



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών

Νοσηλευτική Παθολογία

**ΜΕΤΡΗΣΗ ΒΑΚΤΗΡΙΔΙΑΚΗΣ ΥΠΕΡΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΣΤΟ ΛΕΠΤΟ
ΕΝΤΕΡΟ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΠΟΥ ΕΧΟΥΝ ΥΠΟΣΤΕΙ
ΚΡΑΝΙΟΕΓΚΕΦΑΛΙΚΕΣ ΚΑΚΩΣΕΙΣ**

Μεταπτυχιακή διπλωματική εργασία

ΕΞΑΡΧΟΣ ΧΡΗΣΤΟΣ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2016

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Μπαλταγιάννης Γεράσιμος

Επίκουρος Καθηγητής Γαστρεντερολογίας, Τμήμα Ιατρικής,
Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

Χριστοδούλου Δημήτριος

Αναπληρωτής Καθηγητής Γαστρεντερολογίας, Τμήμα Ιατρικής,
Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

Τσιάνος Επαμεινώνδας

Ομότιμος Καθηγητής Παθολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο
Ιωαννίνων

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η παρούσα διπλωματική εργασία εκπονήθηκε στα πλαίσια του Μεταπτυχιακού Προγράμματος Σπουδών «Νοσηλευτική Παθολογία». Πριν την παρουσίασή της θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον Καθηγητή κ. Τσιάνο Επαμεινώνδα για τη δυνατότητα που μου έδωσε να παρακολουθήσω το συγκεκριμένο μεταπτυχιακό. Επίσης, οφείλω θερμές ευχαριστίες στον Επίκουρο Καθηγητή Γαστρεντερολογίας και εισηγητή μου κ. Μπαλταγιάννη Γεράσιμο για την καθοδήγησή του και για την ευκαιρία που μου έδωσε να διερευνήσω ένα τόσο πρωτότυπο κι ενδιαφέρον θέμα.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το πεπτικό σύστημα του ανθρώπινου οργανισμού είναι ένας μεγάλος μυϊκός σωλήνας που εκτείνεται από το στόμα μέχρι τον πρωκτό περιλαμβάνοντας όργανα απαραίτητα για την αφομοίωση της τροφής και τη διαδικασία αποβολής άχρηστων ουσιών. Οι κινήσεις των μυών και η απελευθέρωση ορμονών και ενζύμων επιτρέπουν την πέψη της τροφής, η οποία μπορεί να ξεκινά στο στομάχι, αλλά συνεχίζεται και ολοκληρώνεται στο λεπτό έντερο. Ειδικότερα η σχέση μεταξύ της μικροχλωρίδας του εντέρου με την ανθρώπινη υγεία αναγνωρίζεται ολοένα και περισσότερο.

Η ανθρώπινη εντερική χλωρίδα δημιουργεί ένα πολύπλοκο σύστημα πολυμικροβίων, το οποίο χαρακτηρίζεται από υψηλή πληθυσμιακή πυκνότητα, μεγάλη ποικιλία και πολυπλοκότητα αλληλεπίδρασης. Οποιαδήποτε ποιοτική ή ποσοτική διαταραχή της εντερικής οικολογίας καταλήγει σε σοβαρές για την υγεία συνέπειες. Μία από αυτές είναι και το σύνδρομο βακτηριακής υπερανάπτυξης του λεπτού εντέρου (SIBO).

Η SIBO αφορά στην αύξηση του αριθμού των μικροβίων ή στη μεταβολή του είδους τους στον ανώτερο γαστρεντερικό σωλήνα. Αν και υπάρχουν ενδογενείς μηχανισμοί άμυνας που προλαμβάνουν τη βακτηριακή υπερανάπτυξη, κάποιοι παράγοντες τους διαταράσσουν. Μη παρεμβατικές μέθοδοι διάγνωσης του SIBO είναι οι δοκιμασίες αναπνοής υδρογόνου και μεθανίου με τη χρήση γλυκόζης ή λακτόζης.

Η συγκεκριμένη διπλωματική πραγματεύεται τη δοκιμασία αναπνοής υδρογόνου με τη χρήση γλυκόζης σε ασθενείς με παθήσεις του εγκεφάλου διερευνώντας πιθανή σύνδεση της SIBO με το Κεντρικό Νευρικό Σύστημα (Κ.Ν.Σ.). Αρχικά, γίνεται αναφορά στην ανατομία και τη φυσιολογία του γαστρεντερικού συστήματος. Δίνεται ιδιαίτερη έμφαση στη SIBO αναλύοντας την αιτιολογία, τη συμπτωματολογία, τη διάγνωση, την πρόγνωση και τη θεραπεία του. Στη συνέχεια παρουσιάζεται η σύνδεση της

SIBO με διάφορες παθήσεις στην κλινική πράξη καταλήγοντας στη συσχέτιση της SIBO με το Κ.Ν.Σ.. Τέλος, παρουσιάζεται η εφαρμογή του τεστ αναπνοής σε ασθενείς με παθήσεις του εγκεφάλου και παρατίθενται τα στατιστικά αποτελέσματα αυτής.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Εισαγωγή.....	2
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	7
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. Ανατομία και φυσιολογία του γαστρεντερικού σωλήνα	8
1.1 Οισοφάγος.....	8
1.2 Στόμαχος.....	9
1.3 Λεπτό έντερο.....	10
1.4 Παχύ έντερο.....	16
1.5 Πάγκρεας.....	17
1.6 Ήπαρ.....	19
1.7 Ορθόν.....	20
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2. Παθοφυσιολογία του γαστρεντερικού σωλήνα.....	22
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3. Σύνδρομο βακτηριακής υπερανάπτυξης του λεπτού εντέρου (SIBO).	26
3.1 Αιτιολογία SIBO.....	27
3.2 Συμπτωματολογία SIBO.....	28
3.3 Διάγνωση - Διαφοροδιάγνωση SIBO.....	29
3.4 Πρόγνωση SIBO.....	33
3.5 Θεραπεία SIBO.....	34
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4. SIBO και παθήσεις στην κλινική πράξη.....	37
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5. SIBO και διαταραχές Κεντρικού Νευρικού Συστήματος (Κ.Ν.Σ.).	42
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6. Δοκιμασία αναπνοής Υδρογόνου.....	44
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	49
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7. Εφαρμογή δοκιμασίας αναπνοής υδρογόνου σε ασθενείς με παθήσεις του Κ.Ν.Σ.	50

7.1 Μεθοδολογία.....	50
7.2 Υλικό.....	51
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8. Αποτελέσματα	52
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 9.Συζήτηση - Συμπεράσματα.....	73
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	75

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1.

Ανατομία και φυσιολογία του γαστρεντερικού σωλήνα

Το γαστρεντερικό σύστημα αποτελείται από το γαστρεντερικό σωλήνα και από τα παραπληρωματικά όργανα τα οποία βρίσκονται έξω από το σωλήνα αλλά συνδέονται με αυτόν μέσω αγωγών (Scanlon&Sanders, 2015) (Waugh & Grant, 2014) (Rizzo, 2015).

Ο γαστρεντερικός σωλήνας είναι περίπου 9 εκ. και διαπερνά το σώμα από τα χείλη στον πρωκτό. Αποτελείται από το στόμα, το φάρυγγα, τον οισοφάγο, το στομάχο, το λεπτό έντερο (δωδεκαδάκτυλο, νήστιδα, ειλεός), το παχύ έντερο (σκωληκοειδή απόφυση, τυφλό έντερο, το κόλον – ανιόν, εγκάρσιο, κατιόν σιγμοειδές – και το ορθό έντερο ή απευθυσμένο) και τον πρωκτό. Και τα δυο άκρα του γαστρεντερικού σωλήνα είναι ανοικτά προς το εξωτερικό περιβάλλον, που σημαίνει ότι ο αυλός του γαστρεντερικού σωλήνα είναι συνεχής με το εξωτερικό περιβάλλον, και επομένως αποτελεί μέρος του εξωτερικού περιβάλλοντος.

Τα παραπληρωματικά όργανα που βρίσκονται έξω από το γαστρεντερικό σωλήνα είναι οι σιελογόνοι αδένες, το πάγκρεας και το χοληφόρο σύστημα που αποτελείται από το ήπαρ και τη χοληδόχο κύστη. Αυτά τα όργανα παράγουν ή εναποθηκεύουν εκκρίσεις που διευκολύνουν την πέψη ή την απορρόφηση της τροφής. Αυτές οι εκκρίσεις εισέρχονται στον αυλό του γαστρεντερικού σωλήνα διαμέσου αγωγών.

1.1 Οισοφάγος

Η λειτουργία του οισοφάγου αφορά την λίπανση και προώθηση της τροφής. Εσωτερικά καλύπτεται από κολλαγόνο και ελαστικό δίκτυο με κύτταρα που εκκρίνουν βλέννα. Όταν ο οισοφάγος είναι σε χαλάρωση παραμένει κλειστός καθώς ο βλωμός τροφής φτάνει στον φάρυγγα, το

κέντρο κατάποσης , προκαλεί το άνοιγμα του υποφαρυγγικού σφιγκτήρα και τη σύσταση των μυοσκελετικών μυών που οδηγούν τον βλωμό στον οισοφάγο (Scanlon&Sanders, 2015) (Waugh&Grant, 2014) (Rizzo, 2015).

Η προώθηση του βλωμού γίνεται με περισταλτικά κύματα διάρκειας 9 δευτερολέπτων. Η διαφορά πίεσης μεταξύ οισοφάγου και στομάχου εμποδίζει την τροφή να παλινδρομεί στον οισοφάγο.

1.2 Στόμαχος

Ο στόμαχος είναι ένας σακοειδής θάλαμος σχήματος J που βρίσκεται μεταξύ του οισοφάγου και του λεπτού εντέρου (Scanlon&Sanders, 2015) (Waugh&Grant, 2014) (Rizzo, 2015). Ο στόμαχος διαιρείται αυθαίρετα σε τρία τμήματα, με βάση τις ανατομικές, ιστολογικές και λειτουργικές διαφορές μεταξύ τους. Ο πυθμένας ή θόλος είναι το άνω τριτημόριο του στομάχου που βρίσκεται πάνω από το οισοφαγικό άνοιγμα και στον οποίο εισέρχεται ο οισοφάγος προς το καρδιακό στόμιο. Το μεσαίο ή βασικό τμήμα του στομάχου είναι το σώμα. Οι λείες μυϊκές στιβάδες του πυθμένα και του σώματος είναι σχετικά λεπτές , αλλά το κατώτερο τμήμα του στομάχου , το πυλωρικό άντρο έχει πιο ισχυρή λεία μυϊκή στιβάδα. Το τερματικό άκρο του στομάχου αποτελείται από τον πυλωρικό σφιγκτήρα , ο οποίος δρα ως φραγμός μεταξύ του στομάχου και του άνω μέρους του λεπτού εντέρου, του δωδεκαδάκτυλου. Από λειτουργική άποψη ο στόμαχος μπορεί να διαιρεθεί σε εγγύς και άπω μοίρα.

Ο στόμαχος επιτελεί τις ακόλουθες λειτουργίες (Scanlon&Sanders, 2015) (Waugh&Grant, 2014) (Rizzo, 2015):

A. Αποθηκευτική λειτουργία του στομάχου

Η πιο σημαντική λειτουργία είναι η αποθηκευτική και ικανοποιείται από τους λείους μύες του πυθμένα και του σώματος του στομάχου.

Απουσία στομάχου , θα ήταν απαραίτητη η κατανάλωση μικρών ημερήσιων γευμάτων αντί για μεγάλα γεύματα. Η τροφή που εισέρχεται τελευταία βρίσκεται κοντά στην εκβολή του οισοφάγου ενώ εκείνη που εισήλθε προηγουμένως , διατάσσεται πλησιέστερα προς το τοίχωμα του στομάχου. Η χωρητικότητα του στομάχου φτάνει ως το 1.5 lt περίπου. Η τροφή αποθηκεύεται στο στόμαχο έως ότου μπορέσει να κενωθεί στο λεπτό έντερο.

B. Εκκριτική λειτουργία του στομάχου

Μια δεύτερη λειτουργία του στομάχου είναι η έκκριση υδροχλωρικού οξέος που συμβάλλει στην πέψη της τροφής και της πεψίνης , ενός ενζύμου υπεύθυνου για την έναρξη της πέψης των πρωτεϊνών. Ο στόμαχος εκκρίνει επίσης τον ενδογενή παράγοντα, μια ουσία απαραίτητη για την απορρόφηση της βιταμίνης B12 από το λεπτό έντερο.

Η πεπτική δραστηριότητα , μαζί με μυικές κινήσεις ανάμιξης του στομάχου κονιοποιεί και αναμιγνύει την προσληφθείσα τροφή με τις γαστρικές εκκρίσεις παράγοντας ένα σκοτεινόχρωμο, γαλακτώδες παχύρευστο υγρό μίγμα γνωστό ως χυμός ή σπός. Ο βαθμός ρευστότητας του χυμού εξαρτάται από τα σχετικά ποσά της τροφής και γαστρικού υγρού, καθώς και από τον βαθμό της πέψης που έχει επιτελεσθεί.

1.3 Λεπτό έντερο

Αποτελεί συνέχεια του στομάχου και βρίσκεται πριν το παχύ έντερο, στην πεπτική οδό (Scanlon&Sanders, 2015) (Waugh&Grant, 2014) (Rizzo, 2015). Αποτελείται από τρία μέρη : το δωδεκαδάκτυλο , την νήστιδα, και τον ειλεό.

Ξεκινά από το στομάχι με τον πυλωρό από τον οποίο αρχίζει ο δωδεκαδάκτυλος. Σε αυτόν συνδέονται οι πόροι της χοληδόχου κύστεως και του παγκρέατος. Ο δωδεκαδάκτυλος σταματά στην

νήστιδοδεκαδακτυλική καμπή και συνεχίζει τη νήστιδα. Ανατομικά ο δωδεκαδάκτυλος εκτείνεται γύρω από το πάγκρεας. Η νήστιδα βαθμιαία μετατρέπεται στον ειλεό κατά μήκος του εντέρου. Το μήκος της είναι περίπου 2.5 μέτρα και του ειλεού τα 5 μέτρα. Ο ειλεός καταλήγει στην ειλεοκολική βαλβίδα , από όπου αρχίζει το παχύ έντερο.

Το τοίχωμα του λεπτού εντέρου διακρίνεται σε τέσσερις χιτώνες (Scanlon&Sanders, 2015) (Waugh&Grant, 2014) (Rizzo, 2015).

A. ΒΛΕΝΝΟΓΟΝΟΣ, ο οποίος περιλαμβάνει:

-επιθήλιο

-χόριο

-βλεννογόνια μυϊκή στοιβάδα (λείος μυϊκός χιτώνας)

B. ΥΠΟΒΛΕΝΝΟΓΟΝΙΟΣ

Γ. ΜΥΙΚΟΣ ΧΙΤΩΝΑΣ

Δ. ΕΞΩΤΕΡΙΚΟΣ ΧΙΤΩΝΑΣ ή ΟΡΟΓΟΝΟΣ.

Το λεπτό έντερο έχει μήκος 6-7 μέτρα και διάμετρο περίπου τα 2.5 εκατοστά. Ο βλεννογόνος του λεπτού εντέρου παρουσιάζει πολυάριθμες πτυχές οι οποίες εμφανίζουν προσεκβολές, τις εντερικές λάχνες. Στο λεπτό έντερο ολοκληρώνεται η πέψη και γίνεται η απορρόφηση των θρεπτικών συστατικών της τροφής.

ΕΝΤΕΡΙΚΕΣ ΛΑΧΝΕΣ

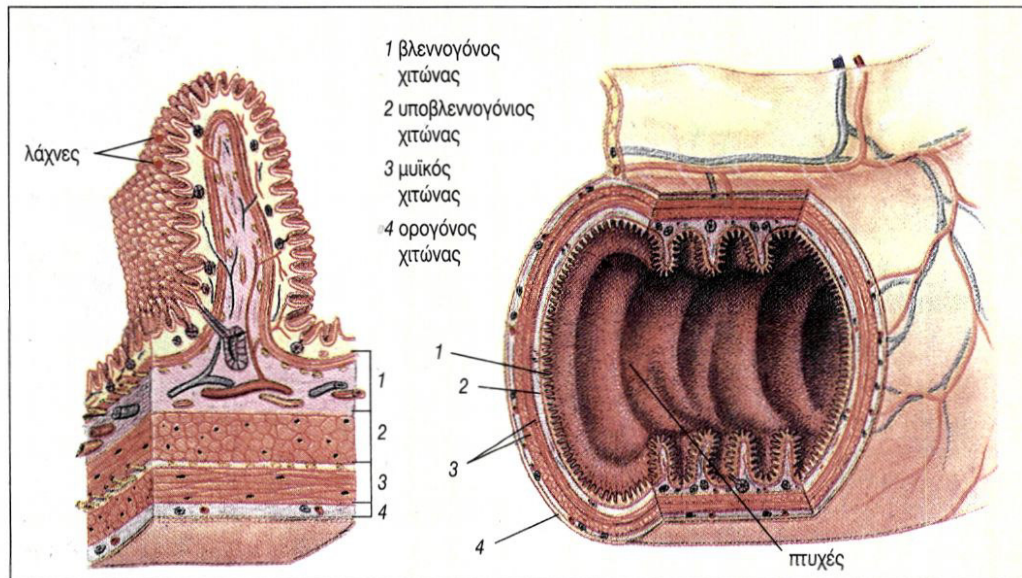
Η απορρόφηση των θρεπτικών συστατικών γίνεται στο λεπτό έντερο (Scanlon&Sanders, 2015) (Waugh&Grant, 2014) (Rizzo, 2015). Το λεπτό έντερο έχει μια εσωτερική επικάλυψη από κύτταρα που σχηματίζουν προσεκβολές που μοιάζουν με δάκτυλα και οι οποίες ονομάζονται λάχνες. Οι λάχνες είναι πολύ σημαντικές δεδομένου ότι αυξάνουν την απορροφητική επιφάνεια του λεπτού εντέρου στο αίμα. Στην επιφάνεια των λαχνών βρίσκονται διάφορα πεπτικά ένζυμα. Στην ουσία πρόκειται για δακτυλιοειδείς προσεκβολές του βλεννογόνου , καλύπτονται από

εντεροκύτταρα

και

λίγα

βλεννοπαραγωγά.



Χόριο: εμφανές στον άξονα των λαχνών , περιέχει κολλαγόνο ινοβλάστες , θεμέλια ουσία , αιμοφόρα αγγεία , χυλοφόρο αγγείο (κεντρικό λεμφαγγείο που αρχίζει τυφλά στον κεντρικό άξονα της λάχνης , σημαντικό για την απορρόφηση λιπιδίων), T λεμφοκύτταρα, πλασματοκύτταρα (παράγουν I Ga) , ηωσινόφιλα, μακροφάγα, λείες μυϊκές ίνες.

ΚΙΝΗΤΙΚΟΤΗΤΑ ΛΕΠΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ

Το λεπτό έντερο αντιστοιχεί στα $\frac{3}{4}$ περίπου του μήκους του γαστρεντερικού σωλήνα. Έχει μήκος 5 περίπου μέτρα και ο χυμός συνήθως το διατρέχει σε 2 έως 4 ώρες.

Το λεπτό έντερο , ιδίως το δωδεκαδάκτυλο και η νήστις είναι ο χώρος όπου γίνεται κυρίως η πέψη και η απορρόφηση. Οι κινήσεις του λεπτού εντέρου αναμειγνύουν τον χυμό με τα πεπτικά εκκρίματα, φέρνουν τον νέο χυμό σε επαφή με την απορροφητική επιφάνεια των μικρολαχνών και το προωθούν προς το κόλον (Scanlon&Sanders, 2015) (Waugh&Grant, 2014) (Rizzo, 2015).

Ο πιο συχνός τύπος κίνησης του λεπτού εντέρου είναι ο μεταμερισμός. Χαρακτηρίζεται από συσπάσεις , κατά συχνά διαστήματα, της κυκλοτερής μυϊκής στοιβάδας. Οι συσπάσεις υποδιαιρούν το λεπτό έντερο σε μικρά παρακείμενα τμήματα. Κατά το μεταμερισμό ο χυμός αναμειγνύεται με τα πεπτικά εκκρίματα αποτελεσματικά και έρχεται σε επαφή με την επιφάνεια του βλεννογόνου.

Περίσταλη είναι η προοδευτική σύσπαση διαδοχικών τμημάτων του κυκλοτερούς λείου μυός. Οι συσπάσεις κινούνται κατά μήκος του γαστρεντερικού σωλήνα σε ορθόδρομη κατεύθυνση. Τα περισταλτικά κύματα αναπτύσσονται στο λεπτό έντερο, αλλά συνήθως αφορούν μόνο ένα μικρό τμήμα του.

ΣΥΣΤΑΛΤΙΚΗ ΣΥΜΠΕΡΙΦΟΡΑ ΤΟΥ ΛΕΠΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ

Οι συσπάσεις του δωδεκαδακτυλικού βολβού αναμειγνύουν τον χυμό με τα παγκρεατικά και με τα χολικά εκκρίματα και προωθούν τον χυμό κατά μήκος του δωδεκαδακτύλου (Scanlon&Sanders, 2015) (Waugh&Grant, 2014) (Rizzo, 2015). Συνήθως οι συσπάσεις του δωδεκαδακτυλικού βολβού ακολουθούν τις συσπάσεις του άντρου του στομάχου. Αυτό συντελεί στην αποτροπή επανόδου του δωδεκαδακτυλικού περιεχομένου στον στόμαχο.

Ο μεταμερισμός είναι ο συχνότερος τύπος κίνησης του λεπτού εντέρου. Οι συσπάσεις μεταμερισμού γίνονται με συχνότητα 11 ή 12 περίπου ανά λεπτό στο δωδεκαδάκτυλο, και 8 ή 9 ανά λεπτό στον ειλεό.

Στη νήστιδα η συσταλτική δραστηριότητα διεξάγεται συνήθως κατά ριπές, μεταξύ των οποίων παρεμβάλλονται διαλείμματα, όταν οι συσπάσεις είναι ασθενείς ή ανύπαρκτες. Επειδή οι ριπές εμφανίζονται κατά προσέγγιση ανά λεπτό, το σχήμα αυτό ορίζεται ως ρυθμός λεπτού της νήστιδος.

Μικρής κλίμακα περίσταση αναπτύσσεται επίσης στο λεπτό έντερο, αν και με μικρότερη συχνότητα από τον μεταμερισμό. Ο σχετικά χαμηλός ρυθμός προώθησης του χυμού στο λεπτό έντερο παρέχεται για πέψη και απορρόφηση.

Η σπουδαιότητα του χαμηλού ρυθμού προώθησης στο λεπτό έντερο μπορεί να αποδειχθεί μέσω της χρήσης παραγόντων που μεταβάλλουν την κινητικότητα του εντέρου. Παραδείγματος χάριν η χορήγηση κωδεΐνης και άλλων οπιούχων μειώνει εμφανώς την συχνότητα και τον όγκο των κενώσεων. Αυτό είναι αποτέλεσμα της μείωσης της κινητικότητας του λεπτού εντέρου, μείωσης η οποία παρατείνει τον χρόνο διέλευσης του νηστιδικού περιεχομένου.

Ο μεγαλύτερος χρόνος διέλευσης επιτρέπει την πληρέστερη απορρόφηση αλάτων, ύδατος και ορισμένων θρεπτικών συστατικών στο λεπτό έντερο, με αποτέλεσμα να εισέρχεται στο κόλον μικρότερος από το κανονικό όγκος.

Το καστορέλαιο, ένα ισχυρό καθαρτικό, περιέχει υδροξυλιωμένα λιπαρά οξέα, τα οποία διεγείρουν την κινητικότητα του λεπτού εντέρου και μειώνουν τον χρόνο διέλευσης στο λεπτό έντερο. Ως εκ τούτου άλατα και ύδωρ μεταφέρονται στο κόλον με ρυθμό που υπερκαλύπτει την ικανότητα του κόλου να τα απορροφήσει: έτσι αυτό καταλήγει σε διάρροια.

ΕΝΤΕΡΙΚΑ ΑΝΤΑΝΑΚΛΑΣΤΙΚΑ

Όταν ένας βλωμού υλικού τοποθετηθεί στο λεπτό έντερο , το έντερο συνήθως συσπάται πίσω από τον βλωμό και χαλαρώνει μπροστά από αυτόν. Η απόκριση αυτή είναι γνωστή ως νόμος του εντέρου και μπορεί να προωθήσει τον βλωμό στην ορθόδρομη κατεύθυνση όπως και ένα περισταλτικό κύμα.

Ορισμένα εντερικά αντανάκλαστικά είναι δυνατόν να εκδηλωθούν κατά ένα σημαντικό μήκος του γαστρεντερικού σωλήνα (Scanlon&Sanders, 2015) (Waugh&Grant, 2014) (Rizzo, 2015). Τα αντανάκλαστικά ενός τόσο μεγάλου εύρους εξαρτώνται από την λειτουργία τόσο των ενδογενών όσο και των εξωγενών νεύρων.

Η υπερδιάταση ενός τμήματος του εντέρου χαλαρώνει τους λύους μυς του λεπτού εντέρου. Αυτή η απόκριση είναι γνωστή ως εντεροεντερικό αντανάκλαστικό.

Ο στόμαχος και το τελικό τμήμα του ειλεού αλληλεπιδρούν αντανάκλαστικά. Οι εντονότερες εκκριτικές και κινητικές λειτουργίες του στομάχου αυξάνουν την κινητικότητα του τελικού τμήματος του ειλεού και επιταχύνουν την κίνηση του υλικού δια μέσω του ειλεοτυφλικού σφυγκτήρα. Η απόκριση αυτή καλείται γαστροειλικό αντανάκλαστικό.

1.4 Παχύ έντερο

Αποτελεί το προτελευταίο μέρος του πεπτικού σωλήνα (Scanlon&Sanders, 2015) (Waugh&Grant, 2014) (Rizzo, 2015). Το παχύ έντερο αποτελείται από τρία τμήματα , το τυφλό έντερο με τη σκωληκοειδή απόφυση, το κόλον (ανιόν, εγκάρσιον, κατιόν, και σιγμοειδές), και το απευθυσμένο ή ορθό. Το μήκος του παχέος εντέρου είναι 1.5 μέτρα με πλάτος 5-8 εκατοστά. Η εξωτερική επιφάνεια του παχέος εντέρου χαρακτηρίζεται από τις κολικές ταινίες , τα εκκολπώματα και τις εγκάρσιες

αύλακες και τις επιπλοϊκές αποφύσεις. Το σπουδαιότερο μέρος της πέψης τελείται στο λεπτό έντερο. Στο παχύ έντερο εξακολουθεί η πέψη και η μετουσίωση του περιεχομένου τόσο με ουσίες που προέρχονται από το λεπτό όσο και με βακτήρια που ζουν στο παχύ έντερο. Στο παχύ έντερο αποθηκεύεται προσωρινά το υλικό που δεν έχει υποστεί πέψη μέχρι να αποβληθεί.

Στο διάστημα αυτό γίνεται απορρόφηση νερού, αλάτων και ορισμένων βιταμινών κυρίως της βιταμίνης Κ, που συμμετέχει στην πήξη του αίματος.

Ο αυλός του παχέος εντέρου είναι ευρύς στο δεξιό κόλον και προς τα αριστερά γίνεται προοδευτικά περισσότερο στενός. Το τοίχωμα του εντέρου αποτελείται από τέσσερις χιτώνες (βλεννογόνο, υποβλεννογόνο, μυϊκό και ορογόνο). Το κατώτερο τμήμα του παχέος εντέρου είναι το ορθόν. Η λήκυθος του ορθού έχει την ιδιότητα να χαλαρώνει όταν αυξάνει το περιεχόμενο του χωρίς να αυξάνουν οι ενδοορθικές πιέσεις (έχει αυξημένη ενδοτικότητα) και για αυτόν τον λόγο είναι ένας πολύ αποτελεσματικός χώρος αποθήκευσης κοπράνων.

1.5 Πάγκρεας

Το πάγκρεας είναι ένας επιμήκης αδένας ο οποίος κείται πίσω και κάτω από το στόμαχο, πάνω από την πρώτη αγκύλη του δωδεκαδακτύλου (Scanlon&Sanders, 2015) (Waugh&Grant, 2014) (Rizzo, 2015). Το πάγκρεας είναι ένας μικτός αδένας ο οποίος περιέχει εξωκρινή και ενδοκρινή ιστό. Το επικρατές εξωκρινές τμήμα του παγκρέατος αποτελείται από ένα σταφυλοειδές σύμπλεγμα εκκριτικών κυττάρων τα οποία σχηματίζουν θηλάκια γνωστά σαν λοβία του αδένου ή κυψελίδες, τα οποία συνδέονται με παρεμβαλλόμενους μικρούς αγωγούς που συγκλίνουν σε ένα μεγαλύτερο αγωγό ο οποίος τελικά κενώνει το περιεχόμενό τους, το παγκρεατικό υγρό που περιέχει τα πεπτικά ένζυμα, στο δωδεκαδάκτυλο.

Το μικρότερο ενδοκρινές τμήμα του παγκρέατος αποτελείται από απομονωμένα νησίδια ενδοκρινού ιστού, τα νησίδια του Langerhans τα οποία είναι διάσπαρτα μεταξύ των εξωκρινών λοβών ή κυψελίδων, σε όλο το πάγκρεας και εκκρίνουν διάφορες σημαντικές ορμόνες. Τα νησίδια του Langerhans αποτελούνται από διάφορους τύπους ενδοκρινών κυττάρων, όπως τα β-κύτταρα που εκκρίνουν ινσουλίνη, τα α-κύτταρα που εκκρίνουν γλυκαγόνη, τα D-κύτταρα που εκκρίνουν σωματοστατίνη, και από τα λιγότερο άφθονα PP-κύτταρα που εκκρίνουν το παγκρεατικό πολυπεπτίδιο.

Το εξωκρινές πάγκρεας εκκρίνει ένα παγκρεατικό υγρό που περιέχει δυο κύρια συστατικά. Τα παγκρεατικά ένζυμα εκκρίνονται ενεργά από τα λοβιώδη ή κυψελοειδή κύτταρα. Το υδατικό διάλυμα διτανθρακικού νατρίου εκκρίνεται από τα κύτταρα του αγωγού ή εκφορητικού πόρου τα οποία επικαλύπτουν τα αρχικά τμήματα των παγκρεατικών αγωγών, και το οποίο τοποποιείται καθώς διέρχεται διαμέσου των αγωγών. Αυτές οι δυο εκκρίσεις αναφέρονται ως παγκρεατικό υγρό, το οποίο φέρεται με τον παγκρεατικό πόρο, ο οποίος συνήθως συνενώνεται με τον χοληδόχο πόρο, πριν την εκβολή του προς το δωδεκαδάκτυλο.

Οι τρεις τύποι των παγκρεατικών ενζύμων είναι τα εξής:

- Πρωτεολυτικά ένζυμα, τα οποία εμπλέκονται στην πέψη των πρωτεϊνών.
- Παγκρεατική αμυλάση, η οποία συμβάλλει στην πέψη των υδατανθράκων, με τρόπο όμοιο με αυτόν της σιελικής αμυλάσης
- Παγκρεατική λιπάση, το μοναδικό ένζυμο που είναι σημαντικό στην πέψη των λιπών.

Όταν τα παγκρεατικά ένζυμα είναι ανεπαρκή, η πέψη της τροφής δεν ολοκληρώνεται. Επειδή το πάγκρεας είναι η μοναδική πηγή λιπάσης, η έλλειψη των παγκρεατικών ενζύμων οδηγεί σε σοβαρή ανωμαλία της πέψης του λίπους. (κλινική εκδήλωση στεατόρροια)

1.6 Ήπαρ

Το ήπαρ είναι το μεγαλύτερο και το πιο σημαντικό μεταβολικό όργανο του σώματος. Αν και η συμβολή του στο πεπτικό σύστημα είναι η έκκριση των χολικών αλάτων, το ήπαρ επιτελεί ένα ευρύ φάσμα άλλων λειτουργιών, όπως τα ακόλουθα (Scanlon&Sanders, 2015) (Waugh&Grant, 2014) (Rizzo, 2015):

- Μεταβολική επεξεργασία των κύριων κατηγοριών θρεπτικών συστατικών μετά την απορρόφηση τους από το γαστρεντερικό σωλήνα
- Αποτοξίνωση ή αποικοδόμηση των αποβλήτων του σώματος και ορμονών καθώς επίσης και φαρμάκων και άλλων ξένων ενώσεων.
- Σύνθεση των πρωτεϊνών του πλάσματος , συμπεριλαμβανομένων εκείνων απαραίτητων για την πήξη του αίματος.
- Εναποθήκευση του γλυκαγόνου, λιπών, σιδήρου και χαλκού και πολλών βιταμινών.
- Ενεργοποίηση της βιταμίνης D, την οποία επιτυγχάνει το ήπαρ σε συνεργασία με τους νεφρούς .
- Απομάκρυνση βακτηρίων και παλαιών ερυθροκυττάρων.
- Έκκριση χοληστερόλης και χολερυθρίνης, η οποία είναι προϊόν αποικοδόμησης που παράγεται από την καταστροφή των παλαιών ερυθροκυττάρων.

Για να μπορεί το κάθε ηπατοκύτταρο να επιτελεί όλες τις λειτουργίες, η ανατομική οργάνωση του ήπατος επιτρέπει σε κάθε ηπατοκύτταρο να βρίσκεται σε άμεση επαφή με το αίμα που προέρχεται από δυο πηγές: το φλεβικό αίμα , και το αρτηριακό αίμα.

Το ήπαρ έχει βάρος περίπου 1.5kg δηλαδή το 2% του βάρους σώματος. Το ήπαρ αποτελείται από λειτουργικές μονάδες γνωστές ως εξάγωγα ηπατικά λοβία, τα οποία είναι οργανωμένα γύρω από μια κεντρική φλέβα.

Τα ηπατοκύτταρα εκκρίνουν συνεχώς χολή στα χοληφόρα σωληνοειδή, τα οποία την μεταφέρουν στην περιφέρεια του ηπατικού λοβίου και συγκεκριμένα στους τελικούς χοληφόρους αγωγούς. Οι τελικοί χοληφόροι αγωγοί από κάθε ηπατικό λοβίο συγκλίνουν προοδευτικά και μεταφέρουν τη χολή στον ηπατικό-χοληφόρο αγωγό ή πόρο και από κει στον κοινό χοληφόρο αγωγό ή πόρο, ο οποίος μεταφέρει χολή στο δωδεκαδάκτυλο. Κάθε ηπατοκύτταρο είναι σε επαφή με ένα κολποειδές από τη μια πλευρά και ένα χοληφόρο σωληνοειδές από την άλλη.

1.7 Ορθόν

Χαρακτηρίζεται το τμήμα που αφορά τα τελευταία 12-15 εκατοστά του γαστρεντερικού σωλήνα, καταλαμβάνει την κυρτότητα του ιερού οστού και τερματίζει 2-3 εκατοστά προσθέτως και κάτω από το άκρο του κόκκυγα (Scanlon&Sanders, 2015) (Waugh&Grant, 2014) (Rizzo, 2015). Στο σημείο αυτό εμφανίζει μια απότομη οπίσθια οξεία γωνία για να διέλθει μέσω των ανελκτήρων και να καταλήξει στον πρωκτικό σωλήνα. Το ορθό χαρακτηρίζεται από απουσία κολικών ταινιών, επιπλοϊκών αποφύσεων, και κολικών κυψελών. Ο αυλός έχει σχετικά μεγάλη διάμετρο και διατείνεται εύκολα. Οι πλάγιοι σύνδεσμοι του ορθού αποτελούν παχύνσεις της πυελικής περιτονίας, οι οποίες σχηματίζουν τριγωνικούς σχηματισμούς με τη βάση τους στα πλάγια τοιχώματα της πυέλου και την κορυφή τους στα πλάγια τοιχώματα του ορθού.

Οι πλάγιοι σύνδεσμοι του ορθού περιέχουν λιπώδη ιστό και νεύρα, αλλά όχι τα μέσα αιμορροϊδικά αγγεία. Κλάδοι των μέσων αιμορροϊδικών αγγείων περιέχονται μόνο στο 25% των περιπτώσεων. Παρ' ότι οι πλάγιοι σύνδεσμοι δεν εμπεριέχουν σημαντικά ανατομικά στοιχεία, η μέση αιμορροϊδική αρτηρία και το πυελικό πλέγμα ευρίσκονται σε στενή σχέση

με αυτούς καθώς διατρέχουν, υπό διαφορετικές γωνίες, ακριβώς από κάτω τους.

Η προϊερά περιτονία αποτελεί ένα πεπλατυσμένο τμήμα της τοιχωματικής ενδοπυελικής περιτονίας και καλύπτει την κυρτότητα του ιερού οστού και του κόκκυγα, τα νεύρα, τη μέση ιερή αρτηρία και τις προϊερές φλέβες.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2.

Παθοφυσιολογία του γαστρεντερικού σωλήνα.

Ο εντερικός βακτηριακός πληθυσμός ποικίλει σε αριθμό κατά μήκος του εντερικού σωλήνα. Σε υγιείς ανθρώπους, λοιπόν, η νήστιδα περιέχει 10^4 βακτήρια ανά κ.εκ., ενώ στον ειλέο η περιεκτικότητά τους αυξάνεται έως 10^9 CFU / mL συμπεριλαμβανομένων και των κολοβακτηριδίων. Οι επιδράσεις της μικροχλωρίδας του εντέρου είναι ευεργετικές (Buges, και συν., 2010). Η φυσιολογική βακτηριακή χλωρίδα του γαστρεντερικού σωλήνα είναι ένας σημαντικός παράγοντας για τη διατήρηση της ακεραιότητάς του και την ομαλή λειτουργία του στους ανθρώπους. Τα εν λόγω βακτήρια συμμετέχουν στην προστασία των μακρο-οργανισμών κατά των παθογόνων μικροοργανισμών, διεγείρουν το ανθρώπινο ανοσοποιητικό σύστημα και επηρεάζουν τη μεταβολική και τροφική λειτουργία του εντερικού βλεννογόνου. Τα εντερικά βακτήρια παράγουν μερικά θρεπτικά συστατικά (π.χ. λιπαρά οξέαβραχείαςαλυσίδας) και βιταμίνες, όπως φολικό οξύ και βιταμίνη Κ, και επηρεάζουν την αισθητική και κινητική λειτουργία του εντέρου. Βέβαια, τα εντερικά βακτήρια επηρεάζονται από πολλούς παράγοντες, όπως την ποσότητα και τη σύνθεση των τροφίμων, τις περιβαλλοντικές επιδράσεις, τα ναρκωτικά, το αλκοόλ και πιθανώς από διάφορους άλλους παράγοντες (τρόπος ζωής, ψυχοσωματικές στρες, κ.λπ.). Η επικράτηση των βακτηρίων σε διάφορα μέρη της γαστρεντερικής οδού φαίνεται να εξαρτάται από διάφορους παράγοντες, όπως το ΡΗ, τον περισταλτισμό, το δυναμικό οξειδοαναγωγής, τη βακτηριακή προσκόλληση, τη βακτηριακή συνεργασία και τον ανταγωνισμό, την έκκριση βλέννης, τη διατροφή και τη διαθεσιμότητα σε θρεπτικά συστατικά.

Η αποφυγή του υπερβολικού αποικισμού του λεπτού εντέρου από βακτήρια επιτυγχάνεται μέσα από διάφορους μηχανισμούς άμυνας του ανθρώπινου οργανισμού. Τέτοιοι είναι οι εξής (Bures, και συν., 2010):

- η κατιούσα περισταλτική κίνηση αποτρέπει την προσκόλληση μικροοργανισμών που εισέρχονται με την κατάποση
- το γαστρικό οξύ και η χολή καταστρέφει πολλούς μικροοργανισμούς πριν φύγουν από το στομάχι
- η χώνευση με πρωτεολυτικά ένζυμα βοηθά στην καταστροφή των βακτηρίων στο λεπτό έντερο
- το στρώμα βλέννας του εντέρου παγιδεύει τα βακτήρια
- μία φυσιολογική ειλεοτυφλική βαλβίδα εμποδίζει την ανάδρομη μετατόπιση των βακτηρίων από το κόλον προς το λεπτό έντερο
- το ανοσοποιητικό σύστημα παίζει σημαντικό ρόλο, όπως αποδεικνύεται από την επικράτηση της υψηλής βακτηριακής υπερανάπτυξης σε ασθενείς που έχουν ανοσοανεπάρκεια
- το μεγαλύτερο κλάσμα των ανοσοσφαιρινών που εκκρίνονται στο ανθρώπινο σώμα είναι η IgA, η οποία παράγεται στη γαστρεντερική οδό και βοηθά στην πρόληψη βακτηριακού πολλαπλασιασμού.

Το SIBO μπορεί να αναπτυχθεί εάν κάποιος από τους προαναφερθέντες φυσικούς αμυντικούς μηχανισμούς διαταραχθούν.

Στους περισσότερους ασθενείς το SIBO δεν προκαλείται από ένα μόνο βακτηριακό στέλεχος. Σε γενικές γραμμές, υπάρχει μια επέκταση των βακτηρίων από το κόλον μέσα στο λεπτό έντερο, ενώ σπανιότερα αυξάνεται η ποσότητα των εντερικών βακτηρίων. Σε έρευνα (Bures, και συν., 2010) εξετάστηκαν δείγματα του περιεχομένου της νήστιδας σε 63 ασθενείς με διάρροια ή/και δυσαπορρόφηση. Τα διαγνωστικά κριτήρια του SIBO εκπληρώθηκαν σε 55 άτομα (87%)προσδιορίζοντας 141 στελέχη μικρο-αερόφιλος (Streptococcus 60%, Escherichia coli 36%,

Staphylococcus 13%, Klebsiella 11% και άλλοι) και 117 αναερόβια (Bacteroides 39%, Lactobacillus 25%, Clostridium 20% και άλλοι).

Το SIBO μπορεί να συνοδεύεται από δυσπεψία και δυσαπορρόφηση. Τα βακτήρια στο SIBO ενδέχεται να επηρεάσουν σημαντικά την ενζυματική, απορροφητική και μεταβολική δραστηριότητα ενός μακρο-οργανισμού (Bures, και συν., 2010). Λόγω τραυματισμού του περιβλήματος των εντεροκυττάρων, η δραστηριότητα των δυσακχαριτών μπορεί να μειωθεί. Αν τα βακτήρια μεταβολίζουν ταυτόχρονα φρουκτόζη, λακτόζη και σορβιτόλη, μπορεί να υπάρξει δυσαπορρόφηση των σακχαριτών. Τραυματισμοί στο βλεννογόνο του λεπτού εντέρου μπορεί να προκαλέσουν ανεπιθύμητες συνέπειες στην αυξημένη εντερική διαπερατότητα ή/και εντεροπάθεια με απώλεια πρωτεϊνών. Η ανεπάρκεια της βιταμίνης B12 είναι αποτελέσματα της κατανάλωσής από αναερόβιους μικροοργανισμούς. Τα βακτήρια μπορούν επίσης να χρησιμοποιούν ενδοαυλική πρωτεΐνη στο λεπτό έντερο κι αυτό μπορεί να οδηγήσει σε ανεπάρκεια πρωτεΐνης για το μακρο-οργανισμό, καθώς και σε υπερβολική παραγωγή αμμωνίας από τα βακτήρια. Η διάσπαση των χολικών οξέων από τα βακτηρίδια οδηγεί σε κακή απορρόφηση του λίπους και των λιποδιαλυτών βιταμινών και κατ' επέκταση σχηματίζεται λιθοχολικό οξύ, το οποίο είναι ελάχιστα απορροφήσιμο και δρα εντεροτοξικά.

Τα βακτήρια παράγουν διάφορους τοξικούς παράγοντες (αμμωνία, Δ-γαλακτικό οξύ, ενδογενείς βακτηριακές πεπτιδογλυκάνες κ.ά.) που μπορεί να έχουν συστηματικές επιπτώσεις (Bures, και συν., 2010). Το SIBO συχνά σχετίζεται με αυξημένη ενδοτοξίνη ορού και βακτηριακές ενώσεις που διεγείρουν την παραγωγή προφλεγμονωδών κυτοκινών. Μπορεί, ακόμη, να σχετίζεται με την ενδογενή παραγωγή αιθανόλης, η οποία υποχωρεί μετά από επιτυχή θεραπεία του SIBO.

Η βακτηριακή υπερανάπτυξη του λεπτού εντέρου έχει αρνητικές επιπτώσεις όχι μόνο στη λειτουργία, αλλά και στη μορφολογική δομή του.

Οι μικροσκοπικές φλεγμονώδεις αλλαγές (ιδίως στο χόριο) και η ατροφία των λαχνών εντοπίζονται τακτικά. Σε μια τέτοια περίπτωση, η ατροφία των λαχνών στο SIBO πρέπει να διακρίνεται από αυτήν της κοιλιόκακης. Μακροσκοπικές αλλαγές μπορεί επίσης να είναι ορατές σε μερικούς ασθενείς. Σε έρευνα 18 ασθενών με χρόνια μυοπαθητικές ή νευροπαθητικές διαταραχές κινητικότητας του λεπτού εντέρου, στους 16 διαπιστώθηκαν μικράδιαλείμματα στον εντερικό βλεννογόνο (διαβρώσεις ή έλκη) με τη βοήθεια της ασύρματης ενδοσκοπικής κάψουλας (Bures, και συν., 2010).

Σε ορισμένους ασθενείς με το σύνδρομο του λεπτού εντέρου, η βακτηριακή υπερανάπτυξη μπορεί, σε κάποιο βαθμό, παραδόξως να ασκεί ευνοϊκή επίδραση στο μακρο-οργανισμό (Bures, και συν., 2010). Τα βακτήρια μπορούν να μεταβολίσουν εν μέρει σακχαρίτες και, συνεπώς, να σχηματίσουν κάποια επιπλέον ενεργειακά υποστρώματα, τα οποία είναι πιο εύκολα αξιοποιήσιμα από έναν ασθενή.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3.

Σύνδρομο βακτηριακής υπερανάπτυξης του λεπτού εντέρου (SIBO).

Σε αντίθεση με το παχύ έντερο, το λεπτό περιέχει συνήθως λιγότερους από 10.000 οργανισμούς/mlt (Bures, etal., 2010). Ειδικότερα, το δωδεκαδάκτυλο και η νήστιδα φυσιολογικά περιλαμβάνουν βακτήρια όπως λακτοβάκυλλους, εντερόκοκκους, gram θετικά αερόβια ή και αναερόβια. Τα κολοβακτηρίδια μπορεί επίσης να είναι εμφανή, ενώ τα αναερόβια βακτηριοειδή δεν εντοπίζονται στη νήστιδα υγιών ατόμων. Αντιθέτως, έχει βρεθεί ότι το 1/3 της νήστιδας μπορεί να είναι στείρο! Το άνω τμήμα του ειλεού αποτελεί μια μεταβατική ζώνη μεταξύ των αραιών πληθυσμών αερόβιων βακτηρίων του λεπτού εντέρου και των πολύ πυκνών πληθυσμών αναερόβιων μικροοργανισμών του παχέος εντέρου. Αν και η επιφάνεια του επιθηλίου δεν αποικίζεται, ομάδες βακτηρίων μπορεί να βρεθούν περιστασιακά σε μικρές συγκεντρώσεις μέσα στον αυλό. Τα βακτήρια δε σχηματίζουν συμπλέγματα και δομές και το περιεχόμενο του αυλού διαχωρίζεται από το βλεννογόνο με ένα στρώμα βλέννας. Οποιαδήποτε ποιοτική ή ποσοτική διαταραχή στην ισορροπία της εντερικής χλωρίδας μπορεί να έχει σοβαρές συνέπειες για την υγεία συμπεριλαμβανομένου και του συνδρόμου βακτηριακής υπερανάπτυξης του λεπτού εντέρου (SIBO).

Το SIBO είναι μια ετερογενής διαταραχή, η οποία χαρακτηρίζεται από τον αυξημένο αριθμό ή/και τον ανώμαλο τύπο βακτηρίων στο λεπτό έντερο. Παρότι οι φυσιολογικές τιμές των τελευταίων κυμαίνονται κάτω από 10^4 μονάδες σχηματισμού αποικιών ανά mlt, οι διαγνωστικές τιμές για το SIBO εντοπίζονται άνω του 10^5 βακτηρίων ανά mlt (Bures, etal., 2010) (Singh, 2004).

Δυστυχώς η συχνότητα εμφάνισης του SIBO δεν είναι γνωστή μέχρι και σήμερα. Αυτό οφείλεται στο ότι είτε οι ασθενείς δεν αναζητούν υγειονομική περίθαλψη, είτε το σύνδρομο δε διαγιγνώσκεται σωστά στις ιατρικές έρευνες. Το SIBO μπορεί να είναι ασυμπτωματικό, να μην έχει σαφή συμπτώματα ή η συνολική συμπτωματολογία να μην αποδίδεται σωστά στην υποκείμενη νόσο που οδηγεί στο SIBO (Bures, και συν., 2010) (Singh, 2004). Βέβαια, το διαγνωστικό πεδίο εξαρτάται από τις μεθόδους έρευνας που χρησιμοποιούνται. Σύμφωνα με διαφορετικές μελέτες στη διερεύνηση μικρών ομάδων ελέγχου κλινικά υγιών ατόμων εντοπίστηκαν ευρήματα συμβατά με το SIBO σε ποσοστά από 2,5% ως 22% (Bures, και συν., 2010)!

Σε συγκεκριμένες νόσους και διαταραχές τα βιβλιογραφικά δεδομένα για την επικράτηση του συνδρόμου διαφέρουν σημαντικά (Bures, και συν., 2010). Για παράδειγμα, έχει βρεθεί ότι η συχνότητα του SIBO στο σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου ήταν 30%-85% και στην κοιλιοκάκη μη ανταποκρινόμενη σε διατροφή χωρίς γλουτένη ήταν πάνω από 50%. Στην κίρρωση του ήπατος το σύνδρομο εντοπίστηκε σε πάνω από το 50% των περιπτώσεων, ενώ σε μια μικρή ομάδα ηλικιωμένων με δυσασπορρόφηση λακτόζης αναφέρεται μια συχνότητα της τάξης άνω του 90%. Τέλος, μια ενδιαφέρουσα μελέτη σε ασυμπτωματικά νοσηρά παχύσαρκα υποκείμενα το SIBO εντοπίστηκε στο 17% των περιπτώσεων σε αντίθεση με το ποσοστό 2,5% που εντοπίστηκε σε μη παχύσαρκα άτομα.

3.1 Αιτιολογία SIBO

Η βακτηριακή υπερανάπτυξη του λεπτού εντέρου προλαμβάνεται από διάφορους ενδογενείς μηχανισμούς άμυνας. Τέτοιοι είναι η έκκριση του γαστρικού οξέος, η κινητικότητα του εντέρου, η άθικτη ειλεοτυφλική βαλβίδα, η ύπαρξη ανοσοσφαιρινών εντός των εντερικών εκκρίσεων και οι

βακτηριοστατικές ιδιότητες των παγκρεατικών και χοληφόρων εκκρίσεων (Bures, και συν., 2010).

Η αιτιολογία του SIBO συνήθως είναι πολύπλοκη. Συνδέεται με διαταραχές στους αντιβακτηριακούς μηχανισμούς προστασίας (π.χ. αχλωρυδρία, εξωκρινής παγκρεατική ανεπάρκεια, σύνδρομα ανοσοανεπάρκειας), ανατομικές ανωμαλίες (π.χ. απόφραξη του λεπτού εντέρου, εκκολπώματα, συρίγγιο, προηγούμενες ειλεοτυφλικές εκτομές) ή/και κινητικές διαταραχές (π.χ. σκληρόδερμα, αυτόνομη νευροπάθεια στο σακχαρώδη διαβήτη, εντεροπάθεια μετά από ακτινοβολία, ψευδο-απόφραξη λεπτού εντέρου). Κάποιοι ασθενείς παρουσιάζουν συνδυασμό των προαναφερθέντων παραγόντων, αν και ορισμένες φορές αιτιολογικοί και προδιαθεσικοί παράγοντες δεν είναι εύκολα διακριτοί μεταξύ τους. Σε υπερήλικες το SIBO μπορεί να εμφανιστεί χωρίς εμφανή παθολογία, ενώ σε μερικές περιπτώσεις εκδηλώνεται με ένα φαύλο κύκλο, κατά τον οποίο μια υποκείμενη ασθένεια περιπλέκεται από το SIBO κι αυτό με τη σειρά του άμεσα ή έμμεσα επιδεινώνει περαιτέρω την ασθένεια αυτή.

3.2 Συμπτωματολογία SIBO

Η κλινική εικόνα του SIBO εκφράζεται ανάλογα με τη σοβαρότητα της εμπλοκής του στην υποκείμενη νόσο και τροποποιείται βάσει αυτής (Bures, et al., 2010) (Grace, 2013). Το SIBO μπορεί να είναι τελείως ασυμπτωματικό ή να μοιάζει με το σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου χωρίς σαφή συμπτωματολογία, δηλαδή φούσκωμα, μετεωρισμός, κοιλιακή δυσφορία, διάρροια, κοιλιακό άλγος. Σε πιο σοβαρές περιπτώσεις, υπάρχουν σημεία δυσαπορρόφησης (απώλεια βάρους, στεατόρροια, υποσιτισμός), ηπατικής βλάβης, δερματικές εκδηλώσεις (ροδόχρου ακμή), αρθραλγίες και σύνδρομα ανεπάρκειας (αναιμία, υπασβεστιαϊμία λόγω ανεπάρκειας βιταμίνης D, πολυνευροπάθεια λόγω ανεπάρκειας βιταμίνης

B₁₂, μεταβολική νόσος των οστών, διαταραγμένη λειτουργία εντερικού φραγμού, κ.ά.). Η αναιμία μπορεί να είναι μεγαλοβλαστική ή σιδηροπενική. Το φυλλικό οξύ και η βιταμίνη K παραμένουν σε φυσιολογικά επίπεδα, αν και η δεύτερη μπορεί να αυξηθεί με την υπερπαραγωγή βακτηρίων. Σε περίπτωση οιδήματος των κάτω άκρων τα αίτια είναι η αναιμία, η κακή διατροφή, η υποπρωτεϊναιμία και η ανεπάρκεια βιταμίνης B₁₂.

Η δ-γαλακτική οξέωση είναι μια σοβαρή επιπλοκή ασθενών με σύνδρομο λεπτού εντέρου έχοντας άθικτο το παχύ έντερο. Οφείλεται σε υπερβολική υπερανάπτυξη του λακτοβάκυλλου. Σακχαρίτες που δεν έχουν απορροφηθεί, περνούν από το λεπτό στο παχύ έντερο και υπόκεινται σε ζύμωση στο Δ-ισομερές του γαλακτικού οξέος. Το Δ-γαλακτικό οξύ απορροφάται από το παχύ έντερο και φυσιολογικά αυξάνεται σε τέτοιους ασθενείς, αν και οι περισσότεροι από αυτούς παραμένουν ασυμπτωματικοί. Στην κλινική εικόνα τα αρχικά συμπτώματα αφορούν νευρολογικές ανωμαλίες, όπως σύγχυση, παρεγκεφαλιδική αταξία, δυσαρθρία και απώλεια μνήμης. Η μεταβολή στη νοητική κατάσταση είναι συνήθης, ενώ αναφέρεται και το αίσθημα μέθης επί απουσίας πρόσληψης αιθανόλης. Η θεραπεία αποσκοπεί στην αντιστάθμιση της μεταβολικής οξέωσης με τη χορήγηση δια του στόματος αντιβιοτικών (μετρονιδαζόλη, ριφαξιμίνη). Για να αποτραπεί αυτή η σοβαρή επιπλοκή θα πρέπει να μειωθεί η κατανάλωση ζάχαρης και οι πολυσακχαρίτες να δίνονται σε μικρές δόσεις και σε συνδυασμό με υψηλές ποσότητες λιπαρών.

3.3 Διάγνωση – Διαφοροδιάγνωση SIBO

Η πιθανότητα του SIBO θα πρέπει να εξετάζεται σε όλες τις πολύπλοκες περιπτώσεις δυσπεψίας (φούσκωμα, κοιλιακή δυσφορία, διάρροια, κοιλιακό άλγος), σε διαταραχές κινητικότητας, σε ανατομικές ανωμαλίες του λεπτού εντέρου και σε όλα τα σύνδρομα κακής

απορρόφησης (Grace, 2013) (Singh, 2004) (Gabrielli, 2013) (Quigley, 2006). Η έρευνα φυσικών υποκειμένων παρέχει συνήθως μη ειδικά ευρήματα και θα μπορούσε να τροποποιηθεί από μια κύρια υποκείμενη νόσο. Έτσι, σε μια διαστολή της κοιλιακής χώρας μπορεί να υποβόσκει διαταραχή του λεπτού εντέρου. Η έρευνα μπορεί, επίσης, να αποκαλύψει περαιτέρω λανθάνουσα τετανία, πολυνευροπάθεια και δερματικές εκδηλώσεις.

Οι εργαστηριακές εξετάσεις συνήθως εντοπίζουν αναιμία, χαμηλά επίπεδα βιταμίνης B12 και εργαστηριακά σημεία υποσιτισμού (λεμφοπενία, χαμηλή προλευκωματίνη ορού και τρανσφερίνη).

Ο χρυσός κανόνας για τη διάγνωση του SIBO εξακολουθεί να είναι η μικροβιακή διερεύνηση του περιεχομένου της νήστιδας. Ένα τέτοιο δείγμα μπορεί να ληφθεί με έναν ειδικό καθετήρα ή μέσω εντεροσκόπησης. Σήμερα διατίθενται στην αγορά ειδικοί καθετήρες για τον αποστειρωμένο τρόπο συλλογής υγρών. Η μικροβιακή έρευνα θέτει υψηλές απαιτήσεις ως προς την ποιότητα των εργαστηρίων, αλλά αντιμετωπίζει και αρκετές δυσκολίες. Η κατανομή της βακτηριδιακής υπερανάπτυξης μπορεί να είναι τόσο ακανόνιστη ώστε να είναι δύσκολα εντοπίσιμη.

Οι δοκιμασίες αναπνοής υδρογόνου και μεθανίου είναι οι πιο σημαντικοί διαγνωστικοί μέθοδοι (Bures, et al., 2010). Στους ανθρώπους, το υδρογόνο και το μεθάνιο παράγεται αποκλειστικά από εντερικά βακτήρια, δηλαδή στο παχύ έντερο σε υγιείς ανθρώπους και στο λεπτό έντερο στην περίπτωση της SIBO. Περίπου το 80% του υδρογόνου και του μεθανίου αποβάλλεται με τα αέρια, ενώ το 20% εκπνέεται από τους πνεύμονες και μπορεί να μετρηθεί στην αναπνοή. Οι συγκεκριμένες δοκιμασίες διαγιγνώσκουν τη SIBO μετά από του στόματος πόση γλυκόζης ή λακτουλόζης. Οι περισσότεροι συγγραφείς χρησιμοποιούν την αέρια χρωματογραφία για την ανάλυση της αναπνοής. Μια παράλληλη μέτρηση των εκπομπών CO₂ και η διόρθωση των τιμών του υδρογόνου σε

συγκέντρωση CO₂ κάνει τη μέτρηση πιο ακριβή. Επίσης η χαμηλή υγρασία (<25%) στην ατμόσφαιρα του εργαστηρίου συμβάλει σε συνεπείς μετρήσεις. Υπάρχει μια πρώιμη αύξηση του υδρογόνου ή/και του μεθανίου αναπνοής μετά τη χορήγηση γλυκόζης, η οποία οφείλεται σε βακτηριακή ζύμωση της γλυκόζης στο λεπτό έντερο. Υπάρχουν δύο κορυφές στο τεστ αναπνοής με λακτουλόζη: η πρώτη λόγω βακτηριακής δραστηριότητας στο λεπτό έντερο και η δεύτερη αφού η λακτουλόζη φθάνει στο παχύ έντερο. Σύμφωνα με τους περισσότερους συγγραφείς, οι κατώτατες τιμές του υδρογόνου ή/και του μεθανίου σε θετικές δοκιμές αναπνοής είναι ≥ 20 μέρη ανά εκατομμύριο (ppm), ενώ 10- 20 ppm είναι μια γκρίζα ζώνη. Μετά από μια πρόκληση με γλυκόζη, η αύξηση ≥ 12 ppm στα 120' είναι ένα θετικό αποτέλεσμα για τη βακτηριακή υπερανάπτυξη. Μια δοκιμή αναπνοής με λακτουλόζη αξιολογείται θετικά αν υπάρχει αύξηση υδρογόνου ≥ 12 ppm.

Οι δοκιμασίες αναπνοής υδρογόνου θεωρούνται πιο ακριβείς για τη διάγνωση του SIBO σε σύγκριση με αυτές που χρησιμοποιούν μεθάνιο.

Υπάρχει μια ευαισθησία 62.5% και ειδικότητα 82% (διαγνωστική ακρίβεια 72%) μετά από τη χορήγηση γλυκόζης και αντιστοίχως 52% και 86% (διαγνωστική ακρίβεια 55%) μετά τη χορήγηση λακτουλόζης. Τα δύο αέρια – υδρογόνο και μεθάνιο – μπορεί να εντοπιστούν μεμονωμένα ή ταυτόχρονα σε δείγματα αναπνοής. Γι' αυτό είναι σημαντικό να προσδιορίζονται και τα δύο αέρια στα δείγματα αναπνοής. Υπάρχουν αρκετά πλεονεκτήματα των δοκιμών αναπνοής υδρογόνου και μεθανίου. Είναι μη παρεμβατικά, μη τοξικά, εύκολα διαθέσιμα και εφαρμόσιμα σε χαμηλό κόστος.

Ωστόσο, και τα δύο είδη δοκιμασιών αναπνοής παρουσιάζουν κάποια μειονεκτήματα, τα οποία αφορούν σε πιθανά ψευδή αποτελέσματα και στη δυσκολία ερμηνείας αυτών. Στην πρώτη περίπτωση μπορεί να καταλήξουμε αν υπάρχει ταχεία απορρόφηση της γλυκόζης από τη νήστιδα, αν είναι δυσδιάκριτη η παθολογία του άνω ειλεού από τη

φυσιολογία του τυφλού στην περίπτωση της βακτηριακής υπερανάπτυξης στο τερματικό ειλεό, αν στο σύνδρομο του λεπτού εντέρου το υπόστρωμα της δοκιμασίας μπορεί να φθάσει το παχύ έντερο πολύ γρήγορα και να προκαλέσει ψευδώς θετικό αποτέλεσμα ή αν στην περίπτωση της χαμηλής πυκνότητας των αναερόβιων βακτηρίων, το αποτέλεσμα της αναπνοής μπορεί να είναι ψευδώς αρνητικό. Η δυσκολία ερμηνείας των αποτελεσμάτων ίσως να έγκειται στην προχωρημένη νόσο των πνευμόνων, καθώς κι όταν η μεγάλη συγκέντρωση υδρογόνου καλύψει τη μικρή συγκέντρωση μεθανίου.

Τόσο το υδρογόνο, όσο και το μεθάνιο παράγονται από βακτήρια του ανθρώπινου οργανισμού. Ωστόσο, δε διευκρινίζεται ποια συγκεκριμένα βακτήρια αποτελούν αυτούς τους παραγωγούς. Το άζωτο, το οξυγόνο, το διοξείδιο του άνθρακα, το υδρογόνο και το μεθάνιο υπολογίζονται για περισσότερο από το 99% των εντερικών αποβαλλόμενων αερίων. Το υδρογόνο παράγεται από τη βακτηριακή ζύμωση των σακχαριτών στον εντερικό αυλό. Ταυτόχρονα, καταναλώνεται από άλλα εντερικά βακτήρια, τα οποία θα συνθέσουν μεθάνιο, οξικό οξύ και υδρόθειο. Ακόμη, έχει διαπιστωθεί ότι πολλά αναερόβια (Βακτηριοειδή, Κλωστρίδιο κ.ά.) και τα Εντεροβακτηρίδια παράγουν υδρογόνο.

Σε ενήλικες Καυκάσιους, μόνο το 30% - 50% των ατόμων παράγουν μεθάνιο, ενώ το υδρογόνο παράγεται στο 90% - 98% των ανθρώπων. Τα περισσότερα άτομα με δυσανεξία στη λακτόζη δεν παράγουν υδρογόνο, αλλά μετά τη χορήγηση λακτουλόζης παράγεται μεθάνιο αντί του υδρογόνου. Η παρουσία χολής στον εντερικό αυλό είναι ένας σημαντικός καταστολέας μεθανογένεσης στον άνθρωπο. Βέβαια, υπάρχουν δοκιμασίες αναπνοής που μπορούν να συνδυάσουν και τα δύο αέρια αυξάνοντας την ευαισθησία της μη-επεμβατικής διάγνωσης της SIBO. Αυτές, όμως, οι δοκιμασίες μπορεί να εμφανίσουν χαμηλή ευαισθησία και ψευδή αποτελέσματα.

Αν και η διάγνωση και η διαφορική διάγνωση της SIBO είναι δύσκολη, είναι απαραίτητο να γίνει διάκριση των λειτουργικών διαταραχών (καμία οργανική αιτία) από τις χρόνιες γαστρεντερικές λοιμώξεις (Bures, et al., 2010). Η δοκιμασία αναπνοής με λακτουλόζη έχει προταθεί για τη διάκριση μεταξύ της SIBO και του συνδρόμου ευερέθιστου εντέρου. Είναι πάντα απαραίτητο να εξεταστεί η πιθανότητα της SIBO στην περίπτωση ανεξήγητης επιδείνωσης της κλινικής κατάστασης των ασθενών με νόσο του Crohn, χρόνια παγκρεατίτιδα ή σκληρόδερμα. Ακόμη, πρέπει να ληφθεί υπόψη στην κοιλιοκάκη ασθενών, οι οποίοι δεν ανταποκρίνονται σε κατάλληλη δίαιτα χωρίς γλουτένη. Η SIBO είναι ένα κρίσιμο σημείο στη διαφορική διάγνωση του συνδρόμου του λεπτού εντέρου και όλων των άλλων συνδρόμων κακής απορρόφησης (κακή πέψη και δυσαπορρόφηση). Από την άλλη πλευρά, ορισμένες εντερικές διαταραχές θα μπορούσαν να μιμούνται τη SIBO. Έτσι, στη διαφορική διάγνωση θα πρέπει να ληφθεί υπόψη ο μετεωρισμός, το κοιλιακό φούσκωμα και η διάταση, καθώς και η δυσαπορρόφηση μονοσακχαριτών ή δισακχαριτών (π.χ. φρουκτόζη ή λακτόζη).

3.4 Πρόγνωση SIBO

Η πρόγνωση του SIBO καθορίζεται κυρίως από την υποκείμενη ασθένεια που οδηγεί στη βακτηριακή υπερανάπτυξη. Το SIBO μπορεί να καταλήξει σε ανεπάρκεια του εντέρου. Η θνησιμότητα εντός 5 ετών στο σκληρόδερμα με γαστρεντερική εμπλοκή ξεπερνά το 50%.

Το ποσοστό υποτροπής του SIBO μετά από μια επιτυχημένη θεραπεία είναι υψηλό. Σε έρευνα (Bures, et al., 2010) έχει εντοπιστεί επανεμφάνιση του SIBO στο 44% των ασθενών 9 μήνες μετά από επιτυχημένη θεραπεία με ριφαξιμίνη. Εκτός από την υποκείμενη ασθένεια, παράγοντες κινδύνου

επανεμφάνιση του SIBO είναι η μεγάλη ηλικία, μια προηγηθείσα εγχείρηση σκωλικοειδίτιδας και η μακρόχρονη θεραπεία με αναστολείς της αντλίας πρωτονίων.

3.5 Θεραπεία SIBO

Η θεραπεία για το SIBO θα πρέπει να είναι πολύπλοκη και εξατομικευμένη. Χρειάζεται να περιλαμβάνει θεραπεία για την υποκείμενη νόσο, υποστηρικτική σίτιση και αντιβιοτικά εκλογής (Bures, et al., 2010) (Quigley, 2006) (Singh, 2004) (Grace, 2013).

Το σημαντικότερο όλων είναι πάντα, αν είναι δυνατόν, η θεραπεία της βασικής υποκείμενης νόσου. Η διατροφική υποστήριξη είναι υποχρεωτική στη SIBO που σχετίζεται με τον υποσιτισμό, την απώλεια βάρους και την ανεπάρκεια των θρεπτικών συστατικών. Συνήθως χρησιμοποιείται εξατομικευμένη διατροφή, εντερική διατροφή με ρινο-νησιδικό σωλήνα ή διατροφική υποστήριξη με την πόση διαφόρων πολυμερών. Σε πολλούς ασθενείς, είναι απαραίτητο να αποκλειστεί η λακτόζη από τη διαίτα, να μειωθούν απλά σάκχαρα, να αυξηθεί η κάλυψη των ενεργειακών αναγκών με το λίπος και να γίνει διαχείριση των ελαίων.

Η θεραπεία με αντιβιοτικά θα πρέπει να στοχεύσει επιλεκτικά σε αυτά τα βακτηριακά στελέχη που προκαλούν τη SIBO. Η επιλογή των αντιβιοτικών θα πρέπει να βασίζεται σε δοκιμή ευαισθησίας σε συγκεκριμένα αντιβιοτικά. Ωστόσο, η απαίτηση αυτή είναι δύσκολο να επιτευχθεί στην κλινική πράξη καθώς διάφορα βακτήρια συνήθως συνυπάρχουν, το καθένα με διαφορετική ευαισθησία στα αντιβιοτικά. Δεν υπάρχει κοινή συμφωνία όσον αφορά την επιλογή, τη δοσολογία και τη διάρκεια της αντιβιοτικής θεραπείας. Σε γενικές γραμμές, η μακροχρόνια θεραπεία με αντιβιοτικά ευρέως φάσματος δεν είναι η βέλτιστη λύση καθώς μια τέτοια θεραπεία συνδέεται με αρκετά προβλήματα (δυσανεξία από τον

ασθενή, διάρροια, πιθανή αυξημένη αντίσταση στα αντιβιοτικά, οικονομικό κόστος, κ.λ.π.).

Η τετρακυκλίνη θεωρήθηκε θεραπεία επιλογής για μεγάλο χρονικό διάστημα. Χορηγήθηκε σε ασθενείς με SIBO για 7 ημέρες (1000 mg / ημέρα) και πέτυχε ομαλοποίηση της δοκιμασίας αναπνοής υδρογόνου μαζί με την ανακούφιση των συμπτωμάτων σε μόνο 3/11 (27%) άτομα. Διάφορα αντιβιοτικά (νορφλοξασίνη, αμοξυκιλλίνη κλαβουλανικό, μετρονιδαζόλη, ciprofloxacin, ριφαξιμίνη) δοκιμάστηκαν σε κλινικές μελέτες με μέτρια αποτελέσματα, αφού η ομάδα των ασθενών ήταν μικρή και η μακροχρόνια παρακολούθηση απουσίαζε. Κάποια άλλα από του στόματος αντιβιοτικά, όπως η κεφαλεξίνη, τριμεθοπρίμη-σουλφαμεθοξαζόλη, λεβοφλοξασίνη και γενταμικίνη έχουν χρησιμοποιηθεί για την θεραπεία της SIBO. Η μεγαλύτερη εμπειρία για την αντιμετώπιση της SIBO αποκτήθηκε με τη ριφαξιμίνη, η οποία είναι ένα ημι-συνθετικό μη-συστημικό αντιβιοτικό, με χαμηλή γαστρεντερική απορρόφηση και καλή βακτηριοκτόνο δράση. Η ριφαξιμίνη είναι ίσως το μόνο αντιβιοτικό που είναι ικανό να επιτύχει μια μακροπρόθεσμη ευνοϊκή κλινική επίδραση σε ασθενείς με ευερέθιστο έντερο και SIBO.

Τα πρεβιοτικά και προβιοτικά ασκούν διάφορες ευεργετικές επιδράσεις στο μακρο-οργανισμό, ενισχύοντας τη λειτουργία φραγμού του εντέρου, αναστέλλοντας πολλούς παθογόνους μικροοργανισμούς, τροποποιώντας τη φλεγμονώδη απόκριση του εντέρου, και μειώνοντας τη σπλαχνική υπερευαισθησία. Φαίνονται να είναι πιο αποτελεσματικά στην επίδραση των κλινικών συμπτωμάτων του συνδρόμου του ευερέθιστου εντέρου. Οι μελέτες που ασχολούνται με τη θεραπευτική χρήση των πρεβιοτικών ή προβιοτικών στη SIBO είναι περιορισμένες και επομένως δεν προτείνονται για γενική κλινική χρήση.

Τέλος, η χειρουργική θεραπεία πρέπει πάντα να εξετάζεται, όπου είναι δυνατόν να διορθωθεί η γαστρεντερική παθολογία (εντερο-κολικό συρίγγιο,

απόφραξη του εντέρου, πολλαπλά εκκολπώματα λεπτού εντέρου, κλπ). Εξειδικευμένες χειρουργικές επεμβάσεις μπορεί να παρέμβουν σε σύνδρομο λεπτού εντέρου βελτιώνοντας την κινητικότητα του εντέρου, επιβραδύνοντας την εντερική ή αυξάνοντας το βλεννογόνο επιφάνειας του εντέρου.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4.

SIBO και παθήσεις στην κλινική πράξη

Στο σύνολο των ασθενειών και διαταραχών που σχετίζονται με το SIBO, το 90% αφορά στις διαταραχές κινητικότητας του λεπτού εντέρου και στη χρόνια παγκρεατίτιδα. Ας εξετάσουμε αναλυτικά αυτές τις διαταραχές.

Η αχλωρυδρία (Bures, et al., 2010), που οφείλεται σε χρόνια ατροφική γαστρίτιδα, και η χρόνια χορήγηση αναστολέων αντλίας πρωτονίων, οι οποίοι επιταχύνουν την εντερική διέλευση, μπορεί να προκαλέσουν βακτηριακή υπερανάπτυξη στο στομάχι και το δωδεκαδάχτυλο.

Η χρόνια παγκρεατίτιδα (Bures, et al., 2010) περιπλέκεται από το SIBO σε ποσοστό 30-40% εξαιτίας πολλών παραγόντων, όπως η εξωκρινής παγκρεατική ανεπάρκεια, οι διαταραχές κινητικότητας, η χορήγηση αναλγητικών και η χρόνια κατανάλωση αλκοόλ. Η κυστική ίνωση συνδέεται επίσης με αυξημένο κίνδυνο του SIBO. Το τελευταίο μπορεί να προκαλέσει αιτιολογικό παράγοντα για διάρροια σε προχωρημένο καρκίνο παγκρέατος πέρα από την εξωκρινή παγκρεατική ανεπάρκεια, τη χημειοθεραπεία ή μια προηγούμενη χειρουργική επέμβαση.

Διάφορα σύνδρομα ανοσοανεπάρκειας, όπως η ανεπάρκεια IgA και το AIDS, περιπλέκονται από διάφορες επιπλοκές λοίμωξης, συμπεριλαμβανομένων και του SIBO (Bures, et al., 2010).

Η ανατομική παθολογία που συνδέεται με την απόφραξη του λεπτού εντέρου και τη στασιμότητά του (π.χ. στενώσεις, συμφύσεις και όγκοι του λεπτού εντέρου) μπορεί να σχετίζεται με τη SIBO (Bures, et al., 2010). Η τελευταία μπορεί να περιπλέξει την κλινική εικόνα σε διάφορες παθήσεις, όπως στα μεγάλα ή/και πολλαπλά εκκολπώματα δωδεκαδακτύλου και νήστιδας, σε μικρές εντερικές ψευδο-αποφράξεις και σε μερικές νευρολογικές ασθένειες (π.χ. μυοτονική δυστροφία, η νόσος του Πάρκινσον). Το ιστορικό προηγούμενων χειρουργικών επεμβάσεων στην

κοιλιακή χώρα μπορεί επίσης να οδηγήσει σε SIBO με μεταβολική και διατροφική αποδιοργάνωση.

Η παθογένεση του συνδρόμου του ευερέθιστου εντέρου δεν έχει ακόμη ικανοποιητικά αποσαφηνιστεί (Bures, et al., 2010) (Thompson, 2016). Τα συμπτώματα της SIBO και το σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου επικαλύπτονται σε μεγάλο βαθμό. Όπως αναφέρεται στη βιβλιογραφία, η SIBO βρίσκεται συχνά σε πρόσωπα τα οποία πληρούν τα κριτήρια του συνδρόμου του ευερέθιστου εντέρου. Η SIBO αποτελεί το κύριο γεγονός και το ευερέθιστο έντερο είναι δευτερεύων στη SIBO. Σε ορισμένους ασθενείς, η έναρξη του ευερέθιστου εντέρου προηγείται μιας μολυσματικής γαστρεντερίτιδας (μετα-δυσεντερική διαταραχή του εντέρου). Κάποιοι ερευνητές συνιστούν αυστηρή διάκριση μεταξύ του συνδρόμου του ευερέθιστου εντέρου και της SIBO με τη δοκιμασία αναπνοής υδρογόνου με λακτουλόζη, η οποία αν είναι αρνητική αποκλείεται η περίπτωση του ευερέθιστου εντέρου παρά τα διαγνωστικά κριτήρια έχουν ικανοποιηθεί. Σύμφωνα με τους ίδιους, φαίνεται πως η SIBO δεν παίζει κανένα σημαντικό ρόλο στην παθογένεση του ευερέθιστου εντέρου.

Ένα ευρύ φάσμα από 9% έως 55% των ασθενών έχουν διαγνωστεί με SIBO ως επιπλοκή της κοιλιοκάκης (Bures, et al., 2010). Ο επιπολασμός της SIBO είναι υψηλός, ιδιαίτερα σε ασθενείς οι οποίοι δεν αποκρίνονται σε μια δίαιτα χωρίς γλουτένη ή/και έχουν δυσανεξία στη λακτόζη.

Η SIBO απαντάται συχνά στη νόσο του Crohn (σε περίπου 25%) (Bures, et al., 2010). Η απώλεια της ειλεοτυφλικής βαλβίδας λόγω εκτομής ή/και μεγάλα εντερικά συρίγγια είναι σημαντικοί παράγοντες προδιάθεσης. Μελέτες έχουν εντοπίσει συχνότερη βακτηριακή υπερανάπτυξη σε εκείνους που υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση (30%) σε σύγκριση με τους ασθενείς που δε χειρουργήθηκαν (18%). Επιπλέον, η SIBO μπορεί να μιμηθεί μια οξεία έξαρση της νόσου του Crohn, συμπεριλαμβανομένης της αυξημένης κινητικότητας του εντέρου και του χαμηλότερου σωματικού

βάρους. Οι καπνιστές μπορεί να εμφανίζουν αυξημένη παραγωγή υδρογόνου, η οποία θα μπορούσε να οδηγήσει σε ψευδώς θετικά αποτελέσματα. Ωστόσο, σε μία μελέτη δεν υπήρχε διαφορά στο ποσοστό των καπνιστών και της αντίστοιχης καθημερινής κατανάλωσης τσιγάρων μεταξύ των ασθενών με νόσο του Crohn με και χωρίς SIBO.

Το πρόβλημα του συνδρόμου του λεπτού εντέρου δεν περιορίζεται μόνο στη μειωμένη απορροφητική επιφάνεια (Bures, et al., 2010). Η απώλεια της ειλεοτυφλικής βαλβίδας και η εκτομή τμήματος του ειλεού επιταχύνει τη διέλευση του εντερικού χυμού σε όλη τη γαστρεντερική οδό. Η άπεπτη τροφή γίνεται υπόστρωμα για βακτηριακή ζύμωση, με αποτέλεσμα αυξημένη εντερική βακτηριακή χλωρίδα να αποικίζει κοντά στο λεπτό έντερο και να οδηγεί σε SIBO. Επειδή η πέψη και η απορρόφηση δεν μπορούν να ολοκληρωθούν χωρίς τον κατάλληλο χρόνο, αυτοί οι ασθενείς αντιμετωπίζουν χρόνια μεταγευματική διάρροια. Τα προβλήματα αυτά μπορούν να επιδεινωθούν από τη SIBO, η οποία επιταχύνει περαιτέρω τη διαδικασία και επιδεινώνει την πέψη, την απορρόφηση και τον υποσιτισμό. Η SIBO είναι ένας ανεξάρτητος αρνητικός παράγοντας που επιδεινώνει την προσαρμοστικότητα του λεπτού εντέρου στα παιδιά μετά από υπερβολικές εκτομές του εντέρου. Η SIBO επιμηκύνει την εξάρτηση αυτών των ασθενών για ολική παρεντερική διατροφή και επιδεινώνει τη δυσαπορρόφηση και την ηπατοπάθεια που σχετίζονται με το σύνδρομο του λεπτού εντέρου οδηγώντας αυτούς τους ασθενείς σε εντερική βλάβη.

Σε έρευνα (Bures, et al., 2010) εντοπίστηκε μια υψηλότερη επικράτηση της SIBO (11/22, 50%) σε μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα (NASH) σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες (5/23, 22%). Η θεραπεία με ciprofloxacin καταστέλει τη βακτηριακή υπερανάπτυξη, αυξάνει την ινσουλίνη του ορού και μειώνει την ενδογενή παραγωγή αιθανόλης. Αλλαγές στην ινσουλίνη κατά τη νηστεία και η παρουσία αιθανόλης που ακολουθούσε το ciprofloxacin υποδηλώνουν ότι αυτές οι παράμετροι μπορεί να

επηρεάζονται από τη μικρή εντερική βακτηριακή δραστηριότητα. Σε μια πειραματική δοκιμή της NASH σε αρουραίους, υπήρξε ένας πιο αργός χρόνος διέλευσης και μεγαλύτερη συγκέντρωση κολοβακτηριδίων (*Escherichia coli*). Η θεραπεία με γενταμυκίνη (gentamicin) επιτάχυναν το χρόνο διέλευσης και απέκλεισαν τη σοβαρότητα εμπλοκής του ήπατος σε πειραματόζωα. Έτσι η SIBO θα μπορούσε να διαδραματίσει ένα σημαντικό ρόλο στην παθογένεση της NASH.

Η κίρρωση του ήπατος είναι ένας ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για τη SIBO (Bures, et al., 2010) (Fialho, 2016) (Zhang, 2016). Η μικρή διαταραχή κινητικότητας του εντέρου και η ιδιαίτερα αργή διέλευση σε προχωρημένη ηπατική νόσο μπορεί να περιλαμβάνονται στη SIBO. Σε μία μελέτη η SIBO είχε διαγνωστεί στο 50% - 60% των ασθενών με κίρρωση του ήπατος. Αν και αποτελεί έναν παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη αυτόματης βακτηριδιακής περιτονίτιδας (ΑΒΠ), ο ρόλος της SIBO στην παθογένεση δεν έχει ακόμη διευκρινιστεί πλήρως. Η επικράτηση της SIBO ήταν υψηλότερη στους ασθενείς με κίρρωση του ήπατος που είχαν ΑΒΠ (14/20, 70%) σε σύγκριση με εκείνους που δεν είχαν (4/20, 20%). Ωστόσο, το εύρημα αυτό δεν επιβεβαιώθηκε σε άλλες μελέτες. Η SIBO μπορεί, ακόμη, να συσχετιστεί με συστηματική ενδοτοξιναιμία. Είναι αναγκαίο να υπενθυμίσουμε ότι η δοκιμασία αναπνοής υδρογόνου με γλυκόζη σε κίρρωση του ήπατος συσχετίζεται μόνο σε μικρό βαθμό με την μικροβιολογική ανάλυση των νηστιδικών αναρροφήσεων (ευαισθησία: 27% - 52%, ειδικότητα: 36% - 80%).

Το σκληρόδερμα (Bures, et al., 2010) ή αλλιώς συστηματική σκλήρυνση είναι μια χρόνια νόσος του συνδετικού ιστού που επηρεάζει το γαστρεντερικό σωλήνα σε περισσότερες από το 80% των ασθενών. Το σκληρόδερμα μπορεί να εμπλακεί σοβαρά στο λεπτό έντερο με τη μορφή χρόνιας εντερικής ψευδοαπόφραξης και του SIBO. Η αναφερόμενη επικράτηση της SIBO στο σκληρόδερμα κυμαίνεται 43% έως 56%.

Τα γαστρεντερικά συμπτώματα είναι παρόντα στο 50% - 70% των ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη (Bures, et al., 2010). Η καθυστερημένη γαστρική κένωση (ή ακόμη και διαβητική γαστροπάρεση) και οι εντερικές διαταραχές της κινητικότητας είναι τα πιο σημαντικά ευρήματα. Η διαταραγμένη κινητικότητα του εντέρου συχνά ακολουθείται από τη SIBO. Στο σακχαρώδη διαβήτη, πρώτα και κύρια όλα τα αποτελέσματα πρέπει να ερμηνεύονται σύμφωνα με τη διαγνωστική μέθοδο που χρησιμοποιείται. Σε έρευνα που πραγματοποιήθηκε το τεστ αναπνοής υδρογόνου με λακτουλόζη διαπιστώθηκε ότι 21/74 (28%) των ατόμων επλήγησαν από τη SIBO και εμφάνισαν καθυστερημένο χρόνο διέλευσης προς το τυφλό. Μετά από θεραπεία με ριφαξιμίνη, τρεις ασθενείς έδειξαν ακόμη SIBO, πέντε επίμονη καθυστέρηση του χρόνου διέλευσης χωρίς SIBO και 13 άτομα (62%) παρουσίασαν σημαντική βελτίωση στον χρόνο διέλευσής τους χωρίς SIBO. Σε άλλη έρευνα με τεστ αναπνοής μεθανίου φάνηκε ότι η SIBO ήταν πιο πιθανό να συμβεί σε διαβητικούς ασθενείς με γαστροπαρετικά συμπτώματα μεγάλης διάρκειας. Στο περίπου ένα τρίτο των ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη, η SIBO συσχετίστηκε με αυτόνομη καρδιαγγειακή νευροπάθεια. Η SIBO στο διαβήτη σπανίως μπορεί να εκδηλωθεί ως εντεροπάθεια με απώλεια πρωτεϊνών.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5.

SIBO και διαταραχές Κεντρικού Νευρικού Συστήματος (Κ.Ν.Σ.).

Τόσο η ελληνική, όσο και η ξένη βιβλιογραφία δεν αναφέρει έρευνες που να συνδέουν τη SIBO με παθήσεις του εγκεφάλου. Αν και στην κλινική πρακτική υπάρχουν στοιχεία που συνδέουν τη μικροχλωρίδα με νευροψυχιατρικές διαταραχές (π.χ. αυτισμός, αγχωτικές διαταραχές, κατάθλιψη) και γαστρεντερικές διαταραχές (Carabotti, 2015) (Kennedy, 2014) (Wang, 2014), δεν υπάρχει μέχρι τώρα καμία συσχέτισή της με παθήσεις του εγκεφάλου.

Ο άξονας εντέρου-εγκεφάλου αφορά στην αμφίδρομη επικοινωνία μεταξύ του κεντρικού και του εντερικού νευρικού συστήματος συνδέοντας τα συναισθηματικά και γνωστικά κέντρα του εγκεφάλου με την περιφερική εντερική λειτουργία. Οι πρόσφατες εξελίξεις στην έρευνα έχουν περιγράψει τη σημασία της επιρροής της μικροχλωρίδας του εντέρου σε αυτές τις αλληλεπιδράσεις, οι οποίες φαίνεται να είναι αμφίδρομες. Αξίζει, λοιπόν, να σημειωθεί πως μεταξύ των προσπαθειών που έχουν γίνει ήταν και η εξήγηση του συνδρόμου του ευερέθιστου εντέρου βάσει του μοντέλου της απορρύθμισης του άξονα εντέρου – εγκεφάλου. Επίσης, η μικροχλωρίδα του εντέρου έχει διαδραματίσει καίριο ρόλο στην αμφίδρομη σχέση του άξονα εντέρου-εγκεφάλου ενσωματώνοντας το έντερο στις δραστηριότητες του Κ.Ν.Σ. Μελέτες αποκαλύπτουν πως οι διάφορες μορφές των νευροανοσολογικών και νευρο-ψυχιατρικών διαταραχών συσχετίζονται με ή διαμορφώνονται από τις διακυμάνσεις των παραγώγων της μικροχλωρίδας. Η τελευταία έδειξε να προδιαθέτει την ευαισθησία υποδοχέων του Κ.Ν.Σ. σε αυτοάνοσες νόσους όπως η σκλήρυνση κατά πλάκας. Νευρολογικοί, ενδοκρινείς και μεταβολικοί μηχανισμοί θεωρείται πως σηματοδοτούν τη σχέση μικροχλωρίδας – Κ.Ν.Σ., όντας πιο ενεργά σε

νευρο-ψυχιατρικές διαταραχές όπως είναι ο αυτισμός, η κατάθλιψη, το άγχος και το στρες.

Ακόμη και στην περίπτωση των παιδιών, όπου η SIBO έχει συνδεθεί με τον κοιλιακό πόνο, δεν υπάρχουν έρευνες που να εξετάζουν πιθανή συσχέτιση μεταξύ SIBO και Κ.Ν.Σ. (Siniewicz-Luzeńczyk, 2015). Σ' αυτό το σημείο έρχεται η εν λόγω ερευνητική εργασία να διερευνήσει πιθανή σύνδεση μεταξύ των δύο αυτών παθολογιών.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6.

Δοκιμασία αναπνοής υδρογόνου.

Η δοκιμή αναπνοής υδρογόνου (HBT) έχει γίνει δημοφιλής στην κλινική πρακτική, δεδομένου ότι είναι χρήσιμη για τη διάγνωση βακτηριακής υπερανάπτυξης του λεπτού εντέρου (SIBO) και της μη ανεκτικότητας σε υδατάνθρακες όπως η λακτόζη και φρουκτόζη. Αν και η ποσοτική καλλιέργεια του περιεχομένου της νήστιδας θεωρείται το χρυσό πρότυπο για τη διάγνωση του SIBO, η HBT είναι δημοφιλής καθώς είναι μη παρεμβατική. Παρά την απλότητα της απόδοσής της, βέβαια, υπάρχει έλλειψη ομοιομορφίας όσον αφορά την ερμηνεία των διαφόρων δοκιμασιών αναπνοής υδρογόνου (Ghoshal, 2011).

Σε αυτές τις δοκιμασίες, το υδρογόνο που εκπνέεται στην αναπνοή υπολογίζεται χρησιμοποιώντας ένα αέριο χρωματογράφο. Τα βακτήρια, ιδιαίτερα τα αναερόβια, αποικίζουν φυσιολογικά στο παχύ έντερο και σε παθολογικές καταστάσεις στο λεπτό έντερο παράγοντας υδρογόνο από τη ζύμωση των υδατανθράκων που δεν έχουν απορροφηθεί. Αν και παράγεται μικρή ποσότητα υδρογόνου από περιορισμένες ποσότητες υδατανθράκων που δεν έχουν απορροφηθεί στο παχύ έντερο, μεγάλες ποσότητες υδρογόνου μπορεί να παραχθούν εάν υπάρχει δυσσπορόφιση υδατανθράκων στο λεπτό έντερο επιτρέποντας μεγαλύτερο ποσό να φθάσει στο κόλον ή όταν υπάρχει υπέρβαση των βακτηρίων στο λεπτού εντέρου. Το υδρογόνο που παράγεται από τα βακτήρια απορροφάται μέσω του τοιχώματος του λεπτού ή του παχέως εντέρου ή και των δύο. Το αίμα που περιέχει υδρογόνο ταξιδεύει στους πνεύμονες όπου το υδρογόνο απελευθερώνεται και εκπνέεται στην αναπνοή, όπου μπορεί να μετρηθεί. Περίπου το 15% - 30% των ανθρώπων έχουν τέτοια χλωρίδα εντέρου που μετατρέπει το υδρογόνο σε

μεθάνιο. Τα υποκείμενα αυτά, λοιπόν, δεν μπορούν να εκπνέουν πολύ υδρογόνου παρά την παρουσία της SIBO ή της δυσαπορρόφησης υδατανθράκων καθώς η περίσσεια υδρογόνου σε αυτούς μετατρέπεται σε μεθάνιο.

Τα άτομα που υποβάλλονται σε αυτή τη δοκιμασία καλούνται να αποφύγουν τους αργά απορροφήσιμους υδατάνθρακες (π.χ. ψωμί και πατάτες) και τις φυτικές ίνες από το προηγούμενο βράδυ, καθώς αυτά θα προκαλέσουν καθυστερημένη έκκριση του υδρογόνου κατά την αναπνοή. Το κάπνισμα και η άσκηση αποφεύγονται 2 ώρες πριν και κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας, αφού ο υπεραερισμός μπορεί να προκαλέσει μεταβολές στη συγκέντρωση του εκπνεόμενου υδρογόνου. Φάρμακα που επιδρούν στην κινητικότητα του εντέρου, αντιβιοτικά και άλλα φάρμακα που μπορεί να προκαλέσουν SIBO, συμπεριλαμβανομένων των αναστολέων της αντλίας πρωτονίων, θα πρέπει να διακόπτονται πριν από την εκτέλεση δοκιμασιών αναπνοής.

Η δοκιμασία αναπνοής εκτελείται μετά από ολονύκτια νηστεία. Πριν από τη δοκιμασία, τα υποκείμενα καλούνται να βουρτσίσουν τα δόντια τους και να ξεπλύνουν το στόμα με αντισηπτικό στοματικό διάλυμα και νερό της βρύσης, για να εξαλειφθεί η πιθανότητα λήψης στοματικών βακτηρίων. Κατά την έναρξη της δοκιμασίας, το υδρογόνου αναπνοής εκτιμάται 3 με 4 φορές και ο μέσος όρος αυτών των τιμών λαμβάνεται ως η βασική τιμή υδρογόνου. Στη συνέχεια, το υποκείμενο καταπίνει μία σταθερή ποσότητα του σακχάρου δοκιμασίας (10 g λακτουλόζης, 100 g γλυκόζης, 50 g λακτόζης ή 25 g φρουκτόζης). Όλα τα δείγματα της αναπνοής αναλύονται για υδρογόνο και μεθάνιο κάθε 15 λεπτά για 2 έως 4 ώρες. Αυτές οι τιμές καταγράφονται σε ένα ημερολόγιο. Ειδικά λογισμικά υπολογιστών είναι επίσης διαθέσιμα για να καταγράψουν τις ίδιες τιμές. Η ανάπτυξη των συμπτωμάτων μετά την κατάποση του υποστρώματος είναι επίσης καταγεγραμμένα. Η δοκιμασία ανεκτικότητας στη λακτόζη, η οποία

περιλαμβάνει εκτίμηση του σακχάρου στο αίμα σε κατάσταση νηστείας και 30 λεπτά μετά την κατάποση της λακτόζης, συνήθως συνδυάζεται με τη δοκιμασία αναπνοής με λακτόζη.

Αν οι μέσες βασικές τιμές του υδρογόνου αναπνοής είναι μεγαλύτερες από 16 μέρη ανά εκατομμύριο [(parts per million (ppm))], θεωρείται γενικά ως μία υψηλή τιμή. Τότε το σάκχαρο δεν μπορεί να χορηγηθεί και η δοκιμασία θα πρέπει να εγκαταλειφθεί. Σε μια τέτοια κατάσταση, η δοκιμασία επαναλαμβάνεται με την κατάλληλη προετοιμασία και πάλι. Μερικοί ερευνητές θεωρούν πως η υψηλή βασική τιμή υδρογόνου αναπνοής υποδηλώνει SIBO, αλλά οι αποδείξεις που υπάρχουν είναι αμφιλεγόμενες.

Η SIBO διαγιγνώσκεται σε δοκιμασία αναπνοής υδρογόνου με γλυκόζη αν υπάρχει μια αύξηση στο υδρογόνο αναπνοής κατά 12 ppm πάνω από τη βασική τιμή. Η ευαισθησία και η ειδικότητα αυτού του κριτηρίου για τη διάγνωση SIBO είναι 40% και 80% αντίστοιχα. Η διπλή κορυφή σε δοκιμασία αναπνοής υδρογόνου με λακτουλόζη (μία λόγω της SIBO και η άλλη από το παχύ έντερο) θεωρείται ως διαγνωστική της SIBO. Η ευαισθησία και η ειδικότητα της δοκιμασίας αναπνοής υδρογόνου με λακτουλόζη για τη διάγνωση της SIBO είναι 31% και 86% αντίστοιχα. Μερικοί υποστηρίζουν ότι η αύξηση της αναπνοής υδρογόνου 20 ppm πάνω από τα βασικά επίπεδα εντός 90 λεπτών μετά την κατάποση της λακτουλόζης θα πρέπει να θεωρείται ως διαγνωστική της SIBO, χωρίς αυτό το κριτήριο να έχει επικυρωθεί αφού ο χρόνος διέλευσης από το στόμα μέχρι το τυφλό έντερο διαφέρει ανά φυλή.

Οι περιορισμοί της δοκιμασίας αναπνοής υδρογόνου για τη διάγνωση της SIBO είναι οι ακόλουθοι:

1. Η δοκιμασία αναπνοής με λακτουλόζη μπορεί να είναι σε θέση να διαγνώσει μόνο το ένα τρίτο των ασθενών με SIBO. Καθώς η γλυκόζη απορροφάται πλήρως στο ανώτερο λεπτό έντερο, μπορεί να

μην είναι σε θέση να διαγνώσει SIBO του ειλεού. Ένα σημαντικό πρόβλημα είναι ότι δεν υπάρχει κανένας χρυσός κανόνας για τη διάγνωση της SIBO αφού η καλλιέργεια των βακτηρίων έχει το δικό της περιορισμό με μόνο το 30% των βακτηρίων του εντέρου να είναι καλλιεργήσιμα. Ως εκ τούτου, είναι σημαντικό να συνειδητοποιήσουμε ότι η δοκιμασία αναπνοής υδρογόνου με γλυκόζη μπορεί να υποτιμήσει, αλλά είναι απίθανο να υπερεκτιμήσει τη SIBO.

2. Μπορεί να υπάρχουν ομοιότητες στον τρόπο διεξαγωγής της παραγωγής φυσικού αερίου μεταξύ της SIBO και της γρήγορης εντερικής διέλευσης, καθιστώντας έτσι τη διάκριση δύσκολη.
3. Ορισμένα φυσιολογικά άτομα μπορεί να έχουν αργή διέλευση μέσω του λεπτού εντέρου που οδηγεί σε παρατεταμένες δοκιμασίες, έως 5 ώρες, και πολλά άτομα μπορεί να μην επιθυμούν να υποβληθούν σε μια τόσο χρονοβόρα διαδικασία.
4. Ένα ποσοστό των ατόμων έχουν βακτήρια που δεν παράγουν υδρογόνο αλλά παράγουν άλλα αέρια όπως το μεθάνιο και υδρόθειο. Ως εκ τούτου, η SIBO, εάν υπάρχει, δεν μπορεί να ανιχνευθεί με τη δοκιμασία αναπνοής υδρογόνου.
5. Μια θετική δοκιμασία αναπνοής υδρογόνου δεν μπορεί πάντοτε να σημαίνει ότι τα συμπτώματα του ασθενούς που προκαλούνται από τη SIBO. Ο μόνος τρόπος για να διαπιστωθεί αν τα συμπτώματα οφείλονται στη SIBO είναι η λήψη θεραπείας για την εξάλειψη των βακτηρίων. Εάν τα συμπτώματα εξαφανιστούν, είναι πιθανόν ότι η SIBO κι όχι η υποκείμενη νόσος να είναι υπεύθυνη για την κλινική εικόνα.

Ως προς τη χρήση λακτουλόζης, το χρονικό διάστημα μεταξύ κατάποσης της λακτουλόζης και αύξησης του υδρογόνου της αναπνοής 20 ppm πάνω από τη βασική τιμή είναι ένα μέτρο του χρόνου διέλευσης από το στόμα στο τυφλό. Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι η τιμή του

υδρογόνου αναπνοής για τη διάγνωση μιας ανωμαλίας είναι γενικά υψηλότερη εάν η ζύμωση του σακχάρου λαμβάνει χώρα στο παχύ έντερο και όχι το λεπτό έντερο. Για το λόγο αυτό, η οριακή τιμή του υδρογόνου για την εκτίμηση του χρόνου διέλευσης είναι 20 ppm για τη δυσαπορρόφηση λακτόζης και φρουκτόζης. Αντίθετα, η οριακή τιμή του υδρογόνου για τη διάγνωση βακτηριακής υπερανάπτυξη στο λεπτό έντερο είναι 12 ppm. Η διακύμανση μεταξύ 10ppm και 20ppm θεωρείται γκρίζα ζώνη.

Ειδικότερα, η δοκιμασία αναπνοής υδρογόνου Micro H₂ meter, η οποία χρησιμοποιήθηκε στη συγκεκριμένη διπλωματική εργασία, στοχεύει στη διάγνωση κακής απορρόφησης της λακτόζης. Άπεπτη λακτόζη απορροφάται από τα τοιχώματα του λεπτού εντέρου, όπου η δράση των εκεί βακτηρίων απελευθερώνει υδρογόνο, το οποίο με τη σειρά του διαλύεται στην κυκλοφορία του αίματος. Το εν λόγω αέριο απελευθερώνεται στις κυψελίδες των πνευμόνων μέσω των τριχοειδών αιμοφόρων αγγείων και εκπνέεται.

Μια αυξημένη συγκέντρωση εκπνεόμενου υδρογόνου που ακολουθεί την πέψη της λακτόζης, αποκαλύπτει την κακή απορρόφησή της και μπορεί να μετρηθεί εύκολα και με ακρίβεια με το Micro H₂ meter. Η οριακή τιμή συγκέντρωσης υδρογόνου πάνω από την οποία θετικοποιείται το αποτέλεσμα για βακτηριδιακή υπερανάπτυξη είναι 10ppm.

Το Micro H₂ meter βασίζεται σε μια ηλεκτροχημική κυψέλη καυσίμου, η οποία λειτουργεί μέσω της αντίδρασης του υδρογόνου με έναν ηλεκτρολύτη σε ένα ηλεκτρόδιο και του υδρογόνου με το οξυγόνο (από τον αέρα του περιβάλλοντος) σε άλλο ηλεκτρόδιο. Αυτή η αντίδραση δημιουργεί ένα ηλεκτρικό ρεύμα ανάλογο προς τη συγκέντρωση υδρογόνου. Η απόδοση της κυψέλης καυσίμου γίνεται αισθητή από έναν μικροεπεξεργαστή, ο οποίος εντοπίζει τις υψηλές τιμές συγκέντρωσης του εκπνεόμενου αερίου και παρουσιάζει το αποτέλεσμα σε ppm πάνω σε μία οθόνη υγρού κρυστάλλου.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7.

Εφαρμογή δοκιμασίας αναπνοής υδρογόνου σε ασθενείς με ΚΕΚ-παθήσεις του νωτιαίου μυελού

Στη διεθνή βιβλιογραφία δεν υπάρχει καμία έρευνα που να μελετά το SIBO σε συνδυασμό με παθήσεις του Κ.Ν.Σ.. Ωστόσο, στη συγκεκριμένη διπλωματική εργασία γίνεται μία προσπάθεια εντοπισμού πιθανής συνύπαρξης του συνδρόμου με τις κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις-παθήσεις νωτιαίου μυελού.

7.1 Μεθοδολογία

Αφού μελετήθηκε η βιβλιογραφία, έγινε η εφαρμογή της δοκιμασίας αναπνοής υδρογόνου σε κλινικά περιστατικά. Συγκεκριμένα εξετάστηκαν 41 ασθενείς με ΚΕΚ-παθήσεις του νωτιαίου μυελού.

Οι ασθενείς ήταν νηστικοί 12 ώρες πριν την εξέταση. Πριν τη δοκιμασία τους ζητήθηκε να βουρτσίσουν τα δόντια τους και να ξεπλύνουν το στόμα τους με αντισηπτικό στοματικό διάλυμα και νερό μειώνοντας τη λήψη υψηλών τιμών υδρογόνου από τη δράση στοματικών βακτηρίων σε δοκιμασίες σακχάρων.

Αρχικά, πριν την έναρξη της δοκιμασίας, εκτιμήθηκε το εκπνεόμενο υδρογόνο 3 με 4 φορές και ο μέσος όρος αυτών των τιμών λήφθηκε ως η βάση τιμών υδρογόνου. Στη συνέχεια, οι ασθενείς κατάπιναν μία σταθερή ποσότητα του σακχάρου της εν λόγω δοκιμασίας (10g λακτουλόζη). Σε κάθε ασθενή έγιναν συνολικά 7 μετρήσεις (1 μέτρηση ανά 20') σε διάστημα 2,5 ωρών κι αυτό επαναλήφθηκε 3 φορές. Τα αποτελέσματα των μετρήσεων κατεγράφησαν στο μηχάνημα και μετέπειτα αναλύθηκαν και ερμηνεύτηκαν.

7.2 Υλικό

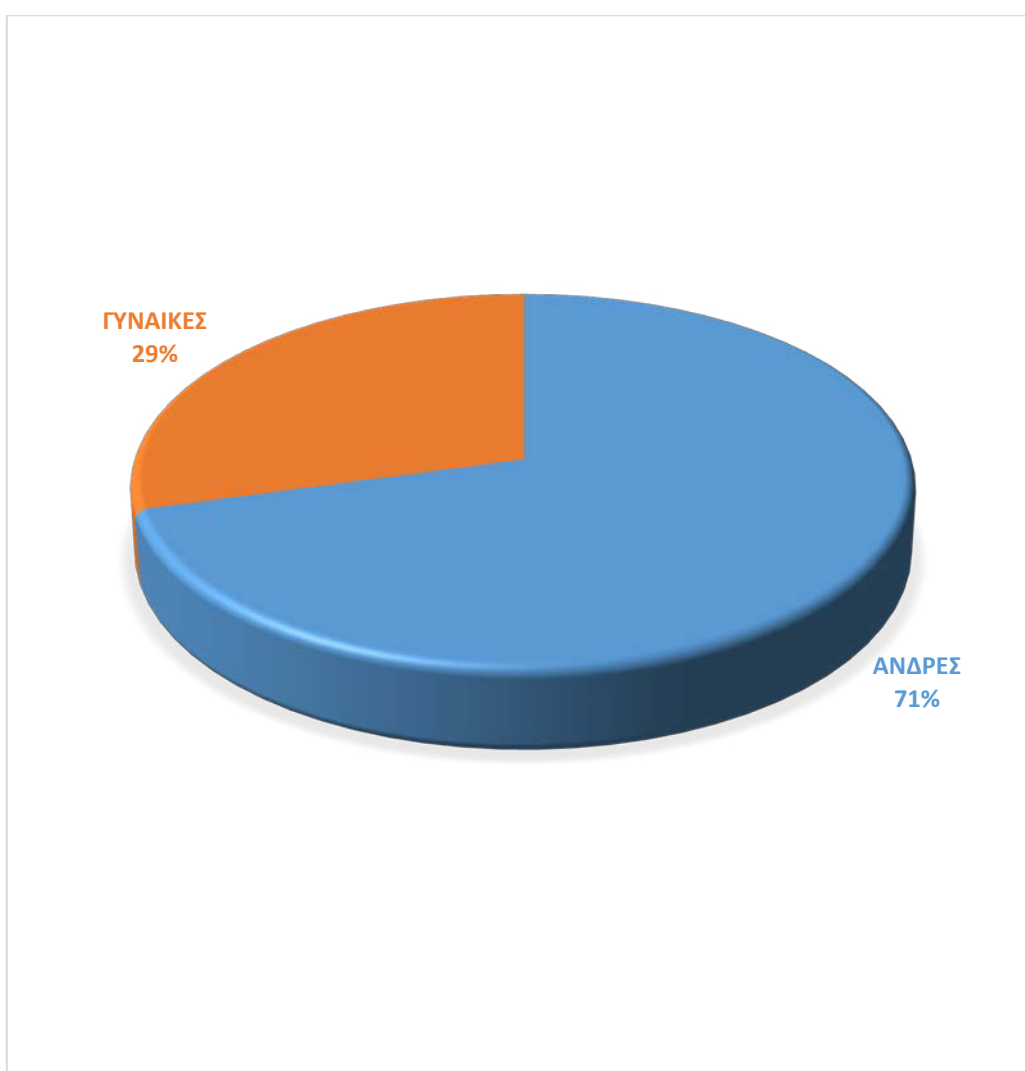
Σ' αυτή την έρευνα πήραν μέρος 41 ασθενείς, που νοσηλεύτηκαν στη Νευροχειρουργική κλινική του Π.Π.Γ.Ν.Ι.. Ειδικότερα, το δείγμα αποτελούσαν 12 γυναίκες και 29 άνδρες ηλικίας 17 – 85 ετών με ΚΕΚ-παθήσεις του νωτιαίου μυελού. Πιο συγκεκριμένα οι ασθενείς είχαν διαγνωστεί με ΚΕΚ ήπιου-μετρίου βαθμού, εξεργασία εγκεφάλου, ενδοεγκεφαλική αιμορραγία, υποσκληρίδιο αιμάτωμα, επισκληρίδιο αιμάτωμα αυχενική μυελοπάθεια και βαλβιδοπάθεια.

Η διερεύνηση του SIBO στην κλινική εικόνα των ασθενών έγινε με τη χρήση του μηχανήματος Micro H₂ Meter της Micro Medical, το οποίο προσλαμβάνει το υδρογόνο που απελευθερώνεται κατά την εκπνοή λόγω δυσαπορρόφησης της λακτουλόζης στο λεπτό έντερο.

Η εφαρμογή της δοκιμασίας ήταν ατομική. Το δείγμα επιλέχθηκε ανεξαρτήτου μορφωτικού και κοινωνικοοικονομικού επιπέδου. Υπήρχε ενημέρωση από το θεράποντα ιατρό του ασθενή. Με τη συναίνεση του περιστατικού και του οικογενειακού περιβάλλοντος ξεκινούσε η εφαρμογή της δοκιμασίας αναπνοής υδρογόνου.

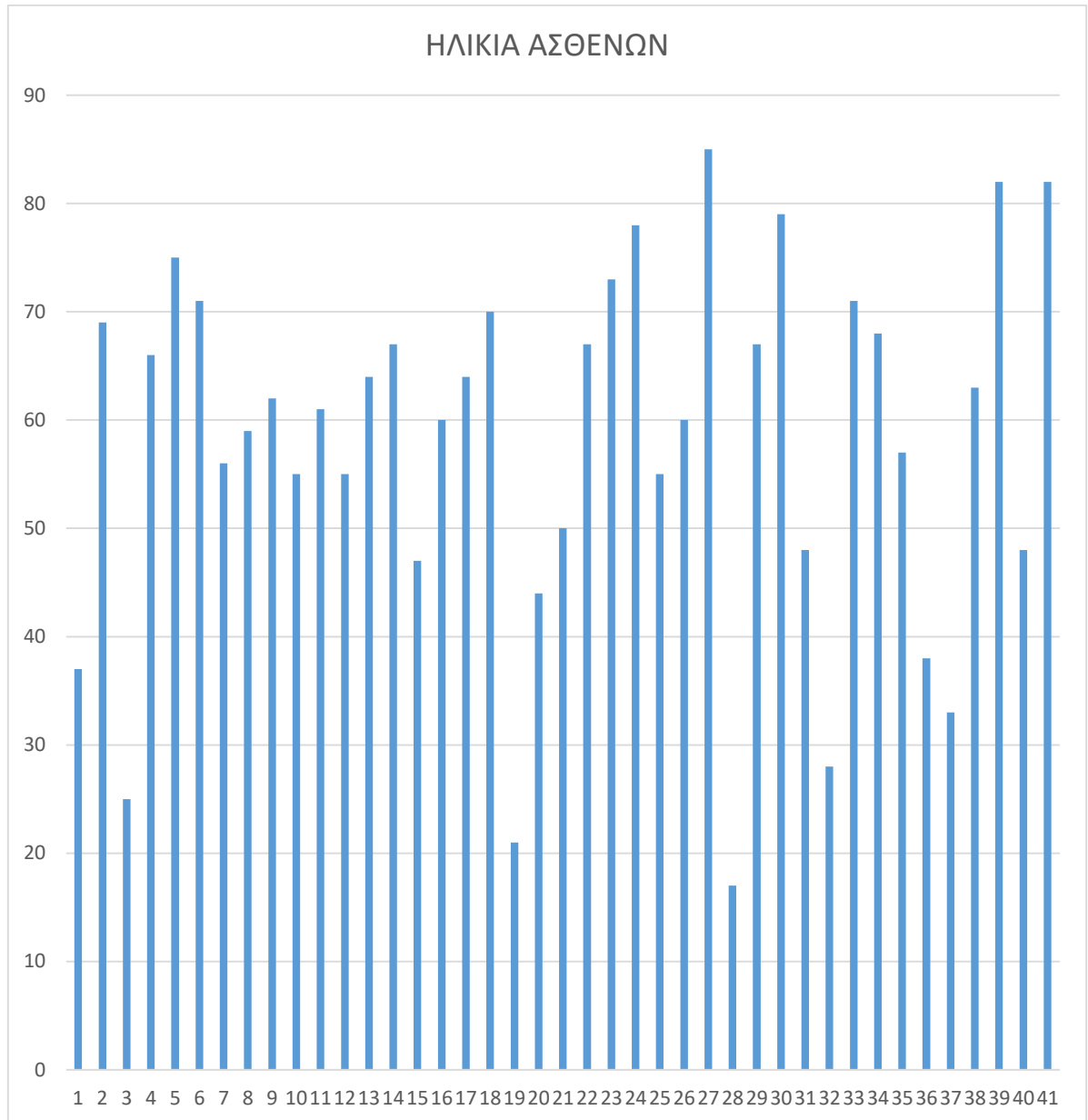
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8. Αποτελέσματα

Το δείγμα της συγκεκριμένης έρευνας αποτελούνταν από 12 γυναίκες και 29 άντρες (Γράφημα 1), ηλικίας 17-85 ετών (Γράφημα 2). Η νοσηλεία τους στη Νευροχειρουργική κλινική του ΠΓΝΙ αφορούσε σε (Γράφημα 3): ΚΕΚ ήπιου-μετρίου βαθμού, εξεργασία εγκεφάλου, ενδοεγκεφαλική αιμορραγία, υποσκληρίδιο αιμάτωμα, επισκληρίδιο αιμάτωμα, αυχενική μυελοπάθεια και βαλβιδοπάθεια.



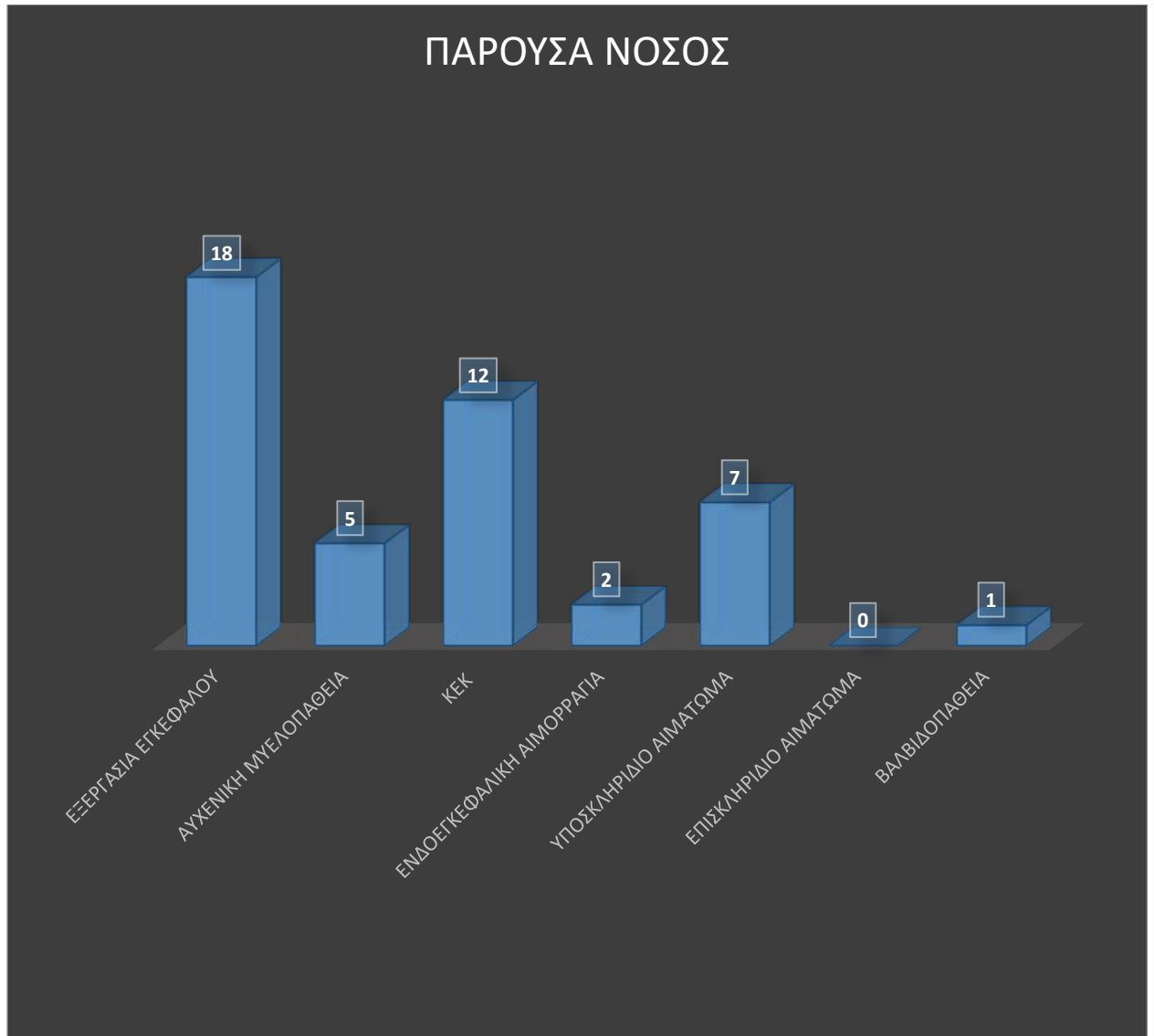
Γράφημα 1

Δείγμα ασθενών ανδρών – γυναικών ηλικίας από 17 εως 85 ετών που έλαβαν μέρος στη μελέτη.



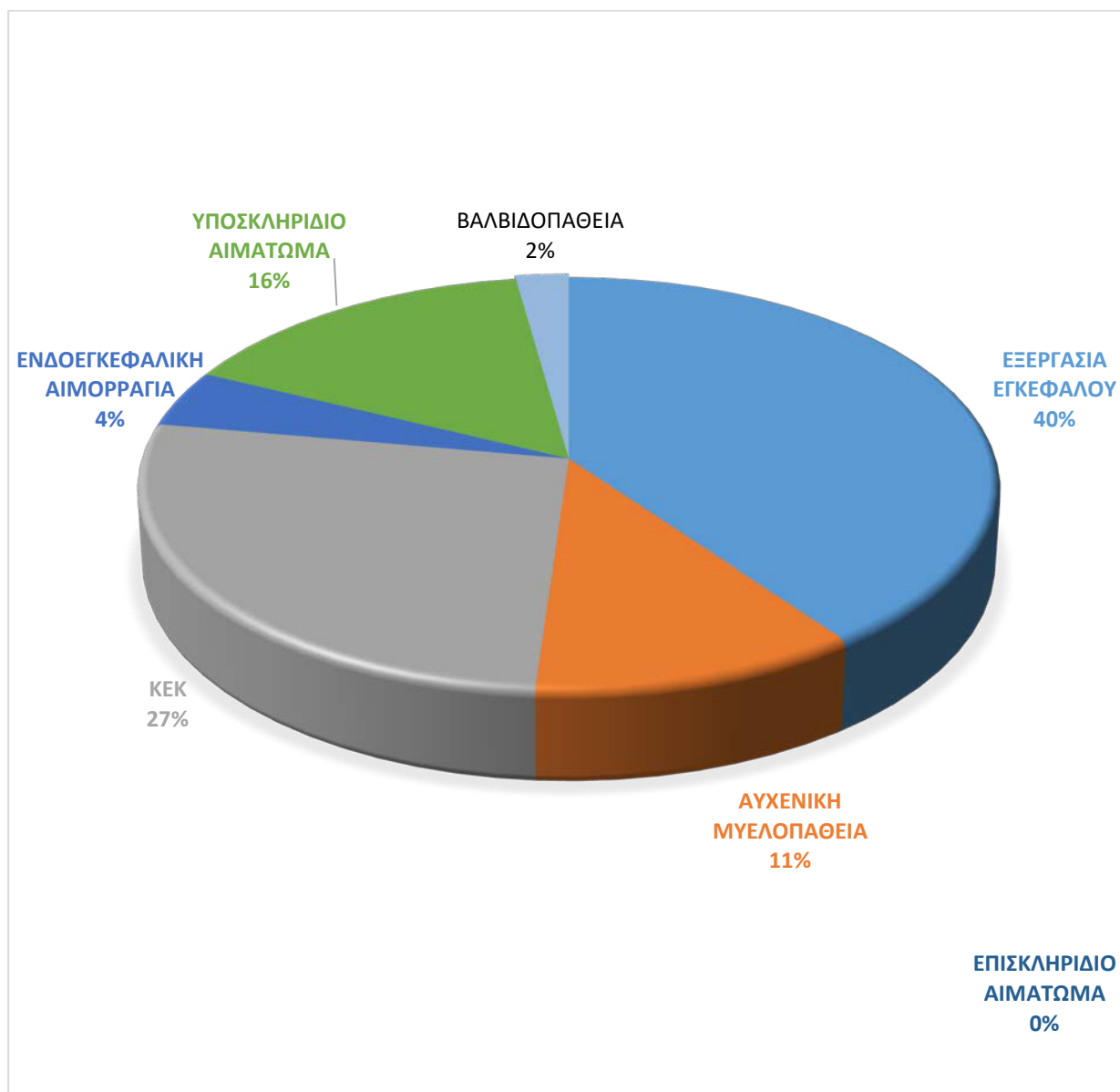
Γράφημα 2

Οι ασθενείς της μελέτης έχουν διαγνωσθεί με ΚΕΚ, εξεργασία εγκεφάλου, αυχενική μυελοπάθεια, ενδοεγκεφαλική αιμορραγία, υποσκληρίδιο αιμάτωμα, βαλβιδοπάθεια.



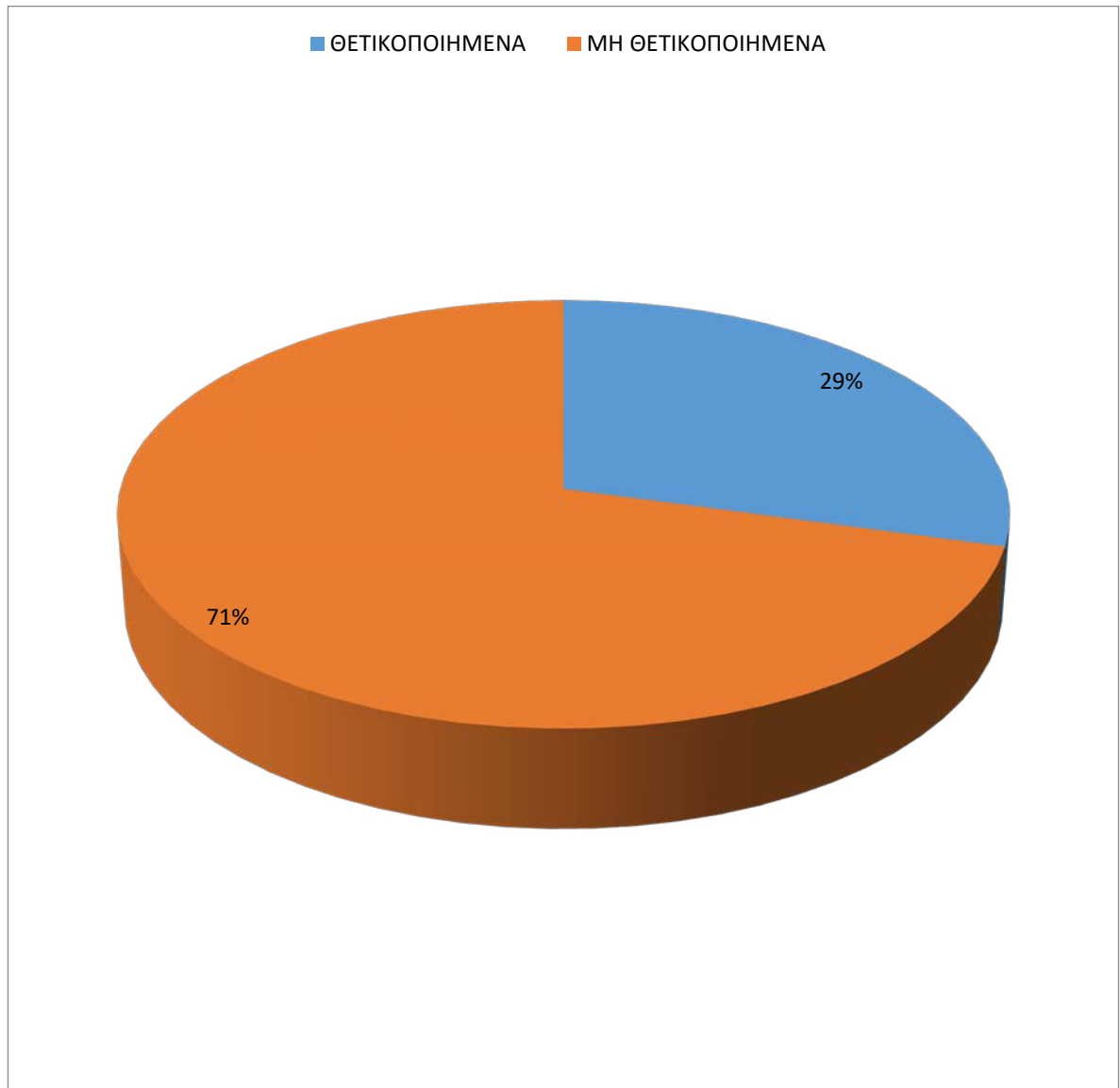
Γράφημα 3

Στο σύνολο των παθήσεων του δείγματος τα μεγαλύτερα ποσοστά καταλαμβάνουν η εξεργασία εγκεφάλου, η ΚΕΚ και το υποσκληρίδιο αιμάτωμα (Γράφημα 4).



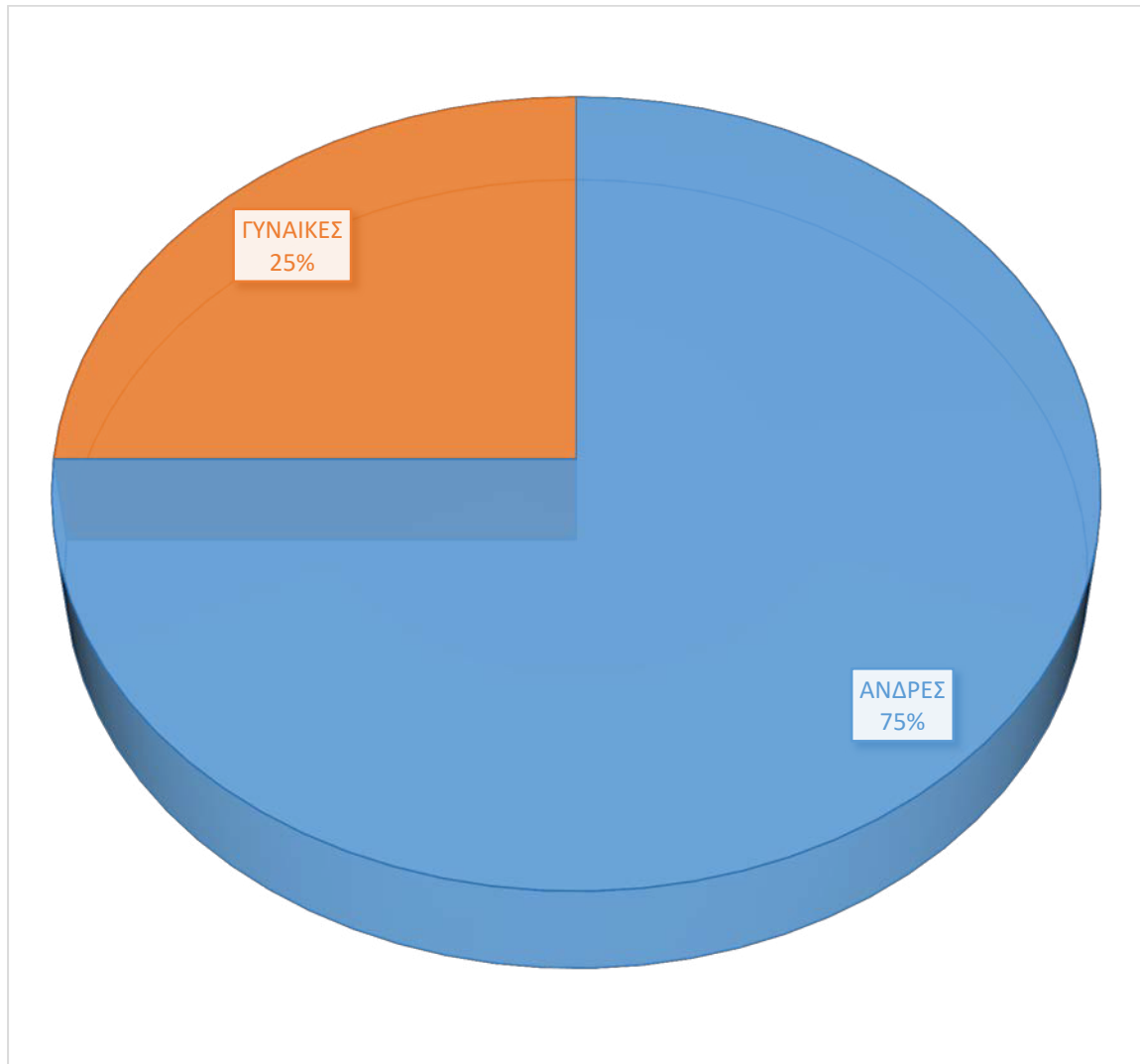
Γράφημα 4

Στο σύνολο του δείγματος (N=41) ανευρέθηκαν 12 ασθενείς που θετικοποιήθηκαν βάσει των μετρήσεων της δοκιμασίας αναπνοής υδρογόνου (Γράφημα 5). Αυτό σημαίνει ότι 12 από τους 41 ασθενείς.....



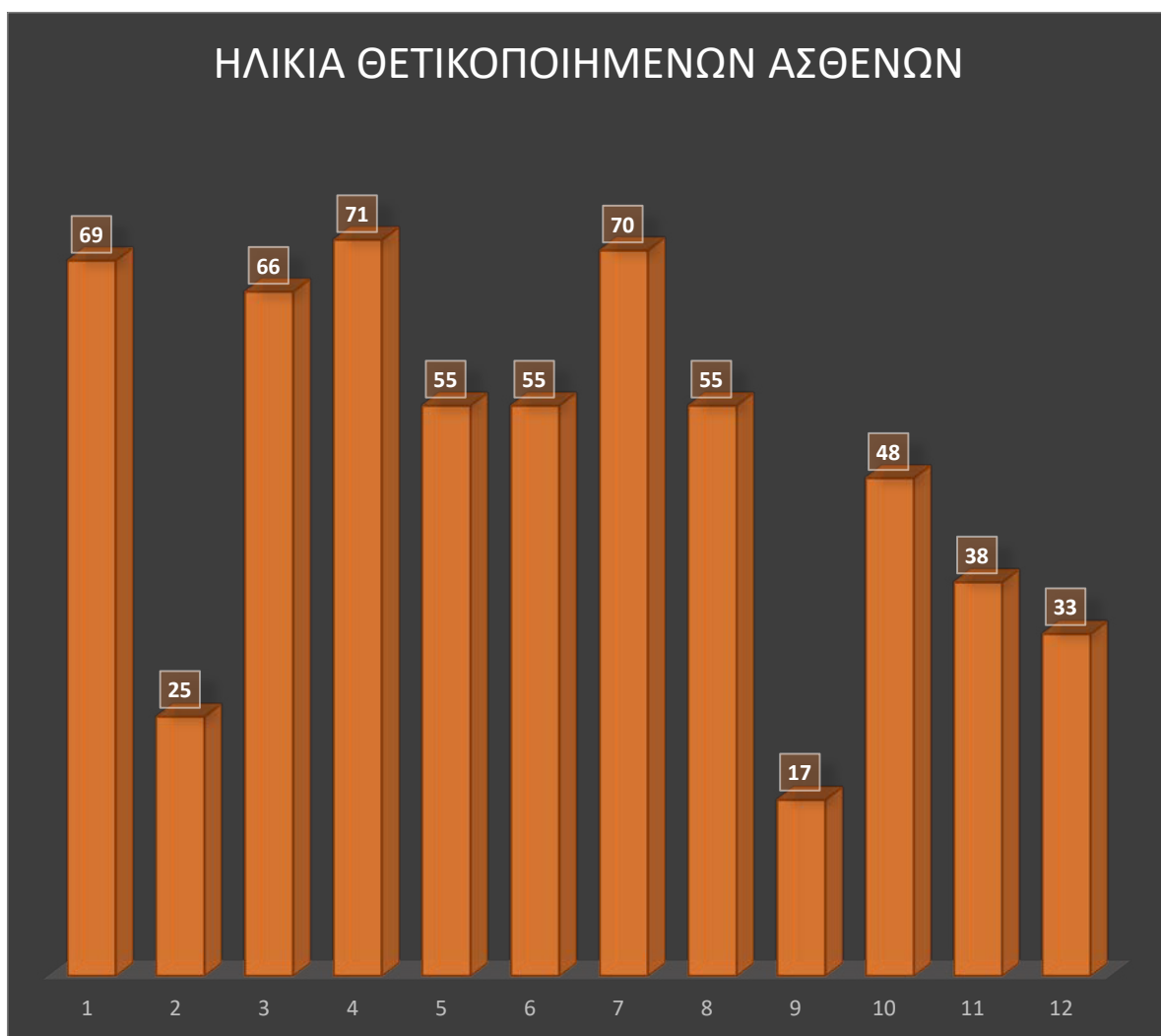
Γράφημα

Το θετικοποιημένο δείγμα (n=12) περιλαμβάνει 9 άνδρες και 3 γυναίκες (Γράφημα 6).



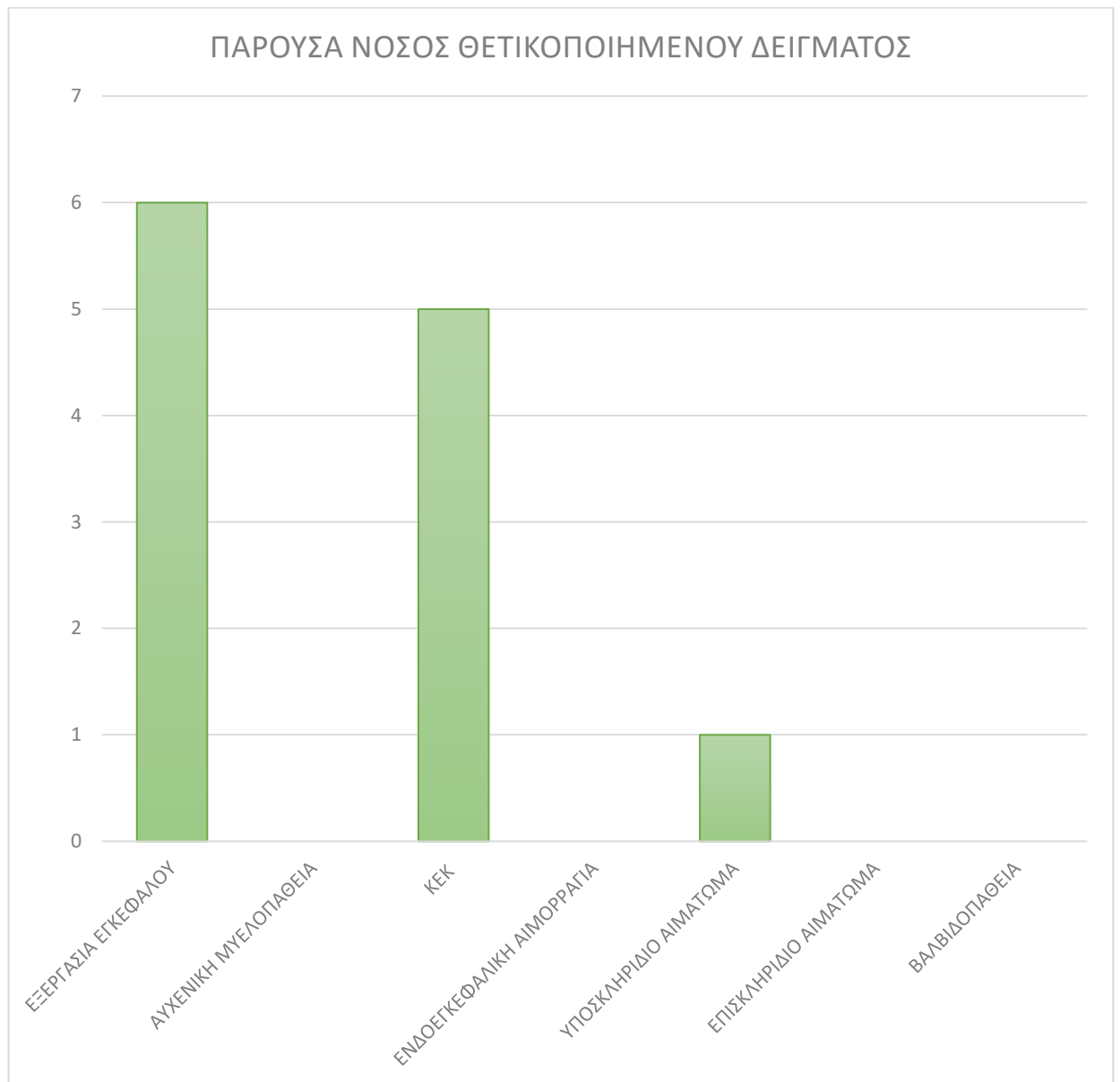
Γράφημα 6

Οι ηλικίες των θετικοποιημένων ασθενών κυμαίνονται από 17-71 ετών (Γράφημα 7).



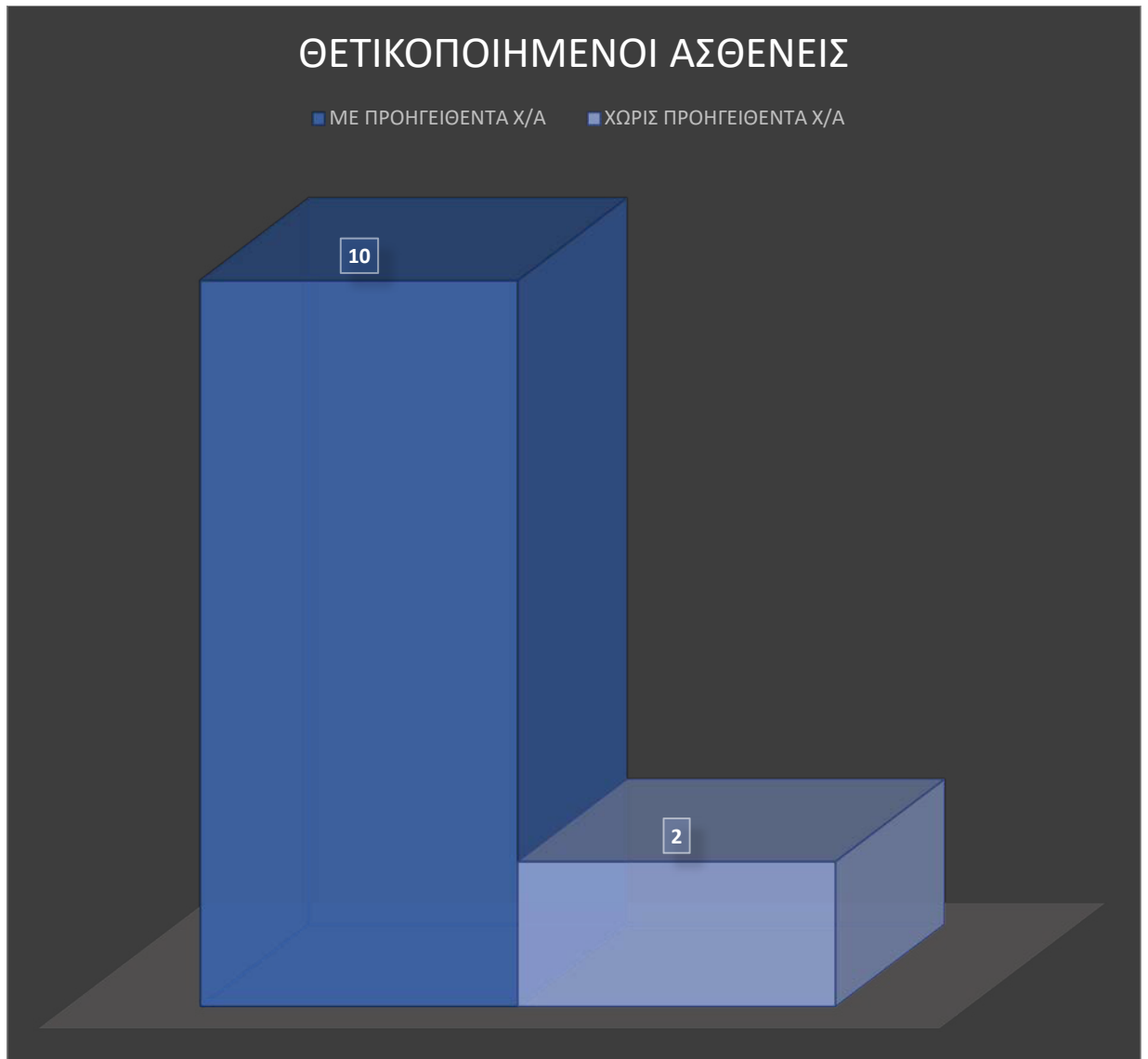
Γράφημα 7

Οι εμπλεκόμενες παθήσεις αφορούσαν μόνο εκείνες που υπερέτευσαν στο συνολικό δείγμα (Γράφημα 8).



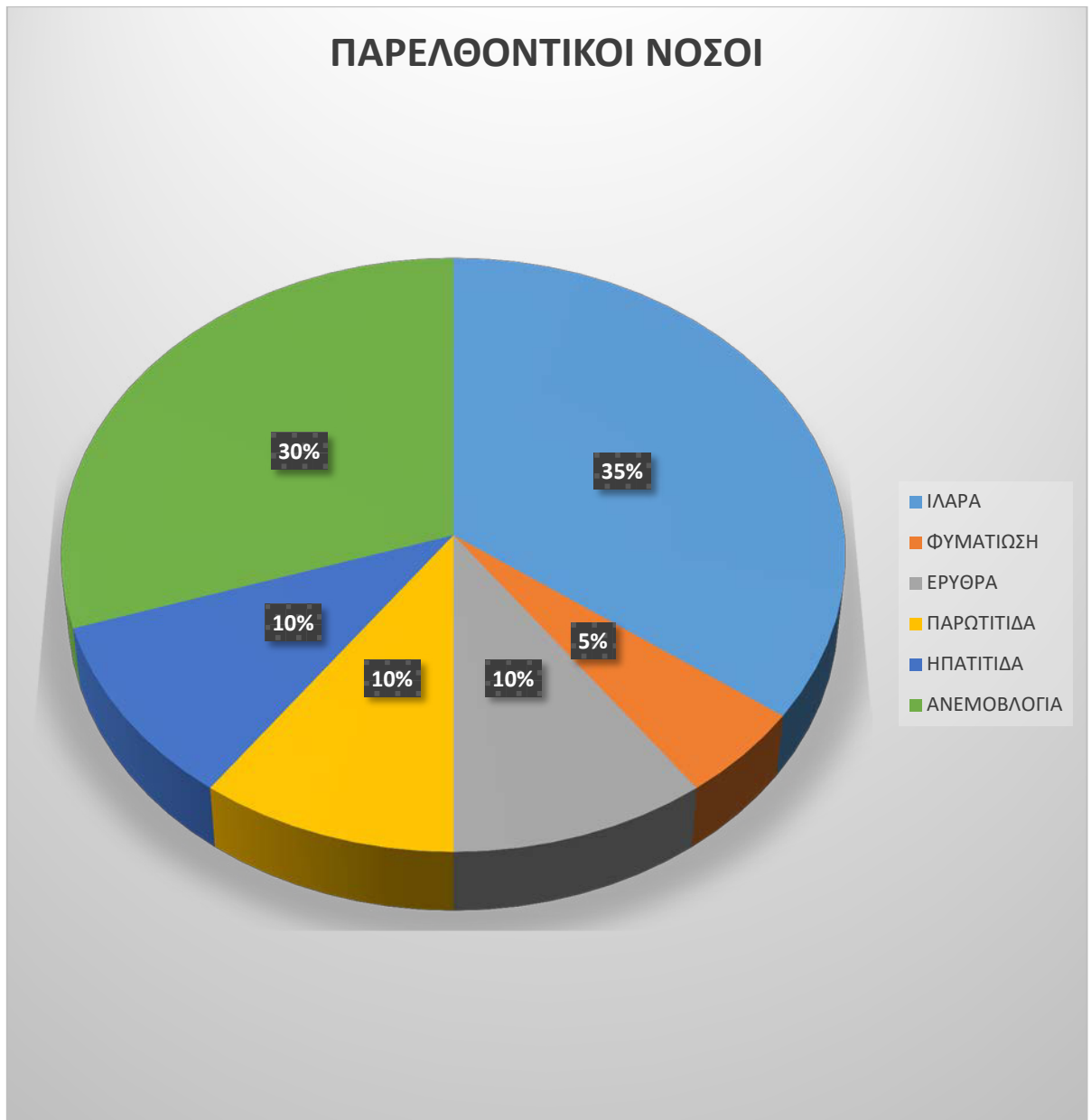
Γράφημα 8

Στο θετικοποιημένο μας δείγμα, η πλειοψηφία των ασθενών είχε κάνει κι άλλες χειρουργικές επεμβάσεις στο παρελθόν (Γράφημα 9).



Γράφημα 9

Οι νόσοι που είχαν παρέλθει οι ασθενείς που θετικοποιήθηκαν ως προς την SIBO αφορούσαν στην ιλαρά, τη φυματίωση, την ερυθρά, την παρωτίτιδα, την ηπατίτιδα και την ανεμοβλογιά. (Γράφημα 10).

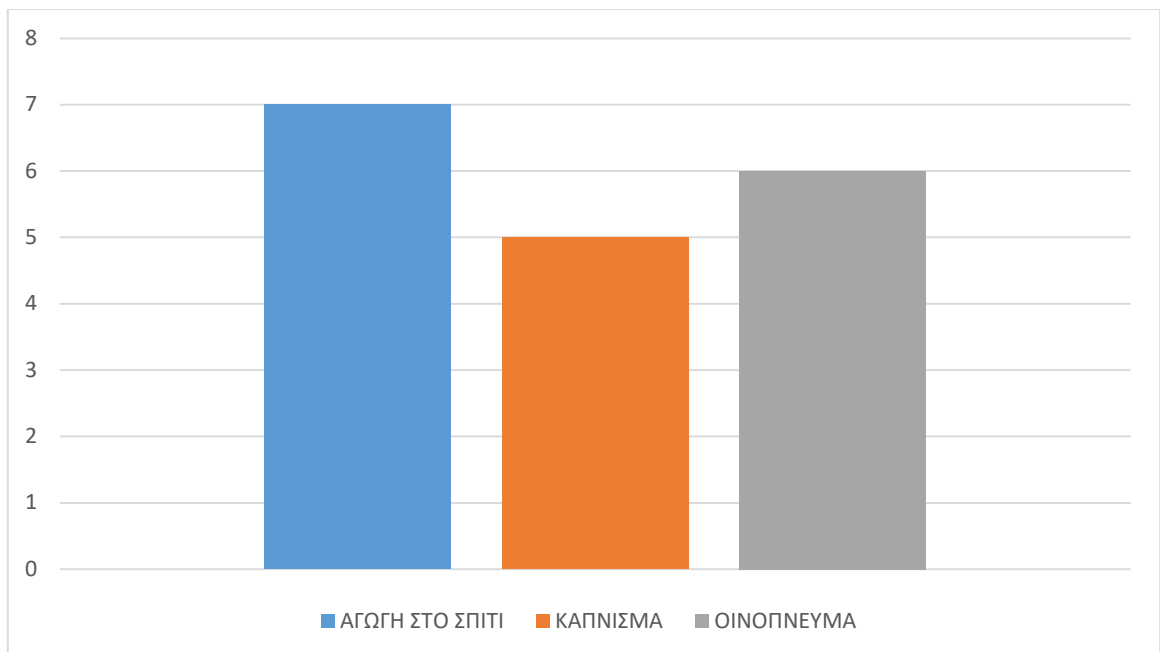


Γράφημα 10

Οι συγκεκριμένοι ασθενείς (n=12) παρουσίαζαν αρτηριακή υπέρταση, προβλήματα με θυρεοειδή και χοληστερίνη, καθώς και ιστορικό επιληψίας (Γράφημα 11) και λάμβαναν κατ' οίκον αγωγή. Αρκετοί, δε, ήταν καπνιστές ή/και έκαναν χρήση οινόπνευματος (Γράφημα 12).

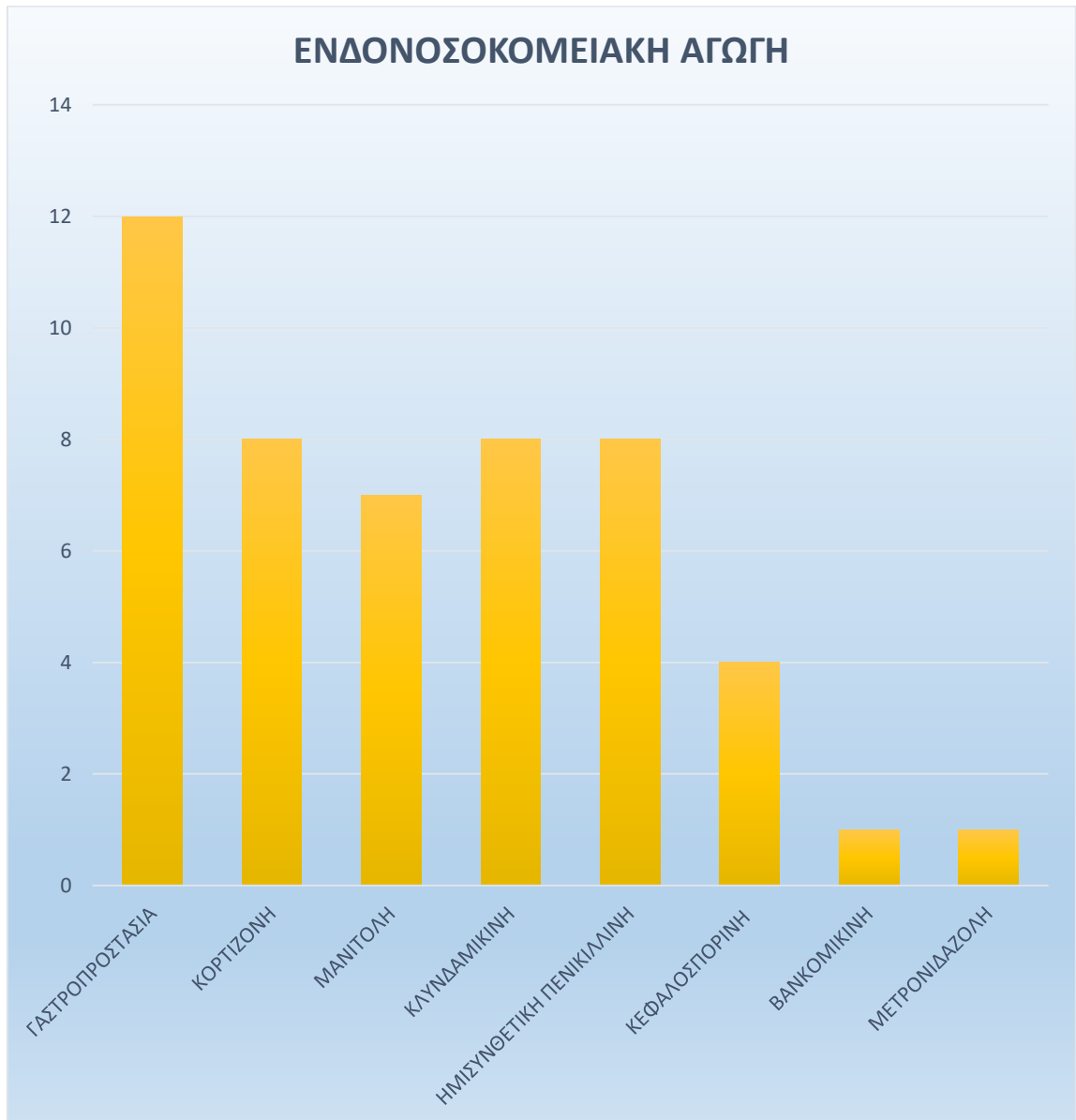


Γράφημα 11



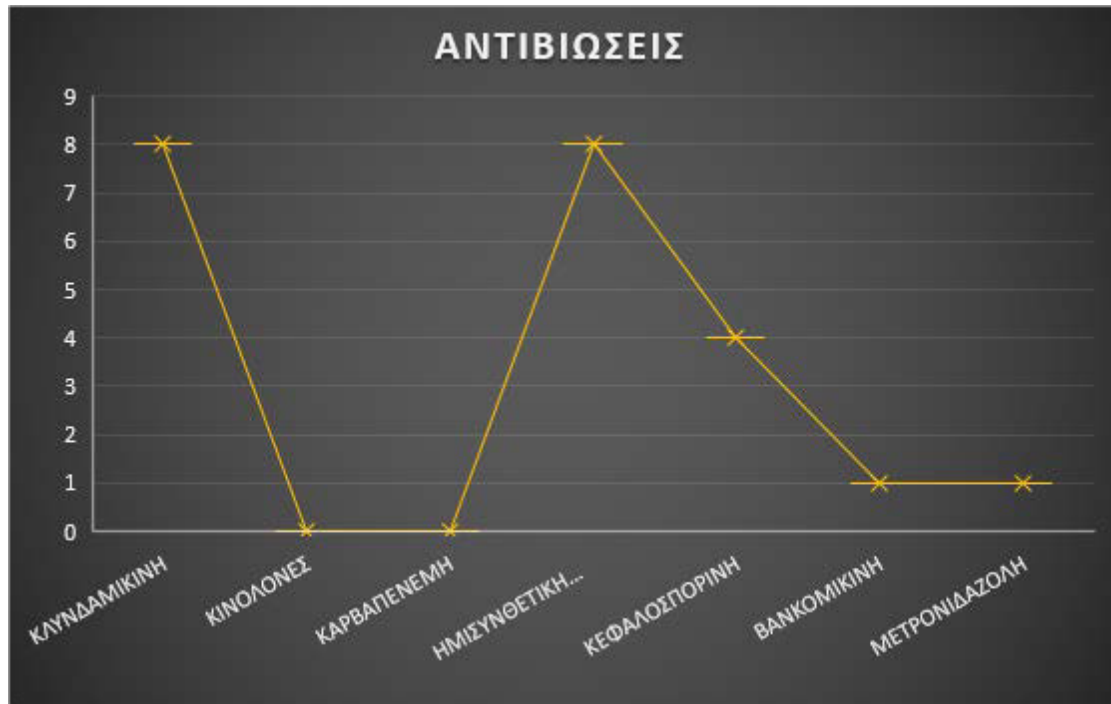
Γράφημα 12

Στο διάστημα της νοσηλείας τους χορηγήθηκε γαστροπροστασία, κορτιζόνη και αποιδηματική αγωγή (μανιτόλη) όπου χρειάστηκε, καθώς και μια σειρά αντιβιώσεων. Οι τελευταίες αφορούσαν σε: κλυνδαμικίνη, ημισυνθετική πενικιλίνη, κεφαλοσπορίνη, βανκομικίνη και μετρονιδαζόλη (Γράφημα 13).



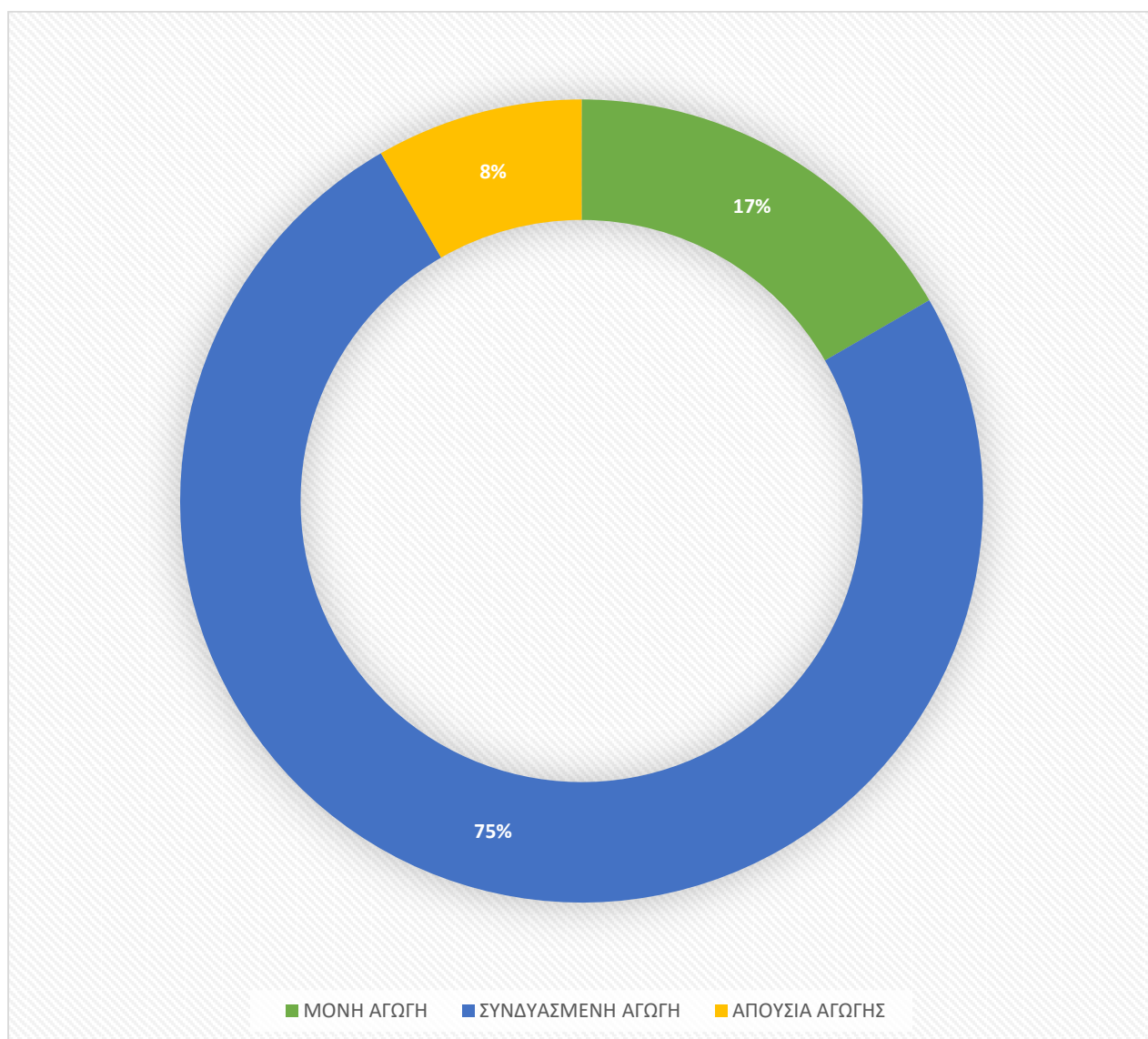
Γράφημα 13

Συχνότερη χρήση κατά την παραμονή των ασθενών στην κλινική παρουσίασαν η κλυνδαμικίνη (dalacin) και η ημισυνθετική πενικιλίνη (tazocin). (Γράφημα 14).



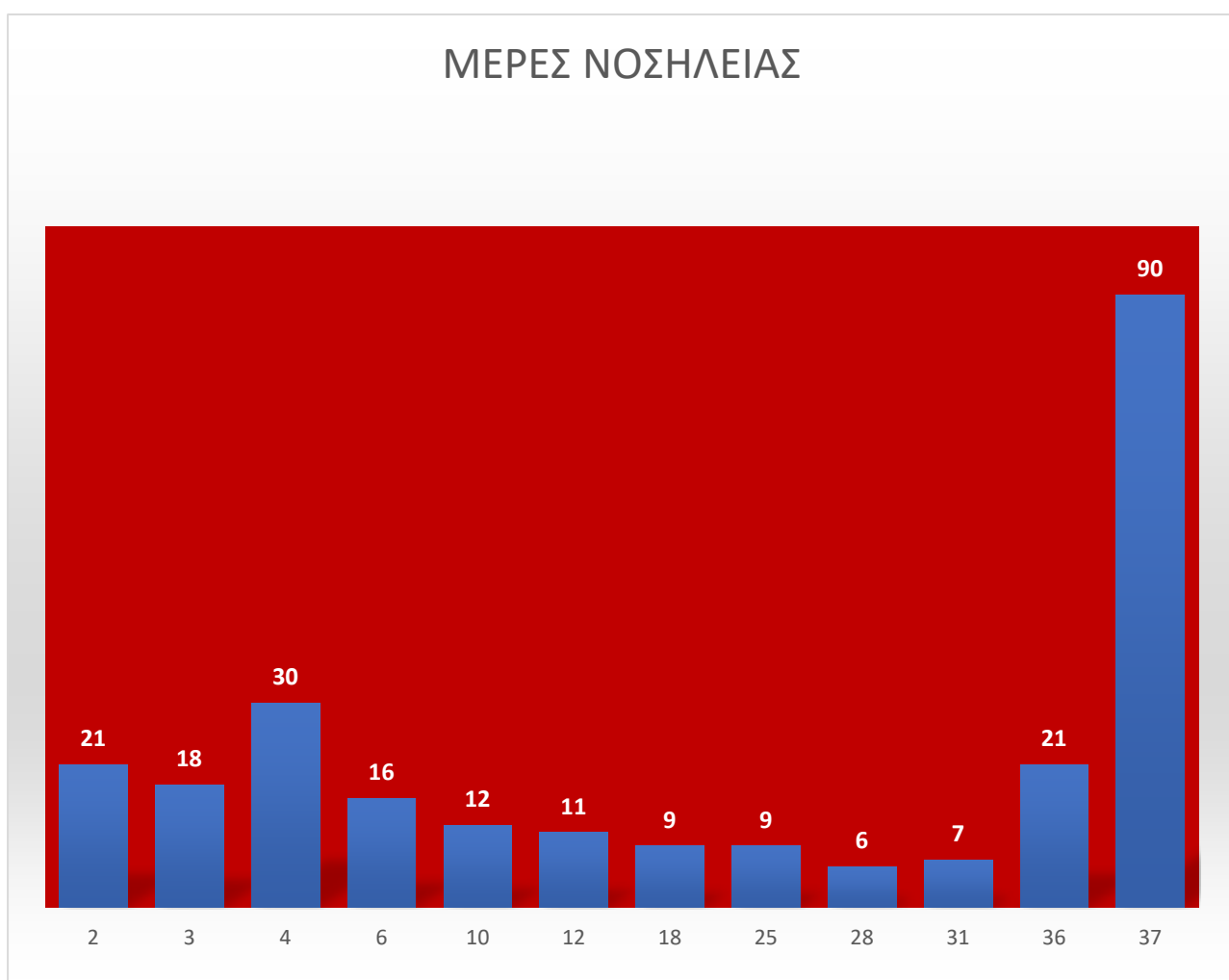
Γράφημα 14

Βέβαια, αξίζει να σημειωθεί ότι χορηγήθηκαν κυρίως σχήματα αντιβιώσεων παρά ένα αντιβιοτικό (Γράφημα 15).



Γράφημα 15

Η διάρκεια της νοσηλείας των θετικοποιημένων ασθενών ήταν ακόμη ένα στοιχείο που θεωρήθηκε σημαντικό προς διερεύνηση (Γράφημα 16). Κι αυτό γιατί η επίδραση των προαναφερθέντων παραγόντων θα ήταν μεγαλύτερη αν η παραμονή των ασθενών εντός του νοσοκομείου παρατεινόταν.



Γράφημα 16

Ένας ακόμη παράγοντας που εξετάστηκε ήταν η έκβαση της νοσηλείας με το πέρας της παραμονής των ασθενών στη Νευροχειρουργική κλινική του ΠΓΝΙ. Στο σύνολο του εξεταζόμενου πληθυσμού μόνο δύο άτομα χρειάστηκε να επανεισαχθούν στο νοσοκομείο, ενώ οι ασθενείς που θετικοποιήθηκαν είχαν θετική έκβαση στην αντιμετώπιση του προβλήματος για το οποίο αρχικά προσήλθαν (Γράφημα 17).



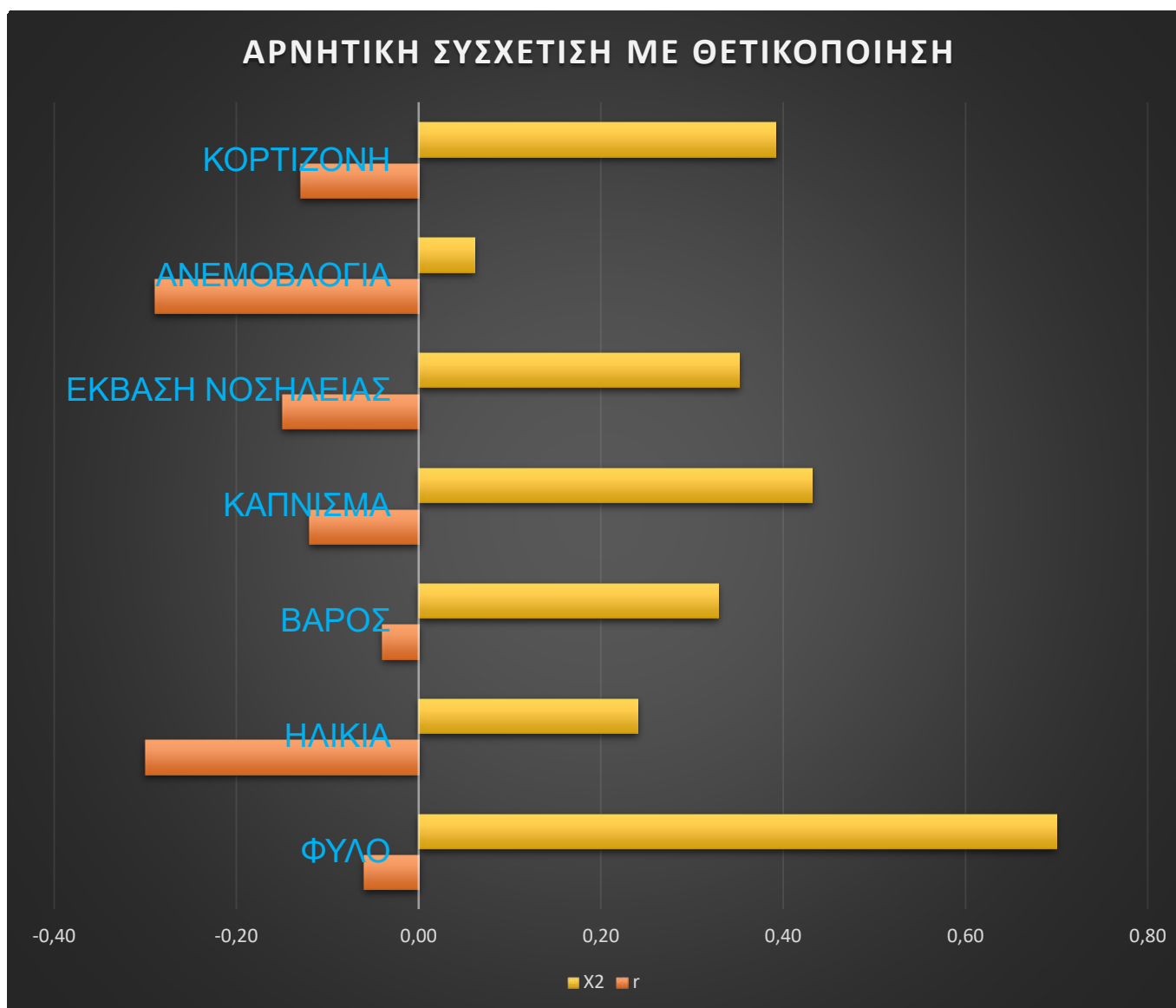
Γράφημα 17

ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΚΑΤΑ PEARSON (r)

Κατά τη στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων της έρευνας, εξετάστηκε η συσχέτιση της θετικοποίησης των ασθενών με κάθε έναν από τους προαναφερθέντες παράγοντες.

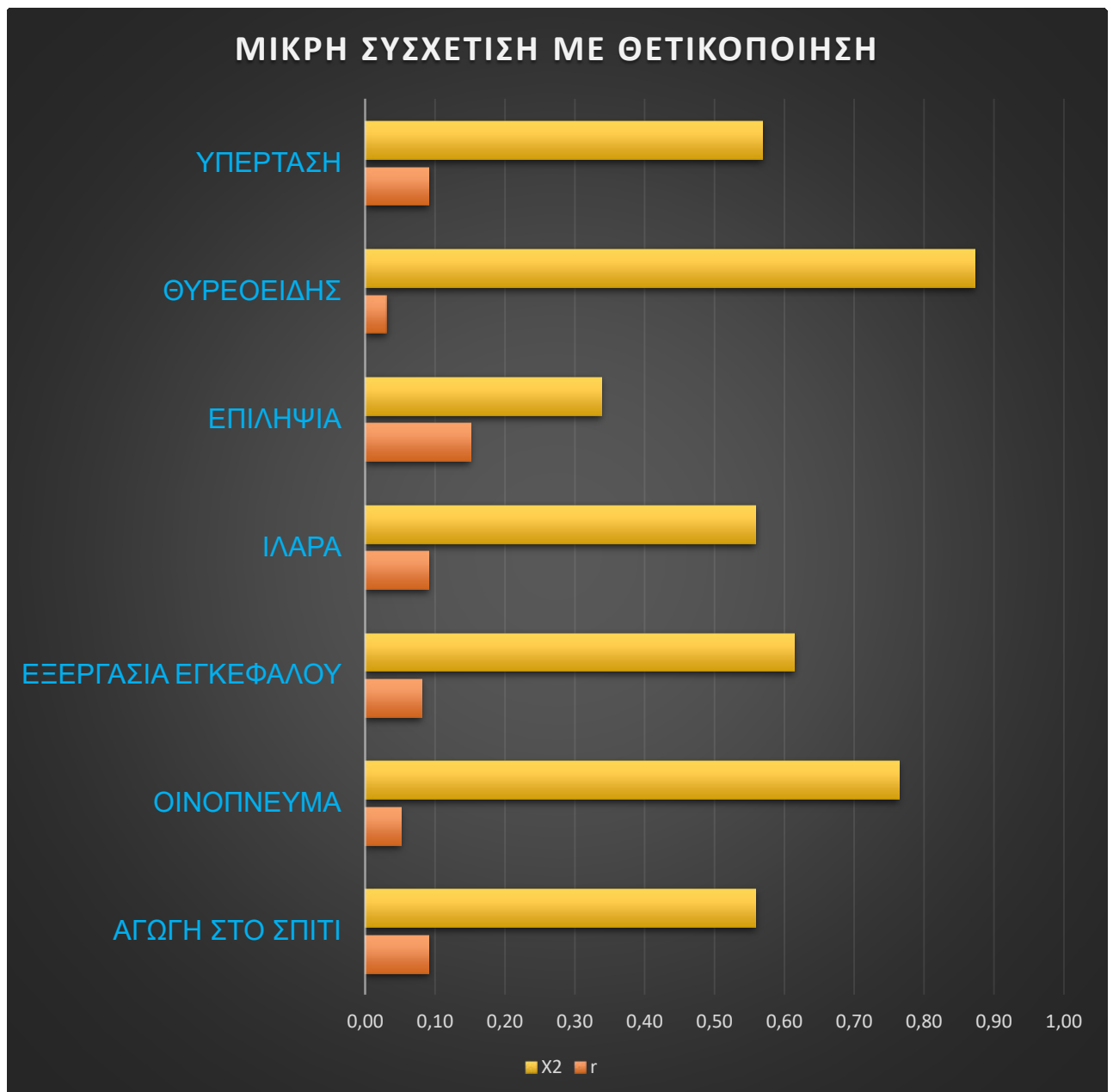
Σύμφωνα, λοιπόν, με τη συσχέτιση κατά Pearson (r), εντοπίστηκαν τόσο **αρνητικές**, όσο και **θετικές συσχετίσεις** (όπου r =συντελεστής συσχέτισης και χ^2 =συντελεστής στατιστικής σημαντικότητας). Με τον όρο αρνητική συσχέτιση αναφερόμαστε στην ελάχιστη σχέση μεταξύ δύο συγκρινόμενων στοιχείων, ενώ η θετική συσχέτιση υποδεικνύει την επίδραση του ενός στοιχείου πάνω στο άλλο. Όσο, δηλαδή, το r πλησίαζε το 1, η συσχέτιση δύο παραγόντων ήταν όλο και μεγαλύτερη. Όταν, δε, ταυτόχρονα το X ήταν ≤ 0.05 η συσχέτιση r θεωρείτο στατιστικά σημαντική.

Ειδικότερα, οι παράγοντες φύλο, ηλικία, βάρος, κάπνισμα, ανεμοβλογιά, χορήγηση κορτιζόνης και έκβαση νοσηλείας παρουσίασαν αρνητική συσχέτιση με τη θετικοποίηση των ασθενών, ενώ όλοι οι υπόλοιποι που μελετήθηκαν έδειξαν να επηρεάζουν λίγο έως πολύ τα αποτελέσματα της δοκιμασίας αναπνοής υδρογόνου (Γραφήματα 18 - 21).



Γράφημα 18

Μικρή συσχέτιση με θετικοποίηση δείχνουν να παρουσιάζουν οι παράγοντες υπέρταση,θυρεοειδής,επιληψία,ιλαρά,εξεργασία εγκεφάλου,οινόπνευμα και η αγωγή των ασθενών από το σπίτι.



Γράφημα 19

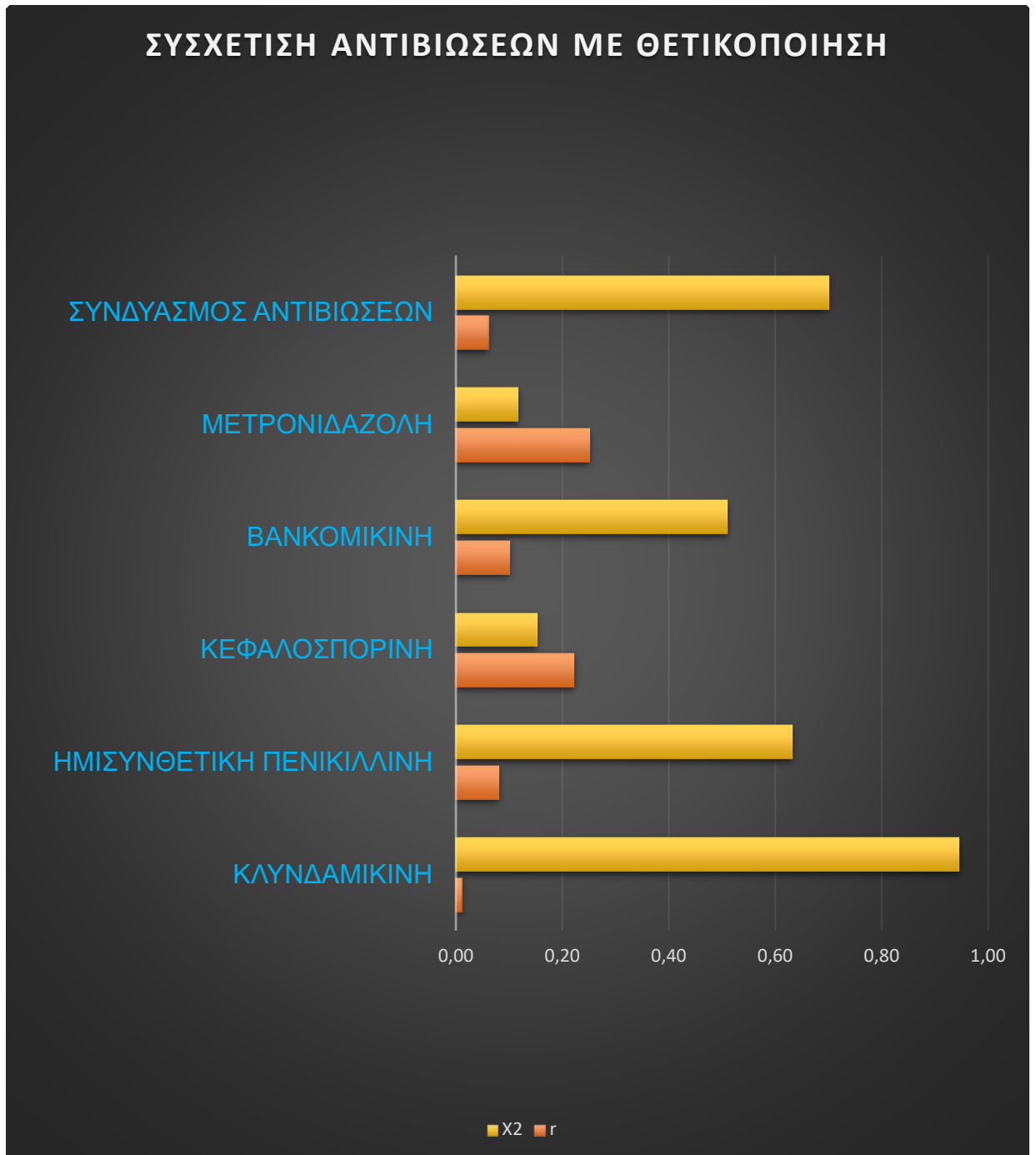
Τη μεγαλύτερη συσχέτιση με θετικοποίηση δείχνουν να παρουσιάζουν παράγοντες που αναλύθηκαν όπως η χορήγησημανιτόλης, η χοληστερινοπάθεια, οι κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις, οι ημέρες νοσηλείας, και τα χειρουργεία που είχαν υποστεί στο παρελθόν οι ασθενείς της μελέτης.



Γράφημα 20

Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός πως η συσχέτιση των προηγειθέντων χειρουργικών επεμβάσεων με τη θετικοποίηση των ασθενών δεν είναι απλά θετική, αλλά και στατιστικά σημαντική ($\chi^2=0,038$)!

Η σύγκριση των χορηγούμενων αντιβιοτικών σχημάτων έδειξε πως την μεγαλύτερη συσχέτιση με θετικοποίηση είχαν η μετρονιδαζόλη και οι κεφαλοσπορίνες.



Γράφημα 21

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 9.

Συζήτηση – Συμπεράσματα

Η συγκεκριμένη διπλωματική εργασία πραγματοποιήθηκε 41 ασθενείς που νοσηλεύτηκαν στη Νευροχειρουργική κλινική του ΠΓΝΙ με διάγνωση ΚΕΚ-παθήσεις νωτιαίου μυελού (ΚΕΚ ήπιου-μετρίου βαθμού, εξεργασία εγκεφάλου, ενδοεγκεφαλική αιμορραγία, υποσκληρίδιο αιμάτωμα, επισκληρίδιο αιμάτωμα, αυχενική μυελοπάθεια και βαλβιδοπάθεια). Με το πέρας της δοκιμασίας αναπνοής υδρογόνου ανευρέθηκαν 12 θετικοποιημένοι ασθενείς στο σύνολο του δείγματος.

Οι αναλογίες ως προς το φύλο και την ηλικία ήταν παραπλήσιες μεταξύ του γενικού και του θετικοποιημένου δείγματος. Το αρχικό δείγμα περιλάμβανε 12 γυναίκες και 29 άνδρες ηλικίας 17 – 85 ετών και οι θετικοποιημένοι ασθενείς αφορούσαν σε 9 άνδρες και 3 γυναίκες ηλικίας 17-71 ετών. Ακόμη, ο μέσος όρος του βάρους των ασθενών ήταν ίδιος και στις δύο ομάδες (Μ.Ο.:81kg).

Η θετικοποίηση δεν επηρέασε την έκβαση της νοσηλείας των ασθενών δεδομένου ότι από τους θετικοποιημένους ασθενείς κανένας δε χρειάστηκε να επανεισαχθεί στο νοσοκομείο. Αντιθέτως, η χορήγηση μανιτόλης και το διάστημα νοσηλείας έδειξαν να επηρεάζουν σημαντικά τη θετικοποίηση των ασθενών για το SIBO. Ένας ακόμη παράγοντας που επιδρά θετικά προς την ίδια κατεύθυνση είναι τα αυξημένα επίπεδα χοληστερίνης.

Στο σύνολο των παθήσεων που εξετάστηκαν, οι ΚΕΚ φαίνεται να επηρεάζουν περισσότερο από όλες τη θετικοποίηση των συγκεκριμένων ασθενών.

Άξιο λόγου είναι το γεγονός ότι άτομα με προηγούμενες χειρουργικές επεμβάσεις στο ενεργητικό τους θετικοποιούνται ως προς το SIBO σε μετρήσεις που γίνονται με τη δοκιμασία αναπνοής υδρογόνου!

Όσον αφορά στις αντιβιώσεις που χορηγήθηκαν στους ασθενείς που θετικοποιήθηκαν εντοπίστηκε συσχέτιση της θετικοποίησης των ασθενών με όλες τις αντιβιώσεις [κλιδαμικίνη ($r=0.01$), ημισυνθετική πενικιλίνη ($r=0.08$), κεφαλοσπορίνη ($r=0.22$), βανκομικίνη ($r=0.1$), μετρονιδαζόλη ($r=0.25$), συνδυασμός αντιβιώσεων ($r=0.06$)], με την κεφαλοσπορίνη και τη μετρονιδαζόλη να επηρεάζουν τη θετικοποίηση περισσότερο από τις υπόλοιπες. Βέβαια, λόγω του μικρού δείγματος, η συσχέτιση αυτή δεν είναι στατιστικά σημαντική.

Καταλήγοντας, θα πρέπει να σημειωθεί πως δεδομένου του μικρού δείγματος θετικοποιημένων ασθενών στην εν λόγω διπλωματική εργασία, δεν είναι εφικτή η γενίκευση των αποτελεσμάτων. Ωστόσο, θα ήταν ευχής έργο η περεταίρω διερεύνηση της συσχέτισης του SIBO με το ΚΝΣ σε μεγαλύτερο δείγμα υποκειμένων.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Bures, J., Cyraný, J., Kohoutová, D., Forstl, M., Rejchrt, S., Kvetina, J., . . . Kopacova, M. (2010, June 28). Small intestinal bacterial overgrowth syndrome. *World Journal of Gastroenterology*, pp. 2978-2990.
- Carabotti, M. S. (2015). The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems. . *Annals of Gastroenterology*, 28(2), p. 203.
- Fialho, A. F. (2016). Small Intestinal Bacterial Overgrowth Is Associated with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. . *J Gastrointestin Liver Dis*, pp. 159-165.
- Gabrielli, M. D. (2013). Diagnosis of small intestinal bacterial overgrowth in the clinical practice. . *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, pp. 30-35.
- Ghoshal, U. C. (2011, July 14). How to interpret hydrogen breath tests. *Journal of Neurogastroenterology and Motility*, pp. 312-317.
- Grace, E. S. (2013). Review article: small intestinal bacterial overgrowth—prevalence, clinical features, current and developing diagnostic tests, and treatment. . *Alimentary pharmacology & therapeutics*, pp. 674-688.
- Kennedy, P. J. (2014). Irritable bowel syndrome: a microbiome-gut-brain axis disorder. . *World J Gastroenterol*, pp. 14105-14125.
- Quigley, E. M. (2006). Small intestinal bacterial overgrowth: roles of antibiotics, prebiotics, and probiotics. . *Gastroenterology*, pp. 578-590.
- Rizzo, D. C. (2015). Nutrition and the Digestive System. In D. C. Rizzo, *Fundamentals of Anatomy and Physiology* (pp. 374-400). Boston: Cengage Learning.
- Scanlon, V., & Sanders, T. (2015). THE DIGESTIVE SYSTEM. In V. Scanlon, & T. Sanders, *Essentials of Anatomy and Physiology* (pp. 408-429). Philadelphia: F.A. Davis Company.
- Singh, V. V. (2004). Small bowel bacterial overgrowth: presentation, diagnosis, and treatment. . *Current treatment options in gastroenterology*, pp. 19-28.
- Siniewicz-Luzeńczyk, K. B.-G.-R. (2015). Small intestinal bacterial overgrowth syndrome in children. . *Prz Gastroenterol*, pp. 28-32.
- Thompson, J. R. (2016). Is irritable bowel syndrome an infectious disease? . *World journal of gastroenterology*, p. 1331.
- Wang, Y. &. (2014). The role of microbiome in central nervous system disorders. . *Brain, behavior, and immunity*, pp. 1-12.
- Waugh, A., & Grant, A. (2014). The digestive system. In A. Waugh, & A. Grant, *Ross & Wilson Anatomy and Physiology in Health and Illness* (pp. 285-336). China: Elsevier Ltd.

Zhang, Y. F. (2016). The effect of small intestinal bacterial overgrowth on minimal hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. . *Archives of medical science: AMS*, pp. 592-596.