen poteka z vodeno drisko, krči v trebuhu in napihnenostjo, če je daljša, pa tudi z izgubo telesne teže. Zajedalec je vzrok kroničnih drisk pri popotnikih v te kraje, okužba je v glavnem povezana s pitjem onesnažene vode v vroči deževni sezoni. Zdravljenje s trimetoprim/sulfametoksazolom (TMP/SMX) je učinkovito, saj zaustavi drisko in tudi izločanje oocist. Če je ne zdravimo, bolezen praviloma poteka kronično, tudi 10–12 tednov, pri imunsko oslabljenih pa še dlje. Zajedalce dokazujemo v svežem blatu s posebnimi barvanji ali pod mikroskopom z ultravijolično svetlobo oz. z metodo PCR (20).

## DIAGNOSTIČNI PRISTOP K BOLNIKU Z DRISKO

V diagnostičnem postopku sta najpomembnejša skrbna anamneza in natančen klinični pregled. Anamnestični podatki nam lahko nakažejo vzročni dejavnik, s kliničnim pregledom pa ocenimo težo bolezni. Pri pogovoru

Tabela 1. *Epidemiološke in klinične značilnosti okužb s pomembnimi povzročitelji driske (7, 8).*

Povzročitelj	Epidemiološke značilnosti / način prenosa	Klinične značilnosti
salmonela	posamično ali epidemično skozi vse leto, največ pa v vročih poletnih in jesenskih mesecih, pridobljena v domačem okolju; navadno prenos s kontaminiranimi živili (jajca, perutninsko meso) in vodo	pogosta vročina, bolečine v trebuhu in slabost, redko bruhanje, tekoče blato, ki mu je lahko primešana sluz in kri
kampilobakter	posamično ali epidemično, največ obolenj v poletnih mesecih, pridobljena v domačem okolju, tudi povzročitelj potovalne driske; najpomembnejši način prenosa so kontaminirana živila (perutnina) in voda	pogosta vročina, količne bolečine v trebuhu (ileocekalno), lahko slabost in bruhanje, obilni tekoči iztrebki, običajno s primesjo sluzi in krvi
šigela	posamično ali epidemično, pogost povzročitelj bolnišničnih epidemij, pomemben povzročitelj potovalne driske, več v poletnih mesecih; fekalno-oralni prenos posredno ali neposredno	pogosta vročina, bolečine v trebuhu in bruhanje, blatu pogosto primešana sluz in kri, količinsko majhni iztrebki
<i>Yersinia enterocolitica</i>	posamično in epidemično, največ obolenj v državah severne Evrope, predvsem v zimskih mesecih; navadno posredni prenos s kontaminiranimi živili	vročina, hude bolečine v trebuhu (ileocekalno), slabost in bruhanje, blatu lahko primešana sluz in/ali kri
<i>Escherichia coli</i>	posamično ali epidemično, kontaminirana živila in voda; <ul style="list-style-type: none"> <li>• ETEC: dežele v razvoju, območja s slabimi sanitarnimi razmerami, potovalna driska;</li> <li>• EHEC: domovi za ostarele, šole in vrtci, pri uporabnikih hitro pripravljene hrane;</li> <li>• EIEC: države srednje in južne Evrope, ZDA, Tajska;</li> <li>• EPEC: driska pri otrocih;</li> <li>• EAEC: persistentne driske pri otrocih v deželah v razvoju;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• bolečine v trebuhu, tekoče blato brez primesi sluzi in krvi, navadno brez vročine;</li> <li>• kratkotrajni temperaturi in krčevitim bolečinam v trebuhu sledi driska, navadno krvava in bruhanje;</li> <li>• vročina, krčevite bolečine v trebuhu, tekoče blato s primesjo sluzi, redko tudi krvi;</li> <li>• vodeno blato brez primesi sluzi in krvi;</li> <li>• vodena, včasih krvava driska in bruhanje potovalne driske;</li> </ul>
<i>Clostridium difficile</i>	najpogostejši povzročitelj bolnišničnih črevesnih okužb, navadno posamično, lahko epidemično, uporaba antibiotikov; natančen način prenosa ni znan	pogosta vročina, količne bolečine v trebuhu (hipogastrij) in slabost, redko bruhanje, tekočemu blatu redko primešana kri in sluz
amebe	posamično ali epidemično, potovanja v higiensko zaostale dežele tropskega in subtropskega področja; fekalno-oralni prenos, pomemben predvsem prenos s kontaminirano hrano in vodo	vročina pri manj kot polovici obolelih, hude bolečine s krči v trebuhu, pogosto krvavo blato, redkeje tudi slabost in bruhanje
kriptosporidiji	posamično ali epidemično (vodne epidemije), povzročitelj potovalne driske, več obolenj v toplih vlažnih mesecih, ogroženi so bolniki z okvaro imunskega sistema;	tekoči, količinsko obilni iztrebki brez primesi sluzi in krvi, običajno tudi vročina, bolečine v trebuhu, slabost in bruhanje
<i>Giardia lamblia</i>	posamično ali epidemično (vodne epidemije drisk), pogosto pri otrocih in vrtcih, pomembna povzročiteljica potovalnih drisk; fekalno-oralni način prenosa, kontaminirana piva voda, živila in voda v bazenih	obilni tekoči in smrdeči iztrebki, bolečine v trebuhu, lahko bruhanje in slabost vročina ni značilna
rotavirusi	epidemično, v glavnem pozimi, na otroških oddelkih, v jaslih, vrtcih, domovih za ostarele, na oddelkih za starostnike; fekalno-oralni prenos, posredno in neposredno, z živili in vodo;	vročina, bruhanje, vodeno blato brez primesi sluzi in krvi; okužba je lahko tudi brezsimptomna, pri bolnikih s primarnimi in sekundarnimi motnjami v imunskem odzivu lahko povzroči kronični enteritis
adenovirusi	posamično in epidemično, nekoliko pogosteje v poletnih mesecih; fekalno-oralni prenos	vodena blato in bruhanje, včasih tudi zvišana temperatura in prehladni znaki
norovirusi	epidemično (v glavnem pozimi) v družinah, ustanovah za nego, šolah ali na ladjah, prenos s kontaminirano hrano (školjke)	pogosto bolečine v trebuhu, bruhanje in slabost, možna vročina, krvavo blato ni značilno

ETEC – enterotoksigeni sevi *E. coli*, EHEC – enterohemoragični sevi *E. coli*, EIEC – enteroinvazivni sevi *E. coli*, EPEC – enteropatogeni sevi *E. coli*, EAEC – enteroagregativni sevi *E. coli*

z bolnikom in/ali s starši skušamo dobiti odgovore na naslednja vprašanja:

- čas nastanka bolezni in hitrost njenega razvoja,
- opis iztrebkov (vodeni, krvavi, sluzavi, gnojni, mastni, obarvanost),
- število dnevni iztrebljanj,
- volumska ocena iztrebkov,
- prisotnost dizenteričnih simptomov (vročina, tenezmi, prisotnost krvi ali gnoja v blatu),
- simptomi in znaki izsušenosti (žeja, hitro bitje srca, zmanjšano izločanje seča, vrtočlavitica ob vstajanju, zaspanost, zmanjšana napetost kože),
- pridruženi simptomi (slabost, bruhanje, krči v trebuhu, mišični krči, glavobol, bolečine v mišicah, zamračenost),
- dejavniki tveganja za težji potek bolezni (nedohranjenost, okvara imunskega sistema, maligna obolenja, nizka ali visoka starost) in
- življenjski pogoji, higienske razmere, socialno-ekonomski status.

Pri vseh bolnikih naj se opravi natančna epidemiološka anamneza:

- kraj nastanka bolezni, izpostavljenost, potovanja, čas po vrnitvi s potovanja, bivanje v ogroženih območjih,
- podatki o podobnih okužbah (oboleli doma, v vrtcu ali šoli, v kolektivu),
- bivanje/zaposlitev v organiziranih ustanovah (vrtec, šola, dom ostarelih občanov, bolnišnica itd.),

- uživanje manj varne hrane (surovo meso, jajca, školjke, nepasterizirano mleko, nepasteriziran sir, nepasterizirani sokovi, neprimerno shranjevana hrana, pogrevana hrana), plavanje v onesnaženih vodah,
- preskrba s pitno vodo,
- stik z živalmi,
- stik z bolno osebo (zasebno, službena izpostavljenost),
- zdravila (antibiotiki, kemoterapija, radioterapija, antacidi, laksativi, loperamid, laktuloza, kofein itd.),
- pridružene bolezni (AIDS, imunska oslabelost, kooperativno obdobje),
- razvade in navade (spolna izpostavljenost, homoseksualne navade itd.) in
- zaposlitev v živilski stroki (4, 21).

Pri kliničnem pregledu bolnika z drisko moramo biti posebej pozorni na stanje hidracije ter prisotnost sistemskih znakov okužbe (telesna temperatura, frekvenca dihanja, nasičenost krvi s kisikom, sprememba mentalnega stanja, kožne spremembe). Še posebej natančno moramo opraviti pregled trebuha, kjer ocenjujemo občutljivost in napetost trebušne stene, slišnost peristaltike, prisotnost rezistenc v trebuhu, patološke ugotovitve pri rektalnem pregledu in prisotnost krvi (in/ali levkocitov), ugotovljenih s hitrim testom v blatu.

Stanje hidracije pri odraslem bolniku ocenimo na podlagi meritve srčnega utripa, krvnega pritiska, vlažnosti sluznic, turgorja kože in polnjenosti vratnih ven. Stopnjo

Tabela 2. Klinični simptomi in znaki dehidracije pri odraslem bolniku (prirejeno po 4).

Simptomi in znaki	Stopnja dehidracije		
	Blaga	Zmerna	Huda
žeja	da	da	da
suha ustna sluznica	da	da	da
mehka očesna zrkla	ne	da	da
znižan turgor kože	ne	da	da
dihanje	normalno	globoko/hitro	globoko/hitro
mišice – krči	ne	lahko	da
utrip	normalen	hiter	hiter in slab
sistolni krvni tlak	normalen	normalen ali nižji	nizek ali nemerljiv
količina seča	primerna	zmanjšana	zmanjšana ali odsotna
ocena izgube tekočine v ml/kg telesne teže	40–50	60–90	100–110

dehidracije ocenimo na osnovi zbranih kliničnih podatkov (tabela 2).

Anamneza, klinična ocena stopnje dehidracije in ocena vitalnih znakov so ključni dejavniki v obravnavi in zdravljenju otroka z gastroenteritisom. Povprašamo o otrokovem razpoloženju in vedenju, o vrsti in količini tekočine, ki jo je otrok popil, v kakšni količini in kako pogosto izgublja tekočino z bruhanjem, drisko, o pogostosti, količini in videzu izločenega seča, ali ima otrok visoko vročino in koliko časa traja, ali ima krče v trebuhu, ter ocenimo izgubo telesne teže.

Pri otrocih z gastroenteritisom je dehidracija večinoma izotonična, redko je hipotonična ali hipertonična. Hipotonična dehidracija nastane predvsem, kadar izsušenega bolnika rehidriramo s tekočinami, ki ne vsebujejo elektrolitov, na primer z vodo. Hipertonična dehidracija nastane zaradi večje izgube tekočine kot natrija, zato pride do zvečane osmolarnosti krvi in hipernatriemije (> 150 mmol/l). Hipertonična dehidracija lahko povzroči nevrološke okvare, otrok je razdražen, ima visoko vročino, koža in podkožje delujejo testasto. Potreben je poseben režim rehidracije.

Dehidracija ob gastroenteritisu je pogostejša pri otrocih do 3 let starosti, še posebej veliko je tveganje za dehidracijo pri otrocih do 6 mesecev starosti, pri otrocih z osnovnimi boleznimi ali pri otroku, ki je podhranjen (21). Podobno je pri otrocih, katerih starši niso sposobni nege in opazovanja doma. Ocena izgube telesne teže, sprememb v splošnem počutju, videzu in turgorju kože, vdrnosti mečave, hemodinamski indikatorji itd., nam pomagajo pri opredelitvi stopnje dehidracije na tri skupine (tabela 3).

### **Etiološka opredelitev driske**

Kdaj je upravičena koprokultura? Rutinsko pošiljanje blata na patogene bakterije pri vseh bolnikih z drisko ni upravičeno, saj dobimo pozitiven izvid samo v 1,5–5,6 % tako poslanih vzorcev blata (25, 26). Blato za koprokulturo je smiselno pošiljati v naslednjih primerih: če driska traja več kot 24 ur in/ali ob hudi driski z dehidracijo, če so tudi povišana telesna temperatura, če so v blatu sledovi krvi ali gnoja, v primeru, da gre za epidemije, pri osebah z motnjami v delovanju imunskega sistema, pri obolelih

s pridruženimi obolenji, pri bolnikih s kronično vnetno črevesno boleznijo, pri katerih ni jasno, ali je driska posledica osnovne bolezni ali gre morda za dodatno okužbo, ter pri tistih, pri katerih se zahteva negativna koprokultura za opravljanje poklicnih obveznosti.

Preiskava blata na enocelične parazite naj se v klinični praksi ne bi izvajala rutinsko. Indikacije so naslednje: persistentna driska, primeri potovalne driske, driska pri bolnikih z AIDS-om in homoseksualcih (26).

Najpogostejši povzročitelji gastroenteritisa pri otroku so virusi (do 80 %), bakterije (do 15 %), redkeje pa zajedalci ali praživali. Različne strategije temeljijo na stopenjskem določanju patogenih povzročiteljev, od najpogostejših do redkejših, opredelitvi klinika, kdaj je driska infekcijska in je analiza iztrebka potrebna, ugotavljanju kliničnih in epidemioloških okoliščin, ki izključujejo ali nakazujejo verjetnost določenih mikroorganizmov kot povzročiteljev, ter obsega razpoznavne, ki bi lahko vplivale na potek obravnave in zdravljenja. Za mikrobiološke preiskave iztrebka se vedno odločimo pri skupini otrok s sumom na bakterijsko etiologijo, če so mlajši od treh mesecev, pri tistih, ki imajo motnjo imunske obrambe in septično-toksični videz (26).

### **Laboratorijske in ostale preiskave**

Krvna slika z diferencialno krvno sliko in C-reaktivni protein: lahko sta nam v pomoč pri ugotavljanju vzroka driske (povišano število levkocitov s pojavom mladih oblik navadno ugotavljamo pri okužbi z invazivnimi mikroorganizmi).

Osnovne biokemične preiskave: elektroliti in dušični retenti so nam v pomoč pri vrednotenju ledvične funkcije in elektrolitskega statusa. V primeru, da obstaja dvom o infekcijski etiologiji driske, je smiselno odvzeti tudi kri za določitev jetrnih testov ter amilazo in lipazo.

Rentgensko slikanje trebuha: je smiselno v primeru suma na perforacijo votlega organa, kolitis, toksični megakolon ali ileus.

Endoskopske preiskave: so redko potrebne pri akutni driski. V pomoč so nam v naslednjih primerih: razlikovanje med vnetno črevesno boleznijo in infekcijsko drisko, pri osebah z motenim imunskim odzivom, pri

Tabela 3. Klinični znaki dehidracije pri otroku (22, 23).

Simptomi	Stopnja dehidracije		
	ni dehidracije ali je minimalna (<3% izgube TT*)	blaga do zmerna (3–9% izgube TT)	huda (>9% izgube TT)
Duševno stanje	dobro	normalno, utrujenost ali razdražljivost	apatija, letargija, izguba zavesti
Žeja	normalno pije, lahko odklanja tekočino	močna žeja	slabo pije, ne more piti
Srčni utrip	normalen	normalen, nekoliko pospešen	tahikardija, bradikardija ob zelo hudi dehidraciji
Kvaliteta pulza	normalna	normalna, nekoliko zmanjšana	slaboten ali ni tipljiv
Dihanje	normalno	normalno, pospešeno	globoko – acidoitično
Oči	normalne	nekoliko upadle	močno halonirane
Solze	prisotne	zmanjšane	odsotne
Usta in jezik	vlažna	suha	izsušena
Velika mečava	normalna	udrta	močno udrta
Turgor	normalen	normalen, znižan	znižan
Kapilarna polnitev	normalna (2–3 sek)	podaljšana (3–4 sek)	podaljšana (>4 sek)
Udje	topli	hladni	hladni, marogasti, cianotični
Izločanje seča	normalna, blago zmanjšano	zmanjšano	minimalno, anurija
Specifična teža seča	normalna	>1020	anurija

\*TT – telesna teža

katerih je večje tveganje za oportunistične okužbe (npr. citomegalovirus), pri bolnikih, pri katerih sumimo na ishemični kolitis, vendar je diagnoza po kliničnih in radioloških preiskavah še vedno vprašljiva.

V primeru diagnostičnih nejasnosti sta nam lahko v pomoč tudi ultrazvočna in računalniško tomografska preiskava trebuha.

## ZDRAVLJENJE BOLNIKA Z DRISKO

Vsi bolniki z drisko ne potrebujejo medicinske oskrbe, saj akutna driska v večini primerov mine sama po sebi v nekaj dneh. Zboleli naj doma uživajo predvsem dovolj tekočine ter lažje prebavljivo, nezačinjeno hrano, po potrebi blag analgoantipiretik (npr. paracetamol). Zaradi možnega prenosa v okolico je potreben poostren higienski režim.

Zdravniško obravnavo pa potrebujejo vsi oboleli z vsaj enim od naslednjih simptomov oz. znakov (25, 27, 28):

- obilna vodena driska z dehidracijo;
- številne stolice s primesjo sluzi ali krvi;

- temperatura > 38,5 °C;
- 6 ali več tekočih stolic v 24 urah ali trajanje driske več kot 48 ur;
- močne bolečine v trebuhu pri starejših od 50 let;
- driska pri starejših (70 let ali več) ali pri bolnikih z oslabelem imunskim sistemom.

Družinski zdravnik naj na osnovi anamneze in kliničnega pregleda oceni težo bolezni oz. stopnjo dehidracije. Bolniki z zmerno in hudo stopnjo dehidracije sodijo v bolnišnico (29).

Odločitev, ali se bo otrok z drisko zdravil doma, rehidriral pod nadzorom zdravstvenega osebja v otroškem dispanzerju ali zasebni ordinaciji, v urgentni ambulanti, dnevni bolnišnici, ali pa potrebuje bolnišnično zdravljenje, je odvisna od stopnje dehidracije, dejavnikov tveganja za neugoden potek bolezni, osveščenosti in sodelovanja staršev ter dostopnosti oziroma oddaljenosti od zdravnika (30).

Pri zdravljenju akutnih infekcijskih drisk moramo nadomeščati tekočino in elektrolite, prilagoditi prehrano ter po potrebi lajšati neprijetne simptome in zdraviti z antibiotiki (4, 5, 26).



## Peroralno nadomeščanje tekočin in elektrolitov

Peroralno nadomeščanje tekočin in elektrolitov predstavlja osnovo zdravljenja driske. Uporabljamo lahko oralno rehidracijsko tekočino (ORT). V klinični praksi ima peroralni način nadomeščanja tekočin prednost pred intravenoznim, saj je tako zdravljenje učinkovito, varno, enostavno, manj boleče in nena zadnje tudi cenejše. Intravenoznega načina nadomeščanja tekočin se poslužujemo zlasti v primerih hude dehidracije, pri bolnikih, ki bruhaajo, pri bolnikih z motnjo zavesti, pri šokiranih ter v primeru nesodelovanja bolnika.

Zdravljenje dehidracije pri driski je doživelo preobrat po letu 1960 z odkritjem ORT in široko uporabo pod okriljem Svetovne zdravstvene organizacije, predvsem v nerazvitem svetu. Danes se uporablja za rehidracijo otrok in odraslih po vsem svetu. Pospešuje absorpcijo natrija in vode prek aktivnega kotransporta v tankem črevesu. Sestava ORT, pripravljene po navodilu Svetovne zdravstvene organizacije, temelji na povprečni elektrolitski sestavi iztrebkov pri driski. Vsebuje 3,5 g/l natrijevega klorida, 2,5 g/l natrijevega bikarbonata ali 2,9 g/l natrijevega citrata, 1,5 g/l kalijevega klorida in 20 g/l glukoze (26, 32).

Če otrok ni izsušen ali so prisotni znaki minimalne dehidracije in ni dejavnikov tveganja za hujši potek bolezni, poučimo starše o opazovanju pomembnih znakov dehidracije in svetujemo zdravljenje doma. Svetujemo, da otroku ponudijo več tekočine kot sicer. Kadar so pri otroku, ki se zdravi doma, prisotni znaki blažje dehidracije, se odločimo za rehidracijo oziroma vzdrževanje hidracije z ORT (tabela 4). Načeloma velja, da otrok, ki odklanja ORT, ni izsušen.

Oralna rehidracija z ORT ne pride v poštev pri otrocih s hudo dehidracijo, hipovolemničnim šokom in nevarnostjo aspiracije ter pri otrocih s sumom na ileus. Pri bolnikih z blago do zmerno dehidracijo in intenzivnim bruhanjem ni mogoča, ker ne morejo zaužiti tekočine *per os* (33, 34). Nekateri napitki, ki jih starši radi ponujajo otrokom z drisko, imajo neprimerno majhno koncentracijo elektrolitov, so hipertonični, z veliko vsebnostjo ogljikovih hidratov in niso primerni za oralno rehidracijo. Od gaziranih pijač nekateri priporočajo le Coca Colo zaradi visoke vsebnosti kalija, sicer pa je dokaj primeren pomarančni sok.

Zdravljenje zmerne in hude dehidracije pri otroku z drisko ter nadzor nad otroki, ki imajo dejavnike tveganja za hujši potek bolezni ali druge razloge, poteka pod zdravniškim nadzorom v ordinaciji ali v bolnišnici. Določanje elektrolitov ali/in acido-baznega stanja v krvi otroka z drisko ni potrebno pri vseh bolnikih, pač pa pri otroku z znaki zmerne ali hude dehidracije, ki potrebuje parenteralno nadomeščanje tekočine ali rehidracijo po nazogastrični cevki (35–37).

## Prehrana pri akutni driski

Čeprav so včasih veljala stroga načela dietne prehrane pri akutni driski, obstaja le malo dokazov, da posebna dieta skrajša čas simptomov ali omili bolezen. Randomizirana študija (opravljena sicer na relativno majhnem številu ljudi), ki je preučevala razliko med dieto in neomejeno prehrano, ni dokazala nobenih razlik med skupino bolnikov, ki so se prehranjevali neomejeno, in med tistimi, ki so imeli prehranske omejitve (38).

Posebna dieta ni potrebna, saj naj bi bila absorpcija sestavin delov hrane normalna.

Tabela 4. Rehidracija oziroma vzdrževanje hidracije otroka z začetno dehidracijo ob driski (23, 31). ORT – oralna rehidracijska tekočina, TT – telesna teža.

Starost otroka	Količina ORT po vsaki izgubi* tekočine	Celodnevna količina ORT
<24 mesecev	50–100 ml	500 ml
2–10 let	100–200 ml	1000 ml
>10 let	po želji	2000 ml

Oziroma 100 ml/kg za prvih 10 kg TT, 50 ml/kg za drugih 10 kg TT in 20 ml/kg za vsak nadaljnji kg telesne teže dnevno.

\* – Po odvajanju tekočega blata ponudimo majhnemu otroku 1 žlico ORT na 1 do 2 minuti, večjemu otroku pa več požirkov, da nadomesti izgubljeno količino v 1–2 urah. Če bruha, počakamo 10 minut, nato ponudimo ORT po žličkah na 2–3 minute.

Omejiti je priporočljivo uživanje sladkorja, kofeina in živil, ki vsebujejo metilksantine. Zaradi prehodne laktozne intolerance je priporočljivo prehodno omejiti tudi uživanje mleka in mlečnih izdelkov (39).

Dojenemu otroku naj mama ponudi dojkopogosteje, zalivančki naj uživajo mlečno mešanico kot doslej. Otroci, starejši od 6 mesecev, naj dobijo tudi gosto hrano (žitarice in drugo mleto hrano), uživajo naj banane in naravni sadni sok. Tudi pri večjih otrocih ni nobenih omejitev ali diet, v času driske odsvetujemo le zelo mastno hrano in hrano ter napitke z veliko vsebnostjo enostavnih sladkorjev. Klinične izkušnje, ki temeljijo na nadzorovanih kliničnih študijah, kažejo, da otroci dobro prenašajo določeno ogljikohidratno hrano (kruh, krompir, riž, fižol, žitarice), pa tudi meso, jogurt, sadje in zelenjavo. Primerna je uporaba rastlinskega olja. Priporočeni so pogostejši obroki (vsaj 6-krat dnevno) še nekaj dni po prenehanju driske (23).

### Simptomatsko zdravljenje

Na tržišču obstaja več kot 400 različnih proizvodov za simptomatsko zdravljenje, s katerimi zmanjšajo neprijetne simptome črevesne bolezni. Zmanjšajo tako število iztrebljanj in kot tudi skrajšajo čas trajanja bolezni. Najučinkovitejša in najpogosteje uporabljena sta loperamid in bizmutov subsalicilat. Loperamid zavira peristaltiko in deluje antisekretorno. Uporablja se predvsem pri driski na potovanjih, saj skrajša trajanje bolezni. Ker lahko zaradi zaviralnega učinka na peristaltiko povzroči podaljšano vročino pri bolnikih s šigelozo, toksični megakolon pri okužbi s *C. difficile* in hemolitični-uremični sindrom pri otrocih, okuženih z *E. coli* O157:H7 (*E. coli*, ki tvori šiga toksin), velja previdnost pri predpisovanju loperamida bolnikom s krvavo drisko in kronično vnetno črevesno boleznijo. Bizmutov subsalicilat je manj učinkovit (7, 8). Zdravila proti bruhanju in zdravila proti driski niso primerna za uporabo pri otrocih.

### Antibiotično zdravljenje

Antibiotično zdravljenje je indicirano pri šigelozni, pri koleri, pri nekaterih primerih driske na potovanju, hujši driski, ki jo povzroča *C. difficile*, pri kampilobakteriozi pa le v zgod-

njem poteku bolezni (tabela 5). Antibiotik običajno podaljša čas izločanja salmonel in poveča tveganje za zaplete pri okužbi z *E. coli* O157:H in pri drugih šiga toksin pozitivnih sevih *E. coli*. Pri šigelozni antibiotično zdravljenje skrajša trajanje driske, vročine in tenezmov ter čas izločanja šigel. Antibiotično zdravljenje, začeto v prvih štirih dneh bolezni, ki jo povzroča kampilobakter, omili in skrajša bolezen ter skrajša čas trajanja izločanja bacilov. Pri osebah z motnjami v imunskem odgovoru, pri nosečnicah, pri hudem in dolgem poteku in pri ponovitvah je antibiotično zdravljenje smiselno ne glede na trajanje bolezni. Enostavni salmonelozni gastroenterokolitis ni indikacija za antibiotično zdravljenje. Antibiotično zdravljenje je smiselno pri bolnikih s povečanim tveganjem za razsoj oz. metastatsko bolezen. Antibiotično zdravljenje svetujemo tudi ob toksičnem kliničnem poteku kljub odsotnim drugim dejavnikom tveganja. Okužbo, povzročeno z *Vibrio cholerae*, vedno zdravimo z antibiotikom, ker s tem skrajšamo potek bolezni in izločanje patogena.

Indikacije za empirično antibiotično zdravljenje (26):

- zmerna do huda potovalna driska (več kot štiri tekoče stolice dnevno, blatu primešana sluz, kri ali gnoj, vročina) – fluorokinolon 1–5 dni;
- febrilni bolniki z drisko ob sumu na invazivno bolezen, kjer ne sumimo na okužbo s šiga toksin pozitivno *E. coli* – fluorokinolon 1–5 dni;
- huda bolnišnična driska in sum na okužbo s *C. difficile* – ukiniti antibiotike (če je možno), metronidazol 3 × 400 mg 10 dni;
- persistentna driska in sum na okužbo z *Giardia* – metronidazol 3 × 400 mg 7–10 dni.

Bakterijske driske so pri otrocih maloštevilne. Antibiotično zdravljenje otrok z bakterijsko črevesno okužbo je omejeno na redke indikacije pri kliničnem sumu na sepsa, pri nedonošenčkih in otrocih z motnjo imunske obrambe ali drugimi kroničnimi boleznimi ter epidemiološkimi indikacijami ob izbruhu šigeloze, kriptosporidioze in epidemije z bičkarjem *G. lamblia* (35, 36, 41).

Bolnike s hudo stopnjo dehidracije je treba sprejeti v bolnišnico zaradi parenteralnega nadomeščanja tekočin in drugega zdravljenja

Tabela 5. Priporočila za izkustveno in usmerjeno zdravljenje infekcijske driske (29, 40, 42).

indikacije za antimikrobno zdravljenje (tip bolezni / povzročitelj)	antibiotik in običajni odmerek (v mg per os)	trajanje zdravljenja
Huda, doma pridobljena driska s sumom na invazivno bolezen	ciprofloksacin 500 bid norfloksacin 400 bid +/- azitromicin 500 qd	3–5 dni
Zmerna do huda driska na potovanju	ciprofloksacin 500 bid norfloksacin 400 bid	1–5 dni
<i>Salmonella</i> sp. <sup>1</sup>	ciprofloksacin 500 bid norfloksacin 400 bid trimetoprim-sulfametoksazol (TMP-SMX) 160/800 bid	5–7 dni ali 14 dni <sup>2</sup> 5–7 dni ali 14 dni <sup>2</sup>
<i>Shigella</i> sp.	ciprofloksacin 500 bid norfloksacin 400 bid  TMP-SMX 160/800 bid azitromicin 1. dan 500 qd, nato 250 qd	3 dni ali 7–10 dni <sup>2</sup>  3 dni ali 7–10 dni <sup>2</sup> 5 dni
<i>Yersinia enterocolitica</i>	TMP-SMX 160/800 bid	3–5 dni ali 14 dni <sup>2</sup>
<i>Campylobacter jejuni</i>	ciprofloksacin 500 bid doksiciklin 100 bid  eritromicin 250–500 qid azitromicin 1. dan 500qd, nato 250 qd ciprofloksacin 500 bid  doksiciklin 100 bid	3–5 dni ali 14 dni <sup>2</sup> 7 dni  5 dni 5 dni 3–5 dni  7 dni
<i>E. coli</i> – enterotoksigena <sup>3</sup>	ciprofloksacin 500 bid norfloksacin 400 bid  TMP-SMX 160/800 bid doksiciklin 100 bid  blaga bolezen (1–2 odvajanja tekočega blata/dan) – ciprofloksacin 750 qd	1–3 dni 3 dni  7 dni 7 dni  1 dan
<i>V. cholerae</i>	tetraciklin 500 qid doksiciklin 300 qd  TMP-SMX 160/800 bid eritromicin 250 qid	3–5 dni 1 dan  3 dni 3 dni
<i>C. difficile</i>	metronidazol 250 qid-500 tid  vankomicin 125 qid	7–14 dni  7–14 dni
<i>Entamoeba histolytica</i>	metronidazol 500–750 tid, nato paramomicin <sup>4</sup> 500 tid (ciste, preprečitev ponovitev)	5–10 dni 7 dni
<i>G. lamblia</i>	metronidazol 250–750 tid	7–10 dni

<sup>1</sup> – Bolniki, starejši od 50 let, bolniki z vsadki, bolniki z boleznijo srčnih zaklopk, pri hudi aterosklerozi, bolniki z maligno boleznijo, bolniki z AIDS-om, bolniki z ledvično odpovedjo, bolniki brez vranice. Pri sumu na invazivno okužbo zdravimo parenteralno s cefalosporinom tretje generacije ali kloramfenikolom; <sup>2</sup> – Pri imunsko oslabilih osebah; <sup>3</sup> – Značilen povzročitelj driske na potovanju. Če simptomi po enem dnevu zdravljenja izzvenijo, antibiotik ukinemo; <sup>4</sup> – V Sloveniji ni registriran; qd – enkrat na dan; bid – dvakrat na dan; tid – trikrat na dan; qid – štirikrat na dan.

možne ledvične odpovedi. V bolnišnico sprejmemo tudi bolnika, ki potrebuje natančnejši nadzor tekočinske bilance zaradi pridruženih kroničnih bolezni, in pa bolnike, pri katerih sumimo na hujšo sistemsko okužbo. Bolnike z zmerno stopnjo dehidracije, ki nimajo laboratorijskih znakov ledvične odpovedi in kjer je možno nadaljevanje zdravljenja doma, lahko sprejmemo na kratkotrajno enodnevno zdravljenje.

Zdravljenje s simptomatskimi zdravili in/ali antibiotiki v bolnišnici se ne razlikuje od ambulantnega zdravljenja, razen če gre za posebej hude okužbe. Pri sumu na invazivno salmonelozno okužbo oz. diseminacijo zdravimo bolnike s parenteralno obliko antibiotika, cefalosporinom tretje generacije ali kloramfenikolom.

## SPREJEM OTROKA Z DRISKO V BOLNIŠNICO

Merila za bolnišnično zdravljenje otrok z drisko, povzeta po angleških priporočilih (angl. *Delphi consensus*), so (37):

- huda dehidracija,
- blaga do zmerna dehidracija v času rehidracije (okoli 4 ure) in uvajanja vzdrževalne hidracije (2–3 ure) (tabela 6),
- otroci z velikim tveganjem za dehidracijo (dokler tveganje ni izključeno),
- kadar otrok, mlajši od 6 mesecev, ki nima znakov dehidracije, bruha več kot štirikrat na dan, ima drisko več kot 8-krat na dan (vsaj 4 ure za nadzor nad zagotavljanjem primerne hidracije) in
- otroci, ki doma ne bi bili deležni primerne nadzora in ustrezne hidracije.

Otrok z znaki hude dehidracije ob driski potrebuje stalen nadzor vitalnih znakov in takojšnjo parenteralno rehidracijo (npr. Ringerjev laktat, fiziološka raztopina). Otrok do 12. meseca starosti naj prejme 30 ml/kg telesne teže v 1 uri in 70 ml/kg telesne teže v 5 urah, sta-

rejši pa enake odmerke v 30 minutah oziroma 2 in pol urah (33).

Kadar pri bolniku s hudo dehidracijo ni pričakovanega kliničnega izboljšanja po intravenski rehidraciji v bolusu (40 ml/kg telesne teže), mora zdravnik pomisliti na septični šok, toksični šokovni sindrom, miokarditis, miokardiopatijo ali perikarditis. Po učinkoviti začetni parenteralni rehidraciji preidemo na rehidracijo z ORT po nazogastrični cevki in na peroralno hidracijo, ko je duševno stanje in stanje krvnega obtoka stabilno.

## PROBIOTIKI

Probiotiki so prehrabeni dodatki, ki vsebujejo žive mikroorganizme. Ti so del normalne flore in so praviloma nepatogeni ali pa imajo le majhen potencial za patogenost. So odporni na razmere v človekovem prebavnem sistemu in lahko izboljšajo ravnotežje črevesne flore. Najpogosteje uporabljeni probiotiki izhajajo iz dveh rodov, *Lactobacillus* in *Bifidobacterium*. Probiotiki delujejo preko različnih mehanizmov, ki pa so vsi povezani z bakterijsko interferenco. Na tržišču je več proizvodov, ki vsebujejo mikroorganizme s probiotičnimi lastnostmi bodisi v liofilizirani obliki ali pa v obliki fermentiranih prehrabnih izdelkov. Preučevali so jih v različnih študijah. Dobre rezultate so dosegli pri zdravljenju otrok z rotavirusno drisko, predvsem pri tistih iz višjih socio-ekonomskih razredov. Tudi pri odraslih so dosegli skrajšanje driske z uporabo probiotikov. Ne pri otrocih kakor tudi ne pri odraslih niso dokazali preventivnega učinka probiotikov za preprečevanje infekcijske driske (43). Pač pa imajo probiotiki potencial za preprečevanje driske, ki je povezana z jemanjem antibiotikov, oz. driske, ki jo povzroča *C. difficile*, kar je dokazala pred kratkim objavljena dvojno slepa randomizirana študija (44).

Tabela 6. Približne količine predpisane oralne rehidracijske tekočine (ORT) v 4 urah pri bolnikih z gastroenteritisom in zmerno dehidracijo (33).

Starost	<4 mes.	4 do 11 mes.	12 do 23 mes.	2 do 4 leta	5 do 14 let	nad 15 let
Teža (kg)	<5	5–7,9	8–10,9	11–15,9	16–29,9	>30
Volumen ORT (ml)	200–400	40–600	600–800	800–1200	1200–2200	2200–4000

## ZAKLJUČEK

Zaradi svoje pogostosti lahko bolniki z drisko predstavljajo precejšnje obremenitev zdravstvenega sistema. S preudarno stopenjsko obravnavo lahko zmanjšamo nepotrebne preiskave in napotitve k specialistom ali v bolnišnico kakor tudi nepotrebno in včasih škodljivo antibiotično zdravljenje. Večino bolnikov je možno ozdraviti na primarnem nivoju in le redki (prizadeti ali pa bolj ogroženi) sodijo v bolnišnico. Pri otroku, ki zbolí za črevesno okužbo, je obravnava odvisna od ocene kliničnih znakov, ki opredeljujejo stopnjo dehi-

dracije, in od kliničnega pomena etiologije. Prav tako pa niso zanemarljivi podatki o do- stopnosti zdravstvenih storitev in sodelova- nju staršev. S temi parametri opredelimo, ali se lahko otrok zdravi doma ali pa mora v bolnišnico.

Posvet z infektologom je lahko zelo kori- sten v specifičnih primerih, kadar gre za posebne epidemiološke okoliščine ali pa za bolnika s posebnimi osnovnimi boleznimi (okvara imunskega sistema ipd.). Temeljno načelo zdravljenja akutne driske pa še ved- no ostaja pravilno in pravočasno nadomešča- nje tekočine in elektrolitov.

## LITERATURA

1. Mandeville KL, Krabshuis J, Ladeo NG, et al. Gastroenterology in developing countries. *World J Gastroenterol.* 2009; 15 (23): 2839-54.
2. Kosek M, Bern C, Guerrant RL. The global burden of diarrhoeal disease, as estimated from studies published between 1992 and 2000. *Bull World Health Organ.* 2003; 81 (3): 197-204.
3. Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije. Epidemiološko spremljanje nalezljivih bolezni v Sloveniji v letu 2008 [internet]. [citirano 2010 Feb 10]. Dosegljivo na: <http://www.ivz.si/ivz/>
4. Radšel - Medvešček A. Črevesne okužbe. In: Marolt - Gomišček M, Radšel - Medvešček A, eds. *Infekcijske bolezni.* Ljubljana: Založba Tangram; 2002. p. 83-165.
5. Guerrant RL, Van Gilder T, Steiner TS, et al. Practice guidelines for the management of infectious diarrhea. *Clin Infect Dis.* 2001; 32 (3): 331-51.
6. Provisional Committee on Quality improvement, Subcommittee on acute gastroenteritis of American Academy of Paediatrics. Practice Parameter: The management of acute gastroenteritis in young children. *Pediatrics.* 1996; 97 (3): 424-33.
7. Ahlquist DA, Camilleri M. Diarrhea and constipation. In: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, et al, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine.* 15th ed. New York: McGraw Hill; 2001. p. 241-50.
8. Kroser JA, Metz DC. Evaluation of the adult patient with diarrhea. *Prim Care.* 1996; 23 (3): 629-47.
9. DuPont HL. Clinical practice. Bacterial diarrhea. *N Engl J Med.* 2009; 361 (16): 1560-9.
10. McFarland LV. Antibiotic-associated diarrhea: epidemiology, trends and treatment. *Future Microbiol.* 2008; 3: 563-78.
11. Poljšak M. Cepiva proti rotavirusnim okužbam. *Med Razgl.* 2007; 46 Suppl 2: 163-74.
12. Poljšak - Prijatelj M, Steyer A, Zimšek Mijovski J, et al. Virusni povzročitelji črevesnih okužb. *Med Razgl.* 2007; 46 Suppl 2: 61-8.
13. Wilhelm I, Roman E, Sánchez-Fauquier A. Viruses causing gastroenteritis. *Clin Microbiol Infect.* 2003; 9 (4): 247-62.
14. Lima AAM, Guerrant RL. Inflammatory enteritidis. In: Mandell GL, Bennett JL, Dolin R, eds. *Principles and Practice of Infectious Diseases.* 7th ed. Philadelphia: Churchill; 2010. p. 1389-98.
15. Seljak M. Epidemiološko spremljanje črevesnih okužb in zastрупitev s hrano. In: Dragaš AZ, ed. *Zbornik strokovnega srečanja Okužbe in zastрупitve prebavil; 1997; Gozd Martuljek.* Ljubljana: Sekcija za klinično mikrobiologijo in hospitalne infekcije SZD; 1997. p. 9-14.
16. Hill DR, Nash TE. Giardia lamblia. In: Mandell GL, Bennett JL, Dolin R, eds. *Principles and Practice of Infectious Diseases.* 7th ed. Philadelphia: Churchill; 2010. p. 3527-34.
17. Mac Kenzie WR, Hoxie NJ, Proctor ME, et al. A massive outbreak in Milwaukee of cryptosporidium infection transmitted through the public water supply. *N Engl J Med.* 1994; 331 (3): 161-7.
18. Lejko - Zupanc T. Zdravljenje okužb z zajedalci. *Med Razgl.* 2000; 39 Suppl 1: 71-82.
19. Dong J, Olano JP, McBride JW, et al. Emerging pathogens: challenges and successes of molecular diagnostics. *J Mol Diagn.* 2008; 10 (3): 185-97.
20. Herwaldt BL. Cyclospora cayetanensis: a review, focusing on the outbreaks of cyclosporiasis in the 1990s. *Clin Infect Dis.* 2000; 31 (4): 1040-57.

21. Park S, Giannella RA. Approach to the adult patient with acute diarrhea. *Gastroenterol Clin North Am.* 1993; 22 (3): 483-97.
22. Ulrickson M. Oral rehydration therapy in children with acute gastroenteritis. *JAAPA* [internet]. 2005 [citirano 2010 Feb 10]; 18 (1): 24-9. Dosegljivo na: <http://www.jaapa.com/>
23. Duggan S, Santosham M, Glass RI. The management of acute diarrhea in children: oral rehydration, maintenance, and nutritional therapy. *MMWR.* 1992; 41 (16): 1-20.
24. Mackenzie A, Barnes G, Shann F. Clinical signs of dehydration in children. *Lancet.* 1989; 2 (8663): 605-7.
25. DuPont HL. Guidelines on acute infectious diarrhea in adults. The Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol.* 1997; 92 (11): 1962-75.
26. Thielman N, Guerrant R. Acute infectious diarrhea. *N Engl J Med.* 2004; 350: 38-47.
27. Schiller LR. Diarrhea. *Med Clin North Am.* 2000; 84 (5): 1259-74.
28. Achkar E. What is a practical approach to outpatient evaluation of diarrhea in a previously healthy, middle-age patient? *Cleve Clin J Med.* 2001; 68 (2): 104.
29. Bogovič P, Lejko - Zupanc T, Reberšek - Gorišek J, et al. Stopenjska obravnava bolnika z drisko. In: Zbornik predavanj Infektološki simpozij; 2006 Mar; Ljubljana. Ljubljana: Sekcija za kemoterapijo SZD; 2006. p. 155-68.
30. Lužnik - Bufon T. Stopenjska obravnava bolnika z drisko. In: Zbornik predavanj Infektološki simpozij; 2006 Mar; Ljubljana. Ljubljana: Sekcija za kemoterapijo SZD; 2006. p. 169-79.
31. World Health Organisation. Child and adolescent health development [internet] 1995 [citirano 2010 Feb 10]. Dosegljivo na: [http://www.who.int/child\\_adolescent\\_health/en/](http://www.who.int/child_adolescent_health/en/)
32. Valentiner-Branth P, Steinsland H, Gjessing H. Community-based randomized controlled trial of reduced osmolarity oral rehydration solution in acute childhood diarrhea. *Pediatr Infect Dis J.* 1999; 18 (9): 789-95.
33. King CK, Bresee JS, Duggan C. Managing acute gastroenteritis among children: oral rehydration, maintenance, and nutritional therapy. *MMWR.* 2003; 52 (16): 1-16.
34. Santosham M, Fayad I, Abu Zikri M, et al. A double-blind clinical trial comparing WHO oral rehydration solution with a reduced osmolarity solution containing equal amounts of sodium and glucose. *J Pediatr.* 1996; 128 (1): 45-51.
35. Tolia V. Acute infectious diarrhea in children. *Current Treat Options Infect Dis.* 2002; 4: 183-94.
36. Čizman M, Bufon T, Pokorn M, et al. Vzroki infekcijske diareje in indikacije za uporabo antibiotikov. *Slov Pediat.* 1996; 1-3: 124-31.
37. Armon K, Stephenson T, MacFaul R, et al. An evidence and consensus based guideline for acute diarrhoea management. *Arch Dis Child.* 2001; 85 (2): 132-42.
38. Huang DB, Awasthi M, Le BM, et al. The role of diet in the treatment of travellers' diarrhea: a pilot study. *Clin Infect Dis.* 2004; 39 (4): 468-71.
39. Steffen R, Gyr K. Diet in the treatment of diarrhea: from tradition to evidence. *Clin Infect Dis.* 2004; 39 (4): 472-3.
40. Čizman M, Beović B. Okužbe prebavil - odrasli. In: Čizman M, Beović B. Priročnik za ambulantno predpisovanje protimikrobnih zdravil. Ljubljana: Arkadija; 2002. p. 77-80.
41. Manatsathit S, Dupont HL, Farthing M, et al. Guideline for the management of acute diarrhea in adults. *J Gastroenterol Hepatol.* 2002; 17 Suppl: 54-71.
42. Lejko - Zupanc T, Lužnik - Bufon T. Obravnava bolnika z drisko. *Med Razgl.* 2007; 46 Suppl 2: 17-27.
43. Alvarez-Olmos MI, Oberhelman RA. Probiotic agents and infectious diseases: a modern perspective on a traditional therapy. *Clin Infect Dis.* 2001; 32 (11): 1567-76.
44. Hickson M, D'Souza AL, Muthu N, et al. Use of probiotic *Lactobacillus* preparation to prevent diarrhoea associated with antibiotics: randomised double blind placebo controlled trial. *BMJ.* 2007; 335 (7610): 80.

Prispelo 4. 3. 2010

Pavel Skok<sup>1</sup>

# Peptična razjeda in okužba s *Helicobacter pylori*

*Peptic Ulcer and Helicobacter pylori Infection*

---

## IZVLEČEK

**KLJUČNE BESEDE:** peptična razjeda, *Helicobacter pylori*, okužba, zdravljenje, indikacije

Peptična razjeda želodca in dvanajstnika sodita med najpogostejše bolezni človeštva. Vzroki nastanka globoke poškodbe sluznice so različni, med najpomembnejšimi je okužba s *Helicobacter pylori* in uporaba nesteroidnih protivnetnih zdravil. Okužba je pomemben etiološki dejavnik različnih bolezni zgornje prebavne cevi, tudi raka želodca. Prva priporočila za izkoreninjenje okužbe so bila sprejeta v večini držav in tudi Sloveniji že pred dobrim desetletjem. Indikacije za zdravljenje okužbe so absolutne in relativne. Med absolutne sodijo peptična razjeda želodca ali dvanajstnika, limfom MALT, atrofični gastritis in želodčni rak. Med relativne indikacije sodijo funkcionalna dispepsija, gastroezofagealna refluksna bolezen in zdravljenje z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili. Najučinkovitejša zdravila za izkoreninjenje okužbe so zaviralec protonske črpalke in kombinacija dveh antibiotikov. Uspešnost zdravljenja okužbe je odvisna zlasti od odpornosti klice na uporabljena antibiotika in od bolnikovega sodelovanja. V prispevku so predstavljeni vzroki peptične razjede, posledice okužbe s *Helicobacter pylori* na sluznici zgornje prebavne cevi, indikacije in najpogostejše kombinacije zdravil za izkoreninjenje okužbe.

---

## ABSTRACT

**KEY WORDS:** peptic ulcer, *Helicobacter pylori*, infection, treatment, indications

Gastric and duodenal peptic ulcers are among the most frequent diseases of mankind. Etiological causes for deep gastric and duodenal mucosal lesions are heterogeneous, and among them *Helicobacter pylori* infection and the use of nonsteroidal-antiinflammatory drugs are most important. Infection with this bacterium is accepted as the main etiological factor for different diseases of the upper digestive tract, including gastric cancer. The majority of countries, along with Slovenia, have accepted national guidelines for the treatment of this infection already a decade ago. The indications for its eradication are absolute and elective. Among absolute indications are gastric and duodenal ulcer disease, MALT lymphoma, atrophic gastritis and gastric cancer, while elective indications include functional dyspepsia, gastroesophageal reflux disease and treatment with nonsteroidal-antiinflammatory drugs. Triple antimicrobial therapies based on proton pump inhibitors and two antibiotics are accepted as the therapy of choice. The results of eradication therapies depend on the local *Helicobacter pylori* resistance rate to antibiotics and patient compliance. The article presents the causes of peptic ulcer, effects of *H. pylori* colonization of upper gastrointestinal tract mucosa, indications and the most commonly used drug combinations for its eradication.

---

<sup>1</sup> Prof. dr. Pavel Skok, dr. med., Oddelek za gastroenterologijo in endoskopijo, Klinika za interno medicino, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor; Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru, Slomškov trg 15, 2000 Maribor; pavel.skok@ukc-mb.si

## UVOD

Peptična razjeda sodi med najpogostejše bolezni človeštva, saj epidemiologi ocenjujejo, da vsak deseti odrasli zboli za to boleznijo (1, 2). V državah zahodne Evrope je obolenost z razjedo želodca 0,2–0,3 %, obolenost z razjedo dvanajstnika 1,4 %, pojavnost razjede želodca je 40–50/100.000 prebivalcev, pojavnost razjede dvanajstnika pa 130–150/100.000 prebivalcev (3–6). Za Slovenijo natančnih podatkov o obolenosti in pojavnosti peptične razjede v preteklosti nimamo, sodobnejši podatki o pogostosti peptične razjede v Sloveniji pa zajemajo obdobje 1991–1995 (7, 8). Za oceno epidemiološkega stanja so avtorji uporabili podatke o bolnišničnem zdravljenju, zapletih in umrljivosti zaradi peptične razjede, za analizo pa so si kot modelno pokrajino izbrali Koroško. Z uporabo te epidemiološke metode so ocenili, da ima v Sloveniji peptično razjedo 1,42 % prebivalstva. Pogostost bolezni je večja pri moških (razmerje 2,3 : 1 za želodčno razjedo in 2,8 : 1 za razjedo dvanajstnika), razmerje umrlih glede na spol je za želodčno razjedo enako za oba spola (1 : 1), pri razjedi dvanajstnika pa je umrljivost večja pri moških (1,2 : 1).

Razumevanje etiologije peptične razjede se je v zadnjih dvajsetih letih bistveno spremenilo, k temu je odločilno prispevalo odkritje bakterije *Helicobacter pylori* (HP) leta 1984 in razumevanje posledic, ki jih okužba sproži na sluznici zgornje prebavne cevi. V prispevku so predstavljeni dejavniki, ki povzročijo razvoj peptične razjede, posledice okužbe, sprejete indikacije in najpogostejše kombinacije zdravil za zdravljenje okužbe.

## ETIOLOGIJA PEPTIČNE RAZJEDE

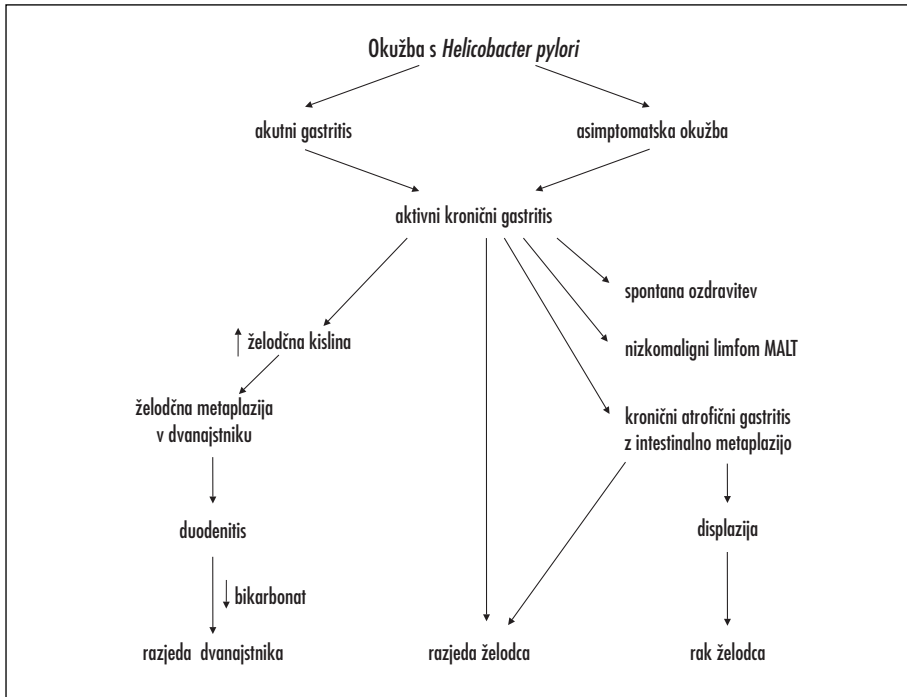
Peptična razjeda je ostro omejena poškodba stene votlega dela prebavne cevi, ki sega do submukoze ali muskularis proprije. Najpogosteje se pojavi v dvanajstniku, redkeje v želodcu ali požiralniku, le izjemoma nastane v tankem črevesu ali drugod v prebavni cevi. Pri razjedi želodca so znani številni notranji in zunanji dejavniki, ki vplivajo na razvoj globoke poškodbe sluznice. Med notranje sodijo okužba s HP, gastritis, refluks žolča, motnje

motilitete, motnje izločanja sluzi in bikarbonata ( $\text{HCO}_3$ ) ter motnje prekrvitve sluznice (2, 6, 8). Etiološko pomembni zunanji dejavniki so povezani z življenjskimi in prehrabnimi navadami. Psihični dejavniki, zlasti dolgotrajen stres, so dodaten sprožilni dejavnik razvoja razjede. Stres neposredno spodbuja izločanje kisline, okрни sposobnost obnove sluznice želodca in ustvari pogoje za nastanek poškodb. Podobne neugodne učinke imata tudi kajenje in alkohol. Med zelo pomembne vzroke sodi tudi uporaba nekaterih zdravil, zlasti nesteroidnih protivnetnih zdravil (NSAR) in pripravkov acetylsalicilne kisline. Te snovi zmanjšajo izločanje bikarbonata in sluzi, vplivajo na izločanje želodčne kisline, zmanjšajo krvni obtok in upočasnijo obnavljanje sluznice ter zmanjšajo zlepljanje trombocitov. Tudi razjeda dvanajstnika nastane zaradi neskladja med agresivnimi dejavniki in obnovitveno sposobnostjo sluznice dvanajstnika. Najpomembnejši dejavniki so okužba s HP, povečano sproščanje pepsina in želodčne kisline, ki nastane najpogosteje zaradi povečanega osnovnega (bazalnega) in maksimalnega izločanja kisline, povečanega izločanja kisline ponoči, povečanega tonusa vagusa (vpliva X. možganskega živca), okrnjene sposobnosti obnove sluznice zaradi zmanjšane tvorbe prostaglandinov ter motene motilitete (1, 9). Psihični dejavniki, zlasti stres, kajenje in NSAR, neposredno vplivajo tudi na razvoj razjede dvanajstnika. Odkritje bakterije HP ter pojasnitev pomena okužbe za bolezen zgornje prebavne cevi je v bližnji preteklosti, zlasti pa zadnjih 15 let, spremenilo ustaljeno obliko zdravljenja peptične razjede in pripomoglo k sprejemu priporočil za izkoreninjenje okužbe širom po svetu (10). Verjetno bo sprejeti doktrinarni način zdravljenja okužbe v prihodnosti pomembno zmanjšal število bolnikov s peptično razjedo, pa tudi bolnikov z rakom želodca (2, 9, 11).

## OKUŽBA S *HELICOBACTER PYLORI*

HP je spiralna, mikroaerofilna, po Gramu negativna klica z 2–7 unipolarnimi bički, ki ji omogočajo svedrasto gibanje, velika  $3,5 \times 0,5 \mu\text{m}$ . Zaradi močno izraženega tkivnega tropizma se naseli samo na celice z želodčnim fenoti-

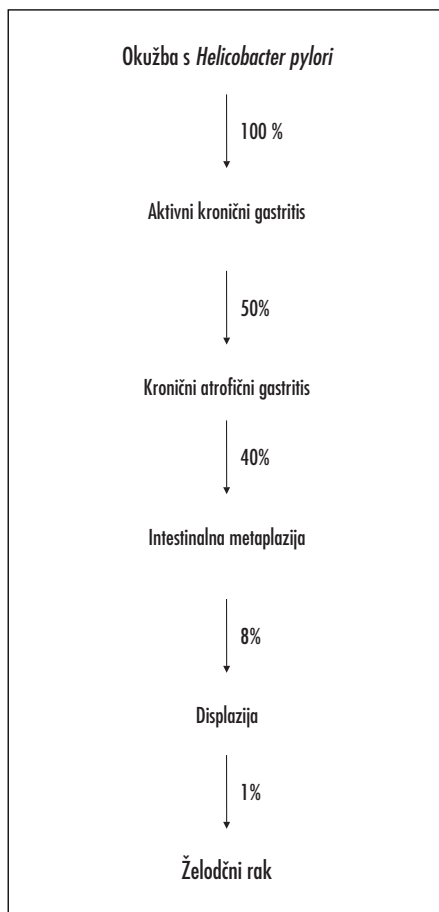


Slika 1. Možni izidi okužbe s *Helicobacter pylori*.

pom: sluznico želodca in gastrično metaplazijo v dvanajstniku. Izloča encim ureazo, ki razgrajuje sečnino na amoniak in bikarbonat (omogoča nevtralizacijo kisline), med lastnostmi, ki ji omogočajo poselitev sluznice želodca, pa so še adhezini (prilepljenje na sluznico), antigeni Lewis (molekularna mimikrija), endotoksin ter Vac A (vakuolizirajoči citotoksin A) in Cag A (s citotoksinom povezan gen A) (10, 12). Okužba s to klico spremlja človeštvo skozi celotno zgodovino in sodi med najpogostejše. Po ocenah epidemiologov naj bi bila z njo okužena kar polovica človeštva. Klica po poselitvi želodčne sluznice povzroča gastritis pri vseh okuženih, pri 20 % pa razvoj razjede želodca ali dvanajstnika, limfom MALT (angl. *Mucosa Associated Lymphoid Tissue*) ali želodčni rak (10, 12, 13). Slika 1 prikazuje možne izide okužbe, slika 2 pa proces kancerogeneze po Pellao-Correi (11).

Običajno se osebe okužijo do 10. leta starosti. V nerazvitih deželah je prekuženost okrog 90 %, v razvitih delih pa okoli 30 % (13). V Sloveniji je povprečna prekuženost 25,1 %, najvišja, s 54 %, je pri starostni skupini nad

60 let (14). Razlike v prekuženosti med starostnimi skupinami označuje generacijsko značilnost, ki je odraz socialno-ekonomskih pogojev, osebne higiene in bivalnih okoliščin. Stopnja prekuženosti je odvisna od preskrbljenosti s pitno vodo, stanja sanitarne higiene, števila otrok v sobi, prisotnosti okužene matere in ekonomskega stanja družine. Možni načini prenosa okužbe so črevesno-ustni, želodčno-ustni, druge oblike, npr. iatrogena, pa so redke (15). Metode za ugotavljanje okužbe so invazivne in neinvazivne (16–18). Med invazivne, za katere je potrebna endoskopija zgornjih prebavil in odvzem vzorcev sluznice, sodijo hitri ureazni test (HUT), faznokontrastni mikroskopski pregled svežega vzorca, histološka preiskava, kultura sluznice in verižna reakcija s polimerazo (angl. *polymerase chain reaction*, PCR). Med neinvazivne sodijo dihalni test s sečnino ( $^{13}\text{C}$  ali  $^{14}\text{C}$ ), serološke preiskave (določanje protiteles IgG in IgA v krvi, slini, želodčnem soku) in dokazovanje specifičnih protiteles v blatu. Natančnost testov se med seboj razlikuje, tako glede na specifičnost (88,9–100 %), občutljivost



Slika 2. Prikaz karcinogeneze ob okužbi s *Helicobacter pylori* (prirejeno po: P. Correa) (11, 15).

(92,6–100%), pozitivno napovedno vrednost (90,9–100%), negativno napovedno vrednost (90,7–100%) kot seveda tudi po ceni (16). Princip dihalnega testa temelji na reakciji sečnine in ureaze. Pri testu popije bolnik določeno količino označene sečnine, ki ima namesto  $^{12}\text{C}$  v molekuli  $^{13}\text{C}$ . Ko v želodcu ureaza, ki jo izloča HP, razgradi testno sečnino, se  $^{13}\text{C}$  pojavi v bikarbonatnem anionu. Bikarbonatni anion se posrka v kri in se kot  $\text{CO}_2$  oziroma  $^{13}\text{CO}_2$  izloči v izdihanem zraku. Če izmerimo razmerje  $^{12}\text{C}/^{13}\text{C}$  pred tem, ko bolniku damo označeno sečnino, in po tem, ko jo je popil, bo to razmerje ob prisotnosti bakterije spremenjeno. Če se razmerje poveča za več kot 4%, je rezultat pozitiven. Izotop  $^{13}\text{C}$  je neškodljiv, primeren tudi za uporabo pri otrocih,

nosečnicah in doječih materah. Po uspešnem izkoreninjenju okužbe je v razvitih državah stopnja ponovne okužbe med 0,5–1% letno, v nerazvitih pa od 13–24% letno (19–22). Glavni epidemiološki rezervoar za prenos je človek, bakterijo pa so odkrili tudi v želodcu primatov, mačk in ovc (23, 24). Trenutno poznamo 25 različnih vrst bakterij iz rodu *Helicobacter*, za ljudi sta pomembni le *H. pylori* in *H. heilmanni* (19, 25). Okužba s HP vedno povzroči gastritis, od razširjenosti in intenzivnosti vnetja v organu je v veliki meri odvisen klinični potek okužbe. Pri začetnem vnetnem odgovoru sluznice sodelujejo nevtrofilni granulociti, kasneje pa limfociti T in B ter makrofagi. Vnetno dogajanje spremlja tudi okvara sluznice. Ob okužbi se sproži tudi nastanek protiteles tipa IgA in IgG, ki jih kasneje lahko dokažemo v serumu. Gastritis, ki se razvije po okužbi, ločimo v tri glavne oblike (22):

- enostavni gastritis, za katerega je značilna blaga oblika pangastritisa z omejenim vplivom na izločanje želodčne kisline. Večina okuženih oseb ima to obliko gastritisa, ki ne povzroči resne klinične bolezni,
- razjeda dvanajstnika, ki se pojavi pri približno 15% okuženih bolnikov. Zanj je značilen gastritis s prizadetostjo antruma in blago prizadetostjo korpusa želodca. Ti bolniki izločajo večje količine gastrina in želodčne kisline. Razlog za to je okvara negativne povratne zanke izločanja kisline (gastrin – želodčna kislina – somatostatin – zavora izločanja gastrina), ki je posledica zmanjšane števila celic D zaradi poškodb antralne sluznice. Okuženi bolniki s to obliko gastritisa imajo razjede dvanajstnika in prepiloričnega predela in rak želodca, ki je najbolj resna oblika gastritisa, za katero je značilna napredovala stopnja gastritisa v korpusu želodca z razvojem multifokalne atrofije, hipo- in aklorhidrije (zmanjšanje količine klorovodikove kisline v želodčnem soku), intestinalne metaplazije, displazije in raka želodca. To obliko gastritisa najdemo le pri 1% okuženih bolnikov v zahodni Evropi in ZDA. Pogosteje jo ugotovijo pri bolnikih v azijskih državah, kjer je rak želodca tudi pogostejši. Pri teh bolnikih je izločanje kisline majhno ali ga ni, vrednosti gastrina so nizke, nižje so vrednosti pepsinogena I in razmerja pepsinogena I/pepsinogen II.

Na izraženost in razširjenost gastritisa ter klinično sliko okužbe vpliva več dejavnikov: značilnosti bakterijskega seva, genetska predispozicija gostitelja ter vplivi okolja (26, 27). Sevi HP, ki imajo genski zapis *cagA vacA s1m1*, so pogosteje povezani s težjo obliko kroničnega gastritisa, predrakavo preobrazbo sluznice, kot so atrofija, intestinalna metaplazija, displazija, in z rakom želodca. Genski zapis *cagA* vsebuje tudi zapis za makromolekularne strukture tipa 4 sekrecijskega sistema (28). To je »mikroskopski igelni sistem«, ki omogoča injiciranje *CagA* v celice gostitelja, kjer ga celične tirozin-kinaze fosforilirajo. Takšna aktivna oblika *CagA* vpliva na celično sintezo, citoskelet in adhezijo (stike) med celicami. Znano je tudi dejstvo, da *CagA* močno poveča vnetni odgovor gostitelja preko povečane tvorbe interleukina-8 in aktivacije NF- $\kappa$ B (angl. *Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*) (29). Tudi nekateri drugi bakterijski geni (*cagE*, *iceA*, *babA2*, *oipA*) so v tesni povezavi z nastankom peptične razjede in raka želodca.

## INDIKACIJE ZA IZKORENINJENJE OKUŽBE

Odkritje bakterije HP in pojasnitev njenih učinkov je bistveno spremenilo razumevanje etiologije in zdravljenja različnih bolezni (9, 10, 12, 13, 29). Ključni prelomnici v razumevanju pomena odkritja sta:

- leto 1990, ko so na IX. Svetovnem kongresu gastroenterologov v Sydneyju sprejeli prva priporočila za zdravljenje okužbe ob boleznih zgornje prebavne cevi in
- leto 1994, ko je mednarodna organizacija za raziskave raka IARC (angl. *International Agency for Research on Cancer*) uvrstila bakterijo med karcinogene I. reda in je bilo priporočeno zdravljenje okuženih (1, 9, 10).

Sledeč izsledkom teh raziskav je Evropska skupina za raziskovanje bakterije HP (angl. *European Helicobacter Pylori Study Group*, EHPG) leta 1996 v Maastrichtu sprejela smernice za zdravljenje okužbe, podobna priporočila za izkoreninjanje okužbe pa so bila nato sprejeta leta 1997 tudi v ameriških (*American Digestive Health Foundation Update Conference*) in

azijskih gastroenteroloških združenjih (*Asia Pacific Consensus Conference on the management of Helicobacter pylori infection*) (10, 13, 23, 28). Izsledki raziskav so potrdili, da je odstranitev HP najučinkovitejša in hkrati etiološko zdravljenje ulkusne bolezni. Nekateri raziskovalci so bili v svojih pričakovanjih zelo optimistični, menili so, da bo izkoreninjenje okužbe v prihodnosti bistveno spremenilo naravni potek te razširjene bolezni. V Sloveniji je bilo raziskovalno delo na področju okužbe s to klico plodno in Slovensko združenje za gastroenterologijo in hepatologijo je leta 1997 na Otočcu izoblikovalo »Slovenska priporočila za obravnavo okužbe«, širši strokovni javnosti pa so bila nato predstavljena 1998 (2, 9, 26, 30). Robin Warren in Barry Marshall, avstralska raziskovalca, ki sta leta 1984 objavila svoje odkritje bakterije, sta bila za svoje delo nagrajena z Nobelovo nagrado 2005. V zadnjih desetih letih so zaradi izsledkov nekaterih raziskav in novih spoznanj o učinkovanju klice in njeni rakotvornosti preoblikovali in dopolnili osnovna priporočila izkoreninjenja okužbe (priporočila iz Maastrichta 2000 in 2008, priporočila ACG – *American College of Gastroenterology* 2007 in JSHR – *Japan Society for Helicobacter Research* 2009) (31–34). V preteklosti predlagane in sprejete absolutne in relativne (pogojne) indikacije za zdravljenje okužbe so razširili praktično na vse osebe z okužbo. Mnenja o teh razširjenih priporočilih so med gastroenterologi v različnih okoljih deljena, saj ogroženost za rak želodca med posameznimi rasami in zemljepisnimi okolji ni primerljiva, pa tudi pojavnost peptične razjede se pomembno razlikuje (32). Med absolutne indikacije za izkoreninjenje okužbe, za katere med strokovnjaki ni dvomov, sodijo:

- peptična razjeda dvanajstnika ali želodca (v aktivni fazi bolezni, pa tudi če so izražene le brazgotinske spremembe sluznice),
- zapleti peptične razjede (npr. krvavitev),
- limfom MALT,
- atrofični gastritis,
- stanje po operativnem zdravljenju zaradi želodčnega raka (endoskopska mukozektomija ali delna resekcija želodca) ter
- sorodstvo v prvem kolenu z osebami, ki so zboleli za želodčnim rakom.

Med relativne indikacije za izkoreninjenje okužbe sodijo:

- funkcionalna dispepsija,
- gastroezofagealna refluksna bolezen (GERB) ob vzdrževalnem zdravljenju z zaviralci protonске črpalke ter
- redna uporaba nesteroidnih protivnetnih zdravil (NSAR) oziroma preparatov acetilsalicilne kisline.

Sodobna priporočila za zdravljenje bolnikov z dispepsijo predlagajo, da se pri vseh bolnikih z dokazano okužbo, ki so mlajši od 45 let, zdravljenje okužbe izvrši. To priporočilo se spremeni v okolju, v katerem je prevalenca okužbe v prebivalstvu manj kot 20 %, kjer se svetuje zdravljenje le z zaviralci protonске črpalke. Pri tem pristopu k zdravljenju se moramo zavedati, da so v drugih okoljih družinskim zdravnikom dane možnosti neinvazivnih metod določanja okužbe s HP, kot so dihalni test s sečnino, določanja klice v blatu ali serološki testi (15). Med strokovnjaki se mnenja glede izkoreninjenja okužbe in dolgoročnega uspeha pri bolnikih z dispepsijo precej razlikujejo (25, 27). V primeru okužbe pri bolnikih z GERB so sodobna priporočila trenutno takšna, da bolnike z refluksno boleznijo, ki potrebujejo vzdrževalno zdravljenje z zaviralci protonске črpalke, testiramo na okužbo in jih v primeru okužbe tudi zdravimo. Bolniki, ki redno uporabljajo NSAR, predstavljajo raznoliko skupino oseb z različno obolevnostjo okužbe s HP (21). Trenutno uveljavljena priporočila svetujejo, da pri starejših bolnikih, ki potrebujejo trajno vzdrževalno zdravljenje z NSAR/salicilati, ugotovimo prisotnost okužbe ter jo tudi zdravimo. Izjemo predstavljajo mlajši bolniki brez anamnestičnih podatkov o preboleli peptični razjedi ali drugih dejavnikih, pomembnih za razvoj zapletov razjede. Med razširjene indikacije za zdravljenje okužbe s HP, pri katerih je med strokovnjaki sicer še precej pomislekov, sodijo po naj sodobnejših priporočilih tudi bolniki s slabokrvnostjo, idiopatsko trombocitopenično purpuro (ITP) ter kronično urtikarijo (34). Pri zdravljenju okužbe se moramo zavedati pomena za vznikanje raka želodca, adenokarcinoma (28, 31). Za razvoj te novotvorbe so pomembni virulentni dejavniki bakterije (Cag A in Vac A), odgovor gostitelja na okuž-

bo, ki lahko privede do preobrazbe – displazije sluznice želodca ter razvoja intestinalnega ali difuznega žleznega raka želodca. Izkoreninjenje okužbe lahko povzroči delno reverzibilnost atrofije sluznice, zlasti v antralnem delu želodca, za intestinalno metaplazijo pa izsledki prospektivnih raziskav ne potrjujejo, da je reverzibilna (29, 34, 35). Epidemiologi navajajo, da je možnost za nastanek želodčnega raka pri bolnikih, okuženih s HP, približno 1–2 % (11, 15, 25). Če pri tem upoštevamo visoko prevalenco okužbe v različnih okoljih sveta, je ta indikacija za izkoreninjenje okužbe s ciljem preprečevanja razvoja želodčnega raka trenutno neučelnija. Raziskovalci sicer že dolgo razmišljajo o razvoju in uvedbi cepiva, vendar podatki za sedaj niso vzpodbudni.

## NAJPOGOSTEJŠE KOMBINACIJE ZDRAVIL ZA IZKORENINJENJE OKUŽBE

V različnih okoljih so glede na dostopnost zdravilnih učinkovin, zaviralcev protonске črpalke (omeprazola, pantoprazola, esomeprazola, lansoprazola, rabeprazola – prvi štiri so registrirani tudi Sloveniji) ter stopnjo odpornosti na antibiotike priporočene različne kombinacije («sheme») zdravil za izkoreninjenje okužbe (25, 31, 33–35). Znani so podatki za nekatere dežele o neuspešnosti zdravljenja zaradi visoke stopnje odpornosti na klaritromicin (15–20 %) ter metronidazol (do 40 %), ki sta pomembni učinkovini zdravil prvega izbora (25, 26, 28). Običajno zdravljenje okužbe traja 7 dni, med kombinacije, ki jih v Evropi in Sloveniji najpogosteje priporočajo/uporabljajo, sodijo:

1. zaviralec protonске črpalke v standardnem odmerku (20 mg) 2 × dnevno (O) ter kombinacija dveh od treh antibiotikov: klaritromicin (K) 250 ali 500 mg 2 × dnevno, amoksisicilin (A) 1000 mg 2 × dnevno ali metronidazol (M) 400 mg 2 × dnevno. Kombinacijo OKA/OKM bi naj bolnik uporabljal 7 dni. Zaviralec protonске črpalke se lahko nadomesti tudi z ranitidin bizmut subcitrautom v standardnem odmerku 2 × dnevno,

2. nadomestna oblika zdravljenja okužbe je: zaviralec protonске črpalke v standardnem odmerku (20 mg) 2 × dnevno (O), bizmut subsalicilat/subcitrata (B) 120 mg 4 × dnevno in metronidazol (M) 400 ali 500 mg 3 × ali 4 × dnevno ter oksitetraciklin (O) 500 mg 4 × dnevno. Ta shema zdravljenja, OBMO, naj bi trajala vsaj 7 dni, po priporočilih v določenih okoljih (ZDA) pa 14 dni (28). V primeru neuspeha zdravljenja okužbe tudi z nadomestno kombinacijo drugega izbora je treba pri bolniku narediti kulturo sluznice želodca in antibiogram. Najpogostejši vzroki za neuspeh zdravljenja okužbe so: slabo sodelovanje bolnika, odpornost bakterije na predpisana zdravila ter zmanjšana učinkovitost antibiotikov zaradi znižanja pH želodčnega soka, nekateri raziskovalci pa navajajo kot razlog neuspeha tudi številnost prisotnih bakterij (33),
3. kot nadomestna zdravila je moč uporabiti tudi naslednje kombinacije:
  - zaviralec protonске črpalke (O) v odmerku 3 × 40 mg ter amoksisicilin (A) 3 × 1000 mg: shema OA,
  - zaviralec protonске črpalke (O) v odmerku 2 × 20 mg, amoksisicilin (A) 2 × 1000 mg in rifabutina (R) 2 × 150 mg (lahko ga nadomestimo z levofloksacinom (L) 2 × 200 mg) za obdobje 7–10 dni – shema OAR/OAL,
  - zaviralec protonске črpalke (O) v odmerku 2 × 20 mg, bizmut subcitrata 4 × 120 mg (B), oksitetraciklin (O) 4 × 500 mg in furazolidon (F) 2 × 200 mg – shema OBOF,
4. v zadnjih letih se je kot nadomestna oblika potrdilo tudi »sekvenčno«  
zdravljenje:
  - zaviralec protonске črpalke (O) v standardnem odmerku 2 × dnevno in amoksisicilin (A) 2 × 1000 mg 5 dni zapored,

nato še 5 dni zaviralca protonске črpalke (O) v standardnem odmerku 2 × dnevno, klaritromicin (K) 2 × 250 mg in timidazol (T) 2 × 500 mg – shema OA nato OKT (33, 34).

Čeprav je v kombinacijah zdravil najpogostejše naveden omeprazol, pa ga je moč zamenjati tudi z drugimi zaviralci protonске črpalke. Žal v Sloveniji nekaterih naštetih zdravil nimamo na razpolago, del bolnikov si pomaga z nakupom v tujini. Uspešnost zdravljenja okužbe je smiselno preveriti mesec dni po končanem zdravljenju z neinvazivnim testom, priporoča se dihalni test s sečnino. Pri zdravljenju okužbe se moramo zavedati dejstva, da se bolnik kljub uspešnemu izkoreninjenju okužbe lahko giblje v okolju, kjer je izpostavljen ponovni okužbi, pa tudi zapletom pri zdravljenju okužbe (30). Ob upoštevanju te možnosti je smiselno testirati in zdraviti tudi njegove bližnje.

## SKLEP

Razumevanje posledic okužbe s *Helicobacter pylori* je ključno spremenilo zdravljenje peptične razjede želodca in dvanajstnika ter različnih boleznih zgornje prebavne cevi. Sodobna spoznanja so izoblikovala absolutne in relativne indikacije za izkoreninjenje okužbe. Ob vseh različnih kombinacijah učinkovin, ki jih uporabljamo za zdravljenje, ter testih za nadzorovanje uspešnosti pa se moramo zavedati, da pri delu bolnikov žal nismo uspešni. Dejavniki, ki vplivajo na neuspeh, so različni, lahko so povezani z naravo klice ali značilnostmi gostitelja. Pri odločitvah o ukrepih v primeru neuspeha je smiselno bolnika napotiti h gastroenterologu zaradi nadaljnega svetovanja in zdravljenja.

## LITERATURA

1. NIH Consensus conference. *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. JAMA. 1994; 272: 65–9.
2. Reberšek Gorišek J, Pinter Ž, Pocažt M, et al. Vpliv koloidnega bizmutovega subcitrata in ranitidina na eradikacijo bakterije *Helicobacter pylori* pri bolnikih z gastritisom in ulkusno boleznijo. Zdrav Vestn. 1994; 63: 377–9.
3. Jorgensen T, Binder V, Bonnevie O. Epidemiology in gastroenterology. Scand J Gastroenterol Suppl. 1996; 216: 197–207.
4. Sonnenberg A, Everhart JE. Health impact of peptic ulcer in the United States. Am J Gastroenterol. 1997; 92: 614–20.
5. Fock KM. Peptic ulcer disease in the 1990s: an Asian perspective. J Gastroenterol Hepatol. 1997; 12: S23–8.
6. Andersen IB, Bonnevie O, Jorgensen T, et al. Time trends for peptic ulcer disease in Denmark, 1981–1993. Analysis of hospitalization register and mortality data. Scand J Gastroenterol. 1998; 33: 260–6.

7. Grobovšek - Opara S, Vrhovec N, Šelb - Šemer J. Epidemiologija ulkusne bolezni v Sloveniji. *Krka Med Farm.* 1994; 15 Suppl 1: 5-13.
8. Molj J, Ivanuša M, Drinovec J, et al. Nekateri epidemiološki vidiki ulkusne bolezni v Sloveniji. *Zdrav Vestn.* 1998; 67: 697-701.
9. Tepeš B, Križman I. Priporočila za zdravljenje okužbe z bakterijo *Helicobacter pylori* v Sloveniji. *Zdrav Vestn.* 1998; 67: 159-62.
10. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, et al. Current European concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection. The Maastricht Consensus Report. The European *Helicobacter Pylori* Study Group (EHPHG). *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1997; 9: 1-2.
11. Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process. First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. *Cancer Res.* 1992; 52: 6735-40.
12. Lee J, O'Morain CA. Consensus or confusion: a review of existing national guidelines on *Helicobacter pylori*-related disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1997; 9: 527-31.
13. Lam SK, Talley NJ. Report of the 1997 Asia Pacific Consensus Conference on the management of *Helicobacter pylori* infection. *J Gastroenterol Hepatol.* 1998; 13: 1-12.
14. Tepeš B, Kavčič B, Gubina M, et al. A four year follow-up of duodenal ulcer patients after *Helicobacter pylori* eradication. *Hepatogastroenterology.* 1999; 46: 1746-50.
15. Correa P, Fontham ET, Bravo JC, et al. Chemoprevention of gastric dysplasia: randomized trial of antioxidant supplements and anti-*Helicobacter pylori* therapy. *J Natl Cancer Inst.* 2000; 92: 1881-8.
16. Monteiro L, Mascarel A, Sarraqueta AM, et al. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection: noninvasive methods compared to invasive methods and evaluation of two new tests. *Am J Gastroenterol.* 2001; 96: 353-8.
17. Skok P, Križman I, Skok M. H. *pylori* eradication in bleeding peptic ulcer - a prospective, controlled study. *Hepatogastroenterology.* 2001; 48 Suppl 1: 173.
18. Skok P, Križman I, Skok M. Krvaveča peptična razjeda, nesteroidna protivnetna zdravila in okužba s *Helicobacter pylori* - prospektivna, kontrolirana, randomizirana raziskava. *Zdrav Vestn.* 2002; 71: 357-62.
19. Williams MP, Pounder RE. *Helicobacter pylori*: from the benign to the malignant. *Am J Gastroenterol.* 1999; 94 Suppl 11: S11-6.
20. Barr M, Buckley M, O'Morain C. Review article: non-steroidal anti-inflammatory drugs and *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther.* 2000; 14 Suppl 3: 43-7.
21. Santolaria S, Lanás A, Benito R, et al. *Helicobacter pylori* infection is a protective factor for bleeding gastric ulcers but not for bleeding duodenal ulcers in NSAID user. *Aliment Pharmacol Ther.* 1999; 13: 1511-8.
22. Chan FK. *Helicobacter pylori* and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Gastroenterol Clin North Am.* 2001; 30: 937-52.
23. Bazzoli F. Key points from the revised Maastricht Consensus Report: the impact on general practice. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2001; 13 Suppl 2: S3-7.
24. Osredkar J. Dihalni test z sečnino - njegovo mesto v diagnostiki. *Zdrav Vestn.* 2004; 73: 13-7.
25. Tepeš B. Priporočila za zdravljenje okužbe s *Helicobacter pylori* v Sloveniji v letu 2005. *Gastroenterolog.* 2005; 20: 77-85.
26. Reberšek Gorišek J, Pinter Ž, Pocač M, et al. Prikaz raziskav bakterije *Helicobacter pylori* v Splošni bolnišnici Maribor od leta 1988 do 2005. *Zdrav Vestn.* 2006; 75 Suppl 2: 41-8.
27. Giannini EG, Bilardi C, Dulbecco P, et al. Can *Helicobacter pylori* eradication regimens be shortened in clinical practice? An open-label, randomized, pilot study of 4 and 7-day triple therapy with rabeprazole, high-dose levofloxacin, and tinidazole. *J Clin Gastroenterol.* 2006; 40: 515-20.
28. Nimish V. New guidelines for *Helicobacter pylori*: applying them to your practice. *Rev Gastroenterol Disord.* 2007; 7: 111-4.
29. Wöhrer S, Troch M, Raderer M. Therapy of gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Expert Opin Pharmacother.* 2007; 8: 1263-73.
30. Vujnović G, Glumbić I, Skok P. Zdravili povzročeni hepatitis - neobičajen zaplet zdravljenja okužbe s *Helicobacter pylori*. In: Fras Z, Poredoš P, eds. Zbornik prispevkov. 49. Tavčarjevi dnevi; 2007 Nov 9-10; Portorož. Ljubljana: Medicinska fakulteta, Katedra za interno medicino; 2007. p. 323-4.
31. Graham DY, Lu H, Yamaoka Y. Therapy for *Helicobacter pylori* infection can be improved: sequential therapy and beyond. *Drugs.* 2008; 68: 725-36.
32. Kwok A, Lam T, Katelaris P, et al. *Helicobacter pylori* eradication therapy: indications, efficacy and safety. *Expert Opin Drug Saf.* 2008; 7: 271-81.
33. Skok P. Sodobna priporočila za zdravljenje okužbe s *Helicobacter pylori*. *Družinska medicina.* 2008; 6 Suppl 5: 190-3.
34. Gatta L, Vakil N, Leandro G, et al. Sequential therapy or triple therapy for *Helicobacter pylori* infection: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials in adults and children. *Am J Gastroenterol.* 2009; 104: 3069-79.
35. Fock KM, Katelaris P, Sugano K, et al. Second Asia-Pacific Consensus Guidelines for *Helicobacter pylori* infection. *J Gastroenterol Hepatol.* 2009; 24: 1587-600.

Nataša Smrekar<sup>1</sup>

# Kronična vnetna črevesna bolezen

## *Inflammatory Bowel Disease*

---

### IZVLEČEK

---

**KLJUČNE BESEDE:** kronična vnetna črevesna bolezen, ulcerozni kolitis, Crohnova bolezen

Kronična vnetna črevesna bolezen (KVČB) je bolezen prebavil neznane etiologije, ki navadno traja vse življenje. Zanja je značilen kroničen potek s pogostimi zagoni in vmesnimi različno dolgimi obdobji remisije. Ulcerozni kolitis in Crohnova bolezen sta dve glavni obliki KVČB. Še vedno ni znano, ali gre za dve različni bolezni ali le za različen odgovor na številna vnetna dogajanja.

---

### ABSTRACT

---

**KEY WORDS:** inflammatory bowel disease, ulcerative colitis, Crohn's disease

Inflammatory bowel disease (IBD) is a gastrointestinal disease of unknown etiology, which usually lasts a lifetime. It is characterized by a chronic course with frequent flares and intermediate periods of variable length of remission. Ulcerative colitis and Crohn's disease are two main forms of IBD. It is still not known whether they are two different diseases or merely represent a different response to numerous inflammatory events.

---

<sup>1</sup> Nataša Smrekar, dr. med., Klinični oddelek za gastroenterologijo, Gastroenterološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva 2, 1525 Ljubljana; [natasa.smrekar@kclj.si](mailto:natasa.smrekar@kclj.si)

## EPIDEMIOLOGIJA

V Evropi in ZDA je incidenca ulceroznega kolitisa (UK) 7,3 bolnika na 100.000 prebivalcev na leto, prevalenca pa 116 primerov na 100.000 prebivalcev. Incidenca Crohnove bolezni (CB) znaša 5,8 bolnika na 100.000 prebivalcev na leto in prevalenca 133 primerov na 100.000 prebivalcev.

Incidenca kronične vnetne črevesne bolezni (KVČB) je višja v razvitih in hladnejših predelih sveta. Bolezen se enako pogosto pojavlja med moškimi in ženskami, pogostejša je pri beli rasi, predvsem pri Židih.

KVČB je bolezen mladih odraslih, UK je najpogostejši med 25. in 35. letom, CB pa med 15. in 30. letom. 10% bolnikov s KVČB je mlajših od 18 let, bolezen se lahko prvič pojavi tudi pri otrocih, mlajših od 5 let, ter starejših od 50 let. V zadnjem času incidenca CB narašča, medtem ko incidenca UK ostaja nespremenjena (1-2).

## ETIOPATOGENEZA

Etiopatogeneza KVČB je še vedno nejasna. Genetski dejavniki, dejavniki iz okolja in motnje v uravnavanju imunskega odziva imajo pomembno vlogo pri nastanku bolezni, katere končni rezultat je nenadzorovano vnetje črevesne sluznice.

Genetski dejavniki imajo najverjetneje najpomembnejšo vlogo pri nastanku bolezni, zlasti pri predisponiranih osebah. Gena za KVČB še niso odkrili, so pa našli povezavo med genom na kromosomu 16 (NOD2/CARD15) in CB. Verjetno je KVČB večgenska bolezen, saj ugotavljamo spremembe na več kromosomih. Bolezen se pogosteje pojavlja v določenih družinah (20-30% bolnikov ima pozitivno družinsko anamnezo za KVČB). Sprožilni dejavnik še vedno ni znan, možni dejavniki so patogeni organizmi, imunski odgovor na intraluminalni antigen ali nepravilni imunski odziv na antigene (1-2).

## KLINIČNA SLIKA

Klinična slika KVČB je odvisna od lokalizacije vnetja, njenega obsega in intenzivnosti. UK praviloma prizadene le široko črevo. Pri tej obliki KVČB je vedno prizadet rektum, vnetje se lahko razširi na preostale predele široke-

ga črevesa in je omejeno le na sluznico črevesa. Glede na razširjenost bolezni tako ločimo:

- ulcerozni proktitis, kjer je vnetje omejeno le na rektum,
- levostranski kolitis, kjer vnetje sega do lienalne fleksure,
- razširjeni kolitis, kjer se vnetje razširi čez lienalno fleksuro in lahko zajame celotno debelo črevo.

Bolniki z UK imajo najpogosteje krvave driske, lažne pozive na blato ter tenezme. Pogosto so utrujeni zaradi vnetja in slabokrvnosti. Glede na aktivnost bolezni ločimo:

- blago obliko, kjer imajo bolniki do štiri stolice dnevno, med blatom je le malo krvi, splošni znaki vnetja so odsotni,
- zmerno aktivno obliko, kjer imajo bolniki do šest stolic dnevno, imajo rahlo povišano telesno temperaturo (<37,8 °C) ter blage sistemske znake vnetja (C – reaktivni protein (CRP) < 30 mg/l, hitost sedimentacije (SR) < 30 mm/h) in
- hudo (fulminantno) obliko, kjer imajo bolniki več kot šest stolic dnevno, stolice so krvavo gnojne, bolniki imajo povišano telesno temperaturo (>37,8 °C) in pospešen pulz (>90/min), bolečine v trebuhu ter močno izražene sistemske znake vnetja (SR > 30 mm/h, CRP > 30 mg/l). Bolezen v tej obliki hudo prizadene bolnika. Zaradi izgube vode, elektrolitov in krvi pride do izsušenosti, hujšanja, anemije (hemoglobin pod 105 g/l) in hipoalbuminemije.

Za CB je značilno transmuralno granulomatozno vnetje, ki lahko prizadene kateri koli del prebavne cevi od ustne votline do anusa, čeprav je vnetje najpogosteje omejeno na terminalni ileum in cekum. Bolezenski simptomi so tako odvisni od anatomske lokalizacije vnetja, njegove intenzivnosti ter tendence k zoževanju črevesne svetline. Za bolnike s CB je značilna predvsem bolečina v trebuhu ter driska. Najpogosteje imajo bolečino v desnem spodnjem kvadrantu, zato te bolnike pogosto operirajo zaradi suma na vnetje slepiča. Krvave driske se pojavijo le, če je prizadeto tudi široko črevo. Tudi ti bolniki tožijo zaradi utrujenosti, ki je posledica kroničnega vnetja in anemije. Kadar je prizadeto samo ozko črevo, je vodilni znak lahko le malabsorpcija (pomanjkanje vitaminov in mineralov,



Tabela 1. *Zunajčrevesni simptomi pri KVČB.*

Organ	Zunajčrevesne manifestacije KVČB
Koža	nodozni eritem, pioderma gangrenozum, Sweetov sindrom
Sklepi	periferna (enteropatični artritis) in aksialna (ankilozantni spondilitis, sakroiliitis) artropatija
Oči	episkleritis, uveitis
Jetra	primarni sklerozantni holangitis
Srce	perikarditis, miokarditis
Pljuča	pljučna fibroza, alveolitis
Kri	venska tromboembolija, avtoimuna hemolitična anemija

anemija, elektrolitske motnje, motnje koagulacije ipd) s hujšanjem, kar je še posebno pomembno pri otrocih. Vnetne spremembe v zgornjih prebavilih so lahko brez klinične simptomatike, lahko pa bolniki navajajo disfagijo ali imajo dispeptične težave. Včasih se bolezen začne le z lokalnimi zapleti v obliki fisur, fistul ali abscesov (3–4).

KVČB se lahko pojavi tudi v otroštvu in predstavlja eno najtežjih bolezni pri otrocih. Pogostejša je CB, predvsem pri dečkih. Otroci s KVČB zaostajajo v rasti in spolnem razvoju, kar je predvsem posledica podhranjenosti zaradi bolezni ter neposrednega vpliva vnetnih citokinov na linearno rast.

Pri 35 % bolnikov s KVČB se pojavijo t. i. zunajčrevesni simptomi (5). V sklopu bolezni so lahko prizadeti koža, oči, sklepi, jetra, srce, pljuča in krvotvorni organ (tabela 1). Prizadetost drugih organov se lahko pojavi hkrati z zagonom KVČB ali neodvisno od KVČB. Najpogostejše imajo bolniki vnetje velikih sklepov, pri bolnikih s CB je pogostejši anki-lozantni spondilitis. Pogoste so tudi kožne spremembe, predvsem nodozni eritem, kjer na ekstenzorni strani spodnjih okončin (predvsem tibije) tipljemo boleče, podkožne vozličice. Koža nad njimi je pordela ali vijolična. Primarni sklerozantni holangitis (PSH) je pogostejši pri bolnikih z UK. Je znan dejavnik tveganja za razvoj holangiokarcinoma in raka debelega črevesa. Pri bolnikih s KVČB so 3,5-krat pogostejše venske tromboembolije, kar pomembno vpliva na obolevnost in umrljivost teh bolnikov.

## DIAGNOSTIKA

Z diagnostičnim postopkom poskušamo ugotoviti bolezen, ki bolniku povzroča težave.

Ključnega pomena pri obravnavi in odkrivanju KVČB sta dobra anamneza in klinični pregled. Pri anamnezi smo predvsem pozorni na začetek in trajanje simptomov (težave pri KVČB trajajo več kot 3–6 tednov), na število stolic, prisotnost krvi v blatu ter krčev v trebuhu. Pomemben je podatek o morebitnem nedavnem potovanju v eksotične dežele, podatek o jemanju zdravil, kot so nesteroidni antirevmatiki in antibiotiki ter povezava težav z določeno vrsto hrane (mleko, fruktoza, pšenica itd). Pri kliničnem pregledu smo pozorni predvsem na barvo kože in vidnih sluznic, morebitne zatrdline v trebuhu ter spremembe na koži, sklepih in očeh. Bolniku izmerimo telesno temperaturo in pulz, določimo indeks telesne mase (ITM) ter opravimo rektalni pregled. Pri diagnozi bolezni uporabljamo še laboratorijske, endoskopske, histološke (morfološke) ter rentgenske slikovne preiskave.

## Laboratorijske preiskave

Laboratorijske preiskave so neznatne, vendar nam dajo pomembne podatke predvsem o bolnikovem splošnem stanju, vnetni aktivnosti in uspešnosti zdravljenja. Osrednje laboratorijske preiskave so: sedimentacija, celotna krvna slika, koncentracija C-reaktivnega proteina (CRP), koncentracije elektrolitov, koncentracija serumskega železa, proteinogram in hepatogram. Bolniku določimo tudi ščitnične hormone ter serologijo za celiakijo. Serološki marker za postavitev diagnoze KVČB ne obstaja, za ugotavljanje zagonov bolezni si v zadnjem času pomagamo z določitvijo kalprotektina v blatu, vendar z njim ne moremo ločiti tipov KVČB.

## Endoskopske preiskave

Najpomembnejša preiskava pri diagnostiki KVČB je ileokoloskopija. Na osnovi endoskopskega izvida lahko že ločimo med obema oblikama KVČB. Za UK je značilna prizadetost sluznice od rektuma navzgor. Za CB pa je značilna segmentna prizadetost črevesne sluznice, pogosto sluznica rektuma ni prizadeta. Ob endoskopski preiskavi lahko odvzamemo material za patohistološki pregled, opravimo lahko tudi terapevtske posege. Od endoskopskih preiskav še vedno uporabljamo tudi rektoskopijo, predvsem za oceno intenzivnosti vnetja pri UK ter za ugotavljanje izvodil perianalnih fistul pri CB. Za ugotavljanje perianalnih fistul in abscesov uporabljamo tudi endoskopski ultrazvok. Pri sumu na prizadetost zgornjih prebavil uporabimo ezofagogastroduodenoskopijo ter enteroskopijo. »Kapsulna« endoskopija je bolj občutljiva preiskava za dokaz majhnih in povrhnjih lezij ozkega črevesa kot MRI in CT, vendar je pred njeno izvedbo potrebno izključiti strikture in stenoze v ozkem črevesu.

## Histološke (morfološke) preiskave

Pri endoskopskih preiskavah odvzeti bioptični material se pregleda pod mikroskopom. Morfološko razlikovanje ni enostavno, tako da diagnoza KVČB sloni na skupku sprememb. Za CB so tako značilni granulomi, zadebeljena in edematозна submukoza z vnetjem in limfoidnimi infiltrati, transmuralno vnetje z limfoidnimi agregati, fisuralni ulkusi, aftozne lezije, fibrozne strikture in fistule z granulacijskim tkivom, medtem ko je za UK značilna porušena arhitektura kripta, bogat mononuklearni vnetni infiltrat, kriptitis in kriptni abscesi ter difuzno kronično vnetje.

## Rentgenske slikovne preiskave

Rentgensko slikovno diagnostiko uporabljamo predvsem za ugotavljanje zapletov KVČB. Pregledna slika trebuha nam lahko prikaže toksični megakolon, najresnejši zaplet UK, ki pogosto zahteva takojšnje, tudi kirurško ukrepanje. Poleg tega nam prikaže tudi ileus kot zaplet stenozirajoče oblike CB ter perforacijo črevesja. Za oceno prizadetosti ozkega črevesa pri CB uporabljamo predvsem magnetno

resonančno (MR) enterografijo (bolnik spi je oralno kontrastno sredstvo). Če ne moremo opraviti MRI preiskave, se odločimo za CT enteroklizo, kjer bolnik prejme kontrastno sredstvo preko jejunalne sonde. Obe preiskavi sta superiorni v primerjavi s kontrastnim slikanjem ozkega črevesa, zato se slednja preiskava v diagnostiki CB opušča. Velik problem CT enteroklize je radiacijska obremenitev, zato pri mladih bolnikih, če je le možno, opravimo MRI. Pri sumu na morebitne zaplete CB, kot so fistule in abscesi, se zaradi boljše občutljivosti preiskave odločimo za MRI male medenice (3–4).

## ZAPLETI KVČB

Toksični megakolon se lahko razvije v sklopu težko potekajoče oblike KVČB, največkrat v sklopu UK. Taki bolniki so prizadeti, imajo visoko temperaturo in povišano srčno frekvenco. Laboratorijsko najdemo levkocitozo s pomikom v levo in hipalbuminemijo. Prisoten je meteorizem z dilatacijo širokega črevesa (na pregledni sliki trebuha vidimo razširjeno in z zrakom napolnjeno široko črevo, katerega premer v transversalnem delu presega šest centimetrov, haustracije izginejo). Pri močno vneti in stanjšani črevesni steni lahko pride do perforacije. Bolnikovo stanje se nenadoma močno poslabša, pojavijo se močne bolečine v trebuhu, bolnik je prizadet in šokiran. Klinično se pojavi mišični defans trebušne stene, na pregledni sliki pa vidimo zrak pod prepono. Tak bolnik nujno potrebuje operativni poseg, smrtnost je kljub temu še vedno večja kot 30%.

Rak širokega črevesa in danke se pri bolnikih s KVČB pojavlja pogostejše kot pri ostalem prebivalstvu. Glavni dejavniki tveganja so prizadetost celotnega širokega črevesa, trajanje bolezni več kot deset let, začetek bolezni v otroštvu ter pozitivna družinska anamneza glede raka širokega črevesa in danke. Sam karcinom predstavlja velik diagnostični problem, saj je klinična slika enaka kot pri KVČB. Običajno je visoko malign in se pogostejše pojavlja pri bolnikih z UK. Po desetih letih bolezni prične nevarnost za pojav karcinoma naraščati za 0,5–1% na leto. Zaradi tega svetujemo preventivne letne kolonoskopije z odvzemom številnih vzorčkov za

patohistološki pregled pri bolnikih z UK in Crohnovim kolitisom.

Fistule, abscesi in klinično pomembne zožitve črevesne svetline so značilne za CB in pogosto zahtevajo kirurško obravnavo. Pseudopolipi se pojavljajo pri obeh oblikah bolezni, kadar trajata dlje časa. So vnetne narave in nimajo prekanceroznega značaja (3–5).

## DIFERENCIALNA DIAGNOZA KVČB

Številne bolezni imajo podobno klinično sliko kot KVČB. Pri vseh bolnikih z akutno drisko je potrebno pomisliti na okužbo s patogenimi črevesnimi bakterijami, predvsem iz rodov *Salmonella*, *Shigella* in vrste *Campylobacter jejuni* ter okužbo s paraziti (*Giardia*, *Entamoeba* itd). Izključiti moramo tudi okužbo s *Clostridium difficile*, še zlasti, če je bolnik predhodno prejemal antibiotike. Pri akutni driski moramo pomisliti tudi na morebitno okužbo s koronavirusom in rotavirusom. Pogosto ima podobno klinično sliko tudi okužba s citomegalovirusom. Pri kroničnih driskah z znaki malabsorpcije moramo izključiti celiakijo, pri krvavih driskah pa je potrebno izključiti zlasti raka širokega črevesa in danke. Krvave driske lahko vidimo tudi pri radiacijskem kolitisu, krvavitvi iz divertiklov, ishemičnem kolitisu in sistemskih vaskulitidih. Z drisko in krči se lahko manifestirajo tudi laktozna intoleranca, eozinofilni enterokolitis, kolagenozni kolitis in tudi iritabilni kolon. Pri bolečinah v desnem spodnjem kvadrantu je potrebno pomisliti na vnetje slepiča, pri ženskah tudi na ginekološka vnetja in tumorje, ektopično nosečnost in endometriozo.

## ZDRAVLJENJE

KVČB zdravimo simptomatsko, saj njenega vzroka ne poznamo. Zdravila so pomembna za zdravljenje akutnih zagonov bolezni (za indukcijo remisije) in za vzdrževanje remisije. Remisija je klinična (umiritev simptomov bolezni) in endoskopska (popolna zacelitev sluznice). V ta namen uporabljamo 5-aminosalicilno kislino, kortikosteroide, imunosupresive in biološka zdravila.

## 5-aminosalicilna kislina

5-aminosalicilna kislina (5-ASA) (sulfasalazin, mesalazin) se uporablja za zdravljenje in vzdrževanje remisije pri bolnikih z UK, učinkovito v dozi 3–4,5 g/dan. Zdravilo je po zadnjih smernicah neučinkovito za zdravljenje CB tako ozkega kot tudi debelega črevesa. Pri proktitisu in levostranskem kolitisu je učinkovitejša lokalna uporaba mesalazina v obliki svečk ali klizem. Zdravljenje s 5-ASA pri UK zniža incidenco raka debelega črevesa in danke.

## Kortikosteroidi

Kortikosteroide uporabljamo za zdravljenje akutnih zagonov, vendar zaradi številnih stranskih učinkov in nezmožnosti povzročitve popolne zacelitev sluznice niso primerni za vzdrževanje remisije. So zdravilo izbora pri zmerni do hudi obliki KVČB, pogosto so tudi zdravilo izbora za zdravljenje najhujših simptomov KVČB. Za oralno zdravljenje pri nas uporabljamo metilprednisolon v dozi 0,5–0,75 mg/kg telesne teže, maksimalni parenteralni odmerek znaša 1 mg/kg telesne teže. Posebna oblika kortikosteroidov je budesonid, ki se sprošča šele v končnem delu ileuma in začetnem delu debelega črevesa ter ima manj stranskih učinkov kot sistemski kortikosteroidi. Predvsem se uporablja za zdravljenje Crohnove bolezni, omejene na terminalni ileum in cekum v dozi 9 mg/dan, le v redkih primerih pa tudi pri UK.

## Imunosupresivi

Imunosupresivi so zdravila, ki jih uporabljamo za vzdrževanje remisije KVČB, medtem ko za indukcijo remisije niso primerni, saj je učinek njihovega delovanja viden šele po 3–6 mesecih. Zdravila zmanjšajo imunološki odgovor, najpogosteje pa uporabljamo azatioprin (2–2,5 mg/kg telesne teže), 6-merkaptopurin (1,5 mg/kg telesne teže), metotreksat (25 mg in/ali oralno 1 × tedensko) in redkeje ciklosporin.

## Biološka zdravila

Biološka zdravila zavirajo sproščanje ali delovanje vnetnih citokinov. Najpomembnejši mediator vnetja pri bolnikih s KVČB (zlasti pri Crohnovih bolnikih) je tumorje nekrotizirajoči faktor alfa (TNF-alfa). Izločajo ga spod-

bujeni makrofagi, monociti in limfociti T. Zdravila vežejo vnetni mediator in na ta način zmanjšajo vnetje, poleg tega se z vezavo na TNF-alfa sproži apoptoza oz. programirana celična smrt. Biološka zdravila so trenutno namenjena skupini bolnikov s KVČB, ki so neodzivni na standardno zdravljenje (5-ASA, kortikosteroidi, imunosupresivi) ali razvijejo hude stranske učinke ob jemanju standardnih zdravil. Kadar biološko terapijo uporabimo za standardnimi zdravili, govorimo o t. i. *step-up* terapiji. V primeru težko potekajoče KVČB se lahko odločimo za t. i. *top-down* terapijo, kjer zdravljenje pričnemo z biološkimi zdravili in nato dodamo imunosupresive. Za Crohnovo bolezen uporabljamo infliksimab in adalimumab, za UK trenutno le infliksimab. Infliksimab je himerno (75 % humanih in 25 % mišjih proteinov) monoklonsko protitelo IgG1, medtem ko je adalimumab popolnoma humano monoklonsko protitelo (6–8).

### Antibiotiki

Antibiotiki se uporabljajo predvsem za zdravljenje zapletov CB, kot so abscesi in perianalne fistule. Najučinkovitejša sta metronidazol in ciprofloksacin.

### Kirurško zdravljenje

Operativno zdravljenje je indicirano pri zapletih bolezni. Indikacije so absolutne (kadar komplikacije ogrožajo življenje, npr. toksični megakolon) in relativne (kadar bolezen ne moremo več dobro nadzorovati z zdravili). Operativno zdravljenje CB je vedno le simptomatsko, večinoma je potrebno za razrešitev zapletov (zožitev, fistul, abscesov). Za razliko od CB je bolnika z UK možno ozdraviti z operacijo (odstranitev celotnega širokega črevesa in danke).

### ZAKLJUČEK

KVČB je kronična bolezen prebavil, ki pri večini bolnikov traja vse življenje. Le bolniki z UK po kolektomiji nimajo več težav. Potek bolezni je zelo različen in nepredvidljiv ter odvisen od razširjenosti, lokalizacije ter aktivnosti bolezni. Na potek pomembno vpliva starost bolnika ob pričetku težav ter pojav zapletov. Pri večini bolnikov nam uspe z zdravili doseči remisijo, ki je različno dolga. Bolniki s KVČB imajo višjo obolevnost in krajšo pričakovano življenjsko dobo kot zdrava populacija ter slabšo kvaliteto življenja.

### LITERATURA

1. Smrekar N. Epidemiologija in etiopatogeneza kronične vnetne črevesne bolezni. In: Kronična vnetna črevesna bolezen. Krka Med Farm. 2004; 25 Suppl 1: 9–15.
2. Loftus EV. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: incidence, prevalence and environmental influences. Gastroenterology. 2004; 126: 1504–17.
3. Ferkolj I. Klinična slika in naravni potek kronične vnetne črevesne bolezni. In: Repše S, ed. Kirurgija širokega črevesa in danke. Simpozij. Ljubljana: Klinični center, Kirurške klinike, Kirurška šola; 1996. p. 13–6.
4. Rowe WA. Inflammatory Bowel Disease. eMedicine [internet]. 2008 [citirano 2010 Sep 17]. Dosegljivo na: <http://emedicine.medscape.com/article/179037-overview>
5. Rankin GB. Extraintestinal and Systemic Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. Med Clin North Am. 1990; 74: 39–48.
6. Hanauer SB, Present DH, Wolf JL. The state of the art in the management of Inflammatory Bowel Disease. Clinician. 2002; 20: 1–19.
7. Travis SPL, Stange EF, Lemann M, et al. European evidence-based Consensus on the management of ulcerative colitis: Current management. Journal of Crohn's and Colitis. 2008; 2: 24–62.
8. Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, et al. The second European evidence-based Consensus on diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. Journal of Crohn's and Colitis. 2010; 4: 28–62.

Janez Eržen<sup>1</sup>

# Rak požiralnika

## *Esophageal Carcinoma*

---

### IZVLEČEK

---

**KLJUČNE BESEDE:** rak požiralnika, epidemiologija, diagnoza, zdravljenje

Rak požiralnika uvrščamo med maligna obolenja z najslabšo prognozo in velikimi geografskimi razlikami v številu obolelih. Medtem ko se pojavnost obolenja za ploščatoceličnim rakom ne spreminja, pa v zadnjih treh desetletjih v Evropi in Severni Ameriki opazamo znaten porast žleznega raka. Najpogostejši simptom je napredujoča disfagija pri uživanju trde hrane. Diagnozo postavimo na osnovi anamneze, kliničnega pregleda in rentgenskega slikanja z barijem. Potrdimo jo s fleksibilno ezofagoskopijo in biopsijo sluznice požiralnika. Različni endoskopski posegi in kirurška odstranitev tumorja ostajajo prvi način zdravljenja začetnih stadijev, čedalje več pa se uporabljajo različne kombinacije kemoterapije in obsevanja.

---

### ABSTRACT

---

**KEY WORDS:** esophageal carcinoma, epidemiology, diagnosis, treatment

Esophageal carcinoma is one of those malignant tumors which have the worst prognosis and exhibit a marked geographic variation in their incidence. While the incidence of esophageal squamous cell carcinoma has remained steady, an increasing incidence of adenocarcinoma has been observed over the past 3 decades in Europe and North America. The classic symptom of this disease is progressive dysphagia for solid food. Its clinical diagnosis is obtained from medical history, physical examination, and barium esophagography. The clinical diagnosis requires a histological confirmation using tissue obtained by flexible esophagoscopy. Various endoscopic procedures and surgical resections remain the mainstay of treatment for patients with localized tumors, but in an increasing number of cases various combinations of chemotherapeutic agents and radiation therapy are used.

---

<sup>1</sup> Asist. dr. Janez Eržen, dr. med., Klinični oddelek za torakalno kirurgijo, Kirurška klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1525 Ljubljana; janez.erzen@mf.uni-lj.si

## UVOD

V epidemiologiji raka požiralnika je v zadnjih tridesetih letih nastala velika sprememba, za katero ne poznamo zanesljive razlage. Žlezni rak je v razvitih zahodnih državah nadomestil ploščatoceličnega, kar opazamo v zadnjih petnajstih letih tudi pri nas. Za žleznim rakom največkrat obolevajo mlajši moški bele rase s prekomerno telesno težo iz višjega socialno-ekonomskega razreda. V Sloveniji je tako danes skoraj polovica raka požiralnika žleznega izvora, medtem ko je v ZDA žlezni rak po številu že prehitel ploščatoceličnega.

Veliko stopnjo obolenja pa imajo tudi na severu Kitajske, v Iranu, Kazahstanu in Turkmeniji ter na jugu Afrike, v Urugvaju in na severu Argentine. V Evropi je najbolj prizadeta pokrajina Calvados v Franciji.

V provinci Honan na Kitajskem je zbolewnost za oba spola 139/100.000, v Iranu 108/100.000 za moške in 140/100.000 za ženske. V Sloveniji je bila leta 2005 zbolewnost 8,2/100.000 za moške in 1,9/100.000 za ženske. Pri obeh spolih zbolewnost narašča. V ZDA je adenokarcinom požiralnika rak z najhitreje naraščajočim številom na novo zbolelih (1, 4). Najpogostejši maligni tumor požiralnika je sicer karcinom. Sarkomi se pojavljajo pri 1 % bolnikov, drugi maligni tumorji pa so še redkejši.

Tako ploščatocelični kot tudi žlezni rak imata nekatere znane dejavnike tveganja. Ploščatocelični rak se pojavlja pri dolgotrajnih kadilcih, ki so dvakrat bolj ogroženi od nekadilcev, in pri čezmernih pivcih alkohola. Drugi dejavniki tveganja so še: kronično uživanje vroče hrane in pijač, slaba ustna higiena, enolična prehrana, nitrozamini v hrani in okolju, okužba s humanim papilomskim virusom (HPV), ahalazija kardije in Plummer-Vinsonov sindrom. Tveganje za žlezni rak je povečano pri ljudeh z gastroezofagealno refluksno boleznijo, ki pa nima vpliva na razvoj ploščatoceličnega raka, in pri bolnikih z Barrettovim požiralnikom (1-3). Tumor se pri tem pojavlja v spodnjem delu požiralnika in na prehodu v želodec. Največkrat zbolijo osebe med 60. in 70. letom starosti.

Bolezen najpogosteje vznikne v spodnjem ali srednjem delu in se zelo hitro širi po stenih požiralnika. Zaradi dobre prekrvavlje-

nosti in limfne oskrbe rak zelo zgodaj zaseva v paraezofagealne, mediastinalne in globoke vratne, pa tudi navzdol v celiakalne bezgavke. Vrašča lahko v sosednje organe, kot so sapnik, hrbtenica, ščitnica, velike žile, hematogeno pa najpogosteje zaseva v jetra in nadledvični žlezi.

Preživetje je najbolj odvisno od stadija bolezni. Skupno petletno preživetje vseh stadijev je približno 20-25 %, pri bolnikih z oddaljenimi metastazami pa manj kot 5 %. Najkrajše preživetje imajo bolniki z zasevki. Pri tem ni razlike med tistimi, ki imajo razsoj v regionalne bezgavke, in bolniki, ki imajo oddaljene zasevke. Okrog 80 % bolnikov ima pri postavitvi diagnoze visok stadij bolezni in zasevke.

Bolnike z Barrettovim požiralnikom je treba redno endoskopirati in jemati vzorce iz štirih mest obsega svetline na isti višini, kar se ponovi na vsaka 2 cm (3). S tem zanesljiveje odkrijemo hude displazije ali začetni rak. Stopnjo Barrettovega požiralnika ločimo tudi glede na dolžino jezikov sluzničnih sprememb na kratke in dolge. Meja med njimi je 3 cm. Pogostnost endoskopskih kontrol je odvisna od stopnje metaplazije oziroma displazije, ki jo najde patolog. Pri displastičnih spremembah so kontrole potrebne na 6 mesecev. Displazije visoke stopnje zdravimo z ezofagektomijo, lahko pa naredimo tudi manjši poseg, kot je mukozektomija, termoablacija z laserjem, elektrokoagulacija ali fotodinamsko zdravljenje. Vedno pa je ob tem treba zdraviti refluksno bolezen požiralnika z zdravili ali z anti-refluksno operacijo.

## KLINIČNA SLIKA

Najpogostejši simptom, ki se pojavi pri 90 % bolnikov, je težko požiranje trde hrane (disfagija), ki se sprva pojavlja le takrat, ko bolnik pogoltne večji kos, sčasoma pa vse bolj napreduje. Zaradi tega začne bolnik hujšati. Žal je disfagija simptom, ki se pojavi pozno. Vzrok za to je v zgradbi požiralnika. Spodnja in delno tudi srednja tretjina požiralnika sta zgrajeni iz gladkega mišičja, ki ima veliko sposobnost raztezanja, zato je potrebna prizadetost več kot dveh tretjin oboda požiralnika, preden bolnik to zazna kot moteno prehajanje hrane.

Skupaj z disfagijo se pogosto pojavlja bolečina pri požiranju (odinofagija). Poleg zaustavljanja zaužite hrane nad zožitvijo se pojavi čezmerno slinjenje, kašljanje in aspiracije s posledično okužbo pljuč. Lahko se pokažeta tudi krvavitev in slabokrvnost. Z napredovanjem bolezni nastane včasih hripavost, kar je znak, da tumor vrašča v *nervus vagus* oziroma *nervus laryngeus recurrens*. Hudi napadi kašlja, ki jih sproži požiranje, posebno pitje, hropenje in pljučnica, so sumljivi za maligno fistulo med požiralnikom in bronhiji.

## DIAGNOZA

Začetne maligne tumorje v požiralniku ponavadi odkrijemo naključno ali ob načrtovanem iskanju pri osebah z večjim tveganjem. To izvajajo v deželah, kjer je število na novo zbolelih za rakom požiralnika veliko. Največ izkušenj na tem področju imajo Kitajci, ki imajo zelo dobre uspehe z zdravljenjem raka požiralnika, ki še ne kaže simptomov (stadij T1 N0 M0). V zahodnem svetu se tako presajanje ne izvaja.

Diagnozo postavimo z anamnezo, kliničnim pregledom, kontrastnimi rentgenskimi preiskavami, endoskopijo in biopsijo. Stadij bolezni določamo z različnimi slikovnimi, funkcionalnimi in ultrazvočnimi preiskavami, s pomočjo katerih se potem odločamo o načinih zdravljenja. Za določitev razširjenosti tumorja uporabljamo klasifikacijo TNM (tabela 1).

S kontrastnim rentgenskim slikanjem ugotovimo velikost in lokalizacijo rakave spremembe. Kontrastna preiskava nam pokaže tudi potek požiralnikove osi, kar nam posredno kaže stadij tumorja in možnost vraščanja v okolico. Maligna sprememba je vidna kot zožitev z defektnimi polnitvami in neravno sluznico.

Ezofagoskopija poleg določitve lokalizacije, stopnje obstrukcije in dolžine sprememb omogoča tudi odvzem materiala in s tem histološko in/ali citološko opredelitev tumorja. Če tumor leži v razcepišču sapnika ali nad njim, naredimo vedno tudi bronhoskopijo, da izključimo vraščanje v sapnik ali glavna bronhija.

Za oceno tumorja nam daje dobre podatke endoskopski ultrazvok (EUZ), ki podrobno pokaže steno požiralnika in je tako najbolj uporaben za klinično določanje tumorskega stadija in bezgavk neposredno ob požiralniku, ki jih lahko s tanko iglo skozi steno tudi punktiramo in dobimo vzorce za citološki pregled. Žal omenjena preiskava pogosto ni izvedljiva, ker tumorska zožitev preprečuje uvajanje UZ-sonde.

Za ocenjevanje razširitve bolezni uporabljamo še računalniško tomografijo (CT), PET-CT (angl. *positron emission tomography*), magnetno resonanco (MRI) ter ultrazvočni pregled vratu in zgornjega trebuha. CT ima manjšo vrednost pri določanju stadija tumorja, večji pomen pa ima pri odkrivanju zasevkov

Tabela 1. Klasifikacija TNM raka požiralnika.

TX	tumorja ni mogoče oceniti
T0	tumor ni prisoten
Tis	displazija hude stopnje
T1	tumor zajema lamino propio, muskularis mukoze ali submukoze; ne prerašča submukoze
T2	tumor vrašča v krožno in/ali vzdolžno mišično plast, a ne preko njiyu
T3	tumor prerašča mejo požiralnikove stene, ne vrašča v okoliške strukture
T4	tumor vrašča v okoliške strukture
NX	regionalnih bezgavk ni mogoče oceniti
N0	ni zasevkov v regionalnih bezgavkah
N1	zasevki v regionalnih bezgavkah
MX	oddaljenih metastaz ni mogoče oceniti
M0	ni oddaljenih metastaz
M1a	metastaze v oddaljenih regionalnih bezgavkah (karcinom zgornjega požiralnika v vratnih, karcinom spodnjega požiralnika v celiakalnih bezgavkah)
M1b	metastaze v druge neregionalne bezgavke ali druge organe

v bezgavkah in oddaljenih organih. MRI ima prav tako omejeno vrednost in je pri določanju stadija bolezni enakovredna preiskavi s CT. Zasevke v kosteh najbolje prikaže scintigrafija, ki pa je malo specifična.

V zadnjem času se uveljavlja PET-CT s fluorodeoksiglukozo (FDG) kot radioindikatorjem. Preiskava je dobro občutljiva in točna, vendar je skupaj približno 20% rezultatov lažno pozitivnih ali lažno negativnih (5). Uporabljamo jo predvsem za ugotavljanje stadija malignih tumorjev in iskanje oddaljenih zasevkov, ocenjevanje uspešnosti zdravljenja in sledenje onkoloških bolnikov (5). Uporaba fluorotimidina (FLT-PET) in galija (<sup>68</sup>Ga-PET) namesto FDG naj bi izboljšala občutljivost in natančnost preiskave ter prikaz nevroendokrinih in nevroektodermalnih tumorjev, raka ledvic, dojke in prostate, drobnoceličnega raka pljuč in malignega limfoma (5). <sup>68</sup>Ga ima pred FDG tudi to prednost, da za njegovo pridobivanje ne potrebujemo ciklotrona. Oddaljene zasevke odkrijemo s preiskavo FDG-PET bolje kot s CT, kombinacija obeh preiskav pa natančnost poveča.

## ZDRAVLJENJE

Rak požiralnika zdravimo z različnimi endoskopskimi posegi, operacijo, kemoterapijo in z obsevanjem. Še vedno ne poznamo optimalnega načina zdravljenja lokalizirane oblike bolezni. Bolnika je mogoče zdraviti samo z operacijo. Ta je indicirana pri bolnikih, ki imajo lokalizirano bolezen stadija Tis, T1, T2, N0-1 M0 (6). Lahko pa zdravljenje začnemo s kemoterapijo, ki ji sledi operacija (neoadjuvantno), ali po operaciji zdravimo še s kemoterapijo (adjuvantno). Tretji pogosto uporabljani način, ki ga izvajamo tudi pri nas vključuje začetno zdravljenje s kemoradioterapijo, ki mu sledi operacija (neoadjuvantno). Zadnjo možnost predstavlja zdravljenje s kemoradioterapijo brez operacije. Kombinacija kemoterapije in radioterapije je dandanes standard pri nekirurškem zdravljenju lokalno napredovale bolezni. Endoskopsko zdravljenje intramukoznih oblik raka Tis izvajamo z mukozektomijo, termoablacijo z laserjem, elektrokoagulacijo ali fotodinamsko.

Pri mnogih bolnikih z rakom požiralnika sta prisotni podhranjenost in shujšanost, ki

dokazano povečata število zapletov po operaciji in umrljivost. Pred odločitvijo za operacijo je pomembna tudi ocena funkcije srca in ožilja, pljuč, jeter in ledvic. Zavedati se moramo, da je pooperacijska smrtnost zelo visoka in se giblje med 10 in 20%.

## Operacija

Cilj operacijskega zdravljenja je radikalna odstranitev tumorja v enem kosu s čim širšim varnostnim robom. Obenem sistematično odstranimo bezgavke v prsnem košu in zgornjem trebuhu, nekateri priporočajo tudi odstranitev globokih vratnih bezgavk (limfadenektomija treh polj). Ezofagektomijo lahko naredimo na več načinov. Največkrat požiralnik odstranimo skozi desno torakotomijo, lahko tudi levo, ali transhiatalno brez torakotomije. Pri transtorakalni resekciji naredimo laparotomijo, pri čemer mobiliziramo želodec, s katerim nadomestimo odstranjeni požiralnik, nato pa torakotomijo, skozi katero odstranimo požiralnik in bezgavke ter naredimo intratorakalno anastomozo. Pri transhiatalni resekciji naredimo laparotomijo in pristop do požiralnika z leve strani vratu. Skozi hiatus požiralnika in vrat sprostimo požiralnik, deloma pod nadzorom očesa, srednji del pa topo, na slepo. Transhiatalni pristop je za bolnika lažji, manj invaziven in povezan z manjšo stopnjo pooperacijske obolevnosti. Nasprotniki tega posega očitajo predvsem manjšo radikalnost pri odstranjevanju mediastinalnih bezgavk. Ta operacija je priporočljiva pri bolnikih s slabšim splošnim stanjem in okrnjeno pljučno funkcijo, pri tumorjih, ki ležijo v vratnem ali spodnjem delu požiralnika. Oba posega je mogoče napraviti tudi z minimalno invazivno laparoskopsko ali videotorakoskopsko tehniko. Manj je tistih kirurgov, ki zagovarjajo radikalno resekcijo v enem kosu, pri kateri obenem s prizadetim požiralnikom odstranimo večji del domnevno zdravega tkiva okrog požiralnika z vranico, maščevjem in bezgavkami ob celiakalnem deblu, zadnji del osrčnika, veno azigos, torakalni vod in prepono okrog požiralnikovega hiatusa.

Za nadomestilo požiralnika največkrat uporabimo želodec. Takšna operacija je najenostavnejša, saj v primerjavi z rekonstrukcijo z debelim črevesom, pri kateri je treba narediti tri anastomoze, zadostuje ena. Debelo čre-



vo uporabljamo, kadar je želodec neprimeren ali odstranjen. Jejunum uporabimo kot zadnjo možnost, ker je pogosto zaradi svojstvene prekrvljenosti težko zagotoviti zadosti dolgo vijugo.

Želodec ali črevo običajno izpeljemo skozi prsni koš, lahko pa tudi pod prsnico in pod kožo. Anastomozo med ostankom požiralnika in črevesom oziroma želodcem napravimo v prsnem košu ali na vratu. Pri operaciji naredimo vedno tudi jejunostomo s katetrom, s čimer omogočimo hranjenje bolnika v črevo že nekaj ur po operaciji. Hranjenje po jejunostomi traja toliko časa, dokler se bolnik ne more polno hraniti skozi usta. Teden dni po operaciji naredimo rentgenski pregled anastomoze s kontrastom, ki pokaže prehodnost in zaceljenost anastomoze. Če je anastomoza v redu, pričnemo bolnika hraniti skozi usta.

Najpogostejši zgodnji zapleti po operaciji so srčnožilni (motnje srčnega ritma, padec krvnega tlaka, plevralni izliv, atelektaza), različne okužbe (pljučnica, plevralni empiem, mediastinitis, okužba rane), sepsa, fistula anastomoze in lokalna ali obsežnejša nekroza organa, ki smo ga uporabili za rekonstrukcijo. Med poznimi zapleti so zoženje anastomoze zaradi brazgotinjenja, motnje praznjenja želodca in refluksa.

Petletno preživetje bolnikov po radikalnem kirurškem posegu je okrog 10% in je večje pri nižje ležečih rakih. Vrsta in način operacije ne vplivata na petletno preživetje, saj so rezultati transhiatalne in transtorakalne resekcije, ki jo naredimo klasično ali video-torakoskopsko, primerljivi. Preživetje je pri enakih stadijih pri ploščatoceličnem in žlez-nem raku enako. Glede prognoze je pomembno tudi število bezgavk z metastazami. Če so zasevki prisotni v manj kot 30% bezgavk, je petletno preživetje do 40%. Z večanjem odstotka prizadetih bezgavk se prognoza slabša in je petletno preživetje redko (1).

## Obsevanje

Obsevanje je lahko radikalno ali paliativno, samostojno ali v kombinaciji s kemoterapijo in operacijo. Sama radioterapija ni indicirana pri lokalni ozdravljivi bolezni, razen ko zaradi drugih razlogov bolnika ne smemo operirati ali zdraviti s kemoterapijo (splošno slabo stanje, srčno popuščanje, dihalna insu-

ficienca, hujša okvara jeter, nesodelovanje bolnika, odklanjanje drugega zdravljenja).

Največkrat obsevamo tumorje, ki so inoperabilni, vendar ne tistih, ki rastejo v bližini velikih bronhijev ali sapnika, ker z obsevanjem pospešimo nastanek fistul med dihalnimi potmi in požiralnikom. Obsevamo tudi bolnike, ki odklonijo operacijo. Celokupne doze obsevanja so navadno > 50 Gy, v vratnem delu tudi do 67 Gy (1). Pri obsevanju moramo paziti na pljuča, hrbtenjačo in srce. Uporabljamo tehniko treh polj z varnostnim robom, ki zgoraj in spodaj sega 5 cm nad in pod mejo klinično določenega tumorja in lateralno dodatna 2 cm od stene požiralnika. Zapleti obsevanja so ezofagotrahealna fistula, mediastinitis, pnevmonitis in mielititis.

## Kemoterapija

Rak požiralnika se zgodaj razseje po limfnih poteh in bezgavkah navzgor v vrat in navzdol do bezgavk celiakalnega debla. Zaradi tega je pomen kemoterapije čedalje večji. Zdravljenje s kemoterapijo pred operacijo izvajamo z namenom, da zmanjšamo tumor in olajšamo resekcijo ter da uničimo mikrometastaze. Največja slabost neoadjuvantne kemoterapije je v tem, da nimamo zanesljive metode za izbor tistih bolnikov, ki bodo pozitivno odgovorili na zdravljenje. Zaradi tega je znaten delež bolnikov zdravljen neučinkovito, pri čemer lahko celo zamudimo možnost kirurškega zdravljenja. Poleg tega pa moramo upoštevati tudi negativne stranske učinke kemoterapije, ki prizadenejo bolnikovo počutje in zdravje.

Kemoterapijo izvajamo v kombinaciji z obsevanjem in/ali operacijo. Samostojno zdravljenje s kemoterapijo ne izboljša petletnega preživetja. Najuspešnejša je kombinacija dveh kemoterapevtikov. Metaanalize študij so pokazale, da je na cisplatinu osnovana predoperacijska kemoterapija dala delen odgovor pri 17–66% bolnikov, histološko potrjen popoln odgovor pa pri 3–10% bolnikov. Umrljivost je bila primerljiva s tistimi, ki so bili zdravljeni samo kirurško. Ti rezultati so potrdili, da je uporaba predoperacijske kemoterapije varna in nima negativnega učinka na pooperacijski potek. Mediano preživetje bolnikov, ki so bili pred operacijo zdravljeni s kemoterapijo, se najbolj izboljša pri tistih,

pri katerih so objektivno dokazali delen ali popoln odgovor tumorja in bezgavk na kemoterapijo.

### Trimodalno zdravljenje

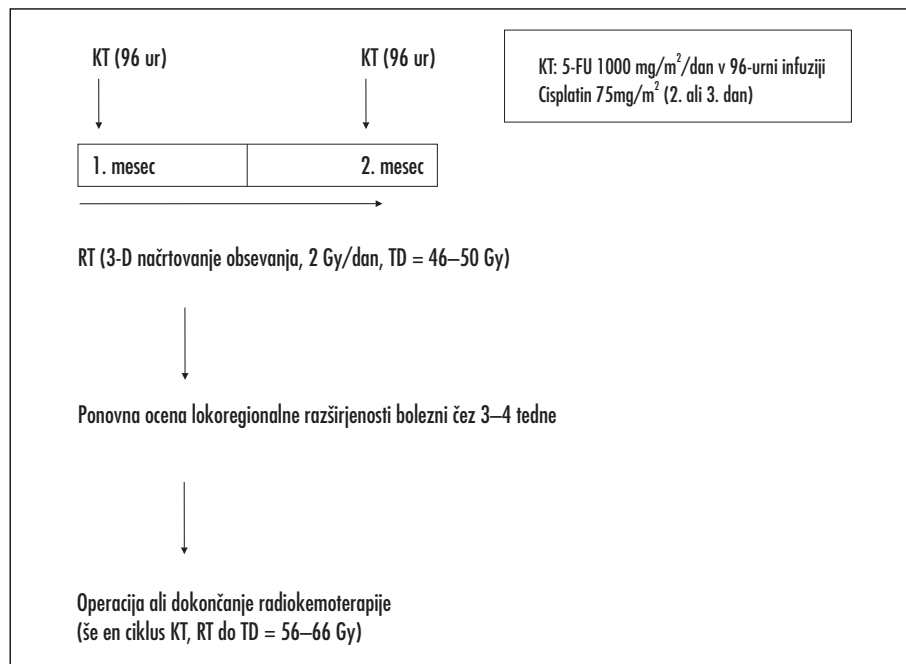
Najboljše rezultate preživetja bolnikov z rakom požiralnika daje neoadjuvantna radiokemoterapija, ki jo izvajamo pred operacijo. S tem načinom zdravljenja zmanjšamo tumorsko maso in uničimo mikrozasevke. Za kemoterapijo uporabljamo največkrat cisplatin in 5-fluorouracil, doza obsevanja je med 30 in 45 Gy (slika 1). Kemoterapiji sledi operacija. Nekateri po operaciji dodatno zdravijo še z več ciklusi kemoterapije (adjuvantno).

Ugotovljeno je, da imajo bolniki po trimodalnem zdravljenju večjo stopnjo mikroskopske popolne resekcije, daljše obdobje preživetja brez bolezni in manj z rakom povezanih smrti. Randomizirane študije trimodalnega zdravljenja so v primerjavi z operacijo pokazale, da je umiranje zaradi samega zdravljenja nekoliko povečano, vendar pa je celokupno preživetje malo večje. Najdaljše preživetje imajo bolniki, pri katerih je bil po

neoadjuvantnem zdravljenju dosežen popoln odgovor. Ni pa enotnega stališča, če je pri teh bolnikih po neoadjuvantni kemoradioterapiji potrebna operacija. Dokazano je, da imajo bolniki, ki niso bili operirani, boljše kvaliteto življenja. Ob upoštevanju negativnih učinkov kemoradioterapije in pomembnem deležu bolnikov, ki imajo rezistentne tumorje je ugotovljeno, da ni značilne razlike v dvehletnem ali medianem preživetju bolnikov, ki so bili zdravljeni samo kirurško ali trimodalno.

### Paliativno zdravljenje

Kadar zaradi katerega koli vzroka, največkrat pa zaradi lokalno napredovelega raka, radikalna odstranitev tumorja ni mogoča, se odločimo za paliativni poseg. S tem skušamo bolniku zmanjšati in olajšati težave, ki so največkrat povezane s hranjenjem. Za paliacijo največkrat uporabljamo endoproteze ali opornice, ki jih vstavimo s pomočjo endoskopa. Za ublažitev težav pa lahko napravimo tudi rekanalizacijo z laserjem, fotodinamičnim zdravljenjem, krioterapijo ali brahiterapijo. Tumor lahko skozi endoskop delno odstranimo, toli-



Slika 1. Shema neoadjuvantne radiokemoterapije raka požiralnika pri nas. KT – kemoterapija, RT – radioterapija, TD – totalna doza, 5-FU – 5-fluorouracil.

ko da zagotovimo prehodnost, razširimo z balonom ali bužiramo. Redko napravimo obvod v požiralniku nad tumorjem z želodcem oziroma črevesom brez odstranitve tumorja. V skrajnih primerih se odločimo za hranilno gastro- ali jejunostomo. Po paliativnem zdravljenju je povprečno preživetje 5 mesecev.

Dilatacija ali bužiranje požiralnika je najstarejša paliativna metoda zdravljenja raka požiralnika. Najhujša zapleta pri tem sta perforacija in krvavitev. Dilatacija je običajno potrebna, da lahko vstavimo endoprotezo.

Ezofagealnih endoprotez je več tipov, narejene so iz različnih materialov, najpogosteje so silikonske ali polietilenske. Na proksimalni strani so razširjene v obliki lijaka, kar omogoča njihovo zasidranje v steno požiralnika in zmanjšuje možnost migracije, predvsem v distalni smeri. Za vratni del požiralnika uporabljamo mehkejše, silikonske endoproteze, saj so druge moteče, ker ovirajo dihanje in izkašljevanje.

Opornice (stenti) so primernejše od endoprotez. Ker se samodejno raztezajo in imajo ožji sistem, za namestitev zadostuje manjša predhodna dilatacija ali ta sploh ni potrebna. Uvajamo jih lahko z upogljivim ezofagoskopom brez splošne anestezije v primerjavi z endoprotezami, ki jih vstavljamo v splošni anesteziji s togim endoskopom. Opornice so tudi bolj prožne in ob premaknitvi ali preraščanju s tumorjem lahko v obstoječo opornico uvedemo novo. Slaba stran opornic je, da jih je nemogoče ali težko odstraniti, omogočajo refluks iz želodca, kadar so vstavljene skozi kardijo, in da tumor lahko preraste skozi mrežasto steno ter povzroči ponovno zaporo. Slednja težava je uspešno odpravljena z uvedbo opornic, ki so prekrite s plastjo nepropustnih materialov. Te opornice so tudi edine, ki

so primerne za paliativno zdravljenje ezofago-trahealnih fistul. Vstavitvev opornice ali endoproteze pogosto zmanjša motnje požiranja. Negativna stran pa je nevarnost perforacije in krvavitve, migracija, ponovitev obstrukcije s hrano ali tumorjem in bolečine, ki jih povzroča opornica. Koliko pospeši nastanek fistul na požiralniku, ni raziskano.

Uporaba opornic je zmanjšala število posegov z laserjem Nd:YAG (*neodymium: yttrium-aluminium-garnet*). Indikacije za ablacijo z laserjem so tumorji v srednjem ali distalnem požiralniku, ki rastejo eksofitično in delajo kratko zožitev brez angulacije. Uspešnost metode je velika, vendar kratkotrajna. Pri več kot polovici bolnikov se disfagija ponovi v dveh do treh tednih in je potreben ponoven poseg.

Fotodinamska terapija deluje na principu aktivacije fotosenzibilnega sredstva s svetlobo določene valovne dolžine, ki ga damo sistemsko in ga najbolj intenzivno kopičijo metabolno hiperaktivne celice, kakršne se pojavljajo pri raku (1). Kot fotosenzibilirajočo snov največkrat uporabljamo *Photofrin II*, ki je derivat hematoporfirina. Pod vplivom svetlobe se tvorijo prosti kisikovi radikali, ki uničijo maligne celice. Tovrstna paliacija je učinkovitejša kot z laserjem, ima pa več zapletov. Bolnik se mora najmanj 6 tednov izogibati sončenju.

Paliativni učinek izboljšanja prehodnosti lahko dosežemo tudi z obsevanjem, ki začasno zmanjša motnje požiranja pri 80 % bolnikov. Posebna oblika obsevanja je brahirdiaterapija, pri čemer vstavimo radioaktivno snov intrakavitarno, največkrat je to iridij<sup>192</sup> (Ir<sup>192</sup>). Z njo se izognemo stranskim učinkom obsevanja.

## LITERATURA

1. Patterson GA, Cooper JD, Deslauriers J, et al. Pearson's thoracic and esophageal surgery: neoplasms. 3rd ed. Oxford: Churchill Livingstone; 2008.
2. Townsend CM, Beauchamp RD, Evers BM, et al. Sabiston textbook of surgery: the biological basis of modern surgical practice. 17th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2004.
3. Barclay L, Lie D. Management of Barrett's esophagus reviewed. N Engl J Med. 2009; 361: 2548-56.

4. Power DG, Ilson DH. In the neo-adjuvant treatment of gastro-esophageal cancers. *Ther Adv Med Oncol.* 2009; 1 (3): 145-65.
5. Ott K, Herrmann K, Krause J, et al. The value of PET imaging in patients with localized gastroesophageal cancer. *Gastrointest Cancer Res.* 2008; 2 (6):187-94.
6. ESMO Guidelines Working Group. Esophageal Cancer: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology.* 2007; 18 Suppl 2: S15-6.

Prispelo 14. 12. 2009

Stojan Potrč<sup>1</sup>, Bojan Krebs<sup>2</sup>, Tomaž Jagrič<sup>3</sup>

# Žlezni rak želodca s kirurškega vidika

## *Surgical Aspects in Gastric Adenocarcinoma*

---

### IZVLEČEK

**KLJUČNE BESEDE:** žlezni rak želodca, resekcija, prognoza

Rak želodca je peto najpogostejše rakavo obolenje pri moških in šesto najpogostejše rakavo obolenje pri ženskah. Pojavnost je v razvitem zahodnem svetu v upadu, kljub vsemu pa je umrljivost za to boleznijo še vedno precej velika in na določenih endemskih področjih dosega celo stopnjo pojavnosti. Vsa ta dejstva so zastrašujoča, še posebej, če pomislimo, da v Sloveniji to obliko raka pogosto odkrijemo v poznih stadijih. Šele v zadnjih letih je bil opazen majhen pozitiven trend pri zgodnjem odkrivanju, kljub temu pa zgodnje oblike te bolezni še vedno predstavljajo manj kot četrtno vseh primerov. Združevanje različnih načinov zdravljenja je omogočilo bolnikom dolgoročno preživetje. Tako iz specializiranih centrov poročajo tudi o 10-letnem preživetju pri 36 % bolnikov, ki so jim zaradi raka želodca opravili resekcijo v zdravo. Tudi v Sloveniji se bližamo takšnim vrednostim, ravno zaradi sodelovanja specialistov različnih strokovnosti, nenehnega izpopolnjevanja, uvajanja svetovnih onkoloških novosti, navsezadnje pa tudi zaradi lastnih raziskovalnih dosežkov. Še vedno ostajajo tukaj na osamljenem vrhu Japonci (navajajo do 70 % 5-letno preživetje po resekcijah želodca) in zdi se, da so mejnik, ki ga bo težko doseči, razlogov za to pa je več. V pričujočem prispevku so avtorji opravili celostni pregled na področju raka želodca s kirurškega vidika in ga podkrepili tudi z rezultati kirurškega zdravljenja 772 bolnikov z rakom želodca v Univerzitetnem kliničnem centru Maribor, ki so se zdravili v obdobju od 1. 1. 1992 do 31. 7. 2009. Pri 657 bolnikih je bila napravljena R0-resekcija. Pričakovano 5-letno preživetje bolnikov z R0-resekcijo je bilo za celotno 18-letno obdobje 42 %.

---

### ABSTRACT

**KEY WORDS:** gastric adenocarcinoma, resection, prognosis

Gastric cancer is the fifth most prevalent male cancer and the sixth most prevalent female cancer. Although its prevalence is slowly declining in western countries, the mortality associated with it is still high and even reaches the incidence found in some endemic areas. These facts are daunting, especially considering the fact that in the majority of cases in Slovenia diagnosis is still made in a desperate stage. A slightly positive trend toward early diagnosis has been seen in recent years, but these patients represent less than a quarter of all cases. The multimodal approach to treatment has enabled long term survival of gastric cancer patients. In specialized centers, the 10-year survival after curable resections has been reported to be 36%. These outstanding results are also matched in Slovenia, owing to interdisciplinary coopera-

<sup>1</sup> Prim. doc. dr. Stojan Potrč, dr. med., Oddelek za abdominalno in splošno kirurgijo, Kirurška klinika, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska 5, 2000 Maribor; stojan.potrc@ukc-mb.si

<sup>2</sup> Bojan Krebs, dr. med., Oddelek za abdominalno in splošno kirurgijo, Kirurška klinika, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska 5, 2000 Maribor

<sup>3</sup> Tomaž Jagrič, dr. med., Oddelek za abdominalno in splošno kirurgijo, Kirurška klinika, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska 5, 2000 Maribor

tion, continuous education, keeping up with oncological trends, and, finally, our own research. At the undisputed top are the Japanese with a cumulative 5-year survival of 70%. Their results are a milestone that will be difficult for others to reach and the reasons for this are diverse. In the following article, the authors provide a comprehensive overview of gastric cancer disease from the surgical perspective, substantiated by experience from the treatment of 772 patients at the Maribor University Clinical Centre in the period from 1 January 1992 to 31 July 2009. In 657 cases, R0 resection was accomplished and the 5-year survival for the studied 18-year period in patients with curable resection amounted to 42%.

## UVOD

Približno 90 % tumorjev želodca je malignih in od tega jih je večina žleznihi rakov (adenokarcinomov). Rak želodca je še vedno zelo pogost v določenih področjih vzhodne poloble in Južne Amerike, v zahodnem svetu pa se je pojavnost raka želodca v zadnjih nekaj desetletjih znižala. Kljub vsemu pa je umrljivost za to boleznijo še vedno precej velika in na določenih endemskih področjih dosega celo stopnjo pojavnosti (1, 2). Rak želodca je v svetu še vedno četrti najpogostejši rak in drugi po vrsti po vzrokih smrti med vsemi raki. Samo resekcija v zdravo (R0) lahko daje takšnim bolnikom upanje za dolgoročno preživetje (3). Izkazalo se je, da je standardizirano radikalno kirurško zdravljenje doseglo svoj vrh, zato se je v zadnjih desetih letih začelo uveljavljati multimodalno in posameznemu bolniku prilagojeno zdravljenje tudi na področju raka želodca (4).

## EPIDEMIOLOGIJA

Čeprav je pojavnost raka želodca v svetu v upadu je še vedno četrti najpogostejši rak na svetu. V letu 2002 je za rakom želodca zbolelo skoraj milijon ljudi, okrog 700 tisoč jih je za to boleznijo istega leta umrlo. V določenih predelih sveta se pojavnost bolezni povečuje, v drugih pa močno upada. Tako je v nekaterih predelih Azije (Japonska, Kitajska, Koreja), Srednje in Južne Amerike (Kostarika, Čile) pojavnost še vedno visoka (> 70 na 100.000 prebivalcev), v zahodni Evropi, Severni Ameriki in na Novi Zelandiji pa je nizka (< 10 na 100.000 prebivalcev) (1). Tudi v Sloveniji je pojavnost žleznega raka želodca v preteklih desetletjih upadla. Najvišja je bila v prvi polovici šestdesetih let prejšnjega

stoletja (> 40 na 100.000 prebivalcev), do devetdesetih let pa je močno upadla (leta 1992: 25 na 100.000 prebivalcev), v glavnem na račun intestinalnega tipa in raka v distalnih delih želodca. Od takrat naprej je pojavnost upadala manj izrazito. V letu 2006 je bila 27,5 na 100.000 prebivalcev pri moških in 15,6 na 100.000 prebivalcev pri ženskah ter je še vedno nad povprečjem v Evropski uniji (3). Po podatkih Registra raka Republike Slovenije je bilo leta 2006 471 na novo odkritih bolnikov z žleznim rakom želodca, kar ga uvršča na sedmo mesto med vsemi raki. V Sloveniji je peto najpogostejše rakavo obolenje pri moških in šesto najpogostejše rakavo obolenje pri ženskah (3). Velika večina bolnikov z rakom želodca je starejših od 60 let (3–5). V nasprotju s padajočim trendom pojavnosti želodčnega raka v celoti, pa se v zadnjih tridesetih letih, predvsem v najrazvitejših državah, pojavnost žleznega raka na kardiji želodca veča. Razlike v pojavnosti med posameznimi geografskimi področji nakazujejo, da na zbolevanje vplivajo dejavniki iz okolja in način življenja, kar je v prvi vrsti pogojeno s stopnjo socialno-ekonomske razvitosti v posameznem področju (3, 6, 7). Tudi v Sloveniji opažamo nižjo pojavnost raka želodca v zahodnem delu države, kjer je življenjski standard višji (higienske razmere, okužba s *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), prehranska osveščenost) kot v ostalih delih Slovenije (3, 7). Za razliko od ostalih delov želodca pa rak kardije želodca povezujejo z višjim socialno-ekonomskim položajem. Neposredni dejavniki tveganja zanj so debelost, hrana, bogata z živalskimi proteini in maščobami, ter gastroezofagealni refluks (7).

Podatki Registra raka Republike Slovenije za obdobje 2001–2005 govorijo, da ima več kot 75 % bolnikov ob diagnozi bolezen že v na-

predovali obliki (rak, ki ni omejen na sluznico). V tem obdobju je imelo 60 % bolnikov proti raku usmerjeno zdravljenje, pri ostalih pa je bilo možno samo simptomatsko zdravljenje. Petletno relativno preživetje bolnikov je bilo 26,4 %, 5-letno preživetje bolnic pa 32,8 %. Rezultati študije EUROCARE-4 za zbolele v obdobju 2000–2002 kažejo, da je preživetje slovenskih bolnikov z rakom želodca v evropskem povprečju (3).

## ETIOLOGIJA

Sedanja stopnja znanja dovoljuje opredelitev, da določene spremembe na želodčni sluznici lahko pogojujejo nastanek raka želodca. Za razumevanje nastanka raka želodca je koristno poznavanje klasifikacije žleznega raka želodca po Laurenu na intestinalni in difuzni tip (8). Na nastanek intestinalnega tipa žleznega raka želodca, ki se pogosteje pojavlja pri moških in starejših bolnikih, lahko vplivajo prehrana (premalo maščob, močno soljena hrana, premalo proteinov, dimljeno meso, meso z žara, pomanjkanje vitaminov A in C, nitrati v hrani), razvade (kajenje, žgane pijače), neugodni vplivi iz okolja (izpostavljenost prahu, dušikovim oksidom, N-nitrozno spojinam in ionizirajočemu sevanju, delo v metalni in gumarski industriji) in prisotnost predrakavih stanj (okužba z bakterijo *H. pylori*, kronični atrofični gastritis, stanje po distalni resekciji želodca, Menetrierova bolezen, dedni nepolipozni rak debelega črevesa, adenom želodca, Gardnerjev sindrom, Peutz-Jeghersov sindrom) (3, 7, 9). Zato je razumljivo dejstvo, da gre upad pojavnosti predvsem na račun intestinalnega tipa po Laurenu, medtem ko je pojavnost difuznega tipa po Laurenu ostala stabilna. Za nastanek difuznega tipa žleznega raka želodca, ki se pogosteje pojavlja pri ženskah in mlajših bolnikih, pa je predvsem pomembna genetska podvrženost (mutacija gena za E-kadherin na kromosomskem odseku 16q22), značilna pa je tudi pogosta družinska obremenjenost z rakom. Nastane ob odsotnosti predrakavih sprememb, ki so sicer značilne za nastanek intestinalnega tipa raka želodca (7–9).

Skupna analiza podatkov iz 12 prospektivnih kohortnih raziskav je pokazala, da so okuženi s *H. pylori* šestkrat bolj podvrženi

nastanku raka želodca kot neokuženi (10, 11). Po mnenju nekaterih je bakterija *H. pylori* glavni etiološki dejavnik za nastanek 65–80 % vseh rakov želodca (brez raka kardije) (11, 12). Za rakom želodca bo v življenju zbolelo 1–2 % okuženih bolnikov. Zato je bila okužba s *H. pylori* že leta 1994 uvrščena na seznam predrakavih sprememb (12). Gre za okužbe, ki trajajo zelo dolgo časa, zato je posebno nevarna tista okužba, do katere pride že v otroštvu. Rezultati interventnih študij dokazujejo, da so predrakave spremembe (atrofija, intestinalna metaplazija) po odstranitvi okužbe s *H. pylori* vsaj delno reverzibilne. Ozdravitev okužbe lahko zmanjša možnost ponovitve raka želodca tudi pri bolnikih po endoskopski odstranitvi zgodnjega raka želodca (12).

Kronični atrofični gastritis tipa A in B se odvijata najpogosteje v področju korpusa in fundusa želodca s tem, da je tip B lahko multifokalen. Pri obeh tipih pride do morfoloških sprememb na sluznici v smislu atrofije in intestinalizacije sluznice, kar z displastičnimi spremembami lahko nadalje pripelje do razvoja rakavih celic v sluznici želodca. Na tako spremenjeni sluznici se s časom lahko razvije le intestinalni tip žleznega raka želodca (do 10 % v 10 letih) (9). Tveganje za nastanek raka na tako spremenjeni sluznici je večje pri mlajših bolnikih s kroničnim atrofičnim gastritisom, pri starejših pa je pojavnost enaka kot v splošni populaciji (13).

Neoplazija nizke in visoke stopnje sta povezani z rakom želodca v 20 in 80 % (9). Medtem ko hiperplastični polipi ne predstavljajo predrakave spremembe, je pri adenomatoznih polipih možna maligna preobrazba v 6–75 % (redko pri polipih < 2 cm, pogosteje pri polipih > 2 cm) (14).

Za Menetrierovo obolenje je značilna hipertrofija sluzničnih gub, hiperklorhidrija in izguba proteinov. Ob tem je prisotna tudi hiperplazija čašastih celic. Pri 15 % bolnikov je možen nastanek žleznega raka (15).

Pri bolnikih, ki so imeli pred več kot 20 leti resekcijo želodca, je verjetnost za nastanek raka za 4- (po Billroth I) do 8-krat (po Billroth II) večja kot v splošni populaciji (16).

Na genetsko predispozicijo pri nastanku difuznega tipa žleznega raka želodca se sklepa pri 4–8 % bolnikov z rakom želodca. V teh

primerih je bil do sedaj dokazan nastanek raka preko mutacije na genu za E-kadherin (17). Po tem vzorcu nastanka raka želodca so obolevali člani znane rodbine Napoleon. Verjetnost za nastanek raka je 70–80% v toku 80 let.

Onkogeneza pri intestinalnem in difuznem tipu se nekoliko razlikujeta. Medtem ko poteka onkogeneza do zgodnjega karcinoma pri intestinalnem tipu preko vmesnih stopenj (intestinalna metaplazija in adenom), je potek onkogeneze pri difuznem tipu neposreden, brez vmesnih stopenj (18).

## POMEMBNA DEJSTVA S PODROČJA ANATOMIJE

V okviru celostne obravnave bolnika z žleznim rakom želodca je pomembno poznavanje anatomije želodca, saj je osnova za enotno razumevanje samega bolezenskega procesa, kakor tudi za vse postopke v diagnostično terapevtskem posegu pri takšnem bolniku. S tem je mišljeno poznavanje določenih orientacijskih točk na samem organu, topografija zgornjega dela trebušne votline in regionalnih bezgavk, v katere žlezni rak želodca najpogosteje zaseva.

Želodec je vrečast organ, na katerem ločimo ezofago-gastrični prehod (kardija v širšem smislu), fundus, korpus, antrum in pilorični del. Ločimo malo in veliko krivino, sprednjo in zadnjo steno želodca. Na mali krivini je angularna guba, ki je na tem mestu ločnica med antrumom in korpusom želodca. Z onkološkega in kirurškega vidika delimo tumorje v področje ezofago-gastričnega prehoda (EGP) po Siewertu v tri segmente (EGP tip 1 do 3) (19). V praksi se je uveljavila delitev tumorjev glede na mesto pojavljanja v tumorje distalne tretjine (antrum), srednje tretjine (korpus) in proksimalne tretjine (EGP 2, 3 in fundus) (9). Tumor je lahko omejen na posamezen odsek želodca ali pa se širi preko več odsekov. Pri obravnavanju tumorjev ezofago-gastričnega prehoda pa je smiselno delitev po Siewertu (19).

Organi v neposredni soseščini so tisti, v katere lahko tumor želodca neposredno zaseva. To so vranica, prečno široko črevo, jetra, trebušna prepona, trebušna slinavka, trebušna stena, nadledvični žlezi, ledvice,

tanko črevo in retroperitonej. Regionalne bezgavke delimo v tri skupine (20):

- prvo skupino tvorijo bezgavke ob mali in veliki krivini želodca;
- druga skupina so bezgavke ob celiakalnem trunksu, arteriji *gastrica sinistra*, arteriji *gastrica dextra*, arteriji *hepatica communis* in arteriji *lienalis*;
- tretja skupina so bezgavke ob velikih žilah (aorta, vena kava, arterija *mesenterica superior*).

Po japonski klasifikaciji so regionalne bezgavke označene s števkami od 1 do 20 (21, 22).

Pri tumorjih kardije želodca je treba predvsem pri S1-tumorjih upoštevati možnost zasevanja v mediastinalne bezgavke (23).

## NAČINI ŠIRJENJA ŽLEZNEGA RAKA ŽELODCA

Širjenje raka želodca poteka v in skozi steno ter naprej v sosednje organe ali/in po potrebušnici (lat. *per continuitatem*), po limfnih žilah (limfogeno) ter po krvnih žilah (hematogeno).

### Lokalno širjenje

Med difuznim in intestinalnim tipom raka obstajajo razlike glede širjenja tumorja. Intestinalni tip zaradi svoje omejene cirkumskriptne rašče raste sprva lokalizirano na steni želodca in ima nižjo tendenco širjenja kot difuzni tip. Difuzni tip ima višjo tendenco širjenja, predvsem skozi steno želodca preko seroze in v mezgovne žile v submukozi in serozi. Medtem ko intestinalni tip zaseva prej v jetra, difuzni tip zaseva po potrebušnici. Kar 60% tumorjev želodca je ob postavitvi diagnoze razširjenih na serozo (9, 20, 24, 25).

### Limfogeno zasevanje

Anatomija limfnih žil in bezgavk je pogojena z embrionalnim razvojem in sledi premikom trebušnih organov *in utero* (26). Glavno zbirno področje za spodnji del požiralnika in želodec so bezgavke v področju celiakalnega trunksa. Ločimo tri skupine bezgavk. Bezgavke v posameznih skupinah so označene s števkami. Mezgovnice se začnejo na nivoju submukoze in se združujejo na površini ste-



ne želodca pod serozo. Zato je verjetnost prisotnosti zasevkov v bezgavkah tem večja, kolikor globlje v steno želodca se vrašča rakasta tvorba (mukoza 5%, submukoza 20%, mišičje 40%, subseroza 70%, seroza 90%) (9, 20, 24, 25).

### Oddaljeni zasevki

Do oddaljenih zasevkov pride pri neposrednem vraščanju tumorja v žile (preko sistema portalne vene) ali pa preko limfnega sistema (preko *ductus thoracicus*). Tako nastanejo v prvem primeru jetrni zasevki, v drugem pa pljučni zasevki.

Kadar tumor prerašča serozo, lahko zaseva v sosednje organe ali pa pride do zasevkov na potrebušnici. Ob prvi operaciji zaradi raka želodca ima 15% bolnikov zasevke v jetrih (9, 25).

### KLINIČNA SLIKA

Obolenje pri večini bolnikov (>80%) v začetku praviloma ne daje posebnih simptomov ali pa so to neznaki simptomi, ki jih lahko ima posamezni bolnik že dolga leta in jih sprejema kot nekaj običajnega (nespecifične bolečine, napenjanje, spahovanje). Pri tem je treba biti pozoren na kvantitativne in kvalitativne spremembe »običajnih simptomov« (2, 27).

Najpogostejši simptomi pri bolnikih z žleznim rakom želodca so hujšanje (>60%), bolečine v trebuhu (>50%), siljenje na bruhanje (>30%) in melena (>20%). Kronična sekundarna anemija je dokaj običajna (približno v 20%), medtem ko je masivna nenadna krvavitev iz želodca zaradi žleznega raka redka (2, 9).

Motnje požiranja so pogoste pri tumorjih ezofago-gastričnega prehoda, uporno bruhanje zaužite hrane brez primesi žolča pa je znak motenega praznjenja želodca zaradi obstruktivnega procesa pred nivojem izhoda iz želodca ali na njegovem nivoju (2, 9, 27).

Pri bolnikih z lokalno zelo napredovalim tumorjem želodca se pri pregledu tipa rezistenca v zgornjem delu trebuha. Pri kliničnem pregledu lahko ugotovimo tudi prisotnost večjega ascitesa, ki najpogosteje govori za karcinoma peritoneja. V takih primerih se včasih otipa zadelbitve v področju popka, ki so odraz zasevkov v bezgavkah ob popku (znak sestre Marije Jožefe). Kadar se obolenje po limfnih

potih razširi navzgor proti vratu, lahko v levi supraklavikularni kotanji zatipamo povečano bezgavko (Virchowova bezgavka). Pri bolnikih, ki težko dihajo in imajo perkutorno zamolkino v področju enega ali obeh spodnjih delov prsnega koša, lahko posumimo na nabiranje tekočine v pleuralni votlini (fluidotoks), kar pri bolniku z napredovalim rakom želodca lahko govori za karcinoma plevre (2).

### DIAGNOSTIČNI POSTOPEK

Presejalnih preiskav za iskanje zgodnjih oblik žleznega raka želodca po vzoru iz Japonske (endoskopija, rentgenski pregled želodca z dvojnimi kontrastom) v naši državi pa tudi drugod v zahodnem svetu ne izvajamo. Pri sumu na rakavo obolenje želodca je preiskava izbora endoskopski pregled (ezofago-gastro-duodenoskopija) z odščipom sumljivega tkiva za histološki pregled. Ko je bolezen endoskopsko ugotovljena in histološko potrjena, je treba sprožiti diagnostični postopek, ki zajema:

- natančno anamnezo in klinični pregled bolnika,
- osnovne laboratorijske preiskave krvi (krvna slika, proteinogram, ionogram, urea, kreatinin, jetrni testi, krvni sladkor),
- teste strjevanja krvi (protrombinski čas, trombinski čas, število trombocitov),
- določitev krvne skupine,
- določitev tumorskih označevalcev (CEA, Ca 19-9),
- opredelitev lokalne in sistemske zamejitve obolenja s slikovnimi preiskavami (ultrazvok, endo-ultrazvok, rentgenski posnetek pljuč in srca, računalniška tomografija, magnetna resonanca, pozitronska emisijska tomografija),
- opredelitev splošne sposobnosti takega bolnika in po potrebi ustrezno medicinsko pripravo bolnika za zdravljenje (EKG, posvet z internistom, anesteziologom in fiziotrom) in
- psihološko podporo.

Z natančno anamnezo in kliničnim pregledom bolnika lahko pridobimo dragocene podatke (alergije, dodatne bolezni, prejšnje operacije, zdravila, stanje prehranjenosti, hidriranost, prekrvlenost itd.) ter si že na osnovi teh podatkov ustvarimo dobro sliko

o obolenju samem in o splošni sposobnosti za zdravljenje (28). To nadgradimo z osnovnimi laboratorijskimi preiskavami krvi in testi strjevanja krvi (prisotnost anemije, motene funkcije posameznih organov itd.).

Tumorski označevalci CEA in Ca 19-9 so povišani pri približno polovici bolnikov z žleznim rakom želodca. Kadar so zelo povišani, so lahko odraz visoke agresivnosti tumorja. Po resekciji v zdravo običajno padejo na normalne vrednosti. Pri takih bolnikih je ponovno povišanje označevalcev v obdobju po operaciji lahko odraz ponovitve obolenja (9).

Za opredelitev lokalne zamejitve obolenja se najpogosteje poslužujemo endo-ultrazvoka (EUZ) in računalniške tomografije (CT) ali magnetne resonančne preiskave (MR). EUZ je lahko ob dobro usposobljenem preiskovalcu zelo koristna metoda za ugotavljanje globine tumorske infiltracije na sami steni želodca in za ugotavljanje sumljivih bezgavk v okolici tumorja. Zamejitev, ugotovljena z EUZ, se ujema s patohistološkim stadijem pri 75-80% bolnikov (29-32). CT ni tako natančna preiskava za ugotavljanje globine infiltracije na steni želodca (<70%), dobro pa pokaže velikost tumorja in preraščanje v druge organe, ascites, bezgavke (natančnost v velikem razponu: 25-85%) in metastaze v jetrih (9, 33). Za opredelitev lokalne zamejitve je nepogrešljiv pri tumorjih ezofago-gastričnega prehoda.

V preteklosti smo se pri opredelitvi sistemске zamejitve raka želodca zadovoljili z ultrazvočno (UZ) preiskavo trebuha in smo CT uporabljali izbirno, pri z UZ abdomna utemeljenem sumu na ascites ali jetrne metastaze. V zadnjem času pa se kot standard za sistemsko in lokalno zamejitev obolenja uveljavlja CT-preiskava trebuha (33). Kadar pri rentgenskem posnetku (RTG) pljuč posumimo na metastaze v pljučih, to preverimo s CT prsne ga koša (9, 33). Pozitronska emisijska tomografija s CT (PET CT) je lahko v pomoč predvsem v nejasnih primerih suma na sistemski razvoj obolenja (34).

Glede na to, da se žlezni rak želodca pojavlja predvsem pri starejših bolnikih s pridruženimi obolenji, ki neredko živijo v slabših razmerah ali pa so bili v življenju podvrženi negativnim vplivom iz okolja, je nujno potrebno že zgodaj pred operacijo pričeti z ustre-

no, za posameznega bolnika prirejeno, medicinsko pripravo za kirurško in onkološko zdravljenje (9, 35).

Ponekod imajo na voljo ustrezen izšolan kader, ki zagotavlja podporo bolnikom z rakavim obolenjem v celotnem diagnostično-terapevtskem postopku. V ustanovah, kjer takšnega kadra ni, mora to dodatno nalogo prevzeti ekipa, ki zdravi takšnega bolnika.

## KLASIFIKACIJE PRI ŽLEZNEM RAKU ŽELODCA

### Klasifikacije pri zgodnjem in napredovalem raku želodca

Zgodnji rak želodca (angl. *early gastric cancer*) je tumor, ki v globino stene želodca ne prerašča preko submukoze, ne glede na prisotnost metastaz v bezgavkah (9, 20, 24). Kadar se tumor razrašča samo v mukozii, je pogostost metastaz v bezgavkah <5%, če pa se razrašča tudi v submukozii, je pogostost metastaz okoli 20%. Več kot polovica zgodnjih rakov želodca se nahaja v spodnji tretjini želodca. V 5-8% se pojavljajo multifokalno.

Kadar tumor prerašča preko submukoze v mišično plast, govorimo o napredovalem raku (angl. *advanced gastric cancer*). Verjetnost metastaz v bezgavkah raste z globino vraščanja v steni želodca (T2a: do 40%; >T2a: 70-90%) (9, 20, 24, 25).

### Endoskopska klasifikacija zgodnjega raka želodca

Na osnovi makroskopskega izgleda pri endoskopiji delijo japonski avtorji zgodnji rak v:

- tip I – raste nad nivojem notranje svetline,
- tip II a – raste nekoliko dvignjen nad nivo notranje svetline,
- tip II b – raste v nivoju notranje svetline,
- tip II c – raste nekoliko pod nivojem notranje svetline in
- tip III – raste pod nivojem notranje svetline.

Na Japonskem odkrijejo zgodnjo obliko raka želodca v 50%. Ta odstotek je veliko nižji v zahodnem svetu in znaša 15-20% (9, 25). Bolniki z zgodnjim rakom želodca imajo zelo dobro prognozo, saj je po japonskih avtorjih 5-letno preživetje več kot 95% (36, 37).

### Patološka klasifikacija napredovalega raka želodca po Borrmannu

Napredovali rak želodca je vsak malignen tumor želodca, ki prerašča preko submukoze v ostale sloje stene želodca. Glede na makroskopski izgled napredovalega raka želodca na steni želodca ga delimo po Borrmannu na:

- tip I – polipozen,
- tip II – polipozno-ulcerozni,
- tip III – ulcerozno-infiltrativen in
- tip IV – infiltrativen.

Intestinalni tip se pogosteje pojavlja kot tip I in II po Borrmannu, difuzni tip pa kot tip III in IV. Tumori tipa I in II po Borrmannu so zelo pogosto dobro diferencirani tumori, tumorji tipa III in IV pa so pogosto slabše diferencirani (21, 38).

### Histološka klasifikacija po WHO

Žlezni rak želodca predstavlja 95–97 % vseh malignomov želodca. To so po definiciji maligni tumorji žleznega epitelija, sestavljeni iz tubularnih, acinarnih ali papilarnih struktur. Histološka tipizacija žleznega raka želodca poteka na osnovi priporočil WHO (39). Velik del žleznih karcinomov kaže različno histološko zgradbo v različnih delih tumorja.

Tumor klasificiramo po WHO-klasifikaciji glede na tip, ki v tumorju prevladuje. Ločimo:

- tubularni,
- papilarni,
- mucinozni,
- pečatnocelični,
- adenoskvamozni,
- drobnocelični in
- nediferencirani tumor.

V dveh nemških multicentričnih študijah je bilo 45–50 % tubularnih žleznih karcinomov, 15–20 % pečatnoceličnih karcinomov, 5–10 % papilarnih in 5–10 % mucinoznih in manj kot 5 % nediferenciranih karcinomov. Ostali tipi predstavljajo manj kot 1 % karcinomov želodca (40, 41). Po podatkih iz literature histološka klasifikacija po WHO nima večjega napovednega pomena.

### Klasifikacija po Laurenju

Na osnovi razlik v celični strukturi in načinu razraščanja je leta 1965 Lauren razdelil rak želodca v dve skupini: intestinalni in difuzni tip (8, 9). Približno 46 % rakov želodca je intestinalnega, 36 % difuznega in 18 % mešanega tipa. Ta klasifikacija je pomembna pri načrtovanju zdravljenja.

#### Intestinalni tip raka

Intestinalni tip raste kot dokaj dobro omejena tumorska masa celic, ki so podobne intestinalnim stebričastim celicam. Tumorske celice so dobro ali zmerno diferencirane, reaktivni vnetni odgovor je močno izražen, celična kohezija je ohranjena, tumor pa je običajno ostro omejen od okolice. Nastaja na vnetno okvarjeni in displastično spremenjeni sluznici želodca, pretežno pri starejših ljudeh. Ker ta oblika raka prevladuje v rizičnih okoljih, ga imenujejo epidemičen tip.

#### Difuzni tip raka

Difuzni tip raste manj dobro razmejeno od okolnega tkiva kot intestinalni tip in se širi v sluznici in tudi v globljih slojih želodca v vse smeri od osnovnega tumorja, kohezija med celicami je slaba, tumorski rob pa je slabo omejen od okolnega zdravega tkiva. Nastane na nevnetno spremenjeni sluznici in je pogojen z genetskimi dejavniki. Imenujejo ga tudi endemski tip (24).

#### Mešani tip raka

O mešanem tipu (15–20 %) govorimo, kadar so prisotne značilnosti difuznega in intestinalnega tipa.

Širjenje intestinalnega in difuznega tipa raka želodca po steni želodca je različno. Pri intestinalnem tipu napredovalega raka želodca najdemo rakave celice le še nekaj milimetrov vstran od makroskopsko vidnega roba tumorja. Drugače je pri napredovalem difuznem tipu, kjer lahko najdemo otočke rakavih celic predvsem v subserozi in submukozi še nekaj centimetrov proč od makroskopskega roba tumorja. Iz tega izhajata različna pristopa pri načrtovanju obsežnosti resekcije. Zaželen proksimalni varnostni rob pri intestinalnem tipu je 4–5 cm, pri difuznem pa 8–10 cm. Ob

upoštevanju teh principov lahko dosežemo približno enako 5-letno preživetje pri obeh tipih raka želodca (42, 43).

### **Klasifikacija glede na stopnjo diferenciacije rakavih celic**

Stopnja diferenciacije tumorja se določa glede na morfološko podobnost tumorja s tkivom, iz katerega tumor izhaja, stopnjo mitotske aktivnosti jedra ter morebitnih jedrnih anomalij tumorskih celic (24, 39). Kadar so v tumorskem tkivu prisotne celice z različno diferenciacijo, ga uvrstimo v najvišjo stopnjo. Stopnjo diferenciacije po WHO-klasifikaciji izražamo od G1 do G4 (tabela 1).

Tabela 1. Klasifikacija glede na diferenciranost malignih celic.

G 1	dobra diferenciranost (nizka stopnja malignosti)
G 2	zmerna diferenciranost (srednja stopnja malignosti)
G 3	slaba diferenciranost (visoka stopnja malignosti)
G 4	ni diferenciacije (visoka stopnja malignosti)

Pečatnocelični karcinomi se uvrščajo v G3, nediferencirani pa v G4. Intestinalni tip je glede na diferenciranost večinoma G1 ali G2, redko G3, pri difuznem tipu pa je diferenciranost slabša in ustreza G3 in G4 (39).

### **TNM-klasifikacija**

Razširjenost tumorja najbolje ovrednotimo s pomočjo TNM-klasifikacije, ki opredeljuje obseg boleznin glede na primarni tumor (T), njegovo razširjenost v regionalne bezgavke (N) in oddaljene zasevke (M). V svetu je najbolj uveljavljena UICC (fr. *Union Internationale Contre le Cancer*) TNM-klasifikacija, ki je usklajena z AJCC (angl. *American Joint Committee of Cancer*) klasifikacijo, na Daljnem vzhodu pa uporabljajo nekoliko drugačno, klasifikacijo JCGC (angl. *Japanese Classification of Gastric Carcinoma*) (21). Pri klinični klasifikaciji dodamo TNM-oznaki predpono 'c', pri patološki klasifikaciji, ki je najbolj natančna in dokončna, pa 'p'. V primeru, da ocena primarnega tumorja ni možna, označimo stadij z x (pTx, pNx, pMx).

Do sedaj je bila aktualna zadnja UICC-klasifikacija iz leta 2002, januarja 2010 pa je prišla v veljavo nova UICC-klasifikacija, ki se v ne-

katerih pogledih razlikuje od prejšnje (44, 45). Po do sedaj veljavni klasifikaciji smo glede tumorske infiltracije na steni želodca ločili stadije od T1 do T4, s tem da sta stadija T1 in T2 bila razdeljena v dve podskupini a in b (tabela 2a). Kot preraščanje na sosednje organe se razume neposredna tumorska infiltracija vranice, prečnega širokega črevesa, jeter, prepone, trebušne slinavke, trebušne stene, nadledvične žleze, ledvice, tankega črevesa in retroperitoneja. *Omentum majus*, *omentum minus*, dvanajstnik in požiralnik ne spadajo med sosednje organe želodca. Intramuralno širjenje iz želodca v dvanajstnik ali požiralnik klasificiramo glede na največjo globino tumorske infiltracije na katerem koli mestu. UICC TNM-klasifikacija že od leta 1997 pri raku želodca loči tri kategorije glede zasevanja v regionalne bezgavke (N1, N2, N3) (tabela 3a). Ocenjuje se skupno število regionalnih bezgavk z metastazami.

Po novi klasifikaciji pa se adenokarcinomi želodca, ležeči do 5 cm od ezofagogastričnega prehoda, uvrščajo k tumorjem požiralnika, tumorji, ki ležijo pod kardijo želodca (več kot 5 cm od ezofagogastričnega prehoda distalno), pa se uvrščajo k tumorjem želodca. V primerjavi s predhodno klasifikacijo so razlike tako glede zamejitve tumorske infiltracije na steni želodca (T) (tabela 2b), kakor tudi glede stadija bezgavk (N) (tabela 3b).

Pogoj za pravilno ocenitev stadija glede zasevkov v bezgavkah je najmanj 16 pregledanih bezgavk. Za določitev pN je pomembno število prizadetih bezgavk. Zasevki v bezgavke paraaortalno, ob mezenterialnem pediklu in retropankreatično se ocenjujejo kot oddaljeni zasevki (M1).

Po UICC TNM-klasifikaciji opazujemo le prisotnost oddaljenih zasevkov ne glede na lokalizacijo (tabela 4). Stadij, opredeljen po UICC-klasifikaciji, zajema stadije od I do IV s podskupinami a in b v UICC-stadiju I in III. Oblikujemo ga na osnovi dokončne patohistološke zamejitve po TNM-klasifikaciji (pTNM). V posamezni skupini UICC-klasifikacije so tisti pTNM-stadiji, ki imajo podobno prognozo glede preživetja. Spremembe v UICC-stadijih v klasifikaciji iz leta 2002 in 2009 so podane v tabelah 5a in 5b.

S črko R označujemo, ali je bila resekcija napravljena v zdravo (R0) ali pa ne (R1 ali

Tabela 2a. *TNM-klasifikacija (UICC 2002) – patološka ocena globine tumorske infiltracije (pT).*

T1	a	Tumor se vrašča v mukozo (invazija preko lamine proprije)
	b	Tumor se vrašča v submukozo
T2	a	Tumor se vrašča v muskularis proprio
	b	Tumor se vrašča v subserozo
T3		Tumor prerašča serozo (vrašča se v visceralni peritonej)
T4		Tumor se vrašča v sosednje organe

Tabela 2b. *TNM-klasifikacija (UICC 2009) – patološka ocena globine tumorske infiltracije (pT).*

T1	a	Tumor se vrašča v mukozo (invazija preko lamine proprije)
	b	Tumor se vrašča v submukozo
T2		Tumor se vrašča v muskularis proprio
T3		Tumor se vrašča v subserozo
T4	a	Tumor prerašča serozo (vrašča se v visceralni peritonej)
	b	Tumor se vrašča v sosednje organe

Tabela 3a. *TNM-klasifikacija (UICC 2002) – patološka ocena prizadetosti regionalnih bezgavk (pN).*

N0		Ni zasevkov v regionalnih bezgavkah
N1		Zasevki v 1–6 bezgavkah
N2		Zasevki v 7–14 bezgavkah
N3		Zasevki v več kot 16 bezgavkah

Tabela 3b. *TNM-klasifikacija (UICC 2009) – patološka ocena prizadetosti regionalnih bezgavk (pN).*

N0		Ni zasevkov v regionalnih bezgavkah
N1		Zasevki v 1–2 bezgavkah
N2		Zasevki v 3–6 bezgavkah
N3	a	Zasevki v 7–15 bezgavkah
	b	Zasevki v več kot 17 bezgavkah

Tabela 4. *TNM-klasifikacija – patološka ocena prisotnosti oddaljenih zasevkov (pM).*

M0		Ni oddaljenih zasevkov
M1		Prisotni so oddaljeni zasevki

Tabela 5a. Ocena končnega stadija po UICC-klasifikaciji 2002 in zastopanost v posameznih stadijih v seriji bolnikov, operiranih zaradi raka želodca v Univerzitemnem kliničnem centru (UKC) Maribor (skupaj 657 bolnikov, nepopolni podatki za 187 bolnikov).

	T	N	M	UKC Maribor
Stadij IA	T 1	N 0	M 0	8,5%
Stadij IB	T 1	N 1	M 0	9,4%
	T 2	N 0	M 0	
Stadij II	T 1	N 2	M 0	13,7%
	T 2	N 1	M 0	
	T 3	N 0	M 0	
Stadij IIIA	T 2	N 2	M 0	15,8%
	T 3	N 1	M 0	
	T 4	N 0	M 0	
Stadij IIIB	T 3	N 2	M 0	9,3%
Stadij IV	T 1–3	N 3	M 0	14,8%
	T 4	N 1–3	M 0	
	T 1–4	N 1–3	M 1	

Tabela 5b. Ocena končnega stadija po UICC-klasifikaciji 2009.

	T	N	M
Stadij I A	T1	N0	M0
Stadij I B	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Stadij II A	T1	N2	M0
	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Stadij II B	T1	N4	M0
	T2	N3	M0
	T3	N2	M0
	T4	N1	M0
Stadij III A	T2	N3	M0
	T3	N2	M0
	T4a	N1	M0
Stadij III B	T3	N3	M0
	T4a	N2	M0
	T4b	N0–1	M0
Stadij III C	T4a	N3	M0
	T4b	N2–3	M0
Stadij IV	vsak T	vsak N	M1

R2). Po pregledu patohistološkega preparata pri resekciji v zdravo se ne najde niti mikroskopsko majhnih ostankov tumorja. Pri nepopolni resekciji pa so vidni makroskopski ostanki tumorja v preparatu (R2) ali pa so vidni mikroskopski ostanki tumorja v resekcijskem robu tumorja (R1). Resekcija v splošnem ni radikalna, kadar so prisotni oddaljeni zasevki, ki niso bili odstranjeni, ne glede nato, ali je bila lokalno resekcija napravljena v zdravo.

## KIRURŠKI VIDIKI ZDRAVLJENJA

Zaenkrat še vedno velja, da lahko samo s kirurško resekcijo v zdravo (R0) nudimo bolnikom z žleznim rakom želodca upanje na dolgoročno preživetje. Ali bo le-ta izvedljiva, je odvisno od zamejitve rakavega obolenja na želodcu in od splošne sposobnosti bolnika za operacijo.

Dodatne možnosti zdravljenja nudita kemoterapija (KT), radioterapija (RT) in kombinacija obeh (KRT). Namen dodatnega onkološkega zdravljenja je izboljšanje rezultatov zazdravitvenega kirurškega zdravljenja.

Pri bolnikih, kjer zazdravitveno zdravljenje ni več mogoče, je treba usmeriti vse sile v učinkovito paliativno zdravljenje. Včasih je za potrebe paliativnega zdravljenja smiselna tudi KT ali RT.

### Osnovni principi standardizirane radikalne gastrektomije z limfadenektomijo

Cilj operacije je bil doseči resekcijo R0 (zagotoviti 4–5 cm prosti kirurški rob pri intestinalnem tipu ali 8–10 cm prosti rob pri difuznem tipu raka po Laurenu) in D2-limfadenektomijo (2, 4, 5, 9, 15, 20, 23).

Limfadenektomija je opredeljena kot D1 pri odstranitvi bezgavk prve lože (bezgavke 1–6), kot D2 pri dodatni odstranitvi bezgavk druge lože (bezgavke 7–12 in 13) ali kot D3, pri čemer odstranimo poleg bezgavk prve in druge še bezgavke tretje lože (bezgavke 13–20).

Da bi dosegli zastavljene cilje, se pri večini prepilorično lokaliziranih tumorjev ter pri antralno lokaliziranih tumorjih intestinalnega tipa odločamo za vsaj distalno subtotal-

no gastrektomijo. Pri tumorjih v proksimalnih dveh tretjinah želodca ter pri večini antralnih tumorjev difuznega tipa pa je indicirana totalna gastrektomija. Pri tumorjih v proksimalni tretjini, ki zajemajo kardijo (EGP tip 2 in 3), praviloma razširimo resekcijo na spodnjih 5–10 cm požiralnika. Med ostale, redkeje uporabljene, metode spada proksimalna resekcija želodca, ki jo izvajamo samo pri izbranih bolnikih s tumorji v proksimalni tretjini želodca. Glede na to, da je vedno več tumorjev želodca v zgornjih dveh tretjinah želodca, je totalna gastrektomija (z distalno ezofagektomijo ali brez) najpogostejše izvajana resekcija (2, 4, 5, 9, 15, 20, 23). Najpogostejše vrste operacij, opravljene na Oddelku za abdominalno in splošno kirurgijo Univerzitetnega kliničnega centra (UKC) Maribor, so podane v tabeli 6.

Standarden obseg limfadenektomije pri napredovalem resektabilnem raku želodca je D2-limfadenektomija. To pomeni, da odstranimo vse bezgavke prve in druge lože. Razširitev na t. i. D3-limfadenektomijo opravimo le izjemoma, saj do sedaj ni jasnih poročil o njeni prednosti (5, 9, 20, 41, 46, 47). Pri bolnikih s tumorjem v ezofagogastričnem prehodu je treba v limfadenektomiji zajeti tudi bezgavke v retroperitoneju levo od aorte (bezgavke 16 po JCGC-klasifikaciji) in bezgavke s paraezofagealnega področja v spodnjem mediastinumu (bezgavke 20, 110 in 111 po JCGC-klasifikaciji) (19, 23). Kadar gre za tumor blizu pilorusa, je treba odstraniti bezgavke v področju hepatoduodenalnega ligamenta in za glavo trebušne slinavke (bezgavke 12 in 13 po japonski klasifikaciji). D2-limfadenektomija se je izkazala kot smiselna predvsem v določenih stadijih napredovelega raka želodca (UICC II in IIIa), kar potrjujejo številna poročila v literaturi, pa tudi poročila iz obeh kliničnih centrov v Sloveniji (4, 5, 19, 23, 47).

Z računalniško podprtim sistemom po Maruyami lahko do določene mere ocenimo verjetnost zasevkov v bezgavkah v odvisnosti od mesta tumorja in globine infiltracije tumorja. Ta sistem do neke mere omogoča za posameznega bolnika prilagojen obseg limfadenektomije. O uporabi tega sistema v praksi obstajajo že poročila tudi iz Slovenije (48).

Tabela 6. Vrste operacij pri bolnikih z žleznim rakom želodca operiranih v Univerzitetnem kliničnem centru (UKC) Maribor v obdobju od 1. 1. 1992 do 31. 7. 2009 (skupaj 657 R0-resekcij).

Vrsta operacije	Število	%
Distalna gastrektomija	231	35,2
Totalna gastrektomija	337	51,3
Totalna gastrektomija z distalno ezofagektomijo	43	6,5
Resekcija krna želodca	17	2,6
Proksimalna resekcija	25	3,8
Atipične resekcije	4	0,6

Rekonstrukcija kontinuitete prebavne cevi se opravi pri distalni subtotalni gastrektomiji po tipu Bilroth II ali pa po tipu izolirane vijuge po Rouxu. Pri totalni gastrektomiji rekonstruiramo kontinuiteto po tipu izolirane vijuge po Rouxu. Alternativa tem metodam rekonstrukcije je lahko interponat z vijugo tankega črevesa (4, 5).

### Multivisceralne resekcije

Multivisceralne resekcije so resekcije želodca, pri katerih je treba odstraniti še katerega od sosednjih organov, ki so infiltrirani s primarnim tumorskim procesom. Indicirane so samo, kadar lahko s tem dosežemo resekcijo R0. Predpogoj za to je, da je bolnik v dovolj dobrem splošnem stanju. Dodatno opravljena splenektomija ne šteje kot multivisceralna resekcija (9, 48). Rezultati naše analize govorijo, da je bila multivisceralna resekcija potrebna pri 8% bolnikov. Najpogosteje je bil odstranjen levi del trebušne slinavke in/ali kolon transversum (5).

### Strategija multimodalnega principa zdravljenja glede na stadij

Zaenkrat je v Sloveniji standardno zdravljenje resektabilnega raka želodca R0-resekcija. Pri bolnikih v stadiju T več kot 2a in/ali N več kot 0 je indicirana še adjuvantna KRT (4, 50, 52). Pri bolnikih, kjer ugotovimo lokalno neresektabilen proces, pristopimo h KRT. Po nekaj ciklusih KRT-stopnjo odgovora presodimo s slikovnimi preiskavami. V primeru, da se izkaže proces kot resektabilen, pristopimo k operaciji s ciljem R0-resekcije (50).

V zadnjem času je vse več poročil o za posameznega bolnika prilagojenem zdravljenju. Tako v Nemčiji priporočajo, da se pri začetnem raku želodca (UICC I) izvede manj invaziven postopek v smislu endoskopske tumorske ablacije ali laparoskopske klinaste resekcije (9, 37, 53). Pri bolnikih v stadiju več kot UICC Ia in manj kot UICC IIb je smiselna R0-resekcija želodca in D2-limfadenektomija. Pri stadiju več kot T2a in več kot N0 sledi adjuvantna kemoradioterapija. Pri bolnikih v stadiju IIb in več se zdravljenje začne z neoadjuvantno kemoradioterapijo. Če je po neoadjuvantni KRT obolenje resektabilno, se pristopi k operaciji s ciljem R0-resekcije (9). V odvisnosti od stadija (>T2a in >N0) lahko sledi še adjuvantna KRT (50, 51). Takšen selektiven pristop pa zahteva dobro predoperativno zamejitev (EUZ, CT, NMR), ki ni povsod dosegljiva (29–34).

### Paliativno kirurško ukrepanje

Za paliativno operativno zdravljenje se odločamo pri grozečem ali pa že obstoječem zapletu (zožitve, krvavitve). Če je bolnik v dobrem splošnem stanju in če lokalne okoliščine to dovoljujejo, se bomo odločili za resekcijo. Na vsak način je zaželeno, da anastomoze po resekciji formiramo v zdravem področju. Alternativa resekciji pri zožitvi je pri nižje ležečih tumorjih obvodna gastroenteroanastomoza.

Upoštevati je treba podatek iz literature, ki govori, da je pričakovano preživetje bolnikov po paliativnih postopkih okrog 6 mesecev. Izbrati moramo zato takšno metodo paliativnega zdravljenja, po kateri bo rehabilitacija čim krajša in kvaliteta preostalega življenja tem boljša (54–57).

Naši rezultati so pokazali, da je R2-resekcija želodca smiselna le pri izbranih bolnikih z zaporo ali krvavitvijo, ki so stari manj kot 66 let, so v zadovoljivem splošnem stanju (ASA < 3) in brez difuzne karcinoze (54).

### Zapleti in umrljivost po operacijah

Čeprav je bil z bolj radikalnim kirurškim pristopom pri zdravljenju raka želodca dosežen velik napredek glede dolgoročnega preživetja (5-letno preživetje blizu 50%), pa



zapleti po tovrstnih kirurških posegih lahko predstavljajo problem, ki lahko zniža dolgo-ročno preživetje in poslabša kakovost življenja, na kar opozarjajo avtorji tako z zahoda kot z vzhoda (59–61). Pogostost vseh pooperativnih zapletov in umrljivost po gastrektomijah je v razponu med 10–46 % in 0,5–16 % (3, 5, 9, 58).

Rezultati naše študije po 772 resekcijah želodca (R0 in R2) zaradi raka želodca v obdobju 18 let kažejo, da so se zapleti pojavili pri skupno 24 % bolnikov. Vseh splošnih zapletov je bilo 8,9 %, kirurških pa 23,7 %, pri 1,6 % bolnikov pa smo beležili tako kirurške kot splošne zaplete (tabela 6 in 7). Umrljivost zaradi splošnih in kirurških zapletov je bila 36 in 23 %. V skupini bolnikov po R0-resekcijah so pooperativni kirurški zapleti in

30-dnevna umrljivost v zadnjem 7-letnem obdobju naše študije upadli na 14 % oz. 3,6 %. V istem času je 5-letno preživetje še naraščalo (na blizu 50%) v primerjavi s prvim obdobjem izpred 18 let, in to navkljub temu, da smo prav v zadnjem obdobju opravili več bolj obsežnih operacij kot pred tem (58).

Rezultati naše analize glede pogostosti in strukture zapletov so podobni rezultatom vzhodnih in nekaterih zahodnih avtorjev (8, 60, 61). Slabo izhodiščno splošno stanje (ASA 3) je pomemben dejavnik za pojav zapleta po resekciji zaradi raka želodca (58).

Dejstvo je, da bo do zapletov prihajalo tudi v prihodnosti, bistveno pa je, kakšen pristop ima kirurška ekipa do zapletov in kakšne so možnosti zdravstvene ustanove za reševanje takšnih zapletov.

Tabela 7. Tipi kirurški zapletov in umrljivost glede na vrsto zapleta.

Vrsta kirurškega zapleta	Umrli	Skupaj
Trebušni absces	4 (14,8%)	27
Iztekanje iz krna dvanajstnika	5 (55,6%)	9
Zatekanje iz anastomoze	10 (58,8%)	17
Iztekanje iz žolčevoda	0 (0%)	3
Iztekanje iz enteroanastomoze	1 (100%)	1
Ileus	1 (25%)	4
Krvavitev	1 (8,3%)	12
Vnetje trebušne slinavke	2 (18,2%)	11
Obilno zatekanje mezge na dren (> 500 ml/dan)	1 (12,5%)	8
Nenavadni zapleti*	5 (71,4%)	7
Dehiscence laparotomije	1 (14,3%)	7
Holecistitis	0 (0%)	5
Okužba rane	0 (0%)	20
<b>Skupaj</b>	<b>30</b>	<b>131</b>

\* – tromboza vene mezenterike superior, Fournierova gangrena, iatrogena perforacija požiralnika, perforacija debelega črevesa, ishemični kolitis (58).

Tabela 8. Vrste splošnih zapletov (58).

Vrste splošnih zapletov	Umrli	Skupaj
Kardiogeno	6 (42,9%)	14
Respiratorna odpoved	7 (26,9%)	26
Pljučna embolija	2 (100,0%)	2
Odpoved jeter	2 (66,7%)	3
Prehodni paralitični ileus (nekirurško pogojen)	0 (0%)	6
Srčno pljučno popuščanje	8 (57,1%)	14
Drugo	0 (0%)	4
<b>Skupaj</b>	<b>25 (36,2%)</b>	<b>69</b>

Tabela 9. Pričakovano 5-letno preživetje po UICC-stadijih v Združenih državah Amerike, Nemčiji, na Japonskem in v Univerzitetnem kliničnem centru (UKC) Maribor.

UICC STADIJ	ZDA (n = 6525)	Nemčija (n = 1654)	Japonska (n = 1679)	UKC Maribor (n = 657*)
Stadij IA	60 %	85 %	96 %	85 %
Stadij IB	45 %	70 %	94 %	70 %
Stadij II	28 %	45 %	87 %	45 %
Stadij IIIA	15 %	30 %	60 %	38 %
Stadij IIIB	10 %	18 %	40 %	31 %
Stadij IV	5 %	10 %	10 %	13 %

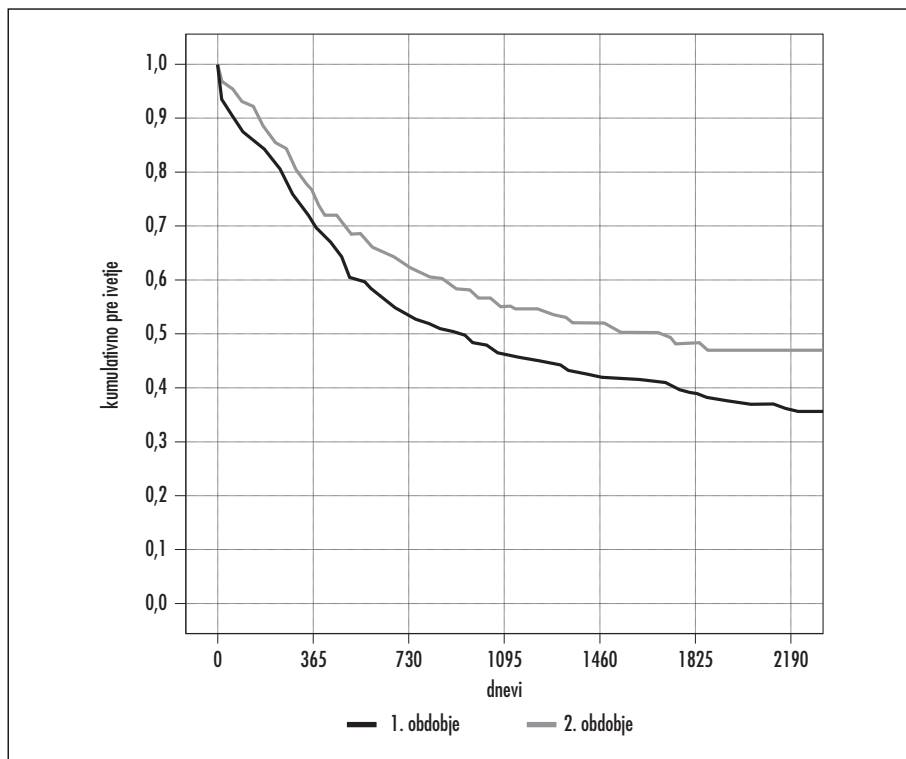
\* – R0-resekcija.

## PROGNOZA

Bolniki z žleznim rakom želodca imajo upanje na dolgoročno prognozo le v primeru, da je možna R0-resekcija. Pomembno vlogo ima tudi stadij obolenja (pTNM, UICC). V zadnjih 20 letih se je tudi v zahodnem svetu spremenil pristop k zdravljenju žleznega raka želodca, saj so bila sprejeta načela standardizirane

radikalne resekcije z D2-limfadenektomijo, podobno kot na Japonskem. Posledica so zelo dobri rezultati kirurškega zdravljenja v smislu dolgoročnega preživetja (21, 22).

V zadnjem času je vedno več centrov, katerih rezultati kirurškega zdravljenja raka želodca so primerljivi z japonskimi (tabela 8). Tudi v Sloveniji smo priča izboljšanju dolgoročnega preživetja po kirurškem zdravljenju,



Slika 1. Petletno preživetje glede na obdobje študije pri R0-reseciranih bolnikih z rakom želodca brez oddaljenih metastaz v Univerzitetnem kliničnem centru (UKC) Maribor. n = 629; p = 0,013; 1. obdobje: 1992–2001; 2. obdobje: 2002–2009.

v zadnjih 9 letih pa so se rezultati še dodatno izboljšali, verjetno tudi na račun uvedbe pooperativne KT in RT pri bolnikih po R0-resekcijah (slika 1) (3–5, 47, 50). Domača poročila iz obeh kliničnih centrov glede dolgoroč-

nega preživetja, pooperativne obolevnosti in umrljivosti kažejo na to, da smo nivo razvityh centrov v zahodnem svetu že dosegli (tabela 8) (4, 5, 47, 50, 51).

## LITERATURA

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al. Global cancer statistics 2002. *CA Cancer J Clin.* 2005; 55: 74–108.
2. Dicken BJ, Bigham DL, Cass C, et al. Gastric adenocarcinoma: review and future directions. *Ann Surg.* 2005; 241: 27–39.
3. Primic Žakelj M, Zadnik V, Žagar T. Epidemiologija karcinoma želodca. In: Potrč S, Hazabent M, Gajzer B, eds. 2. Mariborski onkološki dan na temo Maligna obolenja želodca; 2009 Nov 27; Maribor. Maribor: Oddelek za abdominalno in splošno kirurgijo, Kirurška klinika UKC Maribor; 2009. p. 1–11.
4. Gajzer B, Ivanecz A, Horvat M, et al. Rezultati standardiziranega multimodalnega zdravljenja bolnikov z resektabilnim rakom želodca. In: Potrč S, Hazabent M, Gajzer B, eds. 2. Mariborski onkološki dan na temo Maligna obolenja želodca; 2009 Nov 27; Maribor. Maribor: Oddelek za abdominalno in splošno kirurgijo, Kirurška klinika UKC Maribor; 2009. p. 96–107.
5. Potrc S, Kavalari R, Hajdinjak T, et al. What have we learned from surgical treatment of gastric adenocarcinoma? A comparison of two periods. *Wien Klin Wochenschr.* 2004; 116 Suppl 2: 56–9.
6. Sharma P. Cancer of the esophagogastric junction: epidemiology and pathogenesis. *J Gastrointest Surg.* 2002; 6: 516–7.
7. Mayne ST, Navarro SA. Diet, obesity and reflux in the etiology of adenocarcinomas of the esophagus and gastric cardia in humans. *J Nutr.* 2002; 132 Suppl 11: 3467–70.
8. Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal type carcinoma. *Acta Pathol Microbiol Scand.* 1965; 64: 31–49.
9. Siewert JR, Sendler A, Lordick F. Magenkarzinom. In: Siewert JR, Rothmund M, Schumpelick V. *Praxis der Viszeralchirurgie. Onkologische Chirurgie.* 2th ed. Heidelberg: Springer; 2006. p. 445–81.
10. Raj A, Mayberry JF, Podas T. Occupation and gastric cancer. *Postgrad Med J.* 2003; 79: 252–8.
11. Helicobacter pylori and cancer collaborative group. Gastric cancer and Helicobacter pylori: a combined analysis of 12 case control studies nested within prospective cohorts. *Gut.* 2001; 49: 347–53.
12. Tepeš B. Etiologija raka želodca in možnosti preventive. In: Potrč S, Hazabent M, Gajzer B, eds. 2. Mariborski onkološki dan na temo Maligna obolenja želodca; 2009 Nov 27; Maribor. Maribor: Oddelek za abdominalno in splošno kirurgijo, Kirurška klinika UKC Maribor; 2009. p. 12–32.
13. IARC Working Group. Helicobacter pylori. In: Schistosomes, liver flukes and Helicobacter pylori. Views and expert opinions of an IARC Working Group on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Lyon: IARC; 1994. p. 177–240.
14. Schlemper RJ, Kato Y, Stolte M. Review of histological classifications of gastrointestinal epithelial neoplasia: differences in diagnosis of early carcinomas between Japanese and Western pathologists. *J Gastroenterol.* 2001; 36: 445–56.
15. Ramia JM, Sancho E, Lozano O, et al. Ménétrier's disease and gastric cancer. *Cir Esp.* 2007; 81: 153–4.
16. Thorban S, Böttcher K, Etter M, et al. Prognostic factors in gastric stump carcinoma. *Ann Surg.* 2000; 231: 188–94.
17. Keller G, Grimm V, Vogelsang H, et al. Analysis for microsatellite instability and mutations of the DNA mismatch repair gene hMLH1 in familial gastric cancer. *Int J Cancer.* 1996; 68: 571–6.
18. Tahara E. Genetic pathways of two types of gastric cancer. *IARC Sci Publ.* 2004; 157: 327–49.
19. Stein HJ, Feith M, Siewert JR. Cancer of the esophagogastric junction. *Surg Oncol.* 2000; 9: 35–41.
20. Roder JD. Empfehlung zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge: Gastrointestinale Tumoren. 5th ed. München: Tumorzentrum München; 1997.
21. Japanese research society for gastric cancer. Japanese classification of gastric carcinoma. 1st English ed. Tokyo: Kanehara; 1995.
22. Fujii K, Isozaki H, Okajima K, et al. Clinical evaluation of lymph node metastasis in gastric cancer defined by the fifth edition of the TNM classification in comparison with the Japanese system. *Br J Surg.* 1999; 86: 685–9.
23. Feith M, Stein HJ, Siewert JR. Adenocarcinoma of the esophagogastric junction: surgical therapy based on 1602 consecutive resected patients. *Surg Oncol Clin N Am.* 2006; 15: 751–64.

24. Hermanek P, Wittekind C. Histological typing and grading of gastric carcinomas. Part 3. Pathology. In: Nishi M, Ichikawa H, Nakajima T, et al, eds. *Gastric Cancer*. Berlin (etc): Springer; 1993.
25. Siewert JR. Magencarcinom. In: *Chirurgische Gastroenterologie*. 2th ed. Berlin (etc): Springer; 1992. p. 675–740.
26. Duančić V, Švajger A. *Osnove embriologije čovjeka: za studente opće medicine i stomatologije*. 10th ed. Beograd: Medicinska knjiga; 1988.
27. Tušek Bunc K. Bolnik s težavami v predelu želodca v ambulanti zdravnika družinske medicine. In: Potrč S, Hazabent M, Gajzer B, eds. 2. Mariborski onkološki dan na temo Maligna obolenja želodca; 2009 Nov 27; Maribor. Maribor: Oddelek za abdominalno in splošno kirurgijo, Kirurška klinika UKC Maribor; 2009. p. 33–48.
28. Crea N, Di Fabio F, Pata G, et al. APACHE II, POSSUM, and ASA scores and the risk of perioperative complications in patients with colorectal disease. *Ann Ital Chir*. 2009; 80: 177–81.
29. Zuccaro G. Diagnosis and staging of gastric carcinoma by endoscopic ultrasonography. In: Meyers AM, ed. *Neoplasms of the digestive tract. Imaging, staging and management*. New York: Lippincott Raven Publishers; 1998. p. 137–42.
30. Wang JY, Hsieh JS, Huang YS, et al. Endoscopic ultrasonography for preoperative locoregional staging and assessment of resectability in gastric cancer. *Clin Imaging*. 1998; 22: 355–9.
31. Rosch T. Endosonographic staging of gastric cancer: a review of literature results. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 1995; 5: 549–57.
32. Zhang QL. Present status and prospect of endoscopic ultrasonography. *Chin J Dig Endosc*. 1998; 15: 195–6.
33. Podkrajšek M. Ocena razširjenosti raka želodca s CT in MR preiskavo. In: Potrč S, Hazabent M, Gajzer B, eds. 2. Mariborski onkološki dan na temo Maligna obolenja želodca; 2009 Nov 27; Maribor. Maribor: Oddelek za abdominalno in splošno kirurgijo, Kirurška klinika UKC Maribor; 2009. p. 69–75.
34. Heusner TA, Hahn S, Hamami ME, et al. Gastrointestinal 18F-FDG accumulation on PET without a corresponding CT abnormality is not an early indicator of cancer development. *Eur Radiol*. 2009; 19: 2171–9.
35. Rotovnik Kozjek N, Mlakar Mastnak D. Ali bolnik po operaciji na želodcu potrebuje posebno dieto? In: Potrč S, Hazabent M, Gajzer B, eds. 2. Mariborski onkološki dan na temo Maligna obolenja želodca; 2009 Nov 27; Maribor. Maribor: Oddelek za abdominalno in splošno kirurgijo, Kirurška klinika UKC Maribor; 2009. p. 167–80.
36. Skok P. Endoskopski ultrazvok pri boleznih želodca. In: Potrč S, Hazabent M, Gajzer B, eds. 2. Mariborski onkološki dan na temo Maligna obolenja želodca; 2009 Nov 27; Maribor. Maribor: Oddelek za abdominalno in splošno kirurgijo, Kirurška klinika UKC Maribor; 2009. p. 58–68.
37. Stefanovič M. Endoskopska ablacija zgodnjega raka želodca: kdaj, kako? In: Potrč S, Hazabent M, Gajzer B, eds. 2. Mariborski onkološki dan na temo Maligna obolenja želodca; 2009 Nov 27; Maribor. Maribor: Oddelek za abdominalno in splošno kirurgijo, Kirurška klinika UKC Maribor; 2009. p. 76–88.
38. Shiozawa N, Kodama M, Chida T, et al. Recurrent death among early gastric cancer patients: 20-years' experience. *Hepatogastroenterology*. 1994; 41: 244–7.
39. Watanabe H, Jass JR, Sobin LH. *Histological typing of oesophageal and gastric tumors: WHO international histological classification of tumors*. 2nd ed. Berlin: Springer; 1990.
40. Rohde H, Gebbensleben B, Bauer P, et al. Has there been any improvement in the staging of gastric cancer? Findings from the German gastric cancer TNM study group. *Cancer*. 1989; 64: 2465–81.
41. Siewert JR, Böttcher K, Roder JD, et al. German gastric carcinoma study group. Prognostic relevance of systematic lymph node dissection: results of the German gastric carcinoma study. *Br J Surg*. 1993; 80: 1015–8.
42. Cimerman M, Repše S, Jelenc F, et al. Comparison of Laurenžs, Mingžs and WHO histological classifications of gastric cancer as a prognostic factor for operated patients. *Int Surg*. 1994; 79: 27–32.
43. Horing D, Hermanek P, Gall FP. The significance of the extend of proximal margin of clearance in gastric cancer surgery. *Scand J Gastroenterol*. 1987; 22 Suppl 133: 69.
44. *TNM classification of malignant tumors (UICC)*. 6th ed. Berlin: Springer; 2002.
45. *TNM classification of malignant tumors (UICC)*. 6th ed. Berlin: Springer; 2009.
46. Kitajima M. Strategies for gastric cancer treatment in the twenty-first century: minimally invasive and tailored approaches integrating basic science and clinical medicine. *Gastric Cancer*. 2005; 8: 55–8.
47. Omejc M, Mekicar J. Ali obseg limfadenektomije vpliva na dolgoročno preživetje bolnikov z rakom želodca? Analiza serije 636 bolnikov. In: Potrč S, Hazabent M, Gajzer B, eds. 2. Mariborski onkološki dan na temo Maligna obolenja želodca; 2009 Nov 27; Maribor. Maribor: Oddelek za abdominalno in splošno kirurgijo, Kirurška klinika UKC Maribor; 2009. p. 108–14.
48. Mekicar J, Omejc M. Napoved zasevanja raka želodca v regionalne bezgavke s pomočjo računalniške analize. In: Potrč S, Hazabent M, Gajzer B, eds. 2. Mariborski onkološki dan na temo Maligna obolenja želodca; 2009 Nov 27; Maribor. Maribor: Oddelek za abdominalno in splošno kirurgijo, Kirurška klinika UKC Maribor; 2009. p. 188–208.
49. Repše S. Razširjene multivisceralne resekcije pri raku želodca. In: Repše S, eds. *Kirurgija želodca. Zbornik simpozija*. Ljubljana: Klinični center, Kirurške klinike, Kirurška šola; 1995. p. 129–33.

50. Oblak I, Anderluh F, Velenik V. Po- in predoperativna radiokemoterapija raka želodca. In: Potrč S, Hazabent M, Gajzer B, eds. 2. Mariborski onkološki dan na temo Maligna obolenja želodca; 2009 Nov 27; Maribor. Maribor: Oddelek za abdominalno in splošno kirurgijo, Kirurška klinika UKC Maribor; 2009. p. 158–66.
51. Ocvirk J. Sistemsko zdravljenje karcinoma želodca. In: Potrč S, Hazabent M, Gajzer B, eds. 2. Mariborski onkološki dan na temo Maligna obolenja želodca; 2009 Nov 27; Maribor. Maribor: Oddelek za abdominalno in splošno kirurgijo, Kirurška klinika UKC Maribor; 2009. p. 147–57.
52. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med.* 2001; 345: 725–30.
53. Horvat M, Ivanecz A, Gajzer B, et al. Intragastrične laparoskopske resekcije: možnosti minimalno invazivnega zdravljenja submukoznih tumorjev. In: Potrč S, Hazabent M, Gajzer B, eds. 2. Mariborski onkološki dan na temo Maligna obolenja želodca; 2009 Nov 27; Maribor. Maribor: Oddelek za abdominalno in splošno kirurgijo, Kirurška klinika UKC Maribor; 2009. p. 89–95.
54. Potrč S, Koren Z, Šturm M, et al. Paliativni kirurški posegi pri bolnikih s karcinomom trebušne slinavke. *Gastroenterology.* 2001; 5: 53–5.
55. Hartgrink HH, Putter H, Klein Kranenbarg E, et al. Dutch gastric cancer group. Value of palliative resection in gastric cancer. *Br J Surg.* 2002; 89: 1438–43.
56. Jeung HC, Rha SY, Jang WI, et al. Treatment of advanced gastric cancer by palliative gastrectomy, cytoreductive therapy and postoperative chemotherapy. *Br J Surg.* 2002; 89: 460–6.
57. Yoshikawa T, Kanari M, Tsuburaya A, et al. Should gastric cancer with peritoneal metastasis be treated surgically. *Hepatogastroenterology.* 2003; 50: 1712–5.
58. Rumpf D, Jagrič T, Hazabent M, et al. Zapletji po gastrektomijah zaradi raka želodca. In: Potrč S, Hazabent M, Gajzer B, eds. 2. Mariborski onkološki dan na temo Maligna obolenja želodca; 2009 Nov 27; Maribor. Maribor: Oddelek za abdominalno in splošno kirurgijo, Kirurška klinika UKC Maribor; 2009. p. 239–58.
59. Bonenkamp JJ, Songun I, Hermans J, et al. Randomised comparison of morbidity after D1 and D2 dissection for gastric cancer in 996 Dutch patients. *Lancet.* 1995; 345: 745–8.
60. Hartgrink HH, van de Velde CJ, Putter H, et al. Extended lymph node dissection for gastric cancer: who may benefit? Final results of the randomized Dutch gastric cancer group trial. *J Clin Oncol.* 2004; 22: 2069–77.
61. Yonemura Y, Wu CC, Fukushima N, et al. East Asia Surgical Oncology Group. Operative morbidity and mortality after D2 and D4 extended dissection for advanced gastric cancer: a prospective randomized trial conducted by Asian surgeons. *Hepatogastroenterology.* 2006; 53: 389–94.



Bojan Krebs<sup>1</sup>, Stojan Potrč<sup>2</sup>

# Rak debelega črevesa in danke

## *Colorectal Cancer*

---

### IZVLEČEK

**KLJUČNE BESEDE:** žlezni rak debelega črevesa in danke, resekcija, prognoza

Rak debelega črevesa in danke je po pogostnosti v Evropi na drugem mestu ter hkrati tudi drugi najpogostejši vzrok smrti zaradi raka. Tudi v Sloveniji je pojavnost raka debelega črevesa visoka in se še zvišuje. Preživetje bolnikov, ki so zdravljeni zaradi te bolezni, se podaljšuje in se tudi pri nas približuje preživetju bolnikov v razvitejših državah. Problem pa še vedno ostaja prepozno odkrivanje bolezni, največkrat takrat, ko je že zelo razširjena. Pristop k zdravljenju raka debelega črevesa in predvsem danke je multidisciplinaren. Za čim boljše rezultate med seboj sodelujejo internisti gastroenterologi, rentgenologi, kirurgi, onkologi in fizioterapevti. Multidisciplinarni pristop je privedel do boljših rezultatov, saj z uvedbo presejalnih tehnik diagnozo postavimo prej, z uvedbo neoadjuvantne in izboljšane adjuvantne onkološke terapije olajšamo kirurško zdravljenje in z novejšimi operacijskimi tehnikami izboljšamo radikalnost resekcije tumorja.

---

### ABSTRACT

**KEY WORDS:** adenocarcinoma of the colon and rectum, resection, prognosis

Colorectal cancer is the second most common malignancy in Europe and also the second most common cause of cancer death. In Slovenia, the incidence of colorectal cancer is high and is still increasing. The survival rate of our patients operated for colorectal cancer is improving and slowly approaches the survival rate of patients operated on in the western world. There is still a problem of late diagnosis, usually when the disease is already disseminated. The approach to the treatment of colorectal cancer is multi-disciplinary. Cooperation between various specialists (gastroenterologists, radiologists, surgeons, oncologists and psychiatrists) is very important. The multidisciplinary approach has already led to better results because of earlier diagnosis, modern oncological principles and better surgical techniques.

---

<sup>1</sup> Bojan Krebs, dr. med., Oddelek za abdominalno in splošno kirurgijo, Kirurška klinika, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska 5, 2000 Maribor; bojan.krebs@ukc-mb.si

<sup>2</sup> Prim. doc. dr. Stojan Potrč, dr. med., Oddelek za abdominalno in splošno kirurgijo, Kirurška klinika, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska 5, 2000 Maribor

## UVOD

Rak debelega črevesa in danke (RDČD), imenovan tudi kolorektalni rak, je na drugem mestu po pogostosti med vsemi vrstami raka v Sloveniji. Leta 1981 je bilo pri nas približno 500 novih primerov te bolezni, petindvajset let pozneje pa že 1284 primerov (1). Pravih vzrokov za tako velik in nenehen porast ne poznamo. Številne epidemiološke in eksperimentalne študije kažejo, da je RDČD posledica kombinacije prirojenih in pridobljenih genetskih in epigenetskih sprememb ter vplivov okolja.

## POJAVNOST IN EPIDEMIOLOGIJA

RDČD je bolezen starejših in starih ljudi. Obolevnost narašča s starostjo bolnikov in doseže vrh pri 60. letu. V Sloveniji pojavnost RDČD narašča od začetka registracije te oblike raka. Tako je bilo število novo zbolelih za to vrsto raka leta 1980 25 : 100.000 pri obeh spolih, napoved za leto 2009 pa je bila kar 81 : 100.000 pri moških in 58 : 100.000 pri ženskah (4).

V letu 2006 je v Evropi za RDČD zbolelo več kot 400.000 ljudi, umrlo pa jih je okoli 217.000 (2). Zbolevanje je višje v razvitejših zahodnih državah, nižje pa v vzhodni Evropi, Aziji, Afriki in Južni Ameriki (3).

V svetu in pri nas je RDČD drugi najpogostejši vzrok smrti zaradi malignih bolezni (5). Relativno petletno preživetje pri raku na debelem črevesu in danki v Sloveniji je bilo po podatkih raziskave EUROCARE 3, ki je obravnavala podatke 1.800.000 bolnikov z rakom, v 20 evropskih državah, ki so zboleli od leta 1990 do 1994, 37,1%. To je bilo 12,2% pod evropskim povprečjem (6). Relativno petletno preživetje zbolelih za rakom na debelem črevesu in danki v obdobju od 1995 do 1999 je bilo po podatkih raziskave EUROCARE 4 v Sloveniji 44,2%, kar je bilo za 9,3% pod evropskim povprečjem. Sicer se je relativno petletno preživetje zbolelih za rakom na debelem črevesu in danki v obdobju od 2000 do 2002 v Sloveniji povečalo na 50,5%, kar pa je bilo še vedno 5,7% pod evropskim povprečjem (7). Relativno petletno preživetje bolnikov z RDČD se sicer postopno izboljšuje, vendar pa se stadij bolezni, ko raka odkrijemo in ki je najpomembnejši napovedni dejav-

nik za preživetje, v zadnjih letih ni bistveno spremenil. V zadnjem času se vse bolj uveljavljajo presejevalne metode za zgodnje odkrivanje RDČD. To ima za posledico vse zgodnejše odkrivanje bolezenskih sprememb v začetnih stadijih v starejši populaciji (9).

V raziskavi, ki smo jo opravili na Oddelku za abdominalno kirurgijo Univerzitetnega kliničnega centra (UKC) Maribor, smo primerjali preživetje bolnikov po kurativni resekciji raka danke v letih 1996–2000 in 2001–2005. Ugotovili smo statistično boljše za rak specifično preživetje v drugem obdobju, ki je znašalo 69,5% (v objavi).

Novejša ameriška raziskava, v kateri so obdelali podatke za 119.363 bolnikov, ki so bili operirani zaradi raka debelega črevesa med 1. januarjem 1991 in 31. decembrom 2000, je pokazala skupno petletno preživetje za vse stadije 65,2% (9). Študije japonskih priseljencev v ZDA, azijskih Židov v Izraelu in priseljencev iz Evrope v Avstraliji so pokazale, da priseljenici privzamejo višjo stopnjo obolevnosti, kakršna je značilna za države, kamor so se priselili, kar potrjuje domnevo, da k povečanju obolevnosti za RDČD prispevajo predvsem dejavniki okolja, najverjetneje način prehrane (3).

## GENETIKA RAKA DEBELEGA ČREVEŠA IN DANKE

Za rakaste celice je značilna nekontrolirana rast, odklon od normalnega celičnega cikla in celične smrti ter sposobnost vraščanja in zasevanja. Spremembe onkogenov in tumor supresorskih genov, ki normalno nadzirajo te celične funkcije, se odražajo v celični transformaciji. Gre za adenomsko-karcinomsko kaskado (10).

Do razvoja RDČD pripeljeta vsaj dva mehanizma oziroma poti, to sta kromosomska in mikrosatelitna nestabilnost.

- Kromosomska nestabilnost je rezultat kopičenja inaktiviranih tumor supresorskih genov in prekomerno aktivnih protoonkogenov. Za tumorje, ki nastanejo po tej poti, so značilne mutacije APC, p53 in genov K-ras, izguba alela 18q in aneuploidija. APC-gen ima glavno vlogo v tumorogenezi, saj 100% bolnikov z družinsko adenomatozno polipozo, ki imajo takšno mutacijo, zbolijo za RDČD, če jih profilaktično ne operiramo. Do 80% tumorjev nastane po poti kromosomske nestabilnosti.



- Druga dobro poznana pot nastanka RDČD je mikrosatelitna nestabilnost (MIN). Takšni tumorji imajo okvarjene DNA-popravljalne mehanizme in manj mutacij p53 in K-ras, vendar več mutacij BAX, TGF-BIIR in BRAF. V glavnem tumorji nastanejo proksimalno od vraničnega zavoja in imajo boljše prognozo od tumorjev, nastalih po CIN- (kromosomska nestabilnost) poti. Pri bolnikih z dednim nepolipoznim rakom debelega črevesa in danke se razvije bolezen po MIN (mikrosatelitna nestabilnost) poti, ki je odgovorna za približno 20 % rakov.

Nekateri tumorji debelega črevesa in danke pa ne nastanejo po nobeni od opisanih poti, kar kaže na obstoj drugih genetskih možnosti nastanka raka (11).

## DEJAVNIKI TVEGANJA ZA NASTANEK RAKA DEBELEGA ČREVESA IN DANKE

Natančen vzrok nastanka RDČD žal ni znan, najverjetneje pa je posledica medsebojnega delovanja številnih podedovanih dejavnikov, vplivov okolja ter tveganih življenjskih navad (12, 13). Najbolj izraziti dejavniki tveganja so: starost nad 50 let, osebna anamneza kolorektalnega karcinoma ali adenoma in dolgotrajna kronična vnetna črevesna bolezen (KVČB). Karcinomov, ki se razvijejo brez dednih povezav, je kar 75 % vseh rakov na debelem črevesu in danki. V ostalih primerih gre v 15–20 % za pozitivno družinsko anamnezo, v 5 % za dedni nepolipozni rak debelega črevesa in danke in v manj kot 1 % gre za družinsko adenomatozno polipozo.

### Starost

Je najobičajnejši dejavnik tveganja. Pojavnost RDČD narašča od 4. proti 8. desetletju življenja (14). Največkrat se bolezen pojavi po 60. letu življenja in samo v 10 % pri mlajših od 40 let.

### Črevesni polipi

Tveganje, da se iz polipa razvije maligno obolenje, je povezano z velikostjo, morfologijo in histologijo tkivne spremembe. Okoli 50 % viloznih polipov, večjih od 2 cm, je maligno

spremenjenih. Približno 40 % bolnikov ima številne adenomatozne polipe in s tem povečano tveganje za razvoj invazivnega karcinoma (15).

## Osebna anamneza kolorektalnega karcinoma ali adenoma

Pri posameznikih, ki so se predhodno že zdravili zaradi RDČD, je povečano tveganje za pojav novega raka na črevesu. 40 % bolnikov, ki so se zdravili zaradi RDČD, razvije metahrone polipe in vsaj 6 % jih razvije drugi RDČD med sledenjem (16, 17).

## Kronične vnetne črevesne bolezni

Dalj časa trajajoča in obsežnejša bolezen povečuje možnost nastanka RDČB pri bolnikih s KVČB. Pri bolnikih z ulceroznim kolitisom se tveganje za nastanek raka pojavi po 8 do 10 letih in se veča za 0,5–1 % na leto. Absolutno tveganje je 2–5 % po 10 letih, 8–10 % po 20 letih in 20–30 % po 30 letih bolezni. Najvišje je tveganje pri bolnikih s pankolitisom, odkritim v otroštvu, in pri tistih, ki imajo kolitisu pridružen še sklerozantni holangitis. Pri bolnikih z ulceroznim kolitisom lahko rak vznikne v katerem koli delu debelega črevesa, ponavadi v 4. desetletju, in ima enako prognozo kakor RDČD na splošno. Žal je bolezen pogosto odkrita v poznem stadiju, saj je endoskopska prepoznavna malignoma ob aktivnem kolitisu precej težavna. Vsi trenutno razpoložljivi presejalni testi (vključujoč ponavljajoče biopsije) niso popolnoma zanesljivi, zato imajo dolgoletni bolniki na neki točki korist od profilaktične proktokolektomije (18). Tudi Crohnova bolezen povečuje tveganje za nastanek RDČD, ki je primerljivo s tveganjem pri bolnikih z ulceroznim kolitisom enakega obsega in trajanja (19).

## Družinska anamneza

V ZDA ima skoraj ena tretjina novo odkritih bolnikov z RDČD pozitivno družinsko anamnezo in najbližji sorodniki bolnikov z novo odkritim kolorektalnim adenomom ali karcinomom imajo povišano tveganje za to bolezen. Posamezniki, pri katerih se je bolezen pojavila pri sorodnikih v prvem kolenu, imajo dvakrat večje tveganje za razvoj RDČD. Sko-

raj trikrat večje pa je tveganje pri tistih z dvema ali več obolelimi v prvem kolenu. Pozitivna družinska anamneza je povezana tudi z nižjo starostjo ob postavitvi diagnoze (20).

### **Družinska adenomatozna polipoza**

Za to bolezen je značilen zgodnji nastanek številnih polipov vzdolž celotne sluznice debelega črevesa. V 2. desetletju življenja se tipično začnejo pojavljati adenomi, ki se do 4. ali 5. desetletja neizogibno razvijejo v RDČD, če ni bila pred tem opravljena totalna kolektomija (21, 22). Bolezen se deduje avtosomno dominantno, v 10–20% pa gre za *de novo* mutacijo brez jasne družinske anamneze. Najpogostejša genetska nepravilnost se kaže kot produkcija nefunkcionalnega proteina, ki ga z običajno uporabljeno presejalno metodo dokažemo *in vitro* ter s tem potrdimo diagnozo (23). Bolniki s to boleznijo predstavljajo 1% vseh kolorektalnih karcinomov.

### **Dedni nepolipozni rak debelega črevesa in danke**

Gre za družinsko motnjo, brez številnih polipov kakor pri družinski adenomatozni polipozi. Pri tej bolezni je pojavnost RDČD visoka in taki bolniki predstavljajo 5–6% vseh kolorektalnih karcinomov (24, 25). Značilna je zgodnja pojavnost s srednjo starostjo okrog 46 let, sočasni in metahroni RDČD, in nagnjenost k desnostranskim tumorjem (26). Obstaja povezava med zgodnjo obolevnostjo za rakom debelega črevesa in danke ter adenokarcinomom jajčnikov, trebušne slinavke, dojk, žolčnih vodov, endometrija, želodca, genitourinarnega trakta in tankega črevesa (27).

## **PRESEJALNE METODE (SCREENING)**

Presejalne teste uporabljamo z namenom, da bi pri asimptomatskih bolnikih našli in odstranili premaligne adenomatozne polipe ter odkrili rak v čim zgodnejši fazi. Verjetnost, da se polipi rakasto spremenijo, je večja pri sesilnih kot pri pecljatih polipih, pri viloznih kot pri tubulnih, ter večja pri tistih, ki merijo 1,5 cm ali več.

Dokazano je, da koloskopska polipektomija zmanjša umrljivost zaradi raka debelega črevesa (28). Kadar odkrijemo adenomatozni polip, je zaradi možnih sočasnih sprememb, ki se najdejo v 35–40%, treba koloskopsko pregledati celotno debelo črevo.

Značilnosti presejalnih testov za RDČD, ki jih uporabimo, so odvisne od razumevanja tveganja. Asimptomatski posamezniki s povprečnim tveganjem so kandidati za rutinske presejalne teste, medtem ko povečano tveganje zaradi družinske ali osebne anamneze, KVČB ali dednega kolorektalnega karcinoma zahteva individualno presejanje in spremljanje bolnikov (16).

### **Preiskave pri nizkem in povprečnem tveganju**

Rutinsko presejanje za RDČD naj bi se začelo pri starosti 50 let in zanj obstaja več možnosti. V Sloveniji je v letu 2006 začel delovati program SVIT, ki je namenjen zgodnjemu odkrivanju in zdravljenju predrakavih sprememb in RDČD. Vabila za sodelovanje v programu Svit prejmejo vsako drugo leto vse osebe obeh spolov, stare od 50 do 69 let, ki so zdravstveno zavarovane. Dejavnosti programa vključujejo:

- laboratorijsko preiskavo vzorcev blata na prikrito krvavitev po imunokemični metodi,
- pregled preiskovanca s pozitivnim izvidom laboratorijske preiskave na prikrito krvavitev v blatu pred endoskopsko preiskavo debelega črevesa in danke (koloskopijo) pri osebnem zdravniku in napotitev na koloskopijo,
- koloskopijo brez polipektomije ali s polipektomijo pri pooblaščenem specialistu,
- histopatološki pregled odvzetega tkiva pri pooblaščenem specialistu,
- konziliarno obravnavo bolnika z odkritim rakom pri pooblaščenem specialistu in napotitev na zdravljenje ter
- nezdravstvene storitve.

### **Preiskave pri nizkem in visokem tveganju**

Te vrste preiskav pridejo v poštev pri posameznikih, ki imajo pozitivno osebno ali družinsko anamnezo adenoma ali karcinoma, genetski sindrom ali KVČB. Po odstranitvi

polipov se ponoven pregled napravi v roku do treh let (29).

Bolniki z anamnezo predhodnega RDČD potrebujejo natančno spremljanje zaradi meta-hronih polipov ali spregledanih malih sin-hronih polipov, ki se pojavljajo v 15 % (30, 31). Prva koloskopija po odstranitvi raka se opravi po enem letu. V primeru, da debelega črevesa v celoti niso ocenili med operacijo, koloskopijo opravimo po treh mesecih. Če je prva pooperativna koloskopija brez posebnosti, lahko interval povečamo na tri leta.

Tudi bolniki z družinsko anamnezo RDČD ali adenomom črevesa v družini potrebujejo natančnejše spremljanje. Koloskopski pregled bi morali opraviti pri 40. letih ali pri starosti, ki ustreza 10-im letom manj, kakor so bili stari njihovi prizadeti sorodniki ob postavitvi diagnoze.

Bolniki z dolgotrajno KVČB prav tako potrebujejo rutinske preglede. Bolniki s prevladujočo desnostransko prizadetostjo naj bi opravili kolonoskopijo po osmih letih od začetka simptomov, tisti z levostransko pa po 12–15 letih bolezni. Koloskopija bi morala biti nato opravljena vsako leto ali dve, vzorci pa morajo biti odvzeti na razdaljah 10–12 cm vzdolž debelega črevesa.

Bolniki z družinsko adematozno polipozo, ki niso bili testirani na APC-mutacijo, bi morali na prva presejanja s fleksibilno sigmoidoskopijo v puberteti in jo nato ponavljati na eno leto. Če se polipi do 40. leta ne pojavijo, lahko pogostost preiskav zmanjšamo na tri leta. Pri bolnikih z dokazano APC-mutacijo je ob pojavu polipov indicirana kolektomija.

Bolniki z dednim nepolipoznim rakom debelega črevesa in danke morajo biti koloskopsko spremljani zaradi nagnjenosti k nastanku tumorjev proksimalnega kolona. Do maligne spremembe adenomov lahko pride v tej skupini prej in endoskopije naj bodo na eno do dve leti. Potrebno je tudi spremljanje zunajčrevesnih oblik raka z urinsko citologijo, ultrazvočni (UZ) pregledi trebuha in periodično biopsijo endometrija.

Krajši interval sledenja je potreben tudi po odstranitvi večjega števila adenomov, odstranitvi adenoma z začetnim invazivnim rakom, nepopolni odstranitvi ali odstranitvi po delih velikega, plazečega adenoma ter ob slabši preglednosti črevesa. Če je koloskopi-

ja v intervalu treh let brez posebnosti, se lahko interval sledenja podaljša na pet let (31).

## SIMPTOMI IN ZNAKI

Večina znakov in simptomov kolorektalnega raka je na žalost nespecifična. Karcinomi desnega dela debelega črevesa rastejo kot obsežne, razbrazdane, ulcerirane mase, ki segajo v svetlino črevesa. Take spremembe običajno povzročijo znatno anemijo, saj velika tumorska površina zlahka zakrvari. Bolniki take krvavitve največkrat ne opazijo, saj je kri pomešana z blatom. Kot simptom se lahko pojavlja tudi neprijetna, tiščeča, topa bolečina v desnem delu trebuha.

Karcinomi levega dela debelega črevesa rastejo v obliki prstana po notranji površini črevesa in vedno bolj ožijo svetlino, dokler ne povzročijo popolne obstrukcije. Obstrukcija je nasploh pogostejša pri bolezenskih spremembah na levi strani, zaradi gostejše vsebine črevesa v tem delu. Tipični simptomi so zaprtje ali driske ali izmenjevanje obojega.

## DIAGNOZA

Pri postavljanju diagnoze je zelo pomembna natančna in podrobna anamneza s posebnim poudarkom na družinski anamnezi, prebavi in spremembah v odvajanju blata. Nužen je tudi celoten kliničen pregled vključno z rektalnim pregledom.

Najpomembnejša preiskava pri diagnostiki RDČD je prav gotovo koloskopija. S to preiskavo, ki je vsem odlično poznana, lahko izkušen endoskopist pregleda celotno široko črevo vključno s terminalnim delom ileuma. Preiskava je predvsem diagnostična, v primeru benignih sprememb pa lahko tudi terapevtska.

V primerih, ko preiskava iz kakršnegakoli razloga ni možna, pridejo v poštev radiološke kontrastne in slikovne metode. Barijeva dvojno kontrastna metoda lahko odkrije spremembe, večje od 1 cm, v zadnjem času pa je možno opraviti tudi virtualno koloskopijo s pomočjo 3D računalniške tomografske (CT) rekonstrukcije. Vse naštetje metode imajo veliko pomanjkljivost, saj pri njih ne moremo odvzeti tkivnih vzorcev in dokončno potrditi diagnoze.

Z dodatnimi slikovnimi preiskavami lahko dokaj natančno določimo tudi preoperativno zamejitev bolezni. Z rentgenogramom

(RTG) pljuč iščemo morebitne zasevke v pljučih, s CT pa navadno iščemo zasevke v jetrih. Ob tem vsem bolnikom odvzamemo tudi kri za preiskavo tumorskih označevalcev, o čemer bomo še spregovorili.

Posebna entiteta na področju zamejitve je rak danke, kjer nas zanima predvsem prodiranje karcinoma skozi črevesno steno. V ta namen uporabljamo zelo specifični preiskavi, in sicer endoskopski UZ in pa magnetno resonanco (MRT) danke. Z obema preiskavama lahko posamezno ali komplementarno zelo natančno določimo stadij raka in se glede na to odločimo glede najbolj optimalnega zdravljenja.

## KLASIFIKACIJA TUMORJEV DEBELEGA ČREVEESA IN DANKE

Za določanje stadija RDČD je v veljavi TNM-klasifikacija, ki določa stadij tumorja gle-

Tabela 1. *TNM-klasifikacija.*

<b>Primarni tumor (T)</b>	
Tx	primarnega tumorja ni mogoče oceniti
T0	ni dokaza za primarni tumor
Tis	intraepitelijski karcinom <i>in situ</i> ali invazija v lamino propio mukoze
T1	tumor vdira v submukoza
T2	tumor vdira v muskularis propio
T3	tumor vdira skozi muskularis propio in vrašča v submukoza ali v neperitonealno perikalično ali perirektalno tkivo
T4a	tumor predira visceralni peritonej
T4b	tumor neposredno vrašča ali je sprjet s sosednjimi organi ali strukturami
<b>Regionalne bezgavke (N)</b>	
NX	regionalnih bezgavk ni mogoče oceniti
N0	brez zasevkov v regionalnih bezgavkah
N1	zasevki v 1 do 3 regionalnih bezgavkah
N1a	zasevki v 1 regionalni bezgavki
N1b	zasevki v 2 do 3 regionalnih bezgavkah
N2	zasevki v 4 ali več regionalnih bezgavkah
N2a	zasevki v 4 do 6 regionalnih bezgavkah
N2b	zasevki v 7 ali več regionalnih bezgavkah
<b>Oddaljeni zasevki (M)</b>	
MX	oddaljenih zasevkov ni mogoče oceniti
M0	brez oddaljenih zasevkov
M1	oddaljeni zasevki
M1a	zasevki v enem organu ali mestu
M1b	zasevki v več kot enem organu ali mestu ali peritoneju

de na lokalno razširjenost, prizadetost bezgavk in metastaze (tabela 1, tabela 2) (32).

Prisotnost zasevkov v regionalnih bezgavkah ima pomemben vpliv na preživetje, zato je priporočljivo, da patolog pregleda vsaj 12 bezgavk, saj se na ta način lahko natančneje določi stadij bolezni (33). Uporaba biopsije varovalne bezgavke je vprašljiva, saj dosedanje preiskave niso pokazale povezanosti med zajetostjo te bezgavke in prognozo bolezni (34, 35).

Patološke značilnosti, ki poleg vraščanja v črevesno steno in stanja bezgavk lahko napovejo izid bolezni, so še zajetost sosednjih organov, radialni reseksijski rob pri raku danke, stopnja diferenciacije tumorja, vaskularna, limfatična in perinevralna invazija, imunski odgovor organizma, vsebnost DNA v tumorskih celicah, proliferativni indeks in izguba alela na kromosomu 18q. Vaskularna in limfatična invazija sta povezani z zasevki v bezgavkah in oddaljeno boleznijo (ter sta neodvisni napovednik preživetja) (36). Za razliko od mnogih drugih solidnih tumorjev za prognozo RDČD ni pomembna velikost primarnega tumorja.

## ZDRAVLJENJE PRIMARNIH TUMORJEV DEBELEGA ČREVEESA IN DANKE

Kirurško zdravljenje je terapija izbora za RDČD. Adjuvantna (po kirurškem zdravljenju) kemoterapija in radioterapija se uporablja za preprečitev ponovitve bolezni. Kombinirana neoadjuvantna terapija (terapija pred kirurškim zdravljenjem), ki obsega tako kemoterapijo kot radioterapijo, izboljša resektabilnost, omogoča ohranitev sfinktra in preprečuje lokalno ponovitev bolezni pri raku danke.

### Kirurško zdravljenje

#### Standardno zdravljenje

Klasični pristop kirurgije raka debelega črevesa in danke, ki ima za cilj ozdravitev bolnika, je odstranitev primarnega tumorja z zadostnim varnostnim robom in odstranitev regionalnih bezgavk.

Limfne kapilare se nahajajo v submukozi črevesne stene in pri tem odvodno limfno žilje poteka periferno skozi prečne in krožne

Tabela 2. Stadij raka debelega črevesa in danke glede na TNM-razvrstitev (32).

Stadij	T	N	M
0	Tis	NO	MO
I	T1	NO	MO
I	T2	NO	MO
IIA	T3	NO	MO
IIB	T4a	NO	MO
IIC	T4b	NO	MO
IIIA	T1 – T2	N1/N1c	MO
	T1	N2a	MO
IIIB	T3 – T4A	N1/N1c	MO
	T2 – T3	N2a	MO
	T1 – T2	N2b	MO
IIIC	T4a	N2a	MO
	T3 – T4a	N2b	MO
	T4b	N1 – N2	MO
IV A	vsak T	vsak N	M1a
IV B	vsak T	vsak N	M1b

plasti *muscularis propriae* ter se naposled poveže s subseroznimi vozlički (pleksusi). Limfni tok poteka v subserozi krožno. Intramuralno širjenje limfe je prečno, omejeno na 2 cm, zaradi česar velja splošno pravilo 5 cm varnostnega roba pri resekciji, varnostni rob pri raku danke pa je lahko tudi manjši. Večina limfe iz subseroznih vozličev se drenira v mezenterij in od tam v parakolične bezgavke. Glede na tok limfe lahko bezgavke delimo na tri večje skupine:

- Prva linija bezgavk je parakolična, povezana z Drummondovimi obrobniimi žilami. Parakolične bezgavke so najštevilčnejše in imajo poseben pomen v kirurškem zdravljenju.
- Druga linija, vmesne bezgavke, se nahajajo v mezenteriju na nivoju prehoda centralnega žilja v periferno.
- Tretja linija bezgavk, centralne ali glavne bezgavke, so najbližje bazi mezenterija, kjer se nahajajo tudi glavne krvne žile.

Skupki rakastih celic se najprej širijo centralno od tumorja, do najbližjih parakoličnih bezgavk, nato preko bližnjega mezenteričnega žilja do vmesnih bezgavk ter vse do centralnih oz. primarnih bezgavk na bazi mezenterija. Posebna vrsta zasevanja so tako imenovane *skip* metastaze ali zasevki na preskok, ki nastanejo zaradi retrogradnega toka lim-

fe, povzročene z blokado odvodne drenaže s strani tumorja. Netipični zasevki običajno zajemajo pečo in imajo slabo prognozo (37).

Kirurško zdravljenje RDCD se seveda razlikuje glede na lokacijo samega raka. Pri raku debelega črevesa se kirurško odstrani oboleli segment z zadostnim varnostnim robom ter pripadajoče in sosednje bezgavke. Ker bezgavke ležijo ob glavnih žilah za debelo črevo, se torej te prekinejo ob izstopiščih.

Lezije desnega kolona zahtevajo desnostransko hemikolektomijo. Pri tem postopku odstranimo okoli 15 cm terminalnega ileuma, slepo črevo, vzpenjajoči se del debelega črevesa, jetrni zavoj in desni del prečnega dela debelega črevesa. Ileokolično, desno količno in desni del srednje količne arterije prekinejo čim više, skupaj z mezenterijem, kjer ležijo bezgavke.

Za karcinome, ki ležijo na jetrnem zavoj, se resekcija podaljša v levo stran, da zajame celotno srednjo količno arterijo. Na ta način odstranimo terminalni ileum, slepo črevo, vzpenjajoči se del debelega črevesa, jetrni zavoj in prečni del debelega črevesa.

Pri spremembah prečnega debelega črevesa le-tega reseciramo skupaj s srednjo količno arterijo ali pa desno hemikolektomijo razširimo toliko, da reseciramo še prečni del debelega črevesa.

Lezije vraničnega zavoja in spuščajočega se dela debelega črevesa zdravimo z resekcijo levega dela prečnega debelega črevesa, vraničnega zavoja in začetnega dela spuščajočega se dela debelega črevesa do sigme.

Pri spremembah na sigmi je potrebna razširjena resekcija, ki zajema resekcijo zgornje mezenterične arterije ob njenem izstopišču.

Klasično kirurško zdravljenje raka danke je danes nizka sprednja resekcija s totalno mezorektalno ekscizijo. V primeru, da je tumor prenizko in anastomoza ni možna, pride v poštev abdominaloperinealna ekscizija z izpeljavo trajne stome.

V obeh primerih tudi podvežemo zgornjo mezenterično arterijo na njenem izstopišču ali tik za odcepom leve količne arterije.

Limfna drenaža se v danki v nivoju srednje gube (7–8 cm nad anokutano mejo) deli na dve limfni poti: celotna limfa s področja danke se nad to točko drenira navzgor vzporedno s hemoroidalnim žiljem, pod omenje-

no točko pa obstaja dvojna drenaža. Lateralna drenaža poteka vzporedno s srednjim hemoroidnim žiljem okoli arterije iliake interne preko retroperitonealnega žilja vse do paraortnih bezgavk. Distalne lezije pa se lahko drenirajo preko povrhnje perinealne limfe do ingvinalnih bezgavk.

Čprav obstaja velika težnja k radikalni oziroma razširjeni odstranitvi bezgavk, nekateri menijo, da visoko podvezanje arterije mezenterike inferior ni odstranitvijo vseh pripadajočih bezgavk ni izboljšalo preživetja in da je ta postopek celo povezan z višjo operativno obolevnostjo, ki vključuje poškodbo avtonomnega živčnega sistema, spolno disfunkcijo in motnje uriniranja (38, 39).

V zadnjem času se poskušamo vse bolj izogniti abdominoperinealni eksciziji s stomo, saj ta predstavlja hudo obremenitev za bolnika. Temu se lahko izognemo z operacijami, kjer poskušamo odstraniti tumor z zadostnim varnostnim robom, ob tem pa ohraniti ves ali vsaj del analnega sfinktra. Takšni operaciji sta na primer nizka sprednja resekcija s koloanalno anastomozo ali nizka sprednja resekcija s koloanalno anastomozo in intrasfinktrsko disekcijo, pri kateri notranji sfinkter odstranimo skupaj z danko, pridobimo 1 cm distalne roba in tako ohranimo zunanji sfinkter za kontinenco (40). Nizka koloanalna anastomozo zviša kvaliteto življenja, saj bolniki ne potrebujejo stome za odvajanje (41, 42).

Pri vseh sfinkter ohranjajočih operacijah je seveda v prvi vrsti treba misliti na radikalnost in le-te nikakor ne moremo žrtvovati na račun kontinuitete. Prav tako je treba upoštevati tudi možnost inkontinence po taki operaciji, h kateri razen same tehnike svoje prispeva tudi pre- in pooperativna radioterapija.

Prav gotovo je pred operacijo potreben natančen pogovor z bolnikom in po potrebi tudi dodatne preiskave (manometrija, endoskopski UZ) za oceno kvalitete mišice zapiralke pred operacijo.

Pri starejšem, slabo gibljivem bolniku, ki je že pred operacijo inkontinenten za blato, je boljša izbira operacija z izpeljavo stome, ki pa mora biti napravljena po dogovoru z bolnikom in stomaterapevtom ter tudi tehnično izpeljana kvalitetno, da ima bolnik kasneje z njo čim manj težav.

Porast sfinkter ohranjajočih operacij je med drugim vzbudil interes, da se na novo postavijo meje distalnega resekcijskega roba črevesa. Meja je bila tako znižana s 5 na 2 cm (43, 44). Možni so tudi manjši varnostni robovi, predvsem ob podpori kemoradioterapije (45).

Glede na spoznanja glede limfne drenaže danke se dandanes mnogo večjo pozornost kot distalnim varnostnim robovom namenja lateralnim oziroma obodnim resekcijskim robovom, ki so bili v preteklosti mnogokrat spregledani (46).

Iz navedenega je razvidno, da obstaja pomembna povezava med kirurško tehniko, stopnjo ponovitve, preživetjem in kakovostjo življenja po posegu. Uvedba novih metod, predvsem totalne mezorektalne ekscizije pri raku danke je pomembno izboljšala preživetje in zmanjšala stopnjo lokalne ponovitve.

### **Lokalna kirurgija raka danke (TEM – transanalna endoskopska mikrokirurgija)**

Predstavlja zdravljenje izbora pri bolnikih s površinskim adenokarcinomom danke, ki ne zajema več kot tretjine obsega črevesne stene, nima dokumentiranih povečanih perirektalnih bezgavk in se nahaja največ 10 cm od distalnega konca analnega kanala (tranzitne cone). Trenutno so prikazani dobri oziroma primerljivi rezultati le pri tako imenovanih *low risk* T1-tumorjih. Pri teh je stopnja ponovitve okoli 5 % (47). Dolgoročno spremljanje bolnikov po lokalni kirurgiji raka danke *high risk* T1 in T2 pa je pokazalo relativno visoko stopnjo ponovitve bolezni, višjo kot bi jo pričakovali glede na nizek stadij. Raziskava s 125 bolniki je pokazala, da se je bolezen ponovila v 17 % in 28 % pri lezijah T1 ter T2, kar je mnogo višje kot pri radikalni resekciji stadija I (48). Razlago za tako visoko stopnjo ponovitve lahko najdemo predvsem v prisotnosti metastaz v bezgavkah, saj so le-te pri lezijah T1 in T2 premajhne za primerno ocenovanje z endorektalnim ultrazvokom ali magnetno resonanco (49). Zaskrbljujoč podatek so podale nedavne študije, ki navajajo, da se zana ponovitev bolezni šele v napredovalem stadiju, zaradi česar je potrebna odstranitev več organov. 5-letno preživetje je nizko, posebej če upoštevamo začetni stadij lezije (50).

## Minimalno invazivna kirurgija RDČD

Prospektivne, randomizirane študije so dokazale, da je laparoskopna kirurgija na področju onkoloških principov enakovredna klasični tehniki. Prednosti laparoskopne tehnike pa so manjše operativne rane, manjša bolečnost po posegu ter hitrejše okrevanje (51, 52). Milson je izvedel prvo randomizirano študijo, v kateri je primerjal 109 laparoskopskih in klasičnih kolektomij. Minimalno invazivno kirurgijo je opredelil kot varno, enakovredno klasični kirurgiji ne glede na velikost resekcije, s prednostjo hitrejšega okrevanja (53). Lacy je v svoji študiji 209 randomiziranih bolnikov opazoval hitrejše okrevanje in nižjo smrtnost po laparaskopski operaciji (54). Pomanjkljivost laparoskopije se kaže v daljšem operacijskem posegu glede na klasično kirurgijo. Učna krivulja laparoskopne kolektomije kaže, da je kirurg polno usposobljen za poseg (konverzija, zapleti) po 30–50 operacijah (55, 56).

## Kemoterapija

### Adjuvantna (pooperativna) kemoterapija

Številne velike, prospektivne, randomizirane študije so v zadnjih dveh dekadah opredelile 5-fluorouracil (5-FU) in levamisol ali 5-FU in leukovorin kot standardno dopolnilno zdravljenje bolnikov z rakom širokega črevesa in danke stadija III in nekaterih s stadijem II (57–61). Zdravljenje traja od 6 do 8 mesecev, z začetkom zdravljenja od 3 do 6 tednov po operaciji. Tak pristop je bil preizkušen v številnih zanesljivih študijah in je za 30% zmanjšal individualno tveganje za ponovitev bolezni in smrt.

Novejše študije dandanes dajejo prednost agresivnejšim zdravljenjem z irinotekanom (Camptostar) ali oksaliplatinom (Eloxatin). Po poročanju Salaza ni jasne prednosti zdravljenja z irinotekanom in tedenskim bolusom 5-FU v primerjavi s tedenskim zdravljenjem s 5-FU/leukovorinom, le da je režim z irinotekanom bolj toksičen. Do podobnih zaključkov sta prišli tudi študija *II Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes* (ACCORD) in študija *III Pen-European Trial in Adjuvant Colon Cancer* (PETACC) (62, 63).

V nadaljevanju so primerjali 6-mesečno zdravljenje s Xelodo (kapecitabin) in 5-FU/leu-

kovorinom. Ugotovljena je bila manjša škodljivost kapeticabina pri zdravljenju lokalnega raka danke. Navedena učinkovina je primerena predvsem za prebivalce Evrope, saj se pri bolnikih v Ameriki pojavlja večja potreba po prilagajanju odmerka, prav tako se opisuje več stranskih učinkov (morebitna povezava s folinsko kislino v žitu).

V veliki randomizirani študiji Oksaliplatin/5-FU/leukovorina (kombinacija zdravil se imenuje FOLFOX) v adjuvantnem zdravljenju raka danke (MOSAIC), ki je zajemala več kot 2000 bolnikov, od katerih je imelo 60% stadij III in 40% stadij II, se je dokazal pozitiven učinek FOLFOXA na skupno preživetje bolnikov brez ponovitve v obdobju 3 in 4 let. Kombinacija FOLFOX (12 terapij znotraj 2 let) se tako smatra za primerno zdravljenje raka debelega črevesa v stadiju III (64, 65).

Dopolnilno zdravljenje stadija II raka debelega črevesa ostaja kontroverzna, saj bi bilo treba dokazati učinkovitost zdravljenja v veliki populaciji bolnikov z relativno dobro prognozo (66, 67). Če že obstaja prednost dopolnilnega zdravljenja, je le-ta majhna, v razmerju 2–4%. Tako adjuvantno zdravljenje bolnikov s stadijem II v dobri splošni kondiciji ni priporočljiva. Korist od dopolnilnega zdravljenja stadija II bi lahko imeli bolniki z visokim tveganjem, npr. z obstrukcijo in perforacijo črevesja zaradi tumorja, bolniki s slabo diferenciranim tumorjem ali vaskularno ter limfocitno infiltracijo.

### Neoadjuvantna in adjuvantna radiokemoterapija pri raku danke

Številne randomizirane študije so dokazale tudi učinkovitost kombinacije obsevanja in kemoterapije pri bolnikih s stadijem II in III pred operacijo raka danke ali po njej. Adjuvantno zdravljenje s 5-FU v kombinaciji z radioterapijo se zdi smiselno pri bolnikih z napredovalim rakom danke (69–72).

Pri bolnikih s fiksiranim, masivnim rakom danke, ki je bil ugotovljen na osnovi slikovnih preiskav in digitorektalnega pregleda, je smiselna preoperativna radioterapija s kemoterapijo ali brez nje (73–75). Take bolnike obsevamo s 45–50 greji, pri čemer ob naslednjem digitalnem pregledu mnogokrat ugotovimo mobilnost tumorja, kar olajša ali celo komaj omogoči resekcijo, ki prej ni bila možna.

Številne študije pre- in pooperativne radioterapije so dokazale znižanje pojavnosti lokalne ponovitve (76). Bolniki s preoperativno radioterapijo naj bi imeli boljše preživetje v primerjavi z neobsevanimi (77).

Izkazalo se je, da preoperativna radiokemoterapija izboljša črevesno funkcijo in omogoča večjo možnost za ohranitev sfinktra v primerjavi s pooperativnim kombiniranim zdravljenjem (78, 79). Velika študija o preoperativni radioterapiji v Nemčiji (več kot 800 bolnikov) je pokazala boljše lokalno kontrolo rašče in nižjo toksičnost, pri sprejemljivem preživetju (80).

Sistemsko zdravljenje medenice zajema preoperativno radiokemoterapijo medenice in pooperativno kemoterapijo, ki se začne 4–6 tednov po posegu ter traja 4 mesece. Pri omenjenem zdravljenju je treba bolnikom razložiti, da se mora kljub ugodnemu odzivu tumorja na predoperativno kombinirano zdravljenje izvesti pooperativna kemoterapija, predvsem zaradi verjetnosti mikrometastaz.

jeter, testa na okultno krvavitev, CT trebuha in RTG prsnega koša.

Kolonoskopija se zdi smiselna pri ugotavljanju sinhronih in metahronih tumorjev oziroma polipov prebavil, saj je bil zabeležen porast omenjenih sprememb po odstranitvi primarnega kolorektalnega karcinoma (83–85). V primeru odstranitve polipov se zniža verjetnost razvoja RDČD. Zadostna diagnostična obdelava bolnikov pred odstranitvijo primarnega tumorja oz. po njej za izključitev sinhronega tumorja in spremljanje bolnikov na 3–5 let bi moralo biti del vsakega dobrega pooperativnega spremljanja.

V Sloveniji spremljanje poteka po Priporočilih za celostno obravnavo bolnikov z rakom prebavil (86). Bolnike se prvi dve leti spremlja vsake tri mesece, ko se kontrolira vrednost tumorskega označevalca CEA in UZ. Od drugega do petega leta po operaciji se interval podaljša na šest mesecev. Po petih letih bolnika spremljamo enkrat letno. Vmes se v rednih razmakih opravlja še rentgenogram pljuč in koloskopija ter dodatne slikovne preiskave, če je potrebno.

## **SPREMLJANJE BOLNIKOV PO OPERACIJI**

Ponovitev bolezni se pri 80% bolnikov pojavi znotraj treh let po zdravljenju, zato je v tem obdobju upravičeno pogostejše spremljanje bolnikov.

V avstralski prospektivni, randomizirani študiji so preučili podatke rutinskega spremljanja bolnikov po R0-resekciji (anamneza in pregled vsake tri mesece dve leti). Vsakih šest mesecev naslednja tri leta so bili bolniki še dodatno diagnostično obdelani v smislu letne kolonoskopije, računalniške tomografije (CT) jeter, RTG prsnega koša. Dodatne preiskave niso pokazale nikakršne razlike v preživetju v primerjavi s standardnim (81).

Smerice *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) priporočajo, da spremljanje bolnikov s ponovitvijo in rakom danke zajema odvzem krvi za določanje karcinoembrogene antigena (CEA) (angl. *carcinoembryonic antigen*) na vsake 3–4 mesece 2–3 leta po odstranitvi primarnega tumorja (82). ASCO priporočila ne omenjajo rutinske preiskave

## **Tumorski označevalci in ponovitev bolezni**

CEA predstavlja tumorski označevalec, ki je specifičen za solidne tumorje. CEA ni primeren kot presejalni test RDČD ali za diferencialno diagnozo neopredeljenih težav s prebavili oziroma kot dokaz maligne spremembe na črevesju. Omenjen tumorski označevalec je uporaben pri prognozi bolezni, posebej, če je bil odvzet pred posegom. Pri bolnikih s stadijem II se lahko tako na podlagi zvišane CEA pred posegom odločimo za dopolnilno kemoterapijo.

Pooperativne vrednosti CEA nam povedo mnogo o učinkovitosti zdravljenja, saj se v primeru celotne odstranitve tumorja vrednosti vrnejo na normalno območje znotraj 14 dni (razpolovna doba označevalca je 7–14 dni). Torej, če predoperativna vrednost CEA ne pade znotraj 2–3 tednov na normalno območje, lahko predvidevamo, da tumor ni bil v celoti odstranjen, oziroma da obstajajo mikrometastaze. Ponoven porast CEA nad normalno območje (<5 ng/ml) znotraj 6–9 mesecev po odstranitvi tumorja je najverjetneje dokaz ponovitve bolezni.



Serijske vrednosti CEA nam povedo mnogo o napredovanju oziroma regresiji metastatske bolezni in učinkovitosti zdravljenja (87). Kljub temu se redko odločamo o prekinitvi kemoterapije zgolj na podlagi naraščajočih vrednosti CEA, čeprav zabeležen dvig vrednosti ponavadi nakazuje napredovanje bolezni (88).

Zaenkrat še ne obstajajo podatki, ki bi opredelili optimalen režim odvzema CEA po RO-odstranitvi tumorja. Primerno se zdi spremljanje CEA na vsake 3–4 mesece prvi dve leti in na šest mesecev naslednja tri leta, nakar spremljanje ni več smiselno. Kolonoskopija naj bi se izvedla eno leto po posegu, nato pa na vsaka tri leta. V nadaljevanju ni bilo podanih nobenih dokazov, da rutinski CT trebuha in RTG prsnega koša pripomoreta k preživetju.

V primeru, da se opazi nov dvig CEA, je treba ponoviti preiskavo, da se izključi morebitna napaka v laboratorijski diagnostiki. V primeru potrjenega dviga je smiselno opraviti CT celotnega telesa, in če je ta negativen, še kolonoskopijo.

Namen serijskih odvzemov CEA je identifikacija potencialno ozdravljivih bolnikov, se pravi bolnikov z resektabilnimi metastazami, ki predstavljajo izolirane zasevke v jetrih, jajčniku, pljučih in nekatere ponovitve bolezni na področju anastomoze. Podan ni bil nikakršen dokaz, da bi uvedba kemoterapije podaljšala življenje bolnikom z neresektabilnimi metastazami peritoneja ali retroperitonealnih bezgavk.

*Second look* kirurgija v odsotnosti dokazane operabilne lezije na podlagi slikovne diagnostike ni smiselna, saj z njo ponavadi ne odkrijemo ozdravljive bolezni (89). Uporaba radioimunoloških tehnik prav tako ni upravičena, saj tudi ob zgodnji diagnozi difuzno

razširjene bolezni trenutno še ne obstaja učinkovito sistemsko zdravljenje (90).

Za opredelitev zvišanih vrednosti CEA so nekateri avtorji priporočali uporabo pozitrone emisijske tomografije (PET). Kot že prej omenjeno, pa prepoznavanje asimptomatskih bolnikov z neodstranljivo obliko bolezni nima dolgoročnih prednosti za bolnika, prej nasprotno. Prav tako se bodo redki kirurgi odločili za operativni poseg na podlagi pozitivnega PET in negativnega CT/MRT, tako da je resnična vrednost PET za opredelitev zvišanja CEA vprašljiva.

## ZAKLJUČEK

RDČD si kot eden najpogostejših rakov tako na svetu kot tudi v Sloveniji prav gotovo zasluži še posebej skrbno obravnavo. Ogromno je bilo napravljenega na področju zdravljenja, tako v smislu kirurškega kot tudi dodatnega onkološkega zdravljenja. Na področju kirurgije je prav gotovo treba izpostaviti tehniko totalne mezorektalne ekscizije pri raku danke, ki je eden od redkih primerov, kjer smo s spremembo operacijske tehnike bistveno vplivali na pogostnost ponovitve bolezni in s tem tudi na preživetje. Tudi na področju kemo- in radioterapije se dogajajo veliki premiki, od uvedbe novih protokolov zdravljenja, neoadjuvantnega zdravljenja do uvajanja bioloških zdravil pri zdravljenju RDČD.

Skrbeti nas mora podatek, da še vedno odkrijemo večino RDČD v višjih stadijih in da se ta številka le počasi zmanjšuje. Zato z veseljem spremljamo in vzpodbujamo program Svit, ki bo prav gotovo pripomogel k hitrejšemu odkrivanju premalighnih in malignih sprememb v debelem črevesu. Prav gotovo se vsi zavedamo, da bomo le z multidisciplinarnim pristopom in predvsem trdim delom uspeli izboljšati preživetje po zdravljenju te bolezni.

## LITERATURA

1. Register raka za Slovenijo. Incidenca raka v Sloveniji 2006. Ljubljana: Onkološki inštitut; 2009.
2. Van Cutsem E, Oliveira J. ESMO Guidelines Working Group. Primary colon cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, adjuvant treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2009; 20 Suppl 4: 49–50.
3. Haenzel W. Migrant studies. In: Schottenfeld D, Fraumeni JF Jr, eds. *Cancer Epidemiology and Prevention*. Philadelphia: WB Saunders; 1982. p. 194–9.

4. Pompe-Kirn V, Zakotnik B, Zadnik V. Preživetje bolnikov z rakom v Sloveniji 1963–1997. Ljubljana: Onkološki inštitut, Register raka za Slovenijo; 2003.
5. Pisani P, Parkin DM, Bray F, et al. Estimates of the worldwide mortality from twenty-five cancers in 1990. *Int J Cancer*. 1999; 83 (1): 18–29.
6. Coleman MP, Gatta G, Verdecchia A, et al. Eurocare-3 summary: cancer survival in Europe at the end of the 20th century. *Ann of Oncol*. 2003; 14 Suppl 5: 128–49.
7. Berrino F, De Angelis R, Sant M, et al. Survival for eight major cancers and all cancers combined for European adults diagnosed in 1995–99: results of the EURO-CARE-4 study. *Lancet Oncol*. 2007; 8 (9): 773–83.
8. Verdecchia A, Francisci S, Brenner H, et al. Recent cancer survival in Europe: a 2000–02 period analysis of EURO-CARE-4 data. *Lancet Oncol*. 2007; 8 (9): 784–96.
9. O'Connell JB, Maggard MA, Ko CY. Colon cancer survival rates with the new American Joint Committee on Cancer sixth edition staging. *J Natl Cancer Inst*. 2004; 96 (19): 1420–5.
10. Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell*. 1990; 61 (5): 759–67.
11. Lipton L, Halford SE, Johnson V, et al. Carcinogenesis in MYH-associated polyposis follows a distinct genetic pathway. *Cancer Res*. 2003; 63 (22): 7595–9.
12. Markovič S, Repše S, Heijnen S. Obvladovanje kolorektalnega karcinoma. Nacionalna klinična smernica. Projekt razvoja sistema upravljanja zdravstvenega varstva. Ljubljana: Ministrstvo za zdravje; 2002.
13. Gadžijev EM, Markovič S, Orel J, et al. Priporočila za celostno obravnavo bolnikov z rakom prebavil. Ljubljana: Ministrstvo za zdravje Republike Slovenije; 1997.
14. Sandler RS. Epidemiology and risk factors for colorectal cancer. *Gastroenterol Clin*. 1996; 25 (4): 717–35.
15. Atkin WS, Morson BC, Cuzick J. Long-term risk of colorectal cancer after excision of rectosigmoid adenomas. *N Engl J Med*. 1992; 326: 658–62.
16. Markowitz AJ. Screening and surveillance. In: Saltz LB, ed. *Colorectal Cancer: Multimodality Management*. Totowa, NJ: Humana Press; 2002. p. 65–80.
17. Heald RJ. Synchronous and metachronous carcinoma of the colon and rectum. *Ann R Coll Surg Engl*. 1990; 72 (3): 172–4.
18. Ransohoff DF, Riddell RH, Levin B. Ulcerative colitis and colonic cancer: problems in assessing the diagnostic usefulness of mucosal dysplasia. *Dis Colon Rectum*. 1985; 28 (6): 383–8.
19. Sacher DB. Cancer in Crohn's disease: dispelling the myths. *Gut*. 1994; 35: 1507–8.
20. Fuchs CS, Giovannucci EL, Colditz GA, et al. A prospective study of family history and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med*. 1994; 331 (25): 1669–74.
21. Lipkin M, Blattner WA, Gardner EJ, et al. Classification and risk assessment of individuals with familial polyposis, Gardner's syndrome, and familial non-polyposis colon cancer from (3H)thymidine labeling patterns in colonic epithelial cells. *Cancer Res*. 1984; 44 (9): 4201–7.
22. Mulvihill JJ. The frequency of hereditary large bowel cancer. In: Ingall JR, Mastroianni AJ, eds. *Prevention of hereditary large bowel cancer: conference proceedings (progress in clinical and biological research)*. New York: Alan R Liss; 1983. p. 61.
23. Powell SM, Petersen GM, Krush AJ, et al. Molecular diagnosis of familial adenomatous polyposis. *N Engl J Med*. 1993; 329 (27): 1982–7.
24. Lynch HT, Smyrk TC, Watson P, et al. Genetics, natural history, tumor spectrum, and pathology of hereditary nonpolyposis colorectal cancer: an updated review. *Gastroenterology*. 1993; 104 (5): 1535–49.
25. Marra G, Boland CR. Hereditary nonpolyposis colorectal cancer: the syndrome, the genes and historical perspective. *J Natl Cancer Inst*. 1995; 87 (15): 1114–25.
26. Vasen HF, Mecklin JR, Khan PM, et al. Hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Lancet*. 1991; 338: 877.
27. Aarnio M, Sankila R, Pukkala E, et al. Cancer risk in mutation carriers of DNA-mismatch-repair genes. *Int J Cancer*. 1999; 81 (2): 214–8.
28. Winawer SJ, Zauber AG, Ho MN, et al. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. The National Polyp Study Workgroup. *N Engl J Med*. 1993; 329 (27): 1977–81.
29. Markowitz AJ. Screening and surveillance. In: Saltz LB, ed. *Colorectal cancer: multimodality management*. New York: Humana Press; 2002. p. 65–80.
30. Winawer SJ, Zauber AG, Ho MN, et al. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. The National Polyp Study Workgroup. *N Engl J Med*. 1993; 329 (27): 1977–81.
31. Zauber AG, Winawer SJ, Bond J, et al. Can surveillance intervals be lengthened following colonoscopic polypectomy [izvleček]? *Gastroenterology*. 1997; 112: 50.
32. Edge SB, Byrd DR, Carducci MA, et al. *AJCC Cancer Staging Manual*. 7th ed. New York: Springer; 2010.
33. Compton CC, Greene FL. The staging of colorectal cancer: 2004 and beyond. *Cancer J Clin*. 2001; 54 (6): 295–308.
34. Saha S, Wiese D, Badin J, et al. Technical details of sentinel lymph node mapping in colorectal cancer and its impact on staging. *Ann Surg Oncol*. 2000; 7 (2): 82–4.
35. Betagnoli M, Miedema B, Redston M, et al. Sentinel node staging of resectable colon cancer. Results of a multicenter study. *Ann Surg*. 2004; 240: 624–8.

36. Minsky BD, Mies C, Rich TA, et al. Lymphatic vessel invasion is an independent prognostic factor for survival in colorectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1989; 17 (2): 311-8.
37. Herter FP, Slanetz CA. Patterns and significance of lymphatic spread from cancer of the colon and rectum. In: Weiss L, Gilbert HA, Ballon SC, eds. *Lymphatic system metastasis.* Boston: G. K. Hall; 1980. p. 275-307.
38. Pezim ME, Nicholls RJ. Survival after high or low ligation of the inferior mesenteric artery during curative surgery for rectal cancer. *Ann Surg.* 1984; 200 (6): 729-33.
39. Grinnell RS. Results of ligation of inferior mesenteric artery at the aorta in resections of carcinoma of the descending and sigmoid colon and rectum. *Surg Gynecol Obstet.* 1965; 120: 1031-6.
40. Rullier E, Laurent C, Bretagnol F, et al. Sphincter-saving resection for all rectal carcinomas: the end of the 2-cm distal rule. *Ann Surg.* 2005; 241 (3): 465-9.
41. Temple LK, Bacik J, Savatta SG, et al. The development of a validated instrument to evaluate bowel function after sphincter-preserving surgery for rectal cancer. *Dis Colon Rectum.* 2005; 48 (7): 1353-65.
42. Hallbook O, Pahlman L, Krog M, et al. Randomized comparison of straight and colonic J pouch anastomosis after low anterior resection. *Ann Surg.* 1996; 224 (1): 58-65.
43. Goligher JC, Dukes CE, Bussey HJ. Local recurrences after sphincter saving excisions for carcinoma of the rectum and rectosigmoid. *Br J Surg.* 1951; 39 (155): 199-211.
44. Wilson SM, Bears OH. The curative treatment of carcinoma of the sigmoid, rectosigmoid, and rectum. *Ann Surg.* 1976; 183 (5): 556-65.
45. Moore HG, Riedel E, Minsky BD, et al. Adequacy of 1-cm distal margin after restorative rectal cancer resection with sharp mesorectal excision and preoperative combined-modality therapy. *Ann Surg Oncol.* 2003; 10 (1): 80-5.
46. Quirke P, Durdey P, Dixon MF, et al. Local recurrence of rectal adenocarcinoma due to inadequate surgical resection: histopathological study of lateral tumour spread and surgical excision. *Lancet.* 1986; 2 (8514): 996-9.
47. Borschitz T, Junginger T. Transanal endoscopic microsurgery (TEM): significance in the operative therapy concept of rectal tumors. *Der Onkologe.* 2008; 14: 81-92.
48. Blumberg D, Paty P, Picon AI, et al. Stage I rectal cancer: identification of high-risk patients. *J Am Coll Surg.* 1998; 186 (5): 574-9.
49. Landmann RG, Wong WD, Hoepfl J, et al. Can endorectal ultrasound (ERUS) correctly determine nodal stage in patients considered for local excision? In: *Program and abstracts of the American Society of Colon and Rectal Surgeons; 2005 Apr 30-May 5; Philadelphia, USA; 2005.* p. 326.
50. Weiser MR, Landmann RG, Wong WD, et al. Surgical salvage of recurrent rectal cancer after transanal excision. *Dis Colon Rectum.* 2005; 48 (6): 1169-75.
51. Leung KL, Kwok SP, Lam SC, et al. Laparoscopic resection of rectosigmoid carcinoma: a prospective randomized trial. *Lancet.* 2004; 363 (9416): 1187-92.
52. Clinical outcomes of surgical therapy study group: a comparison of laparoscopically assisted and open colectomy for colon cancer. *N Eng J Med.* 2004; 350 (20): 2050-9.
53. Milsom JW, Bohm B, Hammerhofer KA, et al. A prospective randomized trial comparing laparoscopic versus conventional techniques in colorectal cancer surgery: a preliminary report. *J Am Coll Surg.* 1998; 187 (1): 46-54.
54. Lacy AM, Garcia-Valdecasas JC, Delgado S, et al. Laparoscopy assisted colectomy versus open colectomy for treatment of non-metastatic colon cancer: a randomized trial. *Lancet.* 2002; 359 (9325): 2224-9.
55. Agachan F, Joo JS, Weiss EG, et al. Intraoperative laparoscopic complications: are we getting better? *Dis Colon Rectum.* 1996; 39 Suppl 10: S14-9.
56. Bennett CL, Stryker SJ, Ferreira MR, et al. The learning curve for laparoscopic colorectal surgery: preliminary results from a prospective analysis of 1194 laparoscopic-assisted colectomies. *Arch Surg.* 1997; 132 (1): 41-4.
57. Haller DG, Catalano PJ, MacDonald JS, et al. Fluorouracil (FU), leucovorin (TV) and levamisole (LENS) adjuvant therapy for colon cancer: five-year final report of INT-0089 [izvleček]. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 1998; 17: 256.
58. O'Connell MJ, Mailliard JA, Kahn MJ, et al. Controlled trial of fluorouracil and low-dose leucovorin given for 6 months as postoperative adjuvant therapy for colon cancer. *J Clin Oncol.* 1997; 15 (1): 246-50.
59. O'Connell MJ, Laurie JA, Kahn M, et al. Prospectively randomized trial of postoperative adjuvant chemotherapy in patients with high-risk colon cancer. *J Clin Oncol.* 16 (1): 295-300.
60. NIH consensus conference. Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. *JAMA.* 1990; 264 (11): 1444-50.
61. Wolmark N, Rockette H, Mamounas EP, et al. The relative efficacy of 5-FU plus leucovorin (FU-LV), 5-FU plus levamisole (FU-LEV), and 5-FU plus leucovorin plus levamisole (FU-LV-LEV) in patients with Dukes' B and C carcinoma of the colon: first report of NSABP C-04. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 1996; 15: 205.
62. Ychou M, Raoul JL, Douillard JY, et al. A phase III randomized trial of LV5FU2 + CPT-11 vs. LV5FU2 alone in adjuvant high-risk colon cancer (FNCLCC Accord02/FFCD9802); In: *Proceedings from the 41st Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology; 2005 May 13-17; Orlando, FL; 2005.* p. 3502.
63. Van Cutsem E, Labianca R, Hossfeld D, et al. Randomized phase III trial comparing infused irinotecan/5-fluorouracil (5-FU)/folinic acid (IF) versus 5-FU/FA (F) in stage III colon cancer patients. (PETACC 3). *American Society of Clinical Oncology Annual Meeting; 2005.* p. LBA8.

64. Andre T, Boni C, Mounedji-Boudiarf L, et al. Multicenter International Study of Oxaliplatin/5-Fluorouracil/Leucovorin in the Adjuvant Treatment of Colon Cancer (MOSAIC) Investigators: Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med.* 2004; 350 (23): 2343–51.
65. Gramont A, Boni C, Navarro M, et al. Oxaliplatin/LV in the adjuvant treatment of Stage II and Stage III colon cancer: efficacy results with a median follow-up of 4 years. *Gastrointestinal Cancers Symposium*; 2005.
66. Erlichman C, Marsoni S, Seitz J, et al. Event-free and overall survival is increased by FUFA in resected B colon cancer: a pooled analysis of five randomized trials (RCTS) [izvleček]. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 1997; 16: 280.
67. Mamounas E, Wieand S, Wolmark N, et al. Comparative efficacy of adjuvant chemotherapy in patients with Dukes' B versus Dukes' C colon cancer: Results from four National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project adjuvant studies (C-01, C-02, C-03, and C-04). *J Clin Oncol.* 1999; 17 (5): 1349–55.
68. Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS, et al. Intergroup study of fluorouracil plus levamisole as adjuvant therapy for stage II/Dukes' B2 colon cancer. *J Clin Oncol.* 1995; 13 (12): 2936–43.
69. Radiation therapy and fluorouracil with or without semustine for the treatment of patients with surgical adjuvant adenocarcinoma of the rectum. *Gastrointestinal Tumor Study Group. J Clin Oncol.* 1992; 10 (4): 549–57.
70. Krook JE, Moertel CG, Gunderson LL, et al. Effective surgical therapy for high-risk rectal carcinoma. *N Engl J Med.* 1991; 324 (11): 709–15.
71. Moertel CG. Chemotherapy for colorectal cancer. *N Engl J Med.* 1994; 330 (16): 1136–42.
72. O'Connell MJ, Martenson JA, Wieand HS, et al. Improving adjuvant therapy for rectal cancer by combining protracted-infusion fluorouracil with radiation therapy after curative surgery. *N Engl J Med.* 1994; 331 (8): 502–7.
73. Marsh RD, Chu N, Vauthey JN, et al. Preoperative treatment of patients with locally advanced unresectable rectal adenocarcinoma utilizing continuous chronobiologically shaped 5-fluorouracil infusion and radiation therapy. *Cancer.* 1996; 78 (2): 217–25.
74. Minsky BD, Cohen A, Enker WE, et al. Preoperative 5-FU, low-dose leucovorin, and radiation therapy for locally advanced and unresectable rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997; 37 (2): 289–95.
75. Minsky BD, Cohen AM, Kemeny N, et al. The efficacy of preoperative 5-fluorouracil, high-dose leucovorin, and sequential radiation therapy for unresectable rectal cancer. *Cancer.* 1993; 71 (11): 3486–92.
76. Randomised trial of surgery alone versus radiotherapy followed by surgery for potentially operable locally advanced rectal cancer. *Medical Research Council Rectal Cancer Working Party. Lancet.* 1996; 348 (9042): 1605–10.
77. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. *Swedish Rectal Cancer Trial. N Engl J Med.* 1997; 336 (14): 980–7.
78. Mohiuddin M, Regine WF, Marks GJ, et al. High-dose preoperative radiation and the challenge of sphincter-preservation surgery for cancer of the distal 2 cm of the rectum. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998; 40 (3): 569–74.
79. Valentini V, Coco C, Cellini N, et al. Preoperative chemoradiation for extraperitoneal T3 rectal cancer: acute toxicity, tumor response, and sphincter preservation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998; 40 (5): 1067–75.
80. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, et al. German rectal cancer study group: preoperative versus postoperative chemotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med.* 2004; 351 (17): 1731–40.
81. Schoemaker D, Black R, Giles L, et al. Yearly colonoscopy, liver CT, and chest radiography do not influence 5-year survival of colorectal cancer patients. *Gastroenterology.* 1998; 114 (1): 7–14.
82. Desch CE, Benson AB III, Smith TJ, et al. Recommended colorectal cancer surveillance guidelines by the American Society Clinical Oncology. *J Clin Oncol.* 1999; 17 (4): 1312.
83. Nava HR, Pagana TJ. Postoperative surveillance of colorectal carcinoma. *Cancer.* 1982; 49 (5): 1043–7.
84. Nivatvongs S, Fryd DS. How far does the proctosigmoidoscopy reach? A prospective study of 1000 patients. *N Engl J Med.* 1980; 303 (7): 380–2.
85. Reasbeck PG. Colorectal cancer: the case for endoscopic screening. *Br J Surg.* 1987; 74 (1): 12–7.
86. Repše S, Markovič S, Orel J, et al. Priporočila za celostno obravnavo bolnikov z rakom prebavil. Ljubljana: Ministrstvo za zdravstvo RS; 1997.
87. Mayer RJ, Garrick MB, Steele GD Jr, et al. Carcinoembryonic antigen (CEA) as a monitor chemotherapy in disseminated colorectal cancer. *Cancer.* 1987; 42 Suppl 3: 1428–33.
88. Bronstein BR, Steele GD Jr, Ensminger W, et al. The use limitations of serial plasma carcinoembryonic antigen CEA as a monitor of changing metastatic metastatic liver tumor volume in patients receiving chemotherapy. *Cancer.* 1980; 46 (2): 266–72.
89. Andrews CW Jr, O'Hara CJ, Goldman H, et al. Sucrase-isomaltase expression in chronic ulcerative colitis and dysplasia. *Hum Pat.* 1992; 23 (7): 774–9.
90. Tuttle SE, Jewell SD, Mojzsisik CM, et al. Intraoperative radioimmunolocalisation of colorectal carcinoma with a hand-held, gamma probe and MAbB72.3: comparison of in vivo gammaprobe counts with in vitro MAb radio-localization. *Int J Cancer.* 1998; 42 (3): 352–8.

## Bolezenska uporaba Interneta poveča nagnjenje mladostnikov k depresiji

*Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine, avgust 2010*

Bolezenska uporaba Interneta se je sredi 90. let prejšnjega stoletja razkrila kot problematično vedenje s simptomi in znaki, podobnimi drugim vrstam odvisnosti. Avstralski in kitajski raziskovalci so v poročilu, objavljenem na spletni strani revije *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine* (Arch Pediatr Adolesc Med 2010; 164: doi:10.1001/archpediatrics.2010.159), predstavili ugotovitve raziskave, v kateri so spremljali vpliv tega vedenja na duševno zdravje kitajskih najstnikov.

Raziskava je potekala v srednjih šolah v kitajskem Guangzhouju in je zajela 1.041 mladostnikov, starih od 13 do 18 let (povprečno 15 let). Vsi preiskovanci so ob vstopu v raziskavo odgovorili na vprašalnik *Pathological Use of the Internet Test*, ki je razkril bolezensko uporabo Interneta pri 62 preiskovancih (6,2%). Devet mesecev kasneje so pri vseh

preiskovancih ocenili stopnji tesnobe in depresije po lestvici *Zung Depression and Anxiety Scales*. Pomembno stopnjo tesnobe so ugotovili pri 8 (0,2%), pomembno stopnjo depresije pa pri 87 (8,4%) preiskovancih. Statistična analiza, v kateri so izločili vpliv več zavajajočih dejavnikov, je pokazala, da je bila bolezenska uporaba Interneta povezana z 2,5-krat večjo verjetnostjo za pojav depresije.

Raziskovalci so poudarili, da je nedavno opravljena metaanaliza potrdila, da je preseganje v šoli učinkovit pristop k zgodnjemu prepoznavanju mladostnikov, ki jih ogrožajo duševne bolezni. Preseganje za bolezensko uporabo Interneta bi bilo po njihovem mnenju lahko del programa za odkrivanja teh posameznikov in izvajanje ustreznih terapevtskih ukrepov.

## Izgorelost pri študentih medicine povezana z večjo razširjenostjo goljufivega ali neprofesionalnega ravnanja

*The Journal of the American Medical Association, september 2010*

Visoka stopnja izgorelosti je pri študentih medicine povezana s pogostejšim neprofesionalnim ravnanjem v zvezi z oskrbo bolnikov in manj izraženimi altruističnimi vrednotami. To je najpomembnejša ugotovitev velike raziskave, ki je v več središčih v ZDA spremljala različne vidike profesionalizma in njihovo povezavo z osebno in poklicno stisko. Rezultati so bili objavljeni v septembrski številki revije *The Journal of the American Medical Association* (JAMA 2010; 304: 1173–80),

ki je tradicionalno posvečena vprašanjem izobraževanja v medicini.

Vabilu na sodelovanje v anketni raziskavi, ki je potekala spomladi leta 2009, se je odzvalo 2.682 od 4.400 študentov 7 medicinskih fakultet v ZDA. Vsi so odgovorili na izčrpen vprašalnik, ki je obsegal tudi orodja za oceno stopnje izgorelosti (*Maslach Burnout Inventory*), stopnje depresije (PRIME-MD) in kakovosti življenja, pa tudi vprašanja o neprofesionalnem ravnanju, razumevanju nepri-

mernih stikov z industrijo in stališčih glede zdravnikove odgovornosti do družbe.

Pregled odgovorov je pokazal, da je bila izgorelost prisotna pri 52,8 % študentov, ki so odgovorili na ta del vprašalnika. Goljufanje ali drugo nepošteno akademsko ravnanje je bilo razmeroma redko, saj ga je priznalo manj kot 10 % študentov, in bistveno manj razširjeno od neprofesionalnega ravnanja v zvezi z oskrbo bolnikov, ki ga je priznalo do 43 % študentov. Stališče o odnosih z industrijo v skladu z ameriškimi smernicami je imelo le 14 % študentov.

Študenti z izgorelostjo so skoraj 2-krat pogosteje od ostalih priznali vsaj 1 goljufivo ali nepošteno ravnanje, kot sta prepisovanje z listka ali od kolega med izpitom ali navajanje normalnega izvida za prvine kliničnega

pregleda, ki jih niso opravili (35,0 % proti 21,9 %; razmerje obetov 1,89; 95 % razpon zaupanja 1,59–2,24). Višji oceni razosebljenosti in čustvene izčrpanosti ter nižja ocena samoizpolnitve sta bili povezani z manjšo razširjenostjo vseh altruističnih stališč, razen zagotavljanja brezplačne zdravstvene oskrbe tistim, ki je ne zmorejo plačati, in splošne pravice do zdravstvene oskrbe. Statistična analiza, v kateri so izločili medsebojen vpliv osebnih in poklicnih dejavnikov, je pokazala, da je bila izgorelost edini označevalec stiske, ki je bil neodvisno povezan z neprofesionalnim ravnanjem (razmerje obetov 1,76; 95 % razpon zaupanja 1,45–2,13) in manj altruističnimi stališči glede zdravnikove odgovornosti do družbe (razmerje obetov 1,65; 95 % razpon zaupanja 1,35–2,01).

## Ameriški specializanti zelo pogosto delajo bolni

*The Journal of the American Medical Association, september 2010*

Smernice ameriškega CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*) in drugih podobnih ustanov zdravnikom in drugim zdravstvenim delavcem odsvetujejo delo med prebolevanjem gripi podobne bolezni, izkušnje pa kažejo, da je delo med boleznijo med zdravniki razmeroma razširjeno. Ameriški raziskovalci iz bolnišnice *Massachusetts General Hospital* v Bostonu so v anketni raziskavi potrdili, da specializanti v ZDA zelo pogosto delajo bolni in da se v zadnjem desetletju ta pogostnost ni pomembno zmanjšala.

Avgusta 2009 so raziskovalci razposlali anonimne vprašalnike 744 specializantom splošne kirurgije, ginekologije in porodništva, interne medicine in pediatrije, ki so opravljali drugo in tretje leto po 35 različnih programih specializacije v 12 bolnišnicah. V obsežen

vprašalnik so bila med drugim vključena tudi vprašanja, kot sta »Ali ste bili kdaj v položaju, ko ste menili, da bi si morali vzeti čas za prebolevanje akutne bolezni, pa tega niste storili?« in »Ali vam vaš delavnik dopušča dovolj časa za posvet z zdravnikom glede vaše ga zdravja?«. Na vprašalnik je odgovorilo skupaj 72,2 % preiskovancev (v posamezni bolnišnici 48–100 %).

Skoraj 60 % preiskovancev je navedlo, da so v zadnjem letu vsaj 1-krat delali bolni, nekaj več kot 30 % pa jih je v zadnjem letu delalo bolnih več kot 1-krat. Več kot polovica preiskovancev je tudi navedla, da v zadnjem letu ni imela dovolj časa za posvet z zdravnikom o svojem zdravju. Razširjenost dela med boleznijo je bila v prvem letu večja kot v drugem letu specializacije (62,3 % proti 51,7 %),

dejavniki, kot so spol, starost, bolnišnica, vrsta specializacije in odzivnost na anketo v posamezni bolnišnici pa na razširjenost dela med boleznijo in pomanjkanje časa za posvet z zdravnikom niso vplivali.

Raziskovalci so poudarili, da so rezultati zelo podobni tistim iz leta 1999 kljub pomembni reformi sistema specializacije v ZDA v zadnjem desetletju. Večja pogostnost dela med boleznijo v drugem letu specializacije je morda odraz večjega občutka odgovornosti do bolnika, odsotnost vpliva drugih dejavnikov pa kaže, da je problem močno zakoreninjen. Med vzroki za delo med boleznijo

niso raziskovalci omenjajo napačno usmerjen občutek predanosti, odsotnost ustreznega sistema zamenjav in občutek posameznika, da se bo z odsotnostjo zaradi boleznijo izneveril sodelavcem. Ne glede na vzrok, so zapisali v zaključku poročila v septembrski številki revije *The Journal of the American Medical Association* (JAMA 2010; 304: 1166–8), ki je v celoti posvečena vprašanju izobraževanja v medicini, je tovrstna praksa zaradi ogrožanja bolnikov z boleznijo in napakami škodljiva, vodje programov specializacije pa bi jo morali aktivno zavračati.

## Nespečnost pri moških povezana z večjo umrljivostjo

*Sleep, september 2010*

Kronična nespečnost in objektivno izmerjeno krajše trajanje spanja sta pri moških povezana s povečano umrljivostjo zaradi vseh vzrokov, so v septembrski številki revije *Sleep* (Sleep 2010; 33: 1159–64) poročali ameriški raziskovalci s *Pennsylvania State University College of Medicine* v Hersheyu (ZDA). Gre za po besedah raziskovalcev prvi dokaz o povezavi nespečnosti, najpogostejše motnje spanja, z umrljivostjo.

Raziskovalci so do 14 let sledili 741 moških in do 10 let sledili 1.000 žensk, ki so jih naključno izbrali iz registra prebivalstva osrednjega dela ameriške zvezne države Pennsylvania. Njihova povprečna starost ob vstopu v raziskavo je bila 47 let oziroma 50 let. Vsem preiskovancem so opravili polisomnografsko testiranje in v pogovoru z njimi zbrali podatke o spanju, nespečnosti, zdravstvenem stanju in pridruženih boleznih. Kronično nespečnost so opredelili kot nespeč-

nost, zaradi katere so preiskovanci tožili vsaj 1 leto.

Med sledenjem je umrlo 21 % moških in 5 % žensk. Statistični izračun, v katerem so izločili vpliv demografskih dejavnikov, indeksa telesne mase, kajenja, depresije ter prisotnosti pridruženih boleznijo, kot so motnja dihanja med spanjem, arterijska hipertenzija in sladkorna bolezen, je pokazal, da je bila umrljivost preiskovancev s kronično nespečnostjo in trajanjem spanja manj kot 6 ur približno 4-krat večja kot umrljivost preiskovancev brez nespečnosti in trajanjem spanja vsaj 6 ur. Vpliv nespečnosti in kratkega trajanja spanja je bil še izrazitejši pri preiskovancih, ki so imeli ob vstopu v raziskavo sladkorno bolezen in arterijsko hipertenzijo. Pri ženskah umrljivost in nespečnost nista bili povezani, odsotnosti te povezave raziskovalci niso mogli ustrezno pojasniti iz zbranih podatkov.

## Duševno nasilje partnerja med nosečnostjo tesno povezano s pojavom poporodne depresije

*Lancet, september 2010*

Duševno nasilje partnerja med nosečnostjo je tesno povezano s pojavom poporodne depresije neodvisno od telesnega ali spolnega nasilja, so v prospektivni kohortni raziskavi pokazali brazilski raziskovalci z Univerze v Recifeju. Raziskovalci so od julija 2005 do decembra 2006 v raziskavo zajeli 1.133 nosečnic v tretjem trimesečju nosečnosti, ki so jih vodili v osnovni zdravstveni dejavnosti. Z vsemi preiskovankami so opravili pogovor ob vstopu v raziskavo in po porodu. Podatke o nasilju partnerja med nosečnostjo so zbrali z ovrednotenim vprašalnikom, pojav poporodne depresije pa so sledili z ocenjevanjem po Edinburški lestvici.

Za končno analizo so bili na voljo popolni podatki za 1.045 preiskovank, srednji čas med prvim in drugim pogovorom je bil 8,1 meseca. O kakršni koli obliki partnerjevega nasilja je poročalo skupaj 321 preiskovank

(30,7 %): 294 (28,1 %) jih je utrpelo duševno nasilje, 123 (11,8 %) telesno nasilje, 60 (5,8 %) pa spolno nasilje. Poporodno depresijo so ugotovili pri 270 preiskovankah (28,1 %). Statistična analiza, so raziskovalci zapisali v septembrski številki revije *Lancet* (*Lancet* 2010; 376: 903–10), je ob upoštevanju številnih zavajajočih dejavnikov pokazala, da je bila poporodna depresija v skupini preiskovank, ki so bile med nosečnostjo najpogosteje izpostavljene duševnemu nasilju, 2,29-krat pogostejša (95 % razpon zaupanja 1,15–4,57) kot pri ostalih preiskovankah. Poporodna depresija je bila več kot 3-krat pogostejša tudi pri preiskovankah, izpostavljenih telesnemu ali spolnemu nasilju, vendar zaradi tesnega prepletanja teh dveh oblik nasilja z duševnim nasiljem, njunega neodvisnega prispevka k pojavnosti poporodne depresije ni bilo mogoče statistično ovrednotiti.

560

## Trajanje nosečnosti povezano s tveganjem za cerebralno paralizo tudi pri otrocih, rojenih ob in po roku

*The Journal of the American Medical Association, september 2010*

Predčasen porod je tesno povezan s tveganjem za cerebralno paralizo, vendarle pa je skoraj tri četrtine otrok s cerebralno paralizo rojenih po 36. tednu nosečnosti. Norveški raziskovalci z Univerze v Bergnu so zato proučili, kako je s pojavom cerebralne paralize povezano trajanje nosečnosti v obdobju od 37. do 44. tedna. Ugotovitve so predstavi-

li v poročilu v prvi septembrski številki revije *The Journal of the American Medical Association* (*JAMA* 2010; 304: 976–82).

Raziskovalci so s poizvedbami po Norveškem registru rojstev v analizo zajeli podatke za 1.682.441 otrok, rojenih v letih 1967–2001 po 37 do 44 tednih enoplodne nosečnosti brez prirojenih nepravilnosti. Otroke, ki so preži-



veli vsaj 4 leta, so s poizvedbami po drugih registrih sledili do leta 2005. Cerebralno paralizo so ugotovili pri skupaj 1.938 otrocih.

Statistična analiza je pokazala, da je bilo tveganje za cerebralno paralizo najmanjše pri otrocih, rojenih v 40. tednu nosečnosti, saj je bila njena pojavnost v tej skupini 0,99 na 1.000 otrok (95% razpon zaupanja 0,90–1,08). V primerjavi s to skupino je bilo tveganje za cerebralno paralizo pri otrocih, rojenih v 37. oziroma 38. tednu nosečnosti, večje za 1,9-krat oziroma 1,3-krat, pri otrocih, rojenih v 42. tednu oziroma po 42. tednu nosečnosti, pa večje za 1,4-krat. Povezava je bila še močnejša v skupini otrok, pri katerih so

gestacijsko starost ocenili z ultrazvočno preiskavo: porod v 37. tednu nosečnosti je bil povezan s 3,7-krat večjim, porod v 42. tednu nosečnosti pa z 2,4-krat večjim tveganjem kot porod v 40. tednu nosečnosti.

Glede na tveganje za cerebralno paralizo je po mnenju raziskovalcev optimalen rok za porod od 39. do 41. tedna nosečnosti. Opozarjajo pa, da predstavljeni rezultati ne dokazujejo vzročnosti povezave in da biološki mehanizem, na katerem temelji ta vzorec tveganja, ni znan; po njihovem mnenju bi bilo zato prehitro sklepati, da bi z ukrepi, s katerimi bi vplivali na trajanje nosečnosti, lahko zmanjšali pojavnost cerebralne paralize.

## ERS 2010: izpostavljenost onesnaženemu zraku neposredno povezana s procesom ateroskleroze

*European Respiratory Society, september 2010*

Epidemiološke raziskave so posredno nakazale povezavo med vdihavanjem trdnih ogljikovih delcev in napredovanjem ateroskleroze. Belgijski raziskovalci iz Univerzitetne bolnišnice v Leuvenu so zato s presečno raziskavo poskušali potrditi hipotezo, da je izpostavljenost posameznika trdnim delcem, ki nastanejo z izgorevanjem fosilnih goriv, povezana s spremembami v sestavi krvnih maščob, ki spodbujajo aterosklerotični proces. Ugotovitve je v predavanju na kongresu *European Respiratory Society*, ki je potekal letos od 18. do 22. septembra v Barceloni, predstavila dr. Lotte Jacobs iz omenjene bolnišnice.

Raziskovalci so uspešno izmerili vsebnost ogljikovih delcev v makrofagih iz dihalnih poti, ki so jih pridobili z indukcijo sputuma, pri 80 od 137 bolnikov s sladkorno boleznijo, kolikor jih je bilo zajetih v raziskavo. Posameznikovo izpostavljenost so ocenili glede na povprečno površino, ki so jo v po-

samezni celici zajemali ogljikovi delci, zbrali so tudi podatke o oddaljenosti bivališč bolnikov od večjih prometnic.

Ugotovili so, da sta bila vsebnost ogljikovih delcev in razdalja od bivališča do večje prometnice v obratnem sorazmerju, saj se je z vsako podvojitvijo te razdalje povprečna površina ogljikovih delcev v celici zmanjšala za  $0,027 \mu\text{m}^2$ . Statistična analiza, v kateri so izločili vpliv ostalih spremenljivk (med drugim starost, poklic, družbeno-ekonomski položaj, izpostavljenost tobačnemu dimu, kajenje, pitje alkohola), je pokazala, da se je z vsakim povečanjem površine ogljikovih delcev v celici za  $0,25 \mu\text{m}^2$  koncentracija oksidiranih delcev LDL (ki so označevalec subkliničnega aterosklerotičnega procesa) zvišala za 9,3 E/l. Nasprotno je bila vsaka podvojitve razdalje od bivališča do večje prometnice povezana z znižanjem koncentracije oksidiranih delcev LDL za 3,13 E/l.

## Brezdimni tobak ni varna alternativa kajenju cigaret

*Circulation, september 2010*

Brezdimni tobak, ki ga v razvitem svetu najpogosteje uporabljajo kot njuhanec ali tobak za žvečenje, ni varna alternativa kajenju cigaret, je v svojem stališču zapisalo združenje *American Heart Association*. Obstoječi dokazi sicer kažejo, da je srčno-žilno tveganje ob uporabi brezdimnega tobaka manjše kot ob kajenju, je zapisano v dokumentu, objavljenem na spletni strani revije *Circulation* (*Circulation* 2010; 122: 1520–44), vendarle pa ti pripravki niso brez tveganja, saj so povezani z večjim tveganjem za usodni srčni infarkt, usodno možgansko kap in nekaterimi vrstami raka.

Stališče temelji na sistematičnem pregledu literature, ki ga je z nizom poizvedb po elektronskih bibliografskih zbirkah opravil odbor *American Heart Association Council on Cardiovascular Nursing*. S poizvedbami so iskali randomizirane kontrolirane raziskave, kohortne raziskave in raziskave primerov s kontrolami, v katerih so primerjali pojavnost posameznih srčno-žilnih dogodkov in bolezni pri uporabnikih brezdimnega tobaka, ki niso nikoli kadili cigaret, in kontrolnih preiskovancih, ki niso nikoli uporabljali tobaka v nobeni obliki.

Uporaba brezdimnega tobaka v večini raziskav, ki so proučevale ta izid, ni bila povezana z večjo pojavnostjo ali razširjenostjo arterijske hipertenzije, v švedski prospektivni raziskavi z več kot 100.000 preiskovanci, katere rezultati so bili objavljeni leta 2008, pa je bila uporaba njuhanca povezana s 23 % večjo pojavnostjo arterijske hipertenzije. Odbor

je ob tem opozoril, da vsebujejo nekateri pripravki brezdimnega tobaka, predvsem tobak za žvečenje, razmeroma veliko natrija (v obliki pufrov, ki so potrebni za olajšanje absorpcije nikotina) in nekatere druge učinkovine, ki so lahko škodljive pri bolnikih z arterijsko hipertenzijo ali srčnim popuščanjem.

Uporaba njuhanca v več švedskih raziskavah ni bila povezana z večjo pojavnostjo usodnega ali neusodnega srčnega infarkta, novejša spoznanja iz metaanalize in raziskave z dolgotrajnim sledenjem pa nakazujejo zmerno povečano tveganje za usodni srčni infarkt pri uporabnikih brezdimnega tobaka. Rezultati raziskave INTERHEART, v kateri so proučevali tudi različne pripravke brezdimnega tobaka, pa so pokazali, da je bilo tveganje za akutni srčni infarkt pri uporabnikih tobaka za žvečenje več kot 2-krat večje kot pri kontrolnih preiskovancih. Odbor je v zvezi s tem zaključil, da bi bilo treba opraviti več raziskav, s katerimi bi pridobili podatke o povezavi med srčnim infarktom in pripravki brezdimnega tobaka, ki so na tržišču danes.

Rezultati iz dveh raziskav kažejo, da je uporaba brezdimnega tobaka povezana z večjo umrljivostjo zaradi možganske kapi, kar sta potrdili tudi dve metaanalizi. O povezavi brezdimnega tobaka s presnovnim sindromom ter njegovim vplivom na dejavnike tveganja, kot so krvne maščobe, fibrinogen, C-reaktivna beljakovina ter prostaciklin in tromboksan A2, je podatkov razmeroma malo, rezultati dosedanjih raziskav pa so deloma protislovnii.

## **Večja vsebnost kortizola v seču povezana z večjo umrljivostjo zaradi srčno-žilnih bolezni**

*Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, september 2010*

Obstoječa literatura nakazuje, da je dolgotrajno zvišana koncentracija kortizola povezana z večjo umrljivostjo zaradi srčno-žilnih bolezni, vendarle pa doslej te hipoteze niso neposredno preverili v nobeni raziskavi. Skupina nizozemskih in italijanskih raziskovalcev je zato v okviru raziskave InCHIANTI prospektivno ovrednotila povezavo med vsebnostjo kortizola v 24-urnem vzorcu seča (kot zanesljivega označevalca skupnega izločanja kortizola iz nadledvične žleze) in umrljivostjo zaradi srčno-žilnih bolezni v 6 letih sledenja. Poročilo o raziskavi, ki je zajela pretežno starostnike (povprečna starost približno 74 let), je bilo objavljeno na spletni strani revije *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* (J Clin Endocrinol Metab 2010; 95: doi: 10.1210/jc.2010-0192).

Povprečna vsebnost kortizola v (24-urnem) seču je bila  $99,3 \times 48,0 \mu\text{g}$ . V povpreč-

no 5,7 letih sledenja je umrlo 183 preiskovancev, od tega 41 zaradi srčno-žilne bolezni. Statistični izračun, v katerem so upoštevali prispevek demografskih in kliničnih dejavnikov, življenjskega sloga in obstoječih srčno-žilnih bolezni, je pokazal, da se je tveganje za smrt zaradi katerega koli vzroka z vsakim povečanjem vsebnosti kortizola v seču za 1 standardni odklon povečalo za 17% (razmerje tveganj 1,17; 95% razpon zaupanja 1,01–1,36). K temu je v celoti prispevala statistično pomenljivo večje tveganje za smrt zaradi srčno-žilnih bolezni (1,42; 1,06–1,90), medtem ko tveganje za smrt zaradi drugih vzrokov ni bila povezana z vsebnostjo kortizola v seču. Umrljivost zaradi srčno-žilnih bolezni je bila v tretjini preiskovancev z največjimi vrednostmi 5-krat večja kot v tretjini preiskovancev z najmanjšimi vrednostmi vsebnosti kortizola v seču (5,00; 2,02–12,37).

563

## **ESC 2010: nesteroidna protivnetna zdravila povezana z večjim tveganjem za možgansko kap tudi med sicer zdravim prebivalstvom**

*European Society of Cardiology, september 2010*

Nesteroidna protivnetna zdravila so povezana z večjim tveganjem za usodne in neusodne srčno-žilne dogodke pri bolnikih z obstoječimi boleznimi srca in žilja, danski raziskovalci pa so z analizo zdravstvenih administrativnih podatkovnih zbirk pokazali, da ta zdravila povečajo srčno-žilno ogroženost tudi pri sicer zdravih posameznikih po že razmeroma kratkotrajni izpostavljenosti. Ista raziskovalna

skupina je na Evropskem kardiološkem kongresu ESC 2010, ki je letos potekal konec avgusta v Stockholmu, predstavila še podatke o povezavi med izpostavljenostjo nesteroidnim protivnetnim zdravilom in pojavnostjo možganske kapi.

Skupina je s povezavami med podatkovnimi zbirkami izmed več kot 4,5 milijona prebivalcev Danske izbrala podatke za

450.792 odraslih posameznikov, ki v 5 letih oziroma 2 letih pred prvo izdajo tega zdravila niso bili zdravljeni v bolnišnici oziroma niso prejeli recepta za druga zdravila, je v predavanju na kongresu povedal dr. Gunnar Hilmar Gislason iz Univerzitetne bolnišnice Gentofte v Kopenhagnu (Danska). Preiskovancem so v letih 1997–2005 vsaj 1-krat izdali nesteroidno protivnetno zdravilo na recept (dostopnost teh zdravil brez recepta je bila v opazovanem obdobju na Danskem zelo omejena).

Statistični izračun je pokazal, da je bila izpostavljenost nesteroidnim protivnetnim zdravilom povezana z večjim tveganjem za (usodno ali neusodno) možgansko kap. Analiza po posameznih zdravilih je pokazala, da je bila možganska kap po izpostavljenosti ibuprofenu 1,2-krat (razmerje tveganj 1,28; 95% razpon zaupanja 1,14–1,44), po izpostav-

ljenosti diklofenaku 1,86-krat (1,86; 1,58–2,19), po izpostavljenosti rofekoksibu 1,61-krat (1,61; 1,14–2,29), po izpostavljenosti celekoksibu 1,69-krat (1,69; 1,11–2,26) in po izpostavljenosti naproksenu 1,35-krat (1,01–1,79) pogostejša kot v obdobju pred prvim stikom z nesteroidnim protivnetnim zdravilom. Dr. Gislason je poudaril, da so analize nakazale sorazmerje med stopnjo tveganja in odmerkom, saj je bila možganska kap pri preiskovancih, ki so prejeli več kot 200 mg ibuprofena dnevno oziroma več kot 100 mg diklofenaka dnevno, 1,9 oziroma 2-krat večja kot pred prvim stikom z nesteroidnim protivnetnim zdravilom. Rezultati analize, v kateri so vzporedili pojavnost možganske kapi v tej skupini in skupini po starosti, spolu in času sledenja ustreznih kontrolnih preiskovancev, ki niso bili izpostavljeni nesteroidnim protivnetnim zdravilom, so bili podobni.

## Hitri molekularni test zanesljivo in varno odkriva bolnike s tuberkulozo in na rifampicin odporne povzročitelje

*The New England Journal of Medicine, september 2010*

Odsotnost diagnostičnega testa, ki bi omogočil hitro prepoznavanje bolnikov in na zdravila odpornih povzročiteljev, pomembno prispeva k umrljivosti zaradi tuberkuloze, povečevanju odpornosti na zdravila in vzdrževanju prenosa povzročitelja v populaciji. Mednarodna skupina raziskovalcev je zato v javno-zasebnem partnerstvu (vključno s prispevkom Fundacije Billa in Melinde Gates, ki je eden največjih donatorjev raziskavam tuberkuloze) razvila popolnoma avtomatiziran molekularni test za odkrivanje okužbe z *Mycobacterium tuberculosis* in na rifampicin odporne različice povzročitelja, ki zagotavlja rezultat iz vzorca sputuma v 2 urah (MTB/RIF

test). Poročilo o raziskavi, v kateri so ovrednotili njegovo diagnostično natančnost, je bilo objavljeno v septembrski številki revije *The New England Journal of Medicine* (N Engl J Med 2010; 363: 1005–15).

Raziskava je potekala v Peruju, Azerbajdžanu, Južnoafriški republiki in Indiji, vanjo pa so od julija 2008 do marca 2009 vključili 1.730 zaporedoma obravnavanih odraslih bolnikov, ki so prišli na pregled zaradi simptomov pljučne tuberkuloze (in vsaj 60 dni pred pregledom niso prejeli zdravil proti tuberkulozi), oziroma bolnikov z znano okužbo z na več zdravil odporno mikobakterijo. Od vseh bolnikov so pridobili 3 vzorce sputuma,

ki so jih pregledali s standardnimi mikrobiološkimi metodami in testom MTB/RIF.

Med bolniki, pri katerih so osamili povzročitelja v kulturi, je neposredni MTB/RIF test z neobdelanim vzorcem sputuma razkril 98,2 % bolnikov, pri katerih so bili povzročitelji vidni v sputumu, in pri 72,5 % bolnikov, pri katerih povzročitelja ni bilo mogoče odkriti z mikroskopskim pregledom sputuma. Test je zanesljivo prepoznal 604 od 609 bolnikov brez tuberkuloze (specifičnost 99,2 %). Raziškovalci so poudarili, da sta pri bolnikih s tuberkulozo brez vidnih povzročiteljev v sputumu druga in tretja ponovitev testa prispevali 12,6 odstotnih točk in 5,1 odstotnih točk, tako da je bila skupna občutljivost

za odkrivanje teh bolnikov 90,2 %. Test MTB/RIF je tudi pravilno razkril 97,6 % bolnikov z na rifampicin odpornimi in 98,1 % z na rifampicin občutljivimi mikobakterijami.

Dosedanje raziskave so pokazale, da test MTB/RIF ne ustvarja infekcijskih aerosolov. Varnost in preprosta uporaba testa bi zato lahko po mnenju raziskovalcev omogočila stroškovno učinkovito in zelo občutljivo odkrivanje tuberkuloze in na zdravila odpornih povzročiteljev tudi zunaj referenčnih centrov ter tako izboljšala dostopnost diagnostičnih preiskav in skrajšala zamudo pri začetku zdravljenja, ne da bi bilo za to potrebno graditi veliko število laboratorijev, opremljenih za delo z nevarnimi kužninami.

## Rekombinantno cepivo proti hepatitisu E učinkovito in varno

*Lancet, september 2010*

Podatki iz epidemioloških raziskav razkrivajo, da je bila tretjina svetovnega prebivalstva okužena z virusom hepatitisa E. Bolezen, ki je pravilom prehodna in ne zapušča trajnih okvar, pa ima vendarle precej slabšo napoved pri nosečnicah, starostnikih in bolnikih z obstoječo kronično boleznijo jeter. Ob pričakovanju, da bo v prihodnosti hepatitis E najpogostejša oblika virusnega hepatitisa tudi v razvitem svetu, so dobrodošli podatki kitajskih raziskovalcev, objavljeni v septembrski številki revije *Lancet* (Lancet 2010; 376: 895–902), da je rekombinantno cepivo HEV 239 učinkovito preprečilo to bolezen v starostni skupini 16–65 let.

Raziskovalci so 112.604 zdrave preiskovance iz kitajske province Jiangsu naključnostno razporedili v 2 skupini. Prva skupina je ob vstopu v raziskavo ter po 1 in 6 mesecih prejela cepivo HEV 239 (30 µg prečiščenega rekombinantnega hepatitisa E antigena, adsor-

biranega na 0,8 mg aluminijevega hidroklorida v 0,5 ml pufrane raztopine soli) v mišico, druga, kontrolna skupina pa je po enakem protokolu prejela placebo (cepivo proti hepatitisu B). Preiskovance so sledili do 19 mesecev, glavni opazovani dogodek je bil pojav hepatitisa E v 12 mesecih od 31. dne po zadnjem odmerku.

Ob vstopu v raziskavo je bilo seropozitivnih za virus hepatitisa E nekaj manj kot polovica preiskovancev. Vse tri odmerke cepiva oziroma placeba je prejelo 86 % preiskovancev. V opazovanem obdobju so zabeležili 15 primerov hepatitisa E v skupini, ki je prejela placebo, medtem ko v skupini, ki je prejela cepivo HEV 239, niso zabeležili nobenega primera te bolezni. Učinkovitost 3 odmerkov cepiva je bila tako 100 % (95 % razpon zaupanja 72,1–100,0 %). Neželjeni učinki, ki bi jih lahko pripisali cepivu, so bili redki in blagi.

## Operacijo pri odraslih z vnetjem slepiča varno odložiti tudi za več kot 12 ur?

*Archives of Surgery, september 2010*

Odstranitev slepiča je najpogostejši nujen kirurški poseg. Novosti v slikovni diagnostiki in zdravljenju z antibiotiki, ki omogočajo boljše oceno bolnika pred operacijo in konzervativno obvladovanje zapletov, morda zmanjšujejo nujnost operacije pri bolnikih z akutnim vnetjem slepiča, kar so že nakazale raziskave pri otrocih. Raziskovalci iz več središč v ZDA pa so v retrospektivni kohortni raziskavi ugotovili, da odložitev operacije za več kot 12 ur po sprejemu v bolnišnico ni povezana s slabšimi izidi tudi pri odraslih. Poročilo o raziskavi so objavili v septembrski številki revije *Archives of Surgery* (Arch Surg 2010; 145: 886–92).

Raziskovalci so proučili podatke za 32.782 bolnikov z akutnim vnetjem slepiča, starejših od 16 let, ki so bili posredovani v podatkovno zbirko programa izboljšanja kakovosti *American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program* v letih 2005–2008. Za statistično analizo so bolnike glede na čas od sprejema v bolnišnico do indukcije anestezije razvrstili v 3 razrede (največ 6 ur, več kot 6 in največ 12 ur, več kot 12 ur) in ob upoštevanju več morebitnih zavajajočih dejavnikov med njimi primerjali umrljivost in pojavnost zapletov v 30 dneh po operaciji.

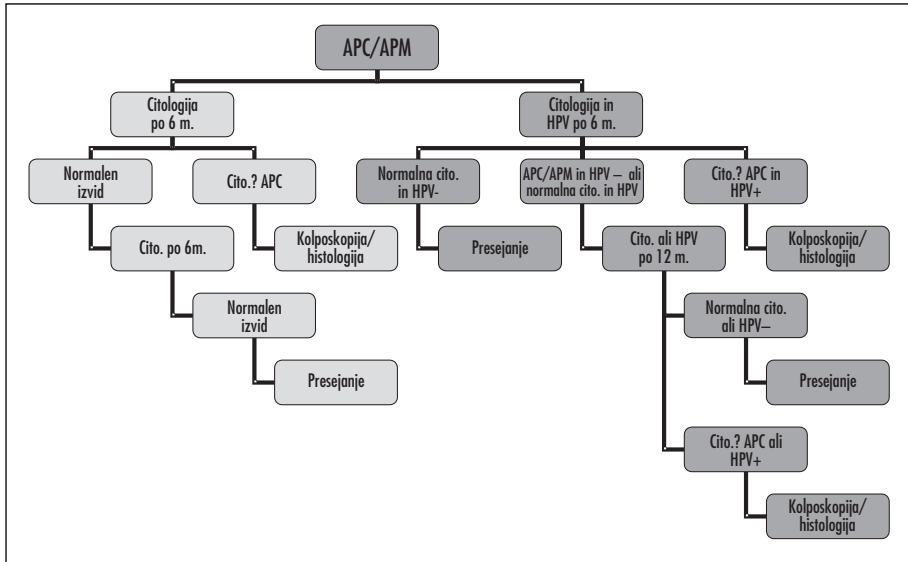
Ugotovili so, da so operacijo v največ 6 urah opravili pri 75,2 % bolnikov, v več kot 6 do 12 urah pri 15,1 % bolnikov, v več kot 12 urah pa pri 9,8 % bolnikov. Bolniki so bili stari povprečno  $38,05 \pm 16,21$  let, 83,4 % jih je imelo enostavno, 16,6 % pa zapleteno vnetje slepiča. Moški in belopoltni bolniki so bili v povprečju operirani prej kot ostali. Statistična analiza je pokazala, da se je z odložitvijo podaljšal čas operacije (povprečno 51, 50 in 55 minut), vendar razlika kljub statističnemu pomenu ni bila ocenjena za klinično pomembno. Enako so ugotovili tudi za trajanje bolnišničnega zdravljenja po operaciji (povprečno 1,8, 1,8 in 2,2 dni). Čas od sprejema do indukcije anestezije tudi ni bil napovednik smrti ali zapletov, saj je bila pojavnost vseh zapletov 5,5 %, 5,4 % in 6,1 %, pojavnost resnih zapletov in smrti pa 3,0 %, 3,6 % in 3,0 %. Raziskovalci pa so opozorili, da gre za retrospektivno raziskavo brez naključnostne razporeditve bolnikov, da niso mogli izločiti vseh morebitnih razlik v značilnostih bolnikov ali organizacije oskrbe v posamezni ustanovi in da so bolnike prepoznali glede na kodo diagnoze ali kirurškega posega v podatkovni zbirki.

## Popravki k člankom iz prejšnje številke

Avtorice članka *Borelijski limfocitom pri otrocih v Sloveniji* so nam sporočile naslednja dva popravka:

- str. 242: Pri 33,3 % vzetih vzorcev so bila prisotna borelijska serumska protitelesa iz razreda **IgG**, pri 5,1 % pa iz razreda **IgM**.
- str. 246: pri navajanju literature je isti članek citiran dvakrat (8. in 28. referenca).

Avtorici članka *Predrakave spremembe materničnega vratu* pa sta opazili dve napaki v tretji sliki, zato jo znova objavljamo s popravki:



Slika 3. Smernice za obravnavo žensk z izvidom blago diskariotične ploščate celice – atipične ploščate celice (APC) ali atipična ploščatocelična metaplazija (APM). Cito. – citologija, HPV – humani virus papiloma, m. – meseci.

Klara Tostovršnik<sup>1</sup>, Nadja Jarc<sup>2</sup>, Špela Rabzelj<sup>3</sup>, Aleš Rode<sup>4</sup>, David Vrhovec<sup>5</sup>, Nives Ramač<sup>6</sup>

## 2. mednarodna poletna šola o Parkinsonovi bolezni

V mesecu juliju (19.–28. 7. 2010) je na Nevrološki kliniki (Univerzitetni klinični center Ljubljana) potekala poletna šola o Parkinsonovi bolezni za študente in diplomante zdravstvenih strok. Paul de Roos, mlad zdravnik iz Nizozemske, idejni vodja poletne šole, verjame, da študentje med študijem izgubijo veliko potenciala. Ravno zaradi tega se je odločil za nov način izobraževanja.

Poletna šola je nova oblika izobraževanja, pri kateri so v ospredju sposobnosti študenta, potrebe bolnika in pridobivanje novih veščin na področju timskega dela. Pomeni aktivno sodelovanje udeležencev, razvoj sposobnosti reševanja problemov, komunikacije in javnega nastopanja. Udeleženci spoznajo, kako se vesti v multidisciplinarnem timu, kako napisati predlog za raziskovalni projekt, ki je relevanten za bolnike in strokovnjake z različnih področij zdravstva, kaj je znano in še neznan o Parkinsonovi bolezni, kakšne metode se uporabljajo za raziskovanje neznanega, ne nazadnje tudi, kako oceniti predlog za raziskovalni projekt. Pridobijo znanje s področja vodenja, obnem pa so deležni tudi usmerjanja in vodenja s strani akademskih strokovnjakov in bolnikov. Končni cilj tovrstnega izobraževanja je pripraviti inovativen predlog za raziskovalni projekt.

Organizacijo poletne šole smo prevzeli študentje in diplomantka Medicinske fakultete Univerze v Ljubljani v sodelovanju z Medicinsko fakulteto, Kliničnim oddelkom za bolezni živčevja Nevrološke klinike Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana in Društvom Trepetlika (društvo bolnikov s parkinsonizmom in drugimi ekstrapiramidnimi motnjami).

Strokovni vodja poletne šole je bil prof. dr. Zvezdan Pirtošek, dr. med., ki sta se mu poleg slovenskih strokovnjakov pridružila še svetovno priznana prof. dr. Wolters, dr. med., in prof. dr. Steinbusch, dr. med., iz Nizozemske.

Število udeležencev je bilo omejeno na 30 študentov in diplomantov zdravstvenih strok. Med njimi so bili študentje in diplomanti medicine, farmacije, fizioterapije in tehnične medicine, ki so prihajali iz različnih držav (Savdska Arabija, Grčija, Portugalska, Belgija itd.). Udeleženci so bili razdeljeni v tri skupine, ki so se ukvarjale z različnimi temami, povezanimi s Parkinsonovo boleznijo. Projekti z naslovi: Povezava med polimorfizmi dopaminskih receptorjev D1 in D2 in L-dopa induciranimi diskinezijami (angl. *The Association between Dopamine Receptor D1 and D2 Polymorphisms and L-dopa-induced Dyskinesia*), Premotorični simptomi: Njihovo mesto v patofiziologiji in njihova napovedna vrednost v zgodnjem odkrivanju Parkinsonove bolezni ter možnostjo prihodnje uporabe v bolezen modificirajočem zdravljenju (angl. *The Premotor Symptoms: Their Place in the Pathophysiology and Their Predictive Value in Early Identification of Parkinson's Disease with Future Applicability in Disease-Modifying Treatment*) in Randomizirana multicentrična dvojno slepa študija za primerjavo tricikličnih antidepresivov (TCA) in selektivnih zaviralcev ponovnega privzema serotonina (SSRI) ter optimalno zdravljenih pacientov s Parkinsonovo boleznijo (angl. *A Randomized Multi Centre Double Blind Study to Compare TCA's and SSRI's to Optimal Treated Parkinson's Disease Patients*) so bili predstavljeni na zaključni slovesnosti v Čebelarstem centru na Brdu pri Lukovici. Tam nas je obiskala ekipa RTV Slovenija, ki je prispevek o poletni šoli objavila v Dnevniku ([www.rtvsl.si](http://www.rtvsl.si)).

Uspeh poletne šole je odmeval v Evropi in svetu in upamo, da bodo dosežki udeležencev pripomogli k nadaljnjim raziskavam na področju Parkinsonove bolezni.

Naslednja, že 3. poletna šola o Parkinsonovi bolezni, bo potekala naslednje leto v mestu Enschede na Nizozemskem. Organizacijo je prevzel diplomant tehnične medicine Mark Smeets (več na [www.parkinsonsummerschool.com](http://www.parkinsonsummerschool.com)).

<sup>1</sup> Klara Tostovršnik, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

<sup>2</sup> Nadja Jarc, dr. med., Eskandar Lab, Stereotactic and Functional Neurosurgery & Department of Clinical Neurophysiology, Massachusetts General Hospital, Massachusetts, 02114, USA

<sup>3</sup> Špela Rabzelj, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

<sup>4</sup> Aleš Rode, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

<sup>5</sup> David Vrhovec, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

<sup>6</sup> Nives Ramač, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana



Saša Ilovar<sup>1</sup>

## Predavanja in delavnice »Kako pisati medicinske prispevke?«

Člani uredništva Medicinskih razgledov se zavedamo, da je dandanes pisanje strokovnih prispevkov postalo sredstvo komunikacije in razširjanja zanimivih odkritij pri raziskovalnem delu. Od piscev strokovnih prispevkov pa se pričakuje, da bodo napisali odlične prispevke, čeprav jih pri pisanju nihče ne usmerja niti jim ne poda kakšnih koristnih napotkov, kako začeti. To nas je spodbudilo, da smo letos 23. in 24. novembra v prostorih Medicinske fakultete ponovno organizirali predavanja in delavnice »Kako pisati medicinske prispevke?«. Naše mnenje, da bi takšnih dogodkov na naši fakulteti lahko bilo več, je potrdila tudi številčna udeležba.

V veliki predavalnici Medicinske fakultete smo se zbrali študentje, zdravniki in zaposleni na področjih, povezanih z medicino. Deležni smo bili izčrpnih predstavitev in prejeli smo veliko uporabnih informacij, ki nam bodo pri pisanju medicinskih prispevkov koristile.

Torkovo popoldne so zapolnila predavanja uglednih predavateljev z velikim številom objav v domačih in tujih revijah. Seznanili smo se z različnimi vrstami člankov in izvedeli, kako pripraviti čim boljši izveček. Dobili smo koristne informacije za iskanje virov ter spoznali zanimive in nazorne načine predstavitve rezultatov. Predavatelji so nam podali smernice za citiranje literature, nas opozorili na etično plat objavljanja medicinskih prispevkov in na uporabo slovenščine v medicinskih prispevkih ter nas seznanili z uredniškim postopkom.

V sredo popoldne je bila na programu delavnica, ki smo jo izvedli v manjših skupinah. Udeleženci so na delavnici sodelovali s svojimi prispevki, na podlagi katerih so moderatorji delavnice tudi vsebinsko oblikovali. Skupaj z udeleženci so vse prispevke pregledali in sodelujočim svetovali, kako naj način pisanja izboljšajo. Obenem pa so se pogovorili tudi o pravih pisanja medicinskih prispevkov in najpogostejših napakah pri pisanju.

Naš cilj je bil udeležence spodbuditi k pisanju in objavljanju medicinskih prispevkov. Veseli bomo, če nam je to tudi uspelo. Vsem se zahvaljujemo za obisk in si želimo, da bi v prihodnosti v naši reviji objavili tudi kakšen svoj članek.

Prav tako se zahvaljujemo predavateljem in moderatorjem delavnic, brez katerih naše ideje ne bi mogli uresničiti. Predstavitev in vodenja delavnic ste se lotili z veseljem ter na zanimiv način in s polno mero koristnih nasvetov predstavili plati pisanja medicinskih prispevkov, s čimer ste pritegnili pozornost vseh udeležencev.

Zaključujem z mislijo znanega pisca Ernesta Hemingwaya, ki je nekoč dejal: »Dobro pisanje je arhitektura, ne pa notranje oblikovanje.« Vendar bi ga nekoliko dopolnila, saj menim, da je za kvaliteten prispevek arhitektura temelj, ki pa zahteva tudi skladen notranji dizajn. Na predavanjih in delavnicah smo vas *opremili* z veliko znanja, potrebnega za postavitev arhitekturne osnove, notranje oblikovanje pa prepuščamo vam. Prostora za nadgradnjo nikoli ne zmanjka ...

Veselim se novih medicinskih prispevkov!

<sup>1</sup> Saša Ilovar, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana



## Seznam diplomantov, ki so diplomirali na Medicinski fakulteti od 1. julija do 30. septembra 2010

### Diplomanti medicine

Matevž Uranič	24. 6. 2010	Miodrag Janić	13. 9. 2010
Anja Kokalj	2. 7. 2010	Sandra Grošelj	16. 9. 2010
Matic Ivanovski	5. 7. 2010	Nataša Borko	20. 9. 2010
Sara Sedmak	5. 7. 2010	Suzana Cuznar	20. 9. 2010
Damjan Bider	6. 7. 2010	Dane Moravek	20. 9. 2010
Maruša Herzog	8. 7. 2010	Jasna Skamen	20. 9. 2010
Žiga Žigman	15. 7. 2010	Vesna Škrbec Murn	20. 9. 2010
Jasmina Verovšek	16. 7. 2010	Rok Vačovnik	20. 9. 2010
Annemary Kotnik	17. 7. 2010	Orjana Velikonja	20. 9. 2010
Suzana Danojevič	26. 7. 2010	Ajda Dolinšek	21. 9. 2010
Tine Pavšič	23. 8. 2010	Gregor Novak	21. 9. 2010
Robert Golob	25. 8. 2010	Klemen Bedenčič	22. 9. 2010
Valentina Zamuda	25. 8. 2010	Linda Orešnik	22. 9. 2010
Janez Pucelj	30. 8. 2010	Katarina Troha	22. 9. 2010
Darinka Purg	30. 8. 2010	Petra Grbec	24. 9. 2010
Tina Mlinarič	31. 8. 2010	Metka Bradač	28. 9. 2010
Barbara Ajd	6. 9. 2010	Andreja Fratina	28. 9. 2010
Petra Šinigoj	6. 9. 2010	Maruša Selič	28. 9. 2010
Miran Korošec	8. 9. 2010	Andreja Hvalič	30. 9. 2010
Tomaž Jensterle	9. 9. 2010	Teja Oblak	30. 9. 2010
Urška Bricelj	13. 9. 2010		

### Diplomanti dentalne medicine

Anja Šetar	9. 7. 2010	Jure Gačnik	23. 9. 2010
Maja Cilenšek	7. 9. 2010	Polona Prelog	23. 9. 2010
Marko Mahkovič	16. 9. 2010	Katarina Kuliš	24. 9. 2010
Mojca Makarovič	21. 9. 2010	Doman Senčar	30. 9. 2010

# Navodila sodelavcem Medicinskih razgledov

Uredništvo sprejema v obdelavo samo članke, ki še niso bili in ne bodo objavljeni drugje. Dele članka, ki so povzeti po drugi literaturi (predvsem slike in tabele) mora spremljati dovoljenje avtorja in založnika prispevka za reprodukcijo.

Navodila so v skladu z *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals*. Popolna navodila so objavljena na spletnem naslovu: <http://www.icmje.org/>.

## AVTORSTVO

Avtorji morajo izpolnjevati pogoje za avtorstvo. Prispevati morajo k zasnovi in oblikovanju oziroma analizi in interpretaciji podatkov, članek morajo intelektualno zasnovati oziroma ga kritično pregledati, strinjati se morajo s končno verzijo članka. Samo zbiranje podatkov ne zadostuje za avtorstvo.

Prispevku priložite izjavo o avtorstvu in avtorskih pravicah, ki je objavljena na spletni strani revije <http://www.medrazgl.si>. Izjavo morajo lastnoročno podpisati vsi avtorji. Dokler izjave ne prejmemo, prispevka ne bomo uvrstili v uredniški postopek. V sprememnem pismu naj bo naveden odgovorni avtor (s polnim naslovom, telefonsko številko in elektronskim naslovom), ki bo skrbel za komunikacijo z uredništvom in ostalimi avtorji. Kakršnekoli spremembe v avtorstvu članka (po oddaji članka v uredništvo) morajo s podpisom potrditi vsi avtorji prvotno oddanega članka.

## ETIČNA NAČELA

Pri prispevkih, ki obravnavajo raziskave na ljudeh, mora biti iz besedila razvidno, da so bile raziskave opravljene v skladu z načeli Helsinško-tokijske deklaracije. Pri prispevkih, ki obravnavajo poskuse na živalih, mora biti iz besedila razvidno, da so bili opravljeni v skladu z etičnimi načeli.

## TIPKOPIS

Prispevke pošljite na naslov uredništva: Medicinski razgledi, Korytkova 2, 1000 Ljubljana. Pošljite natisnjeno verzijo prispevka, datoteko prispevka na zgoščenki in originalne sli-

ke. Tipkopis naj bo natisnjen na belem pisarniškem papirju (pisava Times New Roman, velikost črk 12 pt, razmik med vrsticami 1,5, širina robov najmanj 25 mm), obsega naj največ 30 strani. Zgoščenka naj bo označena s priimkom prvega avtorja in imenom prispevka. Prispevke lahko pošljete tudi po elektronski pošti na naslov [info@medrazgl.si](mailto:info@medrazgl.si).

**Naslovna stran** naj obsega naslov članka v slovenskem in angleškem jeziku. Naslov naj bo kratek in natančen, opisen in ne trdilen (povedi v naslovih niso dopustne). Navedena naj bodo imena piscev z natančnimi akademskimi in strokovnimi naslovi ter popoln naslov ustanove, inštituta ali klinike, kjer je delo nastalo. Avtorji, ki so v objavo poslano raziskovalno delo opravili s pomočjo določenega podjetja, naj le-to tu navedejo.

**Izvleček in ključne besede.** Druga stran naj obsega izvleček v slovenskem in angleškem jeziku. Izvleček naj obsega 150 do 250 besed. Izvleček raziskovalnega članka naj bo strukturiran (izhodišča, metode, rezultati, zaključki), izvlečki ostalih člankov naj bodo nestrukturirani. V izvlečku naj bo predstavljen osnovni namen članka, vsebinsko naj povzema in ne le našteva bistvene vsebine dela. Izvleček ne sme vsebovati kratic in okrajšav. Avtorji naj navedejo do sedem ključnih besed, ki natančneje opredeljujejo vsebino prispevka.

**Struktura članka.** Raziskovalni članki naj bodo členjeni na naslednja poglavja: izhodišča, metode, rezultati, razpravljanje in zaključki. Pregledni članki in primeri iz klinične prakse so lahko zasnovani drugače, vendar naj bo razdelitev na poglavja in podpoglavja jasno razvidna.

**Tabele** naj bodo vstavljene v besedilo članka na mestu, kamor sodijo. Ločeno jih oštevilčite po vrstnem redu, vsaka tabela mora biti navedena v besedilu. Pod tabelo sodi besedilo, ki naj vsebuje kratek naslov, v njem naj bodo pojasnjene tudi vse kratice, okrajšave in nestandardne enote, ki se pojavljajo v tabeli.

**Slike** morajo biti profesionalno izdelane ali fotografirane. Če so slike priložene v digitalni obliki, naj bodo zadostne kakovosti za tisk. Fotografije iz radioloških posnetkov in diapozitivov naj priskrbi avtor sam. Oddajte originalne slik oziroma fotografije, slik ne skenirajte sami. Črke, številke ali simboli na sliki morajo biti jasni, enotni in dovolj veliki, da so berljivi tudi na pomanjšani sliki. Fotografijam, na katerih se lahko prepozna identiteta bolnika, priložite pisno dovoljenje bolnika.

Na zadnji strani slike naj bo napisana zaporedna številka slike, ime prvega avtorja in naslov članka, v dvomljivih primerih naj bo označeno, kaj je na sliki zgoraj oziroma spodaj. Slike v digitalni obliki naj imajo zaporedno številko slike ter ime prvega avtorja.

Vsaka slika mora biti navedena v besedilu. Besedilo k sliki naj se nahaja v članku na mestu, kjer naj bi slika bila. Vsebuje naj zaporedno številko slike, naslov slike in potrebno razlago vsebine. Slika mora biti razumljiva, tudi brez branja ostalega besedila. Pojasniti morate vse okrajšave s slike.

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

**Kratic in okrajšav** naj v besedilu ne bo preveč, saj se lahko izgubi preglednost nad njimi. Izjema so mednarodno veljavne oznake merskih enot in splošno uveljavljene okrajšave (npr. DNA, EKG ipd.). V naslovih in izvlečku naj ne bo kratic. Na mestu, kjer se kratica prvič pojavi v besedilu, naj bo le-ta polno izpisana, kratica pa naj bo napisana v oklepaju.

**Literatura.** Vsako navajanje trditev ali dognanj drugih morate podpreti z referenco. Reference naj bodo v besedilu navedene po vrstnem redu, tako kot se pojavljajo. Referenca naj bo navedena na koncu citirane trditve. Reference v besedilu, slikah in tabelah navedite ležeče v oklepaju z arabskimi številkami. Reference, ki se pojavljajo samo v tabelah ali slikah, naj bodo oštevilčene tako, kot se bodo pojavile v besedilu. Osebni dogovori (lahko je navedeno v besedilu) naj ne bodo navedeni kot reference. Seznam citirane literature naj bo na koncu prispevka. Literaturo citirajte po navodilih, ki so v skladu s tistimi, ki jih uporablja ameriška *National Library of Medi-*

*cine* v *Index Medicus* (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/bv.fcgi?rid=citmed>). Imena revij krajšajte tako, kot določa *Index Medicus* (popoln seznam je objavljen na spletnem naslovu <http://www.nlm.nih.gov/>).

V citatu navedite vse avtorje. V primeru, da so avtorji več kot trije, navedite le prve tri in pripišite »et al«. Isto velja za navajanje urednikov knjig.

Primeri:

• **članek v reviji:**

Petek Šter M, Švab I. Bolniki s sočasnimi boleznimi v družinski medicini. *Med Razgl.* 2008; 48 (2): 205–11.

Bajuk Studen K, Preželj J, Kocjan T, et al. Mehanizmi srčno-žilne ogroženosti žensk s sindromom policističnih ovarijev. *Zdrav Vestn.* 2009; 78: 129–35.

Petitti DB, Crooks VC, Buckwalter JG, et al. Blood pressure levels before dementia. *Arch Neurol.* 2005; 62 (1): 112–6.

• **članek v reviji, kjer je avtor organizacija:**

American Diabetes Association. Diabetes update. *Nursing.* 2003; Suppl: 19–20, 24.

• **volumen s suplementom:**

Vesel S. Spremembe na srcu pri Kawasakijski bolezni. *Med Razgl.* 2002; 41 Suppl 2: 139–43.

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.

• **posamezni deli članka (izvlečki, pisma uredništvu ipd.):**

Clement J, De Bock R. Hematological complications of hantavirus nephropathy (HVN) [izvleček]. *Kidney Int.* 1992; 42: 1285.

Jackson B, Fleming T. A drug is effective if better than a harmless control [pismo uredništvu]. *Nature.* 2005; 434 (7037): 1067.

- **knjiga:**

Ahčan U. Prva pomoč: priročnik s praktičnimi primeri. Ljubljana: Rdeči križ Slovenije; 2007.

Jenkins PF. Making sense of the chest x-ray: a hands-on guide. New York: Oxford University Press; 2005.

Eyre HJ, Lange DP, Morris LB. Informed decisions: the complete book of cancer diagnosis, treatment, and recovery. 2nd ed. Atlanta: American Cancer Society; c2002.

Advanced Life Support Group. Acute medical emergencies: the practical approach. London: BMJ Books; 2001.

- **poglavje v knjigi:**

Možina M, Jamšek M, Šarc L, et al. Zastrupitve. In: Kocijančič A, Mrevlje F, Štajer D, eds. Interna medicina. Ljubljana: Littera picta; 2005. p. 1143–507.

Rojko JL, Hardy WD Jr. Feline leukemia virus and other retroviruses. In: Sherding RG, ed. The cat: diseases and clinical management. New York: Churchill Livingstone; 1989. p. 229–332.

Kone BC. Metabolic basis of solute transport. In: Brenner BM, Rector FC, eds. Brenner and Rector's the kidney. 8th ed. Vol. 1. Philadelphia: Saunders Elsevier; c2008. p. 130–55.

- **poročila s kongresov:**

Ferreira de Oliveira MJ, ed. Accessibility and quality of health services. Proceedings of the 28th Meeting of the European Working Group on Operational Research Applied to Health Services (ORAHS); 2002 Jul 28–Aug 2; Rio de Janeiro, Brazil. Frankfurt (Germany): Peter Lang; c2004.

10th International Psoriasis Symposium; 2004 Jun 10–13; Toronto, ON. Chicago: Skin Disease Education Foundation; 2004.

Rice AS, Farquhar-Smith WP, Bridges D, et al. Canabinoids and pain. In: Dostorovsky JO, Carr DB, Koltzenburg M, eds. Proceedings of the 10th World Congress on Pain; 2002 Aug 17–22; San Diego, CA. Seattle (WA): IASP Press; c2003. p. 437–68.

- **doktorska in magistrska dela, raziskovalne naloge:**

Šabovič M. Mehanizem fiziološkega in farmakološkega raztapljanja krvnih strdkov [doktorsko delo]. Ljubljana: Univerza v Ljubljani; 1992.

Liu-Ambrose TY. Studies of fall risk and bone morphology in older women with low bone mass [doktorsko delo]. Vancouver (BC): University of British Columbia; 2004.

Weisbaum LD. Human sexuality of children and adolescents: a comprehensive training guide for social work professionals [magistrsko delo]. Long Beach (CA): California State University, Long Beach; 2005.

- **pravne listine in zakoni:**

Zakon o zdravniški službi 1999. Uradni list RS št. 98/1999.

- **internetna stran:**

AMA: helping doctors help patients [internet]. Chicago: American Medical Association; c1995–2007 [citirano 2007 Feb 22]. Dosegljivo na: <http://www.ama-assn.org/>

- **članek na internetu:**

Polgreen PM, Diekema DJ, Vandenberg J, et al. Risk factors for groin wound infection after femoral artery catheterization: a case-control study. Infect Control Hosp Epidemiol [internet]. 2006 [citirano 2007 Jan 5]; 27 (1): 34–7. Dosegljivo na: <http://www.journals.uchicago.edu/ICHE/journal/issues/v27n1/2004069/2004069.web.pdf>

- **knjiga na internetu:**

Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, et al., eds. Harrison's online [internet]. 16th ed. Columbus (OH): McGraw-Hill Companies; c2006 [citirano 2006 Nov 20]. Dosegljivo na: <http://www.accessmedicine.com/resourceTOC.aspx?resourceID=4>

- **podatkovna baza na internetu:**

Online Archive of American Folk Medicine [internet]. Los Angeles: Regents of the University of California. 1996 [citirano 2007 Feb 1]. Dosegljivo na: <http://www.folkmed.ucla.edu/>

- **članek na CD-ju, DVD-ju ipd.:**

Kauffman CA, Bonilla HF. Trends in antibiotic resistance with emphasis on VRE. FPR [CD-ROM]. 1998; 20 (10).

- **knjiga na CD-ju, DVD-ju ipd.:**

Kacmarek RM. Advanced respiratory care [CD-ROM]. Verzija 3.0. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; c2000.

- **računalniški program na CD-ju, DVD-ju ipd.:**

Meader CR, Pribor HC. DiagnosisPro: the ultimate differential diagnosis assistant [CD-ROM]. Verzija 6.0. Los Angeles: MedTech USA; 2002.

- **neobjavljeni prispevek:**

Laking G, Lord J, Fischer A. The economics of diagnosis. Health Econ. V tisku 2006.

## UREDNIŠKO DELO

Uredništvo vsak prispeli članek pregleda. Nato vsebino prispevka oceni strokovni recenzent, ki avtorjem ni znan, prav tako strokovni recenzent ni seznanjen z identiteto avtorjev. Članek da uredništvo v pregled tudi lektorju za slovenski jezik, izvleček v angleškem jeziku pa lektorju za angleški jezik. Avtor na koncu dobi vpogled prve krtačne odtise, vendar na tej stopnji upoštevamo samo popravke tiskarskih napak. Krtačne odtise morate vrniti v treh dneh, sicer menimo, da se s popravki strinjate.





## Medicinski razgledi

Medicinski pregledni, strokovni in raziskovalni članki

### Glavni urednik

Klemen Žiberna

### Odgovorna urednica

Nina Hojs

### Tehnični uredniki

Bogdan Vidmar, Nena Golob

### Uredniški odbor

Petra Bavčar, Ana Dovč, Saša Ilovar,  
Kaja Jamšek, Anja Kokalj, Grega Kragelj,  
Sara Mugerli, Maša Prelec, Nina Rink,  
Tomaž Rus, Katja Stopar, Ana Šubic,  
Orjana Velikonja, Manca Velkavrh

### Lektorji

Katarina Grabnar, Matej Klemen, Mateja  
Hočevar Gregorič

### Lektor za angleški jezik

Ksenija Davidovič

### Naslov uredništva

Medicinski razgledi  
Korytkova 2, 1000 Ljubljana  
Tel., faks: (01) 52 42 356  
<http://www.medrazgl.si>  
E-pošta: [info@medrazgl.si](mailto:info@medrazgl.si)

**POR: 02014-0050652588**

### Ključne besede

Inštitut za biomedicinsko informatiko,  
Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani

### To revijo indeksirajo in/ali abstrahirajo

Biological Abstracts  
Biomedicina Slovenica  
Bowker International  
Chemical Abstract  
Nutritional Abstracts

### Številko so sofinancirali

Javna agencija za knjigo  
Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani  
Študentska organizacija Univerze v Ljubljani

### Prelom

SYNCOMP d. o. o.

### Tisk

Tiskarna Pleško d. o. o., Rožna dolina  
cesta IV/32-34, 1000 Ljubljana

### Fotografija na naslovnici

Polona Savnik

---

Medicinski razgledi izhajajo štirikrat letno v 2100 izvodih. Cena izvoda je 6 €, za ustanove 10 €, za študente 4 €.

### Copyright © Medicinski razgledi 2010

Vse pravice pridržane. Razmnoževanje ali razširjanje posameznih delov ali celote te publikacije s katerim koli sredstvom brez pisanega privoljenja založbe je prepovedano.

## Medicinski razgledi

Medical Review, Professional and Research Articles

### Editor-in-Chief

Klemen Žiberna

### Editor

Nina Hojs

### Production Editors

Bogdan Vidmar, Nena Golob

### Editorial Board

Petra Bavčar, Ana Dovč, Saša Ilovar,  
Kaja Jamšek, Anja Kokalj, Grega Kragelj,  
Sara Mugerli, Maša Prelec, Nina Rink,  
Tomaž Rus, Katja Stopar, Ana Šubic,  
Orjana Velikonja, Manca Velkavrh

### Readers for Slovenian

Katarina Grabnar, Matej Klemen, Mateja  
Hočevcar Gregorič

### Reader for English

Ksenija Davidovič

### Address

Medicinski razgledi  
Korytkova 2, 1000 Ljubljana  
Tel., fax: (01) 52 42 356  
<http://www.medrazgl.si>  
E-pošta: [info@medrazgl.si](mailto:info@medrazgl.si)

**POR: 02014-0050652588**

### Key Words

Institute for Biomedical Informatics,  
Faculty of Medicine, University of Ljubljana

### The Journal is Abstracted/Indexed by

Biological Abstracts  
Biomedicina Slovenica  
Bowker International  
Chemical Abstract  
Nutritional Abstracts

### The Issue is Subsidised by

Slovenian Book Agency  
Faculty of Medicine, University of Ljubljana  
Student Organization, University of Ljubljana

### D. T. P.

SYNCOMP d. o. o.

### Printed by

Tiskarna Pleško d. o. o., Rožna dolina  
cesta IV / 32-34, 1000 Ljubljana

### Front Cover

Polona Savnik

---

Medicinski razgledi issues four times a year. Printed in 2100 copies. The students price is 4 €, regular price for non-students 6 €, institutions 10 €.

### Copyright © Medicinski razgledi 2010

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced or transmitted in any form or by any means without permission in writing from the publisher.



From 347–575

Pages

Anatomy of the Alimentary Canal – Vita Čebašek ◀	347
Gastrointestinal Physiology, Part 1 – Andraž Stožer, Jurij Dolenšek, Marjan Rupnik ◀	371
Gastrointestinal Physiology, Part 2 – Andraž Stožer, Jurij Dolenšek, Marjan Rupnik ◀	391
Histopathological Changes in Barrett's Esophagus – Viktor Javič, Anton Cerar ◀	425
<i>Helicobacter pylori</i> and Associated Diseases – Jera Jeruc ◀	433
Pathology of the Inflammatory Bowel Disease – Zvezdana Dolenc Stražar, Anton Cerar ◀	445
Management of Abdominal Pain in Family Practice – Nena Kopčavar Guček ◀	461
Celiac Disease – Jernej Breclj, Marjeta Sedmak ◀	471
Irritable Bowel Syndrome – Rok Orel ◀	479
Infectious Diarrhea – Tatjana Lejko - Zupanc ◀	487
Peptic Ulcer and <i>Helicobacter pylori</i> Infection – Pavel Skok ◀	503
Inflammatory Bowel Disease – Nataša Smrekar ◀	511
Esophageal Carcinoma – Janez Eržen ◀	517
Surgical Aspects in Gastric Adenocarcinoma – Stojan Potrč, Bojan Krebs, Tomaž Jagrič ◀	525
Colorectal Cancer – Bojan Krebs, Stojan Potrč ◀	543
News ◀	557
Reports ◀	568
List of graduated students ◀	571