

# Slovenian Journal of Gastroenterology Gastroenterolog

Volume 29, Number 2, October 2025 / Letnik 29, številka 2, oktober 2025



SLOVENIAN ASSOCIATION OF GASTROENTEROLOGY AND HEPATOLOGY  
SLOVENSKO ZDRUŽENJE ZA GASTROENTEROLOGIJO IN HEPATOLOGIJO





V drugi letošnji številki je objavljenih devet prispevkov. Predstavljamo povzetek preglednih in strokovnih člankov.

Forum o sedaciji pri gastrointestinalni endoskopiji v Srednji Evropi, ki je potekal junija 2025 v Ljubljani, je izpostavil velike razlike v uporabi sedacije med državami. Medtem ko na Nizozemskem in v Avstriji propofol pogosto uporabljajo usposobljeni ne-anestezisti, je v drugih državah njegova uporaba omejena na anesteziste. V več vzhodnoevropskih državah, vključno s Slovenijo, se globoka sedacija s propofolom, le redko uporablja. Večinoma endoskopske preiskave izvajajo brez sedacije ali z blago sedacijo, kar lahko vpliva na kakovost izvidov. Udeleženci foruma so poudarili potrebo po skupnih regionalnih smernicah, boljšem usposabljanju in čezmejnem sodelovanju za izboljšanje varnosti in dostopnosti globoke sedacije.

V retrospektivni raziskavi so primerjali laparoskopsko (LDP) in odprto distalno pankreatektomijo (ODP) pri 108 bolnikih z rakom distalnega pankreasa. Stopnja hude obolevnosti je bila 28,1 % v ODP skupini, 47,7 % v LDP skupini ( $p = 0,034$ ). Stopnja 90-dnevne smrtnosti je bila 3,3 % v ODP skupini in 5,3 % v LDP skupini. Razlike ni bilo v R0 resekciji in v stopnji pooperativnih pankreatičnih fistul. Avtorji menijo, da laparoskopna metoda že dosega enakovredne onkološke rezultate nasproti odprtemu posegu ob potencialnih prednostih za bolnika, vendar je potrebno pozornost usmeriti na preprečevanje pooperativnih zapletov.

Zgodnje odkrivanje in pravočasno zdravljenje Wilsonove bolezni sta bistvena za preprečevanje trajnih okvar organov, zaradi kopičenja bakra v jetrih, možganih in drugih organih. Diagnoza temelji na kombinaciji kliničnih, laboratorijskih in genetskih preiskav, pri čemer so ključni testi določitve ceruloplazmina, 24-urnega izločanja bakra z urinom in analiza gena *ATP7B*. Zdravljenje vključuje kelatorje (penicilamin, trientin) in cinkove pripravke, ki zmanjšajo količino bakra v telesu. V prispevku je opisan tudi primer slovenske družine z raznoliko klinično sliko bolezni.

Nevroendokrine neoplazme (NEN) so redke, a vse pogostejše novotvorbe, pri katerih so jetra najpogostejše mesto metastaz. Nuklearna medicina ima ključno vlogo pri diagnostiki in zdravljenju teh tumorjev. Glede na rezultate NETTER-2 študije je peptidna receptorska radionuklidna terapija (PRRT) uveljavljena metoda prve izbire pri metastatskih ali neoperabilnih gastroenteropankreatskih NEN G2/G3.

Črevesna mikrobiota ima ključno vlogo pri ohranjanju zdravja. Spremembe v njeni sestavi so povezane s številnimi prebavnimi in sistemskimi boleznimi, zato je njeno proučevanje pomembno za diagnostiko in zdravljenje. Raziskovanje novih bakterijskih vrst in njihovih presnovkov je bistveno za razvoj sodobnih diagnostičnih in terapevtskih pristopov. Članek poudarja pomen probiotikov, ki zaradi svojih pozitivnih učinkov na zdravje, presnovo in počutje ljudi že dolgo predstavljajo pomemben del raziskav in klinične prakse.

Pudendalna nevralgija je kronični bolečinski sindrom, običajno zaradi utesnitve pudendalnega živca. Diagnoza temelji na anamnezi, kliničnem pregledu, predvsem na Nantes kriterijih. S CT-vodeno blokado pudendalnega živca z anestetikom in kortikosteroidom lahko začasno ali dolgotrajno olajšamo simptome.

Intestinalna metaplazija želodčne sluznice je predrakava sprememba in pomembna faza v razvoju raka želodca. Histološko ločimo kompletno in inkompletno obliko, pri čemer slednja nosi večje tveganje za maligno preobrazbo. Kljub uspešni eradicaciji bakterije *Helicobacter pylori* velja intestinalna metaplazija kot točka brez povratka v kancerogeni kaskadi. Njena reverzibilnost ostaja vprašljiva kljub napredku v razumevanju novih patogenetskih mehanizmov in poznavanju drugih dejavnikov tveganja.

Prof. dr. Borut Štabuc, urednik

The second issue of this year features nine articles. We present a summary of the reviews and expert articles.

The Forum on Sedation in Gastrointestinal Endoscopy in Central Europe, held in Ljubljana in June 2025, highlighted the significant differences in the use of sedation between countries. While in the Netherlands and Austria, propofol is widely used by trained non-anaesthetists, in other countries, its use is limited to anaesthetists. In several Eastern European countries, including Slovenia, deep sedation with propofol is rarely used. Most endoscopic examinations are performed without sedation or with mild sedation, which can affect the quality of the findings. The forum participants emphasised the need for standard regional guidelines, improved training, and cross-border cooperation to enhance the safety and accessibility of deep sedation.

A retrospective study compared laparoscopic (LDP) and open distal pancreatectomy (ODP) in 108 patients with distal pancreatic cancer. The severe morbidity rate was 28.1% in the ODP group and 47.7% in the LDP group ( $p = 0.034$ ). The 90-day mortality rate was 3.3% in the ODP group and 5.3% in the LDP group. There was no difference in the rate of R0 resection and the rate of postoperative pancreatic fistulas. The authors believe that the laparoscopic method already achieves equivalent oncological results compared to the open procedure, with potential advantages for the patient such as shorter recovery time and less postoperative pain; however, we should also pay attention to the prevention of postoperative complications.

Early detection and timely treatment of Wilson's disease are of utmost importance, as they can prevent permanent organ damage due to copper accumulation in the liver, brain and other organs. Diagnosis is based on a combination of clinical, laboratory and genetic tests, with the key tests being ceruloplasmin determination, 24-hour urinary copper excretion and analysis of the ATP7B gene. Treatment includes chelators (such as penicillamine and trientine) and zinc preparations, which help reduce the amount of copper in the body. The article also

describes a case of a Slovenian family with a diverse clinical picture of the disease.

Neuroendocrine neoplasms (NENs) are rare but increasingly common neoplasms, in which the liver is the most common site of metastasis. Nuclear medicine, with its advanced diagnostic and therapeutic capabilities, plays a pivotal role in the diagnosis and treatment of these tumours. According to the results of the NETTER-2 study, peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) is an established method of first choice for metastatic or inoperable gastroenteropancreatic NEN G2/G3, showcasing the innovative strides in the field of nuclear medicine.

The intestinal microbiota plays a key role in maintaining health. Changes in its composition are associated with numerous digestive and systemic diseases, so its study is important for diagnostics and treatment. Research into new bacterial species and their metabolites is essential for the development of modern diagnostic and therapeutic approaches. The article emphasises the importance of probiotics, which have long been a significant part of research and clinical practice due to their positive effects on human health, metabolism, and well-being.

Pudendal neuralgia is a chronic pain syndrome, usually due to compression of the pudendal nerve. Diagnosis is based on history, clinical examination, and mainly on the Nantes criteria. CT-guided pudendal nerve block with an anaesthetic and corticosteroid can provide temporary or long-term relief of symptoms.

Intestinal metaplasia of the gastric mucosa is a precancerous change and an important stage in the development of gastric cancer. Histologically, we distinguish between complete and incomplete forms, with the latter carrying a higher risk of malignant transformation. Despite the successful eradication of the bacterium *Helicobacter pylori*, intestinal metaplasia is considered a critical point in the carcinogenic cascade. Its reversibility remains questionable despite progress in understanding new pathogenetic mechanisms and knowledge of other risk factors.

Prof. dr. Borut Štabuc, editor

Uvodnik .....	1
Editorial .....	2
Sedation Practices in Gastrointestinal Endoscopy: Insights and Recommendations from the 2nd Central European Gastroenterological Forum Praksa sedacije pri gastrointestinalni endoskopiji: spoznanja in priporočila 2. srednjeevropskega gastroenterološkega foruma <i>Milan Stefanovič</i> .....	5
Laparoskopska distalna pankreatektomija v primerjavi s tradicionalno, odprto operacijo Laparoscopic distal pancreatectomy in comparison to traditional open surgery <i>Žan Šarenac, Medeja Golob, Špela Turk, Irena Plahuta, Bojan Ilijevec, Tomislav Magdalenić, Stojan Potrč, Arpad Ivanecz</i> .....	12
Izzivi pri diagnostiki Wilsonove bolezni Challenges in the diagnosis of Wilson's disease <i>Jernej Brecej</i> .....	25
Tarčno radionuklidno zdravljenje neuroendokrinih neoplazem – v jetra usmerjen pristop Targeted radionuclide treatment of neuroendocrine neoplasms – a liver targeted approach <i>Ema Maček Ležaić, Luka Ležaić</i> .....	30
Probiotiki: vloga v zdravju človeka in terapevtski potencial Probiotics: role in human health and therapeutic potential <i>Maša Kozmos</i> .....	36
Pudendalna nevralgija - CT vodena perkutana blokada živca Pudendal neuralgia – CT percutaneous guided nerve block <i>Cene Jerele, Špela Koršič, Mark Popovič, Kristina Drusany Starič, Peter Popovič</i> .....	47
Giant retroperitoneal liposarcoma: case report and review of literature Gigantski retroperitonealni liposarkom: prikaz primera in pregled literature <i>Matej Franko, Aleksandar Gavrić</i> .....	53
Acute Pancreatitis Secondary to Hypercalcemia in Primary Hyperparathyroidism: A Case Report Akutni pankreatitis zaradi hiperkalcemije pri primarnem hiperparatiroidizmu: prikaz primera <i>Katarina Pirc, Matija Kovač, Eva Mislej</i> .....	57
Nastanek intestinalne metaplazije in njena reverzibilnost – mit ali resnica? The development of intestinal metaplasia and its reversibility – myth or truth? <i>Jan Drnovšek</i> .....	62
Navodila avtorjem .....	72
Instructions to authors .....	74

**Slovenian Journal of Gastroenterology /  
Gastroenterolog**

ISSN 1408–2756

Slovenian Journal of Gastroenterology/Gastroenterolog is a journal of the Slovenian Association of Gastroenterology and Hepatology.

Slovenian Journal of Gastroenterology/Gastroenterolog je glasilo Slovenskega združenja za gastroenterologijo in hepatologijo.

**Editor-in-Chief / Odgovorni urednik**

Borut Štabuc

**Editors / Področni uredniki**

Gastrointestinal diseases / Bolezni prebavil: David Drobne, Gregor Novak

Endoscopy / Endoskopija: Samo Plut, Jurij Hanžel

Hepatology / Hepatologija: Blaž Trotošek, Andrej Hari

Digestive oncology / Digestivna onkologija: Lojze Šmid, Gašper Boltežar

Abdominal surgery / Abdominalna kirurgija: Jan Grosek, Arpad Ivanecz

Abdominal radiology / Abdominalna radiologija: Peter Popovič

Pediatric gastroenterology / Pediatrična gastroenterologija: Matjaž Homan

Pathology / Patologija: Nina Zidar

**Technical Editors / Tehnična urednika**

David Drobne, Urša Noč

**Publisher / Izdajatelj**

Zavod Gastroenterolog in

Slovensko združenje za gastroenterologijo in hepatologijo

**Editorial Board / Uredniški odbor**

Bojan Tepeš, Milan Stefanovič, Stojan Potrč, Aleš Tomažič, Jan Grosek, Samo Plut, Rok Orel, Peter Popovič, Nina Zidar, Lojze Šmid, David Drobne, Arpad Ivanecz, Blaž Trotošek, Andreja Ocepek, Pavel Skok, Željko Krznarič

**Proofreader / Lektor**

Melita Keber Jašović

**Desktop publishing and printing / Priprava za tisk in tisk**

Studio N, Ljubljana

**Editorial office / Naslov uredništva**

Zavod Gastroenterolog

Dunajska 106, 1000 Ljubljana

tel.+386 41 769 283

e-mail: [editor@slojgastroenterology.com](mailto:editor@slojgastroenterology.com)

<https://slojgastroenterology.com>

The journal appears regularly three times yearly.

The journal follows the Uniform Requirements for Manuscript to Biomedical Journals with outstanding review.

Yearly subscription for members of the Slovenian Association of Gastroenterology and Hepatology is included in the membership fee.

Printed in 400 copies.

Revija izhaja trikrat letno.

V reviji se upoštevajo enotna merila za rokopise, namenjene objavi v biomedicinskih revijah z zunanjo recenzijo.

Letna naročnina za člane Slovenskega združenja za gastroenterologijo in hepatologijo je vključena v članarino.

Naklada 400 izvodov.

**Slika na naslovnici / Front page picture**

Dobrovo Castle. Source: [www.slovenia.info](http://www.slovenia.info)

Grad Dobrovo. Vir: [www.slovenia.info](http://www.slovenia.info)





# Sedation Practices in Gastrointestinal Endoscopy: Insights and Recommendations from the 2<sup>nd</sup> Central European Gastroenterological Forum

## Praksa sedacije pri gastrointestinalni endoskopiji: spoznanja in priporočila 2. srednjeevropskega gastroenterološkega foruma

Milan Stefanovič\*

Diagnostic Centre Bled Group, Bled, Slovenia, Pod Skalo 4, 4260 Bled

Slovenian Journal of Gastroenterology / Gastroenterolog 2025; 2: 5–11

**Ključne besede:** sedacija, gastrointestinalna endoskopija, propofol, smernice, usposabljanje, Srednja Evropa, varnost pacientov

**Keywords:** Sedation; Gastrointestinal endoscopy; Propofol; Guidelines; Training; Central Europe; Patient safety

### IZVLEČEK

**Uvod:** Sedacija je bistvena za visokokakovostno gastrointestinalno (GI) endoskopijo, vendar kaže znatno variabilnost po Srednji Evropi, pogosto brez standardizacije na podlagi dokazov. Ta forum je namenjen obravnavi teh razlik z dialogom strokovnjakov.

**Metode:** 2. srednjeevropski gastroenterološki forum, ki je potekal 5. junija 2025 v Ljubljani, Slovenija, je združil 19 multidisciplinarnih strokovnjakov iz 10 držav. 2,5-urni zvočno-vizualno posnet sestanek je vključeval predstavitve specifične za države o smernicah, metodah, administraciji, izzivih in izzidih. Razprave so se osredotočile na globino sedacije, varnost, usposabljanje, vire in oskrbo, na podlagi mednarodno sprejetih smernicah (npr. ESGE 2024, BSG 2023, ASGE 2025).

### ABSTRACT

**Background:** Sedation is essential for high-quality gastrointestinal (GI) endoscopy but exhibits significant variability across Central Europe, often lacking evidence-based standardisation. This forum aimed to address these disparities through expert dialogue.

**Methods:** The 2nd Central European Gastroenterological Forum, held on June 5, 2025, in Ljubljana, Slovenia, convened 19 multidisciplinary experts from 10 countries. The 2.5-hour audio-visually recorded session included country-specific presentations on guidelines, methods, administration, challenges, and outcomes. Discussions focused on sedation depth, safety, training, resources, and patient-centred care, informed by recent guidelines (e.g., ESGE 2024, BSG 2023, ASGE 2025). A comparative table summarises practices, followed by consensus-building debates.

\* Prim. Milan Stefanovic, MD, AGAF (SAGH President)

Diagnostic Centre Bled Group, Bled, Slovenia, Pod Skalo 4, 4260 Bled

E-mail: milan.stefanovic@dc-bled.si

**Rezultati:** Ugotovljene so bile izrazite razlike: propofol rutinsko administrirajo usposobljeni ne-anezestisti na Nizozemskem in v Avstriji (npr. 85 % primerov, nizki zapleti < 0,1 %), drugje pa je omejen na anezestiste zaradi regulacij in vrzeli v usposabljanju. Zmerna sedacija (midazolam + fentanil) prevladuje v Sloveniji (90 % ne-sediranih kolonoskopij) in vzhodnih državah, kar zmanjšuje kakovostne metrike, kot je detekcija adenomov. Ključni izzivi so: odpor anezestistov, pomanjkanje financiranja in neenotnosti v spremljanju sediranih pacientov (npr. uporaba kapnografije se razlikuje 20-80 %).

**Zaključki:** Nuja po enotnih regionalnih smernicah, programih usposabljanja za medicinske sestre/zdravnike (npr. avstrijski model in interdisciplinarnem pristopu). Postopna implementacija prek čezmejnih mrež bi lahko standardizirala prakse, izboljšala varnost in dostopnost.

**Results:** Marked variations emerged: propofol is routinely administered by trained non-anaesthesiologists in the Netherlands and Austria (e.g., 85% of cases, with low complications of <0.1%, but is restricted to anaesthesiologists elsewhere due to regulations and training gaps. Moderate sedation (midazolam + fentanyl) predominates in Slovenia (90% unsedated colonoscopies) and Eastern countries, reducing quality metrics like adenoma detection. Key challenges included anaesthesiologist resistance, funding shortages, and inconsistencies in monitoring (e.g., capnography use varies 20-80%). Consensus highlighted sedation's role in improving satisfaction (up to 95% with propofol) and efficiency, with low overall risks in trained settings.

**Conclusions:** Unified regional guidelines, nurse/physician training programs (e.g., Austria's model), and interdisciplinary advocacy are urgently needed. Phased implementation through cross-border networks could standardise practices, thereby enhancing safety and access. Future forums will track progress toward regionally aligned policies.

---

## BACKGROUND

Sedation is integral to high-quality gastrointestinal endoscopy, yet significant variability exists in its application, often without robust supporting evidence. This variability can compromise patient safety, procedural efficiency, and overall quality of care. Current guidelines and position statements on sedation practices differ widely, highlighting the need for unified recommendations and quality improvement measures.

The 2nd Central European Gastroenterological Forum addressed the critical issue of sedation in gastrointestinal endoscopy, focusing on identifying challenges and proposing actionable steps to enhance the quality, safety, and efficiency of sedation practices. Given the variability and often unregulated nature of sedation practices across Slovenia and other European countries, this forum aimed to

foster dialogue, share best practices, and develop a framework for standardised, evidence-based sedation protocols.

The meeting was recorded audio-visually for a resume, lasting about 2.5 hours. Key goals included sharing experiences, identifying best practices, and fostering collaboration to influence EU-level policies, given Central Europe's geographic centrality but economic/historical edges.

## KEY PRESENTATIONS

The forum featured presentations from representatives of various countries, emphasizing guidelines, sedation methods, safety, and implementation challenges.

## PANELISTS:

- Joost Drenth (NL); [Joost.Drenth@radboudumc.nl](mailto:Joost.Drenth@radboudumc.nl);
- Arnulf Ferlitsch (AT); [arnulf.ferlitsch@semperstrasse29.at](mailto:arnulf.ferlitsch@semperstrasse29.at);
- Tibor Gyökeres (HU); [tiborgyokeres65@gmail.com](mailto:tiborgyokeres65@gmail.com);
- Aleksandra Pavlović Marković (SRB); [akica68@yahoo.com](mailto:akica68@yahoo.com);
- Mery Trajkovska (MK); [meritrajkovska@yahoo.com](mailto:meritrajkovska@yahoo.com);
- Brigita Smolović (MNE); [petar.s@t-com.me](mailto:petar.s@t-com.me);
- Daniela Osuska (SVK); [dhaviar@yahoo.com](mailto:dhaviar@yahoo.com);
- Tomaš Grega (CZ); [Tomas.Grega@uvn.cz](mailto:Tomas.Grega@uvn.cz);
- Piotr Wosiewicz (PL); [doctorw@poczta.onet.pl](mailto:doctorw@poczta.onet.pl);
- Petko Karagyozev (BG); [petko.karagyozev@gmail.com](mailto:petko.karagyozev@gmail.com);
- Tomislav Bokun (CRO); [tbokun@gmail.com](mailto:tbokun@gmail.com);
- Nenad Vanis (BIH); [vanis@bih.net.ba](mailto:vanis@bih.net.ba);
- Andrei Groza (RO); [drandreigroza@gmail.com](mailto:drandreigroza@gmail.com);
- Borut Štabuc (SLO); [borut.stabuc@gmail.com](mailto:borut.stabuc@gmail.com);
- Peter Poredoš (SLO); [peter.poredos@kclj.si](mailto:peter.poredos@kclj.si);
- Tomaž Lužar (SLO); [tomaz.luzar@kclj.si](mailto:tomaz.luzar@kclj.si);
- David Drobne (SLO); [david.drobne@gmail.com](mailto:david.drobne@gmail.com);
- Milan Stefanović (SLO); [milan.stefanovic@dc-bled.si](mailto:milan.stefanovic@dc-bled.si);

Table 1. Summary Table Comparing Practices Across Highlighted Countries.

Country	Sedation Guidelines	Common Sedation Methods	Who Administers Propofol?	Key Challenges	Notable Data/Outcomes
<b>Netherlands</b> (Prof. Drent, Amsterdam UMC)	Dutch guideline on sedation/analgesia; distinguishes light (midazolam/fentanyl) vs. moderate/deep (propofol). ESG 2015 also referenced.	Light: Midazolam + fentanyl/alfentanil by trained gastroenterologists/nurses. Deep: Propofol by sedation specialists.	Currently anaesthesiologists or trained specialists; NAPS project aims for nurse-administered propofol under gastroenterologist supervision by Sept 2025.	Resistance from anaesthesiologists; training needs; limited sedation specialists.	Patient complaints with light sedation; higher satisfaction with propofol. SWOT: Strengths (safer, patient-preferred); Threats (training effort, resistance).
<b>Austria</b> (Dr. Ferlitsch, University Hospital Viena AKH)	Based on German S3 guideline (2023); new ESG update expected 2026. Position paper presented at national meeting.	Propofol monotherapy (1% bolus) preferred; midazolam/remimazolam alternatives; opioids/ketamine for pain in complex cases.	Trained non-anaesthesiologists (physicians/nurses) after certification; anaesthesiologists for ASA $\geq 3$ or high-risk.	ASA risk assessment mandatory; training renewal every 3 years.	Registry (2007–2023): 209,000 colonoscopies; 16% propofol only, 69% propofol + midazolam; low complications; safe non-anaesthesiologist administration.
<b>Slovenia</b> (Dr. Strniša, UKC Ljubljana; Organizer Dr. Stefanović, SAGH)	ESG guidelines; national guidelines outdated (10+ years).	Mostly midazolam + fentanyl (moderate sedation) by endoscopists/nurses; propofol rare (2–18% cases).	Anaesthesiologists only; occasional bypassing with additional gastroenterologist.	No payment for sedation; 90% colonoscopies unsedated; lack of nurse specialization; regulatory disputes (e.g., inspections on mild sedation monitoring).	2,500 + non-anaesthesiologist sedations/year; <2% anaesthesiologist involvement; rare complications; higher quality with sedation.
<b>Czech Republic</b> (Dr. Thomas Grega, Military University Hospital)	ESG guidelines; no national specifics.	Traditional (benzodiazepines/opioids) dominant; propofol for difficult/therapeutic cases.	Anaesthesiologists only (national law); no training for gastroenterologists	Absence of antidote; pre-procedure exams (ECG, etc.); insurance biases.	National registry: 9–10% propofol in preventive/diagnostic colonoscopies (downward trend); higher satisfaction with propofol + fentanyl combo.
<b>Anaesthesiologist / Slovenian Society of Aesthesiology and Intensive Medicine/ Slovenian perspective</b> (Dr. Poredoš, Dr. Lužar Slovenia)	Emphasizes minimal/moderate sedation; aligns with ESG but stresses risks.	Mild: Midazolam/fentanyl; deep: Propofol/general anaesthesia.	Anaesthesiologists for deep sedation; trains others for mild.	Costs; need for pre-assessment; capnography for safety.	<10% anaesthesiologist involvement in GI procedures; new drugs like remimazolam promising.

## ***Insight into the debate and the apparent differences between different countries:***

**Romania** (*Andre Groza*): *Advocates unsedated colonoscopy (water immersion technique); sedation lowers quality indicators (e.g., polyp detection).*

**Hungary** (*Tibor Gyökeres*): *1/3 of screening colonoscopies are unsedated, resulting in worse outcomes; patient expectations demand sedation.*

**Poland** (*Piotr Wosiewicz*): *Propofol only by anaesthesiologists; fentanyl/midazolam for EUS; nurse shortages; national fund pays for anaesthesia.*

## **KEY DISCUSSIONS AND DEBATES:**

**Sedation Depth and Quality:** Consensus that sedation improves patient satisfaction and procedure quality (e.g., higher adenoma detection, cecal intubation). Counterarguments: Unsedated procedures train better technique (Poland (Wosiewicz)/Romania (Groza); deep sedation risks over-reliance (Canadian article reference).

**Safety and Monitoring:** Capnography debated—essential for detecting apnoea (anaesthesiologists/Austria (Ferlitsch)); not always needed for mild sedation (ESGE/ASGE guidelines). Oxygen supplementation masks respiratory depression. Reversal agents (e.g., for midazolam) are overused in Slovenia (Strniša), indicating dosing issues.

**Training and Regulations:** Need for nurse/physician certification (e.g., Austria's 1-day course + 100 supervised cases, renewed every 3 years (Ferlitsch). Slovenia lacks nurse specialisation; disputes over mild sedation monitoring (e.g., inspections). Resistance from anaesthesiologists has historically been overcome in the Netherlands (Drent)/Austria (Ferlitsch) via collaboration.

**Resources and Costs:** Anaesthesiologist shortages limit access to propofol; unpaid sedation in Slovenia (Stefanović) reduces its usage. Private vs. public

disparities; Patient turnover is high in endoscopy, but sedation should not significantly impact this.

**Patient-Centric Views:** Fear of pain drives demand; offer sedation to all, inform risks (Austria (Ferlitsch))/ESGE). Propofol is preferred for its rapid onset and recovery.

**Complications:** Low rates reported; no elevated cardiopulmonary risks with non-anesthesiologist propofol (Austria (Ferlitsch) registry).

## **SUGGESTIONS FOR IMPLEMENTING SOLUTIONS**

Based on the forum's insights, here are actionable recommendations to address challenges such as access to propofol, training, and standardisation. These focus on collaboration, phased implementation, and evidence-based advocacy.

### **1. Develop Unified Central European Guidelines:**

- Form a working group (e.g., via national societies like Austrian/Slovenian Gastroenterology Societies) to draft regional guidelines adapting ESGE 2015/2026 updates. Include anesthesiologists for buy-in.
- Implementation: Pilot in 1-2 countries (e.g., Slovenia to emulate Austria's position paper). Timeline: Draft by Q1 2026; endorse at the following forum. Fund via EU grants for cross-border health initiatives.

### **2. Establish Training Programs for Non-Anesthesiologists:**

- Create standardised courses for physicians/nurses (e.g., 1-day theory/practice + 100 supervised cases, as in Austria). Cover ALS, airway management, and pharmacokinetics.
- Target: Nurses with nursing diploma + endoscopy experience; add specialisation modules (address Slovenia's gap by partnering with universities).
- Implementation: Collaborate with intensive care/anaesthesiology societies for 'train-the-trainers' programs. Start with online modules +

in-person simulations. Certify via national societies; renew every 3 years. Roll out NAPS-like projects (The Netherlands model) in hospitals, monitoring outcomes via registries.

### 3. Improve Safety and Monitoring Protocols:

- Mandate capnography for moderate/deep sedation; optional for mild. Stratify by ASA score (e.g., anaesthesiologist for ASA  $\geq$  3).
- Implementation: Equip endoscopy units affordably (capnography costs low). Integrate into pre-procedure checklists. Track complications in national registries (expand Czech/Austrian models regionally) for data-driven advocacy.

### 4. Address Resource and Funding Barriers:

- Advocate for reimbursement (e.g., lobby ministries/social security in Slovenia). Highlight cost savings from higher procedure volumes/patient participation.
- Implementation: Utilise forum data (e.g., Austria’s low complication rates) in policy briefs. Partner with the private sector for pilot funding. Optimise staffing: 2–3 personnel per room based on procedure complexity (e.g., nurse monitors mild sedation).

### 5. Foster Interdisciplinary and Cross-Country Collaboration:

- Create a Central European Endoscopy Sedation Network for ongoing forums, shared registries, and joint research (e.g., on propofol safety).

- Implementation: Host annual meetings (rotating countries) and involve patients for feedback. Utilise evidence from high-adoption countries to mitigate resistance (e.g., addressing anaesthesiologist concerns through joint SWOT analyses).

### 6. Monitor and Evaluate Progress:

- Set KPIs: Increase sedated procedures by 20% in 2 years; reduce complications; survey patient satisfaction.
- Implementation: Annual audits; publish results to build evidence for broader adoption. Start small (e.g., one unit per country) and scale based on outcomes.
- These steps prioritise safety, patient-centred care, and feasibility, leveraging forum momentum for regional improvements.
  - **The ASGE’s updated 2025 guidance** covers sedation from minimal to deep levels, including endoscopist-administered propofol sedation, and emphasises the importance of careful patient assessment, monitoring, and readiness for rescue. It highlights the need for anaesthesia-provider assistance in complex cases or for high-risk patients.
  - **The Gut 2023 guidelines** focus on governance, training, and procedure pathways throughout the patient journey—from booking to post-procedural recovery.

Component	Current Guidance
<b>Pre-assessment</b>	ASA status, airway assessment (Mallampati, BMI, OSA), comorbidities; fasting and consent with detailed sedation explanation
<b>Training &amp; Governance</b>	Mandatory sedation training (drug knowledge, airway skills, monitoring, life support); structured competency and refresher courses; sedation committee oversight
<b>Sedation Levels &amp; Drug Use</b>	Moderate (benzodiazepine + opioid) for routine; propofol for faster recovery or patient preference; deep sedation/anaesthesia reserved for advanced procedures
<b>Monitoring</b>	Continuous pulse oximetry, blood pressure, HR; <b>capnography</b> increasingly recommended for moderate/deep sedation; ECG for high risk patients
<b>Rescue Preparedness</b>	Trained staff present, airway management equipment, reversal agents immediately available
<b>Recovery &amp; Discharge</b>	Monitor until baseline consciousness; recovery trained personnel until discharge; advise no driving/heavy activity-duration depending on drug half lives
<b>Escort &amp; Discharge Advice</b>	Patients (especially those receiving benzodiazepine plus opioid) must have a responsible escort; cannot sign legal documents or operate machinery for up to 12 hours; propofol only patients may recover faster ( $\approx$ 2 hours), but legal prudence recommends the same advice.

## SAGH PROPOSAL FOR SLOVENIA

Endoscopy in gastroenterology is in dire need of sedation. This area is currently unregulated, which affects the quality of endoscopy and may put patients in risk of harm. Propofol can be used for moderate sedation and can be used by appropriately trained staff, that is, non-anaesthesiologists. Given the profile, safety, experience and practice in other countries, it does not make sense to declare it only as a means of deep sedation and that it is therefore only within the domain of the specialist anaesthesiologist.

A trained team is required for safe and high-quality sedation. It is mandatory to learn/manage sedation through competency assignment and proper licensing through refresher courses.

Such education is currently not available for non-anaesthesiologists in Slovenia. It is essential to initiate suitable activities to make this possible. However, since this will require considerable preparation, from the curriculum to logistics, the SAGH proposes that non-anaesthesiologists be trained abroad during the transitional period, for example, in Austria. Their model of education and licensing is appropriate and effective, while also allowing sedation to be performed by non-anaesthesiologists. In this direction, it is necessary to liaise with our Austrian colleagues, specifically the representatives of SSAIM and SAGH. Additionally, it is essential to involve the Medical Chamber and the Ministry of Health in these activities.

### ***Supplement and comments to the above report by SSAIM (Poredoš)***

"Propofol can be used for moderate sedation and can be used by appropriately trained staff, that is, non-anaesthesiologists." At the moment, there is no appropriate training for the use of propofol in Slovenia, except for anaesthesiologists and intensive care medicine specialists. "However, since this will require considerable preparation, from the curriculum to the logistics, the SAGH proposes that non-

anaesthesiologists should be trained abroad during the transitional period, for example, in Austria." We cannot agree with this statement - in Austria (as presented by Dr Ferlitsch) at the moment, only physicians with a history of at least 6 months of intensive medicine training are allowed to perform sedation with propofol. Besides this, a comprehensive training, including 100 supervised cases, is necessary, not just one-day course. Additionally, it has been clearly presented that a certificate in Advanced Life Support (ALS) is necessary (the ALS course takes 2 days).

It is crucial that the administration of periprocedural analgesia according to the guidelines, must be supervised by The National Anaesthesiology Society - in Slovenia = The Slovenian Society of Anaesthesiology and Intensive Medicine. Additionally, education in PSA must be organised by SSAIM. Therefore, education highlights the importance of collaboration between SAGH and SSAIM in ensuring safe and effective sedation practices.

### ***SSAIM proposal for Slovenia:***

1. Develop Unified Central European Guidelines: Also the ESAIC procedural sedation guidelines, <https://esaic.org/guideline/guidelines-for-procedural-sedation-and-analgesia-in-adults/>, must be considered.
2. Establish Training Programs for Non-Anaesthesiologists: "Target: Nurses with nursing diploma + endoscopy experience; add specialisation modules (address Slovenia's gap by partnering with universities)" - In Slovenia nurses do not have any specialisation, cannot prescribe and apply the drugs on their own, cannot manage the spontaneous breathing depression on their own and cannot be legally responsible for their pharmacological therapeutic actions. This responsibility would mandate a change in legislation; nobody can set the target on nurses, but rather on physicians. However, a nurse with a diploma can monitor a patient's vital signs and administer drugs under a physician's

order. The position of the Scientific Board of Anaesthesiology, Reanimatology and Perioperative Intensive Care with The Ministry of Health is clear: procedural sedation and analgesia can be performed only by a physician, who is not performing the procedure at the same time. The nurse cannot perform a PSA.

*Regarding these comments and proposals of SSAIM, SAGH cannot agree on specific points at this moment. Primarily about who and when can apply and supervise sedation. See the report above. However, we are pleased that SSAIM is aware of the need to regulate this area. We must realise that appropriate sedation is a prerequisite for a quality gastroenterological endoscopic examination (diagnostic and therapeutic). Therefore, we emphasise the urgent need for this field to be systematically regulated in Slovenia, in collaboration with decision-makers, underlining the importance of each individual's role in this process.*

## Conclusions

The forum highlighted stark variations: Advanced propofol access in Netherlands/Austria vs. restrictions in other countries. Sedation is essential for quality endoscopy and patient acceptance, but barriers include outdated guidelines, training gaps, costs, and anaesthesiologist involvement. Participants agreed on the need for updated ESGE guidelines, cross-country collaboration, and joint advocacy to EU bodies. Future meetings proposed (e.g., Austria (Ferlitsch) hosting next). Emphasis was on safety via training, monitoring (e.g., capnography for deep sedation), and interdisciplinary cooperation (gastroenterologists + anaesthesiologists).

## Literature:

1. ASGE Standards of Practice Committee; Early DS, Lightdale JR, Vargo JJ 2nd, Acosta RD, Chandrasekhara V, Chathadi KV, Evans JA, Fisher DA, Fonkalsrud L, Hwang JH, Khashab MA, Muthusamy VR, Pasha SF, Saltzman JR, Shergill AK, Cash BD, DeWitt JM. Guidelines for sedation and anesthesia in GI endoscopy. *Gastrointest Endosc.* 2018 Feb; 87 (2): 3 27-337. doi: 10.1016/j.gie.2017.07.018. Epub 2018 Jan 3. PMID: 29306520.
2. Sidhu R, Turnbull D, Haboubi H, Leeds JS, Healey C, Hebbar S, Collins P, Jones W, Peerally MF, Brogden S, Neilson LJ, Nayar M, Gath J, Foulkes G, Trudgill NJ, Penman I. British Society of Gastroenterology guidelines on sedation in gastrointestinal endoscopy. *Gut.* 2024 Jan 5;73(2):219-245. doi: 10.1136/gutjnl-2023-330396. Erratum in: *Gut.* 2024 Feb 23; 73 (3): e6. doi: 10.1136/gutjnl-2023-330396corr1. PMID: 37816587; PMCID: PMC10850688.
3. Wehrmann T, Riphaut A, Eckardt AJ, Klare P, Kopp I, von Delius S, Rosien U, Tonner PH; Collaborators. Updated S3 Guideline "Sedation for Gastrointestinal Endoscopy" of the German Society of Gastroenterology, Digestive and Metabolic Diseases (DGVS) - June 2023 - AWMF-Register-No. 021/014. *Z Gastroenterol.* 2023 Nov; 61 (11): e654-e705. doi: 10.1055/a-2165-6388. Epub 2023 Oct 9. PMID: 37813354.
4. Patient Care & Safety [Internet]. [cited 2025 Sep 16]. Available from: <https://www.sgna.org/Practice-Resources/GI-Nurse-Sedation/Patient-Care-Safety>
5. Triantafyllou K, Sidhu R, Tham T, Tziatzios G, Guy C, Messmann H, Arvanitakis M, Hassan C, Bisschops R, Gralnek IM. Sedation practices in Gastrointestinal Endoscopy: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) survey. *Endoscopy.* 2024 Dec; 56 (12): 964-974. doi: 10.1055/a-2416-4866. Epub 2024 Nov 4. PMID: 39496289.
6. Dumonceau JM, Riphaut A, Beilenhoff U, Vilman P, Hornslet P, Aparicio JR, Dinis-Ribeiro M, Giostra E, Ortmann M, Knape JT, Ladas S, Paspatis G, Ponsioen CY, Racz I, Wehrmann T, Walder B. European curriculum for sedation training in gastrointestinal endoscopy: position statement of the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) and European Society of Gastroenterology and Endoscopy Nurses and Associates (ESGENA). *Endoscopy.* 2013 Jun; 45 (6): 496-504. doi: 10.1055/s-0033-1344142. Epub 2013 May 23. PMID: 23702777.



# Laparoskopska distalna pankreatektomija v primerjavi s tradicionalno, odprto operacijo

## Laparoscopic distal pancreatectomy in comparison to traditional open surgery

Žan Šarenac<sup>1</sup>, Medeja Golob<sup>1</sup>, Špela Turk<sup>1,2</sup>, Irena Plahuta<sup>1,2</sup>, Bojan Ilijevčec<sup>2</sup>, Tomislav Magdalenič<sup>2</sup>, Stojan Potrč<sup>1,2</sup>, Arpad Ivanecz<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup> Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru, Taborska ulica 8, 2000 Maribor

<sup>2</sup> Klinični oddelek za abdominalno in splošno kirurgijo, Klinika za kirurgijo, UKC Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

Slovenian Journal of Gastroenterology / Gastroenterolog 2025; 2: 12–24

**Ključne besede:** laparoskopska distalna pankreatektomija; postoperativna pankreatična fistula; intravenozna narkotična analgezija; obolevnost; smrtnost; delež resekcij v zdravo

**Keywords:** laparoscopic distal pancreatectomy; postoperative pancreatic fistula; intravenous narcotic analgesia; morbidity; mortality; resection rate

### IZVLEČEK

**Izhodišča:** Laparoskopska distalna pankreatektomija je minimalno invazivna metoda kirurškega zdravljenja novotvorb distalnega pankreasa.

**Namen:** Namen te raziskave je primerjati laparoskopsko distalno pankreatektomijo z odprtim posegom.

**Materiali in metode:** Opravili smo retrospektivno analizo prospektivno vodene baze podatkov 400 pankreatektomij. Skupino laparoskopskih distalnih pankreatektomij (LDP) smo primerjali s skupino odprtih distalnih pankreatektomij (ODP). Izvedli smo analizo ujemanja po stopnji nagnjenosti (AUSN).

**Rezultati:** Od 2016 do 2023 je bilo izvedenih 108 distalnih pankreatektomij, 19 (17,6 %) laparoskopsko

### ABSTRACT

**Background:** Laparoscopic distal pancreatectomy is a minimally invasive option for the treatment of neoplasms in the distal pancreas.

**Aim:** This study aimed to evaluate this technique in comparison to traditional open surgery.

**Materials and Methods:** A retrospective review of a prospectively collected database including 400 pancreatectomies was conducted. The laparoscopic distal pancreatectomy (LDP) cohort was compared with the open distal pancreatectomy (ODP) cohort. Then, a propensity score matching analysis (PSM) was conducted, and the groups were compared again.

**Results:** Between 2016 and 2023, 108 distal pancreatectomies were performed, with 19 (17.6%)

\* Doc. dr. Arpad Ivanecz, dr. med., specialist splošne kirurgije

Klinični oddelek za abdominalno in splošno kirurgijo, Klinika za kirurgijo, UKC Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

E-pošta: arpad.ivanecz@ukc-mb.si

in 89 (82,4 %) odprto. Stopnja preklopa v odprto metodo je znašala 13,6 %. Stopnja hude obolevnosti je bila 28,1 % v ODP skupini, 47,7 % v LDP skupini in 15,8 % v ODP-AUSN skupini. Razlika med zadnjima dvema je bila statistično pomembna ( $p = 0,034$ ) zaradi visoke stopnje zapletov Clavien-Dindo 3a (42,1 % proti 10,5 %,  $p = 0,042$ ) v LDP skupini. Stopnja 90-dnevne smrtnosti je bila 3,3 % v ODP skupini in 5,3 % v drugih dveh skupinah. LDP skupina je imela krajše trajanje intravenozne narkotične analgezije (5 proti 7 dni,  $p = 0,041$ ). Razlike ni bilo v R0 resekciji in v stopnji pooperativnih pankreatičnih fistul.

**Zaključek:** Pozornost je potrebno usmeriti na preprečevanje pooperativnih zapletov, saj so onkološki izidi že primerljivi s tistimi pri odprtem posegu, in pooperativno obvladovanje bolečine kaže spodbudne rezultate.

## UVOD

O prvi uspešni laparoskopski distalni pankreatektomiji je poročal Alfred Cuschieri pred tridesetimi leti (1). Kljub temu je pankreas dolgo veljal za neprimernega za kirurgijo z minimalno invazivnim pristopom. Ovire za široko vpeljavo laparoskopske distalne pankreatektomije predstavljajo zahteven dostop do pankreasa v retroperitoneju, bližina večjih žilnih struktur, kompleksna tehnična narava in visok profil zapletov teh operacij, zaskrbljenost glede sledenja onkološkim principom in težavnost izobraževanja kirurgov za izvajanje teh kompleksnih in redkih operacij (2).

Minimalno invazivna kirurgija je standardna tehnika za mnoge kirurške posege prebavil, a kirurgijo pankreasa še vedno štejemo za edinstveno in zelo specifično. Znanje, pridobljeno z opravljanjem minimalno invazivnih posegov na drugih gastrointestinalnih področjih, ne zagotavlja nujno tudi uspešnih

completed laparoscopically and 89 (82.4%) performed openly. The conversion rate was 13.6%. Severe morbidity rates were recorded at 28.1% for the ODP group, 47.4% for the LDP group, and 15.8% for the ODP-PSM group. The comparison between the LDP and ODP-PSM groups demonstrated a statistically significant difference ( $p = 0.034$ ), mainly due to higher instances of Clavien–Dindo grade 3a complications in the LDP group (42.1% versus 10.5%,  $p = 0.042$ ). The 90-day mortality rates stood at 3.3% for the ODP group and 5.3% for the other two groups. The LDP group reported a shorter duration of intravenous narcotic use (5 days compared to 7 days,  $p = 0.041$ ). There was no difference in R0 resection rates or the occurrence of postoperative pancreatic fistulas.

**Conclusion:** It is essential to focus on minimising postoperative complications, as the oncological outcomes of laparoscopic surgery are already similar to those achieved with open procedures, and pain management post-surgery appears promising.

izidov pri operacijah pankreasa (3). Začetnim poročilom o tehnični izvedljivosti in ocenah varnosti so sledile obsežna multicentrična retrospektivna kohortna raziskava (DIPLOMA), prospektivna multicentrična (LEOPARD) in enocentrična (LAPOP) randomizirana kontrolirana raziskava, ki so primerjale laparoskopsko z odprto distalno pankreatektomijo (4–7). Ta poročila so potrdila izvedljivost in varnost laparoskopske distalne pankreatektomije, ki je rutinska v mnogih kirurških centrih po vsem svetu.

Mednarodni interes za organiziran napredek na tem področju se povečuje. Na prvi mednarodni konferenci o minimalno invazivni pankreatični resekciji v sodelovanju z letnim srečanjem Mednarodnega združenja za kirurgijo jeter, pankreasa in žolčevodov leta 2016 je bila ena izmed sej namenjena minimalno invazivni distalni pankreatektomiji (2–4). Prve na dokazih osnovane smernice za takšno resekcijo pankreasa so predstavili leta 2019 (8).

Prve mednarodno potrjene evropske smernice za minimalno invazivno kirurgijo pankreasa so sprejeli v italijanski Brescii leta 2022. Takrat so tudi določili referenčne vrednosti (9–11).

Namen naše raziskave je dokazati, da laparoskopski pristop ni manj vreden v primerjavi z odprtim v celotni populaciji bolnikov z novotvorbami v distalnem pankreasu.

## MATERIALI IN METODE

Opravili smo retrospektivni pregled prospektivno vodene baze podatkov vseh zaporednih bolnikov, pri katerih smo opravili resekcijo pankreasa. Prva laparoskopska distalna pankreatektomija je bila opravljena aprila 2016, raziskava je bila zaključena decembra 2023. Iz baze podatkov smo pridobili demografske podatke bolnikov, njihove predoperativne klinične značilnosti, medoperacijske podrobnosti, histopatološke izvide in pooperativne izide.

Izbirne kriterije za laparoskopski pristop uporabljamo, kot sledi: na začetku so bili izbrani bolniki z majhnimi, domnevno benignimi tumorji repa pankreasa. S pridobivanjem izkušenj so bili izbrani bolniki z malignimi, večjimi in bolj proksimalnimi tumorji. Previdnost je še vedno prisotna pri velikih, domnevno malignih, lokalno napredovalih tumorjih, ki se nahajajo v bližini vratu pankreasa ali blizu celiakalnega trunkusa in njegovih vej (12, 13, 14).

Opravili smo samo popolnoma laparoskopske distalne pankreatektomije s splenektomijo, brez hibridnih posegov. Ni bilo multivisceralnih ali vaskularnih resekcij. Operativni čas je določen kot interval od incizije do šivanja kože. Preklop v odprto metodo je določen kot potreba po laparotomiji kadarkoli med posegom, razen za izvleko resektata.

Diagnoza temelji na končnem histopatološkem izvidu. Histološki kirurški robovi za maligne lezije so definirani kot mikroskopsko pozitivni (< 1 mm, R1) ali negativni. Resekcija R0 je definirana kot popolna

odstranitev tumorja z čistim mikroskopskim robom (15, 16).

Pooperativno obolevnost smo določili glede na klasifikacijo Clavien-Dindo. Stopnja zapleta temelji na najhujšem. Stopnji 1 in 2 označujeta blage zaplete, ki potrebujejo internistično zdravljenje. Hude zaplete razvrščamo v stopnjo  $\geq 3a$ , kot sledi: stopnji 3a in 3b pomenita interventni radiološki ali kirurški poseg, stopnji 4a in 4b vključujeta podporo organom, stopnja 5 označuje smrt (17).

Pooperativno pankreatično fistulo, krvavitev po pankreatektomiji in zakasnjeno praznjenje želodca smo določili glede na kriterije, ki jih je postavila Mednarodna študijska skupina za pankreatično kirurgijo (18–20). Ponovna operacija je definirana kot kirurški poseg v splošni anesteziji pred odpustom iz bolnišnice ali v prvih 30 dneh po operaciji (14).

Numerično lestvico za oceno bolečine (angl. *Numeric pain rating scale*) smo uporabili za oceno pooperativne bolečine (21). Na tej lestvici, ki obsega vrednosti od 0 do 10, 0 pomeni odsotnost bolečine in 10 najhujšo bolečino, ki si jo bolnik lahko predstavlja (22).

Dolžina bivanja v bolnišnici je določena kot interval od dneva operacije do dneva odpusta. Bolniki so bili odpuščeni, ko so lahko normalno pili in jedli, brez potrebe po dodajanju intravenoznih tekočin, svojo bolečino so lahko nadzorovali s peroralnimi analgetiki in so bili dovolj mobilni, da so lahko skrbeli zase (23, 24).

Bolniki so pred kirurškim posegom podpisali soglasje za uporabo svojih anonimnih podatkov v raziskovalne namene. Zdravstveni podatki bolnikov so bili anonimizirani in identifikatorji odstranjeni pred analizo. Institucionalna etična komisija je odobrila raziskavo (UKC-MB-KME-41/24). Vse metode so bile izvedene s sledenjem smernicam in predpisom.

Bolnike, pri katerih smo opravili distalno pankreatektomijo, smo razdelili v dve skupini in primerjali glede na kirurški pristop: laparoskopska distalna

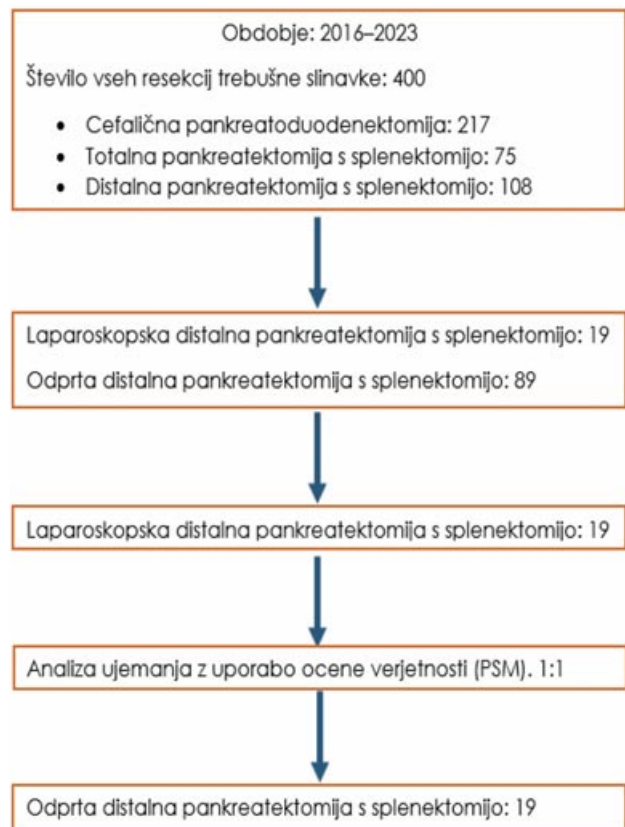
pankreatektomija (LDP) in odprta distalna pankreatektomija (ODP). Nato smo analizirali ujemanje po stopnji nagnjenosti (AUSN) in ponovno primerjali obe skupini.

V raziskavo smo vključili vse zaporedne bolnike z benignimi ali malignimi lezijami v telesu ali repu pankreasa, pri katerih smo opravili distalno pankreatektomijo. Izključitvenih kriterijev ni bilo. Primarni izidi so medoperacijski (čas operacije in potreba po transfuziji). Sekundarni izidi so pooperativni (obolevnost, huda obolevnost, smrtnost, za pankreas specifična obolevnost (pooperativna pankreatična fistula, krvavitev po pankreatektomiji in zakasnjeno praznjenje želodca), ponovna operacija, sprejem v enoto intenzivne terapije, bivanje v sobi intenzivne nege, čas do zaužitja hrane in izločanja blata, potreba po intravenoznih narkotikih, dolžina bivanja v bolnišnici, ponovni sprejem in pojav brazgotinske kile). Onkološke izide (R0 resekcije in število pridobljenih bezgavk) smo analizirali v podskupini bolnikov z malignimi novotvobami.

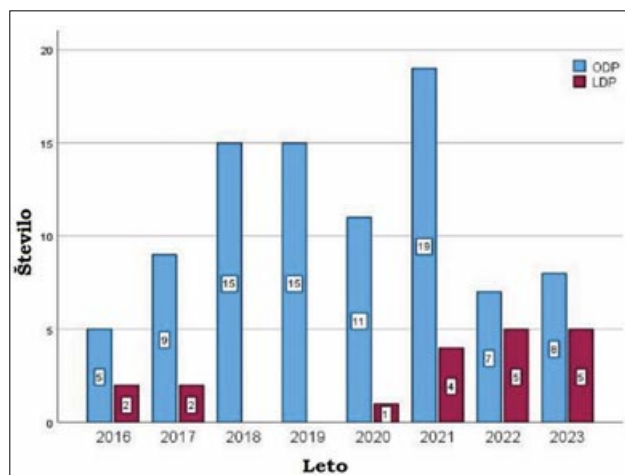
Za statistične izračune smo uporabili program IBM SPSS za Windows, različica 29.0.0.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, ZDA). Odstotki so navedeni na eno decimalno mesto. Kategorične spremenljivke so navedene kot številke z odstotki. Razlike med kategoričnimi spremenljivkami smo preizkusili z uporabo Fisherjevega natančnega preizkusa neodvisnosti. Ko sta bili prisotni več kot dve kategoriji, smo uporabili Fisher-Freeman-Haltonov preizkus. Zvezne spremenljivke so navedene kot mediana (interkvartilni razpon) in analizirane z Mann-Whitneyjevim preizkusom, saj je analiza distribucije pokazala nenormalno porazdelitev podatkov. AUSN smo uporabili za zmanjšanje izbirne pristranskosti pri (25, 26). Po AUSN je sledila statistična analiza zveznih spremenljivk s pomočjo Wilxonovega preizkusa predznačenih rangov, analizo kategoričnih spremenljivk smo opravili s Cochranovim Q-preizkusom za povezane vzorce in s preizkusom mejne homogenosti za povezane vzorce, ko sta bili prisotni več kot dve kategoriji (25, 27, 28). P-vrednost < 0,05 smo smatrali kot statistično značilno.

## REZULTATI

Slika 1 prikazuje potek raziskave. V naši ustanovi smo opravili 400 resekcij pankreasa od januarja 2016 do decembra 2023, vključno z 108 distalnih pankreatektomij s splenektomijo.



Slika 1: Potek raziskave



Slika 2: Časovni prikaz distalnih pankreatektomij v naši ustanovi. LDP = laparoskopska distalna pankreatektomija; ODP = odprta distalna pankreatektomija

Ekipo za resekcije jeter, pankreasa in žolčevodov sestavlja pet kirurgov, ki opravljajo odprte resekcije pankreasa. Trije izmed njih, ki so izkušeni laparoskopski kirurgi za operacije jeter in želodca, so uvrščeni v program laparoskopskih distalnih pankreatektomij (29–31). Kronološki pregled distalnih pankreatektomij prikazuje slika 2.

Iz laparoskopske skupine je bil pri treh bolnikih (13,6 %) potreben preklap v odprto metodo, 19 (86,4 %) operacij je bilo zaključenih laparoskopsko. Lastnosti skupin LDP in ODP pred in po

AUSN analizi prikazujejo tabele od 1–3. tabela 1 prikazuje predoperativne lastnosti bolnikov in njihovih tumorjev.

Za AUSN smo uporabili spremenljivke, povezane z bolnikom (spol, starost, indeks telesne mase, ocena po Ameriškem združenju anesteziologov (ASA), prejšnje abdominalne operacije in C-reaktivni protein) in značilnostmi tumorja (malignost, velikost in lokacija tumorja). Ustvarjena je bila ujemajoča skupina bolnikov v razmerju 1:1 (13, 21). tabela 2 prikazuje izide operacije.

Tabela 1. Predoperativne značilnosti 108 bolnikov in njihovih tumorjev pred in po analizi ujemanja po stopnji nagnjenosti (AUSN) med LDP in ODP

Spremenljivka	Splošna analiza				Bolniki po analizi ujemanja po stopnji nagnjenosti		
	Vsi bolniki (n = 108 (%))	LDP (n = 19, 17,6 %)	ODP (n = 89, 82,4 %)	Vrednost P	LDP (n = 19, 100 %)	ODP-AUSN (n = 19, 100 %)	Vrednost P
Moški spol	50 (46,3)	8 (42,1)	42 (47,2)	0,802 <sup>a</sup>	8 (42,1)	7 (36,8)	0,705 <sup>b</sup>
Starost (leta)	66 (19)	69 (14)	64 (19)	0,085 <sup>c</sup>	69 (14)	66 (13)	0,090 <sup>d</sup>
Indeks telesne mase (kg/m <sup>2</sup> )	27,3 (8,2)	26,7 (8,9)	27,3 (8)	0,623 <sup>c</sup>	26,7 (8,9)	27,6 (7,4)	0,717 <sup>d</sup>
ASA III	27 (25,0)	5 (26,3)	22 (24,7)	1,000 <sup>a</sup>	5 (26,3)	5 (26,3)	0,480 <sup>b</sup>
Prisotnost pridruženih bolezni	75 (69,4)	14 (73,7)	61 (68,5)	0,787 <sup>a</sup>	14 (73,7)	14 (73,7)	1,000 <sup>b</sup>
Število pridruženih bolezni	2 (2)	2 (2)	2 (3)	0,663 <sup>c</sup>	2 (2)	2 (4)	0,931 <sup>d</sup>
Prejšnje abdominalne operacije	42 (38,9)	11 (57,9)	31 (34,8)	0,073 <sup>a</sup>	11 (57,9)	9 (47,4)	0,480 <sup>b</sup>
C-reaktivni protein > 5 mg/L	28 (25,9)	4 (21,1)	24 (27,0)	0,775 <sup>a</sup>	4 (21,1)	5 (26,3)	0,705 <sup>b</sup>
Karcioembrionalni antigen > 5 µg/L	17 (15,7)	1 (5,3)	16 (18,0)	0,297 <sup>a</sup>	1 (5,3)	4 (21,1)	0,180 <sup>b</sup>
Karbohidratni antigen 19-9 > 37 kU/L	42 (38,9)	7 (36,8)	35 (39,3)	1,000 <sup>a</sup>	7 (36,8)	7 (36,8)	1,000 <sup>b</sup>
Maligni tumorji	69 (63,9)	13 (68,4)	56 (62,9)	0,794 <sup>a</sup>	13 (68,4)	11 (57,9)	0,414 <sup>b</sup>
Velikost tumorja	35 (27)	29 (26)	35 (25)	0,124 <sup>c</sup>	29 (26)	35 (25)	0,121 <sup>d</sup>
Tumor v vratu/telesu	57 (52,8)	7 (36,8)	50 (56,2)	0,138 <sup>a</sup>	7 (36,8)	5 (26,3)	0,480 <sup>b</sup>

<sup>a</sup>Kategorična spremenljivka, izražena kot n (%), Fisherjev natančni preizkus neodvisnosti in <sup>b</sup>Cochranov Q-preizkus za povezane vzorce; <sup>c</sup>vezna spremenljivka, nenormalna porazdelitev, izražena kot mediana (interkvartilni razpon), Mann-Whitneyev preizkus in <sup>d</sup>Wilcoxonov preizkus predznačenih rangov. ASA = Ameriško združenje anesteziologov; LDP = laparoskopska distalna pankreatektomija; ODP = odprta distalna pankreatektomija; AUSN = analiza ujemanja po stopnji nagnjenosti.

Tabela 2. Izidi pri 108 bolnikih: medoperacijski izidi, okrevanje, obolevnost in smrtnost pred in po analizi ujemanja po stopnji nagnjenosti (AUSN) med LDP in ODP

Izidi	Splošna analiza				Bolniki po analizi ujemanja po stopnji nagnjenosti		
	Vsi bolniki n (%)	LDP (n = 19, 17,6 %)	ODP (n = 89, 82,4 %)	Vrednost P	LDP (n = 19, 100 %)	ODP- AUSN (n = 19, 100 %)	Vrednost P
Čas operacije (min)	190 (80)	202 (110)	185 (90)	0,084 <sup>c</sup>	202 (110)	190 (140)	0,602 <sup>d</sup>
Izguba krvi (mL)	209 (241)	134 (64)	226 (279)	0,073 <sup>c</sup>	134 (64)	245 (330)	0,121 <sup>d</sup>
Medoperacijska potreba po transfuziji krvi	6 (5,6)	1 (5,3)	5 (5,6)	1,000 <sup>c</sup>	1 (5,3)	1 (5,3)	1,000 <sup>b</sup>
Brez zapletov	22 (20,4)	1 (5,3)	21 (23,6)	0,018 <sup>c</sup>	1 (5,3)	6 (31,6)	0,042 <sup>f</sup>
Clavien-Dindo 1	25 (23,1)	7 (36,8)	18 (20,2)		7 (36,8)	4 (21,1)	
Clavien-Dindo 2	27 (25,0)	2 (10,5)	25 (28,1)		2 (10,5)	6 (31,6)	
Clavien-Dindo 3a	21 (19,4)	8 (42,1)	13 (14,6)		8 (42,1)	2 (10,5)	
Clavien-Dindo 3b	8 (7,4)	0 (0,0)	8 (9,0)		0 (0,0)	0 (0,0)	
Clavien-Dindo 4b	1 (0,9)	0 (0,0)	1 (1,1)		0 (0,0)	0 (0,0)	
Clavien-Dindo 5	4 (3,7)	1 (5,3)	3 (3,3)		1 (5,3)	1 (5,3)	
Huda obolevnost (Clavien-Dindo ≥ 3a)	34 (30,6)	9 (47,4)	25 (28,1)	0,111 <sup>a</sup>	9 (47,4)	3 (15,8)	0,034 <sup>b</sup>
30-dnevna smrtnost	1 (0,9)	0 (0,0)	1 (1,1)	1,000 <sup>a</sup>	0 (0,0)	1 (5,3)	0,317 <sup>b</sup>
90-dnevna smrtnost	4 (3,7)	1 (5,3)	3 (3,3)	0,444 <sup>a</sup>	1 (5,3)	1 (5,3)	1,000 <sup>b</sup>
Krvavitev po pankreatektomiji (vse tri stopnje)	3 (2,8)	0 (0,0)	3 (3,4)	1,000 <sup>a</sup>	0 (0,0)	1 (5,3)	0,317 <sup>b</sup>
Zakasnjeno praznjenje želodca	2 (1,9)	1 (5,3)	1 (1,1)	0,322 <sup>a</sup>	1 (5,3)	1 (5,3)	1,000 <sup>b</sup>
Pooperativna pankreatična fistula tipa B	32 (29,6)	7 (36,8)	25 (28,1)	0,580 <sup>a</sup>	7 (36,8)	5 (26,3)	0,527 <sup>b</sup>
Pooperativna pankreatična fistula tipa C	8 (7,4)	0 (0,0)	8 (9,0)	0,346 <sup>a</sup>	0 (0,0)	1 (5,3)	0,317 <sup>b</sup>
Ponovna operacija	11 (10,2)	1 (5,3)	10 (11,2)	0,685 <sup>a</sup>	1 (5,3)	0 (0,0)	0,317 <sup>b</sup>
Ponovni sprejem v bolnišnico	23 (21,3)	3 (15,8)	20 (22,5)	0,759 <sup>a</sup>	3 (15,8)	1 (5,3)	0,317 <sup>b</sup>
Čas v bolnišnici (dnevi)	11 (7)	9 (7)	11 (8)	0,074 <sup>c</sup>	9 (7)	12 (11)	0,538 <sup>d</sup>
Čas na intenzivnem oddelku (dnevi)	7 (6,5)	1 (5,3)	6 (6,7)	1,000 <sup>a</sup>	1 (5,3)	1 (5,3)	1,000 <sup>b</sup>
Čas na vmesni intenzivni negi (dnevi)	5 (2)	5 (3)	5 (2)	0,849 <sup>c</sup>	5 (3)	5 (2)	0,451 <sup>d</sup>
Čas do ponovnega peroralnega prehranjevanja (dnevi)	4 (2)	4 (2)	4 (2)	0,878 <sup>c</sup>	4 (2)	4 (3)	0,647 <sup>d</sup>
Čas potreben do prvega odvajanja blata (dnevi)	4 (1)	3 (1)	4 (1)	0,866 <sup>c</sup>	3 (1)	3 (2)	0,523 <sup>d</sup>
Potreba po intravenoznih narkotikih (dnevi)	6 (3)	5 (4)	6 (3)	0,214 <sup>c</sup>	5 (4)	7 (2)	0,041 <sup>d</sup>

<sup>a</sup>Kategorična spremenljivka, izražena kot n (%), Fisherjev natančni preizkus neodvisnosti in <sup>b</sup>Cochranov Q-preizkus za povezane vzorce; <sup>c</sup>zvezna spremenljivka, nenormalna porazdelitev, izražena kot mediana (interkvartilni razpon), Mann-Whitneyev preizkus in <sup>d</sup>Wilcoxonov preizkus predznačenih rangov, <sup>e</sup>kategorična spremenljivka z več kot dvema skupinama, prikazana kot n (%), Fisher-Freeman-Haltonov preizkus in <sup>f</sup>preizkus mejne homogenosti za povezane vzorce. ASA = Ameriško združenje anesteziologov; LDP = laparoskopska distalna pankreatektomija; ODP = odprta distalna pankreatektomija; AUSN = analiza ujemanja po stopnji nagnjenosti

Razlika med skupinama LDP in ODP je statistično značilna pri primerjavi skupnega števila zapletov, predvsem zapletov stopnje Clavien-Dindo 3a. Ti so pomembno prispevali k razliki med skupinama LDP in ODP – AUSN glede hudih zapletov. Osnovni pregled zapletov prikazuje tabela 3, vendar odstotki niso navedeni, saj ima posamezen bolnik lahko več zapletov. Časovno analizo zapletov Clavien-Dindo stopnje  $\geq 3a$  med skupinami prikazuje Slika 3. Stopnja 90-dnevne smrtnosti je 3,7 %. Vzroki smrti so prikazani v tabeli 3.

Onkološki rezultati so navedeni v tabeli 4.

Tabela 3. Pregled hudih zapletov

	Skupina ODP brez ODP-AUSN	Skupina LDP	Skupina ODP-AUSN
Clavien-Dindo 3a (poseg brez splošne anestezije)			
Torakalna drenaža		1	
Drenaža pooperativne pankreatične fistule	11	6	2
Drenaža subfreničnega abscesa	2	1	
Želodčna krvavitev – endoskopska hemostaza			1
Clavien-Dindo 3b (poseg v splošni anesteziji)			
Subtotalna kolektomija zaradi toksičnega megakolona	1		
Operacija notranje kile	1		
Drenaža abscesa	3		
Pankreatektomija z ohranitvijo duodenuma	2		
Hemostaza krvavitve iz vranične arterije	2		
Delna omentektomija zaradi nekroze	1		
Limforeja – šivanje cisterne chyli	1		
Kolostoma zaradi kolokutane fistule		1	
Clavien-Dindo 4b (večorganski disfunkcijski sindrom)			
Septični šok zaradi portalne venske tromboze	1		
Clavien-Dindo 5 (smrt)			
Pljučna embolija			1
Akutni miokardni infarkt	1		
Septični šok	1		
Pljučnica zaradi koronavirusne bolezni 19		1	

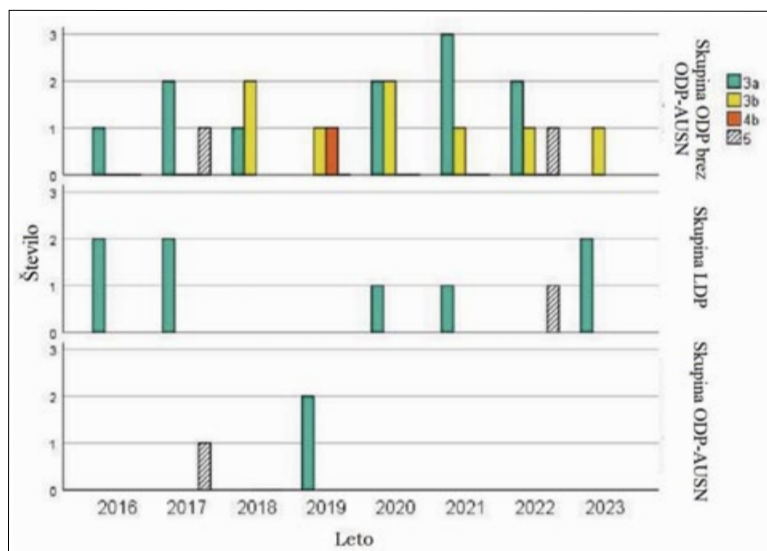
LDP = laparoskopska distalna pankreatektomija; ODP = odprta distalna pankreatektomija; AUSN = analiza ujemanja po stopnji nagnjenosti

## RAZPRAVA

Raziskava je pokazala nekatere pomembne razlike med skupinama LDP in ODP. Prva je statistično značilna razlika v celotni stopnji pooperativnih zapletov ( $p = 0,018$ ), ki je posledica zapletov stopnje 3a po klasifikaciji Clavien-Dindo, ki so se pojavili v 42,1 % primerov v skupini LDP in v 14,6 % primerov v skupini ODP. V skupini ODP-AUSN je stopnja teh zapletov 10,5 %, razlika pa je statistično značilna ( $p = 0,042$ ). Ti zapleti so prispevali k statistično značilni razliki ( $p = 0,034$ ) med skupinama LDP (42,1 %) in ODP-AUSN (14,6 %) glede

hudih zapletov. Naslednja razlika je krajše trajanje intravenozne narkotične analgezije v skupini LDP (5 dni v primerjavi s 7 dnevi;  $p = 0,041$ ), kar je postalo statistično značilno po uporabi AUSN.

Namen raziskave je prikazati pregled trenutnega stanja laparoskopske distalne pankreatektomije v terciarnem referenčnem centru, kjer je bila ta operacija prvič izvedena leta 2016. V nasprotju s številnimi raziskavami, ki so se osredotočale predvsem na duktalni adenokarcinom ali nefunkcionalne neuroendokrine novotvorbe pankreasa, naša kohorta vključuje bolnike z vsemi vrstami tumorjev (5, 14, 32–35).



Slika 3. Analiza časovnih trendov zapletov Clavien-Dindo stopenj  $\geq 3a$  med skupinami (skladno s Tabelo 2).

LDP = laparoskopska distalna pankreatektomija;  
ODP = odprta distalna pankreatektomija;  
AUSN = analiza ujemanja po stopnji nagnjenosti.

Tabela 4. Histopatološka poročila 69 (63,9 %) bolnikov pred in po analizi ujemanja po stopnji nagnjenosti (AUSN) med LDP in ODP

Izidi	Splošna analiza				Bolniki po analizi ujemanja po stopnji nagnjenosti		
	Vsi bolniki $n = 69$	LDP ( $n = 13$ , 68,4 %)	ODP ( $n = 56$ , 62,9 %)	Vrednost $p$	LDP ( $n = 13$ , 68,4 %)	ODP-AUSN ( $n = 11$ , 57,9 %)	Vrednost $p$
Diagnoza							
Duktalni adenokarcinom pankreasa	39 (56,5)	5 (38,5)	34 (60,7)	0,191 <sup>e</sup>	5 (38,5)	6 (54,5)	0,564 <sup>f</sup>
Nefunkcionalna neuroendokrina novotvorba pankreasa	27 (39,1)	8 (61,5)	19 (33,9)		8 (61,5)	4 (36,4)	
Ostalo	3 (4,3)	0 (0,0)	3 (5,4)		0 (0,0)	1 (9,1)	
Število odstranjenih bezgavk	14 (12)	14 (9)	15 (16)	0,685 <sup>c</sup>	14 (9)	15 (22)	0,284 <sup>d</sup>
Varnostni rob resekcije (mm)	3 (8)	4 (11)	3 (9)	0,786 <sup>c</sup>	4 (11)	6 (15)	0,929 <sup>d</sup>
R0 resekcija	57 (82,6)	11 (84,6)	46 (82,1)	1,000 <sup>a</sup>	11 (84,6)	10 (90,9)	1,000 <sup>b</sup>

<sup>a</sup>Kategorična spremenljivka, izražena kot  $n$  (%), Fisherjev natančni preizkus neodvisnosti in <sup>b</sup>Cochranov Q-preizkus za povezane vzorce; <sup>c</sup>zvezna spremenljivka, nenormalna porazdelitev, izražena kot mediana (interkvartilni razpon), Mann-Whitneyev preizkus in <sup>d</sup>Wilcoxonov preizkus predznačenih rangov, <sup>e</sup>kategorična spremenljivka z več kot dvema skupinama, prikazana kot  $n$  (%), Fisher-Freeman-Haltonov preizkus in <sup>f</sup>Test robne homogenosti za povezane vzorce. ASA = Ameriško združenje anesteziologov; LDP = laparoskopska distalna pankreatektomija; ODP = odprta distalna pankreatektomija; AUSN = analiza ujemanja po stopnji nagnjenosti.

Tabela 5. Pregled razpona, mediane in referenčnih vrednosti pri minimalno invazivni pankreatektomiji z odstranitvijo vranice (povzeto po Giani idr. (11))

Izid	Razpon	Mediana	Referenčna vrednost
Trajanje operacije (min)	132.5–361.5	232.5	160
Preklop v odprto metodo (%)	0–54.5	12.3	2.5
Medoperacijska potreba po transfuziji krvi (%)	0–10.8	2.6	0.5
Skupna obolevnost (%)	25.6–100	58.0	30.4
Huda obolevnost (%)	4.4–54.7	17.4	8.4
Pooperativna pankreatična fistula (%)	6.3–47.4	21.9	8.3
Ponovna operacija (%)	0–20.0	5.4	1.8
Dolžina hospitalizacije (dnevi)	5–13	8	5
Ponovni sprejem (%)	0–40	13.0	4.1
90–dnevna smrtnost	0–17.6	0	0

Klinične značilnosti bolnikov v skupinah LDP in ODP se niso razlikovale (tabela 1). Enako so poročali tudi Casadei idr., pri katerih so razlike med skupinama postale neznačilne po AUSN (14). Poleg izkušenj z odprtimi resekcijami pankreasa lahko k enakomerni razporeditvi bolnikov v skupinah prispevajo tudi izkušnje kirurgov z laparoskopskimi operacijami jeter in želodca (29, 36, 37). Naša stopnja preklopa v odprto metodo je 13,6 %, kar je blizu mediane 12,3 % iz raziskave Giani idr., medtem ko znaša referenčna vrednost 2,5 % (11). To je mogoče pojasniti z nedokončano učno krivuljo, saj je za obvladovanje laparoskopske distalne pankreatektomije treba opraviti vsaj 25 posegov (30, 38, 39).

Trajanje operacije in potreba po transfuziji sta bila glavna izida. Naša raziskava ni pokazala razlik med skupinama LDP in ODP za nobenega izmed njiju. Mediana trajanja laparoskopske operacije je 202 minuti, medtem ko je mediana v raziskavi Giani idr. 232,5 minut, referenčna vrednost pa 160 minut. Referenčna vrednost za aplikacijo transfuzije med operacijo je znašala 0,5 % (11). Stopnja medoperacijskih transfuzij v naši raziskavi je 5,3 %, brez statistično značilne razlike glede na skupino ODP (tabela 2). To je mogoče pojasniti z dejstvom, da je

četrtnina bolnikov stopnje ASA III in mediano starostjo 69 let. Ti bolniki so bolj nagnjeni h krvavitvam zaradi krhkosti tkiv, vendar bi bilo treba več pozornosti nameniti predoperativni korekciji anemije (40, 41).

Raziskava je pokazala, da je krajše trajanje intravenozne narkotične analgezije (5 proti 7 dni,  $p = 0,041$ ) v skupini LDP postalo statistično značilno po AUSN (tabela 2). Blažja bolečina je ob kozmetičnem učinku željen rezultat manjše poškodbe trebušne stene (14). Za oceno pooperativne bolečine smo uporabili Numerično lestvico za oceno bolečine (angl. Numeric Pain Rating Scale) (21). Vsebuje lestvico od 0 do 10, pri čemer 0 pomeni brez bolečine in najhujšo možno bolečino označuje 10 (22). Intravenozni narkotik piritramid so bolniki prejeli, kadar so svojo bolečino ocenili  $s \geq 6$ .

Menijo, da lahko narkotična analgezija po distalni pankreatektomiji prispeva k pojavu pooperativne pankreatične fistule zaradi spazma Oddijevega sfinktra. Ta zviša pritisk v izvodilu pankreatičnega voda (42, 43). Za pankreas specifična obolevnost med skupinama kljub temu ni statistično značilna (tabela 2). Za pooperativno pankreatično fistulo tipa B so naše vrednosti znašale 28,1 % v skupini

ODP, 36,8 % v skupini LDP in 26,3 % v skupini ODP-AUSN. Pooperativna pankreatična fistula tipa C je bila prisotna le pri odprtih distalnih pankreatektomijah. Referenčna vrednost za fistule tipa B/C je bila 8,3 % (11).

Leta 2021 smo na našem oddelku poenotili kirurško tehniko – pri vseh distalnih pankreatektomijah uporabljamo enako vrsto spenjalnika. Uporaba spenjalnikov je učinkovita pri debelini pankreasa manj kot 12 mm (44–46). Pred kratkim so ugotovili, da kompresija pankreasa za vsaj 10 minut pred sprožitvijo spenjalnika lahko zmanjša tveganje za razvoj klinično pomembne pooperativne pankreatične fistule, predvsem kadar je tkivo pankreasa debelejšje (47, 48).

Med sekundarnimi izidi smo primerjali skupno stopnjo obolevnosti, ki je 76,4 % v skupini ODP, 94,7 % v skupini LDP in 68,4 % v skupini ODP-AUSN. Obe primerjavi sta statistično značilni (tabela 2). Visoka stopnja v skupini LDP je posledica zapletov stopnje Clavien-Dindo 3a (42,1 %), ki predstavljajo predvsem perkutane drenaže tekočinskih kolekcij v prsnem košu ali trebuhu (tabela 3). Ti zapleti so prav tako prispevali k statistično značilni razliki v hudi obolevnosti (Clavien-Dindo  $\geq$  3a) v tej skupini (47,4 %). Referenčna vrednost je 8,4 % (11). Predlagani dejavniki tveganja za hudo obolevnost so ocena ASA  $>$  II, večorganske resekcije in robotske resekcije (11). Četrtnina naših bolnikov je bila po ASA stopnje III, medtem ko večorganskih ali robotskih resekcij ni bilo. Kot je razvidno iz slik 2 in 3, je število LDP postopkov kazalo naraščajoči trend, medtem ko je število njihovih hudih zapletov kazalo upadajoč trend. Kasnejše odstranjevanje drenaž bi lahko zmanjšalo stopnjo zapletov Clavien-Dindo stopnje 3a, saj so bile stopnje pooperativne pankreatične fistule tipa B med skupinami statistično nepomembne.

Stopnje smrtnosti, ponovnih operacij in ponovnih sprejemov se med skupinama LDP in ODP niso razlikovale (tabela 2). 90-dnevna smrtnost v celotni kohorti je 3,7 % in je posledica internističnih

zapletov pri treh bolnikih (tabela 3). Eden od bolnikov je umrl zaradi nepovratnega septičnega šoka po toksičnem megakolonu, ki je nastal zaradi pooperativne pankreatične fistule (tabela 5) (11). Po drugi strani je bilo ponovnih operacij 0 % v skupini LDP in 9 % v skupini ODP. Indikacije prikazuje tabela 3.

Trajanje hospitalizacije je odvisno od številnih dejavnikov, vključno z razpoložljivostjo osebja, postelj, opreme ter socialnimi in kulturnimi dejavniki, ki se razlikujejo med oddelki in državami (49). Kljub temu med našimi skupinami ni bilo razlik v teh spremenljivkah; skupina LDP (devet dni) je blizu mediane trajanja bolnišničnega bivanja v tej raziskavi (osem dni). Poleg tega je ponovni sprejem predlagan kot bolj poenoten izid, čas do funkcionalnega okrevanja pa bi lahko v prihodnje nadomestil trajanje hospitalizacije (11). Stopnje ponovnih sprejemov se med skupinami niso razlikovale; pri LDP je bilo 15,8 % ponovnih sprejemov, mediana je pri 13 %, referenčna vrednost pa 4,1 %. Med skupinami po AUSN ni bilo razlik v funkcionalnem okrevanju bolnikov, ki je vključevalo štiri dni do peroralnega hranjenja in tri dni do prvega izločanja blata. Zato je referenčna vrednost petih dni bolnišničnega bivanja povsem dosegljiva (Tabeli 2 in 5).

Onkološke izide smo analizirali v podskupini bolnikov z malignimi novotvorbami pankreasa. Kot prikazuje tabela 4, ni bilo razlik med LDP in ODP. Po AUSN je stopnja R0 resekcij 84,6 % v skupini LDP in 90,9 % v ujemajoči se skupini. Mednarodna študijska skupina za pankreatično kirurgijo je leta 2014 določila smernice za limfadenektomijo pri duktalnem adenokarcinomu pankreasa. Za tumorje telesa in repa pankreasa je standardna limfadenektomija postaj 10, 11 in 18, tudi zaradi ustrezne zamejitve bolezni (50). Mnoge raziskave so potrdile pomen teh postaj, vendar so se strinjali tudi, da bi bilo potrebno optimalni obseg limfadenektomije določiti glede na lokacijo tumorja (51–53). Analiza Zhun Hong Wong idr. ni pokazala pomembnih razlik med laparoskopsko, robotsko

in odprto distalno pankreatektomijo glede števila odstranjenih bezgavk, resekcijskih robov in ponovitve bolezni. Stopnja preživetja bolnikov je bila boljša v skupinah po laparoskopski in robotski resekciji kot v skupini po odprti resekciji (33).

Partelli idr. so objavili raziskavo o nefunkcionalnih neuroendokrinih novotvorbah pankreasa, v kateri je bila stopnja pooperativnih zapletov nižja in trajanje bolnišničnega bivanja krajše v laparoskopski skupini. Kljub manjšemu številu odstranjenih bezgavk v laparoskopski skupini (13 proti 10,  $p = 0,0036$ ) sta bili stopnji preživetja brez bolezni in celokupnega preživetja podobni v obeh skupinah (35).

Naša raziskava ima več omejitev. Prvič, število bolnikov v skupini LDP je relativno majhno, kar lahko privede do zmanjšanja statistične moči. Drugič, naša raziskava je retrospektivna, zato je lahko prisotna selekcijska pristranskost. Čeprav je bila izvedena analiza ujemanja po stopnji nagnjenosti za zmanjšanje morebitne pristranskosti, je ta pristop manj učinkovit kot prospektivna randomizirana raziskava. Tretji pomemben vidik je nedoseganje mednarodnih referenčnih vrednosti. Zato bo treba v prihodnosti zvišati število LDP posegov, da bi presegli izzive učne krivulje. Prihodnje raziskave bodo usmerjene v primerjavo dolgoročnih stopenj preživetja bolnikov z malignimi tumorji distalnega dela pankreasa.

Sklenemo lahko, da bi morali usmeriti pozornost v preprečevanje pooperativnih zapletov, saj so onkološki izidi že primerljivi z odprtim pristopom in lajšanje pooperativne bolečine kaže zelo spodbudne rezultate. Za doseganje referenčnih vrednosti bo treba vložiti še veliko dela.

## Reference

1. Cuschieri, A. Laparoscopic surgery of the pancreas. *J. R. Coll. Surg. Edinb.* 1994, 39, 178-184.
2. Vollmer, C.M.; Asbun, H.J.; Barkun, J.; Besselink, M.G.; Boggi, U.; Conlon, K.C.; Han, H.S.; Hansen, P.D.; Kendrick, M.L.; Montagnini, A.L.; et al. Proceedings of the first international state-of-the-art conference on minimally-invasive pancreatic resection (MIPR). *HPB* 2017, 19, 171-177.
3. Bassi, C.; Andrianello, S. Identifying key outcome metrics in pancreatic surgery, and how to optimally achieve them. *HPB* 2017, 19, 178-181.
4. Rosok, B.I.; de Rooij, T.; van Hilst, J.; Diener, M.K.; Allen, P.J.; Vollmer, C.M.; Kooby, D.A.; Shrikhande, S.V. Minimally invasive distal pancreatectomy. *HPB* 2017, 19, 205-214.
5. van Hilst, J.; de Rooij, T.; Klompmaker, S.; Rawashdeh, M.; Aleotti, F.; Al-Sarireh, B.; Alseidi, A.; Ateeb, Z.; Balzano, G.; Berrevoet, F.; et al. Minimally Invasive versus Open Distal Pancreatectomy for Ductal Adenocarcinoma (DIPLOMA): A Pan-European Propensity Score Matched Study. *Ann. Surg.* 2019, 269, 10-17.
6. de Rooij, T.; van Hilst, J.; van Santvoort, H.; Boerma, D.; van den Boezem, P.; Daams, F.; van Dam, R.; Dejong, C.; van Duyn, E.; Dijkgraaf, M.; et al. Minimally Invasive Versus Open Distal Pancreatectomy (LEOPARD): A Multicenter Patient-blinded Randomized Controlled Trial. *Ann. Surg.* 2019, 269, 2-9.
7. Björnsson, B.; Larsson, A.L.; Hjalmarsson, C.; Gasslander, T.; Sandström, P. Comparison of the duration of hospital stay after laparoscopic or open distal pancreatectomy: Randomized controlled trial. *Br. J. Surg.* 2020, 107, 1281-1288.
8. Asbun, H.J.; Moekotte, A.L.; Vissers, F.L.; Kunzler, F.; Cipriani, F.; Alseidi, A.; D'Angelica, M.I.; Balduzzi, A.; Bassi, C.; Björnsson, B.; et al. The Miami International Evidence-based Guidelines on Minimally Invasive Pancreas Resection. *Ann. Surg.* 2020, 271, 1-14.
9. Abu Hilal, M.; van Ramshorst, T.M.E.; Boggi, U.; Dokmak, S.; Edwin, B.; Keck, T.; Khatkov, I.; Ahmad, J.; Al Saati, H.; Alseidi, A.; et al. The Brescia Internationally Validated European Guidelines on Minimally Invasive Pancreatic Surgery (EGU-MIPS). *Ann. Surg.* 2024, 279, 45-57.
10. van Ramshorst, T.M.E.; van Hilst, J.; Boggi, U.; Dokmak, S.; Edwin, B.; Keck, T.; Khatkov, I.; Balduzzi, A.; Pulvirenti, A.; Ahmad, J.; et al. Standardizing definitions and terminology of left-sided pancreatic resections through an international Delphi consensus. *Br. J. Surg.* 2024, 111, znae039.
11. Giani, A.; van Ramshorst, T.; Mazzola, M.; Bassi, C.; Esposito, A.; de Pastena, M.; Edwin, B.; Sahakyan, M.; Kleive, D.; Jah, A.; et al. Benchmarking of minimally invasive distal pancreatectomy with splenectomy: European multicentre study. *Br. J. Surg.* 2022, 109, 1124-1130.
12. Liang, S.; Hameed, U.; Jayaraman, S. Laparoscopic pancreatectomy: Indications and outcomes. *World J. Gastroenterol.* 2014, 20, 14246-14254.
13. Casadei, R.; Ricci, C.; D'Ambra, M.; Marrano, N.; Alagna, V.; Rega, D.; Monari, F.; Minni, F. Laparoscopic versus open distal pancreatectomy in pancreatic tumours: A case-control study. *Updates Surg.* 2010, 62, 171-174.
14. Casadei, R.; Ingaldi, C.; Ricci, C.; Alberici, L.; De Raffe, E.; Vaccaro, M.C.; Minni, F. Laparoscopic versus open distal pancreatectomy: A single centre propensity score matching analysis. *Updates Surg.* 2021, 73, 1747-1755.
15. Kwon, J.; Lee, S.R.; Park, S.Y.; Lee, J.H.; Song, K.B.; Hwang, D.W.; Shin, J.H.; Kim, S.C. Effect of resection margin status on recurrence pattern and survival in distal pancreatectomy for left-sided pancreatic ductal adenocarcinoma. *J. Hepatobiliary Pancreat. Sci.* 2023, 30, 633-643.

16. Malleo, G.; Maggino, L.; Casciani, F.; Lionetto, G.; Nobile, S.; Lazzarin, G.; Paiella, S.; Esposito, A.; Capelli, P.; Luchini, C.; et al. Importance of Nodal Metastases Location in Pancreatoduodenectomy for Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: Results from a Prospective, Lymphadenectomy Protocol. *Ann. Surg. Oncol.* 2022, 29, 3477-3488.
17. Clavien, P.A.; Barkun, J.; de Oliveira, M.L.; Vauthey, J.N.; Dindo, D.; Schulick, R.D.; de Santibanes, E.; Pekolj, J.; Slankamenac, K.; Bassi, C.; et al. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: Five-year experience. *Ann. Surg.* 2009, 250, 187-196.
18. Bassi, C.; Marchegiani, G.; Dervenis, C.; Sarr, M.; Abu Hilal, M.; Adham, M.; Allen, P.; Andersson, R.; Asbun, H.J.; Besselink, M.G.; et al. The 2016 update of the International Study Group (ISGPS) definition and grading of postoperative pancreatic fistula: 11 Years After. *Surgery* 2017, 161, 584-591.
19. Wente, M.N.; Veit, J.A.; Bassi, C.; Dervenis, C.; Fingerhut, A.; Gouma, D.J.; Izbicki, J.R.; Neoptolemos, J.P.; Padbury, R.T.; Sarr, M.G.; et al. Postpancreatectomy haemorrhage (PPH): An International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS) definition. *Surgery* 2007, 142, 20-25.
20. Wente, M.N.; Bassi, C.; Dervenis, C.; Fingerhut, A.; Gouma, D.J.; Izbicki, J.R.; Neoptolemos, J.P.; Padbury, R.T.; Sarr, M.G.; Traverso, L.W.; et al. Delayed gastric emptying (DGE) after pancreatic surgery: A suggested definition by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery* 2007, 142, 761-768.
21. Breivik, H.; Borchgrevink, P.C.; Allen, S.M.; Rosseland, L.A.; Romundstad, L.; Hals, E.K.; Kvarstein, G.; Stubhaug, A. Assessment of pain. *Br. J. Anaesth.* 2008, 101, 17-24.
22. Nugent, S.M.; Lovejoy, T.I.; Shull, S.; Dobscha, S.K.; Morasco, B.J. Associations of Pain Numeric Rating Scale Scores Collected during Usual Care with Research Administered Patient Reported Pain Outcomes. *Pain. Med.* 2021, 22, 2235-2241.
23. Wang, Y.; Li, J.; Weng, Y.; Deng, X.; Jin, J.; Peng, C. A new enhanced recovery after surgery pathway for left-sided pancreatic cancer patients after distal pancreatectomy. *Transl. Cancer Res.* 2019, 8, 2613-2620.
24. Lassen, K.; Coolen, M.M.; Slim, K.; Carli, F.; de Aguilar-Nascimento, J.E.; Schäfer, M.; Parks, R.W.; Fearon, K.C.; Lobo, D.N.; Demartines, N.; et al. Guidelines for perioperative care for pancreaticoduodenectomy: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society recommendations. *Clin. Nutr.* 2012, 31, 817-830.
25. Austin, P.C. An Introduction to Propensity Score Methods for Reducing the Effects of Confounding in Observational Studies. *Multivar. Behav. Res.* 2011, 46, 399-424.
26. Yao, X.I.; Wang, X.; Speicher, P.J.; Hwang, E.S.; Cheng, P.; Harpole, D.H.; Berry, M.F.; Schrag, D.; Pang, H.H. Reporting and Guidelines in Propensity Score Analysis: A Systematic Review of Cancer and Cancer Surgical Studies. *J. Natl. Cancer Inst.* 2017, 109, djw323.
27. Donner, A.; Li, K.Y. The relationship between chi-square statistics from matched and unmatched analyses. *J. Clin. Epidemiol.* 1990, 43, 827-831.
28. Dunnigan, K. Tests of marginal homogeneity and special cases. *Pharm. Stat.* 2013, 12, 213-216.
29. Jagric, T. East meets West: The initial results of laparoscopic gastric cancer resections with Eastern principles in a single Western centre—A propensity score-matched study. *Langenbecks Arch. Surg.* 2021, 406, 2699-2708.
30. Ivancz, A.; Plahuta, I.; Mencinger, M.; Perus, I.; Magdalenic, T.; Turk, S.; Potrc, S. The learning curve of laparoscopic liver resection utilising a difficulty score. *Radiol. Oncol.* 2021, 56, 111-118.
31. Potrc, S.; Ivancz, A.; Pivec, V.; Marolt, U.; Rudolf, S.; Iljevec, B.; Jagric, T. Impact Factors for Perioperative Morbidity and Mortality and Repercussion of Perioperative Morbidity and Long-term Survival in Pancreatic Head Resection. *Radiol. Oncol.* 2018, 52, 54-64.
32. Gavrilidis, P.; Roberts, K.J.; Sutcliffe, R.P. Comparison of robotic vs laparoscopic vs open distal pancreatectomy. A systematic review and network meta-analysis. *HPB* 2019, 21, 1268-1276.
33. Zhun Hong Wong, N.; Wei Ting Yap, D.; Lei Ng, S.; Yu Ning Ng, J.; James, J.J.; Wei Chieh Kow, A. Oncological outcomes in minimally invasive vs. open distal pancreatectomy: A systematic review and network meta-analysis. *Front. Surg.* 2024, 11, 1369169.
34. Korrel, M.; Vissers, F.L.; van Hilst, J.; de Rooij, T.; Dijkgraaf, M.G.; Festen, S.; Groot Koerkamp, B.; Busch, O.R.; Luyer, M.D.; Sandström, P.; et al. Minimally invasive versus open distal pancreatectomy: An individual patient data meta-analysis of two randomized controlled trials. *HPB* 2021, 23, 323-330.
35. Partelli, S.; Andreasi, V.; Rancoita, P.M.V.; Perez-Sanchez, E.; Muffatti, F.; Balzano, G.; Crippa, S.; Di Serio, C.; Falconi, M. Outcomes after distal pancreatectomy for neuroendocrine neoplasms: A retrospective comparison between minimally invasive and open approach using propensity score weighting. *Surg. Endosc.* 2021, 35, 165-173.
36. Ivancz, A.; Plahuta, I.; Magdalenic, T.; Mencinger, M.; Perus, I.; Potrc, S.; Krebs, B. The external validation of a difficulty scoring system for predicting the risk of intraoperative complications during laparoscopic liver resection. *BMC Surg.* 2019, 19, 179.
37. Ivancz, A.; Plahuta, I.; Magdalenic, T.; Iljevec, B.; Mencinger, M.; Perus, I.; Potrc, S. Evaluation of the Iwate Model for Predicting the Difficulty of Laparoscopic Liver Resection: Does Tumor Size Matter? *J. Gastrointest. Surg.* 2021, 25, 1451-1460.
38. Chan, K.S.; Wang, Z.K.; Syn, N.; Goh, B.K.P. Learning curve of laparoscopic and robotic pancreas resections: A systematic review. *Surgery* 2021, 170, 194-206.
39. McCoy, C.E. Understanding the Intention-to-treat Principle in Randomized Controlled Trials. *West. J. Emerg. Med.* 2017, 18, 1075-1078.
40. Lu, Q.; Lu, J.W.; Wu, Z.; Liu, X.M.; Li, J.H.; Dong, J.; Yin, G.Z.; Lv, Y.; Zhang, X.F. Perioperative outcome of elderly versus younger patients undergoing major hepatic or pancreatic surgery. *Clin. Interv. Aging* 2018, 13, 133-141.
41. Pecorelli, N.; Guarneri, G.; Quattromani, R.; Arru, G.G.; Gozzini, L.; Lee, Y.H.; Vallorani, A.; Turi, S.; Partelli, S.; Crippa, S.; et al. The impact of preoperative anemia on pancreatic resection outcomes. *HPB* 2022, 24, 717-726.
42. Kowalsky, S.J.; Zenati, M.S.; Dhir, M.; Schaefer, E.G.; Dopsovic, A.; Lee, K.K.; Hogg, M.E.; Zeh, H.J.; Vollmer, C.M.; Zureikat, A.H. Postoperative narcotic use is associated with development of clinically relevant pancreatic fistulas after distal pancreatectomy. *Surgery* 2018, 163, 747-752.
43. Boyev, A.; Prakash, L.R.; Chiang, Y.J.; Childers, C.P.; Jain, A.J.; Newhook, T.E.; Bruno, M.L.; Arvide, E.M.; Dewhurst, W.L.; Kim, M.P.; et al. Postoperative Opioid Use Is Associated with Increased Rates of Grade B/C Pancreatic Fistula After Distal Pancreatectomy. *J. Gastrointest. Surg.* 2023, 27, 2135-2144.
44. Kang, M.K.; Kim, H.; Byun, Y.; Han, Y.; Choi, Y.J.; Kang, J.S.; Kwon, W.; Han, I.W.; Shin, S.H.; Choi, D.W.; et al. Optimal stapler cartridge selection to reduce post-operative pancreatic fistula according to the pancreatic characteristics in stapler closure distal pancreatectomy. *HPB* 2021, 23, 633-640.

45. Murata, Y.; Maeda, K.; Ito, T.; Gyoten, K.; Hayasaki, A.; Iizawa, Y.; Fujii, T.; Tanemura, A.; Kuriyama, N.; Kishiwada, M.; et al. Efficacy of Reinforced Stapler Versus Hand-sewn Closure of the Pancreatic Stump During Pure Laparoscopic Distal Pancreatectomy to Reduce Pancreatic Fistula. *Surg. Laparosc. Endosc. Percutan Tech.* 2023, 33, 99-107.
46. Xia, N.; Li, J.; Huang, X.; Tian, B.; Xiong, J. Reinforced stapling does not reduce postoperative pancreatic fistula in distal pancreatectomy: A systematic review and meta-analysis. *Updates Surg.* 2023, 75, 2063-2074.
47. Quero, G.; Laterza, V.; Schena, C.A.; Massimiani, G.; Lucinato, C.; Fiorillo, C.; Mezza, T.; Taglioni, F.; Menghi, R.; Di Cesare, L.; et al. Prolonged pre-firing pancreatic compression with linear staplers in distal pancreatectomy: A valuable technique for postoperative pancreatic fistula prevention. *Langenbecks Arch. Surg.* 2024, 409, 184.
48. Kjeseth, T.; Yaqub, S.; Edwin, B.; Kleive, D.; Sahakyan, M.A. Peri-firing compression in prevention of pancreatic fistula after distal pancreatectomy: A systematic review and a cohort study. *Scand. J. Surg.* 2024, 113, 73-79.
49. Barresi, V.; Reggiani Bonetti, L.; Leni, A.; Caruso, R.A.; Tuccari, G. Histological grading in colorectal cancer: New insights and perspectives. *Histol. Histopathol.* 2015, 30, 1059-1067.
50. Tol, J.A.; Gouma, D.J.; Bassi, C.; Dervenis, C.; Montorsi, M.; Adham, M.; Andrén-Sandberg, A.; Asbun, H.J.; Bockhorn, M.; Büchler, M.W.; et al. Definition of a standard lymphadenectomy in surgery for pancreatic ductal adenocarcinoma: A consensus statement by the International Study Group on Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery* 2014, 156, 591-600.
51. Seo, S.; Uemura, K.; Sumiyoshi, T.; Kondo, N.; Okada, K.; Otsuka, H.; Murakami, Y.; Takahashi, S. Optimal lymph-node dissection for pancreatic tail cancer. *Surg. Today* 2022, 52, 1307-1312.
52. Ishida, H.; Ogura, T.; Takahashi, A.; Miyamoto, R.; Matsudaira, S.; Amikura, K.; Tanabe, M.; Kawashima, Y. Optimal Region of Lymph Node Dissection in Distal Pancreatectomy for Left-Sided Pancreatic Cancer Based on Tumor Location. *Ann. Surg. Oncol.* 2022, 29, 2414-2424.
53. Imamura, T.; Yamamoto, Y.; Sugiura, T.; Okamura, Y.; Ito, T.; Ashida, R.; Ohgi, K.; Uesaka, K. Reconsidering the Optimal Regional Lymph Node Station According to Tumor Location for Pancreatic Cancer. *Ann. Surg. Oncol.* 2021, 28, 1602-1611.



# Izzivi pri diagnostiki Wilsonove bolezni

## Challenges in the diagnosis of Wilson's disease

Jernej Breclj<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup> Klinični oddelek za gastroenterologijo, hepatologijo in nutricionistiko, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Bohoričeva c. 20, Ljubljana, Slovenija

<sup>2</sup> Katedra za pediatrijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Bohoričeva c. 20, Ljubljana, Slovenija

Slovenian Journal of Gastroenterology / Gastroenterolog 2025; 2: 25–29

**Ključne besede:** kopičenje bakra, mutacija *ATP7B*, diagnostika, kelacijsko zdravljenje.

**Keywords:** copper accumulation, *ATP7B* mutation, diagnostics, chelation therapy.

### IZVLEČEK

Wilsonova bolezen je redka avtosomno recesivna bolezen presnove bakra, ki jo povzroča mutacija v genu *ATP7B* in je posledica okvarjenega izločanja bakra iz jeter v žolč. Kopičenje bakra v jetrih, možganih in drugih organih povzroči moteno delovanje organov in se kaže z raznoliko klinično sliko jetrne, nevrološke ali psihiatrične bolezni, pogosto brez jasne povezave med simptomi in stopnjo kopičenja bakra. Najpogosteje se pojavi med 4. in 50. letom starosti. Diagnostika temelji na kombinaciji kliničnih, biokemijskih, histoloških in genetskih metod. Ključni diagnostični testi so določitev ceruloplazmina, 24-urnega izločanja bakra z urinom, relativnega izmenljivega bakra in količina bakra v jetrnem tkivu. Leipziška točkovna lestvica omogoča sistematično oceno verjetnosti bolezni. Genetska analiza gena *ATP7B* je pomembna za potrditev diagnoze in presejanje sorodnikov, vendar negativen izvid ne izključuje bolezni. Zdravljenje vključuje kelatorje (penicilamin, trientin), ki omogočajo

### ABSTRACT

Wilson disease is a rare, autosomal recessive inherited disorder of copper metabolism caused by mutations in the *ATP7B* gene, which leads to impaired copper excretion from the liver into the bile. The accumulation of copper in the liver, brain and other organs leads to organ dysfunction. It manifests itself in a broad spectrum of hepatic, neurological or psychiatric symptoms, although there is often no clear correlation between the clinical presentation and the extent of copper overload. The disease is most commonly presented between the ages of 4 and 50 years. Diagnosis is based on a combination of clinical, biochemical, histological and genetic methods. The most important diagnostic tests include serum ceruloplasmin, 24-hour urinary copper excretion, relative exchangeable copper and hepatic copper levels. The Leipzig scoring system provides a structured assessment of the probability of disease. Genetic analysis of the *ATP7B* gene is important for confirming the diagnosis and

\* Doc. dr. Jernej Breclj, dr. med.

Klinični oddelek za gastroenterologijo, hepatologijo in nutricionistiko, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana in Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Bohoričeva c. 20, Ljubljana, Slovenija

E-pošta: jernej.breclj@kelj.si

izločanje odvečnega bakra iz telesa in cinkove preparate, ki zmanjšujejo absorpcijo bakra. Pri simptomatskih bolnikih je priporočljivo začeti s kelatorji, pri predsimptomatskih pa je možna tudi terapija s cinkom. Zgodnje prepoznavanje in ustrezno zdravljenje sta ključna za preprečevanje ireverzibilnih okvar organov. V članku je opisan tudi primer družine iz Slovenije z različnimi kliničnimi slikami Wilsonove bolezni.

for family screening, although a negative result does not rule out the disease. Treatment includes chelating agents (penicillamine, trientine), which promote copper excretion, and zinc supplements, which reduce copper absorption. In symptomatic patients, chelating agents are the preferred first-line therapy, while zinc may be considered in pre-symptomatic individuals. Early detection and appropriate treatment are crucial to prevent irreversible organ damage. The article also presents a case study of a Slovenian family with various clinical manifestations of Wilson's disease.

## UVOD

Wilsonova bolezen je redka dedna bolezen, ki povzroči kopičenje bakra v jetrih, možganih in drugih organih (1). Opisi povezav nevrološke bolezni s cirozo jeter izvirajo iz l. 1860, v l. 1902 in 1903 sta Kayser in Fleischer opisala obročaste spremembe na očeh. Nato jo je leta 1912 opisal Samuel K. Wilson kot 'progresivno lentikularno degeneracijo'. V naslednjih desetletjih so jo povezali s kopičenjem bakra in v 50. letih prejšnjega stoletja začeli za zdravljenje uporabljati kelatorje. Leta 1993 je bil sekvencioniran gen, ki jo povzroča (2). Klinična slika je zelo raznolika in vključuje jetrne, nevrološke in psihiatrične simptome in znake, ki se lahko pojavijo posamično ali v kombinacijah (1).

Wilsonova bolezen je posledica mutacij v genu *ATP7B*, ki kodira jetrni transportni protein za baker. V normalnih pogojih ta protein omogoča izločanje presežnega bakra v žolč in njegovo vključevanje v ceruloplazmin. Pri Wilsonovi bolezni pa je izločanje bakra zmanjšano, kar vodi do kopičenja bakra v hepatocitih, okvare jeter in sproščanja bakra v krvni obtok, kjer nato prizadene druge organe, zlasti možgane (1).

Wilsonova bolezen se deduje avtosomno recesivno. Večina bolnikov je sestavljenih heterozigotov za dve različni patogeni mutaciji v genu *ATP7B*. Do danes je bilo opisanih približno 800 mutacij. Najpogo-

stejša v severnoevropski populaciji je *p.H1069Q*. Genotipsko-fenotipska korelacija je lahko različna pri enakih kombinacijah mutacij (1, 3), kar bom ponazoril z našim primerom družine z Wilsonovo boleznijo v nadaljevanju članka.

Ocenjena prevalenca Wilsonove bolezni je 1/30.000-50.000 oseb, kar jo uvršča med redke bolezni. Genetske raziskave sicer nakazujejo, da je verjetno pogostejša, a ne vedno prepoznana zaradi različne klinične slike. Lahko se pojavi v katerikoli starosti, najpogosteje pa med 4. in 50. letom (1, 3).

Diagnostika Wilsonove bolezni je zahtevna zaradi njene klinične heterogenosti, nespecifičnih simptomov in omejene zanesljivosti posameznih diagnostičnih testov. Bolezen se lahko kaže kot jetrna, nevrološka ali psihiatrična motnja, pogosto brez jasne povezave med simptomi in stopnjo kopičenja bakra. Diagnostična merila, kot so nizka koncentracija ceruloplazmina, povišano izločanje bakra z urinom in prisotnost Kayser-Fleischerjevih obročev, niso vedno prisotna, zlasti ne pri otrocih ali asimptomatskih bolnikih. Poleg tega lahko številne druge bolezni posnemajo Wilsonovo bolezen, kar dodatno otežuje diagnozo. Zato je za zanesljivo diagnozo pogosto potreben multidisciplinaren pristop, ki vključuje kombinacijo kliničnih, biokemijskih, histoloških in genetskih podatkov, podprt z diagnostičnimi algoritmi, kot je leipziška točkovna lestvica (3, 4).

## KLINIČNA SLIKA

Pri otrocih in mladostnikih se Wilsonova bolezen najpogosteje izraža kot jetrna bolezen, ki lahko variira od asimptomatskega povišanja transaminaz do akutne jetrne odpovedi, medtem ko se pri odraslih pogosteje pojavljajo tudi ali samo nevrološki in psihiatrični simptomi in znaki. Nevrološki znaki vključujejo distonijo, tremor, ataksijo, parkinsonizem in dizartrijo, medtem ko so med psihiatričnimi simptomi in znaki pogosti depresija, bipolarna motnja, psihoze in kognitivne motnje. Poleg jeter in možganov so lahko prizadeti tudi drugi organi, kot so oči (Kayser-Fleischerjev obroč), ledvice, srce, skelet in endokrini sistem (1) (Tabela 1).

## DIAGNOSTIKA WILSONOVE BOLEZNI

Zaradi raznolike klinične slike je potrebno na Wilsonovo bolezen pomisliti pri vsakem bolniku z nepojasnjeno jetrno boleznijo. Prvi diagnostični korak vključuje določitev serumske koncentracije ceruloplazmina in 24-urno izločanje bakra z urinom. Novejša preiskava je določitev relativnega izmenljivega bakra (angl. *relative exchangeable copper*, REC), ki predstavlja delež prostega aktivnega bakra v serumu (3) in jo bomo v sodelovanju s Kliničnim inštitutom za klinično kemijo in biokemijo z UKC Ljubljana uvedli tudi v Sloveniji.

Tabela 1: Klinična slika Wilsonove bolezni (prirejeno po (3)).

Področje	Značilnosti
Jetra in vranica	hepatomegalija splenomegalija steatoza jeter povečana AST in/ali ALT ciroza jeter z ali brez zapletov akutna jetrna odpoved
Nevrološka klinična slika	tremor dizartrija ataksija distonija parkinsonizem disfagija choreo-atetozni gibi kognitivne spremembe težave pri pisanju
Psihiatrična klinična slika	motnje razpoloženja spremembe osebnosti depresija anksioznost psihoza
Prizadetost drugih organov	Kayser-Fleischerjev obroč katarakta prizadetost ledvic (tubulopatija) kardiomiopatija pankreatitis skeletne nepravilnosti (npr. artropatija)

Ceruloplazmin v serumu je pogosto znižan pri bolnikih z Wilsonovo boleznijo (< 0,2 g/l), vendar ima lahko do 20 % bolnikov normalne vrednosti. 24-urno izločanje bakra z urinom > 1,6 µmol/24 h je praviloma prisotno bolnikih z Wilsonovo boleznijo. Pri otrocih je priporočena mejna koncentracija nižja > 0,65 µmol/24 h, kar zveča senzitivnost preiskave za to populacijo. REC > 15 % je visoko specifična in občutljiva preiskava za diagnostiko Wilsonove boleznii in je uporaben tudi pri družinskem presejanju. V primeru nejasne diagnoze je priporočljivo določiti vsebnost bakra v jetrnem tkivu (suha teža), kjer je diagnostična koncentracija bakra > 250 µg/g jetrnega tkiva (3, 5).

Pomembno orodje za diagnostiko Wilsonove boleznii je leipziško točkovanje (Tabela 2), ki vključuje klinične, biokemične in genetske podatke. Lestvica vključuje prisotnost Kayser-Fleischerjevega obroča,

nevroloških simptomov, hemolize, izločanja bakra z urinom, koncentracije ceruloplazmina, vsebnosti bakra v jetrih in genetsko analizo mutacij v genu *ATP7B*. Skupni rezultat ≥ 4 točk pomeni visoko verjetnost Wilsonove boleznii, ko se priporoča takojšnje zdravljenje, tudi če genetska in druga diagnostika še nista zaključeni (3).

Genetska analiza gena *ATP7B* je pomembna za potrditev diagnoze in omogoča presejanje sorodnikov. Večina bolnikov ima dve patogeni mutaciji (pogosto kot sestavljeni heterozigoti). Vendar pa odsotnost identificiranih mutacij ne izključuje Wilsonove boleznii, zato genetsko testiranje ne sme biti edini diagnostični kriterij. V nejasnih primerih je priporočljivo sekvenciranje celotnega gena z uporabo metod nove generacije (NGS), vključno z analizo intronskih in regulatornih regij (3).

Tabela 2: Leipziško točkovanje za diagnostiko Wilsonove boleznii (prirejeno po (3)).

	Točke				
Parameter	-1	0	1	2	4
Kayser-Fleischerjev obroč		odsoten		prisoten	
Nevropsihiatrični simptomi ali značilne spremembe na MRI možganov		odsoten		prisoten	
Coombs-negativna (neimunska) hemolitična anemija in visoka serumska koncentracija bakra		odsotna	prisotna		
24-urno izločanje bakra z urinom		normalno	1–2-kratna zg. norm. vrednost	>2-kratna zg. norm. vrednost ali >5-kratna zg. norm. vrednost pri penicilaminskem testu	
Količina bakra v jetrih	normalna		< 250 µg/g	> 250 µg/g	
Serumski ceruloplazmin		> 0,2 g/l	0,1–0,2 g/l	< 0,1 g/l	
Patogene utacije gena <i>ATP7B</i>		brez	1		2

*Interpretacija:*

- ≥ 4: Wilsonova bolezen je zelo verjetna,
- 2–3: Wilsonova bolezen je verjetna,
- 0–1: Wilsonova bolezen je malo verjetna.

Pri bolnikih z akutno jetrno odpovedjo je diagnostika Wilsonove bolezni še težja, saj so običajni diagnostični testi še manj zanesljivi. Tipični znaki vključujejo Coombs-negativno hemolitično anemijo, nizko alkalno fosfatazo, visoko razmerje AST/ALT in prisotnost Kayser-Fleischerjevega obroča. Vrednosti ceruloplazmina so lahko normalne ali le rahlo znižane. V takih primerih je priporočljivo hitro določanje REC, če je na voljo, ter čimprejšnja genetska analiza. V primeru suma na Wilsonovo bolezen kot povzročitelja akutne jetrne odpovedi, je treba zdravljenje začeti takoj (3).

## OPIS DRUŽINE Z WILSONOVO BOLEZNIJO

Pri 2-mesečni deklici z neonatalno holestazo in slabšanjem jetrne funkcije razširjena diagnostika ni ugotovila vzroka jetrne bolezni. Biopsija jeter je pokazala gigantocelični hepatitis s holestazo. Zaradi jetrne odpovedi smo jo v starosti 7 mesecev premestili v bolnišnico v Bergamo v Italiji za presaditev jeter, kjer so opravili dodatne genetske preiskave in potrdili Wilsonovo bolezen (sestavljen heterozigot *p.His1069Gln* in *p.Gln7fs*). Kljub zdravljenju s penicilaminom je potrebovala presaditev jeter. Osem let po presaditvi je na imunosupresivni terapiji zaradi presaditve, zdrava in obiskuje šolo. Zaradi presaditve jeter ne potrebuje specifičnega zdravljenja za Wilsonovo bolezen (6).

V sklopu družinskega testiranja so opravili genetsko diagnostiko še ostali družinski člani, starša in starejša brata. Pri mami (do takrat nediagnosticirani) je bila tudi potrjena Wilsonova bolezen (dokazani dve mutaciji *p.His1069Gln*) in je zdravljena s trientinom. Oče je zdrav prenašalec (ugotovljena mutacija *p.Gln7fs*), starejši brat tudi vendar za drugo mutacijo (*p.His1069Gln*), drugi brat pa ima Wilsonovo bolezen in enako kombinacijo mutacij kot sestra s presajenimi jetri (sestavljen heterozigot *p.His1069Gln* in *p.Gln7fs*), a smo ga diagnosticirali v predsimptomatski fazi in je zdravljen s cinkom (6).

## ZDRAVLJENJE

Kot začetno zdravljenje jetrne bolezni pri Wilsonovi bolezni priporočamo kelator penicilamin. Ob neželenih učinkih ali nedostopnosti preparata na tržišču pa kelator trientin, ki je na voljo v dveh oblikah, kot dihidroklorid in tetrahidroklorid. Pri predsimptomatskih bolnikih ali kot nadaljevalno zdravljenje po izločenju viška bakra v telesu s kelatorjem, je ena od možnosti zdravljenje s cinkom (1, 3).

Dieta ni zadostna za zdravljenje, a je priporočljivo izogibanje živilom z visoko vsebnostjo bakra, kot so školjke, oreški, temna čokolada, kakav v prahu, gobe, jetra in ostala drobovina (3).

## ZAKLJUČEK

Diagnostika Wilsonove bolezni je težka, ker gre za redko bolezen z zelo različno klinično sliko in se lahko skriva pri pogostih jetrnih stanjih, kot so povečani jetrni testi in/ali steatozi jeter. Vedno pa moramo nanjo pomisliti in opraviti dodatne preiskave pri bolnikih, ki imajo poleg jetrne bolezni tudi znake nevrološke ali psihiatrične bolezni.

## Reference

1. Roberts EA, Schilsky ML. Current and emerging issues in Wilson's Disease. *N Engl J Med* 2023; 389(10): 922-38.
2. Dooley JS. The history of Wilson disease. *Clin Liver Dis (Hoboken)* 2024; 23(1): e0238.
3. EASL-ERN Clinical practice guidelines on Wilson's disease. *J Hepatol* 2025. Online ahead of print.
4. Schilsky ML, Roberts EA, Bronstein JM, Dhawan A, Hamilton JP, Rivard AM, et al. A multidisciplinary approach to the diagnosis and management of Wilson disease: 2022 Practice Guidance on Wilson disease from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2023; 77: 1428-55.
5. Socha P, Janczyk W, Dhawan A, Baumann U, D'Antiga L, Tanner S, et al. Wilson's disease in children: a position paper by the Hepatology Committee of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2018; 66(2): 334-44.
6. Nicastro E, Iacone M, Di Giorgio A, Brecelj J, Petruzelli R, Polishchuk RS, et al. Infantile ATP7B-related end-stage liver disease: an exceptional Wilson disease phenotype from consecutive generations. *JPGN Rep* 2021; 2(3): e112.



# Tarčno radionuklidno zdravljenje neuroendokrinih neoplazem – v jetra usmerjen pristop

## Targeted radionuclide treatment of neuroendocrine neoplasms – a liver targeted approach

Ema Maček Ležaić<sup>1</sup>, Luka Ležaić<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Charité - Universitätsmedizin Berlin, Humboldtova Univerza v Berlinu, Berlin, Nemčija

<sup>2</sup>Klinika za nuklearno medicino, UKC Ljubljana, Slovenija

Slovenian Journal of Gastroenterology / Gastroenterolog 2025; 2: 30–35

**Ključne besede:** neuroendokrine neoplazme, nuklearna medicina, molekularno slikanje, PET, SPECT, teranostika, peptidna receptorska radionuklidna terapija (PRRT), intraarterijska PRRT

**Keywords:** neuroendocrine neoplasms, nuclear medicine, molecular imaging, PET, SPECT, theranostics, peptide receptor radionuclide therapy (PRRT), intra-arterial PRRT

### IZVLEČEK

Neuroendokrine neoplazme (NEN) so redka skupina neoplazem z naraščajočo pojavnostjo. Jetra ostajajo prevladujoče mesto metastatskega razsoja pri NEN, prisotnega pri približno polovici bolnikov ob postavitvi diagnoze, delež pa med sledenjem bolezni še narašča. Nuklearna medicina uporablja biološke tarče na NEN tako za molekularno slikanje kot za terapijo, po možnosti najraje v teranostičnem pristopu. Peptidna receptorska radionuklidna terapija (PRRT) je uveljavljena terapevtska modalnost pri metastatskih in neoperabilnih NEN. Trenutno velja za primarni sistemski terapevtski pristop pri razširjenih metastatskih NEN, lahko pa se uporablja tudi pri izolirani ali prevladujoči bolezni jeter; ustrezno zaporedje PRRT in drugih obstoječih terapij,

### ABSTRACT

Neuroendocrine neoplasms (NENs) are a rare group of neoplasms with an increasing incidence. The liver remains the predominant site of metastatic spread in NENs, present in approximately half of patients at diagnosis, and the proportion continues to increase during follow-up. Nuclear medicine uses biological targets on NENs for both molecular imaging and therapy, preferably in a theranostic approach. Peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) is an established therapeutic modality for metastatic and unresectable NENs. It is currently considered the primary systemic therapeutic approach for widespread metastatic NENs, but can also be used for isolated or liver-dominant disease; the appropriate sequencing of PRRT and other exi-

\* Doc. dr. Luka Ležaić, dr. med.

Klinika za nuklearno medicino, UKC Ljubljana, Zaloška 7, 15252 Ljubljana

E-pošta: luka.lezaic@kclj.si

usmerjenih v jetra, se v tem kontekstu razvija vzporedno z nastajajočimi pristopi in ostalimi študijami, ki še raziskujejo in določajo zaporedje teh terapij. Optimalno izbiro in zaporedje terapevtskih modalitet pri posameznem bolniku vedno opravlja multidisciplinarna ekipa. Rezultati nedavne študije NETTER-2 so podprli uporabo PRRT sistemske terapije kot prvo izbiro pri zdravljenju napredovalih gastroenteropankreatskih neuroendokrinih neoplazem II. oziroma III. stopnje (G2/G3 NEN), kar potrjuje pomembnost njene razvijajoče se vloge.

## UVOD

Nevroendokrine neoplazme (NEN) so relativno redka skupina neoplazem, katerih pojavnost se v zadnjih desetletjih povečuje (od približno 1/100.000 do več kot 7/100.000) [1], kar je posledica večjega zavedanja in izboljšanja diagnostičnih metod, predvsem funkcionalnega molekularnega slikanja, ki v ta namen uporablja biološke značilnosti NEN: izražanje somatostatinskih receptorjev (enofotonski radiofarmaki, kot so [<sup>111</sup>In]In-DTPA-OC (Octreoscan®) in [<sup>99m</sup>Tc]Tc-HYNIC-TOC (Tektrotyd®); pozitronski radiofarmaki, kot so [<sup>68</sup>Ga]Ga-DOTA-TOC/TATE/NOC [2]), sinteza in skladiščenje biogenih aminov (enofotonski radiofarmak [<sup>123</sup>I]metajodobenzilguanidin ([<sup>123</sup>I]MIBG), pozitronski radiofarmak [<sup>18</sup>F]fluoro-dihidroksi-fenilalanin ([<sup>18</sup>F]FDOPA) [2]). Čeprav je prognoza v primerjavi z večino drugih malignih obolenj na splošno ugodna, se NEN pogosto izkažejo za metastatske ob diagnozi in med sledenjem (izhodiščno pri približno 50 %, nato s postopnim povečevanjem) [3]. Jetra so najpogostejši organ zasevanja pri NEN [3], pri čemer je obseg metastatske bolezni prognostični dejavnik [4]. Zmanjšanje in/ali nadzor obsega metastatske bolezni zato ostaja vodilni cilj pri zdravljenju.

sting liver-directed therapies is evolving in this context in parallel with emerging approaches and other studies that are still investigating and determining the sequencing of these therapies. A multidisciplinary team always performs the optimal selection and sequencing of therapeutic modalities for an individual patient. The results of the recent NETTER-2 study supported the use of PRRT systemic therapy as the first choice in the treatment of advanced stage II or III gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms (G2/G3 NEN), confirming the importance of its evolving role.

## V JETRA USMERJENO ZDRAVLJENJE PRI METASTATSKIH NEN

Za zdravljenje izolirane ali prevladujoče metastatske bolezni jeter so na voljo različni pristopi: kirurški posegi, različne tehnike transarterijske embolizacije (vključno z običajno embolizacijo, TAE; kemijsko embolizacijo; TACE, embolizacijo z zrnci, ki sproščajo zdravila, TACE-DEB; radioembolizacijo z itrijem-90 (<sup>90</sup>Y) ali holmijem-166 (<sup>166</sup>Ho) označenimi sferami, TARE), različne tehnike ablacije (radiofrekvenčna ablacija, RFA; mikrovalovna ablacija, MWA) in peptidna receptorska radionuklidna terapija (PRRT), ki je usmerjena v somatostatinske receptorje (SSTR) na metastatskih lezijah z uporabo (skoraj) enakega vektorja kot za diagnostične namene, označenega z beta sevalci, kot sta <sup>90</sup>Y ali lutecij-177 (<sup>177</sup>Lu) [5]; z vezavo terapevtskega radiofarmaka na SSTR dosežemo tarčno obsevanje tumorskega tkiva. NEN so izrazito multidisciplinarno obravnavana bolezen, pri kateri je izbira terapevtske metode običajno sprejeta kot odločitev multidisciplinarnega konzilija. Nekatere terapevtske možnosti vključujejo tudi nuklearnomedicinski pristop (t. j. uporabo odprtih virov radioaktivnosti za terapevtski učinek): pri TARE se načrtovanje in izvedba zdravljenja odvijata v tesnem sodelovanju z interventno radiologijo, medtem ko je PRRT terapevtska modalnost, ki jo praviloma načrtujejo in izvajajo samostojno na oddelkih nuklearne medicine.

Trenutno nimamo trdnih priporočil glede ustreznega zaporedja v jetra usmerjenega zdravljenja napredovalih NEN z izključnimi ali prevladujočimi metastazami v jetrih [6]. Številni dejavniki vplivajo na izbiro in zaporedje uporabljenih modalnosti: izraženost SSTR, izvor in gradus NEN, obseg boleznih (celokupno kot tudi posamezne spremembe), nagnjenost k napredovanju oziroma rasti, hormonska aktivnost. Izključno hepatično usmerjene modalnosti (kirurgija, embolizacija, ablacija) lahko imajo prednost pri izključno jetrni zajetosti v primerjavi s PRRT, ki je prvenstveno sistemska oblika zdravljenja pri napredovali boleznih.

## **PRRT IN METASTATSKE/INOPERABILNE NEN**

Če izražanje SSTR na tarčnih lezijah NEN zadošča za pričakovan ustrezen terapevtski učinek, radiofarmak apliciramo intravensko v infuziji, ki traja okoli 30 minut; zdravljenje običajno obsega štiri aplikacije standardizirane aktivnosti (7400 MBq) z osmimi tedni razmika [7]. Podrobnejša razprava o absolutnih in relativnih indikacijah, kontraindikacijah, dolgoročnih sopojavih (zlasti možnost okvare ledvic in kostnega mozga) in vzporednih postopkih ob PRRT je onkraj obsega prispevka. Slednji so povzeti v priporočilih in zahtevanih standardih omenjenih postopkov [8-10].

## **TRENTNI STATUS PRRT V OBRAVNAVI NEN**

Klinične izkušnje s PRRT obsegajo več kot tri desetletja [11]. Pristop se je postopoma razvil iz eksperimentalnega/reševalnega postopka za napredovale metastatske NEN v raziskavah faze I/II do uveljavljene terapevtske metode, ki je vključena v priporočila in se danes izvaja v klinični praksi. Prelomna raziskava NETTER-1 kot randomizirana raziskava faze III [12], ki je primerjala PRRT z zdravljenjem s somatostatinskimi analogi v visokem odmerku je potrdila obstoječe klinične izkušnje pri zdravljenju NEN tankega črevesa gradusa 1/2 (G1/G2) in PRRT uveljavila kot zdravljenje druge linije z odobritvijo

Evropske agencije za zdravila za [<sup>177</sup>Lu]Lu-DOTATATE. Na podlagi obstoječih kliničnih izkušenj in podatkov registrov onkoloških obolenj PRRT uporabljamo tudi pri napredovalih metastatskih ostalih gastroenteropankreatičnih (GEPNEN), bronhialnih NEN in NEN neznanega izvora G1/G2, kot tudi pri metastatskem feokromocitomu/paragangliomu (PPGL), običajno v primerih z nizko stopnjo privzema MIBG, strukturnega analoga noradrenalina, ki se kopiči v PPGL in se lahko uporablja na podoben diagnostično-terapevtski (teranostični) način (označen z jodom-123/131, <sup>123</sup>I/<sup>131</sup>I).

V kliničnih raziskavah faze I/II, ki so uporabljale PRRT z <sup>90</sup>Y/<sup>177</sup>Lu, so poročali o popolnem ali delnem odzivu pri približno 30–35 % in stabilizaciji bolezni pri približno 50–60 % bolnikov z ugodnim celokupnim preživetjem in preživetjem brez napredovanja bolezni v primerjavi z alternativnimi možnostmi zdravljenja [11]. Skupno so pri več kot 80 % bolnikov dosegli nadzor bolezni [13]. V raziskavi NETTER-1 je PRRT v kombinaciji z običajnim odmerkom hladnega somatostatinskega analoga (SSA) prispevala k signifikantno višjemu deležu celokupnega odgovora (18 % v primerjavi s 3 %), ocenjenemu deležu preživetja brez napredovanja bolezni (65,2 % v primerjavi z 10,8 % po 20 mesecih) in ocenjenemu celokupnemu preživetju (približno 80 % v primerjavi s 50 % po 20 mesecih) v primerjavi z zdravljenjem s somatostatinskimi analogi v visokem odmerku [12, 14]. Prisotnost ene ali več velikih (> 3 cm) jetrnih metastaz se je izkazala kot napovedni dejavnik signifikantno slabšega izida [15]. Nedavno zaključena raziskava faze III NETTER-2 je pokazala, da [<sup>177</sup>Lu]Lu-DOTATATE v kombinaciji z običajnim odmerkom SSA signifikantno podaljša čas preživetja brez napredovanja bolezni v primerjavi z visokim odmerkom SSA v prvi liniji zdravljenja pri bolnikih z novo diagnosticirano metastatsko, dobro diferencirano G2/G3 GEPNEN. Mediana preživetja brez napredovanja bolezni je znašala 22,8 mesecev proti 8,5 mesecev, z deležem objektivnega odgovora 43,0 % proti 9,3 %. Ti rezultati nakazujejo na umestitev [<sup>177</sup>Lu]Lu-DOTATATE kot novega standardnega zdravljenja v prvi liniji za to podskupino bolnikov [16].

## POTENCIAL IN OMEJITVE INTRAARTERIJSKE PRRT

V več raziskavah so opredeljevali tudi potencial intraarterijske (IA) PRRT za povišan privzem terapevtskega radiofarmaka v jetrnih metastazah NEN. Raziskave so privedle do neenotnih zaključkov. Kratochwil in sodelavci [17] so uporabili infuzijo [<sup>90</sup>Y/<sup>177</sup>Lu]Y/Lu-DOTATOC (do 5 aplikacij) v jetrno arterijo (IAPRRT) pri 15 bolnikih z pretežno jetrnimi metastazami GEP NEN. V pilotni raziskavi so poročali o 60 % objektivnem odzivu, vključno s popolnim odgovorom pri 7 % in delnim odgovorom pri 53 % bolnikov, mediano preživetje do napredovanja bolezni je preseglo 20 mesecev. Rezultate so dopolnili z analizo farmakokinetike, ki je pokazala 3,5-kratno povišanje privzema radiofarmaka v metastazah v primerjavi z intravensko aplikacijo; nasičenost receptorjev in prerazporeditev radiofarmaka sta bila prepoznana kot pomembna dejavnika vpliva na učinkovitost metode. Primerljive rezultate so poročali Limouris in sodelavci [18] pri skupno 17 bolnikih (delni odgovor pri 67 %, stabilna bolezen pri 25 %; mediano preživetje do napredovanja bolezni 14 mesecev) po IAPRRT z [<sup>177</sup>Lu]Lu-DOTATATE (do 6 aplikacij) na podlagi pozitivnih izkušenj IAPRRT z [<sup>111</sup>In]In-DTPA-OC [19].

Nasprotno pa je bila raziskava Lawhn-Heath in sodelavcev [20] z IAPRRT z [<sup>90</sup>Y]Y-DOTATOC pri 10 bolnikih z metastazami NEN v jetrih kljub obetavnemu dozimetričnemu modeliranju predčasno prekinjena zaradi pomanjkanja učinkovitosti zdravljenja, pri čemer je bil najboljši dosežen izid stabilizacija bolezni pri 90 % bolnikov; vzrok nizke učinkovitosti bi sicer lahko bila zgolj ena terapevtska aplikacija IAPRRT. Poleg tega pri primerjavi intravenske in intraarterijske aplikacije diagnostičnega radiofarmaka [<sup>68</sup>Ga]Ga-DOTATATE na PET slikanju ni bilo opaziti pomembnega povišanja privzema v jetrnih metastazah, dva bolnika z veliko maso tumorja pa sta umrla znotraj 6 mesecev od uvedbe zdravljenja s posledičnimi pomisleki glede varnosti. Najnovejši rezultati izhajajo iz

raziskave faze II LUTIA, načrtovane s posameznim bolnikom kot lastno kontrolo [21]. V raziskavi je 27 bolnikov z bilobarno metastatsko G1/G2 GEPNEN prejelo IAPRRT z [<sup>177</sup>Lu]Lu-DOTATATE v en jetrni reženji, pri čemer je bil kontralateralni reženji (in tam prisotne metastatske lezije) uporabljen kot kontrola. IAPRRT režnja je pokazala statistično nepomembno 17 % povečanje razmerja med tumorjem/metastazami in netumorskim tkivom v primerjavi s kontrolo, prav tako niso opazili razlik v radiološkem ali kliničnem odzivu po 3 ali 6 mesecih. Minimalne pozitivne učinke so pripisali farmakološkimi (visoka izhodiščna afiniteta SSTR za [<sup>177</sup>Lu]Lu-DOTATATE), molekularnim (hitra internalizacija receptorjev) in fiziološkimi (minimalna heterogenost perfuzije pri dobro diferenciranih tumorjih) dejavnikom.

## NADALJNI RAZVOJ PRRT

Čeprav je pri metastatskih NEN PRRT z vidika učinkovitosti nasproti toksičnosti verjetno terapevtska modalnost izbora [22], randomiziranih raziskav, ki bi PRRT primerjale z drugimi terapevtskimi možnostmi, ni veliko. Poleg omenjene raziskave NETTER-1 pri NEN tankega črevesa nedavno objavljeni rezultati raziskave NETTER-2 nakazujejo vlogo PRRT kot prve izbire pri višji stopnji (G2/G3) GEP-NEN; potekajoče raziskave, kot je COMPOSE, bodo dodatno opredeljevale vlogo PRRT v primerjavi s kemoterapijo in tarčnim zdravljenjem pri isti populaciji, raziskave, kot sta COMPETE (PRRT proti everolimusu pri GEPNEN G1/G2) in OCCLURANDOM (PRRT proti sunitinibu pri GEPNEN G1/G2) pa bosta omogočili določiti optimalno zaporedje terapevtskih modalnosti pri GEPNEN. Pričakujemo, da bo tudi IAPRRT ob ustreznih prilagoditvah predmet nadaljnjih raziskav.

Številne nove terapevtske pristope aktivno preučujejo: NEN je možno tarčno zdraviti s kombinacijo radionuklidov (beta sevalca <sup>177</sup>Lu/<sup>90</sup>Y; tkivni doseg 2 mm/12 mm), z uporabo novih radionuklidov (alfa sevalca bizmut-213, <sup>213</sup>Bi ali aktinij-225, <sup>225</sup>Ac,

ki v bistveno krajšem dosegu – do 100  $\mu\text{m}$  – v tarčnem tkivu deponirajo bistveno več energije – približno faktor  $10^3$ ) ali novih ligandov (antagonisti SSTR se na receptorje vežejo z višjo afiniteto). PRRT lahko uporabljamo v kombinaciji z drugimi (dopolnilnimi) načini za dodano učinkovitost s poškodovanjem DNK (CAP/TEM), zavoro mTOR (everolimus), zavoro popravljanja DNK (olaparib, topotekan), motenjem celičnega cikla (taksani) ali zavoro imunskih kontrolnih točk (nivolumab). Rezultate potekajočih raziskav pričakujemo z visokim zanimanjem [23].

## ZAKLJUČEK

Vloga PRRT pri zdravljenju NEN in jetrnih metastaz NEN se razvija, prav tako pa se razvijajo metode in znanje o optimalnem zaporedju obstoječih terapij, usmerjenih v jetra. Čeprav je primarno oblika sistemske terapije, ima lahko PRRT vlogo tudi pri izoliranih ali pretežno jetrnih metastazah NEN. Ostali pristopi, kot je IAPRRT, zaenkrat niso z gotovostjo dokazali pomembnega izboljšanja v privzemu terapetskega radiofarmaka v jetrnih metastazah ali v odzivu na zdravljenje v primerjavi s konvencionalno intravensko aplikacijo. Po drugi strani novi dokazi utemeljeno nakazujejo na razširitev indikacij za PRRT v zgodnejše faze zdravljenja (zlasti pri višjem gradusu GEPNEN v prvo linijo zdravljenja). Glede na biološko raznolikost in klinično prezentacijo NEN je optimalno zaporedje in/ali kombinacija metod zdravljenja vedno domena specializiranega multidisciplinarnega tima.

## Literatura

1. Dasari A, Mehta K, Byers LA, Sorbye H, Yao JC. Comparative study of lung and extrapulmonary poorly differentiated neuroendocrine carcinomas: A SEER database analysis of 162,983 cases. *Cancer*. 2018; 124(4): 807-815.
2. Refardt J, Hofland J, Wild D, Christ E. Molecular Imaging of Neuroendocrine Neoplasms. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022; 107(7): e2662-e2670.
3. Pavel M, O'Toole D, Costa F, Capdevila J, Gross D, Kianmanesh R, et al.; Vienna Consensus Conference participants. ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Distant Metastatic Disease of Intestinal, Pancreatic, Bronchial Neuroendocrine Neoplasms (NEN) and NEN of Unknown Primary Site. *Neuroendocrinology*. 2016; 103 (2): 172-85.
4. Yao JC, Hassan M, Phan A, Dagohoy C, Leary C, Mares JE, et al. One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumours in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol*. 2008; 26 (18): 3063-72.
5. Ngongoni R, Visser B. Surgery, Liver Directed Therapy and Peptide Receptor Radionuclide Therapy for Pancreatic Neuroendocrine Tumour Liver Metastases. *Cancers (Basel)*. 2022; 14 (20): 5103.
6. Lehrman ED, Fidelman N. Liver-Directed Therapy for Neuroendocrine Tumor Liver Metastases in the Era of Peptide Receptor Radionuclide Therapy. *Semin Intervent Radiol*. 2020; 37 (5): 499-507.
7. Beex MN, Minczeles NS, Brabander T, de Herder WW, Nonnekens J, Hofland J. A Clinical Guide to Peptide Receptor Radionuclide Therapy with  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE in Neuroendocrine Tumor Patients. *Cancers (Basel)*. 2022; 14 (23): 5792.
8. Hicks RJ, Kwekkeboom DJ, Krenning E, Bodei L, Grozinsky-Glasberg S, Arnold R, et al.; Antibes Consensus Conference participants. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Neoplasia: Peptide Receptor Radionuclide Therapy with Radiolabelled Somatostatin Analogues. *Neuroendocrinology*. 2017; 105 (3): 295-309.
9. Hope TA, Abbott A, Colucci K, Bushnell DL, Gardner L, Graham WS, et al. NANETS/SNMMI Procedure Standard for Somatostatin Receptor-Based Peptide Receptor Radionuclide Therapy with  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE. *J Nucl Med*. 2019; 60 (7): 937-943.
10. Hope TA, Bodei L, Chan JA, El-Haddad G, Fidelman N, Kunz PL, et al. NANETS/SNMMI Consensus Statement on Patient Selection and Appropriate Use of  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE Peptide Receptor Radionuclide Therapy. *J Nucl Med*. 2020; 61 (2): 222-227.
11. Kwekkeboom DJ, Krenning EP. Peptide Receptor Radionuclide Therapy in the Treatment of Neuroendocrine Tumours. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2016; 30 (1): 179-91.
12. Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, Hendifar A, Yao J, Chasen B, et al.; NETTER-1 Trial Investigators. Phase 3 Trial of  $^{177}\text{Lu}$ -Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumours. *N Engl J Med*. 2017; 376 (2): 125-135.
13. Kim SJ, Pak K, Koo PJ, Kwak JJ, Chang S. The efficacy of ( $^{177}\text{Lu}$ )-labelled peptide receptor radionuclide therapy in patients with neuroendocrine tumours: a meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015; 42 (13): 1964-70.

14. Strosberg J, Wolin E, Chasen B, Kulke M, Bushnell D, Caplin M, et al.; NETTER-1 Study Group. Health-Related Quality of Life in Patients with Progressive Midgut Neuroendocrine Tumours Treated With <sup>177</sup>Lu-Dotatate in the Phase III NETTER-1 Trial. *J Clin Oncol*. 2018; 36 (25): 2578-2584.
15. Strosberg J, Kunz PL, Hendifar A, Yao J, Bushnell D, Kulke MH, et al.; NETTER-1 study group. Impact of liver tumour burden, alkaline phosphatase elevation, and target lesion size on treatment outcomes with <sup>177</sup>Lu-Dotatate: an analysis of the NETTER-1 study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2020; 47 (10): 2372-2382.
16. Singh S, Halperin D, Sten Myrehaug, Herrmann K, Pavel M, Kunz PL, et al. [<sup>177</sup>Lu]Lu-DOTA-TATE plus long-acting octreotide versus high dose long-acting octreotide for the treatment of newly diagnosed, advanced grade 2–3, well-differentiated, gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours (NETTER-2): an open-label, randomised, phase 3 study. *The Lancet*. 2024 Jun 5; 403 (10446): 2807-17.
17. Kratochwil C, López-Benítez R, Mier W, Haufe S, Isermann B, Kauczor HU, et al. Hepatic arterial infusion enhances DOTATOC radiopeptide therapy in patients with neuroendocrine liver metastases. Choyke PL, Haberkorn U, Giesel FL. *Endocr Relat Cancer*. 2011; 18 (5): 595-602.
18. Limouris GS, Karfis I, Chatzioannou A, Paphiti MI, Lyra M, Gennatas K, et al. Super-selective hepatic arterial infusions as established technique ('ARETAIEION' Protocol) of [<sup>177</sup>Lu]DOTA-TATE in inoperable neuroendocrine liver metastases of gastro-entero-pancreatic (GEP) tumors. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2012; 56 (6): 551-8.
19. Limouris GS, Chatzioannou A, Kontogeorgakos D, Mourikis D, Lyra M, Dimitriou P, et al. Selective hepatic arterial infusion of In-<sup>111</sup>-DTPA-Phe1-octreotide in neuroendocrine liver metastases. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008; 35 (10): 1827-37.
20. Lawhn-Heath C, Fidelman N, Chee B, Jivan S, Armstrong E, Zhang L, et al. Intraarterial Peptide Receptor Radionuclide Therapy Using <sup>90</sup>Y-DOTATOC for Hepatic Metastases of Neuroendocrine Tumours. *J Nucl Med*. 2021; 62 (2): 221-227.
21. Ebbers SC, Braat AJAT, Moelker A, Stokkel MPM, Lam MGEH, Barentsz MW. Intra-arterial versus standard intravenous administration of lutetium-177-DOTA-octreotate in patients with NET liver metastases: study protocol for a multicentre, randomized controlled trial (LUTIA trial). *Trials*. 2020; 21 (1): 141.
22. Liu T, Liao J, Dang J, Li G. Treatments for patients with advanced neuroendocrine tumours: a network meta-analysis. *Ther Adv Med Oncol*. 2019; 11:1758835919853673.
23. Del Olmo-García MI, Prado-Wohlwend S, Bello P, Segura A, Merino-Torres JF. Peptide Receptor Radionuclide Therapy with [<sup>177</sup>Lu]Lu-DOTA-TATE in Patients with Advanced GEP NENS: Present and Future Directions. *Cancers (ABasel)*. 2022; 14 (3): 584.



# Probiotiki: vloga v zdravju človeka in terapevtski potencial

## Probiotics: role in human health and therapeutic potential

Maša Kozmos\*

*Katedra za mikrobiologijo, biokemijo, molekularno biologijo in biotehnologijo, Univerza v Mariboru, Fakulteta za kmetijstvo in biosistemske vede, Pivola 10, 2311 Hoče*

Slovenian Journal of Gastroenterology / Gastroenterolog 2025; 2: 36–46

**Ključne besede:** probiotiki; koristni fiziološki učinki; črevesna mikrobiota; varnost

**Keywords:** probiotics; beneficial physiological effects; gut microbiota; safety

### IZVLEČEK

Pomen črevesne mikrobiote v vitalnih fizioloških procesih organizma kaže na njihovo pomembno vlogo v zdravju vseh sesalcev. Z nepravilnostmi v sestavi in številu mikrobnih populacij, ki jih je moč zaslediti v lokalnih želodčno-črevesnih in/ali sistemskih motnjah, je postalo proučevanje mikrobiote za diagnostične in terapevtske namene izrednega pomena. Zatorej je upoštevanje morebitnega nastanka disbioze ob katerikoli patologiji želodčno-črevesnega trakta nujno, čeprav obnova mikrobiote ni vedno pokazatelj medsebojne odvisnosti s kliničnim stanjem osebkov. Odkrivanje novih bakterijskih vrst in njihovih presnovkov, vključenih v patogenezo črevesnih bolezni (enteropatij), je zato nujno potrebno, saj lahko pripomore k stalno razvijajočim se diagnostičnim in terapevtskim strategijam. Namen članka je pred-

### ABSTRACT

The importance of the gut microbiota for the vital physiological processes of the organism indicates its important role in the health of all mammals. Given the abnormalities in the composition and number of microbial populations that can be detected in localised gastrointestinal and/or systemic diseases, the study of the microbiota is of paramount importance for diagnostic and therapeutic purposes. Therefore, considering the possible presence of dysbiosis in any pathology of the gastrointestinal tract is essential, even if the recovery of the microbiota is not always an indicator of interdependence with the clinical condition of the individual. The discovery of new bacterial species and their metabolites involved in the pathogenesis of intestinal diseases (enteropathies) is therefore urgently needed, as it can contribute to the constantly evolving diagnostic and

\* Doc. dr. Maša Kozmos, dr. vet. med.

Katedra za mikrobiologijo, biokemijo, molekularno biologijo in biotehnologijo, Univerza v Mariboru, Fakulteta za kmetijstvo in biosistemske vede, Pivola 10, 2311 Hoče

E-pošta: masa.kozmos@um.si

staviti probiotike, njihov dosedanji koristni fiziološki vpliv in varno uporabo pri ljudeh. V prid probiotikom lahko štejemo veliko pozitivnih dejavnikov, ki vodijo v sposobnost modulacije zdravja in v splošno izboljšanje zmogljivosti organizma ter počutja ljudi. Ravno zato je uporaba in vpliv probiotikov že desetletja predmet nenehnih raziskav, kjer probiotike vključujejo v različne klinične študije kot del zdravljenja in izboljšanega vodenja specifičnih patoloških stanj.

therapeutic strategies. The article aims to present probiotics, their beneficial physiological effects to date and their safe use in humans. There are many positive factors in favour of probiotics, which lead to a modulation of health and an overall improvement in the performance of the organism and the well-being of humans. It is precisely for this reason that the use and effects of probiotics have been the subject of ongoing research for decades. Probiotics are used in various clinical studies as part of the treatment and improved management of certain pathological conditions.

## UVOD

Zdravje in dobro počutje ljudi zavisi od številnih dejavnikov, tako genetskih, kot okoljskih. Med slednje je omembe vredna pestrost prehrane, gibanje ter drugi vplivi okolja (npr. stres). Proučevanje kompleksnih interakcij med omenjenimi dejavniki je vodilo do spoznanja o tem, da je pomemben delež dobrobiti človeka odvisen tudi od stanja mikroflore, t. j. skupka vseh mikroorganizmov, ki ga poimenujemo mikrobiota. Sestava in delovanje slednje sta v tesni povezavi s številnimi boleznimi [1–3].

Raziskovanje vloge črevesne mikrobiote pri človekovem zdravju še vedno predstavlja pomemben izziv sodobne znanosti. Kljub številnim odprtim vprašanjem pa raziskave soglasno potrjujejo, da imata fiziološko stanje črevesja in ravnovesje njegove mikrobiote ključno vlogo pri ohranjanju celostnega zdravja človeka [4, 5]. Delovanje črevesne mikrobiote vpliva na absorpcijo in presnovo ključnih hranil, dodatno pa mikrobiota igra pomembno vlogo pri zaščitni funkciji gostitelja [6]. Motnje v delovanju, sestavi in številu črevesne mikrobiote lahko vodijo do t. i. disbioz, te pa nadalje v različna patološka stanja, kar lahko privede do bolezni kot so driska, alergije, motnje v presnovi številnih snovi in druge želodčno-črevesne anomalije [7].

Odkrivanje razlik v črevesni mikrobioti (sestavi in številu) med zdravimi ter bolnimi ljudmi je pri-

vedlo do spoznanja, da bi njeno spreminjanje lahko ugodno vplivalo na zdravje organizma [8]. Preventiva in zdravljenje disbioz z namenom obnove črevesne mikrobiote in vzpostavitve ponovnega ravnovesja v črevesju nakazuje uporabo različnih strategij: uporabo zdravstvenih pripravkov (antibiotiki), uporabo prebiotikov, probiotikov ter kombinacije obeh (sinbiotiki) in ne nazadnje presaditev črevesne mikrobiote [9].

## ČREVESNA MIKROBIOTA

Mikrobne celice človeškega organizma v večini naseljujejo želodčno-črevesni trakt, kjer domuje od 2000 do 3000 vrst ter predstavljajo večinski del vseh celic, ki sestavljajo človeško telo [10]. Skupek črevesnih mikroorganizmov kaže na precej unikatno sestavo vsakega posameznika, kot je unikatna posameznikov prstni odtis [11]. Namreč, od več kot tisočih vrst mikroorganizmov, ki domujejo v želodčno-črevesnem sistemu, lahko v vsakem zdravem individuumu najdemo sto in več različnih, zanj specifičnih vrst [10].

Raziskave črevesne mikrobiote so razkrile njihovo pomembno vlogo pri obrambi telesa, kontroli celičnih rastnih ciklov ter presnovi telesa [12]. Prav tako je danes znan pomen črevesne mikrobiote v patogenezi veliko presnovnih motenj, kot posledica neustreznega prehranjevanja [13]. Ravno hrana, ki vključuje nizek vnos zelenjave in visok

delež procesiranih živil, dodatno negativno vpliva na zdravje. Takšen način prehranjevanja pomembno prispeva k spremembam v sestavi črevesne mikrobiote ter vodi v njeno disbiozo, kar je lahko povezano z razvojem različnih bolezenskih stanj [14]. Številne znanstvene študije na področju probiotikov potrjujejo kompleksno, dvosmerno interakcijo med črevesno mikrobioto gostitelja in probiotičnimi mikroorganizmi, ki lahko pomembno prispeva k ublažitvi različnih patoloških stanj ter s tem k splošnemu izboljšanju zdravstvenega stanja posameznika [15].

## PROBIOTIKI

### Definicija in lastnosti probiotikov

Raziskave na področju probiotikov lahko temeljijo na analizah probiotičnih lastnosti mikroorganizmov v prehrani (npr. fermentiranih živilih kot so jogurt, tempeh, kombuča, kefir, ipd. [16]) in prehranskih dopolnilih [17]. Nadalje lahko raziskave temeljijo tudi na analizah probiotičnih lastnosti mikroorganizmov, ki so bili izolirani iz črevesja zdravih oseb in živali [18]. Do danes so bile predlagane številne zamenjave/alternative protimikrobnim zdravilom, od katerih se je uporaba probiotikov izkazala za relativno učinkovito.

Probiotiki so opredeljeni kot 'živi mikroorganizmi, ki imajo, ob zaužitju v zadostnih količinah, ugoden vpliv na zdravje gostitelja' – definicija, ki jo je priznala Svetovna zdravstvena organizacija (WHO: World Health Organization) in Organizacija za prehrano in kmetijstvo (FAO: Food and Agriculture Organization) [19, 20]. Vsekakor je na tem mestu potrebno omeniti, da obstaja vse več znanstvenih dokazov o ugodnem vplivu ne-živih delov (poškodovanih ali nepoškodovanih) mikroorganizmov – paraprobiotikov in njihovih presnovkov – postbiotikov na zdravje gostitelja. Pomen njihovega delovanja je med drugim tudi zanimiv zato, ker je njihova uporaba dokazano varna celo pri ranljivih, dovzetnejših osebkih [21, 22].

Med probiotike štejemo različne vrste mikroorganizmov, od bakterij, kvasovk do plesni. Tabela 1 prikazuje seve probiotikov, ki so vnešeni v živila ali prehranska dopolnila in se v praksi najpogosteje uporabljajo pri ljudeh. Večina teh probiotičnih sevov izvira iz raznolike skupine mlečnokislinskih bakterij, pri čemer izstopajo predstavniki iz rodov *Lactobacillus*, *Streptococcus*, *Enterococcus* in *Lactococcus*. Tudi seve drugih bakterijskih rodov in vrst uvrščamo med probiotike. Med slednjimi so najpogostejši rodovi: *Bacillus*, *Propionibacterium*, *Bifidobacterium*, *Escherichia*. Probiotične predstavnike najdemo tudi med specifičnimi vrstami kvasovk iz rodu *Saccharomyces* in plesni iz rodu *Aspergillus* [23–25]. Zadnja leta so akademske in industrijske raziskave namenjene prepoznavanju in raziskovanju novih mikrobnih sevov za razvoj probiotikov naslednje generacije (NGP: Next-Generation Probiotics) [26].

Vsak mikroorganizem ne izpolnjuje pogojev za probiotik, saj mora za takšno opredelitev zadostiti natančno določenim varnostnim, funkcionalnim, tehnološkim in fiziološkim kriterijem [19, 30]. Varnostni kriteriji vključujejo upoštevanje izvora mikroorganizma, načina odmerjanja in trajanja uporabe, zdravstvenega stanja gostitelja ter predvidenega fiziološkega učinka probiotika [31]. Ključno je tudi zagotovilo o nepatogenosti mikroorganizma in ocena njegovega antibiotičnega odpornega profila [28]. Evropska agencija za varnost hrane (EFSA – European Food Safety Authority) [32] in ameriška Uprava za hrano in zdravila (FDA – Food and Drug Administration) [33] potrujeta varnost tistih mikroorganizmov, ki so vključeni v znane probiotične izdelke in pripravke. Funkcionalni kriteriji zajemajo predvsem sposobnost mikroorganizma, da preživi izpostavljenost želodčni kislini in prebavnim sokovom (npr. žolču), ter da se učinkovito oprime črevesne sluznice [34]. Tehnološki kriteriji se nanašajo na sposobnost mikroorganizma, da ohrani zeleno senzorično kakovost izdelka ter preživi tehnološke postopke, kot so predelava, skladiščenje in transport [35]. Nazadnje naj bi 'idealen' probiotični sev prispeval k celostnemu izboljšanju človekovega zdravja, pri čemer naj bi izkazoval čim širši spekter koristnih fizioloških učinkov [36].

Tabela 1: Uporabljeni probiotični sevi pri ljudeh.  
Table 1: Probiotic strains used in humans.

Mlečnokislinske bakterije		Ocetnokislinske bakterije	Drugi mikroorganizmi	
Lactobacillus	Drugi	Bifidobacterium	Bakterije	Kvasovke
<i>L. plantarum</i> ( <i>Lactiplantibacillus plantarum</i> *)	<i>Enterococcus faecium</i> , <i>faecalis</i> , <i>durans</i>	<i>B. infantis</i>	<i>Propionibacterium freudenreichii</i> , <i>jensenii</i>	<i>Saccharomyces pastorianus</i> , <i>cerevisiae</i> ( <i>boulardii</i> in <i>cerevisiae</i> )
<i>L. acidophilus</i> ( <i>Lacticaseibacillus paracasei</i> *)	<i>Streptococcus thermophilus</i> , <i>salivarius</i> , <i>mutans</i> , <i>sanguis</i> , <i>oralis</i> , <i>mitis</i>	<i>B. adolescentis</i>	<i>Bacillus coagulans</i> , <i>subtilis</i> , <i>laterosporus</i> , <i>cereus</i> , <i>clausii</i> , <i>licheniformis</i> , <i>pumilus</i> , <i>velezensis</i> , <i>amyloliquefaciens</i> , <i>subtilis</i> , <i>laterosporus</i>	
<i>L. crispatus</i>	<i>Pediococcus pentosaceus</i> , <i>acidilactici</i>	<i>B. bifidum</i>	<i>Escherichia coli</i> Nissle	
<i>L. gasseri</i> ( <i>Lacticaseibacillus casei</i> *)	<i>Lactococcus acidophilus</i> , <i>curvatus</i> , <i>plantarum</i> , <i>lactis</i> , <i>reuteri</i> , <i>rhamnosus</i> , <i>casei</i>	<i>B. animalis</i>	<i>Peptostreptococcus productus</i>	
<i>L. rhamnosus</i> ( <i>Lacticaseibacillus rhamnosus</i> *)	<i>Leuconostoc mesenteroides</i> , <i>citreum</i>	<i>B. breve</i>	<i>Bacteroides uniformis</i>	
<i>L. paracasei</i> ( <i>Lacticaseibacillus paracasei</i> *)	<i>Sporolactobacillus inulinus</i>	<i>B. longum</i>	<i>Akkermansia muciniphila</i>	
<i>L. casei</i> ( <i>Lacticaseibacillus casei</i> *)		<i>B. catenulatum</i>		
<i>L. reuteri</i> ( <i>Limosilactobacillus reuteri</i> *)				
<i>L. bulgaricus</i>				
<i>L. delbrueckii</i> subsp. <i>bulgaricus</i>				
<i>L. brevis</i> ( <i>Levilactobacillus brevis</i> *)				
<i>L. johnsonii</i>				
<i>L. fermentum</i> ( <i>Limosilactobacillus fermentum</i> *)				
<i>L. salivarius</i> ( <i>Ligilactobacillus salivarius</i> *)				

Tabela prikazuje seve probiotikov, ki se v praksi najpogosteje uporabljajo pri ljudeh [23, 27, 28].  
\* poimenovanje po Zheng et al., 2020 [29].

## KORISTNI PROBIOTIČNI FIZIOLOŠKI UČINKI PRI LJUDEH

### Preprečevanje in lajšanje simptomov diareje različne etiologije

Raziskave kažejo, da je, po uporabi nekaterih probiotikov, pri otrocih z akutnim gastroenteritisom prišlo do zmanjšanja simptomov, blaženja pojavov in skrajšanja dolžine akutne infekcijske driske [37–41]. Prav tako je bila v nekaterih študijah zabeležena uporaba probiotikov kot preventiva in pomoč pri zdravljenju driske, povzročena zaradi vnosa antibiotikov (ADD: antibiotic-associated diarrhoea) ter okužbe, povzročene z bakterijo *Clostridium difficile* (CDI: *Clostridium difficile* infection) [42–46]. Nekateri probiotiki so bili tudi uporabljeni z namenom preprečevanja potovalne driske [46, 47].

### Okužba s *Helicobacter pylori*

Nekatere raziskave so probiotike predstavile kot alternativa eradikacijskemu zdravljenju bakterije *Helicobacter pylori* [48–53], kot dodatek k zdravljenju okužbe z dotično bakterijo [48–51, 54] ter kot možno cepivo [48]. Nekateri probiotiki naj bi zmanjšali stranske učinke zdravljenja okužbe [51, 54, 55].

Kronično vnetna črevesna bolezen (IBD: inflammatory bowel disease) in sindrom razdražljivega črevesja (IBS: Irritable bowel syndrome)

Študije nakazujejo, da jemanje nekaterih probiotikov preprečuje nastanek simptomov IBD [53, 56–62] in IBS [53, 63–6] ali pa jih lajša.

### Celiakija

Jemanje specifičnih probiotikov se je izkazalo kot ugodna pomoč pri zdravljenju celiakije, kjer se je opazilo izboljšanje simptomov bolezni [67, 68].

### Laktozna intoleranca

Nekateri probiotiki so dokazano pripomogli k blaženju simptomov laktozne intolerance [69].

### Kožne bolezni

Nekatere študije so dokazale, da se lahko s probiotiki kontrolira in zdravi nekatere kožne alergije [56, 70–72], atopični dermatitis in akne [56, 70–74] ter da uporaba nekaterih probiotikov lahko pospeši celjenje kožnih ran [70, 75].

### Bolezni srca in ožilja

Nekateri probiotiki naj bi pripomogli k znižanju krvnega tlaka in drugih dejavnikov, ki se značilno pojavijo pri srčno-žilnih boleznih [76–80].

### Presnovne bolezni

Izsledki raziskav dokazujejo, da jemanje nekaterih probiotikov pripomore k zmanjšanju telesne mase [76, 77, 81–87] in količine maščobe [81–83, 87, 88]. Prav tako je jemanje probiotikov pripomoglo k boljši kontroli in preprečevanju debelosti [89, 90]. Kar nekaj raziskav je dokazalo, da jemanje specifičnih probiotikov pripomore k izboljšanju parametrov v povezavi z glukozno homeostazo [76, 77, 97, 79, 84, 91–96] ter zmanjšanju vnetnih in oksidacijsko-stresnih dejavnikov [76, 96–100] pri bolnikih s sladkorno boleznijo. Številne študije so dokazale vpliv probiotikov na izboljšanje presnove lipidov (npr. zmanjšanje holesterola v krvi) [76, 77, 92, 101–104, 78, 79, 81, 82, 84, 87, 88, 91]. Pri preventivi in zdravljenju nealkoholne maščobne bolezni jeter (NAFLD: Non-alcoholic fatty liver disease) je dokumentiranih kar nekaj raziskav, kjer je moč zaslediti pozitivne učinke delovanja probiotikov [105, 106].

### Mutageneza in kancerogenost

Številne raziskave dokumentirajo uporabo določenih probiotikov kot preventivo pri nastanku raka na debelem črevesju ter kot lajšanje stranskih učinkov proti-rakavega zdravljenja [107–113]. Nekatere študije potrjujejo, da uporaba probiotikov pripomore k izboljšanemu prenašanju kemoterapije/radioterapije [107, 108, 110]. Prav tako so

uporabili nekatere probiotike kot dodatek k zdravljenju raka na debelem črevesju [107, 114], pri čemer je v nekaterih primerih bil dokazan njihov vpliv na izid zdravljenja [107, 111]. Nekatere študije so predstavile možnost uporabe probiotikov pri zdravljenju kožnega raka [70, 115] in raka maternice [116].

## **Imunski sistem**

Probiotiki naj bi imeli pozitivne učinke pri pacientih z rakavimi obolenji, kjer so dokazali izboljšano delovanje imunskega sistema in domnevno preprečevanje okužb [108, 109, 117–119]. Prav tako je bil blagodejen učinek probiotikov dokumentiran pri delovanju humoralnega in celičnega imunskega sistema, v smislu zmanjšanja vnetja, produkciji citokinov in povečanju T-celične proliferacije [36, 120–122]. Probiotiki naj bi delovali imunomodulatorno pri različnih vrstah alergijskih zdravljenj [123, 124], izboljšali naj bi epiteljsko bariero in imunsko ravnotežje pri kroničnih dihalnih boleznih [125] ter pripomogli k zmanjšanju nastanka simptomov ali lajšanju simptomov okužb v področju sečil in spolovil pri ženskah [126–128].

## **Možgansko – črevesna os**

Nekateri probiotiki, ki so jih uporabili kot dodatek k zdravljenju, so dokazali antidepresivno, anksiolitično in antistresno delovanje [71, 129–133]. Prav tako so nekatere raziskave uporabile probiotike kot dodatek k zdravljenju avtizma [132, 134, 135].

## **UPORABA PROBIOTIKOV IN NJIHOVIH PRIPRAVKOV**

### **Prehranska dopolnila**

Probiotiki so na voljo tudi kot prehranska dopolnila (v kapsulah, praških – vrečkah, tekočinah in drugih oblikah), ki vsebujejo veliko raznolikih sevov v različnih možnih odmerkih. Vedno pogosteje vsebujejo probiotični izdelki večsevne kulture živih

mikroorganizmov, redko še posamezne seve. Količina probiotikov se prikazuje v številu kolonijskih enot (CFU: colony forming units), ki označujejo (splošno sprejeto) število živih (viabilnih), presnovno sposobnih celic [136]. Količine so lahko napisane na etiketah izdelkov, na primer  $1 \times 10^9$  (1 milijarda) CFU/g ali mL izdelka ali  $1 \times 10^{10}$  (10 milijard) CFU/g ali mL izdelka (ali na 100 g/mL). Če se probiotiki nahajajo v kapsulah/vrečkah, je njihova količina navedena na eno kapsulo/vrečko (odmerek). Številni probiotični izdelki vsebujejo od 1 do 10 milijard CFU na odmerek, nekateri izdelki pa vsebujejo tudi do 50 milijard CFU ali več, kar nujno ne pomeni, da ima izdelek boljši blagodejni fiziološki učinek. Ker naj bi le zaužiti viabilni probiotiki imeli koristi za zdravje in ker lahko hipotetično umrejo znotraj roka uporabnosti izdelka, je priporočljiva uporaba takih izdelkov, ki nosijo oznako s številom CFU na koncu roka uporabnosti izdelka, ne pa v času proizvodnje [137]. Ne glede na povedano je trenutna stroka osredotočena na razvoju novih metod za kvantifikacijo viabilnih celic, ki slonijo na kombinaciji polimerazno-verižne reakcije (PCR: polimerase chain reaction) in barvnih tehnik živih/mrtvih celic, kar bo vsekakor omogočilo lažjo določitev števila živih/preživelih celic [138, 139].

## **VARNOST UPORABE PROBIOTIKOV**

Vsi mikroorganizmi v znanih probiotičnih izdelkih naj bi bili varni za uporabo pri splošno zdravi populaciji. Od leta 2002 dalje vodi Mednarodna mlekarska zveza (IDF: International Dairy Federation) v sodelovanju z Evropskim združenjem za prehrano in krmo (EFFCA: European Food & Feed Cultures Association) standardizirani popis mikroorganizmov z dokumentirano zgodovino varne uporabe v hrani [140, 141]. V Evropski uniji je Evropska agencija za varnost hrane (EFSA: European Food Safety Authority) [32] uvedla pristop kvalificirane domneve o varnosti (QPS: Qualified Presumption of Safety), da bi olajšala in poenostavila oceno varnosti mikroorganizmov, ki zahtevajo predprodajno dovoljenje [141]. Omejnjeni pristop sicer ni obvezna zakonska zahteva za

žive mikroorganizme, ki se uporabljajo v živilih. Zanimivo pa je dejstvo, da po vsem svetu obstajajo konceptualne razlike v prikazu ocene varnosti, potrebne za žive mikroorganizme, ki so del prehranske sestave. Ameriška Administracija za hrano in zdravila (FDA: Food and Drug Administration) je predstavila koncept 'Splošno priznano kot varno' (GRAS: Generally Recognized As Safe) za hrano in snovi (vključno z mikroorganizmi), ki so sestavni del v običajnih živilih. FDA sicer individualno klasificira probiotike, vendar večino teh po pridobitvi GRAS statusa uveljavi kot varne za prehransko uporabo [33, 142].

Številni probiotični sevi izvirajo iz bakterijskih vrst z dolgo zgodovino varne uporabe v živilih ali iz mikroorganizmov, ki kolonizirajo zdrava prebavila. Zaradi teh razlogov je malo verjetno, da bi običajni probiotični sevi iz rodu *Lactobacillus* (vrste *acidophilus*, *casei*, *fermentum*, *gasseri*, *johnsonii*, *paracasei*, *plantarum*, *rhamnosus* in *salivarius*) ter rodu *Bifidobacterium* (vrste *adolescentis*, *animalis*, *bifidum*, *breve* in *longum*) lahko povzročili hujšo škodo. Namreč, tako *in vitro*, kot *in vivo* klinične raziskave so pokazale varnost probiotikov za uporabo v prehrani ljudi in živali [143–145]. Najpogostejša neželena učinka uporabe probiotikov sta predvsem napihnjenost in povečana tvorba plinov. V zelo redkih primerih, predvsem pri posameznikih, ki so bili hudo bolni ali imunsko oslabljeni, so uporabo probiotikov povezovali z bakteriemijo (bakterije v krvi) [146], fungemijo (glive v krvi) [147] ali okužbami, ki povzročajo bolezni hujšega poteka. Nekatere študije sicer niso potrdile dejstva, da je za pojav okužbe bil kriv ravno določen uporabljeni probiotični sev. V nekaterih primerih pa je bilo potrjeno, da je uporabljeni probiotični sev v študiji bil oportunistične narave. Taka ugotovitev je izrednega pomena, saj so sevi bakterijskih vrst, ki se uporabljajo kot probiotiki, lahko tudi normalni prebivalci bolnikove mikrobiote [34, 148–151].

## POVZETEK IN ZAKLJUČEK

Pregledni članek obravnava pomembnost črevesne mikrobiote za zdravje ljudi ter vlogo probiotikov kot orodja za ohranjanje oziroma obnovo črevesnega ravnovesja. Poudarjena je sposobnost probiotikov, da vplivajo na različne fiziološke funkcije in bolezni – od gastrointestinalnih motenj, okužb s *Helicobacter pylori*, vnetih črevesnih bolezni, do kožnih bolezni, presnovnih motenj in celo psiholoških stanj. Predstavljeni so različni mikrobiološki sevi z dokazanimi koristnimi učinki, načini njihove uporabe in varnostni vidiki. Članek izpostavi tudi razvoj novih generacij probiotikov ter potencial paraprotiotikov in postbiotikov. Probiotiki se uveljavljajo kot pomembna dopolnilna terapija, vendar njihova uporaba zahteva preiščeno izbiro sevov in razumevanje kliničnega konteksta.

Vloga probiotikov presega zgolj podporo prebavnemu zdravju – znanstveni dokazi potrjujejo njihov vpliv na širok spekter fizioloških funkcij in bolezni. Njihov učinek je odvisen od sevno-specifičnih lastnosti, načina vnosa, trajanja uporabe ter zdravstvenega stanja posameznika. Njihova uporaba v klinični praksi kaže potencial pri preprečevanju in zdravljenju številnih bolezni, kot tudi pri splošnem izboljšanju kakovosti življenja. Ob tem pa ostaja izziv standardizacija izdelkov, zagotavljanje varnosti in nadaljnje raziskave o učinkovitosti posameznih sevov. Probiotiki predstavljajo pomembno področje prihodnjega razvoja personalizirane in preventivne medicine.

## REFERENCE

- 1 Aggarwal N, Kitano S, Puaah GRY, et al. Microbiome and Human Health: Current Understanding, Engineering, and Enabling Technologies. *Chem Rev.* 2022; 123: 31. doi: 10.1021/ACS.CHEMREV.2C00431.
- 2 Ratiner K, Ciocan D, Abdeen SK, et al. Utilization of the microbiome in personalized medicine. *Nat Rev Microbiol.* 2024; 22: 291-308. doi: 10.1038/S41579-023-00998-9
- 3 Manos J. The human microbiome in disease and pathology. *APMIS.* 2022; 130: 690-705. doi: 10.1111/APM.13225.
- 4 Lee JY, Bays DJ, Savage HP, et al. The human gut microbiome in health and disease: time for a new chapter? *Infect Immun.* 2024; 92. doi: 10.1128/IAI.00302-24.
- 5 Pedroza Matute S, Iyavoo S. Exploring the gut microbiota: lifestyle choices, disease associations, and personal genomics. *Front Nutr.* 2023; 10. doi: 10.3389/FNUT.2023.1225120.
- 6 Van Hul M, -Cani PD, Petitfils C, et al. What defines a healthy gut microbiome? *Gut.* 2024; 73: 1893908. doi: 10.1136/GUTJNL-2024-333378.
- 7 Adak A, Khan MR. An insight into gut microbiota and its functionalities. *Cell Mol Life Sci.* 2019; 76: 473-93. doi: 10.1007/s00018-018-2943-4.
- 8 Acevedo-Román A, Pagán-Zayas N, Velázquez-Rivera LI, et al. Insights into Gut Dysbiosis: Inflammatory Diseases, Obesity, and Restoration Approaches. *Int J Mol Sci.* 2024; 25. doi: 10.3390/IJMS25179715.
- 9 Vernon JJ. Modulation of the Human Microbiome: Probiotics, Prebiotics, and Microbial Transplants. *Adv Exp Med Biol.* 2025; 1472: 277-94. doi: 10.1007/978-3-031-79146-8\_17.
- 10 Alessandri G, Rizzo SM, Ossiprandi MC, et al. Creating an atlas to visualize the biodiversity of the mammalian gut microbiota. *Curr Opin Biotechnol.* 2022; 73: 28-33. doi: 10.1016/j.copbio.2021.06.028.
- 11 Rajilić-Stojanović M, de Vos WM. The first 1000 cultured species of the human gastrointestinal microbiota. *FEMS Microbiol Rev.* 2014; 38: 996-1047. doi: 10.1111/1574-6976.12075.
- 12 Fujisaka S, Watanabe Y, Tobe K. The gut microbiome: a core regulator of metabolism. *J Endocrinol.* 2023; 256. doi: 10.1530/JOE-22-0111.
- 13 Dapa T, Xavier KB. Effect of diet on the evolution of gut commensal bacteria. *Gut Microbes.* 2024; 16. doi: 10.1080/19490976.2024.2369337.
- 14 Rondinella D, Raoul PC, Valeriani E, et al. The Detrimental Impact of Ultra-Processed Foods on the Human Gut Microbiome and Gut Barrier. *Nutr.* 2025; 17. doi: 10.3390/NU17050859.
- 15 Chandrasekaran P, Weiskirchen S, Weiskirchen R. Effects of Probiotics on Gut Microbiota: An Overview. *Int J Mol Sci.* 2024; 25. doi: 10.3390/IJMS25116022.
- 16 de Melo Pereira G V., de Carvalho Neto DP, Maske BL, et al. An updated review on bacterial community composition of traditional fermented milk products: what next-generation sequencing has revealed so far? *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2022; 62: 1870-89. doi: 10.1080/10408398.2020.1848787.
- 17 Brown AC, Valiere A. Probiotics and medical nutrition therapy. *Nutr Clin Care.* 2004; 7: 56-68.
- 18 World of Gastroenterology, Organisation. Probiotics and Prebiotics, World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. 2017. <http://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/probiotics-and-prebiotics/probiotics-and-prebiotics-english> (accessed 23 May 2019).
- 19 FAO/WHO. Guidelines for the evaluation of probiotics in food. Report of a joint FAO/WHO working group on drafting guidelines for the evaluation of probiotics in food. London Ontario, Canada. April 30 May 1 2002. [http://www.who.int/food-safety/fs\\_management/en/probiotic\\_guidelines.pdf?ua=1](http://www.who.int/food-safety/fs_management/en/probiotic_guidelines.pdf?ua=1) (accessed 23 July 2025).
- 20 Reid G. Probiotics: definition, scope and mechanisms of action. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2016; 30: 17-25. doi: 10.1016/j.bpg.2015.12.001.
- 21 Monteiro SS, Schnorr CE, Pasquali MA de B. Paraprobiotics and Postbiotics—Current State of Scientific Research and Future Trends toward the Development of Functional Foods. *Foods.* 2023; 12. doi: 10.3390/FOODS12122394.
- 22 Mehta JP, Ayakar S, Singhal RS. The potential of paraprobiotics and postbiotics to modulate the immune system: A Review. *Microbiol Res.* 2023; 275. doi: 10.1016/j.micres.2023.127449.
- 23 George Kerry R, Patra JK, Gouda S, et al. Benefaction of probiotics for human health: A review. *J Food Drug Anal.* 2018; 26: 927-39. doi: 10.1016/j.jfda.2018.01.002.
- 24 Fijan S. Microorganisms with claimed probiotic properties: an overview of recent literature. *Int J Environ Res Public Health.* 2014; 11: 4745-67. doi: 10.3390/ijerph110504745.
- 25 Zommiti M, Feuilleley MGJ, Connil N. Update of probiotics in human world: A nonstop source of benefactions till the end of time. *Microorganisms.* 2020; 8: 1-33. doi: 10.3390/MICROORGANISMS8121907.
- 26 Al-Fakhrany OM, Elekhrawy E. Next-generation probiotics: the upcoming biotherapeutics. *Mol Biol Rep.* 2024; 51. doi: 10.1007/S11033-024-09398-5.
- 27 Zawistowska-Rojek A, Zaręba T, Tyski S. Microbiological Testing of Probiotic Preparations. *Int J Environ Res Public Health.* 2022; 19. doi: 10.3390/IJERPH19095701.
- 28 Markowiak P, Śliżewska K. Effects of Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics on Human Health. *Nutrients.* 2017;9. doi: 10.3390/nu9091021.
- 29 Zheng J, Wittouck S, Salvetti E, et al. A taxonomic note on the genus *Lactobacillus*: Description of 23 novel genera, emended description of the genus *Lactobacillus* Beijerinck 1901, and union of *Lactobacillaceae* and *Leuconostocaceae*. *Int J Syst Evol Microbiol.* 2020; 70: 2782-858. doi: 10.1099/ijsem.0.004107.
- 30 EFSA. Opinion of the Scientific Committee on a request from EFSA related to a generic approach to the safety assessment by EFSA of microorganisms used in food/feed and the production of food/feed additives. *EFSA J.* 2005; 226:1-12.
- 31 de Simone C. The Unregulated Probiotic Market. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019; 17: 809-17. doi: 10.1016/j.cgh.2018.01.018.
- 32 EFSA Panel B. Update of the list of QPS-recommended biological agents intentionally added to food or feed as notified to EFSA 9: suitability of taxonomic units notified to EFSA until September 2018. *EFSA J.* <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/j.efsa.2019.5555> (accessed 23 May 2019).
- 33 FDA. New Dietary Ingredients (NDI) Notification Process. 2016. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/draft-guidance-industry-new-dietary-ingredient-notifications-and-related-issues>.
- 34 Suez J, Zmora N, Segal E, et al. The pros, cons, and many unknowns of probiotics. *Nat Med.* 2019; 25: 716-29. doi: 10.1038/s41591-019-0439-x.
- 35 Lee YK. Selection and Maintenance of Probiotic Microorganisms. *Handbook of Probiotics and Prebiotics.* Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc. :177-87.
- 36 Azad MAK, Sarker M, Li T, et al. Probiotic Species in the Modulation of Gut Microbiota: An Overview. *Biomed Res Int.* 2018; 2018: 9478630. doi: 10.1155/2018/9478630.
- 37 Barnes D, Yeh AM. Bugs and Guts. *Nutr Clin Pract.* 2015; 30: 747-59. doi: 10.1177/0884533615610081.
- 38 Caffarelli C, Cardinale F, Povesi-Dascola C, et al. Use of probiotics in pediatric infectious diseases. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2015; 13: 1517-35. doi: 10.1586/14787210.2015.1096775.
- 39 Ahmadi E, Alizadeh-Navaei R, Rezai MS. Efficacy of probiotic use in acute rotavirus diarrhea in children: A systematic review and meta-analysis. *Casp J Intern Med.* 2015; 6:18795.

- 40 Schellekens H, Torres-Fuentes C, van de Wouw M, et al. Bifidobacterium longum counters the effects of obesity: Partial successful translation from rodent to human. *EBioMedicine*. 2021; 63: 103176. doi: 10.1016/J.EBIOM.2020.103176.
- 41 Depoorter L, Vandenplas Y. Probiotics in pediatrics. A review and practical guide. *Nutrients*. 2021; 13. doi: 10.3390/NU13072176.
- 42 Wilkins T, Sequoia J. Probiotics for Gastrointestinal Conditions: A Summary of the Evidence. *Am Fam Physician*. 2017; 96: 170-8.
- 43 Guo Q, Goldenberg JZ, Humphrey C, et al. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019; 4: CD004827. doi: 10.1002/14651858.CD004827.pub5.
- 44 Mantegazza C, Molinari P, D'Auria E, et al. Probiotics and antibiotic-associated diarrhea in children: A review and new evidence on Lactobacillus rhamnosus GG during and after antibiotic treatment. *Pharmacol Res*. 2018; 128: 63-72. doi: 10.1016/j.phrs.2017.08.001.
- 45 McFarland LV, Ship N, Auclair J, et al. Primary prevention of Clostridium difficile infections with a specific probiotic combining Lactobacillus acidophilus, L. casei, and L. rhamnosus strains: assessing the evidence. *J Hosp Infect*. 2018; 99: 443-52. doi: 10.1016/j.jhin.2018.04.017.
- 46 Rau S, Gregg A, Yaceczko S, et al. Prebiotics and Probiotics for Gastrointestinal Disorders. *Nutrients*. 2024; 16. doi: 10.3390/NU16060778.
- 47 McFarland L V., Goh S. Are probiotics and prebiotics effective in the prevention of travellers' diarrhea: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis*. 2019; 27: 11-9. doi: 10.1016/j.tmaid.2018.09.007.
- 48 Qureshi N, Li P, Gu Q. Probiotic therapy in Helicobacter pylori infection: a potential strategy against a serious pathogen? *Appl Microbiol Biotechnol*. 2019; 103: 1573-88. doi: 10.1007/s00253-018-09580-3.
- 49 Bruno G, Rocco G, Zaccari P, et al. Helicobacter pylori Infection and Gastric Dysbiosis: Can Probiotics Administration Be Useful to Treat This Condition? *Can J Infect Dis Med Microbiol = J Can des Mal Infect la Microbiol medicale*. 2018; 2018: 6237239. doi: 10.1155/2018/6237239.
- 50 Goderska K, Agudo Pena S, Alarcon T. Helicobacter pylori treatment: antibiotics or probiotics. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2018; 102: 1-7. doi: 10.1007/s00253-017-8535-7.
- 51 Fang H-R, Zhang G-Q, Cheng J-Y, et al. Efficacy of Lactobacillus-supplemented triple therapy for Helicobacter pylori infection in children: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Pediatr*. 2019; 178: 7-16. doi: 10.1007/s00431-018-3282-z.
- 52 Losurdo G, Cubisino R, Barone M, et al. Probiotic monotherapy and Helicobacter pylori eradication: A systematic review with pooled-data analysis. *World J Gastroenterol*. 2018; 24: 139-49. doi: 10.3748/wjg.v24.i1.139.
- 53 Compare D, Sgamato C, Nardone OM, et al. Probiotics in Gastrointestinal Diseases: All that Glitters Is Not Gold. *Dig Dis*. 2022; 40: 123-32. doi: 10.1159/000516023.
- 54 Song H-Y, Zhou L, Liu D, et al. What Roles Do Probiotics Play in the Eradication of Helicobacter pylori ? Current Knowledge and Ongoing Research. *Gastroenterol Res Pract*. 2018; 2018: 1-9. doi: 10.1155/2018/9379480.
- 55 Compare D, Sgamato C, Nardone OM, et al. Probiotics in Gastrointestinal Diseases: All that Glitters Is Not Gold. *Dig Dis*. 2022; 40: 123-32. doi: 10.1159/000516023.
- 56 Dargahi N, Johnson J, Donkor O, et al. Immunomodulatory effects of probiotics: Can they be used to treat allergies and autoimmune diseases? *Maturitas*. 2019; 119: 25-38. doi: 10.1016/j.maturitas.2018.11.002.
- 57 Basso PJ, Câmara NOS, Sales-Campos H. Microbial-Based Therapies in the Treatment of Inflammatory Bowel Disease – An Overview of Human Studies. *Front Pharmacol*. 2019; 9: 1571. doi: 10.3389/fphar.2018.01571.
- 58 Alagón Fernández del Campo P, De Orta Pando A, Straface JI, et al. The Use of Probiotic Therapy to Modulate the Gut Microbiota and Dendritic Cell Responses in Inflammatory Bowel Diseases. *Med Sci*. 2019; 7: 33. doi: 10.3390/medsci7020033.
- 59 Ganji-Arjenaki M, Rafieian-Kopaei M. Probiotics are a good choice in remission of inflammatory bowel diseases: A meta analysis and systematic review. *J Cell Physiol*. 2018; 233: 2091-103. doi: 10.1002/jcp.25911.
- 60 Coqueiro AY, Raizel R, Bonvini A, et al. Probiotics for inflammatory bowel diseases: a promising adjuvant treatment. *Int J Food Sci Nutr*. 2019; 70: 20-9. doi: 10.1080/09637486.2018.1477123.
- 61 Jia K, Tong X, Wang R, et al. The clinical effects of probiotics for inflammatory bowel disease. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97: e13792. doi: 10.1097/MD.00000000000013792.
- 62 Guandalini S, Sansotta N. Probiotics in the Treatment of Inflammatory Bowel Disease. *Adv. Exp. Med. Biol*. 2019; 1125: 101-7. doi: 10.1007/5584\_2018\_319.
- 63 Ooi SL, Correa D, Pak SC. Probiotics, prebiotics, and low FODMAP diet for irritable bowel syndrome – What is the current evidence? *Complement Ther Med*. 2019; 43: 73-80. doi: 10.1016/j.ctim.2019.01.010.
- 64 Principi N, Cozzali R, Farinelli E, et al. Gut dysbiosis and irritable bowel syndrome: The potential role of probiotics. *J Infect*. 2018; 76: 111-20. doi: 10.1016/j.jinf.2017.12.013.
- 65 Barbara G, Cremon C, Azpiroz F. Probiotics in irritable bowel syndrome: Where are we? *Neurogastroenterol Motil*. 2018; 30: e13513. doi: 10.1111/nmo.13513.
- 66 Goodoory VC, Ford AC. Antibiotics and Probiotics for Irritable Bowel Syndrome. *Drugs*. 2023; 83: 687-99. doi: 10.1007/S40265-023-01871-Y.
- 67 Pecora F, Persico F, Gismondi P, et al. Gut Microbiota in Celiac Disease: Is There Any Role for Probiotics? *Front Immunol*. 2020; 11: 957. doi: 10.3389/FIMMU.2020.00957.
- 68 Zoghi S, Abbasi A, Heravi FS, et al. The gut microbiota and celiac disease: Pathophysiology, current perspective and new therapeutic approaches. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2024; 64: 2176-96. doi: 10.1080/10408398.2022.2121262.
- 69 Szilagy A, Ishayek N. Lactose Intolerance, Dairy Avoidance, and Treatment Options. *Nutrients*. 2018; 10: 1994. doi: 10.3390/nu10121994.
- 70 Yu Y, Dunaway S, Champer J, et al. Changing our microbiome: Probiotics in dermatology. *Br J Dermatol*. 2019; bjd.18088. doi: 10.1111/bjd.18088.
- 71 Kiouisi D, Karapetsas A, Karolidou K, et al. Probiotics in Extraintestinal Diseases: Current Trends and New Directions. *Nutrients*. 2019; 11: 788. doi: 10.3390/nu11040788.
- 72 Borrego-Ruiz A, Borrego JJ. Nutritional and Microbial Strategies for Treating Acne, Alopecia, and Atopic Dermatitis. *Nutr*. 2024; 16. doi: 10.3390/NU16203559.
- 73 Mottin VHM, Suyenaga ES. An approach on the potential use of probiotics in the treatment of skin conditions: acne and atopic dermatitis. *Int J Dermatol*. 2018; 57: 1425-32. doi: 10.1111/ijd.13972.
- 74 Marcinkowska M, Zagórska A, Fajkis N, et al. A Review of Probiotic Supplementation and Feasibility of Topical Application for the Treatment of Pediatric Atopic Dermatitis. *Curr Pharm Biotechnol*. 2018; 19: 827-38. doi: 10.2174/1389201019666181008113149.
- 75 Oliveira LS de, Wendt GW, Crestani APJ, et al. The use of probiotics and prebiotics can enable the ingestion of dairy products by lactose intolerant individuals. *Clin Nutr*. 2022; 41: 2644-50. doi: 10.1016/j.clnu.2022.10.003.
- 76 Miglioranza Scavuzzi B, Miglioranza LH da S, Henrique FC, et al. The role of probiotics on each component of the metabolic syndrome and other cardiovascular risks. *Expert Opin Ther Targets*. 2015; 19: 1127-38. doi: 10.1517/14728222.2015.1028361.

- 77 Thushara RM, Gangadaran S, Solati Z, et al. Cardiovascular benefits of probiotics: a review of experimental and clinical studies. *Food Funct.* 2016; 7: 632-42. doi: 10.1039/c5fo01190f.
- 78 Hendijani F, Akbari V. Probiotic supplementation for management of cardiovascular risk factors in adults with type II diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr.* 2018; 37. doi: 10.1016/j.clnu.2017.02.015.
- 79 He J, Zhang F, Han Y. Effect of probiotics on lipid profiles and blood pressure in patients with type 2 diabetes: A meta-analysis of RCTs. *Med. (United States).* 2017; 96.
- 80 Dosh L, Ghazi M, Haddad K, et al. Probiotics, gut microbiome, and cardiovascular diseases: An update. *Transpl Immunol.* 2024; 83. doi: 10.1016/j.trim.2024.102000.
- 81 Le Barz M, Anhê FF, Varin T V., et al. Probiotics as Complementary Treatment for Metabolic Disorders. *Diabetes Metab J.* 2015; 39: 291. doi: 10.4093/dmj.2015.39.4.291.
- 82 Arora T, Singh S, Sharma RK. Probiotics: Interaction with gut microbiome and antiobesity potential. *Nutrition.* 2013; 29: 591-6. doi: 10.1016/j.nut.2012.07.017.
- 83 Brusaferrero A, Cozzali R, Orabona C, et al. Is It Time to Use Probiotics to Prevent or Treat Obesity? *Nutrients.* 2018; 10: 1613. doi: 10.3390/nu10111613.
- 84 Gomes AC, Bueno AA, de Souza RGM, et al. Gut microbiota, probiotics and diabetes. *Nutr J.* 2014; 13: 60. doi: 10.1186/1475-2891-13-60.
- 85 Guazzelli Marques C, de Piano Ganen A, Zaccaro de Barros A, et al. Weight loss probiotic supplementation effect in overweight and obesity subjects: A review. *Clin Nutr.* 2019; 0. doi: 10.1016/j.clnu.2019.03.034.
- 86 Cerdó T, García-Santos J, G. Bermúdez M, et al. The Role of Probiotics and Prebiotics in the Prevention and Treatment of Obesity. *Nutrients.* 2019; 11: 635. doi: 10.3390/nu11030635.
- 87 Wang Z-B, Xin S-S, Ding L-N, et al. The Potential Role of Probiotics in Controlling Overweight/Obesity and Associated Metabolic Parameters in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Evidence-Based Complement Altern Med.* 2019; 2019: 1-14. doi: 10.1155/2019/3862971.
- 88 Cani PD, Van Hul M. Novel opportunities for next-generation probiotics targeting metabolic syndrome. *Curr Opin Biotechnol.* 2015; 32: 21-7. doi: 10.1016/j.copbio.2014.10.006.
- 89 E H. Probiotics and prebiotics, targeting obesity with functional foods. *Bratisl Lek Listy.* 2021; 122: 647-52. doi: 10.4149/BLL\_2021\_104.
- 90 Schütz F, Figueiredo-Braga M, Barata P, et al. Obesity and gut microbiome: review of potential role of probiotics. *Porto Biomed J.* 2021; 6: e111. doi: 10.1097/J.PBJ.000000000000111.
- 91 Li C, Li X, Han H, et al. Effect of probiotics on metabolic profiles in type 2 diabetes mellitus. *Medicine (Baltimore).* 2016; 95: e4088. doi: 10.1097/MD.0000000000004088.
- 92 Panwar H, Rashmi HM, Batish VK, et al. Probiotics as potential biotherapeutics in the management of type 2 diabetes - prospects and perspectives. *Diabetes Metab Res Rev.* 2013; 29: 103-12. doi: 10.1002/dmrr.2376.
- 93 Hampe CS, Roth CL. Probiotic strains and mechanistic insights for the treatment of type 2 diabetes. 2017; 58: 207-227. doi: 10.1007/s12020-017-1433-z.
- 94 Zhang Q, Wu Y, Fei X. Effect of probiotics on glucose metabolism in patients with type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicina (B Aires).* 2016; 52: 28-34. doi: 10.1016/j.medic.2015.11.008.
- 95 Samah S, Ramasamy K, Lim SM, et al. Probiotics for the management of type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract.* 2016; 118: 172-82. doi: 10.1016/j.diabres.2016.06.014.
- 96 Bajinka O, Sylvain Dovi K, Simbilyabo L, et al. The predicted mechanisms and evidence of probiotics on type 2 diabetes mellitus (T2DM). *Arch Physiol Biochem.* 2024; 130: 475-90. doi: 10.1080/13813455.2022.2163260.
- 97 Li X, Xia Y, Song X, et al. Probiotics intervention for type 2 diabetes mellitus therapy: a review from proposed mechanisms to future prospects. *Crit Rev Food Sci Nutr.* Published Online First: 2024. doi: 10.1080/10408398.2024.2387765.
- 98 Zheng HJ, Guo J, Jia Q, et al. The effect of probiotic and synbiotic supplementation on biomarkers of inflammation and oxidative stress in diabetic patients: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Pharmacol Res.* 2019; 142: 303-13. doi: 10.1016/j.phrs.2019.02.016.
- 99 Tabrizi R, Ostadmohammadi V, Lankarani KB, et al. The effects of probiotic and synbiotic supplementation on inflammatory markers among patients with diabetes: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Pharmacol.* 2019; 852: 254-64. doi: 10.1016/j.ejphar.2019.04.003.
- 100 Kazemi A, Soltani S, Ghorabi S, et al. Effect of probiotic and synbiotic supplementation on inflammatory markers in health and disease status: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Clin Nutr.* Published Online First: 17 April 2019. doi: 10.1016/j.clnu.2019.04.004.
- 101 Aggarwal J, Swami G, Kumar M. Probiotics and their Effects on Metabolic Diseases: An Update. *J Clin Diagn Res.* 2013; 7: 173-7. doi: 10.7860/JCDR/2012/5004.2701.
- 102 Sharma S, Puri S, Kurpad A V. Potential of Probiotics in Hypercholesterolemia: A Review of In Vitro and In Vivo Findings. *Altern Ther Health Med.* 2018; 24:36-43. doi: 10.4103/0019-557X.195859.
- 103 Kvit K, Kharchenko V. ROLE OF GUT MICROBIOTA IN LIPID METABOLISM. *Asian J Pharm Clin Res.* 2018; 11: 4. doi: 10.22159/ajper.2018.v11i4.23953.
- 104 Wu Y, Zhang Q, Ren Y, et al. Effect of probiotic *Lactobacillus* on lipid profile: A systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *PLoS One.* 2017; 12. doi: 10.1371/journal.pone.0178868.
- 105 Vallianou N, Christodoulatos GS, Karampela I, et al. Understanding the role of the gut microbiome and microbial metabolites in non-alcoholic fatty liver disease: Current evidence and perspectives. *Biomolecules.* 2022; 12. doi: 10.3390/BIOM12010056.
- 106 Mijangos-Trejo A, Nuño-Lambarri N, Barbero-Becerra V, et al. Prebiotics and Probiotics: Therapeutic Tools for Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Int J Mol Sci.* 2023; 24. doi: 10.3390/IJMS241914918.
- 107 Hender R, Zhang Y. Probiotics in the Treatment of Colorectal Cancer. *Medicines.* 2018; 5:101. doi: 10.3390/medicines5030101.
- 108 Dasari S, Kathera C, Janardhan A, et al. Surfacing role of probiotics in cancer prophylaxis and therapy: A systematic review. *Clin Nutr.* 2017; 36: 1465-72. doi: 10.1016/j.clnu.2016.11.017.
- 109 Eslami M, Yousefi B, Kokhaei P, et al. Importance of probiotics in the prevention and treatment of colorectal cancer. *J Cell Physiol.* 2019; jcp.28473. doi: 10.1002/jcp.28473.
- 110 Drago L. Probiotics and Colon Cancer. *Microorganisms.* 2019; 7: 66. doi: 10.3390/microorganisms7030066.
- 111 Górska A, Przystupski D, Niemczura MJ, et al. Probiotic Bacteria: A Promising Tool in Cancer Prevention and Therapy. *Curr Microbiol.* Published Online First: 4 April 2019. doi: 10.1007/s00284-019-01679-8.
- 112 Bozkurt HS, Quigley EM, Kara B. *Bifidobacterium animalis* subspecies *lactis* engineered to produce mycosporin-like amino acids in colorectal cancer prevention. *SAGE Open Med.* 2019; 7: 205031211982578. doi: 10.1177/2050312119825784.
- 113 Deng X, Yang J, Zhang Y, et al. An Update on the Pivotal Roles of Probiotics, Their Components, and Metabolites in Preventing Colon Cancer. *Foods.* 2023; 12. doi: 10.3390/FOODS12193706.

- 114 Vivarelli S, Salemi R, Candido S, et al. Gut Microbiota and Cancer: From Pathogenesis to Therapy. *Cancers (Basel)*. 2019; 11: 38. doi: 10.3390/cancers11010038
- 115 Martin Fuentes A. The role of the microbiome in skin cancer development and treatment. *Curr Opin Oncol*. 2025; 37: 121-5. doi: 10.1097/CCO.0000000000001120.
- 116 Yang X, Da M, Zhang W, et al. Role of *Lactobacillus* in cervical cancer. *Cancer Manag Res*. 2018; 10: 1219-29. doi: 10.2147/CMAR.S165228.
- 117 Almeida CV De, Camargo MR de, Russo E, et al. Role of diet and gut microbiota on colorectal cancer immunomodulation. *World J Gastroenterol*. 2018; 25: 151-62. doi: 10.3748/wjg.v25.i2.151.
- 118 Rahbar Saadat Y, Yari Khosroushahi A, Pourghassem Gargari B. A comprehensive review of anticancer, immunomodulatory and health beneficial effects of the lactic acid bacteria exopolysaccharides. *Carbohydr Polym*. 2019; 217: 79-89. doi: 10.1016/j.carbpol.2019.04.025.
- 119 Wei H, Chen L, Lian G, et al. Antitumor mechanisms of bifidobacteria. *Oncol Lett*. 2018; 16: 3-8. doi: 10.3892/ol.2018.8692.
- 120 Yousefi B, Eslami M, Ghasemian A, et al. Probiotics importance and their immunomodulatory properties. *J Cell Physiol*. 2019; 234: 8008-18. doi: 10.1002/jcp.27559.
- 121 Liu Y, Alookaran J, Rhoads J. Probiotics in Autoimmune and Inflammatory Disorders. *Nutrients*. 2018; 10: 1537. doi: 10.3390/nu10101537.
- 122 Yahfoufi N, Mallet J, Graham E, et al. Role of probiotics and prebiotics in immunomodulation. *Curr Opin Food Sci*. 2018; 20: 82-91. doi: 10.1016/J.COFS.2018.04.006.
- 123 Hajavi J, Esmaeili S, Varasteh A, et al. The immunomodulatory role of probiotics in allergy therapy. *J Cell Physiol*. 2019; 234: 2386-98. doi: 10.1002/jcp.27263.
- 124 Fiocchi A, Cabana MD, Mennini M. Current Use of Probiotics and Prebiotics in Allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022; 10: 2219-42. doi: 10.1016/J.JAIP.2022.06.038.
- 125 Martens K, Pugin B, De Boeck I, et al. Probiotics for the airways: Potential to improve epithelial and immune homeostasis. *Allergy*. 2018; 73: 1954-63. doi: 10.1111/all.13495.
- 126 Buggio L, Somigliana E, Borghi A, et al. Probiotics and vaginal microecology: fact or fancy? *BMC Womens Health*. 2019; 19: 25. doi: 10.1186/s12905-019-0723-4.
- 127 Pagar R, Deshkar S, Mahore J, et al. The microbial revolution: Unveiling the benefits of vaginal probiotics and prebiotics. *Microbiol Res*. 2024; 286. doi: 10.1016/j.micres.2024.127787.
- 128 Mei Z, Li D. The role of probiotics in vaginal health. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022; 12. doi: 10.3389/FCIMB.2022.963868.
- 129 Tanner G, Matthews K, Roeder H, et al. Current and future uses of probiotics. *J Am Acad Physician Assist*. 2018; 31: 29-33. doi: 10.1097/01.JAA.0000532117.21250.0f.
- 130 Liu RT, Walsh RFL, Sheehan AE. Prebiotics and probiotics for depression and anxiety: A systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. *Neurosci Biobehav Rev*. 2019; 102: 13-23. doi: 10.1016/j.neubiorev.2019.03.023.
- 131 Kane L, Kinzel J. The effects of probiotics on mood and emotion. *J Am Acad Physician Assist*. 2018; 31: 1-3. doi: 10.1097/01.JAA.0000532122.07789.f0.
- 132 Bermúdez-Humarán LG, Salinas E, Ortiz GG, et al. From Probiotics to Psychobiotics: Live Beneficial Bacteria Which Act on the Brain-Gut Axis. *Nutrients*. 2019; 11: 890. doi: 10.3390/nu11040890.
- 133 Radford-Smith DE, Anthony DC. Prebiotic and Probiotic Modulation of the Microbiota-Gut-Brain Axis in Depression. *Nutrients*. 2023; 15. doi: 10.3390/NU15081880.
- 134 Yang Y, Tian J, Yang B. Targeting gut microbiome: A novel and potential therapy for autism. *Life Sci*. 2018; 194: 111-9. doi: 10.1016/j.lfs.2017.12.027.
- 135 Taghizadeh Ghassab F, Shamlou Mahmoudi F, Taheri Tinjani R, et al. Probiotics and the microbiota-gut-brain axis in neurodegeneration: Beneficial effects and mechanistic insights. *Life Sci*. 2024; 350. doi: 10.1016/j.lfs.2024.122748.
- 136 Jackson SA, Schoeni JL, Vegge C, et al. Improving end-user trust in the quality of commercial probiotic products. *Front Microbiol*. 2019; 10: 739. doi: 10.3389/FMICB.2019.00739/BIBTEX.
- 137 Grumet L, Tromp Y, Stiegelbauer V. The Development of High-Quality Multispecies Probiotic Formulations: From Bench to Market. *Nutrients*. 2020; 12: 1-19. doi: 10.3390/NU12082453.
- 138 Kiefer A, Tang P, Arndt S, et al. Optimization of Viability Treatment Essential for Accurate Droplet Digital PCR Enumeration of Probiotics. *Front Microbiol*. 2020; 11: 1811. doi: 10.3389/FMICB.2020.01811/BIBTEX.
- 139 Hansen SJZ, Tang P, Kiefer A, et al. Droplet Digital PCR Is an Improved Alternative Method for High-Quality Enumeration of Viable Probiotic Strains. *Front Microbiol*. 2020; 10. doi: 10.3389/FMICB.2019.03025.
- 140 Mogensen, G., Salminen, S., O'Brien, J., Ouwehand, A., Holzapfel, W., Shortt, C., Fonden, R., Miller, G.D., Donohue, D., Playne, M., Crittenden, R., Salvadori, B., Zink R. Food microorganisms—Health benefits, safety evaluation and strains with documented history of use in foods & Inventory of microorganisms with a documented history of use in food. *Bull IDF*. 2002; 377: 4-9.
- 141 Bourdichon F, Laulund S, Tenning P. Inventory of microbial species with a rationale: a comparison of the IDF/EFFCA inventory of microbial food cultures with the EFSA Biohazard Panel qualified presumption of safety. *FEMS Microbiol Lett*. 2019; 366: 48. doi: 10.1093/FEMSLE/FNZ048.
- 142 FDA. Generally Recognized as Safe (GRAS) Notification Program. <https://www.fda.gov/animal-veterinary/animal-food-feeds/generally-recognized-safe-gras-notification-program>.
- 143 Doron S, Snyderman DR. Risk and Safety of Probiotics. *Clin Infect Dis*. 2015; 60: S129-34. doi: 10.1093/cid/civ085.
- 144 Sanders ME, Merenstein D, Merrifield CA, et al. Probiotics for human use. *Nutr Bull*. 2018; 43: 212-25. doi: 10.1111/NBU.12334.
- 145 Ruxton CHS, Kajita C, Rocca P, et al. Microbiota and probiotics: chances and challenges – a symposium report. *Gut Microbiome*. 2023; 4. doi: 10.1017/GMB.2023.4.
- 146 Kullar R, Goldstein EJC, Johnson S, et al. *Lactobacillus Bacteremia and Probiotics: A Review*. *Microorganisms*. 2023; 11. doi: 10.3390/MICROORGANISMS11040896.
- 147 Vinayagamorthy K, Pentapati KC, Prakash H. Epidemiology of *Saccharomyces fungemia*: A systematic review. *Med Mycol*. 2023; 61. doi: 10.1093/MMY/MYAD014.
- 148 Borriello SP, Hammes WP, Holzapfel W, et al. Safety of probiotics that contain lactobacilli or bifidobacteria. *Clin Infect Dis*. 2003; 36: 775-80. doi: 10.1086/368080.
- 149 Didari T, Solki S, Mozaffari S, et al. A systematic review of the safety of probiotics. *Expert Opin Drug Saf*. 2014; 13: 227-39. doi: 10.1517/14740338.2014.872627.
- 150 Pace F, Macchini F, Massimo Castagna V. Safety of probiotics in humans: A dark side revealed? *Dig Liver Dis*. 2020; 52: 981-5. doi: 10.1016/J.DLD.2020.04.029.
- 151 Younge N, Patel RM. Probiotics and the Risk of Infection. *Clin Perinatol*. 2025; 52: 87-100. doi: 10.1016/j.cdp.2024.10.006.



# Pudendalna nevroalgija - CT vodena perkutana blokada živca

## Pudendal neuralgia – CT percutaneous guided nerve block

Cene Jerele<sup>1</sup>, Špela Koršič<sup>1,2</sup>, Mark Popovič<sup>3</sup>, Kristina Drusany Starič<sup>2,4</sup>, Peter Popovič<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup>Klinični inštitut za radiologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana

<sup>2</sup>Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Ljubljana

<sup>3</sup>Biotehnična fakulteta, Univerza v Ljubljani, Ljubljana

<sup>4</sup>Klinični oddelek za ginekologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana

Slovenian Journal of Gastroenterology / Gastroenterolog 2025; 2: 47–52

**Ključne besede:** pudendalna nevroalgija, perinealna bolečina, pudendalni živec, Alcockov kanal, CT vodena blokada živca

**Keywords:** pudendal neuralgia, perineal pain, pudendal nerve, Alcock's canal, CT guided perineural block

### IZVLEČEK

Pudendalna nevroalgija je kronični bolečinski sindrom, ki bolnikom izrazito zmanjša kakovost življenja. Najpogostejši vzrok za njen nastanek je utesnitev pudendalnega živca, kar se klinično izraža/kaže kot bolečina v območju njegovega oživčenja. Diagnostika pudendalne nevroalgije je zahtevna in pogosto temelji na izključevanju drugih možnih vzrokov bolečine. Pri postavitvi diagnoze se uporabljajo Nantes kriterije, pri čemer imata ključno vlogo anamneza in klinični pregled. Pomembna diagnostična in hkrati terapevtska metoda za lajšanje simptomov predstavlja blokada pudendalnega živca pod nadzorom CT-ja z aplikacijo mešanice anestetika in kortikosteroida. Učinek blokade je lahko začasen ali dolgotrajen. Začetno zdravljenje je praviloma konzervativno, ob

### ABSTRACT

Pudendal neuralgia is a chronic neuropathic pain condition that significantly reduces patients' quality of life. The most common aetiology of pudendal neuralgia is mechanical compression of the pudendal nerve, resulting in characteristic pain in the dermatomal distribution. The diagnosis of pudendal neuralgia remains challenging and is often based on the exclusion of other similar conditions. It relies heavily on the Nantes criteria, as well as a comprehensive clinical history and physical examination. CT-guided pudendal nerve blocks serve both diagnostic and therapeutic roles, offering temporary or, in some cases, sustained pain relief. Initial management is typically conservative; however, in the case of refractory pain, more invasive interventions may be considered. This article reviews the role of CT-guided pudendal nerve blockade.

\*Prof. dr. Peter Popovič, dr. med.

Klinični inštitut za radiologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška c. 7, 1000 Ljubljana  
Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, Ljubljana  
e-pošta: peter.popovic@kclj.si

vztrajanju težav pa se odločamo za invazivnejše terapevtske pristope. Namen tega prispevka je predstaviti vlogo CT vodene perkutane blokade pudendalnega živca v diagnostiki in zdravljenju pudendalne nevralgije.

## UVOD

Pudendalna nevralgija (PN) je kronični nevropatski bolečinski sindrom, ki nastane zaradi okvare ali utesnitve pudendalnega živca (1, 2). Gre za redko, vendar pogosto spregledano stanje, ki se klinično izraža kot pekoča, zbadajoča ali utripajoča bolečina in se lahko poslabša pri sedenju, medtem ko se praviloma umiri v ležečem položaju. PN pomembno zmanjšuje kakovost življenja bolnikov ter lahko vodi v nastanek kroničnega pelvičnega bolečinskega sindroma (3).

Pudendalni živec (PŽ) vsebuje motorično, senzorično in avtonomno nitje. PŽ izhaja iz S2, S3 in S4 korenin sakralnega živčnega pleteža (4). Poteka med kokci-gealno in piriformno mišico ter iz medenične votline izstopi skozi veliki sciatični foramen, kjer poteka pred sakrotuberznim ligamentom. Na nivoju ishiadične spine poteka pod sakrospinoznim ligamentom in skozi mali sciatični foramen ponovno vstopi v medenično votlino. PŽ nato vstopi v pudendalni (t. i. Alcockov) kanal, kjer se razdeli na spodnjo rektalno vejo, perinealno vejo ter dorzalno vejo penisa ali klitorisa.

PŽ somatosenzorno oživčuje perinealno, analno in genitalno področje ter avtonomno organe v mali medenici: rektum, prostata, spodnji del mehurja, vagino, uterus. V sklopu PN so tako prizadete osnovne življenjske funkcije kot so uriniranje, odvajanje blata, sedenje in spolna funkcija. Po ocenah Mednarodnega združenja za pudendalno nevralgijo (angl. *The International Pudendal Neuralgia Association*) je incidenca PN 1 na 100 000, vendar je ta številka najverjetneje podcenjena (4). Pogostejša je sicer pri ženskah, vendar je prevalenca pri moških zaradi zamenjav s kroničnim prostatitisom najverjetneje dodatno podcenjena (4).

PN predstavlja velik izziv v klinični obravnavi. Čeprav je danes priznana klinična entiteta, je PN pogosto še vedno pozno ali napačno diagnosticirana in neustrezno zdravljena (4, 5). Obstaja veliko pristopov k zdravljenju pudendalne nevralgije, vendar razpoloživi dokazi vključujejo heterogene skupine bolnikov, različne terapevtske pristope, različen način vrednotenja stopnje bolečine ter kratek čas spremljanja. Vsi načini zdravljenja so pokazali izboljšanje bolečine, vendar brez statistično značilnih razlik med različnimi načini zdravljenja. Namen prispevka je predstaviti vlogo CT vodene blokade pudendalnega živca v diagnostiki in zdravljenju pudendalne nevralgije.

## ETIOLOGIJA

PN je posledica mehanskih ali nemehanskih vzrokov. Najpogostejši vzrok nastanka PN je mehanski, t. j. utesnitev, nateg ali kombinacija obojega. Pomemben mehanski vzrok PN so operacije v področju male medenice, še posebej operativno zdravljenje motenj statike medeničnega dna z mrežico (1, 3). Med mehanske vzroke štejemo tudi neposredne poškodbe zadnjice ali hrbta, poškodbe ob porodu, kronično zaprtost, prekomerno kolezarjenje, pritisk zaradi tumorja v medenici, dolgotrajno sedenje in drugo (3, 4). Do utesnitve lahko pride kjerkoli v poteku živca, najpogosteje pa je PN ukleščen med sakrospinoznim in sakrotuberznim ligamentom ali v predelu Alcockovega kanala (5, 6). Med nemehanske vzroke štejemo virusne okužbe (npr. herpes zoster, HIV idr.), multiplo sklerozo, sladkorno bolezen in nekatere druge vzroke (3, 4).

## KLINIČNA SLIKA

PN se lahko kaže z nevropatsko bolečino v področju dermatoma PŽ. Bolečina je navadno pekoča in pri ženskah lokalizirana v področju vulve, vagine, klitorisa, perineja in rektuma, pri moških pa se pojavlja v predelu glavice penisa, skrotuma, perineja in anusa. Obsega lahko celotno področje oživčenja PŽ ali zgolj del, ki ga oživčuje končna veja živca (npr. samó področje rektuma, samó vagine, samó klitorisa). Bolečina je navadno enostranska, redkeje so opisani tudi primeri obojestranske bolečine (3, 4).

Bolečini so pogosto pridruženi simptomi urinske frekvence in urgence, simptomi intersticijskega cistitisa in disparevnije. Prisotne so lahko izrazite hiperalgezije, alodinija in parestezije v prizadetem področju. Simptomi so tipično prisotni v sedečem položaju, olajšata jih stoječ položaj, sedenje na svitku ali ležanje. Simptomi so značilno odsotni ob sedenju na straniščni školjki. Nekatere bolnice opisujejo tudi občutek tujka v vagini, zaradi česar raje sedijo zgolj na eni strani. Ta klinični znak nam lahko pomaga prepoznati in pravilno diagnosticirati PN. Klinična slika je pri moških izrazito podobna klinični sliki kroničnega nebakterijskega prostatitisa, zaradi česar ju večkrat zamenjujemo in je tako PN pri moških najverjetneje premalokrat diagnosticirana.

## DIAGNOZA

Leta 2008 so bili objavljeni t. i. Nantes kriteriji, ki so danes splošno sprejeti v diagnostiki in zdravljenju PN (1). Kriteriji so razdeljeni v 4 kategorije: glavni, dopolnilni in izključitveni kriteriji ter pridruženi znaki (Tabela 1). Za diagnozo PN je potrebna prisotnost vseh petih glavnih kriterijev in odsotnost vseh izključitvenih kriterijev.

Diagnoza PN je navadno klinična. Postavitev diagnoze PN je zahtevna, saj specifičnih diagnostičnih testov ni. Za pravilno diagnozo sta potrebna natančna anamneza in klinični pregled, po potrebi lahko dodatno izvedemo tudi nekatere diagnostične teste.

Z natančno anamnezo poizvemo o značilnostih bolečine, t. j. o času nastanka in trajanja bolečine, naravi bolečine, ojačitvenimi in olajševalnimi dejavniki in o pogostosti pojavljanja bolečin. Anamnezi sledi natančen klinični pregled. Z inspekcijo vulve, perineja in analnega področja izključimo morebitne vidne lezije. Preverjanje senzorike z rahlim dotikom in zbadanjem lahko pokaže hipersenzitivnost v področju inervacije PŽ. Sledi bimanualni pregled mišic medeničnega dna z zunanjim, transvaginalnim ali transrektalnim pristopom. Poleg levatorjev, piriformisov ter obturatorjev ocenjujemo tudi občutljivost ishiadične spine, ki je narastišče sakrospinoznega ligamenta. Morebitno bolečino ali parestezije, ki jih izzove pritisk na spino ali sakrospinalni ligament, imenujemo Tinelov znak. Pozorni smo tudi na morebitno preferenčno stran pri sedenju, ki je eden od znakov PN.

Za potrditev diagnoze PN si lahko pomagamo z nekaterimi diagnostičnimi testi. Elektromiografija in test končne motorične zakasnitve pudendalnega živca (angl. *pudendal nerve terminal motor latency test*, PNTML) se uporabljata kot pomoč pri potrditvi diagnoze PN, vendar nista dovolj specifična.

S slikovno diagnostičnimi preiskavami zaenkrat še ne moremo potrditi PN. Kljub temu nam lahko preiskave kot so ultrazvočna preiskava (UZ), računalniška tomografija (angl. *computed tomography*, CT) ali slikanje z magnetno resonanco (MR) pomagajo v diagnostični obravnavi. Z uporabo visokofrekvenčne sonde si lahko z UZ prikažemo mesto utesnitve pudendalnega živca. Utesnjen živec je videti sploščen, v primeru vnetja pa edematozen (7). Pomagamo si lahko tudi z Dopplerskim UZ. Uporabnost Dopplerskega UZ temelji na predpostavki, da žile in živci potujejo skupaj v nevroaskularnem snopu. Tako lahko utesnitev živca zaznamo kot motnjo venskega odtoka. CT je pomembna pri izključevanju drugih vzrokov kronične pelvične bolečine. Z namenom izključevanja drugih vzrokov se uporablja tudi MR, ki zaradi boljše ločljivosti prikaže tudi druge organske

Tabela 1. Nantes kriteriji

Glavni kriteriji	Dopolnilni kriteriji	Izključitveni kriteriji	Pridruženi znaki
<b>1. Bolečina v inervacijskem področju pudendalnega živca (vulvovaginalna, skrotalna, anorektalna, perinealna bolečina in bolečina distalnega dela sečnice)</b>	1. Pekoča ali zbadajoča bolečina, ki ji je lahko pridružena otopelost	1. Bolečina izključno v področju, ki ga ne oživčuje pudendalni živec (hipogastrij, trtica, sramnica ali gutealna mišica)	1. Bolečina v medialnem delu stegna (označuje obturatorni živec)
<b>2. Poslabšanje simptomov ob sedenju</b>	2. Alodinija	2. Bolečini je pridruženo srbenje (znak kožne bolezni)	2. Prenesena sciatična bolečina
<b>3. Odsotnost bolečine ponoči</b>	3. Občutek tujka v rektumu ali vagini	3. Izrazito paroksizmalna narava bolečine	3. Bolečina v zadnjici
<b>4. Izboljšanje simptomov po anestezijskem bloku pudendalnega živca</b>	4. Postopno stopnjevanje bolečine preko dneva z vrhuncem pred spanjem	4. Slikovne preiskave pokažejo drug vzrok bolečine	4. Bolečina v suprapubičnem področju
<b>5. Odsotnost senzoričnih izpadov</b>	5. Enostransko močnejša bolečina		5. Bolečina po ejakulaciji
	6. Bolečina, ki je močnejša posteriorno in nastane v minutah do urah po defekaciji		6. Poslabšanje bolečine po spolnih odnosih
	7. Občutljivost v okolici ishiadične spine ob digitalnem vaginalnem ali rektalnim pregledu		7. Večja frekvenca uriniranja in bolečina ob polnem mehurju
	8. Nenormalnosti ob nevrofiziološkem testiranju		8. Normalen izvid elektrofizioloških testov
			9. Eretilna disfunkcija

vzroke kot so zadebeljena fascija ali lokalno brazgotinjenje. V zadnjem času se vse več uporablja MR nevrografija (MRN), ki je potencialno uporabna v diagnostiki in zdravljenju perifernih nevropatij. S to preiskavo si lahko prikažemo živčne strukture vključno s perinevalnim žiljem. MRN je uporabna za lokalizacijo pudendalne nevropatije, pod nadzorom MRN pa se v nekaterih centrih po svetu izvajajo terapevtske blokade in kirurški posegi (7, 8, 9).

Za potrditev diagnoze PN je potrebna tudi blokada PŽ, saj gre za enega izmed glavnih Nantes kriterijev.

Blokado lahko uporabljamo tako v diagnostične kot terapevtske namene (4, 10, 11, 12). Ublažitev bolečine po blokadi kaže na verjeten izvor bolečine v PŽ in govori v prid PN. Odsotnost izboljšanja simptomov po diagnostičnem anestezijskem bloku PŽ še ni dovolj za izključitev PN, saj je možna napaka ob izvedbi samega postopka blokade živca.

V diferencialni diagnozi PN je potrebno pomisliti na vulvodinijo, intersticijski cistitis, piriformis sindrom, kokcidiinijo, tenzijsko mialgijo medeničnega dna in nevralgije ostalih živcev (npr. obturatorni, genitofemoralni in ilioingvinalni živec).

## Blokada pudendalnega živca

Če se simptomi po uvedbi konzervativnega zdravljenja ne izboljšajo, je naslednji korak v obravnavi blokada PŽ. V uporabi so transperinealni, transglutealni in transrektalni pristop, pri ženskah tudi transvaginalni.

Blokada z uvajanjem igle na slepo se lahko pri ženskah izvaja transvaginalno, pri moških pa transperinealno. Ishiadična spina lahko služi kot orientacijska točka pri uvajanju igle.

Slikovni nadzor pri uvajanju igle izrazito poveča uspešnost posegov. Zaradi dostopnosti in nizke cene v ta namen najpogosteje uporabljamo računalniško tomografijo (angl. *computed tomography*, CT) (10, 11). Redkeje uporabljamo tudi UZ ali MR. Na podlagi rezultatov raziskave najpogosteje uporabljamo transglutealni pristop, pri čemer bolnik leži na trebuhu. Glede na mesto utesnitve lahko z iglo dosežemo PŽ na različnih nivojih: na prehodu med sakrospinoznim in sakrotuberoznim ligamentom, ob ishiadični spini ali v Alcockovem kanalu. Konico igle postavimo tik ob ali pa nad živec. Če je perinevralno maščevje odsotno, se postavitve igle nad živec izogibamo zaradi večje verjetnosti za poškodbo.

V okolico živca nato vbrizgamo lokalni anestetik. Za diagnostično blokado živca je potrebna manjša količina anestetika, t. j. 1-3 ml 1 % raztopine lidokain hidroklorida in/ali 0,5 % raztopine bupivakain hidroklorida, katerima lahko dodamo 4 mg/mL raztopino deksametazona. Pozitiven rezultat diagnostične blokade je definiran kot zmanjšanje bolečine za vsaj 2 točki na vizualni bolečinski lestvici (angl. *visual analog scale*, VAS).

Pri terapevtskih blokadah živca je potrebna večja količina anestetika, t. j. 3-12 ml 1 % raztopine lidokain hidroklorida in/ali 0,5 % raztopine bupivakain hidroklorida in 1ml 4 mg/mL raztopine deksametazona. V naši ustanovi za terapevtsko blokado uporabljamo mešanico 4ml 0,5 % raztopine

bupivakain hidroklorida (t. i. Marcaina), ki mu dodamo 1 ml 4mg/mL raztopine deksametazona. Rezultati raziskav o učinku steroidov dodanih injicirani mešanici niso enotni. Nekatere raziskave poročajo o podaljšanem delovanju blokade ob dodatku steroidov brez škodljivih stranskih učinkov (11, 12).

Zmanjšanje bolečine je pri uspešno izvedenem pudendalnem bloku skoraj takojšnje, učinek pa lahko traja do 6 tednov. Čeprav so kratkoročni rezultati zdravljenja z blokom odlični, je po rezultatih raziskav po 12 mesecih od posega brez bolečin le še 15 % bolnikov (10, 11, 12). Blokade lahko ob povrnitvi simptomov po potrebi tudi ponovljamo.

Na Kliničnem inštitutu za radiologijo Univerzitetnega kliničnega centra v Ljubljani smo metodo v klinično prakso uvedli leta 2015 in jo izvajamo v lokalni anesteziji pod kontrolo računalniške tomografije s programsko opremo tehnologije CT s stožčastim snopom (angl. *cone beam CT*, CBCT) (slika 1).



Slika 1. CBCT slika položaja igle med posegom (Vir: arhiv Kliničnega inštituta za radiologijo, UKC Ljubljana)

## ZAKLJUČEK

Pudendalna nevralgija je kronični bolečinski sindrom v področju oživčenja pudendalnega živca. Bolnikom izrazito zmanjšuje kakovost življenja, zato sta zgodnje prepoznavanje in ustežna obravnava ključnega pomena. Diagnostika PN temelji na klinični sliki, uporabi Nantes kriterijev ter izključitvi drugih možnih vzrokov perinealne bolečine. CT vodena blokada pudendalnega živca z aplikacijo mešanice anestetika in kortikosteroida predstavlja pomembno diagnostično in terapevtsko metodo pri obravnavi te bolezni.

## LITERATURA

1. Labat J.-J., Riant T., Robert R., Amarenco G., Lefaucheur J.-P., Rigaud J. Diagnostic criteria for pudendal neuralgia by pudendal nerve entrapment (Nantes criteria) *Neurourol. Urodyn.* 2008; 27: 306-310.
2. Ploteau S, Labat JJ, Riant T, Levesque A, Robert R, Nizard J. New concepts on functional chronic pelvic and perineal pain: pathophysiology and multidisciplinary management. *Discov Med.* 2015; 19 (104): 185-92.
3. Pereira A, Perez-Medina T, Rodriguez-Tapia A, Rutherford S, Millan I, Iglesias E, Ortiz-Quintana L. Chronic perineal pain: Analyses of prognostic factors in pudendal neuralgia. *Clin J Pain.* 2014; 30: 577-582.
4. Levasque A, Bautrant E, Quistreber V et al. Recommendations on the management of pudendal nerve entrapment syndrome: A formalised expert consensus. *Eur J Pain.* 2021; 00:1-11.
5. Iandiman SE, Maron JS, Dandolu V et al. Impact of Treatment of Pudendal Neuralgia on Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis *Int Urogynecol J.* 2025 Jan; 36 (1): 35-58.
6. Khoder W, Hale D. Pudendal neuralgia. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2014; 41: 443-452.
7. Wadhwa V, Hamid AS, Kumar Y, Scott KM, Chhabra A. Pudendal nerve and branch neuropathy: magnetic resonance neurography evaluation. *Acta Radiol.* 2017; 58 (6): 726-733.
8. Fisher S, Wadhwa V, Manthuruthil C, Cheng J, Chhabra A. Clinical impact of magnetic resonance neurography in patients with brachial plexus neuropathies. *Br J Radiol.* 2016; 89: 20160503.
9. Fritz J, Dellon AL, Williams EH, Rosson GD, Belzberg AJ, Eckhauser FE. Diagnostic accuracy of selective 3-T MR neurography-guided retroperitoneal genitofemoral nerve blocks for the diagnosis of genitofemoral neuralgia. *Radiology.* 2017; 285: 176-185.
10. Wadhwa V, Scott KM, Rozen S, Starr AJ, Chhabra A. CT-guided perineural injections for chronic pelvic pain. *Radiographics.* 2016; 36: 1408-1425.
11. Labat JJ, Riant T, Lassaix A, et al. Adding corticosteroids to the pudendal nerve block for pudendal neuralgia: a randomised, double-blind, controlled trial. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* 2017; 124: 251-260.
12. Kale A, Usta T, Basol G, Cam I, Yavuz M, Aytuluk HG. Comparison of Ultrasound-Guided Transgluteal and Finger-Guided Transvaginal Pudendal Nerve Block Techniques: Which One is More Effective? *Int Neurourol J.* 2019 Dec; 23 (4): 310-320.



# Giant retroperitoneal liposarcoma: case report and review of literature

## Gigantski retroperitonealni liposarkom: prikaz primera in pregled literature

Matej Franko, Aleksandar Gavrić\*

Department of Gastroenterology, University Medical Centre Ljubljana, Ljubljana, Slovenia

Slovenian Journal of Gastroenterology / Gastroenterolog 2025; 2: 53–56

**Keywords:** giant retroperitoneal liposarcoma, case report

**Ključne besede:** gigantski retroperitonealni liposarkom, prikaz primera

### ABSTRACT

Retroperitoneal liposarcoma (RPLS) is a rare malignant tumour representing 40–50% of retroperitoneal sarcomas, with an incidence of less than one case per 100,000 people per year. Most cases are diagnosed between the ages of 40 and 60. Because the retroperitoneal space allows tumours to grow silently, RPLS are often only discovered once they have reached a considerable size. ‘Giant’ RPLS, defined as tumours exceeding 30 cm or 20 kg, are exceptionally uncommon, with only a limited number of cases reported worldwide. The prognosis is mainly determined by the histological subtype and the extent of resection, while tumour size primarily indicates the complexity of the surgery. We present the case of a 52-year-old male patient with a giant well-differentiated retroperitoneal liposarcoma measuring 53 cm.

### IZVLEČEK

Retroperitonealni liposarkom (RPLS) je redek maligni tumor, ki predstavlja 40–50 % retroperitonealnih sarkomov, z incidenco manj kot en primer na 100.000 prebivalcev na leto. Večina primerov je diagnosticirana med 40. in 60. letom starosti, retroperitonealni prostor pa omogoča tiho rast, zato so RPLS pogosto odkriti šele, ko dosežejo precejšnjo velikost. ‘Gigantski’ RPLS, opredeljeni kot tumorji večji od 30 cm ali težji od 20 kg, so izjemno redki, v strokovni literaturi so opisani redki primeri. Prognozo določata predvsem histološki podtip in radikalnost resekcije. Tehnična zahtevnost operacije je odvisna predvsem od velikosti tumorja. Predstavljamo primer 52-letnega moškega z gigantskim dobro diferenciranim retroperitonealnim liposarkomom velikosti 53 cm.

\* Aleksandar Gavrić, dr. med. specialist gastroenterologije in hepatologije  
Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, UKC Ljubljana, Japljeva 2, 1000 Ljubljana  
E-pošta: aleksandar.gavric@kelj.si

## INTRODUCTION

Retroperitoneal liposarcoma (RPLS) is a rare mesenchymal malignancy arising in the retroperitoneal space. Because the retroperitoneum can expand without early symptoms, tumours often present late with abdominal distension or compression of adjacent organs [1].

'Giant' RPLS, usually defined as tumours larger than 30 cm in diameter or weighing more than 20 kg, are exceptional. Only 34 cases with diameters greater than 30 cm had been reported in the English literature so far [1]. A systematic review of 157 cases emphasised their rarity and the technical challenges involved in treatment [2].

According to the 2020 WHO classification, liposarcomas are divided into well-differentiated (WDLPS), dedifferentiated (DDLPS), myxoid, pleomorphic, and myxoid-pleomorphic variants. Subtype strongly influences biological behaviour, with WDLPS prone to local recurrence but low metastatic risk, and DDLPS or pleomorphic variants showing more aggressive behaviour [1, 2].

Surgery remains the cornerstone of treatment, with complete resection offering the best chance of long-term survival [1-3]. For giant tumours, achieving negative margins may require multiorgan resection. The role of adjuvant radiotherapy and chemotherapy remains a matter of debate [2, 4, 5].

## CASE REPORT

We present the case of a 52-year-old male patient, a significant age as it is within the typical range for the development of certain conditions, who was referred to the Medical Emergency Unit due to malaise and fever with suspected ascites. A clinical examination revealed a distended and markedly enlarged abdomen and bilateral lower-extremity oedema. Laboratory investigations revealed elevated levels of C-reactive protein (CRP) and procalcitonin (PCT), suggesting a bacterial infection. Kidney injury

markers were also elevated. Liver enzymes, bilirubin, and prothrombin time were within normal limits; however, hypoalbuminemia was noted. Blood cultures were obtained, and empirical antibiotic therapy with amoxicillin–clavulanic acid was initiated.

We performed a contrast-enhanced CT scan of the abdomen. Imaging revealed a massive, heterogeneous lipomatous mass measuring approximately  $53 \times 48 \times 30$  cm, occupying the entire abdominal cavity. The sheer size of the mass which displaced all abdominal organs posteriorly and cranially towards the diaphragm, underscores the urgency of the situation. The mass consisted of lipomatous tissue of variable density, with areas of marginal calcification and solid components. Notably, there were no signs of ascites, and the imaging characteristics were consistent with a giant liposarcoma.

The patient was subsequently referred to the Institute of Oncology in Ljubljana, where he was hospitalised for further diagnostics and treatment. Blood

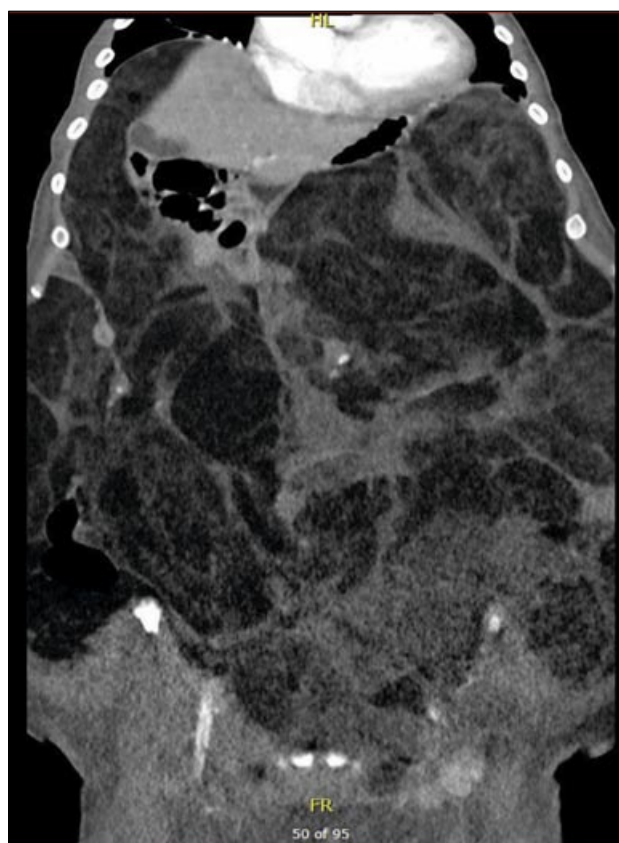


Figure 1: CT scan of giant liposarcoma – axial plane

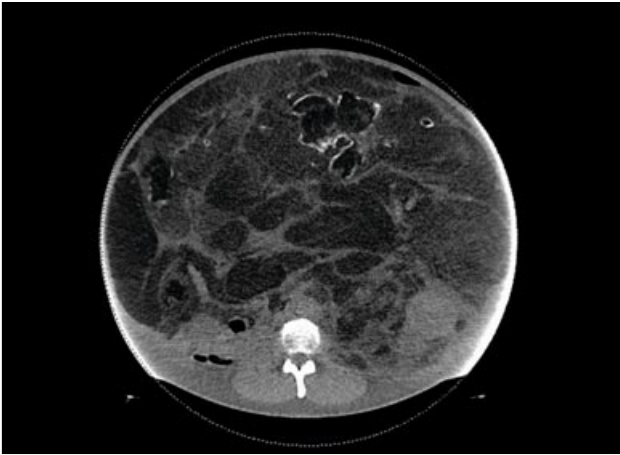


Figure 1: CT scan of giant liposarcoma – coronal plane)

cultures confirmed growth of *Streptococcus pyogenes*. Based on the antibiogram, vancomycin was added to the treatment regimen. Following antibiotic therapy, inflammatory markers declined, and kidney function returned to normal.

Further diagnostic evaluation included a CT scan of the chest, which revealed no signs of metastasis. However, it did show two solitary pathological axillary lymph nodes, each measuring 13 mm in diameter.

An ultrasound-guided biopsy of the abdominal mass was performed, and histopathological examination revealed a well-differentiated liposarcoma, with amplification of the MDM2 gene.

Additionally, ultrasound-guided fine-needle aspiration of a pathological lymph node was performed. Histopathology suggested partial infiltration by small B-cell lymphoma, which was CD20 negative.

The case was presented at the mesenchymal tumour board. After re-evaluation of the CT scans, the board concluded that radical tumour resection was technically not feasible, but a debulking operation could be considered. Furthermore, the patient was deemed at high operative risk due to the size of the tumour, severe malnutrition, and the risks associated with general anaesthesia.

Subsequently, the patient was referred to Germany for a second opinion regarding the surgical strategy.

## DISCUSSION

### Epidemiology and Reported Cases

Retroperitoneal sarcomas are rare, accounting for approximately 10–15% of all soft-tissue sarcomas. Within this group, liposarcomas are the most frequent histological subtype, accounting for roughly 40–50% of retroperitoneal sarcomas [1, 2]. The overall incidence of retroperitoneal liposarcoma is estimated at less than one case per 100,000 people per year, most often diagnosed between the ages of 40 and 60, with a slight male predominance [1, 2].

Although retroperitoneal liposarcomas are already rare, the subset of “giant” tumours—usually defined as measuring more than 30 cm in diameter or weighing more than 20 kg—is extraordinary. Sun et al. reviewed the English literature and identified only 34 such cases, with well-differentiated tumours being the most common [1].

### Histopathology and Classification

The histological subtype is the key prognostic factor. Well-differentiated liposarcoma (WDLPS) tend to recur locally but rarely metastasise, while dedifferentiated liposarcomas (DDLPS) are associated with higher recurrence and metastatic potential. Myxoid subtypes may be more responsive to systemic therapy, whereas pleomorphic subtypes are rare and carry the worst outcomes [1–3]. Immunohistochemistry and molecular testing, such as MDM2 amplification, are important diagnostic tools [1].

### Treatment

Complete surgical excision with negative margins is a curative treatment. In giant cases, this often requires en bloc resection of adjacent organs such as the kidney or colon [1, 4]. Preoperative imaging with CT or MRI, sometimes combined with 3D reconstruction, facilitates surgical planning [1].

When radical resection is not feasible due to patient condition or invasion of critical structures, debulking surgery may be considered for symptom relief [1, 2, 5]. The role of adjuvant therapy is controversial: radiotherapy may reduce local recurrence in selected cases, while chemotherapy is mainly reserved for unresectable or metastatic disease [2, 3, 5].

## Prognosis

Size alone is not the main prognostic factor. Histological subtype, tumour grade, and completeness of resection are more important predictors [2]. In significant cases, short-term outcomes are favourable when resection is complete, with reports of no recurrence at 6–12 months [1, 4]. However, recurrence remains common in the long term, especially for DDLPS and pleomorphic variants [2].

## CONCLUSION

Giant retroperitoneal liposarcoma is an infrequent tumour entity. Despite the tumour's size, complete surgical resection remains the cornerstone of therapy and offers the best chance of long-term control. Histological subtype and surgical margin status are the key prognostic factors, whereas tumour size mainly reflects technical difficulty. Multidisciplinary planning and specialised surgical expertise are essential.

In cases where radical resection is not possible due to tumour extension or patient condition, debulking surgery may provide temporary relief but with limited oncologic benefit. Given the high risk of recurrence, close and long-term follow-up is mandatory. Each case must be evaluated individually, balancing operative risks with potential benefits.

## References

1. Sun JN, Yang R, Jiang XL, Zhang F, et al. Giant retroperitoneal liposarcoma with multiple organ involvement: a case report and literature review. *BMC Nephrol.* 2024; 25: 281.
2. Santangelo A, Fernicola A, Santangelo D, et al. Dark Topics on Giant Retroperitoneal Liposarcoma: A Systematic Review of 157 Cases. *Cancers (Basel).* 2022; 17 (5): 740.
3. Giant Retroperitoneal Liposarcoma: A Rare Surgical Occurrence. *Cureus.* 2024.
4. Zhao J, Li L, Chen X, et al. Giant retroperitoneal liposarcoma: a case report and review. *Ann Transl Med.* 2020; 8 (19): 1221.
5. Wang Y, et al. Giant retroperitoneal liposarcoma with ureteral involvement: a case report. *Int J Surg Case Rep.* 2023; 109: 108254.



# Acute Pancreatitis Secondary to Hypercalcemia in Primary Hyperparathyroidism: A Case Report

## Akutni pankreatitis zaradi hiperkalciemije pri primarnem hiperparatiroidizmu: prikaz primera

Katarina Pirc<sup>1</sup>, Matija Kovač<sup>1</sup>, Eva Mislej<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup> Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

<sup>2</sup> Klinični oddelek za gastroenterologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana

Slovenian Journal of Gastroenterology / Gastroenterolog 2025; 2: 57–61

**Keywords:** Acute pancreatitis; Hypercalcemia; Primary hyperparathyroidism; Parathyroid adenoma; Necrotising pancreatitis; Lumen-apposing metal stent; multi-organ failure

**Ključne besede:** akutni pankreatitis; hiperkalciemija; primarni hiperparatiroidizem; adenom obščitnične žleze; nekrotizirajoči pankreatitis; večorganska odpoved

### ABSTRACT

Acute hypercalcaemic pancreatitis is a rare form of acute pancreatitis which develops when the serum calcium concentration exceeds 2.6 mmol/L. This case report presents a 29-year-old patient who developed a severe form of necrotising pancreatitis as a consequence of hypercalcemia due to primary hyperparathyroidism. The cause of hypercalcemia was a benign adenoma of the parathyroid gland, which was surgically removed. Despite the removal of the underlying cause, numerous complications developed that are characteristic of a severe course of the disease. The case highlights the importance of early recognition of hypercalcemia as a rare but serious cause of pancreatitis. It emphasises the complexity of treatment in patients with a complicated disease course.

### IZVLEČEK

Akutni hiperkalcemični pankreatitis je redka oblika akutnega pankreatitisa, ki se razvije, ko koncentracija kalcija v serumu preseže 2,6 mmol/L. V tem poročilu o primeru predstavljamo 29-letnega bolnika, ki je razvil hudo obliko nekrotizirajočega pankreatitisa kot posledico hiperkalciemije zaradi primarnega hiperparatiroidizma. Vzrok hiperkalciemije je bil benigni adenom obščitnične žleze, ki je bil kirurško odstranjen. Kljub odstranitvi osnovnega vzroka so se razvili številni zapleti, značilni za hud potek bolezni. Primer poudarja pomen zgodnjega prepoznavanja hiperkalciemije kot redkega, a resnega vzroka pankreatitisa. Poudarja kompleksnost zdravljenja pri bolnikih z zapletenim potekom bolezni.

\* Asist. Eva Mislej, dr. med.,

Klinični oddelek za gastroenterologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1000 Ljubljana.

E-mail: eva.mislej@kclj.si

## INTRODUCTION

### Acute pancreatitis

Acute pancreatitis is an acute inflammation of the pancreatic gland, presenting with abdominal pain and/or elevation of pancreatic enzymes three times above the normal value and/or typical changes on ultrasound or abdominal CT. According to the severity, it is classified into mild, moderate and severe. Severe pancreatitis is present in 5–20% of all cases.<sup>1</sup> In less than 1% of cases of acute pancreatitis, hyperparathyroidism is also present. Acute pancreatitis develops in less than 4% of patients with hyperparathyroidism.<sup>2</sup>

### Aetiology of acute pancreatitis

Acute pancreatitis is one of the most common diseases of the gastrointestinal tract, with an annual incidence of 10–80 people per 100,000. The incidence is increasing by 3–4% per year. The most common causes of pancreatitis are gallstones (40%) and excessive alcohol consumption (20–35%), which together account for 75–80% of cases of acute pancreatitis in developed countries.<sup>3</sup> Other causes (20%) include hypertriglyceridemia, drug-induced pancreatitis, trauma, iatrogenic causes (e.g. endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP), pancreatic biopsy, etc.), infections, autoimmune causes, genetic causes, vascular causes (pancreatic ischemia) and others.<sup>4</sup> In around 5% of the patients, the underlying cause cannot be identified (idiopathic pancreatitis).<sup>3</sup>

Hypercalcemia is an infrequent cause of pancreatitis and occurs in 7–10% of patients with primary hyperparathyroidism (PHPT).<sup>5</sup>

### Hypercalcaemic pancreatitis

Hypercalcemia is defined as a serum calcium level above 2.6 mmol/l or ionised calcium above 1.23 mmol/l.<sup>1,6</sup> The most common causes of hypercalcemia are primary hyperparathyroidism (90%) and

malignancies. Hypercalcemia is a rare cause of acute and chronic pancreatitis (1–7%)<sup>1,7</sup>, with its mechanism still not fully understood. Proposed mechanisms include premature activation of trypsinogen into trypsin inside the pancreas, obstruction of the pancreatic duct due to calcium deposits, and genetic mutations, which, in combination with hypercalcemia, may substantially increase the risk for acute pancreatitis in patients with PHPT.<sup>8,9</sup>

### Complications

The complications of acute pancreatitis are local and systemic. Local complications include peripancreatic fluid collections, pancreatic pseudocysts, acute necrotic collections, and walled-off necrosis (WON). Other possible complications are splenic or portal vein thrombosis, gastric outlet obstruction, and colonic necrosis. Systemic complications are defined as the worsening of pre-existing conditions, e.g. coronary artery disease, chronic pulmonary disease, etc.<sup>1,10</sup>

## CASE REPORT

A 29-year-old male with a euthyroid nodule, identified in August 2022, HLA B27-negative ankylosing spondylitis presented to the medical emergency department in September 2024 with abdominal pain and elevated serum amylase and lipase levels. He immediately received aggressive parenteral hydration; additional laboratory investigations were obtained. Laboratory tests revealed hypercalcemia. He progressed to shock, with markedly elevated lactate and inflammatory markers, hyperglycaemia, and biochemical evidence of acute kidney injury. Owing to severe acute pancreatitis with multi-organ failure, he was admitted to a level-3 intensive care unit, where his condition initially improved with conservative management.

He was subsequently transferred to the intensive care unit at the Gastroenterology Clinic, where CT imaging of the thorax and abdomen revealed extensive pancreatic necrosis and a nodular lesion in the

right thyroid lobe/parathyroid gland. PET-CT with a choline tracer demonstrated a minimally metabolically active lesion. Further workup confirmed hypercalcemia due to primary hyperparathyroidism, which was the cause of the severe necrotising pancreatitis.

He underwent surgery with excision of a large tumour in the right parathyroid gland. Pathohistological examination revealed an atypical adenoma. Postoperatively, he was transferred to the endocrinology department, where his condition deteriorated again. He developed acute respiratory failure and paralytic ileus of the small bowel. Imaging demonstrated progression of necrotic collections.

He was moved to the gastroenterology department, where he developed signs of infection that were treated with antibiotics. After maturation of the walled-off necrosis (WON), endoscopic drainage was performed via the gastric wall using a lumen-apposing metal stent (LAMS). This procedure initially improved the patient's clinical status for several weeks, but his condition worsened again.

He was transferred back to the level-3 intensive care unit, where he developed hypovolemic shock due to haemorrhage into the necrotic collection and required intubation. Abdominal compartment syndrome ensued, necessitating reoperation with abdominal lavage. Repeat CTA revealed a haematoma and a pseudoaneurysm adjacent to the LAMS. He underwent further surgery with the removal of the stent and necrotic pancreatic tail, followed by gastric wall suturing.

Because of severe pain, an epidural catheter was inserted. His symptoms deteriorated again, and CT imaging revealed gastric wall disruption, which was repaired during a third operation. Prolonged intubation required percutaneous tracheostomy. He received parenteral nutrition throughout hospitalisation.

During this period, left femoral vein thrombosis was detected and treated with standard heparin and a vena cava filter. This intervention provoked

upper gastrointestinal bleeding. Emergency gastroscopy revealed a bleeding gastric ulcer, which was treated with haemostatic clipping. The procedure also revealed gastric wall dehiscence and pyloric stenosis, leading to nasojejunal tube placement. A right jugular vein thrombosis prompted reintroduction of unfractionated heparin, which resulted in haematemesis. Repeat gastroscopy demonstrated reflux esophagitis.

The patient's condition gradually improved. Small oral meals were introduced in conjunction with parenteral nutrition. After 2 months in the level-3 intensive care unit, he was transferred back to the gastroenterology intensive care unit. During hospitalisation, he developed insulin-dependent diabetes mellitus and electromyography confirmed critical illness myopathy. With gradual rehabilitation, he progressed to standing, walking with a walker, and tolerating everyday meals. As his condition improved, the tracheostomy and vena cava filter were removed.

After nearly six months of hospitalisation, he was transferred to the University Rehabilitation Institute Soča, where he completed rehabilitation and was discharged to home care in stable condition.

## DISCUSSION

The case of a 29-year-old man illustrates a rare but clinically significant complication of primary hyperparathyroidism: acute hypercalcaemic pancreatitis. Although hypercalcemia as a cause of pancreatitis is well documented, it occurs in fewer than 10% of patients with PHPT, which is asymptomatic in most cases. The condition is commonly due to a benign parathyroid adenoma and is often detected incidentally.

Hypercalcemia as a cause of pancreatitis is well described but extremely rare. Pancreatitis occurs in less than 7–10% of patients with PHPT, which is asymptomatic in 80% of cases.<sup>1</sup> The most common cause (80–85%) of PHPT is benign parathyroid adenoma.<sup>9</sup> The disease is often detected only when

hypercalcemia is found incidentally on routine laboratory testing. The clinical presentation depends on the duration of the disease, degree of hypercalcemia, and the effects of parathyroid hormone on target organs.<sup>1</sup> It may present solely with acute pancreatitis, as in this case.<sup>9</sup> Patients with PHPT are 28 times more likely to develop acute pancreatitis compared to the general population.<sup>9, 11</sup>

In this case, the cause of hypercalcemia was primary hyperparathyroidism due to an atypical adenoma of the parathyroid gland. Marked hypercalcemia caused severe acute necrotising pancreatitis with multi-organ failure (renal, circulatory, respiratory).

After surgical removal of the parathyroid adenoma, hypercalcemia normalised, but the clinical course was complicated. The patient developed an infected WON requiring endoscopic transluminal drainage with LAMS. Despite initial improvement, severe complications occurred – bleeding into the necrotic collection with hypovolemic shock, abdominal compartment syndrome, gastric wall perforation, and recurrent gastrointestinal bleeding. These required multiple surgeries, endoscopic haemostatic procedures, and complex intensive care.

The course was further complicated by thromboembolic events (femoral and jugular vein thrombosis), sepsis, paralytic ileus, long-term respiratory support with tracheostomy, critical illness myopathy and newly diagnosed diabetes due to pancreatic destruction – prolonged treatment required several months of intensive rehabilitation, which led to almost complete functional recovery.

Rapid recognition of rare causes of acute pancreatitis is crucial for optimal treatment and management. While gallstones and alcohol are the most common causes, they are less frequent in young adults; Baeza-Zapata et. al. report a biliary cause frequency of 56.4%–64.9% in older patients and 20.2%–37.3% in younger patients.<sup>12</sup> Therefore, in young patients without typical risk factors, rare causes must be considered.

Hypercalcemia is considered an emergency if calcium levels exceed 3,5 mmol/L, which may lead to a life-threatening condition known as a hypercalcaemic crisis. It presents with the acute onset of neurological symptoms, gastrointestinal disturbance, dehydration, acute kidney injury, and potentially fatal arrhythmias.<sup>13</sup>

The case highlights the importance of a multidisciplinary approach in managing acute pancreatitis. Multiple organ failure occurs in approximately 18% of cases.<sup>15</sup> Combined with the extended hospitalisation typical of necrotising pancreatitis, which predisposes to additional complications, this underscores the need for close cooperation between multiple specialities.<sup>16</sup> In this case, gastroenterologists, endocrinologists, oncologists, surgeons, intensivists, infectious disease specialists, otorhinolaryngologists, dietitians, physiatrists, physiotherapists, psychiatrists, and many others were involved.

Patients with severe pancreatitis often develop long-term complications. Hollemans et. al. report recurrent pancreatitis in 26%, exocrine pancreatic dysfunction in 38% and endocrine dysfunction in 34% of cases.<sup>17</sup> Both exocrine and endocrine dysfunction developed in our patient, along with critical illness myopathy, maldigestion, and psychophysical exhaustion.

A key intervention in this case was the insertion of a lumen-apposing metal stent (LAMS) for drainage of infected WON. LAMS enables the minimally invasive treatment of infected collections and is generally considered the first-line treatment when the anatomy is favourable. However, complications may occur during or after the procedure, including bleeding, perforation, dislocation, or obstruction.

In conclusion, this case illustrates how a rare endocrine disorder can trigger a cascade of life-threatening complications. In acute pancreatitis of unclear aetiology, rare causes must always be considered. In severe disease, prolonged, specialised, multi-level care is often required. Nevertheless, with timely diagnosis and persistent multidisciplinary treatment, favourable long-term recovery is achievable.

## Literature

1. Košnik M, Štajer D, Blinc Aleš, et al., eds. *Interna medicina*. 5. izd. Medicinska fakulteta : Slovensko zdravniško društvo : Buča; 2018.
2. Biondi A, Persiani R, Marchese M, Cananzi F, D'Ugo D. Acute pancreatitis associated with primary hyperparathyroidism. *Updat Surg*. 2011; 63 (2): 135-138.
3. Sudharshan M, Kumaran R, Sundaramurthi S, Krishnaraj B, Sistla SC. Acute Pancreatitis as the Index Manifestation of Parathyroid Adenoma. *Cureus*. 2021; 13 (8): e16948.
4. Zilio MB, Eyff TF, Azeredo-Da-Silva ALF, Bersch VP, Osvaldt AB. A systematic review and meta-analysis of the aetiology of acute pancreatitis. *HPB*. 2019; 21 (3): 259-267.
5. Gary D. Wu, Timothy C. Wang. *Yamada's Textbook of Gastroenterology*, Seventh Edition. Vol Volume two.
6. Minisola S, Pepe J, Piemonte S, Cipriani C. The diagnosis and management of hypercalcaemia. *BMJ*. 2015; 350 (Jun 02 15): h2723-h2723.
7. Lankisch PG, Apte M, Banks PA. Acute pancreatitis. *Lancet Lond Engl*. 2015; 386 (9988): 85-96.
8. Husain SZ, Grant WM, Gorelick FS, Nathanson MH, Shah AU. Caerulein-induced intracellular pancreatic zymogen activation is dependent on calcineurin. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2007; 292 (6): G1594-1599.
9. Karim MM, Raza H, Parkash O. Recurrent acute pancreatitis as an initial presentation of primary hyperparathyroidism: A case report. *World J Clin Cases*. 2024; 12 (29): 6302-6306.
10. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, et al. Classification of acute pancreatitis—2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut*. 2013; 62 (1): 102-111.
11. Jacob JJ, John M, Thomas N, et al. Does hyperparathyroidism cause pancreatitis? A South Indian experience and a review of published work. *ANZ J Surg*. 2006; 76 (8): 740-744.
12. Baeza-Zapata AA, García-Compeán D, Jaquez-Quintana JO, Scharrer-Cabello SI, Del Cueto-Aguilera AN, Maldonado-Garza HJ. Acute Pancreatitis in Elderly Patients. *Gastroenterology*. 2021; 161 (6): 1736-1740.
13. Walker MD, Shane E. Hypercalcemia: A Review. *JAMA*. 2022; 328 (16): 1624.
14. El-Hajj Fuleihan G, Clines GA, Hu MI, et al. Treatment of Hypercalcemia of Malignancy in Adults: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2023; 108 (3): 507-528.
15. Wig JD, Bharathy KGS, Kochhar R, et al. Correlates of organ failure in severe acute pancreatitis. *JOP J Pancreas*. 2009; 10 (3): 271-275.
16. Obaitan I, Wehbe H, Easler JJ, et al. Factors predictive of hospital length of stay in patients with an index episode of acute necrotizing pancreatitis. *Pancreatol Off J Int Assoc Pancreatol IAP Al*. 2024; 24 (1): 32-40.
17. Hollemans RA, Timmerhuis HC, Besselink MG, et al. Long-term follow-up study of necrotising pancreatitis: interventions, complications and quality of life. *Gut*. 2024; 73 (5): 787-796.
18. Hamada T, Michihata N, Saito T, et al. Real-world impact of implementing lumen-apposing metal stents for pancreatic fluid collections: a nationwide Japanese study. *Gut*. Published online July 30, 2025: gutjnl-2025-335067.



# Nastanek intestinalne metaplazije in njena reverzibilnost – mit ali resnica?

## The development of intestinal metaplasia and its reversibility – myth or truth?

Jan Drnovšek<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup>Klinični oddelek za gastroenterologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1000 Ljubljana

<sup>2</sup>Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Korytkova cesta 2, 1000 Ljubljana

Slovenian Journal of Gastroenterology / Gastroenterolog 2025; 2: 62–71

*Ključne besede: intestinalna metaplazija, predrakava sprememba rak, Helicobacter pylori*

*Keywords: intestinal metaplasia, precancerous lesion, cancer, Helicobacter pylori*

### POVZETEK

Intestinalna metaplazija želodčne sluznice je predrakava sprememba, ki predstavlja ključno stopnjo v nastanku adenokarcinoma želodca. Najpogosteje je posledica kronične okužbe s *Helicobacter pylori*, na njen nastanek pa vplivajo tudi genetski, prehranski in okoljski dejavniki. Epidemiološko je intestinalna metaplazija pogostejša v starejši populaciji, predvsem v regijah z visoko prevalenco okužbe s *Helicobacter pylori*. Histopatološko razlikujemo kompletno in inkompletno obliko, pri čemer slednja predstavlja večje tveganje za maligno transformacijo. Kljub uspešni eradikaciji bakterije *Helicobacter pylori* velja intestinalna metaplazija kot točka brez povratka v kancerogeni kaskadi, njena reverzibilnost pa ostaja vprašljiva. Napredek na področju molekularnih raziskav odpira nove možnosti zgodnjega prepoznavanja bolnikov z visokim tveganjem ter razvoja dodatnih pristopov pri preprečevanju raka želodca.

### ABSTRACT

Gastric intestinal metaplasia is a precancerous lesion which represents a key stage in the sequence leading to gastric adenocarcinoma. It most commonly arises as a consequence of chronic *Helicobacter pylori* infection, in conjunction with genetic, dietary, and environmental factors. Intestinal metaplasia is more prevalent in older populations and in regions with a high prevalence of *Helicobacter pylori* infection. Histologically, it is classified as complete or incomplete, with the latter carrying a higher risk of malignant transformation. Despite successful eradication of *Helicobacter pylori*, intestinal metaplasia remains considered a point of no return in the gastric carcinogenic cascade, and its reversibility remains uncertain. Advances in molecular research provide new opportunities for the earlier identification of high-risk patients and the targeted prevention of gastric cancer.

Asist. dr. Jan Drnovšek, dr. med.

Klinični oddelek za gastroenterologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1000 Ljubljana.

Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Korytkova cesta 2, 1000 Ljubljana

E-pošta: jan.drnovsek@kelj.si

## UVOD

Intestinalna metaplazija (IM) želodčne sluznice je histopatološka sprememba, pri kateri se normalni epitelij želodčne sluznice zamenja z intestinalnim tipom epitelija, propadle parietalne celice pa nadomestijo celice, podobne tistim v črevesni sluznici in vsebujejo čašaste, Panethove in absorptivne celice (1, 2). Uveljavljen patogenetski model nastanka želodčnega raka, poimenovan po *P. Correa*, predpostavlja, da dolgotrajno vnetje želodčne sluznice, najpogosteje zaradi okužbe s *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), vodi v kronični gastritis, ki sčasoma napreduje v atrofični gastritis (AG), IM, kasneje v displazijo in nazadnje v raka želodca intestinalnega tipa (3). Za AG je značilna izguba žleznega epitelija, kar vodi v zmanjšano funkcionalnost sluznice in predispozicijo za nadaljnje patološke spremembe (4). Naslednja faza v zaporedju je nastanek IM, pri kateri spremenjena želodčna sluznica pridobi morfološke značilnosti intestinalnega epitela (5). Tako kronični AG kot IM veljata za predrakavi stanji, saj neodvisno predstavljata tveganje za razvoj displazije in raka želodca (6). V literaturi velja prisotnost AG kot potencialno reverzibilno stanje, stadij IM pa kot točka brez povratka v procesu kancerogeneze (v ang. literaturi 'point of no return') (3). Razlog, zakaj do IM in nastanka raka želodca pride le pri nekaterih okuženih bolnikih, je poleg imunskega odgovora gostitelja in dejavnikov okolja, tudi prisotnost virulencnih genov bakterije *H. pylori*, ki s sinergističnim delovanjem omogočajo kolonizacijo in indukcijo bolezni (7). Poleg okužbe s *H. pylori* so pri nastanku predrakavih in rakavih sprememb želodca udeleženi tudi drugi, posamezniku lastni dejavniki tveganja. Slednji vključujejo bolnikovo starost, moški spol, etično pripadnost, krvno skupino, družinsko obremenitev z rakom želodca, biliarni refluks, pomanjkanje vitamina C in folatov, kajenje, prekomerno uživanje alkohola in prehranske navade, vključno z uživanjem močno soljene, začinjene in konzervirane hrane (8–14). Razvoj kancerogeneze raka želodca intestinalnega tipa je v veliki meri odvisen od tipa IM, ki jo glede na histopatološke značilnosti razvrščamo v tri glavne tipe: tip I (kompletna IM), tip II

(inkompletna IM) in tip III (inkompletna IM) (15–17). Histopatološka klasifikacija temelji na prisotnosti različnih celičnih vrst in njihovih funkcionalnih značilnostih, kar pomembno vpliva na tveganje za maligno transformacijo. Razumevanje histopatoloških značilnosti različnih podtipov IM je ključnega pomena za oceno tveganja za napredovanje bolezni v maligni stadij. Številne študije kažejo, da je stopnja diferenciacije celic, vrsta izločenih mucinov ter obseg prizadetosti sluznice želodca pomembno povezana z nadaljnjim razvojem predrakavih lezij v intestinalni tip adenokarcinoma želodca (13, 17).

## PREVALENCA INTESTINALNE METAPLAZIJE

Podatki o prevalenci IM so omejeni, saj bolezen večinoma poteka asimptomatsko, brez značilnih kliničnih znakov. Zaradi tega je za njeno odkrivanje potrebna endoskopska preiskava z odvzemom številnih biopsij želodčne sluznice. Razpoložljivi podatki iz literature nakazujejo pomembne geografske razlike v prevalenci IM, saj se ta vrednost giblje med 7 % in 25,3 %, in je odvisna od specifičnih okoljskih, genetskih in metodoloških dejavnikov, ki vplivajo na rezultate raziskav (18–23). V Evropi je celokupna prevalenca IM pri bolnikih, ki so opravili rutinski endoskopski pregled zgornjih prebavil, ocenjena na 13,8 % do 19 % (20, 24). Nizozemska študija je ugotovila IM pri 25,3 % bolnikov, ki so opravili ezofagogastroduodenoskopijo zaradi dispepsije (25). Prevalenca IM pri bolnikih s *H. pylori* je znašala 33,9 % v primerjavi z 15,2 % pri bolnikih brez tovrstne okužbe. Evropska multicentrična študija je ugotovila 31,4 % prevalenco IM pri bolnikih s *H. pylori* okužbo (26). Na območjih z visoko incidenco, kot sta Japonska in Kitajska, je prevalenca IM pri bolnikih, okuženih s *H. pylori*, 37 % in 29,3 % (27). Nasprotno je bila prevalenca IM pri bolnikih brez okužbe s *H. pylori* nizka in je znašala približno 2 % (28, 29).

Edina slovenska raziskava, ki je vključila bolnike z duodenalnim ulkusom, je ugotovila 15,4 % prevalenco IM (30).

## VLOGA INTESTINALNE METAPLAZIJE PRI NASTANKU RAKA ŽELODCA

V literaturi velja prisotnost AG za potencialno reverzibilno stanje, saj ta po eradikaciji *H. pylori* pogosto regradirata, pojav IM pa tradicionalno velja kot 'točka brez povratka' pri nastanku raka želodca (3), kar pomeni, da so celične spremembe postale praktično nepopravljive. Predvidevamo, da lahko eradikacija *H. pylori* verjetno zmanjša tveganje za nastanek raka želodca oziroma upočasniti potek kancerogeneze, vendar dve metaanalizi nista potrdili signifikantnega zmanjšanja tveganja za nastanek raka želodca po eradikaciji *H. pylori* pri bolnikih, ki so že imeli IM (31, 32).

Ob trajni izpostavljenosti škodljivim dejavnikom, ki inducirajo vnetje želodčne sluznice, bodisi okužba s *H. pylori* ali drugi okoljski dejavniki, lahko IM napreduje v displazijo, kar je posledica kopičenja celičnih sprememb v metaplastični sluznici. Displazija označuje že zgodnje neoplastične spremembe s prisotnostjo celične atipije in arhitekturnih motenj, kar nakazuje na visoko tveganje za prehod v zgodnji rak želodca (33). Displazija je histološko definirana kot neoplastični epitel brez znakov invazije in je predkancerозна sprememba v ožjem smislu. Na podlagi celičnih in jedrnih značilnosti ločimo displazijo nizke in visoke stopnje. Displazija pogosto predstavlja zadnjo fazo pred nastankom invazivnega želodčnega adenokarcinoma intestinalnega tipa (34, 35). Ta stopnja je posledica dolgotrajnega patološkega procesa, v katerem igra ključno vlogo okužba s *H. pylori*, skupaj z drugimi dejavniki, kot so genetska nagnjenost in okoljski vplivi (36, 37).

Displazija nizke stopnje lahko kljub uspešni *H. pylori* eradikaciji napreduje v 10–20 % v displazijo visoke stopnje, slednja pa je povezana z dva do šest odstotno letno incidenco napredovanja v raka želodca intestinalnega tipa (35). Bolniki z displazijo visoke stopnje imajo 40-krat povečano tveganje za nastanek raka želodca v primerjavi s posamezniki brez displazije (40, 41).

Kljub temu, da je povezanost med IM in rakom želodca dobro poznana, ni jasno ali rak želodca vznikne v področju metaplastične sluznice, ali je slednja zgolj napovedni dejavnik za nastanek raka želodca intestinalnega tipa. Kljub temu, da je IM znan dejavnik tveganja za nastanek intestinalnega tipa raka želodca, je tudi pri številnih bolnikih z difuznim tipom raka želodca prisotna difuzna IM (41). Vzročna povezava ni pojasnjena.

Prevalenca IM v populaciji ni zgolj odvisna od prisotnosti okužbe z bakterijo *H. pylori*, ki je že dolgo priznan vodilni etiološki dejavnik za nastanek IM, temveč je povezana tudi s staranjem posameznika. Raziskave so pokazale, da se prevalenca IM povečuje s starostjo, kar je pogosto povezano z dolgotrajno izpostavljenostjo kroničnim vnetnim procesom, ki povzročajo strukturne spremembe v želodčni sluznici, kar povečuje verjetnost za razvoj IM in kasneje želodčnega raka (9).

Letno za rakom želodca zbolijo približno 0,1 % bolnikov z AG, 0,25 % bolnikov z IM, 0,6 % bolnikov z blago do zmerno displazijo in 6 % bolnikov z displazijo visoke stopnje (28). Pri vzhodnoazijskih populacijah je tveganje višje, in sicer približno 1,5 % z AG, 8 % z IM, 10 % blago do zmerno displazijo in 73 % bolnikov z displazijo visoke stopnje vsakoletno napreduje v rak želodca (42). Zanimiva je hipoteza, da bo statistično gledano eden izmed 39 bolnikov z IM razvil adenokarcinom želodca v naslednjih 20 letih (28).

Tveganje za nastanek adenokarcinoma želodca se razlikuje glede na vrsto in obseg IM. Pri bolnikih z inkompletno IM je relativno tveganje za razvoj raka želodca 3,3-krat večje kot pri tistih s kompletnim tipom IM (43). Portugalska študija je dokazala, da je 31 % bolnikov z inkompletno IM razvilo displazijo nizke stopnje in 6,9 % displazijo visoke stopnje v primerjavi s samo 8 % bolnikov s kompletnim tipom IM, ki so razvili zgolj displazijo nizke stopnje (44).

Obseg in porazdelitev IM sta ključna pri stratifikaciji tveganja za nastanek karcinoma želodca. Ločimo štiri vzorce porazdelitve IM in sicer 1) fokalni tip, ki sestavljen iz razpršenih žarišč IM, večinoma na mali krivini želodca in angularni gubi, 2) pretežno antralni tip IM, ki prevladuje v antrumu, vključuje večino antruma vzdolž velike in male krivine in zajema tudi angularno gubo, 3) 'Magenstrasse – želodčna cesta' IM se širi vzdolž male krivine od kardije do pilorusa in sega tudi do velike krivine prepilorično, 4) difuzni tip IM zajema večji del sluznice želodca, z izjemo fundusa. Fokalni in pretežno antralni vzorec IM sta bila enako pogosta pri bolnikih s karcinomom in brez karcinoma želodca; večinoma je šlo za kompletno IM. Drobna žarišča IM antralno torej niso povezana z visokim tveganjem za razvoj karcinoma želodca (45).

Več študij je dokazalo, da obsežna IM korelira s povečanim tveganjem za nastanek adenokarcinoma želodca (29). Pri difuznem tipu in tipu 'želodčna cesta' so našli predvsem inkompletno IM in povezavo s karcinomom: pri difuznem je bil karcinom prisoten 6-krat pogosteje, pri 'želodčni cesti' pa 12-krat pogosteje kot pri ostalih dveh tipih IM (45–47).

## DEJAVNIKI TVEGANJA ZA NASTANEK INTESTINALNE METAPLAZIJE

Kronična okužba z bakterijo *H. pylori* predstavlja glavni etiološki dejavnik za nastanek adenokarcinoma želodca z izjemo raka kardije pri odraslih (18, 48–50).

Več kot dve tretjini vseh rakov želodca je diagnosticiranih po 55. letu starosti, približno dve tretjini rakov pa je odkritih pri moških (8). Razlog za slednjo ugotovitev je najverjetneje več faktorski. Razliko lahko delno pripišemo kajenju (ki je pogostejše pri moških), delno pa zaščitni vlogi estrogena, saj povečana plodnost in pozna menopavza zmanjšujeta tveganje za nastanek raka želodca pri ženskah (9). Posamezniki z družinsko obremenit-

vijo z rakom želodca so izpostavljeni višjemu tveganju za razvoj IM, kar nakazuje, da imajo genetski dejavniki pomembno vlogo pri nastanku te predrakave spremembe (13, 22, 51).

Po podatkih prospektivne kohortne raziskave imajo posamezniki s krvno skupino A za 20 % večjo možnost za nastanek raka želodca v primerjavi z drugimi krvnimi skupinami (52).

Etnična pripadnost igra pomembno vlogo pri tveganju za nastanek raka želodca. Incidenca raka želodca z izjemo kardije je pri osebah afro-ameriškega, vzhodnoazijskega ali pacifiškega porekla skoraj dvakrat višja kot pri belopolnih (53). Podoben vzorec porazdelitve IM je ugotovila tudi študija, v kateri so pregledali 800.000 želodčnih biopsij, odvzetih v Združenih državah Amerike, in je pokazala 20 % razširjenost IM pri osebah vzhodno-azijskega porekla, 12 % razširjenost pri Latinoameričanih in 8 % razširjenost pri vseh drugih etničnih skupinah (28).

Kajenje tobaka je drugi najpomembnejši okoljski dejavnik pri nastanku raka želodca, saj je prisoten pri 11 % vseh bolnikov z rakom želodca (54). Po podatkih obširne kitajske populacijske študije uporaba tobaka povečuje tudi tveganje za nastanek IM in podvaja tveganje za njeno napredovanje v displazijo (10).

Duodenogastrični refluks oziroma refluks žolčnih kislin v lumen želodca povzroča ponavljajočo se poškodbo želodčne sluznice, kar pri bolnikih s *H. pylori* pozitivnim gastritisom predstavlja dodaten dejavnik tveganja za nastanek IM in želodčnega raka (11). Žolčne kisline namreč povečajo izražanje CDX 2, za črevo specifičnega transkripcijskega faktorja, ki usmerja in ohranja črevesno diferenciacijo v želodčni sluznici (55), in posredno poškodujejo celično deoksiribonukleinsko kislino (DNK) z indukcijo oksidativnega stresa in proizvodnjo reaktivnih kisikovih spojin, ki spodbujajo nastanek IM ter kopičenje mutacij, kar posledično vodi do povečanega tveganja za nastanek raka želodca (56).

Vloga prehrane je dobro raziskana v patogenezi raka želodca. Uživanje močno slane hrane je povezano s povečanim tveganjem za okužbo s *H. pylori* in njegovo povečano ekspresijo cag A (12, 57). Uživanje predelanega, dimljenega ali konzerviranega mesa je povezano s tveganjem za nastanek raka želodca z izjemo raka kardije in sorazmerno odvisno od zaužite količine (58). Nitritni in nitratni dodatki namreč tvorijo rakotvorne spojine, ko se povežejo z aminokislinami. Podobni kancerogeni nastajajo z zaužitjem hema iz mesa v človeškem prebavnem traktu (59). Zelenjava in sadje v prehrani imata zaščitno vlogo (60), dodajanje folne kisline pa je na mišjih modelih pokazalo zmanjšanje vnetja želodčne sluznice ob sočasni okužbi s *H. pylori* (61).

Številne tuje raziskave so preučevale tudi vpliv nesteroidnih protivnetnih učinkovin, acetilsalicilne kisline, statinov in antioksidantov na kancerogenezo. Prekomerno ekspresijo ciklooksigenaze 2 (COX 2) najdemo tako pri preneoplastičnih lezijah kot sta IM in displazija, kot tudi pri razvitem raku želodca. Predvideva se, da COX 2 spodbuja rast malignih celic, zavira apoptozo in pospešuje angiogenezo. Po uspešni *H. pylori* eradikaciji se ekspresija COX 2 zmanjša (62). Več epidemioloških študij je preučevalo vpliv uporabe selektivnih COX 2 zaviralcev (celekoksib) na potek IM pri bolnikih z okužbo s *H. pylori* in brez nje. Potrebni bo več prospektivnih raziskav, ki bodo blagodejni učinek uporabe selektivnih COX 2 inhibitorjev potrdile ali ovrgele (63). Vloga statinov pri zavori kancerogeneze bi lahko bil njihov antiproliferativni in proapoptotski efekt, vendar zaenkrat ne obstaja dovolj tovrstnih dokazov (64).

Vsako kronično vnetje je povezano s povečanim nastankom prostih kisikovih radikalov, ki spodbujajo kancerogenezo preko neposredne poškodbe DNK in zaviranjem apoptoze. Učinkovine z antioksidantnim učinkom kot sta vitamina C in E, karotenoidi in selen bi glede na patogenetski mehanizem lahko imele protektivno vlogo v procesu kancerogeneze, vendar zaenkrat ne obstaja dovolj dokazov, ki bi podpirali njihovo rutinsko uporabo v klinični praksi (65).

## REVERZIBILNOST INTESTINALNE METAPLAZIJE

V zadnjem desetletju je bilo objavljenih več študij, ki so preučevale reverzibilnost IM, kljub temu da slednja velja kot nepovratna histopatološka sprememba v nastanku intestinalnega tipa raka želodca. Velike perspektivne študije namreč niso potrdile zmanjšanja incidence raka želodca po eradikaciji *H. pylori* v skupini bolnikov z obstoječo IM (32, 66).

Te domneve so potrdili izsledki perspektivnih raziskav, zasnovanih z namenom ocene vpliva eradikacije *H. pylori* na AG in IM pri bolnikih, pri katerih je bila okužba uspešno eradikirana. V eni od teh študij so po eradikaciji opazili izrazito regresijo histoloških sprememb, povezanih z akutnim in kroničnim gastritisom; a je stopnja atrofije sluznice in IM ostala nespremenjena eno leto po eradikaciji *H. pylori* (67). O podobnih rezultatih brez regresije IM so poročali v novejši podrobni histološki analizi 88 antralnih biopsij, odvzetih pri bolnikih z IM pred eradikacijo *H. pylori* in nekaj mesecev po njej (68). Več drugih manjših študij, vse s kratkimi intervali opazovanja, je poročalo o podobnih rezultatih (69,70). Po drugi strani pa druge perspektivne študije z daljšimi intervali opazovanja poročajo o delni regresiji IM (71–73). Kodama in sodelavci domnevajo, da bi razlog za to diskrepanco izsledkov lahko bil preprosto v počasnem poteku reverzibilnosti IM v opazovanem obdobju (71). Delno reverzibilnost IM posredno potrjuje tudi metaanaliza, ki je potrdila zmanjšano pojavnost raka želodca pri vseh bolnikih po izkoreninjenju *H. pylori*, vključno z bolniki z IM (74). Druga nedavna metaanaliza je neposredno obravnavala naravni potek IM in sicer v 32 % od 20 relevantnih študij je bila ugotovljena njena regresija, v 43 % pa njena obstojnost (75).

Ena izmed ključnih raziskav na tem področju je bila študija Hwanga in sodelavcev, ki je preučevala hipotezo o potencialni reverzibilnosti IM (76). Namen te študije je bil oceniti reverzibilnost AG

in IM na podlagi zaporednih ocen med izhodiščno in več zaporednimi kontrolnimi preiskavami v obsežni korejski kohorti z dolgoročnim intervalnim spremljanjem. Bolniki z displazijo in rakom želodca so bili izključeni iz analize. V raziskavo je bilo vključenih skupno 598 bolnikov, razdeljenih v tri skupine: skupina bolnikov brez okužbe s *H. pylori*, skupina po uspešni eradikaciji *H. pylori* in skupina z neuspešno eradikacijo *H. pylori*.

V skupini po eradikaciji *H. pylori* se je stanje atrofičnega gastritisa tako v antrumu kot v korpusu statistično značilno izboljšalo pri vseh kontrolnih preiskavah v primerjavi z izhodiščnim stanjem. Po več kot enem letu po eradikaciji *H. pylori* je prišlo do izboljšanja AG v antrumu in korpusu v primerjavi s prvim kontrolnim pregledom, vendar ni bilo statistično značilne razlike po 1, 2, 3–4 in  $\geq 5$  letih v primerjavi s skupino brez predhodnje okužbe *H. pylori*.

Učinek eradikacije *H. pylori* se je nekoliko razlikoval v primeru IM. V skupini bolnikov po eradikaciji *H. pylori* se je stadij IM v antrumu in korpusu neprekinjeno zmanjševal po prvem letu spremljanja dalje v primerjavi z izhodiščnim stanjem. Kljub temu IM v antrumu in korpusu v obdobju dveh let po uspešni eradikaciji ni dosegla ravni skupine bolnikov brez predhodne okužbe s *H. pylori*. Pri  $\geq 5$  letih po eradikaciji se je stadij IM v antrumu izboljšal do stopnje, ki ni bila več statistično značilno različna od skupine bolnikov brez *H. pylori* okužbe v preteklosti. Po  $\geq 3$  letih po eradikaciji se je IM v korpusu izboljšala do ravni, ki se ni bistveno razlikovala od skupine brez okužbe s *H. pylori*.

V tej raziskavi sta se torej AG in IM tako v antrumu kot v korpusu v različnih intervalih spremljanja nenehno izboljševala po uspešni eradikaciji *H. pylori* do točke, ko se nista bistveno razlikovali od skupine brez predhodne okužbe s *H. pylori*. Ugotovitve te raziskave so torej pokazale, da je pri odraslih bolnikih po uspešni eradikaciji bakterije *H. pylori* prišlo do signifikantne regresije tako AG kot IM ob vseh naslednjih kontrolnih preiskavah. Ta raziskava je podprla hipotezo, da bi IM v dolo-

čenih primerih, kljub svoji dolgoletni povezavi z nastankom raka želodca, lahko bila reverzibilna sprememba (76).

Obstaja več možnih razlag, zakaj se AG in IM različno odzivata na eradikacijo *H. pylori*. Med drugim je treba upoštevati napredovanje histoloških sprememb. Za prehod atrofičnega gastritisa v IM in končno v raka želodca, je pogosto potrebnih več kot deset let, zato je pričakovati tudi obratno, da morebitna reverzibilnost IM traja dlje časa.

Druge raziskave prav tako nakazujejo, da je eradikacija okužbe *H. pylori* lahko povezana s spremembo naravnega poteka AG in IM. Ključni izsledki vključujejo ponovno vzpostavitev skoraj normalne sluznice predhodne atrofije ter izboljšanje IM, vendar pa je za doseg popolne regresije IM potrebno daljše spremljanje in večji vzorec bolnikov, ki bi učinke jasno potrdili (77). Večina raziskav, ki so temeljile le na kratkoročnem sledenju bolnikov, ni zaznala opaznih sprememb v stanju želodčne sluznice po eradikaciji *H. pylori*. To pomeni, da omejeno časovno okno spremljanja pogosto ne zadostuje za potrditev morebitne regresije patoloških sprememb, saj napredovane spremembe, povezane z remodeliranjem želodčne sluznice, običajno potrebujejo daljše časovno obdobje. Uspešna eradikacija *H. pylori* je bila ključni dejavnik v procesu regresije tako atrofičnega gastritisa kot IM, vendar pa so v tem procesu pomembni tudi drugi dejavniki, ki vplivajo na izid bolezni. Reverzibilnost IM zahteva daljše časovno obdobje kakor AG (78). Houghton in sodelavci so namreč ugotovili, da lahko kronično vnetje želodčne sluznice privede do odpovedi matičnih celic želodčne sluznice in do posledične rekrutacije matičnih celic, ki izvirajo iz kostnega mozga (79). V razmerah vnetnega okolja se te celice ne diferencirajo ustrezno, temveč napredujejo v smer IM (80).

Drug razlog za različna odziva AG in IM na eradikacijo *H. pylori* je lahko povezan z različnimi dejavniki tveganja za njun nastanek. Pri nastanku atrofičnega gastritisa imajo pomembno vlogo viru-

lenčni geni bakterije *H. pylori*, kot sta *cagA* in *vacA*, medtem ko pri IM, poleg okužbe s *H. pylori*, pomemben vpliv prispevajo tudi okoljski in gostiteljevi dejavniki (81). Kljub temu, da se po eradicaciji *H. pylori* učinek njegovih virulenčnih dejavnikov izgubi, okoljski in gostiteljevi dejavniki pa se ne spremenijo, ne pride do regresa IM.

Drugi dejavniki za nastanek IM so spol, krvna skupina, starost, kajenje, uživanje alkohola, konzumiranje začinjene in soljene hrane, duodenogastrični refluks, pomanjkanje vitamina C in folatov v prehrani ter družinska obremenitev z rakom želodca (8–14). Ti dejavniki so lahko tako pozitivni kot negativni v smislu vpliva na hitrost in obseg regresije IM. Upoštevajoč te dejavnike je mogoče pričakovati, da bo IM pri nekaterih bolnikih napredovala kljub uspešni eradicaciji *H. pylori*, kar nakazuje potrebo po celostnem pristopu pri obravnavi teh bolnikov, saj ni mogoče vnaprej napovedati regresije zgolj na podlagi eradikacije okužbe.

Izsledki raziskav odpirajo številna vprašanja o drugih dejavnikih, ki vplivajo na hitrost in stopnjo regresije AG in IM. Nasprotujoči rezultati številnih dosedanjih študij kažejo, da v nekaterih primerih, kljub uspešni eradicaciji *H. pylori*, ni prišlo do regresije IM. Študije, v katerih so bolnike z IM spremljali po uspešni eradicaciji *H. pylori*, so poročale o različnih izidih, od popolne regresije, stabilizacije stanja in do napredovanja v displazijo ali v raka želodca. Te razlike v izidih lahko pripišemo genetskimi, epigenetskimi in okoljskim dejavnikom, ki jih je potrebno bolje raziskati, da bi lahko natančneje opredelili naravni potek IM (20–24).

Na molekularnem nivoju je 'točka brez povratka' v procesu kancerogeneze verjetno povezana z nepopravljivimi spremembami v genomu metaplastične sluznice. Te spremembe vključujejo kopičenje genetskih mutacij, skrajšanje telomer ter kromosomske preureditve, ki so posledica kompleksnih epigenetskih mehanizmov, zlasti metilacije DNK. Metilacija DNK lahko povzroči

spremenbe v ekspresiji genov, ki so ključni za ohranjanje stabilnosti genoma, kar omogoči napredovanje predrakavih sprememb v maligno bolezen. Pri bolnikih z blagimi in zmernimi ravnmi metilacije DNK so po uspešni eradicaciji *H. pylori* dokazali histološko regresijo IM, kar nakazuje, da so v teh primerih genetske spremembe še vedno v fazi, ko je možno doseči obnovo predhodno metaplastične sluznice. Nasprotno pa so napredovane oblike metilacije DNK povezane z nepopravljivimi spremembami, ki vodijo v ireverzibilni obstanek predrakavih sprememb, kar pomeni, da so te spremembe že prešle točko, kjer bi še lahko pričakovali regres IM.

Nedavna študija genomskega in epigenomskega profiliranja IM, ki jo je opravil Huang s sodelavci, je preučevala njeno reverzibilnost (82). V raziskavo je bilo vključenih 82 bolnikov z IM po eradicaciji *H. pylori*. Ob koncu spremljanega obdobja se je pri 6 bolnikih razvila displazija ali rak, pri 61 ni bilo sprememb, regresija IM je pa je bila opažena pri 15 bolnikih. Stopnja metilacije DNK je bila povezana z nagnjenostjo k napredovanju boleznin in je bila najvišja med progresorji, srednja v stabilni skupini in nizka pri bolnikih z regresijo IM. Poleg tega je breme *H. pylori* koreliralo z ravno metilacije DNK le v vmesni skupini, ne pa tudi v skupini z visoko stopnjo metilacije, kar bi lahko pojasnilo, zakaj eradikacija *H. pylori* pri teh bolnikih ni vplivala na potek IM. Ravni aberantne metilacije DNK bi tako lahko v prihodnosti nakazovale pravo točko brez povratka v procesu kancerogeneze in ne zgolj histopatološka potrditev IM.

Določanje serumske koncentracije pepsinogena obeta neinvazivno obliko presejanja bolnikov s povišanim tveganjem za preneoplastične spremembe. Želodčna sluznica izloča dve vrsti pepsinogena: pepsinogen I in II. Pri kroničnem atrofičnem gastritisu je zaradi zmanjšane celokupnega števila glavnih celic izločanje pepsinogena I zmanjšano, koncentracija pepsinogena II pa ostaja nespremenjena ali pa je celo povišana zaradi kroničnega vnetja. Zmanjšana serumska koncen-

tracija pepsinogena I na manj kot 70 mg/L in zmanjšano razmerje med pepsinogenom I in II, ki je manjše ali enako od 3 ter z neinvazivnim testiranjem dokazana prisotnost okužbe *H. pylori* omogočajo presejanje bolnikov s povišanim tveganjem za napredovane predrakave spremembe želodčne sluznice kot je IM (83).

## ZAKLJUČEK

Intestinalna metaplazija je ključna predrakava sprememba želodčne sluznice pri nastanku raka želodca, njen pojav je tesno povezan s kronično okužbo s *H. pylori*. Kljub napredku v razumevanju njenih patogenetskih mehanizmov in poznavanju drugih dejavnikov tveganja, ostaja njena reverzibilnost omejena.

## Literatura:

1. Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Correa P. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. *Am J Surg Pathol.* 1996; 20 (10): 1161-81.
2. Akasaka Y, Ishi T. Histopathology and molecular pathology of intestinal metaplasia. *Current diagnostic pathology.* 2007; 13 (4): 331-39.
3. Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process—First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. *Cancer Res.* 1992; 52 (24): 6735-40.
4. Sun L, Jin X, Huang L, Zhao J, Jin H, Chen M, et al. Risk of progression in patients with chronic atrophic gastritis: A retrospective study. *Front Oncol.* 2022; 12: 942091.
5. Correa P, Piazuelo MB, Wilson KT. Pathology of Gastric Intestinal Metaplasia: Clinical Implications. *Am J Gastroenterol.* 2010; 105 (3): 493-8.
6. Gastric atrophy, metaplasia, and dysplasia: a clinical perspective. *J Clin Gastroenterol.* junij 2003; 36 (5): 29-36; discussion p.61-62.
7. Chang WL, Yeh YC, Sheu BS. The impacts of *H. pylori* virulence factors on the development of gastroduodenal diseases. *J Biomed Sci.* 2018; 25 (1): 68.
8. Brown LM, Devesa SS. Epidemiologic trends in esophageal and gastric cancer in the United States. *Surg Oncol Clin N Am.* 2002; 11 (2): 235-56.
9. Derakhshan MH, Liptrot S, Paul J, Brown IL, Morrison D, McColl KEL. Oesophageal and gastric intestinal-type adenocarcinomas show the same male predominance due to a 17 year delayed development in females. *Gut.* 2009; 58 (1): 16-23.
10. Kneller RW, You WC, Chang YS, Liu WD, Zhang L, Zhao L, et al. Cigarette smoking and other risk factors for progression of precancerous stomach lesions. *J Natl Cancer Inst.* 1992; 84 (16): 1261-6.
11. Tatsugami M, Ito M, Tanaka S, Yoshihara M, Matsui H, Haruma K, et al. Bile acid promotes intestinal metaplasia and gastric carcinogenesis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2012; 21 (11): 2101-7.
12. Lee SA, Kang D, Shim KN, Choe JW, Hong WS, Choi H. Effect of diet and *Helicobacter pylori* infection to the risk of early gastric cancer. *J Epidemiol.* 2003; 13 (3): 162-8.
13. Leung WK, Ng EKW, Chan WY, Auyeung ACM, Chan KF, Lam CCH, et al. Risk factors associated with the development of intestinal metaplasia in first-degree relatives of gastric cancer patients. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005; 14 (12): 2982-6.
14. Kim GH, Liang PS, Bang SJ, Hwang JH. Screening and surveillance for gastric cancer in the United States: Is it needed? *Gastrointest Endosc.* 2016; 84 (1): 18-28.
15. Jass JR, Filipe MI. A variant of intestinal metaplasia associated with gastric carcinoma: a histochemical study. *Histopathology.* 1979; 3 (3): 191-9.
16. Jass JR, Filipe MI. Sulphomucins and precancerous lesions of the human stomach. *Histopathology.* 1980; 4 (3): 271-9.
17. Jass JR, Filipe MI. The mucin profiles of normal gastric mucosa, intestinal metaplasia and its variants and gastric carcinoma. *Histochem J.* 1981; 13 (6): 931-9.
18. Eslick GD, Lim LL, Byles JE, Xia HH, Talley NJ. Association of *Helicobacter pylori* infection with gastric carcinoma: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 1999; 94 (9): 2373-9.
19. Soroorkia S, Kazemina M, Qaderi K, Ziapour A, Hodhodi T, Javanbakht Z. Global prevalence of gastric intestinal metaplasia: a systematic review and meta-analysis. *Systematic Reviews.* 2024; 13 (1): 247.

20. Eriksson NK, Kärkkäinen PA, Färkkilä MA, Arkkila PET. Prevalence and distribution of gastric intestinal metaplasia and its subtypes. *Dig Liver Dis.* 2008; 40 (5): 355-60.
21. Huang RJ, Ende AR, Singla A, Higa JT, Choi AY, Lee AB, et al. Prevalence, risk factors, and surveillance patterns for gastric intestinal metaplasia among patients undergoing upper endoscopy with biopsy. *Gastrointest Endosc.* 2020; 91 (1): 70-77.
22. Jencks DS, Adam JD, Borum ML, Koh JM, Stephen S, Doman DB. Overview of Current Concepts in Gastric Intestinal Metaplasia and Gastric Cancer. *Gastroenterol Hepatol (NY).* 2018; 14 (2): 92-101.
23. Sonnenberg A, Lash RH, Genta RM. A national study of Helicobacter pylori infection in gastric biopsy specimens. *Gastroenterology.* 2010; 139 (6): 1894-1901.
24. Olmez S, Aslan M, Erten R, Sayar S, Bayram I. The Prevalence of Gastric Intestinal Metaplasia and Distribution of Helicobacter pylori Infection, Atrophy, Dysplasia, and Cancer in Its Subtypes. *Gastroenterol Res Pract.* 2015; 2015: 434039.
25. Eidt S, Stolte M. Prevalence of intestinal metaplasia in Helicobacter pylori gastritis. *Scand J Gastroenterol.* 1994; 29 (7): 607-10.
26. Tulassay Z, Stolte M, Engstrand L, Butruk E, Malfertheiner P, Dité P, Tchernev K, Wong BC, Gottlow M, Eklund S, Wrangstadh M, Herszényi L, Nagy P; HELIX Study Investigators. Twelve-month endoscopic and histological analysis following proton-pump inhibitor-based triple therapy in Helicobacter pylori-positive patients with gastric ulcers. *Scand J Gastroenterol.* 2010; 45 (9): 1048-58.
27. Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, Matsumura N, Yamaguchi S, Yamakido M, et al. Helicobacter pylori infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med.* 2001; 345 (11): 784-9.
28. Song H, Ekheden IG, Zheng Z, Ericsson J, Nyrén O, Ye W. Incidence of gastric cancer among patients with gastric precancerous lesions: observational cohort study in a low-risk Western population. *BMJ.* 2015; 351: h3867.
29. Zullo A, Hassan C, Romiti A, Giusto M, Guerriero C, Lorenzetti R, et al. Follow-up of intestinal metaplasia in the stomach: When, how and why. *World J Gastrointest Oncol.* 2012; 4 (3): 30-6.
30. Tepes B, Kavcic B, Zaletel LK, Gubina M, Ihan A, Poljak M, et al. Two- to four-year histological follow-up of gastric mucosa after Helicobacter pylori eradication. *J Pathol.* 1999; 188 (1): 24-9.
31. Rokkas T, Rokka A, Portincasa P. A systematic review and meta-analysis of the role of Helicobacter pylori eradication in preventing gastric cancer. *Ann Gastroenterol.* 2017; 30 (4): 414-23.
32. Wong BCY, Lam SK, Wong WM, Chen JS, Zheng TT, Feng RE, et al. Helicobacter pylori eradication to prevent gastric cancer in a high-risk region of China: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2004; 291 (2): 187-94.
33. Sung JK. Diagnosis and management of gastric dysplasia. *Korean J Intern Med.* 2016; 31 (2): 201-9.
34. WHO Classification of Tumours of the Digestive System. [citirano 19. januar 2025]. Dostopno na: <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Who-Classification-Of-Tumours/WHO-Classification-Of-Tumours-Of-The-Digestive-System-2010>
35. Xiao S, Lu H, Xue Y, Cui R, Meng L, Jin Z, et al. Long-Term Outcome of Gastric Mild-Moderate Dysplasia: A Real-World Clinical Experience. *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* 2022; 20 (6): 1259-1268.e7.
36. Valente P, Garrido M, Gullo I, Baldaia H, Marques M, Baldaque-Silva F, et al. Epithelial dysplasia of the stomach with gastric immunophenotype shows features of biological aggressiveness. *Gastric Cancer.* 2015; 18 (4): 720-8.
37. Lauwers GY, Riddell RH. Gastric epithelial dysplasia. *Gut.* 1999; 45 (5): 784-90.
38. Waters KM, Salimian KJ, Assarzadegan N, Hutchings D, Makhoul EP, Windon AL, et al. Cell polarity (the 'four lines') distinguishes gastric dysplasia from epithelial changes in reactive gastropathy. *Histopathology.* 2021; 78 (3): 453-8.
39. Srivastava A, Lauwers GY. Gastric epithelial dysplasia: The Western perspective. *Digestive and Liver Disease.* 2008; 40 (8): 641-9.
40. Rugge M, Farinati F, Baffa R, Sonogo F, Di Mario F, Leandro G, et al. Gastric epithelial dysplasia in the natural history of gastric cancer: a multicenter prospective follow-up study. Interdisciplinary Group on Gastric Epithelial Dysplasia. *Gastroenterology.* 1994; 107 (5): 1288-96.
41. Pimentel-Nunes P, Libânio D, Marcos-Pinto R, Areia M, Leja M, Esposito G, et al. Management of epithelial precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS II): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter and Microbiota Study Group (EHMSG), European Society of Pathology (ESP), and Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED) guideline update 2019. *Endoscopy.* 2019; 51 (4): 365-88.
42. Huang RJ, Choi AY, Truong CD, Yeh MM, Hwang JH. Diagnosis and Management of Gastric Intestinal Metaplasia: Current Status and Future Directions. *Gut Liver.* 2019; 13 (6): 596-603.
43. González CA, Sanz-Anquela JM, Gisbert JP, Correa P. Utility of subtyping intestinal metaplasia as marker of gastric cancer risk. A review of the evidence. *Int J Cancer.* 2013;133(5):1023-32.
44. Dimis-Ribeiro M, Lopes C, da Costa-Pereira A, Guilherme M, Barbosa J, Lomba-Viana H, et al. A follow up model for patients with atrophic chronic gastritis and intestinal metaplasia. *J Clin Pathol.* 2004; 57 (2): 177-82.
45. Cassaro M, Rugge M, Gutierrez O, Leandro G, Graham DY, Genta RM. Topographic patterns of intestinal metaplasia and gastric cancer. *Am J Gastroenterol.* 2000; 95 (6): 1431-8.
46. Vannella L, Lahner E, Osborn J, Bordi C, Miglione M, Delle Fave G, et al. Risk factors for progression to gastric neoplastic lesions in patients with atrophic gastritis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010; 31 (9): 1042-50.
47. Lahner E, Bordi C, Cattaruzza MS, Iannoni C, Milione M, Delle Fave G, et al. Long-term follow-up in atrophic body gastritis patients: atrophy and intestinal metaplasia are persistent lesions irrespective of Helicobacter pylori infection. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005; 22 (5): 471-81.
48. Parsonnet J, Friedman GD, Vandersteen DP, Chang Y, Vogelstein JH, Orentreich N, et al. Helicobacter pylori infection and the risk of gastric carcinoma. *N Engl J Med.* 1991; 325 (16): 1127-31.
49. Shirani M, Pakzad R, Haddadi MH, Akrami S, Asadi A, Kazemian H, et al. The global prevalence of gastric cancer in Helicobacter pylori-infected individuals: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 2023; 23: 543.
50. Plummer M, Franceschi S, Vignat J, Forman D, de Martel C. Global burden of gastric cancer attributable to Helicobacter pylori. *Int J Cancer.* 2015; 136 (2): 487-90.
51. Reddy KM, Chang JI, Shi JM, Wu BU. Risk of Gastric Cancer Among Patients With Intestinal Metaplasia of the Stomach in a US Integrated Health Care System. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016; 14 (10): 1420-5.
52. Edgren G, Hjalgrim H, Rostgaard K, Norda R, Wikman A, Melbye M, et al. Risk of gastric cancer and peptic ulcers in relation to ABO blood type: a cohort study. *Am J Epidemiol.* 2010; 172 (11): 1280-5.
53. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2016. [citirano 19. januar 2025]. Dostopno na: [https://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2016/index.html](https://seer.cancer.gov/csr/1975_2016/index.html)

54. Trédaniel J, Boffetta P, Buiatti E, Saracci R, Hirsch A. Tobacco smoking and gastric cancer: review and meta-analysis. *Int J Cancer*. 1997; 72 (4): 565-73.
55. Li T, Guo H, Li H, Jiang Y, Zhuang K, Lei C, Wu J, Zhou H, Zhu R, Zhao X, Lu Y, Shi C, Nie Y, Wu K, Yuan Z, Fan DM, Shi Y. MicroRNA-92a-1-5p increases CDX2 by targeting FOXD1 in bile acids-induced gastric intestinal metaplasia. *Gut*. 2019; 68 (10): 1751-1763.
56. Bernstein H, Bernstein C, Payne CM, Dvorakova K, Garewal H. Bile acids as carcinogens in human gastrointestinal cancers. *Mutat Res*. 2005; 589 (1): 47-65.
57. Loh JT, Torres VJ, Cover TL. Regulation of *Helicobacter pylori* cagA expression in response to salt. *Cancer Res*. 2007; 67 (10): 4709-15.
58. Takahashi M, Nishikawa A, Furukawa F, Enami T, Hasegawa T, Hayashi Y. Dose-dependent promoting effects of sodium chloride (NaCl) on rat glandular stomach carcinogenesis initiated with N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine. *Carcinogenesis*. 1994; 15 (7): 1429-32.
59. Cross AJ, Pollock JR, Bingham SA. Haem, not protein or inorganic iron, is responsible for endogenous intestinal N-nitrosation arising from red meat. *Cancer Res*. 2003; 63 (10): 2358-60.
60. Wiseman M. The second World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research expert report. Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective. *Proc Nutr Soc*. august 2008; 67 (3): 253-6.
61. Gonda TA, Kim YI, Salas MC, Gamble MV, Shibata W, Muthupalani S, et al. Folic acid increases global DNA methylation and reduces inflammation to prevent *Helicobacter*-associated gastric cancer in mice. *Gastroenterology*. 2012; 142 (4): 824-833.e7.
62. Cheng J, Fan XM. Role of cyclooxygenase-2 in gastric cancer development and progression. *World J Gastroenterol*. 2013; 19 (42): 7361-8.
63. Wang Z, Chen J qiang, Liu J lu. COX-2 Inhibitors and Gastric Cancer. *Gastroenterol Res Pract*. 2014; 2014: 132320.
64. Uemura N, Hayashi H, Baba H. Statin as a therapeutic agent in gastroenterological cancer. *World J Gastrointest Oncol*. 2022; 14 (1): 110-23.
65. Correa P. The role of antioxidants in gastric carcinogenesis. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 1995; 35 (1-2): 59-64.
66. Yanaoka K, Oka M, Ohata H, Yoshimura N, Deguchi H, Mukoubayashi C, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* prevents cancer development in subjects with mild gastric atrophy identified by serum pepsinogen levels. *Int J Cancer*. 2009; 125 (11): 2697-703.
67. Sung JJ, Lin SR, Ching JY, Zhou LY, To KF, Wang RT, et al. Atrophy and intestinal metaplasia one year after cure of *H. pylori* infection: a prospective, randomized study. *Gastroenterology*. 2000; 119 (1): 7-14.
68. Kiriya Y, Tahara T, Shibata T, Okubo M, Nakagawa M, Okabe A, et al. Gastric-and-Intestinal Mixed Intestinal Metaplasia Is Irreversible Point with Eradication of *Helicobacter pylori*. *Open Journal of Pathology*. 2016; 6 (2): 93-104.
69. Satoh K, Kimura K, Takimoto T, Kihira K. A follow-up study of atrophic gastritis and intestinal metaplasia after eradication of *Helicobacter pylori*. *Helicobacter*. 1998; 3 (4): 236-40.
70. Kodama M, Okimoto T, Ogawa R, Mizukami K, Murakami K. Endoscopic atrophic classification before and after *H. pylori* eradication is closely associated with histological atrophy and intestinal metaplasia. *Endosc Int Open*. 2015; 3 (4): 311-317.
71. Kodama M, Murakami K, Okimoto T, Sato R, Uchida M, Abe T, et al. Ten-year prospective follow-up of histological changes at five points on the gastric mucosa as recommended by the updated Sydney system after *Helicobacter pylori* eradication. *J Gastroenterol*. 2012; 47 (4): 394-403.
72. Zhou L, Sung JY, Lin S, Jin Z, Ding S, Huang X, et al. A five-year follow-up study on the pathological changes of gastric mucosa after *H. pylori* eradication. *Chin Med J (Engl)*. 2003; 116 (1): 11-4.
73. Lu B, Chen MT, Fan YH, Liu Y, Meng LN. Effects of *Helicobacter pylori* eradication on atrophic gastritis and intestinal metaplasia: a 3-year follow-up study. *World J Gastroenterol*. 2005; 11 (41): 6518-20.
74. Lee YC, Chiang TH, Chou CK, Tu YK, Liao WC, Wu MS, et al. Association Between *Helicobacter pylori* Eradication and Gastric Cancer Incidence: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology*. 2016; 150 (5): 1113-1124.
75. Akbari M, Tabrizi R, Kardeh S, Lankarani KB. Gastric cancer in patients with gastric atrophy and intestinal metaplasia: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2019; 14 (7): 0219865.
76. Hwang YJ, Kim N, Lee HS, Lee JB, Choi YJ, Yoon H, et al. Reversibility of atrophic gastritis and intestinal metaplasia after *Helicobacter pylori* eradication - a prospective study for up to 10 years. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2018; 47 (3): 380-90.
77. Ohkusa T, Fujiki K, Takashimizu I, Kumagai J, Tanizawa T, Eishi Y, et al. Improvement in atrophic gastritis and intestinal metaplasia in patients in whom *Helicobacter pylori* was eradicated. *Ann Intern Med*. 2001; 134 (5): 380-6.
78. Murakami K, Kodama M, Sato R, Okimoto T, Watanabe K, Fujioka T. *Helicobacter pylori* eradication and associated changes in the gastric mucosa. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2005; 3 (5): 757-64.
79. Houghton J, Stoicov C, Nomura S, Rogers AB, Carlson J, Li H, et al. Gastric cancer originating from bone marrow-derived cells. *Science*. 2004; 306 (5701): 1568-71.
80. Houghton J, Wang TC. *Helicobacter pylori* and gastric cancer: a new paradigm for inflammation-associated epithelial cancers. *Gastroenterology*. 2005; 128 (6): 1567-78.
81. Kim N, Park YS, Cho SI, Lee HS, Choe G, Kim IW, et al. Prevalence and risk factors of atrophic gastritis and intestinal metaplasia in a Korean population without significant gastroduodenal disease. *Helicobacter*. 2008; 13 (4): 245-55.
82. Huang KK, Ramnarayanan K, Zhu F, Srivastava S, Xu C, Tan ALK, et al. Genomic and Epigenomic Profiling of High-Risk Intestinal Metaplasia Reveals Molecular Determinants of Progression to Gastric Cancer. *Cancer Cell*. 2018; 33 (1): 137-150.
83. Dinis-Ribeiro M, da Costa-Pereira A, Lopes C, Barbosa J, Guilherme M, Moreira-Dias L, et al. Validity of Serum Pepsinogen I/II Ratio for the Diagnosis of Gastric Epithelial Dysplasia and Intestinal Metaplasia during the Follow-Up of Patients at Risk for Intestinal-Type Gastric Adenocarcinoma. *Neoplasia*. 2004; 6 (5): 449-56.

## NAVODILA AVTORJEM ZA PRIPRAVO PRISPEVKOV

**Slovenian Journal of Gastroenterology/Gastroenterolog** je zunanje recenzirana strokovna revija, ki izhaja tri do štirikrat letno. V reviji so objavljeni raziskovalni članki, prikazi primerov, strokovni članki s področja bolezni prebavil in interne medicine ter nacionalne smernice.

### 1.0 Splošna načela

Uredništvo sprejema prispevke, ki še niso bili objavljeni in ne bodo objavljeni kje drugje. Izjemoma lahko uredništvo sprejme v objavo že objavljen prispevek, za katerega je koristno, da doseže ciljni krog bralstva (npr. klinične smernice in priporočila), pri čemer morajo avtorji to uredništvu sporočiti ob oddaji prispevka ter zagotoviti pristanek odgovornega urednika revije, kjer je prispevek že bil objavljen.

**Raziskovalni članki in prikazi primerov** naj bodo napisani v **angleškem jeziku**, pri čemer jih mora obvezno spremljati prevod naslova ter Abstracta in Keywords (kot Izvleček in Ključne besede) v slovenščini. Tujim piscem bomo Abstract in Keywords prevedli v slovenski jezik v uredništvu revije.

**Strokovni in pregledni članki in nacionalne smernice** naj bodo napisani v **slovenščini**, saj so namenjeni domačim bralcem. V angleščino naj bodo prevedeni samo Izvleček in Ključne besede (kot Abstract in Keywords).

### 2.0 Oblikovanje prispevka

#### 2.1. Struktura prispevka

Splošna navodila za pisanje naj sledijo navodilom Britanskega medicinskega združenja (BMJ Journal). Navodila najdete na spletnem mestu BMJ Journals na povezavi <https://authors.bmj.com/>.

Pisava v prispevku naj bo Times New Roman, velikost črk 12 pt, razmik med vrsticami 1,5 in širina robov 2,5 cm. Kraticam se izogibajte. Če so nujne, naj bodo izpisane, ko se prvič pojavijo. [Primer: Kronična vnetna črevesna bolezen (KVČB)].

Priporočamo, da za pisanje prispevka uporabite Wordov dokument **Gastroenterolog–Predloga za prispevek.docx**, ki že vsebuje vse zgoraj navedene nastavitve in hkrati tudi osnovne priporočene stile ter elemente za oblikovanje strukture prispevka. Predloga je dosegljiva tudi na članski spletni strani **Navodila avtorjem** lahko pa za predlogo zaprosite uredništvo revije preko elektronske pošte [editor@sljgastroenterology.com](mailto:editor@sljgastroenterology.com).

#### 2.2. Prispevke pripravite in oddajte z naslednjimi elementi:

- a. Spremni dopis,
- b. Naslovna stran,
- c. Izvleček,
- d. Glavno besedilo,
- e. Tabele in slike,
- f. Reference,
- g. Izjava avtorjev.

##### a. Spremni dopis

V spremnem dopisu na kratko razložite **temo** vašega prispevka. Tukaj tudi zapišete, če je bilo delo že objavljeno v delni obliki na kakšnem strokovnem srečanju. Pri prispevkih, ki obravnavajo raziskave na ljudeh ali živalih mora biti v poglavju Metode navedeno ustrezno soglasje pristojne komisije oziroma ustanove, da je raziskava etično sprejemljiva v skladu z načeli Helsinške deklaracije oziroma ostalimi pomembnimi dokumenti, ki obravnavajo etičnost biomedicinskih raziskav.

##### b. Naslovna stran:

Naslovna stran naj vsebuje **slovenski in angleški naslov**. Iz naslova mora biti razvidno glavno sporočilo članka.

Navedite vse **avtorje** s svojimi akademskimi in strokovnimi naslovi ter popoln naslov ustanove od koder posamezen avtor prihaja in kjer je delo nastalo.

**Vodilni avtor** je postavljen na zadnje mesto in je ločen z besedico "in" oz. "and".

**Prvi avtor** je praviloma eden, če pa sta dva, naj bosta imeni obeh prvih avtorjev podčrtana. V tem primeru naj bo na naslovni strani tudi dodana opomba 'prva avtorja sta prispevala enakovredno' ('both authors equally contributed').

**Korespondenca** je praviloma vezana na vodilnega avtorja. Izjemoma je lahko vezana na prvega avtorja. Na naslovni strani naj bo jasno zapisano, na katerega avtorja bo vezana korespondenca (torej kdo bo korespondenčni avtor). Poleg akademskega in strokovnega naslova ter popolnega naslova ustanove od koder korespondenčni avtor prihaja, navedite tudi njegov e-mail naslov, na katerega se lahko avtorji po potrebi obrnejo glede dodatnih vprašanj v zvezi s prispevkom.

##### c. Izvleček

V izvlečku napišite **glavno sporočilo članka**. Napisano naj bo preprosto, v dobro razumljivem jeziku. Napisano naj bo tako, da ga razume širok krog bralcev.

**Raziskovalni članki** naj imajo **strukturiran** izvleček.

Ostali članki (prikazi primerov, nacionalne smernice) pa naj imajo **nestrukturiran** izvleček.

##### – Navodila za strukturiran izvleček:

Obsega lahko do 250 besed. Kratice so nezaželeni, v podpoglavju Zaključki pa prepovedane. V izvlečku navedite predvsem nove ugotovitve. Izvleček ima naslednja poglavja: Izhodišče (Background), Namen (Aim), Material in metode (Material and Methods), Rezultati (Results), Zaključek (Conclusions), Ključne besede (Keywords).

Izvleček (Abstract) in Ključne besede (Keywords) je potrebno prevesti v slovenščino. Prevod naj bo natančen.

##### Poglavja strukturiranega izvlečka:

###### Izhodišče (Background):

Opišite problem, ki ga naslavlja delo. Razložite, kaj je neznan na področju dela. Navedete dileme, ki se jih loti vaše delo.

###### Namen (Aim):

Opišite namen dela, torej kaj poskušate v svojem članku razjasniti oziroma proučiti in se navezuje neposredno na poglavje Izhodišče.

###### Material in metode (Material and Methods):

Opišite metode, ki ste jih uporabili v svojem članku. To poglavje naj bo kratko, saj jih natančen bralec lahko prebere kasneje v članku.

###### Rezultati (Results):

Temu poglavju namenite največ prostora. Podajte rezultate, ki so pomembni za razumevanje glavnega sporočila članka. Rezultate napišite natančno (povprečna vrednost s standardnim odklonom ali intervalom zaupanja, mediana vrednost z interkvartilnim razponom ...). Dodajte vrednosti statistične signifikance oziroma intervala zaupanja.

###### Zaključek (Conclusions):

Na kratko navedite glavno sporočilo in ugotovitev svojega članka. Napišete samo tiste zaključke, ki izvirajo iz vaših rezultatov. Kratice so v tem delu prepovedane.

###### Ključne besede (Keywords):

Navedite 4-7 ključnih besed (besed, ki so v naslovu ne uporabite, saj te iskalniki že avtomatsko prepoznajo).

##### – Navodila za nestrukturiran izvleček:

Nestrukturiran izvleček naj vsebuje do 250 besed. Nestrukturiranega izvlečka ne delite na podpoglavja, ampak ga zapišete kot enotno besedilo. V tem kratkem besedilu poskušajte opisati svoje glavne najdbe oz. sporočilo vašega članka.

Izvleček je potrebno prevesti v angleščino.

Na koncu navedete Ključne besede v slovenskem in angleškem jeziku (Keywords).

##### d. Glavno besedilo:

Glavno besedilo **raziskovalnih člankov** naj ima naslednja poglavja: *Uvod (Introduction)*, *Material in metode (Materials and Methods)*, *Rezultati (Results)*, *Razprava (Discussion)*.

Znotraj teh poglavij lahko avtorji po svoji presoji naredijo podpoglavja, če s tem dosežejo večjo preglednost.

**Struktura ostalih člankov** (prikazi primerov, nacionalne smernice, ...) **ni predpisana** in jo lahko pisec prilagodi po svoji potrebi na način, ki je najbolj primeren za določen članek.

### **Poglavja raziskovalnega članka:**

#### *Uvod (Introduction):*

Razložite problem, ki se ga članek loteva. Upoštevajte, da gre za bralce z veliko predhodnega znanja, zato ni potrebno razlagati tistega kar pričakujemo, da naši bralci dobro poznajo. Predstavite zadnja dognanja iz literature in morebitne pomanjkljivosti. Na koncu uvoda v ločenem odstavku razložite kakšen je namen vašega dela.

#### *Material in metode (Materials and Methods):*

Natančno opišete metode in proučevane bolnike. Priporočamo delitev v podpoglavja, saj tako močno olajšate branje članka. Opišete statistične metode. Opišete in ustrezno citirate dovoljenja etične komisije. Opišete značilnosti izvedbe raziskave, vzorec ki ga proučujete (npr. randomizacijo, dvojno slepi poskus, navzkrižno testiranje, testiranje s placebom, itd.), standardne vrednosti za teste, časovni odnos (prospektivna, retrospektivna študija).

#### *Rezultati (Results):*

Opišete natančno in analizirajte z ustreznimi statističnimi testi. Zaželeno je, da čim več rezultatov prikažete v obliki tabel in slik. Tabele in slike naj, če je le mogoče, ne vsebujejo kratic. Lahko so barvne, saj bodo tako dobro vidne v elektronski obliki. Upoštevajte pa tudi, da bo tiskana verzija črno-bela. Tabele in slike smiselno vstavite v besedilo prispevka – oštevilčite jih ločeno po vrstnem redu, na vsako tabelo in sliko se je treba sklicevati v besedilu. Vsaka tabela in slika naj imata naslov v slovenskem in angleškem jeziku.

#### *Razprava (Discussion):*

Vsebuje komentarje vseh vaših rezultatov. Svoje rezultate primerjate z literaturo in poskušajte razložiti morebitne razlike med svojimi rezultati in rezultati drugih. V zadnjem odstavku povzamete glavno sporočilo in nakazete nadaljnje poti raziskovanja svojega raziskovalnega problema.

### **e. Tabele in slike**

Tabele in slike naj bodo narejene na tak način, da jih bo bralec razumel brez branja celotnega članka. Če je le mogoče, naj bodo brez kratic. Če so kratice res nujne, naj bodo razložene ob vznožju tabele ali slike.

#### *Tabele (Tables):*

Vsaka tabela naj ima svoj naslov, ki ga zapišete nad tabelo. V primeru, da tabela potrebuje opombe, jih zapišete v vznožje tabele. Tabele so vstavljene v besedilo članka in so označene po vrsti, glede na vrstni red pojavljanja v besedilu (slovenski članki: Tabela 1, Tabela 2, ...; angleški članki: Table 1, Table 2, Table 3 ...). Tabele naj bodo oblikovane kot tabele v urejevalniku besedila (npr. preko opcije Insert Table). Lahko jih tudi prenesete iz programa Excel kot tabelo. Pri tem je pomembno, da jih NE prenesete kot sliko, saj jih v tem primeru ne moremo oblikovati. Slovenski članki naj imajo poleg slovenskega naslova tabele tudi angleški prevod naslova tabele (da ga lahko razumejo tuji). Angleški članki ne potrebujejo prevoda naslova tabele v slovenščino.

#### *Slike (Figures):*

Slike priložite kot ločene datoteke. Slike naj bodo v formatu visoke resolucije (npr. .jpg ali .tif v resoluciji 300 dpi). V tekstu jasno označite, kje naj se pojavi določena slika. To storite tako, da v oklepaju na zelenem mestu v tekstu, navedete zaporedno številko slike (slovenski članki: Slika 1, Slika 2, ...; angleški članki: Figure 1, Figure 2 ...). Vsaka slika potrebuje besedilo k sliki (naslov in kratko razlago). Besedilo k sliki zapišete v tem poglavju za vsako sliko posebej. Slovenski članki naj imajo poleg slovenskega besedila k sliki tudi angleški prevod besedila k sliki (da ga lahko razumejo tuji). Angleški članki ne potrebujejo prevoda besedila k sliki v slovenščino.

### **f. Reference:**

Vsako navajanje trditve ali dognanj drugih morate podkrepiti z referenco, na katero se v besedilu sklicujete z zaporedno arabsko številko v oklepaju. Za citiranje uporabite stil citiranja Britanskega zdravniškega združenja (ang. BMJ reference style). Natančna navodila in primere citiranja najdete na njihovi spletni strani 'BMJ Author Hub' oz. na naslednji povezavi: <https://authors.bmj.com/writing-and-formatting/formatting-your-paper/>. Priporočamo uporabo orodja za citiranje literature (npr.: Zotero, Mendeley, EndNote ...), saj je tako možnost napake manjša. V orodju za citiranje uporabite slog 'BMJ'. Pred oddajo prispevka prosimo preverite še ročno, če so citati v skladu z navodili 'BMJ'. Pri citiranju navedete prve tri avtorje. Če je avtorjev več dodate na koncu 'et al'.

Nekateri primeri pravilnega citiranja (več na spletni strani 'BMJ'):

#### *Članek objavljen v tiskani reviji:*

1. Koziol-McLain J, Brand D, Morgan D, et al. Measuring injury risk factors: question reliability in a statewide sample. *Inj Prev* 2000; 6:148-50.

#### *Članek objavljen v spletni verziji revije (ki še ni objavljen v tiskani obliki):*

2. Dark P, Dunn G, Chadwick P, et al. The clinical diagnostic accuracy of rapid detection of healthcare-associated bloodstream infection in intensive care using multipathogen real-time PCR technology. *BMJ Open* 2011; 1:e000181. doi: 10.1136/bmjopen-2011-000181.

#### *Članek v suplementu:*

3. Mugosa A, Cizmovic M, Lakovic T, et al. Accelerating progress on effective tobacco tax policies in Montenegro. *Tobacco Control* 2020; 29:s293-s299.

#### *Izvleček:*

4. Bricca A, Swithenbank Z, Scott N, et al. 21 Predictors of recruitment in randomised controlled trials of smoking cessation: meta-regression analyses from the IC-SMOKE systematic review project. Abstract competing for the 'doug altman scholarship'. *BMJ Evidence-Based Medicine* 2019; 24:A52-A53.

#### *Knjiga:*

5. Howland J. Preventing Automobile Injury: New Findings From Evaluative Research. Dover, MA: Auburn House Publishing Company 1988:163-96.

#### *Poglavje v knjigi:*

6. Nagin D. General deterrence: a review of the empirical evidence. In: Blumstein A, Cohen J, Nagin D, eds. Deterrence and Incapacitation: Estimating the Effects of Criminal Sanctions on Crime Rates. Washington, DC: National Academy of Sciences 1978:95-139.

#### *Elektronski vir:*

7. Extraintestinal Complications of IBD. Crohns Colitis Found. <https://www.crohnscolitisfoundation.org/what-is-ibd/extraintestinal-complications-ibd> (accessed 7 Dec 2022).

### **g. Izjava avtorjev**

Prispevku, namenjenemu za objavo, mora biti priložena 'Izjava avtorjev prispevkov', ki jo najdete na spletni strani Izjava avtorjev ali pa za predlogo zaprosite uredništvo preko e-pošte [editor@sljogastroenterology.com](mailto:editor@sljogastroenterology.com).

Izjavo naj podpisajo vsi avtorji (lastnoročno ali digitalno), izpolnjeno in podpisano izjavo pa priložite članku, ko ga pošiljate uredništvu v recenzijo. Navodila za popolnito in pošiljanje izjave se nahajajo v predlogi izjave in na spletni strani.

### **3.0 Oddaja prispevkov**

Prispevke pošljite po elektronski pošti na naslov:

[editor@sljogastroenterology.com](mailto:editor@sljogastroenterology.com)

ali na naslov

Uredništvo Slovenian Journal of Gastroenterology / Gastroenterolog  
Japljeva ulica 2, 1000 Ljubljana

**Prispevku priložite vse potrebne priloge našete v navodilih avtorjem.**

### **4.0 Uredniško delo**

Odgovorni urednik vsak oddani prispevek pregleda in se odloči o uvrstitvi v uredniški postopek. Prispevke, uvrščene v uredniški postopek, posreduje drugim članom uredniškega odbora, ki poskrbijo za tehnične in slogovne popravke. Popravljen prispevek nato vrnejo avtorjem v pregled. Vsebino prispevka ocenita dva strokovna recenzenta, ki ju avtorji ne poznajo, prav tako strokovna recenzenta nista seznanjena z identiteto avtorjev. Prispevek pregledata tudi lektorja za slovenski in angleški jezik. Po končanem uredniškem delu dobi avtor svoje delo v pregled, odobritev ter upoštevanje popravkov.

Pred objavo avtor dobi po elektronski pošti v vpogled tudi delovno pdf datoteko s prelomom oblikovanega članka (krtačni odtis), vendar na tej stopnji upoštevamo samo popravke tiskovnih napak in pa opozorila na morebiti manjkajoče ali neustrezno postavljene slike ali tabele ali neustrezne sklice na elemente, vsebovane v prispevku. Končna verzija članka lahko oblikovno nekoliko odstopa zaradi morebitne dodatne prilagoditve prelomu.

Odgovor z morebitnimi pripombami je potrebno vrniti v dveh dneh, sicer razumemo, kot da se avtor s popravki in prelomom prispevka strinja.

## INSTRUCTIONS TO AUTHORS FOR THE PREPARATION OF PAPERS

Slovenian Journal of Gastroenterology / Gastroenterolog is an externally peer-reviewed professional journal that is published three to four times a year. The journal publishes research articles, case reports, and professional articles in the field of gastrointestinal diseases and internal medicine, as well as national guidelines.

### 1.0 General principles

The editors accept contributions that have not yet been published and will not be published elsewhere. Exceptionally, the editors may accept for publication an already published article for which it is useful to reach the target readership (e. g. clinical guidelines and recommendations), whereby the authors must inform the editors of this when submitting the article and ensure the agreement of the editor-in-chief of the journal where the article has already been published.

**Research articles and case reports** should be written in **English** and must be accompanied by a translation of the title of the article, Abstract and Keywords (such as Izleček and Ključne besede) in Slovenian. For foreign writers, the Abstract and Keywords will be translated into Slovenian by the editorial office of the magazine.

**Professional and overview articles and national guidelines** should be written in **Slovenian**, as they are intended for domestic readers. Only the Abstract and Keywords should be translated into English (as Abstract and Keywords).

### 2.0 Designing the contribution

#### 2.1. Structure of the contribution

General guidelines for writing should follow the guidelines of the British Medical Association (BMJ Journal). Instructions can be found on the BMJ Journals website at <https://authors.bmj.com/>. The font in the paper should be Times New Roman, font size of 12 pt, line spacing of 1.5 and margin width of 2.5 cm. Avoid abbreviations. If they are necessary, they should be listed when they first appear. [Example: Chronic Inflammatory Bowel Disease (IBD)]. We recommend that you use the document 'Gastroenterolog - Article template.docx' to write the paper, which already contains all the settings mentioned above and the basic recommended styles for creating the document, as well as all the required elements of the paper's structure. The template is available on the website with the [Instruction to Authors](#) or you can request a template from the editors via email at [editor@sljgastroenterology.com](mailto:editor@sljgastroenterology.com).

#### 2.2. Prepare and submit contributions with the following items:

- a. Accompanying letter,
- b. Cover, home page,
- c. Extract,
- d. The main text,
- e. Tables and figures,
- f. References,
- g. Authors' statement.

##### a. Accompanying letter

Briefly explain the **topic** of your paper in the cover letter. You also write here if the work has already been published in partial form at a professional meeting. In the case of contributions dealing with research on humans or animals, the appropriate consent of the competent committee or institution must be stated in the chapter Methods, that the research is ethically acceptable by the principles of the Declaration of Helsinki or other important documents dealing with the ethics of biomedical research.

##### b. Cover/The Title page

The Cover/Title page should contain a **Slovenian and English title**. The main message of the article should be evident from the title. List all **authors** with their academic and professional titles and the full address of the institution where each author comes from and where the work was created. The **leading author** is placed last and is separated by the word 'and'. As a rule, the **first author** is one, but if there are two, the names of

both first authors should be underlined. In this case, the note 'both authors equally contributed' should also be added to the title page. As a rule, **correspondence** is bound to the lead author. Exceptionally, it can be linked to the first author. The title page should clearly state to which author the correspondence will be attached (i. e. who will be the corresponding author). In addition to the academic and professional title and the full address of the institution from which the corresponding author comes, also indicate his e-mail address, to which the authors can contact, if necessary, regarding additional questions related to the contribution.

##### c. Extract

Write the **main message of the article** in the abstract. It should be written simply, in well-understood language. It should be written in such a way that it can be understood by a wide range of readers. Research articles should have a structured abstract. Other articles (case reports, national guidelines) should have an unstructured abstract.

##### - Instructions for structured extract:

It can contain up to 250 words. Abbreviations are undesirable and prohibited in the Conclusions subsection. In the subsection Abstract, mention only the new findings. The Abstract has the following chapters: Background, Aim, Material and Methods, Results, Conclusions, and Keywords. The Abstract and Keywords must be translated into Slovenian. The translation should be accurate.

##### Structured extract chapters:

###### Background:

Describe the problem the work addresses. Explain what is unknown in the field of work. You list the dilemmas your work tackles.

###### Aim:

Describe the purpose of the work, i. e. what you are trying to clarify or examine in your article and it is directly linked to the Background chapter.

###### Material and Methods:

Describe the methods you used in your article. This chapter should be kept short, as the careful reader can read them later in the article.

###### Results:

Give this chapter the most space. Give results that are relevant to understanding the main message of the article. Write the results exactly (average value with standard deviation or confidence interval, median value with interquartile range ...). Add statistical significance or confidence interval values.

###### Conclusions:

Briefly state the main message and conclusion of your article. You write only those conclusions that come from your results. Abbreviations are prohibited in this section.

###### Keywords:

Enter 4-7 keywords (do not use words that are in the title, as search engines already automatically recognize them).

##### - Instructions for unstructured extract:

The unstructured abstract should contain up to 250 words. Do not divide the unstructured extract into subsections; write it as a unified text. In this short text, try to describe your main findings or the message of your article. The abstract must be translated into Slovenian. In the end, you list keywords in English and Slovenian.

##### d. Main text:

The main text of **research articles** should **have the following chapters**: Introduction, Materials and Methods, Results, and Discussion. The authors can create subchapters within these chapters at their judgement if this achieves greater transparency.

**The structure of other articles** (case studies, national guidelines, etc.) is **not prescribed** and the writer can adapt it according to their needs in the way that is most suitable for a specific article.

## Research paper chapters:

### Introduction:

Explain the problem the article is addressing. Note that this is for readers with a lot of prior knowledge, so there is no need to explain what we expect our readers to know well. Present the latest findings from the literature and any shortcomings. At the end of the introduction, in a separate paragraph, explain the purpose of your work.

### Materials and Methods:

You describe in detail the methods and the patients studied. We recommend dividing the article into sub-chapters, as this makes the article much easier to read. Describe statistical methods. You describe and properly cite the permissions of the ethics committee. Describe the characteristics of the research design, the sample you are studying (e. g. randomization, double-blind trial, cross-over testing, placebo testing, etc.), standard values for tests, and temporal relationship (prospective, retrospective study).

### Results:

Describe accurately and analyse with appropriate statistical tests. It is desirable to display as many results as possible in the form of tables and figures. Tables and figures should, if possible, not contain abbreviations. They can be in colour, as they will be so easily visible in electronic form. Also, note that the printed version will be black and white. Insert tables and figures in the text of the paper in a meaningful way – number them separately in order, each table and figure must be referred to in the text. Each table and figure should have a title in Slovenian and English.

### Discussion:

Contains comments on all your results. Compare your results with the literature and try to explain any differences between your results and those of others. In the last paragraph, you summarize the main message and indicate further ways of exploring your research problem.

## e. Tables and figures

Tables and figures should be made in such a way that the reader can understand them without reading the entire article. If possible, they should be without abbreviations. If abbreviations are really necessary, they should be explained at the foot of the table or figure.

### Tables:

Each table should have its title, which you write above the table. If the table needs notes, write them at the foot of the table. Tables are inserted into the text of the article and are marked by type, according to the order of appearance in the text (Slovene articles: Tabela 1, Tabela 2, ...; English articles: Table 1, Table 2, Table 3 ...). Tables should be formatted as tables in a text editor (e. g. via the Insert Table option). You can also download them from Excel as a table. It is important that you DO NOT download them as an image, as in this case, we cannot format them. In addition to the Slovenian table title, Slovenian articles should also have an English translation of the table title (so that foreigners can understand it). English articles do not need a translation of the title of the table into Slovenian.

### Figures:

Attach images as separate files. Images should be in high resolution format (e. g. .jpg or .tif in 300 dpi resolution). In the text, indicate where a particular image should appear. You do this by stating the serial number of the image in parentheses at the desired place in the text (Slovene articles: Slika 1, Slika 2 ...; English articles: Figure 1, Figure 2 ...). Each image needs a caption (title and brief description). Write the text for each picture in this chapter for each picture separately. In addition to the Slovenian text accompanying the picture, Slovenian articles should also have an English translation of the text accompanying the picture (so that foreigners can understand it). English articles do not need a translation of the text accompanying the picture into Slovenian.

## f. References:

Any citation of the claim or findings of others must be supported by a reference, which is referred to in the text by a sequential Arabic number in parentheses. For citations, use the BMJ reference style. Detailed instructions and citation examples can be found on their 'BMJ Author Hub' website at the following link: <https://authors.bmj.com/writing-and-formatting/formatting-your-paper/>. We recommend using a literature citation tool (e.g.: Zotero, Mendeley, EndNote ...), as this way the possibility of error is smaller. Use the BMJ style in the citation tool. Before submitting the paper, please check manually if the citations are by the BMJ instructions. When citing, please cite the first three authors. Add 'et al.' at the end if there are more authors.

Some examples of correct citations (more on the BMJ website):

### Article published in a printed magazine:

1. Koziol-Mclain J, Brand D, Morgan D, et al. Measuring injury risk factors: question reliability in a statewide sample. *Inj Prev* 2000; 6:148-50.

### Article published in the online version of the magazine (which has not yet been published in print):

2. Dark P, Dunn G, Chadwick P, et al. The clinical diagnostic accuracy of rapid detection of healthcare-associated bloodstream infection in intensive care using multi-pathogen real-time PCR technology. *BMJ Open* 2011; 1:e000181. doi: 10.1136/bmjopen-2011-000181.

### Article in the supplement:

3. Mugosa A, Cizmovic M, Lakovic T, et al. Accelerating progress on effective tobacco tax policies in Montenegro. *Tobacco Control* 2020; 29:s293-s299.

### Extract:

4. Bricca A, Swithenbank Z, Scott N, et al. 21 Predictors of recruitment in randomized controlled trials of smoking cessation: meta-regression analysis from the ICSMOKE systematic review project. Abstract competing for the 'Doug Altman scholarship'. *BMJ Evidence-Based Medicine* 2019; 24: A52-A53.

### Book:

5. Howland J. Preventing Automobile Injury: New Findings from Evaluative Research. Dover, MA: Auburn House Publishing Company 1988:163-96.

### Book Chapter:

6. Nagin D. General deterrence: a review of the empirical evidence. In: Blumstein A, Cohen J, Nagin D, eds. Deterrence and Incapacitation: Estimating the Effects of Criminal Sanctions on Crime Rates. Washington, DC: National Academy of Sciences 1978:95-139.

### Electronic resource:

7. Extraintestinal Complications of IBD. Crohn's Colitis Found. <https://www.crohnscolitisfoundation.org/what-is-ibd/extraintestinal-complications-ibd> (accessed 7 Dec 2022).

## g. Authors' statement

The contribution intended for publication must be accompanied by the 'Statement of the authors of the contribution', which can be found on the website Declaration of Authors or you can ask the editors for a template via email [editor@slojgastroenterology.com](mailto:editor@slojgastroenterology.com). The statement should be signed by all authors (by hand or digitally), and the completed and signed statement should be attached to the article when you send it to the editors for review. Instructions for completing and sending the declaration can be found in the declaration template and on the website.

## 3.0 Submission of contributions

Send contributions by e-mail to:

[editor@slojgastroenterology.com](mailto:editor@slojgastroenterology.com)

or to the address:

Slovenian Journal of Gastroenterology / Gastroenterology editorial office, Japljeva ulica 2, 1000 Ljubljana, Slovenia.

**Attach all the necessary attachments listed in the instructions to the authors of the paper.**

## 4.0 Editorial work

The editor-in-chief reviews each submitted contribution and decides on inclusion in the editorial process. Contributions included in the editorial process are forwarded to other members of the editorial board, who take care of technical and stylistic corrections. The revised paper is then returned to the authors for review. The content of the paper is evaluated by two expert reviewers who are unknown to the authors, and the expert reviewers are also not aware of the identity of the authors. The contribution is also reviewed by proofreaders for the Slovenian and English languages. After finishing the editorial work, the author gets his work reviewed, approved and corrections taken into account. Before publication, the author also receives a working pdf file with a break of the designed article (brush print) by e-mail, but at this stage, we only take into account corrections of typographical errors and warnings about possible missing or inappropriately placed images or tables or inappropriate references to elements contained in the paper. The final version of the article may deviate slightly due to possible additional adjustments to the fold. The answer with any comments must be returned within two days, otherwise, it will be understood that the author agrees with the corrections and breaks in the paper.