



Klinička bolnica „Sveti Duh“ , Zagreb  
Klinika za unutarnje bolesti  
Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

# SINDROM IRITABILNOG CRIJEVA: OD PROLJEVA DO OPSTIPACIJE

DIJAGNOSTIKA I DIFERENCIJALNA DIJAGNOSTIKA

Monografija za liječnike

MARINKO MARUŠIĆ  
ANTE BILIĆ  
I SURADNICI

**Marinko Marušić, Ante Bilić i suradnici**

# **SINDROM IRITABILNOG CRIJEVA: OD PROLJEVA DO OPSTIPACIJE**

**DIJAGNOSTIKA I DIFERENCIJALNA DIJAGNOSTIKA**

Monografija za liječnike

## **STRUČNI UREDNICI:**

prof. dr.sc. Ante Bilić

doc. dr.sc. Marinko Marušić

## **RECENZENTI:**

prof. dr.sc. Nadan Rustemović

prof. dr.sc. Aleksandar Včev

CIP zapis dostupan u računalnome katalogu Nacionalne i sveučilišne knjižnice u Zagrebu pod brojem 895641.

ISBN: 978-953-6201-19-8

Sva prava pridržana. Ova je knjiga zaštićena autorskim pravima i ne smije se ni djelomično reproducirati, pohraniti u sustav za reproduciranje, fotokopirati niti prenositi u bilo kojem obliku i na bilo koji način bez pismenog dopuštenja autora i izdavača.

# SINDROM IRITABILNOG CRIJEVA: OD PROLJEVA DO OPSTIPACIJE

DIJAGNOSTIKA I DIFERENCIJALNA DIJAGNOSTIKA

Monografija za liječnike

MARINKO MARUŠIĆ  
ANTE BILIĆ  
I SURADNICI

Zagreb, 2015.

# KRATICE

**5HT3**- 5-hydroxytryptamin-3 antagonist

**5HT4**- 5-hydroxytryptamin-4 antagonist

**ADA**- adalimumab

**AZA**- azatioprin

**ASA**- aminosalicilati

**CB**- Crohnova bolest

**CFTR**- Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator

**CO2**- ugljikov (IV) oksid

**CsA**- ciklosporin

**CT**- komjuterizirana tomografija

**ERCP**- endoskopska retrogradna koledokopankreatografija

**EUZ**- endoskopski ultrazvuk

**FODMAP**- fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols

**HLA**- humani leukocitni antigen

**IBS**- iritabilni crijevni sindrom

**IFx**- infliximab

**IPP**- inhibitor protonske pumpe

**KK**- kolagenozni kolitis

**LK**- limfocitni kolitis

**MCC**- kolitis s minimalnim promjenama

**MC-NOS**- nespecificiran kolitis

**MK**- mikroskopski kolitis

**MP**- merkaptopurin

**MR**- magnetska rezonanca

**MRCP**- magnetnorezonantna kolangiopankreatografija

**MTX**- metotreksat

**NODs**- nucleotide oligomerization domains

**NSAR**- nesteroidni antireumatici

**OGTT**- oralni test podnošljivosti glukoze

**PRR**- pattern recognition receptors

**RA**- reumatoidni artritis

**SE**- brzina sedimentacije eritrocita

**SERT**- selektivni transport ponovne pohrane serotonina

**SIC**- sindrom iritabilnog crijeva

**SIC-D**- sindrom iritabilnog crijeva s dominacijom dijareje

**SIC-K**- sindrom iritabilnog crijeva s dominacijom konstipacije

**SIC-M**- sindrom iritabilnog crijeva mješoviti tip

**SSRI**- selektivni inhibitori pohrane serotonina

**SZŠ**- središnji živčani sustav

**TGF beta**- transformirajući faktor rasta beta

**TLRs**- toll like receptors

**TNF alfa**- tumor nekrotizirajući faktor alfa

**TTL**- test tolerancije glukoze

**UBC**- upalne bolesti cijeva

**UK**- ulcerozni kolitis

# AUTORI

**dr. sc. Ante Bilić, dr. med.**, redoviti profesor Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu i Medicinskog fakulteta Sveučilišta J.J. Strossmayera u Osijeku, specijalist internist i gastroenterolog, Zavod za hepatogastroenterologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Klinička bolnica „Sveti Duh“, Zagreb

**Dinko Bekić, dr. med.**, specijalizant hematologije, Klinika za unutarnje bolesti, Klinička bolnica „Sveti Duh“, Zagreb

**Iva Baić, dr.med.**, Specijalistička ordinacija Obiteljske medicine s dijagnostikom dr Nives Tarle-Bajić, Zagreb

**Saša Gulić, dr. med.**, specijalist internist, Zavod za hepatogastroenterologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Klinička bolnica „Sveti Duh“, Zagreb

**Andrijana Hranj, dipl.ing.** nutricionist, Klinička bolnica „Sveti Duh“, Zagreb

**dr. sc. Dragan Jurčić, dr.med.**, izvanredni profesor Medicinskog fakulteta Sveučilišta J.J. Strossmayera u Osijeku, specijalist internist i gastroenterolog, Zavod za hepatogastroenterologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Klinička bolnica „Sveti Duh“, Zagreb

**dr. sc. Krešimir Luetić, dr. med.**, asistent Medicinskog fakulteta Sveučilišta J.J. Strossmayera u Osijeku, specijalist internist i gastroenterolog, Zavod za hepatogastroenterologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Klinička bolnica „Sveti Duh“, Zagreb

**dr. sc. Ljiljana Moro, dr. med.**, znanstveni savjetnik, redoviti profesor u mirovini Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Rijeci, psihijatar

**dr. sc. Asja Stipić Marković, dr. med.**, primarijus, naslovni izvanredni profesor Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, specijalist internist i klinički alergolog, imunolog, i reumatolog. Odjel za kliničku alergologiju, imunologiju i reumatologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Klinička bolnica „Sveti Duh“, Zagreb

**Karolina Majstorović Barać, dr. med.**, specijalizant interne medicine, Klinika za unutarnje bolesti, Klinička bolnica „Sveti Duh“, Zagreb

**dr. sc. Marinko Marušić, dr.med.**, primarijus, naslovni docent Medicinskog fakulteta Sveučilišta J.J. Strossmayera u Osijeku, specijalist internist i gastroenterolog, Zavod za hepatogastroenterologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Klinička bolnica „Sveti Duh“, Zagreb

**dr. sc. Roland Pulanić, dr.med.**, primarijus, naslovni redoviti profesor u mirovini Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, specijalist internist i gastroenterolog

**Iva Topalušić**, liječnik stažist, Klinička bolnica “Sveti Duh”, Zagreb

**dr. sc. Rosana Troskot Perić, dr.med.**, viši asistent Medicinskog fakulteta Sveučilišta J.J. Strossmayera u Osijeku, specijalist internist i gastroenterolog, Zavod za hepatogastroenterologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Klinička bolnica „Sveti Duh“, Zagreb

# SADRŽAJ

|  |     |
|--|-----|
| 1. Sindrom iritabilnog crijeva<br>(Ante Bilić, Karolina Majstorović Barač, Dinko Bekić, Iva Bajić)   | 8   |
| 2. Malapsorpcija i bolesti gušterače<br>(Dragan Jurčić, Saša Gulić, Dinko Bekić)   | 21  |
| 3. Bolesti malapsorpcije i sindrom iritabilnog crijeva: sličnosti i razlike<br>(Marinko Marušić)   | 34  |
| 4. Sličnosti i razlike mikroskopskog kolitisa i sindroma iritabilnog crijeva<br>(Marinko Marušić, Iva Bajić)                               | 45  |
| 5. Sličnosti i razlike upalnih bolesti crijeva i sindroma iritabilnog crijeva<br>(Marinko Marušić, Iva Bajić, Dinko Bekić)                 | 68  |
| 6. Manje poznate bolesti gastrointestinalnog trakta i sindrom iritabilnog crijeva: sličnosti i razlike<br>(Roland Pulanić)                 | 89  |
| 7. Tumori crijeva i njihova povezanost s poremećajima crijevnog pražnjenja<br>(Rosana Troškot Perić)                                       | 106 |
| 8. Alergijske reakcije na hranu<br>(Asja Stipičić Marković, Iva Topalušić)   | 125 |
| 9. Psihološki pristup bolesniku sa sindromom iritabilnog crijeva<br>(Ljiljana Moro)  | 137 |
| 10. Prehrana bolesnika sa sindromom iritabilnog crijeva<br>(Andrijana Hranj)   | 145 |
| 11. Hereditarna hemokromatoza i sindrom iritabilnog crijeva, preklapanje simptoma ili slučajna nalaz ?-prikaz slučaja<br>(Krešimir Luetić) | 155 |

# PREDGOVOR

Od listopada 2011. godine Klinička bolnica „Sveti Duh“, Zavod za hepatogastroenterologiju u suradnji s Medicinskim fakultetom u Zagrebu svake godine organizira poslijediplomski tečaj stalnog medicinskog usavršavanja I kategorije naslova „Sindrom iritabilnog crijeva: od proljeva do opstipacije-dijagnostika, diferencijalna dijagnostika i liječenje“. Tečaj se organizira za liječnike obiteljske medicine, specijalizante interne medicine i gastroenterologije, te sve ostale zainteresirane. Za ovaj tečaj smo se odlučili jer u današnje vrijeme, kada između ostalog i stres ima značajnu ulogu, sve više bolesnika traži pomoć liječnika obiteljske medicine i gastroenterologije (oko 40%) zbog funkcijskih bolesti probavnog sustava, prvenstveno sindroma iritabilnog crijeva. Takve bolesnike važno je na vrijeme prepoznati, bolest dijagnosticirati, te potom adekvatno liječiti.

Smisao tečaja bio je upoznati polaznike s općim značajkama sindroma iritabilnog crijeva počevši od definicije, epidemiologije, patofiziologije, kliničke slike do dijagnostičkih kriterija za potvrdu dijagnoze. S obzirom na sve veći broj takvih bolesnika preporučili smo smjernice kako takve bolesnike prepoznati, dijagnosticirati i liječiti u ambulanti liječnika obiteljske medicine, tj. koje od njih dodatno bolnički dijagnostički i terapijski tretirati.

Zbog potrebe cjelokupnog prikaza pristupa bolesniku sa sindromom iritabilnog crijeva predavači ovog tečaja su eminentni stručnjaci (gastroenterolozi, imunolog-alergolog, psihijatar, nutricionist). Iza nas su četiri tečaja, svi jako dobro posjećeni. Nakon svakog predavanja provedena je rasprava sudionika tečaja. Svi su iskazali veliki interes za ovu temu, pa smo i mi počeli razmišljati o pisanju monografije o sindromu iritabilnog crijeva.

Ne možemo sakriti zadovoljstvo, na kraju ovog velikog posla, jer je ova monografija za sada jedinstvena u Republici Hrvatskoj, što su potvrdili i naši eminentni recenzenti kojima se i ovim putem zahvaljujemo.

Zahvaljujemo se kolegama na održanim predavanjima i pisanju tekstova, te sudionicima tečaja bez kojih ovi zaključci i prijedlozi pristupa bolesnicima sa sindromom iritabilnog crijeva ne bi imali smisao.

Zagreb, siječanj 2015. god.

Marinko Marušić  
Ante Bilić





## SINDROM IRITABILNOG CRIJEVA

Ante Bilić, Karolina Majstorović Barać, Dinko Bekić, Iva Bajić

### UVODNI DIO

Funkcijske poremećaje probavnoga sustava čini široka skupina različitih poremećaja s relativno visokom incidencijom i prevalencijom u razvijenijim zemljama svijeta. Najčešći funkcijski poremećaji su funkcijska dispepsija, sindrom iritabilnog crijeva i funkcijska opstipacija. Važno je naglasiti da se dijagnoza navedenih poremećaja postavlja na temelju kliničke slike uz isključivanje drugih etioloških čimbenika (metaboličkih, infektivnih, neoplastičnih ili drugih poremećaja probavnoga sustava).

### DEFINICIJA I EPIDEMIOLOGIJA

Sindrom iritabilnog crijeva (SIC) spada među najčešće bolesti probavnog sustava (prevalencija u zapadnim zemljama svijeta je od 8-20%), a definiramo ga kao kronični funkcijski poremećaj probavnog sustava bez organskog supstrata. Karakteriziraju ga bolovi u trbuhu povezani s defekacijom, poremećaj defekacije i/ili distenzija trbuha. Smatra se da oko 10 do 20% odraslih osoba imaju simptome SIC-a. Bolest zahvaća sve rase. Nešto je više zastupljena kod žena u odnosu na muškarce<sup>1,2</sup>. Najčešće se javlja u mlađim dobnim skupinama, u dobi između 25. i 50. godine starosti<sup>3-6</sup>, a od svih posjeta gastroenterološkim ambulantom oko 50% oboljelih dolazi zbog SIC-a<sup>7</sup>.

Istraživanja su pokazala da se SIC češće javlja kod osoba s općim lošim zdravstvenim stanjem, nižim socioekonomskim statusom i obrazovanjem, neredovitom prehranom, nedovoljnom tjelesnom aktivnošću, povećanom tjelesnom težinom, kao i kod osoba koje pokazuju znakove anksioznosti i depresije.

### ETIOLOGIJA

Mehanizmi nastanka sindroma iritabilnog crijeva kompleksni su i međusobno se isprepleću. Istraživanja su pokazala da značajnu ulogu imaju psihološki čimbenici i stres. Iako nema karakterističnog profila ličnosti za SIC, psihološki poremećaji susreću se u 70 do 90% bolesnika sa SIC-a (depresija, tjeskoba, somatizacija afekta i drugi). U nekih je bolesnika prisutan hipermotilitet crijeva (rezultat sniženog praga podražljivosti na različite stimuluse), fobija od karcinoma ili druge kronične bolesti. Kao mogući uzrok spominje se i konstitucija jer se isti poremećaj često ponavlja u nekoliko generacija iste obitelji. Uvijek ostaje otvoreno pitanje nasljedne sklonosti, ali i moguće sličnosti u pripremi i vrsti hrane koja se konzumira, a prenosi se s majke na kćer. Značajnu ulogu ima i moderan način života i prehrane koji podrazumijeva brzu, konzerviranu hranu, preosjetljivost na aditive, konzervanse ili druge sastojke hrane. Od neurohumoralnih i hormonalnih čimbenika spominju se kolekistokinin, sekretin, glukagon i VIP, a od lijekova antibiotici koji mijenjaju crijevnú floru ili kolinergici i antikolinergici koji mijenjaju crijevnú peristaltiku.

### PATOGENEZA

U podlozi su motorička i senzorička disfunkcija i poremećena mioelektrična aktivnost crijeva. Dva su tipa mioelektrične aktivnosti: električna kontrolna aktivnost (ECA) ili spori valovi i podražajna

električna aktivnost (ERA, “šiljci”) koja se superponira na spore valove. Istraživanja su pokazala da se bolesnici sa SIC-a razlikuju u odnosu na zdrave osobe i to u bazalnoj frekvenciji sporih valova, mioelektričnom odgovoru na hranu i antikolinergičkom efektu na hranom induciranu mioelektričnu aktivnost crijeva.

## KLINIČKA SLIKA

Za sindrom iritabilnog crijeva karakteristična je distenzija abdomena, učestaliji peristaltički valovi crijeva i oštra ili tupa bol spastičkog karaktera ili neugoda u srednjem ili donjem segmentu abdomena promjenjivog inteziteta, koja popušta nakon defekacije. Promjene u funkciji crijeva započinju u adolescenciji ili ranoj mladosti i postupno napreduju. Javlja se iregularnost u funkciji crijeva (proljevi-konstipacija). Stolica je u konstipiranih bolesnika tvrda, uskog kalibra, kugličasto formirana, a mogu se javiti i proljevi malih volumena ili postprandijalna dijarea. Bol je povezana s brojem stolica ili promjenama u konzistenciji stolice: učestali proljevi, često sluzava stolica, zatvor ili naizmjenični proljevi i zatvor uz distenziju crijeva. Bol je najčešće locirana u hipogastriju (25% bolesnika), 10% bolesnika navodi bol u epigastriju, a 20% s lijeve i desne strane abdomena. Distenzija abdomena, podrigivanja i flatulencija rezultat su povećane količine plina u crijevima i smanjene tolerancije na distenziju crijeva, naročito ako postoje i izvori intraluminalnog plina (npr. aerofagija, bakterije u crijevima, smanjena apsorpcija iz crijeva). Sluz u stolici posljedica je iritacije, mišičnog spazma i autonomne stimulacije, a potrebno je napomenuti da se ne radi ni o kakvom upalnom procesu. Od drugih simptoma i znakova bolesti spominju se i žgaravica, mučnina, povraćanje, promjene u motilitetu jednjaka, dismenoreja, dispareunija, učestalo mokrenje i glavobolje. Obzirom da postoji široki spektar simptoma sindroma iritabilnog crijeva, nameće se pitanje da li se zapravo radi o generaliziranoj disfunkciji autonomnog živčanog sustava.

## KLINIČKI OBLICI

1. Dominantni bolovi u trbuhu i nadutost.
2. Dominantni proljevi.
3. Dominantna konstipacija.

Za olakšano prepoznavanje kliničkih podtipova SIC-a u istraživanju, kliničkoj praksi i liječenju predložena je “Bristol Stool Form Scale” (tablica 1)<sup>8</sup>.

Tablica 1 «Bristol Stool Form Scale» s opisom oblika stolica.

|   |
|---|
| 1. Formirana stolica, ali grudasta.                         |
| 2. Formirana stolica, ali s pukotinama na površini.         |
| 3. Formirana stolica, glatka i meka.                        |
| 4. Odvojene tvrde grudice, poput lješnjaka (teško prolazi). |
| 5. Mekane grudice s jasnim rubovima (lako prolazi).         |
| 6. Mekani komadi s neravnim rubovima, kašasta stolica.      |
| 7. Potpuno tekuća stolica.                                  |

Kod kliničkog tipa SIC-a s pretežno dominantnom opstipacijom prevladava stolica tipa 1 i 2, a kod SIC-a s pretežno dominantnim proljevom tipa 6 i 7<sup>8</sup>. Oblik sindroma s dominantnom konstipacijom je konstipacija vezana uz poremećaj motiliteta crijeva. Karakterizira ju neredovita stolica (< 3 puta tjedno), mali kalibar stolice (< 35 g stolice / dan), suha i tvrda konzistencija (posljedica resorpcije vode iz fecesa koji dulje vrijeme stoji u završnom dijelu probavnog sustava), ispuštanje plinova prilikom defekacije ili se kod nekih pacijenata radi o redovitoj stolici s otežanom defekacijom ili osjećajem nepotpunog pražnjenja stolice.

## DIJAGNOSTIKA

Dijagnoza sindroma iritabilnog crijeva postavlja se na temelju karakterističnih simptoma i znakova. Radi ujednačavanja kriterija za postavljanje dijagnoze SIC-a Rome Working Team Committee izradio je Rome III kriterije koji uključuju zastupljenost simptoma, Rome III dijagnostički upitnik (u prilogu) koji uključuju i simptome alarma za moguća organska oboljenja, te modul za skrining psihosocijalnih poteškoća<sup>9-11</sup>.

Working Team for Functional Gastrointestinal Disorders usvojio je sljedeće dijagnostičke kriterije za sindrom iritabilnog kolona.

### Dijagnostički kriteriji za SIC\* :

- Simptomi rekurentne abdominalne boli ili neugode barem 3 dana/mjesečno tijekom protekla 3 mjeseca, udruženi s dva ili više donjih simptoma:

1. olakšanje nakon defekacije,
2. pojava boli ili nelagode\*\* povezanih s promjenama u učestalosti pražnjenja stolice,
3. pojava boli ili nelagode \*\*povezanih s promjenama u obliku stolice ( tvrde ili vodenaste ).

\* Simptomi moraju biti prisutni najmanje 3 mjeseca s početkom simptoma barem 6 mjeseci prije dijagnoze.

\*\* Nelagoda predstavlja neugodan osjećaj koji se ne opisuje kao bol.

U patofiziološkim i kliničkim istraživanjima, preporučena je učestalost bolova/nelagode od barem 2 dana tjedno.

### Upitnik za sindrom iritabilnog kolona

U prvom dijelu Rome III anketnog upitnika s 10 pitanja mogući su odgovori o pojavi povremene ili stalne boli ili nelagode vezane za olakšanje nakon defekacije ili vezane s promjenama učestalosti pražnjenja stolice ili njenom konzistencijom ( tvrde ili vodenaste ). U drugom dijelu upitnika sa 12 pitanja o simptomima alarma (pitanja označena crvenom zastavom) mogući su odgovori o pojavi krvi ili okultne krvi u stolici, povraćanju krvi, smetnjama gutanja, promuklosti, gubitku tjelesne težine, bolovima u prsima, povišenoj temperaturi i anemiji.

Na kraju Rome III anketnog upitnika nalazi se Rome III psihosocijalni alarm upitnik o anksioznosti, depresiji, suicidalnosti, jačini bolova koji otežavaju normalne aktivnosti, zlostavljanju, te teškoćama suočavanja s tegobama.

Ukoliko su bodovanjem odgovora iz anketnog upitnika zadovoljeni kriteriji za SIC, istovremeno bez simptoma alarma, te ukoliko ciljana anamneza i klinički pregled isključuju sumnju na organsku bolest, može se smatrati da daljnje diferentne pretrage nisu potrebne.

Kod ispitanika sa simptomima alarma ili kod kojih se na temelju anamneze ili kliničkog pregleda posumnja na organsku bolest probavnog sustava, urinarnog sustava ili na ginekološka oboljenja treba napraviti daljnju obradu kako bi se postavila konačna dijagnoza.

U tim slučajevima ciljanim osnovnim laboratorijskim, biokemijskim pretragama, testiranjem na okultno fekalno krvarenje ili parazitološkim pretragama stolice, rentgenskim pretragama (nativna snimka abdomena, „colon transit time“), proktosigmoidoskopskim pregledom, UZ pregledom i manometrijom anorektuma treba potvrditi ili isključiti bolesti probavnog sustava:

- bolesti bilijarnog sustava, netoleranciju laktoze,
- upalne bolesti crijeva - ulcerozni kolitis, Morbus Crohn,
- anorektalna oboljenja i parazitarna oboljenja,
- moguću hipotireozu ili hipertireozu,
- moguće polipe ili karcinom debelog crijeva...

Kod sumnje na maligne bolesti treba učiniti totalnu kolonoskopiju ili irigografiju s dvostrukim kontrastom. Također, ne smijemo zaboraviti i na evaluaciju psihijatrijskih bolesti. Protiv dijagnoze sindroma iritabilnog crijeva govore simptomi koji započinju u starijoj dobi, jasan progresivan tijek bolesti, buđenje iz sna zbog tegoba, groznica, gubitak tjelesne težine, krvarenje iz rektuma, steatoreja, dehidracija, te pojava novih simptoma nakon dugog perioda mirovanja.

## LIJEČENJE

Obzirom da je riječ o vrlo kompleksnom sindromu, koji je precipitiran brojnim etiološkim faktorima, liječenje je najčešće multidisciplinarno, a valja istaknuti i individualni pristup bolesniku ovisno o vrsti, težini i trajanju simptoma, prisutnosti psihosocijalnih poteškoća i bolesti ostalih organskih sustava. Osim općih terapijskih mjera, koje obuhvaćaju razgovor s bolesnikom i objašnjavanje prirode bolesti, potrebne su promjene u načinu života, izbjegavanje stresa, vježbe relaksacije, fizička aktivnost, emocionalna potpora, a u težim slučajevima i psihoterapija. Vrlo važnu ulogu imaju i savjeti vezani za prehranu. Preporuča se polagano konzumiranje hrane, uzimanje više obroka dnevno, dobro prožvakati hranu, redovito doručkovati, ne potiskivati nagon za defekacijom, konzumiranje prehrane bogate celulozom (voće, povrće, integralne žitarice) i tvarima koje bubre, te fermentiranim, mliječnim proizvodima. Preporučuje se: bijelo meso, bijela riba, nemasni i svježiji kravlji sir, probiotici, tofu, ječam, zob, palenta, riža, krumpir, mrkva, brokula, peršin, luk, gljive, kruške, borovnice, čaj od mente, ječmena kava, a vrlo je važno dnevno konzumirati 1,5-2 l tekućine. Ne preporučuje se: alkohol, kava, gazirana pića, flatulogena hrana (grahorice, kupusnjače), konzervirani proizvodi, mast, mekinje, agrumi, žvakaće gume, umjetna sladila (sorbitol, manitol).

Kada govorimo o farmakoterapiji, niti jedan lijek ne pomaže svim bolesnicima oboljelim od sindroma iritabilnog crijeva. Terapija treba biti usmjerena prema specifičnom simptomu.

- **dijareja:** loperamid, kolestiramin, ondansteron,
- **konstipacija:** mekinje, psilijum, laktuloza, polietilenglikol (PEG), cisaprid,
- **abdominalna bol:** mebeverin, antikolinergici, antidepresivi, inhibitori kalcijevih kanala,
- **plinovi / napuhnutost:** simetikon, beano.

Spazmolitici se najčešće koriste u liječenju SIC-a. Djeluju na relaksaciju intestinalne glatke muskulature preko svojih antikolinergičnih i antimuskularnih svojstava. Mogu dovesti do kratkotrajnog poboljšanja simptoma, no dugotrajni učinak nije dokazan.

Tablica 2. Preporuke prehrane za bolesnike sa SIC-om.

| Preporučuje se  | Ne preporučuje se  |
|---|--|
| Borovnica, ječmena kava, kopriva, luk, marelica, mrkva, nemasni sir, palenta, peršin, bijela riba, probiotici, riža, tofu, zeleni čaj, čaj od mente, jogurt, kruška, ječam, zob, sezam, bijelo meso, svježi kravliji sir, brokula, krumpir. | Crno vino, zaslađeni gazirani napici, grickalice, grožđe, kesten, kiseli kupus, kocke za juhu, kola napici, koncentrat rajčice, konzervirani proizvodi, kukuruzno ulje, loj i mast, maslac, polutrajne salame, salata, šećer, voćni sokovi, grah, leća, grašak, kelj, kupusnjače, mekinje, citrusno voće, paprika. |

Ulje peperminta također može povoljno djelovati na relaksaciju glatke muskulature<sup>12</sup>. Antidepresivi imaju analgetska svojstva i neovisno o svom učinku na poboljšanje raspoloženja mogu imati koristi kod bolesnika s neuropatskom boli. Njihov učinak nije dokazan kod djece. Anksiolitici imaju limitiranu korist u liječenju SIC-a (navikavanje, interakcije s drugim lijekovima...), ali mogu biti kratkotrajno korisni (ne dulje od 2 tjedna) u redukciji akutne anksioznosti<sup>13</sup>. Kada govorimo o antidijaroičima loperamid je bio učinkovitiji od placeba u liječenju proljeva, ali ne u liječenju globalnih simptoma SIC-a i abdominalnih bolova. Ne smije se koristiti kod bolesnika s konstipacijom, a treba biti jako oprezan u primjeni kod bolesnika s mješanim tipom SIC-a<sup>14</sup>. 5-hydroxytryptamin-3 antagonist (5HT 3) su bili korisni u liječenju kod bolesnika s proljevima, ali je bolesnike trebalo oprezno odabrati zbog ozbiljnih nuspojava (ishemijski kolitis). 5-hydroxytryptamin-4 agonist (5HT 4) je korišten u liječenju bolesnika s dominantnom konstipacijom. Zadnja dva navedena lijeka su 2007. godine uklonjeni s tržišta zbog kardiovaskularnih nuspojava<sup>15</sup>. Kod nekih bolesnika su dokazani dobri učinci antibiotika u liječenju SIC-a. Rifaximin (TARGET 1 i TARGET 2 studije) je učinkovit u liječenju SIC-a bez konstipacije, ali se ne podržava njegova rutinska uporaba. Međutim, kod bolesnika s umjerenim do teškim SIC-a bez konstipacije (osobito kod onih koji imaju nadutost) i koji nisu odgovorili na ostalu terapiju, razumno je razmotriti 2-tjedno liječenje Rifaximinom<sup>16</sup>. Potrebno je spomenuti da dosadašnja istraživanja ukazuju da su neki probiotici učinkoviti u smirivanju simptoma sindroma iritabilnog crijeva. Ispitivani su sojevi: Lactobacillus, Bifidobacterium, Streptococcus i kombinacije. Obično se uzima 1x2 caps./4 tjedna<sup>17</sup>. Osim navedenog, dosad su predlagani i brojni alternativni načini liječenja kao što su kineske biljne smjese, akupunktura, ali je njihova uloga i dalje nepouzdana<sup>18, 19</sup>.

## ZAKLJUČAK

Simptomi poput kroničnih abdominalnih bolova i nelagode su nespecifični, premda ostaju primarno obilježje SIC-a.

- Bolovi u trbuhu kod SIC-a mogu varirati, ali ne smiju biti povezani s mršavljenjem, rektalnim krvarenjem, anemijom, i ne smiju biti noćni ili progresivni.
- Klinička prezentacija i anamneza diktira izbor dijagnostičke obrade.
- Psihosocijalni faktori imaju utjecaj na izražaj simptoma SIC-a.
- Liječenje ovisi o težini i vrsti SIC-a.
- Kod bolesnika s blagim simptomima liječenje treba usmjeriti prema općim mjerama (odnos liječ-

nik-bolesnik, edukacija bolesnika, dijetalne mjere).

- Iako su lijekovi pokazali superiornost u odnosu na placebo, preporuka je da se izbjegava njihova kronična uporaba zbog nedostatka uvjerljive terapijske koristi.

Važno je naglasiti potrebu održavanja fizičke aktivnosti, jer olakšava urednu funkciju crijeva i pomaže u savladavanju stresa. Oboljeli se trebaju pridržavati normalne prehrane, mada ovisno o predominaciji simptoma, treba predložiti promjenu načina prehrane. Kod oboljelih od SIC-a sa simptomima opstipacije treba predložiti unošenje malih količina vlaknastih tvari, mekinja ili psylliuma, a kod napuhavanja i pojačanih vjetrova izbjegavanje namirnica koje sadrže fermentirajuće šećere (grah, kelj).

Kod oboljelih od SIC-a sa simptomima proljeva daju se antipropulzivi, lopermid, a kod oboljelih koji poslije uzimanja obroka imaju izražene bolove i olakšanje poslije pražnjenja crijeva, treba primijeniti antikolinergike.

Važno je tražiti uzroke stresa, ocijeniti jačinu psihosocijalnih poremećaja, te prema njihovoj težini primijeniti biheioralnu terapiju, psihoterapiju, anksiolitike, te selektivne inhibitore ponovne pohrane serotonina (SSRI) ili tricikličke antidepresive<sup>7</sup>.

Kako se klinička slika SIC-a često mijenja, od rijetkih do čestih egzacerbacija, s blagim ili izraženim simptomima, često promjenjivog karaktera i lokalizacije, oboljeli trebaju dolaziti na redovite preglede, a liječenje treba prilagoditi simptomima i općem zdravstvenom stanju.

## LITERATURA

1. Bommelaer G, Dorval E, Denis P, Czernichow P, Frexinos J, Pelc A, Slama A, El Hasnaoui A. Prevalence of irritable bowel syndrome in the French population according to the Rome I criteria. *Gastroenterol Clin Biol* 2001;25:1118-1123.
2. Huning APS, Chang L, Locke GR, Dennis EH, Barghout. V. Irritable bowel syndrome in the United States: prevalence, symptom patterns and impact. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:1365-1375.
3. Si JM, Wang LJ, Chen SJ, Sun LM, Dai N. Irritable bowel syndrome consultants in Zhejiang province: the symptoms pattern, predominant bowel habit subgroups and quality of life. *World J Gastroenterol* 2004;10:1059-1064.
4. Huning APS, Whorwell PJ, Tack J, Mearin F. The prevalence, patterns and impact of irritable bowel syndrome: an international survey of 40000 subjects. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:643-650.
5. Celebi S, Acik Y, Cevci SE, Bachecioglu IH, Ayar A, Demir A, Durukan P. Epidemiological features of irritable bowel syndrome in a Turkish urban society. *J Gastroent Hepatol* 2004;19:738-743.
6. Wilson S, Roberts L, Roalfe A, Bridge P, Singh S. Prevalence of irritable bowel syndrome: a community survey. *British J Gen Pract* 2004;54:495-502.
7. Bilić A, Jurčić D, Mihanović M. Funkcionalne gastrointestinalne bolesti: sindrom iritabilnoga crijeva. *Medicus* 2006;1(15):63-71.
8. Lewis SJ, Heaton KW. Stool form scale as a useful guide to intestinal transit time. *Scand J Gastroenterol* 1997;32(9):920-924.
9. Rome III diagnostic criteria for functional gastrointestinal disorders. U: Drossman D, Corazzini E, Delvaux M, Spiller R C, Tallar N J, Thompson W G, Whitehead W E. The functional gastrointestinal disorders. Alen Press Inc., Lawrence, KS, 2006;str. 885-915.
10. Rome III diagnostic questionnaire for the adults functional GI disorders including alarm question

and scoring algorithm. U: Drossman D, Corazzini E, Delvaux M, Spiller R C, Tallar N J, Thompson W G, Whitehead W E. The functional gastrointestinal disorders. Alen Press Inc., Lawrence, KS, 2006;str. 917-951.

11. Rome III psychosocial alarm questionnaire for functional GI disorders U: Drossman D, Corazzini E, Delvaux M, Spiller R C, Tallar N J, Thompson W G, Whitehead W E. The functional gastrointestinal disorders. Alen Press Inc., Lawrence, KS, 2006;str. 953-959.

12. Brandt LJ et al. An evidence-based position statement on the management of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2009 Jan; 104 Suppl 1:S1-35.

13. Gorard DA, Libby GW, Farthing MJ. Effect of a tricyclic antidepressant on small intestinal motility in health and diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci.* 1995;40(1):86-95.

14. Efskind PS, Bernklev T, Vatn MH. A double-blind placebo-controlled trial with loperamide in irritable bowel syndrome. *Scand J Gastroenterol.* 1996;31(5):463-468.

15. Andresen V, Montori VM, Keller J, West CP, Layer P, Camilleri M. Effects of 5-hydroxytryptamine (serotonin) type 3 antagonists on symptom relief and constipation in nonconstipated irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008;6(5):545-555.

16. Pimentel M, Lembo A, Chey WD, Zakko S, Ringel Y, Yu J, Mareya SM, Shaw AL, Bortey E, Forbes WP, TARGET Study Group. Rifaximin therapy for patients with irritable bowel syndrome without constipation. *N Engl J Med.* 2011;364(1):22-32.

17. Moayyedi P et al. The efficacy of probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review. *Gut.* 2010 Mar;59(3):325-332.

18. Spanier JA, Howden CW, Jones MP. A systematic review of alternative therapies in the irritable bowel syndrome. *Arch Intern Med.* 2003;163(3):265-274.

19. Lim B, Manheimer E, Lao L, Ziea E, Wisniewski J, Liu J, Berman B. Acupuncture for treatment of irritable bowel syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006.



## UPITNIK O FUNKCIONALNIM POREMEĆAJIMA DEBELOG CRIJEVA

Broj upitnika: \_\_\_\_\_

Datum: \_\_\_\_\_

### PODACI O VAMA

Prije nego što počnete s ispunjavanjem upitnika o funkcionalnim poremećajima crijeva, molimo Vas da odgovorite na nekoliko općenitih pitanja, tako da zaokružite broj pripadajućeg odgovora.

Kojeg ste spola? 1) M 2) Ž  
 Godina rođenja? \_\_\_\_\_  
 Gdje živite? \_\_\_\_\_  
 Koja je Vaša visina u cm? \_\_\_\_\_ cm  
 Koja je Vaša tjelesna masa u kg? \_\_\_\_\_ kg  
 Koje ste obrazovanje postigli? 1) nezavršena osnovna škola  
 2) osnovna škola  
 3) srednja škola  
 4) viša škola  
 5) fakultet

Zanimanje koje ste najduže obavljali tijekom Vašeg radnog vijeka? \_\_\_\_\_

Koje je Vaše bračno stanje? 1) neoženjen/neudana 4) razveden/a  
 2) oženjen/udana 5) udovac/udovica  
 3) vanbračna zajednica

Živate li sami? 1) DA 2) NE

Ako živite u domaćinstvu, koliki je broj članova vašeg domaćinstva? do 18 godina starosti \_\_\_\_\_  
 od 18 do 64 godine \_\_\_\_\_  
 više od 65 godina \_\_\_\_\_

Kako bi ste procijenili materijalno Vašeg domaćinstva? 1) mnogo lošije od prosjeka  
 2) nešto lošije od prosjeka  
 3) prosjek  
 4) nešto bolje od prosjeka  
 5) mnogo bolje od prosjeka

Koliko ste zadovoljni svojim zdravljem? 1) vrlo nezadovoljan  
 2) prilično nezadovoljan  
 3) ni zadovoljan ni nezadovoljan  
 4) prilično zadovoljan  
 5) vrlo zadovoljan

Ako nešto nije uredi sa Vašim zdravljem, navedite najvažnija oboljenja zbog kojih se liječite ?

---

Ako se liječite koje lijekove uzimate zbog tih oboljenja:

---








MOLIMO VAS DA ODGOVORITE NA SLJEDEĆA PITANJA O PROBAVNIM SMETNJAMA DEBELOG CRIJEVA  
(zaokružite samo jedan pripadajući broj)

|   |  |   |
|---|--|---|
| <p>1. Tijekom posljednja tri mjeseca, koliko ste često osjećali bolove ili neugodu u bilo kojem predjelu trbuha?</p>        | <p>1. Nikada<br/>2. Manje od 1 dana mjesečno<br/>3. 1 dan mjesečno<br/>4. 2 ili 3 dana mjesečno<br/>5. Jedanput tjedno<br/>6. Više od jedanput tjedno<br/>7. Svakodnevno</p> | <p>Ako je vaš odgovor <i>Nikada</i>, pređite na pitanje broj 9.</p> |
| <p>2. Za žene: jesu li se ta neugoda ili bolovi pojavili samo za vrijeme menstrualnog krvarenja, a ne u ostalo vrijeme?</p> | <p>1. Ne<br/>2. Da<br/>3. Ne odnosi se na mene jer sam u menopauzi</p>   |   |
| <p>3. Jeste li imali ovu neugodu ili bolove tijekom 6 mjeseci ili dulje?</p>  | <p>1. Ne<br/>2. Da</p>   |   |
| <p>4. Koliko često su se ova neugoda ili bolovi smanjili ili prestali nakon pražnjenja crijeva?</p>                         | <p>1. Nikada ili rijetko<br/>2. Ponekad<br/>3. Često<br/>4. Većinu vremena<br/>5. Uvijek</p>   |   |
| <p>5. Kada su ovi bolovi ili neugoda započeli, jeste li češće imali pražnjenja crijeva?</p>                                 | <p>1. Nikada ili rijetko<br/>2. Ponekad<br/>3. Često<br/>4. Većinu vremena<br/>5. Uvijek</p>   |   |
| <p>6. Kada su ovi bolovi ili neugoda započeli, jeste li rijede imali pražnjenja crijeva?</p>                                | <p>1. Nikada ili rijetko<br/>2. Ponekad<br/>3. Često<br/>4. Većinu vremena<br/>5. Uvijek</p>   |   |
| <p>7. Kada su ovi bolovi ili neugoda započeli, jesu li vaše stolice postale mekše?</p>                                      | <p>1. Nikada ili rijetko<br/>2. Ponekad<br/>3. Često<br/>4. Većinu vremena<br/>5. Uvijek</p>   |   |

|   |  |  |
|---|--|--|
| 8. Kada su ovi bolovi ili neugoda započeli, jesu li vaše stolice postale tvrđe?   | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Nikada ili rijetko</li> <li>2. Ponekad</li> <li>3. Često</li> <li>4. Većinu vremena</li> <li>5. Uvijek</li> </ol>  |  |
| 9. Tijekom posljednja 3 mjeseca, koliko ste često imali tvrde ili krgave stolice?   | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Nikada ili rijetko</li> <li>2. Ponekad (približno 25% vremena)</li> <li>3. Često (približno 50% vremena)</li> <li>4. Većinu vremena (75% vremena)</li> <li>5. Uvijek (100% vremena)</li> </ol> |  |
| 10. Tijekom posljednja 3 mjeseca, koliko ste često imali meke ili vodenaste stolice?  | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Nikada ili rijetko</li> <li>2. Ponekad (približno 25% vremena)</li> <li>3. Često (približno 50% vremena)</li> <li>4. Većinu vremena (75% vremena)</li> <li>5. Uvijek (100% vremena)</li> </ol> |  |
| 11. Tijekom posljednja 3 mjeseca, koliko ste često primjetili krv u vašoj stolici?  | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Nikada ili rijetko</li> <li>2. Ponekad</li> <li>3. Često</li> <li>4. Većinu vremena</li> <li>5. Uvijek</li> </ol>  |  |
| 12. Tijekom posljednja 3 mjeseca, koliko ste često primjetili crne stolice?   | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Nikada ili rijetko</li> <li>2. Ponekad</li> <li>3. Često</li> <li>4. Većinu vremena</li> <li>5. Uvijek</li> </ol>  |  |
| 13. Tijekom posljednja 3 mjeseca, koliko ste često povratili krv?   | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Nikada ili rijetko</li> <li>2. Ponekad</li> <li>3. Često</li> <li>4. Većinu vremena</li> <li>5. Uvijek</li> </ol>  |  |
| 14. Je li vam vaš liječnik rekao da ste anemični (slabokrvni)?<br>Za žene slabokrvnost koja nije u vezi s menstruacijskim ciklusom? | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Da</li> <li>2. Ne</li> </ol>   |  |
| 15. Tijekom posljednja 3 mjeseca, jeste li nenamjerno smršavili više od 4.5 kilograma?  | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Da</li> <li>2. Ne</li> </ol>   |  |

|   |   |  |
|---|---|--|
| 16. Tijekom posljednja 3 mjeseca, koliko ste često imali tegobe pri gutanju?  | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Nikada ili rijetko</li> <li>2. Ponekad</li> <li>3. Često</li> <li>4. Većinu vremena</li> <li>5. Uvijek</li> </ol> |  |
| 17. Jeste li tijekom posljednjeg tjedna imali osjećaj da ste napeti?  | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Uopće ne</li> <li>2. Povremeno</li> <li>3. Dosta vremena</li> <li>4. Većinu vremena</li> </ol>                    |  |
| 18. Jeste li se tijekom proteklih tjedan dan osjećali jedno ili neraspoločeno?  | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Uopće ne</li> <li>2. Povremeno</li> <li>3. Dosta vremena</li> <li>4. Većinu vremena</li> </ol>                    |  |
| 19. Jeste li se u posljednje vrijeme osjećali toliko loše da ste se poželjeli ozlijediti ili ubiti?   | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Nikada ili rijetko</li> <li>2. Ponekad</li> <li>3. Često</li> </ol>   |  |
| 20. Tijekom protekla 4 tjedna koliko ste imali teške tjelesne bolove?   | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Nikakve</li> <li>2. Blage</li> <li>3. Umjerene</li> <li>4. Teške</li> <li>5. Vrlo teške</li> </ol>                |  |
| 21. Tijekom protekla 4 tjedna, koliko su bolovi ometali vaše normalne aktivnosti  | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Nimalo</li> <li>2. Malo</li> <li>3. Umjereno</li> <li>4. Prilično</li> <li>5. Izrazito</li> </ol>                 |  |
| 22 koji treba glasiti:Kada osjećam bolove (ili druge simptome) govorim si “užasno je i osjećam da neću nikada biti bolje”?  | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Nikada</li> <li>2. Ponekad</li> <li>3. Uvijek</li> </ol>  |  |
| 23. Prilično je uobičajeno za ljude da su bili emocionalno, fizički ili seksualno zlostavljani u nekm dijelu svoga života, a to može utjecati na način kako se ljudi snalaze sa vlastitim zdravstvenim stanjem. Je li se ovo ikada dogodilo vama? | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Nikada</li> <li>2. Da</li> </ol>  |  |

MOLIMO VAS DA OCIJENITE KOJI JE NAJČEŠĆI OBLIK VAŠE STOLICE  
(zaokružite samo jedan odgovor)

| oblik stolice   | opis   |
|---|--|
|    | Zasebne tvrde grudice, poput lješnjaka (teško prolazi) |
|    | Poput kobasice, ali grudasta                           |
|    | Poput kobasice, ali s pukotinama na površini           |
|    | Poput kobasice, glatka i mekana                        |
|    | Mekane grudice s jasnim rubovima (lako prolazi)        |
|  | Mekani komadi s neravnim rubovima, kašasta stolica     |
|  | Potpuno tekuća   |

Upitnik je anoniman, ali Vas molimo da upišete Vašu adresu i broj telefona kako bismo Vam predložili da se javite svom liječniku obiteljske medicine, ako Vaši podaci ukazuju na poremećaj probave i pražnjenja crijeva

Ime i prezime \_\_\_\_\_

Ulica i kućni broj \_\_\_\_\_

Mjesto \_\_\_\_\_

Telefon \_\_\_\_\_



# MALAPSORPCIJA I BOLESTI GUŠTERAČE

Dragan Jurčić, Saša Gulić, Dinko Bekić

## UVODNI DIO

Glavna svrha probavnog trakta je probaviti i apsorbirati hranjive tvari (masti, ugljikohidrate, proteine i vlakna), mikronutrijente (vitamine i minerale u tragovima), vodu i elektrolite. Malapsorpcija je poremećena apsorpcija hranjivih tvari (lat. male = loše, zlo, i absorbere = upijati) i označava svako stanje nedovoljne apsorpcije najjednostavnijih hranjivih tvari (monosaharida, aminokiselina, monoglicerida, masnih kiselina, vitamina, minerala, elektrolita i vode). Može biti uzrokovana kongenitalnim nedostatcima transportnih sustava u membranama epitela tankog crijeva ili stečenim nedostatcima apsorpcijske površine epitela. Malapsorpciju treba razlikovati od maldigestije koja se često, u početku, očituje sličnim tegobama, no razlika je u tome što je kod maldigestije sluznica tankog crijeva normalna. Iako su malapsorpcija i maldigestija različiti patofiziološki procesi, u kliničkoj praksi termin malapsorpcija se često odnosi na oba procesa. Malnutricija označava akutni ili kronični poremećaj uhranjenosti ili pothranjenost.

Tri su koraka potrebna za normalnu apsorpciju hranjivih tvari<sup>1</sup>:

- normalan prolaz kroz lumen crijeva,
- apsorpcija preko crijevne sluznice,
- transport u cirkulaciju.

Malapsorpcija može proizaći iz nedostataka u bilo kojoj od ove tri faze<sup>1</sup> (tablica 1). Osim toga, jedan ili više mehanizama mogu postojati istodobno. U gornjem dijelu tankog crijeva (jejunum) apsorbiraju se ugljikohidrati (monosaharidi), masti (monogliceridi i slobodne masne kiseline), željezo, kalcij, vitamini topljivi u vodi i neke aminokiseline i dipeptidi. Aminokiseline se najvećim dijelom apsorbiraju u srednjem dijelu tankog crijeva, kao i preostali monosaharidi. U završnom dijelu tankog crijeva (ileum) apsorbiraju se žučne soli i vitamin B12. Voda i elektroliti većim se dijelom resorbiraju u debelom crijevu. Proksimalni dio tankog crijeva bakteriološki je sterilan zbog želučane kiselosti, crijevne peristaltike koja pomiče bakterije u distalni dio tankog crijeva te izlučivanja imunoglobulina u lumen crijeva. Kada se bakterije izoliraju iz gornjeg dijela tankog crijeva obično se radi o kontaminantima koji potječu iz usta i gornjeg dijela respiracijskog trakta. Uredna peristaltika glavni je mehanizam koji ograničava rast bakterija u tankom crijevu. Svako stanje koje remeti motilitet crijeva može rezultirati abnormalnom stazom intestinalnog sadržaja s nedjelotvornim mehanizmom odstranjivanja bakterija. U takvim slučajevima može nastati abnormalna bakterijska proliferacija i malapsorpcija. S bakterijskom proliferacijom u tankom crijevu udruženi su različiti malapsorpcijski poremećaji (višestruki divertikli tankog crijeva, višestruke laparotomije koje dovode do adhezija i djelomične opstrukcije crijeva, sklerodermija, amiloidoza, insuficijencija gušterače). Bakterijska proliferacija može dovesti do promjena u metabolizmu žučnih soli. Tako steatoreja može nastati direktnim ili indirektnim putem. Neke od abnormalnosti u metabolizmu žučnih soli mogu se ispraviti odgovarajućom antibiotskom terapijom. Takvim liječenjem snižava se količina nekonjugiranih žučnih soli, poboljšava formiranje micela, a steatoreja nestaje ili se smanjuje. U studijama se navodi da je malapsorpcija ugljikohidrata uobičajeni uzrok funkcionalnih crijevnih poremećaja što može pridonijeti simptomatologiji kod velikog broja bolesnika, stoga bi trebalo provesti dijetalnu restrikciju uzročnih ugljikohidrata prije provođenja terapije<sup>2</sup>. Odnos između malapsorpcije laktoze, sindroma iritabilnog crijeva (SIC) i razvoja intestinalnih simptoma

nije u potpunosti jasan, pogotovo ukoliko bolesnici konzumiraju manje količine mlijeka. Zbog preklapanja simptoma, klinički pristup za ove dvije bolesti trebao bi biti isti tako da bi laktoza izdisajni test trebao biti uključen u dijagnostički algoritam SIC-a<sup>3</sup>. Netolerancija laktoze ne dovodi do SIC-a premda bolesnici često imaju povišenu visceralnu osjetljivost na luminalni učinak laktoze u usporedbi sa zdravim ispitanicima<sup>4</sup>. Alpers je izvijestio da 45% bolesnika sa SIC-a ima netoleranciju na laktozu, ali samo 30% svoje simptome povezuje s mlijekom i mliječnim proizvodima, dok je dijetalna restrikcija poboljšala simptome kod 52% bolesnika<sup>5</sup>.

Tablica 1. Primjeri stanja koja dovode do malapsorpcije.

| Manifestacija i priroda malapsorpcijskog poremećaja | Primjer                               |
|---|---------------------------------------|
| <b>Luminalna faza</b>                               |                                       |
| A) Hidroliza supstrata                              |                                       |
| 1. Nedostatak probavnih enzima                      | Kronični pankreatitis                 |
| 2. Inaktivacija probavnih enzima                    | Zollinger-Ellison sindrom             |
| 3. Disinkronija otpuštanja enzima                   | Stanje nakon Billroth II anastomoze   |
| B) Solubilizacija masti                             |                                       |
| 1. Smanjena sinteza žučnih soli                     | Ciroza jetre                          |
| 2. Poremećena sekrecija žučnih soli                 | Kronična kolestaza                    |
| 3. Dekonjugacija žučnih soli                        | Bakterijsko prerastanje               |
| 4. Povećan gubitak žučnih soli                      | Bolesti ileuma ili resekcija ileuma   |
| C) Luminalna dostupnost određenih nutrijenata       |                                       |
| 1. Smanjena želučana kiselost                       | Atrofični gastritis - vitamin B12     |
| 2. Nedostatak intrinzičnog faktora                  | Perniciozna anemija – vitamin B12     |
| 3. Bakterijska potrošnja hranjivih tvari            | Bakterijsko prerastanje – vitamin B12 |



|  |                                   |
|--|-----------------------------------|
| <b>Mukozna (apsorptivna) faza</b>                    |                                   |
| A) Hidroliza intestinalne epitelne granice           |                                   |
| 1. Kongenitalni nedostatak disaharidaze              | Deficijencija saharaza-izomaltaze |
| 2. Prirođeni nedostatak disaharidaze                 | Deficijencija laktaze             |
| B) Epitelni transport                                |                                   |
| 1. Nedostatak specifičnih nutrijenata zbog prijenosa | Hartnupova bolest                 |
| 2. Globalni nedostaci u prijenosu                    | Celijakija                        |
| <b>Postapsorptivna, procesuirajuća faza</b>          |                                   |
| A) Enterocitna                                       | Abetalipoproteinemija             |
| B) Limfna  | Crijevena limfangiektazija        |

Preuzeto iz: *Sleisenger MH, Fordtran JS (Eds), Gastrointestinal Diseases, 5th ed, 1993, W.B. Saunders, Philadelphia. p.1010. Copyright © 1993 W.B. Saunders.*

## KLINIČKA SLIKA

Kliničke značajke malapsorpcije ovise o uzroku i težini bolesti. Malapsorpcija može biti globalna ili djelomična (izolirana). Globalna malapsorpcija proizlazi iz bolesti povezanih s bilo difuznom zahvaćenošću sluznice ili smanjenom resorptivnom površinom sluznice. Primjer je celijakija u kojoj difuzna bolest sluznice može dovesti do smanjene apsorpcije gotovo svih hranjivih tvari. Djelomična ili izolirana malapsorpcija proizlazi iz bolesti koje ometaju apsorpciju specifičnih hranjivih tvari. Smanjena apsorpcija kobalamina, na primjer, može se vidjeti kod bolesnika s pernicioznom anemijom ili onih s bolešću (ili resekcijom) terminalnog ileuma poput bolesnika s Crohnovom bolešću. Klasičnu manifestaciju malapsorpcije čine proljevi sa svijetlim, masnim stolicama, te gubitak tjelesne težine unatoč odgovarajućem unosu hrane. Međutim, ovaj spektar nalaza je relativno rijedak. Većina bolesnika ima relativno blage gastrointestinalne simptome, koji često oponašaju simptome sindroma iritabilnog crijeva. U nekim slučajevima, anoreksija, nadutost i bolovi mogu biti jedine tegobe koje ukazuju na malapsorpciju; drugi pacijenti mogu biti asimptomatski. Klinička manifestacija se odnosi na nedostatak određenih mikronutrijenata, tako sideropenična anemija ili osteopenija mogu biti jedini znaci o prisutnosti celijakije u nekih bolesnika<sup>6</sup>.

Etiologija malapsorpcije često se može saznati iz detaljno uzete anamneze kojom se također mogu isključiti drugi uzroci simptoma, pa tako npr. ranije učinjena crijevna resekcija ili kronični pankreatitis mogu upućivati na dijagnozu u bolesnika s karakterističnim simptomima. Bolesnici su često kronično umorni, bezvoljni, čak i depresivni. U bolesnikovu statusu mogu se zapaziti edemi,

ascites, parestezije, tetanija, a katkad i konvulzije. Budući da simptomi mogu biti odsutni ili oponašati druge bolesti, rutinski laboratorijski testovi su korisni kao početni korak kada sumnjamo na malapsorpciju. Malapsorpcija masti u crijevima može izazvati deficit svih liposolubilnih vitamina, deficiti vitamina mogu se manifestirati različitim kliničkim slikama: manjak vitamina topljivih u masti uključuje folikularnu hiperkeratozu (vitamin A), koštanu bol ili prijelome, osteomalaciju (vitamin D), krvarenja, osobito ekhimoze i hematuriju (vitamin K). Manjak u vodi topljivih vitamina skupine B može se manifestirati heliozom, glositisom, dermatitisom, perifernim neuritisom i bolnom mišićnom preosjetljivošću. U bolesnika podvrgnutih totalnoj gastrektomiji čest je nalaz malapsorpcijskog sindroma. Steatoreja se češće nalazi kod bolesnika kojima je učinjen Billroth II, u odnosu na bolesnike s Billroth I tipom anastomoze. Nakon kirurškog liječenja ulkusa kod bolesnika je česta blaga, kemijski dokaziva steatoreja. Gubitak tjelesne težine češći je nakon parcijalne resekcije želuca (približno 60% pacijenata) nego nakon vagotomije bez resekcije. Glavni uzrok gubitka tjelesne težine je smanjenje unosa hrane. Na 100 g masti u hrani gubitak masti stolicom rijetko prelazi 15 g/d (normalno manje od 7 g/d). Uzroci maldigestije i malapsorpcije nakon kirurškog liječenja peptičkog ulkusa su brzo pražnjenje želuca, smanjena disperzija hrane u želucu, smanjena koncentracija žuči u lumenu crijeva, povećani stupanj prolaza hrane kroz tanko crijevo i smanjeni ili odgođeni odgovor egzogenog pankreasa na uzimanje hrane. Steatoreja i gubitak tjelesne težine ponekad su praćeni malapsorpcijom vitamina B12, a mogu se razviti kao rezultat prekomjernog rasta bakterija, osobito kod bolesnika s bakterijskom stazom u aferentnoj vijuzi. Jasni simptomi i druga očitovanja malapsorpcije koja nastanu nakon kirurškog liječenja peptičkog ulkusa također mogu biti i zbog od ranije postojećih stanja, npr. latentne celijačne spru i kroničnog pankreatitisa.

Općenito nije prihvaćeno da bolesnici s akutnom i kroničnom bolešću jetre razvijaju malapsorpciju zbog intraluminalnog poremećaja probave. Steatoreja je opisana u bolesnika s akutnim virusnim hepatitisom, kroničnom ekstrahepatičnom bilijarnom opstrukcijom, primarnom bilijarnom cirozom, postnekrotičkom i nutricijskom cirozom. Obično je apsorpcija D-ksiloze i vitamina B12 normalna, dok je nalaz bioptičkih uzoraka sluznice tankog crijeva u većini slučajeva neupadljiv. Zbog poremećaja apsorpcije vitamina D i kalcija u bolestima jetre mogu nastati teška metabolička oštećenja kostiju. Oštećenja su posebice učestala u bolesnika s primarnom bilijarnom cirozom. Bolesnici s bolešću jetre uzrokovane alkoholom također mogu imati egzokrinu insuficijenciju gušterače pa je uputno takvim bolesnicima s bolešću jetre i malapsorpcijom ispitati i funkciju gušterače.

## DIJAGNOSTIKA

Osnovne laboratorijske pretrage: SE, CRP, krvnu sliku, koagulogram, elektrolite, glukozu u krvi, ureju, kreatinin, kolesterol, trigliceride, acidobazni status, elektroforezu i imuno elektroforezu proteina nužno je učiniti kod svakog bolesnika sa sumnjom na malapsorpcijski sindrom. Dodatne dostupne dijagnostičke metode su: određivanje masti u stolici, apsorpcija ksiloze, rendgenološke pretrage gastrointestinalnog trakta, biopsija tankog crijeva, Schillingov test apsorpcije vitamina B12, sekretinski i ostali funkcijski testovi gušterače, kalcij, magnezij i željezo u serumu, karoten i vitamin A u serumu, izdisajni testovi.

Malapsorpcija je poseban razlog za povećanu energetske potrebu. Najpouzdaniji, ali nepraktičan način određivanja gubitka kalorija je kalorimetrija fecesa. Kako bi se procijenio ukupan gubitak energije fecesom iz svih izvora, treba gubitak energije fekalnom masti (u kJ ili kcal) pomnožiti s 2,5. Ta procjena pretpostavlja uobičajenu prehranu i podjednaku malapsorpciju masti, ugljikohidrata i proteina. Radiološke pretrage, uz pomoć barijevog kontrasta, također mogu identificirati bolesti sluznice koje nisu lako dostupne endoskopskim putem. Iako je općenito prihvaćeno da su radiološ-

ke pretrage u dijagnostici malapsorpcije nespecifične<sup>7</sup>, pretraga može biti učinkovita u identificiranju procesa odgovornog za malapsorpciju.

Korisni testovi za otkrivanje malapsorpcijskog sindroma nastalog zbog abnormalne proliferacije bakterija u crijevu su izdisajni test, odnosno test žučnim kiselinama obilježenim s <sup>14</sup>C ksilozom i laktuloza test. Na prisutnost bakterijske proliferacije upućuje 2-satni izdisajni vodikov test s 50 g glukoze. Dijagnoza se potvrđuje nalazom mikroorganizama u visokom broju (više od 105/ml) i polimikrobijalnom florom u kulturama duodenalnog i jejunalnog sadržaja. Ostali klinički znakovi uključuju: 1. steatoreju umjerenog stupnja koja se obično kreće od 15-30 g masti na 24/h, 2. makrocitnu anemiju s megaloblastičnom koštanom srži, 3. poremećenu apsorpciju vitamina B12 koja se ne može korigirati dodatkom unutrašnjeg faktora i 4. korekciju steatoreje i poremećenu apsorpciju vitamina B12 antibiotskom terapijom. Neobičan nalaz višestrukih ulkusa jejunuma može ukazati na prisutnost jejunoileitisa ili limfoma<sup>8</sup>. Korištenje endoskopskih metoda bojanja može biti korisno u procjeni bolesnika s celijakijom i parcijalnom viloznom atrofijom jer abnormalnosti mogu biti disperzne, te se dvanaesnik može činiti urednim tijekom standardne endoskopije. Indigo bojanje preciznije je za identifikaciju bolesnika s parcijalnom atrofijom od standardne endoskopije (91% u odnosu na 9%), a također je korisno za usmjeravanje biopsije kod bolesnika s raspršenom viloznom atrofijom<sup>9</sup>. Uzimanje četiri biopsije na različitim mjestima tijekom duodenoskopije optimizira vjerojatnost dobivanja dijagnoze<sup>10</sup>.

Izdisajni testovi koji koriste H<sub>2</sub> ili <sup>13</sup>CO<sub>2</sub> mogu se koristiti za dijagnosticiranje određenih oblika malapsorpcije ugljikohidrata (npr. laktoze, fruktoze, saharoze). U kombinaciji sa serijskim određivanjem apsorpcije D-ksiloze, ovim testovima također možemo pratiti bolesnike tijekom liječenja<sup>11-14</sup>. Restrikcija unosa ugljikohidrata kod ispitanika sa sindromom iritabilnog kolona dovela je do poboljšanja simptoma, stoga je ovaj pristup vrijedan razmatranja, osobito u pogledu povećane uporabe nadomjestaka šećera od strane proizvođača hrane. Zanimljiv primjer ovog problema je korištenje male količine sorbitola u žvakaćim gumama, koja se ponekad označava kao mogući uzrok simptoma SIC-a. Iako bi ovo moglo dijelom biti povezano s prisutnošću sorbitola, kao što je navedeno, i sam čin žvakanja stimulira motoričku aktivnost gastrointestinalnog trakta, što također može dovesti do pogoršanja simptoma SIC-a<sup>15</sup>. Tri su glavna načela na kojima se temelji liječenje bolesnika s malapsorpcijom. U većini slučajeva potrebno je na sva tri obratiti pažnju: 1. identifikacija i liječenje osnovne bolesti, 2. liječenje proljeva koji obično prate ovu bolest i 3. identifikacija i korekcija deficijentnih nutrijenata. Većina bolesnika s malapsorpcijom imaju samo blagi ili umjereni gubitak tjelesne težine. Oralni unos vitamina i minerala je obično dovoljan da se isprave postojeći nedostaci.

## BOLESTI POVEZANE S MALAPSORPCIJOM

Insuficijencija gušterače etiopatogenetski nastaje zbog bolesti gušterače (kronični pankreatitis, resekcija gušterače, karcinom gušterače, cistična fibroza) što dovodi do manjka njezinih enzima<sup>16</sup>. Klinička slika:

- steatoreja,
- nedostatak vitamina topljivih u mastima,
- pothranjenost.

Za postavljanje dijagnoze insuficijencije gušterače potrebna je prisutnost kliničkih znakova za kroničnu bolest gušterače, radiološki ili ultrazvučni nalaz koji govori za bolest gušterače, a egzokrina funkcija gušterače određuje se mjerenjem razine fekalne elastaze. Razina fekalne elastaze niža od 200 mcg/g u stolici govori za umjerenu insuficijenciju gušterače, a niža od 100 mcg/g za tešku egzokrinu insuficijenciju gušterače.

Kronični pankreatitis je jedna od brojnih bolesti koja se zbog kliničke slike može pogrešno zamijeniti sa sindromom iritabilnog kolona.

**A) KRONIČNI PANKREATITIS** označava perzistirajuću upalu praćenu stvaranjem veziva i razaranjem egzokrinog i endokrinog tkiva gušterače, a karakterizira ga: bol u trbuhu, ireverzibilne morfološke promjene i trajni gubitak funkcije gušterače.

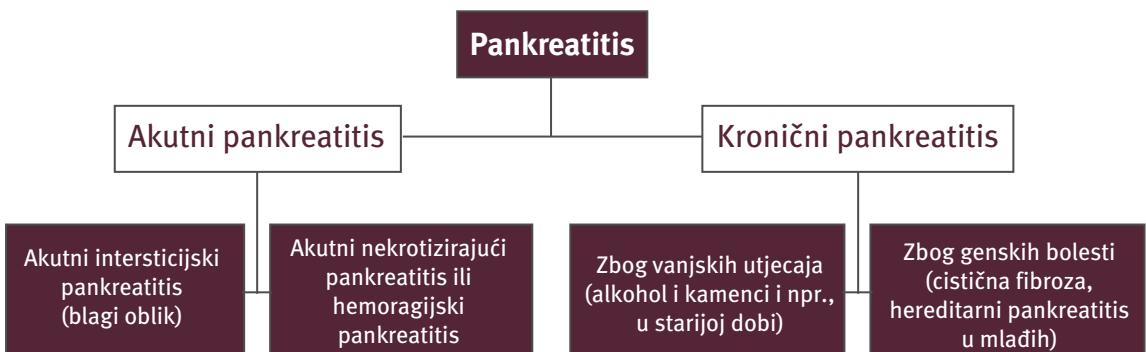
Kronični pankreatitis je sindrom kod kojeg progresivne upalne promjene gušterače rezultiraju stalnim strukturnim oštećenjem, te na koncu dovodi do smanjenja egzokrine i endokrine funkcije gušterače<sup>17</sup>. Ovaj poremećaj je u suprotnosti s akutnim pankreatitisom, koji je akutna upalna reakcija i obično je neprogresivna, iako se ova dva stanja mogu preklapati. Ponavljajuće epizode akutnog pankreatitisa mogu dovesti do kroničnog pankreatitisa. Kronični pankreatitis je izazovna bolest koja se obično prezentira kao kronična bol. Iako se ponekad navodi da gušterača u kroničnoj upali tijekom vremena “izgara”, vrijeme u kojem se takva promjena može javiti je vrlo promjenljivo, ako se dogodi uopće<sup>18-21</sup>.

Tipovi kroničnog pankreatitisa:

1. kronični kalcificirajući pankreatitis je najčešća forma. Karakterizira ga lezija gušteračnih vodova s pojavom intraduktalnih čepova, kamenaca i sporadičnom fibrozom.
2. kronični opstruktivni pankreatitis obilježava izrazita dilatacija gušteračnog voda zbog opstrukcije, uz atrofiju parenhima kao posljedica duktalne strikture.
3. kronični upalni pankreatitis kod kojeg se javlja infiltracija mononuklearima, fibroza i atrofija parenhima, što može biti povezano s autoimunim bolestima.

Posljednjih se godina pokazalo da je kronični pankreatitis u etiopatogenetskom smislu oštećenje uvjetovano interakcijom genskih čimbenika s čimbenicima okoline. Whitcombova teorija iz 1999. godine upozorava da za razvoj kroničnog pankreatitisa nije dovoljno samo uzimanje alkohola, koje dovodi do izlaganja acinusnih stanica metaboličkom i oksidativnom stresu uvjetovanom toksičnim produktima metabolizma alkohola. Budući da je kod bolesnika s hereditarnim pankreatitisom potreban različito dug period od rođenja do pojave simptoma, a da se kod samo nekih od bolesnika ponekad razvija kronični pankreatitis, jasno je da je za razvoj kroničnog pankreatitisa potreban i neki “okidač” u obliku inicijalne epizode akutnog pankreatitisa. Ako kronični stres opstaje (npr. pacijent nastavlja konzumirati alkohol), nastavljaju se lučiti proupalni citokini, a stanice koje proizvode kasni protuupalni odgovor luče i TGF  $\beta$ , što rezultira stvaranjem depozita kolagena, fibronektina i ostalih proteina koji dovode do fibroze i kroničnog pankreatitisa. Očigledno više čimbenika kao što su genske mutacije i faktori okoliša (alkohol) utječe na razvoj kroničnog pankreatitisa, no ključan patogenetski moment koji uvjetuje da se kod nekoga razvije kronična bolest jest akutna upala koja klinički i ne mora biti evidentna<sup>22</sup>.

*Podjela pankreatitisa.*



Tipična klinička slika kroničnog pankreatitisa prezentira se: bolovima u abdomenu, gubitakom na tjelesnoj težini, steatorejom, simptomima i znakovima malapsorpcije, šećernom bolesti, nastankom pseudociste gušterače, opstrukcijom žučnih vodova.

Bolesnici s kroničnim pankreatitisom mogu imati trajne bolove u abdomenu sa ili bez steatoreje, dok je kod nekih bolesnika prisutna steatoreja bez bolova. Steatoreja i azotoreja pojavljuju se kod bolesnika u kojih je nastala opsežna destrukcija tkiva pankreasa (preostalo je manje od 10% egzokrine funkcije).

Za postavljanje dijagnoze kroničnog pankreatitisa bitna je:

- anamneza i klinički pregled,
- laboratorijski nalazi (amilaze i lipaze u serumu često su normalne, a povišene u urinu),
- rtg abdomena (kalcifikati),
- UZ abdomena (mogu se vidjeti: promjene u ehostrukturi gušterače, kalcifikati u području gušterače, dilatacija glavnog pankreatičnog voda, te pseudociste/ciste gušterače),
- CT,
- ERCP: patognomonične promjene Wirsungova kanala,
- egzokrinu funkciju gušterače određujemo fekalnom elastazom, a endokrinu mjerenjem GUK-a natašte: OGTT-om.

Liječenje bolesnika s kroničnim pankreatitisom je usmjereno u dva glavna pravca: liječenje boli i liječenje malapsorpcije.

Uporište u liječenju insuficijencije gušterače, kod teških maldigestija i steatoreje zbog egzokrine nefunkcionalnosti gušterače, je dijeta s niskim unosom masnoća, te nadomještanje egzogenih enzima gušterače. Za optimiziranje učinkovitosti u liječenju egzokrine insuficijencije gušterače pristup mora biti individualno prilagođen uzimajući u obzir uzročne čimbenike i pridruženu fiziologiju.

*Slika 1. UZ primjer kroničnog pankreatitisa (P –gušterača, strelice - kalcifikati).*



**B) CISTIČNA FIBROZA** je autosomno recesivna multisistemna bolest koja zahvaća sekretorne stanice epitelnih organa, odnosno egzokrine žlijezde. Incidencija u Europi je oko 1:2.500. U Sjedinjenim Američkim Državama cistična fibroza se javlja kod oko 1:3000 bijelaca, 1:9200 Latinoamerikanaca, 1:10.900 nativnih Indijanaca, 1:15.000 Afroamerikanaca i 1:30.000 Azijskih Amerikanaca<sup>23</sup>. U etiopatogenezi je bitan poremećaj u sintezi proteina koji obavlja funkciju kloridnog kanala (CFTR) što dovodi do poremećaja u sekreciji elektrolita i vode, te na koncu do zgušnjavanja sekreta u izvodnim kanalima žlijezda. Najčešće zahvaća dišne organe i gušteraču, potom jetru, žučne vodove, reproduktivne organe, slinovnice i znojnice. U većini slučajeva se radi o mutaciji  $\Delta F508$  (nedostatak fenilalanina). Iako brojni bolesnici pokazuju blage ili atipične simptome, liječnici bi trebali misliti na mogućnost cistične fibroze čak i kada su prisutne samo neke od uobičajenih značajki<sup>24</sup>. Za postavljanje dijagnoze važni su klinički simptomi disfunkcije barem jednog organskog sustava i dokaz CFTR disfunkcije (koncentracija klorida u znoju viša od 60 mmol/L, dokazivanje mutacija CFTR gena i abnormalni električni potencijal nosne sluznice). U dijagnostici je od izrazite važnosti neonatalni probir (screening): povišen tripsinogen u krvi.

Cistična je fibroza multisustavna bolest i može se manifestirati velikim brojem različitih kliničkih simptoma. U gotovo svih bolesnika prisutna je bolest dišnog sustava, koja je i najčešći uzrok prijevremenom smrtnom ishodu, dok je u 85-90% oboljelih prisutna i insuficijencija gušterače. U većine oboljelih simptomi se mogu uočiti već tijekom prve godine života, često već u prva tri mjeseca. U starije djece i mladih odraslih, uz simptome bolesti dišnog sustava i gušterače, pojavljuju se znakovi zahvaćenosti jetre i žučnih vodova, crijevne opstrukcije, šećerna bolest, artritis, atralgije, te problemi s reprodukcijom i osteoporoza.

Pothranjenost je jedan od temeljnih kliničkih znakova (zbog egzokrine insuficijencije gušterače, povišene energijske potrebe zbog infekcija respiratornog trakta i ubrzanog bazalnog metabolizma, te poremećenog unosa hrane zbog bolova u trbuhu, gastroezofagealnog refluksa i sklonosti depresiji). U liječenju je bitno spriječavanje i liječenje dišnih infekcija, fizikalna terapija, bronhodilatatori, supstitucija pankreasnih enzima, ursodeoksikolna kiselina, adekvatna prehrana, te supstitucija vitamina i soli. Prosječno vrijeme preživljavanja u zemljama Zapadne Europe i Sjeverne Amerika iznosi oko 28 godina za žene i 31 godina za muškarce.

Gastrointestinalne komplikacije su postale sve značajniji uzrok smrtnosti kod bolesnika s cističnom fibrozom, dijelom i zbog produljenja životnog vijeka.

### **C) KARCINOM GUŠTERAČE**

Epidemiologija karcinoma gušterače:

- više od 600 novih slučajeva u Hrvatskoj 2010. godine,
- incidencija: 10.3/100.000 stanovnika,
- incidencija raste nakon 65. godine života,
- peti uzrok smrtnosti od tumora (prema nekim autorima i treći),
- prognostički najnepovoljnija lokalizacija tumora unutar gastrointestinalnog sustava!

Porast incidencije tumači se sve duljim životnim vijekom, a u čimbenike rizika pokušavaju se ubrojiti kronični pankreatitis, šećerna bolest, povišena tjelesna težina, smanjena fizička aktivnost, pušenje, način prehrane, kava, alkohol, faktori okoliša i nasljeđivanje. Ipak, kada se pažljivije pročitaju brojne studije koje su publicirane o ovoj temi, teško je uvjeriti se da osim pušenja, koje je odgovorno za oko 25% svih slučajeva karcinoma gušterače, postoje drugi kofaktori koji bi se s većom sigurnošću mogli ubrojiti u čimbenike rizika<sup>25</sup>.

Kod starijih bolesnika (u dobi od 50 godina i više) i simptomima SIC-a trebalo bi u dijagnostičkom algoritmu isključiti karcinom gušterače. Simptomi bolesti se ne pojavljuju ili su često zanemarivi do uznapredovalog stadija bolesti. Kada se pojave direktno zavise o lokalizaciji i veličini tumora. Najčešće se javlja bol u gornjem dijelu trbuha ili u leđima, često sa širenjem pod lopatice, pojačava



se nakon jela ili kod ležanja. Opća slabost, gubitak apetita i znatan gubitak težine karakteristični su za karcinom gušterače. Mogu biti prisutni mučnina i povraćanje, čak i duže vrijeme nakon uzimanja obroka, žutilo kože i bjeloočnica uz tamnu mokraću. Malapsorpcija je ozbiljan problem kod bolesnika s karcinomom gušterače, malapsorpcija masti je obično izraženija u odnosu na malapsorpciju proteina, što značajno dovodi do gubitka tjelesne mase kod takvih bolesnika.

Duktalni karcinom čini 90% svih karcinoma gušterače. Nastaje iz dukalnog dijela s tipičnom adenokarcinomskom slikom. Zahvaćenost varira po različitim autorima, no obuhvaća sličan raspon: glava (61-75%), tijelo i rep (8-20%), cijela gušterača (15-30%)<sup>26</sup>, a o zahvaćenosti ovisi i prognoza (bolja je kod karcinoma glave gušterače koji ranije stvaraju kliničku sliku). U usporedbi s tumorima u tijelu i repu gušterače, tumori glave se češće prezentiraju žuticom, steatorejom i gubitkom težine<sup>27-29</sup>. Izuzev žutice, početni simptomi obično su neprimjetni i u pravilu su prisutni više od dva mjeseca prije postavljanja dijagnoze. Bol i gubitak na težini prisutni su u više od 75% bolesnika. Bol je u tipičnom slučaju podmuklog karaktera, visceralno smještena, povremeno se širi iz epigastrija u leđa. Općenito je bol izraženija kod karcinoma smještenim u tijelu i repu pankreasa obzirom da tumori takve lokalizacije mogu dostići znatnu veličinu prije dijagnosticanja. Bol se karakteristično smanjuje naginjanjem tijela prema naprijed. Kod većine bolesnika s karcinomom gušterače ne nastaje klinički izražena šećerna bolest.

Ključni problem u dijagnostici karcinoma gušterače je nemogućnost rane dijagnostike. Laboratorijski nalazi u toj su fazi bolesti uglavnom normalni ili nespecifični. Kolestatski enzimi su povišeni kod opstrukcije žučnih putova, amilaze su obično normalne ili eventualno blago povišene, a funkcionalni testovi nespecifični u odnosu na kronični pankreatitis. Najčešće upotrebljavan tumorski biljeg kod adenokarcinoma gušterače je CA-19-9. Nažalost, vrijednosti tog biljega često nisu povišene u bolesnika s lokaliziranom bolešću, te je on loš u probiru i obično su visoke vrijednosti uočljive kod već neresektibilnih tumora. Povišene vrijednosti ovog biljega susreću se i kod kroničnog pankreatitisa, ciroze jetre i akutnog opstruktivnog kolangitisa. Slikovna dijagnostika karcinoma gušterače započinje ultrazvukom koji je najjednostavniji i najjeftiniji, no nije pogodan u procjeni resektabilnosti tumora. Stoga se danas u dijagnozi i proširenosti bolesti prednost daje spiralnom CT-u. Magnetska rezonancija u kombinaciji s MRCP-om pruža rezultate slične onima dobivenim CT-om, no ostaje metodom izbora za pacijente s alergijom na jodne kontraste. EUZ omogućava detekciju tumora koji imaju promjer svega 5 mm, a u kombinaciji s pregledom doplerom vrlo je pogodan za uočavanje zahvaćenosti vaskularnih struktura. Osim toga citološka punkcija vođena EUZ-om ili biopsija postavlja konačnu dijagnozu.

Jedina djelotvorna metoda liječenja je kompletna kirurška resekcija. Nažalost, ovu metodu je moguće primijeniti u svega 10-15% bolesnika s karcinomom pankreasa, praktično u bolesnika s tumorom glave u kojih je žutica početni simptom. Na rizik recidiva tumora ne utječe tip operacijskog zahvata (totalna pankreatektomija prema pankreatoduodenektomiji, Whipple op.). Međutim, rizik nastanka recidiva povećan je prilikom prisutnih metastaza u limfnim čvorovima i invazije tumora u susjedna tkiva. Prednost se daje pankreatoduodenektomiji i distalnoj pankreatektomiji u odnosu na totalnu pankreatektomiju zbog očuvanja egzokrine funkcije i izbjegavanja šećerne bolesti.

Dokazano je da je preživljavanje dulje ako se nakon kirurške resekcije provede i kemoterapija. Standardna adjuvantna kemoterapija danas je 5-fluorouracil i folna kiselina, a rezultati studije koja je u tijeku pokazuju da bi gemcitabin mogao postati novi standard adjuvantne kemoterapije karcinoma gušterače. U palijativnu terapiju ubraja se i medikamentna terapija boli, te nadomjesna terapija enzimima gušterače. Standardna palijativna kemoterapija za neresektibilni karcinom gušterače je gemcitabin, a ispituju se i protokoli kombiniranih kemoterapija, odnosno kemoradioterapija, te nove terapije kao što su cijepljenje, genska terapija, čimbenici antiangiogeneze, inhibitori matriksnih metaloproteinaza<sup>30-31</sup>.

Slika 2. UZ prikaz tumora glave gušterače (T), (P- pankreas, AO – aorta, VL vena lienalis, AMS – arteria mesenterica superior).



## ZAKLJUČAK

Etiologija malapsorpcije često se može dobiti iz detaljno uzete anamneze kojima se također mogu isključiti drugi uzroci simptoma, pa tako ranije učinjena crijevna resekcija ili kronični pankreatitis može nam sugerirati dijagnozu u bolesnika s karakterističnim simptomima. Budući da simptomi mogu biti odsutni ili oponašati druge bolesti, rutinski laboratorijski testovi su korisni kao početni korak kod sumnje na malapsorpciju. Kliničke značajke malapsorpcije ovise o uzroku i težini bolesti. Simptomi netolerancije laktoze su mučnina, bolovi u trbuhu, nadutost i proljev nakon uzimanja namirnica koje sadrže laktozu. Netolerancije laktoze i poremećaj motiliteta crijeva imaju slične simptome, a osobe sa sindrom iritabilnog crijeva i neobjašnjivim abdominalnim bolovima mogu imati netoleranciju na laktozu. Nekoliko invazivnih i neinvazivnih testova dostupno je za utvrđivanje uzroka malapsorpcije. Redoslijed ispitivanja i izbor određenog testa treba individualizirati obzirom na dostupnost i potrebu za specijaliziranim testiranjem. Iako su neki testovi već određeni kao zlatni standard za dijagnostiku pojedinih oblika malapsorpcije, novi testovi se nastavljaju razvijati. Dakle, optimalna strategija za dijagnozu još se uvijek razvija. Budući da mnoge bolesti mogu dovesti do malapsorpcije, ne postoji specifična ili općenito prihvaćena terapija. Kao rezultat toga, točna dijagnoza je neophodna za uspjeh terapije.



## LITERATURA

1. Hogenauer C, Hammer H. Maldigestion and Malabsorption. In: Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease, 9th ed, Feldman M, Friedman L, Brandt L (Eds), Saunders, Philadelphia, PA 2010. p.1735-1768.
2. Goldstein R, Braverman D, Stankiewicz H. Carbohydrate malabsorption and the effect of dietary restriction on symptoms of irritable bowel syndrome and functional bowel complaints. *Isr Med Assoc J*. 2000 Aug;2(8):583-587.
3. Vernia P, Di Camillo M, Marinaro V. Lactose malabsorption, irritable bowel syndrome and self-reported milk intolerance. *Dig Liver Dis*. 2001 Apr;33(3):234-239.
4. Sciarretta G, Giacobazzi G, Verri A, Zanirato P, Garuti G, Malaguti P. Hydrogen breath test quantification and clinical correlation of lactose malabsorption in adult irritable bowel syndrome and ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* 1984; 29: 1098-1104.
5. Alpers DH. Diet and irritable bowel syndrome. *Curr Opin Gastroenterol* 2006; 22: 136-139.
6. Mustalahti K, Collin P, Sievänen H, et al. Osteopenia in patients with clinically silent coeliac disease warrants screening. *Lancet* 1999; 354:744-745.
7. Maglinte DD, Kelvin FM, O'Connor K, et al. Current status of small bowel radiography. *Abdom Imaging* 1996; 21:247-257.
8. Widjaja A, Wagner S, Mix H, et al. Malabsorption with progressive weight loss and multiple intestinal ulcers in a patient with T-cell lymphoma. *Z Gastroenterol* 1999; 37:611-614.
9. Siegel LM, Stevens PD, Lightdale CJ, et al. Combined magnification endoscopy with chromoendoscopy in the evaluation of patients with suspected malabsorption. *Gastrointest Endosc* 1997; 46:226-230.
10. Tischendorf JJ, Wopp K, Streetz KL, et al. [The value of duodenal biopsy within routine upper endoscopy: a prospective study in 1000 patients]. *Z Gastroenterol* 2008; 46:771-775.
11. Casellas F, Chicharro L, Malagelada JR. Potential usefulness of hydrogen breath test with D-xylose in clinical management of intestinal malabsorption. *Dig Dis Sci* 1993; 38:321-327.
12. Casellas F, Malagelada JR. Clinical applicability of shortened D-xylose breath test for diagnosis of intestinal malabsorption. *Dig Dis Sci* 1994; 39:2320-2326.
13. Carlson S, Craig RM. D-xylose hydrogen breath tests compared to absorption kinetics in human patients with and without malabsorption. *Dig Dis Sci* 1995; 40:2259-2267.
14. Choi YK, Johlin FC Jr, Summers RW, et al. Fructose intolerance: an under-recognized problem. *Am J Gastroenterol* 2003; 98:1348-1353.
15. Rogers J, Raimundo AH, Misiewicz JJ. Cephalic phase of colonic pressure response to food. *Gut* 1993;34(4):537-543.
16. Rustemović N, Krznarić Z, Bender DV, Ostojić R, Cavka SC, Milić S, Anić B, Ljubicić N, Mesarić J, Stimac D; Croatian Society of Clinical Nutrition; Croatian Medical Association; Croatian Society for Quality Improvement in Health Care; Croatian Society of Gastroenterology; Croatian Society of Rheumatology. Croatian guidelines for the management of pancreatic exocrine insufficiency. *Lijec Vjesn*. 2012 May-Jun;134(5-6):141-147.
17. Steer ML, Waxman I, Freedman S. Chronic pancreatitis. *N Engl J Med* 1995; 332:1482-1490.
18. Ammann RW, Akovbiantz A, Largiader F, Schueler G. Course and outcome of chronic pancreatitis. Longitudinal study of a mixed medical-surgical series of 245 patients. *Gastroenterology* 1984; 86:820-828.
19. Lankisch PG, Seidensticker F, Löhr-Happe A, et al. The course of pain is the same in alcohol- and nonalcohol-induced chronic pancreatitis. *Pancreas* 1995; 10:338-341.
20. Warshaw AL. Pain in chronic pancreatitis. Patients, patience, and the impatient surgeon. *Gastroenterology* 1984; 86:987-989.

21. Layer P, Yamamoto H, Kalthoff L, et al. The different courses of early- and late-onset idiopathic and alcoholic chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 1994; 107:1481-1487.
22. Etemad B, Whitcomb DC. Chronic pancreatitis: diagnosis, classification, and new genetic developments. *Gastroenterology* 2001;120:682-707.
23. Hamosh A, FitzSimmons SC, Macek M Jr, et al. Comparison of the clinical manifestations of cystic fibrosis in black and white patients. *J Pediatr* 1998; 132:255-259.
24. Ratjen F, Döring G. Cystic fibrosis. *Lancet* 2003; 361:681-689.
25. Michaud DS, Giovannucci E, Willet WC i sur. Dietary meat, dairy products, fat and cholesterol and pancreatic cancer risk in a prospective study. *Am J Epidemiol* 2003; 157:115-125.
26. Modolell I, Guarner L, Malagelada JR. Vagaries of clinical presentation of pancreatic and biliary tract cancer. *Ann Oncol* 1999; 10 Suppl 4:82-84.
27. Porta M, Fabregat X, Malats N, et al. Exocrine pancreatic cancer: symptoms at presentation and their relation to tumour site and stage. *Clin Transl Oncol* 2005; 7:189-197.
28. Kalsner MH, Barkin J, MacIntyre JM. Pancreatic cancer. Assessment of prognosis by clinical presentation. *Cancer* 1985; 56:397-402.
29. Bakkevoll KE, Arnesjø B, Kambestad B. Carcinoma of the pancreas and papilla of Vater: presenting symptoms, signs, and diagnosis related to stage and tumour site. A prospective multicentre trial in 472 patients. Norwegian Pancreatic Cancer Trial. *Scand J Gastroenterol* 1992; 27:317-325.
30. Haller DG. New perspectives in the management of pancreas cancer. *Ann Oncol* 2003;30 (Suppl 11):3-10.
31. Rosenberg L, Lipsett M. Biotherapeutic approaches to pancreatic cancer. *Expert Opin Biol Ther* 2003;3:319-337.



## BOLESTI MALAPSORPCIJE I SINDROM IRITABILNOG CRIJEVA: SLIČNOSTI I RAZLIKE

Marinko Marušić

Mnogobrojne bolesti se preklapaju sa sindromom iritabilnog crijeva (SIC) tako da ih treba imati u vidu kod postavljanja dijagnoze SIC-a (tablica 1). Bolesti malapsorpcije jedne su od tih, a među njima najvažnije su celijakija, intolerancija laktoze, intolerancija fruktoze, sindrom kratkog crijeva.

*Tablica 1. Diferencijalna dijagnoza sindroma iritabilnog crijeva.*

- a) neki čimbenici prehrane (laktoza, fruktoza, kava, alkohol...),
- b) infekcije (amebijaza, gardijaza...),
- c) upalne bolesti crijeva (ulcerozni kolitis, Crohnova bolest, mikroskopski kolitis),
- d) peptična ulkusna bolest,
- e) bolesti malapsorpcije (pankreatitis, celijakija...),
- f) psihološka stanja (depresija, anoreksija...),
- g) druge bolesti (endometrijoza, endokrini tumori).

### CELIJAKIJA

Celijakija ili glutenska enteropatija bolest je sa sto lica. Česta je i u odrasloj dobi, a na nju se ne misli dovoljno. Istraživanja su pokazala da je celijakija genetski određena i imunološki posredovana. To je kronična nezarazna enteropatija uzrokovana glutenom - bjelančevinom pšenice, ječma i raži, a vjerojatno i zobi (zbog onečišćenja u procesu skladištenja i obrade). Iako možda zvuči nevjerojatno, jedna je od najčešćih kroničnih gastroenteroloških bolesti proksimalnih dijelova tankog crijeva. Celijakija je uvijek povezana s intolerancijom na gluten premda intolerancija na gluten ne znači uvijek i celijakiju. Znamo da mnogi znakovi ili simptomi mogu biti udruženi s intolerancijom na gluten i celijakijom.

#### Epidemiologija i patoanatomija celijakije

Celijakija je prisutna u 1% populacije. Prevalencija celijakije kreće se od 1:150 do 1:300 stanovnika<sup>1-3</sup>. U Europi se nalazi u oko 2.5 milijuna oboljelih. Češće se javlja kod žena (žene : muškarci 2:1). Kod rođaka prve (1:18 do 1:22) i druge (1:24 do 1:39) generacije pojavnost celijakije je očekivano veća nego kod zdrave populacije (1:133)<sup>4</sup>. Istraživanja su pokazala da na jednog klinički prepoznatog bolesnika dolazi 5 do 10 neprepoznatih bolesnika s atipičnom kliničkom slikom ili bez značajnih simptoma bolesti<sup>3</sup>. U Hrvatskoj, u Međimurskoj županiji, u populaciji školske djece, utvrđena je kumulativna incidencija od 1,9:1000 živorođene djece uz prevalenciju od oko 1:400<sup>5</sup>.

Patološke promjene zahvaćaju isključivo sluznicu, ostavljajući ostale slojeve crijevne stijenke netaknute. Promjene su locirane pretežito u duodenumu i u gornjim dijelovima tankog crijeva, a može biti zahvaćen i ileum, te debelo crijevo (ako gluten izbjegne hidrolizu). Današnji je stav da je nastanak celijakije posljedica interakcije okolišnih čimbenika, u prvom redu glutena, nasljedne dispozicije i povećane aktivnosti imunološkog sustava (stanična imunost, humoralna imunost, autoimunost)<sup>6,7</sup>. Istraživanja su pokazala da je za postavljanje dijagnoze celijakije potrebno oko 7 godina<sup>8</sup>, a najvažnije je posumnjati na celijakiju.

### Klinička slika

Treba naglasiti da ne postoje dva bolesnika oboljela od celijakije sa istim simptomima bolesti. Simptomi ovise o dobi bolesnika, trajanju i jačini bolesti, te oštećenju organa.

Razlikujemo<sup>9</sup>:

- a) *Celijakiju s gastrointestinalnim simptomima* - pojavljuje se u malog broja oboljelih.
- b) *Celijakiju s ekstraintestinalnim simptomima* - prezentira se atipičnim simptomima, nejasnim povremenim smetnjama ili nemaju nikakvih posebnih tegoba.
- c) *Tihu formu bolesti* bez simptoma i komplikacija - temelji se na slučajnom nalazu.
- d) *Latentnu celijakiju* ("zdravi" članovi obitelji ili monozigotni blizanci-HLA DR3 DQ2, DQ8 haplotip).
- e) *Potencijalnu celijakiju* - može biti praćena simptomima, ali su najčešće odsutni.

Tablica 2. Oblici i obilježja celijakije.

| OBLIK CELIJAKIJE                        | PROBAVNI SIMPTOMI     | KLINIČKA SLIKA   |
|---|-----------------------|--|
| <b>S gastrointestinalnim simptomima</b> | prevladavaju          | Proljev, povraćanje, nenapredovanje u tjelesnoj težini, gubitak apetita, opstipacija, vilozna atrofija, crijevna malapsorpcija.            |
| <b>S ekstraintestinalnim simptomima</b> | minimalni ili odsutni | Umor, malaksalost, anemija, niski rast, autoimune bolesti ostalih organskih sustava. Prisutne histološke promjene sluznice tankog crijeva. |
| <b>Tiha</b>                             | odsutni               | Promijenjena sluznica tankog crijeva uz pozitivna protutijela. Prezentira se atipičnim simptomima.   |
| <b>Latentna</b>                         | odsutni               | Normalna sluznica tankog crijeva, uz pozitivnu genetičku predispoziciju i moguća pozitivna protutijela. Kasniji razvoj promjena i smetnji. |
| <b>Potencijalna</b>                     | odsutni               | Lezija sluznice tipa1 prema Marshu. Pozitivni IgA tTG.   |

## Dijagnostika

Postaviti dijagnozu celijakije nije jednostavno. Ako pomislimo na celijakiju onda smo već učinili veliki korak.

Prvi korak u dijagnostici celijakije su serološke pretrage. Određivanje serumskih protutijela koristi se i za probir bolesnika za invazivnu dijagnostiku, te u praćenju oboljelih glede pridržavanja bezglutenske prehrane<sup>10-12</sup>.

Serologija ima ulogu u:

1. potvrđivanju dijagnoze,
2. otkrivanju pacijenata u kojih biopsija nije učinjena,
3. otkrivanju osoba koje su rizične.

Postavlja se pitanje koji serološki test upotrijebiti kao prvi u dijagnozi celijakije. Na osnovi najnovijih literaturnih podataka preporuča se učiniti endomizijska protutijela (osjetljivost 85-98%; specifičnost 97-100%) i protutijela na tkivnu transglutaminazu (osjetljivost 93-96%; specifičnost 99-100%) i to imunoglobulin A (IgA) protutijela<sup>13</sup>. Kod niske prevalencije celijakije rizik od lažno-pozitivnog rezultata je velik čak i kod točnih testova. PPV (pozitivna prediktivna vrijednost) je 49.7%, a NPV (negativna prediktivna vrijednost) je 99.9%. Protutijela na deamidirane peptide gliadina (anti DGP), koja su IgG klase, koristimo kod IgA deficijencije i kod djece mlađe od 2 godine.

Važno je znati da su ukupni IgA, dob bolesnika, izloženost glutenu i eventualno uzimanje imunosupresiva bitni za interpretaciju nalaza serologije.

Ako je serologija na celijakiju pozitivna, ili negativna kod osoba koje imaju visok rizik za ovu bolest, a liječnik posumnja na celijakiju, tada idemo korak dalje i trebamo učiniti gornju endoskopiju s uzimanjem sluznice duodenuma za *patohistološku verifikaciju celijakije*. Potrebno je naglasiti da je patohistološka dijagnoza celijakije zlatni standard u dijagnozi ove bolesti. Da bi se izbjegli lažno-negativni rezultati, većina autora preporuča uzimanje najmanje 4 uzorka, a samim time povećava se i osjetljivost testa<sup>14-16</sup>. Prema najnovijim smjernicama za celijakiju, osim uzimanja 4 uzoraka iz duodenuma, preporuča se uzeti i 1-2 uzorka iz bulbusa duodenuma<sup>17,18</sup>.

Patohistološkom analizom treba analizirati visinu resica, dubinu kripta, broj intraepitelnih limfocita, te opseg i vrstu staničnog infiltrata lamine proprije (Marsh-Oberhuberova klasifikacija I-III)<sup>16,19,20</sup>.

U konačnom postavljanju dijagnoze treba učiniti i *genetsko testiranje*, jer je dokazana povezanost HLA sustava sa DQ2 u 95% pacijenata i DQ8 kod 5% pacijenata sa celijakijom<sup>14,21,22</sup>. Genetsko testiranje je osjetljivo ali ne i specifično jer oko 30% zdrave populacije može imati pozitivan DQ2 ili DQ8<sup>23</sup>. Treba naglasiti da negativan DQ2/DQ8 ima visoku prediktivnu vrijednost i isključuje celijakiju u 99% slučajeva.

S obzirom na sve navedeno, kad imamo pacijenta sa sumnjom na celijakiju, trebamo znati i sljedeće:

- a) serološki markeri (IgA protutijela tTG) upotrebljavaju se za provjeru uspjeha dijete bez glutena,
- b) titar protutijela vraća se na normalu unutar 3 do 12 mjeseci od početka dijete bez glutena,
- c) ponavljanje biopsija tankog crijeva 3-4 mjeseca od početka dijete bez glutena ne preporuča se ako pacijent dobro odgovori na dijetu,
- d) ako pacijent usprkos dijete bez glutena ne odgovori očekivano, liječnik mora razmisliti o drugim

bolestima koje su slične celijakiji.

Dijagnosticirati celijakiju jako je bitno jer je kod neprepoznatih oblika bolesti povećana incidencija nekih malignih bolesti<sup>24-26</sup>.

Na celijakiju bi trebalo testirati<sup>27</sup>:

1. rođake prve i druge linije oboljelih,
2. osobe sa nekim autoimunim bolestima ( npr. diabetes mellitus typ I, tireoiditis Hashimoto),
3. osobe sa kroničnim aktivnim hepatitisom,
4. osobe sa Downovim sindromom,
5. osobe sa mikroskopskim kolitisom,
6. osobe sa sindromom iritabilnog crijeva,
7. osobe sa kongenitalnim nedostatakom IgA.

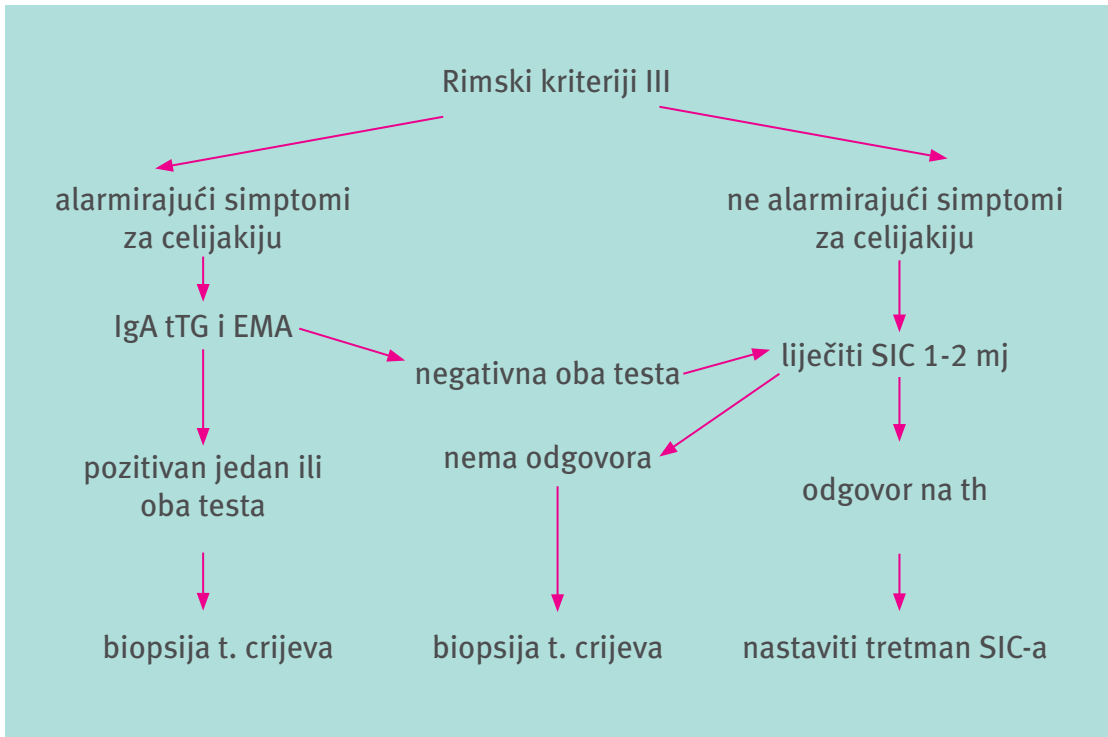
### **Uloga celijakije u SIC-a**

Celijakija i SIC međusobno se preklapaju u diferencijalnoj dijagnozi<sup>28</sup>. Rezultati britanske studije pokazuju da je celijakija sedam puta češća u pacijenta sa SIC-a nego u općoj populaciji<sup>29</sup>, a iranske studije da svaki deseti pacijent sa SIC-a ima celijakiju<sup>30</sup>. U kanadskoj studiji utvrdili su da pacijenti sa SIC-a imaju celijakiju četiri puta češće nego oni bez SIC-a<sup>31</sup>. Jadallah i suradnici su u bolesnika sa SIC-a verificirali 3% onih koji imaju celijakiju i oko 20% onih koji imaju intoleranciju na gluten<sup>32</sup>.

Dvije američke studije su pokazale da je prevalencija celijakije oko 1% kod pacijenata sa SIC-a<sup>33-35</sup>. Isti autori su mišljenja da je probir na celijakiju kod pacijenata sa SIC-a ekonomski isplativ ako je prevalencija celijakije u općoj populaciji veća od 1%. U Hrvatskoj zasad nemamo studija koje se bave prevalencijom celijakije kod pacijenta sa SIC-a.

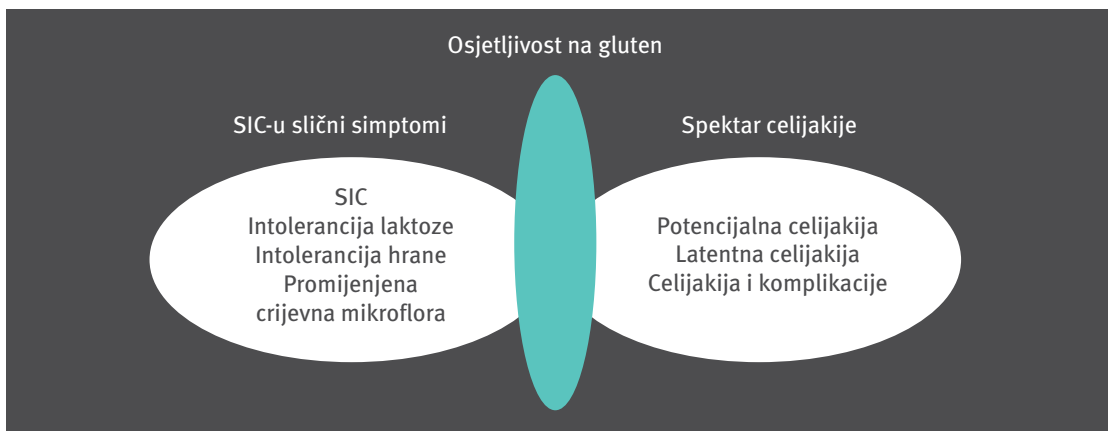
Međutim, postavlja se pitanje da li je ekonomski isplativ probir celijakije kod bolesnika sa SIC-a. Na tu odluku utječe više čimbenika. To su prevalencija celijakije u općoj populaciji, točnost testa za dokazivanje celijakije, cijena terapije SIC-a i povezanost poboljšanja simptoma dijetom bez glutena<sup>36</sup>. Prema preporukama, i to 1B stupnja, probir na celijakiju treba učiniti kod pacijenata s proljevastim ili miješanim oblikom SIC-a<sup>37</sup>.

Slika 1. Dijagnostički postupak kod evaluacije pacijenta s potencijalnim SIC-a i/ili celijakijom<sup>38</sup>.



Ponekad je teško razlučiti da li tegobe koje pacijent navodi možemo svrstati u SIC, celijakiju ili osjetljivost na gluten (slika 2)<sup>39</sup>.

Slika 2. Međusobna povezanost SIC-a, celijakije i osjetljivosti na gluten.





## OSJETLJIVOST NA GLUTEN

Stanja u kojima gluten ima nepovoljan utjecaj su:

- a) gluten osjetljiva dijareja,
- b) pozitivna serologija na celijakiju, s urednim genetskim testom i urednom histologijom tankog crijeva,
- c) nježne histološke abnormalnosti poslije izlaganja glutenu, a s normalnom genetikom i serologijom.

Pojava osjetljivosti na gluten uglavnom je posljedica glutenom inducirane urođene imunosti, bez znakova aktivacije stečene imunosti. Obično to mogu biti klinička stanja koja se ne mogu razlikovati od celijakije, testiranja su često negativna, a poboljšavaju se na hranu bez glutena. Dijagnoza se postavlja isključivanjem celijakije i alergije na gluten<sup>40</sup>.

Na osnovi navedenog mogu se uočiti neke sličnosti i razlike između SIC-a i celijakije<sup>41</sup>.

To su:

- a) SIC je sindrom, a celijakija bolest,
- b) simptomi mogu biti slični: nadutost, bol u trbuhu, grčevi, proljevaste stolice, zatvori,
- c) manjak simptoma ne isključuje celijakiju, dok bez simptoma ne možemo govoriti o SIC-a,
- d) SIC je povezan s promjenom peristaltike crijeva, dok je celijakija kao autoimuna bolest povezana s osjetljivošću na gluten.

## ALERGIJA I INTOLERANCIJA NA HRANU

Termin alergija na hranu podrazumijeva poremećen imunološki odgovor na antigen koji je unesen oralnim putem. Razlikujemo alergiju na hranu koja je posredovana IgE protutijelima (gastrointestinalna preosjetljivost i oralni alergeni sindrom), T staničnim imunološkim poremećajem (enteropatije, enterokolitisi i proktitisi uzrokovani bjelančevinama iz hrane) i miješani oblik (eozinofilni ezofagitis i gastroenterokolitis).

Intolerancija na hranu odgovor je našeg probavnog sustava na nemogućnost probave pojedinih sastojaka iz hrane. Ona ne uključuje imunološki odgovor našeg tijela, a može se javiti i zbog defekta enzima probavnog sustava. Recentni podaci u literaturi pokazuju da oko 20% ljudi u razvijenom svijetu pati od nekog oblika preosjetljivosti na hranu.

## INTOLERANCIJA LAKTOZE

Mliječni šećer (laktoza) može se naći u mlijeku i mliječnim proizvodima (sir, jogurt...). Osobe koje ne mogu probaviti mliječni šećer, laktozu, imaju probavne tegobe. Razlog je nedostatak crijevnog enzima laktaze. Navedeni enzim dovodi do razgradnje laktoze na glukozu i galaktozu. Aktivnost enzima laktaze obično se počinje prirodno smanjivati oko druge godine života. Simptomi intolerancije laktoze javljaju se kasnije, oko šeste godine života, ili tek u odrasloj dobi.

Razlikujemo nekoliko tipova intolerancije laktoze:

- a) kongenitalni nedostatak laktaze (obiteljski nedostatak laktaze),
- b) primarni nedostatak laktaze (nedostatak laktaze kod odraslih; razvijeni nedostatak laktaze),
- c) sekundarni nedostatak laktaze (resekcija tankog crijeva, gastrektomija, bolesti koje oštećuju sluznicu tankog crijeva - celijakija, upalne bolesti crijeva, dugotrajna uporaba antibiotika...).

Postoji hipoteza o potencijalnim “krivcima” za simptome koji se razvijaju uslijed intolerancije laktoze. Prema hipotezi simptomi intolerancije na laktozu mogu se objasniti nastankom toksičnih metabolita bakterija probavnog sustava koji nastaju kao rezultat anaerobne probave ugljikohidrata i ostale hrane koja nije metabolizirana u tankom crijevu. Nastali toksini utječu na rast samih bakterija, te posljedično narušavaju ravnotežu crijevne mikroflore. Pretpostavlja se da spomenuti toksini utječu na signalne mehanizme stanica u čitavom organizmu, što objašnjava širok spektar različitih simptoma koji prate intoleranciju na laktozu i hranu<sup>42</sup>.

Nema zlatnog testa za postavljanje dijagnoze intolerancije laktoze, a preporuča se učiniti: biopsiju jejunalne sluznice, test tolerancije laktoze (TTL), C13 laktoza dišni test.

Većina osoba koje ne podnose laktozu mogu probaviti do 6 g laktoze, što bi značilo oko 1,2 dl mlijeka. Preporuča se konzumiranje manjih količina mliječnih proizvoda, češće tijekom dana, kako bi se uskladio unos laktoze s količinom proizvedenog enzima laktaze. Postupno povećanje unosa mliječnih proizvoda, raspoređujući ih po obrocima, u nekih ljudi uzrokuje promjenu strukture crijevne flore i povećanje mogućnosti tolerancije fermentiranih proizvoda, pa nepoželjni simptomi mogu nestati. Preporuča se i nadomjesno uzimanje enzima laktaze uz obrok bogat laktozom, kao i kalcij.

### **INTOLERANCIJA FRUKTOZE**

Voćni šećer fruktoza najsladji je prirodni šećer, a u najvećoj količini zastupljen je u voću, medu, voćnim sokovima, alkoholnim pićima, te u proizvodima zaslađenim fruktozom.

Razlikujemo dva oblika intolerancije fruktoze:

- a) nasljedni,
- b) prehrambeni.

Prehrambeni oblik intolerancije fruktoze ima prevalenciju od čak 50% kod zdravih odraslih osoba, a tek nedavno je priznat kao klinički problem. Do malapsorpcije fruktoze dolazi kada se unosi veća količina fruktoze nego što tanko crijevo može probaviti i apsorbirati. Neprobavljena fruktoza djeluje kao osmotsko opterećenje i uzrokuje brzu pokretljivost crijeva i pojavu dijareje<sup>43</sup>. Bakterijska fermentacija fruktoze rezultira formiranjem plinova i ostalih gastrointestinalnih simptoma poput nadutosti i mučnine. Kao rješenje za ovu vrstu intolerancije postoji i mogućnost uzimanja enzima *ksilozna-izomeraze* koja u crijevima fruktozu pretvara u glukozu<sup>44</sup>.

Malapsorpcija ugljikohidrata poput laktoze, fruktoze i sorbitola već je dokazana kod velikog broja bolesnika koji pate od sindroma iritabilnog crijeva, te se smatra da izbjegavanje navedenih šećera treba rezultirati kliničkim poboljšanjem<sup>43-45</sup>.

### **SINDROM KRATKOG CRIJEVA (SBS – short bowel syndrome)**

Stanje malapsorpcije kod ovog sindroma nastaje nakon opsežnih resekcija tankog crijeva. Kod odraslih osoba najčešće je posljedica kirurškog liječenja Crohno-ve bolesti, malignih bolesti, zračenja ili vaskularne insuficijencije, a kod djece kirurškog liječenja nekrotizirajućeg enterokolitisa ili kongenitalnih anomalija probavnog sustava<sup>46</sup>. Za kliničku sliku važno je mjesto i veličina resekcije. Stoga, ako je resekcija distalnog dijela tankog crijeva manja od 100 cm tada je prisutna dijareja, a ako je resekcija veća od 100 cm steatoreja. U slučaju resekcije veće od pola dužine tankog crijeva nalazimo klinički značajnu malapsorpciju, a kod resekcije veće od 2/3 tankog crijeva prisutna je izrazita i po život opasna malapsorpcija<sup>46,47</sup>.

## ZAKLJUČAK

Kod celijakije razlikujemo nekoliko kliničkih slika bolesti:

- a) *s gastrointestinalnim simptomima* - pojavljuje se u malog broja oboljelih,
- b) *s ekstraintestinalnim simptomima* - prezentira se atipičnim simptomima, nejasnim povremenim smetnjama ili bez tegoba,
- c) *tihu formu bolesti* bez simptoma i komplikacija, a temelji se na slučajnom nalazu,
- d) *latentnu celijakiju* ("zdravi" članovi obitelji ili monozigotni blizanci-HLA DR3 DQ2, DQ8 haplotip),
- e) *potencijalnu celijakiju* - koja može biti praćena sa simptomima premda su najčešće odsutni.

Sličnosti i razlike između SIC-a i celijakije su sljedeće:

- a) SIC je sindrom, a celijakija bolest,
- b) simptomi mogu biti slični: nadutost, bol u trbuhu, grčevi, proljevaste stolice, zatvori,
- c) manjak simptoma ne isključuje celijakiju, dok bez simptoma ne može biti SIC-a,
- d) SIC je povezan s promjenom peristaltike crijeva, a celijakija, kao autoimuna bolest, povezana je sa osjetljivošću na gluten.

Rutinski serološki probir za celijakiju treba učiniti u pacijenata sa SIC-a, i to kod onih koji imaju proljevasti ili miješani oblik bolesti.

*Osjetljivost* na gluten ostaje kontroverzna, premda je češća od celijakije. Mnogi pacijenti s pozitivnom serologijom, ali negativnom biopsijom, poboljšati će se na dijeti bez glutena. Neki pacijenti sa SIC-a, bez dokazane celijakije, također će se poboljšati na dijeti bez glutena.

*Intolerancija laktoze* dosta česta je u bolesnika sa SIC-a. Kliničke implikacije intolerancije laktoze mogu biti različite u usporedbi s osobama bez SIC-a.

*Hrana* može djelovati na GI funkciju i osjetljivost. Podaci u literaturi ukazuju da dijeta može poboljšati simptome u osoba koje boluju od SIC-a.

Ako se tegobe od strane SIC-a ne poboljšaju na dijetu, treba razmišljati o drugim mogućim bolestima i uputiti pacijenta gastroenterologu.

## LITERATURA

1. West J, Logan RF, Hill PG et al. Seroprevalence, correlates and characteristics of undetected coeliac disease in England. *Gut* 2003; 52: 960-965.
2. Catassi C. The world map of celiac disease. *Acta Gastroenterol Latinoam* 2005; 35: 37-55.
3. Fasano A, Catassi C. The global village of celiac disease and its evolution over time. *E-WGN* 2011; 15: 5-8.
4. Fasano A, Berti I, Gerarduzzi T, et al. Prevalence of celiac disease in at-risk and not-at-risk groups in the United States: A large multicenter study. *Arch Intern Med* 2003; 163: 286-292.
5. Matek Z, Jungvirth-Hegeduš M, Kolaček S. Epidemiology of coeliac disease in children in one Croatian county: the cumulative incidence over ten-year period and the way of clinical presentation (Part I). *Coll Antropol* 1999; 23: 621-628.
6. Green PH, Cellier C. Celiac disease. *N Engl J Med* 2007; 357: 1731-1743.
7. Di Sabatino A, Corazza GR. Coeliac disease. *Lancet* 2009; 373: 1480-1493.
8. Ciclitira PJ. The Celiac Iceberg. Symptomatic Celiac disease. Silent celiac disease ... *Nature Clin-*

- cal Practice Gastroenterology & Hepatology 2007 (4);9:482-483.
9. Husby S et al. ESPGHAN guidelines for the diagnosis of coeliac disease in children and adolescents. *J. Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;54:136-160.
  10. Working Group of the United European Gastroenterology Group in Amsterdam. When is a coeliac a coeliac? *Eur J Gastroenterol* 2001; 13: 1123-1128.
  11. Rostom A, Dubé C, Cranney A, Saloojee N, Sy R, Garritty C, et al. The diagnostic accuracy of serologic tests for celiac disease: a systemic review. *Gastroenterology* 2005; 128: 38-46.
  12. Sugai E, Vázquez H, Nachman F, et al. Accuracy of testing for antibodies to synthetic gliadin-related peptides in celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*.2006; 4: 1112-1117.
  13. Abdulkarim AS, Murray JA. Review article: the diagnosis of coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:987–995 (PMID: 12694080).
  14. Dickey W. Endoscopic marker for celiac disease. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2006; 3: 546-551.
  15. Ravelli A, Bolognini S, Gambarotti M, Vilanacci V. Variability of histologic lesions in relation to biopsy site in gluten-sensitive enteropathy. *Am Gastroenterol* 2005;100:177-185.
  16. Gonzalez S, Gupta A, Cheng J, et al. Prospective study of the role of duodenal bulb biopsies in the diagnosis of celiac disease. *Gastrointest Endosc*.2010; 72: 758-765.
  17. Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, Calderwood AH, Murray JA. ACG clinical guidelines: diagnosis and management of celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2013;108:656-676.
  18. Johnson DA. Celiac Disease: New guidelines for diagnosis and management. *Medscape*. Aug, 21, 2013.
  19. Marsh MN. Gluten, major histocompatibility complex and the small intestine: a molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity („celiac sprue“). *Gastroenterology* 1992;102:330-354.
  20. Oberhuber G, Granditsch G, Vogelsang H. The histopathology of coeliac disease: Time for a standardized report scheme for pathologists. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999;11:1185-1194.
  21. Kaukinen K, Partanen J, Maki M, Collin P. HLA-DQ typing in the diagnosis of celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2002;97:695-699.
  22. Schuppan D. Current concepts of celiac disease pathogenesis. *Gastroenterology* 2000; 119:234-242.
  23. Panjkota Krbavčić I. Prehrana kod celijakije. *Medicus* 2008; 17 (1): 87-92.
  24. West J, Logan RF, Smith CJ, et al. Malignancy and mortality in people with celiac disease: Population based cohort study. *BMJ* 2004;329:716-719.
  25. Solayamani-Dodaran M, West J, Logan RF. Long-Term Mortality in People with Coeliac Disease diagnosed in Childhood Compared with Adulthood. A population-Based Cohort Study. *Am J Gastroenterol* 2007;102(4):864-870.
  26. Marušić M, Gulić S, Gašparov S et al. Celiac disease and fulminant T lymphoma detected too late in a 35-year-old female patient: case report. *Bosn J Basic Med Sci* 2011; 11 (3): 190-193.
  27. Berti I et al. Coeliac disease in primary care: evaluation of a case-finding strategy. *Dig Liver Dis*. 2006 Jul;38(7):461-467.
  28. Burbige EJ. Irritable bowel syndrome: diagnostic approaches in clinical practice. *Clin Experimental Gastroenterology* 2010; 3:127-137.
  29. Sanders DS, Carter MJ, Hurlstone DP, Pearce A, Ward AM, McAlindon ME, Lobo AJ. Association of adult coeliac disease with irritable bowel syndrome: a case-control study in patients fulfilling ROME II criteria referred to secondary care. *Lancet* 2001; 358: 1504-1508.
  30. Shahbazkhani B, Forootan M, Merat S, Akbari MR, Nasserimogadam S, Vahedi H, et al. Celiac disease presenting with symptoms of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 231-235.

31. Alexander C. Ford, William D. Chey, Nicholas J. Talley, Ashish Malhotra, Brennan M. R. Spiegel, Paul Moayyedi. Yield of diagnostic tests for Celiac disease in individuals with symptoms suggestive of Irritable bowel syndrome. *Arch Intern Med.* 2009;169(7):651-658.
32. Jadallah KA, Khader YS. Celiac disease in patients with presumed irritable bowel syndrome: A case-finding study. *World J Gastroenterol* 2009 November 14; 15(42): 5321-5325.
33. Saito-Loftus Y, Larson J, Atkinson E, et al. Irritable bowel syndrome (IBS) is not a major gene, Mendelian disorder. *Am J Gastroenterol.* 2008;103(Suppl S):S472.
34. Fasano A, Berti I, Gerarduzzi T, et al. Prevalence of celiac disease in at-risk and not-at-risk groups in the United States: A large multicenter study. *Arch Intern Med.* 2003; 163: 286-292.
35. Green PH, Cellier C. Celiac disease. *N Engl J Med* 2007;357:1731–1743.
36. Spiegel BM, DeRosa VP, Gralnek IM, et al. Testing for celiac sprue in irritable bowel syndrome with predominant diarrhea: a cost-effectiveness analysis. *Gastroenterology.* 2004;126:1721–1732.
37. American College of Gastroenterology Task Force on IBS. An Evidence-Based Systematic Review on the Management of Irritable Bowel Syndrome. *Am J Gastroenterology* 2009; 104:1–35.
38. Olden KW, Pendley DS. Celiac disease versus irritable bowel syndrome: a diagnostic dilemma. *Practical gastroenterology* 2005 (december):43-58.
39. Verdu EF, Armstrong D, Murray JA. Between celiac disease and irritable bowel syndrome: the “no man’s land” of gluten sensitivity. *Am J Gastroenterol* 2009; 104 : 1587-1594.
40. Sapone A, Bai JC, Ciacci C, et al. Spectrum of gluten-related disorders: consensus of new nomenclature and classification. *BMC Medicine* 2012;10-13.
41. Fasano A. Systemic autoimmune disorders in celiac disease. *Curr Opin Gastroenterol.* 2006;22:674-679.
42. Campbella K, Matthews S.B, Vasselc N, Cox C, Naseema R, Chaichia J, Holland I.B, Greene J, Wann K.T. Bacterial metabolic ‘toxins’: A new mechanism for lactose and food intolerance, and irritable bowel syndrome. *Toxicology xxx (2010) xxx-xxx (Article in press)*
43. Heizer WD, Southern S, McGovern S. The role of diet in symptoms of irritable bowel syndrome in adults: a narrative review *J Am Diet Assoc* 2009. 109 1204 - 1214.
44. Shepherd SJ, Parker FC, Muir JG, and Gibson PR. Dietary Triggers of Abdominal Symptoms in Patients With Irritable Bowel Syndrome: Randomized Placebo-Controlled Evidence. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:765-771.
45. Gibson PR et Shepherd SJ. Evidence-based dietary management of functional gastrointestinal symptoms: The FODMAP approach. *J Gastro Hepatol* 2010; 25:252-258.
46. Buchman AL, Scolapio J, Fryer J. AGA technical review on short bowel syndrome and intestinal transplantation. *Gastroenterology* 2003;124:1111–1134.
47. John K. Dibaie J.K, Young R.J, and Vanderhoof J.A. Enteric microbial flora, bacterial overgrowth, and short-bowel syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:11–20.



## SLIČNOSTI I RAZLIKE MIKROSKOPSKOG KOLITISA (MK) I SINDROMA IRITABILNOG CRIJEVA (SIC)

Marinko Marušić, Iva Bajić

### UVODNI DIO

Pojam mikroskopskog kolitisa prvi put se spominje 1980. godine kada su u bolesnika s vodenom dijarejom bez hematokezije u površinskom epitelu sluznice rektuma, s urednim nalazom kolonoskopije, opisane upalne stanice<sup>1</sup>. Prema posljednjim znanstvenim istraživanjima mikroskopski kolitis se može podijeliti na nekoliko podgrupa, a to su: kolagenozni kolitis (KK), limfocitni kolitis (LK), kolitis s minimalnim promjenama (minimal change colitis MCC), nespecificiran kolitis (MC-NOS) i MK s gigantskim stanicama<sup>1,4</sup>. Kolonoskopski nalaz crijevne mukoze najčešće je uredan, ali s prisutnim mikroskopskim patohistološkim nalazom upalnih promjena u mukozi kolona. Specifične patohistološke promjene u MK-u su difuzna infiltracija limfocitima i plazma stanicama u lamini proprijii uz intraepitelnu limfocitozu<sup>1,4,5</sup>. Mikroskopski kolitis smatra se dijelom upalnih bolesti crijeva, premda nema povezanosti s Crohnovom bolesti ili ulceroznim kolitisom. Iako postoje vidljive mikroskopske patohistološke promjene na sluznici crijeva kod oboljelih od MK-a, nije dokazana sklonosti malignoj alteraciji. Abdominalni bolovi i grčevi praćeni vodenom dijarejom bez hematokezije, dijareja koja se izmjenjuje s konstipacijom, te umor i dispepsija koji traju duže od tri mjeseca, mogu biti simptomi nekoliko gastrointestinalnih bolesti<sup>1</sup>. Ipak, u diferencijalnoj dijagnostici bolesnika s navedenim simptomima najčešća je klinička dilema između mikroskopskog kolitisa (MK) i sindroma iritabilnog crijeva (SIC), osobito kada se radi o SIC-a sa dijarejom i to posebice ukoliko nema patoloških promjena u laboratorijskim pretragama krvi i/ili kolonoskopski vidljivih promjena mukoze crijeva. Kronična dijareja čest je simptom u gastroenterološkim bolestima. Smatra se da je udio mikroskopskog kolitisa među dijarealnim crijevnim bolestima oko 10%<sup>2,3</sup>. Kako bi se ove dvije klinički vrlo slične bolesti mogle što bolje razlikovati, a potom i liječiti, potrebno je poznavanje njihove epidemiologije, patogeneze, kliničkih simptoma i dijagnostike.

### EPIDEMIOLOGIJA

#### Epidemiologija SIC-a.

SIC je jedan od najčešćih funkcionalnih gastrointestinalnih poremećaja s prevalencijom 7-15 % u Americi i 2,5-22 % u Europi. Oboljenja od SIC-D i SIC-M češća su u odnosu na SIC-K.

#### Epidemiologija MK-a.

U Europi incidencija mikroskopskog kolitisa varira od 1-12 oboljelih na 100.000 osoba godišnje. Kod kolagenoznog kolitisa incidencija varira od 0,6-2,3/100.000 osoba/godišnje, dok incidencija limfocitnog kolitisa iznosi 3,1-4,0/100.000 osoba/godišnje. Epidemiološka istraživanja u zadnjih 10 godina pokazuju porast incidencije oba entiteta kolitisa (limfocitnog i kolagenoznog) u Europi. Prevalencija mikroskopskog kolitisa u 2001. godini u Europi je oko 14,4/100.000. Ovakav porast oboljelih objašnjava se uzimanjem nekih lijekova koji mogu provocirati pojavu kolitisa. Bolest je

češća u žena nego u muškaraca (3:1), i najčešće se manifestira u srednjoj i starijoj životnoj dobi. Incidencija u populaciji starijoj od 65 godina je oko 20%<sup>4-6</sup>. Manifestacija bolesti smanjuje se ili potpuno prestaje u trudnoći što se objašnjava aktivacijom hormona koji djeluju protektivno stabilizacijom imunološkog sustava tijekom trudnoće<sup>6,7</sup>.

## ETIOLOGIJA I PATOGENEZA

### Patogeneza SIC-a

U zadnjih 40 godina izmjenjivale su se različite hipoteze o patogenezi ove bolesti. Mehanizam nastanka ove bolesti nije u potpunosti jasan. U tablici 1 prikazani su mogući uzroci SIC-a.

Tablica 1. Uzroci SIC-a.

#### MOGUĆI UZROCI SINDROMA IRITABILNOG CRIJEVA

- stres (anksiozni, depresivni ili bipolarni poremećaj, PTSP, hipohondrija),
- promjene u motilitetu GI sustava,
- abnormalna moždana aktivacija,
- visceralna hipersenzitivnost,
- promjene intraluminalnog miljea mikroorganizama u crijevu (najčešće nakon dugotrajne ili učestale primjene antibiotika, kortikosteroida ili imunosupresiva),
- poremećena imunološka aktivacija ili imunološka deficijencija (AIDS ili druga imunodeficientna stanja i bolesti),
- postoperativne promjene u zdjelici i abdomenu nakon prostatektomije, kolecistektomije, histerektomije s adneksektomijom i nakon apendektomije,
- upalne promjene uz porast prostaglandina, bradikinina, faktora rasta, adenoзина i 5-hydroxytryptamina.

### Patogeneza MK-a

Uzrok nastanka ove bolesti je nepoznat. Postoje različite hipoteze o uzrocima, a među njima se najčešće spominje autoimuna, zatim imunološka etiologija bolesti ili upalni odgovor na različite agense, te disfunkcija mikrofibroblasta za kolagenozni kolitis<sup>8</sup>. Faktori koji mogu utjecati na patogenezu bolesti su malapsorpcija žučnih kiselina, aktivna kloridna ekskrecija, smanjena apsorpcija bikarbonata, zadebljanje subepitelnog kolagenog sloja koji sprečava reapsorpciju vode iz fecesa u kolonu, te porast upalnih medijatora intraluminalno, prostaglandina i nitrit-oksida. Također je uočeno kako oboljeli od MK-a imaju povećane upalne citokine i to TH<sub>1</sub>, signifikantni porast interferona gama, TNF α i interleukina 15 koji je povezan s porastom induktibilne nitrit-oxid sintetaze. Također je utvrđen porast TGF β kod oboljelih od kolagenoznog kolitisa<sup>9,10</sup>. Do sada ne postoji jedinstven stav o patogenezi ove bolesti. U bolesnika s KK-om subepitelno se najčešće nalaze i eozinofili za koje se smatra da povećavaju permeabilnost sluznice debelog crijeva i tako uzrokuju sekrecijske proljeve. U nekih oboljelih od MK-a uočljiv je porast mastocita u sluznici i njihov odgovor na H1 antagoniste što se smatra uzrokom sekrecijskih dijareja. Također postoji hipoteza da određeni bak-



terijski toksini mogu inducirati promjenu upalnog odgovora domaćina i tako u bolesnika s MK-om mogu izazvati dijareju<sup>11</sup>.

## ETIOLOGIJA

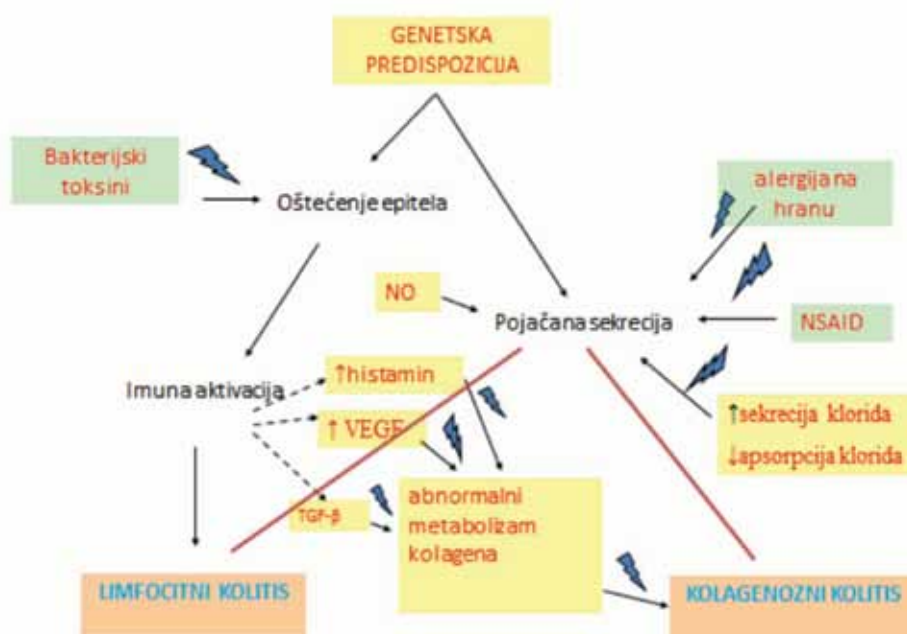
### a) Autoimuna etiologija

Postoji indirektna povezanost između mikroskopskog kolitisa i faktora koji se mogu vidjeti kod nekih autoimunih bolesti. Žene više oboljevaju od kolagenoznog kolitisa u odnosu na muškarce. Dokazano je da oboljeli od mikroskopskog kolitisa, u određenom postotku istovremeno imaju i druge autoimune bolesti: celijakiju (40% oboljelih), Hashimotov tiroiditis, tip I šećerne bolesti ili reumatoidni artritis<sup>12</sup>. Tako se objašnjava moguća imunološka reakcija crijevne mukoze na intraluminalni antigen. Kod nekih bolesnika uočen je pozitivan test na perinuklearna antineutrofilna citoplazmatska antitijela<sup>13,14</sup>. Međutim, još uvijek nema znanstvenih dokaza za povezanost autoimunih markera s mikroskopskim kolitisom.

### b) HLA povezanost s MK-om

Studije su pokazale abnormalnu ekspresiju HLA-DR u crijevnim epitelnim stanicama kod oboljelih od MK-a. Istraživanja su pokazala da osobe sa HLA B27 češće imaju limfocitni kolitis, što govori u prilog autoimunoj etiologiji bolesti<sup>15,16</sup>.

Slika 1. Patogeneza mikroskopskog kolitisa.



### c) Luminalni (crijevni) faktori

Luminalni faktori jedan su od mogućih uzroka mikroskopskog kolitisa. Uključuju aktivacijske supstance poput lijekova, antigena u hrani, žučnog soka, produkte različitih bakterija i toksine<sup>17,18</sup>. Znanstvena istraživanja su pokazala kako osobe s mikroskopskim kolitisom terapijski dobro reagiraju na bezglutensku dijetu<sup>19-21</sup>.

Porast nitritnog oksida, produciranog aktivacijom iNOS-a ( induktibilne nitrit-oxid sintetaze) i porast plazma nitrita u lumenu kolona, prisutani su kod KK-a. Jaki porast ekspresije iNOS-a na površini crijevne sluznice uzrokuje blokadu apsorpcije kloridnih iona što rezultira pasivnim izlaskom vode kroz crijevnu sluznicu u lumen crijeva i uzrokuje sekrecijske proljeve. Također se kao jedan od medijatora sekrecijskih proljeva u MK-u spominje porast intraluminalne i mukozne razine prostaglandina<sup>16,22,23</sup>.

### d) Lijekovi

Pojedini lijekovi smatraju se uzročnim faktorom bolesti. Lijekovi koji mogu provocirati nastanak mikroskopskog kolitisa su: NSAR, salicilati, inhibitori protonske pumpe (IPP), blokatori H<sub>2</sub> receptora, SSRI, antitrombocitni lijekovi (tiklopidin), akarboza i statini. Primijećeno je da je kolagenozni kolitis češći kod bolesnika koji uzimaju NSAR-e. Uočeno je da oboljeli od kolagenoznog kolitisa i artritisa, koji uzimaju NSAR-e, češće imaju enteropatiju s gubitkom proteina. Studije su utvrdile da diskontinuirana primjena NSAR-a može ublažiti tegobe kolagenoznog kolitisa, za razliku od kontinuirane primjene NSAR-a koja najčešće pogoršava simptome kolagenoznog kolitisa<sup>24</sup>.

Inhibitori protonske pumpe, osobito lansoprazol, omeprazol i esomeprazol, provocirajući su lijekovi za limfocitni kolitis. Važno je razmotriti potrebu uzimanja navedenih lijekova kod bolesnika koji imaju vodene proljeve i kliničku sliku mikroskopskog kolitisa<sup>10,25</sup>.

Tablica 2. Lijekovi povezani s nastankom mikroskopskog kolitisa (MK).

| Lijekovi jako povezani s MK-om   | Lijekovi vjerojatno povezani s MK-om  |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• NSAR,</li> <li>• lansoprazol,</li> <li>• aspirin,</li> <li>• flutamid,</li> <li>• sertralin,</li> <li>• tiklopidin,</li> <li>• ranitidin,</li> <li>• akarboza,</li> <li>• simvastatin.</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• karbamazepin,</li> <li>• lisinopril,</li> <li>• levodopa,</li> <li>• oksetoron,</li> <li>• paroksetin,</li> <li>• tardiferon,</li> <li>• vinburnin.</li> </ul> |

### ***e) Bakterijske infekcije i njihovi produkti u crijevima***

Prisutnost upalnih promjena u histološkom nalazu MK upućuje na hipotezu o infektivnoj etiologiji bolesti. Nekoliko studija utvrdilo je da bakterije i njihovi toksini mogu uzrokovati mikroskopski kolitis, iako se u trenutku manifestacije simptoma MK-a u stolici ne mogu izolirati bakterije. U lamini propriji MK-a utvrđeni su lizozimi (antibakterijski enzimi) koji se inače mogu vidjeti u Crohnovoj bolesti<sup>26</sup>. Ova spoznaja navodi na zaključak o mogućem bakterijskom uzroku kod nekih bolesnika oboljelih od MK<sup>26</sup>. Do ovog zaključka došlo se indirektno primjenom kolestiramina, bizmuta i antibiotika, koji su svojim antibakterijskim učinkom ublažili simptome kolitisa ili su simptomi potpuno nestali. Mnoge studije potvrdile su kako je mikroskopski kolitis, češće limfocitni, povezan s infekcijom specifičnim bakterijama kao što su *Yersinia enterocolitica*, *Clostridium difficile*, *Bacteroides fragilis*, *Campylobacter jejuni*<sup>3,27,28</sup>.

### ***f) Žučne kiseline i malapsorpcija žučnih kiselina***

Žučne kiseline bi mogle biti jedan od endogenih čimbenika koji mogu doprinijeti nastanku mikroskopskog kolitisa<sup>18</sup>. Malapsorpcija žučnih kiselina može uzrokovati sekrecijske proljeve u ljudi. U jednoj studiji 12 od 27 bolesnika (44 %) s kolagenoznim kolitisom imalo je kolitis zbog malapsorpcije žučnih kiselina<sup>29</sup>. Terapija kojom se uspjelo vezati žučne kiseline, blokirajući njihovo djelovanje na sluznicu crijeva, omogućila je poboljšanje simptoma i smirivanje kolitisa u 21 od 27 oboljelih (78%). Također je dokazano da kolecistektomija nije povezana s mikroskopskim kolitisom<sup>2,29</sup>.

### ***g) Funkcija miofibroblasta, depoziti kolagena i degradacija kolagena***

Nekoliko studija objasnilo je abnormalnosti u sintezi kolagena, njegove strukture i razgradnje, zatim funkcije miofibroblasta koji odlažu depozite u subepitelijalnom matriksu u bolesnika s kolagenim kolitisom. U oboljelih od kolagenoznog kolitisa uočeno je da je površinski sloj kolagena sačinjen od nekoliko slojeva kolagena VI i glasničke RNA, i da je to rezultat smanjene razgradnje matriksa, a ne porasta sinteze kolagena<sup>30</sup>. Transformirajući faktor rasta  $\beta 1$  (TGF- $\beta 1$ ) potiče akumulaciju kolagena i fibrozu. Kod oboljelih od kolagenoznog kolitisa infiltracija eozinofila potiče porast slojeva transformirajućeg faktora beta1 (TGF- $\beta 1$ ), glasničke RNA u usporedbi sa zdravim osobama<sup>31,32</sup>. Vaskularni endotelijalni faktor rasta (VEGF) drugi je važan regulator ekstracelularnog matriksa, fibrinogeneze i fibrolize. Imunohistokemijske analize su pokazale da se vaskularni endotelni faktor rasta i tenascin nagomilavaju u epitelu i lamini propriji kod bolesnika sa kolagenoznim kolitisom u usporedbi sa zdravom populacijom. Prolongirana terapija oralnim budesonidom smanjuje razinu vaskularnog endotelnog faktora rasta u lamini propriji na normalnu razinu<sup>21,31</sup>.

Fibroblasti i miofibroblasti, smješteni u kriptama epitela kolona, stvaraju normalne depozite kolagena održavajući normalnu strukturu i funkciju mukoze kolona. U kolagenoznom kolitisu subepitelni perikriptalni fibroblasti povećani su veličinom i celularnošću<sup>33,34</sup>. Takvi fibroblasti odvojeni su i nemaju normalan kontakt s epitelnim stanicama bazalne lamine. Na taj način normalni fibroblasti također postaju deficijentni. Tako se objašnjava nastanak kolagenoznog kolitisa koji je najvjerojatnije posljedica disregulacije intestinalnih subepitelnih miofibroblasta. Čini se ipak da je disregulacija miofibroblasta sekundarni odgovor na upalne promjene mukoze potaknute upalnim medijatorima. Slične mikroskopske promjene mogu se zapaziti i u ulceroznom kolitisu<sup>33,35</sup>.

Možemo zaključiti kako postoji nekoliko mehanizama koji su odgovorni za patogenezu mikroskopskog kolitisa, međutim još uvijek nema jedinstvenog mehanizma koji bi bio odgovoran za ovu bolest.

## **Sličnosti i razlike u patogenezi SIC-a i MK-a**

Prema svim dosadašnjim spoznajama nastanak SIC-a najčešće se povezuje s promjenama neurovegetativne stimulacije receptora u SŽS-u i genetskim faktorima koji mogu potaknuti ovaj sindrom. Za razliku od SIC-a patogeneza MK-a se najčešće povezuje s nepovoljnim učinkom nekih lijekova (NSAR, IPP, tiklopidin, aspirin...), zatim poremećajima funkcije miofibroblasta, te autoimunim procesima.

## **KLINIČKA SLIKA**

### **Klinička slika SIC-a**

Abdominalni bolovi i grčevi u donjem abdomenu, perzistentna ili recidivirajuća vodena dijareja, poremećaji pražnjenja crijeva najčešće bez hematokezije i gubitka tjelesne mase koji traju najmanje 3 mjeseca, simptomi su koji klinički upućuju na sindrom iritabilnog crijeva. Ova bolest je jedna od najčešćih funkcionalnih gastrointestinalnih bolesti u zapadnim civilizacijama. Sindrom iritabilnog crijeva može biti klinički determiniran u tri najčešće forme: SIC-D s dominacijom dijareje, SIC-K s dominacijom konstipacije i mješoviti tip. Prema patogenezi bolest je kronična, a često se izmjenjuju periodi blagih simptoma s periodima jako izraženih simptoma koji znatno umanjuju kvalitetu života oboljelog. Među simptomima dominiraju abdominalni bolovi i distenzija abdomena uz pojačanu flatulenciju, te promjena frekvencije, volumena i konzistencije stolice (tablica 3).

### **Klinička slika mikroskopskog kolitisa**

Mikroskopski kolitis klinički karakteriziraju abdominalni grčevi i bolovi uz kroničnu ili intermitentnu vodenu dijareju najčešće bez hematokezije, što može dovesti do dehidracije ili uzrokovati metabolički poremećaj. Dijareja se uvijek pogoršava nakon obroka, a gladovanje reducira broj te mijenja konzistenciju defeciranog sadržaja. Oko 25 % oboljelih ima noćne defekacije koje najčešće nisu prisutne kod SIC-a (tablica 4).

Tablica 3. Prikaz simptoma sindroma iritabilnog crijeva.

| <b>SIMPTOMI SINDROMA IRITABILNOG CRIJEVA (SIC-D)</b>   |  |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• abdominalni bolovi i grčevi koji u pravilu nestaju s defekacijom,</li> <li>• učestale defekacije,</li> <li>• vodene dijareje ili kašaste defekacije, najčešće bez hematokezije,</li> <li>• abdominalna distenzija,</li> <li>• stolice sa sluzi,</li> <li>• osjećaj nepotpunog pražnjenja rektuma,</li> <li>• flatulencija,</li> <li>• tenezmi i lažni tenezmi.</li> </ul> |  |
| <b>Ostali GI simptomi povezani sa SIC-a</b>  | <b>Ekstraintestinalni simptomi SIC-a</b>   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• disfagija,</li> <li>• mučnina,</li> <li>• intermitentna dipepsija.</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• seksualna disfunkcija,</li> <li>• dispareunija,</li> <li>• polakisurija uz dizuriju,</li> <li>• kratkoća daha i disanja,</li> <li>• bolovi u prekordiju,</li> <li>• insomnija,</li> <li>• umor,</li> <li>• bolovi u mišićima i leđima.</li> </ul> |

Kvaliteta života oboljelih od MK-a ovisi o intenzitetu ili stupnju dijareje, abdominalnih bolova, urgentne defekacije i inkontinencije. Obzirom da je klinički teško razlikovati SIC od MK, biopsija sluznice kolona najčešće je jedini kriterij kako bi se primijenilo najprikladnije liječenje<sup>5,12,38</sup>.

Tablica 4. Prikaz kliničkih značajki mikroskopskog kolitisa

| KARAKTERISTIKE MIKROSKOPSKOG KOLITISA (MK)   | UČESTALOST TIJEKA BOLESTI, KLINIČKIH SIMPTOMA I PRIDRUŽENIH BOLESTI (MK)                     |
|--|--|
| <b>Tip dijareje</b>                          | Sekretorna vodena dijareja   |
| <b>Dnevni broj defekacija</b>                | <3 (12 %)<br>4-9 (45 %)<br>>10 (22 %)  |
| <b>Početak bolesti</b>                       | Podmukao (58 %)<br>Nagli početak (42 %)  |
| <b>Tijek bolesti</b>                         | Kronični intermitentni (85 %)<br>Kronični kontinuirani (13 %)<br>Jedna epizoda bolesti (2 %) |
| <b>Simptomi</b>                              |  |
| Dijareja (95 %)                              | Urgentna defekacija (29 %)   |
| Mršavljenje (42 %)                           | Noćna dijareja (27 %)  |
| Abdominalni bolovi (41 %)                    | Umor (14 %)  |
| <b>Pridružene bolesti</b>                    |  |
| Reumatoidni artritis (14 %)                  | CREST sindrom  |
| Bolesti štitnjače (8,6 %)                    | Perniciozna anemija  |
| Celijakija (8,0 %)                           | Sjögrenov sindrom  |
| Astma (6,2 %)                                | Sklerodermia   |
| Diabetes mellitus (5,5 %)                    | Linearna IgA dermatoza   |
| Sistemski i/ili diskoidni lupus eritematodes | Primarna bilijarna ciroza (PBC)  |
| Spondiloartritis                             | Kolagenozni gastritis  |

### Sličnosti i razlike u simptomima MK-a i SIC-a

Kao što je vidljivo iz tablice 5 abdominalni grčevi, distenzija abdomena i vodenaste dijareje bez hematokezije prisutni su i kod SIC-a i MK-a. Međutim, ove dvije bolesti se mogu razlikovati u konstipaciji stolice koja je kod MK-a uvijek proljevasta, dok u bolesnika sa SIC-a može biti prisutna vodena dijareja, ali i konstipacija, odnosno u istog bolesnika intermitentna izmjena vodenih dijareja s konstipacijama. Ujedno kod MK-a je često prisutna urgentna defekacija i to prosječno 4-5 puta dnevno, a nerijetko su prisutne vodene proljevaste stolice i do 10 puta dnevno, uz značajan gubitak tekućine i elektrolita, za razliku od SIC-D gdje vodene proljevaste stolice nisu toliko učestale i obilne.

Tablica 5. Prikaz sličnosti i različitosti simptoma kod MK-a i SIC-a.

| SIMPTOMI MIKROSKOPSKOG KOLITISA  | SIMPTOMI SINDROMA IRITABILNOG CRIJEVA   |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• vodenasta dijareja bez hematokezije, nema konstipacija,</li> <li>• abdominalni bolovi, grčevi i distenzija,</li> <li>• urgentna defekacija (do 10 x/dan),</li> <li>• noćna defekacija,</li> <li>• gubitak tjelesne mase,</li> <li>• povezanost s autoimunim bolestima (kolagenozni kolitis).</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• učestale defekacije, najčešće vodenasta dijareja (SIC-D), moguća i konstipacija (SIC -K) te izmjene konstipacije i dijareje (SIC-M),</li> <li>• abdominalni bolovi, grčevi i distenzija,</li> <li>• tenezmi i lažni tenezmi,</li> <li>• nema noćne defekacije,</li> <li>• najčešće nema gubitka na tjelesnoj masi ili je slabije izražen,</li> <li>• nema povezanosti s autoimunim bolestima.</li> </ul> |
| <p>Simptomi koji nisu tipični za probavni trakt i bolesti crijeva, a javljaju se kod bolesnika sa SIC-a i u MK-a:</p>  |   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• kronični umor,</li> <li>• depresija,</li> <li>• glavobolja,</li> <li>• nesanica,</li> <li>• panični poremećaj.</li> </ul>   |   |

Kod SIC-a je karakteristično da su izraženiji tenezmi. Zbog manjeg gubitka tekućine i manje učestalih proljevastih stolica kod SIC-a je prisutan manji gubitak tjelesne mase u odnosu na MK. Također, kod MK-a je u 1/3 bolesnika prisutna noćna dijareja, dok kod oboljelih od SIC-a nema noćne

dijareje ili se javlja sporadično. Artralgiya i različite manifestacije autoimunih stanja (tiroiditis, RA, psorijaza) gotovo su uvijek prisutni kod bolesnika s mikroskopskim kolitisom, osobito u KK kolitisu, za razliku od bolesnika sa SIC-a kod kojih najčešće nema prisutnih konkomitantnih autoimunih bolesti<sup>39,40</sup>. U obje bolesti javljaju se i simptomi koji nisu povezani sa simptomima gastrointestinalnog trakta kao što su umor, glavobolja, depresija, anksioznost i nesanica. Kvaliteta života oboljelih od SIC-a i MK-a je značajno narušena. Vrlo često uz sindrom iritabilnog crijeva postoji anksioznost i depresija, tako da se postavlja pitanje jesu li one uzrokovale pokretanje SIC-a ili je SIC potaknut nekim drugim čimbenicima doveo do depresije i anksioznosti<sup>41</sup>.

## DIJAGNOSTIKA

### Dijagnostika SIC-a

Vrlo je teško pouzdano dijagnosticirati SIC jer ne postoje specifični testovi za ovu bolest. Postoje dijagnostički Rimski III kriteriji.

Dijagnosticiranje SIC-a je izazovno, ali i nepouzdana zbog nekoliko razloga:

- odsutnost kliničkih, bioloških i endoskopskih značajki,
- teško objektiviziranje bolesnikovih kliničkih simptoma,
- raznolikosti simptoma među svim oboljelima od SIC-a, ali i raznolikost simptoma kod jednog bolesnika (SIC-D, SIC-K, SIC-M),
- simptomi SIC-a mogu prikrivati mnoga druga patološka stanja i bolesti.

MK je bolest crijeva koja se često poistovjećuje sa SIC-a. Klinički u podlozi simptomatologije SIC-a susrećemo mikroskopski kolitis. MK karakteriziraju vodene dijareje, bez primjesa krvi, najčešće kolonoskopski urednog nalaza sluznice debelog crijeva, a uz mikroskopski pozitivan nalaz kolitisa. Jedini kriterij dijagnostičkog razlikovanja SIC-a od MK-a je mikroskopski nalaz biopsije sluznice debelog crijeva. U bolesnika sa SIC-a najčešće ne postoji pogoršanje simptoma bolesti povezano sa uzimanjem određene vrste hrane.

### Dijagnostika mikroskopskog kolitisa

Prvi korak u dijagnostici MK-a je detaljna anamneza. Razgovor s bolesnikom liječniku će pomoći u razlikovanju drugih bolesti koje mogu biti uzrok tegoba bolesnika (upalna bolest crijeva, SIC, celijakija, infektivni kolitis...). Nakon toga treba učiniti fizikalni pregled bolesnika. Zatim slijedi laboratorijska dijagnostika krvi, određivanje leukocita u fecesu, bakteriološka i parazitološka dijagnostika stolice i hemokult test. Fekalni leukociti su nespecifični pokazatelj, ali ipak su prisutni u najmanje 55 % oboljelih.

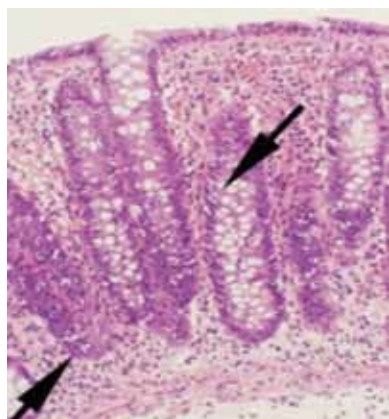
Navedeni laboratorijski i mikrobiološki testovi su nespecifični premda liječniku pomažu vidjeti u kakvom je stanju oboljeli i kojim daljnjim dijagnostičkim protokolima treba podvrgnuti bolesnika kako bi se utvrdila točna dijagnoza bolesti. Slijedeći dijagnostički postupak je kolonoskopija. Endoskopskom evaluacijom kolona kod mikroskopskog kolitisa najčešće se ne uočavaju makroskopski vidljive promjene sluznice, osim ponekad blagih nespecifičnih promjena kao što su eritem ili edem sluznice kolona. Ulceracije kolona su rijetke i najčešće su vidljive kod bolesnika koji su pod terapijom NSAR-a. U fecesu oboljelih ponekad se utvrdi leukocitoza. Bitna histološka značajka mikroskopskog kolitisa je intraepitelna limfocitoza. Bolest je također mikroskopski karakterizirana mješovitom infiltracijom u lamini propriji, dominantno zbog prisutnosti kroničnih upalnih stanica. Kolagenozni kolitis je mikroskopski karakteriziran oblaganjem subepitelnih stanica kolagenom. Uzorak biopsije sluznice kolona, kod oboljelih od mikroskopskog kolitisa, sadržava neutrofile s ak-



tivnim kriptitisom, a prisutni su u 30-40 % oboljelih. Taha i suradnici smatraju da je za dijagnostiku MK potrebno učiniti kolonoskopiju do ileocealnog ušća zato što je najveći broj biopsija koje potvrđuju MK u poprečnom kolonu (83 %), zatim uzlaznom kolonu (70%), a najmanje ih je u rektosigmoidnom kolonu (66 %)<sup>42</sup>. Mikroskopski kolitis smatra se dijelom upalnih bolesti crijeva (UBC), ali nema povezanosti s Crohnovom bolesti ili ulceroznim kolitisom. Iako postoje vidljive mikroskopske patohistološke promjene na sluznici crijeva kod oboljelih, nije dokazana sklonosti malignoj alteraciji<sup>43</sup>.

#### *a) Dijagnostika limfocitnog kolitisa (LK)*

Bolesnici s LK-om imaju povećani broj intraepitelnih limfocita i proliferaciju subepitelnih upalnih stanica. Makroskopski nema vidljivih promjena na sluznici crijeva. Zahvaća bolesnike u bilo kojoj životnoj dobi, premda se najčešće javlja u kasnoj srednjoj i starijoj životnoj dobi. Rijetko se bolest komplicira težim kolitisom ili ekstraintestinalnim komplikacijama. Bolest karakteriziraju kronične i nepredvidive remisije i relapsi.

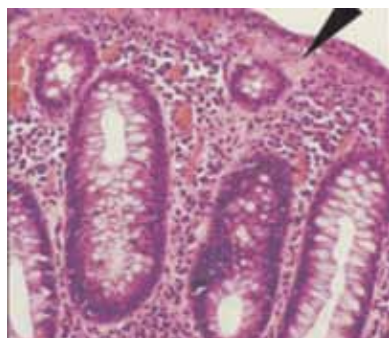


*Slika 2. Prikaz mikroskopskog nalaza limfocitnog kolitisa. Vidljiva je blaga difuzna infiltracija limfocita u kriptama i površinskom epitelu. Infiltracija limfocita u lamini propriji je minimalna i nema odlaganja kolagena. Preuzeto sa [www.mja.com.au/journal/2006/](http://www.mja.com.au/journal/2006/)*

U jednoj studiji utvrđeno je da kod oboljelih od limfocitnog kolitisa više od 80 % njih ima poboljšanje kliničke slike i histološkog nalaza i 38 mjeseci nakon terapije<sup>44</sup>. Oboljeli su najčešće stariji od 60 godina i podjednaka je raspoređenost među muškarcima i ženama (M:Ž, 1:1,25)<sup>45</sup>.

#### *b) Dijagnostika kolagenoznog kolitisa*

Kod kolagenoznog kolitisa vidljivo je zadebljanje bazalne membrane epitela kolagenom tipa I, III i VI. Debljina zadebljanih slojeva kolagena iznosi najčešće 7-80  $\mu\text{m}$ . Zbog zadebljanog kolagenskog sloja povećana je sekrecija klorida koja je jedan od uzroka sekrecijskih proljeva u KK-u. Površinski kolageni sloj sačinjen je od kolagena tipa I, III i VI s glikoproteinom tenascinom s kojim je uklopljen u subepitelni matriks.



*Slika 3. Prikaz mikroskopskog nalaza kolagenoznog kolitisa. Na slici je vidljiva blaga infiltracija limfocita i plazma stanica subepitelijalno i u lamini propriji. Vidljiva je subepitelijalna blaga degeneracija uz nakupljanje kolagena. Preuzeto ([www.mja.com.au/journal/2006/](http://www.mja.com.au/journal/2006/))*

Biopsije sluznice najčešće se uzimaju iz proksimalnog i distalnog kolona zato što je najčešće kolageni sloj tanji u distalnom kolonu. Ukoliko se ciljanom biopsijom sluznice debelog crijeva utvrdi prisutnost tenascina i kolagena tipa VI, tada je to visoko specifično i senzitivno za potvrdu KK, osobito u nejasnih kliničkih slika oboljelih<sup>7,22</sup>. Kolagenozni kolitis najčešće se nalazi u uzlaznom i poprečnom kolonu<sup>16</sup>.

Tablica 6. Prikaz histopatoloških značajki limfocitnog i kolagenoznog kolitisa.

| LIMFOCITNI KOLITIS (LK)   | KOLAGENOZNI KOLITIS (KK)  |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• intraepitelna limfocitoza (&gt;20/100) epitelnih stanica.</li> <li>• inflamacija u lamini proprijii, proliferacija limfocita i plazma stanica, bez neutrofila, CD8-poz.stanice,</li> <li>• oštećenje površinskog epitela (spljoštavanje i odvajanje subepitelnog od epitelnog sloja),</li> <li>• subepitelni kolagenski sloj &lt;10 µm,</li> <li>• normalna građa kripte.</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• blaga inflamacija u lamini proprijii, umjerena proliferacija limfocita i plazma stanica, CD8-poz.stanice,</li> <li>• oštećenje površinskog epitela (spljoštavanje i odvajanje subepitelnog od epitelnog sloja),</li> <li>• intraepitelna limfocitoza prisutna je kod nekih oboljelih od KK, ali broj stanica je &lt;20/100,</li> <li>• najčešća lokalizacija u uzlaznom i poprečnom kolonu,</li> <li>• subepitelni kolageni sloj (I,III,VI) je deblji &gt;10 µm i ostaje zadebljan i nakon nestanka simptoma bolesti,</li> <li>• minimalna distorzija kripta.</li> </ul> |

Jedna studija je pokazala kako je 63 % oboljelih od kolagenoznog kolitisa nakon tri i pol godine od završetka terapije imalo remisiju bolesti, te je utvrđeno da 29 % oboljelih od KK-a zahtijeva kontinuiranu terapiju<sup>44</sup>. Oboljeli su često mlađi od 57 godina, s dominacijom žena među oboljelima, M:Ž (1:4)<sup>31,46</sup>. Znanstvene studije su pokazale da pušači, žene, te osobe koje su uzimale NSAR i inhibitori protonske pumpe (IPP) značajno više obolijevaju od kolagenoznog kolitisa<sup>45</sup>.

### Diferencijalna dijagnostika SIC-a i MK-a

Ove dvije bolesti teško je klinički razlikovati. Dijagnostika SIC-a zasniva se na isključivanju ostalih bolesti crijeva s vodenim dijarejama bez hematokezije, opstipacijom, distenzijom i bolovima u abdomenu. Kod bolesnika s navedenim tegobama potrebno je učiniti kolonoskopiju gdje se biopsijom, najčešće makroskopski uredne sluznice kolona, dokazuje prisutnost MK-a. Osnovna dijagnostička razlika između SIC-a i MK-a je prisutnost ili odsutnost mikroskopski vidljivih upalnih promjena u sluznici kolona. Ukoliko ne postoje patohistološke promjene u mukozi i submukozi

kolona tada se radi o SIC-a, a ukoliko su prisutne mikroskopske promjene u sluznici kolona radi se o jednom od dva entiteta mikroskopskog kolitisa.

U jednoj multicentričnoj studiji utvrđen je udio mikroskopskog kolitisa među oboljelima od kronične dijareje od oko 22 %<sup>47</sup>. Ovaj podatak potvrđuje da MK nije rijetka bolest, osobito među bolesnicima s dijarejom bez hematokezije i abdominalnim bolovima.

Tablica 7. Diferencijalna dijagnoza SIC-a i MK-a (EMCG 2011).

|  | Sindrom iritabilnog crijeva | Mikroskopski kolitis |
|--|-----------------------------|----------------------|
| Prvo pojavljivanje bolesti (godine starosti) | < 50                        | >50                  |
| Konzistencija stolice                        | mekša-promjenljiva-tvrda    | vodena/mekša         |
| Bolovi u trbuhu                              | obavezni                    | povremeno            |
| Noćne dijareje                               | vrlo rijetko                | moguće               |
| Osjećaj nekompletnog pražnjenja crijeva      | uobičajeno                  | ne                   |
| Gubitak TT                                   | rijetko                     | uobičajeno           |
| Inkontinencija stolice                       | rijetko                     | uobičajeno           |
| Osjećaj napuhnutosti                         | uobičajeno                  | rijetko              |
| Povezanost sa autoimunim bolestima           | ne                          | da                   |

U studiji Misra i suradnika<sup>45</sup> učinjena je kolonoskopija u 400 bolesnika s vodenom dijarejom bez hematokezije i abdominalnim bolovima. U 15/400 (3,7 %) bolesnika biopsija kolona pokazala je MK. U 5/15 (33%) oboljelih od MK-a utvrđen je kolagenozni kolitis, a u 10/15 (67%) bolesnika utvrđen je limfocitni kolitis. U 10/15 (67 %) oboljelih od MK-a klinički je postavljena dijagnoza sindroma iritabilnog kolona (SIC). U 12/15 (80 %) oboljelih od MK-a nisu bile makroskopski vidljive bilo kakve promjene na sluznici kolona, dok je u 3/15 (20 %) oboljelih od MK-a imalo makroskopski vidljivu blagu hiperemiju sluznice kolona<sup>48</sup>.

Genetska predispozicija za nastanak bolesti nije dokazana<sup>49</sup>. Također nije uočena povezanost mikroskopskog kolitisa s malignom alteracijom, osim u jednoj studiji gdje je nađena povezanost kolagenoznog kolitisa s rakom pluća<sup>49</sup>. MK i UBC imaju sličnu mikroskopsku upalnu infiltraciju<sup>49,50</sup>.

## LIJEČENJE

### Terapija mikroskopskog kolitisa

Terapija mikroskopskog kolitisa treba biti prilagođena tipu kolitisa, simptomima bolesti, dobi, spolu, recidivima ili relapsima bolesti. Terapija mikroskopskog kolitisa može se podijeliti u tri skupine terapijskih postupaka:

#### 1) Promjena načina života i navika u prehrani

Smatra se prvim korakom u liječenju MK-a. Potrebno je izbaciti kofein, ljutu i jako začinjenu hranu, gazirana pića i alkohol. Također je dobro izbaciti mlijeko zbog laktoze ili konzumirati mlijeko bez laktoze. Nužno je prestati pušiti.

#### 2) Terapija lijekovima

Ukoliko tegobe i dalje postoje, a promijenjen je način života i prehrana, slijedeći korak u terapiji je primjena lijekova prema određenom algoritmu.

#### 3) Operativna terapija

Ako prethoda dva tretmana MK-a nisu dala željene rezultate u liječenju ponekad, iako rijetko, potrebno je primijeniti operativnu terapiju. Ona se najčešće sastoji od segmentalne kolektomije onog segmenta kolona koji je zahvaćen jačom proliferacijom upalnih stanica i/ili kolagenkim depozitom.

Terapijski algoritam za MK prikazan je na slici 4. Kod vodenih dijareja koje traju duže od 3 dana najčešće se liječenje počinje bizmutom ili probiotiocima, jer je uzrok vodenih dijareja najčešće gastroenteritis ili kolitis infektivne etiologije. Nakon provedenog dijagnostičkog postupka i dijagnoze MK-a prva linija medikamentozne terapije je najčešće primjena antidijarealnih lijekova (loperamid). Ukoliko je terapijski postupak i dalje neuspješan, primjenjuje se druga linija medikamentozna kao što su aminosalicilati (mesalazin, sulfasalazin) ili kolestiramin<sup>46</sup>. Kolestiramin se primjenjuje kada postoji kolagenozni kolitis, odnosno u bolesnika s malapsorpcijom žučnih kiselina. Calabrese i suradnici su usporedili terapiju mesalazinom i kombinacijom mesalazina i kolestiramina te zaključili da je efektivna medikamentozna terapija za LK primjena mesalazina, a za KK kombinacija mesalazina i kolestiramina<sup>48</sup>. U nekih bolesnika pomaže antibiotska terapija, najčešće metronidazol, ali vrlo rijetko i kratkotrajno. Ukoliko primijenjena terapija ne dovodi do poboljšanja, osobito kod kolagenoznog kolitisa, primjenjuje se budesonid<sup>46</sup>.

Slika 4. Prikaz algoritma liječenja mikroskopskog kolitisa (MK).

**ISKLUČITI: CELIJAKIJU, IZ DIJETE UKLONITI ŠTETNE ČIMBENIKE, IZOSTAVITI LIJEKOVE KOJI POTENCIJALNO INDUCIRAJU MK**

|                  | BLAGI OBLIK MK | UMJERENO TEŠKI OBLIK MK | TEŠKI OBLIK MK |
|------------------|----------------|-------------------------|----------------|
| <b>1. LINIJA</b> | ANTIDIJAROICI  | BUDESONID               | BUDESONID      |
| <b>2. LINIJA</b> |                | BIZMUT SUBSALICAT       |                |
|                  |                | KOLESTIRAMIN            |                |
|                  |                | MESALAZIN               |                |
| <b>3. LINIJA</b> |                | AZATIOPRIN/6-MP         |                |
| <b>4. LINIJA</b> |                | KIRURGIJA               |                |

Preuzeto: *Algoritmi u gastrointestinalnoj endoskopiji i endoskopskom ultrazvuku*. R. Pulanić i sur., Zagreb, 2012.

Istražen je učinak budesonida u MK nakon primjene 9 mg/dan u trajanju terapije od 6 tjedana. Klinička remisija nakon prestanka terapije bila je veća u grupi koja je primala budesonid, nego u placebo grupi. Poboljšanje histološkog nalaza nakon prestanka primjene budesonida bilo je u 60,9 %, a u placebo grupi samo 4,5 %<sup>51</sup>. Budesonid je danas, na temelju pet kontroliranih randomiziranih kliničkih studija, uvršten u prvu terapijsku liniju liječenja umjereno teškog i teškog oblika MK<sup>52-54</sup>. Nadalje, budesonid je podjednako učinkovit u liječnju oba oblika MK<sup>52-54</sup>. Najčešće se primjenjuje u trajanju od 6-8 tjedana, a iznimno terapija se može produžiti i na 6 mjeseci (3-6 mg dnevno) ukoliko to zahtijeva klinička slika bolesnika. On se dobro podnosi i svakako značajno poboljšava kvalitetu života oboljelih. Vrlo je učinkovit, međutim samo za vrijeme uzimanja lijeka. Nakon prestanka uzimanja budesonida postoji veliki rizik od relapsa bolesti<sup>46,51,53</sup>.

Ukoliko se bolest ne može uvesti u remisiju primjenom navedenih lijekova primjenjuje se treća linija liječenja a to su imunosupresivi kao što je metotreksat, ciklosporin ili azatioprin<sup>55</sup>. Kirurško liječenje nužno je u vrlo malog broja oboljelih, osobito u onih koji su tijekom života imali veći broj recidivirajućih epizoda bolesti ili onih s jače izraženim kliničkim i histološkim značajkama bolesti. U takvih bolesnika najčešće se primjenjuje parcijalna kolektomija zahvaćenog dijela crijeva ili ileostoma<sup>23,56</sup>.

Tablica 8. Prikaz terapije za oboljele od mikroskopskog kolitisa (MK).

| LIJEKOVI                                       | DOZA LIJEKA  | DJELOTVORNOST LIJEKA  |
|--|--|---|
| <b>Loperamid ili drugi antidijski lijekovi</b> | 2 mg, ukoliko je potrebno može se uzimati do 8 tbl./dan.       | Treba se uzimati povremeno ili stalno.  |
| <b>Bizmut subsalicilat</b>                     | 3x262 mg, maksimalno do 8 tjedana u kontinuiranoj terapiji.    | Bizmut je neurotoksičan kod dugotrajne upotrebe, stoga se ne smije uzimati dulje od 8 tjedana.  |
| <b>Mesalazin 800 mg</b>                        | 800 mg/dan, 6 mjeseci ili duže.                                | Mesalazin u kombinaciji s kolestiraminom koristi se za liječenje kolagenog kolitisa.  |
| <b>Kolestiramin</b>                            | 4 g /dan, 6 mjeseci ili duže.                                  | Blokira nitrit oksid i žučne kiseline.  |
| <b>Budesonid</b>                               | 6-9mg/dan, 6 ili 8 tjedana, zatim 6 mjeseci.                   | Nakon prestanka terapije ubrzo se javlja relaps bolesti, stoga je najčešće potrebno dugotrajno uzimanje manje količine lijeka održavanja. |
| <b>Prednizon</b>                               | 50 mg/dan/2 tjedna.  | Propisuje se kad bolesnici ne reagiraju na budesonid. Nije određeno optimalno trajanje terapije.  |
| <b>Azatioprin/6 merkaptopurin</b>              | 2-2,5mg/kg/dan (azatioprin) ili 1-1,5mg/kg/dan (mercaptapurin) | Propisuju se samo ukoliko je bolest refrakтерна na terapiju kortikosteroidima.  |
| <b>Metotreksat</b>                             | 10-25 mg/tjedan  | Propisuju se samo ukoliko je bolest refrakтерна na terapiju kortikosteroidima.  |

## Sličnosti i razlike u terapiji SIC-a i MK-a

Razlike u terapiji proizlaze iz različitosti u frekvenciji i intenzitetu dijareja koje su kod MK-a izraženije, te zbog razlike u etiopatogenezi bolesti. Terapija kod SIC-a je najčešće simptomatska i zasniva se na uklanjanju glavnih simptoma bolesti (bolova i distenzije u abdomenu, zatim dijareja ili opstipacija). S obzirom na etiopatogenezu bolesti kod SIC-a se često primjenjuju sedativi, trankvilizatori ili antidepresivi (TCA ili SSRI).

U liječenju MK-a terapija uvijek započinje antidijarealnim lijekovima, budesonidom, zatim protuupalnim lijekovima, a ukoliko nema željenog rezultata primjenjuju se imunosupresivi. Mikroskopski kolitis prema svojoj patofiziologiji je upalni proces u mukozi i submukozi crijeva i stoga se dijareja primarno liječi protuupalnim lijekovima koji će smanjenjem upale ublažiti dijareju, koja će zatim nestati ili biti u fazi remisije. Upalni proces u MK-u je glavna razlika u odnosu na patofiziološki proces u SIC-a. Samo u najtežim situacijama primjenjuje se kirurško liječenje.

## ZAKLJUČAK

U posljednjih 30 godina od kada je otkrivena razlika između SIC-a i MK-a prema mikroskopskom patohistološkom nalazu sluznice debelog crijeva, počele su se primjenjivati različite doktrine liječenja za svaku od navedenih bolesti. Bolesti su klinički slične jer se očituju sličnim simptomima, pa stoga nije rijetkost da se pod dijagnozom SIC-a kriju oboljeli od MK-a. Tijek bolesti kod SIC-a najčešće nije tako drastičan, što se tiče frekvencija i konzistencija vodenih dijareja, kao što to može biti kod MK-a. Kod SIC-a su često prisutni tenezmi, što nije klinička značajka za MK. Također je tipično za MK da su česte noćne dijareje, koje nisu tipične za SIC.

Istraživanja su pokazala da su to dvije različite bolesti, a njihova najveća razlika je u patogenezi bolesti. Kod SIC-a se često osim intestinalnih javljaju i ekstraintestinalni simptomi bolesti kao što su: seksualna disfunkcija, dispareunija, polakisurija uz dizuriju, kratkoća daha i piskavo disanje, bolovi u prekidiju, glavobolja i insomnija. Od ostalih simptoma koji se povezuju s tegobama gornjeg probavnog trakta, a susreću se u oboljelih od SIC-a, prisutni su disfagija, mučnina i intermitentna dispepsija. Ekstraintestinalni simptomi koji se javljaju u obje bolesti (SIC i MK) su kronični umor, glavobolja, nesanica i panični napadaji.

Epidemiološki SIC je češća bolest u odnosu na MK, javlja se u mlađoj životnoj dobi (<50 god.) i zahvaća češće žene nego muškarce. MK češće zahvaća žene u odnosu na muškarce, za razliku od LK-a koji podjednako zahvaća oba spola. LK kao jedan entitet mikroskopskog kolitisa češće je prisutan u starijoj životnoj dobi (>65 godina).

U etiopatogenezi obje bolesti, koja nije u potpunosti jasno definirana, postoji nekoliko hipoteza. Uočljivo je da se najčešće SIC povezuje s dugotrajnim stresom, anksioznim i depresivnim ili bipolarnim poremećajem kao mogućim uzrokom ili poticajem za nastanak ovog sindroma. Za razliku od SIC-a, MK se patogenetski najčešće povezuje s autoimunim bolestima kao što su RA, celijakija, sklerodermija, Sjögrenov sindrom, primarna bilijarna ciroza, LE, astma. Tako se može zaključiti da SIC ima etiologiju u neravnoteži funkcioniranja neurovegetativnog živčanog sustava (poremećaj stvaranja, lučenja, ponovne pohrane serotonina i stimulacije serotoninskih receptora u SŽS-u). MK za razliku od SIC-a ima mikroskopski upalne promjene u sluznici debelog crijeva koje mogu biti uzrokovane autoimunim procesima ili mogu biti dio komorbiditeta autoimunih bolesti i stoga je

etiopatogenetski bliže upalnim bolestima crijeva kao što su Crohnova bolest i ulcerozni kolitis. U patogenezi MK-a navode se i pojedini lijekovi (lanzoprazol, NSAR, sertralin, aspirin, ticlopidin).

U dijagnostici SIC-a i MK-a postoji također značajna razlika. SIC se dijagnosticira isključivanjem svih drugih crijevnih bolesti koje mogu biti uzrokom bolesnikovih tegoba (MK, celijakije, intolerancije na laktozu, infektivne dijareje i neuroendokrine dijareje, kolorektalnog karcinoma i UBC). Dijagnostika MK-a zasniva se na pozitivnom mikroskopskom nalazu upalnih promjena u sluznici kolona dobivenim biopsijom makroskopski uredne ili neznatno upalno promijenjene sluznice kolona.

U terapiji SIC-a primjenjuje se simptomatska terapija koja smanjuje ili uklanja abdominalne bolove, grčeve i distenziju u abdomenu, zatim frekvenciju i konzistenciju defekacija i najčešće prisutne psihičke tegobe koje su potaknule SIC ili su nastale kao posljedica dugotrajnog i refrakternog SIC-a. Rezultati novijih istraživanja pokazali su da primjena grupne hipnoterapije i medikamentoznog liječenja značajno doprinosi nestanku simptoma ( $p < 0,001$ ). U terapiji MK-a primjenjuju se lijekovi koji će najbolje pomoći u liječenju vodenih dijareja koje su dominantni i najčešći simptom kod MK-a (85 % oboljelih). Terapija započinje antidijarealnim lijekovima (loperamidom), a u prvoj liniji liječenja je i budesonid. Ukoliko liječenje nije uspješno nastavlja se protuupalnim lijekovima (sulfasalazin, mesalazin). Mikroskopski kolitis je primarno upalni proces u mukozi i submukozi crijeva stoga je liječenje protuupalnim lijekovima najčešće uvijek potrebno, no ako terapija nije uspješna dalje se nastavlja prednizolonom, potom imunosupresivima i rijetko kirurškim načinom liječenja. U tablici 9. prikazane su osnovne karakteristike MK-a i SIC-a prema simptomima, epidemiologiji, patogenezi, dijagnostici i načinu liječenja.

*Tablica 9. Prikaz osnovnih karakteristika MK-a i SIC-a prema obilježjima (simptomi, epidemiologija, patogeneza, dijagnostika i terapija).*

| OBIJEŽJA       | KARAKTERISTIKE MK-a   | KARAKTERISTIKE SIC-a   |
|----------------|---|--|
| SIMPTOMI       | <ul style="list-style-type: none"> <li>• vodene dijareje 5-10x/dan,</li> <li>• noćna dijareja,</li> <li>• gubitak tjelesne mase.</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• tenezmi i lažni tenezmi</li> <li>• dijareja, opstipacija ili izmjena opstipacije i dijareje sa sluzi,</li> <li>• nema gubitka tjelesne težine.</li> <li>• nema noćne dijareje.</li> </ul> |
| EPIDEMIOLOGIJA | <ul style="list-style-type: none"> <li>• incidencija 1-12/100000,</li> <li>• češći u starijoj dobi (&gt;65 god.),</li> <li>• KK češći u žena, LK podjednako prisutan kod muškaraca i žena.</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• incidencija 2-22% u Europi,</li> <li>• žene:muškarci, 2:1,</li> <li>• incidencija u mlađih od 50 godina.</li> </ul>   |



|              |   |  |
|--------------|---|--|
| PATOGENEZA   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• autoimuna etiologija,</li> <li>• disfunkcija fibromioblasta-depoziti kolagena,</li> <li>• bakterijske infekcije crijeva,</li> <li>• lijekovi (lanzoprazol, NSAR, aspirin, sertralin, tiklopidin).</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• dugotrajni stres,</li> <li>• serotoniniska disfunkcija,</li> <li>• genetski faktori.</li> </ul>   |
| DIJAGNOSTIKA | <ul style="list-style-type: none"> <li>• kolonoskopija,</li> <li>• mikroskopske promjene u mukozi kolona (LK ili KK).</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rimski kriterij III,</li> <li>• dijagnostičko isključivanje drugih bolesti kolona ( MK, celijakija, intolerancija laktoze, infektivne i neuroendokrine bolesti crijeva, UBC, kolorektalni karcinom).</li> </ul> |
| TERAPIJA     | <ul style="list-style-type: none"> <li>• antidijarealni lijekovi,</li> <li>• budesonid,</li> <li>• protuupalni lijekovi,</li> <li>• imunosupresivi.</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• antidijarealni lijekovi,</li> <li>• laksativi,</li> <li>• antagonisti 5 HT-4,</li> <li>• agonisti 5 HT-3,</li> <li>• TCA ili SSRI.</li> </ul>   |

## LITERATURA

1. Frissora CL, Koch KL. Symptom overlap and comorbidity of irritable bowel syndrome with other conditions. *Current gastroenterology reports*, 2005;7:264-271.
2. Kingham JG, Levison DA, Ball JA, et al. Microscopic colitis-a cause of chronic watery diarrhoea. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1982; 285:1601-1604.
3. Vesoulis Z, Lozanski G, Loiudice T. Synchronous occurrence of collagenous colitis and pseudo-membranous colitis. *Can J Gastroenterol*. 2000; 14:353-358.
4. Pardi DS, Loftus EV, Smyrk TC, et al. The epidemiology of microscopic colitis: a population based study in Olmsted County, Minnesota. *Gut*. 2007; 56:504-508.
5. Pardi DS, Smyrk TC, Tremaine WJ, et al. Microscopic Colitis: A review. *The American Journal of Gastroenterology*. 2002; 4:794-802.
6. Williams JJ, Kaplan GG, Makhija S, et al. Microscopic colitis-defining incidence rates and risk factors: a population-based study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008; 6:35-40.
7. Gado AS, Ebeid BA, El Hindawi AA, et al. Prevalence of microscopic colitis in patients with chronic

- diarrhea in Egypt: A single-center study. *Saudi J Gastroenterol* 2011; 17:383-6.
8. Pardi DS. Microscopic colitis: an update. *Inflamm Bowel Dis*. 2004; 10:860–70.
  9. Thijs WJ, van BJ, Kleibeuker JH, Kolkman JJ, et al. Microscopic colitis: prevalence and distribution through out the colon in patients with chronic diarrhoea. *Neth J Med*. 2005; 63:137-140.
  10. Williams JJ, Beck PL, Andrews CN, et al. Microscopic colitis—a common cause diarrhoea in older adults. *Age and Ageing*. 2010; 39:162-168.
  11. Scott BA., Prindville TP. Microscopic colitis: Colitis and Lymphocytic colitis. *Practical gastroenterology*. 2002; 4:41-51.
  12. Hjortswang H, Tysk C, Bohr J, et al. Defining clinical criteria for clinical remission and disease activity in collagenous colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2009; 15:1875–1881.
  13. Bohr J, Tysk C, Yang P, et al. Autoantibodies and immunoglobulins in collagenous colitis. *Gut*. 1996; 39:73–76.
  14. Duerr RH, Targan SR, Landers CJ, et al. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in ulcerative colitis (Comparison with other colitides/diarrheal illnesses). *Gastroenterology*. 1991; 100:1590–1596
  15. Giardiello HA, Lazenby AJ, Bayless TM, et al. Lymphocitis (microscopic colitis). *Clinicopathologic study of 18 patients and comparison to collagenous colitis*. *Dig Dis Sci*. 1989; 34:1730-1738.
  16. Otegbayo JA, Otegbeye FM, RotimiO. Microscopic Colitis Syndrome. *Journal of the National Medical Association*. 2005; 97:678-681.
  17. Cui S, Hu Y. Multistrain probiotic preparation significantly reduces symptoms of irritable bowel syndrome in a double-blind placebo-controlled study. *Int J ClinExp Med*. 2012; 5:234-244
  18. Ung KA, Gillberg R, Kilander A, et al. Role of bile acids and bile acid binding agents in patients with collagenous colitis. *Gut*. 2000; 46:170–175
  19. Stoicescu A, Becheanu G, Dumbrava M. Microscopic colitis—a missed diagnosis in diarrhea predominant irritable bowel syndrome. *Maedica*. 2012; 1:3-9
  20. Green PHR, Yang J, Cheng J, et al. An association between microscopic colitis and celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009; 7:1210–1216
  21. Griga T, Tromm A, Schmiegel W, et al. Collagenous colitis: implications for the role of vascular endothelial growth factor in repair mechanisms. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004; 16:397–402
  22. Pardi D.S., Kelly C.P. Microscopic Colitis. *Gastroenterology*. 2011;140:1155-1165.
  23. Otegbayo JA, Otegbeye FM, RotimiO. Microscopic Colitis Syndrome. *Journal of the National Medical Association*. 2005; 97:678-681
  24. Kakar S, Pardi DS, Burgart LJ. et al. Colonic ulcers accompany in collagenous colitis: implication of NSAIDs. *Am J Gastroenterol*. 2003; 98:1834–1837
  25. Beaugerie L, Pardi DS. Review article: drug-induced microscopic colitis proposal for a scoring system and review of the literature. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005; 22:277–284
  26. Rubio CA. Lysozyme expression in microscopic colitis. *Journal of Clinical Pathology*. 2011; 64:510-15
  27. Khan MA, Brunt EM, Longo WE, et al. Persistent *Clostridium difficile* colitis: a possible etiology for the development of collagenous colitis. *Dig Dis Sci*. 2000; 45:998–1001
  28. Bohr J, Nordfelth R, Jarnerot G, et al. *Yersinia* species in collagenous colitis: a serologic study. *Scand J Gastroenterol*. 2002; 37:711–714
  29. Giardiello FM, Bayless M, Jessurun J, et al. Collagenous colitis: physiologic and histopathologic studies in seven patients. *Ann Intern Med*. 1987; 106:46-49
  30. Gunther U, Schuppan D, Bauer M, et al. Fibrogenesis and fibrolysis in collagenous colitis (Patterns of procollagen types I and IV, matrix-metallo proteinase-1 and -13, and TIMP-1 gene expression). *Am J Pathol*. 1999; 155:493–503
  31. Thorsen AJ. Non infectious Colitides: Collagenous Colitis, Lymphocytic Colitis, Diversion Colitis and Chemically Induced Colitis. 2007; 20:47-57
  32. Aigner T, Neureiter D, Muller S, et al. Extracellular matrix composition and gene expression in

collagenous colitis. *Gastroenterology*. 1997; 113:136–143

33. Balazs M, Egerszegi P, Vadasz G, et al. Collagenous colitis: an electron microscopic study including comparison with the chronic fibrotic stage of ulcerative colitis. *Histopathology*. 1988; 13:319–328

34. Gledhill A, Cole FM. Significance of basement membrane thickening in the human colon. *Gut*. 1984; 25:1085–1088

35. Wang KK, Perrault J, Carpenter HA, et al. Collagenous colitis: a clinico pathologic correlation. *Mayo Clin Proc*. 1987; 62:665–671

36. Lazenby AJ, Yardley JH, Giardiello FM, Jessurun J, Bayless TM. Lymphocytic („microscopic“) colitis: A comparative histopathologic study with particular reference to collagenous colitis. *Human Pathology*. 1989; 20: 18-28.

37. O'Donnell S, Morain CA. Therapeutic benefits of budesonide in gastroenterology. *Ther Adv Chronic Dis*. 2010; 1:177-186

38. Madisch A, Heymer P, Voss C, et al. Oral budesonide therapy improves quality of life in patients with collagenous colitis. *Int J Colorectal Dis*. 2005; 20:312–316

39. Kao KT, Pedraza BA, McClune AC, et al. Microscopic colitis: a large retrospective analysis from a health maintenance organization experience. *World J Gastroenterol*. 2009; 15:3122–127

40. Pardi DS, Ramnath VR, Loftus EV, et al. Lymphocytic colitis: clinical features, treatment, and outcomes. *Am J Gastroenterol*. 2002; 97:2829–2833

41. Yoon SL, Grundmann O, Koepf L, Farrell L. Management of irritable bowel syndrome (IBS) in adults: conventional and complementary/alternative approaches. *Altern Med Rev* 2011; 16:134-148

42. Taha Y, Raab Y, Larsson A, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) a possible mediator of inflammation and mucosal permeability in patients with collagenous colitis. *Dig Dis Sci*. 2004; 49:109–115

43. Kao KT, Pedraza BA, McClune AC, et al. Microscopic colitis: A large retrospective analysis from a health maintenance organization experience. *World J Gastroenterol* 2009; 7:3122-3127

44. Fernandez Danares F, Salas A, Esteve M, et al. Collagenous and lymphocytic colitis: evaluation of clinical and histological features, response to treatment, and long-term follow-up. *Am J Gastroenterol*. 2003; 98:340-347

45. Misra V, Misra SP, Dwivedi M, et al. Microscopic colitis in patients presenting with chronic diarrhea. *Indian Journal of Pathology Microbiology*, 2010; 53:15-19

46. Bonderup O, Hansen J, Teglbjaerg. Long-term budesonide treatment of collagenous colitis—a randomized, double-blind, placebo-controlled trial 15th United European Gastroenterology Week Paris, October 27 to 31, 2007 FP-247. (abst)

48. Calabrese C, Fabbri A, Areni A, et al. Mesalazine with or without cholestyramine in the treatment of microscopic colitis: randomized controlled trial. *J Gastroenterol Hepatol*. 2007; 22:809–814

49. Jarnerot G, Hertervig E, Granno C, et al. Familial occurrence of microscopic colitis: a report on five families. *Scand J Gastroenterol*. 2001; 36:959–962

50. Ung KA, Kilander A, Willen R, et al. Role of bile acids in lymphocytic colitis. *Hepatogastroenterology*. 2002; 49:432–437

51. Miehke S, Madisch A, Bethke B, et al. Oral budesonide for maintenance treatment of collagenous colitis: a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Gastroenterology* 2008; 135:1510–1516

52. Miehke S, Madisch A, Karimi D, et al. A randomized double-blind, placebo-controlled study showing that budesonide is effective in treating lymphocytic colitis. *Gastroenterology* 2009; 136:2092–2100

53. Bonderup OK, Hansen JB, Teglbjaerg PS, et al. Long-term budesonide treatment of collagenous colitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Gut*. 2009; 58:68–72.

54. Madisch A, Miehke S, Linder M, et al. Clinical course of collagenous colitis over a period of 10

years. *Z Gastroenterol* 2006;44:971-974.

55. Pardi DS. After budesonide, what next for collagenous colitis; *Gut* 2009; 58:3-4.

56. Riddell J, Hillman L, Chiragakis L, et al. Collagenous colitis: oral low-dose methotrexate for patients with difficult symptoms: long-termout comes. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22:1589–1593



## SLIČNOSTI I RAZLIKE UPALNIH BOLESTI CRIJEVA (UBC) I SINDROMA IRITABILNOG CRIJEVA (SIC)

Marinko Marušić, Iva Bajić, Dinko Bekić

### UVODNI DIO

Upalne bolesti crijeva (UBC) i sindrom iritabilnog crijeva (SIC) različite su bolesti zbog različite etiopatogeneze, incidencije i terapije, a slične u kliničkoj slici, osobito kod onih oboljelih od blažih formi UBC-a.

Oba klinička entiteta, SIC i UBC, obilježavaju kronični rekurentni simptomi koji se očituju promjenama u pražnjenju crijeva uz abdominalne bolove, grčeve i distenziju. SIC je funkcionalna bolest crijeva za razliku od UBC-a koja je upalna bolest koju čini heterogena grupa kroničnih, recidivirajućih upalnih bolesti probavne cijevi: Crohnova bolest (CB), ulcerozni kolitis (UK), intermedijarni oblik i pouchitis. Ove upalne bolesti dovode do upalnih promjena mukoze (UK) i/ili transmuralne upale crijevne stjenke (CB).

### EPIDEMIOLOGIJA

U Americi od upalnih bolesti crijeva boluje oko 2 mil. ljudi. UBC su kronične bolesti sa jako nepovoljnim utjecajem na kvalitetu života oboljelih<sup>1</sup>. Incidencija UK-a je 10-20/100.000 godišnje, a prevalencija je 100-200/100.000. Incidencija CB-i je 5-10/100.000, a prevalencija iznosi 50-100/100.000. Incidencija CB-i u svijetu raste u odnosu na incidenciju UK-a koja stagnira. Obje bolesti CB i UK zahvaćaju populaciju u dobi od 10-40 godina, iako mogu zahvatiti osobe bilo koje životne dobi. Oko 15 % oboljelih stariji su od 60 godina. Etničko porijeklo, način života i genetsko nasljeđe igraju važnu ulogu u epidemiologiji ovih bolesti<sup>2,3</sup>.

U Hrvatskoj nema podataka za cijelu zemlju nego samo za pojedine dijelove. Tako u Primorsko-goranskoj županiji incidencija za UK je 4.3/100.000, a za CB 7,0/100.000<sup>4,5</sup> a za Vukovarsko-srijemsku županiju u razdoblju od 2001. do 2010.godišnje stope incidencije iznosile su 3.5/100.000 za UK te 0.95/100.000 za CB<sup>6</sup>. Krajem prošle godine objavljeni su podaci o incidenciji UBC i u Zadarskoj županiji koja je za UK 8.2/100.000, a za CB 8.4/100.000<sup>7</sup>. Incidencija UBC-a raste u zemljama sjeverne Europe i Amerike<sup>3</sup>.

### ETIOLOGIJA I PATOGENEZA UBC-a I SIC-a

Etiologija UBC-a do danas nije u potpunosti razjašnjena. Patogenetski se smatra kako je UBC multifaktorijalnog uzroka, a najviše je potencirana genetskim i imunološkim faktorima zbog neadekvatnog imunološkog odgovora, uz utjecaj okoline (načina života, životnih navika, prehrane i emocionalne konstitucije ličnosti)<sup>1</sup>.

Stoga se može zaključiti da su Crohnova bolest, a vjerojatno i ulcerozni kolitis, upalne bolesti crijeva koje su najvjerojatnije posljedica interakcije tri uzroka:

- poremećaja enteričke mikroflore,
- genetske predispozicije,
- imunološki posredovanog odgovora domaćina koji dovodi do tkivnog oštećenja<sup>8,9</sup>.

Grafikon 1. Prikaz etiologije UBC-a<sup>10</sup>.



### Poremećaj enteričke mikroflore

Crijeva su veliki imunološki organ u tijelu. Pojedinačni sloj epitelijalnih stanica, koji oblaže lumen crijeva, koloniziran je impresivnim brojem bakterija ( $10^{12}$ /g crijevnog sadržaja), a njihova količina raste od proksimalnog prema distalnom dijelu crijeva s najvećom koncentracijom u području ileocekalne valvule. Stoga postoji kontinuirana interakcija između mukoznog imunološkog sustava i intestinalne flore.

Postoji stalna bakterijska stimulacija imunološkog sustava domaćina i stalna kompeticija između patogenih i komezalnih bakterija u lumenu crijeva stimulirana uzorkom prepoznavajućih receptora (PRR- pattern recognition receptors). Imunološki sustav domaćina djeluje preko tri vrste receptora:

- sekretornih receptora za opsonizaciju,
- receptora za fagocitozu,

- receptora za stimulaciju kaskade signala NF- $\kappa$ B (TLR<sub>S</sub>-toll like receptors i NOD<sub>S</sub>-nucleotide oligomerization domains).

Stimulacija navedenih receptora aktivira lučenje citokina i indukciju kostimulatornih signala. TLR<sub>S</sub> je vrlo važan receptor koji inicira imunološki sustav<sup>11</sup>. U ljudi je otkriveno 10 različitih TLR<sub>S</sub> receptora i svaki od njih prepoznaje specifični patogeni uzorak bakterija u lumenu crijeva zdrave osobe. U oboljelih od UBC-a utvrđen je polimorfizam TLR<sub>S</sub> receptora koji induciraju neadekvatan imunološki odgovor domaćina<sup>11</sup>.

Intestinalne bakterije imaju značajnu ulogu u patogenezi upalnih bolesti crijeva (UBC). Uočeno je kako postoji razlika u mikroflore oboljelih od UBC-a u odnosu na zdravu populaciju. Dosadašnja znanstvena istraživanja<sup>12</sup> dokazala su da u oboljelih od UBC-a prevladavaju bakterije kao što su patogeni sojevi *E.coli*, *Enterobacteria*, *Mycobacterium*, *Listeria*, *Mycoplasma*, a da su smanjeni ili nedostaju laktobacili i bifidobakterije.

Utvrđeno je kako postoje tri glavna faktora koja doprinose nastanku UBC-a:

- prezentacija bakterijskih antigena unutar lumena crijeva,
- defektni imunološki odgovor domaćina na navedene antigene u lumenu crijeva,
- defektna funkcija mukozne barijere kojom je omogućen slobodan ulazak antigena u unutrašnjost stijenke crijeva i indukcija imunološke reakcije<sup>13,14</sup>.

Oštećenje mukoze crijeva objašnjava se stvaranjem antiglobalnih antitijela, tj. antitijela protiv stanica koje stvaraju sluz na površini crijeva ili na površini mukoze svih cjevastih organa probavnog trakta. Utvrđeno je da u oboljelih od UBC-a, osobito u oboljelih od UK-a, postoji deplecija stanica koje stvaraju mukus na površini mukoze crijeva.

### **Genetska predispozicija i imunološki odgovor domaćina**

Crohnova bolest se smatra heterogenim poremećajem uzrokovanim genetskim nasljeđem i utjecajem okoline tj. načinom života. Stoga se bolest manifestira različitim fenotipskim varijacijama. One uključuju dob kada je bolest dijagnosticirana, spol oboljelog, obiteljsku anamnezu, lokalizaciju bolesti, odgovor na terapiju i kliničku sliku bolesti<sup>15</sup>.

Uočeno je da je genetska komponenta izraženija u CB-i u odnosu na UK. Kod pušača raste rizik za CB, dok je smanjen rizik za UK, međutim mehanizam utjecaja pušenja na nastanak ovih bolesti je nepoznat. Smatra se da inflamatorni proces kod UBC-a reguliraju medijatori upale.

Interleukini imaju važnu ulogu u patogenezi UBC-a. Dokazana je povezanost stvaranja IL-17F i gena za CB CARD15/NOD2. Uočeno je da je IL-17F prisutan u aktivnoj fazi CB-a, međutim nije prisutan u oboljelih od UK, dok je uočeno kako je IL-8 prisutan u CB i UK<sup>16</sup>.

### **Zajednička etiopatogeneza u oboljelih od SIC-a i UBC-a**

#### *Poremećaj neuroendokrine regulacije*

U osoba oboljelih od UK, razina 5-HT (5 hydroxytryptamin) i broj EK (enteroendokrinih) stanica su sniženi, otpuštanje 5-HT je poremećeno, a SERT/5-HTT (selektivni transport ponovne pohrane serotonin) ekspresija je snižena. Također je uočeno da je ekspresija SERT/5-HTT snižena u rektalnoj

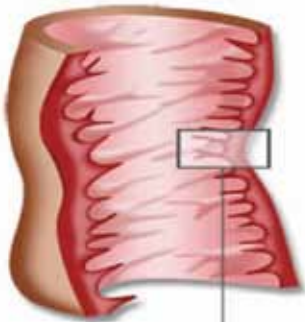


mukozi u oboljelih od SIC-a. Dokazano je da je snižena ekspresija SERT/5-HTT povezana sa smanjenom ponovnom pohranom 5-HT<sup>17</sup>.

U oboljelih od SIC-a oslobađa se više serotonina iz EK stanica u odnosu na zdrave osobe. Međutim, zbog smanjene ekspresije SERT/5-HTT nema ponovne pohrane serotonina u mukozi crijeva. Također se smatra da povećana razina 5-HT u crijevima dovodi do abdominalnih bolova u oboljelih od SIC-a zbog imunološke aktivacije crijevne mukoze<sup>18</sup>.

U upalnim bolestima probavnog trakta, osobito crijeva, fiziološka funkcija serotonina bitno je smanjena, kao što je smanjeno lučenje, a time i djelotvornost SERT-a. Stoga bi u liječenju UBC-a i SIC-a bila nužna terapija SSRI (selektivnim inhibitorima ponovne pohrane serotonina).

UBC se smatra stečenim imunološkim odgovorom na komezalne mikroorganizme u genetski preosjetljivih osoba<sup>2</sup>. Crohnova bolest se smatra heterogenim poremećajem koji je uzrokovan genetskim nasljeđem i utjecajem okoline (načinom života)<sup>15</sup>.



Slika 1 . Shematski prikaz CB-i UK-a (preuzeto sa [www.internisten-im-netz.de](http://www.internisten-im-netz.de)). 1-sluznica, 2-upala, 3-resica, 4-crijevni nabori, 5-mišićni sloj, 6-sluznica

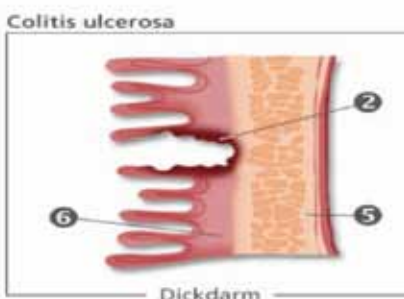
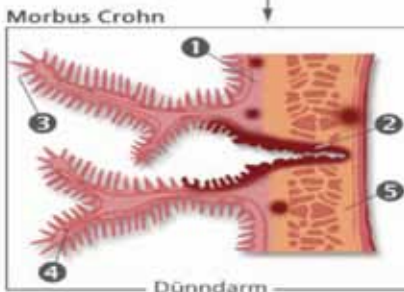
## KLINIČKE ZNAČAJKE

Upalne bolesti crijeva kronične su remitentne upalne bolesti cjevastih organa probavnog trakta, najčešće crijeva, s povremenim relapsima i recidivima bolesti. UBC najčešće čine dva klinička entiteta: Crohnova bolest i ulcerozni kolitis.

Klinička značajka ovih bolesti je kronična nekontrolirana upala sluznice probavnog trakta koja u CB-i može zahvatiti bilo koji segment sluznice od usne šupljine do anusa, dok kod UK zahvaća najčešće mukozi i submukozi rektuma i/ili sigme, ali može zahvatiti i bilo koji segment debelog crijeva<sup>2</sup>. Jedno od obilježja Crohnove bolesti i ulceroznog kolitisa su ulcerozne lezije na mukozi crijeva. Crohnovu bolest obilježava fragmentalna, transmuralna inflamacija koja može zahvatiti jedan ili više segmenata bilo kojeg dijela probavnog trakta. Najčešće lokalizacije Crohnove bolesti su terminalni ileum i/ili ileocekalno ušće<sup>19,20,21</sup>.

Simptomi UBC-a:

- abdominalni bolovi i grčevi, najčešće u desnom donjem kvadrantu ili paraumbilikalno,
- groznica,
- gubitak apetita i tjelesne težine,
- vodeno kašaste proljevaste stolice 5-15 x/dan,



- noćna defekacija,
- rektalno krvarenje (melena i/ili hematokezija),
- umor i malaksalost,
- povezanost s autoimunim bolestima,
- ekstraintestinalne manifestacije.

U oko 20-35 % oboljelih od UBC-a prisutni su ekstraintestinalni simptomi. Vrlo česte lokalizacije ekstraintestinalnih simptoma UBC-a su koža, sluznice i zglobovi. Kožne manifestacije mogu biti prvi znak bolesti. Prisutne su u oko 5-15 % oboljelih. U koliko se na koži pojavi pyoderma gangrenosum (PG) ili erythema nodosum (EN) valja posumnjati na UBC-a. Kožne promjene mogu se javiti kao ulcerativne lezije oralne mukoze ili perianalne regije. Kod Crohnove bolesti ponekad se mogu vidjeti nekazeificirane granulomatozne kožne lezije, najčešće na koži gornjih ekstremiteta<sup>2</sup>.

Prema simptomima osnovna je razlika što kod Crohnove bolesti najčešće nema rektalnog krvarenja. Ukoliko ono postoji najčešće se pojavljuje kao melena za razliku od ulceroznog kolitisa kod kojeg se redovito javlja rektalno krvarenje, hematokezija. Osnovna razlika u simptomima između CB-i i UK-a posljedica je razlike u dubini zahvaćenosti stjenke cjevastih organa probavnog trakta upalnim promjenama. Oko 5 % oboljelih od UBC-a ne može se klasificirati nakon kliničkih, endoskopskih, radioloških ili patohistoloških pregleda zato što oboljeli imaju značajke jedne i druge bolesti (CB i UK), stoga se taj oblik bolesti najčešće klasificira kao neodređeni kolitis (NK)<sup>19</sup>.

### **Sličnosti i razlike u simptomima UBC-a i SIC-a**

Razlikovanje SIC-a od UBC-a ponekad je vrlo teško<sup>22</sup>. Osnovna razlika između ova dva entiteta je izostanak makroskopski ili mikroskopski vidljivih promjena u crijevima kod oboljelih od SIC-a<sup>23,24</sup>.

U oboljelih od UBC-a najčešće je prisutno 7 do 15 vodenasto-kašastih stolica s melenom ili hematokezijom, dok u bolesnika sa SIC-a može biti prisutna vodena dijareja, ali i konstipacija, odnosno u istog bolesnika intermitentna izmjena vodenih dijareja s konstipacijom (SIC-M), ali bez rektalnog krvarenja.

U oboljelih od UBC-a često je prisutna urgentna defekacija, najčešće i do 10-tak vodenastih stolica dnevno, uz značajan gubitak tekućine i elektrolita, za razliku od SIC-D, gdje najčešće nisu prisutne tako učestale i obilne vodene dijareje. Kod SIC-a su izraženiji tenezmi i lažni tenezmi. U oboljelih od UBC-a je u oko 1/3 bolesnika prisutna noćna dijareja, dok kod oboljelih od SIC-a nema noćne dijareje ili se javlja sporadično. Artralgijska i različite manifestacije autoimunih stanja (tiroiditis, reumatoidni artritis, psorijaza) mogu biti prisutni kod bolesnika s UBC-a za razliku od bolesnika sa SIC-a kod kojih najčešće nema prisutnih konkomitantnih autoimunih bolesti<sup>25,26</sup>.

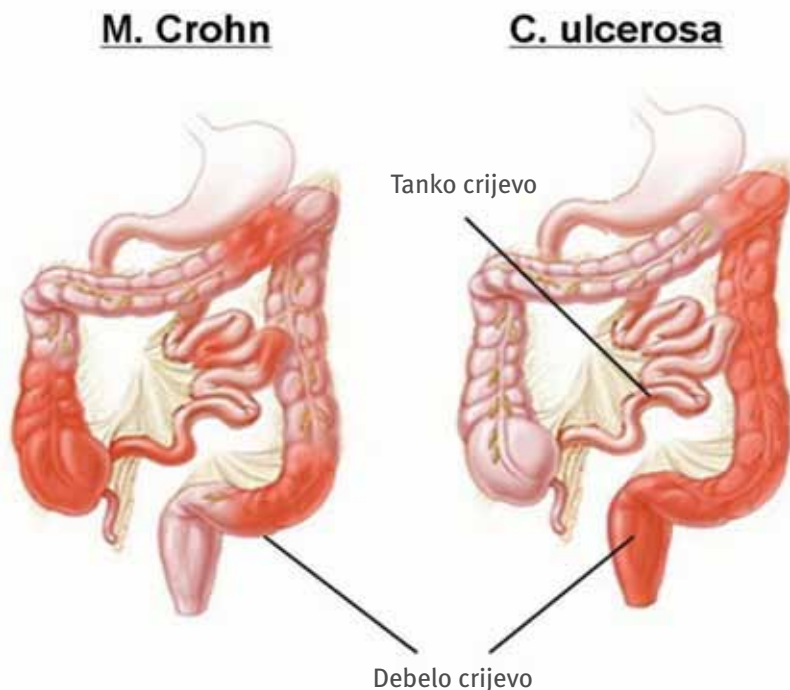
Grafikon 2. Prikaz simptoma i lokalizacije bolesti u oboljelih od UBC-a i SIC-a.



U obje bolesti javljaju se i simptomi koji nisu povezani sa simptomima gastrointestinalnog trakta kao što su umor, glavobolja, depresija, anksioznost, nesanica i seksualna disfunkcija<sup>27</sup>.

Kod pojedinih bolesnika oboljelih od UBC-a prisutne su i ekstraintestinalne manifestacije bolesti poput artritisa ili iridociklitisa, kožne eflorescence (erythema nodosum), vaskulitisi i hemolitička anemija. Ovu činjenicu potvrđuje nestanak svih ekstraintestinalnih simptoma nakon izlječenja ili remisije simptoma UBC-a<sup>28,29</sup>.

*Slika 2. Shematski prikaz predilekcijskih mjesta upale crijeva za CB i UK (preuzeto [www.internisten-im-netz.de](http://www.internisten-im-netz.de)).*



### DIJAGNOSTIKA SIC-a I UBC-a

Razlika između upalnih (UBC) i funkcionalnih (SIC) bolesti probavnog trakta ponekad je vrlo teška zbog sličnih kliničkih simptoma. Danas postoje jednostavni, neinvazivni i specifični testovi koji se mogu koristiti za razlikovanje upalnih i funkcionalnih bolesti probavnog trakta.

Zbog heterogenog entiteta i nedovoljnog poznavanja etiologije Crohnove bolesti i ulceroznog kolitisa ne postoji zlatni standard za dijagnozu, diferencijalnu dijagnozu i klasifikaciju upalnih bolesti crijeva.

Dijagnoza oboljelih od UBC-a potvrđuje se kliničkom evaluacijom simptoma bolesti i kombinaci-

jom biokemijskih, mikrobioloških, endoskopskih, radioloških i histoloških metoda dijagnostike. U anamnestičkim podacima potrebno je istražiti nedavna putovanja kako bi se isključile infektivne bolesti probavnog trakta, osobito ileokolitis, zatim uzimanje nekih lijekova, pušenje, te potom obiteljsku anamnezu. Detalji u anamnezi uključuju frekvenciju defekacija, konzistenciju stolice, urgenciju, rektalno krvarenje, abdominalne bolove, slabost, groznicu, gubitak tjelesne mase i ekstragastrintestinalne simptome (zglobovi, koža, oči), koji se mogu javiti kod oboljelih od UBC-a. Posebno je važno obratiti pozornost na opće stanje oboljelog, puls, krvni tlak, temperaturu, stanje hidracije, abdominalnu distenziju, prisutnost palpabilnih masa u abdomenu, digitorektalni pregled i perianalnu evaluaciju.

### **Inicijalna dijagnostička obrada**

Laboratorijska obrada uključuje sedimentaciju eritrocita, C reaktivni protein (CRP), kompletnu krvnu sliku (KKS), jetrene transaminaze i mikrobiološku obradu fecesa uključujući testiranje na *Clostridium difficile*, a potrebno je isključiti i infekciju citomegalovirusom (CMV). Dodatni mikrobiološki testovi fecesa ovisit će o epidemiološkoj situaciji i o području iz kojeg je oboljela osoba doputovala<sup>31</sup>.

Danas postoje i druge mogućnosti neinvazivne dijagnostike pomoću biomarkera koji su jednostavni za bolesnika, jeftini i lako dostupni.

#### ***Upalni markeri iz krvi***

Ubrzana sedimentacija eritrocita, povećan broj leukocita i granulocita uz povišen CRP poznati su prediktivni krvni testovi koji upućuju na UBC. Navedeni krvni testovi nespecifični su za UBC.

#### ***C reaktivni protein (CRP)***

Smatra se jednim od važnih markera. Povišen je kod oboljelih od UBC-a. Utvrđeno je kako je kod CB-i, u akutnoj fazi bolesti ili u stanjima relapsa bolesti, CRP uvijek povišen, dok kod UK-a CRP nije povišen kod svakog oboljelog. CRP nije specifičan marker. Kod difuznih akutnih ili kroničnih lezija jetre, s obzirom da se CRP stvara u jetri, vrijednosti CRP-a unatoč akutnoj fazi UBC-a mogu biti uredne ili neznatno povišene<sup>30,32,33</sup>.

#### ***Fekalni markeri***

Fekalni markeri su heterogena grupa substanci koje su generirane inflamiranom intestinalnom sluznicom.

#### ***Fekalni kalprotektin (FK)***

Kalprotektin je kalcijem vezani protein koji inhibira aktivnost metaloproteinaza bakterija i gljivica inducirajući apoptozu u zloćudnih i normalnih stanica. Kalprotektin je sačinjen od 60 % neutrofilnih citosolnih proteina i prisutan je u velikim količinama u tjelesnim tekućinama u stanjima upale. Otporan je na bakterijsku razgradnju u crijevima i stabilan do tjedan dana u stolici na sobnoj temperaturi, što je važno zbog transporta medija do laboratorija. Kalprotektin je prisutan primarno u neutrofilima i njegova koncentracija upravo je proporcionalna migraciji neutrofila u intestinalnom traktu.

Evaluirana je korelacija između endoskopskog nalaza i razine kalprotektina, Clinical Activity Indeks

(CAI), CRP-a i razine leukocita kod oboljelih od UBC-a. Točnost dijagnoze uspoređene s nalazom endoskopije je 89 % za kalprotektin, 73 % za CAI, 62 % za CRP i 60 % za leukocite<sup>2</sup>.

U nekim situacijama razina fekalnog kalprotektina može biti narušena bez obzira na prisutnost upale kod oboljelih od UBC-a<sup>2</sup>, pa tako:

- male doze aspirina mogu smanjiti porast kalprotektina kod oboljelih od UBC-a za razliku od NSAR-a koji mogu povećati razinu kalprotektina u NSAR induciranoj enteropatiji iako se ne radi o UBC-a,
- krvarenje veće od 100 ml, uključujući menstrualno krvarenje, može povisiti razinu fekalnog kalprotektina,
- kalprotektin može biti povišen i kod neoplazmi crijeva. Međutim, razina FK-a kod neoplazmi kolona statistički je znatno niža od razine FK u oboljelih od UBC-a.

Može se zaključiti kako je fekalni kalprotektin jednostavan, jeftin i specifičan test za evaluaciju UBC-a. On ima važnu ulogu u dijagnostici bolesti, ima veliku prediktivnu vrijednost za dokaz relapsa bolesti i važan je za praćenje djelotvornosti terapije u oboljelih od UBC-a. Navedeni nedostaci testa trebaju se uzeti u obzir i stoga ga treba koristiti kao komplementarni test, osobito tijekom liječenja oboljelih od upalnih bolesti crijeva<sup>2</sup>.

Tablica 1. Testovi za dijagnostiku upalnih bolesti crijeva.

| UČINKOVITOST TESTOVA ZA DIJAGNOSTICIRANJE UPALNIH BOLESTI CRIJEVA (UBC) |                  |                  |                                      |                                      |
|---|------------------|------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|
| TEST  | SENZITIVNOST (%) | SPECIFIČNOST (%) | Pozitivna prediktivna vrijednost (%) | Negativna prediktivna vrijednost (%) |
| <b>Fekalni kalprotektin</b>   | 83               | 100              | 100                                  | 74                                   |
| <b>Fekalni laktoferin</b>   | 87               | 96               | 98                                   | 77                                   |
| <b>Fekalni leukociti</b>  | 70               | 96               | 97                                   | 60                                   |
| <b>Hemokult test</b>  | 62               | 96               | 97                                   | 55                                   |
| <b>CRP</b>  | 64               | 92               | 94                                   | 55                                   |
| <b>Leukociti u krvi</b>   | 51               | 88               | 90                                   | 46                                   |
| <b>Markeri za CB*</b>   | 36               | 96               | 95                                   | 41                                   |
| <b>Markeri za UC**</b>  | 25               | 100              | 100                                  | 38                                   |

\*Markeri za CB: (ASCA+/pANCA- ili ASCA+/pANCA+).\*\*Markeri za UC: pANCA+/ASCA-

Indiumom111 obilježeni leukociti mogli bi biti zlatni standard, kao fekalni marker, za dokaz UBC-a sa senzitivnošću od 97 %. Međutim ova metoda ima dva nepoželjna učinka. Test je skup i bolesnik je izložen zračenju. Stoga se ne preporučuje u svakodnevnoj praksi. Fekalni laktoferin nije visoko specifičan i stoga nije podoban za dijagnostiku i praćenje tijekom terapije oboljelih od UBC-a. Testom tumor M2-PK mogu se izdvojiti oboljeli od UBC-a i SIC-a, ali ovaj test je manje osjetljivosti, specifičnosti i manje prediktivne vrijednosti u odnosu na kalprotektin. Fekalna PMN elastaza kalprotektin može razlikovati UBC od SIC-a<sup>15</sup>. Rektalni nitrit oksid (NO) test minimalno je invazivan, ali znatno skuplji od svih ostalih testova iz fecesa. Test fekalne mijeloperoksidaze i eozinofilni protein X (EPX) mogu se koristiti kao biljezi za dijagnosticiranje i praćenje terapije oboljelih od UBC-a. Tijekom idućih godina vidjet će se egzaktne prednosti i nedostaci navedenih biljega iz fecesa<sup>2</sup>.

U tablici 2 vidljivo je da su dva testa najučinkovitija za razlikovanje CB i UK-a: fekalni kalprotektin i fekalni laktoferin.

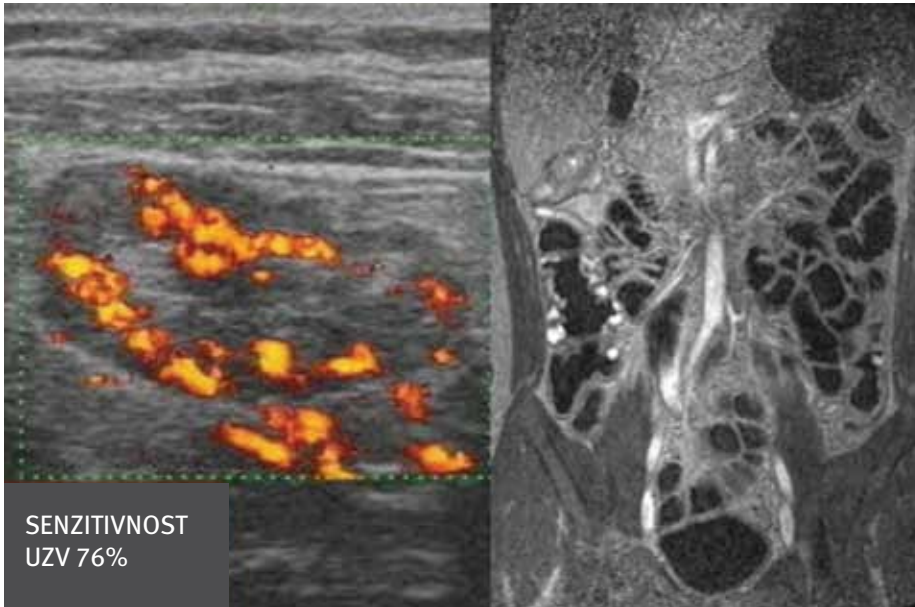
### Slikovne metode dijagnostike

Danas imamo na raspolaganju nekoliko slikovnih metoda za dijagnostiku UBC-a:

- Kolonoskopija je najkompletnija pretraga kolona, ukoliko se zbog stanja bolesnika može izvesti, jer osim uvida u stanje mukoze kolona moguće je uzeti i biopsiju zbog PH analize. Također je moguće doći do terminalnog ileuma, koji je često predilekcijsko mjesto, osobito u oboljelih od CB-i. Koristimo Montrealsku klasifikaciju za procjenu endoskopske proširenosti UK<sup>34</sup>, a Baron score i Mayo subscore za procjenu endoskopske aktivnosti UK-a<sup>35,36</sup>. Kod CB-i glavni indeksi za procjenu endoskopske aktivnosti su CDEIS (Crohn's Disease Indeks of Severity) i SES-CD (Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease)<sup>37,38</sup>. U zadnje vrijeme sve češće se koristi i Montrealska klasifikacija za procjenu endoskopske proširenosti CB<sup>39</sup>.
- Irigografija je inferiorna pretraga u odnosu na kolonoskopiju, ali ima svoje mjesto u dijagnostici crijevnih bolesti jer je moguće prikazati kolon, jejunum i ileum. Nedostatak ove metode je nemogućnost točne dijagnostike, jer promjene na tankom i debelom crijevu kod UBC-a mogu izgledati slično kao i kod drugih bolesti s crijevnim manifestacijama (npr. Behcetove bolesti, tuberkuloze, limfoma i vaskulitisa).
- Endoskopska kapsula ne daje pravi uvid u stanje crijeva zbog artefakata u crijevima pa su mogući previdi u dijagnostici.
- Transabdominalni kolor dopler ultrazvučni pregled tankog i debelog crijeva može biti od velike pomoći u dijagnostici upalnih promjena tankog i debelog crijeva. Ova činjenica je osobito važna u stadijima akutnog ulceroznog kolitisa ili Crohnove bolesti, jer endoskopija može biti visoko rizična pretraga kod UBC-a zbog mogućnosti perforacije crijeva, osobito kod apscesa i/ili stvorenih fistula, a nekad se i ne može izvesti zbog striktura u oboljelih od CB-a.
- MR ili MSCT crijeva i abdomena daju uvid u eventualno postojanje apscesa ili fistula kod upaljenih segmenata tankog i/ili debelog crijeva. U većini slučajeva koriste se kao dopuna nekoj od prethodno navedenih metoda u dijagnostici UBC-a kako bi se bolje topografski prikazao upaljeni segment crijeva, apsces ili fistula u odnosu na ostale organe u trbušnoj šupljini. Koristimo i CT enterografiju kao i MR enterografiju kada želimo analizirati tanko crijevo<sup>39</sup>.
- Laparoskopija je kao dijagnostičko-terapijska metoda, ponekad neizbježna jer kod nekih oboljelih od UBC-a nije moguće sa sigurnošću potvrditi ili isključiti prisutnost UBC-a ili neke druge slične crijevne bolesti<sup>19</sup>.



Slika 3. Prikaz Crohnove bolesti kolor dopler ultrazvukom (slika A) i prikaz MR-om (slika B) (preuzeto sa [www.pictures.doccheck.com](http://www.pictures.doccheck.com))



SENZITIVNOST  
UZV 76%

### DIFERENCIJALNA DIJAGNOSTIKA UBC-a I SIC-a

Diferencijalna dijagnostika između UBC-a i SIC-a kompleksna je i ponekad vrlo teška zbog sličnosti simptoma. Ukoliko je suspektan SIC, najčešća dijagnostička procedura je sigmoidoskopija u mlađih bolesnika uz anamnezu i fizikalni pregled, odnosno kolonoskopija u starijih od 50 godina života. Diferencijalna dijagnostika UBC-a i SIC-a započinje detaljnim uzimanjem anamneze, laboratorijskim pretragama krvi, transabdominalnim ultrazvučnim pregledom, kolonoskopijom i gastroskopijom. Za dijagnozu SIC-a nužno je isključiti:

- infektivni kolitis (test stolice bakteriološki i parazitološki uz analni otisak),
- celijakiju (tTG, IgA),
- kronične upalne bolesti crijeva (CB ili UK, endoskopija i biopsija),
- divertikulozu i/ili divertikulitis (endoskopija i/ili MR ili MSCT),
- mikroskopski kolitis (endoskopija i biopsija),
- ishemijski ili medikamentozni kolitis (MSCT).

### LIJEČENJE UBC-a I SIC-a

Terapija UBC-a hijerarhijski započinje aminosalicilatima, zatim kortikosteroidima, potom imunosupresivima i biološkim lijekovima ili njihovom kombinacijom ukoliko svaka od navedenih terapija pojedinačno ne daje adekvatne rezultate<sup>39</sup>. U zadnje vrijeme dosta se razmišlja da li započeti sa „step-up“ ili „step-down“ terapijom UBC a na samu odluku nažalost dosta utječe ekonomska situacija u svijetu i u Hrvatskoj.



## Aminosalicilati

Primjenjuju se u tabletama, suspenziji, pjenu za ispiranje crijeva ili supozitorijama. Osnovna značajka aminosalicilata je održavanje remisije kod oboljelih od UK.

Djelotvornost ove terapije ovisi o propisanoj dozi, dostupnosti i raspoloživosti lijeka na mjestu učinka. Najčešće se ukupna dnevna doza raspodjeljuje u dvije dnevne doze. Doza održavanja 5-ASA u liječenju UK-a smanjuje rizik za nastanak kolorektalnog karcinoma oko 75 %. Aminosalicilati su znatno manje učinkoviti u održavanju remisije kod CB-i u odnosu na oboljele od UK-a. Mesalazin u dozi >2g/dan reducira relaps CB-i nakon operacije, osobito nakon resekcije tankog crijeva, međutim mesalazin je nedjelotvoran nakon steroidima inducirane remisije, osobito kod oboljelih od CB-i.

Ovisno o dozi nuspojave se javljaju u 10-15 % bolesnika. Najčešće nuspojave su glavobolja (2%), mučnina (2%), bolovi u epigastriju, dijareja (3%) i osip (1%). Rijetke serijske idiosinkratične reakcije uključuju Stevens Johnsonov sindrom, pankreatitis, agranulocitozu, intersticijski nefritis, nefrotski sindrom ili alveolitis. Intolerancija na mesalazin javlja se u 15 % oboljelih. Bolesnici sa već narušenom renalnom funkcijom zahtijevaju pomni monitoring renalne funkcije uz terapiju 5-ASA.

## Kortikosteroidi

Kortikosteroidi su potentni protuupalni lijekovi koji mogu moderirati relapse CB-i i UK-a. Propisuju se oralno, parenteralno, topički u obliku supozitorija, u formi pjene ili tekućine za crijeva. Najčešće se primjenjuju prednizolon, prednizon, hidrokortizon intraluminalno, metilprednisolon i budesonid. Oralni prednizolon dozom od 40 mg/dan inducira remisiju u 77 % bolesnika s blagim oblikom bolesti, za razliku od terapije sulfasalazinom koji inducira remisiju u 48% oboljelih. Utvrđeno je da je kombinacija oralnih i rektalnih steroida učinkovitija od pojedinačne terapije. Primjena 60 mg steroida dnevno izaziva veću učestalost nuspojava, stoga se smatra da je doza od 40 mg steroida dnevno najoptimalnija. Doza od 20 mg ili manja od 20 mg izaziva česte relapse bolesti. Budesonid je manje efikasan od prednizona, što rezultira manjim brojem sistemskih nuspojava<sup>36</sup>.

Nuspojave nisu prisutne u 50 % oboljelih u kojih je primijenjena terapija steroidima. Rane nuspojave steroida su akne, moon face, edemi, usporenost, pospanost, dispepsija i intolerancija glukoze. Uočljive nuspojave najčešće nastaju nakon 12 tjedana primjene steroida, a to su katarakta, osteoporoza, osteonekroza glave femura, miopatija i sklonost infekcijama. Nagli prestanak uzimanja steroida uzrokuje adrenalnu insuficijenciju. Nuspojave zbog potpunog povlačenja terapije steroidima mogu biti ublažene primjenom azatioprina.

## Thiopurini

U ovu skupinu lijekova ubrajaju se purinski antimetaboliti azatioprin (AZA), merkaptopurin (MP) i 6-thioguanine. Oni inhibiraju sintezu ribonukleotida. Thiopurini su djelotvorni za liječenje aktivne faze i održavanja remisije CB-i i UK-a. Terapija AZA-om provodi se u kontinuitetu od 3-4 godine, osim u bolesnika s kontinuiranom aktivnom fazom bolesti. Za 20 % bolesnika kod kojih nakon prekida terapije nastupi relaps bolesti AZA-om se ponovno uvodi u terapiju. Thioguanin se primjenjuje u liječenju UBC-a, uz oprez zbog hepatotoksičnosti. Indikacije za primjenu terapije thiopurinima su bolesnici kojima je potrebna primjena kortikosteroida dva ili više puta godišnje, bolesnicima kojima je nastupio relaps bolesti nakon smanjivanja doze kortikosteroida na 15 mg/dan, relaps bolesti 6 tjedana nakon prestanka uzimanja steroida i postoperativna profilaksa uznapredovale ili

fistulirajuća faze CB-i<sup>39</sup>.

Optimizacija doze AZA-a i MP-a vrši se prije i za vrijeme terapije, a ovisi o intenzitetu simptoma, tjelesnoj masi bolesnika, laboratorijskim nalazima krvi i pridruženim bolestima. Uobičajena doza AZA-a je 2-2,5 mg/kg tjelesne težine/dan, a za MP uobičajena doza je 1-1,5 mg/kg tjelesne težine/dan. Za CB i UK maksimalna doza određuje se individualno i ovisi o razini leukocita, odnosno prisutnosti leukopenije koja je nuspojava liječenja thiopurinima. Kod primjene thiopurina nužan je nadzor krvne slike jedanput tjedno u prvih 8 tjedana terapije<sup>39</sup>. Kod navedene terapije moguća je imunodeficijencija koja se najčešće očituje prisutnošću gljivične infekcije u usnoj šupljini.

Kao nuspojava uzimanja thiopurina (u oko 20 % bolesnika) mogući su simptomi koji nalikuju gripi (mijalgija, glavobolja, dijareja). Navedene nuspojave javljaju se najčešće nakon 2-3 tjedna od početka uzimanja terapije. Izrazita leukopenija, iako rijetko (3% oboljelih), može se javiti iznenadno i nepredviđeno. Hepatotoksičnost i pankreatitis rijetke su nuspojave (<5% oboljelih). AZA je odličan lijek za održavanje bolesnika u remisiji. Na sreću ukoliko se u prva tri tjedna terapije ne pojave nuspojave, mogu se očekivati dobri efekti terapije. Thiopurini se mogu primjenjivati tijekom trudnoće, ukoliko se radi o refraktornoj CB-i ili UK-u.

### **Metotreksat**

Za liječenje UBC-a metotreksat (MTX) se primjenjuje oralno, subkutano ili intramuskularno. Poliglutaminski metaboliti metotreksata inhibiraju dihidrofolat reduktazu. Metotreksat je efikasan lijek u indukciji remisije ili prevenciji relapsa CB-a. Primjenjuje se u liječenju aktivne faze bolesti ili relapsa CB-a koja je refraktorna na kortikosteroide i/ili AZA i MP. Najčešća se primjenjuje parenteralno i to u dozi od 25 mg tjedno<sup>39</sup>.

Subkutano se lijek primjenjuje kod slabije izraženih simptoma u oboljelih od CB-i. Ipak, u većini znanstvenih istraživanja trogodišnja remisija liječenih metotreksatom zabilježena je u 51% oboljelih, u odnosu na trogodišnju remisiju od 69% oboljelih liječenih AZA-om. Tijekom terapije potrebno je praćenje kompletne krvne slike prije početka terapije, zatim 4 tjedna nakon početka terapije, a nakon toga jedanput mjesečno.

Rane toksične nuspojave MTX-a gastrointestinalni su simptomi (mučnina, povraćanje, dijareja i stomatitis). One se mogu spriječiti primjenom folne kiseline u dozi od 5 mg dnevno koja bi se trebala početi uzimati 2-3 dana prije primjene MTX-a. Najozbiljnije nuspojave terapije su pneumonitis i hepatotoksičnost.

### **Ciklosporin**

Ciklosporin (CsA) je inhibitor kalcij neurina. Prevenirira klonalnu ekspanziju T-stanica. Može se primjenjivati oralno ili intravenozno, najčešće za liječenje UK-a. Koristi se za bolesnike oboljele od UK-a s refraktornom bolesti ili kod oboljelih koji su bili podvrgnuti kolektomiji. Toksičnost ciklosporina može se smanjiti primjenom malih doza (2 mg/kg/dan intravenozno), oralnom primjenom mikroemulzije ciklosporina ili kao monoterapija. Rijetko je terapiju CsA potrebno primjenjivati duže od 3-6 mjeseci. Veći broj studija pokazao je da CsA nemaju adekvatnu uspješnost u liječenju oboljelih od CB-i. Kontrola krvne slike, krvnog tlaka i renalne funkcije nužna je kod primjene terapije CsA. Prije primjene terapije potrebno je odrediti razinu kolesterola i magnezija. Manje nuspojave zabilježene su u 31-51% oboljelih, a uključuju tremor, parestezije, slabost, gla-

vobolju, abnormalne jetrene transaminaze, hiperplaziju gingive i hirzutizam. Teže nuspojave izražene su u 0-17 % oboljelih, a manifestiraju se renalnom insuficijencijom, infekcijama i neurotoksičnošću. Rizik navedenih nuspojava veći je kod oboljelih s niskim kolesterolom ( $<3,0$  mmol/L), ili niskim magnezijem ( $<0,50$  mmol/L). U takvih bolesnika oralna terapija je alternativa. Profilaksa protiv *Pneumocystis carinii* je individualna i ovisi o stanju bolesnika, ishranjenosti, o konkomitantnim imunomodulatornim terapijama, trajanju terapije, ali i o drugim oportunističkim uzročnicima (*Aspergillus* sp.).

### **Biološka terapija**

Trenutno najpoznatiji biološki lijekovi koji se primjenjuju u liječenju UBC-a su infliksimab (IFX) i adalimumab (ADA). Koriste se kao anti TNF- $\alpha$  antitijela. Najčešće se primjenjuju kod oboljelih od UBC-a koji imaju rezistenciju na steroide ili boluju od fistulizirajuće forme CB-i.

Grupa autora objavila je hrvatski konsenzus o liječenju upalnih bolesti crijeva biološkom terapijom<sup>40</sup>.

Apsolutne kontraindikacije za primjenu biološke terapije su sepsa i apsces. Osobe oboljele od tuberkuloze također nisu podobne za ovu terapiju<sup>39</sup>. Primjena ovog lijeka je relativno sigurna, iako su opisani slučajevi anafilaksije. Kako bi se to izbjeglo u premedikaciji se ordiniraju antihistaminici, paracetamol i ponekad kortikosteroidi.

*Tablica 2. Apsolutne kontraindikacije za primjenu biološke terapije.*

#### Apsolutne kontraindikacije za primjenu biološke terapije

- aktivna infekcija, akutna ili kronična,
- solidni karcinomi ili hematološke maligne bolesti s potencijalnom progresijom dijagnosticirane u zadnjih 5 godina,
- srčane bolesti, NYHA III ili IV,
- demijelinizirajuće bolesti.

Tablica 3. Relativne kontraindikacije za primjenu biološke terapije.

| Relativne kontraindikacije za primjenu biološke terapije  |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• bolesnici koji imaju visoki rizik za infekciju, (latentna neliječena tuberkuloza, kronična infekcija, nekontrolirani dijabetes),</li> <li>• karcinom dijagnosticiran u zadnjih 5 godina,</li> <li>• premaligne lezije (polipi kolona, mokraćnog mjehura, cervikalna displazija, mijelodisplazija),</li> <li>• trudnoća i dojenje.</li> </ul> |

Tablica 4. Nuspojave primjene biološke terapije.

| Nuspojave biološke terapije   |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• reakcija preosjetljivosti koja nastupa trenutno ili odgođeno,</li> <li>• bolovi u zglobovima,</li> <li>• mialgija,</li> <li>• slabost,</li> <li>• infekcije: respiratorne, urinarne, celulitis, TBC, oportunističke infekcije (hystoplasmosis, Pneumocystis carini), CMV, nocardiosis, listeriosis, aspergillosis),</li> <li>• neoplazme,</li> <li>• hepato-lijenalni (splenični) limfom T stanica (HSTCL).</li> </ul> |

### Operativno liječenje

Crohnova bolest, osobito kada dugo traje s čestim recidivima, nerijetko se komplicira stvaranjem apscesa, fistula, striktura s mogućnošću perforacije. Stoga u liječenju CB-i, osim konzervativnog načina, ponekad je nužno primijeniti i operativni način liječenja. Osnovni cilj kirurškog liječenja je ublažiti komplikacije, postići bolju kvalitetu života, sačuvati funkciju crijeva<sup>39</sup>.

Kod ulceroznog kolitisa indikacije za operaciju su: neuspjeh medikamentoznog liječenja, fulminantni oblik kolitisa, toksički megakolon, krvarenje, opstrukcija i perforacija kolona, displazija slu-

znice, karcinom, teške ekstraintestinalne manifestacije. Najčešće se izvodi proktokolektomija s ilealnim spremnikom („J“ pouch) i analnom anastomozom (ileal pouch anal anastomosis – IPAA)<sup>39</sup>.

## ZAKLJUČAK

Prema etiopatogenezi UBC i SIC sasvim su različite bolesti. Simptomi ovih dviju grupa bolesti mogu se preklapati, te ih je bitno razlikovati zbog razlike u terapiji. SIC je primarno funkcionalna bolest, za razliku od UBC-a koje su primarno upalne bolesti. Najčešći simptomi tipični za obje bolesti su abdominalni bolovi i distenzija. Bolesti se razlikuju u konzistenciji fecesa, učestalosti defekacije i prisutnosti krvi u stolici. Krv u stolici (melena ili hematokezija) najčešće nije prisutna u oboljelih od SIC-a. U CB-i i UK-u nema konstipacije. Ileus može nastupiti u CB-i zbog komplikacija (strikture), za razliku od oboljelih od SIC-a. Osnovna razlika između UBC-a i SIC-a je izostanak morfoloških promjena na sluznici ili stjenci crijeva koja je prisutna u oboljelih od UBC-a, a nije prisutna u oboljelih od SIC-a.

Etiopatogeneza UBC-a, je prema današnjim znanstvenim spoznajama, posljedica genetske predispozicije, promijenjene enteričke mikroflore i promijenjenog imunološkog odgovora domaćina. Etiopatogeneza SIC-a nije u potpunosti jasna, premda postoje sumnje da je posljedica dugotrajnog stresa i promijenjene mikroflore u crijevima. U novijim istraživanjima, u etiopatogenezi obje grupe bolesti, navodi se disbalans serotonina i poremećaj neuroendokrine regulacije.

U dijagnostici obje bolesti važna je anamneza, kako bi se isključile bolesti infektivne etiologije, zatim pobliže doznalo o vrsti simptoma, intenzitetu, trajanju i postojanju drugih ekstragastrointestinalnih simptoma. Nakon anamneze pristupa se laboratorijskim pretragama krvi. Kod SIC-a nema promjena u laboratorijskim nalazima krvi, za razliku od onih oboljelih od UBC-a. Danas postoji nekoliko testova iz fecesa (npr. fekalni kalprotektin) koji su povišeni u oboljelih od UBC-a, ali nisu povišeni u oboljelih od SIC-a. Slijedom daljnje dijagnostičke obrade potrebno je učiniti kolonoskopiju, ukoliko upalne promjene crijeva nisu toliko izražene da je kolonoskopija kontraindicirana. Danas mogućnost primjene kolor dopler ultrazvuka abdomena omogućava jednostavan i brz uvid u stanje crijeva (postoje li upalne promjene u tankom ili debelom crijevu). U dijagnostici se također može primijeniti MR ili CT abdomena. Kolonoskopijom, i/ili slikovnim metodama prikaza crijeva u oboljelih od SIC-a nisu nađene makroskopski i/ili mikroskopski vidljive promjene sluznice i stjenke kolona, za razliku od vidljivih upalnih promjena kod UBC-a.

Sukladno postojanju upalnih promjena u oboljelih od UBC-a, ili nedostatku upalnih promjena u oboljelih od SIC-a, primjenjuje se terapija. Terapija oboljelih od SIC-a uglavnom je simptomatska, dok se u terapiji UBC-a primjenjuju protuupalni lijekovi. Osim konzervativne terapije kao jedine u liječenju SIC-a, u liječenju UBC-a ponekad je potrebno primijeniti i kirurško liječenje.

U tablici 5 prikazane su razlike između UBC-a i SIC-a prema simptomima i lokalizaciji promjena, zatim etiopatogenezi, dijagnostici i terapiji.

Tablica 5. Prikaz SIC-a i UBC-a prema simptomima, etiopatogenezi, dijagnostici i terapiji

| SIC   | UBC  |
|---|--|
| <b>SIMPTOMI I MORFOLOŠKE PROMJENE NA PROBAVNOJ CIJEVI</b>   |  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• abdominalni bolovi difuzno u abdomenu,</li> <li>• vodene defekacije , opstipacije ili kombinacija,</li> <li>• osjećaj nepotpunog pražnjenja rektuma,</li> <li>• flatulencija,</li> <li>• tenezmi i lažni tenezmi,</li> <li>• simptomi potječu od debelog crijeva,</li> <li>• nema vidljivih morfoloških promjena na sluznici crijeva.</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• abdominalni bolni grčevi u desnom donjem hemiabdomenu ili paraumbikalno,</li> <li>• vodeno kašaste dijareje s melenom ili hematokezijom,</li> <li>• noćna defekacija,</li> <li>• groznice,</li> <li>• gubitak apetita,</li> <li>• umor i malaksalost,</li> <li>• povezanost s autoimunim bolestima,</li> <li>• ekstragastrointestinalne manifestacije,</li> <li>• upalne promjene na sluznici probavne cijevi:CB-mukoza ili cijela stjenka od usne šupljine do anusa, UK-upalne promjene i ulceracije samo na mukozi i submukozi kolona.</li> </ul> |
| <b>ETIOPATOGENEZA</b>   |  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• dugotrajni stres,</li> <li>• neuroendokrini poremećaj.</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• genetska predispozicija,</li> <li>• poremećaj enteričke mikroflore,</li> <li>• utjecaj okoline,</li> <li>• patološki imunološki odgovor domaćina.</li> </ul>  |
| <b>DIJAGNOSTIKA</b>   |  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• laboratorijski nalazi krvi: SE,KKS, CRP, fekalni markeri (Cal, LF, NO) su uredni,</li> <li>• kolonoskopija.</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• laboratorijski nalazi krvi: SE- ubrzana, KKS-leukocitoza, sideropenična anemija, CRP - povišen, fekalni markeri (Cal, LF, NO) povišeni,</li> <li>• kolonoskopija,</li> <li>• MR,</li> <li>• CT,</li> <li>• UZV.</li> </ul>  |

## TERAPIJA

|   |  |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• simptomatska,</li> <li>• antidijarealni lijekovi ili laksativi,</li> <li>• anksiolitici,</li> <li>• antidepressivi.</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• protuupalni lijekovi : aminosalicilati, kortikosteroidi, imunosupresivi, biološki lijekovi (TNF antagonisti),</li> <li>• operativna.</li> </ul> |
|---|--|

## LITERATURA

1. Papa A, Mocci G, Scaldaferrì F, et al. New therapeutic approach in inflammatory bowel disease. *European Review for medical and Pharmacological Sciences*; 2009;13:33-35.
2. Turkay C, Kasapoglu B Noninvasive methods in evaluation of inflammatory bowel disease:where of the do we stand now? An update. Doi:10.1590/S1807-59322010000200015 (2010.).
3. Gasche C, Scholmerich J, Brynskov J, et al. A simple classification of Crohn's disease:Report of the working party for the world congresses of gastroenterology, Vienna 1998. *Inflamm Bowel Dis*; 2000;6:8-15.
4. Vucelić B, Čuković-Čavka S. Upalne bolesti crijeva. *Medicus*, 2006; 15(1): 53-62.
5. Sinčić Mijandrušić B, Vucelić B, Peršić M, Brnčić N, Jurišić Eržen D, Radaković B, Mičović V, Štimac D. Incidence of inflammatory bowel disease in Primorsko-goranska County, Croatia 2000-2004: A prospective population-based study. *Scandinavian journal of gastroenterology*, 2006; 41(4):437-444.
6. Davorin Pezerovic, Ivo Klarin, Marinko Žulj, Ljiljana Majnarić, Eyad Khaznadar, and Aleksandar Včev. Incidence and Prevalence of Inflammatory Bowel Disease in Vukovarsko-Srijemska County, Croatia, 1991–2000 and 2001–2010: A Population-Based Study. *Coll. Antropol.* 2014; 38 (1):115-123.
7. Klarin I, Majnarić Lj, Jovanović Ž, Nakić D, Včev I, Včev A. Epidemiology and clinical presentation of inflammatory bowel disease in Zadar County, Croatia. *Coll. Antropol.* 2013; 37 (4): 1161-1170.
8. Brandt LJ, Chey WD, Orenstein AE et al. An evidence-based systematic review on the management of irritable bowel syndrome. *American journal of gastroenterology*; 2009; 104:1-35.
9. Stoicescu A, Becheanu G, Dumbrava M. Microscopic colitis-a missed diagnosis in diarrhea predominant irritable bowel syndrome. *Maedica*;2012; 1:3-9.
10. Vahedi H, S. Merat S , A. Rashidooon, et al.The effect of fluoxetine in patients with pain and constipation-predominant irritable bowel syndrome: a double-blind randomized-controlled study article. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 2005; 22:381-385.
11. Pierik M, Joossens S, Van Steen K, et al. Toll-like receptor-1, -2, and -6 polymorphisms influence disease extension in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*;2006;12:1-8.
12. Sokol H, Seksik P, Gois I, et al. Specificities of the fecal microbiota in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*; 2006;12:106-111.
13. Chichlowski M, Hale LP. Bacterial-mucosal interactions in inflammatory bowel disease-an alliance gone bad. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*;2008; 295:139-149.
14. McGuckin MA, Eri R, Simms LA, et al. Intestinal barrier dysfunction in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*;2009; 15:100-113.
15. Siberrer H, Kúppers B, Mickisch O, et al. Fecal leukocyte proteins in inflammatory bowel disease and irritable bowel syndrome; 2005; 51:117-126.
16. Seiderer J, Elben I, Diegelmann J, et al. Role of the novel Th17 cytokine IL-17F in Inflammatory Bowel Disease (IBD): Upregulated colonic IL-17F expression in active Crohn's disease and analysis of the IL17F p.His161 Arg polymorphism in IBD. *Inflamm Bowel Dis*;2008;14:437-445.

17. Linden DR, Foley KF, Mcquoid C. Serotonin transporter function and expression are reduced in mice with TNBS induced colitis. *Neurogastroenterology Motility*;2005;17:565-574.
18. Cremon C, Carini G, Wang B.X Intestinal serotonin release, sensory neuron activation and abdominal pain in irritable bowel syndrome. *The American Journal of Gastroenterology*;2011;106:1290-1298.
19. Carter MJ, Lobo AJ, Travis SPL. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *GUT (An International Journal of Gastroenterology and Hepatology)* doi:10.1136/gut.2004.043372.
20. Tavakkoli H, Haghani M, Haghani S, et al. Irritable bowel syndrome-like symptoms in patients with inflammatory bowel disease in clinical remission phase are related to gut inflammation. *Journal of research in medical sciences*; 2012;2:276-280.
21. Bradesi S, McRoberts JA, Anton PA, et al. Inflammatory bowel disease and irritable bowel syndrome: separate or unified. *Curr Opin Gastroenterol*;2003; 19:1-12.
22. Kao KT, Pedraza BA, McClune AC, et al. Microscopic colitis: a large retrospective analysis from a health maintenance organization experience. *World J Gastroenterol*;2009; 15:3122-127
23. Miehke S, Madish A, Karimi D, et al. A randomized double-blind, placebo-controlled study showing that budesonide is effective in treating lymphocytic colitis. *Gastroenterology*; 2009; 136:2092-2100.
24. Misra V, Misra SP, Dwivedi M, et al. Microscopic colitis in patients presenting with chronic diarrhea. *Indian Journal of Pathology Microbiology*;2010; 53:15-19.
25. Kao KT, Pedraza BA, McClune AC, et al. Microscopic colitis: a large retrospective analysis from a health maintenance organization experience. *World J Gastroenterol*;2009; 15:3122-127.
26. Pardi DS, Ramnath VR, Loftus EV, et al. Lymphocytic colitis: clinical features, treatment, and outcomes. *Am J Gastroenterol*;2002; 97:2829-2833.
27. Yoon SL, Grundmann O, Koepf L, et al. Management of irritable bowel syndrome (IBS) in adults: conventional and complementary/alternative approaches;2011; 16:134-148.
28. Faustini F, Zoli A, Ferraccioli G.F. Immunologic and genetic links between spondylarthropathies and inflammatory bowel diseases. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*;2009; 13:1-9.
29. Frizzera CL, Koch KL Symptom overlap and comorbidity of irritable bowel syndrome with other conditions. *Current gastroenterology reports*;2005; 7:264-271.
30. Schoepfer AM, Trummel M, Seeholzer P, et al. Discriminating IBD from IBS: Comparison of the test performance of fecal markers, blood leukocytes, CRP and IBD antibodies. *Inflamm Bowel Dis*;2007; doi:10.1002/ibd.20275.
31. MacDermott RP. Irritable bowel syndrome in patients with inflammatory bowel disease In: *UpToDate, Basow, DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2013.*
32. Vermeire S, Assche GV, Rulgeerts P. C-reactive protein as a marker for inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*;2004; 10:661-665.
33. Solem CA, Loftus EV, Tremaine W, et al. Correlation of C-reactive protein with clinical, endoscopic, histologic, and radiographic activity in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*; 2005;11:707-712.
34. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus and implications. *Gut*;2006; 55:749-753.
35. Baron JH, Connell AM, Lennard-Jones JE. Variation between observers in describing mucosal appearances in proctocolitis. *Br Med J*;1964;1:89-92.
36. Pineton de Chambrun G, Peyrin-Biroulet L, Lemann M, Colombel JF. Clinical implications of mucosal healing for the management of IBD. *Nature Rev Gastroenterology & Hepatology*; 2010; 7:15-29.



37. Mary JY, Modigliani R. Development and validation of an endoscopic indeks of the severity for Crohn's disease: a prospective multicentre study. Groupe d'Etudes Therapeutiques des Affections Inflammatoires du Tube Digestif (GETAID). *Gut*;1989; 30:983-989.
38. Daperno M, D'Haens G, Van Assche G, et al. Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn's disease: the SES-CD. *Gastrointest Endosc*; 2004; 60:505-512.
39. Mowat C, Cole A, Windsor A, Ahmad T et al. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*;2011; 60:571-607.
40. Vucelić B, Čuković-Čavka S, Banić M, Bilić A, Borzan V, Duvnjak M, Katičić M, Kolaček S, Krznarić Ž, Kujundžić M, Marušić M, Mihaljević S, Sinčić Mijandrušić B, Peršić M, Šimunić M, Škurla B, Štimac D, Tonković A and Troskot B. Hrvatski konsenzus o liječenju upalnih bolesti crijeva biološkom terapijom. *Acta Med Croatica*; 2013; 67:75-87.



## MANJE POZNATE BOLESTI GASTROINTESTINALNOG TRAKTA I SINDROM IRITABILNOG CRIJEVA: SLIČNOSTI I RAZLIKE

Roland Pulanić

### UVODNI DIO

Sindrom iritabilnog crijeva (SIC) funkcijski je poremećaj probavnog sustava koji je karakteriziran bolovima u trbuhu, promjenama u pražnjenju crijeva uz nedostatak specifične organske patologije. Davne 1892. godine Osler je opisao sluzave proljeve i abdominalnu bol u osoba s psihičkim smetnjama i nazvao ih „mucous colitis“. Od tada je taj sindrom dobio više naziva poput spastični kolon, iritabilni kolon, nervozni kolon ili recentno iritabilni crijevni sindrom (Irritable bowel syndrome, IBS), odnosno sindrom iritabilnog crijeva (SIC)<sup>1,2</sup>.

U zapadnoj populaciji jedna od pet osoba imat će SIC, tek 50% njih će se javiti liječniku obiteljske medicine, a od toga 30% njih bit će upućeno specijalistu u bolnicu<sup>2,3</sup>. Više od 40% bolesnika pregledanih u specijalističkim gastroenterološkim ambulantomama pati od SIC-a. Osim toga izračunata cijena liječenja tih bolesnika u Velikoj Britaniji iznosi 45,6 milijuna funti, a u USA više od 8 milijardi dolara<sup>3,4</sup>. Od tog sindroma više pate žene nego muškarci. Vjerojatan razlog je u tome što su žene senzibilnije i emotivnije reagiraju na različite stimuluse. Naime, cijelo područje male zdjelice osjetljivije je u žena, što se povezuje s defekacijom, uriniranjem, seksualnošću, ali i menstrualnim ciklusom, trudnoćom i rođenjem djeteta<sup>3</sup>. Sve to upućuje da je SIC ozbiljan medicinski i socijalno-ekonomski problem<sup>5</sup>.

### ETIOLOGIJA I PATOGENEZA SIC-a

Tri su tradicionalne teorije kojima se pokušava objasniti patogeneza SIC-a: promijenjen motilitet GI sustava, visceralna hiperalgezija i psihopatologija.

Osobe sa SIC-a u stresnim situacijama ili neočekivanim događajima češće reagiraju promijenjenim gastrointestinalnim motilitetom nego normalne osobe<sup>1,3</sup>. Pritom su različite promjene motiliteta tankoga crijeva u odnosu na debelo crijevo u SIC-a. U tom sindromu promjene motiliteta debelog crijeva, odnosno mioelektrične aktivnosti, kreću se od valova spore frekvencije do kratkih i kasnih posprandijalnih potencijala<sup>3,6</sup>. Obratno je u slučaju onih koji reagiraju proljevom. U tankom crijevu promjene motiliteta kreću se od usporenog tranzita sadržaja u onih s opstipacijom do ubrzang tranzita u onih s dijarejom. Ovdje je važan i pojačani odgovor glatke muskulature, čimbenik koji pridonosi promjenama motiliteta. Ipak, u mnogih osoba sa SIC-a nema jasne povezanosti između izmjerenog motiliteta i simptoma<sup>3,6,7</sup>.

Osobe sa SIC-a imaju poremećenu visceralnu osjetljivost i niži prag boli. U visceralnoj hiperalgeziji promijenjena je osjetljivost receptora, povećana je podražljivost dorzalnih neurona leđne moždine i poremećena je centralna modulacija osjeta<sup>3</sup>.

Nije potpuno jasna povezanost psihičkih promjena i SIC-a<sup>8</sup>. No, hipohondrija, panika, depresija i anksioznost povezani su sa simptomima iritabilnog crijeva, a te osobe češće imaju suicidalne ideje. Genetski čimbenici te čimbenici okoline, utjecaj roditelja, verbalni napadi, seksualno iskustvo, izloženost infekciji i sl, osobito u mladosti, mogu utjecati na psihosocijalni status tih osoba<sup>3,9</sup>. Fekalna mikroflora različita je u onih sa SIC-a u odnosu na kontrolnu, zdravu populaciju<sup>9,10</sup>. Rizik od nastanka SIC-a šest je puta veći nakon gastrointestinalne infekcije<sup>11</sup>. Važna je i uloga osovine mo-zak-crijevo definirane kao kombinacija motorne aktivnosti crijeva, osjetila i CNS aktivnosti<sup>3,12</sup>. Tako vanjske informacije poput mirisa, izgleda osobe ili određene situacije, te unutarnje informacije poput emocija i mišljenja mogu utjecati na GI osjete zbog njihove povezanosti s mozgom i obratno, odgovor na te informacije može biti bol ili promjena ponašanja.

Sve upozorava na to da je SIC ozbiljan poremećaj i da ga mogu izazvati mnogi čimbenici zbog čega je važno razlikovati pojedine česte i manje česte bolesti sa poznatom patologijom u odnosu na SIC (tablica 1).

*Tablica 1. Čimbenici koji mogu izazvati simptome iritabilnog crijeva.*

1. psihički čimbenici (depresija, anksioznost, hipohondrija, stres, trauma),
2. gastrointestinalne infekcije,
3. terapija antibioticima,
4. seksualne, fizičke ili verbalne traume,
5. kirurški zahvati u maloj zdjelici,
6. promjene prehrambenih navika.

## **DIJAGNOZA SINDROMA IRITABILNOG CRIJEVA**

Kako SIC spada u funkcijske bolesti probavnog sustava uključeni su i drugi dijelovi probavnog sustava poput funkcijskih poremećaja jednjaka i gastroduodenuma, pa i te simptome treba razmotriti (tablica 2). Osim toga poznati su simptomi SIC-a koji izravno ne upućuju na njegov intestinalni oblik. Tako u analizu cijele slike SIC-a treba uključiti i ezofagogastroduodenalne, ginekološke i urinarne simptome, te neke druge promjene koji su funkcijske naravi (tablica 3)<sup>13</sup>. Sliku SIC-a kompliciraju i druge bolesti, sa sličnim simptomima ali znanom patologijom, poput celijakije, malapsorpcije fruktoze, parazita poput giardijaze, upalne bolesti crijeva, malapsorpcije žuči, gastrinoma, VIP-oma ili proljeva uzrokovanih antibioticima na koje treba misliti<sup>14,15</sup>.

*Tablica 2. Gastrointestinalni simptomi koji upućuju na funkcijske poremećaje.*

|   |
|---|
| <ol style="list-style-type: none"> <li>1. nagon na povraćanje bez drugih simptoma,</li> <li>2. povraćanje,</li> <li>3. podrigivanje,</li> <li>4. bolovi u prsima neovisni od napora,</li> <li>5. osjećaj punoće u želucu nakon obroka,</li> <li>6. nadutost trbuha,</li> <li>7. nelagoda i bol u trbuhu osobito u ilijakalnim regijama,</li> <li>8. prolaz sluzi kroz rektum,</li> <li>9. učestala crijevna aktivnost s potrebom za pražnjenje osobito ujutro.</li> </ol> |
|---|

*Tablica 3. Ekstragastrointestinalni simptomi SIC-a.*

| <b>Ginekološki simptomi</b>  | <b>Urinarni simptomi</b>   | <b>Drugi simptomi</b>  |
|--|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>- dismenoreja,</li> <li>- dispareunija,</li> <li>- premenstrualne tenzije.</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- učestalo mokrenje,</li> <li>- urgentnost,</li> <li>- nikturija,</li> <li>- nepotpuno pražnjenje.</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>-bolovi u križima,</li> <li>-glavobolja,</li> <li>-neugodan okus u ustima,</li> <li>-otežano disanje,</li> <li>-loše spavanje,</li> <li>-umor.</li> </ul> |

Mora se međutim istaknuti da postoje ozbiljne bolesti, poput malignih bolesti ili bolesti gušterače, koje dijelom mogu imitirati SIC pa treba biti oprezan u postavljanju konačne dijagnoze (tablica 4).

Tablica 4. Alarmantni simptomi i simptomi nekonzistentni sa SIC-a.

1. tegobe koje nastaju u osoba starijih od 50 godina (obvezna kolonoskopija),
2. noćne tegobe koje bude iz sna,
3. gubitak tjelesne težine i apetita,
4. proljevaste stolice bez grčeva i boli,
5. masne stolice,
6. krvarenje iz debelog crijeva,
7. progresija simptoma,
8. temperatura,
9. akutno nastali simptomi (SIC karakterizira kronicitet).

Obzirom na preklapanje simptoma dugo se vremena dijagnoza SIC-a postavljala “per exclusionem”: isključivanjem niza abdominalnih i ekstraabdominalnih bolesti<sup>1,16</sup>. Premda nije specifičan za SIC, algoritam pretraga uključuje anamnezu, fizikalni pregled, laboratorijske i biokemijske pretrage te radiološke i endoskopske pretrage. No, „The American College of Gastroenterologists (ACG) evidence-based position statement on the management of IBS“ ne preporučuje te pretrage bolesnicima mlađim od 50 godina s tipičnim simptomima iritabilnog crijeva i bez alarmantnih simptoma, ali savjetuje serološko testiranje na celijakiju, a bolesnicima starijim od 50 godina dodatne laboratorijske i radiološke pretrage uključujući i kolonoskopiju<sup>17</sup>. Isto tako ACG navodi i alarmantne simptome koji upozoravaju na ozbiljne, moguće maligne bolesti, kada treba bolesnika uputiti na preglede. Simptomi alarma jesu gubitak tjelesne težine, sideropenična anemija, obiteljsko opterećenje određenim bolestima poput upalnih bolesti crijeva, celijakije ili kolorektalnog karcinoma.

Kako nema specifičnih laboratorijskih i slikovnih pretraga kojima bi dijagnosticirali SIC, a kako bi se kliničar snašao u „šumi“ razolikih i često sličnih simptoma, dogovoreni su dijagnostički kriteriji<sup>6</sup>. Godine 1978. Manning i suradnici postavili su 6 kriterija kojima su željeli razlikovati SIC od organske crijevne bolesti<sup>18</sup>. Oni uključuju bol u trbuhu koja se smanjuje nakon defekacije, bol praćenu učestalijim stolicama, bol praćenu slabije formiranim stolicama, vidljivu nadutost trbuha, sluz u stolici i osjećaj nepotpunog pražnjenja u više od 25% slučajeva. Ipak ti kriteriji su nespecifični u 74% bolesnika i nisu senzitivni u njih 58%<sup>3,6</sup>. U pokušaju pojednostavljenja dijagnoze SIC-a, a prema izgledu stolice i načinu pražnjenja crijeva, simptomi SIC-a podijeljeni su u podskupine: iritabilni crijevni sindrom s konstipacijom (IBS-C), dijarejom (IBS-D), miješani tip (tvrda ili brabonjičasta stolica i proljevasta stolica) (IBS-M), te izmjenični proljev i konstipacija (IBS-A)<sup>19</sup>. No, upitna je korist od ove podjele. Naime unutar jedne godine 75% bolesnika mijenja podskupine, a u 29% bolesnika izmjenjuju se subtipovi IBS-C i IBS-D<sup>6</sup>.

Rimski kriteriji (Rim I,II,III) standardiziraju dijagnozu SIC-a. Prema trećem važećem i revidiranom Rimskom III kriteriju osobe moraju imati rekurentne abdominalne bolove ili nelagodu barem tri dana mjesečno tijekom prethodna tri mjeseca, a koji su povezani s još dvije ili više promjena poput

smanjenja boli nakon defekacije, promjene u frekvenciji stolice i promjene u izgledu i obliku stolice (tablica 5)<sup>20</sup>. Simptomi koji dodatno podržavaju dijagnozu SIC-a jesu pojava sluzi kroz rektum, te nadutost trbuha<sup>6</sup>.

Tablica 5. Dijagnostički kriteriji SIC-a (Rome III kriterij).

Barem 3 dana u mjesecu tijekom prethodna 3 mjeseca bolesnici moraju imati rekurentne abdominalne bolove ili nelagodu udruženu sa dva ili više od slijedećih promjena:

1. smanjenje boli nakon defekacije,
2. promjene u frekvenciji stolice,
3. promjene u izgledu/obliku stolice.

#### DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA SIC-a I MANJE POZNATE BOLESTI

Široka je paleta bolesti koje imaju simptome i znakove slične SIC-a koje treba isključiti ili potvrditi (tablica 6). Dijagnostički algoritam, odnosno kriteriji bazirani na kombinaciji bolesnikovih simptoma dijareje, abdominalne boli i opstipacije pomažu liječniku u postavljanju dijagnoze SIC-a. Neke bolesti poput kolorektalnog karcinoma, upalnih crijevnih bolesti, bolesti štitnjače ili crijevne infekcije u osnovnim simptomima imaju smetnje defekacije i abdominalnu bol. Na neke pak bolesti, koje imaju simptome slične SIC-a, rijeđe mislimo kao npr. na vaskularnu bolest probavnog sustava, divertikule debelog crijeva, akutnu porfiriju, endometriozu ili otrovanje olovom.

Tablica 6. Diferencijalna dijagnoza SIC-a.

|  |   |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>-abominalna angina,</li> <li>-anksioznost,</li> <li>-bilijarne kolike,</li> <li>-bolest bilijarnog sustava,</li> <li>-celijakija,</li> <li>-kronična mezenterijska ishemija,</li> <li>-kolageni i limfocitni kolitis,</li> <li>-kolorektalni karcinom,</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>-hiperkalcemija,</li> <li>-hipertireoidizam,</li> <li>-hipotireoidizam,</li> <li>-upalne bolesti crijeva,</li> <li>-intolerancija laktoze,</li> <li>-maligne neoplazme tankoga crijeva,</li> <li>-mezenterijska arterijska tromboza,</li> <li>-mezenterijska venska tromboza,</li> </ul> |
|--|---|

|   |   |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>-endometrioza,</li> <li>-alergija na hranu,</li> <li>-bakterijski gastroenteritis,</li> <li>-virusni gastroenteritis,</li> <li>-giardijaza,</li> <li>-toksini, olovo.</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>-kronični pankreatitis,</li> <li>-karcinom pankreasa,</li> <li>-feokromocitom,</li> <li>-akutna intermitentna porfirija,</li> <li>-postokolecistektomijski sindrom,</li> <li>-somatostatinom.</li> </ul> |
|---|---|

## VASKULARNE BOLESTI PROBAVNOG SUSTAVA

Vaskularne bolesti probavnog sustava nastaju zbog okluzije ogranaka gornje ili donje mezenterijske arterije, rijeđe venske tromboze. Obično su zahvaćeni lijenalna fleksura kolona i lijevi, silazni, dio kolona. Posljedica toga jest crijevna ishemija koja u određenom trenutku može imati simptome slične SIC-a.

### Okluzivna mezenterijska ishemija

Simptomi mezenterijske ishemije ovise o tome jesu li akutni, subakutni ili kronični<sup>21</sup>.

U *akutnim slučajevima arterijske ishemije* (embolija), anamnestički podatci upućuju na postprandijalnu bol, tipično 10-20 minuta nakon jela, koja traje oko jedan sat. Bol je difuzna i može biti praćena krvavim stolicama. Kasnije je bol tupa, konstantna ali praćena meteorizmom i tvrdom trbušnom stijenkom. Ileus nastaje unutar nekoliko sati. Ti bolesnici navode da su nedavno preboljeli infarkt miokarda, da imaju fibrilaciju atrijske ili bolesti perifernih krvnih žila.

Za akutnu mezenterijsku ishemiju (embolija), a ne SIC govori:

1. iznenadna bol grčevitog karaktera u lijevom hemiabdomenu,
2. iznenadna bol praćena proljevima,
3. krvarenje iz probavnog sustava,
4. razvoj ileusa unutar nekoliko sati.

Drugi uzrok nastanka ishemije crijeva jest *mezenterijska arterijska tromboza* u sklopu ateroskleroze, hipovolemije, kongestivne srčane bolesti i intraabdominalnih tumora<sup>22</sup>. Upalne bolesti crijeva (UBC) nose rizik od nastanka mezenterijske tromboze, a te osobe imaju bitno veći rizik nastanka akutne mezenterijske ishemije<sup>23</sup>.

Tromboza gornje mezenterične arterije ili celijačnih arterija često je udružena s preegzistentnim aterosklerotskim plakovima koji kompromitiraju cirkulaciju. Usporeni tijek krvi kasnije omogućuje nastanak tromba s akutnim prestankom snabdijevanja crijeva krvlju i posljedičnom crijevnom nekrozom. Aterosklerotske lezije postepeno kompromitiraju protok krvi kroz veliki dio crijeva s progresivnim pogoršanjem simptoma dok embolijski incident nastaje akutno i izaziva ishemiju ograničenog dijela crijeva, onoga kojega taj ogranak arterije opskrbljuje krvlju<sup>24</sup>. U slučaju tromboze,



općenito, simptomi se kreću od abdominalne boli prosječnog trajanja 24 sata u 95% slučajeva, s mogućim razvojem šoka i metaboličke acidoze, mučnine u 44%, povraćanja i proljeva u 35%, opstipacije u 7%, rektalnog krvarenja u 16%, te ubrzanog rada srca u 33 % bolesnika<sup>25,26</sup>.

Nativna snimka abdomena može biti neupadljiva ili pokazivati distenziju crijeva, a CT abdomena zadebljanje crijevne stijenke, dilataciju crijeva ili plin u crijevnoj stijenci (nekroza). Kako su etiološki čimbenici embolija ili tromboza, selektivna mezenterijska angiografija je važna za postavljanje dijagnoze<sup>27,28</sup>. Za razliku od bolesnika s mezenterijskom embolijom u onih s akutnom mezenterijskom trombozom jasno se razabire dobro razvijena kolateralna cirkulacija nastala zbog dugotrajne ishemije.

Znaci akutne mezenterijske ishemije (tromboza) za razliku od SIC-a su:

1. abdominalna bol prosječnog trajanja 24 sata,
2. mogući razvoj šoka i metaboličke acidoze,
3. mučnina,
4. povraćanje i proljev,
5. rijede opstipacija,
6. rektalno krvarenje,
7. ubrzani rad srca.

*Ishemijski kolitis* najčešće nastaje u starijoj dobnoj skupini. Prikazuje se naglom abdominalnom boli koja traje dulje od 2 sata i pojavom svježije krvi u stolici s proljevom ili bez proljeva<sup>21,24,29</sup>. Mogu biti prisutni i znaci šoka, a najčešće je u podlozi kardiovaskularna bolest. Pojavljuje se u žena koje uzimaju kontraceptive, bolesnika s trombofilijom ili bolesnika s vaskulitisom malih i srednje velikih krvnih žila<sup>30</sup>. Fizikalni pregled pokazuje distendiran i tvrd trbuh, a nativna snimka abdomena u području lijenalne fleksure pokazuje sliku otiska palca (*thumb-printing*), što je osobina ishemijske bolesti<sup>30</sup>. CT abdomena prikazuje zadebljanje stijenke i dilataciju crijeva. Najčešće je zahvaćen lijevi dio debelog crijeva, od lijenalne fleksure do sigme<sup>29</sup>. Vrlo pažljivo moraju se učiniti rektosigmoidoskopija ili kratka kolonoskopija. Tim pregledom je moguće uočiti normalnu sluznicu, često s krvi u lumenu ili s hemoragičnim čvoričima po sluznici, tako da ponekad ishemija daje sliku UBC-a.

Značajke ishemijskog kolitisa za razliku od SIC-a su:

1. najčešće nastaje u starijoj dobnoj skupini,
2. nagla je abdominalna bol koja traje dulje od 2 sata,
3. svježija krv u stolici sa ili bez proljeva,
4. distendiran i tvrd trbuh,
5. abdomen nativno pokazuje sliku otiska palca u području lijenalne fleksure,
6. CT abdomena pokazuje zadebljanje stijenke i dilataciju crijeva,
7. kratka kolonoskopija ili rektosigmoidoskopija (učiniti pažljivo) pokazuju normalnu sluznicu često sa krvi u lumenu ili hemoragične čvoriće po sluznici, ponekad slika UBC-a,
8. mogu biti naznačeni i simptomi šoka.

*Kronična crijevna ishemija*, abdominalna angina, rezultat je postupne okluzije mezenteričnih arterija s razvojem kolaterala, pa ti bolesnici često inicijalno nemaju izražene simptome<sup>21,29</sup>. Uzrok te ishemije jesu aterosklerotske promjene krvnih žila, vaskulitis, disekcija aorte, zračenje. Klinički se kronična crijevna ishemija prikazuje rekurentnim epizodama boli 10-30 minuta nakon obroka i to najčešće u epigastriju i paraumbilikalno, a bol slabi nakon 1-3 sata od pojave<sup>29,30</sup>. Prisutni su nadutost, grčevi, slabljenje apetita (strah od boli nakon jela), gubitak tjelesne mase, malapsorpcija. Fizikalnim pregledom palpira se mekan, distendiran trbuh. Dijagnoza se postavlja na temelju

kliničke slike, angiografije (MR splanhničkog bazena), te isključenjem drugih bolesti<sup>30</sup>. S obzirom na sličnosti, prije postavljanja dijagnoze SIC-a, ovim bolesnicima treba isključiti kroničnu crijevnu ishemiju.

Karakteristike kronične crijevne ishemije za razliku od SIC-a su:

1. rekurentne epizode boli nakon obroka u epigastriju i paraumbilikalno,
2. bol je slabija nakon 1-3 sata od pojave,
3. mekan, distendiran trbuh,
4. nadutost, grčevi, slabljenje apetita,
5. gubitak tjelesne težine,
6. malapsorpcija.

Rijeđi oblik crijevne ishemije jest *venska tromboza* koja može biti akutna, subakutna ili kronična<sup>31</sup>. Od svih slučajeva mezenterijske ishemije venska ju tromboza uzrokuje u 10-15%. Mortalitet zbog mezenterijske venske tromboze je visok jer se dijagnoza kasno postavlja. Ako se dijagnoza brzo postavi i ako se pravodobno pristupi kirurškom zahvatu i antikoagulantnoj terapiji, bolesnici imaju dobru prognozu<sup>32</sup>. Ta tromboza najčešće nastaje u hiperkoagulabilnim stanjima (npr. policitemija rubra vera, deficit proteina C i S), pri uzimanju oralnih kontraceptiva, portalnoj hipertenziji, visceranoj infekciji, pankreatitisu i mijeloproliferativnim bolestima, te nakon splenektomije, kolektomije ili Roux-en-Y želučane zaobilaznice<sup>33-35</sup>. Ipak, najčešći uzročnik mezenterijske venske tromboze je intraabdominalna sepsa.

Klinička slika ovisi od brzine nastanka tromboze. Tako se pri akutnoj trombozi pojavljuje nagla i jaka bol u trbuhu uz uredan fizikalni nalaz, rijeđe mučnina i povraćanje ili enteroragija koja se pojavljuje u 15% slučajeva, febrilitet i stanje šoka<sup>28,31</sup>. U subakutnom obliku bolesti javlja se bol u trbuhu koja traje mjesecima i nema crijevnog infarkta jer je dovoljno vremena za razvoj kolateralala. Dokaz je *per exlusioem* i tu treba pažnja, dobra anamneza, zbog sličnosti sa SIC-a.

Pri kroničnoj trombozi nema jasnih simptoma, ponekad u slučaju portalne hipertenzije zbog tromboze nastaje krvarenje iz varikoziteta jednjaka<sup>28</sup>.

Nativna snimka abdomena u venskoj trombozi je nespecifična, a irigografija, pasaža kontrasta tankim crijevom, UZV, CT, MR ili selektivna angiografija mogu pokazati mjesto okluzije<sup>36</sup>. CT abdomena, koji je ovdje važna pretraga, pokazuje proširenu mezenterijsku ili portalnu venu s jasno prikazanim venskim zidom, ali sa slabom gustoćom unutar vena, a arteriogram vazospazam, slab prikaz ili potpuni nedostatak prikaza venskog sustava i izostanak protoka krvi kroz nekrotična crijevna područja<sup>37</sup>.

Karakteristike venske tromboze za razliku od SIC-a su:

1. akutna tromboza: nagla i jaka bol u trbuhu uz uredan fizikalni nalaz, rijeđe mučnina i povraćanje, rijeđe enteroragija, febrilitet, stanje šoka,
2. subakutna tromboza: bol u trbuhu koja traje mjesecima, nema crijevnog infarkta (dovoljno vremena za razvoj kolateralala). Dokaz *per exlusioem* (misliti na moguću trombozu; uočiti uzročnike tromboze),
3. kronična tromboza: nema simptoma, nekad krvarenje iz varikoziteta jednjaka (razvoj portalne hipertenzije s komplikacijama; misliti na trombozu).

## Neokluzivna crijevna ishemija, ishemijski kolitis i abdominalna angina

Razlog nastanka neokluzivne crijevne ishemije je splahnjička vazokonstrikcija povezana s kardiovaskularnim poremećajima poput velikih operacija, šoka, bubrežne insuficijencije ili infarkta miokarda<sup>30</sup>. Znakovi ishemije se pojavljuju nekoliko sati ili dana nakon vazokonstrikcije, bezbolna je, javljaju se distenzija trbuha i enteroragija. Taj je oblik ishemije reverzibilan.

## DIVERTIKULI DEBELOG CRIJEVA

Divertikule često pronalazimo u debelom crijevu i to u 50% osoba starijih od 50 godina<sup>30</sup>. Najčešći su u sigmoidnom dijelu debelog crijeva, ali mogu biti prisutni i u njegovim drugim dijelovima<sup>38</sup>. Nastaju kada povišeni intraluminalni tlak uzrokuje mukoznu ekstruziju kroz muskularni dio zida crijeva uz krvne žile ili kada kolinergična denervacija u starijoj životnoj dobi uzrokuje hipersenzitivnost i pojačane nekordinirane mišićne kontrakcije<sup>30</sup>. Nastanak divertikula je povezan i s dijetom bez balastnih tvari i to osobito u razvijenim zemljama (low-fibre diet).

Divertikulitis se pojavljuje kada feces opstruira vrat divertikula<sup>39</sup>. Stagnacija sadržaja pogoduje rastu bakterija i upali divertikula. Posljedica divertikulitisa su moguće komplikacije poput krvarenja iz divertikula, perforacije, apscesa, fistule (npr. s mokraćnim mjehurom ili vaginom), te difuzni peritonitis<sup>30,39</sup>.

Divertikuli su asimptomatski u 95% bolesnika i slučajno se otkriju pri radiološkim pretragama i kolonoskopiji<sup>38</sup>. No, simptomatski bolesnici javljaju intermitentnu bol ili nelagodu lijevo ingvinalno, a pri upali se javlja porast tjelesne temperature, konstantna bol lijevo ingvinalno, defans, a u težim oblicima nastaju suženje lumena sigme, izrazita bol i konstipacija<sup>38,39</sup>.

U krvnoj slici, u slučaju upale, dominiraju leukocitoza i porast CRP-a, a CT donjeg dijela abdomena pokazuje zadebljanje crijevne stijenke, perikoličnu kolekciju ili apsces. Ultrazvuk abdomena daje dosta podataka, a i jeftiniji je<sup>30</sup>. Tako se mogu zamijetiti zadebljanje crijevne stijenke, dilatacija crijeva ili perikolična kolekcija. Ipak, ultrazvuk je manje senzitivn od CT-a<sup>38</sup>. U akutnoj fazi divertikulitisa ne savjetuje se sigmoidoskopija i kolonoskopija zbog opasnosti od perforacije.

Značajke divertikulitisa za razliku od SIC-a su:

1. divertikuli su asimptomatski u 95% bolesnika,
2. simptomatski bolesnici: intermitentna bol ili nelagoda lijevo ingvinalno, akutna upala: temperatura, bol lijevo ingvinalno, defans, a u težim oblicima nastaje suženje lumena sigme, izrazita bol i konstipacija,
3. leukocitoza, ↑CRP,
4. CT donjeg dijela abdomena: zadebljanje crijevne stijenke, perikolična kolekcija, apsces,
5. ultrazvuk: zadebljanje crijevne stijenke, dilatacija crijeva, perikolična kolekcija.

## PORFIRIJA

Porfirija je heterogena skupina rijetkih genskih poremećaja metabolizma uzrokovana deficitom nekih od enzima potrebnih za biosintezu hema. Rezultat toga je pojačana produkcija intermedijarnog produkta – porfirina<sup>40</sup>. Porfirini imaju četiri pirolska prstena. Dijele se na uroporfirine, koproporfirine i protoporfirine ovisno od strukture postraničnog lanca.

Tri su osnovna oblika bolesti: neurovisceralni, fotosenzitivni i eritropoetički tip s odgovarajućim kliničkim slikama<sup>41</sup>. Zadržati ćemo se na slici akutnih i subakutnih neurovisceralnih simptoma porfirije. Neurovisceralne abnormalnosti se javljaju pri akutnoj porfiriji, gdje se pojačano stvaraju 5-aminolevulinska kiselina i porfobilinogen. Njihova akumulacija u serumu i tkivu izaziva neurotoksične reakcije vjerojatno zbog strukturne sličnosti s  $\gamma$ -aminomaslačnom kiselinom koja je važan inhibitorni neurotransmiter u centralnom živčanom sustavu<sup>41,42</sup>.

Akutna porfirija je češća u mlađih osoba, oko 30. godine starosti, češće u žena, a karakteriziraju je intermitentne atake abdominalne boli i/ili neurološki simptomi. Abdominalnim oblikom porfirije dominiraju opstipacija, abdominalna bol, povraćanje, mekan trbuh, distenzija trbuha sa znakovima paralitičkog ileusa, umor, insomnija. Simptome mogu izazvati neki lijekovi poput barbiturata, kontraceptiva ili alkohol.

Tegobe traju nekoliko tjedana i više. Važno je istaknuti da se kod određenog broja bolesnika simptomi javljaju tek nekoliko puta tijekom života, a kod drugih su to rekurentni simptomi<sup>40</sup>. Žene češće imaju simptome za vrijeme menstruacije. Razlog leži u zahvaćenosti visceralnih živaca i u lokalnoj ishemiji zbog vazokonstrikcije<sup>41</sup>.

Simptomi akutne porfirije, od strane centralnog i perifernog živčanog sustava, jesu motorna neuropatija, mišićna slabost, smetnje disanja i gutanja, apatija, depresija, agitacija, halucinacije (zbog hiponatrijemije ili hipomagnezijemije), tahikardija, srčana aritmija, hipertenzija ili oštećenje bubrega<sup>40</sup>.

Subakutna porfirija se prikazuje prolongiranim simptomima manjeg intenziteta poput opstipacije, umora, glavobolje, boli u leđima, parestezije, tahikardije, dispneje i insomnije. Kasne manifestacije porfirije su hepatocelularni karcinom, hipertenzija, insuficijencija bubrega<sup>40,41</sup>.

Dijagnoza različitih oblika porfirije temelji se na razini urinarne ekskrecije aminolevulinske kiseline (ALA), porfobilinogena (PBG) i 24 satnog izlučivanja porfirina. Urin je crveno obojen. U slučaju neurovisceralnog oblika bolesti određuje se aktivnost eritrocitne PBG deaminaze<sup>41</sup>. Urinarna koncentracija i koncentracija porfirina u plazmi pomaže pri dokazu fotokutanog oblika bolesti. Fekalna analiza porfirina korisna je za potvrdu porfirije.

Općenito, u slučaju nejasnih abdominalnih bolova, osobito ako se pojavi „crven urin“, treba misliti na porfiriju, pitati za porfiriju u obitelji, odrediti porfobilinogen i  $\delta$ -aminolevulinsku kiselinu u urinu za vrijeme bolova i plazmine porfirine. Korisno je informirati se o promjeni boje kože na mjestima izloženih suncu (produkcija fotosenzitivnih porfirina koji se akumuliraju u koži).

Značajke akutne i subakutne porfirije koje ga razlikuju od SIC-a su:

1. intermitentne atake abdominalne boli i/ili neuroloških simptoma,
2. tegobe traju nekoliko tjedana i više,
3. kod nekih se simptomi javljaju tek nekoliko puta tijekom života, a kod drugih su to rekurentni simptomi,
4. žene češće imaju simptome za vrijeme menstruacije.

## ENDOMETRIOZA

Endometrioza jest implantacija funkcionalnog endometrija izvan uterusa. Implantati endometrijskih stanica najčešće se nalaze na ovariju, Fallopijevoj tubi, vanjskoj površini uterusa ili crijeva i

na površini pelvične šupljine<sup>43</sup>. Mogu se naći i u vagini i cerviksu, te mokraćnom mjehuru. Rijetko nastaje implantacija na jetri ili kirurškim ožiljcima, a ponekad se nalazi oko pluća ili mozga. Endometriozna je u svojoj naravi benigna, a pojavljuje se najčešće u žena reproduktivne dobi. Nije poznata točna prevalencija jer mnoge žene s endometriozom nemaju simptoma. Računa se da endometriozna pogađa oko 3 do 18% žena u Sjedinjenim Američkim Državama<sup>44</sup>. Ona je razlog kronične zdjelice boli u 80% žena. Može biti prisutna i u djevojčica mlađih od 11 godina, a rijetka je u postmenopauzi<sup>45</sup>. Češća je u visokih i mršavih žena s niskim BMI-om (body mass index). Trudnoća u kasnoj reproduktivnoj dobi pogoduje razvoju endometrioze.

Nije poznat točan razlog nastanka endometrioze ali se pretpostavlja da endometrijske stanice prelaze iz uterusa retrogradnim tokom menstrualnog tkiva kroz Fallopijevu tubu u trbušnu šupljinu<sup>43,44</sup>. Prijenos endometrijskih stanica moguć je limfatičkim ili krvnim putem do pleure, perikarda ili organa izvan male zdjelice<sup>46</sup>. Pretpostavlja se i metaplazija celomnog epitela u endometriju slične stanice (celomna šupljina iz koje se razvijaju abdominalni organi)<sup>43,47</sup>. Moguć je izravni transfer endometrijskog tkiva za vrijeme operacija u postoperativne ožiljke. Neke studije upućuju na to da i oslabljen imuni odgovor sudjeluje u nastanku endometrioze<sup>47</sup>.

Simptomi ovise o mjestu implantacije endometrija. Kliničkom slikom dominiraju bol u maloj zdjelici, jače izražena za vrijeme menstruacije, koja se širi u leđa, rektalno područje ili u noge, palpabilne mase u zdjelici, smetnje menstrualnog ciklusa/neredoviti ciklus, dispareunija, ovarijalne adhezije, bol za vrijeme defekacije (implantacija endometrija na debelo crijevo u oko 10% žena), nadutost, rektalno krvarenje za vrijeme menstruacije, te dizurija i hematurija<sup>43,48</sup>.

Pažljivi anamnestički podaci i fizikalni pregled mogu upućivati na endometriozu i usmjeriti pretrage. Ultrazvučni pregled male zdjelice i magnetska rezonanca mogu otkriti endometrijske ciste ili veća endometrijska područja premda uredan nalaz ne isključuje endometriozu. Zlatni standard za otkrivanje endometrioze je laparoskopija s biopsijom<sup>49</sup>. U slučaju nemogućnosti laparoskopije (npr. priraslice), predlaže se dijagnostička laparatomija s biopsijama. Dijagnozi pomažu biomarkeri poput CA 125, sigmoidoskopija i cistoskopija<sup>50</sup>.

Obilježja endometrioze koja je razlikuje od SIC-a su:

- bol u maloj zdjelici, jača za vrijeme menstruacije,
- palpabilne mase u maloj zdjelici,
- smetnje menstrualnog ciklusa,
- dispareunija, ovarijalne adhezije,
- bol za vrijeme defekacije,
- rektalno krvarenje za vrijeme menstruacije,
- dizurija, hematurija.

Simptomi ovise o mjestu implantacije endometrija: peritoneum ili seroza abdominalnih organa, ovariji, uterosakralni ligament, seroza tankog i debelog crijeva, ureteri, vagina, mokraćni mjehur, kirurški ožiljci, pleura, perikard.

## OTROVANJE OLOVOM

Otrovanje olovom češće izaziva minimalne simptome, ali može uzrokovati akutnu encefalopatiju ili ireverzibilno oštećenje različitih organa<sup>51</sup>. Uzrokovano je ingestijom olovnih boja, olovnom glazurom keramičkih posuda, baterijama (djeca), inhalacijom olovnog benzina<sup>51,52</sup>.

Bolest je najčešće kronična, rijetko akutna. Blaga intoksikacija se prikazuje letargijom i nelagodom u trbuhu, a u težim oblicima bolovima u trbuhu, povraćanjem i opstipacijom, te encefalopatijom i ponekad motornom perifernom neuropatijom<sup>52</sup>. Encefalopatija je češća u djece nego u odraslih. Hematološke promjene uključuju sideropeničnu anemiju, hemolizu i bazofilne punkate. Kognitivne promjene nastaju ako je PbB u krvi  $>10 \mu\text{g}/\text{dl}$ , abdominalni bolovi i opstipacija ako je PbB u krvi  $>50 \mu\text{g}/\text{dl}$ , a encefalopatija ako je PbB u krvi  $>100 \mu\text{g}/\text{dl}$ <sup>51</sup>. Kronično otrovanje olovom u djece karakterizirano je mentalnom retardacijom, kroničnom abdominalnom boli, te anemijom, a u odraslih promjenom osobnosti, abdominalnim bolovima i glavoboljom<sup>52</sup>.

Značajke otrovanja olovom koje ga razlikuju od SIC-a su:

1. klinička slika najčešće kronična, rijetko akutna,
2. blagi oblici bolesti: letargija i nelagoda u trbuhu,
3. teži oblici bolesti: bolovi u trbuhu, povraćanje i opstipacija, encefalopatija, motorna periferna neuropatija, anemija.

## ZAKLJUČAK

SIC spada u funkcijske bolesti probavnog sustava, pa se nerijetko simptomi preklapaju s drugim funkcijskim smetnjama koje izravno ne upućuju na njegov intestinalni oblik. Tako u analizu cijele slike SIC-a treba uključiti i ezofagogastroduodenalne, ginekološke i urinarne simptome, te neke druge promjene koje su funkcijske naravi. Nekim bolesnicima se postavlja dijagnoza SIC-a bez terapijskog učinka, pa se moguće radi o pogrešnoj dijagnozi.

U tim slučajevima treba provjeriti nisu li to celijakija, crijevna infekcija, parazitoza, malapsorpcija žučnih kiselina, kronična terapija sedativima osobito benzodijazepinima, fibromijalgija, depresija ili druge psihijatrijske bolesti.

Nema specifičnih laboratorijskih i slikovnih testova kojima bismo dijagnosticirali SIC.

Ključno je kategorizirati bolesnikove simptome prema Rimskim III kriterijima. Prije postavljanja dijagnoze SIC-a treba svim bolesnicima isključiti infekciju parazitima, intoleranciju laktoze, porast bakterija tankoga crijeva i celijakiju. Bolesnicima starijim od 50 godina treba učiniti probirnu (*screening*) kolonoskopiju.

I. Razlikovanje **akutne mezenterijske ishemije** (*embolija*) od SIC-a definiranog Rimskim III kriterijima:

1. iznenadna bol grčevitog karaktera u lijevom hemiabdomenu,
2. iznenadna bol praćena proljevima,
3. krvarenje iz probavnog sustava,
4. razvoj ileusa unutar nekoliko sati.

II. Razlikovanje **akutne mezenterijske ishemije** (*tromboza*) od SIC-a definiranog Rimskim III kriterijima:

1. abdominalna bol prosječnog trajanja 24 sata,
2. mogući razvoj šoka i metaboličke acidoze,
3. mučnina,
4. povraćanje i proljevi,
5. rijede opstipacija,
6. rektalno krvarenje,

7. ubrzani rad srca .

III. Razlikovanje **ishemijskog kolitisa** od SIC-a definiranog Rimskim III kriterijima:

1. najčešće nastaje u starijoj dobnoj skupini,
2. nagla abdominalna bol koja traje dulje od 2 sata,
3. svježa krv u stolici sa ili bez proljeva,
4. distendiran i tvrd trbuh,
5. nativna slika abdomena pokazuje sliku otiska palca u području lijenalne fleksure,
6. CT abdomena pokazuje zadebljanje stijenke i dilataciju crijeva,
7. kratka kolonoskopija ili rektosigmoidoskopija (pažljivo učinjena): normalna sluznica često sa krvi u lumenu ili hemoragični čvorići po sluznici, ponekad slika UBC-a,
8. mogu biti prisutni i znakovi šoka.

IV. Razlikovanje **kronične crijevne ishemije** od SIC-a definiranog Rimskim III kriterijima:

1. rekurentne epizode boli nakon obroka u epigastriju i paraumbilikalno,
2. bol je slabija nakon 1-3 sata od pojave,
3. mekan, distendiran trbuh,
4. nadutost, grčevi, slabljenje apetita,
5. gubitak tjelesne težine,
6. malapsorpcija.

V. Razlikovanje **venske tromboze** od SIC-a definiranog Rimskim III kriterijima:

1. akutna tromboza: nagla i jaka bol u trbuhu uz uredan fizikalni nalaz, rijede mučnina i povraćanje, rijede enteroragija, febrilitet, stanje šoka,

2. subakutna tromboza: bol u trbuhu koja traje mjesecima, nema crijevnog infarkta (dovoljno vremena za razvoj kolateralala). Dokaz *per exlusionem* (misliti na moguću trombozu; uočiti uzročnike tromboze),

3. kronična tromboza: nema simptoma, nekad krvarenje iz varikoziteta jednjaka (razvoj portalne hipertenzije s komplikacijama; misliti na trombozu).

VI. Razlikovanje **divertikulitisa** od SIC-a definiranog Rimskim III kriterijima:

1. divertikuli su asimptomatski u 95% bolesnika,
2. simptomatski bolesnici: intermitentna bol ili nelagoda lijevo ingvinalno, akutna upala: temperatura, bol lijevo ingvinalno, defans, u težim oblicima nastaje suženje lumena sigme, izrazita bol i konstipacija,
3. leukocitoza, ↑CRP,
4. CT donjeg dijela abdomena: zadebljanje crijevne stijenke, perikolična kolekcija, apsces,
5. ultrazvuk: zadebljanje crijevne stijenke, dilatacija crijeva, perikolična kolekcija.

VII. Razlikovanje **akutne i subakutne porfirije** od SIC-a definiranog Rimskim III kriterijima:

1. intermitentne atake abdominalne boli i/ili neuroloških simptoma,
2. tegobe traju nekoliko tjedana i više,
3. kod nekih se simptomi javljaju tek nekoliko puta tijekom života, a kod drugih su to rekurentni simptomi,
4. žene češće imaju simptome za vrijeme menstruacije.



#### VIII. Razlikovanje **endometrioze** od SIC-a definiranog Rimskim III kriterijima:

1. bol u maloj zdjelici, jači za vrijeme menstruacije,
2. palpabilne mase u maloj zdjelici,
3. smetnje menstrualnog ciklusa,
4. dispareunija, ovarijalne adhezije,
5. bol za vrijeme defekacije,
6. rektalno krvarenje za vrijeme menstruacije,
7. dizurija, hematurija.

Simptomi ovise o mjestu implantacije endometrija: peritoneum ili seroza abdominalnih organa, ovariji, uterosakralni ligament, seroza tankog i debelog crijeva, ureteri, vagina, mokraćni mjehur, kirurški ožiljci, pleura, perikard.

#### IX. Razlikovanje **otrovanja olovom** od SIC-a definiranog Rimskim III kriterijima:

1. klinička slika najčešće kronična, rijetko akutna,
2. blagi oblici bolesti: letargija i nelagoda u trbuhu,
3. teži oblici bolesti: bolovi u trbuhu, povraćanje i opstipacija, encefalopatija, motorna periferna neuropatija, anemija.

#### LITERATURA

1. Spiegel BM, Farid M, Esrailian E, et al. Is irritable bowel syndrome a diagnosis of exclusion?: a survey of primary care providers, gastroenterologists, and IBS experts. *Am J Gastroenterol* 2010;105:848-858.
2. Mayer EA. Clinical practice. Irritable bowel syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2008;358:1692-1699.
3. Fairclough PD, Silk DBA. Functional gastrointestinal disorders. U: *Clinical Medicine*. Ur: Kumar P, Clark M. Seven Edition, Saunders Elsevier Limited 2009:309-314.
4. Maxison-Bergemann S, Thielecke F, Abel F, Bergemann R. Costs of irritable bowel syndrome in the UK and US. *Pharmacoeconomics* 2006;24: 21-37.
5. Boivin M. Socioeconomic impact of irritable bowel syndrome in Canada. *Can. J. Gastroenterol* 2001;15 (Suppl B): 8B-11B.
6. Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, et al. Functional bowel disorders. *Gastroenterology* 2006;130:1480-1491.
7. Paré P, Gray J, Lam S, et al. Health-related quality of life, work productivity, and health care resource utilization of subjects with irritable bowel syndrome: baseline results from LOGIC (Longitudinal Outcomes Study of Gastrointestinal Symptoms in Canada), a naturalistic study. *Clinical Therapeutics* 2006;28:1726-1735.
8. Miller V, Hopkins L, Whorwell PJ. Suicidal ideation in patients with irritable bowel syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:1064-1068.
9. Kassinen A, Krogius-Kurikka L, Mäkituokko H, et al. The fecal microbiota of irritable bowel syndrome patients differs significantly from that of healthy subjects. *Gastroenterology* 2007;133:24-33.
10. Whitehead WE, Palsson O, Jones KR. Systematic review of the comorbidity of irritable bowel syndrome with other disorders: what are the causes and implications?. *Gastroenterology* 2002;122:1140-1156.
11. Thabane M, Kottachchi DT, Marshall JK. Systematic review and meta-analysis: The incidence and prognosis of post-infectious irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26: 535-544.
12. Fukudo S, Nomura T, Muranaka M, Taguchi F. Brain-gut response to stress and cholinergic stimulation in irritable bowel syndrome. A preliminary study. *J. Clin. Gastroenterol* 1993;17:133-141.



13. Spiller R. Clinical update: irritable bowel syndrome. *Lancet* 2007;369: 1586-1588.
14. Yang CM, Li YQ. The therapeutic effects of eliminating allergic foods according to food-specific IgG antibodies in irritable bowel syndrome. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi* 2007;46: 641-643.
15. Stark D, van Hal S, Marriott D, et al. Irritable bowel syndrome: a review on the role of intestinal protozoa and the importance of their detection and diagnosis their detection and diagnosis". *Int. J. Parasitol.*2007;37: 11-20.
16. Pulanić R. *Epidemiology. U: Dyspepsia in Clinical Practice.* Ur: Duvnjak M. Springer Science + Business Media, LLC 2011:19-27.
17. Brandt LJ, Chey WD, Foxx-Orenstein et al. An evidence-based position statement on the management of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol.* 2009;104 Suppl 1:S1-35.
18. Manning AP, Thompson WG, Heaton KW, Morris AF. Towards positive diagnosis of the irritable bowel. *Br Med J* 1978;2:653-654.
19. Holten KB, Wetherington A, Bankston L. Diagnosing the patient with abdominal pain and altered bowel habits: is it irritable bowel syndrome? *Am Fam Physician* 2003;67:2157-2162.
20. Drossman DA. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process. *Gastroenterology* 2006;130:1377-1390.
21. Oldenburg WA, Lau LL, Rodenberg TJ, et al. Acute mesenteric ischemia: a clinical review. *Arch. Intern. Med* 2004;164:1054-1062.
22. Vokurka J, Olejnik J, Jedlicka V, et al. Acute mesenteric ischemia. *Hepatogastroenterology* 2008;55:1349-1352.
23. Di Fabio F, Obrand D, Satin R, et al. Intra-abdominal venous and arterial thromboembolism in inflammatory bowel disease. *Dis Colon Rectum* 2009;52:336-342.
24. Acosta S, Ogren M, Sternby NH. Incidence of acute thrombo-embolic occlusion of the superior mesenteric artery-a population-based study. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2004; 27:145-150.
25. Evennett NJ, Petrov MS, Mittal A, Windsor JA. Systematic review and pooled estimates for the diagnostic accuracy of serological markers for intestinal ischemia. *World J Surg* 2009;33: 1374-83.
26. Park WM, Glociczki P, Cherry KJ, et al. Contemporary management of acute mesenteric ischemia: Factors associated with survival. *J Vasc Surg* 2002;35: 445-452.
27. Pereira JM, Sirlin CB, Pinto PS, et al. Disproportionate fat stranding: a helpful CT sign in patients with acute abdominal pain. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc,* 2004; 24:703-715.
28. Murphy MF, Wainscoat J, Pasi KJ. *Haematological disease. U: Clinical Medicine.* Ur: Kumar P, Clark M. Seven Edition, Saunders Elsevier Limited.2009: 442-448.
29. Premužić M. *Vaskularne bolesti probavnog trakta. U: Gastroenterologija i hepatologija.* Ur: Vučelić B i sur. Medicinska Naklada, Zagreb 2002:1433-1444.
30. Fairclough PD, Silk DBA. *Miscellaneous colonic disease. U: Clinical Medicine.* Ur: Kumar P, Clark M. Seven Edition, Saunders Elsevier Limited.2009: 298-299.
31. Harnik IG, Brandt LJ. Mesenteric venous thrombosis. *Vasc Med* 2010;15:407-418.
32. Alvi AR, Khan S, Niazi SK, et al. Acute mesenteric venous thrombosis: improved outcome with early diagnosis and prompt anticoagulation therapy. *Int J Surg* 2009;7:210-213.
33. Stamou KM, Toutouzas KG, Kekis PB, et al. Prospective study of the incidence and risk factors of postsplenectomy thrombosis of the portal, mesenteric, and splenic veins. *Arch Surg* 2006;141:663-669.
34. James AW, Rabl C, Westphalen AC, et al. Portomesenteric venous thrombosis after laparoscopic surgery: a systematic literature review. *Arch Surg* 2009;144:520-526.
35. Swartz DE, Felix EL. Acute mesenteric venous thrombosis following laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass. *JLS* 2004;8:165-169.
36. Aschoff AJ, Stuber G, Becker BW, et al. Evaluation of acute mesenteric ischemia: accuracy of biphasic mesenteric multi-detector CT angiography. *Abdom Imaging.* 2009;34:345-357.

37. Barmase M, Kang M, Wig J, Kochhar R, et al. Role of multidetector CT angiography in the evaluation of suspected mesenteric ischemia. *Eur J Radiol* 2011;80:582-587.
38. Stouman N. Diverticular disease. *Lancet* 2004; 363:631-639.
39. Jacobs DO. Diverticulitis. *New Engl J Med* 2007;357:2057-2066.
40. Kauppinen R. Porphyrins. *Lancet* 2005; 365: 241-252.
41. Gale EAM, Anderson JV. Diabetes mellitus and other disorders of metabolism. U: *Clinical Medicine*. Ur: Kumar P, Clark M. Seven Edition, Saunders Elsevier Limited.2009:1073-1075.
42. Barić I. Nasljedne metaboličke bolesti jetre. U: *Gastroenterologija i hepatologija*. Ur: Vucelić B i sur. Medicinska Naklada, Zagreb, 2002: 1091-1120.
43. Stratton P, Berkley KJ. Chronic pelvic pain and endometriosis: translational evidence of the relationship and implications. *Hum Reprod Update* 2011;17:327-346.
44. Bulletti C, Coccia ME, Battistoni S, Borini A. Endometriosis and infertility. *J Assist Reprod Genet* 2010;27: 441-447.
45. Marsh EE, Laufer MR. Endometriosis in premenarcheal girls who do not have an associated obstructive anomaly. *Fertility and Sterility*, 2005;83: 758-760.
46. Laschke MW, Giebels C, Menger MD. Vasculogenesis: a new piece of the endometriosis puzzle. *Hum. Reprod Update* 2011;17: 628-636.
47. May KE, Villar J, Kirtley S, Kennedy SH, Becker CM. Endometrial alterations in endometriosis: a systematic review of putative biomarkers. *Hum Reprod Update* 2011;17: 637-653.
48. Ballard K, Lane H, Hudelist G, Banerjee S, Wright J. Can specific pain symptoms help in the diagnosis of endometriosis? A cohort study of women with chronic pelvic pain. *Fertil Steril* 2010;94: 20-27.
49. Nisolle M, Painsaveine B, Bourdon A, et al. Histologic study of peritoneal endometriosis in infertile women. *Fertility and Sterility* 1990;53:984-988.
50. May KE, Conduit-Hulbert SA, Villar J, Kirtley S, et al. Peripheral biomarkers of endometriosis: a systematic review. *Hum Reprod Update* 2010;16:651-674.
51. Bradberry SM, Vale JA. *Lead*. *Medicine* 2007;35:627-628.
52. Rawlins M, Vale JA. Drug therapy and poisoning. U: *Clinical Medicine*. Ur: Kumar P, Clark M. Seven Edition, Saunders Elsevier Limited.2009:923-952.



## TUMORI CRIJEVA I NJIHOVA POVEZANOST S POREMEĆAJIMA CRIJEVNOG PRAŽNENJA

Rosana Troskot Perić

### UVODNI DIO

Tumori tankog i debelog crijeva se dijele prema histološkoj, morfološkoj i TNM klasifikaciji<sup>1,2</sup>. Prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji histološki tumori se klasificiraju na: tumore epitelnog podrijetla, tumore ne-epitelnog podrijetla, sekundarne tumore i polipe<sup>2</sup> (tablica 1).

Tablica 1. Histološka klasifikacija tumora tankog i debelog crijeva.\*

| • Tumori epitelnoga podrijetla  | • Tumori ne-epitelnoga podrijetla                                |
|---|--|
| ADENOM  | • <i>Lipom</i>   |
| • <i>Tubularni</i>  | • <i>Leiomiom</i>  |
| • <i>Vilozni</i>  | • <i>Gastrointestinalni stomalni tumor</i>                       |
| • <i>Tubulovilozni</i>  | • <i>Leiomiosarkom</i>   |
| • <i>Nazubljeni</i>   | • <i>Angiosarkom</i>   |
|   | • <i>Kaposijev sarkom</i>  |
| Intraepitelna neoplazma (displazija) udružena s kroničnim upalnim bolestima | • <i>Maligni sarkom</i>  |
| • <i>Niskoga stupnja</i>  | • <i>Ostali</i>  |
| • <i>Visokoga stupnja</i>   |  |
|   | Maligni limfomi  |
| Karcinom  | • <i>B-stanični MALT tipa</i>                                    |
| • <i>Adenokarcinom</i>  | • <i>Difuzni B – limfom velikih stanica</i>                      |
| • <i>Mucinozni adenokarcinom</i>  | • <i>Burkittov limfom</i>  |
| • <i>Karcinom stanica tipa prstena pečatnjaka</i>                           | • <i>Limfom sličan Burkittovom ili atipičan Burkittov limfom</i> |
| • <i>Karcinom malih stanica</i>   | • <i>IPSID</i>   |
| • <i>Skvamozni karcinom</i>   | • <i>Zapadni B-staničnog MALT-tipa</i>                           |
| • <i>Adenoskvamozni karcinom</i>  | • <i>T-stanični limfom (sa enteropatijom, nespecificirani</i>    |

|   |  |
|---|--|
| • <i>Medularni karcinom</i>   | • Ostali   |
| • <i>Nediferencirani karcinom</i>   |  |
|   |  |
| Karcinoid (dobro diferencirane endokrine neoplazme)                                 | • <b>Sekundarni tumori</b>   |
| • <i>EC-stanice, serotonin producirajuće neoplazme</i>                              |  |
| • <i>L-stanice, glukagonu - sličan peptid i peptid PP / YY producirajući tumori</i> | • <b>Polipi</b>  |
| • <i>Gastrinski , funkcionalni (gastrinomi) ili nefunkcionalni tumori</i>           | • <i>Hiperplastični (metaplastični)</i><br>• <i>Juvenilni</i><br>• <i>Peutz-Jeghersovi</i> |
| • <i>Somatostatinski</i>  |  |
| • <i>Ostali</i>   |  |
| Miješani karcinoid - adenokarcinom  |  |
| Gangliocitni paraganglinomi   |  |
| Ostali  |  |

\* Preuzeto iz Hamilton SR, Aaltonen LA, ur. *World Health Organisation Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System. Lyon:IARC Press 2000, str.69-155.*

## TUMORI TANKOG CRIJEVA

U tumore tankog crijeva spadaju sve novotvorine duž dvanaesnika, jejunuma i ileuma. Iako duljina tankog crijeva iznosi više od 75% duljine čitavog crijeva, a apsorptivna površina više od 90% cjelokupne površine probavne cijevi, tumori tankog crijeva su relativno rijetki<sup>3</sup>. Po prirodi mogu biti benigni ili maligni, a porijekla različitih stanica koje čine građu crijeva, npr. stanica žljezdanog epitela, vaskularnog tkiva, glatkog mišićja, argentafinih stanica crijevnih žlijezda, limfatičkog tkiva i dr.

### Benigni tumori tankog crijeva

U tankom crijevu benigni tumori su češći od malignih. Najčešći su adenomi (polipi), tumori stromalnih stanica (od njih su najčešći leiomiomi) i lipomi, te u silaznom slijedu različite neurogene, vaskularne i hamartomatozne lezije. Benigni tumori tankog crijeva su brojniji što su bliže ileumu<sup>4</sup>.

### *Adenomi tankog crijeva*

Adenomi tankog crijeva su benigne proliferacije epitela nastale iz mukoze ili žljezdanih elemenata. Patohistološki se dijele na tubularne, vilozne i adenome Brunnerovih žlijezda. Javljaju se sporadično ili u sklopu različitih sindroma (npr. FAP-a – eng. *Familial adenomatous polyposis*, familijarna adenomatozna polipoza). Makroskopski mogu biti izgleda manjih submukoznih čvorića ili većih polipoidnih izbočina. Prevalencija im nije poznata jer su većinom asimptomatski. Međutim, kada su klinički evidentni mogu se manifestirati krvarenjem iz probavnog trakta ili znakovima opstrukcije na nivou tankog crijeva ili bilijarnog sustava. Izbor terapije (endoskopska ili kirurška) ovisi o lokalizaciji, veličini, obliku i histološkom tipu adenoma.

Adenomi imaju maligni potencijal za razvoj adenokarcinoma (osobito vilozni adenomi), te su iz tog razloga i adenomi tankog crijeva uključeni u programe praćenja novotvorina probavnog trakta<sup>5-8</sup>.

### **Malignti tumori tankog crijeva**

Malignti tumori tankog crijeva su rijetki: čine manje od 0,4% svih tumora, te 3% od svih gastrointestinalnih neoplazmi<sup>9</sup>. Javljaju se u starijih osoba, prosječna životna dob bolesnika je oko 60 godina<sup>10,11</sup>, s blagom predominacijom muškog spola (1,5 : 1)<sup>12</sup>. Prema učestalosti, najčešći tumori u tankom crijevu su karcinoidni tumori, pa su time premašili adenokarcinome, a zatim slijede limfomi i sarkomi<sup>13</sup>. Određeni subtipovi malignih tumora tankoga crijeva imaju predilekciju za specifične regije: tako su adenokarcinomi najčešći maligni tumori dvanaesnika, karcinoidi ileuma, dok sarkomi i limfomi mogu nastati duž cijelog tankog crijeva<sup>13,14</sup>.

### *Adenokarcinomi tankog crijeva*

Na adenokarcinome tankoga crijeva otpada 25 do 40% svih karcinoma tankoga crijeva. Incidencija im iznosi 0,37/100.000 stanovnika. Obično se prezentiraju u dobi od 50. do 70. godine starosti (nešto ranije kod Crohnove bolesti), uz blagu prediminaciju muškoga spola<sup>13</sup>. Veći rizik nastanka ovih tumora je u bolesnika s kolorektalnim karcinomom, raznim nasljednim sindromima (HNPCC eng. *Hereditary nonpolyposis colorectal cancer*; nasljedni nepolipozni rak debelog crijeva; FAP familijarna adenomatozna polipoza), te upalnim bolestima crijeva kao što je Crohnova bolest<sup>15,16</sup>.

Najčešće nastaju u proksimalnim dijelovima tankoga crijeva, u dvanaesniku i gornjem jejunumu, te u više od 50% bolesnika periampularno<sup>17,18</sup>. Klinička prezentacija je nespecifična, iako je bol u trbuhu najčešće prisutni simptom<sup>18</sup>.

### *Neuroendokrini tumori tankoga crijeva*

Neuroendokrini tumori tankoga crijeva svrstani su u skupinu gastro - entero - pankreatičnih neuroendokrinih tumora. Neuroendokrini tumori imaju morfološki jedinstveni izgled i karakterizirani su produkcijom biološki aktivnih amina, a sekrecija tih produkata iz tumorskih stanica može rezultirati mnoštvom kliničkih sindroma. Kliničko - patološka klasifikacija neuroendokrinih tumora uzima u obzir veličinu tumora, angioin vazivnost, proliferacijsku aktivnost, lokalnu invazivnost i prisutnost udaljenih metastaza, te hormonsku aktivnost tumora (postojanje kliničkih sindroma). Prema zadnjoj klasifikaciji Svjetske zdravstvene organizacije i Američkog udruženja za rak (AJCC eng. *American Joint Committee on Cancer*) gastrointestinalni se neuroendokrini tumori dijele na neuroendokrine tumore stupnja 1 (G1, karcinoide), stupnja 2 (G2) i neuroendokrine karcinome (tipa

velikih ili malih stanica)<sup>19,20</sup>.

Velika većina neuroendokrinih tumora crijeva dobro su diferencirani neuroendokrini tumori s histološkim karakteristikama karcinoidnoga tumora<sup>1,19</sup>. Na karcinoide otpada oko 40% svih primarnih neoplazmi tankoga crijeva. Karcinoidni tumori se pojavljuju sporadično ili u sklopu sindroma kao što je multipla endokrina neoplazija (MEN – 1, eng. *Multiple Endocrine neoplasia*). Prema dobi, opisani su bolesnici od 20 do 80 godina starosti, a najviša je incidencija između 50 i 60 godine života<sup>10,11,13,21</sup>. Karcinoidi su spororastući tumori, s multicentričnom pojavnošću u 30% bolesnika, te predilekcijom prema distalnom dijelu ileuma<sup>22</sup>.

Karcinoidni se tumori klasificiraju prema njihovom embriogenetskom podrijetlu na tumore prednjeg, srednjeg ili stražnjeg crijeva i ta podjela korelira s njihovim morfološkom strukturom, karakteristikama bojanja i kliničkim ponašanjem. Više od 75% ovih tumora je podrijetla srednjega crijeva (jejunum, ileum, apendiks, ascendentni dio kolona), a klinički se manifestiraju klasičnim karcinoidnim sindromom<sup>23,24</sup> (tablica 2).

Tablica 2. Klasifikacija karcinoidnih tumora prema njihovom embriogenetskom podrijetlu\*

| Osobine                           | Prednje crijevo                                     | Srednje crijevo   | Stražnje crijevo  |
|-----------------------------------|---|---|---|
|                                   | Želudac, dvanaesnik, bronhi                         | Jejunum, ileum, apendiks, ascendens                     | Transverzum, descendens, sigmoid, rektum, urogenitalni sustav |
| Histološki tip                    | Trabekularni  | Solidne mase  | Miješani  |
| Afinitet za topljive srebrne soli | Argirofilno pozitivne                               | Argentafinski pozitivne                                 | Promjenjivo   |
| Sekretorni produkti               | 5-hidroksitriptofan, histamin, multipli polipeptidi | Serotonin, prostaglandini, polipeptidi                  | Promjenjivo   |
| Jetrene metastaze                 | Želudac (20-25%)                                    | Tanko crijevo (35%), uzlazni kolon (60%), apendiks (2%) | Rektum (< 10 % tumora većih od 2 cm)                          |
| Karcinoidni sindrom               | Atipičan + rijetko                                  | Klasičan  | Rijetko   |

\* Preuzeto iz: Goldfinger SE, Strosberg JR. *Clinical characteristics of carcinoid tumors*. In: *UpToDate, Basow, DS (Ed) , UpToDate, Waltham, MA, 2013.*

Stanice karcinoidnih tumora imaju sposobnost sinteze i lučenja različitih bioaktivnih i hormonalnih produkata kao što su monoaminski neurotransmiteri, peptidni hormoni i prostaglandini (tablica 3)<sup>23,25</sup>.

Tablica 3. Bioaktivni i hormonski sekretorni produkti karcinoidnih tumora.\*

|                           |                         |                                       |
|---------------------------|-------------------------|---------------------------------------|
| <b>Serotonin (5 - HT)</b> | Tahikinini- polipeptidi | Bradikinin                            |
| <b>Histamin – amini</b>   | Kalcitonin              | <i>Prostaglandini</i>                 |
| Gastrin                   | Inzulin                 | Glukagon                              |
| Kalikrein                 | ACTH                    | <b>5 – HPT (5 - hidoksitriptofan)</b> |
| Hormon rasta              | Neurotenzin             | VIP (vazoaktivni intestinalni peptid) |
| Somatostatin              | <b>Dopamin</b>          | <b>Norepinefrin</b>                   |
| Pankreasni polipeptid     | Supstanca P             | Neurokinin A, B                       |
| Beta-endorfin             | Peptid YY               | Kromogranin A                         |

\* Prerađeno prema: Kulke MH, Mayer RJ. Carcinoid tumors. *N Engl J Med* 1999;340:858-68.; Modlin IM i sur. Current status of gastrointestinal carcinoids. *Gastroenterology* 2005,128:1717-51.

Prema kliničkoj prezentaciji mnogi karcinoidni tumori tankoga crijeva su asimptomatski i otkrivaju se slučajno<sup>26</sup>. Kada su prisutni simptomi generalno se dovode u vezu s efektom mase primarnih ili metastatskih tumora ili su povezani s tumorskom produkcijom bioaktivnih amina. Kod simptomatskih bolesnika, klinička prezentacija je stoga slika lokalne kompresije tumora (npr. bol u trbuhu, opstrukcija crijeva). Intermitentna bol u trbuhu najčešće je prisutni početni simptom (u oko 40% bolesnika), bol je neodređena i nespecifična te je moguća zamjena za bol u sindromu iritabilnoga crijeva. Opstrukcija tankog crijeva može se naći u 25% bolesnika, tako da tumori smješteni u dvanaesniku mogu dovesti do duodenalne i/ili bilijarne opstrukcije<sup>15</sup>. Nadalje, klinička slika karcinoidnih tumora može se manifestirati kao niz različitih simptoma nastalih endokrinom disregulacijom (**karcinoidni sindrom**). Kako se karcinoidni tumori razvijaju iz ranih stanica s pluripotentnom endokrinom funkcijom moguće su vrlo bizarne kliničke slike ovoga sindroma. Kao što je ranije navedeno, stvara se veliki broj (više od 40 - tak) različitih bioaktivnih i hormonski sekretornih produkata, od kojih su najznačajniji serotonin (5 – HT, eng. 5 - *hydroxytryptamin*) i njegov metabolit 5-hidroksiindolactena kiselina (5 – HIAA, eng. 5 – *hydroxyindoleacetic acid*), prostaglandini, tahikinini, kalikrein i histamin<sup>25</sup>. Često je izlučivanje peptidnih produkata sporadično što još dodatno mijenja kliničku sliku (tablica 4).



Tablica 4. Kliničke manifestacije karcinoidnoga sindroma po organskim sustavima i bioaktivnim tvarima.\*

| Sustav                    | Simptom   | Učestalost (%) | Medijator   |
|---------------------------|---|----------------|---|
| Koža                      | - kožno crvenilo (flushing)                       | 85             | Kinini, ostali<br><br>Ekscesivni metabolizam triptofana |
|                           | - teleangiektazije                                | 25             |   |
|                           | - cijanoza  | 18             |   |
|                           | - pelagra   | 7              |   |
| Gastrointestinalni sustav | - vodenasti proljevi-sekretorna dijareja i grčevi | 75 – 85        | Serotonin   |
| Kardijalni sustav         | - valvularne lezije                               | 40<br>13       | Nepoznato   |
|                           | - desno srce                                      |                |   |
|                           | - lijevo srce                                     |                |   |
| Respiratorni sustav       | - bronhokonstrikcija                              | 19             | Nepoznato   |

Preuzeto iz: Goldfinger SE, Strosberg JR. Clinical characteristics of carcinoid tumors. In: UpToDate, Basow, DS (Ed) , UpToDate, Waltham, MA,2013.

Međutim, samo 1% od svih bolesnika s karcinoidom, odnosno 10% od onih s tumorima probavnoga sustava (5 do 7% od onih s karcinoidima tankog crijeva), te 20% od onih s rasprostranjenim metastazama, razvijaju neku od manifestacija karcinoidnoga sindroma. Potpuno izraženi karcinoidni sindrom još je rjeđi. Simptomi karcinoidnoga sindroma generalno se pojavljuju kada sekretorni produkti ovih tumora dobiju direktni pristup u sistemsku cirkulaciju izbjegavajući metabolizam u jetri (npr. kod jetrenih metastaza, ekstenzivne retroperitonealne bolesti s venskom drenažom direktno u paravertebralne vene ili kod ekstraintestinalnih primarnih karcinoidnih tumora bronha, ovarija i testisa). Najčešće prisutni simptomi su kožno crvenilo (*eng. flushing*) te vodenasti proljevi i grčeviti bolovi u trbuhu. Zaključno, u 90% simptomatskih bolesnika prisutna je metastatska bolest koja korelira s dubinom invazije i mjestom, ali i s veličinom primarnog tumora.

#### Limfomi crijeva

Limfomi probavnog sustava mogu biti primarne neoplazme crijeva ili su komponenta sistemske bolesti sa sudjelovanjem probavnog trakta. Incidencija limfoma probavnog trakta iznosi 1/100.000 stanovnika i čine 1 do 4% svih neoplazmi probavnog trakta. Primarni limfomi crijeva su najčešći od

svih ekstranodularnih limfoma (30 do 40%), a najzastupljenija sijela su želudac i tanko crijevo<sup>27</sup>. Češće su porijekla B stanica (85%), a od njih su najčešći MALT - limfomi (MALT – eng. *Mucosa - associated lymphoid tissue*; limfno tkivo pridruženo sluznici), difuzni B – limfomi velikih stanica, limfomi stanica B *mantle* – zone, Burkittov limfom i varijante nalik na Burkitt<sup>28</sup>. U odnosu na limfome želuca (u želucu je najčešći MALT - limfom) nastaju u mlađim dobnim skupinama i imaju lošiju prognozu. Dodatno, postoje razlike između industrijaliziranih zemalja svijeta i zemalja u razvoju. Tako je u zemljama Srednjeg istoka 75% limfoma tankoga crijeva povezano s imunoproliferacijskom bolešću tankoga crijeva (IPSID – eng. *Immunoproliferative small intestinal disease*).

Limfomi tankoga crijeva uzdižu se iz limfoidnih nakupina u submukozi. Osobito je ileum bogat limfnim tkivom i zbog toga je i najčešće mjesto nastanka limfoma. Karakteristično se radi o velikim tumorima, u vrijeme prezentacije je oko 70% ovih tumora većih od 5 cm u promjeru. Mnogi bolesnici navode bolove u trbuhu, gubitak apetita i gubitak na težini. Nadalje, mogu se palpirati veće tumorozne tvorbe u trbuhu. Rjeđe nastaju ulceracije te krvarenje iz probavnog trakta, opstrukcija crijeva s ili bez intususcepcije (invaginacije crijeva) i grčeviti bolovi u trbuhu. Rizik perforacije ovisi o mjestu nastanka tumorske mase. Treba dodati da je klinička prezentacija različita, ovisno o histološkom tipu tumora i da trajanje simptoma prije postavljanja dijagnoze može značajno varirati od nekoliko dana do nekoliko godina. Međutim, u odnosu na primarne nodularne limfome, kod limfoma probavnog trakta značajno su manje prisutni opći simptomi bolesti kao što je povišena tjelesna temperatura i noćno znojenje<sup>27,29</sup>.

#### *Mezenhimalni tumori probavnog sustava*

Za mezenhimalne tumore smatra se da čine samo 1% od svih primarnih neoplazmi probavnog trakta, iako je njihova prava učestalost još uvijek nepoznata<sup>30,31</sup>. Međutim, na maligne mezenhimalne tumore (sarkome) otpada oko 10% svih neoplazmi tankoga crijeva. Najčešće su lokalizirani u jejunumu, ileumu i Meckelovom divertiklu<sup>10,11,32,33</sup>.

Najčešći mezenhimalni tumor probavnog trakta je gastrointestinalni stromalni tumor (GIST – eng. *Gastrointestinal Stromal Tumors*)<sup>13,34</sup>. Javlja se u srednjoj i starijoj životnoj dobi (prosječna dob je 63 godine) i nešto češće u muškaraca<sup>35</sup>. Histološki, GIST je sličnog izgleda kao i benigni tumori (lejomyosarkomi) i zato diferencijacija mora biti bazirana na ekspresiji KIT - proteina (CD117 antigen)<sup>36,37</sup>. CD117 antigen je dio KIT - transmembranskog receptora tirozin kinaze (RTK – eng. *Receptor tyrosine kinase*) koji je produkt KIT - protoonkogena. U više od 80% slučajeva GIST-a, mutacije KIT-gena (mutacije gena vezanog za tip III receptora tirozin-kinaze i PDGFRA (eng. *Patelet-derived growth factor receptor-alpha*) dovode do strukturalnih promjena KIT - proteina koji mijenjaju prirodni tijek apoptoze i šalju nepoželjne onkogene signale u stanicu.

Biološko ponašanje GIST-a je različito. Usprkos mogućoj benignoj histološkoj slici dugotrajna praćenja su pokazala da se virtualno kod svih GIST-ova radi o potencijalno malignim tumorima<sup>36</sup>. Proporcija „visokorizičnog“ malignoga GIST-a iznosi 25 do 30%: ovaj oblik tumora označava agresivno ponašanje tumora, a ovisi o veličini i sijelu tumora, mjestu mutacije i broju mitozu<sup>38</sup>.

GIST je rijetko smješten ekstraintestinalno, a u probavnom sustavu najčešće se nalazi u želucu (40 do 60%) i tankome crijevu-jejunumu/ileumu (25 do 30%)<sup>35,39-41</sup>. Prema lokalizaciji, intestinalni GIST-ovi su agresivniji od želučanih, a u trenutku otkrivanja bolesti 10 do 25% bolesnika ima metastatsku bolest. Dodatno, važno je razlikovanje GIST-a od ostalih mezenhimalnih tumora radi provođenja ciljane terapije inhibitorima tirozin kinaze (imatinib, sunitib).

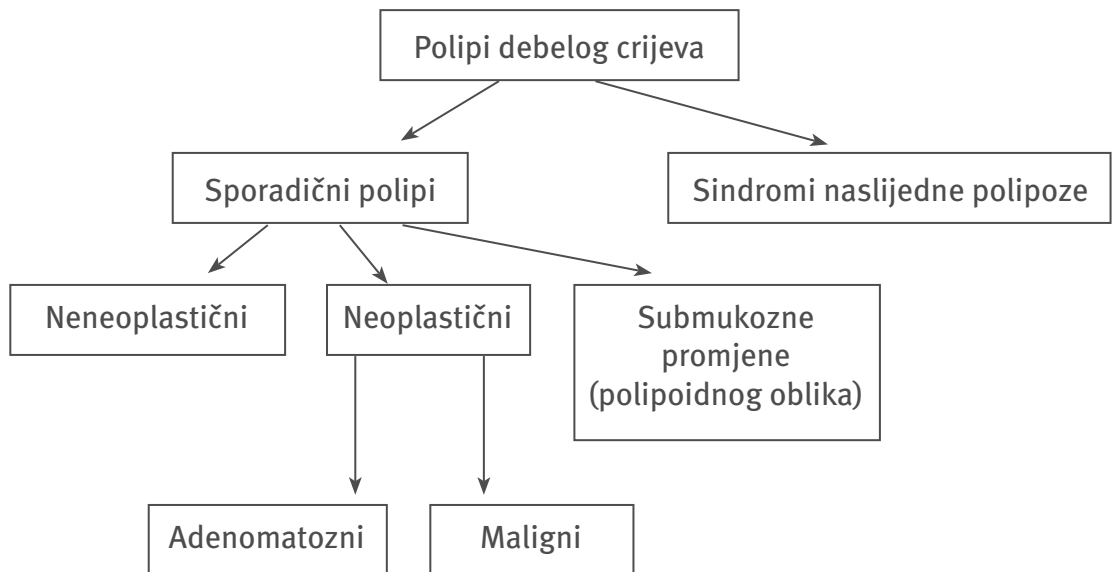
Prema kliničkim manifestacijama neki od mezenhimalnih tumora probavnog sustava su asimptomatski i otkrivaju se slučajno tijekom rutinskih pregleda (npr. transabdominalnim ultrazvukom, ezofagogastroduodenoskopijom ili radiološkim pretragama-pretrage s barijem, CT abdomena) koji su učinjeni zbog drugih razloga. Češće su prisutni nespecifični simptomi kao što je rana sitost i nadimanje. Od ostalih simptoma i znakova navode se neodređeni bolovi u trbuhu, sa ili bez palpabilnih tumorskih masa (veliki tumori rastu između trbušnih organa), te vidljivo ili prikriveno krvarenje iz probavnog sustava, rjeđe i znakovi opstrukcije<sup>39,42</sup>.

## POLIPI DEBELOGA CRIJEVA

Polip crijeva označava sluzničnu epitelnu leziju. Radi se o novotvorinama koje se izbočuju iznad površine sluznice u lumen probavne cijevi, stvarajući pri tom makroskopski vidljivu masu. Prevalencija polipa debelog crijeva je proporcionalna prevalenciji karcinoma. Ukupna prevalencija za zapadne zemlje svijeta iznosi 30 do 40% i raste s godinama života. Polipi debelog crijeva povezani su s pozitivnom anamnezom adenoma i karcinoma debelog crijeva, različitim familijarnim sindromima polipoze i sindromom hereditarnog nepolipoznog karcinoma debelog crijeva.

Polipi se razlikuju po svom obliku, histološkome tipu, etiopatogenezi i prirodnom tijeku bolesti. Dijele su u dvije osnovne skupine: ne - neoplastične i neoplastične polipe (slika 1).

Slika 1. Podjela polipa debelog crijeva.



Ne - neoplastični polipi mogu se najbolje opisati kao benigne, ograničene proliferacije. Dijele se na hiperplastične polipe, mukozne polipe, inflamatorne pseudopolipe i submukozne polipe.

Neoplastični polipi debeloga crijeva mogu biti benigni (najčešće adenomatozni polipi - adenomi) i maligni (karcinom).

Na adenome otpada oko dvije trećine svih polipa debelog crijeva. Adenomatozni polipi se češće pojavljuju u muškaraca<sup>43,44</sup>. Kolonoskopske studije probira u asimptomatskih pacijenata sugeriraju da prevalencija adenoma u dobi od 50 godina iznosi oko 25 do 30%<sup>45</sup>. Adenomatozni polipi imaju određeni maligni potencijal i prevalencija takvih polipa u osoba prosječnog rizika iznosi 3,8% kod mlađih od 65 godina i 8,2% kod starijih od 65 godina<sup>45</sup>. Dodatno, maligni potencijal ovisi ne samo o veličini polipa već i o histološkome tipu i stupnju displazije. Smatra se da će 30 do 50% pacijenata koji imaju dokazan jedan adenomatozni polip imati barem još jedan sinhroni polip<sup>46</sup>.

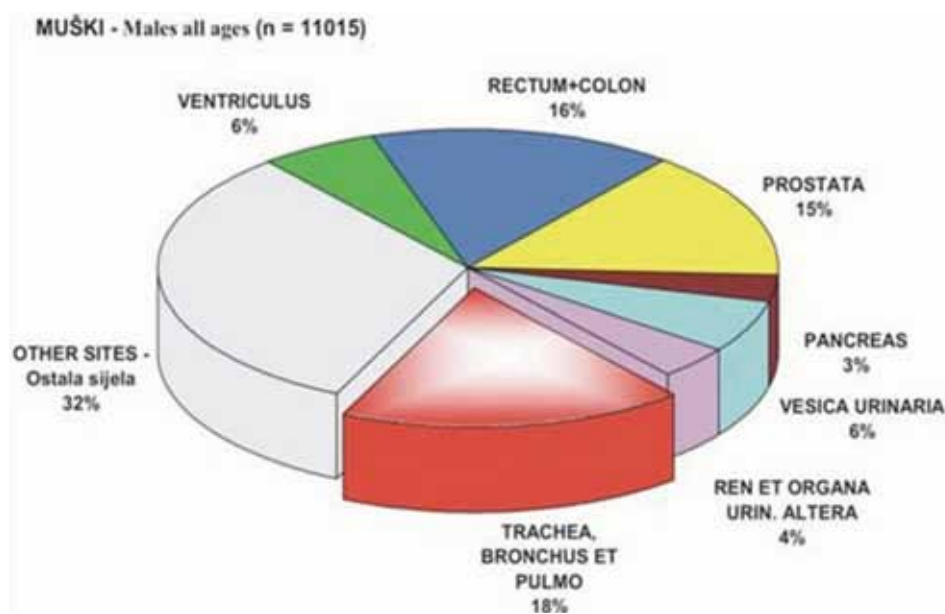
Adenomi debelog crijeva su generalno bez simptoma. Stoga se najčešće otkrivaju slučajno u asimptomatskih osoba tijekom probira za kolorektalni karcinom ili u dijagnostičkom postupku evaluacije uzroka kronične mikrocitne anemije. Ako postoje simptomi, od njih je najčešće prisutno krvarenje. Mali adenomi obično ne krvare, dok se kod većih i naprednijih (eng. *advanced adenomas*) češće pojavljuje krvarenje. Stoga kod tih polipa mogu biti pozitivni testovi prikrivenog (okultnog) krvarenja<sup>47</sup>. Rjeđe, od ostalih nespecifičnih simpoma, može biti prisutna bol u donjem dijelu trbuha, nadutost, konstipacija ili proljevi. Već smo istaknuli da se polipi pojavljuju sporadično ili u okviru gastrointestinalnih polipoznih sindroma. Naziv gastrointestinalne polipoze označava multiple polipoidne lezije duž probavne cijevi. Skupina familijarnih adenomatoznih polipoznih sindroma definitivno je najvažnija među polipozama jer je karakterizira velik broj adenoma crijeva i sukladno tome, najveći maligni potencijal.

## KOLOREKTALNI KARCINOM

Kolorektalni karcinom (CRC, karcinom debelog i zadnjeg crijeva) predstavlja javnozdravstveni problem jer je jedan od najčešćih tumora. Globalno, prema proširenosti je na 3 mjestu u muškaraca i na 2 mjestu u žena<sup>48</sup>, a prema smrtnosti od malignih bolesti na 2 mjestu uz petogodišnji mortalitet od 40%<sup>49-51</sup>. U svijetu incidencija varira preko 10%; s time da je najviša u razvijenim zemljama svijeta (npr. Australija i Novi Zeland, Europa i Sjeverna Amerika)<sup>48</sup>.

Dob je glavni čimbenik rizika za sporadični kolorektalni karcinom: 90% slučajeva su stariji od 50 godina. Prema spolu, incidencija je oko 25% viša u muškaraca nego u žena<sup>52</sup>. Također, incidencija je viša i u osoba koje imaju specifična nasljedna stanja koja predisponiraju razvoj kolorektalnog karcinoma. Prema podacima Registra za rak Republike Hrvatske kolorektalni karcinom je najčešći tumor probavnoga sustava i među tri najčešća sijela tumora: u muškaraca je na 2 mjestu iza karcinoma pluća; a u žena na 2 mjestu iza karcinoma dojke<sup>53</sup> (slike 2 i 3).

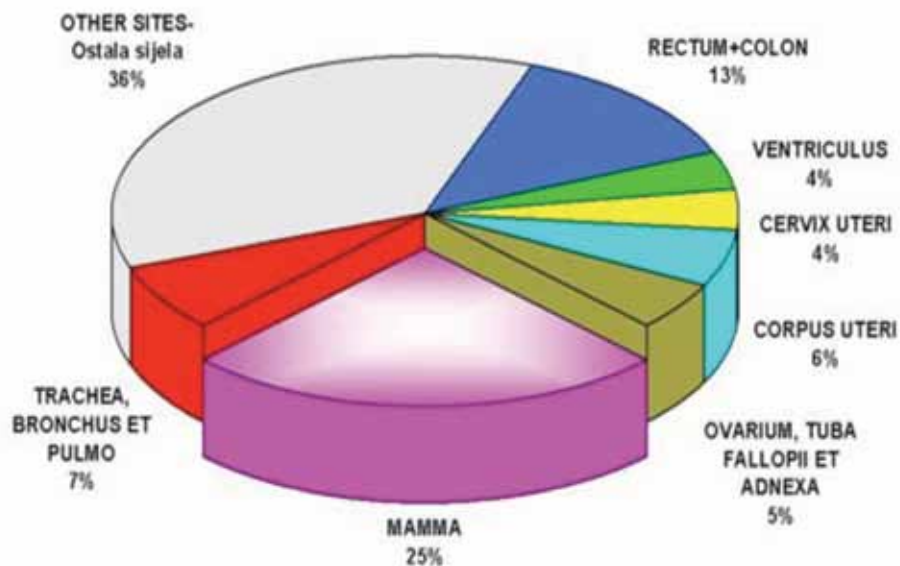
Slika 2. Incidencija raka u Republici Hrvatskoj u 2011 godini – muškarci.\*



\* Izvor informacija: Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Web-stranice: [www.hzjz.hr/rak\\_index.htm](http://www.hzjz.hr/rak_index.htm)

Slika 3. Incidencija raka u Republici Hrvatskoj u 2011 godini – žene.\*

**ŽENE - Females all ages (n = 9716)**



\* Izvor informacija: Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Web-stranice: [www.hzjz.hr/rak\\_index.htm](http://www.hzjz.hr/rak_index.htm)

Također, stope smrtnosti od kolorektalnog karcinoma u Republici Hrvatskoj u stalnome su porastu, te se nalazi među prvih 10 uzroka smrti: ukupno na 4 mjestu; u muškaraca je na 4 mjestu, a u žena na 8 mjestu<sup>53</sup>.

Čimbenici rizika za nastanak CRC-a se mogu podijeliti u nekoliko skupina i prikazani su u tablici 5<sup>54</sup>.

Tablica 5. Čimbenici rizika za nastanak kolorektalnog karcinoma.\*

|  |  |  |
|--|--|--|
| Prehrana bogata mastima i crvenim mesom    | Prehrana siromašna vlaknima  | Alkohol  |
| Pušenje                                    | Sjedilački način života  | Pretilost  |
| Dob (> 50 godina)                          | Pozitivna obiteljska anamneza za polipe debeloga crijeva (adenom)    | Pozitivna obiteljska anamneza za kolorektalni karcinom |
| Prethodno preboljeli kolorektalni karcinom | Nasljedni sindromi (FAP, HNPCC, Gardnerov sindrom, Turcotov sindrom) | Upalne bolesti crijeva (ulcerozni kolitis)             |
| Zračenje zdjelice                          | Mutacije onkogeni i tumorsupresorskih gena                           | Polipi debeloga crijeva                                |

\* Preuzeto iz: Ahnen DJ, Macrae FA. Colorectal cancer: Epidemiology, risk factors, and protective factors. In: UpToDate, Basow, DS (ur), UpToDate, Waltham, MA, 2013.

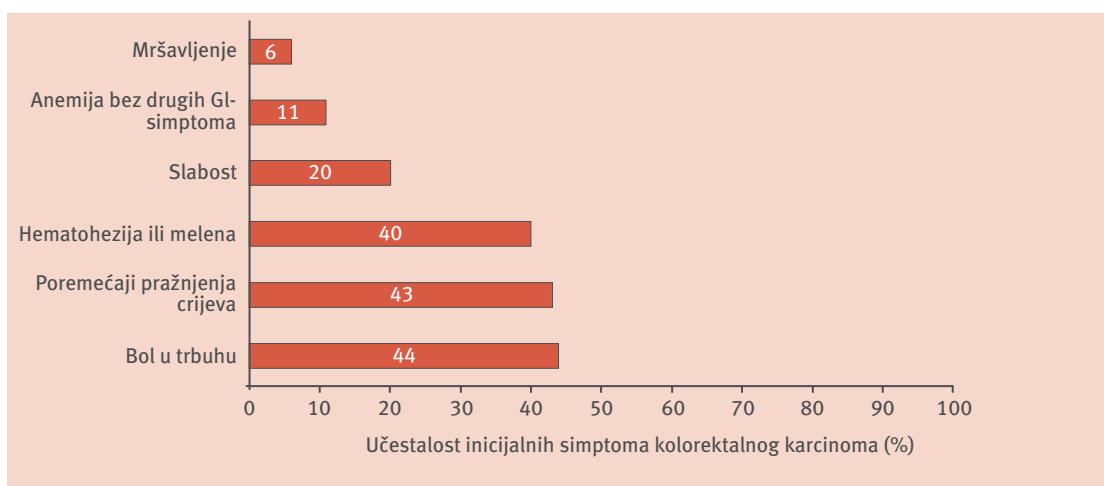
Prva skupina su čimbenici koji utječu na preporuke za praćenje kolorektalnog karcinoma, kao što su dob, zatim razni nasljedni sindromi (najčešće familijarna adenomatozna polipoza i nasljedni nepolipozni karcinom debelog crijeva), pozitivna osobna ili obiteljska anamneza za sporadični kolorektalni karcinom ili adenomatozne polipe te upalne bolesti crijeva (osobito ulcerozni kolitis). Druga skupina su čimbenici koju mogu utjecati na preporuke za praćenje, kao što je rasa/etnička pripadnost i spol, te akromegalija i bolesnici nakon transplantacije bubrega zbog dugotrajne imunosupresije. U čimbenike koji ne mijenjaju preporuke za praćenje kao i ostale čimbenike rizika spadaju šećerna bolest i inzulinska rezistencija, kolecistektomija, alkohol, pušenje, pretilost, prehrana bogata mastima i crvenim mesom, prehrana siromašna vlaknima, sjedilački način života te mutacije onkogeni i tumorsupresorskih gena.

Kroz više desetljeća uočeno je postepeno premještanje lokalizacije karcinoma debelog crijeva prema desnoj strani ili proksimalnom dijelu, a osobito je to izraženo za područje cekuma<sup>55-59</sup>. Tako je prema podacima SEER-a (*Surveillance, Epidemiology and End Results Program*) proporcija karcinoma debelog crijeva koji nastaju proksimalno od lijeve (lijenalne) fleksure porasla od 30 na 40% u bijelaca i od 37 na 44% u crnačkoj populaciji<sup>56</sup>. Analizirajući prema spolu, kod žena, i adenomi i karcinom debelog crijeva se češće pojavljuju u proksimalnijim dijelovima debelog crijeva, osobito

kod postmenopausalnih žena<sup>60,61</sup>. Sinhroni karcinomi debelog crijeva su definirani kao dva ili više tumora koji nastaju istovremeno i odijeljeni su normalnim crijevom. Javljaju se u oko 2,5% bolesnika sa CRC-om<sup>62</sup> i imaju istu prognozu kao i solitarni karcinomi kada se kompariraju viši stadiji bolesti<sup>63</sup>.

Prema kliničkoj slici bolesnici sa CRC-om mogu biti potpuno asimptomatski ili je prisutan jedan ili više prezentirajućih (inicijalnih) simptoma. Simptomi su tipično povezani s rastom tumora unutar lumena ili u susjedne strukture te su često manifestacija relativno (proširene) uznapredovale bolesti. Najčešći simptomi s kojima se bolesnici inicijalno prezentiraju su bol u trbuhu, promjena u pražnjenju crijeva i krvarenje iz probavnog sustava (u vidu hematohezije ili melene). Od ostalih simptoma rjeđe su prisutni slabost, nerazriješena mikrocitna anemija, gubitak na težini, mučnina i povraćanje te distenzija trbuha. Neki bolesnici mogu inicijalno imati više od jednog simptoma<sup>64,65</sup> (slika 4).

Slika 4. Učestalost inicijalnih simptoma kolorektalnog karcinoma.\*



\* Preuzeto iz: Steinberg SM i sur. *Cancer* 1986;57:1866-70.; Speights VO i sur. *South Med J* 1991;84:575-8.

Bol u trbuhu može biti posljedica djelomične opstrukcije, diseminacije u peritoneumu ili perforacije crijeva i nastanka peritonitisa. Promjene u pražnjenju crijeva su češći inicijalni simptom karcinoma lijevog dijela u odnosu na desni dio debelog crijeva, a razlog je tekući (likvidniji) sadržaj i širi lumen tog proksimalnog dijela. Hematohezija je češće simptom karcinoma rektuma nego karcinoma debelog crijeva. Mikrocitna anemija nerazjašnjenog uzroka, bez drugih gastrointestinalnih simptoma češće je prisutna kod karcinoma koji su smješteni u desnom dijelu debelog crijeva, što može dovesti do odgađanja postavljanja dijagnoze<sup>66</sup>. Prikriveno (okultno) krvarenje je ovisno o lokalizaciji tumora, ali ne i o stadiju bolesti. Slabost i gubitak na težini su često prisutni, međutim radi se o nespecifičnim simptomima koji su prisutni i kod niza drugih malignih ili kroničnih bolesti.

Kao što je već istaknuto, klinička slika kolorektalnih karcinoma ovisi ne samo o veličini tumora već i lokalizaciji tumora (tablica 6).

Tablica 6. Klinička slika kolorektalnog karcinoma ovisno o veličini i lokalizaciji tumora.\*

| Lokalizacija:       | Simptomi:   |
|---------------------|---|
| Cekoascendentni dio | <ul style="list-style-type: none"> <li>• rijetki</li> </ul>   |
| Ascendentni dio     | <ul style="list-style-type: none"> <li>• krvarenje</li> <li>• anemija</li> <li>• umor</li> <li>• palpitacije i anginozne tegobe</li> </ul>                  |
| Transverzalni dio   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• grčevi</li> <li>• znakovi opstrukcije</li> <li>• perforacija crijeva</li> </ul>                                    |
| Rektosigmoidni dio  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• hematohezija</li> <li>• tenezmi</li> <li>• osjećaj nepotpunog pražnjenja crijeva, sužen promjer stolice</li> </ul> |

\* Preuzeto iz: Steinberg SM i sur. *Cancer* 1986;57:1866-70.; Speights VO i sur. *South Med J* 1991;84:575-8.; Goodman D, Irvin TT. *Br J Surg* 1993;80:1327-9.

Općenito, simptomi karcinoma cekoascendensa su rijetko inicijalno prisutni, dok su za tumore smještene u ascendentnom dijelu česti nespecifični simptomi (umor, slabost), mikrocitna anemija bez gastrointestinalnih simptoma, te pozitivan test prikrivenog krvarenja. Kod karcinoma u transverzalnom (poprečnom) dijelu debelog crijeva nešto su češće inicijalno prisutni bolovi tipa grčeva u tom dijelu trbuha te znakovi opstrukcije. Za tumore rektosigmoidnog dijela najčešći simptomi su hematohezija, tenezmi, osjećaj nepotpunoga pražnjenja crijeva i sužen kalibar stolice, a kod tumora smještenih u samom rektumu i krvarenje iz čmara. Važno je istaknuti da u vrijeme prezentacije simptoma oko 20% bolesnika sa CRC-om ima udaljenu metastatsku bolest. Najčešće se radi o metastazama u regionalne limfne čvorove, jetru, pluća i peritoneum, pa se inicijalni (prezentirajući) simptomi ili znakovi mogu odnositi na navedena područja<sup>67</sup>.

Meta analiza koja je obuhvatila 15 studija zaključila je da je osjetljivost individualnih simptoma u dijagnozi kolorektalnog karcinoma niska (iznosila je od 5 do 64%), dok je specifičnost za neke alarmantne simptome (uključujući tamnocrvenu krv iz rektuma i abdominalne mase) bila veća od 95%<sup>68</sup>. Međutim, postojanje simptoma ima i određenu prognostičku vrijednost: asimptomatski bolesnici, znači oni koji su otkriveni probirom, dijagnosticirani su u puno povoljnijem općem stanju u odnosu na bolesnike koji su imali simptome<sup>69</sup>.

## ZAKLJUČAK

Karakteristike, sličnosti i razlike između tumora tankoga i debeloga crijeva i sindroma iritabilnoga crijeva:



## Definicija sindroma iritabilnoga crijeva

- U definiciji sindroma iritabilnoga crijeva (SIC) je navedeno da se radi o kroničnom funkcionalnom poremećaju bez organskoga supstrata.

Dijagnoza SIC-a se potvrđuje isključivanjem organskih bolesti ili strukturalnoga poremećaja.

- Sindrom iritabilnoga crijeva može se manifestirati u različitim kliničkim oblicima:

- dominantni bolovi u trbuhu i nadutost,
- dominantni proljevi,
- dominantna konstipacija.

- U diferencijalnoj dijagnozi je potrebno isključiti i tumore crijeva (benigne i maligne neoplazme tankoga crijeva, polipe debelog crijeva, kolorektalni karcinom).

## Epidemiologija sindroma iritabilnoga crijeva i tumora crijeva

- Tumori tankoga crijeva su rijetki, dok je zabilježen značajan porast učestalosti i smrtnosti od kolorektalnoga karcinoma (CRC).

- Također, sindrom iritabilnoga crijeva spada u češće bolesti probavnoga sustava i najčešći je funkcijski poremećaj probavnoga sustava.

- Tumori crijeva se uglavnom dijagnosticiraju u dobi iznad 50 godina (uz određene izuzetke npr. kod karcinoida, adenokarcinoma u Crohnovoj bolesti; gastrointestinalnih polipoza) dok se sindrom iritabilnoga crijeva javlja u mlađim dobnim skupinama (50% u dobi do 35. godine života, 40% između 35. i 50 godine života).

- Tumori crijeva su nešto češći u muškaraca, dok je sindrom iritabilnoga crijeva dvostruko učestaliji u žena.

## Dijagnoza sindroma iritabilnoga crijeva i tumora crijeva

- Dijagnoza sindroma iritabilnoga crijeva se postavlja prema jasno utvrđenim dijagnostičkim kriterijima na temelju karakterističnih simptoma i znakova.

- S druge strane, nejasna i nespecifična priroda simptoma otežava dijagnozu malignih tumora tankoga i debeloga crijeva. Iz tog razloga postoji odgoda između početka simptoma i postavljanja dijagnoze tumora crijeva.

## Važnost alarmantnih simptoma

- Protiv dijagnoze sindroma iritabilnoga crijeva govore alarmantni ili atipični simptomi:

- vrućica,
- krvarenje iz probavnog sustava,
- gubitak na tjelesnoj masi,
- noćna abdominalna bol ili progresija boli,
- laboratorijske abnormalnosti kao što su anemija, povišeni upalni parametri ili elektrolitski disbalans.

## Sindrom iritabilnog crijeva i ostale bolesti

- Sindrom iritabilnoga crijeva može biti udružen s nekim drugim, organskim bolestima probavnoga sustava ili se može raditi o preklapanju simptoma (*eng. overlapping*).

## LITERATURA

1. Cotran R, Kumar V, Robbins LS, ur. Robbins' Pathologic Basis of Disease. Philadelphia: WB Saunders; 1994.
2. Hamilton SR, Aaltonen LA, ur. World Health Organisation Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System. Lyon: IARC Press 2000, str.69-155.
3. DeSesso JM, Jacobson CF. Anatomical and physiological parameters affecting gastrointestinal absorption in humans and rats. *Food Chem Toxicol* 2001;39:209-228.
4. Kemp CD, Russell RT, Sharp KW. Resection of benign duodenal neoplasms. *Am Surg* 2007;73:1086-1091.
5. Spigelman AD, Williams CB, Talbot IC, Domizio P, Phillips RK. Upper gastrointestinal cancer in patients with familial adenomatous polyposis. *Lancet* 1989;2:783-785.
6. Apel D, Jakobs R, Weickert U, Riemann JF. High frequency of colorectal adenoma in patients with duodenal adenoma but without familial adenomatous polyposis. *Gastrointest Endosc* 2004;60:397-399.
7. Schneider AR, Seifert H, Trojan J, Stein J, Hoepffner NM. Frequency of colorectal polyps in patients with sporadic adenomas or adenocarcinomas of the papilla of Vater-an age-matched, controlled study. *Z Gastroenterol* 2005;43:1123-1127.
8. Murray MA, Zimmerman MJ, Ee HC. Sporadic duodenal adenoma is associated with colorectal neoplasia. *Gut* 2004;53:261-265.
9. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2012;62:10-29.
10. Hatzaras I, Palesty JA, Abir F i sur. Small-bowel tumors: epidemiologic and clinical characteristics of 1260 cases from the connecticut tumor registry. *Arch Surg* 2007;142:229-235.
11. Lepage C, Bouvier AM, Manfredi S, Dancourt V, Faivre J. Incidence and management of primary malignant small bowel cancers: a well-defined French population study. *Am J Gastroenterol* 2006;101:2826-2832.
12. Haselkorn T, Whittemore AS, Lilienfeld DE. Incidence of small bowel cancer in the United States and worldwide: geographic, temporal, and racial differences. *Cancer Causes Control* 2005;16:781-787.
13. Bilimoria KY, Bentrem DJ, Wayne JD, Ko CY, Bennett CL, Talamonti MS. Small bowel cancer in the United States: changes in epidemiology, treatment, and survival over the last 20 years. *Ann Surg* 2009;249:63-71.
14. Gabos S, Berkel J, Band P, Robson D, Whittaker H. Small bowel cancer in western Canada. *Int J Epidemiol* 1993;22:198-206.
15. Saha S, Hoda S, Godfrey R, Sutherland C, Raybon K. Carcinoid tumors of the gastrontestinal tract: a 44-year experience. *South Med J* 1989;82:1501-1505.
16. Neugut AI, Santos J. The association between cancers of the small and large bowel. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1993;2:551-553.
17. Dabaja BS, Suki D, Pro B, Bonnen M, Ajani J. Adenocarcinoma of the small bowel: presentation, prognostic factors and outcome of 217 patients. *Cancer* 2004;101:518-526.
18. Halfdanarson TR, McWilliams RR, Donohue JH, Quevedo JF. A single-institution experience with 491 cases of small bowel adenocarcinoma. *Am J Surg* 2010;199:797-803.
19. Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND, ur. WHO Classification of Tumours of the Digestive System. Lyon: IARC Press; 2010.
20. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A, ur. AJCC Cancer Staging Manual. New York: Springer Inc.; 2010.
21. DiSario JA, Burt RW, Vargas H, McWhorter WP. Small bowel cancer: epidemiological and clinical characteristics from a population-based registry. *Am J Gastroenterol* 1994;89:699-701.

22. Maggard MA, O'Connell JB, Ko CY. Updated population-based review of carcinoid tumors. *Ann Surg* 2004;240:117-122.
23. Kulke MH, Mayer RJ. Carcinoid tumors. *N Engl J Med* 1999;340:858-868.
24. Goldfinger SE, Strosberg JR. Clinical characteristics of carcinoid tumors. In: UpToDate, Basow, DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2013.
25. Modlin IM, Kidd M, Latich I, Zikusoka MN, Shapiro MD. Current status of gastrointestinal carcinoids. *Gastroenterology* 2005;128:1717-1751.
26. Pape UF, Perren A, Niederle B i sur. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with neuroendocrine neoplasms from the jejunum-ileum and the appendix including goblet cell carcinomas. *Neuroendocrinology* 2012;95:135-156.
27. Koch P, del Valle F, Berdel WE i sur. Primary gastrointestinal non-Hodgkin's lymphoma: I. Anatomic and histologic distribution, clinical features, and survival data of 371 patients registered in the German Multicenter Study GIT NHL 01/92. *J Clin Oncol* 2001;19:3861-3873.
28. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW, ur. World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon: IARC Press; 2001.
29. Salem P, el-Hashimi L, Anaissie E i sur. Primary small intestinal lymphoma in adults. A comparative study of IPSID versus non-IPSID in the Middle East. *Cancer* 1987;59:1670-1676.
30. Miettinen M, Sarlomo-Rikala M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: recent advances in understanding of their biology. *Hum Pathol* 1999;30:1213-1220.
31. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors-definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Arch* 2001;438:1-12.
32. Howe JR, Karnell LH, Scott-Conner C. Small bowel sarcoma: analysis of survival from the National Cancer Data Base. *Ann Surg Oncol* 2001;8:496-508.
33. Talamonti MS, Goetz LH, Rao S, Joehl RJ. Primary cancers of the small bowel: analysis of prognostic factors and results of surgical management. *Arch Surg* 2002;137:564-570.
34. Miettinen M, Kopczynski J, Makhlof HR i sur. Gastrointestinal stromal tumors, intramural leiomyomas, and leiomyosarcomas in the duodenum: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 167 cases. *Am J Surg Pathol* 2003;27:625-641.
35. Tran T, Davila JA, El-Serag HB. The epidemiology of malignant gastrointestinal stromal tumors: an analysis of 1,458 cases from 1992 to 2000. *Am J Gastroenterol* 2005;100:162-168.
36. Rubin BP, Fletcher JA, Fletcher CD. Molecular Insights into the Histogenesis and Pathogenesis of Gastrointestinal Stromal Tumors. *Int J Surg Pathol* 2000;8:5-10.
37. Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y i sur. Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science* 1998;279: 577-580.
38. Fletcher CD, Berman JJ, Corless C i sur. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach. *Hum Pathol* 2002;33:459-465.
39. DeMatteo RP, Lewis JJ, Leung D, Mudan SS, Woodruff JM, Brennan MF. Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Ann Surg* 2000;231:51-58.
40. Emory TS, Sobin LH, Lukes L, Lee DH, O'Leary TJ. Prognosis of gastrointestinal smooth-muscle (stromal) tumors: dependence on anatomic site. *Am J Surg Pathol* 1999;23:82-87.
41. Liegl B, Hornick JL, Lazar AJ. Contemporary pathology of gastrointestinal stromal tumors. *Hematol Oncol Clin North Am* 2009;23:49-68.
42. Chou FF, Eng HL, Sheen-Chen SM. Smooth muscle tumors of the gastrointestinal tract: analysis of prognostic factors. *Surgery* 1996;119:171-177.
43. Rex DK. Colonoscopy: a review of its yield for cancers and adenomas by indication. *Am J Gastroenterol* 1995;90:353-365.

44. Nguyen SP, Bent S, Chen YH, Terdiman JP. Gender as a risk factor for advanced neoplasia and colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:676-681.
45. Heitman SJ, Ronksley PE, Hilsden RJ, Manns BJ, Rostom A, Hemmelgarn BR. Prevalence of adenomas and colorectal cancer in average risk individuals: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:1272-1278.
46. Carlsson G, Petrelli NJ, Nava H, Herrera L, Mittelman A. The value of colonoscopic surveillance after curative resection for colorectal cancer or synchronous adenomatous polyps. *Arch Surg* 1987;122:1261-1263.
47. Young GP. Fecal Immunochemical Tests (FIT) vs. Office-Based Guaiac Occult Blood Test (FOBT). *Practical Gastroenterology* 2004;28:46-56.
48. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011;61:69-90.
49. GLOBOCAN database, World Health Organisation. GLOBOCAN 2012: Estimated cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. Lyon: IARC;2012. (<http://globocan.iarc.fr>)
50. Center MM, Jemal A, Smith RA, Ward E. Worldwide variations in colorectal cancer. *CA Cancer J Clin* 2009;59:366-378.
51. Ries L, Kosary CL, Hankey BF et al. SEER cancer statistics review 1973–1995. National Cancer institute, Bethesda, MD, 1998. ([http://seer.cancer.gov/csr/1973\\_1995/](http://seer.cancer.gov/csr/1973_1995/))
52. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin* 2010;60:277-300.
53. Publikacije – Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Dostupno na: [http://www.hzjz.hr/rak\\_index.htm](http://www.hzjz.hr/rak_index.htm)
54. Ahnen DJ, Macrae FA. Colorectal cancer: Epidemiology, risk factors, and protective factors. In: UpToDate, Basow, DS (ur) , UpToDate, Waltham, MA,2013.
55. Vukasin AP, Ballantyne GH, Flannery JT, Lerner E, Modlin IM. Increasing incidence of cecal and sigmoid carcinoma. Data from the Connecticut Tumor Registry. *Cancer* 1990;66:2442-2449.
56. Jessup JM, McGinnis LS, Steele GD Jr, Menck HR, Winchester DP. The National Cancer Bata Base. Report on colon cancer. *Cancer* 1996;78:918-926.
57. Troisi RJ, Freedman AN, Devesa SS. Incidence of colorectal carcinoma in the U.S.: an update of trends by gender, race, age, subsite, and stage, 1975 – 1994. *Cancer* 1999;85:1670-1676.
58. Thörn M, BergströmR, Kressner U, Sparén P, Zack M, Ekblom A. Trends in colorectal cancer incidence in Sweden 1959-93 by gender, localization, time period, and birth cohort. *Cancer Causes Control* 1998;9:145-152.
59. Rabeneck L, Davila JA, El-Serag HB. Is there a true „shift“ to the right colon in the incidence of colorectal cancer? *Am J Gastroenterol* 2003;98:1400-1409.
60. Schoenfeld P, Cash B, Flood A i sur. Colonoscopic screening of average-risk women for colorectal neoplasia. *N Engl J Med* 2005;352:2061-2068.
61. Lansdorp-Vogelaar I, van Ballegooijen M, Zauber AG i sur. Individualizing colonoscopy screening by sex and race. *Gastrointest Endosc* 2009;70:96-108.
62. Fante R, Roncucci L, Tamassia MG i sur. Frequency and clinical features of multiple tumors of the large bowel in the general population and in patients with hereditary colorectal carcinoma. *Cancer* 1996;77:2013-2021.
63. Passman MA, Pommier RF, Vetto JT. Synchronous colon primaries have the same prognosis as solitary colon cancers. *Dis Colon Rectum* 1996;39:329-334.
64. Steinberg SM, Barkin JS, Kaplan RS, Stablein DM. Prognostic indicators of colon tumors. The Gastrointestinal Tumor Study Group experience. *Cancer* 1986;57:1866-1870.
65. Speights VO, Johnson MW, Stoltenberg PH, Rappaport ES, Helbert B, Riggs M. Colorectal cancer: current trends in initial clinical manifestations. *South Med J* 1991;84:575-578.
66. Goodman D, Irvin TT. Delay in the diagnosis and prognosis of carcinoma of the right colon. *Br J*

Surg 1993;80:1327-1329.

67. Siegel R, Naishadbam D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2012;62:10-29.

68. Ford AC, Veldhuyzen van Zanten SJ, Rodgers CC, Talley NJ, Vakil NB, Moayyedi P. Diagnostic utility of alarm features for colorectal cancer: systematic review and meta-analysis. *Gut* 2008;57:1545-1553.

69. Ananda SS, McLaughlin SJ, Chen F i sur. Initial impact of Australia's National Bowel Cancer Screening Program. *Med J Aust* 2009;191:378-381.



## ALERGIJSKE REAKCIJE NA HRANU

Asja Stipić Marković, Iva Topalušić

### UVODNI DIO

Incidencija alergijskih bolesti u razvijenim zemljama svijeta dosegla je epidemijske razmjere. Čini se da oboljevanje od alergije na hranu također ima trend porasta. Alergijske reakcije mogu zahvatiti probavni sustav od usne šupljine, preko jednjaka i želudca do crijeva<sup>1</sup>. Alergija na hranu definira se kao poremećaj koji je posljedica specifičnog imunološkog odgovora što se javlja opetovano nakon ekspozicije određenoj hrani. Važno je istaknuti da samo senzibilizacija na nutritivni alergen, tj. nazočnost specifičnog IgE antitijela ne znači i alergijsku bolest. Kriterije za dijagnozu alergije na hranu čine istovremena pojava IgE i specifičnih znakova i simptoma pri ekspoziciji toj hrani.

Hranom se smatra svaka tvar koja je namijenjena za ljudsku konzumaciju, uključujući pića, gume za žvakanje, dodatke hrani i dijetalne suplemente. **Nutritivni alergen** je posebna molekula ili sastojak hrane (protein ili kemijski haptent) koji je prepoznat od posebnih, za taj alergen specifičnih imunskih stanica i koji uspijeva pobuditi imunološku reakciju posredovanu specifičnim IgE antitijelima i/ili specifičnim T stanicama (non-IgE mehanizam), što sve u konačnici dovodi do karakterističnih gastrointestinalnih simptoma.

### EPIDEMIOLOGIJA ALERGIJE NA HRANU U EUROPI

Radna skupina za smjernice za alergiju na hranu i anafilaksiju Europske akademije za alergologiju i kliničku imunologiju (engl. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group) objavila je sustavni prikaz incidencije, prevalencije, trendova, rizičnih i prognostičkih čimbenika alergije na hranu u europskoj populaciji. Podatci su prikupljeni pretraživanjem elektronskih baza podataka objavljenih studija u razdoblju od siječnja 2000 do rujna 2012 godine. Dva nezavisna recenzenta ocijenila su kvalitetu radova sistemom "Critical Appraisal Skills Programme" kojim se prosuđuje vjerodostojnost, relevantnost i rezultati istraživanja.

Cijeloživotna prevalencija dobivena upitnikom iznosi 17,3% a aktualna (point) prevalencija 5,9%. Prevalencija senzibilizacije na jednu ili više namirnica putem nalaza specifičnih IgE antitijela iznosi je 10,1%, a temeljem pozitivnog kožnog testa 2,7% dok je na temelju provokativnog testa s hranom prevalencija 0,9%. Podatci pokazuju da je incidencija alergije na hranu konstantna a za prevalenciju se čini da ima trend porasta<sup>2</sup>.

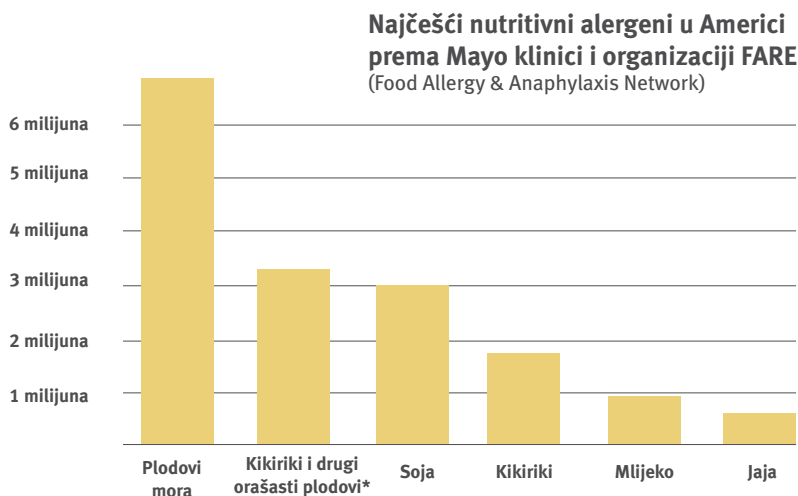
Europska akademija za alergologiju i kliničku imunologiju također je tiskala brošuru Deklaracija o alergiji na hranu i anafilaksiji kojom želi upozoriti na dimenzije problema. Pokazano je da 17 milijuna euroljana pati od alergije na hranu a 3,5 milijuna ih je mlađe od 25 godina. To je najčešći uzrok anafilakitičkih reakcija u djece do 14 godina. Zadnjih 10 godina zabilježen je sedmerostruki porast broja hospitalizacija zbog teških alergijskih reakcija u djece. Navedeno je više od 120 namirnica uzročnika alergije među kojima su vodeći mlijeko, jaja, kikiriki (kod djece) te voće, povrće i plodovi mora (kod odraslih)<sup>3</sup>.

### Vodeći alergeni hrane u Americi

Prema izvještaju najveće svjetske neprofitne organizacije FARE (engl. Food Allergy and Research

Education) koja se bavi istraživanjem, edukacijom i podizanjem svijesnosti o posljedicama ekspozicije alergenu hrane u preosjetljive osobe, najčešći nutritivni alergeni u SAD su plodovi mora, kikiriki i lješnjak, te soja, mlijeko i jaja (slika 1).

Slika 1. Najčešći nutritivni alergeni u Americi<sup>4</sup>



\* uključeno 1.8 milijuna ljudi s alergijom na kikiriki (pojedinci imaju alergije i na kikiriki i na druge orašaste plodove)

## Alergija na hranu i intolerancija hrane

Oko 50-90% gastrointestinalnih poteškoća koje bolesnici smatraju alergijom na hranu nisu uzrokovane reakcijom imunološkog sustava. U tome je ključna razlika između intolerancije i alergije na hranu. Intolerancija je nealergijska reakcija na hranu, a očituje se tipično za 3-4 sata nakon ingestije neke hrane ili njoj slične tvari. Klinička slika i simptomi variraju i ovisni su o pojedinoj vrsti intolerancije. Najbolje poznata vrsta intolerancije na hranu je intolerancija laktoze dok su drugi oblici nepodnošenja hrane, iako dosta učestali, slabo poznatog uzroka i mehanizma. Mnogobrojni mehanizmi mogu biti u podlozi nepodnošenja hrane: metabolički, farmakološki i toksični. Mogu ih izazvati komponente hrane kao laktoza, kofein, natrijev glutamat, tiramin, umjetne boje ili sulfiti.

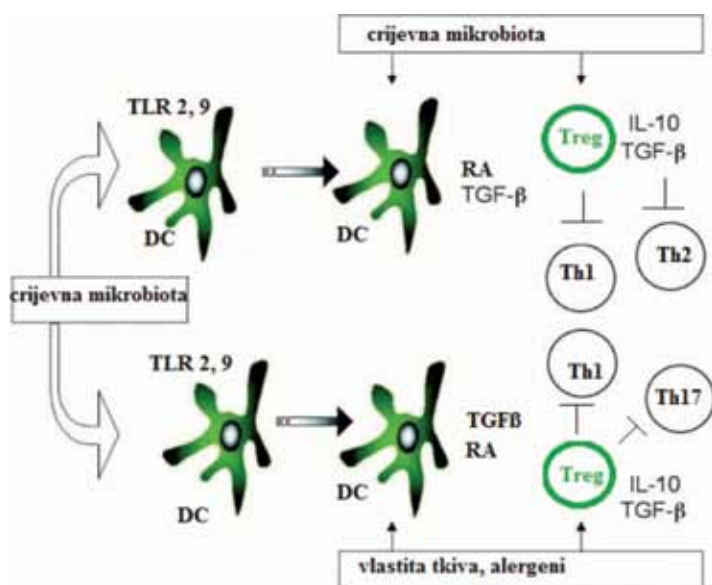
## Crijevna mikrobiota i alergijske reakcije na hranu

Crijevna mikrobiota dinamičan je ekosistem koji se sve više povezuje s nizom kroničnih imunoloških bolesti modernog doba. Smatra se da zapadni stil života razvijenih zemalja dovodi do promjena u sastavu crijevne mikrobiote i razvoja alergijskih bolesti, upalnih bolesti crijeva, iritabilnog kolona, ali i ekstraintestinalnih bolesti poput artritisa, multiple skleroze i dijabetesa tipa I<sup>5</sup>. Niz in vitro i in vivo istraživanja uspio je dokazati ulogu pojedinih bakterija u mehanizmima imunoregulacije u probavnom sustavu<sup>6-8</sup>. Smatra se da imunološke stanice (npr. dendritičke stanice) imaju sposobnost prepoznavanja antigena mikrobiote putem posebnih receptora (NLR, TLR), čime se u normalnim uvjetima aktivira tolerogeni odgovor na proteine hrane i normalne mikroflore. Osnovni



vu imunotolerancije čine regulatorni limfociti T, preko antiinflamatornih citokina IL-10 i TGF $\beta$ , koje luče. Smatra se da poremećeni sastav mikrobiote dovodi do poremećaja imunoregulacije i razvoja kronične upale (slika 2)<sup>9,10</sup>.

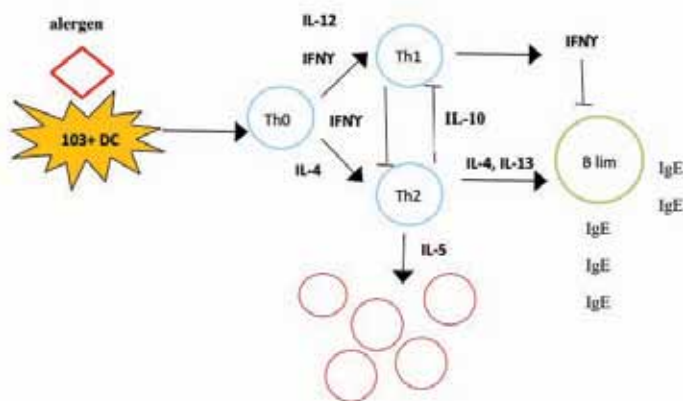
*Slika 2. Mehanizam uspostave tolerancije na antigene hrane i crijevne mikrobiote. Crijevna mikrobiota putem TLR receptora djeluje na dendritičke stanice (DC) te potiče sintezu TGF $\beta$  i RA (retinoična kiselina). Oni usmjeravaju diferencijaciju naivnih limfocita T u T reg odgovor. T reg luče IL-10 i TGF $\beta$  koji imaju antiinflamatorni učinak i blokiraju Th1, Th2 i Th17 odgovor.*



### Promjene crijevne mikrobiote u alergijskim bolestima

Nekoliko je studija pokazalo da se sastav crijevne mikrobiote razlikuje među zdravom djecom i djecom s alergijskim bolestima, kao i među zemljama s visokim i niskim prevalencijama alergijskih bolesti. Najčešći poremećaji uključuju smanjenu kolonizaciju rodovima *Lactobacillus* i *Bifidobacteria*<sup>11,12</sup>. U kohortnoj studiji KOALA iz 2007. godine koja je uključivala 957 djece u dobi od mjesec dana, utvrđena je povezanost IgE senzibilizacije na neki od alergena hrane i/ili inhalatornog alergena i atopijskog dermatitisa s prisutnošću *E.coli* i *C.difficile* u stolici<sup>13</sup>. Također, u istraživanju koje su proveli Candela i sur. 2012. godine na 19 djece s dijagnozom neke od kliničkih manifestacija atopije (alergijski rinitis, polenoza, astma, atopijski dermatitis, alergija na hranu) nađena je snižena razina *F.praunsi*, *Clostridia IV* i *Akkermansia muciniphila* u stolici, te povećana razina bakterija iz skupine *Enterobacteriaceae*, neovisno specifičnom atopijskom poremećaju<sup>8</sup>. Ovi su rezultati u skladu s već ranije opisanim mehanizmima stimulacije imunološkog sustava, u kojima *F.praunsi*, *Clostridia IV* i *A.muciniphila* pospješuju diferencijaciju Treg limfocita i aktivnost antiinflamatornih citokina, a *Enterobacteriaceae* proinflamatorne puteve<sup>6-8</sup>.

Slika 3. Interakcije imunoloških stanica u razvoju alergijske reakcije na hranu. Stimulacija predočnih dendritičkih stanica antigenima hrane potiče diferencijaciju Th0 limfocita prema Th1 i Th2 odgovoru, pri čemu Th2 dominira. Dolazi do diferencijacije B limfocita i sinteze IgE. IL-5 potiče diferencijaciju eozinofila.



### PATOFIZIOLOŠKI MEHANIZMI NASTANKA NUTRITIVNIH ALERGIJA

Po patofiziološkom mehanizmu mogu se razlikovati dva oblika nutritivnih alergija: tip I i tip II<sup>14</sup>. Nutritivnu alergiju tipa I izazvaju alergeni, rezistentni na toplinu i probavne enzime, koji nepromijenjeni ulaze u probavni sustav. To su tzv. kompletni nutritivni alergeni koji imaju sposobnost inducirati senzibilizaciju u imunološkom sustavu (tablica 1). Najvažniji nutritivni alergeni su: jaje, mlijeko, kikiriki, lješnjak, morski plodovi ( ribe i školjke), soja i brašno<sup>15</sup>.

Tablica 1. Kompletni nutritivni alergeni

**Kravlje mlijeko:** kazein ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\kappa$ ),  $\alpha$ -laktoalbumin,  $\beta$ -laktoglobulin, serumski albumin

**Kokošje jaje:** ovomukoid, ovalbumin, ovotransferin

**Kikiriki:** vicilin, conglutin, glycinin

**Leća:** vicilin

**Soja:** glycinin, profilin, tripsin inhibitor

**Račiči:** tropomiozin

**Riba:** parvalbumins

**Voće i povrće:** (jabuka, breskva, marelica, šljiva, žitarice)

Nutritivna alergija tipa II posredovana je inkompletnim nutritivnim alergenima koji mogu izazvati simptome samo u prethodno senzibiliziranom organizmu, jer sami ne mogu dovesti do senzibilizacije<sup>16-18</sup>. Organizam je prethodno senzibiliziran, inhalacijskim ili kontaktnim putem, nekim strukturno sličnim kompletnim alergenom (unakrsna reaktivnost). Senzibilizirani organizam posjeduje specifična IgE protutijela koja se mogu vezati s više različitih alergena prepoznajući slične trodimenzionalne strukture njihovih epitopa<sup>19,20</sup>. U prirodi postoji velik broj alergena koji se zbog međusobne strukturne sličnosti mogu svrstati u nekoliko skupina a među članovima svake skupine postoji križna reaktivnost ( npr. jabuka spada u istu biljnu porodicu kao i kruška, breskva, marelica, šljiva i trešnja ( tablica 2)<sup>21,22</sup>.

*Tablica 2. Inkompletni alergeni*

**Proteini 2 skupine (glukanaze):** latex, avokado, banana, kesten, smokva

**Proteini 3 skupine (kitinaze):** latex (Hev b6), avokado

**Proteini 5 skupine (slični taumatinu):** višnja, jabuka, kivi

**Homolozi Bet v1 (proteini 10 skupine):** višnja, jabuka, marelica, breskva, kruška, mrkva, celer, peršin, lješnjak

**Homolozi Bet v2 (sindrom celer-mugwort-začini) profilin:** latex, celer, krumpir, kruška, kikiriki, soja

Svježe voće i povrće primjer je izvora alergena koji izazivaju potonji II tip nutritivne alergijske reakcije. Protutijela IgE klase stvorena npr. na alergene peludnih zrnaca breze, sa kliničkim simptomima peludne hunjavice u proljeće, imaju križnu reaktivnost tj.mogućnost vezanja i sa alergenima npr. jabuke ili kruške zbog čega u ustima pokreću kaskadu alergijskih zbivanja. Glavni alergen jabuke (Mal d 1), sličan je alergenima polenskih zrnaca breze, ljeske, johe, graba i bukve a od drugog voća i povrća, alergeni kruške, marelice, trešnje, mrkve, celera, mahunarki, koštunjičavog voća, lješnjaka i soje.

*Tablica 3. Unakrsna reaktivnost između inhalacijskih i nutritivnih alergena*

#### Inhalacijski alergeni

Pelud breze

Pelud korova

Pelud trava

Latex

Kironomide (kukci)

#### Nutritivni alergeni

orašasti plodovi, jabuka, kruška, marelica, šljiva, višnja, mrkva, kikiriki, soja,

lubenica, banana,

rajčica, kikiriki, grašak, pšenica, raž,

banana, lješnjak, kivi, avocado,

rakovi, jastog

## DIJAGNOSTIKA

### Anamneza i fizikalni nalaz

Početak dijagnostičkog puta moguće alergije na hranu je detaljna anamneza i fizikalni pregled. Anamneza ima malu pozitivnu prediktivnu vrijednost i anamnestički podaci moraju biti potvrđeni testovima. Nepotvrđeni anamnestički podaci mogu dovesti do krive dijagnoze i nepotrebnih dijetnih restrikcija sa neželjenim nutricionim posljedicama.

### Objektivni testovi

Ukupni IgE, alergen-specifični IgE i kožni testovi sami, bez gastrointestinalnih simptoma, nisu sigurna potvrda dijagnoze alergije na hranu. Ovi testovi jednostavni su i mogu ukazivati na nutritivnu alergiju ali ne daju definitivnu dijagnozu. Eliminacijske dijetne, dnevnik prehrane i dijetne imaju također ulogu u dokazivanju alergije u okolnostima kada se ne može učiniti provokativni oralni test hranom.

Velik problem u dijagnostici kožnim testiranjem predstavlja nestabilnost alergenskih ekstrakata voća i povrća. Komercijalni alergenski ekstrakti često daju lažno negativne rezultate te se većina autora slaže da je za potvrdu senzibilizacije primjereniji test svježim namirnicama.

Kod određivanja specifičnih IgE protutijela u serumu senzibiliziranih bolesnika, problem osjetljivosti testa je znatno manji ( tablica 4) ali se javlja problem mogućih lažno pozitivnih rezultata jer se mogu detektirati IgE protutijela stvorena protiv drugog, križno-reaktivnog alergena, (najčešće profilina i ugljikohidratnih determinanti) koji ne dovodi do klinički značajne alergije. To se diferencira inhibicijskim testovima kod kojih nakon izlaganja seruma bolesnika jednom alergenu dolazi do djelomične ili potpune inhibicije vezanja IgE protutijela naknadnim dodatkom drugog alergena. U novije vrijeme nastoji se što točnije odrediti sve komponente određenog izvora alergena koje su dovele do produkcije specifičnih IgE protutijela ("component-resolved" dijagnoza pomoću rekombinantnih alergena).

*Tablica 4. Titar značajno pozitivnog IgE (metoda CAP fluorescentni enzimski test) (Sampson HA: JACI 107:891-896,2001)*

| NAMIRNICA  | Vrijednosti serumskog IgE (kU/L) |
|------------|----------------------------------|
| Jaje       | ≥7.0                             |
| ≤ 2 godina | ≥2.0                             |
| Mlijeko    | ≥15.0                            |
| ≤ 2 godina | ≥5.0                             |
| Kikiriki   | ≥14.0                            |
| Riba       | ≥20.0                            |
| Lješnjak   | ≥15.0                            |

## Provokativni testovi hranom

Provokativni testovi hranom mogu se izvoditi na više načina, a dvostruko slijepa placebo kontrolirana provokacija (DBPCFC, od engl. double-blind, placebo-controlled food challenge), je zlatni standard za dokaz nutritivne alergije. Ipak, u većini slučajeva, u praksi je prihvatljiva metoda otvorene oralne provokacije. Pevec i sur. osmislili su novi sustav bodovanja težine reakcije u oralnom provokativnom testu koji bi mogao pomoći pri rješavanju problema standardiziranog izvođenja ovog dijagnostičkog testa<sup>23</sup>.

Iako zbog nestanka nekih djelova alergena nema rane, klinički manifestne reakcije nakon ingestije, ostatni dijelovi i dalje mogu stimulirati specifične stanice imunološkog sustava. Posljedično, moguća je pojava kasne alergijske reakcije (npr. pogoršanje simptoma atopijskog dermatitisa). Također se smatra da se ovakvom stimulacijom podržava produkcija pelud-specifičnih IgE protutijela izvan sezone polinacije, kada nema kontakta s uzročnim alergenom.

Bolesnike treba uputiti da ne izvode provokativni test sami već se testovi trebaju osmisliti i izvoditi pod nadzorom uz dokumentaciju doze koja provocira reakciju te primjenu simptomatske terapije te zbrinjavanje eventualne anafilaksije.

## Multipli alergeni

Više od 170 vrsta hrane može izazvati imunološke reakcije posredovane specifičnim IgE antitijelima. Prije izvođenja oralnog provokativnog testa, sva suspektna hrana striktno se eliminira iz dijetе kroz 2-8 tjedana. Tijekom provokacije, ekspozicija pojedinim namirnicama, izvodi se s odmakom od 2 sata.

## LIJEČENJE

Liječenje nutritivne alergije trenutno je ograničeno na izbjegavanje alergena i tretman simptoma<sup>24</sup>. Uz to se daju savjeti bolesniku kako da nadzire eliminacijsku dijetu. Dijetalne restrikcije ne preporučaju se bez objektivne potvrde dijagnoze što je osobito važno kod djece i trudnica kod kojih se može inducirati pretjerani strah od senzibilizacije fetusa. Kod djece je, u slučaju dijetalnih restrikcija, potrebno monitorirati rast. Bolesnici ili njihovi roditelji moraju se podučiti kako čitati i interpretirati deklaraciju na hrani koja se kupuje.

Od medikamentozne terapije koriste se antihistaminici te specifična imunoterapija.

## Eliminacijska dijeta

Dozvoljene namirnice kod osnovne eliminacijske dijetе su: riža, voće (kruška, jabuka, grejp), meso (janjetina, piletina), povrće (šparoge, mrkva, leća, krumpir), ostalo: crni čaj.

### *Eliminacijska dijeta kod preosjetljivosti na voće i povrće*

Eliminacija inkriminiranog voća i povrća iz prehrane terapija je izbora za bolesnike s povećanim rizikom težih anafilaktičkih reakcije<sup>25</sup>. To su uglavnom bolesnici s preosjetljivošću na neko od voća iz porodice Rosaceae (jabuka, kruška, breskva, marelica, šljiva i trešnja) ali bez pridružene polenske hunjavice. Zbog visokog stupnja križne reaktivnosti među voćem, savjet o eliminaciji trebao bi

se bazirati na pozitivnom oralnom provokativnom testu, a ne samo na pozitivnim kožnim i krvnim testovima. Eliminacijsku dijetu kod jabuke moguće je provoditi i jednostavnim guljenjem, budući da se Mal d3, koji je odgovoran za pojavu simptoma u ovih bolesnika, nalazi isključivo u kori. Velik problem u provođenju eliminacijske dijetе su “skriveni alergeni”, koji se mogu naći u industrijski prerađenoj hrani u malim količinama. Mal d3 bi zbog svoje termostabilnosti mogao biti takav alergen. Ovaj se problem nastoji riješiti zakonskim regulativama koje obvezuju proizvođače na ispravno označavanje proizvoda, pri čemu svi potencijalni alergogeni sastojci moraju biti jasno istaknuti.

Tijekom eliminacijske dijetе bolesnik kroz 7 dana bilježi :

- unos svih pića, lijekova i hrane
- približnu količinu svake namirnice
- sastav komponenti jela i pića (lista ingredienata)
- vrijeme u kojem je svaka namirnica konzumirana
- sve simptome koji su se pojavili s naznakom stupnja težine
- vrijeme i trajanje simptoma
- lijekovi koji se uzimaju
- stanje simptoma u vrijeme buđenja ujutro
- nesanica izazvana simptomima

### **Probiotici u terapiji alergijskih reakcija na hranu**

Probiotici su živi organizmi koji nizom mehanizama pospješuju epitelnu barijeru, motilitet sluznice, smanjuju vezanje patogena za sluznicu, potiču antimikrobnu aktivnost te diferencijaciju regulatornih limfocita<sup>26</sup>. Istraživanja uloge crijevne mikrobiote u imunomodulaciji i patogenezi alergijskih bolesti, te bolje razumijevanje mehanizama djelovanja probiotika, pružili su zamah kliničkim studijama primjene probiotika u liječenju alergija. Međutim, rezultati studija nisu jednoznačni. U dvostruko slijepoj, randomiziranoj, placebo kontroliranoj studiji Abrahamsson i sur. iz 2007. godine, nije nađena značajnija razlika prevalencije atopijskog dermatitisa kod djece u placebo skupini, i skupini koja je prenatalno i tijekom prve godine života primala probiotik *Lactobacillus reuteri*. Međutim, djeca koja su bila pod terapijom, u 2. su godini života rjeđe imala pozitivan prick- test i povišen specifični IgE na alergene hrane<sup>27</sup>. U petogodišnjoj kohortnoj studiji Kuitunen i sur. iz 2009. godine, nije opažena značajna razlika učestalosti alergijskih bolesti u placebo skupini i ukupnoj kohorti djece prenatalno i postnatalno tretiranoj probioticima (*LGG*, *L. rhamnosus*, *B. breve*, *Propionibacteria*). Međutim, u djece rođene carskim rezom koja su primala probiotike, utvrđena je manja učestalost IgE senzibilizacije i alergijskih bolesti<sup>28</sup>. Eksperimentalna primjena *L. acidophilus* pokazala je suprotan rezultat. Nakon šest mjeseci terapije, u skupini djece koja su dobivala probiotik, utvrđeno je povećanje prevalencije atopijskog dermatitisa i pozitivnih kožnih testova na alergene<sup>29</sup>.

Iako rezultati učinka probiotika nisu jednoznačni, radi se o vrlo vrijednom području istraživanja. Činjenica da se otkrivaju novi sojevi mikrobiote i njihove antigene strukture u budućnosti će možda omogućiti razvoj specifične molekularne terapije alergijskih bolesti. Također, potrebna su daljnja istraživanja patogeneze alergijskih reakcija.

### **Specifična imunoterapija**

U specifičnoj imunoterapiji primjenjuju se male doze uzročnog alergena da bi se izazvala tolerancija u preosjetljive osobe<sup>30,31</sup>.

Primjena adekvatno standardiziranih ekstrakata peludi breze vrlo je učinkovita u liječenju polenske

hunjavice i brzo dovodi do redukcije dišnih simptoma.

Međutim, učinak na oralni alergijski sindrom u svim studijama nije jednak. Prema nekim autorima u 84% bolesnika preosjetljivih na pelud breze došlo je do znatne redukcije ili potpunog nestanka simptoma induciranih voćem, već nakon godinu dana liječenja<sup>32,33</sup>. Prema drugima, količina voća koju su bolesnici mogli pojesti bez pojave simptoma i dalje je bila relativno mala pa autori zaključuju da je učinak imunoterapije ograničen. Retrospektivne analize više studija ukazuju na mogućnost da je za postizanje učinka specifične imunoterapije, na simptome oralnog alergijskog sindroma, potrebna veća doza alergena u odnosu na dozu kojom se postiže zadovoljavajući učinak na respiratorne simptome.

Alergeni za specifičnu imunoterapiju za sada su dostupni samo u obliku alergenskih ekstrakata. Iako dobro standardizirani oni osim glavne komponente sadrže i niz drugih alergena koji ponekad mogu dovesti do nove senzibilizacije i tako stvoriti mogućnost novih križnih reaktivnosti. Zbog toga se ispituju novi oblici imunoterapije kojima bi se u budućnosti liječenje provodilo ciljano i sa što manje nuspojava<sup>34-36</sup>.

### **Prethodna alergija na hranu rizični čimbenik za ezofagitis**

Bolesnici koji su imali alergiju na hranu u ranim godinama života mogu naknadno razviti eozinofilni ezofagitis kao reakciju na isti uzročni alergen koji se manifestira kao otok jednjaka. Histološki se nalazi infiltracija sluznice eozinofilima i slika eozinofilne inflamacije. Klinički se to manifestira bolovima u epigastriju, otežanim gutanjem i povraćanjem a u težim slučajevima nemogućnošću uzimanja hrane. Mehanizam nastanka ezofagitisa neovisan je o imunoglobulinu E, ključnom posredniku tipične alergije na hranu. Najčešći uzročnici ezofagitisa su mlijeko, jaje, žitarice i soja. Nakon izostavljanja ovih nutritivnih alergena iz prehrane simptomi alergije se potpuno povuku ali nakon ponovnog uvođenja postoji nastaje ezofagitis. U inicijalnoj fazi, kada se manifestiraju simptomi alergije nema histoloških promjena na jednjaku. Specifična imunoterapija nutritivnim alergenom nije djelovala preventivno na razvoj bolesti jednjaka. Najčešći način liječenja je gutanje malih doza kortikosteroida ili inhalacijskih kortikosteroida koji se inače upotrebljavaju za liječenje astme<sup>37</sup>.

## **ZAKLJUČAK**

Suvremena medicina obilježena je velikom prevalencijom raznih oblika alergijskih bolesti uključujući gastrointestinalne manifestacije preosjetljivosti na nutritivne alergene. Oduvijek je nutritivna alergija značajniji problem u dječjoj dobi i predstavlja prvu manifestaciju „alergijske koračnice“ u atopične osobe. U odraslih znatno je češći oralni alergijski sindrom koji je posljedica senzibilizacije na inhalacijske alergene. Dijagnostika alergije na hranu nije jednostavna jer detekcija specifičnih IgE antitijela i kožna reaktivnost ne znače nužno i klinički značajnu alergiju. Zlatni standard je provokativni oralni test sa suspektnim namirnicama. U liječenju obilježna je eliminacijska dijeta a sve više se izvještava o djelotvornosti specifične imunoterapije uzročnim alergenom.

## **LITERATURA**

1. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125:S116–S125.
2. Nwaru BI, Hickstein L, Panesar SS, Muraro A, Werfel T, Cardona V, Dubois AEJ, Halken S, Hoffman-Sommergruber K, Poulsen LK, Roberts G, Van Ree R, Vlieg-Boerstra BJ, Shheikh A on behalf of the EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. The epidemiology of food allergy in Europe:



- a systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2014; 69:62-75
3. <http://infoallergy.com/Tools-Extras/foodallergycampaign/EuropeanFoodAllergyAnaphylaxisPublicDeclaration/>
4. [www.foodallergy.org/document.doc?id=194\\*](http://www.foodallergy.org/document.doc?id=194)
5. Ivanov II, Honda K. Intestinal Commensal Microbes as Immune Modulators. *Cell Host Microbe* 2012; 12(4): 496 - 508.
6. Round JL, Manzanian SK. Inducible Foxp3+ regulatory T-cell development by a commensal bacterium of the intestinal microbiota. *Proc Natl Acad Sci* 2010; 107: 12204- 12209.
7. Sokol H, Pigneur B, Watterlot L, Lakhdari O, Bermudez-Humaran LG, Gratadoux JJ, Blugeon S. *Faecalibacterium prausnitzii* is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients. *Microbiology* 2008; 105: 16731- 16736.
8. Candela M, Rampelli S, Turroni S, Severgnini M, Consolandi C, De Bellis G. Unbalance of intestinal microbiota in atopic children. *BMC Microbiol* 2012; 12:95.
9. Rescigno M. Mucosal immunology and bacterial handling in the intestine. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2013; 27: 17-24.
10. Purchiaroni F, Tortora A, Gabrielli M, Bertucci F, Gigante G, Ianiro G. The role of intestinal microbiota and the immune system. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013;17: 323-333.
11. Bjorkseten B, Naaber P, Sepp E, Mikelsaar M. The intestinal microflora in allergic Estonian and Swedish 2-year-old children. *Clin Exp Allergy* 1999; 29: 342-346.
12. Watanabe S, Narisava Y, Arase S, Okamoto H, Ikenaga T, Tajiri Y, Kumemura M. Differences in fecal microflora between patients with atopic dermatitis and healthy control subjects. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 587-591.
13. Penders J, Thijs C, van den Brandt PA, Kummeling I, Snijders B, Stelma F, Adams H, van Ree R, Stobberingh EE. Gut microbiota composition and development of atopic manifestations in infancy: the KOALA Birth Cohort Study. *Gut* 2007; 56:661–667.
14. NIAID-Sponsored Expert Panel, Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID-sponsored expert panel. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126:S1–S58.
15. Gupta RS, Springston EE, Warrier MR, et al. The prevalence, severity, and distribution of childhood food allergy in the United States. *Pediatrics* 2011; 128:e9–e17.
16. Chehade M, Mayer L. Oral tolerance and its relation to food hypersensitivities. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115:3–12.
17. Vickery BP, Scurlock AM, Jones SM, Burks AW. Mechanisms of immune tolerance relevant to food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: 576–584.
18. Hogan SP, Rothenberg ME. Dietary allergenic proteins and intestinal immunity: a shift from oral tolerance to sensitization. *Clin Exp Allergy* 2008; 38:229–232.
19. Brandtzaeg P. The gut as communicator between environment and host: immunological consequences. *Eur J Pharmacol* 2011; 668(Suppl 1): S16–S32.
20. Karlsson MR, Johansen FE, Kahu H, et al. Hypersensitivity and oral tolerance in the absence of a secretory immune system. *Allergy* 2010; 65:561–570.
21. Pevec B, Radulović Pevec M, Stipičić Marković A, Batišta I. Alergija na hranu biljnog podrijetla: jabuka kao model. *Acta Med Croatica* 2008; 62: 481-491.
22. Pevec B, Radulović Pevec M, Stipičić Marković A, Batišta I (2007) Allergenic profile of apple allergic patients in Zagreb, Croatia. *Allergy* 62 (Suppl. 83): 387 (Abstract No. 1091 from XXVI EAACI Congress; Göteborg, Sweden, June 09 – 13, 2007)
23. Pevec B, Stipičić Marković A, Radulović Pevec M, Batišta I (2008) A new scoring system for the assessment of the severity of oral allergic reactions after food challenge: Zagreb PEACE score. *Clinical Immunology* 127 (Suppl.): S44 (Abstract No. F.3. from FOCIS 2008; Boston, Massachusetts,



June 05 – 09, 2008.

24. Soares-Weiser K, Takwoingi Y, Panesar SS, Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, Roberts G, Halken S, Poulsen L, van Ree R, Vlieg-Boerstra BJ, Sheikh A on behalf of the EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. The diagnosis of food allergy: a systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2014; 69: 76-86.
25. Strait RT, Mahler A, Hogan S, et al. Ingested allergens must be absorbed systemically to induce systemic anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127:982–989.
26. Sanders EM, Guarner F, Guerrant R et al. An update on the use and investigation of probiotics in health and disease. *Gut* 2013; 62: 787- 796.
27. Abrahamsson TR, Jakobsson T, Bottcher MF, Fredrikson M, Jenmalm MC, Bjorksten B, Oldaeus G. Probiotics in prevention of IgE-associated eczema: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 1174-1180.
28. Kuitunen M, Kukkonen K, Juntunen- Backman K, Korpela R, Pousa T, Tuure T, Haahtela T, Savilahi E. Probiotics prevent IgE-associated allergy until age 5 years in cesarean-delivered children but not in the total cohort. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123: 335-341.
29. Taylor AL, Dunstan JA, Prescott SL. Probiotic supplementation for the first 6 months of life fails to reduce the risk of atopic dermatitis and increases the risk of allergen sensitization in high-risk children: a randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 184-191.
30. Compalati E, Braido F, Canonica GW. An Update on Allergen Immunotherapy and Asthma. *Curr Opin Pulm Med.* 2014;20(1):109-117.
31. Agency for Healthcare Research and Quality. Allergen-Specific Immunotherapy for the Treatment of Allergic Rhinoconjunctivitis and/or Asthma: Comparative Effectiveness Review. <http://effective-healthcare.ahrq.gov/index.cfm/search-for-guides-reviews-and-reports/?productid=1428&pageaction=displayproduct>.
32. Bergmann KC, Wolf H, Schnitker J. Effect of pollen-specific sublingual immunotherapy on oral allergy syndrome. *WAO J* 2008;79-84.
33. Mauro M, Russello M, Incorvaia C, Gazzola G, Frati F, Moingeon P, Passalacqua G. Birch-Apple Syndrome Treated with Birch Pollen Immunotherapy *Int Arch Allergy Immunol* 2011;156:416–422 (DOI:10.1159/000323909).
34. Keles S, Karakos-Aydiner E, Ozen A. A Novel Approach in in Allergen-Specific Immunotherapy: Combination of Sublingual and Subcutaneous Route. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128 (4):808-815.
35. Werfel T. Epicutaneous allergen administration: a novel approach for allergen-specific immunotherapy? *The Journal of allergy and clinical immunology.* 11/2009; 124(5):1003-4. DOI:10.1016/j.jaci.2009.09.049.
36. Weiss R, Scheiblhofer S, Machado Y, Thalhamer J. New Approaches to Transcutaneous Immunotherapy. Targeting Dendritic Cells With Novel Allergen Conjugates. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2013;13(6): 669-676.
37. Spergel JM. Patients With Previous Food Allergies at Risk for Esophagitis. *American Academy of Allergy, Asthma & Immunology (AAAAI)* 2014: Abstract 990. Presented March 2, 2014.



## PSIHOLOŠKI PRISTUP BOLESNIKU SA SINDROMOM IRITABILNOG CRIJEVA

Ljiljana Moro

### UVODNI DIO

Od davnina je poznato da prilikom emocionalnog uzbuđenja osjećamo »leptiriće u truhu«. Također, kada smo uzbuđeni jer nas očekuje neki stresni ili distresni događaj kao što je ispit ili prvi ljubavni sastanak, osjećamo napetost i reagiramo konstipacijom ili bolnom ili bezbolnom dijareom. Ove emocionalne reakcije ima svaka osoba, no međutim ako učestalost tih reakcija počinje biti neprihvatljivo stanje za samu osobu, tada će u većini slučajeva potražiti liječničku pomoć. Daljnji tijek navedenih tjelesnih znakova, što znači da li će ih osoba doživjeti kao prijatnu tjelesnom integritetu ili će to biti samo način prevladavanja trenutačnog porasta tjeskobe, ovisi o strukturi ličnosti, o načinu kako je osoba naučila prevladavati rane distresne situacije tijekom razvoja i o obiteljskom suportu. Svatko od nas unutar tjelesnih sustava ima svoj sustav koji preteže u reakcijama izrazite emocionalne uzbuđenosti. Ako se radi o gastrointestinalnom sustavu onda su to sljedeći simptomi: mučnina, povraćanje, želučani i intestinalni grčevi praćeni bolovima, tenezmi, dijareja, stanje gladi, žeđi, izrazito suha usta, nadutošću, vjetrovima, itd.<sup>1</sup>. Ako bolesnik pati od navedenih smetnji i ima posljedice u svakodnevnom funkcioniranju, smanjena mu je kvaliteta života, doživljava ih izrazito teškima i konstantno, zbog istih, traži liječničku pomoć. Tada se u liječenju pristupa timski tj. uključuje se i psihijatar koji ima dodatnu izobrazbu za rad sa somatskim bolesnicima (suradni ili liaison psihijatar).

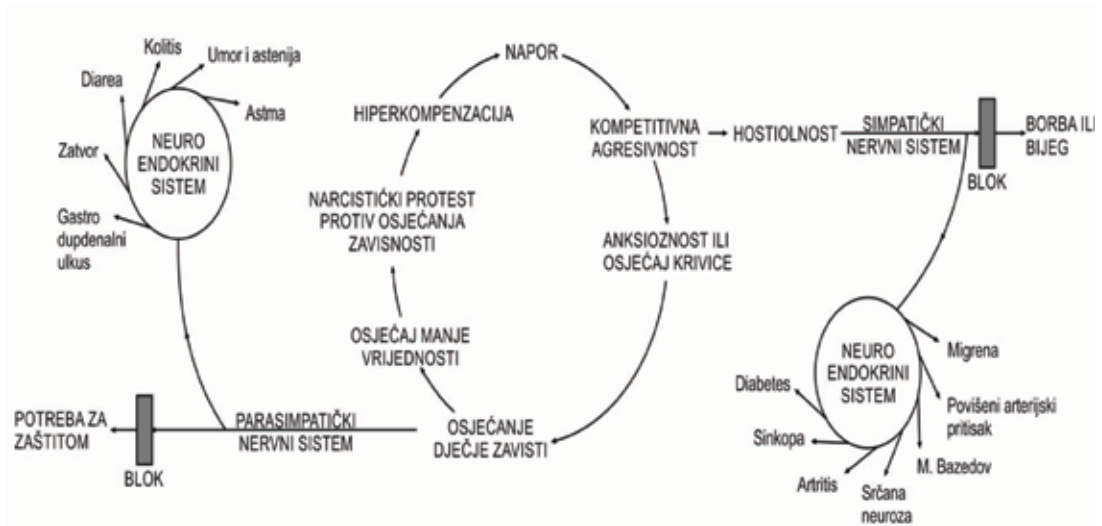
Psihološki pristup prepoznat je kao bitan medijator u procesu liječenja. Pacijenti obično očekuju da u slučaju sindroma iritabilnog crijeva (SIC) od svog obiteljskog liječnika ili gastroenterologa dobiju i psihološku podršku. Nisu zadovoljni kada ih isti šalje psihijatru. Zbog toga je uloga liaison ili suradnog psihijatra specifična i ima više edukativnu ulogu.

U psihosomatskoj medicini, još od Groddeckovog doba, duševno se i tjelesno ne promatra odvojeno. Tijekom razvoja bolesti svaka osoba rabi jedan (psihički) ili drugi (tjelesni) put da se simbolički izrazi. Na taj način svaka bolest nosi poruku, a o sposobnosti liječnika ovisi hoće li tu poruku razumjeti i prevesti, te na taj način pristupiti liječenju<sup>2,3</sup>. Tijekom 20-tog stoljeća razvilo se nekoliko koncepata o razumijevanju psihosomatskih bolesti. Nakon Cartesianskog dualizma duša/tijelo psihosomatska medicina je pokušala ponovo ujediniti dušu/tijelo i stres. Cannon<sup>4</sup> je pisao o borbi i bijegu kao reakciji na stres kada se aktiviraju kataboličke, adrenergičke funkcije simpatikusa ili inhibiraju kolinergičke funkcije parasimpatikusa. Hans Selye je došao do otkrića da organizam životinja reagira na štetni agens patoanatomskim odgovorom. Tako je zastupao tezu stresa gdje organizam reagira kroz tri faze. Ukoliko tijekom faze alarma organizam ne uspije razriješiti stanje nastalo nakon stresa razvija se faza otpora i na kraju faza iscrpljenja. Navedene tri faze po Selye-u čine opći sindrom adaptacije, a bolesti se obično razvijaju tijekom druge faze<sup>2</sup>. Wolf je smatrao da je razvoj psihosomatske bolesti jedan od načina samozaštite protiv stresa i stresom inducirane bolesti. «Izabrani organ» igra specifičnu i simboličku ulogu<sup>4</sup>. Helen Flanders Dunbar<sup>2,5</sup> zastupala je koncept o profilima ličnosti te je opisala koronarnu, ulkusnu, dijabetičku i traumatofilnu ličnost. Danas se još govori o koronarnoj ličnosti. Franz Alexander<sup>2,5</sup> polazi od činjenice da je dijete biološki bespomoćno i može riješiti bespomoćnost aktivacijom simpatikusa ili parasimpatikusa u momentu kada ga preplave osjećaji zavisti (vidi sl.1). Isti autor je tako opisao sedam psihosomatskih bolesti (zvanih sedam smrtnih grijeha) kao rezultat relacije između psihičkog konflikta i reakcije organiz-

ma, a to su: čir na želucu ili dvanaesniku, bronhalna astma, reumatoidni artritis, ulcerozni kolitis, esencijalna hipertenzija, tireotoksikoza i neurodermitis<sup>2,5</sup>. Smatrao je da osoba mora imati:

1. specifični set psihičkih konflikata,
2. specifičnu situaciju kao triger (gubitak voljene osobe),
3. konstitucionalnu vulnerabilnost-biološka predispozicija za određenu bolest.

Slika1. Utjecaj simpatikusa i parasimpatikusa.



Preuzeto iz Kecmanović D. Psihijatrija. Beograd-Zagreb: Medicinska knjiga; 1986.623-639

Grinker, Engel, Rees-Lutkins i Reiser<sup>2,4,8</sup> su kroz razne eksperimente na životinjama i praćenjem bolesnika potvrđivali stajališta F. Alexandera.

Francuska psihosomatska škola smatrala je da preplavljujuće traumatsko iskustvo može izravno rezultirati tjelesnim simptomom kada osoba nije sposobna prepoznati osjećaje na simbolički način i time nema sposobnosti verbalizacije, već ih direktno prenosi na tijelo<sup>2</sup>.

Danas su sve te pretpostavke raznih psihoanalitičkih škola dobile i neuro znanstvenu potvrdu. Naime, Joseph LeDoux je istraživao reakcije na stres kod životinja i pronašao dva odvojena neuronska puta reakcije na stresni događaj kao rezultat disocijacije neuronske strukture i funkcije. Ujedno je otkrio da u nekim stresnim situacijama korteks životinje nije uključen u fiziološki odgovor na stresni događaj. To je pokazalo da vegetativna reakcija na stres može proći bez da životinja bude svjesna razloga svoje pobuđenosti, što znači da je uloga svijesti u emocionalnom životu manje važna i da osoba ne mora uvijek razumjeti zašto je uplašena<sup>6</sup>. Osobe s takvom strukturom ličnosti reagiraju na stresni događaj reaktivacijom ranijih traumatskih iskustava što rezultira tjelesnim simptomima, a osoba nema svjesne spoznaje zašto je uznemirena. Kažemo da se radi o kumulativnoj reakciji (mali stresor-velika reakcija), a van der Kolk to naziva zaobilaženjem uma<sup>7</sup>. Naime, osoba je tijekom

djetinjstva naučila stresni podražaj rasteretiti direktno putem tijela. Tek kasnije, kroz interakciju s majkom, razvija se proces mentalizacije kada se uključuje više kortikalnih centara koji sadrže iskustvo i time se ne zaobilazi um. Kada ne dođe do integracije tih dvaju neuronskih putova, bilo zbog genetičke predispozicije ili učestalih frustracija, tijekom razvoja strukturiranja tih putova, može se razviti psihosomatska bolest.

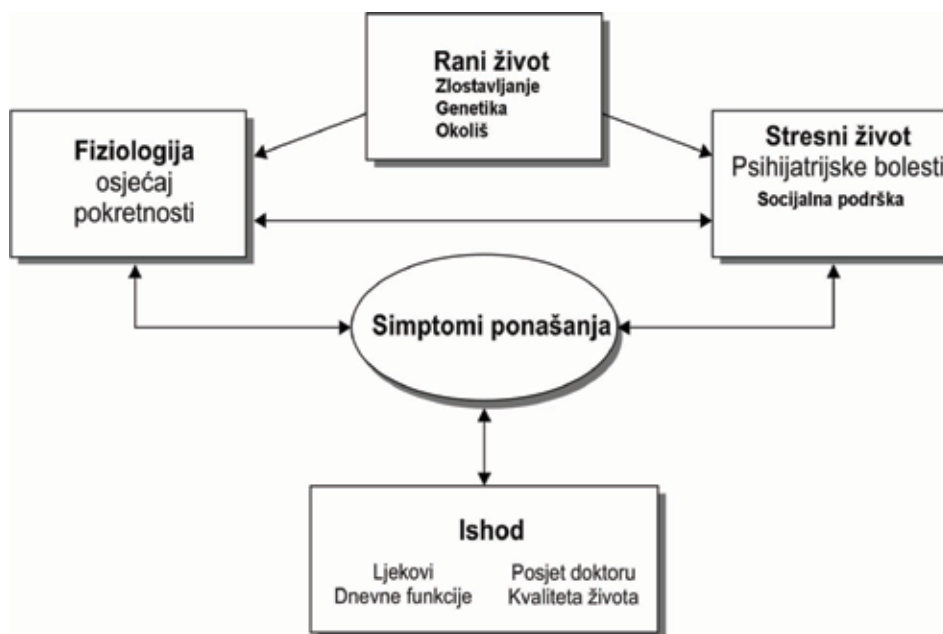
## BIOPSIHOSOCIJALNI MODEL

Različiti gastrointestinalni sindromi danas su definirani, no kao što smo u ranijim tekstovima uočili njihova se simptomatologija uvelike preklapa. Kada govorimo o etiološkim faktorima kao i o psihološkom pristupu tijekom liječenja tada nema bitne razlike. Etiološki faktori uključuju fiziološku i psihološku predispoziciju, iskustva rane razvojne dobi kao i sadašnje socijalne stresore. Takav pristup u razumijevanju funkcionalnih smetnji nazivamo biopsihosocijalni model<sup>8,9</sup>.

Biopsihosocijalni model razvoja abdominalne boli i funkcionalnih gastrointestinalnih bolesti uključuje:

- rano razvojno doba, genetiku, okruženje, zlostavljanje,
- fiziologiju, osjećaje, motilitet,
- životne stresove, psihijatrijske bolesti, strategije preživljavanja, socijalnu podršku,
- simptome, ponašanje-ishod,
- liječenje: medikamenti, liječničke kontrole - dnevno funkcioniranje, kvaliteta života (vidi sl.2).

Slika 2. Biopsihosocijalni model.



Preuzeto iz Mayou R, Sharpe M, Carson A. *ABC of Psychological Medicine* London: BMJ Books; 2003.41-44.

## ALGORITAM LIJEČENJA SIC-a

U primarnoj zdravstvenoj zaštiti oko polovice pacijenata koji se tuže na abdominalne smetnje ima SIC. U Ujedinjenom Kraljevstvu utvrđeno je da prevalencija distresa u pacijenata sa SIC-a u primarnoj zdravstvenoj zaštiti iznosi oko 10-20%, dok se u bolničkom i ambulantnom liječenju taj postotak penje i do 40%, a čak i više kada se radi o bolesnicima koji su rezistentni na liječenje. Također, žene s teškom kliničkom slikom SIC-a često imaju u anamnezi seksualno ili emocionalno zlostavljanje<sup>10</sup>.

Obično se pacijenti prvo jave svom obiteljskom liječniku i ako se radi o blagim ili srednje teškim smetnjama mogu biti efikasno liječeni. Trećina bolesnika sa SIC-a, viđena u primarnoj zdravstvenoj zaštiti, biti će upućena u gastrointestinalnu ambulantu. Prva stepenica u liječenju SIC-a je pokušaj da se stišaju simptomi koji najviše muče bolesnika. Neki se žale na zatvor, drugi na dijareju. Nekim bolesnicima je abdominalna bol dominantni simptom. Prema tome će biti i ordinirana dijetalna prehrana, laksativi, spazmolitici...

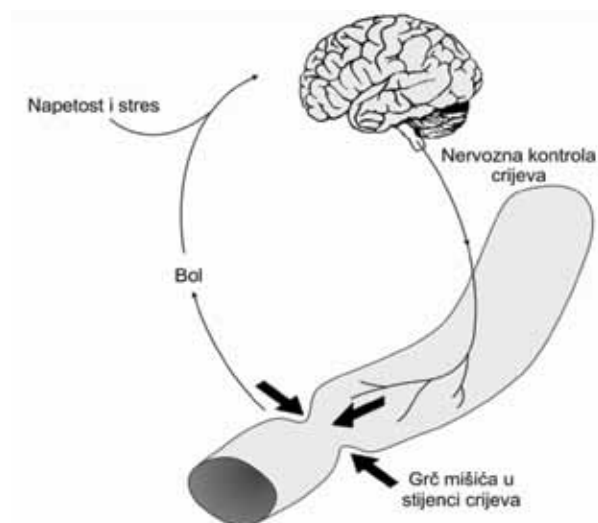
### A) Psihološki pristup

Pitamo se kada je potrebno razmišljati o psihološkom liječenju?

Psihološko liječenje bi trebalo započeti od samog početka. Inicijalno liječenje može biti znatno unaprijeđeno ako se uključe psihološke strategije. Mnogi bolesnici se boje da boluju od karcinoma ili neke druge teške bolesti sa smrtnim završetkom. Dakle, prve psihološke intervencije trebaju bolesniku pomoći da shvati od čega boluje i da se postupno isključe sve njegove naprijed navedene sumnje. Potrebno je objasniti tijek stvaranja simptoma i kako je crijevo jedna duga cijev koja se sastoji od mnogih segmenata kroz koje prolazi hrana. Živčana kontrola tog sistema je vrlo delikatna i komplicirana i prekid te inervacije izaziva spazam u crijevu što rezultira osjećajem bola i stvaranjem plinova. Stres i drugi psihološki čimbenici, kao što je anksioznost uzrokuju crijevne simptome utječući na naprijed navedenu živčanu kontrolu (vidi sl. 3.). Ukoliko na taj način pristupimo bolesniku kod kojeg je upravo dijagnosticiran SIC prema Thompson Guthrievim istraživanjima<sup>8</sup>, 70% bolesnika pokazuje poboljšanje i može se nositi s blagim gastrointestinalnim smetnjama. 30% bolesnika sa SIC-a zahtjeva liječenje u bolničkim uvjetima. Tada je neophodno i uključivanje medikamentozne terapije što znači da uz gore navedene lijekove dodajemo i antidepresive. Većina randomiziranih studija za liječenje SIC-a navodi da upotreba antidepresiva daje srednje uspješne terapijske rezultate. Jedino kod bolesnika kod kojih je bila dijagnosticirana depresija ili neki poremećaj iz kruga anksioznih poremećaja, upotreba antidepresiva dovodila je do znatnog poboljšanja. Kod izrazite abdominalne boli također je bilo evidentno poboljšanje nakon antidepresiva. Ako niti nakon medikamentoznog liječenja antidepresivima bolesnik ne pokazuje zadovoljavajuće poboljšanje, neophodno je pokušati s jednom od psihoterapijskih tehnika - kognitivno biheavioralnom, interpersonalnom, psihodinamskom ili hipnozom. Ako nakon kratkih programa psihoterapijskog liječenja nema znatnog poboljšanja, a to je oko 25% pacijenata refrakternih na liječenje, tada je potrebno ponovno razmatranje dijagnoze. Ukoliko potvrdimo dijagnozu tada je neophodno uz medikamentoznu terapiju, ponovo promotriti dijetalni režim i preporučiti jednu od psihoterapijskih tehnika koje pacijent do tada nije pokušao. U većini slučajeva (60%) dođe do poboljšanja, a njih 40% ne pokazuje pomak. Za tu skupinu bolesnika potrebno je implementiranje dugotrajnog programa liječenja, što znači usku suradnju obiteljskog liječnika i specijalista (gastroenterologa, liaison psihijatra i drugih)<sup>4,8,9</sup>. U slučaju kada bolesnik ne reagira na naprijed navedene terapijske intervencije potrebno je tražiti i evidentirati emocionalni distres i putem nebrojenih konzultacija pomoći pacijentu da stvori poveznicu između psiholoških faktora, životnih stresova i abdominalnih

smetnji. Zbog toga se preporuča<sup>8-10</sup> pridržavati sljedećih uputa u radu s kroničnim bolesnicima koji pate od funkcionalnih abdominalnih smetnji, uključujući i SIC:

1. Predvidjeti vrijeme za pacijenta. Naime, ova skupina bolesnika zahtjeva niz objašnjenja, pokušaja prepoznavanja emocionalnog distresa. Bilo bi dobro prepoznati prag tolerancije na frustracije. Obično je u ovih bolesnika niži, te doživljavaju frustrativnim svaki događaj u kojem se osjete nelagodno. Za ovakvu psihološku podršku potrebna je redovitost susreta i držati se dogovorenog vremenskog okvira.
2. Pružiti nedvosmislene informacije o nalazima. Paziti da mimikom ne pokažemo ili pretjeranu zabrinutost ili banaliziranje istih kada bolesnik ima strah da će nalazi pokazati nešto čega se on boji, tj. da boluje od neizlječive bolesti.
3. Potaknuti pacijenta na aktivno sudjelovanje u procesu liječenja. Ohrabriti ga da se uključi u rad različitih grupa podrške kako bi se susreo s bolesnicima koji imaju iste smetnje, ali su učinili korak naprijed.
4. Identificiranje psihosocijalnih čimbenika znači kontinuirani rad s bolesnikom. Ponekad liječnik smatra da je objasnio bolesniku nastanak simptoma i ljuti ga što ovaj ponovo pita istu stvar. Potrebno je nebrojeno puta ponoviti objašnjenje dok ga bolesnik ne usvoji. Ujedno se preporuča da liječnik zabilježi neka objašnjenja i način povezivanja razvojnih psiholoških čimbenika s emocionalnim distresnim stanjima, kako ne bi u nekoj drugoj situaciji dao kontradiktorno objašnjenje.
5. Postaviti granice istraživanja uzroka bolesti (nema pretraga ako ne postoji indikacija). Liječnik mora biti siguran u svoj stav. Konzultirati se s kolegama, ako je potrebno, kako bi lakše izdržao zahtjeve bolesnika.
6. Ohrabriti pacijenta da preuzme odgovornost. Ako bolesnik ne prihvaća psihoterapijsko liječenje potrebno je da razumije da je to njegova odluka i da za nju snosi odgovornost.
7. Ne liječiti ono što pacijent nema.



Slika 3. Crijevni simptomi i živčana kontrola

## B) Psihoterapija

Psihoterapijsko liječenje suočava bolesnika s činjenicom da je u etiologiji, načinu ispoljavanja kliničkih simptoma, a time i u procesu liječenja evidentna psihološka komponenta. A to znači da su uključene u razvoj bolesti specifične komponente strukture ličnosti, reagiranje na stresne događaje kao i prevladavanje istih. Već od prvog susreta liječnik ima dojam o bolesniku i stvara terapijski plan kako pristupiti u predočavanju same bolesti kao i procesu liječenja. Poznato je da su bolesnici sa SIC-a teški, iscrpljujući za sebe i liječnike koji ih liječe, kao i za obitelj. Naime bolesnici sa SIC-a postižu više rezultate na skalama koje evidentiraju depresiju, anksioznost i «neuroticizam». S obzirom da su bolesnici okupirani svojim tjelesnim problemima teško ih je «odmaknuti» od tjelesnog i «prebaciti» na emocionalno, naročito kada želimo detektirati emocionalna stanja. Retrospektivne studije<sup>4,9</sup> pokazuju da polovica bolesnika sa SIC-a notira relaciju između napetosti, tenzije i egzacerbacije njihovih crijevnih problema. Također, veliki dio njih navodi psihološki gubitak ili prijetnju gubitka, što prethodi prvoj epizodi SIC-a. Ujedno bolesnici sa SIC-a javljaju više životnih stresnih događaja nego pacijenti s drugim gastrointestinalnim oboljenjima. Sve to upućuje da je neophodno u program liječenja uključiti i psihoterapiju.

### a) Kognitivno bihevioralna terapija

Ciljevi kognitivno bihevioralne terapije su sljedeći:

- modificirati pacijentova maladaptivna vjerovanja o njegovoj boli i ostalim simptomima i sukladno tome ponašanje,
- ohrabrivati ga da pokuša mijenjati svoje ponašanje, poticati porast svakodnevnih aktivnosti.

Ignorirati stalne pritužbe i pokušati usmjeriti ga na novi način odnosa prema simptomima,

- identificirati brige oko simptoma jer bolesnici često pišu učestalost pojavljivanja i intenzitet simptoma,
- naučiti bolesnika kako da smanji anksioznost i tenziju mišićne mase.

Terapijski rad bi trebao pokazati promjene :

1. na relaciji simptoma i razumijevanja istih,
2. prepoznavanja vlastitog načina pričanja o simptomima,
3. iskustvo nepotvrđivanja i stalne provjere iracionalnih strahova - ponaša se drukčije nego ranije u odnosu prema strahovima i iracionalnim vjerovanjima.

Kognitivno bihevioralna terapija će dati rezultate u pacijenata koji su prijemčivi na učenje o svojoj bolesti i koji na to gledaju pozitivno, naročito ukoliko i članovi obitelji imaju isti stav<sup>8</sup>.

### b) Interpersonalna terapija

Za ovu vrstu psihoterapije potrebno je više vremena kako bi pacijent stekao povjerenje i «omekšao» stav prema psihoterapijskom liječenju. Nakon toga slijedi:

- razgovor o abdominalnim simptomima koji moraju biti eksplorirani do u detalje,
- identificiranje emocionalnih stanja distresa i abnormalnih osjećaja koji se pojavljuju u vezi s fizičkim smetnjama,



- pacijent mora razumjeti povezanost fizičkih i psihičkih simptoma i ključna problematična područja u toj sferi,
- fokusiranje na rješavanje poteškoća u interpersonalnim odnosima za koje se pretpostavlja da su temelj abdominalnih simptoma,
- ključna problematična područja uključuju neriješene gubitke, žalovanja i odnose nesloge,
- identificirati eventualna zlostavljanja u djetinjstvu kako bi se prepoznao razvoj neprikladnih načina uspostave odnosa s okolinom.

Postignuti terapijski rezultat očituje se u:

1. uspješno prorađenim gubitcima-može govoriti o njima, a da ne razvije simptomatologiju,
2. pacijenata koji u anamnezi imaju zlostavljanje vidljiva je promjena afekta,
3. korištenju postignutih saznanja i u realnom svijetu - pacijent zna izbjegavati stresne situacije koje dovode do egzacerbacije bolesti<sup>8</sup>.

#### c) Grupna psihoterapija

Obično se započinje s edukativnim grupama kada pacijenti uče o simptomima bolesti. Za taj dio potrebno je oko 6 seansi, ali su istraživanja pokazala da nemaju dugi učinak ukoliko se ne nastavi s razvojem grupnog procesa kada se stvori grupna kohezija i pacijenti uspiju naučiti živjeti sa stresom i pozitivno rješavati interpersonalne konflikte. Istraživanja su pokazala da je veći terapijski efekt i nakon godinu dana u odnosu na samo medikamentozno liječenje<sup>4</sup>.

### C) Hipnoza

Ako ništa od ranije navedenih psihoterapijskih intervencija nije dalo rezultata, tada je potrebno pokušati i s hipnozom. Hipnoza je sugestivna i potrebna je dobra procjena hipnoterapeuta da li će pacijent slijediti date upute. S obzirom da je u ovom psihoterapijskom liječenju pacijent pasivan, a liječnik aktivan, bitno je pridržavati se sljedećih uputa:

- pacijent mora biti upoznat s tehnikom kojoj će biti izložen,
- pacijent treba prihvatiti tehniku i u realizaciji aktivno sudjelovati, što znači imati sposobnost opuštanja i prihvaćanja danih uputa. Ponekad se može kombinirati s autogenim treningom, što pacijent može nastaviti raditi i kod kuće između dvije seanse<sup>8</sup>.

### ZAKLJUČAK

Rad sa psihosomatskim bolesnicima je vrlo težak i naporan, tako da i liječnici i psihoterapeuti moraju imati veliki empatijski kapacitet i kapacitet za sadržavanje agresije kako bi izdržali dugotrajni tijek liječenja.

Upute u radu s kroničnim bolesnicima koji pate od funkcionalnih abdominalnih smetnji uključujući i SIC su:

1. predvidjeti vrijeme za pacijenta,
2. pružiti nedvosmislene informacije o nalazima,
3. poticati pacijenta na aktivno sudjelovanje u procesu liječenja, da bude partner a ne objekt,
4. identificiranje psihosocijalnih čimbenika znači kontinuirani rad s bolesnikom,
5. postaviti granice istraživanja uzroka bolesti,
6. ohrabriti pacijenta da preuzme odgovornost,
7. ne liječiti ono što pacijent nema.

Od psihoterapije možemo koristiti:

a) Kognitivno bihevioralnu terapiju, a ona bi trebala pokazati promjene na:

1. relaciji simptoma i razumijevanja istih,
2. prepoznavanju vlastitog načina pričanja o simptomima,
3. iskustvu nepotvrđivanja i stalne provjere iracionalnih strahova - ponaša se drukčije nego ranije u odnosu prema strahovima i iracionalnim vjerovanjima.

b) Kod interpersonalne terapije postignuti terapijski rezultat se očituje u:

1. uspješno prorađenim gubitcima - može govoriti o njima a da ne razvije simptomatologiju,
2. pacijenata koji u anamnezi imaju zlostavljanje vidljiva je promjena afekta,
3. korištenju postignutih saznanja i u realnom svijetu - pacijent zna izbjegavati stresne situacije koje dovode do egzacerbacije bolesti.

c) Grupna psihoterapija obično započinje s edukativnim grupama kada pacijenti uče o simptomima bolesti. Za taj dio potrebno je oko 6 seansi, ali su istraživanja pokazala da nemaju dugi učinak ukoliko se ne nastavi s razvojem grupnog procesa.

Ako ništa od naprijed navedenih psihoterapijskih intervencija nije dalo rezultat, tada je potrebno pokušati i s hipnozom.

## LITERATURA

1. Levenson LJ. Psychosomatic Medicine. Washington DC, London: 2005. 469-473.
2. Gregurek R. Psihološka medicina. Zagreb: Medicinska naklada; 2011. 106-120.
3. Gottlieb RM. Psychosomatic medicine: The divergence legacies of Freud and Janet. Journal of the American Psychoanalytic Association, 2003; 51: 857-881.
4. Millenson JR. Mind Matters.: Eastland Press; Seattle 1995. 53-80, 181-183.
5. Kecmanović D. Psihijatrija. Beograd-Zagreb: Medicinska knjiga; 1986.623-639.
6. LeDoux J. The emotional brain: the mysterious underpinnings of emotional life. New York: Touchstone. 1996.104-266.
7. van der Kolk BA, McFarlane AC, Weisaeth L. Traumatic stress: the effects of overwhelming experience on mind, body and society. New York: Guilford Press. 1996. 182-331.
8. Mayou R, Sharpe M, Carson A. ABC of Psychological Medicine. London: BMJ Books; 2003.41-44.
9. Palsson OS, Whitehead WE. Psychological Treatments in Functional Gastrointestinal Disorders, Clin Gastroenterol Hepatol. 2012;11(3):208-216.
10. Thompson WG, Longstreth G, Drossman DA, et al: Functional bowel disorders, in Rome II: The Functional Gastrointestinal Disorders. Ed. Drossman DA, Corazziari E, Talley NJ et al. McLean, VA, Degnon Associates, 2000, 351-432.



## PREHRANA BOLESNIKA SA SINDROMOM IRITABILNOG CRIJEVA

Andrijana Hranj

### UVODNI DIO

Većina pacijenata sa sindromom iritabilnog crijeva povezuje pojavu simptoma bolesti s unosom određenih namirnica. Najčešće se navodi hrana bogata ugljikohidratima, hrana s visokim sadržajem vlakana, masna i pržena hrana, žitarice, mlijeko i mliječni proizvodi, mahunarke, neke vrste voća, kava, alkohol i jako začinjena hrana<sup>1-4</sup>.

Iako su istraživanja koja su pokušala dokazati povoljan učinak eliminacije ili povećanog unosa određenih namirnica dala proturječne rezultate, pacijentima, posebno onima s oblikom bolesti kod kojeg prevladava opstipacija, savjetovala se dugo vremena prehrana s povećanim udjelom vlakana, a za koju se pokazalo da kod nekih osoba može dovesti i do pogoršanja stanja, pa se danas samo uvjetno preporučuje.

Dijetoterapija sindroma iritabilnog crijeva uključuje i različite eliminacijske dijetete, od kojih je najbolji učinak pokazala tzv. FODMAP dijeta, a istražuje se i utjecaj konzumacije probiotika i prebiotika na ublažavanje simptoma bolesti.

### NEPOŽELJNE REAKCIJE NA HRANU I SINDROM IRITABILNOG CRIJEVA

Nepoželjne reakcije na hranu uključuju alergije na hranu i intolerancije na hranu.

Alergije na hranu javljaju se kad imunološki sustav pogreškom prepozna određeni sastojak hrane kao antigen, što dovodi do alergijske reakcije koja uključuje IgE antitijela ili T limfocite, ili oboje. Do alergijskih reakcija na hranu obično dolazi neposredno nakon konzumacije hrane.

Intolerancije na hranu su nepoželjne reakcije izazvane neimunološkim mehanizmima. Najčešći uzroci intolerancija na hranu su:

- nedostatak ili smanjena aktivnost enzima (npr. nedostatak laktaze, glukoza-6-fosfat dehidrogenaze, fenilalanin hidroksilaze),
- reakcija na farmakološki agens u hrani (npr. feniletilamin u čokoladi, sirevima i crvenom vinu, tiramin u sirevima, vinu i konzerviranoj ribi, histamin u fermentiranoj hrani, agensi koji dovode do oslobađanja histamina u školjkašima, čokoladi, rajčici, jagodama, kikirikiju i vinu),
- reakcije na aditive u hrani (npr. konzervansi i sintetske boje za hranu).

Iako 20 do 67% bolesnika sa sindromom iritabilnog crijeva smatra da do pojave simptoma bolesti dolazi zbog nepoželjnih reakcija na hranu, istraživanja su pokazala da ne postoji značajna korelacija između hrane za koju pacijenti navode da izaziva simptome bolesti s rezultatima testiranja na alergije na hranu, te da velik postotak bolesnika koji tvrde da reagiraju na određene namirnice ne reagiraju na te iste namirnice kad ih nesvjesno konzumiraju putem hrane<sup>3-6</sup>. Zato se smatra da imunološki posredovane reakcije na hranu dovode do pojave simptoma kod malog postotka pacije-

nata sa sindromom iritabilnog crijeva i to prvenstveno kod onih kod kojih je istovremeno prisutan alergijski rinitis, atopični ekcem ili astma<sup>7</sup>.

Istraživanja koja su pokušala povezati različite oblike intolerancije na hranu sa sindromom iritabilnog crijeva dala su bolje rezultate. Pokazalo se da hrana ne uzrokuje sindrom iritabilnog crijeva, ali pojedini sastojci hrane mogu dovesti do pojave ili pogoršanja simptoma kod pacijenata<sup>8</sup>.

## ELIMINACIJSKE DIJETE

Za sada postoji najviše dokaza o ulozi fermentabilnih ugljikohidrata u izazivanju simptoma sindroma iritabilnog crijeva što je dovelo do osmišljavanja tzv. FODMAP dijetе kao posebnog oblika eliminacijske dijetе<sup>8,9</sup>. Ostale eliminacijske dijetе koje su se u određenoj mjeri pokazale korisnima temelje se na isključivanju glutena, kave, alkohola i masnoća iz prehrane<sup>6,8</sup>.

Važno je napomenuti da je eliminacijsku dijetu, kojom će se iz prehrane isključiti pojedine namirnice ili skupine namirnica, potrebno provoditi pod nadzorom liječnika ili nutricionista kako ne bi došlo do pojave prehrambenih deficita. Budući da određeni sastojak hrane neće izazvati simptome kod svakog pacijenta, pacijentima se preporuča da za vrijeme provođenja eliminacijske dijetе vode dnevnik prehrane, što pomaže točnijem određivanju namirnica koje dovode do pojave simptoma te ih je stoga potrebno eliminirati. Na taj način prehrana se može individualno prilagoditi kako se nepotrebno ne bi isključili sastojci hrane koji ne pokazuju negativni učinak na zdravlje pacijenta.

### FODMAP DIJETA

FODMAP (skraćeno od fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols) dijeta je eliminacijska dijeta kojom se iz prehrane eliminiraju fermentabilni ugljikohidrati, a to su oligosaharidi (fruktani i galaktani), disaharidi (laktoza), monosaharidi (fruktoza) i polioli (sorbitol, manitol, maltitol i ksilitol).

### FERMENTABILNI UGLJIKOHIDRATI

#### *Fruktani*

Fruktani su oligosaharidi i polisaharidi izgrađeni od fruktoznih jedinica s molekulom glukoze na terminalnom kraju. Enzimi ljudskog probavnog sustava ih ne mogu razgraditi, pa ih metaboliziraju bakterije debelog crijeva. Najvažniji izvori fruktana u hrani su pšenica, ječam, raž, luk, češnjak, artičoke, šparoge, rajčice, banane, čičoka, cikoriya i pripravci za bijelu kavu na bazi cikoriye<sup>10</sup>.

#### *Galaktani*

Galaktani ili galaktooligosaharidi su polimeri građeni od monosaharida galaktoze. Kao i fruktane, enzimi ljudskog probavnog sustava ih ne mogu razgraditi, a u hrani ih uglavnom nalazimo u mahunarkama kao što su grah, grašak, slanutak, leća i soja.

#### *Laktoza*

Laktoza ili mliječni šećer je disaharid koji nalazimo u mlijeku sisavaca, a građen je od glukoze i galaktoze. Za razgradnju laktoze potreban je enzim laktaza, koji u većine sisavaca ne nastaje nakon

razdoblja sisanja, odnosno dojenja. Samo manji dio ljudske populacije, uglavnom sjevernoeuropskog podrijetla, može stvarati laktazu nakon dojenačke dobi. Smatra se da se radi o genetskoj modifikaciji koja je omogućila korištenje laktoze iz mlijeka životinja kao izvora energije za vrijeme zime, kad su drugi izvori hrane bili oskudni<sup>10</sup>.

Kod osoba koje u organizmu nemaju dovoljne količine enzima laktaze, dolazi do malapsorpcije laktoze, koja tako može postati supstrat za crijevnu mikrofloru, pa konzumacija namirnica koje sadrže ovaj šećer dovodi do pojave simptoma kao što su mučnina, bolovi u abdomenu, napuhavanje i proljev.

Najvažniji izvori laktoze u prehrani su mlijeko, jogurt, mekani svježi sirevi, mliječni sladoled i ostali deserti na bazi mlijeka.

Iako su istraživanja, koja su pokušala utvrditi je li učestalost malapsorpcije laktoze kod bolesnika sa sindromom iritabilnog crijeva veća nego kod ostatka populacije dala proturječne rezultate, pacijentima kojima je testiranjem potvrđena dijagnoza intolerancije laktoze svakako koristi prehrana sa smanjenom količinom laktoze<sup>11-17</sup>.

Smatra se da većina osoba koje pate od intolerancije laktoze može podnijeti unos laktoze od 6 do 12 g (što je količina koju sadrži 120 do 240 ml mlijeka) bez pojave neugodnih simptoma<sup>10</sup>. Neke osobe intolerantne na laktozu mogu se postupnim povećanjem konzumacije mlijeka i mliječnih proizvoda tijekom razdoblja od 6 do 12 tjedana adaptirati na unos laktoze i iznad 12 g.

Mliječni proizvodi, kao što su neke vrste jogurta, acidofil, kefir, tvrdi i polutvrđi sirevi, sadrže manje laktoze od mlijeka, pa ih pacijenti uglavnom bolje podnose.

Na tržištu je danas moguće pronaći mlijeko sa smanjenim udjelom laktoze, kao i preparate enzima laktaze koji se uzimaju uz obroke bogate laktozom jer pospješuju probavu laktoze kod intolerantnih osoba.

### **Fruktoza**

Fruktoza je najsladši monosaharid, a slatkoća joj varira ovisno o molekularnoj konfiguraciji, pa je tako kristalinična fruktoza dvostruko slađa od saharoze, dok joj u otopini slatkoća opada<sup>10</sup>. Fruktoza se može apsorbirati u crijevu bez enzimске razgradnje, ali kad količina fruktoze u određenoj namirnici ili obroku premaši količinu glukoze, potreban je alternativni apsorpcijski mehanizam koji kod nekih osoba ne djeluje i dovodi do malapsorpcije<sup>18</sup>.

Najvažniji izvori fruktoze u hrani su med, jabuke, kruške, mango, lubenice, trešnje, šparoge, datulje, artičoke i visoko fruktozni sirup.

Visoko fruktozni kukuruzni sirup proizvodi se enzimskom preradom glukoze iz kukuruznog škroba u fruktozu. Zbog toga što je slađa i jeftiniji od običnog šećera sve češće se upotrebljava kao zamjena za šećer u bezalkoholnim pićima i hrani, kao što su žitarice za doručak, voćne prerađevine i pekarski proizvodi.

### **Polioli**

Polioli ili šećerni alkoholi su spojevi nalik šećeru čiji su najvažniji predstavnici sorbitol, manitol,

maltitol i ksilitol. Razgradnjom poliola se oslobađa manje energije (0,2 do 2,6 kcal po gramu u usporedbi sa 4 kcal po gramu koliko oslobađaju ugljikohidrati) zato što ih ljudski organizam samo djelomično apsorbira. Neapsorbirani polioli mogu postati supstrat za crijevne bakterije i dovesti do stvaranja plinova, bolova u abdomenu i proljeva i kod potpuno zdravih osoba.

Nalazimo ih u nekim vrstama voća i povrća, kao što su jabuke, kruške, marelice, breskve, nektarine, trešnje, šljive, lubenice, avokado, cvjetača, gljive i grašak<sup>18</sup>. Proizvođači ih često dodaju u prehrambene proizvode kao sredstva za postizanje teksture i volumena, za sprečavanje toplinskog posmeđivanja, za održavanje vlažnosti i za davanje slatkog okusa proizvodu. Bakterije u ljudskim ustima ne mogu metabolizirati polirole tako brzo kao ostale ugljikohidrate, čime je smanjena mogućnost nastanka zubnog karijesa, pa se zato često dodaju u žvakaće gume, sredstva za osvježavanje daha i ostale prehrambene proizvode koje ljudi određeno vrijeme drže u ustima<sup>19</sup>.

### **FODMAP dijeta**

FODMAP dijeta polazi od pretpostavke da fermentabilni ugljikohidrati pogoršavaju simptome nekih bolesti probavnog sustava kao što su sindrom iritabilnog crijeva i upalne bolesti crijeva.

Fermentabilni ugljikohidrati su relativno male molekule koje pokazuju osmotski efekt u intestinalnom lumenu pa na taj način dovode do zadržavanja tekućine u crijevu. Osim toga se ne razgrađuju, odnosno ne apsorbiraju do kraja u ljudskom probavnom sustavu i dospijevaju u debelo crijevo gdje postaju supstrati za crijevu mikrofloru<sup>18</sup>. Crijevne bakterije koriste ove spojeve za fermentacijske procese u kojima nastaju kiseline (octena, propionska, maslačna i mliječna) i plinovi (vodik, ugljik dioksid, kisik, amonijak i metan). Nastali spojevi dovode do abdominalne distenzije, napuhavanja, grčeva i proljeva, a to su ujedno i najčešći simptomi sindroma iritabilnog crijeva.

Nakon što je 2005. godine prvi puta opisan koncept FODMAP dijete, provedeno je više istraživanja koja su pokazala njezin povoljan učinak na kontrolu simptoma iritabilnog crijeva<sup>9, 20-23</sup>.

Dijeta se provodi pod nadzorom liječnika, nutricionista ili dijetetičara. Iz hrane se u razdoblju od jednog do dva tjedna eliminiraju namirnice koje sadrže fermentabilne ugljikohidrate. Ako su ove namirnice odgovorne za pojavu simptoma, već nekoliko dana nakon njihove eliminacije iz prehrane, može doći do poboljšanja stanja. Nakon razdoblja eliminacije polako se provodi ponovno uvođenje jednog po jednog fermentabilnog ugljikohidrata uz pažljivo praćenje pojave simptoma, kako bi se izbjegla nepotrebna restrikcija ugljikohidrata koji se dobro apsorbiraju. Na taj način moguće je odrediti najliberalniji i najraznovrsniji oblik FODMAP dijete koji je u najvećoj mogućoj mjeri individualno prilagođen i pomaže u držanju simptoma bolesti pod kontrolom.

Svi fermentabilni ugljikohidrati ne dovode do pojave simptoma kod svakog pacijenata. Ljudski organizam ne može razgraditi fruktane niti galaktane, pa će i kod zdravih ljudi i kod bolesnika sa sindromom iritabilnog crijeva uvijek doći do njihove malapsorpcije i fermentacije putem intestinalne mikroflore, no kod populacije sa sindromom iritabilnog crijeva doći će do pojave simptoma u većoj mjeri nego kod zdravih ljudi<sup>24,25</sup>. Ostali fermentabilni ugljikohidrati izazvat će simptome kod dijela pacijenata kod koji je prisutna njihova malapsorpcija. Potrebno je obratiti pažnju i na količinu konzumirane namirnice jer se pokazalo da mnogi pacijenti mogu podnijeti fermentabilne ugljikohidrate u manjim količinama.

## DIJETA BEZ GLUTENA

Prehrana kojom se u organizam ne unosi gluten, odnosno protein koji je prisutan u pšenici, raži, ječmu i zobi, standardna je terapija kod celijakije. Pokazalo se da eliminacija glutena iz prehrane pomaže i dijelu pacijenata sa sindromom iritabilnog crijeva kod kojih celijakija nije dijagnosticirana<sup>26</sup>. Ova činjenica ukazuje na postojanje intolerancije na gluten kod dijela pacijenata sa sindromom iritabilnog crijeva. Također se pretpostavlja da neki pacijenti pokazuju poboljšanje stanja zato što s glutenom iz prehrane eliminiraju i veći dio fermentabilnih fruktana koji su prisutni u žitaricama.

## OSTALE ELIMINACIJSKE DIJETE

### *Kava*

Često se navodi da konzumacija kave dovodi do pojave simptoma bolesti. Iako je dokazano da kava stimulira gastrointestinalni motilitet i može dovesti do proljeva i kod zdravih osoba, istraživanja nisu uspjela dokazati pozitivan učinak prestanka konzumacije kave kod oboljelih od sindroma iritabilnog crijeva<sup>6</sup>. Može se pretpostaviti i da dio pacijenata reagira na laktozu iz mlijeka koje konzumiraju zajedno s kavom.

### *Alkohol*

Povezanost simptoma iritabilnog crijeva s konzumacijom alkohola nije dokazana, premda dio pacijenata smatra da im alkoholna pića dovode do pojave simptoma, te ih stoga ne konzumiraju<sup>6,27</sup>.

### *Masnoće*

Iako se smatra da obroci s velikim udjelom masnoća mogu dovesti do pogoršanja simptoma kod nekih osoba, točan mehanizam djelovanja masnoća nije objašnjen. Pretpostavlja se da se radi o povećanoj intestinalnoj osjetljivosti na masnoće<sup>6, 28, 29</sup>.

## VLAKNA

Vlakna su biljni polisaharidi koje enzimi ljudskog probavnog sustava ne mogu razgraditi. Dijelimo ih na:

- vlakna netopljiva u vodi (celuloza, hemiceluloze i lignin) kojih ima u ljusci pšenice i raži, integralnom brašnu, mekinjama i u nekim vrstama povrća kao što je brokula,
- vlakna topljiva u vodi (pektini, gume i neke hemiceluloze) koja nalazimo u jabukama, narančama, ječmu, zobi, mahunarkama, morskim algama i psylliumu (ovojnica biljke indijski trputac).

Preporuke unosa vlakana za zdrave odrasle osobe kreću se od 12 do 14 grama na svakih 1000 kcal, što znači da bi odrasla osoba čiji je energetske unos oko 2000 kcal na dan, trebala putem hrane konzumirati 22 do 24 g vlakana.

Kod opstipacije se obično preporučuje povećani unos vlakana koji se kreće od 25 g na dan za žene do 35 g na dan za muškarce. Vrlo je važno polako povećavati količinu vlakana u hrani i unositi dovoljnu količinu tekućine, pa se preporučuje unos od najmanje 2 litre tekućine na dan.



Iako se dugo smatralo da povećani unos vlakana može olakšati simptome bolesti, pokazalo se da ne postoji dovoljno dokaza da je suplementacija vlaknima korisna kod sindroma iritabilnog crijeva<sup>30</sup>.

Od topljivih vlakana najviše je istraživani utjecaj psylliuma, djelomično hidrolizirane guar gume, fruktooligosaharida, oligosaharida i kalcijeva polikarbofila, a od netopljivih vlakana uglavnom su ispitivane pšenične i kukuruzne mekinje i mljeveno sjeme lana<sup>6</sup>. Utvrđeno je da netopljiva vlakna mogu dovesti čak i do pogoršanja stanja, dok vlakna topljiva u vodi dovode do poboljšanja stanja samo kod dijela pacijenata kod kojih je prisutna opstipacija<sup>30-34</sup>.

## PROBIOTICI I PREBIOTICI

Prema definiciji Svjetske zdravstvene organizacije probiotici su živi mikroorganizmi koji primijenjeni u adekvatnoj količini imaju povoljne učinke na zdravlje domaćina<sup>35</sup>.

U probiotičke mikroorganizme ubrajamo bakterije i kvasce. Od bakterija se kao probiotici najčešće koriste sojevi i vrste roda *Lactobacillus* i *Bifidobacteria*, dok je najčešće korišten probiotički kvasac *Saccharomyces boulardii*<sup>36</sup>. Probiotički mikroorganizmi su prirodno prisutni u nekim namirnicama kao što su jogurt i mlačenica, a mogu biti dodani u hranu u obliku čistih ili mješovitih bakterijskih kultura ili se mogu unositi u organizam u obliku tableta, kapsula i tekućina. Provedena su brojna istraživanja koja su pokazala da probiotici mogu pomoći pri ublažavanju simptoma sindroma iritabilnog crijeva, no budući da su korištene različite vrste i sojevi bakterija u različitim dozama, rezultate ovih istraživanja je teško uspoređivati.

Različite vrste probiotičkih mikroorganizama, kao što su *Lactobacillus plantarum*, *Bifidobacterium infantis*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium animalis* i *Saccharomyces boulardii*, uglavnom su pokazale blagotvoran učinak kod sindroma iritabilnog crijeva, no treba imati na umu da postoje istraživanja koja su došla do suprotnih rezultata<sup>36,37</sup>. Tako npr. soj *Lactobacillus plantarum* 299V nije doveo do poboljšanja stanja kod pacijenata, a soj *Lactobacillus plantarum* MF 1298, koji je *in vitro* pokazao odlična probiotička svojstva, doveo je do pogoršanja simptoma kod većine ispitanika<sup>38,39</sup>.

Kao što je već spomenuto, pri ispitivanju učinka probiotika na sindrom iritabilnog crijeva korišteni su različiti rodovi, vrste i sojevi bakterija u različitim dozama, a istraživanja su imala različito trajanje te se uglavnom radilo o kratkotrajnim ispitivanjima na malom broju pacijenata. Iako se smatra da probiotici imaju određeni terapijski potencijal u liječenju simptoma sindroma iritabilnog crijeva, da bi se mogle dati točne preporuke o upotrebi probiotika pri liječenju sindroma iritabilnog crijeva, potrebno je provesti dodatna istraživanja na većem broju ispitanika i u duljem trajanju. Također je potrebno odrediti koje su vrste i sojevi bakterija najefikasniji u olakšavanju simptoma, koje su najdjelotvornije doze probiotika, koje je optimalno trajanje terapije, kao i jesu li efikasnije pojedine vrste same za sebe ili bolje rezultate daju mješovite bakterijske kulture<sup>39-43</sup>.

Prebiotici su neprobavljivi fermentabilni spojevi koji selektivno stimuliraju rast jedne ili više bakterijskih vrsta u crijevu i na taj način pozitivno utječu na zdravlje organizma domaćina<sup>44</sup>. Prebiotici su uglavnom oligosaharidi, kao npr. inulin, koji spada u fruktane. Ispitivanja utjecaja prebiotika na pacijente sa sindromom iritabilnog crijeva dala su proturječne rezultate, pa je potrebno provesti dodatna istraživanja kako bi se utvrdio utjecaj fermentabilnosti i količine prebiotika na pojavu simptoma<sup>6</sup>. Potrebno je uzeti u obzir i činjenicu da većina prebiotika, kao neprobavljivih i fermentabilnih i ugljikohidrata, spada u sastojke hrane koje je kod nekih pacijenata korisno ograničiti ili u

potpunosti eliminirati iz prehrane.

## ZAKLJUČAK

Iako hrana nije uzrok sindroma iritabilnog crijeva, neosporno je da može dovesti do pojave ili pogoršanja simptoma kod mnogih pacijenata. Točni mehanizmi nisu poznati i razlikuju se od osobe do osobe. Prehrana osoba sa sindromom iritabilnog crijeva mora biti individualizirana i ne postoji jedna dijeta koja će odgovarati svim osobama sa sindromom iritabilnog crijeva.

Neke osobe pozitivno reagiraju na tzv. FODMAP dijetu, odnosno na eliminaciju svih ili samo nekih fermentabilnih ugljikohidrata iz prehrane.

Stanje nekih pacijenata će se poboljšati izbacivanjem glutena iz prehrane, bilo da se radi o pacijentima koji boluju od celijakije ili o pacijentima kod kojih je prisutna samo intolerancija glutena.

Nekim pacijentima koristi prestanak ili smanjena konzumacija kave, alkohola i masne hrane.

Iako se povećani unos vlakana godinama rutinski savjetovao pacijentima s opstipacijom, pokazalo se da za to ne postoji znanstveno uporište. Utvrđeno je da vlakna netopljiva u vodi mogu dovesti do pogoršanja stanja, dok vodotopljiva vlakna pomažu samo nekim pacijentima.

Smatra se da probiotici mogu pomoći pri ublažavanju simptoma sindroma iritabilnog crijeva, no budući da su ispitivane različite vrste i sojevi bakterija u različitim dozama, potrebna su dodatna istraživanja kako bi se mogle dati precizne preporuke za terapiju sindroma iritabilnog crijeva probioticima.

Pacijentima sa sindromom iritabilnog crijeva uvijek se preporučuje vođenje dnevnika prehrane da bi se lakše otkrili sastojci hrane koji dovode do pojave simptoma. Bilo kakve prehrambene modifikacije potrebno je provoditi pod nadzorom liječnika, nutricionista ili dijetetičara kako ne bi došlo do pojave prehrambenog deficita.

## LITERATURA

1. Simrén M, Månsson A, Langkilde AM, Svedlund J, Abrahamsson H, Bengtsson U, Björnsson ES. Food-related gastrointestinal symptoms in the irritable bowel syndrome. *Digestion*. 2001; 63:108-115.
2. Böhn L, Störsrud S, Törnblom H, Bengtsson U, Simrén M. Self-reported food-related gastrointestinal symptoms in IBS are common and associated with more severe symptoms and reduced quality of life. *Am J Gastroenterol*. 2013; 108: 634-641.
3. Monsbakken KW, Vandvik PO, Farup PG. Perceived food intolerance in subjects with irritable bowel syndrome-etiology, prevalence and consequences. *Eur J Clin Nutr*. 2006; 6: 667-672.
4. Brandt LJ, Chey WD, Foxx-Orenstein AE et al. An evidence-based position statement on the management of Irritable Bowel Syndrome. *Am. J. Gastroenterol*. 2009; 104: 1-35.
5. Dainese R, Galliani EA, De Lazzari F, Di Leo V, Naccarato R. Discrepancies between reported food intolerance and sensitization test findings in irritable bowel syndrome patients. *Am. J. Gastroenterol*. 1999; 94: 1892-1897.
6. Heizer WD, Southern S, McGovern S. The role of diet in symptoms of irritable bowel syndrome in

adults: a narrative review. *J Am Diet Assoc.* 2009; 109: 1204-1214.

7. Tobin MC, Moparty B, Farhadi A, DeMeo MT, Bansal PJ, Keshavarzian A. Atopic irritable bowel syndrome: A novel subgroup of irritable bowel syndrome with allergic manifestations. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008; 100: 49-53.
8. Barrett JS, Gibson PR. Fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols (FODMAPs) and nonallergic food intolerance: FODMAPs or food chemicals? *Therap Adv Gastroenterol.* 2012; 5 :261-268.
9. Shepherd SJ, Parker FC, Muir JG, Gibson PR. Dietary triggers of abdominal symptoms in patients with irritable bowel syndrome: Randomized placebo-controlled evidence. *Clin. Gastroenterol. Hepatol* 2008; 6: 765-771.
10. Mahan LK, Escott-Stump S. Krause's Food , nutrition and diet therapy. 10th edition. W.B. Saunders Company; 2000.
11. Tolliver BA, Herrera JL, DiPalma JA. Evaluation of patients who meet clinical criteria for irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol.* 1994; 89: 176-178.
12. Bohmer CJ, Tuynman HA. The clinical relevance of lactose malabsorption in irritable bowel syndrome *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1996; 8: 1013-1016.
13. Vernia P, Ricciardi MR, Frandina C, Bilotta T, Frieri G. Lactose malabsorption and irritable bowel syndrome. Effect of a long-term lactose-free diet. *Ital J Gastroenterol.* 1995; 27: 117-121.
14. Parry SD, Barton JR, Welfare MR. Is lactose intolerance implicated in the development of post-infectious irritable bowel syndrome or functional diarrhoea in previously asymptomatic people? *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2002; 14: 1225-1230.
15. Farup PG, Monsbakken KW, Vandvik PO. Lactose malabsorption in a population with irritable bowel syndrome: Prevalence and symptoms. A case-control study: *Scand J Gastroenterol.* 2004; 39: 645-649.
16. Gupta D, Ghoshal UC, Misra A, Misra A, Choudhuri G, Singh K. Lactose intolerance in patients with irritable bowel syndrome from northern India: A case-control study. *J Gastroenterol Hepatol.* 2007; 2: 2261-2265.
17. Fernandez-Banares F, Esteve-Pardo M, de Leon R, Humbert P, Cabre E, Llovet JM, Gassull MA. Sugar malabsorption in functional bowel disease: Clinical implications. *AM J Gastroenterol.* 1993; 88: 2044-2050.
18. Marcason W. What Is the FODMAP Diet. *J Acad Nutr Diet.* 2012; 112: 1696.
19. Whitney E, Rolfes SR. *Understanding Nutrition.* 13th edition. Wadsworth, Cengage Learning; 2013.
20. Gibson PR, Shepherd SJ. Personal view: food for thought-western lifestyle and susceptibility to Crohn's disease. The FODMAP hypothesis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005 ;21:1399-1409.
21. Shepherd SJ, Gibson PR. Fructose malabsorption and symptoms of irritable bowel syndrome: guidelines for effective dietary management. *J Am Diet Assoc.* 2006; 106:1631-1639.
22. Staudacher HM, Whelan K, Irving PM, Lomer MC. Comparison of symptom response following advice for a diet low in fermentable carbohydrates (FODMAPs) versus standard dietary advice in patients with irritable bowel syndrome. *J Hum Nutr Diet.* 2011; 24: 487-495.
23. Halmos EP, Power VA, Shepherd SJ, Gibson PR, Muir JG. A diet low in FODMAPS reduces symptoms of irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 2014; 146: 67-75.
24. Macfarlane G, Steed H, Macfarlane S. Bacterial metabolism and health-related effects of galacto-oligosaccharides and other prebiotics. *J Appl Microbiol.* 2008; 104: 305-344.
25. Ong DK, Mitchell SB, Barrett JS, Shepherd SJ, Irving PM, Biesiekierski JR. et al. Manipulation of dietary short chain carbohydrates alters the pattern of gas production and genesis of symptoms in irritable bowel syndrome. *J Gastroenterol Hepatol.* 2010; 25: 1366-1373.
26. Biesiekierski JR, Newnham ED, Irving PM, Barrett JS, Haines M, Doecke JD, Shepherd SJ, Muir JG,

- Gibson PR. Gluten causes gastrointestinal symptoms in subjects without celiac disease: a double-blind randomized placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol*. 2010; 106: 508-514.
27. Halder SL, Locke Gr 3rd, Schleck CD, Zinsmeister AR, Talley NJ. Influence of alcohol consumption on IBS and dyspepsia. *Neurogastroenterol Motil*. 2006; 18: 1001-1008.
28. Simren M, Agerforz P, Bjornsson ES, Abrahamson H. Nutrient-dependent enhancement of rectal sensitivity in irritable bowel syndrome (IBS). *Neurogastroenterol Motil*. 2007; 19: 20-29.
29. Simren M, Abrahamson H, Bjornsson ES. Lipid-induced colonic hypersensitivity in the irritable bowel syndrome: the role of bowel habit, sex and psychologic factors. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007; 5: 201-208.
30. Rupert L, Quarero AO, de Wit NJ, van der Heijden GJ, Rubin G, Muris JWM. Bulking agents, antispasmodics and antidepressants for the treatment of irritable bowel syndrome (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;10:CD003460.
31. Francis CY, Whorwell PJ. Bran and irritable bowel syndrome: Time for reappraisal. *Lancet*. 1994; 344: 39-40.
32. Miller V, Lea R, Agrawal A, Whorwell PJ. Bran and irritable bowel syndrome: The primary-care perspective. *Dig Liver Dis*. 2006; 38:737-740.
33. Lea R, Whorwell PJ. The role of food intolerance in irritable bowel syndrome. *Gastroenterol Clin North Am*. 2005; 34: 247-255.
34. Bijkerk CJ, Muris JW, Knottnerus JA, Hoes AW, de Wit NJ. Systematic review: The role of different types of fibre in the treatment of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004; 19: 245-251.
35. FAO/WHO Expert Consultation Group. Health and nutritional properties of probiotics in food including powder milk with live lactic acid bacteria. Argentina: FAO/WHO; 2001.
36. Balakrishnan M, Floch MH. Prebiotics, probiotics and digestive health. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2012; 15: 580-585.
37. Korpela R, Niittynen L. Probiotics and irritable bowel syndrome. *Microb Ecol Health Dis*. 2012; 18: 23.
38. Ligaarden SC, Axelsson L, Naterstad K, Lydersen S, Farup PG. A candidate probiotic with unfavourable effects in subjects with irritable bowel syndrome: a randomised controlled trial. *BMC Gastroenterol*. 2010;10:16.
39. Nikfar S, Rahimi R, Derakhshani S, Abdollahi M. Efficacy of probiotics in irritable bowel syndrome: A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Dis Colon Rectum*. 2008; 51:1775-1780.
40. McFarland LV, Dublin S. Meta-analysis of probiotics for the treatment of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol*. 2008; 14: 2650-2661.
41. Wilhelm SM, Brubaker CM, Varcak EA, Kale-Pradhan PB. Effectiveness of probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome. *Pharmacotherapy*. 2008; 28: 496-505.
42. Spiller R. Review article: probiotics and prebiotics in irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008; 28: 385-396.
43. Hosseini A, Nikfar S, Abdollahi M. Are probiotics effective in management of irritable bowel syndrome? *Arch Med Sci*. 2012 ; 8: 403-405.
44. Quigley EM. Prebiotics for irritable bowel syndrome. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2009; 3: 487-492.



## HEREDITARNA HEMOKROMATOZA I SINDROM IRITABILNOG CRIJEVA, PREKLAPANJE SIMPTOMA ILI SLUČAJAN NALAZ ? - PRIKAZ SLUČAJA

Krešimir Luetić

### UVODNI DIO

Nasljedna (hereditarna) hemokromatoza (HH) je autosomno recesivni poremećaj u kojem mutacija HFE gena uzrokuje povećanu crijevnu apsorpciju željeza. Kliničke manifestacije ovog poremećaja odnose se na prekomjerno taloženje željeza u tkivima, poglavito jetri, srcu, gušterači i hipofizi. Učestalost heterozigota iznosi oko 10 posto bjelačke populacije u Sjedinjenim Američkim Državama i zapadnoj Europi<sup>1,3,4</sup>, a učestalost homozigota oko 5/1.000 (0,5 posto)<sup>1-4</sup>.

Sindrom iritabilnog crijeva (SIC) karakterizira kombinacija trbušne boli ili nelagode praćene poremećajem crijevnog pražnjenja u odsutnosti organske patologije. Dijagnoza se postavlja na osnovi rimskih kriterija (Rome III).

### PREZENTACIJA SLUČAJA

27-godišnji bolesnik, svećenik iz Zagreba, javio se u našu gastroenterološku ambulantu radi učestalih epizoda proljevastih stolica, koje su posebice povezane s uzbuđenjem i stresom, u trajanju unazad jedne godine. Osnovnom rutinskom obradom koja je uključivala kompletnu krvnu sliku (KKS), C-reaktivni protein (CRP), željezo (Fe), ukupni kapacitet vezanja željeza (TIBC), hormone štitnjače (T3, T4, TSH), hemokult test x3, dobiju se povišene vrijednosti Fe 30 µmol/L, te TIBC 36 µmol/L. Ostali učinjeni nalazi bili su uredni. Zatraženo je ponavljanje nalaza željeza te nalaz feritina u serumu, a dobijene su sljedeće vrijednosti: Fe 35 µmol/L, TIBC 39.9 µmol/L, feritin 955 µg/L! Postavljena je sumnja na hemokromatozu, stoga je zatraženo genetsko testiranje (HFE gen), a nalaz potvrđuje dijagnozu hereditarne hemokromatoze - homozigot za mutaciju C282Y/genotip YY. Opsežnom gastroenterološkom obradom (UZV abdomena, kolonoskopija s terminalnom ileoskopijom, patohistološka analiza bioptata sluznice tankog i debelog crijeva, mikrobiološka analiza stolice, FPTC, ezofagogastroduodenoskopija s biopsijom sluznice želuca i duodenuma, proširena laboratorijska analiza uključujući anti-tTg, ALA, PBG) nije pronađen značajan patomorfološki supstrat, osim blažeg antralnog gastritisa. Laboratorijski nalazi, osim onih vezanih uz željezo, bili su također uredni. Bolesnika inicijalno liječimo mebeverinom, venepunkcijama, a kasnije eritrocitoferezom, te se pri tome prati snižavanje feritina sa 955 µg/L na vrijednost od 56 µg/L.

Nekoliko mjeseci nakon uvođenja mebeverina bolesnik navodi pogoršanje tegoba uz simptome urgencije za defekacijom. Manometrija anorektuma pokazala je uredan nalaz. Prekinuta je terapija mebeverinom zbog izostanka pozitivnog učinka te je ordiniran loperamid. Uz loperamid bolesnik može kontrolirati svakodnevne obveze, kao što su duža vožnja autom, služenje mise, obred sprovođa, bez pojave urgencije. Bolesniku je nedavno ordiniran tianeptin iz skupine antidepresiva (SSRI), nakon čega navodi subjektivno poboljšanje.

## DISKUSIJA

Velika većina dijagnosticiranih bolesnika sa HH su homozigoti za C282Y mutaciju HFE. Homozigote kod HH karakterizira povećana apsorpcija hema i ne-hem željezo<sup>5,6</sup>. To dovodi do progresivne akumulacije željeza, jer ne postoji mehanizam za normalno izlučivanje viška željeza nakon što se apsorbira u tijelu. HH se najčešće prezentira kroz poremećenu funkciju jetre, hiperpigmentaciju kože, dijabetes, artralgiiju, impotenciju, slabost, letargiju, abnormalnosti u EKG-u. Većina se bolesnika danas dijagnosticira pronalaskom povišene serumske razine željeza rutinskom biokemijskom analizom ili probirom provedenim zbog rođaka s dijagnozom HH<sup>7,8</sup>.

Učestalost SIC-a u Sjevernoj Americi procjenjuje se na oko 10 do 15%<sup>9</sup>. Populacijska studija u Europi navodi ukupnu prevalenciju od 11,5%, međutim prevalencija varira među zemljama<sup>10</sup>. Uobičajeni simptomi SIC-a su nenormalna frekvencija stolice ( $\leq 3$  stolice tjedno ili  $>$  tri stolice dnevno), nenormalna konzistencija stolice, naprezanje kod defekacije, urgencija, osjećaj nepotpunog pražnjenja crijeva, primjese sluzi u stolici, napuhnutost i slično.

Među rijetke ili neuobičajene simptome HH spadaju želučane tegobe, bol u trbuhu, proljev i mučnina. Kronični proljev se javlja kod hemokromatoze i obično ima epizodni karakter, što lako dovodi do mijesanja sa SIC-a<sup>11</sup>.

Zbog gore navedenog posumnjali smo da su epizode proljeva kod našeg bolesnika zapravo posljedica slučajno dijagnosticirane HH. Nakon terapije venepunkcijama odnosno eritrocitoforezom došlo je do spuštanja razine feritina na normalnu vrijednost. Ipak, izostalo je poboljšanje simptoma bolesti. I dalje su bile u istoj mjeri prisutni epizode proljeva, urgencije te abdominalnih grčeva.

Poznato je da je loperamid efikasan lijek za tretiranje proljeva, reduciranje frekvencije stolice te poboljšanja konzistencije stolice<sup>12</sup>. Nadalje, tianeptin je trenutno u fazi ispitivanja učinkovitosti kod SIC-a<sup>13</sup>. Brojne studije pokazuju dobar učinak u bolesnika kojima je dijagnosticiran SIC s predominantnom dijarejom. Učinak antidepresiva kod SIC-a temelji se na serotoninom posredovanom usporjenju motiliteta crijeva, te smanjenju visceralne crijevne podražljivosti<sup>14</sup>.

## ZAKLJUČAK

Preklapanje simptoma dviju ili više bolesti često može izazvati nedoumice kod kliničara. U ovom slučaju klinička dvojba je bila radi li se zapravo o proljevu kao ne toliko uobičajenoj kliničkoj manifestaciji hereditarne hemokromatoze, ili je pak u pitanju potpuno asimptomatska HH uz konkomitantni sindrom iritabilnog crijeva. Klinički tijek, kao i odgovor na upotrebene lijekove, sugerira da se kod promatranog bolesnika radi o dvije odvojene bolesti. HH je kod dijagnosticiranja bila i ostala potpuno asimptomatska, dok je SIC očekivano promjenljive kliničke slike. Učinak loperamida je bio dobar, poglavito za smanjenje najtežeg simptoma – urgencije. Efekt tianeptina kod našeg bolesnika doima se vrlo dobrim, a definitivnu potvrdu kliničkog odgovora pokazati će vrijeme.

## LITERATURA

1. Edwards CQ, Kushner JP. Screening for hemochromatosis. *N Engl J Med* 1993; 328:1616-1620.
2. Pippard MJ. Detection of iron overload. *Lancet* 1997; 349:73-74.
3. Edwards CQ, Griffen LM, Goldgar D, et al. Prevalence of hemochromatosis among 11,065 presumably healthy blood donors. *N Engl J Med* 1988; 318:1355-1362.

4. Niederau C, Niederau CM, Lange S, et al. Screening for hemochromatosis and iron deficiency in employees and primary care patients in Western Germany. *Ann Intern Med* 1998; 128:337-345.
5. Lynch SR, Skikne BS, Cook JD. Food iron absorption in idiopathic hemochromatosis. *Blood* 1989; 74:2187-2193.
6. Smith LH Jr. Pumping iron. *West J Med* 1995; 162:370-371.
7. Niederau C, Strohmeyer G, Stremmel W. Epidemiology, clinical spectrum and prognosis of hemochromatosis. *Adv Exp Med Biol* 1994; 356:293-302.
8. Adams PC, Kertesz AE, Valberg LS. Clinical presentation of hemochromatosis: a changing scene. *Am J Med* 1991; 90:445-449.
9. Talley NJ, Zinsmeister AR, Van Dyke C, Melton LJ 3rd. Epidemiology of colonic symptoms and the irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 1991; 101:927-934.
10. Hungin AP, Whorwell PJ, Tack J, Mearin F. The prevalence, patterns and impact of irritable bowel syndrome: an international survey of 40,000 subjects. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17:643-650.
11. Hemochromatosis: A Common, Rarely Diagnosed Disease V. J. Felitti, *The Permanente Journal*, 1999, Vol.3 No.1.
12. 2009 American College of Gastroenterology (ACG) recommendations for the treatment of irritable bowel syndrome (IBS), [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)
13. "Pharmos Corporation - Synthetic Cannabinoid Platform". [Pharmoscorp.com. http://www.pharmoscorp.com/development/tianeptine.html](http://www.pharmoscorp.com/development/tianeptine.html). Retrieved 2010-08-13.
14. [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)



**Marinko Marušić, Ante Bilić i suradnici**

**SINDROM IRITABILNOG CRIJEVA: OD PROLJEVA DO OPSTIPACIJE**  
**DIJAGNOSTIKA I DIFERENCIJALNA DIJAGNOSTIKA**

**IZDAVAČ:**

Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KB „Sveti Duh“, Zagreb

**LEKTOR I KOREKTOR:**

Mate Batinić, prof.

**GRAFIČKO OBLIKOVANJE I PRIPREMA ZA TISAK:**

EO DIZAJN d.o.o, Zagreb

**TISAK:**

Kerschoffset Zagreb d.o.o.

**NAKLADA:**

800 KOM.

**ISBN:**

978-953-6201-19-8

