

Presaditev tankega črevesa

Intestine transplantation

Tadeja Pintar

Klinični oddelek za abdominalno kirurgijo, Klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1525 Ljubljana

Korespondenca/ Correspondence:

asist. dr. Tadeja Pintar,
dr. med.

Klinični oddelek za abdominalno kirurgijo, Klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1525 Ljubljana
adeja.pintar@kclj.si

Ključne besede:

sindrom kratkega črevesa, presaditev tankega črevesa, indikacije, kirurška tehnika

Key words:

short gut syndrome, intestinal transplantation, indications, surgical technic

Citirajte kot/Cite as:

Zdrav Vestn 2011;
80: 114–26

Prispelo: 18. dec. 2009,
Sprejeto: 15. nov. 2010

Izvleček

Presaditev tankega črevesa je edina metoda zdravljenja bolnikov s sindromom kratkega črevesa, ki se zdravijo s totalno parantalno prehrano in pri katerih je nastopila nepovratna okvara jeter. Sindrom kratkega črevesa nastopi, ko je tanko črevo krajše od 40 cm; črevo ne more več vzdrževati normalnega prehranskega statusa ter vodno–elektrolitskega in hormonskega ravnovesja. Zaradi ekstenzivne malabsorpcije hranil se pojavi osmotska driska in fermentacija tekočin, posledično pa se razvije hipersekretorno stanje. Pri otrocih s sindromom kratkega črevesa se upočasnita normalen telesni in duševni razvoj.

Zaključek: Presaditev tankega črevesa je metoda kirurškega zdravljenja, ki je indicirana le, ko se pri bolniku s sindromom kratkega črevesa razvijejo zapleti, povezani z zdravljenjem s popolno parantalno prehrano in osnovno boleznijo oziroma je izčrpana možnost venskega dostopa, ki je namenjen vzdrževanju bolnikovega stanja.

Abstract

Background: Intestine transplantation is reserved for patients with irreversible intestinal failure due to SGS requiring TPN without possibility of discontinuation. In SGS, the patient's small intestine is unable to maintain an adequate nutritional status or fluid and electrolyte balance on enteral feeding, resulting in poor growth and development. Due to extensive malabsorption, the intestinal contents proceed to the colon, causing osmotic diarrhea and fermentation of fluids leading to a hypersecretory state. Further refinements and improvements in immunosuppressive protocols, surgical techniques, infection management and prophylaxis, and appropriate patient selection are crucial to maximize outcomes.

Conclusion: Intestine transplantation is reserved for patients with irreversible intestinal failure due to short gut syndrome requiring total parantal nutrition with no possibility of discontinuation and loss of venous access for patient maintenance. In these patients complications of underlying disease and long-term total parenteral nutrition are present.

Uvod

Sindrom kratkega črevesa (SGS) je posledica obširnih kirurških odstranitvev ali prirojenih anatomskih nepravilnosti, zaradi katerih se značilno zmanjša dolžina tankega črevesa. Lahko se pojavi tudi kot t. i. »funkcionalno kratko črevo«, pri katerem kljub zadostni dolžini črevesa ni normalne resorpcije bodisi zaradi motenih mehanizmov resorpcije, motilitete črevesa, sekretorne funkcije in zaradi kombinacij motenj, ki vodijo v malabsorpcijo in nujno zdravljenje s popolno parantalno prehrano (TPN).

Najpogostejši tip presaditve je kombinirana presaditev jeter in tankega črevesa (44 %), izolirana presaditev tankega črevesa (42 %) in multivisceralna presaditev (15 %). Pri odrasli populaciji je najpogostejši vzrok za presaditev tankega črevesa ishemija (22 %), sledijo Crohnova bolezen (13 %), poškodbe (12 %) in dezmoidni tumorji (10 %). Pri otrocih je najpogostejša indikacija SGS, ki nastopi kot posledica zapletov gastroshize (21 %), volvulusa (18 %) in nekrotizirajočega enterokolitisa (NEC) (12 %).

Porazdelitev po spolu pokaže, da 56 % presaditev tankega črevesa opravijo pri mo-

ških in 44 % pri ženskah, od tega je presaditev pri otrocih 60 %. Pri 97 % prejemnikov vzdrževalno imunosupresivno zdravljenje temelji na uporabi tacrolimusa (Prograf). Imunosupresivno zdravljenje temelji na kombinaciji tacrolimusa, daclizumaba, steroidov in alemtuzumaba; indukcijski imunosupresiji sledi uporaba kombinacije imunosupresivnih snovi v nižjem odmerku. Z izboljšanjem protokolov imunosupresivnega zdravljenja, kirurških tehnik, zdravljenja okužb, infekcijske profilakse in s selektivnejšo izbiro prejemnika so se izboljšali tudi rezultati zdravljenja.² 5-letno preživetje izoliranega presadka tankega črevesa je glede na celokupne mednarodne izkušnje 85 %, pri kombinirani presaditvi jeter in tankega črevesa 43 % in pri multivisceralni presaditvi približno 30 %. Pri približno 80 % primerov presadek v celoti prevzame in opravlja popolno prebavno in endokrino funkcijo. Najpogostejši vzrok smrti pri bolnikih s presajenim tankim črevesom je sepsa (49 %), sledijo pa akutna zavrnitev presadka (10 %), limfomi (8 %), tehnični zapleti (8 %) in dihalni (7 %) zapleti.¹

Presaditev tankega črevesa zaradi sorazmerno pogostih zapletov napravimo le pri tistih bolnikih s SGS, pri katerih so nastopili zapleti osnovne bolezni in/ali TPN ter nimajo več možnosti za venski dostop za vzdrževanje TPN. Pri teh bolnikih obstaja visoko tveganje za pojav življenje ogrožajočih zapletov zdravljenja s TPN, najpogosteje s TPN inducirana bolezen jeter v smislu steatonekroze, ponavljajoča se septična stanja zaradi omejenega imunskega odgovora in izguba venskega dostopa. Bolniki s SGS ne morejo vzdrževati primerne vodno-elektrolitskega ravnotežja po naravni poti, zato sta motena rast in razvoj otroka.^{3,4} Zaradi obširne malabsorpcije hiperosmolarna vsebina iz tankega črevesa pospešeno prehaja v debelo črevo in sproži pojav osmotske driske in fermentacijo tekočin in razvije se hipersekretorno stanje.⁵

Indikacije za presaditev tankega črevesa pri otrocih in odraslih

Fiziološke in anatomske motnje

Najpogostejši indikaciji za presaditev tankega črevesa pri otrocih sta **volvulus** in **gastroshiza**. Volvulus se pojavi kot posledica malrotacije črevesa. Nastopi kot zaplet embrionalno izraslih vezivnih pregrad (tračkov) ali pa zaradi ovitja črevesa okrog žilnega peclja zgornje mezenterične arterije oz. mezenterija, zato se razvije nekroza oziroma gangrena črevesa.⁶ Malrotacijo z volvulusom lahko diagnosticiramo intrauterino; izbrana diagnostična metoda je ultrazvočna preiskava (3D-ultrazvok, ultrazvočni prikaz v treh dimenzijah), v izkušenih centrih tudi magnetnoresonančna preiskava. Najpogosteje se znaki malrotacije pojavijo v prvih 2 mesecih po rojstvu, lahko pa tudi kadar koli kasneje. Gastroshiza je defekt trebušne stene brez peritonealne vrečke desno od narastišča popkovnice, skozi katerega prosto visi črevo, lahko tudi druga vsebina trebušne votline, predvsem jetra. Gastroshizo obravnavamo kot primarni peritonitis novorojenčka. Pri novorojencih z gastroshizo se pogosteje pojavljata stenoza in atrezija jejunuma ali ileuma.⁶ Izbrana diagnostična metoda za prikaz defekta je ultrazvočna preiskava. **Atrezija in stenoza** po pogostosti sledita zgornjima dvema motnjama. Pri teh bolnikih najdemo na nativni rentgenski sliki t. i. fenomen »double-bubble« ali dvojni zračni mehurček, ki je posledica nabiranja zraka v želodcu in dvanajstniku, to je pred oviro. Najpogosteje najdemo jejunoilealno atrezijo, od vzročnih dejavnikov pa najpogosteje navajajo infarkt prizadetega odseka črevesa.⁷ Pogosto so atreziji črevesa pridružena stanja imunske pomanjkljivosti.⁸ **Nekrotizirajoči enterokolitis (NEC)** se pojavlja pri nezrelih novorojencih (prematuros) in je povezan z zgodnjim hiperosmolarnim hranjenjem otroka, z vaskularnimi motnjami, s hipoksijo in z zgodnjo kolonizacijo črevesa s po Gramu – negativnimi bakterijami.^{9,10} Pogosto se zaradi zapletov in drugih prirojenih motenj pri

Tabela 1: Indikacije za presaditev tankega črevesa.

Indikacije v otroški dobi
volvulus
gastroshiza
nekrotizirajoči enterokolitis
atrezija ali stenoza tankega črevesa
poškodba
Hirschsprungova bolezen
CIP (kronična intestinalna psevdoobstrukcija kot posledica visceralne miopatije ali nevropatije in avtoimunskih bolezni s prizadetostjo črevesa)
Indikacije pri odraslih
Crohnova bolezen
poškodba
vaskularne motnje: tromboza zgornje mezenterične arterije, tromboza zgornje mezenterične vene
familiarna polipoza
Gardnerjev sindrom
desmoidni tumorji
radiacijski enteritis
Budd-Chiarijev sindrom

zgoraj naštetih entitetah pojavijo številne in obsežne odstranitve črevesa.

Funkcionalne motnje tankega črevesa pri otrocih

Hirschsprungova bolezen ali aganglionarni kongenitalni megakolon je pri otrocih pogosta indikacija za presaditev tankega črevesa. Prizadet je lahko različno dolg odsek debelega črevesa. Relativno pogosto se pri bolnikih pojavljajo enterokolitis, toksični megakolon in septična stanja ter zapleti te bolezni. V diagnostične namene moramo napraviti biopsije v posameznih funkcionalnih odsekih prebavil zaradi izključitve razširjenosti bolezni na zgornja prebavila (želodec, dvanajstnik) in morebitne psevdoobstrukcije.¹² Diagnozo lahko postavimo že pred rojstvom. Z ultrazvočnim pregledom najdemo proksimalno od prizadetega odseka črevesa razširjeni odsek črevesa in polihidramnion. Predvsem pa je čim prej po rojstvu, če obstaja klinični sum na bolezen, potrebne opraviti preiskave.¹¹ Presaditev tankega črevesa pri bolezni pride v poštev,

če so prizadeti daljši odseki prebavne cevi in kadar so potrebne obsežne odstranitve zaradi zapletov bolezni. **CIP** (kronična intestinalna psevdoobstrukcija) je heterogena skupina motenj, katerih skupna značilnost je intestinalna zapora (obstrukcija) brez sočasno prisotne anatomske zapore. Je posledica neučinkovite peristaltike,¹³ ki je lahko prisotna po celotni dolžini prebavne cevi ali pa so prizadeti le posamezni odseki. Lahko je nevropatskega ali miopatskega vzroka. Pred presaditvijo tankega črevesa je potrebno opraviti pasažo prebavil z vodotopnim kontrastnim sredstvom, manometrijo, biopsijo prizadetih odsekov prebavil in sečil, cistografijo, pieloureterografijo in mikcijski cistogram.

Inkluzijske bolezni mikrovilijev so avtosomno resesivne dedne bolezni, za katere je značilna sekretorna driska s posledično malabsorpcijo in nedohranjenostjo.³ Diagnoza je histopatološka in temelji na analizi z biopsijo odvzetega koščka sluznice tankega črevesa.¹⁶ Zaradi izrazite klinične simptomatike indikacije za presaditev tankega črevesa postavimo že v prvih mesecih po

rojstvu. Glede na vzrok bolezni obstaja indikacija za zgodnjo presaditev tankega črevesa in le tako lahko pričakujemo tudi ugoden pooperacijski potek.

Indikacije za presaditev tankega črevesa pri odraslih

Najpogostejši indikaciji sta Crohnova bolezen in obtočne motnje črevesa.

Crohnova bolezen je kronično vnetno dogajanje v črevesu in je najpogosteje umeščena na področju terminalnega ileuma, lahko pa na katerem koli mestu vzdolž prebavne cevi.¹⁷ Pogosto so pri zdravljenju bolezni potrebne multiple odstranitve tankega črevesa, njihova posledica pa je SGS in odvisnost od zdravljenja s popolno parantalno prehrano.

Motnje prekrvitve črevesa so lahko posledica poškodb v prometnih nesrečah, strelnih poškodb, mezenterialne venske ali arterijske tromboze, hiperkoagulabilnostnega stanja, kot v primeru pomanjkanja faktorja V, proteina S ali C in antitrombina III.¹¹ Zaradi sočasno prisotne bolezni jeter je pri bolnikih najpogosteje potrebna kombinirana presaditev jeter in tankega črevesa.

Familiarna polipoza (FAP) je avtosomno dominantna dedna bolezen, pri kateri se vzdolž debelega črevesa pojavijo številni adenomatozni polipi,³ ki predstavljajo prekancerozno stanje, pri petini bolnikov tudi v dvanajstniku. Takšno stanje zdravimo z odstranitvijo debelega črevesa (kolektomijo), da bi se izognili pojavu raka debelega črevesa. Pogosto je FAP pridružen Gardnerjev sindrom, za katerega so značilni adenomatozni polipi kolona, mehkotkivni tumorji in osteomi v spodnji čeljusti, lobanji in dolgih kosteh. Pogosto se pri bolezni pojavijo difuzni fibromatozni in dezmoidni tumorji mezenterija.¹⁷ Peutz-Jeghers sindrom je avtosomno dominantna bolezen, za katero so značilni hamartomski polipi in makule na koži in sluznici. Pri polipozah tankega in debelega črevesa se pogosto pojavijo zapleti, in sicer intususcepcija, invaginacija, gangrena in hemohezija ki jih kirurško oskrbimo z odstranitvijo prizadetega dela črevesa. Posledica obsežnih odstranitvev je SGS.

Radiacijske poškodbe tankega črevesa se kažejo v obliki radiacijskega enteritisa za katerega so značilne hemoragične driske, proktoragija in krči v trebuhu. Posledica bolezni je malabsorpcijski sindrom z izgubo proteinov z blatom. Pogosto so prisotne tudi razjede na sluznici črevesa, iz katerih se razvijejo črevesne fistule.

Priprava bolnika na presaditev tankega črevesa

Obravnava bolnika s SGS je multidisciplinarna, prav tako tudi priprava na presaditev tankega črevesa. Takšen način obravnave omogoča tudi najboljši možni pooperacijski potek. V splošnem bi pripravo bolnika lahko razdelili na: kirurško, internistično, psihološko in psihosocialno. Cilji priprave bolnika so: a) opredeliti vzrok in obseg odpovedi tankega črevesa; b) prikazati posledice SGS; c) prikazati sočasne motene funkcije drugih organov in d) določiti ustrezen način zdravljenja, vključno s kirurškim pristopom in z zdravljenjem z zdravili, ter morebitno presaditev organa.^{18,19,20}

Pri odločitvi za presaditev tankega črevesa moramo pri prejemniku opraviti natančne diagnostične preiskave, s pomočjo katerih si prikažemo trenutno stanje bolnika. Absolutna indikacija za poseg je prisotnost zapletov osnovne bolezni in nadomestnega zdravljenja s TPP ter odsotnost venskega dostopa za vzdrževanje. Absolutne kontraindikacije za poseg so: težko vodljive bolezni srca in dihal, nevrogeni zapleti, večorganska odpoved, nekontrolirana sepsa, okužba z virusom HIV, maligne bolezni zunaj prebavne cevi s prisotno metastatsko boleznijo.^{20,21} Relativne kontraindikacije so nezadovoljivo psihično stanje, starost več kot 65 let, psihosocialni problemi v družini z nezadostno podporo bolniku in pri otrocih nezadostna odgovornost staršev.

Diagnostični postopki pri prejemniku tankega črevesa

Ugotavljanje trenutnih anatomski razmer prebavil. Bolniki, ki so kandidati za presaditev tankega črevesa, so večinoma že imeli številne operacijske posege v trebušni

votlini. Posledica le teh so večinoma zelo spremenjene anatomske razmere, ki vplivajo na vrsto kirurškega pristopa. Da bi natančno opredelili dolžino tankega črevesa in si prikazali anatomske razmere, napravimo **rentgensko pasajo zgornjih in spodnjih prebavil z vodotopnim barijevim kontrastnim sredstvom**. Pri bolnikih z motenim praznjenjem želodca in motnjami kontraktibilnosti želodca moramo napraviti funkcionalno ovrednotenje motnje. **Absorpcijske teste** črevesne sluznice napravimo pri bolnikih z daljšimi odseki tankega črevesa: D-ksilozni test, prisotnost maščob v blatu za ovrednotenje odgovora na zdravljenje s popolno parantalno prehrano in ovrednotenje morebitne prilagoditve črevesa na popolno parantalno prehrano.

Funkcija jeter. Ovrednotenje funkcije jeter pri bolnikih, ki so odvisni od zdravljenja s popolno parantalno prehrano, je potrebno: a) zaradi ovrednotenja poškodbe jeter zaradi dolgotrajne TPP (popolna parantalna prehrana) ter b) zaradi prilagoditve trenutne sestave mešanice za TPP. Laboratorijski testi, ki jih moramo napraviti, so: AST, ALT, γ -GT, direktni in indirektni bilirubin, albumini, PTČ, APTČ, α -FP, trombociti, amonijevi ioni, faktor V in faktor VII. Ultrazvočni pregled trebuha je potreben za oceno velikosti jeter, dopplerski pregled pa za oceno pretoka preko hepatoportalnega sistema z oceno stanja portalne hipertenzije in povirja zgornje mezenterične arterije in vene. Ezofagogastroduodenoskopija je potrebna za oceno stanja portalne hipertenzije. Biopsija jeter pokaže stanje jetrne okvare, ki je v tesni povezavi s preživetjem prejemnikov po presaditvi tankega črevesa.

Žilni dostopi in ocena stanja žilja v trebušni votlini. Potrebni so natančni anamnestični podatki o številu, umeščenosti in trajanju intravenskih dostopov in zapletih. Ultrazvočno preiskavo velikih žil napravimo za prikaz splahnličnega venskega žilja, notranje jugularne vene, subklavijske vene ter iliakalnih ven, ki predstavljajo mesta venskih dostopov.²¹ Pri odločitvi o vrsti kirurškega posega se opiramo na izvid angiografije, ki ga dopolnimo z magnetnoresonančno angiografijo. Preiskava je še zlasti pomemben diagnostični pripomoček pri

bolnikih z vaskularnimi okluzijami in in pri tistih bolnikih, pri katerih pride v poštev multivisceralna presaditev.²¹

Ocena imunskega stanja in zapletov zaradi okužb. Potrebna je natančna anamneza infekcijskih bolezni, povzročiteljev, odgovora na zdravljenje in morebitno prisotnih kolonizirajočih povzročiteljev. Pri vseh potencialni kandidatih za presaditev tankega črevesa moramo napraviti presejalne teste na aktivno okužbo, zato odvzamemo: kri za hemokulturo, urin (navaden, kvantitativna urinokultura po Sanfordu), koprokulturo, bris žrela ter bris ascitesa. Vse navedene vzorce pregledamo na prisotnost bakterij, glivic in virusov. V krvi določimo tudi kompletno krvno sliko, diferencialno krvno sliko, krvno skupino, faktor Rh in opravimo teste tipizacije tkiv. Od virusnih označevalcev opravimo presejalne teste za virus hepatitisa C, virus hepatitisa B ter virus HIV. Določimo titer protiteles IgG in IgM za citomegalovirus (CMV), EBV, virus herpes zoster, viruse noric, rdečk, mumpsa. Pri bolnikih z atrezijo črevesa zaradi pogostih sočasno prisotnih imunskih pomankljivosti opravimo tudi kvantitativni test imunoglobulinov.¹¹

Od ostalih specialnih pregledov bolnik opravi še **kardiološki, pulmološki in nevrološki** pregled, če so prisotni simptomi in znaki v okviru navedenih organskih sistemih. Posebnega pomena je **anesteziološki** pregled, ki ga opravi vsak bolnik.

Psihosocialna ocena. Zaradi izredne zahtevnosti posega, hudega stresa, povezanega s celotnim postopkom priprave na kirurški poseg, prisotnosti na čakalni listi, dolgotrajnega bolnišničnega zdravljenja, številnih pregledov in zdravljenja je nujno potrebna ocena psihosocialnega stanja prejemnika organa in njegovih družinskih članov.

Presaditev tankega črevesa

Kirurški pristopi, vrsta presaditve tankega črevesa. Presaditev tankega črevesa lahko razdelimo v tri osnovne postopke, ki so določeni s stanjem in potrebami prejemnika. Med postopke prištevamo: izolirano presaditev tankega črevesa, sestavljeni pre-

sadek iz jeter in tankega črevesa ter multivisceralno ali večorgansko presaditev, kjer presadek sestavlja več organov (tanko črevo, jetra, želodec in/ali trebušna slinavka).

Izolirana presaditev tankega črevesa je indicirana pri bolnikih z nepovratno odpovedjo tankega črevesa, ki so odvisni od zdravljenja in vzdrževanja s TPN. Nujnost posega določajo poslabšanje funkcije jeter zaradi holestatske bolezni, sprožene s TPN ter omejitve venskih dostopov in ponavljajoči se septični zapleti.

Kombinirana presaditev tankega črevesa in jeter. Poseg opravimo pri bolnikih z nepovratno okvaro tankega črevesa in jeter. Okvara jeter je najpogosteje holestatska bolezen jeter zaradi dolgotrajne TPN.

Multivisceralna presaditev. Poseg opravimo pri bolnikih, pri katerih je prisotna odpoved vsaj 3 ali več organov v trebušni votlini, vključno s tankim črevesom, najpogosteje zaradi zapore povirja splahnličnega žilja, FAP, visceralne miopatije in nevropatije in posamezne maligne bolezni trebušne votline.¹⁴

Omejena kombinirana presaditev črevesa in jeter (»Reduced size combined intestinal and liver transplantation«) je postopek, ki ga napravimo takrat, ko je poseg nujen in nimamo na razpolago primernega dajalca organov. Večinoma gre za pediatrične presaditve, kjer otrok prejme del jeter (skoraj izključno levi jetrni reženj in del tankega črevesa). Jetra pridobimo po tehniki cepitve jeter ali »split liver«, tanko črevo pa odvezamo v višini tik pod duodenojejunalnim zavojem in nekaj centimetrov pred ileocekalno valvulo. Pri multiorganski presaditvi lahko presadek poleg naštetega vsebuje tudi trebušno slinavko.

Postopki pri dajalcu organov

Zaradi izredne občutljivost tankega črevesa na ishemijo so primerni samo hemodinamsko stabilni dajalci organov. Možni mrtvi dajalci organov, pri katerih smo za vzdrževanje uporabljali visoke odmerke vazopresornih zdravil, dajalci z daljšimi obdobji hipotenzije in dajalci, pri katerih je prišlo do zastoja srca ali pa smo pri njih opravili postopek oživljanja, niso primerni

za odvzem tankega črevesa za presaditev. Kontraindikaciji sta tudi sistemska maligna bolezen dajalca in sepsa.

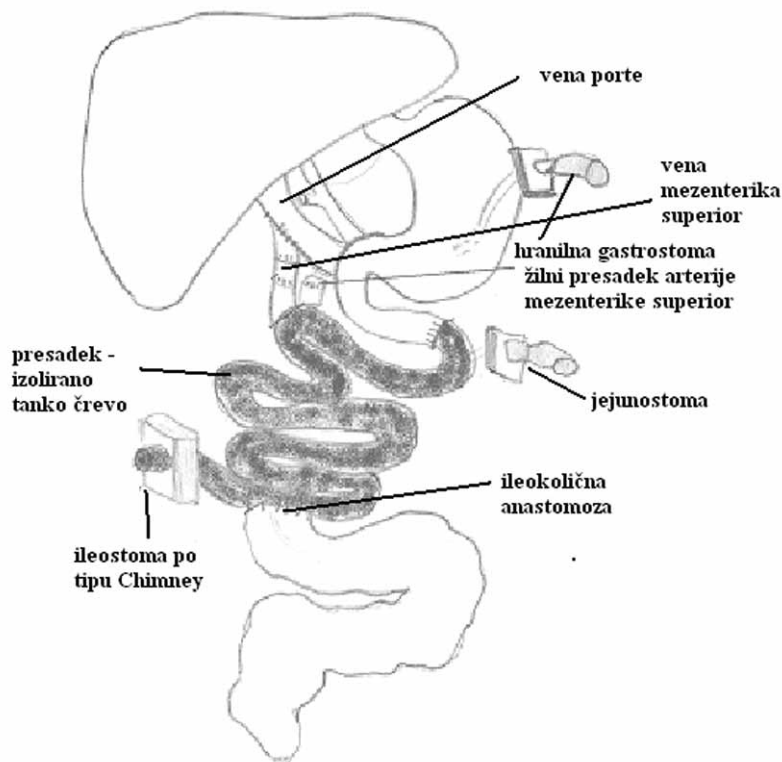
Pri presaditvi tankega črevesa moramo upoštevati tudi naslednje: a) skladnost krvnih skupin po sistemu ABO, b) izid testiranja enosmerne reakcije levkocitov dajalca in prejemnika (MLR, mešana limfocitna reakcija), c) prejemnik in dajalec organa morata biti skladna tudi po telesni teži. Pri otrocih je še sprejemljivo nesorazmerje v telesni teži med dajalcem in prejemnikom do 50 % manj in do 20 % več od prejemnikove telesne teže.²⁸ CMV-seropozitivni dajalci so zaradi izredno visoke umrljivosti primerni za CMV-seropozitivne prejemnike.²⁶ Virus CMV je odgovoren za 34 % vseh virusnih okužb po presaditvi tankega črevesa,⁵¹ v 65 % ga najdemo tudi v presadku.²⁸ Najpomembnejša dejavnika, ki vplivata na pojav okužbe z virusom CMV pri prejemniku, sta serološko stanje dajalca in imunosupresivno zdravljenje.²⁸

Dekontaminacijo dajalčevega tankega črevesa napravimo pri dajalcu organov *in vivo* z amfotericinom B in polimiksinom 2 uri pred odvzemom organa. Dajalec organov prejme v celotnem času vzdrževanja širokospektralni antibiotik.

Operativni poseg pri dajalcu organov določajo organi, ki jih bomo odvzeli za presaditev.^{21,22,26} Po perfuziji organov *in situ* s prezervacijsko tekočino (raztopina University of Wiskonsin, raztopina CUSTODIOL® HTK) lahko tanko črevo odvezamo *in situ* ali pa postopek opravimo na stranski mizici, če odvezamo večorganski presadek en-block. Kadar odvezemo izolirani presadek tankega črevesa, tanko črevo prekinemo v višini Treitz-ovega ligamenta in distalno proksimalno od ileocelane valvule. Presadek vsebuje žilni pedikel iz zgornje mezenterične arterije in pripadajoče vene. Čas hladne ishemije naj bo krajši od 8 ur.^{3,29}

Operacija pri prejemniku

Pri izolirani presaditvi tankega črevesa (Slika 1) obolelo črevo prekinemo v višini Treitz-ovega ligamenta in distalno proksimalno od ileocelane valvule, presadek pa



Slika 1: Izolirani presadek tankega črevesa.

vsebuje žilni pedikel iz zgornje mezenterične arterije in pripadajoče vene.

Žilne anastomoze so odvisne od anatomskih razmer pri prejemniku. Najpogosteje anastomoziramo zgornjo mezenterično arterijo presadka na infrarenalno aorto, zgornjo mezenterično veno presadka pa s portelno veno ali z notranjo votlo veno.³⁸ Po reperfuziji sledi rekonstrukcija tankega črevesa: proksimalno napravimo duodeno-duodeno anastomozo v višini Treitzovega ligamenta, lahko tudi jejunojejuno anastomozo, kar je odvisno od višine prekinitve črevesa. Distalno napravimo terminolateralno anastomozo med nativnim kolonom prejemnika in terminalnim ileumom presadka in izpeljemo tanko črevo ter oblikujemo ileostomo po tipu enocevne izpeljave z dvema krakoma (*angl.* »chimney«) zaradi sledenja stanja presadka in možnosti odvzemanja biopsij črevesne sluznice³⁸ po presaditvi tankega črevesa. Ileostoma je začasna.

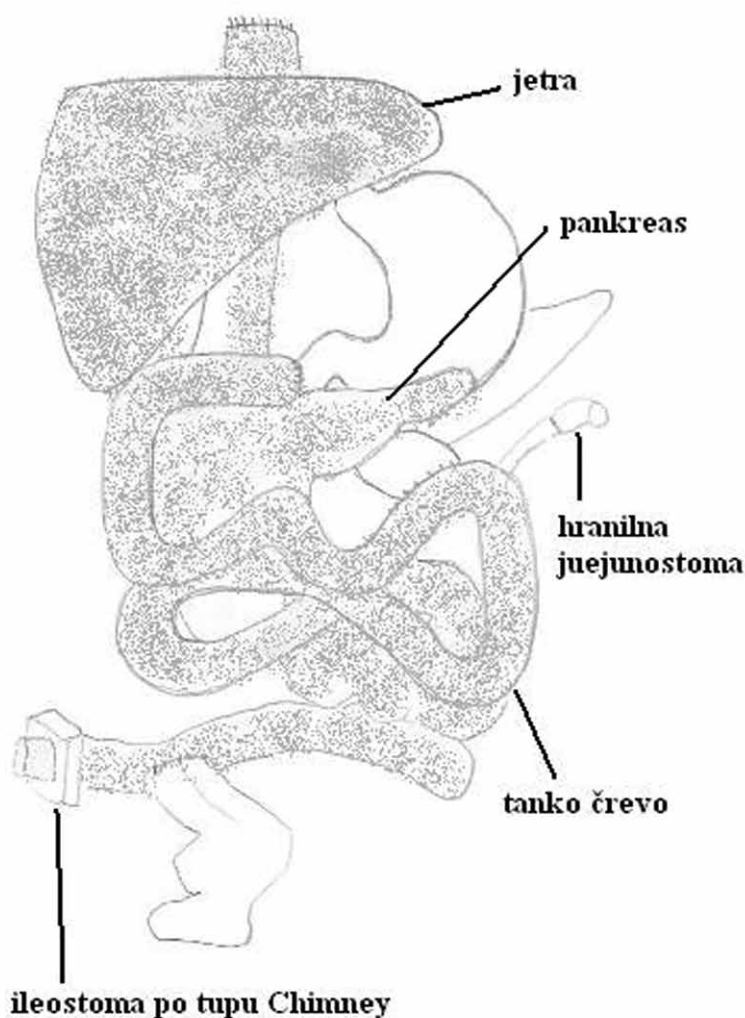
Pri **kombinirani presaditvi jeter in tankega črevesa** (Slika 2) napravimo hepatektomijo in enterektomijo. Suprahepatično veno dajalca anastomoziramo z zgornjo votlo veno prejemnika. Celiakalni trunkus anastomoziramo na infrarenalno aorto s pomočjo

t. i. »Carrelovega patcha«. Portalni sistem pri kombiniranem presadku ostane nedotaknjen, napravimo pa hepatiko-jejuno anastomozo po Roux-en Y zaradi drenaže žolča. Kadar obstaja izrazita neskladnost med velikostjo prejemnika in presadka, napravimo portokavalni obvod (shunt). Proksimalno napravimo duodenuodeno anastomozo, distalno pa terminolateralno anastomozo med nativnim kolonom prejemnika in terminalnim ileumom presadka ter oblikujemo ileostomo po tipu enocevne izpeljave z dvema krakoma (*angl.* »chimney«).

Multivisceralna presaditev. Dajalčevo zgornjo votlo veno anastomoziramo z jetrno veno prejemnika, arterijski sistem presadka pa na infrarenalno aorto ali na celiakalni trunkus.²⁸ Distalni del požiralnika anastomoziramo na sprednjo steno želodca, distalno napravimo terminolateralno anastomozo med nativnim kolonom prejemnika in terminalnim ileumom presadka ter oblikujemo ileostomo po tipu »chimney«.³

Najpogostejši zapleti po presaditvi tankega črevesa

Kirurški zapleti so relativno pogosti in se pojavijo pri približno 50 % prejemnikov tankega črevesa²⁸, le redko pa so vzrok odpovedi presadka. Najpogostejši zaplet je zgodnja pooperacijska krvavitev, tromboza na mestu anastomoze, biliarno iztekanje, predrtje (perforacija) črevesa, dehiscenca pooperativne rane, znotraj trebušni absces in prisotnost hloznega ascitesa.²⁸ **Pooperacijske krvavitve** so najpogosteje posledica motenj v strjevanju krvi (koagulopatij) ali portalne hipertenzije zaradi prisotne jetrne odpovedi pri bolnikih s kombiniranimi presadki iz jeter in tankega črevesa. Oskrba teh krvavitev je kirurška in ali z zdravili, bolnike pa zdravimo s transfuzijami krvi in krvnih pripravkov. **Biliarni zapleti** so najpogostejše v zgodnjem pooperativnem obdobju, še zlasti pri bolnikih s kombiniranimi presadki, ker napravimo standardno Roux-en-Y hiledohojejunoanastomozo,²⁸ zaradi česar se lahko pojavi popušcanje anastomoze. Oskrba je kirurška. Biliarne zapore (obstrukcije) se pojavijo kasneje in so najpogosteje posledica zožitve na mestu anastomoze. Mesto si



Slika 2: Kombinirana presaditev jeter in tankega črevesa.
Vir: lasten.

prikažemo s perkutano holangiografijo in z MR-holangiografijo. Oskrbimo jo kirurško z reanastomozo ali na perkutani način z balonsko razširitvijo. **Žilni zapleti** so redki. Tromboza zgornje mezenterične arterije vodi v nekrozo presadka. Diagnozo postavimo s pomočjo ultrazvočnega dopplerskega prikaza pretoka preko žilnega pedikla presadka. Kadar gre za izolirani presadek, lahko napravimo enterektomijo, pri kombinirani in multivisceralni presaditvi pa moramo napraviti urgentno ponovno presaditev. Pri motnji venskega odtoka iz presadka (tromboza zgornje mezenterične vene presadka ali portalnega venskega sistema) vodi v infarkt presadka ali njegovega dela. Zdravljenje je kirurška odstranitev prizadetega odseka tankega črevesa in kadar je mogoče, balonska razširitev prizadetega odseka žile.²⁸

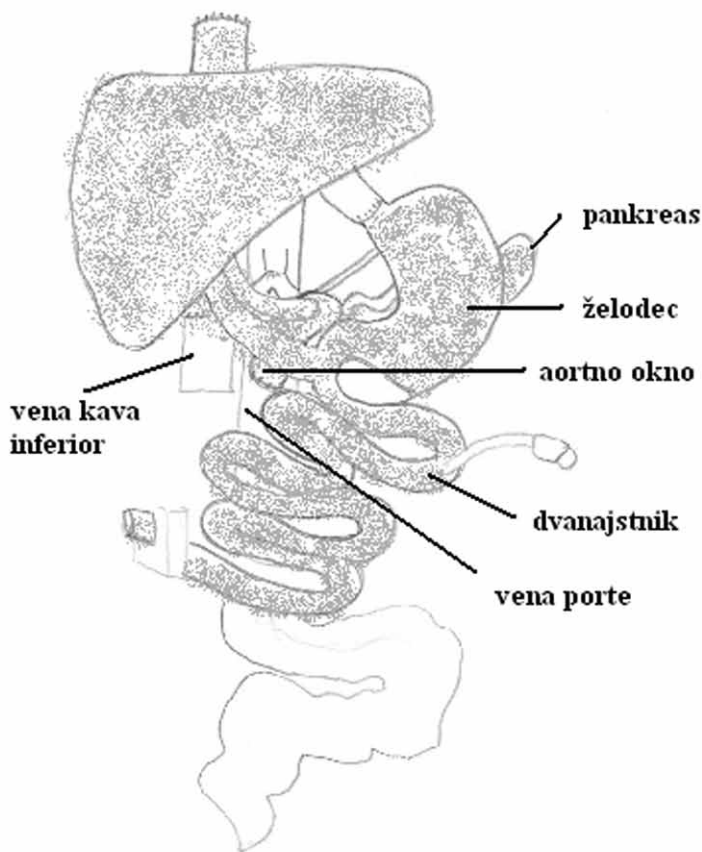
Gastrointestinalni zapleti. Najpogosteje se pojavi dehiscenca anastomoze, bodisi proksimalne ali distalne. Klinični znaki so zelo značilni, dehiscenco pa dokažemo s pomočjo kontrastnih preiskav, ultrazvočnega pregleda trebušnih organov ter CT trebuha. Zdravljenje je kirurško.

Krvavitev iz prebavil. Pojavi se lahko zaradi zavrnitve presadka in tudi zaradi okužbe.²⁸ Kadar se okužba pojavi, napravimo endoskopski pregled črevesa preko ileostome in kolonoskopijo. Napravimo več biopsij in odvzemke pošljemo na histopatološki pregled. Endoskopsko moramo ločiti krvavitve iz razjed, ki se pojavijo pri okužbi z virusom EBV ali CMV in endoskopsko sliko zavrnitve presadka. V primeru, da je vzrok zavrnitev presadka, se bodisi odločamo za povečanje odmerkov ali drugo kombinacijo imunosupresivov. Kadar je vzrok krvavitve okužba, bolnika zdravimo z ustreznimi antibiotiki in snovmi, ki ohranjajo sluznično integriteto.

Hipermotilnost je pogost pojav po presaditvi tankega črevesa. Kadar ne gre za zavrnitev presadka, jo zdravimo z antidiaroiiki. Kadar se povečana motiliteta črevesa pojavi sočasno s povišano telesno temperaturo in bolečinami (krči) v trebuhu, je najverjetnejši vzrok zavrnitveni odziv presadka proti gostitelju.

Imunosupresivno zdravljenje

Za preprečevanje zavrnitve presadka se uporabljajo kombinacije imunosupresivnih snovi. Na takšen način lahko uporabljamo nižje odmerke posameznega zdravila in se tako izognemo toksičnim učinkom posamezne snovi pri enakem imunosupresivnem učinku. **Tacrolimus (FK 506)** v kombinaciji s kortikosteroidi uporabljamo kot indukcijsko imunosupresivno zdravljenje in kot temeljno imunosupresivno sredstvo za vzdrževalno imunosupresivno zdravljenje. Imunosupresivno zdravljenje s tacrolimom začnemo medoperativno z odmerkom 0,15–0,2 mg/kg/dan v kontinuirani infuziji. S peroralnim dajanjem pričnemo 3–4 dan po presaditvi tankega črevesa, odmerek 0,2 mg/kg/dan pa razdelimo na dva odmerka. Tarčna raven v serumu je 20–25 ng/ml. Imu-



Slika 3: Multivisceralna presaditev.

nosupresivno delovanje tacrolimusa temelji na inhibiciji kalcinevrina in zato inhibiciji produkcije citokinov (inhibicija B-celičnega odgovora).

Kortikosteroidi. Intravenski odmerek metilprednizolona v bolusu (10 mg/kg, maksimalno 1g) prejme prejemnik medoperativno in nato enak odmerek prve 4 dni po presaditvi organa. Vzdrževalni odmerek je 20 mg/dan za odrasle. Poleg tega dodamo najpogosteje azatioprin (Imuran, Azamun, Azasan, Imurel), mikofenolat mofetil (MMF) (CellCept, Myforic) ali sirolimus (Rapamune); za indukcijsko zdravljenje uporabljajo tudi OKT3, ciklofosfamid (Enderoxan) in daclizumab (Zenapax).^{32,28}

Vzdrževanje vodno-elektrolitskega ravnovesja

Natančna tekočinska bilanca, poprava kislinsko-baznega ravnovesja ter elektrolitskega neravnovesja so temeljni postopki intenzivnega zdravljenja po presaditvi or-

gana. Ciljna vrednost centralnega venskega tlaka je 6–10 cm vodnega stolpca in diureza 0,5–1,5 ml/kg/uro.³⁸ Zaradi povečane izgube tekočin, natrija, magnezija in bikarbonata preko ileostome se pri bolnikih lahko pojavijo premiki tekočin v telesne votline, zato se razvije metabolna acidoza s hiponatremijo. Zdravljenje temelji na intravenskem nadomeščanju tekočin (5-odstotka dekstroza, 0,5 fiziološka raztopina ali Ringerjev laktat), natrijevega bikarbonata, natrijevega hidrogenkarbonata in magnezijevih ionov.

Izguba tekočin preko ileostome znaša pri otrocih 40–60 ml/kg/dan in pri odraslih 1,5–2 litra, najmanj enak volumen tekočin pa mora bolnik prejeti za nadomeščanje izgube. Dodati je potrebno še izračunani volumen glede na metabolno stanje bolnika. Tekočine sprva nadomeščamo po intravenski poti, ko se motilnost črevesa normalizira, pa lahko skozi usta. Ileostomo lahko zapremo 3–6 mesecev po posegu.

Prehranska podpora po operaciji

Bolniki potrebujejo polno zdravljenje s TPN do vzpostavitve normalne peristaltike, ki jo dokažemo s pasažo prebavil z vodotopnim kontrastnim sredstvom. Ko je peristaltika prisotna, pričnemo z peroralnim hranjenjem. Pri bolnikih, pri katerih presadek prevzame funkcijo, lahko prenehamo s TPN 4–6 tednov po presaditvi.³ Približno 5 % bolnikov po presaditvi tankega črevesa vsaj občasno še potrebuje TPN.⁴²

Prehransko zdravljenje. Pri večini bolnikov se enteralno hranjenje prične preko hranilne jejunostome po vzpostavitvi normalne peristaltike.^{29,33,34} Najprimernejše so izoosmolarne izotonične mešanice, ki so prilagojene starosti bolnika. Vsebujejo naj srednjeveržne maščobne kisline in glutamin ter jih razporedimo preko celega dne (2 ml/h pri otrocih in 10 ml/h pri odraslih). Odmerek povečujemo, povečujemo pa tudi koncentracijo oziroma ozmolarnost. Kadar je mogoče, naj bolniki prejemajo tekočo dieto.

Absorpcija in toleranca. Absorpcijo hranil določimo z dnevnim nadzorom vodno-elektrolitskega ravnovesja, volumnom in pH vrednostjo blata, s prisotnostjo krvi v

blatu in s prebavljeno hrano. Če driska ni posledica zavrnitve, za zdravljenje uporabljamo loperamid, opiate, klonidin hidroklorid in somatostatin. Pektin dodajamo v odmerku 3–5 žlic/l tekočine dnevno. **Kritje kaloričnih potreb** je odvisno od prehranskega stanja bolnika, metabolnega stanja, prisotnosti povečanih metabolnih potreb pri vročinskem stanju in sepsi, odpovedi srca, ponovnih kirurških posegih ter zapozneli rasti zaradi komplikacij SGS.³⁴ Pri prejemnikih tankega črevesa moramo zaradi možne malabsorpcije rutinsko preverjati raven vitaminov, elektrolitov in elementov v sledovih. Po zapori ileostome bolniki potrebujejo dnevne nadomestke v maščobi topnih vitaminov A, D, E, K, folne kisline in glutamina (pri otrocih je odmerek 0.6 g/kg in pri odraslih 30 g/dan).

Funkcija presadka oziroma sledenje bolnika in presadka

Funkcijo presadka ugotavljamo oziroma nadzorujemo na več načinov.

Absorpcijski testi sluznice za ogljikove hidrate (D-ksilozni test) in maščobe (vsebnost maščob v blatu v 24 urah) so potrebni za ovrednotenje prebavne funkcije tankega črevesa. Pri bolnikih z malabsorpcijo maščob je potrebna dieta z nizkim vnosom maščob in intravensko nadomeščanje maščob v obliki intralipidov. V poštev prihaja tudi zdravljenje z encimi trebušne slinavke.³⁴ Pomemben pokazatelj absorpcijske funkcije presadka je tudi sposobnost vzdrževanja ciljne koncentracije tacrolimusa v serumu po peroralni poti. Če ne gre za zavrnitev ali vnetje, dosežemo ciljno koncentracijo tacrolimusa v serumu običajno mesec dni po presaditvi.³⁹ Funkcijo presadka sledimo z rutinskimi endoskopskimi pregledi in biopsijami sluznice presadka. Redno rentgensko spremljanje z vodotopnim kontrastnim sredstvom je potrebno za spremljanje sluzničnega reliefa in peristaltike. Pospešen prehod črevesne vsebine, endoskopska slika edema, krvavitve, togost črevesne stene in strikture so značilni za razvito klinično sliko zavrnitve.³⁹

Incidenca zavrnitev. Najpogosteje se zavrnitev pojavi pri izolirani presaditvi tankega črevesa (88 %), kombinirani presaditvi

jeter in tankega črevesa (66 %) in pri multivisceralnih presaditvah pri 75 %.³ Posamezen bolnik povprečno preživi 3,7 epizod zavrnitev.

Akutna zavrnitev. Diagnozo akutne zavrnitve postavimo na osnovi kliničnih znakov, laboratorijskih testov, endoskopske slike in histopatološkega pregleda biopsij črevesne sluznice. Tudi nihanja vrednosti ravni tacrolimusa kažejo na verjetnost zavrnitve. Za ovrednotenje histopatološke slike zavrnitve imamo na razpolago gradacijski sistem, ki ga je opisal Wu s sod.⁴³ Poznamo štiri histopatološke stopnje zavrnitve, ki sovpadajo z izraženimi kliničnimi znaki zavrnitve.⁴³ Pri polno razviti klinični sliki zavrnitve, ki ne odgovori na imunosupresivno zdravljenje (stopnja 4), je potrebno napraviti enterektomijo. Zavrnitve se najpogosteje pojavijo v zgodnjem obdobju po presaditvi, in sicer 48 % v prvem mesecu, 66 % pa v prvih 100 dneh po presaditvi.⁹ Klinična slika zavrnitve je značilna: povišana telesna temperatura, slabost, bruhanje, povečano izločanje preko ileostome, napetost in tenezmi v trebuhu ter krvavitve iz stome. Pri višjih stopnjah (histopatološke) zavrnitve se lahko pojavi ileus, sindrom toksičnega šoka ali akutni sindrom dihalne stiske (respiratorni distress sindrom, RDS). Če se razvije sepsa, obstaja povečana verjetnost translokacije bakterij in gliv zaradi poškodbe sluznične pregrade v črevesu.

V prvih 4–6 tednih po presaditvi izvajamo endoskopijo 2-krat tedensko, nato pa je število ponovitev odvisno od kliničnega stanja prejemnika in funkcije presadka.

Zavrnitveni odziv presadka proti gostitelju (GVHD)

GVHD je posledica imunskega odgovora, ki se pojavi, kadar zrele dajalčeve T celice reagirajo z antigeni prejemnika. Posledica reakcije je uničenje tkiva presadka. GVHD je neverjetneje posledica dvosmerne migracije imunskih celic med presadkom in prejemnikom organa ter pojava imunskega himerizma.⁴⁰ Najpogostejši klinični znak je eritematozni makulopapularni izpuščaj po dlaneh in podplatih, ki se razširi na trup. Prisotni so vročina, mrzlica in driska, v raz-

mazu krvi pa je prisotna pancitopenija. Histološka merila za opis zavrtnitvene reakcije je posodobil Wu s sodelavci,⁴³ ki glede na histološke kriterije razlikuje štiri stopnje zavrtnitvenega odziva presadka proti gostitelju, ki so povezane s klinično sliko pri prejemniku. Poznane so tudi kožne spremembe, ki se pojavijo po presaditvi tankega črevesa.

Izguba presadka. Najpogostejši vzrok za izgubo presadka je okužba (43 %), sledijo zavrtnitev (29 %) in tehnični zapleti (29 %).³ Enterektomijo napravimo, če je funkcija presadka slaba in pri refraktarnem zavrtnitvenem odzivu, ki ne odgovori na imunosupresivno zdravljenje. Pri kombinirani presaditvi jeter in tankega črevesa je najpogostejši vzrok za odpoved presadka tromboza jetrne arterije s posledično odpovedjo jeter. Potrebna je ponovna presaditev.

Kronična zavrtnitev. Pojavi se kot posledica ponavljajočih se zavrtnitev ali kot posledica refraktarne zavrtnitve, ki ne odgovori na imunosupresivno zdravljenje. Klinični znaki so vztrajajoča driska, izguba telesne teže, malabsorpcijski sindrom, krvavitve iz prebavil in povišana telesna temperatura. Pri endoskopskem pregledu najdemo sploščene, blede sluznične gube, psevdomembrane na površini sluznice, togo steno tankega črevesa in kronične razjede sluznice.²¹ Reaktivno pogoste so epizode akutnih zavrtnitev. Histopatološka slika biopsije črevesne sluznice pri kronični zavrtnitvi^{28,44} je značilna: denudacija črevesnih resic, ki so sploščene, epitelna metaplazija, kronični vnetni infiltrat, predvsem obliterativna arteriopatija ter apoptoza v kriptah. Incidenca kroničnih zavrtnitev je približno 8 %.

Zdravljenje zavrtnitev. Blage do zmerne zavrtnitve zdravimo in nadzorujemo z optimalnim odmerjanjem tacrolimusa s ciljno koncentracijo 20–25 mg/l in z intravenskim odmerkom metilprednizolona 10 mg/kg do maksimalnega odmerka 1 g. Odmerek nato postopno zmanjšujemo in opustimo po 5 dneh. Kadar ne pride do izboljšanja, zdravljenje z metilprednizolonom ponovimo. Izbranemu protokolu zdravljenja z zdravili lahko dodamo azatioprin, MMF ali sirolimus. Potrebno je redno endoskopsko spremljanje. Vzorce biopsije odvajamo v 5-dnevnih časovnih intervalih, vse dokler ne

pride do izboljšanja klinične in histopatološke slike. V primeru, da s tem načinom zdravljenja ne dosežemo izboljšanja, naj bolnik prejme OKT3, vendar naj zdravljenje traja največ 14 dni.

Redno odvajamo blato za koprokulturo. Če je vsebnost mikrobov v blatu večja od 10⁸ organizmov na gram blata ter so sočasno prisotni klinični znaki sepse in zavrtnitve, začnemo z intravenskim odmerjanjem ustreznega antibiotika. V preventivne namene proti glivičnim okužbam bolnik po operaciji prejema Nistatin v obliki peroralne raztopine. Če se kljub preventivnemu antimikotičnemu zdravljenju pojavi glivična okužba, bolnik prejme intravensko amfotericin B ali flukonazol. Zdravilo predpišemo glede na povzročitelja, ki smo ga osamili.

Okužbe po presaditvi tankega črevesa

Zapleti zaradi okužb so najpogostejši vzrok obolevnosti in smrtnosti pri bolnikih s presajenim tankim črevesom in so odgovorni za 70 % vseh pooperacijskih smrti.^{1,28,40} Preprečevanje okužb je temeljni pristop pri obravnavi bolnika s presajenim tankim črevesom. Najpogosteje bolniki zbolijo zaradi polimikrobnih okužb, ki vodijo v večorgansko odpoved. Vzroki za veliko dovtetnost za okužbo so visoki odmerki imunosupresivnih sredstev, podaljšani pooperacijski čas, septična stanja pred presaditvijo tankega črevesa, stopnja izražene jetrne bolezn, zdravljenje s krvjo in krvnimi pripravki, ponavljajoče se invazivne diagnostične preiskave ter intravenski dostopi. Povprečno bolnik po presaditvi tankega črevesa preboli 4 zaplete zaradi okužb.²¹ Med patogenimi povzročitelji 80 % okužb povzročajo bakterije (stafilokoki, enterokoki), zlasti po Gramu negativne. Zdravljenje okužb mora biti ciljano zaradi nevarnosti pojava odpornih mikroorganizmov, predvsem VRSA. Bolniki po presaditvi tankega črevesa prejemajo protivirusno zaščito. V prvih 2 tednih po operaciji bolniki prejemajo ganciklovir intravensko (10 mg/kg/dan) ali aciklovir in hiperimunoglobuline, specifične za virus CMV. Najpomembnejša dejavnika, ki vplivata na pojav okužbe z virusom CMV pri

prejemniku sta serološko stanje dajalca in imunosupresivno zdravljenje.²⁸ Zgodnji pojav bolezni je značilen za seronegativne prejemnike, ki so prejeli organ seropozitivnega dajalca, še zlasti, če je bil virus prisoten v latentni obliki. Bolezen zelo pogosto poteka v agresivni obliki, pogosto se ponovi ne le v presadku, ampak tudi v drugih organskih sistemih.³ Bolezen se redkeje pojavlja pri otrocih (24 %) kot pri odraslih (46 %). Večji odmerki imunosupresivnih snovi zmanjšajo raven citotoksičnih limfocitov in naravnih celic ubijalk, zato se spremeni normalen odgovor organizma na patogene povzročitelje. Skupni odmerek kortikosteroidov, ki ga je bolnik prejel po presaditvi organa, je povezan s povečano incidenco okužb z virusom CMV.⁴¹ Klinično se okužba kaže z vročino, drisko in bolečinami v mišicah; laboratorijski znaki so levkopenija, trombocitopenija ter atipičnost limfocitov. Pri endoskopskem pregledu najdemo razjede na sluznici tankega črevesa in krvavitve iz črevesa.⁴¹ Zaradi intenzivnega imunosupresivnega zdravljenja so bolniki bolj dovzetni za okužbo z virusoma **EBV in PTLD** (limfoproliferativne bolezni po presaditvi). Z virusom EBV povezane limfoproliferativne bolezni so po presaditvi najpogostejše nespecifična mononukleoza, ki mine spontano, ali pa se kažejo v obliki poliklonalne ali monoklonalne bolezni. Lahko se razvije limfom. Pojavu PTLD pripisujejo približno 20 % smrti po presaditvi tankega črevesa,³⁸ kar je značilno več v primerjavi z drugimi parenhimskimi organi. Bolezen se pogosteje pojavi pri multivisceralni presaditvi (40 %), pri kombinirani presaditvi jeter in tankega črevesa se pojavi v 20 % in pri izolirani presaditvi tankega črevesa pri 11 % prejemnikov. Bolezen je pogostejša pri otrocih (30 %) kot pri odraslih (9 %).³⁸ Dejavniki, ki vplivajo na pojav PTLD, so starost prejemnika, tip presadka, visoki odmerki imunosupresivnih snovi, uporaba OKT3, splenektomija, EBV-pozitiven dajalec organa.³ Povprečno se bolezen pojavi 9 mesecev po presaditvi organa. Diagnozo postavimo klinično, endoskopsko in z laboratorijskimi testi. Pri generalizirani limfadenopatiji napravimo CT prsnih in trebušnih organov za potrditev razširjenosti bolezni. Najpogosteje se bolezen pojavi

v presadku, lahko pa tudi v nativnem črevesu prejemnika.⁴⁰ Endoskopsko najdemo neulcerirane noduse v podsluznici črevesa, iz katerih se lahko razvijejo razjede do velikosti 2 cm. Običajno imajo razjede dvignjene robove in nekrotično dno. Sluznica v neposredni okolici je običajno normalna. Histopatološka slika je tipična. Virus dokažemo v sluznici z metodo *in situ* hibridizacije, pri kateri uporabimo sondo EBER, ki veže virusno RNA. EBV-PCR uporabljamo tudi kot presejalni test pri bolnikih z velikim tveganjem za pojav bolezni. Bolezen zdravimo z zmanjšanjem vnosa imunosupresivnih snovi, intravenskim vnosom protivirusnih sredstev (ganciklovir, aciklovir, hiperimuni gamaglobulini), s citokini (interferon alfa) in kemoterapijo.^{28,29} Umrljivost ob pojavu bolezni je 45–50 %.

Literatura

1. Reinke P, Fietze E, Ode-Hakim S, Prösch S, Lippert J, Ewert R, et al. Late acute renal allograft rejection and symptomless cytomegalovirus infection. *Lancet* 1994; 344: 1737–1738.
2. Grant D. International Intestine Transplant Registry Data. Dosegljivo na: <http://www.lhsc.on.ca/itr/>.
3. Reyes J, Abu-Elmagd K. Small bowel and liver transplantation in children. In: Kelly DA, ed. *Diseases of the Biliary System in Children*. Osney Mead, Oxford: Blackwell Science Ltd; 1999. p. 313–331.
4. Vanderhoof JA, Langnas AN. Short-bowel syndrome in children and adults. *Gastroenterology* 1997; 113: 1767–1778.
5. Collins J, Georgeson K, Vicente Y, Kelly D, Figueroa R. Short bowel syndrome. *Semin Pediatr Surg* 1995; 4: 60–73.
6. Kelijo DJ, Squires RH. Anatomy and anomalies of the small and large intestine. In: Feldman M, Scharschmidt BF, eds. *Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management*. 6th Ed. Vol 2. Philadelphia: Saunders; 1998. p. 1419–1436.
7. Behrman R, Kliegman R. *Nelson's essentials of pediatrics*. Philadelphia: W.B. Saunders; 1990. p. 395–397.
8. Dalla-Vecchia L, Grosfeld J, West K, Rescorla F, Scherer L, Engum A. Intestinal atresia and stenosis: a 25-year experience with 277 cases. *Arch Surg* 1998; 133: 490–96.
9. Lee RG, Nakamura K, Tsamandas AC, Abu-Elmagd K, Furukawa H, Hutson WR. Pathology of human intestine transplantation. *Gastroenterology* 1996; 110: 1820–1834.
10. Patel JC, Tepas JJ, Huffman SD, Evans JS. Neonatal necrotizing enterocolitis: the long-term perspective. *Am Surg* 1998; 64: 575–79.

11. Mazariegos GV, Kocoshis S. Patient selection for intestine transplantation. *Curr Opin Org Transpl* 1998; 3: 293–297.
12. Reding R, de Ville de Goyet J, Gosseye S, Clapuyt P, Sokal E, Buts JP, et al. Hirschsprung's disease: a 20-year experience. *J Pediatr Surg* 1997; 32: 1221–1225.
13. Rudolph CD, Hyman PE, Altschuler SM, Christensen J, Colletti RB, Cucchiara S, et al. Diagnosis and treatment of chronic intestinal pseudo-obstruction in children: report of a consensus workshop. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997; 24: 102–112.
14. Sigurdsson L, Reyes J, Kocoshis SA, Mazariegos G, Abu-Elmagd KM, Bueno J, et al. Intestine transplantation in children with chronic intestinal pseudo-obstruction. *Gut* 1999; 45: 570–574.
15. Schofield D, Agostini RM, Yunis EJ. Gastrointestinal microvillus inclusion disease. *Am J Clin Pathol* 1992; 98: 119–124.
16. Farmer RG, Whelan G, Fazio VW. Long-term follow-up of patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 1985; 88: 1818–1825.
17. Winter HS. Intestinal polyps. In: Walker WA, Durie PR, Hamilton JR, Walker-Smith JA, Watkins JB, eds. *Pediatric Gastrointestinal Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management*, 2nd ed. 1996. p. 891–906.
18. Anderson D, DeVoll-Zabrocki A, Brown C, Iversen A, Larsen J. Intestine transplantation in pediatric patients: a nursing challenge. Part one: evaluation for intestine transplantation. *Gastroenterology Nurs* 2000; 23: 3–9.
19. Mazariegos GV, Reyes J. New in pediatric organ transplantation: an update of current clinical practices. *Pediatr Rev* 1999; 20: 363–375.
20. Reyes J, Tzakis AG, Todo S, Nour B, Starzl TE. Small bowel and liver/small bowel transplantation in children. *Semi Pediatr Surg* 1993; 2: 289–300.
21. Madariaga J, Reyes J, Mazariegos G, Fung J, Starzl T, Abu-Elmagd K. The long-term efficacy of multivisceral transplantation. *Trans Proc* 2000; 32: 1219–1220.
22. Furukawa H, Reyes J, Abu-Elmagd K, Todo S. Clinical intestine transplantation. *Clin Nutr* 1996; 15: 45–52.
23. Bueno J, Abu-Elmagd K, Mazariegos G, Madariaga J, Fung J, Reyes J. Composite liver-small bowel allografts with preservation of donor duodenum and hepatic biliary system in children. *J Pediatr Surg* 2000; 35: 291–296.
24. Reyes J, Fishbein T, Bueno J, Mazariegos G, Abu-Elmagd K. Reduced-sized orthotopic composite liver-intestinal allograft. *Transplantation* 1998; 66: 489–492.
25. Starzl TE, Todo S, Tzakis A, Alessiani M, Casavilla A, Abu-Elmagd K, et al. The many faces of multivisceral transplantation. *Surg Gynecol Obstet* 1991; 172: 335–344.
26. Furukawa H, Abu-Elmagd K, Reyes J, Nour B, Tzakis A, Todo S. Technical aspects of intestine transplantation. In: Braverman MH, Tawes RL, eds. *Surgical Technology International*. Vol. 2. San Francisco, California: University Medical Press; 1994. p. 165–170.
27. Reyes J, Bueno J, Kocoshis S, Green M, Abu-Elmagd K, Furukawa H, et al. Current status of intestine transplantation in children. *J Pediatr Surg* 1998; 33: 243–254.
28. Reyes J, Selby R, Abu-Elmagd K. Intestinal and multiple organ transplantation. In: Shoemaker WC, Ayers SM, Grenvik NA, Holbrook PR, eds. *Textbook of Critical Care*, 4th ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 1999. p. 1678–1687.
29. Sudan DL, Kaufman SS, Shaw BW Jr, Fox IJ, McCashland TM, Schafer DF, et al. Isolated intestine transplantation for intestinal failure. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 1506–1515.
30. Todo S, Tzakis A, Reyes J, Abu-Elmagd K, Furukawa H, Nour B, et al. Small intestine transplantation in humans with or without colon. *Transplantation* 1994; 57: 840–848.
31. Todo S, Tzakis A, Abu-Elmagd K, Reyes J, Furukawa H, Nour B, et al. Abdominal multivisceral transplantation. *Transplantation* 1995; 59: 234–240.
32. Pinna AD, Weppler D, Nery J, Ruiz P, Kato T, Khan F, et al. Intestine transplantation at the University of Miami: five years of experience. *Transplant Proc* 2000; 32: 1226–1227.
33. Silver HJ, Castellanos VH. Nutritional complications and management of intestinal transplant. *J Am Diet Assoc* 2000; 100: 680–684.
34. Strohm SL, Koehler AN, Mazariegos GV, Reyes J. Nutrition management in pediatric small bowel transplant. *Nutr Clin Res* 1999; 14: 58–63.
35. Farmer RG, Whelan G, Fazio VW. Long-term follow-up of patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 1985; 88: 1818–1825.
36. Kocoshis SA, Reyes J, Todo S, Starzl TE. Small intestine transplantation for irreversible intestinal failure in children. *Dig Dis Sci* 1997; 42: 1997–2008.
37. Bueno J, Green M, Kocoshis S, Furukawa H, Abu-Elmagd K, Yunis E, et al. Cytomegalovirus infection after intestine transplantation in children. *Clin Infect Dis* 1997; 25: 1078–1083.
38. Nalesnik M, Jaffe R, Reyes J, Mazariegos G, Fung JJ, Starzl TE, et al. Posttransplant lymphoproliferative disorders in small bowel allograft recipients. *Transplant Proc* 2000; 32: 1213.
39. Reyes J, Green M, Bueno J, Jabbour N, Nalesnik M, Yunis E, et al. Epstein-Barr virus associated posttransplant lymphoproliferative disease after intestine transplantation. *Transplant Proc* 1996; 28: 2768–2769.
40. Reyes J, Todo S, Starzl TE. Liver and intestine transplantation. *Immunol Allerg Clin North Am* 1996; 16: 293–312.
41. Bueno J, Ohwada S, Kocoshis S. Factors impacting the survival of children with intestinal failure referred for intestine transplantation. *J Pediatr Surg* 1999; 34: 27–33.
42. Abu-Elmagd KM, Reyes J, Fung JJ, Mazariegos G, Bueno J, Martin D, et al. Clinical intestine transplantation in 1998: Pittsburgh experience. *Acta Gastro-Enterologica Belgica* 1999; 62: 244–247.
43. Wu T, Abu-Elmagd K, Bonf J, Nalesnik MA, Randhawa P, Demetris AJ. A schema for histologic grading of small intestine allograft acute rejection. *Transplant* 2003; 75: 1241–1248.
44. Parizhskaya M, Redondo C, Demetris A, Jaffe R, Reyes J, Ruppert K, et al. Chronic rejection of small bowel grafts: pediatric and adult study of risk factors and morphologic progression. *Pediatr Dev Pathol* 2003; 6: 240–250.